



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101990534 A

(43) 申请公布日 2011. 03. 23

(21) 申请号 200880113945. 7

C07D 405/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 10. 31

C07D 417/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/984601 2007. 11. 01 US

61/049665 2008. 05. 01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 04. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/082140 2008. 10. 31

(87) PCT申请的公布数据

W02009/059243 EN 2009. 05. 07

(71) 申请人 UAB 研究基金会

地址 美国阿拉巴马州

(72) 发明人 M·罗 Z·杨

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 马崇德 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 233/42 (2006. 01)

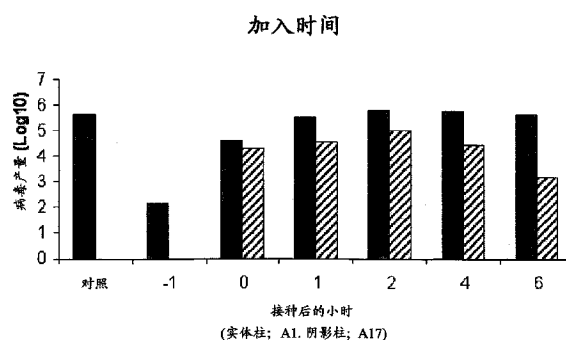
权利要求书 6 页 说明书 102 页 附图 4 页

(54) 发明名称

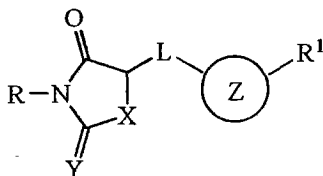
治疗和预防病毒感染

(57) 摘要

本发明描述了用于治疗或预防诸如流感的病毒感染的化合物。还描述了由这些化合物制备的组合物,以及使用所述化合物和它们的组合物治疗或预防病毒感染的方法。



1. 一种下式的化合物,或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

R 选自取代或未被取代的稠环或双环烷基环;

X 是 S 或 NH;

Y 是 O 或 S;

Z 选自取代或未被取代的五元杂芳环、六元杂芳环或苯基;

R¹ 选自取代或未被取代的芳环或杂芳环;且

L 是直接的键,或取代或未被取代的连接单元,所述连接单元具有 1 至 4 个碳原子和多达 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R 选自八氢并环戊二烯基、八氢-1H-茛基、十氢萘基、十氢-萘基和十氢-1H-苯并[7]轮烯基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R 选自双环[1.1.0]丁烷基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[3.1.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[3.2.1]辛烷基、双环[3.3.2]癸烷基和金刚烷基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R 是双环[2.2.1]庚烷基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的五元杂芳环。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 选自呋喃基、苯硫基、吡唑基、吡咯基或咪唑基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的呋喃基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的苯硫基。

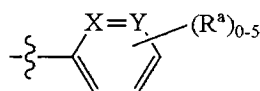
9. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的噻唑基、噁唑基或咪唑基。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的六元杂芳环。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪基或三嗪基。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的苯基。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R¹ 具有下式:



其中 X 和 Y 各自独立地选自 CH 和 N,且 Rᵃ 代表多达 5 个有机基,其中所述基是对氢的取代。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R¹ 被独立选自以下的 1 至 5 个有机基取代:卤素;取代或未被取代的卤代烷基;取代或未被取代的 C₁-C₁₂ 烷基;取代或未被取代的 C₂-C₁₂ 烯基;取代或未被取代的 C₂-C₁₂ 炔基;取代或未被取代的 C₅-C₁₀ 芳基;取代或未被取代的 C₁-C₁₂ 杂烷基;取代或未被取代的 C₁-C₁₂ 杂烯基;取代或未被取代的 C₂-C₁₂ 杂炔基;C₁-C₉ 取

代或未被取代的杂环； C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基；取代或未被取代的 C_1-C_5 烷氧基烷基；取代或未被取代的 C_2-C_5 烷氧基烯基；取代或未被取代的 C_2-C_5 烷氧基炔基；取代或未被取代的 C_1-C_5 氨基烷基；取代或未被取代的 C_2-C_5 氨基烯基；取代或未被取代的 C_2-C_5 氨基炔基；取代或未被取代的 C_1-C_5 羧基烷基；取代或未被取代的 C_2-C_5 羧基烯基；取代或未被取代的 C_2-C_5 羧基炔基；取代或未被取代的 C_1-C_5 酰氨基烷基；取代或未被取代的 C_2-C_5 酰氨基烯基；取代或未被取代的 C_2-C_5 酰氨基炔基；取代或未被取代的 C_1-C_5 氰基烷基；取代或未被取代的 C_2-C_5 氰基烯基；取代或未被取代的 C_2-C_5 氰基炔基；取代或未被取代的 C_1-C_5 硝基烷基；取代或未被取代的 C_2-C_5 硝基烯基；取代或未被取代的 C_2-C_5 硝基炔基；取代或未被取代的 C_1-C_5 磺酰基烷基；取代或未被取代的 C_2-C_5 磺酰基烯基；取代或未被取代的 C_2-C_5 磺酰基炔基；或取代或未被取代的氨基。

15. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 被独立选自以下的 1 至 5 个有机基取代：取代或未被取代的 C_1-C_4 烷基；取代或未被取代的 C_2-C_4 烯基；和取代或未被取代的 C_2-C_4 炔基； C_1-C_4 直链或支链卤代烷基；取代或未被取代的烷氧基；卤素；氰基；或硝基。

16. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 L 选自甲基、乙基、丙基或丁基。

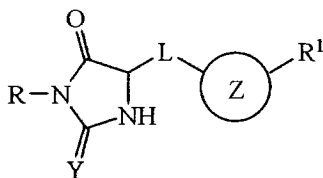
17. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 L 选自 $=CH-$ ； $=CHCH_2-$ ； $=CHCH_2CH_2-$ ；或 $=CHCH_2CH_2CH_2-$ 。

18. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 L 选自 $-NH-$ ； $=N-$ ； $-N=$ ； $-CH_2NH-$ ；或 $-NHCH_2-$ 。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 L 选自 $-C(O)-$ ； $-CH_2(O)-$ ；或 $-C(O)CH_2-$ 。

20. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 L 选自 $-NHC(O)-$ ； $-C(O)NH-$ ； $-CH_2NHC(O)-$ ； $-CH_2C(O)NH-$ ； $-NHC(O)CH_2-$ ；或 $-C(O)NHCH_2-$ 。

21. 一种以下式的化合物，或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

R 是具有 3 至 14 个碳环原子的取代或未被取代的环烷基环；

Y 是 O 或 S；

Z 选自取代或未被取代的五元杂芳环、六元杂芳环或苯基；

R^1 选自取代或未被取代的芳环或杂芳环；且

L 是直接的键，或取代或未被取代的连接单元，所述连接单元具有 1 至 4 个碳原子和多达 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。

22. 根据权利要求 21 所述的化合物，其中 R 是单环。

23. 根据权利要求 21 所述的化合物、其中 R 选自环丙基、环丁基、环戊基、环壬基、环癸基和环十一基。

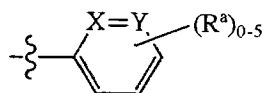
24. 根据权利要求 21 所述的化合物，其中 R 是环己基。

25. 根据权利要求 21 所述的化合物，其中 R 是环庚基。

26. 根据权利要求 21 所述的化合物，其中 R 是环辛基。

27. 根据权利要求 21 所述的化合物，其中 R 是环十二烷基。

28. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 R 是稠合环烷基环。
29. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 R 选自八氢并环戊二烯基、八氢-1H-茛基、十氢萘基、十氢-萘基和十氢-1H-苯并[7]轮烯基。
30. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 R 是双环。
31. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 R 选自双环[1.1.0]丁烷基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[3.1.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[3.2.1]辛烷基、双环[3.3.2]癸烷基和金刚烷基。
32. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 R 是双环[2.2.1]庚烷基。
33. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的五元杂芳环。
34. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的五元杂环,所述五元杂环选自呋喃基、苯硫基、吡唑基、吡咯基或咪唑基。
35. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的呋喃基。
36. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的苯硫基。
37. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的噻唑基、噁唑基或咪唑基。
38. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的六元杂环。
39. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 Z 是取代或未被取代的苯基。
40. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 R^1 具有下式:



其中 X 和 Y 各自独立地选自 CH 和 N,且 R^a 代表多达 5 个有机基,其中所述基是对氢的取代。

41. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 R^1 被独立选自以下的 1 至 5 个有机基取代:卤素;取代或未被取代的卤代烷基;取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基;取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 烯基;取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 炔基;取代或未被取代的 C_5 - C_{10} 芳基;取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 杂烷基;取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 杂烯基;取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 杂炔基; C_1 - C_9 取代或未被取代的杂环; C_1 - C_{11} 取代或未被取代的杂芳基;取代或未被取代的 C_1 - C_5 烷氧基烷基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 烷氧基烯基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 烷氧基炔基;取代或未被取代的 C_1 - C_5 氨基烷基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 氨基烯基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 氨基炔基;取代或未被取代的 C_1 - C_5 羧基烷基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 羧基烯基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 羧基炔基;取代或未被取代的 C_1 - C_5 酰氨基烷基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 酰氨基烯基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 酰氨基炔基;取代或未被取代的 C_1 - C_5 氰基烷基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 氰基烯基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 氰基炔基;取代或未被取代的 C_1 - C_5 硝基烷基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 硝基烯基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 硝基炔基;取代或未被取代的 C_1 - C_5 磺酰基烷基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 磺酰基烯基;取代或未被取代的 C_2 - C_5 磺酰基炔基;或取代或未被取代的氨基。

42. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 R^1 被独立选自以下的 1 至 5 个有机基取代:取代或未被取代的 C_1 - C_4 烷基;取代或未被取代的 C_2 - C_4 烯基;和取代或未被取代的 C_2 - C_4 炔基; C_1 - C_4 直链或支链卤代烷基;取代或未被取代的烷氧基;卤素;氰基;或硝基。

43. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 L 选自甲基、乙基、丙基或丁基。
44. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 L 选自 $=CH-$; $=CHCH_2-$; $=CHCH_2CH_2-$;或 $=CHCH_2CH_2CH_2-$ 。
45. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 L 选自 $-NH-$; $=N-$; $-N=$; $-CH_2NH-$;或 $-NHCH_2-$ 。
46. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 L 选自 $-C(O)-$; $-CH_2(O)-$;或 $-C(O)CH_2-$ 。
47. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中 L 选自 $-NHC(O)-$; $-C(O)NH-$; $-CH_2NHC(O)-$; $-CH_2C(O)NH-$; $-NHC(O)CH_2-$;或 $-C(O)NHCH_2-$ 。
48. 根据权利要求 1 至 47 中任一项所述的化合物,其中所述化合物是包括阴离子的盐,所述阴离子选自氯化物、溴化物、碘化物、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、马来酸根、琥珀酸根、酒石酸根、富马酸根和柠檬酸根。
49. 根据权利要求 1 至 47 中任一项所述的化合物,其中所述化合物是包括阳离子的盐,所述阳离子选自钠、锂、钾、钙、镁和铋。
50. 一种组合物,包括权利要求 1 至 47 中任一项所述的一种或多种化合物和一种药学上可接受的载体。
51. 根据权利要求 1 至 47 中任一项所述的化合物或组合物,作为药物使用。
52. 权利要求 1 至 47 中任一项所述的化合物或组合物用于制备药物的用途。
53. 根据权利要求 52 所述的用途,用于制备治疗 A 型流感病毒的药物。
54. 根据权利要求 52 所述的用途,用于制备治疗 B 型流感病毒的药物。
55. 一种治疗或预防受治疗者的病毒感染的方法,所述方法包括向所述受治疗者施用有效量的权利要求 1 至 47 所述的化合物或组合物中一种或多种。
56. 根据权利要求 55 所述的方法,还包括:施用第二化合物或组合物,其中所述第二化合物或组合物是抗病毒化合物。
57. 根据权利要求 56 所述的方法,其中所述第二化合物或组合物是核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂、DNA 聚合酶抑制剂、激酶抑制剂、酶抑制剂、进入抑制剂、装配抑制剂、成熟抑制剂、M2 抑制剂或神经氨酸酶抑制剂。
58. 根据权利要求 57 所述的方法,其中所述第二化合物或组合物是金刚烷胺、金刚烷乙胺、奥塞米韦、扎那米韦、培拉米韦、雷特格韦、马拉维若、恩夫韦地、贝韦立马、VIVECON®、阿巴卡韦、齐多夫定、恩曲他滨、拉米夫定、去羟肌苷、富马酸替诺福韦酯、COMBIVIR® (齐多夫定 + 拉米夫定)、EPZICOM® (阿巴卡韦 + 拉米夫定)、TRIZIVIR® (阿巴卡韦 + 齐多夫定 + 拉米夫定)、TRUVADA® (富马酸替诺福韦酯 + 恩曲他滨)、司他夫定、racivir、氨多索韦、阿立他滨、艾夫他滨、 α -epibromide、阿地白介素、HIV-I 免疫原、BAY 50-4798、IR103、依曲韦林、地拉韦啉、依法韦仑、奈韦拉平、rilpivirine、安泼那韦、替拉那韦、茆地那韦、沙奎那韦、洛匹那韦 / 利托那韦、福沙那韦、利托那韦、地瑞纳韦、阿扎那韦、那非那韦、恩夫韦地、马拉韦罗、vicriviroc、PRO140、TNX-355、雷特格韦、elvitegravir、贝韦立马或羟基脲。
59. 一种抑制病毒进入细胞的方法,所述方法包括向所述细胞施用有效量的权利要求 1 至 47 所述的化合物或组合物中的一种或多种。

60. 根据权利要求 59 所述的方法,还包括施用第二化合物或组合物,其中所述第二化合物或组合物是抗病毒化合物。

61. 根据权利要求 60 所述的方法,其中所述第二化合物或组合物是核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂、DNA 聚合酶抑制剂、激酶抑制剂、酶抑制剂、进入抑制剂、装配抑制剂、成熟抑制剂、M2 抑制剂或神经氨酸酶抑制剂。

62. 根据权利要求 61 所述的方法,其中所述第二化合物或组合物是金刚烷胺、金刚烷乙胺、奥司他韦、扎那米韦、培拉米韦、雷特格韦、马拉维若、恩夫韦地、贝韦立马、VIVECON®、阿巴卡韦、齐多夫定、恩曲他滨、拉米夫定、去羟肌苷、富马酸替诺福韦酯、COMBIVIR® (齐多夫定 + 拉米夫定)、EPZICOM® (阿巴卡韦 + 拉米夫定)、TRIZIVIR® (阿巴卡韦 + 齐多夫定 + 拉米夫定)、TRUVADA® (富马酸替诺福韦酯 + 恩曲他滨)、司他夫定、racivir、氨多索韦、阿立他滨、艾夫他滨、 α -epibromide、阿地白介素、HIV-I 免疫原、BAY 50-4798、IR103、依曲韦林、地拉韦啉、依法韦仑、奈韦拉平、rilpivirine、安泼那韦、替拉那韦、茆地那韦、沙奎那韦、洛匹那韦 / 利托那韦、福沙那韦、利托那韦、地瑞纳韦、阿扎那韦、那非那韦、恩夫韦地、马拉韦罗、vicriviroc、PRO140、TNX-355、雷特格韦、elvitegravir、贝韦立马或羟基脲。

63. 一种抑制病毒介导的膜融合的方法,所述方法包括向所述细胞施用有效量的权利要求 1 至 47 所述的化合物或组合物中的一种或多种。

64. 根据权利要求 63 所述的方法,还包括:施用第二化合物或组合物,其中所述第二化合物或组合物是抗病毒化合物。

65. 根据权利要求 64 所述的方法,其中所述第二化合物或组合物是核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂、DNA 聚合酶抑制剂、激酶抑制剂、酶抑制剂、进入抑制剂、装配抑制剂、成熟抑制剂、M2 抑制剂或神经氨酸酶抑制剂。

66. 根据权利要求 65 所述的方法,其中所述第二化合物或组合物是金刚烷胺、金刚烷乙胺、奥司他韦、扎那米韦、培拉米韦、雷特格韦、马拉维若、恩夫韦地、贝韦立马、VIVECON®、阿巴卡韦、齐多夫定、恩曲他滨、拉米夫定、去羟肌苷、富马酸替诺福韦酯、COMBIVIR® (齐多夫定 + 拉米夫定)、EPZICOM® (阿巴卡韦 + 拉米夫定)、TRIZIVIR® (阿巴卡韦 + 齐多夫定 + 拉米夫定)、TRUVADA® (富马酸替诺福韦酯 + 恩曲他滨)、司他夫定、racivir、氨多索韦、阿立他滨、艾夫他滨、 α -epibromide、阿地白介素、HIV-I 免疫原、BAY 50-4798、IR103、依曲韦林、地拉韦啉、依法韦仑、奈韦拉平、rilpivirine、安泼那韦、替拉那韦、茆地那韦、沙奎那韦、洛匹那韦 / 利托那韦、福沙那韦、利托那韦、地瑞纳韦、阿扎那韦、那非那韦、恩夫韦地、马拉韦罗、vicriviroc、PRO140、TNX-355、雷特格韦、elvitegravir、贝韦立马或羟基脲。

67. 一种使病毒融合蛋白去稳定的方法,所述方法包括向病毒感染的细胞施用有效量的权利要求 1 至 47 所述的化合物或组合物中的一种或多种。

68. 根据权利要求 67 所述的方法,还包括:施用第二化合物或组合物,其中所述第二化合物或组合物是抗病毒化合物。

69. 根据权利要求 68 所述的方法,其中所述第二化合物或组合物是核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂、DNA 聚合酶抑制剂、激酶抑制剂、酶抑制剂、进入抑制剂、装配抑制剂、成熟抑制剂、M2 抑制剂或

神经氨酸酶抑制剂。

70. 根据权利要求 69 所述的方法,其中所述第二化合物或组合物是金刚烷胺、金刚烷乙胺、奥司他韦、扎那米韦、培拉米韦、雷特格韦、马拉维若、恩夫韦地、贝韦立马、VIVECON®、阿巴卡韦、齐多夫定、恩曲他滨、拉米夫定、去羟肌苷、富马酸替诺福韦酯、COMBIVIR®(齐多夫定+拉米夫定)、EPZICOM®(阿巴卡韦+拉米夫定)、TRIZIVIR®(阿巴卡韦+齐多夫定+拉米夫定)、TRUVADA®(富马酸替诺福韦酯+恩曲他滨)、司他夫定、racivir、氨多索韦、阿立他滨、艾夫他滨、 α -epibromide、阿地白介素、HIV-I 免疫原、BAY 50-4798、IR103、依曲韦林、地拉韦啉、依法韦仑、奈韦拉平、rilpivirine、安泼那韦、替拉那韦、茆地那韦、沙奎那韦、洛匹那韦/利托那韦、福沙那韦、利托那韦、地瑞纳韦、阿扎那韦、那非那韦、恩夫韦地、马拉韦罗、vicriviroc、PRO140、TNX-355、雷特格韦、elvitegravir、贝韦立马或羟基脲。

71. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述病毒感染是 A 型流感病毒感染。

72. 根据权利要求 59 所述的方法,其中所述细胞被 A 型流感病毒感染。

73. 根据权利要求 63 所述的方法,其中所述细胞被 A 型流感病毒感染。

74. 根据权利要求 67 所述的方法,其中所述细胞被 A 型流感病毒感染。

75. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述病毒感染是 B 型流感病毒感染。

76. 根据权利要求 59 所述的方法,其中所述细胞被 B 型流感病毒感染。

77. 根据权利要求 63 所述的方法,其中所述细胞被 B 型流感病毒感染。

78. 根据权利要求 67 所述的方法,其中所述细胞被 B 型流感病毒感染。

治疗和预防病毒感染

[0001] 现有申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2007 年 11 月 1 日提交的美国临时申请号 60/984,601, 和 2008 年 5 月 1 日提交的美国临时申请号 61/049,665 的优先权, 它们两者通过引用其整体在此并入。

[0003] 对联联邦政府资助研究的声明

[0004] 本发明是在由美国国家卫生研究院授予的基金号 5U54AI057157-04 下由政府支持完成。美国政府具有本发明的某些权利。

[0005] 背景

[0006] 流感病毒通常感染哺乳动物的上呼吸器官道, 哺乳动物包括人类、猪、马、水貂、海豹和鲸。流感病毒在鸟类中也有胃肠向性。季节性流感一般发生在 1 月后, 并且通常会感染普通人群的 10-20%。流感病毒是 RNA 病毒的正黏病毒科家族的成员。这类病毒通常被称为包膜病毒。流感病毒的三种类型是 A 型、B 型和 C 型。大多数动物物种可感染上 A 型流感。B 型流感和 C 型流感曾被认为只感染人类, 但研究人员最近发现海豹可感染上 B 型流感。

[0007] 众所周知, 随着季节变化, 流感病毒可以发生突变, 形成新的菌株。人群中新的菌株通常由其他动物物种 (例如鸟类) 发展。由于人类和禽流感病毒有很大不同, 鸟类向动物的病毒传播被认为通过中间动物 (例如猪) 进行。但是, 鸟类向人类的传播偶尔可能发生。

[0008] 任何受治疗者都容易受到流感病毒感染 (甚至健康的受治疗者), 且流感的严重问题可能发生在任何年龄段。尽管染上流感的大多数受治疗者在几天至不到 2 个星期内恢复, 但有些受治疗者可能发展为并发症 (如肺炎、支气管炎和鼻窦炎, 以及耳部感染) 或经历慢性健康问题的恶化, 诸如哮喘或充血性心力衰竭。这种并发症及慢性健康问题的恶化可能导致受感染的受治疗者的死亡。例如, 1918-1919 年, 声名狼藉的流感流行, 在全世界杀死了大约 20-40 万人。此外, 在非流行病年代, 美国每年平均约有 36,000 人死于流感, 且超过 20 万人因为流感而住院。由于流感是由病毒引起的, 抗生素 (如青霉素) 不能治疗感染。当前预防流感的方法是每年在流感季节前注射流感疫苗。

[0009] A 型流感病毒颗粒或病毒体的直径是 80-120 纳米。对病毒来说不寻常的是, A 型流感病毒基因组不是单段核酸; 替代地, 它包含有 8 段分段的负义 RNA (总计 1.35 万个碱基), 其编码 10 种蛋白质 (HA (血凝素)、NA (神经氨酸酶)、NP (核蛋白)、M1、M2、NS1、PA、PB1、PB1-F2、PB2)。血凝素和神经氨酸酶是病毒颗粒表面已发现的两种大型糖蛋白。神经氨酸酶是一种涉及通过切割与成熟病毒颗粒链接的糖, 从感染细胞释放子代病毒的酶。相比之下, 血凝素是一种介导病毒对靶细胞的结合和病毒基因组进入靶细胞的凝集素。由于病毒必须结合到靶细胞上, 抑制病毒的结合可防止感染。

[0010] 一种病毒 (例如流感) 超越宿主细胞的复制基本结构并影响病毒复制的能力起始于某些受体的病毒对宿主细胞的细胞膜的识别。这个过程可由病毒体上的一种表面蛋白或多种表面蛋白, 例如流感病毒的血凝素 (HA) 介导。一旦 HA 在膜结合的核糖体上合成, 其多肽链最终切割为 328 个氨基酸和 221 个氨基酸的两条链, 被称为 HA₁ 和 HA₂, 并可通过二硫

键结合起来。三个 HA 单体（每个含有一个 HA₁ 和 HA₂）可三聚，并可被运送到质膜，其中 HA₂ 尾部将单体固定于膜上，且单体的大部分凸出在膜外。据认为，HA₂ 的 N- 末端的大约 20 个残基与病毒颗粒渗透宿主细胞的机制相关。这一 N- 末端的部分被称为融合肽。

[0011] 流感病毒通过血凝素结合于上皮细胞表面的唾液酸糖 (sialic acidsugar) 上。唾液酸的主要类型是 N- 乙酰神经氨酸 (Neu5Ac)。唾液酸的两种类型 Neu5Ac α (2,3)-Gal 和 Neu5Ac α (2,6)-Gal 对细胞的病毒感染是重要的，它们两者都可被认为是流感病毒的受体。一旦病毒识别唾液酸，则细胞融合是完成流感基因组向靶细胞转移所必需的。

[0012] 细胞通过内吞作用导入病毒。在酸性内体中，一部分血凝素蛋白将病毒包膜与液泡膜融合，从而将病毒 RNA (vRNA) 分子、辅助蛋白质和 RNA 依赖性 RNA 转录酶释放到胞质中。

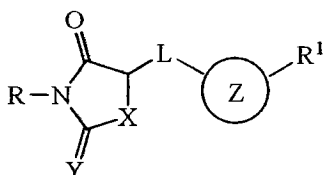
[0013] HA 在病毒感染期间起至少两种重要作用。第一，HA 结合到细胞，以及第二，HA 起着膜融合剂的作用。HA 蛋白能与靶细胞表面的糖基化受体分子的唾液酸残基结合。结合后，该病毒就可以通过内吞作用进入细胞。通过 X 射线晶体学方法显示，唾液酸结合位点位于 jelly roll 基序内中的 HA 亚单元的尖端。

[0014] 概述

[0015] 描述了用于治疗 and / 或预防病毒感染，诸如例如 A 型流感、B 型流感以及例如 HIV 的其他病毒的化合物，以及制备和使用这些化合物的方法。还描述了有效地作为针对流感和其他病毒感染的治疗方法的组合物，例如有效地作为针对流感病毒感染接种受治疗者的方法的组合物。还描述了治疗流感和其他病毒感染的方法以及抑制由流感病毒和其他病毒体的血凝素介导的融合的方法。

[0016] 用于治疗 and / 或预防病毒性病症的一类化合物包括下式的化合物：

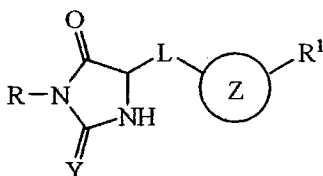
[0017]



[0018] ，并包括其药学上可接受的盐及前体药物。在这类化合物中，R 选自取代或未被取代的融合或双环烷基环；X 是 S 或 NH；Y 是 O 或 S；Z 选自取代或未被取代的五元杂芳环、六元杂芳环或苯基；R¹ 选自取代或未被取代的芳环或杂芳环；且 L 是直接的键或取代或未被取代的连接单元，所述连接单元具有 1 至 4 个碳原子和多达 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。

[0019] 用于治疗 and / 或预防病毒性病症的另一类化合物包括下式的化合物：

[0020]



[0021] 并包括其药学上可接受的盐及前体药物。在这类化合物中，R 是取代或未被取代的具有 3 至 14 个碳环原子的环烷基环；Y 是 O 或 S；Z 选自取代或未被替代的五元杂芳环、六元杂芳环或苯基；R¹ 选自取代或未被替代的芳环或杂芳环；且 L 是直接的键或取代或未被取代的连接单元，所述连接单元具有 1 至 4 个碳原子和多达 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。

[0022] 本文进一步描述了治疗或预防受治疗者的病毒感染的方法。这些方法包括向受治疗者施用有效量的本文描述的化合物或组合物中的一种或多种。

[0023] 本文还描述了抑制病毒进入细胞的方法。这些方法包括向细胞施用有效量的本文描述的化合物或组合物中的一种或多种。

[0024] 本文还描述了抑制病毒介导的膜融合的方法。这些方法包括向细胞施用有效量的本文描述的化合物或组合物中的一种或多种。

[0025] 本文还描述了使病毒融合蛋白去稳定的方法。这些方法包括向病毒感染的细胞施用有效量的本文描述的化合物或组合物中的一种或多种。

[0026] 附图简述

[0027] 图 1 描述了感染后在不同时间将抑制剂 A1 加入 MDCK 细胞时,产量降低测定的结果。

[0028] 图 2 是接种了 A/Udorn/72, H3N2 型病毒接种体 (250pfu), 并采用不同量的抑制剂 A1 处理的板的照片。

[0029] 图 3 描述了在不同 pH 值下,抑制剂 A1 对病毒 A/Udorn/72 生长的结果。

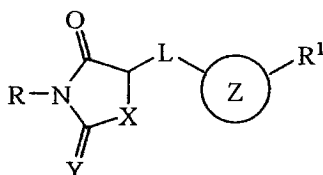
[0030] 图 4 显示了在 pH 7.0 和 pH 5.0 时, A1 对 HA 的去稳定效应。

[0031] 详述

[0032] 公开了用于治疗 and / 或预防病毒感染,诸如例如 A 型流感、B 型流感以及例如 HIV 的其他病毒的化合物、组合物和方法,以及制备和使用这些化合物的方法。这些化合物阻断涉及病毒感染的血凝素结合和 / 或融合过程。进一步描述了有效地作为针对流感病毒感染的治疗的组合物,例如有效地作为针对流感病毒感染接种受治疗者的方法的组合物。

[0033] 本文描述的化合物具有下式:

[0034]



[0035] 或其药学上可接受的盐或前体药物,其中 R 选自取代或未被替代的具有 3 至 14 个碳环原子的环烷基;

[0036] X 是 S 或 NH;

[0037] Y 是 O 或 S;

[0038] Z 选自:

[0039] i) 取代或未被取代的五元杂芳环;

[0040] ii) 取代或未被取代的六元杂芳环;或

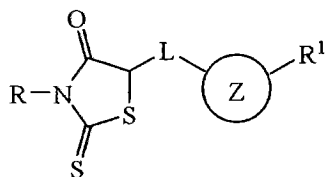
[0041] iii) 取代或未被取代的苯基;

[0042] R¹ 选自取代或未被取代的芳环或杂芳环;且

[0043] L 是直接的键,或取代或未被取代的连接单元,所述连接单元具有 1 至 4 个碳原子和多达 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。

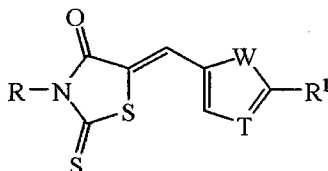
[0044] 本文描述的一类化合物涉及具有下式的 3-N-环烷基-5-取代-2-硫代噻唑烷-4-酮:

[0045]



[0046] 本文描述的此类化合物的第一方面涉及为具有下式的五元环杂芳环的 Z 环：

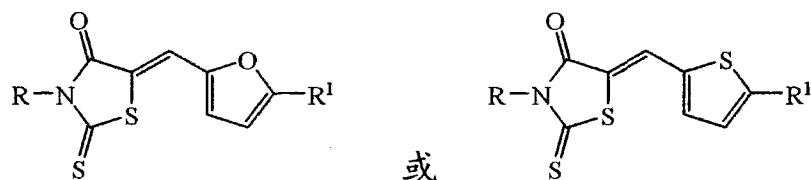
[0047]



[0048] 其中 W 是 O、S 或 NH；T 是 CH 或 N。

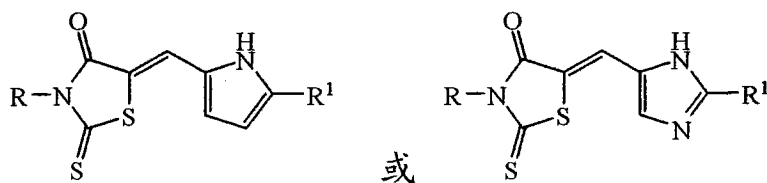
[0049] 这方面的一种重复方案涉及 Z 环包括选自 O 或 S 的单一杂原子，所述化合物具有下式：

[0050]



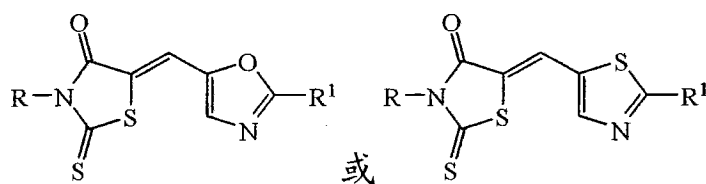
[0051] 本文描述的化合物的这方面的另一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0052]



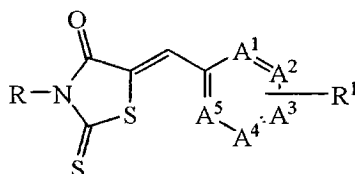
[0053] 本文描述的化合物的这方面的又进一步的重复方案涉及具有下式的化合物：

[0054]



[0055] 该类的另一方面涉及为具有下式的六元杂芳环的 Z 环：

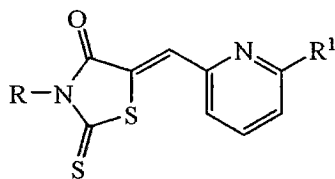
[0056]



[0057] 其中 A¹、A²、A³、A⁴ 和 A⁵ 各自独立地是 CH 或 N，以致 A¹、A²、A³、A⁴ 和 A⁵ 中至少一个是 N。

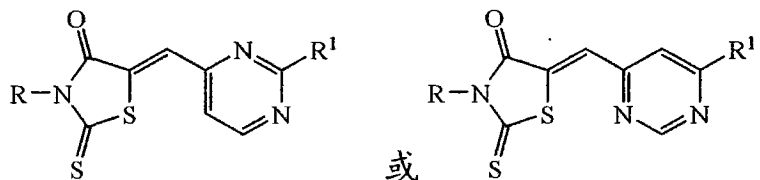
[0058] 这方面的一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0059]



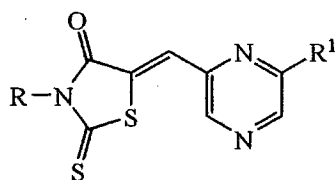
[0060] 这方面的另一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0061]



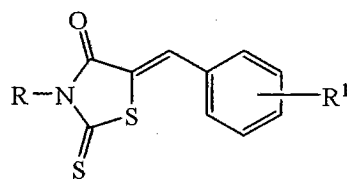
[0062] 这方面的进一步的重复方案涉及具有下式的化合物：

[0063]



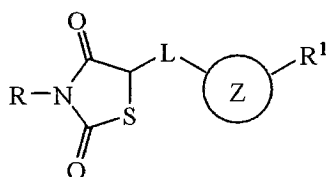
[0064] 该类的进一步的方面涉及为具有下式的苯环的 Z 环：

[0065]



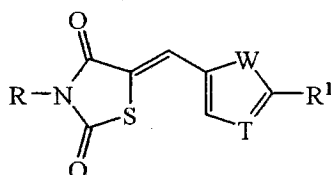
[0066] 本文描述的另一类化合物涉及具有下式的 3-N-环烷基-5-取代-硫代噻唑烷-2,4-二酮：

[0067]



[0068] 本文描述的这类化合物的第一方面涉及为具有下式的五元环杂芳环的 Z 环：

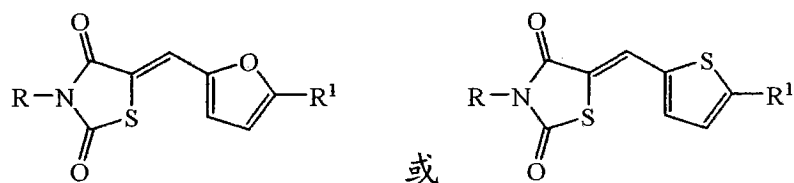
[0069]



[0070] 其中 W 是 O、S 或 NH；T 是 CH 或 N。

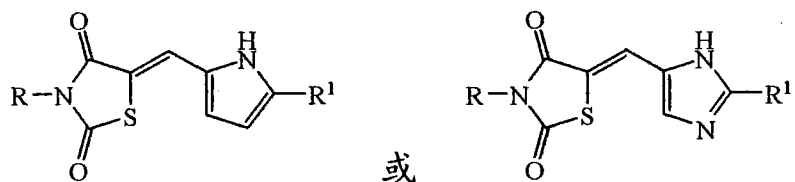
[0071] 这方面的一种重复方案涉及 Z 环包括选自 O 或 S 的单一杂原子，所述化合物具有下式：

[0072]



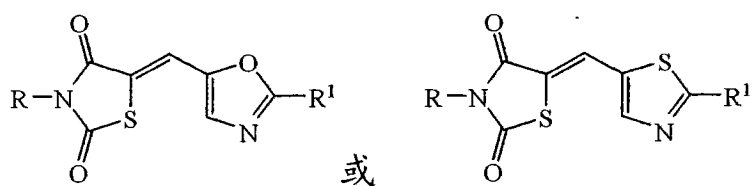
[0073] 本文描述的化合物的这方面的另一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0074]



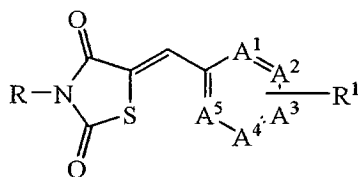
[0075] 本文描述的化合物的这方面的又进一步的重复方案涉及具有下式的化合物：

[0076]



[0077] 该类的另一方面涉及为具有下式的六元环杂芳环的 Z 环：

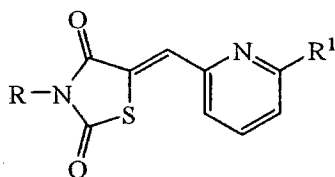
[0078]



[0079] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 各自独立地是 CH 或 N, 以致 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中至少一个是 N。

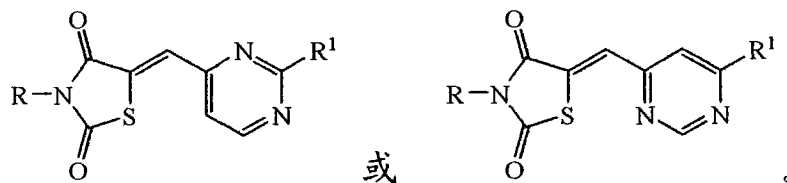
[0080] 这方面的一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0081]



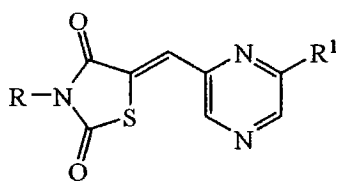
[0082] 这方面的另一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0083]



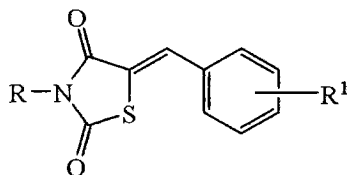
[0084] 这方面的进一步的重复方案涉及具有下式的化合物：

[0085]



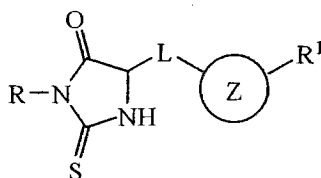
[0086] 该类的进一步的方面涉及为具有下式的苯环的 Z 环：

[0087]



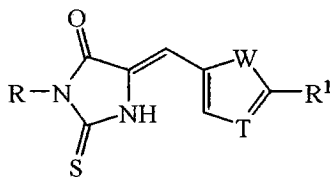
[0088] 本文描述的另一类的化合物涉及具有下式的 3-N-环烷基-5-取代-2-硫代咪唑烷-4-酮：

[0089]



[0090] 本文描述的这类化合物的第一方面涉及为具有下式的五元环杂芳环的 Z 环：

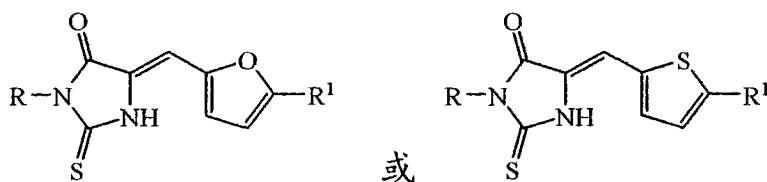
[0091]



[0092] 其中 W 是 O、S 或 NH；T 是 CH 或 N。

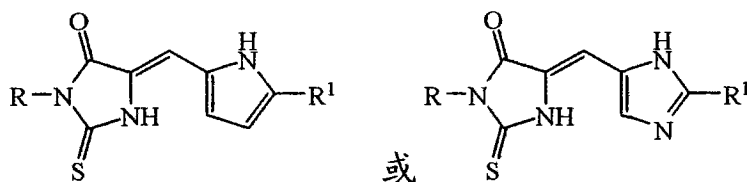
[0093] 这方面的一种重复方案涉及 Z 环包括选自 O 或 S 的单一杂原子，所述化合物具有下式：

[0094]



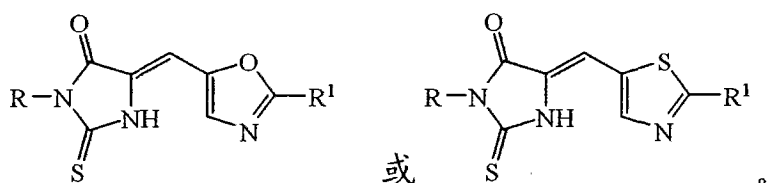
[0095] 本文描述的化合物的这方面的另一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0096]



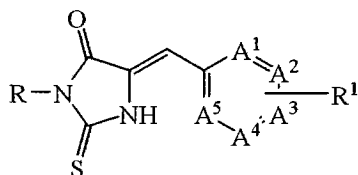
[0097] 本文描述化合物的这方面的又进一步的重复方案涉及具有下式的化合物：

[0098]



[0099] 该类的另一方面涉及为具有下式的六元环杂芳环的 Z 环：

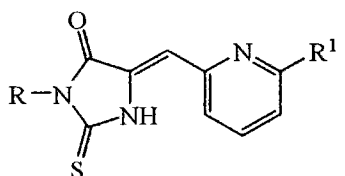
[0100]



[0101] 其中 A¹、A²、A³、A⁴ 和 A⁵ 各自独立地是 CH 或 N, 以致 A¹、A²、A³、A⁴ 和 A⁵ 中至少一个是 N。

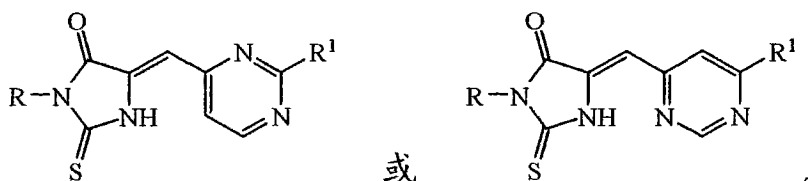
[0102] 这方面的一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0103]



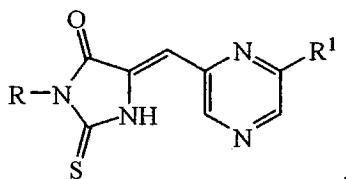
[0104] 这方面的另一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0105]



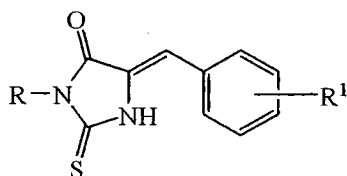
[0106] 这方面的进一步的重复方案涉及具有下式的化合物：

[0107]



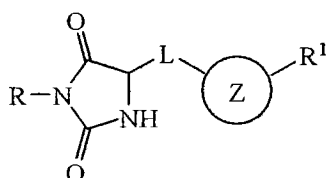
[0108] 该类的进一步的方面涉及为具有下式的苯环的 Z：

[0109]



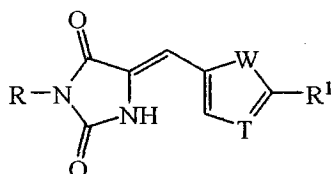
[0110] 本文描述的又一类化合物涉及具有下式的 3-N-环烷基-5-取代-咪唑烷-2,4-二酮：

[0111]



[0112] 本文描述的此类化合物的第一方面涉及为具有下式的五元环杂芳环的 Z 环：

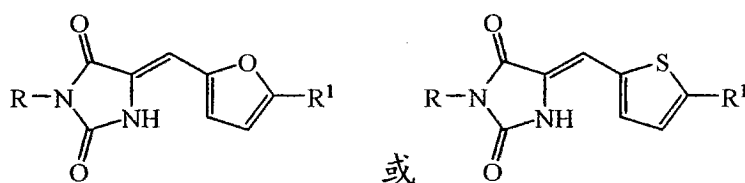
[0113]



[0114] 其中 W 是 O、S 或 NH；T 是 CH 或 N。

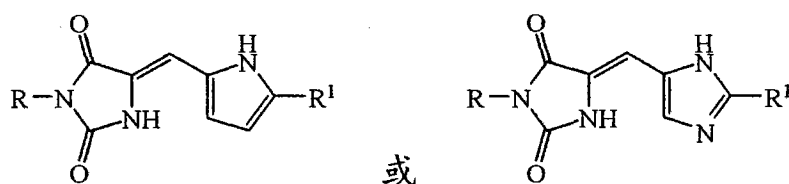
[0115] 这方面的一种重复方案涉及 Z 环包括选自 O 或 S 的单一杂原子，所述化合物具有下式：

[0116]



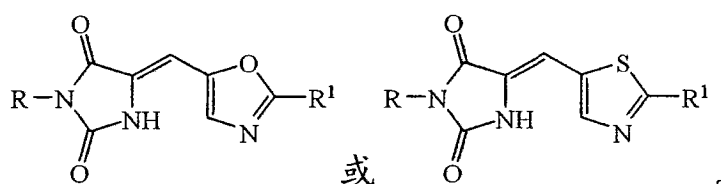
[0117] 本文描述的化合物的这方面的另一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0118]



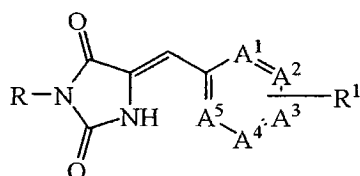
[0119] 本文描述的化合物的这方面的又进一步的重复方案涉及具有下式的化合物：

[0120]



[0121] 该类的另一方面涉及为具有下式的六元环杂芳环的 Z 环：

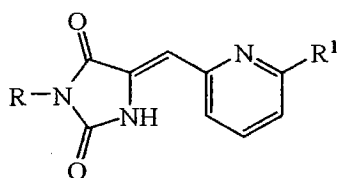
[0122]



[0123] 其中 A¹、A²、A³、A⁴ 和 A⁵ 各自独立地是 CH 或 N，以致 A¹、A²、A³、A⁴ 和 A⁵ 中至少一个是 N。

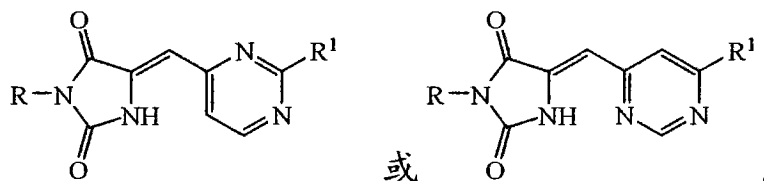
[0124] 这方面的一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0125]



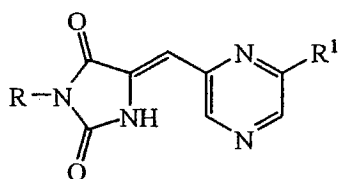
[0126] 这方面的另一种重复方案涉及具有下式的化合物：

[0127]



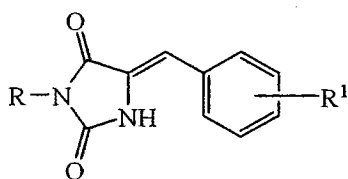
[0128] 这方面的又进一步的重复方案涉及具有下式的化合物：

[0129]



[0130] 此类的进一步的方面涉及为具有下式的苯环的 Z 环：

[0131]

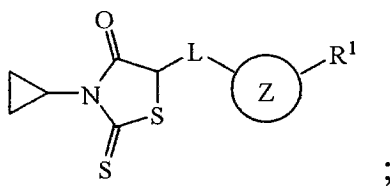


[0132] R 单元

[0133] 本文描述的化合物所用的 R 单元包括取代或未被取代的具有 3 至 14 个碳环原子的环烷基环。R 单元的实例包括含有 3 至 5 个碳原子的环：环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄) 和环戊基 (C₅)。本文描述的化合物包括具有下式的这些环：

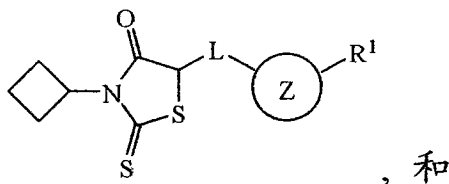
[0134] i)

[0135]



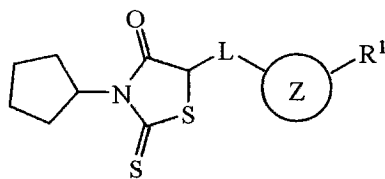
[0136] ii)

[0137]



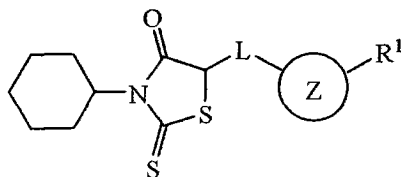
[0138] iii)

[0139]



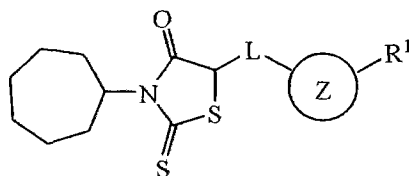
[0140] 另一实例包括其中 R 是环己基 (C₆) 环的化合物, 例如, 其中本文描述的化合物具有下式:

[0141]



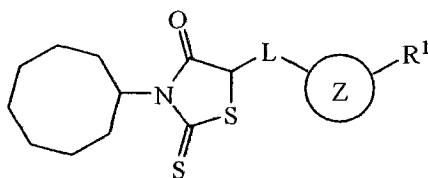
[0142] 进一步的实例涉及其中 R 是环庚基 (C₇) 环的化合物, 例如, 其中本文描述的化合物具有下式:

[0143]



[0144] 又一实例涉及其中 R 是环辛基 (C₈) 环的化合物, 例如, 其中本文描述的化合物具有下式:

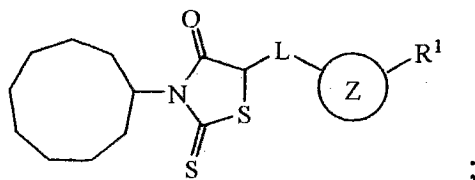
[0145]



[0146] R 的又进一步的实例涉及包括 9 至 11 个碳原子的环, 例如, 环壬基 (C₉)、环癸基 (C₁₀) 和环十一基 (C₁₁) 和。包括这些环的本文描述的化合物的实例具有下式:

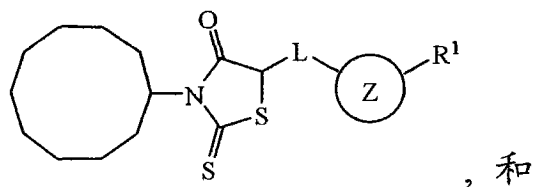
[0147] i)

[0148]



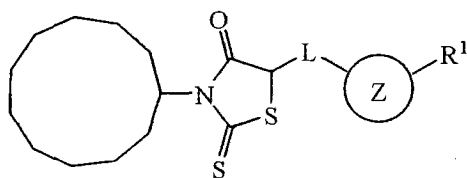
[0149] ii)

[0150]



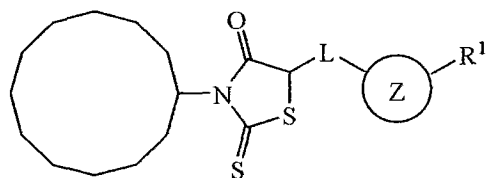
[0151] iii)

[0152]



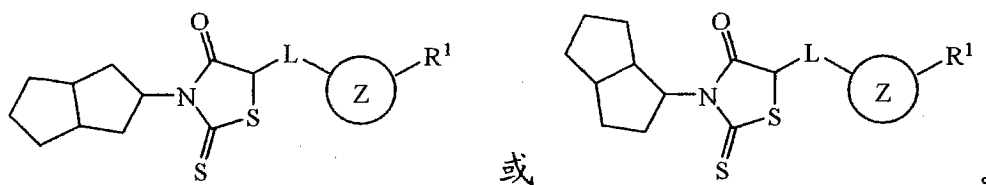
[0153] 进一步的实例涉及其中 R 是环十二烷基 (C_{12}) 环的化合物, 例如, 其中具有该环的本文描述的化合物具有下式:

[0154]



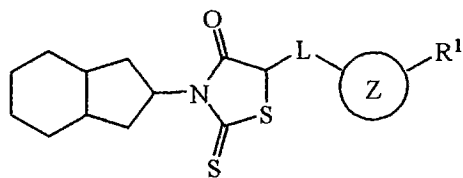
[0155] R 单元的另一方面涉及稠环 R 单元。稠合 R 单元的非限制性实例包括八氢并环戊二烯基、八氢 -1H- 茚基、十氢萘基、十氢 - 萘基和十氢 -1H- 苯并 [7] 轮烯基。本文描述的化合物的一个实例包括八氢并环戊二烯基 (C_8) 稠环 R 单元具有下式:

[0156]



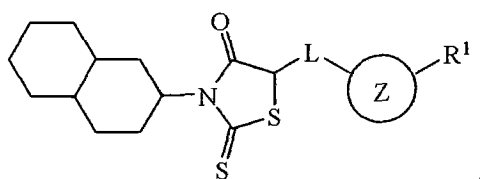
[0157] 另一实例包括十氢 -1H- 茚基 (C_9) R 单元, 它的一个实例具有下式:

[0158]



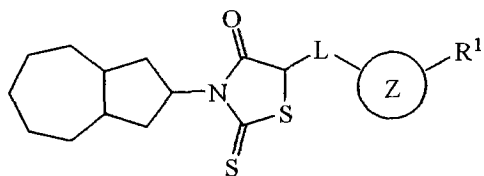
[0159] 进一步的实例包括十氢萘基 (C_{10}) R 单元, 它的一个实例具有下式:

[0160]



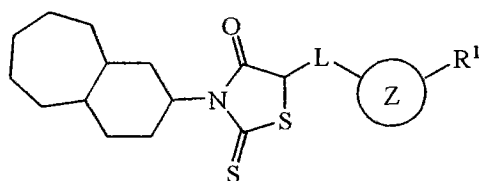
[0161] 又进一步的实例包括十氢萘基 (C_{10})R 单元, 它的一个实例具有下式:

[0162]



[0163] 再进一步的实例包括十氢-1H-苯并[7]轮烯基 (C_{11})R 单元, 它的一个实例具有下式:

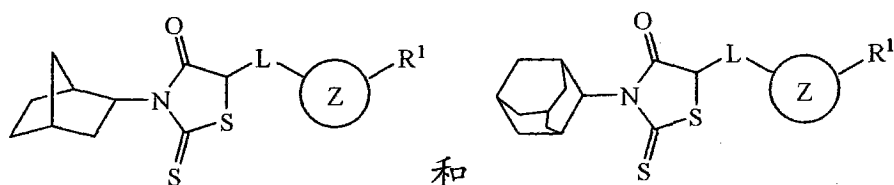
[0164]



[0165] R 单元的进一步的方面涉及双环 R 单元。双环 R 单元的非限制性实例包括双环 [1.1.0] 丁烷基、双环 [1.1.1] 戊烷基、双环 [2.1.1] 己烷基、双环 [2.2.1] 庚烷基、双环 [3.1.1] 庚烷基、双环 [2.2.2] 辛烷基、双环 [3.2.1] 辛烷基、双环 [3.3.2] 癸烷基和金刚烷基。

[0166] 以下是这方面的非限制性实例:

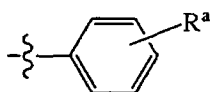
[0167]



[0168] R^1 单元

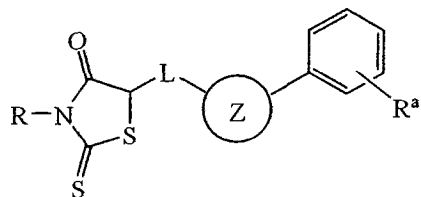
[0169] R^1 单元是可具有环氢原子中的 1 至 5 个被有机基取代的芳环或杂芳环, R^1 的实例涉及具有下式的苯基或取代苯基:

[0170]



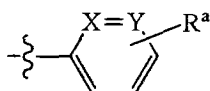
[0171] 其中 R^a 代表对环氢原子的 1 至 5 个 (例如, 多达 5 个) 取代。包括 R^1 的取代苯环的本文描述的化合物具有下式:

[0172]



[0173] R^1 的进一步的实例涉及具有下式的杂芳环单元:

[0174]



[0175] 其中 X 和 Y 各自独立地选自：

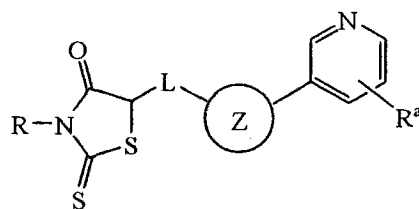
[0176] i) -CH- ;或

[0177] ii) -N- ;且

[0178] R^a 代表对环氢原子的 1 至 5 个（例如，多达 5 个）取代。

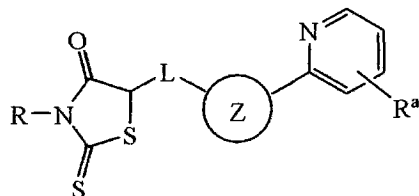
[0179] 第一个实例涉及具有下式的本文描述的化合物：

[0180]



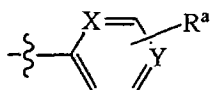
[0181] 另一实例涉及具有下式的本文描述的化合物：

[0182]



[0183] R^1 的进一步的实例涉及具有下式的杂芳环单元：

[0184]



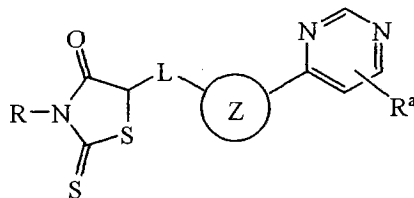
[0185] 其中 X 选自：

[0186] i) -CH- ;或

[0187] ii) -N- ;

[0188] Y 是 -N-, 且 R^a 代表对环氢原子的 1 至 4 个（例如，多达 4 个）取代。一个实例包括具有下式的化合物：

[0189]



[0190] 为了描述合成策略的可选方案的严格非限制性目的，可将本文描述的化合物组成几类，所述合成策略用于制备属于本公开的范围的、本文没有明确示例的化合物的亚类。这种思维组织来分类并不牵涉关于本文描述的任何化合物或组合物的生物功效有所增加或减少的任何事物。

[0191] R^1 单元可被 1 至 5 个 R^a 单元取代，其中每个 R^a 单元独立地选自

- [0192] i) C_1-C_{12} 取代或未被取代的直链、支链或环状的烷基；
- [0193] ii) C_2-C_{12} 取代或未被取代的直链、支链或环状的烯基；
- [0194] iii) C_2-C_{12} 取代或未被取代的直链或支链炔基；
- [0195] iv) C_5-C_{10} 取代或未被取代的芳基；
- [0196] v) C_1-C_9 取代或未被取代的杂环；
- [0197] vi) C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基；
- [0198] vii) $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_yOR^3$ ；
- [0199] a) 其中 R 选自：
- [0200] b) $-H$ ；
- [0201] c) C_1-C_{12} 取代或未被取代的直链、支链或环状的烷基；
- [0202] d) C_5-C_{10} 取代或未被取代的芳基或烯属芳基 (alkylenearyl)；
- [0203] e) C_1-C_9 取代或未被取代的杂环；
- [0204] f) C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基；
- [0205] viii) $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_yN(R^{4a})(R^{4b})$ ；
- [0206] a) 其中 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自：
- [0207] i) $-H$ ；
- [0208] ii) $-OR^5$ ；
- [0209] R^5 是氢原子或 C_1-C_4 直链烷基；
- [0210] b) C_1-C_{12} 取代或未被取代的直链、支链或环状的烷基；
- [0211] c) C_5-C_{10} 取代或未被取代的芳基；
- [0212] d) C_1-C_9 取代或未被取代的杂环；
- [0213] e) C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基；或
- [0214] f) R^{4a} 和 R^{4b} 可以结合在一起形成取代或未被取代的具有 3 至 10 个碳原子和选自氧、氮和硫的 0 至 3 个杂原子的环；
- [0215] ix) $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_yC(O)R^6$ ；
- [0216] a) 其中 R^6 选自：
- [0217] i) C_1-C_{12} 取代或未被取代的直链、支链或环状的烷基；
- [0218] ii) $-OR^7$ ；
- [0219] R^7 是氢、取代或未被取代的 C_1-C_4 直链烷基、 C_5-C_{10} 取代或未被取代的芳基、 C_1-C_9 取代或未被取代的杂环、 C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基；
- [0220] b) $-N(R^{8a})(R^{8b})$ ；且
- [0221] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地是氢、 C_1-C_{12} 取代或未被取代的直链烷基、支链烷基或环状的烷基； C_5-C_{10} 取代或未被取代的芳基； C_1-C_9 取代或未被取代的杂环； C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基；或 R^{8a} 和 R^{8b} 可以结合在一起形成取代或未被取代的具有 3 至 10 个碳原子和选自氧、氮和硫的 0 至 3 个杂原子的环；
- [0222] x) $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_yOC(O)R^9$ ；
- [0223] 其中 R^9 选自：
- [0224] a) C_1-C_{12} 取代或未被取代的直链、支链或环状的烷基；
- [0225] b) $-N(R^{10a})(R^{10b})$ ；且

[0226] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是氢、 C_1-C_{12} 取代或未被取代的直链烷基, 支链烷基或环状的烷基; C_5-C_{10} 取代或未被取代的芳基; C_1-C_9 取代或未被取代的杂环; C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基; 或 R^{15a} 和 R^{10b} 可以结合在一起形成取代或未被取代的具有 3 至 10 个碳原子和选自氧、氮和硫的 0 至 3 个杂原子的环;

[0227] xi) $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_yNR^{11}C(O)R^{12}$;

[0228] 其中 R^{11} 选自:

[0229] a) -H; 和

[0230] b) C_1-C_4 取代或未被取代的直链, 支链或环状的烷基;

[0231] c) 其中 R^{12} 选自:

[0232] i) C_1-C_{12} 取代或未被取代的直链, 支链或环状的烷基; 和

[0233] ii) $-N(R^{13a})(R^{13b})$;

[0234] R^{13a} 和 R^{13b} 各自独立地是氢、 C_1-C_{12} 取代或未被取代的直链, 支链或环状的烷基; C_5-C_{10} 取代或未被取代的芳基; C_1-C_9 取代或未被取代的杂环; C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基; 或 R^{13a} 和 R^{13b} 可以结合到一起形成取代或未被取代的具有 3 至 10 个碳原子和选自氧、氮和硫的 0 至 3 个杂原子的环;

[0235] xii) $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_yCN$;

[0236] xiii) $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_yNO_2$;

[0237] xiv) $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_ySO_2R^{14}$;

[0238] 其中 R^{14} 是氢、羟基、 C_1-C_4 取代或未被取代的直链或支链烷基; 取代或未被取代的 C_5-C_{10} 或 C_{14} 芳基; C_7-C_{15} 烯属芳基; C_1-C_9 取代或未被取代的杂环; 或 C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基;

[0239] xv) 卤素;

[0240] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是氢或 C_1-C_4 烷基; 且

[0241] 指数 y 是 0 至 5。

[0242] R^a 单元的一方面涉及为苯环的 R^1 单元, 且其中所述苯环被选自以下的一个或多个单元取代:

[0243] i) C_1-C_4 直链烷基、支链或环状的烷基、烯基和炔基;

[0244] ii) C_1-C_4 直链或支链卤代烷基;

[0245] iii) C_1-C_4 直链或支链烷氧基;

[0246] iv) -F、-Cl、-Br 或 -I;

[0247] v) -CN; 或

[0248] vi) $-NO_2$ 。

[0249] 这方面的非限制性实例包括为以下的 R^1 单元: 2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、2,3,6-三氟苯基、2,4,6-三氟苯基、2,3,4,5-四氟苯基、2,3,4,6-四氟苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氯苯基、2,3,6-三氯苯基、2,4,6-三氯苯基、2,3,4,5-四氯苯基、2,3,4,6-四氯苯基、2,3,4,5,6-五氯苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、2,3-二硝

基苯基、2,4-二硝基苯基、2,5-二硝基苯基、2,6-二硝基苯基、3,4-二硝基苯基、3,5-二硝基苯基、2,3,4-三硝基苯基、2,3,5-三硝基苯基、2,3,6-三硝基苯基、2,4,6-三硝基苯基、2,3,4,5-四硝基苯基、2,3,4,6-四硝基苯基、2,3,4,5,6-五硝基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,3,6-三甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,3,4,5-四甲基苯基、2,3,4,6-四甲基苯基、2,3,4,5,6-五甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2,3,5-三甲氧基苯基、2,3,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,3,4,5-四甲氧基苯基、2,3,4,6-四甲氧基苯基和 2,3,4,5,6-五甲氧基苯基。

[0250] R^a 单元的另一方面涉及为吡啶-3-基环的 R^1 单元,且其中所述吡啶-3-基环被选自以下的一个或多个单元取代:

[0251] i) C_1-C_4 直链、支链或环状的烷基、烯基和炔基;

[0252] ii) C_1-C_4 直链或支链卤代烷基;

[0253] iii) C_1-C_4 直链或支链烷氧基;

[0254] iv) -F、-Cl、-Br 或 -I;

[0255] v) -CN;或

[0256] vi) $-NO_2$ 。

[0257] 这方面的非限制性实例包括为以下的 R^1 单元:2-氟吡啶-3-基、4-氟吡啶-3-基、2,4-二氟吡啶-3-基、2,5-二氟吡啶-3-基、2,6-二氟吡啶-3-基、2,4,6-三氟吡啶-3-基、2-氯吡啶-3-基、4-氯吡啶-3-基、2,4-二氯吡啶-3-基、2,5-二氯吡啶-3-基、2,6-二氯吡啶-3-基、2,4,6-三氯吡啶-3-基、2-硝基吡啶-3-基、4-硝基吡啶-3-基、2,4-二硝基吡啶-3-基、2,5-二硝基吡啶-3-基、2,6-二硝基吡啶-3-基、2,4,6-三硝基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-3-基、4-甲基吡啶-3-基、2,4-二甲基吡啶-3-基、2,5-二甲基吡啶-3-基、2,6-二甲基吡啶-3-基、2,4,6-三甲基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、4-甲氧基吡啶-3-基、2,4-二甲氧基吡啶-3-基、2,5-二甲氧基吡啶-3-基和 2,6-二甲氧基吡啶-3-基。

[0258] 换言之, R^1 单元被独立地选自以下的 1 至 5 个有机基取代:卤素;取代或未被取代的卤代烷基;取代或未被取代的 C_1-C_{12} 烷基;取代或未被取代的 C_2-C_{12} 烯基;取代或未被取代的 C_2-C_{12} 炔基;取代或未被取代的 C_5-C_{10} 芳基;取代或未被取代的 C_1-C_{12} 杂烷基;取代或未被取代的 C_1-C_{12} 杂烯基;取代或未被取代的 C_2-C_{12} 杂炔基; C_1-C_9 取代或未被取代的杂环; C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基;取代或未被取代的 C_1-C_5 烷氧基烷基;取代或未被取代的 C_2-C_5 烷氧基烯基;取代或未被取代的 C_2-C_5 烷氧基炔基;取代或未被取代的 C_1-C_5 氨基烷基;取代或未被取代的 C_2-C_5 氨基烯基;取代或未被取代的 C_2-C_5 氨基炔基;取代或未被取代的 C_1-C_5 羧基烷基;取代或未被取代的 C_2-C_5 羧基烯基;取代或未被取代的 C_2-C_5 羧基炔基;取代或未被取代的 C_1-C_5 酰氨基烷基;取代或未被取代的 C_2-C_5 酰氨基烯基;取代或未被取代的 C_2-C_5 酰氨基炔基;取代或未被取代的 C_1-C_5 氰基烷基;取代或未被取代的 C_2-C_5 氰基烯基;取代或未被取代的 C_2-C_5 氰基炔基;取代或未被取代的 C_1-C_5 硝基烷基;取代或未被取代的 C_2-C_5 硝基烯基;取代或未被取代的 C_2-C_5 硝基炔基;取代或未被取代的 C_1-C_5 磺酰基烷基;取代或未被取代的 C_2-C_5 磺酰基烯基;取代或未被取代的 C_2-C_5 磺酰基炔基;或取代或未

被取代的氨基。

[0259] 如上所述, L 是直接的键, 或取代或未被取代的连接单元。如本文所用, 术语直接的键表示显示的 L 所连接的五元环结构上的碳与 Z 的环原子之间的共价键, Z 的环原子即为取代或未被取代的五元杂芳环、取代或未被取代的六元杂芳环或苯环的环原子。当 L 是取代或未被取代的连接单元时, 它是具有 1 至 4 个碳原子和多达 2 个杂原子 (例如, 氧、氮或硫) 的连接单元。L 作为取代或未被取代的连接单元的实例包括: 取代或未被取代的烷基基团 (例如甲基; 乙基; 丙基; 丁基; $-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2(\text{O})-$; 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$)、取代或未被取代的烯基基团 (例如 $=\text{CH}-$; $=\text{CHCH}_2-$; $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$; 或 $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、取代或未被取代的炔基基团、具有多达 2 个杂原子的取代或未被取代的杂烷基基团 (例如, $-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2\text{NH}-$; $-\text{NHCH}_2-$; $-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$; 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$)、具有多达 2 个杂原子的取代或未被取代的杂烯基基团 (例如, $=\text{N}-$ 或 $-\text{N}=\text{}$) 和具有多达 2 个杂原子的取代或未被取代的杂炔基基团。

[0260] 本文描述的术语有机单元或有机基, 是指包含一个或多个碳原子, 并形成化合物或其药学上可接受的盐之一的一部分的基团或部分。例如, 本文别处所指的许多取代基单元是有机单元。为了有效地在它们在所存在的本文描述的化合物和 / 或盐的情况下起作用, 有机单元通常应有限制大小和 / 或分子量的变化范围, 从而提供所需的对靶酶的结合、溶解度、生物吸收特征。例如, 有机单元可具有 1-26 个碳原子、1-18 个碳原子、1-12 个碳原子、1-8 个碳原子或 1-4 个碳原子。有机单元通常具有与该有机单元的碳原子中的至少一些结合的氢, 并可任选地含有在取代的有机化合物中发现的常见的杂原子, 如氧、氮、硫等等, 或无机原子, 如卤素、磷等等。不含无机原子的有机基的实例是 5,6,7,8-四氢-2-萘基。一些有机基可以包含结合于其或其中的 1-10 个无机杂原子, 包括卤素、氧、硫、氮、磷等等。有机基的实例包括但不限于烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、单取代氨基、二取代氨基、酰氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧酰氨基、取代烷基羧酰氨基、二烷基羧酰氨基、取代二烷基羧酰氨基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫代烷基、硫代卤代烷基、烷氧基、取代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、杂环或取代杂环基, 其中所述术语在本文中另外定义。包含杂原子的有机基的一些非限制性实例包括: 烷氧基、三氟甲氧基、乙酰氧基、二甲基氨基等等。

[0261] 如本文所用, 术语取代的包括将有机单元或无机单元 (如本文描述) 加入到连接有机单元或无机单元的主链的位置, 例如, 这些分子之一对氢的取代。取代基团的实例包括, 但不限于羟基、卤素 (如 F、Br、Cl 或 I), 和羧基基团。反之, 如本文所用, 术语未被取代的指烃、杂烃、芳基或杂芳基具有完全填充 (full compliment) 的氢, 即相当于其没有取代的饱和水平, 例如直链癸烷 ($-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3$)。

[0262] 取代和未被取代的直链、支链或环状的烷基单元包括以下非限制性实例: 甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、环戊基 (C_5)、环己基 (C_6) 等等; 而取代的直链、支链或环状的烷基, 其非限制性实例包括羟甲基 (C_1)、氯甲基 (C_1)、三氟甲基 (C_1)、氨基甲基 (C_1)、1-氯乙基 (C_2)、2-羟基乙基 (C_2)、1,2-二氟乙基 (C_2)、2,2,2-三氟乙基 (C_3)、3-羧基丙基 (C_3)、2,3-二羟基环丁基 (C_4) 等等。

[0263] 取代和未被取代的直链、支链或环状的烯基包括: 乙烯基 (C_2)、3-丙烯基 (C_3)、

1-丙烯基(也是2-甲基乙烯基)(C₃)、异丙烯基(也是2-甲基乙烯-2-基)(C₃)、丁烯-4-基(C₄)等等;取代的直链或支链烯基,其非限制性实例包括2-氯乙烯基(2-chloroethenyl)(也是2-氯乙烯基(2-chlorovinyl))(C₂)、4-羟基丁烯-1-基(C₄)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基(C₉)、7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基(C₉)等等。

[0264] 取代和未被取代的直链或支链炔基包括乙炔基(C₂)、丙-2-炔基(也是炔丙基)(C₃)、丙炔-1-基(C₃)和2-甲基-己-4-炔-1-基(C₇);取代的直链或支链炔基,其非限制性实例包括5-羟基-5-甲基己-3-炔基(C₇)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基(C₈)、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基(C₉)等等。

[0265] 如本文所用,取代和未被取代的烷氧基指具有通式为-OR¹⁰⁰的单元,其中R¹⁰⁰是上述所定义的烷基、烯基或炔基单元,例如甲氧基、甲氧基甲基、甲氧基甲基。

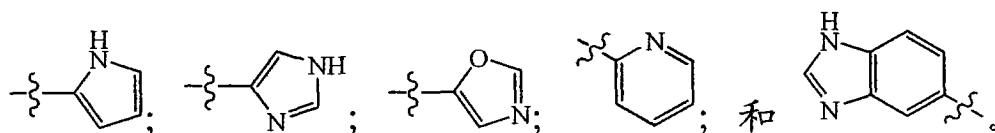
[0266] 如本文所用,取代和未被取代的卤代烷基指具有被一个或多个卤素原子取代的氢原子的烷基单元,例如三氟甲基、1,2-二氯乙基和3,3,3-三氟丙基。

[0267] 如本文所用,术语芳基指包括至少一个苯环的有机单元环,所述苯环具有共轭和芳香六元环,其非限制性实例包括:苯基(C₆)、萘-1-基(C₁₀)、萘-2-基(C₁₀)。芳环可具有被另一有机或无机基取代的一个或多个氢原子。取代芳环的非限制性实例包括:4-氟苯基(C₆)、2-羟基苯基(C₆)、3-甲基苯基(C₆)、2-氨基-4-氟苯基(C₆)、2-(N,N-二乙基氨基)苯基(C₆)、2-氰基苯基(C₆)、2,6-二叔丁基苯基(C₆)、3-甲氧基苯基(C₆)、8-羟基萘-2-基(C₁₀)、4,5-二甲氧基萘-1-基(C₁₀)和6-氰基萘-1-基(C₁₀)。

[0268] 术语杂芳环指包括五元或六元共轭和芳香环的有机单元,其中环原子中的至少一个是选自氮、氧或硫的杂原子。杂芳环可包括单环,例如具有5个或6个原子的环,其中至少一个环原子是不限于氮、氧或硫的杂原子,如吡啶环、呋喃环或噻吩环。杂芳基也可以是稠合多环和杂芳香环系统,其具有其中环中的至少一个是芳香环,且芳香环中的至少一个原子是包括氮、氧或硫的杂原子。

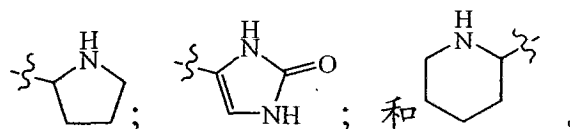
[0269] 以下是根据本公开的杂芳环的非限制性实例:

[0270]



[0271] 术语杂环指具有3至10个原子的环系统,其中环原子中至少有一个是不限于氮、氧或硫的杂原子。所述环可以是单环、稠环或双环。杂环的非限制性实例包括:

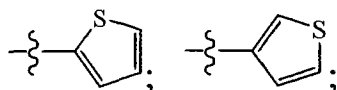
[0272]



[0273] 如本文进一步描述,所有上述杂芳环或杂环的氢原子可任选被一个或多个取代基取代。

[0274] 纵观本发明的说明书,具有拼写为噻吩-2-基(thiophene-2-yl)和噻吩-3-基(thiophene-3-yl)的术语用来描述分别具有下式的杂芳基单元:

[0275]



[0276] 而在本公开的化合物的命名中,这些部分的化学命名通常分别被拼写为噻吩-2-基(thiophen-2-yl)和噻吩-3-基(thiophen-3-yl)。当描述这些环作为单独组成本发明的化合物的单元或部分时,本文中使用术语噻吩-2-基(thiophen-2-yl)和噻吩-3-基(thiophen-3-yl)以使得本领域的普通技术人员明确本文所指的环。

[0277] 为了本公开的目的,术语化合物、类似物和物质组合物完全相同地代表本文描述的化学实体,包括所有的对映体形式、非对映体形式、盐等等,且术语化合物、类似物和物质组合物在整个本说明书中可互换使用。

[0278] 本文中,范围可以被表示为从约一个特定值,和/或到约另一个特定值。当这样的范围被表示时,另一个方面包括从一个特定值和/或到另一个特定值。同样地,当值通过先前约的使用而被表示为近似值时,应理解,特定值形成了另一个方面。进一步理解到,每个范围的端点与另一端点明显相关,且明显独立于另一端点。还应理解,本文描述了许多值,并且每个值在本文中还被描述为约该特定值,以及该值本身。例如,如果描述值10,则还描述了约10。还应理解,当描述一个值时,那么也描述了小于或等于该值,大于或等于该值,以及该值之间的可能范围,其如本领域普通技术人员所适当理解。例如,如果描述值10,则也描述了小于或等于10以及大于或等于10。还应理解,在整个申请中,数据以许多不同的格式提供,而该数据代表了数据点的任何组合的终点和起点以及范围。例如,如果描述特定数据点10和特定数据点15,则应该理解,认为描述了大于、大于或等于、小于、小于或等于和等于10和15以及10至15之间。还应理解,还描述了两个特定单元之间的每个单元。例如,如果描述10和15,则还描述了11、12、13和14。

[0279] 任选的或任选地指随后描述的事件或情况可以发生或不发生,且该描述包括其中事件或情况发生实例以及其不发生的实例。

[0280] 如本文所用,短语多达某一数字包括列举的数字以及以数字顺序进行的所有整数。例如,“多达5”包括0、1、2、3、4和5。

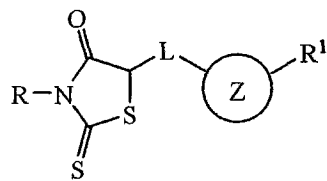
[0281] 术语药学上可接受的是非生物学上不期望或在其他方面不期望的材料,即所述材料可与有关活性化合物一起施用于个体,而不会造成临床上不可接受的生物效应或与药物组合物的任何其他组分以有害的方式相互作用。

[0282] 本文描述的化合物也可以药学上可接受的盐的形式存在,所述盐包括一种或多种阴离子或阳离子。以下是阴离子的非限制性实例:氯化物、溴化物、碘化物、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、马来酸根、琥珀酸根、酒石酸根、富马酸根和柠檬酸根。以下是阳离子的非限制性实例:钠、锂、钾、钙、镁、铋。

[0283] 本文描述的化合物也可以前体药物的形式存在。如本文所用,术语前体药物指化合物的前体或衍生物形式,医生或其他从业者可期望以无活性形式递送于受治疗者,该无活性形式可在施用之后被活化。与母体化合物相比,这种前体药物可包括诸如例如较低的毒性、增加的溶解度或提高的转移速率的特性。

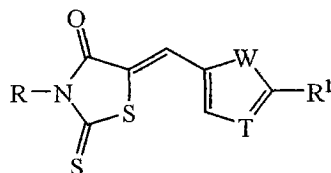
[0284] 本文描述的一类化合物涉及具有下式的3-N-环烷基-5-取代-2-硫代噻唑烷-4-酮:

[0285]



[0286] 属于此类的化合物的实例包括其中 Z 是五元杂芳环的化合物,所述化合物具有下式:

[0287]

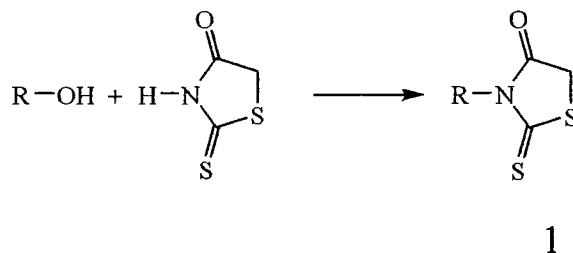


[0288] 其中 W 是 O、S 或 NH; T 是 CH 或 N。

[0289] 其中 T 是 CH 的本文描述的属于此类的化合物可根据下文方案 I 描述的和实施例 1 描述的合成来制备。

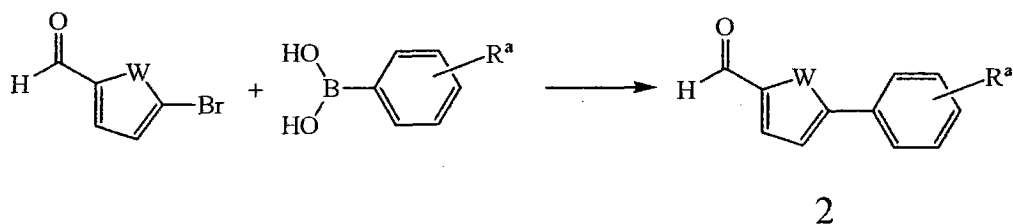
[0290] 方案 I

[0291]



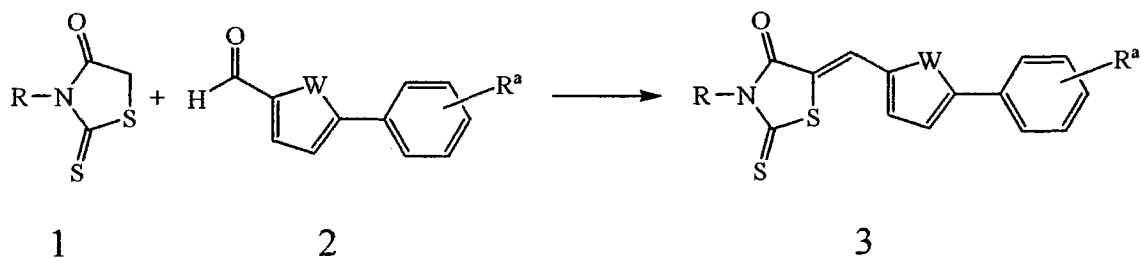
[0292] 试剂和条件: (a) PPh_3 、DIAD、THF; -78°C 至室温。

[0293]



[0294] 试剂和条件: (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、甲苯、EtOH、 Na_2CO_3 ; 回流。

[0295]



[0296] 试剂和条件: (c) NaOAc、HOAc; 回流。

[0297] 其中 T 是 CH 的本文描述的化合物的实例列于下表 I 中。

[0298] 表 I

[0299]

编号	R	W	R ¹
1	环己基	0	苯基
2	环己基	0	3- 甲基苯基
3	环己基	0	4- 甲基苯基
4	环己基	0	3,4- 二甲基苯基
5	环己基	0	3- 甲氧基苯基
6	环己基	0	4- 甲氧基苯基
7	环己基	0	3,4- 二甲氧基苯基
8	环己基	0	3- 氟苯基
9	环己基	0	4- 氟苯基
10	环己基	0	3,4- 二氟苯基
11	环己基	0	3- 氯苯基
12	环己基	0	4- 氯苯基
13	环己基	0	3,4- 二氯苯基
14	环己基	0	3- 硝基苯基
15	环己基	0	4- 硝基苯基
16	环己基	0	3,4- 二硝基苯基
17	环己基	S	苯基
18	环己基	S	3- 甲基苯基
19	环己基	S	4- 甲基苯基
20	环己基	S	3,4- 二甲基苯基
21	环己基	S	3- 甲氧基苯基

22	环己基	S	4- 甲氧基苯基
23	环己基	S	3,4- 二甲氧基苯基
24	环己基	S	3- 氟苯基
25	环己基	S	4- 氟苯基
26	环己基	S	3,4- 二氟苯基
27	环己基	S	3- 氯苯基
28	环己基	S	4- 氯苯基
29	环己基	S	3,4- 二氯苯基
30	环己基	S	3- 硝基苯基
31	环己基	S	4- 硝基苯基
32	环己基	S	3,4- 二硝基苯基
33	环庚基	0	苯基
34	环庚基	0	3- 甲基苯基
35	环庚基	0	4- 甲基苯基
36	环庚基	0	3,4- 二甲基苯基
37	环庚基	0	3- 甲氧基苯基
38	环庚基	0	4- 甲氧基苯基
39	环庚基	0	3,4- 二甲氧基苯基
40	环庚基	0	3- 氟苯基
41	环庚基	0	4- 氟苯基
42	环庚基	0	3,4- 二氟苯基
43	环庚基	0	3- 氯苯基
44	环庚基	0	4- 氯苯基

45	环庚基	0	3,4- 二氯苯基
46	环庚基	0	3- 硝基苯基
47	环庚基	0	4- 硝基苯基
48	环庚基	0	3,4- 二硝基苯基
49	环庚基	S	苯基
50	环庚基	S	3- 甲基苯基
51	环庚基	S	4- 甲基苯基
52	环庚基	S	3,4- 二甲基苯基
53	环庚基	S	3- 甲氧基苯基
54	环庚基	S	4- 甲氧基苯基
55	环庚基	S	3,4- 二甲氧基苯基
56	环庚基	S	3- 氟苯基
57	环庚基	S	4- 氟苯基
58	环庚基	S	3,4- 二氟苯基
59	环庚基	S	3- 氯苯基
60	环庚基	S	4- 氯苯基
61	环庚基	S	3,4- 二氯苯基
62	环庚基	S	3- 硝基苯基
63	环庚基	S	4- 硝基苯基
64	环庚基	S	3,4- 二硝基苯基
65	环辛基	0	苯基
66	环辛基	0	3- 甲基苯基
67	环辛基	0	4- 甲基苯基

68	环辛基	0	3,4- 二甲基苯基
69	环辛基	0	3- 甲氧基苯基
70	环辛基	0	4- 甲氧基苯基
71	环辛基	0	3,4- 二甲氧基苯基
72	环辛基	0	3- 氟苯基
73	环辛基	0	4- 氟苯基
74	环辛基	0	3,4- 二氟苯基
75	环辛基	0	3- 氯苯基
76	环辛基	0	4- 氯苯基
77	环辛基	0	3,4- 二氯苯基
78	环辛基	0	3- 硝基苯基
79	环辛基	0	4- 硝基苯基
80	环辛基	0	3,4- 二硝基苯基
81	环辛基	S	苯基
82	环辛基	S	3- 甲基苯基
83	环辛基	S	4- 甲基苯基
84	环辛基	S	3,4- 二甲基苯基
85	环辛基	S	3- 甲氧基苯基
86	环辛基	S	4- 甲氧基苯基
87	环辛基	S	3,4- 二甲氧基苯基
88	环辛基	S	3- 氟苯基
89	环辛基	S	4- 氟苯基
90	环辛基	S	3,4- 二氟苯基

91	环辛基	S	3- 氯苯基
92	环辛基	S	4- 氯苯基
93	环辛基	S	3,4- 二氯苯基
94	环辛基	S	3- 硝基苯基
95	环辛基	S	4- 硝基苯基
96	环辛基	S	3,4- 二硝基苯基
97	环十二烷基	0	苯基
98	环十二烷基	0	3- 甲基苯基
99	环十二烷基	0	4- 甲基苯基
100	环十二烷基	0	3,4- 二甲苯基
101	环十二烷基	0	3- 甲氧基苯基
102	环十二烷基	0	4- 甲氧基苯基
103	环十二烷基	0	3,4- 二甲氧基苯基
104	环十二烷基	0	3- 氟苯基
105	环十二烷基	0	4- 氟苯基
106	环十二烷基	0	3,4- 二氟苯基
107	环十二烷基	0	3- 氯苯基
108	环十二烷基	0	4- 氯苯基
109	环十二烷基	0	3,4- 二氯苯基
110	环十二烷基	0	3- 硝基苯基
111	环十二烷基	0	4- 硝基苯基
112	环十二烷基	0	3,4- 二硝基苯基
113	环十二烷基	S	苯基

114	环十二烷基	S	3- 甲基苯基
115	环十二烷基	S	4- 甲基苯基
116	环十二烷基	S	3,4- 二甲基苯基
117	环十二烷基	S	3- 甲氧基苯基
118	环十二烷基	S	4- 甲氧基苯基
119	环十二烷基	S	3,4- 二甲氧基苯基
120	环十二烷基	S	3- 氟苯基
121	环十二烷基	S	4- 氟苯基
122	环十二烷基	S	3,4- 二氟苯基
123	环十二烷基	S	3- 氯苯基
124	环十二烷基	S	4- 氯苯基
125	环十二烷基	S	3,4- 二氯苯基
126	环十二烷基	S	3- 硝基苯基
127	环十二烷基	S	4- 硝基苯基
128	环十二烷基	S	3,4- 二硝基苯基

[0300]

[0301]

[0302]

[0303]

[0304] 其中 T 是 CH, 且 R 是双环烷基单元的这些化合物的进一步的实例如表 II 所列。其中 T 是 CH, 且 R 是双环烷基单元的表 II 所列的化合物和其他化合物可由方案 I 描述的和实施例 1 描述的的程序, 通过用双环醇取代环烷基醇来制备。

[0305] 表 II

[0306]

编号	R	W	R ¹
129	双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基	0	苯基

130	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3- 甲基苯基
131	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	4- 甲基苯基
132	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3,4- 二甲基苯基
133	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3- 甲氧基苯基
134	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	4- 甲氧基苯基
135	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3,4- 二甲氧基苯基
136	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3- 氟苯基
137	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	4- 氟苯基
138	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3,4- 二氟苯基
139	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3- 氯苯基
140	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	4- 氯苯基
141	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3,4- 二氯苯基
142	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3- 硝基苯基
143	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	4- 硝基苯基
144	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	0	3,4- 二硝基苯基
145	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	苯基
146	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3- 甲基苯基
147	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	4- 甲基苯基
148	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3,4- 二甲基苯基
149	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3- 甲氧基苯基
150	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	4- 甲氧基苯基

151	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3,4- 二甲氧基苯基
152	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3- 氟苯基
153	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	4- 氟苯基
154	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3,4- 二氟苯基
155	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3- 氯苯基
156	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	4- 氯苯基
157	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3,4- 二氯苯基
158	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3- 硝基苯基
159	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	4- 硝基苯基
160	双环 [2. 2. 1] 庚烷 -2- 基	S	3,4- 二硝基苯基
161	金刚烷基	0	苯基
162	金刚烷基	0	3- 甲基苯基
163	金刚烷基	0	4- 甲基苯基
164	金刚烷基	0	3,4- 二甲基苯基
165	金刚烷基	0	3- 甲氧基苯基
166	金刚烷基	0	4- 甲氧基苯基
167	金刚烷基	0	3,4- 二甲氧基苯基
168	金刚烷基	0	3- 氟苯基
169	金刚烷基	0	4- 氟苯基
170	金刚烷基	0	3,4- 二氟苯基
171	金刚烷基	0	3- 氯苯基

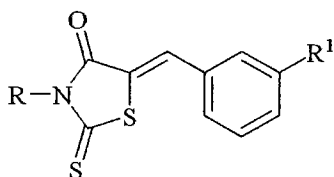
172	金刚烷基	0	4- 氯苯基
173	金刚烷基	0	3,4- 二氯苯基
174	金刚烷基	0	3- 硝基苯基
175	金刚烷基	0	4- 硝基苯基
176	金刚烷基	0	3,4- 二硝基苯基
177	金刚烷基	S	苯基
178	金刚烷基	S	3- 甲基苯基
179	金刚烷基	S	4- 甲基苯基
180	金刚烷基	S	3,4- 二甲基苯基
181	金刚烷基	S	3- 甲氧基苯基
182	金刚烷基	S	4- 甲氧基苯基
183	金刚烷基	S	3,4- 二甲氧基苯基
184	金刚烷基	S	3- 氟苯基
185	金刚烷基	S	4- 氟苯基
186	金刚烷基	S	3,4- 二氟苯基
187	金刚烷基	S	3- 氯苯基
188	金刚烷基	S	4- 氯苯基
189	金刚烷基	S	3,4- 二氯苯基
190	金刚烷基	S	3- 硝基苯基
191	金刚烷基	S	4- 硝基苯基
192	金刚烷基	S	3,4- 二硝基苯基

[0307]

[0308]

[0309] 本文描述的化合物的进一步的实例包括如下式所示的其中 Z 是芳环的那些化合物：

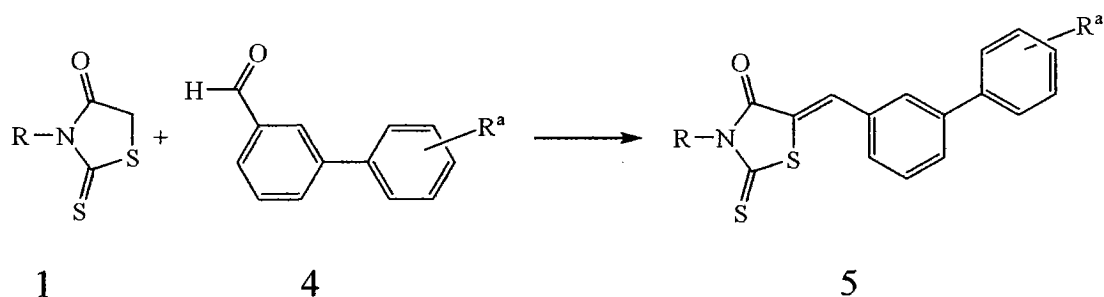
[0310]



[0311] 其中 Z 是芳环的本文描述的化合物可根据下文方案 II 中描述的和实施例 2 描述的合成来制备。

[0312] 方案 II

[0313]



[0314] 试剂和条件：(c) NaOAc、HOAc；回流。

[0315] 其中 Z 是芳环的本文描述的这类化合物的实例列于以下表 III 中。

[0316] 表 III

[0317]

编号	R	R ¹	编号	R	R ¹
193	环戊基	苯基	226	环庚基	2- 甲氧基苯基
194	环戊基	2- 氟苯基	227	环庚基	3- 甲氧基苯基
195	环戊基	3- 氟苯基	228	环庚基	4- 甲氧基苯基
196	环戊基	4- 氟苯基	229	环庚基	2- 硝基苯基
197	环戊基	2- 甲基苯基	230	环庚基	3- 硝基苯基
198	环戊基	3- 甲基苯基	231	环庚基	4- 硝基苯基
199	环戊基	4- 甲基苯基	232	环辛基	苯基
200	环戊基	2- 甲氧基苯基	233	环辛基	2- 氟苯基
201	环戊基	3- 甲氧基苯基	234	环辛基	3- 氟苯基

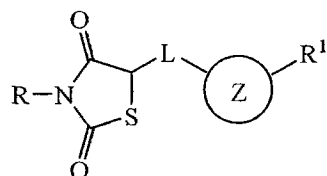
202	环戊基	4- 甲氧基苯基	235	环辛基	4- 氟苯基
203	环戊基	2- 硝基苯基	236	环辛基	2- 甲基苯基
204	环戊基	3- 硝基苯基	237	环辛基	3- 甲基苯基
205	环戊基	4- 硝基苯基	238	环辛基	4- 甲基苯基
206	环己基	苯基	239	环辛基	2- 甲氧基苯基
207	环己基	2- 氟苯基	240	环辛基	3- 甲氧基苯基
208	环己基	3- 氟苯基	241	环辛基	4- 甲氧基苯基
209	环己基	4- 氟苯基	242	环辛基	2- 硝基苯基
210	环己基	2- 甲基苯基	243	环辛基	3- 硝基苯基
211	环己基	3- 甲基苯基	244	环辛基	4- 硝基苯基
212	环己基	4- 甲基苯基	245	环十二烷基	苯基
213	环己基	2- 甲氧基苯基	246	环十二烷基	2- 氟苯基
214	环己基	3- 甲氧基苯基	247	环十二烷基	3- 氟苯基
215	环己基	4- 甲氧基苯基	248	环十二烷基	4- 氟苯基
216	环己基	2- 硝基苯基	249	环十二烷基	2- 甲基苯基
217	环己基	3- 硝基苯基	250	环十二烷基	3- 甲基苯基
218	环己基	4- 硝基苯基	251	环十二烷基	4- 甲基苯基
219	环庚基	苯基	252	环十二烷基	2- 甲氧基苯基
220	环庚基	2- 氟苯基	253	环十二烷基	3- 甲氧基苯基
221	环庚基	3- 氟苯基	254	环十二烷基	4- 甲氧基苯基
222	环庚基	4- 氟苯基	255	环十二烷基	2- 硝基苯基
223	环庚基	2- 甲基苯基	256	环十二烷基	3- 硝基苯基
224	环庚基	3- 甲基苯基	257	环十二烷基	4- 硝基苯基

225	环庚基	4-甲基苯基			
-----	-----	--------	--	--	--

[0318]

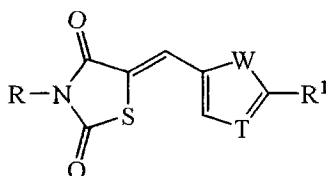
[0319] 本文描述的另一类化合物涉及具有下式的 3-N-环烷基-5-取代-2-硫代噁唑烷-4-酮：

[0320]



[0321] 属于此类的化合物的实例包括其中 Z 是五元杂芳环的化合物，所述化合物具有下式：

[0322]

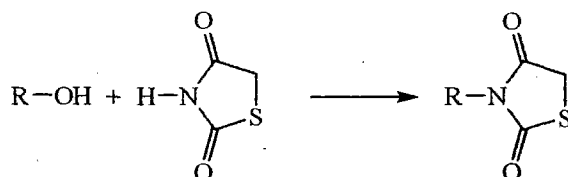


[0323] 其中 W 是 O、S 或 NH；T 是 CH 或 N。

[0324] 属于此类的本文描述的化合物可根据下文方案 III 描述的和实施例 3 描述的合成来制备。

[0325] 方案 III

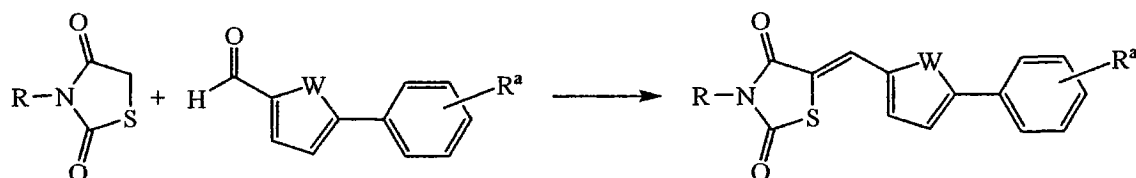
[0326]



6

[0327] 试剂和条件：(a) PPh_3 、DIAD、THF； -78°C 到室温。

[0328]



6

2

7

[0329] 试剂和条件：(c) NaOAc 、 HOAc ；回流。

[0330] 其中 W 是 O 或 S，且 T 是 CH 的本文描述的化合物的实例列于以下表 III。

[0331] 表 III

[0332]

编号	R	W	R ¹
258	环己基	0	苯基
259	环己基	0	3- 甲基苯基
260	环己基	0	4- 甲基苯基
261	环己基	0	3,4- 二甲基苯基
262	环己基	0	3- 甲氧基苯基
263	环己基	0	4- 甲氧基苯基
264	环己基	0	3,4- 二甲氧基苯基
265	环己基	0	3- 氟苯基
266	环己基	0	4- 氟苯基
267	环己基	0	3,4- 二氟苯基
268	环己基	0	3- 氯苯基
269	环己基	0	4- 氯苯基
270	环己基	0	3,4- 二氯苯基
271	环己基	0	3- 硝基苯基
272	环己基	0	4- 硝基苯基
273	环己基	0	3,4- 二硝基苯基
274	环己基	S	苯基
275	环己基	S	3- 甲基苯基
276	环己基	S	4- 甲基苯基
277	环己基	S	3,4- 二甲基苯基
278	环己基	S	3- 甲氧基苯基
279	环己基	S	4- 甲氧基苯基

280	环己基	S	3,4-二甲氧基苯基
281	环己基	S	3-氟苯基
282	环己基	S	4-氟苯基
283	环己基	S	3,4-二氟苯基
284	环己基	S	3-氯苯基
285	环己基	S	4-氯苯基
286	环己基	S	3,4-二氯苯基
287	环己基	S	3-硝基苯基
288	环己基	S	4-硝基苯基
289	环己基	S	3,4-二硝基苯基
290	环庚基	0	苯基
291	环庚基	0	3-甲基苯基
292	环庚基	0	4-甲基苯基
293	环庚基	0	3,4-二甲基苯基
294	环庚基	0	3-甲氧基苯基
295	环庚基	0	4-甲氧基苯基
296	环庚基	0	3,4-二甲氧基苯基
297	环庚基	0	3-氟苯基
298	环庚基	0	4-氟苯基
299	环庚基	0	3,4-二氟苯基
300	环庚基	0	3-氯苯基
301	环庚基	0	4-氯苯基
302	环庚基	0	3,4-二氯苯基

303	环庚基	0	3- 硝基苯基
304	环庚基	0	4- 硝基苯基
305	环庚基	0	3,4- 二硝基苯基
306	环庚基	S	苯基
307	环庚基	S	3- 甲基苯基
308	环庚基	S	4- 甲基苯基
309	环庚基	S	3,4- 二甲基苯基
310	环庚基	S	3- 甲氧基苯基
311	环庚基	S	4- 甲氧基苯基
312	环庚基	S	3,4- 二甲氧基苯基
313	环庚基	S	3- 氟苯基
314	环庚基	S	4- 氟苯基
315	环庚基	S	3,4- 二氟苯基
316	环庚基	S	3- 氯苯基
317	环庚基	S	4- 氯苯基
318	环庚基	S	3,4- 二氯苯基
319	环庚基	S	3- 硝基苯基
320	环庚基	S	4- 硝基苯基
321	环庚基	S	3,4- 二硝基苯基
322	环辛基	0	苯基
323	环辛基	0	3- 甲基苯基
324	环辛基	0	4- 甲基苯基
325	环辛基	0	3,4- 二甲基苯基

326	环辛基	0	3- 甲氧基苯基
327	环辛基	0	4- 甲氧基苯基
328	环辛基	0	3,4- 二甲氧基苯基
329	环辛基	0	3- 氟苯基
330	环辛基	0	4- 氟苯基
331	环辛基	0	3,4- 二氟苯基
332	环辛基	0	3- 氯苯基
333	环辛基	0	4- 氯苯基
334	环辛基	0	3,4- 二氯苯基
335	环辛基	0	3- 硝基苯基
336	环辛基	0	4- 硝基苯基
337	环辛基	0	3,4- 二硝基苯基
338	环辛基	S	苯基
339	环辛基	S	3- 甲基苯基
340	环辛基	S	4- 甲基苯基
341	环辛基	S	3,4- 二甲基苯基
342	环辛基	S	3- 甲氧基苯基
343	环辛基	S	4- 甲氧基苯基
344	环辛基	S	3,4- 二甲氧基苯基
345	环辛基	S	3- 氟苯基
346	环辛基	S	4- 氟苯基
347	环辛基	S	3,4- 二氟苯基
348	环辛基	S	3- 氯苯基

349	环辛基	S	4- 氯苯基
350	环辛基	S	3,4- 二氯苯基
351	环辛基	S	3- 硝基苯基
352	环辛基	S	4- 硝基苯基
353	环辛基	S	3,4- 二硝基苯基
354	环十二烷基	0	苯基
355	环十二烷基	0	3- 甲基苯基
356	环十二烷基	0	4- 甲基苯基
357	环十二烷基	0	3,4- 二甲基苯基
358	环十二烷基	0	3- 甲氧基苯基
359	环十二烷基	0	4- 甲氧基苯基
360	环十二烷基	0	3,4- 二甲氧基苯基
361	环十二烷基	0	3- 氟苯基
362	环十二烷基	0	4- 氟苯基
363	环十二烷基	0	3,4- 二氟苯基
364	环十二烷基	0	3- 氯苯基
365	环十二烷基	0	4- 氯苯基
366	环十二烷基	0	3,4- 二氯苯基
367	环十二烷基	0	3- 硝基苯基
368	环十二烷基	0	4- 硝基苯基
369	环十二烷基	0	3,4- 二硝基苯基
370	环十二烷基	S	苯基
371	环十二烷基	S	3- 甲基苯基

372	环十二烷基	S	4- 甲基苯基
373	环十二烷基	S	3,4- 二甲基苯基
374	环十二烷基	S	3- 甲氧基苯基
375	环十二烷基	S	4- 甲氧基苯基
376	环十二烷基	S	3,4- 二甲氧基苯基
377	环十二烷基	S	3- 氟苯基
378	环十二烷基	S	4- 氟苯基
379	环十二烷基	S	3,4- 二氟苯基
380	环十二烷基	S	3- 氯苯基
381	环十二烷基	S	4- 氯苯基
382	环十二烷基	S	3,4- 二氯苯基
383	环十二烷基	S	3- 硝基苯基
384	环十二烷基	S	4- 硝基苯基
385	环十二烷基	S	3,4- 二硝基苯基

[0333]

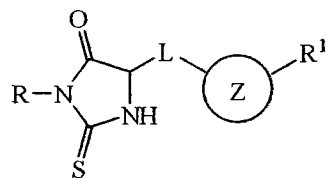
[0334]

[0335]

[0336]

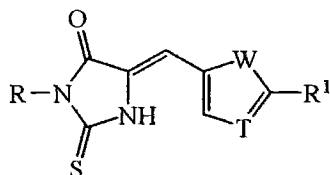
[0337] 本文描述的进一步类别的化合物涉及具有下式的 3-N- 环烷基 -5- 取代 -2- 硫代噻唑烷 -4- 酮：

[0338]



[0339] 属于此类的化合物的实例包括其中 Z 是五元杂芳环的化合物，所述化合物具有下式：

[0340]

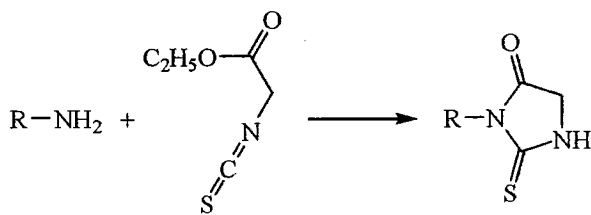


[0341] 其中 W 是 O、S 或 NH；T 是 CH 或 N。

[0342] 其中 T 是 CH 的本文描述的属于此类的化合物可根据下文方案 IV 描述的和实施例 4 描述的合成来制备。

[0343] 方案 IV

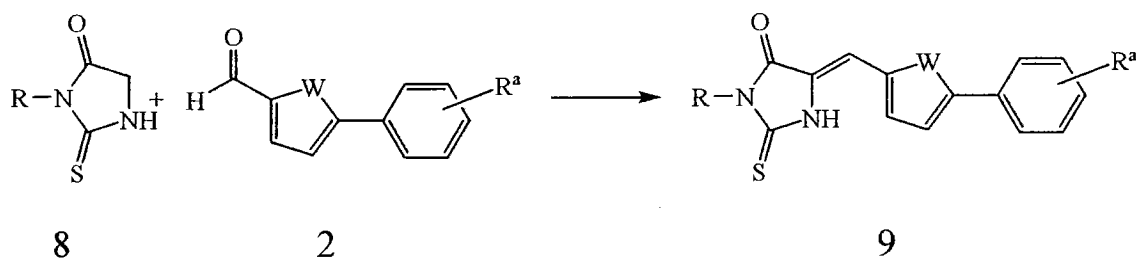
[0344]



8

[0345] 试剂和条件：(a) (1) CHCl_3 ，回流；(2) EtOH 、 HCl ，回流。

[0346]



8

2

9

[0347] 试剂和条件：(b) tert-BuOK 、 THF 。

[0348] 其中 T 是 CH 的本文描述的化合物的实例列于下表 IV 中。

[0349] 表 IV

[0350]

编号	R	W	R¹
386	环己基	O	苯基
387	环己基	O	3- 甲基苯基
388	环己基	O	4- 甲基苯基
389	环己基	O	3,4- 二甲基苯基
390	环己基	O	3- 甲氧基苯基

391	环己基	0	4- 甲氧基苯基
392	环己基	0	3,4- 二甲氧基苯基
393	环己基	0	3- 氟苯基
394	环己基	0	4- 氟苯基
395	环己基	0	3,4- 二氟苯基
396	环己基	0	3- 氯苯基
397	环己基	0	4- 氯苯基
398	环己基	0	3,4- 二氯苯基
399	环己基	0	3- 硝基苯基
400	环己基	0	4- 硝基苯基
401	环己基	0	3,4- 二硝基苯基
402	环己基	S	苯基
403	环己基	S	3- 甲基苯基
404	环己基	S	4- 甲基苯基
405	环己基	S	3,4- 二甲基苯基
406	环己基	S	3- 甲氧基苯基
407	环己基	S	4- 甲氧基苯基
408	环己基	S	3,4- 二甲氧基苯基
409	环己基	S	3- 氟苯基
410	环己基	S	4- 氟苯基
411	环己基	S	3,4- 二氟苯基

412	环己基	S	3- 氯苯基
413	环己基	S	4- 氯苯基
414	环己基	S	3,4- 二氯苯基
415	环己基	S	3- 硝基苯基
416	环己基	S	4- 硝基苯基
417	环己基	S	3,4- 二硝基苯基
418	环庚基	0	苯基
419	环庚基	0	3- 甲基苯基
420	环庚基	0	4- 甲基苯基
421	环庚基	0	3,4- 二甲基苯基
422	环庚基	0	3- 甲氧基苯基
423	环庚基	0	4- 甲氧基苯基
424	环庚基	0	3,4- 二甲氧基苯基
425	环庚基	0	3- 氟苯基
426	环庚基	0	4- 氟苯基
427	环庚基	0	3,4- 二氟苯基
428	环庚基	0	3- 氯苯基
429	环庚基	0	4- 氯苯基
430	环庚基	0	3,4- 二氯苯基
431	环庚基	0	3- 硝基苯基
432	环庚基	0	4- 硝基苯基

433	环庚基	0	3,4- 二硝基苯基
434	环庚基	S	苯基
435	环庚基	S	3- 甲基苯基
436	环庚基	S	4- 甲基苯基
437	环庚基	S	3,4- 二甲基苯基
438	环庚基	S	3- 甲氧基苯基
439	环庚基	S	4- 甲氧基苯基
440	环庚基	S	3,4- 二甲氧基苯基
441	环庚基	S	3- 氟苯基
442	环庚基	S	4- 氟苯基
443	环庚基	S	3,4- 二氟苯基
444	环庚基	S	3- 氯苯基
445	环庚基	S	4- 氯苯基
446	环庚基	S	3,4- 二氯苯基
447	环庚基	S	3- 硝基苯基
448	环庚基	S	4- 硝基苯基
449	环庚基	S	3,4- 二硝基苯基
450	环辛基	0	苯基
451	环辛基	0	3- 甲基苯基
452	环辛基	0	4- 甲基苯基
453	环辛基	0	3,4- 二甲基苯基

454	环辛基	0	3- 甲氧基苯基
455	环辛基	0	4- 甲氧基苯基
456	环辛基	0	3,4- 二甲氧基苯基
457	环辛基	0	3- 氟苯基
458	环辛基	0	4- 氟苯基
459	环辛基	0	3,4- 二氟苯基
460	环辛基	0	3- 氯苯基
461	环辛基	0	4- 氯苯基
462	环辛基	0	3,4- 二氯苯基
463	环辛基	0	3- 硝基苯基
464	环辛基	0	4- 硝基苯基
465	环辛基	0	3,4- 二硝基苯基
466	环辛基	S	苯基
467	环辛基	S	3- 甲基苯基
468	环辛基	S	4- 甲基苯基
469	环辛基	S	3,4- 二甲基苯基
470	环辛基	S	3- 甲氧基苯基
471	环辛基	S	4- 甲氧基苯基
472	环辛基	S	3,4- 二甲氧基苯基
473	环辛基	S	3- 氟苯基
474	环辛基	S	4- 氟苯基

475	环辛基	S	3,4- 二氟苯基
476	环辛基	S	3- 氯苯基
477	环辛基	S	4- 氯苯基
478	环辛基	S	3,4- 二氯苯基
479	环辛基	S	3- 硝基苯基
480	环辛基	S	4- 硝基苯基
481	环辛基	S	3,4- 二硝基苯基
482	环十二烷基	0	苯基
483	环十二烷基	0	3- 甲基苯基
484	环十二烷基	0	4- 甲基苯基
485	环十二烷基	0	3,4- 二甲基苯基
486	环十二烷基	0	3- 甲氧基苯基
487	环十二烷基	0	4- 甲氧基苯基
488	环十二烷基	0	3,4- 二甲氧基苯基
489	环十二烷基	0	3- 氟苯基
490	环十二烷基	0	4- 氟苯基
491	环十二烷基	0	3,4- 二氟苯基
492	环十二烷基	0	3- 氯苯基
493	环十二烷基	0	4- 氯苯基
494	环十二烷基	0	3,4- 二氯苯基
495	环十二烷基	0	3- 硝基苯基

496	环十二烷基	0	4- 硝基苯基
497	环十二烷基	0	3,4- 二硝基苯基
498	环十二烷基	S	苯基
499	环十二烷基	S	3- 甲基苯基
500	环十二烷基	S	4- 甲基苯基
501	环十二烷基	S	3,4- 二甲基苯基
502	环十二烷基	S	3- 甲氧基苯基
503	环十二烷基	S	4- 甲氧基苯基
504	环十二烷基	S	3,4- 二甲氧基苯基
505	环十二烷基	S	3- 氟苯基
506	环十二烷基	S	4- 氟苯基
507	环十二烷基	S	3,4- 二氟苯基
508	环十二烷基	S	3- 氯苯基
509	环十二烷基	S	4- 氯苯基
510	环十二烷基	S	3,4- 二氯苯基
511	环十二烷基	S	3- 硝基苯基
512	环十二烷基	S	4- 硝基苯基
513	环十二烷基	S	3,4- 二硝基苯基

[0351]

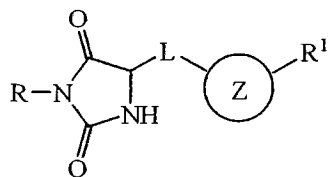
[0352]

[0353]

[0354]

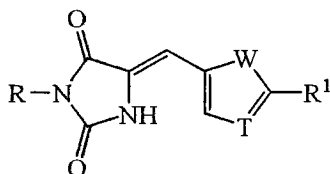
[0355] 本文描述的另一类化合物涉及具有下式的 3-N- 环烷基 -5- 取代 -2- 硫代噻唑烷 -4- 酮：

[0356]



[0357] 属于此类的化合物的实例包括其中 Z 是五元杂芳环的化合物,所述化合物具有下式:

[0358]

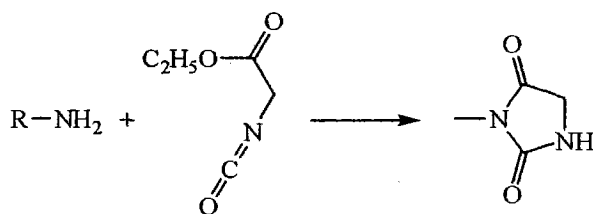


[0359] 其中 W 是 O、S 或 NH；T 是 CH 或 N。

[0360] 其中 T 是 CH 的本文描述的属于此类的化合物可根据下文方案 V 描述的和实施例 5 描述的合成来制备。

[0361] 方案 V

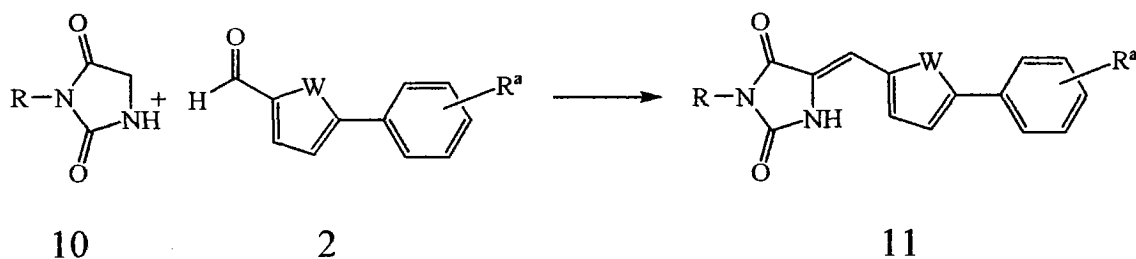
[0362]



10

[0363] 试剂和条件:(a) (1) CHCl_3 , 回流; (2) EtOH 、 HCl , 回流。

[0364]



[0365] 试剂和条件 : (b) *tert*-BuOK、THF。

[0366] 其中 T 是 CH 的本文描述的化合物的实例列于下表 V 中。

[0367] 表 V

[0368]

编号	R	W	R ¹
514	环己基	O	苯基

515	环己基	0	3- 甲基苯基
516	环己基	0	4- 甲基苯基
517	环己基	0	3,4- 二甲基苯基
518	环己基	0	3- 甲氧基苯基
519	环己基	0	4- 甲氧基苯基
520	环己基	0	3,4- 二甲氧基苯基
521	环己基	0	3- 氟代苯基
522	环己基	0	4- 氟代苯基
523	环己基	0	3,4- 二氟代苯基
524	环己基	0	3- 氯代苯基
525	环己基	0	4- 氯代苯基
526	环己基	0	3,4- 二氯代苯基
527	环己基	0	3- 硝基苯基
528	环己基	0	4- 硝基苯基
529	环己基	0	3,4- 二硝基苯基
530	环己基	S	苯基
531	环己基	S	3- 甲基苯基
532	环己基	S	4- 甲基苯基
533	环己基	S	3,4- 二甲基苯基
534	环己基	S	3- 甲氧基苯基
535	环己基	S	4- 甲氧基苯基
536	环己基	S	3,4- 二甲氧基苯基
537	环己基	S	3- 氟代苯基

538	环己基	S	4- 氟代苯基
539	环己基	S	3,4- 二氟代苯基
540	环己基	S	3- 氯代苯基
541	环己基	S	4- 氯代苯基
542	环己基	S	3,4- 二氯代苯基
543	环己基	S	3- 硝基苯基
544	环己基	S	4- 硝基苯基
545	环己基	S	3,4- 二硝基苯基
546	环庚基	0	苯基
547	环庚基	0	3- 甲基苯基
548	环庚基	0	4- 甲基苯基
549	环庚基	0	3,4- 二甲基苯基
550	环庚基	0	3- 甲氧基苯基
551	环庚基	0	4- 甲氧基苯基
552	环庚基	0	3,4- 二甲氧基苯基
553	环庚基	0	3- 氟代苯基
554	环庚基	0	4- 氟代苯基
555	环庚基	0	3,4- 二氟代苯基
556	环庚基	0	3- 氯代苯基
557	环庚基	0	4- 氯代苯基
558	环庚基	0	3,4- 二氯代苯基
559	环庚基	0	3- 硝基苯基
560	环庚基	0	4- 硝基苯基

561	环庚基	0	3,4- 二硝基苯基
562	环庚基	S	苯基
563	环庚基	S	3- 甲基苯基
564	环庚基	S	4- 甲基苯基
565	环庚基	S	3,4- 二甲基苯基
566	环庚基	S	3- 甲氧基苯基
567	环庚基	S	4- 甲氧基苯基
568	环庚基	S	3,4- 二甲氧基苯基
569	环庚基	S	3- 氟代苯基
570	环庚基	S	4- 氟代苯基
571	环庚基	S	3,4- 二氟代苯基
572	环庚基	S	3- 氯代苯基
573	环庚基	S	4- 氯代苯基
574	环庚基	S	3,4- 二氯代苯基
575	环庚基	S	3- 硝基苯基
576	环庚基	S	4- 硝基苯基
577	环庚基	S	3,4- 二硝基苯基
578	环辛基	0	苯基
579	环辛基	0	3- 甲基苯基
580	环辛基	0	4- 甲基苯基
581	环辛基	0	3,4- 二甲基苯基
582	环辛基	0	3- 甲氧基苯基
583	环辛基	0	4- 甲氧基苯基

584	环辛基	0	3,4-二甲氧基苯基
585	环辛基	0	3-氟代苯基
586	环辛基	0	4-氟代苯基
587	环辛基	0	3,4-二氟代苯基
588	环辛基	0	3-氯代苯基
589	环辛基	0	4-氯代苯基
590	环辛基	0	3,4-二氯代苯基
591	环辛基	0	3-硝基苯基
592	环辛基	0	4-硝基苯基
593	环辛基	0	3,4-二硝基苯基
594	环辛基	S	苯基
595	环辛基	S	3-甲基苯基
596	环辛基	S	4-甲基苯基
597	环辛基	S	3,4-二甲基苯基
598	环辛基	S	3-甲氧基苯基
599	环辛基	S	4-甲氧基苯基
600	环辛基	S	3,4-二甲氧基苯基
601	环辛基	S	3-氟代苯基
602	环辛基	S	4-氟代苯基
603	环辛基	S	3,4-二氟代苯基
604	环辛基	S	3-氯代苯基
605	环辛基	S	4-氯代苯基
606	环辛基	S	3,4-二氯代苯基

607	环辛基	S	3- 硝基苯基
608	环辛基	S	4- 硝基苯基
609	环辛基	S	3,4- 二硝基苯基
610	环十二烷基	0	苯基
611	环十二烷基	0	3- 甲基苯基
612	环十二烷基	0	4- 甲基苯基
613	环十二烷基	0	3,4- 二甲基苯基
614	环十二烷基	0	3- 甲氧基苯基
615	环十二烷基	0	4- 甲氧基苯基
616	环十二烷基	0	3,4- 二甲氧基苯基
617	环十二烷基	0	3- 氟代苯基
618	环十二烷基	0	4- 氟代苯基
619	环十二烷基	0	3,4- 二氟代苯基
620	环十二烷基	0	3- 氯代苯基
621	环十二烷基	0	4- 氯代苯基
622	环十二烷基	0	3,4- 二氯代苯基
623	环十二烷基	0	3- 硝基苯基
624	环十二烷基	0	4- 硝基苯基
625	环十二烷基	0	3,4- 二硝基苯基
626	环十二烷基	S	苯基
627	环十二烷基	S	3- 甲基苯基
628	环十二烷基	S	4- 甲基苯基
629	环十二烷基	S	3,4- 二甲基苯基

630	环十二烷基	S	3- 甲氧基苯基
631	环十二烷基	S	4- 甲氧基苯基
632	环十二烷基	S	3,4- 二甲氧基苯基
633	环十二烷基	S	3- 氟代苯基
634	环十二烷基	S	4- 氟代苯基
635	环十二烷基	S	3,4- 二氟代苯基
636	环十二烷基	S	3- 氯代苯基
637	环十二烷基	S	4- 氯代苯基
638	环十二烷基	S	3,4- 二氯代苯基
639	环十二烷基	S	3- 硝基苯基
640	环十二烷基	S	4- 硝基苯基
641	环十二烷基	S	3,4- 二硝基苯基

[0369]

[0370]

[0371]

[0372]

[0373] 方法

[0374] 本文描述的化合物用于很多目的,包括但不限于治疗或预防受治疗者的病毒感染,抑制病毒进入细胞,抑制病毒介导的膜融合和使病毒融合蛋白去稳定。本文描述的化合物抑制 HA 的作用中的至少一种(和可选地多于一种),即与唾液酸结合或作为膜融合剂。例如,本文描述的化合物可以结合血凝素或以其他方式抑制血凝素的活性和/或能抑制病毒与宿主细胞的对接和/或融合。此外,本文描述的化合物可具有针对突变病毒的良好功效。

[0375] 例如,本文描述了用于治疗或预防受治疗者的病毒感染的方法,所述方法包括向受治疗者施用有效量的本文描述的化合物或组合物中的一种或多种。如本文所用,术语治疗或预防和治疗和/或预防包括:预防;延缓发病;缓解,根除,或延迟发病后病征和症状加重;和复发的预防。

[0376] 本文还描述了抑制病毒进入细胞的方法,所述方法包括向细胞施用有效量的本文描述的化合物或组合物中的一种或多种。

[0377] 本文还描述了抑制病毒介导的膜融合方法,所述方法包括向细胞施用有效量的本文描述的化合物或组合物中的一种或多种。

[0378] 本文还描述了使病毒融合蛋白去稳定的方法,所述方法包括向病毒感染的细胞施用有效量的本文描述的化合物或组合物中的一种或多种。通过使融合蛋白去稳定,本文描述的化合物或组合物可防止病毒介导的膜融合,并进而防止病毒感染。

[0379] 本文描述的化合物,可在病毒感染之前或之后(如流感,感染已经发生)施用于受治疗者。如实施例所示,本文描述的化合物可以至少部分地抑制病毒体与靶细胞结合,以及在感染发生后至少部分地抑制病毒复制。此外,本文描述的化合物对病毒体的作用似乎不可逆,因而稀释与病毒体结合的化合物不太可能降低该化合物针对病毒感染的功效。此外,本文所述的化合物可以低浓度(例如,可低至 0.4nM)施用。

[0380] 其它抗病毒的方法已被用来靶向病毒抑制的其他可能的靶。作为抗病毒药物或抗逆转录病毒药物使用的其他组合物,根据该药物抑制的病毒或逆转录病毒的生命周期的阶段大致分类。例如,已作为病毒抑制剂的其他化合物,包括,但不限于,核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂、DNA 聚合酶抑制剂、激酶抑制剂、酶抑制剂、进入抑制剂、装配抑制剂、成熟抑制剂、M2 抑制剂或神经氨酸酶抑制剂。

[0381] 核苷和核苷酸逆转录抑制剂(NRTI)通过掺入到新合成的病毒 DNA 上,并防止其进一步延伸来抑制逆转录。非核苷和核苷酸逆转录抑制剂(nNRTI)通过与逆转录酶结合并干扰其功能,直接抑制该逆转录酶。蛋白酶抑制剂(PI)通过抑制蛋白酶活性,靶向病毒装配,所述蛋白酶是 HIV 切割用于新病毒体最后装配的新生蛋白所使用的酶。整合酶抑制剂抑制整合酶,所述酶负责将病毒 DNA 整合到感染细胞的 DNA 上。现有几种整合酶抑制剂正在临床试验中,且雷特格韦在 2007 年 10 月成为首个获得 FDA 的批准。进入抑制剂(或融合抑制剂)通过阻断几个靶之一干扰 HIV-1 对宿主细胞的结合、融合和进入。马拉维若和恩夫韦地是这一类型中目前可用的两种药物。成熟抑制剂抑制 gag 加工的最后一步,其中病毒壳体多蛋白被切割,从而阻断多蛋白转化为成熟壳体蛋白(p24)。由于这些病毒颗粒具有一个缺陷核,则释放的病毒体主要由非感染性颗粒组成。尽管贝韦立马和 Vivecon™正在研发,但在这一类型中当前没有可用的药物。

[0382] 在本文描述的任何方法中,本文描述的化合物可以单独或与一个或多个第二化合物结合施用。例如,本文描述的化合物可与一个或多个其他的抗病毒化合物结合施用。可与本文描述的化合物结合使用的抗病毒化合物包括,但不限于,核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂、DNA 聚合酶抑制剂、激酶抑制剂、酶抑制剂、进入抑制剂、装配抑制剂、成熟抑制剂、M2 抑制剂和神经氨酸酶抑制剂。这类其他的抗病毒化合物的实例包括,但不限于金刚烷胺、金刚烷乙胺、奥塞米韦(Tamiflu®),Roche Laboratories, Nutley, NJ)、扎那米韦(Relenza®), GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA)、培拉米韦、雷特格韦、马拉维若、恩夫韦地、贝韦立马、Vivecon™(Myriad Genetics, Salt Lake City, UT)、Combivir®(齐多夫定+拉米夫定, AZT+3TC)(GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA)、Emtriva®(恩曲他滨, FTC)(Gilead Sciences, Foster City, CA)、Epivir®(拉米夫定, 3TC)(GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA)、Epzicom®(Kivexa, 阿巴卡韦+拉米夫定, ABC+3TC)(GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA)、Retrovir®(齐多夫定, AZT, ZDV)(GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA)、Trizivir®(阿巴卡韦+齐多夫定+拉米夫定, ABC+AZT+3TC)(GlaxoSmithKline,

Philadelphia, PA)、Truvada® (替诺福韦 DF+ 恩曲他滨, TDF+FTC) (Gilead Sciences, Foster City, CA)、Videx® & Videx EC® (去羟肌苷, ddI) (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ)、Viread® (富马酸替诺福韦酯, TDF) (Gilead Sciences, Foster City, CA)、Zerit® (司他夫定, d4T) (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ)、Ziagen® (阿巴卡韦, ABC) (GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA)、Racivir™ (RCV) (Pharmasset, Princeton, NJ)、Amdoxovir™ (AMD, DAPD) (RFS Pharma, Tucker, GA)、阿立他滨 (SPD754, AVX754)、艾夫他滨 (ACH-126, 443, β -L-Fd4C)、Immunitin® (HE2000, α -epibromide) (Hollis-Eden Pharmaceuticals, San Diego, CA)、Proleukin® (阿地白介素, 白介素-2, IL-2) (Chiron Corporation, Emeryville, CA)、Remune® ((HIV-1 免疫原, SaIk 疫苗) (Orchestra Therapeutics, Carlsbad, CA)、BAY 50-4798、IR103, Intelence™ (依曲韦林, TMC-125) (Tibotec Therapeutics, Irvine, CA)、Rescriptor® (地拉韦啉, DLV) (Pfizer, New York, NY)、Sustiva® (施多宁, 依法韦仑, EFV) (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ)、Viramune® (奈韦拉平, NVP) (Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT)、rilpivirine (TMC-278)、Agenerase® (安泼那韦, APV) (GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA)、Aptivus® (替拉那韦, TPV) (Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT)、Crixivan® (茚地那韦, IDV) (Merck, Whitehouse Station, NJ)、Invirase® (沙奎那韦, SQV) (Roche Laboratories, Nutley, NJ)、Kaletra® (Aluvia®, 洛匹那韦 / 利托那韦, LPV/r) (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)、Lexiva® (Telzir®, 福沙那韦, FPV) (GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA)、Norvir® (利托那韦, RTV) (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)、Prezista® (地瑞那韦, DRV) (Tibotec Therapeutics, Irvine, CA)、Reyataz® (阿扎那韦, ATV) (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ)、Viracept® (那非那韦, NFV) (Pfizer, Inc., New York, NY)、Fuzeon® (恩夫韦地, ENF, T-20) (Roche Laboratories, Inc., Nutley, NJ)、Selzentry® (Celsentri®, 马拉韦罗, UK-427, 857) (Pfizer, Inc., New York, NY)、Vicriviroc® (SCH-417690, SCH-D) (Schering-Plough, Kenilworth, NJ)、PRO 140 (Progenics Pharmaceuticals, Tarrytown, NY)、TNX-355 (Tanox, Inc., Houston, TX)、Isentress® (雷特格韦, MK-0518) (Merck, Whitehouse Station, NJ)、Elvitegravir™ (GS-9137) (Gilead Sciences, Foster City, CA)、Bevirimat™ (PA-457) (Panacos Pharmaceuticals, Inc., Watertown, MA) 和 Droxic® 或 Hydrea® (羟基脲, HU) (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ)。

[0383] 本文描述的化合物可在攻击前提供针对病毒的接种, 或本文描述的化合物可用于病毒复制已经开始时阻止侵入病毒的进一步复制。因此, 本化合物提供了防止病毒在宿主细胞或宿主生物体中复制的方法, 并提供了治疗宿主生物体 (例如, 已接种或以其他方式接触到流感病毒株, 特别是 A 型流感或 B 型流感的亚类, 特别是 A/Udm/72、X-31、A/PR/8/34、A/NWS/G70C、A/Aich/68 和 B/Lee/40 的受治疗者) 的方法。

[0384] 还描述了一种治疗或预防细胞的病毒感染的方法, 包括使有效量的本文描述的一种或多种化合物与细胞接触。本公开进一步提供了一种治疗或预防哺乳动物的病毒感染的方法, 包括向哺乳动物施用有效量的本文描述的化合物中的一种或多种。本公开还进一步提供了通过抑制血凝素和 / 或具有突变的血凝素治疗或预防受治疗者的病毒感染的方法, 包括使血凝素与有效量的本文描述的化合物中的一种或多种接触, 其中所述突变基于保守

氨基酸取代。本公开又进一步提供了一种体内、体外或离体阻止在宿主细胞内存在的病毒复制的方法。例如,本公开提供了一种通过向受治疗者施用有效量的本文描述的化合物中的一种或多种,治疗或预防受治疗者(例如,人类)的A型流感或B型流感病毒感染的方法。

[0385] 本公开提供了一种治疗或细胞的预防病毒感染的方法,包括向细胞提供有效量的本文描述的化合物中的一种或多种或使病毒上的表面融合蛋白去稳定的其他化合物。本公开进一步提供了一种治疗或预防哺乳动物的病毒感染的方法,包括向哺乳动物施用有效量的本文描述的化合物中的一种或多种或使病毒上的表面融合蛋白去稳定的其他化合物。本公开还进一步提供了一种通过抑制融合蛋白和/或具有突变的融合蛋白治疗受治疗者的方法,包括使融合蛋白与有效量的本文描述的化合物中的一种或多种或使融合蛋白去稳定的其他化合物接触,其中所述突变基于保守氨基酸取代。本公开还进一步提供了一种体内、体外或离体阻止在宿主细胞内存在的病毒复制的方法。本公开还提供了一种通过向人类施用有效量的本文描述的化合物中的一种或多种或使病毒体上的表面融合蛋白去稳定的其他化合物,治疗或预防人类的病毒感染的方法。本公开进一步涉及本文描述的化合物中的一种或多种或使病毒体上的表面融合蛋白去稳定的其他化合物在用于制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物(例如,人类)的病毒感染(例如,A型流感或B型流感病毒感染)。本发明进一步涉及本文描述的化合物或使病毒体上的表面融合蛋白去稳定的其他化合物在用于制备药物中的用途,所述药物体内、体外或离体抑制潜在宿主细胞内存在的病毒融合蛋白。

[0386] 如整个申请所用,受治疗者是指个体。因此,所述受治疗者可包括哺乳动物,包括人类、灵长类动物、驯化动物(如猫、狗等)、家畜(如牛、马、猪、绵羊、山羊等)和试验动物(如小鼠、兔、大鼠、豚鼠等)和鸟类。

[0387] 制剂

[0388] 本公开还涉及包括根据本公开的化合物的组合物或制剂。本公开的组合物包括有效量(例如,从约0.001mg至约1000mg,从约0.01mg至约100mg,从约0.1mg至约10mg)的根据本公开的一种或多种病毒抑制剂和一种或多种赋形剂。

[0389] 赋形剂主要用于服务于递送一种安全,稳定和具有功能的药物组合物,其不仅作为递送的整体媒介物的一部分,而且作为实现活性成分的接受者有效吸收的方法。赋形剂可简单且直接地起惰性填充剂的作用,或本文所用的赋形剂可以是pH稳定系统或包衣的一部分,以保证药物安全地递送到胃。本公开的化合物提高了细胞潜能、药代动力学特性,并提高了口服生物利用度。

[0390] 如本文所用,术语有效量是指一种或多种病毒抑制剂有效达到预期或治疗的效果所需的剂量和持续的一段时间的量。有效剂量和施用组合物的方案可根据经验确定,且做出这种决定属于本领域的技术。施用组合物的剂量范围是足够大以产生其中影响病症的症状的预期效果的范围。剂量不应大到引起副作用,诸如不期望的交叉反应,过敏反应,等等。一般来说,剂量会因受治疗者的年龄、疾患、性别及疾病的程度,施用途径或方案是否包含其他药物而改变,且可由本领域普通技术人员确定。剂量可在任何禁忌征的情况下由个别医师调整。剂量可以改变,可以以每天一剂或多剂施用来施用一天或数天。给定类型的药品的适当剂量的指引可参阅文献。根据上述因素,本文描述的化合物单独使用的典型日剂量范围可从每天约0.1mg/kg体重至多达10mg/kg体重或更多。

[0391] 以下施用本文描述的化合物中的一种或多种,用于治疗或预防受治疗者的病毒感染,预防受治疗者的病毒感染,抑制病毒进入细胞,抑制病毒介导的膜融合,或使病毒融合蛋白去稳定,该化合物的功效可以以多种方式评估,本领域技术人员熟知其中的一些。

[0392] 该药物组合物可采用任何合适的方法制备,例如,通过常规混合,溶解,制粒,制备糖衣药丸,磨细,乳化,包封,包埋或冻干过程。

[0393] 因此,依据本公开所用的药物组合物可以常规方式配制,其使用一种或多种生理上或药学上可接受的载体(媒介物或稀释剂),包括辅料和助剂,它们可促进活性化合物加工成药学上可用的制剂。合适的制剂取决于所选择的施用途径。

[0394] 本文描述的治疗方法可使用向受治疗者施用药物组合物的任何合适的方法,包括注射、透黏膜、口服、吸入、眼部、直肠、长效植入、脂质体、乳剂或缓释方式。

[0395] 对于注射,本文描述的剂可在水溶液中配制,优选在在生理可相容的缓冲液,如Hanks液、林格氏液或生理盐水缓冲液中配制。对于透黏膜施用,在制剂中使用适合于所渗透的屏障的渗透剂。这种渗透剂一般在本领域公知。对于眼部施用,如本领域所公知,使用适当的盐水溶液的悬浮液。

[0396] 对于口服给药,通过将活性化合物与本领域公知的药学上可接受的载体结合,可以很容易地配制该化合物。该载体使得本文描述的化合物被制成被治疗的受治疗者口服吸收的片剂、丸剂、糖衣药丸、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆、浆液、悬浮液等等。可获得为固体赋形剂的口服使用的药物制剂,必要时,在加入合适的助剂后,可任选地研磨形成混合物,并加工颗粒混合物,以获得片剂或糖衣内核。适当的赋形剂包括填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制品,诸如例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。必要时,可加入崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐,如藻酸钠。

[0397] 提供具有合适的包衣的糖衣内核。为此,可能使用浓缩的糖溶液,其可任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料也可加入到药片或糖衣用于鉴别,或以表征不同组合的活性化合物剂量。

[0398] 可口服使用的药物制剂包括明胶制成的推入配合胶囊,以及明胶和增塑剂,如甘油或山梨醇制成的软密封胶囊。推入配合胶囊可包括有效成分以及填充剂,如乳糖;粘合剂,如淀粉;和/或润滑剂,如滑石或硬脂酸镁;以及任选地包括稳定剂。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于适当的液体中,如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可添加稳定剂。所有口服施用的制剂应是合适这种施用的剂量。

[0399] 对于颊面施用,组合物可采用以常规方法制成的片剂或糖锭的形式。

[0400] 对于通过吸入施用,本文描述的化合物以气溶胶喷雾剂的形式方便地递送,所述气溶胶喷雾剂由加压包装或雾化器提供,并使用合适的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可通过提供阀来确定,以递送计量的量。可配制含有该化合物的粉末混合物和诸如乳糖或淀粉的适合粉末基质的,吸入器或吹药器中使用的,例如明胶的胶囊和药筒。

[0401] 可配制该化合物用于通过注射肠胃外施用,例如,通过静脉推射或连续滴注。可以提供,例如在安瓶或在多剂量容器中的单位剂量形式的注射用制剂和添加的防腐剂。该组

合物可采用在油性媒介物或水媒介物中的悬浮液、溶液或乳剂的形式,并可含配方剂,如悬浮剂,稳定剂和 / 或分散剂。

[0402] 肠胃外施用的药物制剂包括以水溶形式存在的活性化合物的水溶液。此外,活性化合物的悬浮液可配制成适当的油性注射悬浮液。合适的亲油性溶剂或媒介物包括脂肪油,如芝麻油,或合成脂肪酸酯,如油酸乙酯或三酸甘油酯,或脂质体。水注射悬浮液可能含有增加悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或右旋糖酐。任选地,悬浮液也可能包含增加该化合物溶解度的适当的稳定剂或剂,以允许配制高浓缩的溶液。

[0403] 可选地,有效成分可以是粉状的形式,所述粉末用于在使用前用合适的媒介物,如无菌无热原的水构建。

[0404] 该化合物也可以制成直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,其例如含有诸如可可油或其他甘油酯的常规栓剂基质。

[0405] 除了前面介绍的剂型外,该化合物也可制成储存制剂。这种长效制剂可通过植入(例如皮下或肌内)或肌内注射来施用。因此,例如,该化合物可用适当的聚合或疏水材料(例如配制成在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂配制,或配制成难溶的衍生物,例如,难溶的盐。

[0406] 本文描述的疏水化合物的一种类型的药物载体是共溶剂系统,包括苯甲醇、非极性表面活性剂、水可混合的有机聚合物以及水相。

[0407] 该共溶剂系统可以是 VPD 共溶剂系统。VPD 是 3% w/v 的苯甲醇、8% w/v 的非极性表面活性剂聚山梨酯 80 和 65% w/v 的聚乙二醇 300 的无水乙醇溶液,它们以无水乙醇体积计。VPD 共溶剂系统 (VPD : 5W) 由 5% 葡萄糖水溶液以 1 : 1 稀释的 VPD 组成。这种共溶剂系统易溶解疏水化合物,并且全身施用本身产生的毒性低。当然,在不破坏其溶解性和毒性特征下,共溶剂系统比例的变化可能相当大。此外,共溶剂组分的类别可以变化。例如,其他低毒性的非极性表面活性剂,可用来替代聚山梨酯 80;聚乙二醇的比例大小可以变化;其他可生物相容的聚合物可取代聚乙二醇,如聚乙烯吡咯烷酮;且其他糖或多糖可代替葡萄糖。

[0408] 另外,可使用疏水性药物化合物的其他递送系统。脂质体和乳剂是疏水性药物的递送媒介物或载体的公知实例。也可使用某些有机溶剂,如二甲基亚砷。

[0409] 此外,该化合物可使用任何合适的缓释系统递送,所述缓释系统如含有治疗剂的固体疏水聚合物的半渗基质。已经确定多种缓释材料,并已为所属技术领域技术人员所熟知。缓释胶囊可根据其化学性质,延长化合物释放时间。根据治疗剂的化学性质和生物稳定性,可使用用于稳定蛋白质的其他策略。

[0410] 药物组合物还可包括适当的固体或凝胶态载体或赋形剂。这些载体或辅料的实例包括,但不限于,碳酸钙、磷酸钙、多种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物,如聚乙二醇。

[0411] 本文描述的许多剂可提供为作为药学上可接受的反离子的盐。盐往往比对应的游离碱形式更易溶于水或其他质子溶剂。

[0412] 本文描述的其他方面包括一种治疗哺乳动物的疾患或疾病的方法,包括向所述哺乳动物施用本文描述的药物组合物。

实施例

[0413] 实施例 1

[0414] 3-N- 环烷基 -5-[(苯基或取代苯基) 呋喃 -2- 基] 亚甲基 -2- 硫代噻唑烷 -4- 酮或 3-N- 环烷基 -5-[(苯基或取代苯基) 噻吩 -2- 基] 亚甲基 -2- 硫代噻唑烷 -4- 酮的制备

[0415] 3- 环烷基绕丹宁的制备 (1) : -78℃, 2 分钟内在三苯基膦 (PPh₃) (6.3g, 24mmol) 的 THF (150mL) 溶液中加入 DIAD (5.2g, 24mmol), 并在相同温度下搅拌形成的混合物 10 分钟, 然后在相同的温度下加入对应的环烷基醇 (30mmol)。搅拌 10 分钟后, -78℃, 在上述溶液中加入绕丹宁 (2.7g, 20mmol), 且所形成的混合物先在 -78℃ 搅拌 10 分钟, 然后让其加温至室温, 并搅拌过夜。该反应通过加水 (30mL) 来后处理, 并滤出所形成的固体, 并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取水相。合并的有机相用盐水洗涤 (20mL) 后, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂后, 粗制品通过柱色谱在硅胶 (乙酸乙酯 - 己烷) 上纯化, 以提供所需的化合物。

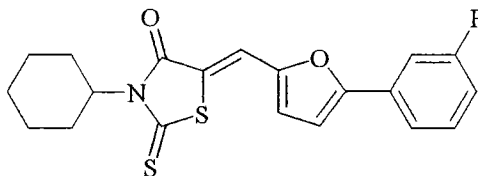
[0416] 5-(取代或未被取代的) 呋喃或 5-(取代或未被取代的) 噻吩的制备 (2) : 室温下, 在 5- 溴呋喃 -2- 甲醛 (1.5g, 8.57mmol)、适当的苯基硼酸 (9mmol) 的甲苯 (30mL)、乙醇 (15mL) 和饱和碳酸钠水溶液 (30mL) 的溶液中加入 Pd(PPh₃)₄ (104mL, 0.09mmol), 并将反应混合物回流 10 小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 并用二氯甲烷 (3×50mL) 萃取残留物。合并的有机相首先用盐水 (2×10mL) 洗涤, 然后通过无水硫酸钠干燥。去除溶剂后, 残留物通过快速色谱 (CH₂Cl₂) 纯化, 以提供所需的产品。

[0417] 类似物的制备 (3) : 室温下, 在 3-N- 环烷基 -2- 硫代噻唑烷 -4- 酮 (0.5mmol) 和 5- 芳基或 5- 取代芳基呋喃 -2- 基甲醛、5- 芳基或 5- 取代芳基噻吩 -2- 基甲醛 (0.5mmol) 的 AcOH (5mL) 溶液中加入无水 AcONa (123mg, 1.5mmol), 并将混合物回流 16 小时。冷却到室温后, 混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 而有机相用水 (3×10mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在真空下去除溶剂, 并且残留物在乙酸乙酯 - 己烷中重结晶, 以提供所需的产品。

[0418] 以下是使用方案 1 和实施例 1 的程序制备的化合物的非限制性实例。

[0419] (Z)-3- 环己基 -5-[(3,4- 二氟苯基) 呋喃 -2- 基] 亚甲基 -2- 硫代噻唑烷 -4- 酮 (A37) :

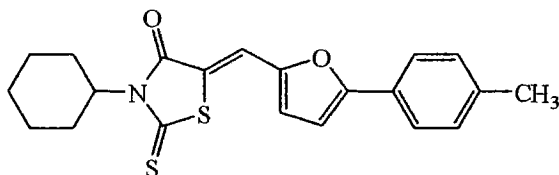
[0420]



[0421] ¹H-NMR (500MHz, C₆D₆) : δ 7.31 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.15 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.03 (d, J = 3.6Hz, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 4H), 1.30-1.16 (m, 4H)。

[0422] (Z)-3- 环己基 -5-[(4- 甲基苯基) 呋喃 -2- 基] 亚甲基 -2- 硫代噻唑烷 -4- 酮 (A3) :

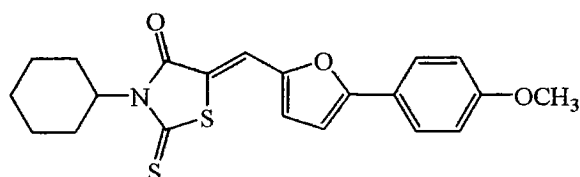
[0423]



[0424] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.66–7.65 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.01–6.99 (m, 2H), 6.32 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.39–5.34 (m, 1H), 2.72–2.70 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.75–1.73 (m, 4H), 1.54–1.52 (m, 1H), 1.30–1.16 (m, 4H)。

[0425] (Z)-3-环己基-5-[(4-甲氧基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A4) :

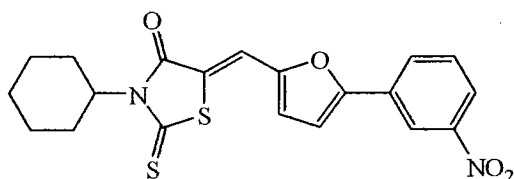
[0426]



[0427] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.65–7.63 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.76–6.74 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.41–5.36 (m, 1H), 3.38 (m, 3H), 2.74–2.72 (m, 2H), 1.76–1.74 (m, 4H), 1.55–1.52 (m, 1H), 1.31–1.23 (m, 4H)。

[0428] (Z)-3-环己基-5-[(4-甲氧基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A5) :

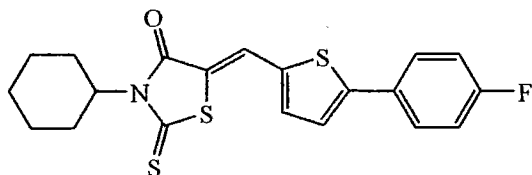
[0429]



[0430] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.65–7.63 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.76–6.74 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.41–5.36 (m, 1H), 3.38 (m, 3H), 2.74–2.72 (m, 2H), 1.76–1.74 (m, 4H), 1.55–1.52 (m, 1H), 1.31–1.23 (m, 4H)。

[0431] (Z)-3-环己基-5-[(4-氟苯基)噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A6) :

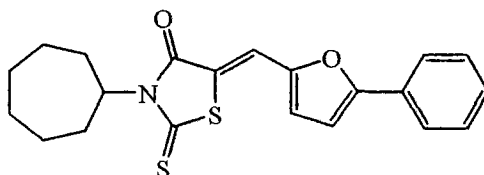
[0432]



[0433] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.77 (s, 1H), 7.19–7.16 (m, 2H), 6.84–6.80 (m, 2H), 6.76–6.74 (m, 2H), 5.34–5.29 (m, 1H), 2.70–2.67 (m, 2H), 1.76–1.73 (m, 4H), 1.54–1.48 (m, 1H), 1.30–1.16 (m, 3H)。

[0434] (Z)-3-环辛基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A8) :

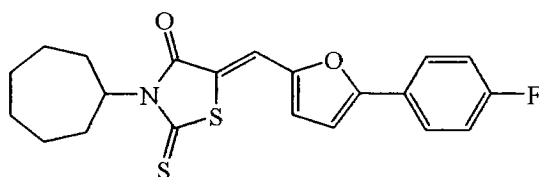
[0435]



[0436] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.70 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.70 (br, 1H), 2.64 (br, 2H), 1.81-1.52 (m, 12H)。

[0437] (Z)-3-环辛基-5-[[(4-氟苯基) 呋喃-2-基] 亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A11) :

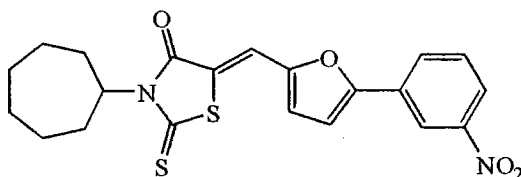
[0438]



[0439] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.70 (br, 1H), 2.64 (br, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.82-1.47 (m, 12H)。

[0440] (Z)-3-环辛基-5-[[(3-硝基苯基) 呋喃-2-基] 亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A12) :

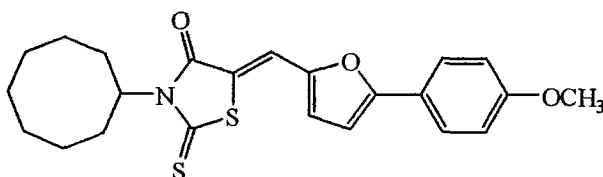
[0441]



[0442] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 8.24-8.23 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.68 (br, 1H), 2.64 (br, 2H), 1.81-1.53 (m, 12H)。

[0443] (Z)-3-环辛基-5-((5-(4-甲氧基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A20) :

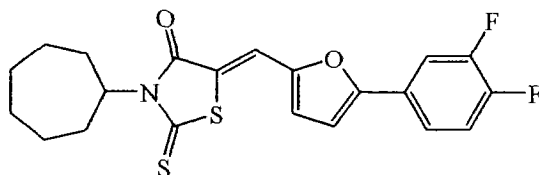
[0444]



[0445] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 5.72 (br, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.83-1.53 (m, 14H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 194.2, 167.3, 160.6, 158.8, 149.2, 126.3, 122.1, 120.5, 116.8, 114.7, 107.1, 58.1, 54.7, 30.7, 26.4, 26.3, 25.6。

[0446] (Z)-3-环庚基-5-((5-(3,4-二氟苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A9) :

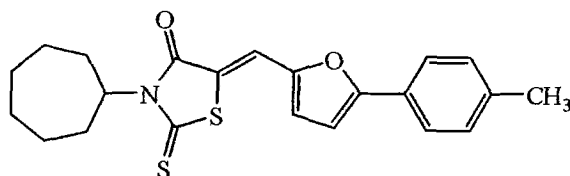
[0447]



[0448] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.33 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.70-6.65 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.06 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 5.45 (br, 1H), 1.85-1.46 (m, 12H); $^{13}\text{CNMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 193.7, 167.2, 155.6, 151.6, 150.1, 149.8, 149.6, 149.5, 126.3, 126.2, 120.8, 120.7, 119.6, 118.1, 116.2, 113.3, 109.0, 59.6, 30.8, 27.7, 26.0.

[0449] (Z)-3-环庚基-2-硫代-5-((5-对甲苯基呋喃-2-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮 (A10) :

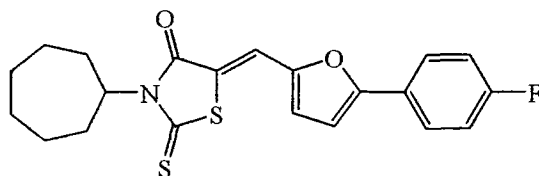
[0450]



[0451] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 5.48 (br, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.84-1.45 (m, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, C_6D_6) δ 194.2, 167.3, 158.7, 149.5, 139.0, 129.8, 126.7, 124.6, 120.2, 116.7, 107.9, 59.5, 30.9, 27.7, 26.0, 21.0.

[0452] (Z)-3-环庚基-5-((5-(4-氟苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A11) :

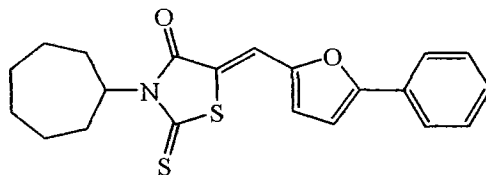
[0453]



[0454] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.44 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 5.46 (br, 1H), 1.84-1.46 (m, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 193.9, 167.3, 164.1, 162.1, 157.2, 149.8, 126.5, 126.4, 125.5, 119.9, 116.5, 116.2, 116.0, 108.1, 59.5, 30.8, 27.7, 26.0.

[0455] (Z)-3-环庚基-5-((5-苯基呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A8) :

[0456]

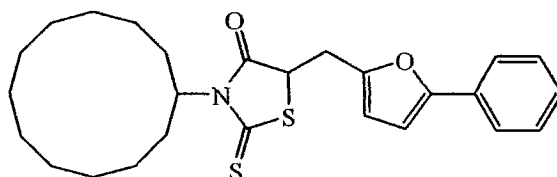


[0457] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.70-7.68 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.47 (br, 1H), 1.83-1.46 (m, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 194.1, 167.3, 158.3, 149.8, 129.3, 129.0,

128.8, 124.6, 120.0, 116.7, 108.5, 59.5, 30.9, 27.7, 26.0。

[0458] (Z)-3-环十二烷基-5-((5-苯基呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A23) :

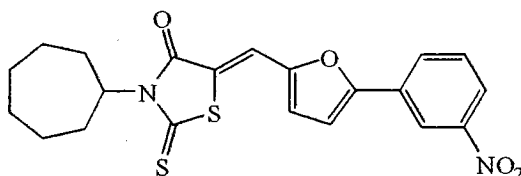
[0459]



[0460] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.70-7.68 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.77 (br, 1H), 2.11 (br, 2H), 1.93 (br, 2H), 1.76 (br, 2H), 1.43 (br, 16H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 195.5, 167.5, 158.3, 149.8, 129.2, 129.0, 128.8, 124.6, 120.1, 116.7, 108.5, 54.1, 27.3, 24.6, 24.3, 23.0, 22.9, 22.4。

[0461] (Z)-3-环庚基-5-((5-(3-硝基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代-噻唑烷-4-酮 (A12) :

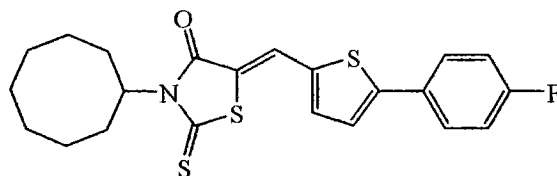
[0462]



[0463] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 8.25 (s, 1H), 7.77-7.15 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.14 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 5.45 (br, 1H), 1.85-1.44 (m, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 193.6, 167.1, 155.1, 150.5, 148.8, 130.13, 129.9, 128.9, 122.6, 119.4, 119.0, 116.1, 110.2, 29.6, 30.9, 27.7, 25.9。

[0464] (Z)-3-环辛基-5-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)亚甲基)-2-硫代-噻唑烷-4-酮 (A21) :

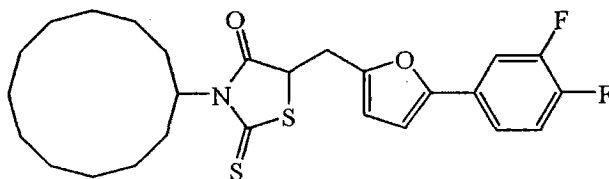
[0465]



[0466] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.79 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.64 (br, 1H), 1.75-1.52 (m, 14H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 192.1, 167.2, 164.1, 162.1, 150.2, 137.6, 134.5, 129.5, 129.5, 124.4, 123.9, 116.1, 115.9, 58.4, 30.7, 26.4, 26.2, 25.6。

[0467] (Z)-3-环十二烷基-5-((5-(3,4-二氟苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代-噻唑烷-4-酮 (A24) :

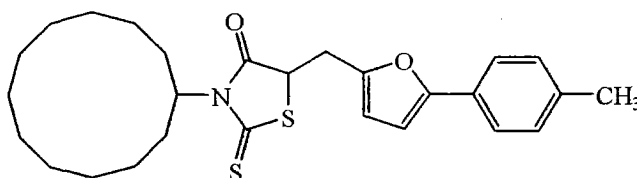
[0468]



[0469] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.31 (s, 1H), 7.19–7.15 (m, 2H), 6.71–6.67 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 5.74 (br, 1H), 2.10 (br, 2H), 1.91 (br, 2H), 1.74 (br, 2H), 1.43 (br, 16H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 195.0, 167.4, 155.7, 151.8, 151.7, 151.6, 151.5, 150.1, 149.8, 149.7, 149.6, 149.5, 126.3, 126.3, 126.2, 120.8, 120.7, 120.7, 120.7, 119.6, 118.1, 118.0, 116.3, 113.4, 113.3, 109.0, 54.3, 53.0, 27.3, 24.5, 24.3, 23.0, 22.9, 22.4.

[0470] (Z)-3-环十二烷基-2-硫代-5-((5-对甲苯基呋喃-2-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮 (A25) :

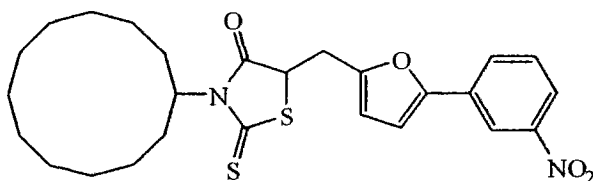
[0471]



[0472] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.77 (br, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (br, 2H), 1.94 (br, 2H), 1.77 (br, 2H), 1.43 (br, 16H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6) δ 195.5, 167.5, 158.7, 149.5, 139.0, 129.8, 127.2, 124.5, 119.7, 106.6, 54.1, 53.1, 24.1, 22.7, 22.6, 21.0.

[0473] (Z)-3-环十二烷基-5-((5-(3-硝基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代-噻唑烷-4-酮 (A27) :

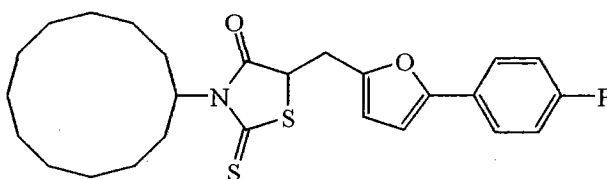
[0474]



[0475] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.81–6.78 (m, 1H), 6.13 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 5.75 (br, 1H), 2.10 (br, 2H), 1.92 (br, 2H), 1.75 (br, 2H), 1.43 (br, 16H).

[0476] (Z)-3-环十二烷基-5-((5-(4-氟苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代-噻唑烷-4-酮 (A26) :

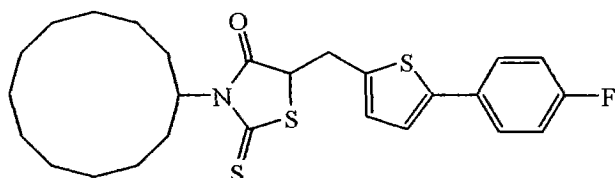
[0477]



[0478] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.72 (br, 1H), 2.09 (br, 2H), 1.91 (br, 2H), 1.73 (br, 2H), 1.43 (br, 16H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6) δ 193.4, 167.5, 164.1, 162.1, 150.3, 137.5, 134.6, 129.5, 129.4, 124.4, 124.1, 116.1, 115.9, 54.4, 27.3, 24.5, 24.3, 23.0, 22.9, 22.4。

[0479] (Z)-3-环十二烷基-5-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)亚甲基)-2-硫代-噻唑烷-4-酮 (A29):

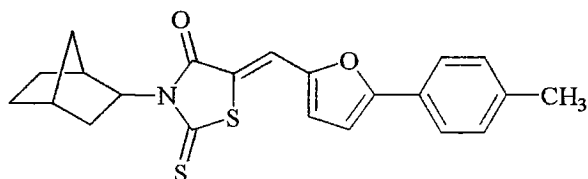
[0480]



[0481] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6): δ 7.78 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.72 (br, 1H), 2.09 (br, 2H), 1.91 (br, 2H), 1.74 (br, 2H), 1.42 (br, 16H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6): δ 193.4, 167.5, 164.1, 162.1, 150.3, 137.5, 134.6, 129.5, 129.4, 124.4, 124.1, 116.1, 115.9, 54.4, 27.3, 24.5, 24.3, 23.0, 22.9, 22.4。

[0482] (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2-硫代-5-((5-(对甲苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-噻唑烷-4-酮 (A30):

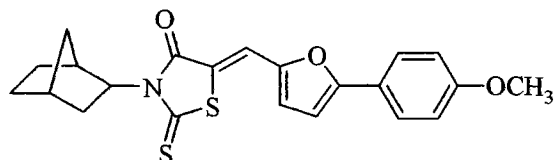
[0483]



[0484] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6): δ 7.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 5.16 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.48-1.28 (m, 4H), 1.13-1.11 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6): δ 196.3, 167.5, 158.6, 149.6, 139.0, 129.8, 126.7, 124.6, 120.0, 116.7, 107.9, 62.8, 41.7, 38.0, 36.7, 35.2, 29.4, 28.1, 21.0。

[0485] (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(4-甲氧基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A31):

[0486]

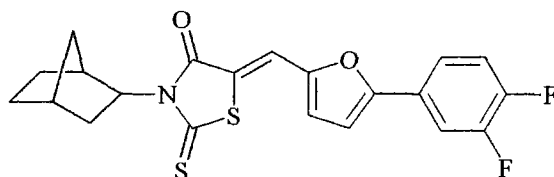


[0487] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6): δ 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.52-1.29 (m, 4H), 1.13-1.11 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6): δ 196.3, 167.5, 160.6, 158.7, 149.3, 126.2,

122.1, 120.4, 119.4, 116.8, 114.7, 107.1, 62.8, 54.7, 41.7, 38.0, 36.7, 35.2, 29.4, 28.1。

[0488] (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(3,4-二氟苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A32) :

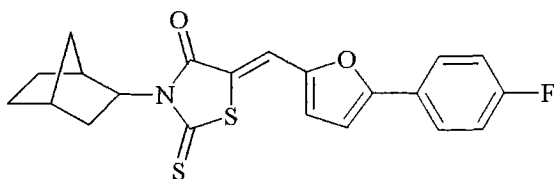
[0489]



[0490] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.30 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.15 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.04 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 5.13 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.51-1.28 (m, 4H), 1.13-1.10 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 195.8, 167.4, 155.6, 151.8, 151.7, 151.6, 151.5, 150.2, 149.8, 149.7, 149.5, 121.1, 120.8, 120.7, 120.7, 120.7, 119.4, 118.1, 118.0, 116.2, 113.4, 113.3, 109.0, 62.9, 41.7, 38.0, 36.7, 35.2, 29.3, 28.1。

[0491] (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(4-氟苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A33) :

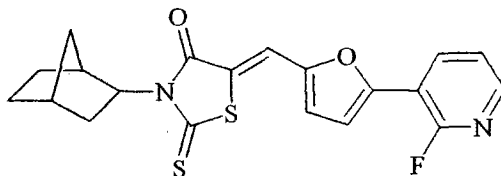
[0492]



[0493] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.44 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.21 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.14 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.52-1.29 (m, 4H), 1.14-1.11 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 196.1, 167.5, 164.0, 162.1, 157.2, 149.8, 126.5, 126.4, 125.5, 120.4, 119.8, 116.5, 116.2, 116.0, 108.1, 62.9, 41.7, 38.0, 36.7, 35.2, 29.4, 28.1。

[0494] (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A34) :

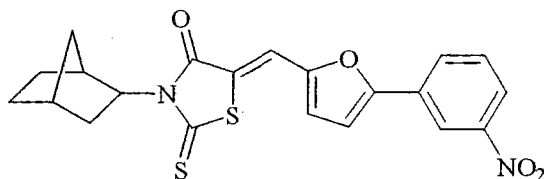
[0495]



[0496] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) : δ 8.11 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 5.06 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.47-1.08 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) : δ 195.7, 166.6, 159.0, 154.5, 134.5, 120.9, 119.1, 118.5, 116.4, 113.5, 104.6, 62.0, 40.7, 37.0, 35.7, 34.2, 28.4, 27.2。

[0497] (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(3-硝基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A35) :

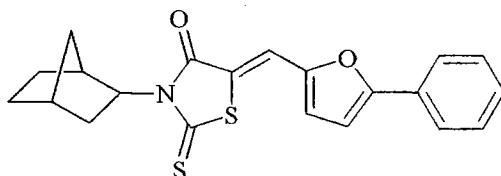
[0498]



[0499] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 8.24 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.10 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.05 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 5.12 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.50-1.29 (m, 4H), 1.13-1.11 (m, 1H)。

[0500] (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(3-硝基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮 (A36) :

[0501]



[0502] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.70-7.68 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.14 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.48-1.28 (m, 4H), 1.14-1.11 (m, 1H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, C_6D_6) : δ 196.2, 167.5, 158.2, 149.9, 129.3, 129.0, 128.8, 124.5, 120.4, 119.9, 116.6, 108.5, 62.8, 41.7, 38.0, 36.7, 35.2, 29.4, 28.1。

[0503] 实施例 2

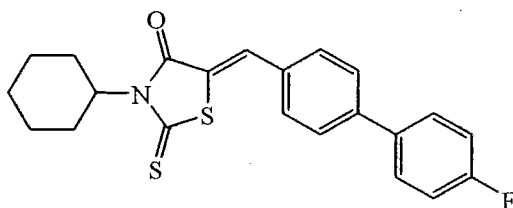
[0504] 3-N-环烷基-5-(取代或未被取代的联苯-3-基)亚甲基-2-硫代噻唑烷-4-酮的制备

[0505] 类似物的制备 (5) : 室温下, 在 3-N-环烷基-2-硫代噻唑烷-4-酮 (0.5mmol) 和取代或未被取代的联苯-3-甲醛 (0.5mmol) 的 AcOH (5mL) 溶液中加入无水 AcONa (123mg, 1.5mmol), 并将混合物回流 16 小时。冷却到室温后, 混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 并且有机相用水 (3×10mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在真空下去除溶剂, 然后残留物在乙酸乙酯-己烷中重结晶, 以获得所需的产品。

[0506] 以下是使用方案 II 和实施例 2 的程序制备的化合物的非限制性实例。

[0507] (Z)-3-环己基-5-[(4'-氟联苯-4-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (F1) :

[0508]

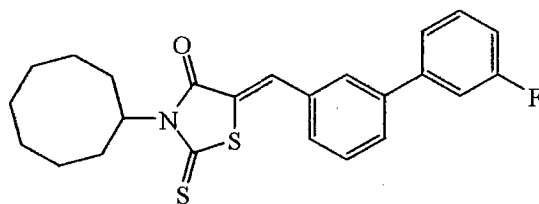


[0509] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.66-7.54 (m, 7H), 7.17-7.14 (m, 2H), 5.05-5.00 (m,

2H), 2.45-2.42 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 3H), 1.44-1.27 (m, 3H)。

[0510] (Z)-3-环辛基-5-[(3'-氟联苯-3-基)甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (F2) :

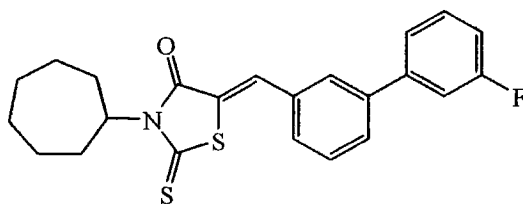
[0511]



[0512] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.68-7.08 (m, 9H), 5.38-5.35 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 12H)。

[0513] (Z)-3-环庚基-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (F3) :

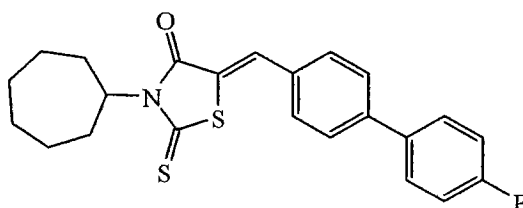
[0514]



[0515] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.68-7.08 (m, 9H), 5.38-5.35 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 12H)。

[0516] (Z)-3-环庚基-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (F4) :

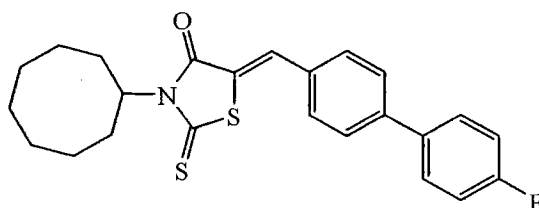
[0517]



[0518] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.66-7.54 (m, 7H), 7.18-7.14 (m, 2H), 5.16 (br, 1H), 2.40-2.39 (m, 2H), 1.83-1.54 (m, 12H)。

[0519] (Z)-3-环辛基-5-[(4'-氟联苯-4-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (F5) :

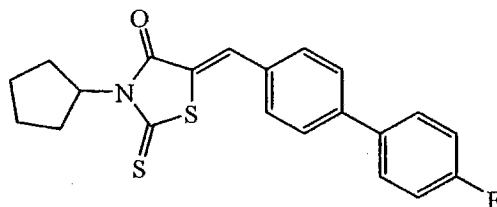
[0520]



[0521] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.66-7.54 (m, 8H), 7.18-7.14 (m, 2H), 5.37 (br, 1H), 2.40-2.39 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 14H)。

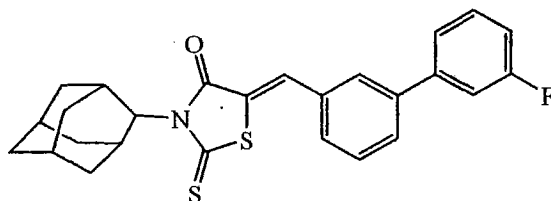
[0522] (Z)-3-环戊基-5-[(4'-氟联苯-4-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (F6) :

[0523]



[0524] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.67-7.54 (m, 7H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.54-5.47 (m, 1H), 2.27-1.66 (m, 8H)。

[0525] (Z)-3-金刚烷-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮 (F7) :
[0526]



[0527] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.68-7.08 (m, 7H), 5.15 (s, 1H), 2.52-2.44 (m, 4H), 2.00-1.73 (m, 10H)。

[0528] 实施例 3

[0529] 3-N-环烷基-5-[(苯基或取代苯基)呋喃-2-基]亚甲基-噻唑烷-2,4-二酮或 3-N-环烷基-5-[(苯基或取代苯基)噻吩-2-基]亚甲基噻唑烷-2,4-二酮的制备

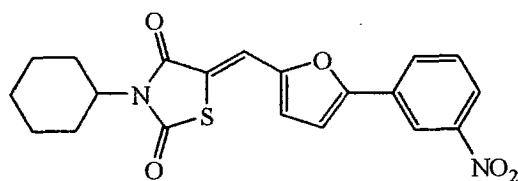
[0530] 3-环烷基噻唑烷-2,4-二酮的制备 (6) : -78, 2 分钟内在三苯基膦 (PPh_3) (6.3g, 24mmol) 的 THF (150mL) 溶液中加入 DIAD (5.2g, 24mmol) 后, 在相同温度下搅拌所形成的混合物 10 分钟, 之后在相同温度下加入对应的环烷基醇 (30mmol)。搅拌 10 分钟后, -78°C 下, 在上述溶液中加入噻唑烷-2,4-二酮 (2.3g, 20mmol), 并将所形成的混合物先在 -78°C 下搅拌 10 分钟, 然后让其加温至室温, 并搅拌过夜。该反应通过加水 (30mL) 后处理, 并滤出所形成的固体, 并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂后, 粗制品通过柱色谱在硅胶 (乙酸乙酯-己烷) 纯化, 以提供所需的化合物。

[0531] 类似物噻唑烷-2,4-二酮类似物的制备 (7) : 室温下, 在 3-N-环烷基-噻唑烷-2,4-二酮 (0.5mmol) 和 5-芳基或 5-取代芳基呋喃-2-基甲醛、5-芳基或 5-取代芳基噻吩-2-基甲醛 (0.5mmol) 的 AcOH (5mL) 溶液中加入无水 AcONa (123mg, 1.5mmol), 并将混合物回流 16 小时。冷却到室温后, 混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 而有机相用水 (3×10mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在真空下去除溶剂, 然后残留物在乙酸乙酯-己烷中重结晶, 以获得所需的产品。

[0532] 以下是通过方案 III 和实施例 3 的程序制备的化合物的非限制性实例。

[0533] (Z)-3-环己基-5-[(3-硝基苯基)呋喃-2-基]亚甲基噻唑烷-2,4-二酮 (B1) :

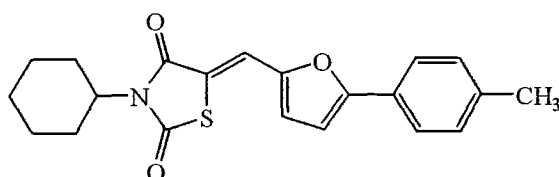
[0534]



[0535] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 8.26 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.14 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 5H), 1.48 (m, 3H)。

[0536] (Z)-3-环己基-5-[(4-甲氧基苯基)呋喃-2-基]亚甲基噻唑烷-2,4-二酮 (B2) :

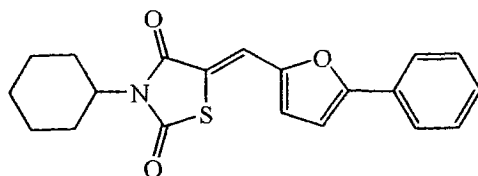
[0537]



[0538] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.70 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 3H)。

[0539] (Z)-3-环己基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]噻唑烷-2,4-二酮 (B4) :

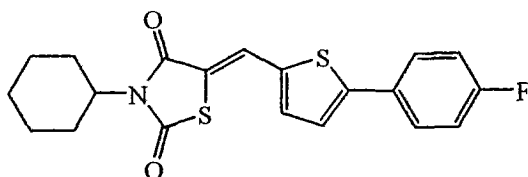
[0540]



[0541] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.69-7.68 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 3H)。

[0542] (Z)-3-环己基-5-[(4-氟苯基)噻吩-2-基]亚甲基噻唑烷-2,4-二酮 (B5) :

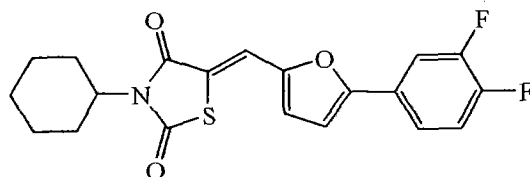
[0543]



[0544] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 8.09 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.82-6.77 (m, 4H), 4.52-4.47 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 3H)。

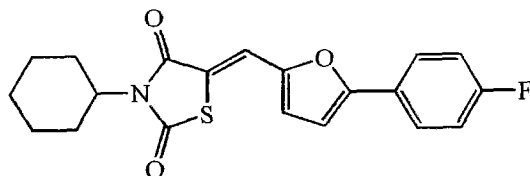
[0545] (Z)-3-环己基-5-[(3,4-二氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基噻唑烷-2,4-二酮 (B6) :

[0546]



[0547] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.63 (s, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 7.12–7.09 (m, 1H), 6.77–6.72 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.54–4.47 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 2H), 1.69–1.64 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.20–1.08 (m, 3H)。

[0548] (Z)-3-环己基-5-[(4-氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 (B7) :
[0549]



[0550] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 7.66 (s, 1H), 7.44–7.41 (m, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 6.23 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.19 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.55–4.49 (m, 1H), 2.50–2.43 (m, 2H), 1.69–1.64 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.18–1.12 (m, 3H)。

[0551] 实施例 4

[0552] 3-N-环烷基-5-[(苯基或取代苯基)呋喃-2-基]亚甲基-2-硫代咪唑烷-4-酮或 3-N-环烷基-5-[(苯基或取代苯基)噻吩-2-基]亚甲基-2-硫代咪唑烷-4-酮的制备

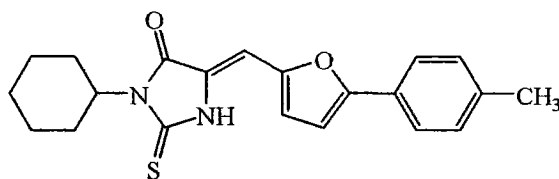
[0553] 3-环烷基-2-硫代咪唑烷-4-酮的制备 (8) : 室温下, 在甘氨酸乙酯异硫氰酸酯 (1g, 6.9mmol) (25mL) 的氯仿 (25mL) 溶液中加入环烷基胺 (7.0mmol) 的氯仿 (25mL) 溶液。搅拌 1 小时后, 将该溶液回流 30 分钟, 之后在真空下去除溶剂。所产生的残留物溶解于乙醇 (25mL) 中, 而后加入 50% 盐酸水溶液 (25mL)。该溶液回流 2 小时, 然后在真空下去除溶剂。粗 3-环烷基-2-硫代咪唑烷-4-酮在乙醇中重结晶。

[0554] 2-硫代咪唑烷-4-酮类似物的制备 (9) : 室温下, 在以上制备的 3-环烷基-2-硫代咪唑烷-4-酮 (0.5mmol) 的 THF (2mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (0.6mmol)。将由此产生的黄色溶液搅拌 1 分钟, 之后在室温下加入固体的 5-芳基或 5-取代芳基呋喃-2-基甲醛, 或 5-芳基或 5-取代芳基噻吩-2-基甲醛 (0.5mmol)。该混合物搅拌 6 小时。然后该反应通过加入 NH_4Cl 水溶液淬灭, 并用乙酸乙酯 (50mL) 稀释。有机相用水 ($3 \times 10\text{mL}$) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在真空下去除溶剂。粗产物在乙醇中重结晶, 以获得所需的产品。

[0555] 以下是使用方案 IV 和实施例 4 的程序制备的化合物的非限制性实例。

[0556] (Z)-3-环己基-5-[(4-甲基苯基)噻吩-2-基]亚甲基)-2-硫代咪唑烷-4-酮 (C1) :

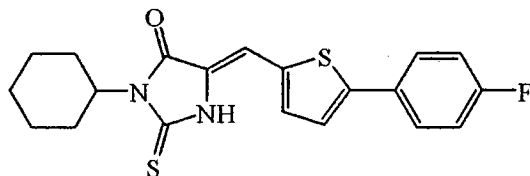
[0557]



[0558] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.17 (br, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.84 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 3H)。

[0559] (Z)-3-环己基-5-[(4-氟苯基)噻吩-2-基]亚甲基)-2-硫代咪唑烷-4-酮 (C2) :

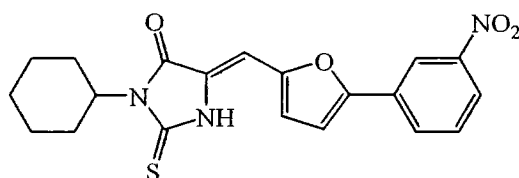
[0560]



[0561] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.61 (br, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 4H), 1.43 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 3H)。

[0562] (Z)-3-环己基-5-[(3-硝基苯基)噻吩-2-基]亚甲基)-2-硫代咪唑烷-4-酮 (C3) :

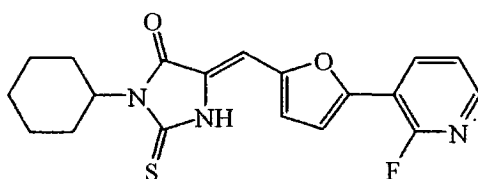
[0563]



[0564] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, C_6D_6) : δ 8.24-8.23 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 4H), 1.54-1.23 (m, 4H)。

[0565] (Z)-3-环己基-5-[(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基)-2-硫代咪唑烷-4-酮 (C4) :

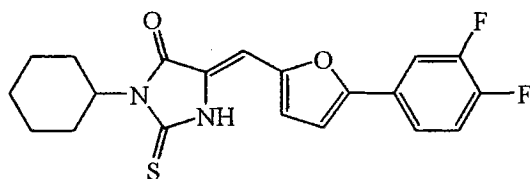
[0566]



[0567] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.14 (br, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.89-1.69 (m, 5H), 1.42-1.26 (m, 3H)。

[0568] (Z)-3-环己基-5-[(3,4-二氟苯基)噻吩-2-基]亚甲基)-2-硫代咪唑烷-4-酮 (C5) :

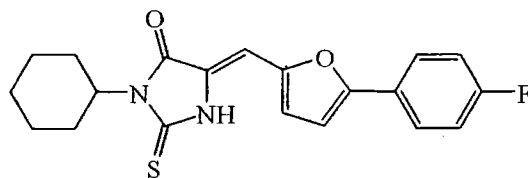
[0569]



[0570] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.06 (br, 1H), 7.65-7.41 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.89-1.69 (m, 5H), 1.42-1.26 (m, 3H)。

[0571] (Z)-3-环己基-5-[[(4-氟苯基) 噻吩-2-基] 亚甲基]-2-硫代咪唑烷-4-酮 (C6) :

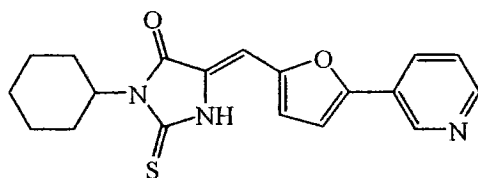
[0572]



[0573] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.09 (br, 1H), 7.77-7.65 (m, 5H), 7.66 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.80-6.72 (m, 2H), 4.61-4.56 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.89-1.69 (m, 5H), 1.42-1.26 (m, 3H)。

[0574] (Z)-3-环己基-5-[[(吡啶-3-基) 呋喃-2-基] 亚甲基]-2-硫代咪唑烷-4-酮 (C7) :

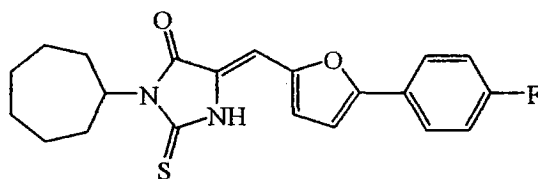
[0575]



[0576] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.05 (br, 1H), 8.07-6.47 (m, 7H), 4.71 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.89-1.69 (m, 5H), 1.42-1.26 (m, 3H)。

[0577] (Z)-3-环庚基-5-[[(4-氟苯基) 噻吩-2-基] 亚甲基]-2-硫代咪唑烷-4-酮 (C8) :

[0578]



[0579] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.09 (br, 1H), 7.77-7.65 (m, 5H), 7.66 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.80-6.72 (m, 2H), 4.61-4.56 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.86-1.54 (m, 7H), 1.42-1.26 (m, 3H)。

[0580] 实施例 5

[0581] 3-N-环烷基-5-[(苯基或取代苯基) 呋喃-2-基] 亚甲基咪唑烷-2,4-二酮或 3-N-环烷基-5-[(苯基或取代苯基) 噻吩-2-基] 亚甲基四氢咪唑-2,4-二酮的制备

[0582] 3-环烷基-咪唑烷-2,4-二酮的制备 (10) : 室温下, 在甘氨酸乙酯异氰酸酯 (1g, 7.6mmol) 的氯仿 (25mL) 溶液中加入环烷基胺 (7.7mmol) 的氯仿 (25mL) 溶液。搅拌 1 小时后, 该溶液回流 30 分钟, 之后在真空下去除溶剂。将由此产生的残留物溶解于乙醇 (25mL) 中, 而后加入 50% 盐酸水溶液 (25mL)。该溶液回流 2 小时后, 在真空下去除溶剂。粗 3-环

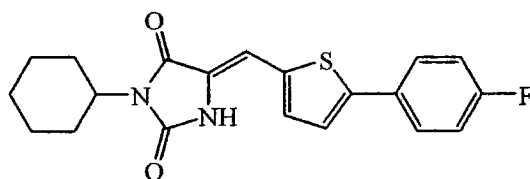
烷基-咪唑烷-2,4-二酮在乙醇中重结晶。

[0583] 咪唑烷-2,4-二酮类似物的制备 (9): 室温下, 在上述制备的 3-环烷基-咪唑烷-2,4-二酮 (0.5mmol) 的 THF (2mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (0.6mmol)。由此产生的黄色溶液搅拌 1 分钟, 之后在室温下加入 5-芳基或 5-取代芳基呋喃-2-基甲醛, 或 5-芳基或 5-取代芳基噻吩-2-基甲醛 (0.5mmol)。所形成的混合物搅拌 6 小时。然后该反应通过 NH_4Cl 水溶液淬灭, 并用乙酸乙酯 (50mL) 稀释。有机相用水 ($3 \times 10\text{mL}$) 洗涤, 然后通过无水硫酸钠干燥。在真空中去除溶剂。粗产品在乙醇中重结晶, 以提供所需的产品。

[0584] 以下是使用方案 V 和实施例 5 的程序制备的化合物的非限制性实例。

[0585] (Z)-3-环己基-5-{[5-(4-甲基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮 (E1):

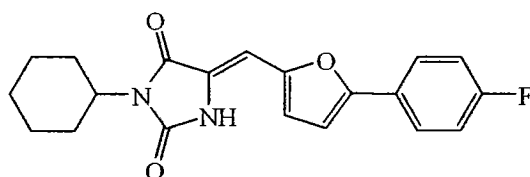
[0586]



[0587] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.61-7.60 (m, 1H), 7.43 (br, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 8H)。

[0588] (Z)-3-环己基-5-{[5-(4-氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮 (E2):

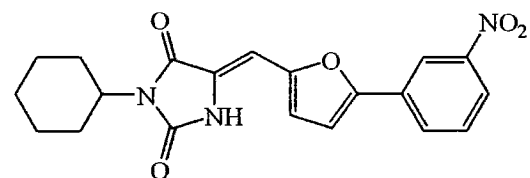
[0589]



[0590] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.90-1.25 (m, 8H)。

[0591] (Z)-3-环己基-5-{[5-(3-硝基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮 (E3):

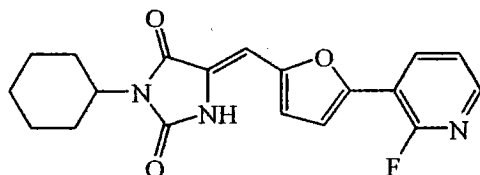
[0592]



[0593] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.55-6.44 (m, 7H), 4.09-4.03 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.91-1.25 (m, 8H)。

[0594] (Z)-3-环己基-5-{[(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮 (E4):

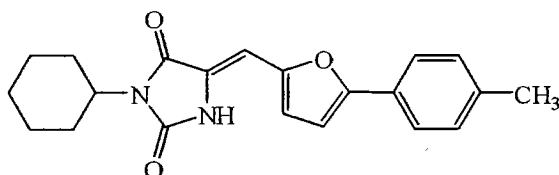
[0595]



[0596] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.45–8.26 (m, 2H), 7.14–7.05 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.09–4.04 (m, 1H), 2.26–2.18 (m, 2H), 1.91–1.25 (m, 8H)。

[0597] (Z)-3-环己基-5-([5-(4-甲基苯基)呋喃-2-基]亚甲基)咪唑烷-2,4-二酮 (E5) :

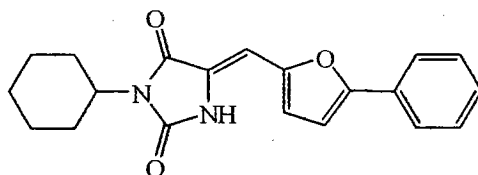
[0598]



[0599] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.82 (br, 1H), 7.58–7.56 (m, 2H), 7.29–7.27 (m, 1H), 6.73–6.72 (m, 1H), 6.69–6.68 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.08–4.03 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.23–2.18 (m, 2H), 1.90–1.26 (m, 8H)。

[0600] (Z)-3-环己基-5-([5-苯基呋喃-2-基]亚甲基)-咪唑烷-2,4-二酮 (E6) :

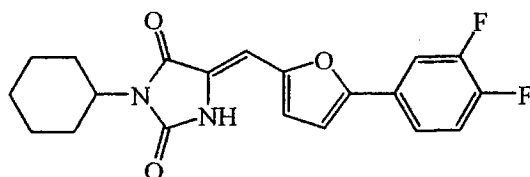
[0601]



[0602] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.89 (br, 1H), 7.74–7.64 (m, 2H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.79–6.78 (m, 1H), 6.70–6.69 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.09–4.02 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 2H), 1.90–1.25 (m, 8H)。

[0603] (Z)-3-环己基-5-([5-(3,4-二氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基)咪唑烷-2,4-二酮 (E7) :

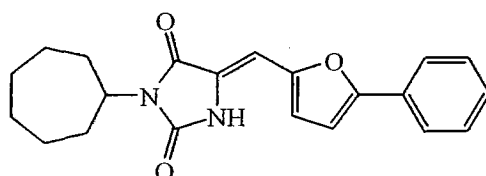
[0604]



[0605] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.55–6.44 (m, 7H), 4.09–4.03 (m, 1H), 2.26–2.18 (m, 2H), 1.91–1.25 (m, 8H)。

[0606] (Z)-3-环庚基-5-([5-苯基呋喃-2-基]亚甲基)-咪唑烷-2,4-二酮 (E8) :

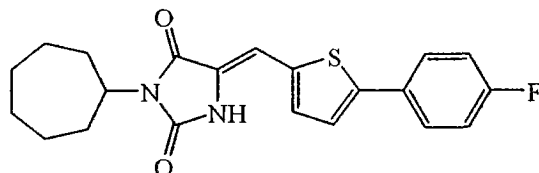
[0607]



[0608] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.89 (br, 1H), 7.74–7.64 (m, 2H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.79–6.78 (m, 1H), 6.70–6.69 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.23–4.18 (m, 1H), 2.30–2.19 (m, 2H), 1.86–1.28 (m, 10H)。

[0609] (Z)-3-环庚基-5-[[5-(4-氟苯基)噻吩-2-基]亚甲基]咪唑烷-2,4-二酮 (E9) :

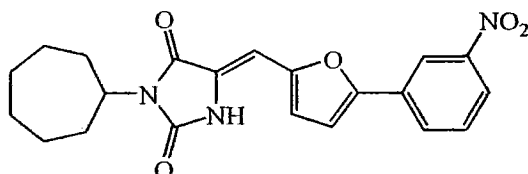
[0610]



[0611] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.76–7.02 (m, 7H), 4.09–4.02 (m, 1H), 2.27–2.18 (m, 2H), 1.79–1.28 (m, 10H)。

[0612] (Z)-3-环庚基-5-[(3-硝基苯基)呋喃-2-基]亚甲基]咪唑烷-2,4-二酮 (E10) :

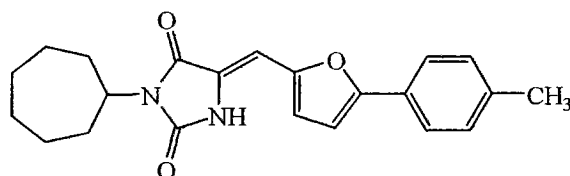
[0613]



[0614] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.65–7.03 (m, 7H), 4.09–4.03 (m, 1H), 2.29–2.17 (m, 2H), 1.85–1.16 (m, 10H)。

[0615] (Z)-3-环庚基-5-[[4-甲基苯基]呋喃-2-基]亚甲基]咪唑烷-2,4-二酮 (E11) :

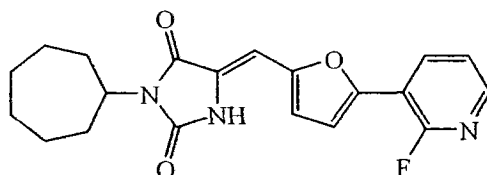
[0616]



[0617] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.82 (br, 1H), 7.58–7.56 (m, 2H), 7.29–7.27 (m, 1H), 6.73–6.72 (m, 1H), 6.69–6.68 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.23–4.18 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30–2.29 (m, 2H), 1.86–1.26 (m, 10H)。

[0618] (Z)-3-环庚基-5-[(2-氟苯基-3-基)呋喃-2-基]亚甲基]咪唑烷-2,4-二酮 (E12) :

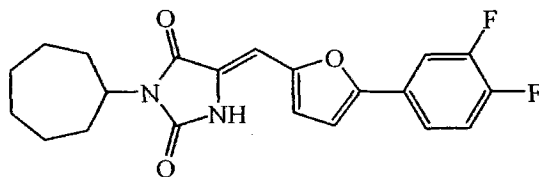
[0619]



[0620] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.44–8.16 (m, 2H), 7.14–7.05 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.07–4.04 (m, 1H), 2.26–2.18 (m, 2H), 1.91–1.25 (m, 10H)。

[0621] (Z)-3-环庚基-5-{[(3,4-二氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮 (E13) :

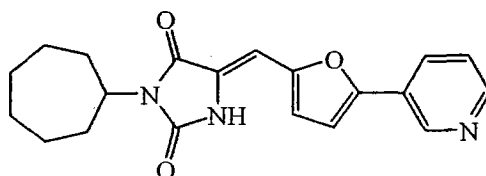
[0622]



[0623] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 7.89 (br, 1H), 7.49-7.36 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.89-1.26 (m, 10H)。

[0624] (Z)-3-环庚基-5-{[5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮 (E14) :

[0625]



[0626] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.03 (br, 1H), 8.13-6.41 (m, 7H), 4.72 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 1.89-1.26 (m, 10H)。

[0627] 实施例 6

[0628] 治疗或预防病毒感染的方法

[0629] 本文描述的化合物可用于治疗或预防病毒感染。例如,该化合物可以用来接种针对病毒攻击的物种或作为感染后的治疗。这可以证明如下:将 (Z)-3-环己基-5-{[5-(4-氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮 (化合物 A1), 或 (Z)-3-环辛基-5-{[(4-甲基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮 (化合物 A17) 溶于二甲基亚砜 (DMSO), 并用生长培养基稀释, 以形成抑制剂溶液。将该抑制剂溶液加入病毒接种体 (如 A/Udorn/72, H3N2) 和细胞培养基中, 其中 A1 或 A17 的最终浓度为 50nM。在 MDCK 细胞单层接种前, 该病毒接种体用 A1 或 A17 在 37°C 下孵育 1 小时, 或在指定的时间点将病毒接种体加入到细胞培养基。图 1 描述了观察到的病毒产率的变化。在接种前, 用 A1 或 A17 孵育 1 小时的样品显示其病毒浓度与未经处理的 MDCK 细胞对比, 为至少 3log 的差异。此外, 接种后用 A1 和 A17 处理后的细胞培养显示出病毒产量下降。

[0630] 为了确定本文描述的化合物的有效浓度, 通过以下步骤获得本文描述的化合物的 EC_{50} 值。DMSO 中不同浓度的化合物用 100-250pfu 的病毒接种体 (如 A/Udorn/72, H3N2) 预孵育。图 2 提供了不同浓度的化合物 A1 在噬斑测定中的测试板的照片。通过该测定, 化合物 A1 的 EC_{50} 值被确定为小于或等于 0.4 纳摩尔 ($< 0.4\text{nM}$)。化合物 A1 对其他流感病毒株的 EC_{50} 值通过相同的方法确定 (数据如下表 I 所示)。一些其他化合物对多种流感病毒株的 EC_{50} 值通过相同的方法确定 (数据如下表 G 所示)。

[0631] 实施例 7

[0632] 通过表面融合蛋白的去稳定抑制融合的方法

[0633] 本文描述的化合物可用于抑制病毒体上的表面融合蛋白介导的融合。这可以证明

如下。(Z)-3-环己基-5-{[5-(4-氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮(化合物A1)溶于具有平均分子量约400的聚乙二醇(PEG400)。A1溶液用流感病毒(A/Udorn/72,H3N2)孵育,其中A1的最终浓度为10 μ M。结合A1的病毒用人红细胞孵育,并且通过降低混合物的pH,诱发膜融合。图3显示了在不同pH值下A1对膜融合的抑制作用。

[0634] 本文描述的化合物也可用于使病毒体上的表面融合蛋白去稳定。这可以证明如下。将(Z)-3-环己基-5-{[5-(4-氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮(化合物A1)溶于具有平均分子量约400的聚乙二醇(PEG400)。A1溶液用重组流感病毒血凝素(A/Wyoming/3/03)孵育,其中A1的最终浓度为5 μ M。A1处理的HA用蛋白酶胰蛋白酶孵育,其中胰蛋白酶的终浓度为2ng/ μ L。图4显示了在pH 7.0和pH 5.0时A1对HA的去稳定作用。

[0635] 实施例8

[0636] 蛋白水解灵敏度测定

[0637] 本文描述的化合物能够与血凝素结合,并因此使得融合蛋白去稳定。以下步骤可用于确定去稳定的增强,并因此本文描述的化合物引起血凝素对蛋白水解攻击的灵敏度增加。在融合构型下,HA对蛋白酶消化变得更加敏感。这个特性可以用来验证融合抑制剂是否与HA相互作用(Luo G等人,“Molecular mechanism underlying the action of a novel fusion inhibitor of influenza A virus.(一种A型流感病毒的新融合抑制剂作用下的分子机制)”J Virol(1997);71(5):4062-70)。

[0638] 血凝素胞外域的纯化三聚体可用5 μ M的浓度的所测的化合物孵育。三聚体在pH 7.0和pH 5.0下进行胰蛋白酶消化,未处理的HA和用DMSO处理的HA为对照,DMSO是用来溶解所测化合物的溶剂。对于pH 5.0的样品,HA三聚体用pH 5.0的缓冲液处理15分钟,而后中和至pH 7.0。将胰蛋白酶(20ng)添加到10 μ L的样品中,并且允许消化在37°C下进行1小时。存在的HA的量通过使用抗HA(H3)抗血清的蛋白质印迹凝胶电泳评估。含有有效的抑制剂的样品将提供了胰蛋白酶对HA的消化的增加。

[0639] 实施例9

[0640] MDCK细胞的噬斑测定

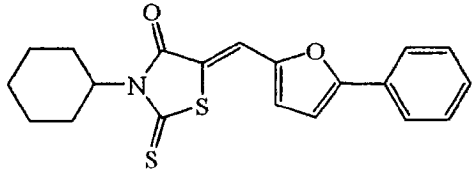
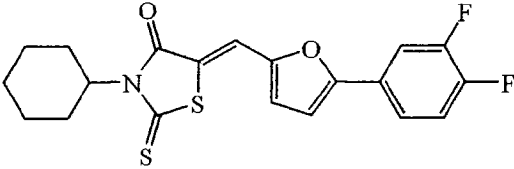
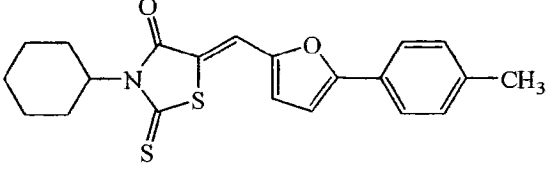
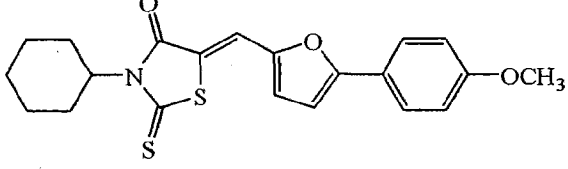
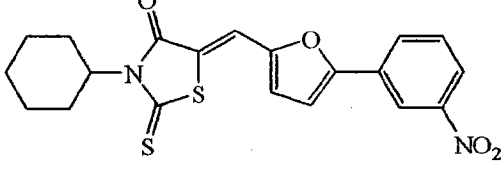
[0641] 以下测定可用于筛选抗病毒活性的化合物。Madin-Darby犬肾(MDCK)细胞可在6孔板上孵育成单层。120 PFU的A/Udorn/72(H3N2)病毒可添加到每个孔中。指定剂量的抑制剂化合物可与病毒接种体一起添加(0个小时)中,以测定抗病毒活性。用于溶解化合物的对应量的DMSO可添加到一个单独的孔中作为负对照。

[0642] 在给定时间点,抑制剂化合物存在和不存在时,该病毒的产率,根据Kati等的程序在噬斑测定中采用MDCK细胞和A/Udorn/72(H3N2)病毒确定。(Kati, M等。“In Vitro Characterization of A-315675, a Highly Potent Inhibitor of A and B Strain Influenza Virus Neuramidases and Influenza Virus Replication(A-315675, A型和B型流感病毒的神经氨酸酶和流感病毒复制的高效抑制剂在体外的表征)”Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 4月(2002)第1014-1021页)。例如,MDCK细胞保持在补加10%胎牛血清、20mmol HEPES缓冲液和抗生素的DMEM中。细胞在温度为37°C和5% CO₂的烧瓶中孵育。当6孔板中的MDCK细胞单层有95%融合时,将在0.1mL DMEM中的流感病毒接种体加入每个孔中。在37°C吸收1.0小时后,感染细胞用温PBS洗涤一次,之后各孔覆盖含

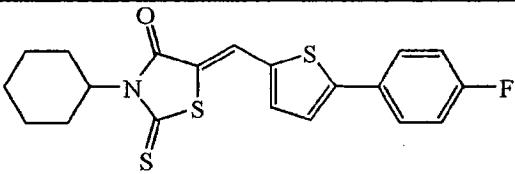
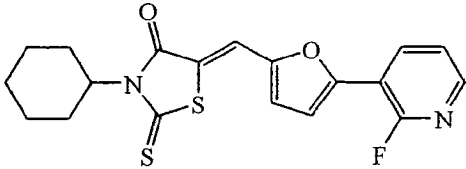
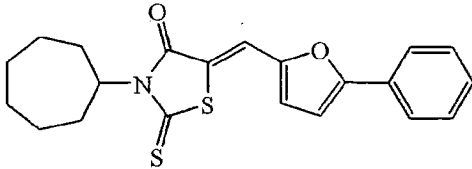
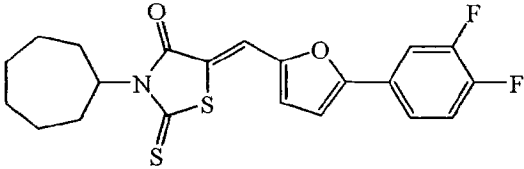
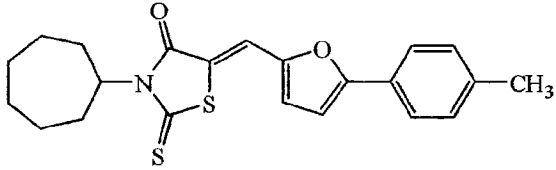
0.6%琼脂糖的补充胰蛋白酶的 DMEM。感染 48 小时后,除去琼脂糖覆盖物,单层用在 10%的甲醛中的 0.1%结晶紫染色。测试化合物对临床分离物的抗病毒效果,通过对每种药物浓度的噬菌斑数量计数来评估。通过视测确定药物的 50%有效浓度,即将噬菌斑数量 (EC_{50} 值) 减少了 50% 的浓度。下表 A-I 提供了本文描述各种化合物在不同浓度的噬斑测定结果。

[0643] 表 A

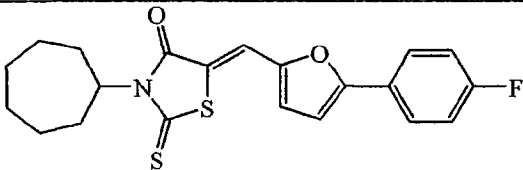
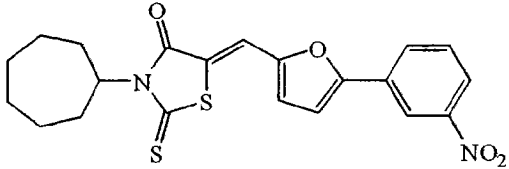
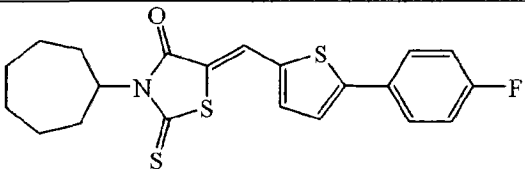
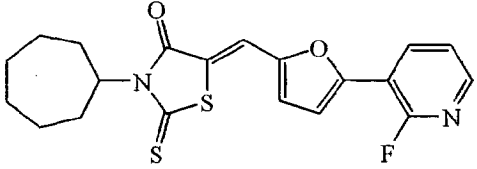
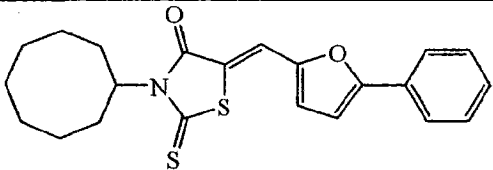
[0644]

编号	化合物	10 nM	1 nM
A1	 (Z)-3-环己基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%*	1%*
A2	 (Z)-3-环己基-5-[(3,4-二氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	1%	3%
A3	 (Z)-3-环己基-5-[(4-甲基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	5%
A4	 (Z)-3-环己基-5-[(4-甲氧基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	12%
A5	 (Z)-3-环己基-5-[(3-硝基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	21%

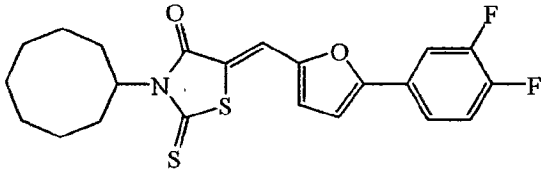
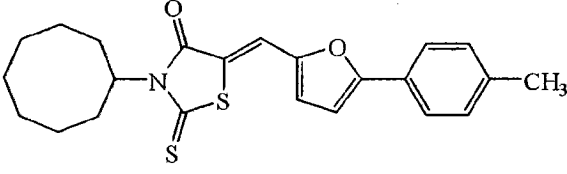
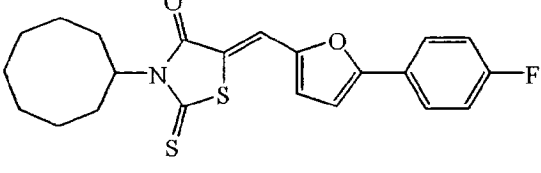
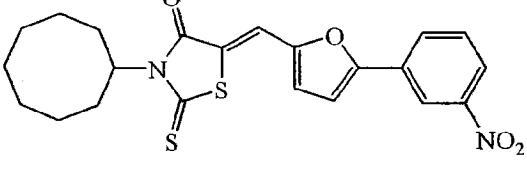
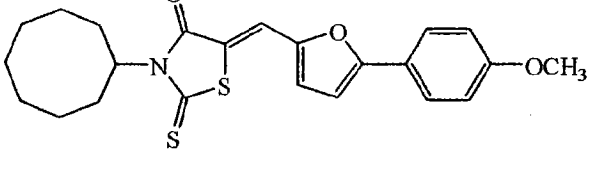
[0645]

编号	化合物	10 nM	1 nM
A6	 (Z)-3-环己基-5-[[4-氟苯基]噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	33%
A7	 (Z)-3-环己基-5-[[5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	4%
A8	 (Z)-3-环庚基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	1%
A9	 (Z)-3-环庚基-5-[[3,4-二氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A10	 (Z)-3-环庚基-5-[[4-甲基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	1%

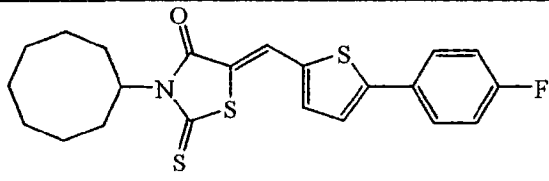
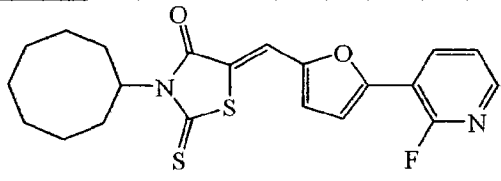
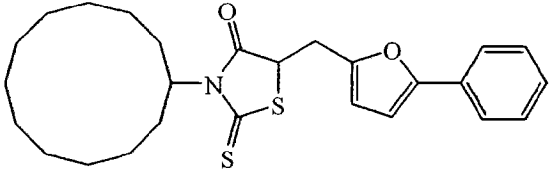
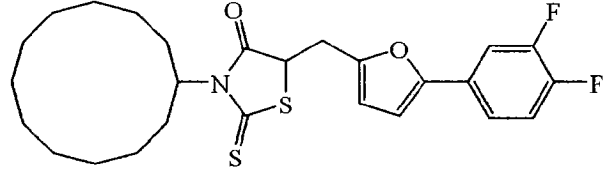
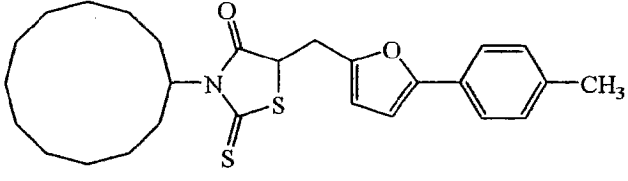
[0646]

编号	化合物	10 nM	1 nM
A11	 (Z)-3-环庚基-5-[[4-氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	1%
A12	 (Z)-3-环庚基-5-[[3-硝基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	2%
A13	 (Z)-3-环庚基-5-[[4-氟苯基]噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	19%
A14	 (Z)-3-环庚基-5-[[5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A15	 (Z)-3-环辛基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	1%

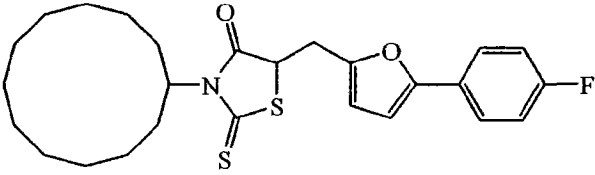
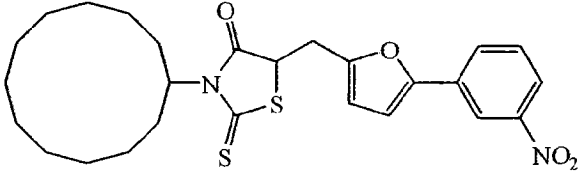
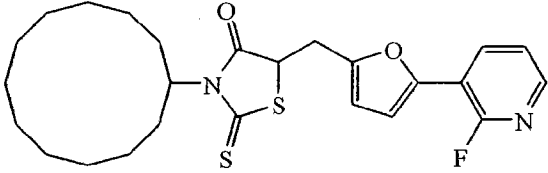
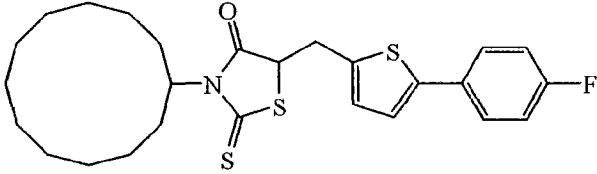
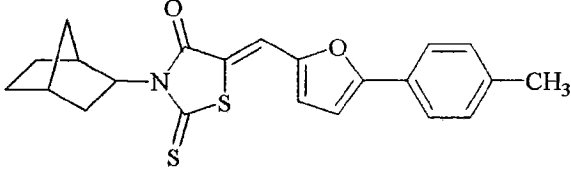
[0647]

编号	化合物	10 nM	1 nM
A16	 (Z)-3-环辛基-5-[[3,4-二氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	1%
A17	 (Z)-3-环辛基-5-[[4-甲基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	1%
A18	 (Z)-3-环辛基-5-[[4-氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	1%	3%
A19	 (Z)-3-环辛基-5-[[3-硝基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	3%
A20	 (Z)-3-环辛基-5-[[4-甲氧基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%

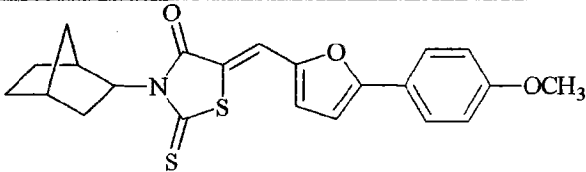
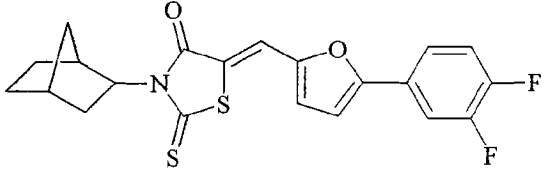
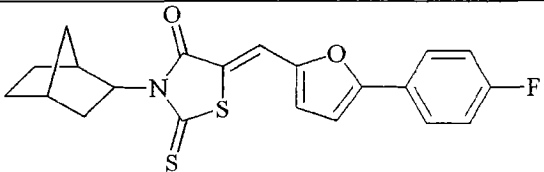
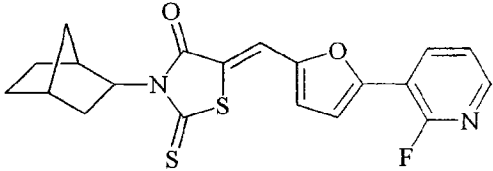
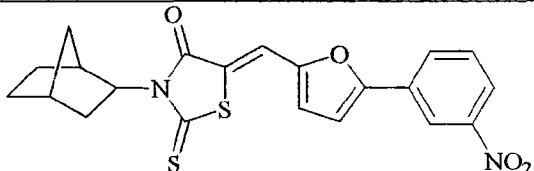
[0648]

编号	化合物	10 nM	1 nM
A21	 (Z)-3-环辛基-5-[[4-氟苯基]噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	7%
A22	 (Z)-3-环辛基-5-[[5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A23	 (Z)-3-环十二烷基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	2%
A24	 (Z)-3-环十二烷基-5-[[3,4-二氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	7%
A25	 (Z)-3-环十二烷基-5-[[4-甲基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	35%

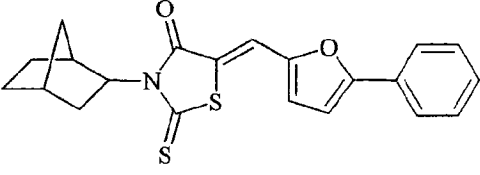
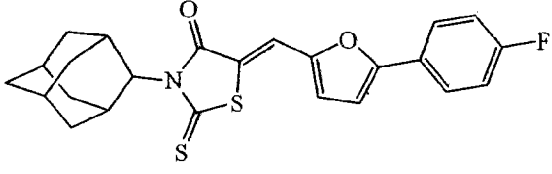
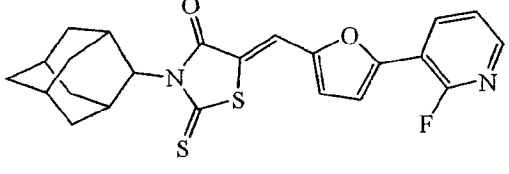
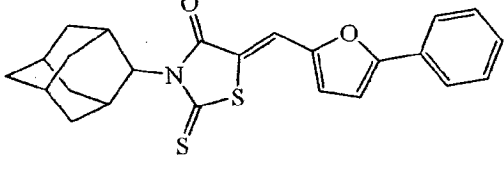
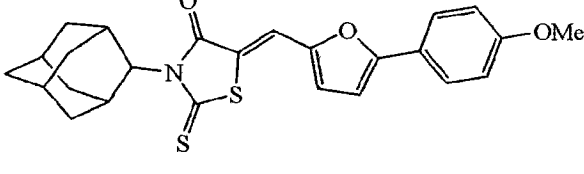
[0649]

编号	化合物	10 nM	1 nM
A26	 (Z)-3-环十二烷基-5-[[4-氟苯基]噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	3%	42%
A27	 (Z)-3-环十二烷基-5-[[3-硝基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	37%
A28	 (Z)-3-环十二烷基-5-[[5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A29	 (Z)-3-环十二烷基-5-[[4-氟苯基]噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	3%	75%
A30	 (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2-硫代-5-((5-对甲苯基呋喃-2-基)亚甲基)-噻唑烷-4-酮	0%	1%

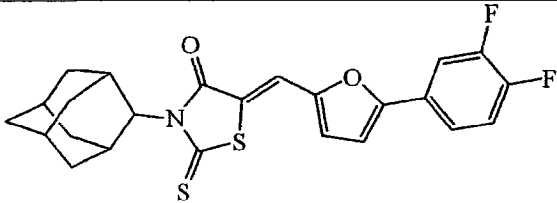
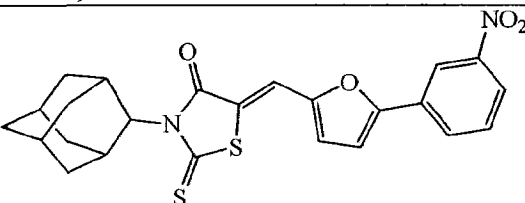
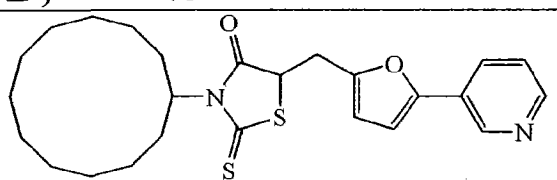
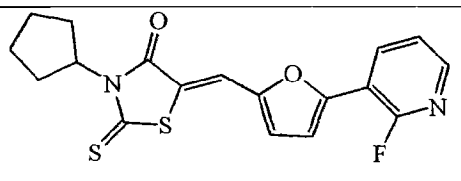
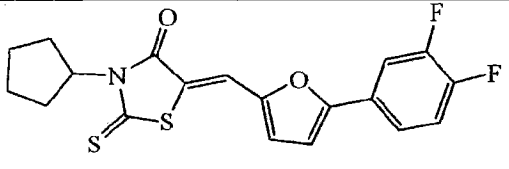
[0650]

编号	化合物	10 nM	1 nM
A31	 (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(4-甲氧基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A32	 (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(3,4-二氟苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A33	 (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(4-氟苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	2%
A34	 (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A35	 (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(3-硝基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%

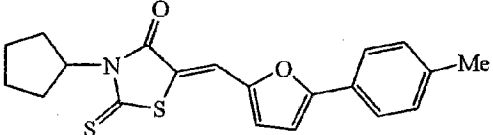
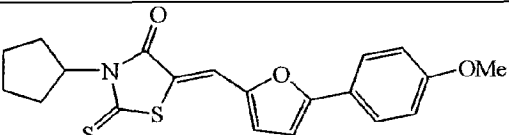
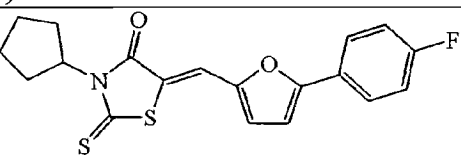
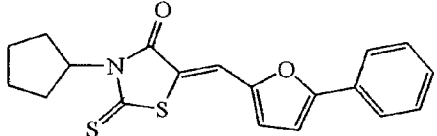
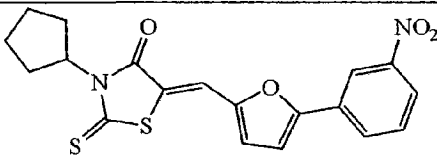
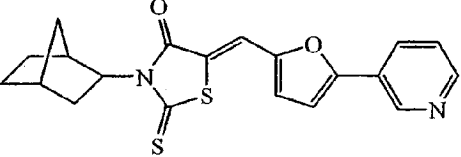
[0651]

编号	化合物	10 nM	1 nM
A36	 (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-((5-(3-硝基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	1%
A37	 (Z)-3-金刚烷基-5-[[4-氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A38	 (Z)-3-金刚烷基-5-((5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基)亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A39	 (Z)-3-金刚烷基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A40	 (Z)-3-金刚烷基-5-[[4-甲氧基苯基]呋喃-2-基]亚甲基)-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%

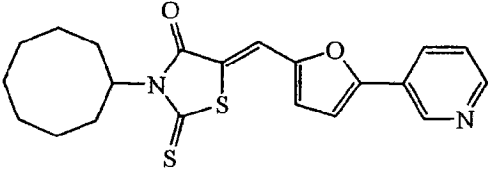
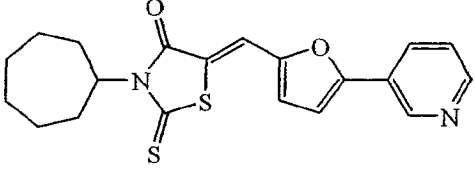
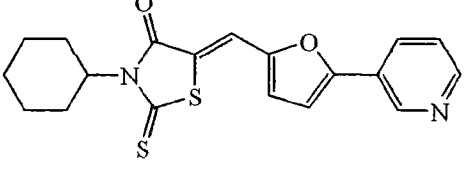
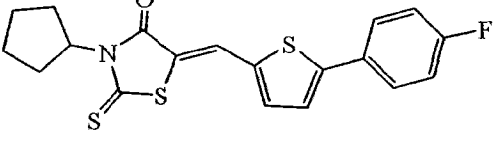
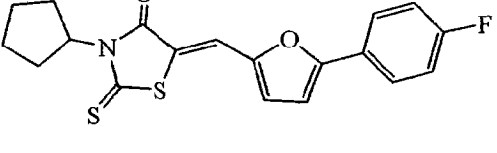
[0652]

编号	化合物	10 nM	1 nM
A41	 (Z)-3-金刚烷基-5-[[3,4-二氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A42	 (Z)-3-金刚烷基-5-[[3-硝基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A43	 (Z)-3-环辛基-5-[[5-(吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	0%
A44	 (Z)-3-环戊基-5-[[5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	1%
A45	 (Z)-3-环戊基-5-[[3,4-二氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	2%

[0653]

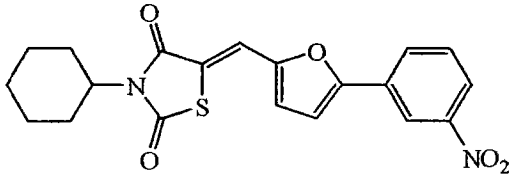
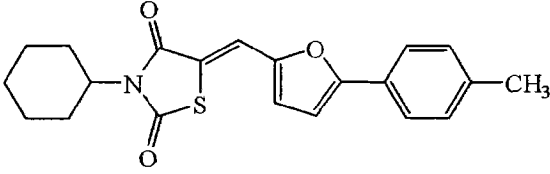
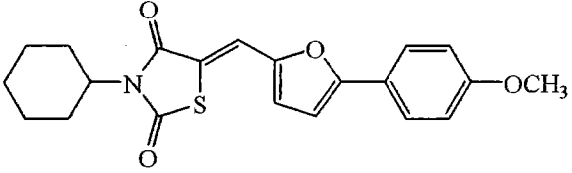
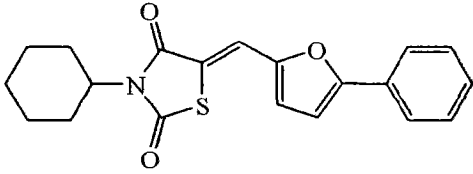
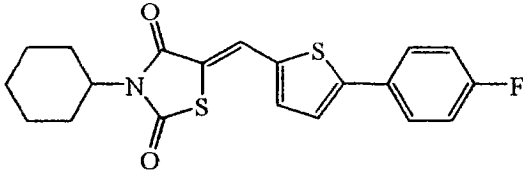
编号	化合物	10 nM	1 nM
A46	 (Z)-3-环戊基-5-[[4-甲基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	4%
A47	 (Z)-3-环戊基-5-[[4-甲氧基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	4%
A48	 (Z)-3-环戊基-5-[[4-氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	4%
A49	 (Z)-3-环戊基-5-[(苯基呋喃-2-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	5%
A50	 (Z)-3-环戊基-5-[[3-硝基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	12%
A51	 (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-[[5-(吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	12%

[0654]

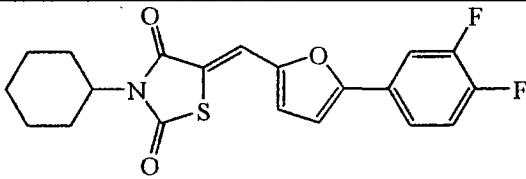
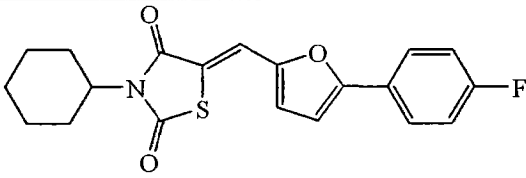
编号	化合物	10 nM	1 nM
A52	 (Z)-3-环辛基-5-{[5-(吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	20%
A53	 (Z)-3-环庚基-5-{[5-(吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	20%
A54	 (Z)-3-环己基-5-{[5-(吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	28%
A55	 (Z)-3-环戊基-5-{[(4-氟苯基)噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	1%	38%
A56	 (Z)-3-环戊基-5-{[(4-氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	1%	60%

[0655] 表 B

[0656]

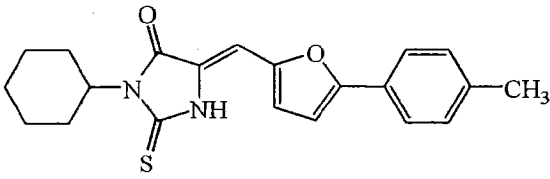
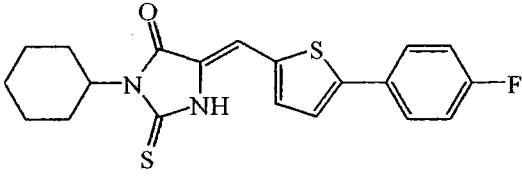
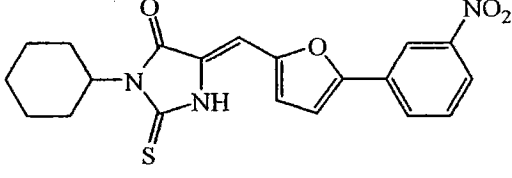
编号	化合物	1 μ M
B1	 (Z)-3-环己基-5-{[(3-硝基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}噻唑烷-2,4-二酮	0%*
B2	 (Z)-3-环己基-5-{[(4-甲基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}噻唑烷-2,4-二酮	1%
B3	 (Z)-3-环己基-5-{[(4-甲氧基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}噻唑烷-2,4-二酮	1%
B4	 (Z)-3-环己基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]噻唑烷-2,4-二酮	2%
B5	 (Z)-3-环己基-5-{[(4-氟苯基)噻吩-2-基]亚甲基}噻唑烷-2,4-二酮	3%

[0657]

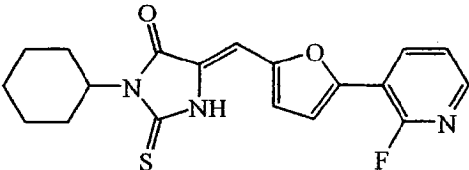
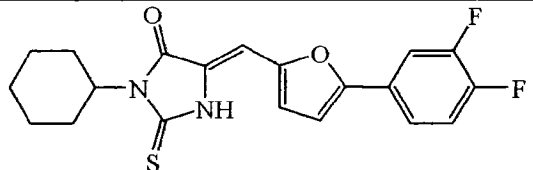
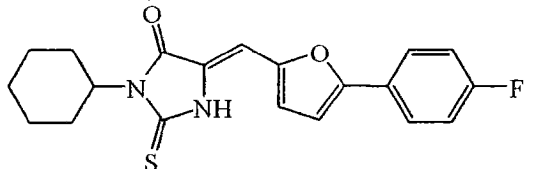
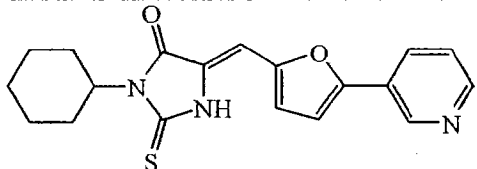
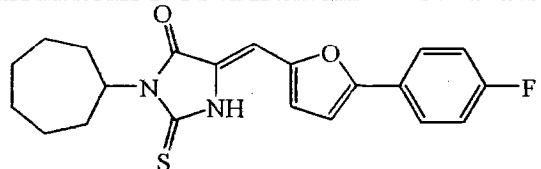
编号	化合物	1 μ M
B6	 (Z)-3-环己基-5-[[3,4-二氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基噻唑烷-2,4-二酮	8%
B7	 (Z)-3-环己基-5-[[4-氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基噻唑烷-2,4-二酮	14%

[0658] 表 C

[0659]

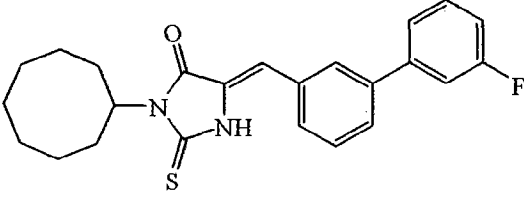
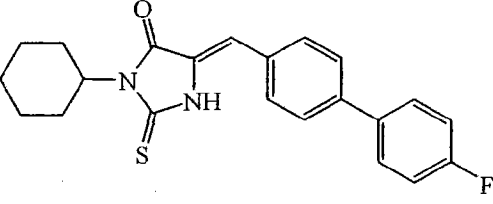
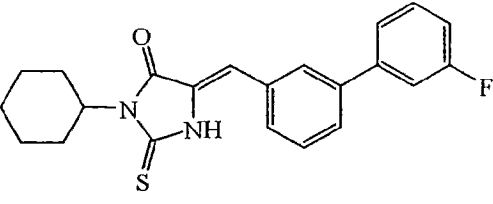
编号	化合物	1 M	100 nM
C1	 (Z)-3-环己基-5-[[4-甲基苯基]噻吩-2-基]亚甲基-2-硫代咪唑烷-4-酮	0%*	0%*
C2	 (Z)-3-环己基-5-[[4-氟苯基]噻吩-2-基]亚甲基-2-硫代咪唑烷-4-酮	0%	0%
C3	 (Z)-3-环己基-5-[[3-硝基苯基]噻吩-2-基]亚甲基-2-硫代咪唑烷-4-酮	1%	0%

[0660]

编号	化合物	1 M	100 nM
C4	 (Z)-3-环己基-5-[[2-氟吡啶-3-基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代咪唑烷-4-酮	0%	0%
C5	 (Z)-3-环己基-5-[[3,4-二氟苯基]噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代咪唑烷-4-酮	0%	0%
C6	 (Z)-3-环己基-5-[[4-氟苯基]噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代咪唑烷-4-酮	0%	1%
C7	 (Z)-3-环己基-5-[[吡啶-3-基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代咪唑烷-4-酮	0%	16%
C8	 (Z)-3-环庚基-5-[[4-氟苯基]噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代咪唑烷-4-酮	35%	--

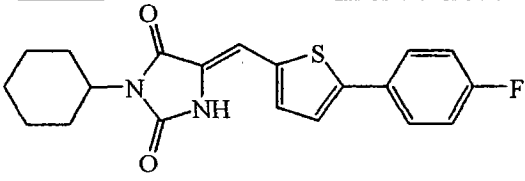
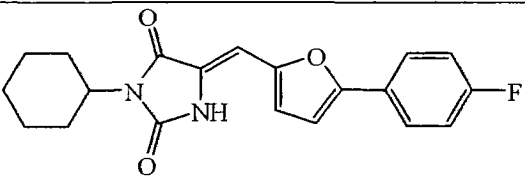
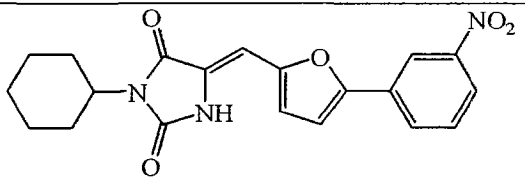
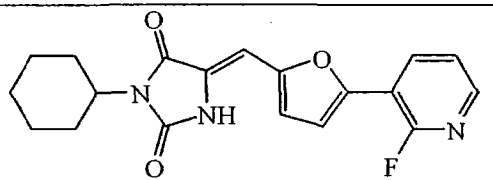
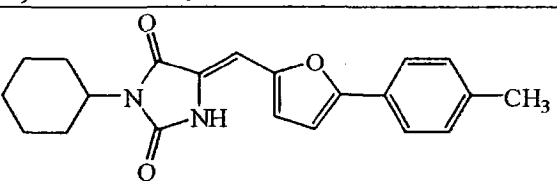
[0661] 表 D

[0662]

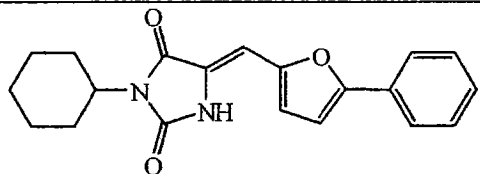
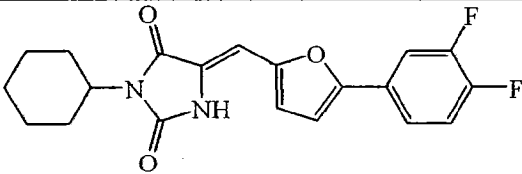
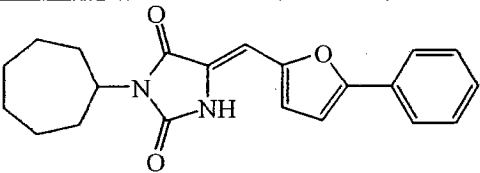
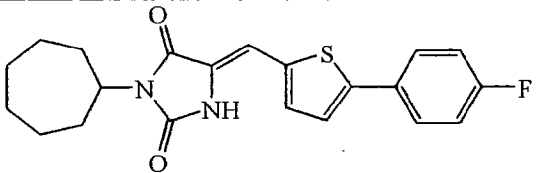
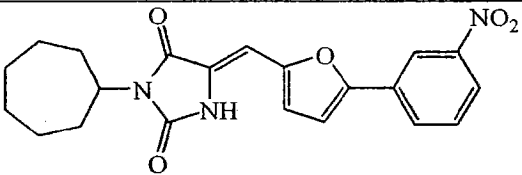
编号	化合物	1000 nM	100 nM	10 nM	1 nM
D1	 (Z)-3-环辛基-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚甲基]-2-硫代咪唑烷-4-酮	0	34	51	57
D2	 (Z)-3-环己基-5-[(4'-氟联苯-4-基)亚甲基]-2-硫代咪唑烷-4-酮	3	37	71	100
D3	 (Z)-3-环己基-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚甲基]-2-硫代咪唑烷-4-酮	6	86	86	89

[0663] 表 E

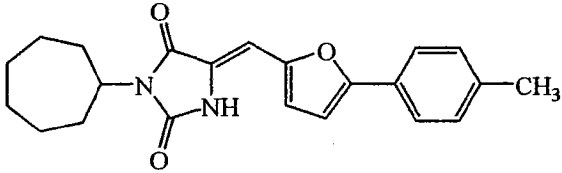
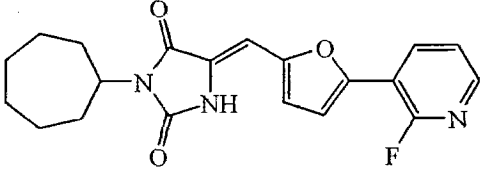
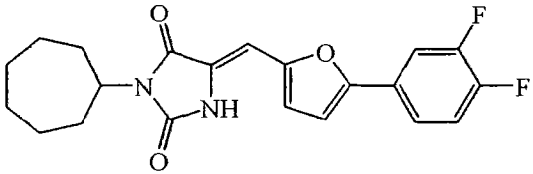
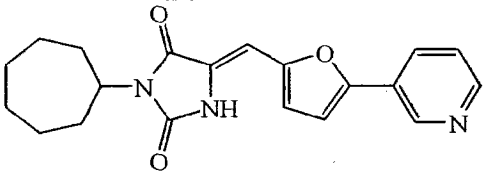
[0664]

编号	化合物	1 M	100 nM
E1	 (Z)-3-环己基-5-{[5-(4-氟苯基)噻吩-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮	25%	60%
E2	 (Z)-3-环己基-5-{[5-(4-氟苯基)呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮	25%	--
E3	 (Z)-3-环己基-5-{[5-(3-硝基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮	25%	--
E4	 (Z)-3-环己基-5-{[(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮	28%	--
E5	 (Z)-3-环己基-5-{[5-(4-甲基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮	30%	--

[0665]

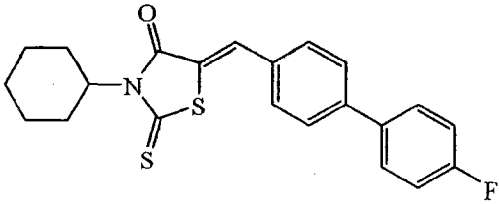
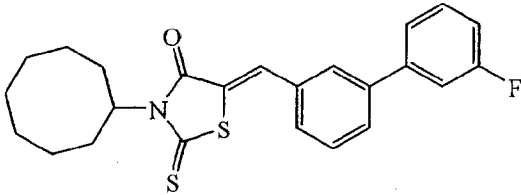
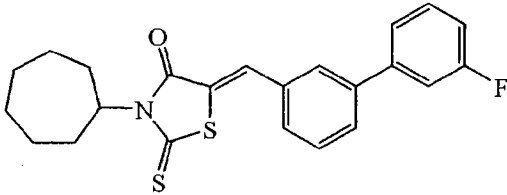
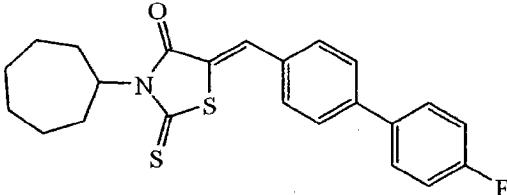
E6	 (Z)-3-环己基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]-咪唑烷-2,4-二酮	31%	--
E7	 (Z)-3-环己基-5-[(5-(3,4-二氟苯基)呋喃-2-基)亚甲基]咪唑烷-2,4-二酮	34%	--
E8	 (Z)-3-环庚基-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]-咪唑烷-2,4-二酮	1%	31%
E9	 (Z)-3-环庚基-5-[(5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)亚甲基]咪唑烷-2,4-二酮	7%	--
E10	 (Z)-3-环庚基-5-[(5-(3-硝基苯基)呋喃-2-基)亚甲基]咪唑烷-2,4-二酮	8%	--

[0666]

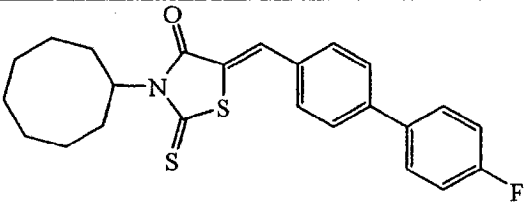
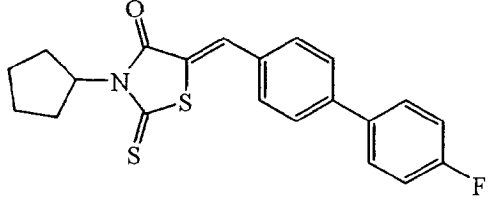
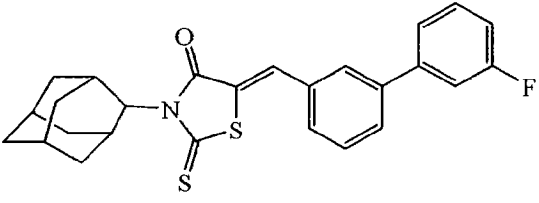
E11	 (Z)-3-环庚基-5-[[4-甲基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮	9%	--
E12	 (Z)-3-环庚基-5-[[2-氟吡啶-3-基]呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮	14%	--
E13	 (Z)-3-环庚基-5-[[3,4-二氟苯基]呋喃-2-基]亚甲基}咪唑烷-2,4-二酮	16%	--
E14	 (Z)-3-环庚基-5-[[5-(2-氟吡啶-3-基)呋喃-2-基]亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	36	51

[0667] 表 F

[0668]

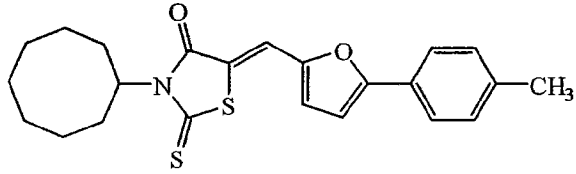
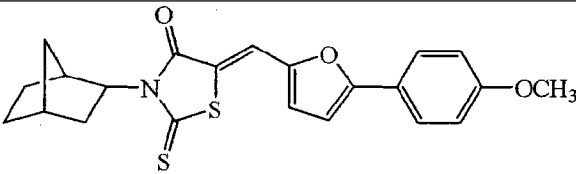
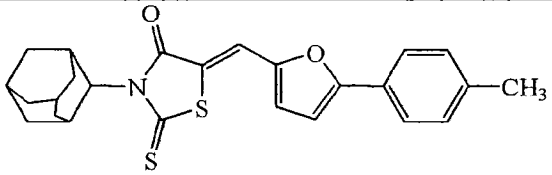
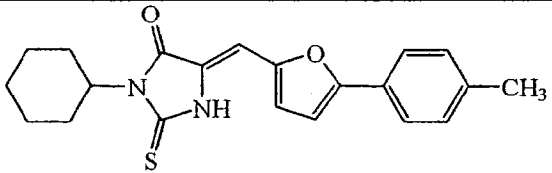
编号	化合物	1000 nM	100 nM	10 nM	1 nM
F1	 (Z)-3-环己基-5-[(4'-氟联苯-4-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	3%	63%	94%	74%
F2	 (Z)-3-环辛基-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	--	46%	80%	77%
F3	 (Z)-3-环庚基-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	--	49%	80%	69%
F4	 (Z)-3-环己基-5-[(4'-氟联苯-4-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	3%	57%	74%	77%

[0669]

F5	 (Z)-3-环辛基-5-[(4'-氟联苯-4-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	3%	37%	71%	100%
F6	 (Z)-3-环戊基-5-[(4'-氟联苯-4-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	0%	63%	97%	111%
F7	 (Z)-3-金刚烷基-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚甲基]-2-硫代噻唑烷-4-酮	43%	80%	86%	74%

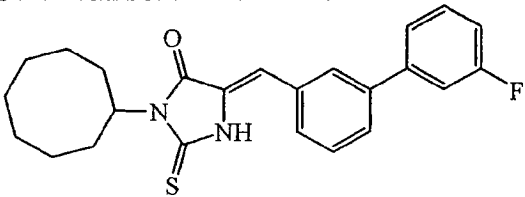
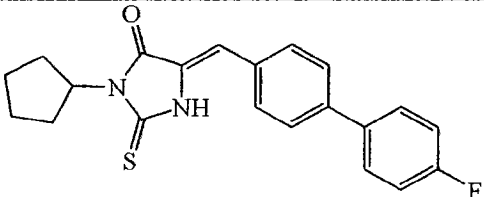
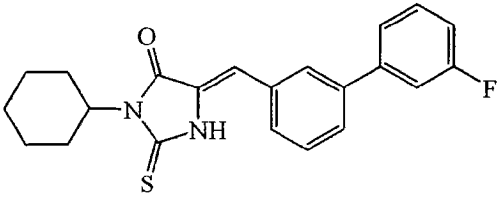
[0670] 表 G

[0671]

编号	化合物	H3N2 (Udorn)	H1N9 (G7°C)	B (B/Lee/40)
G1	 (Z)-3-环辛基-5-[[4-甲基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	<1.0	1.0	1.0
G2	 (Z)-3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基-5-[[5-(4-甲氧基苯基)呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	<1.0	1.0	1.0
G3	 (Z)-3-金刚烷基-5-[[4-甲基苯基]呋喃-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	<1.0	1.0	<1.0
G4	 (Z)-3-环己基-5-[[4-甲基苯基]噻吩-2-基]亚甲基}-2-硫代噻唑烷-4-酮	10.0	10.0	10.0

[0672] 表 H

[0673]

编号	化合物	1000 nM	100 nM	10 nM	1 nM
H1	 (Z)-3-环辛基-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚 甲基]-2-硫代咪唑烷-4-酮	0%	34%	51%	57%
H2	 (Z)-3-环戊基-5-[(4'-氟联苯-4-基)亚 甲基]-2-硫代咪唑烷-4-酮	0%	43%	--	94%
H3	 (Z)-3-环己基-5-[(3'-氟联苯-3-基)亚 甲基]-2-硫代咪唑烷-4-酮	6%	86%	86%	89%

[0674] 表 I

[0675] 噬斑还原测定中, P25H2 针对不同流感病毒株的 EC_{50} 值。

[0676]

流感病毒株	EC_{50} (nM)
A/Udorn/72 (H3N2)	0.4
X-31 (H3N2)	1
A/PR/8/34 (H1N1)	0.6

A/NWS/G70C (H1N9)	1
A/Aichi/68 (H3N2)	1
B/Lee/40 (type B)	1

[0677] 表 A-I 中所列的是样品中剩余的噬斑对比不存在抑制剂时噬斑数量（对照组）的百分比。

[0678] 所附权利要求的化合物和方法的范围不受本文描述的具体化合物和方法限制，本文描述的具体化合物和方法旨在作为权利要求的一些方面和为属于本公开的范围的功能等价物的任何化合物和方法的阐述。除了本文表明和描述的那些之外，所述化合物和方法的多种改良旨在属于所附权利要求的范围。此外，本发明虽然只对这些化合物和方法的某些代表性的化合物、方法和方面具体描述，但其他的化合物和方法旨在属于所附权利要求的范围。因此，步骤、要素、组分或组成的组合可在本文中明确提出，但是，还包括步骤、要素、组分或组成的所有其他组合，尽管其没有明确说明。

加入时间



图 1

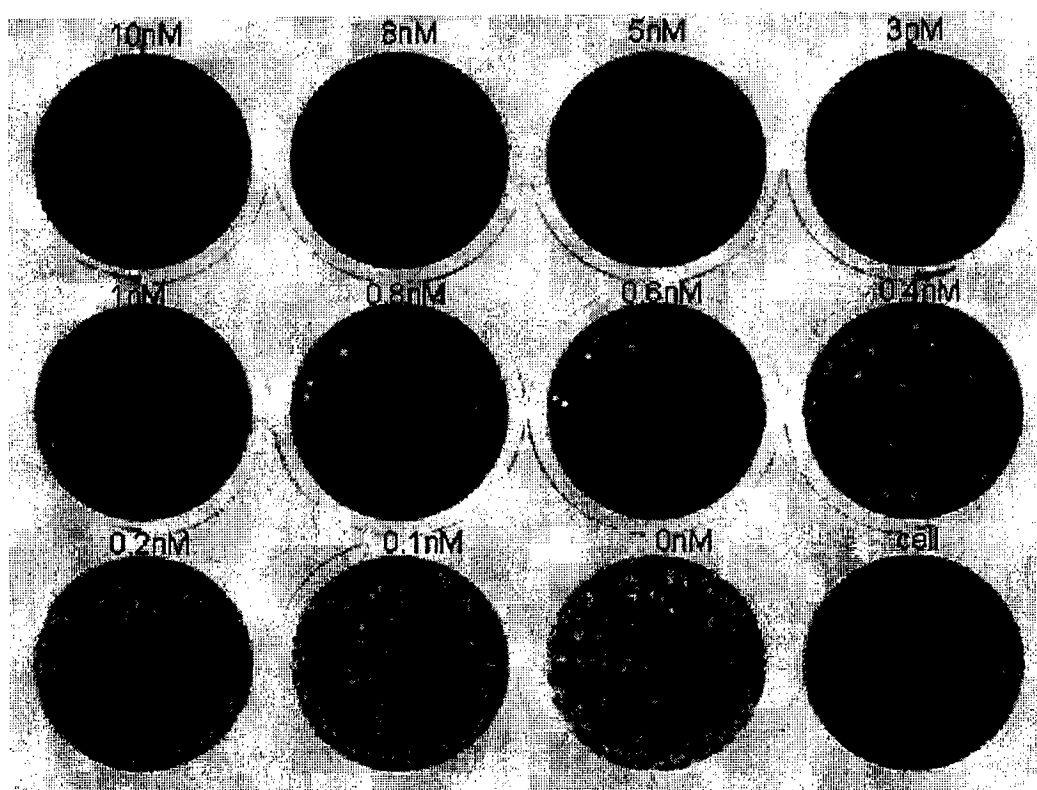


图 2

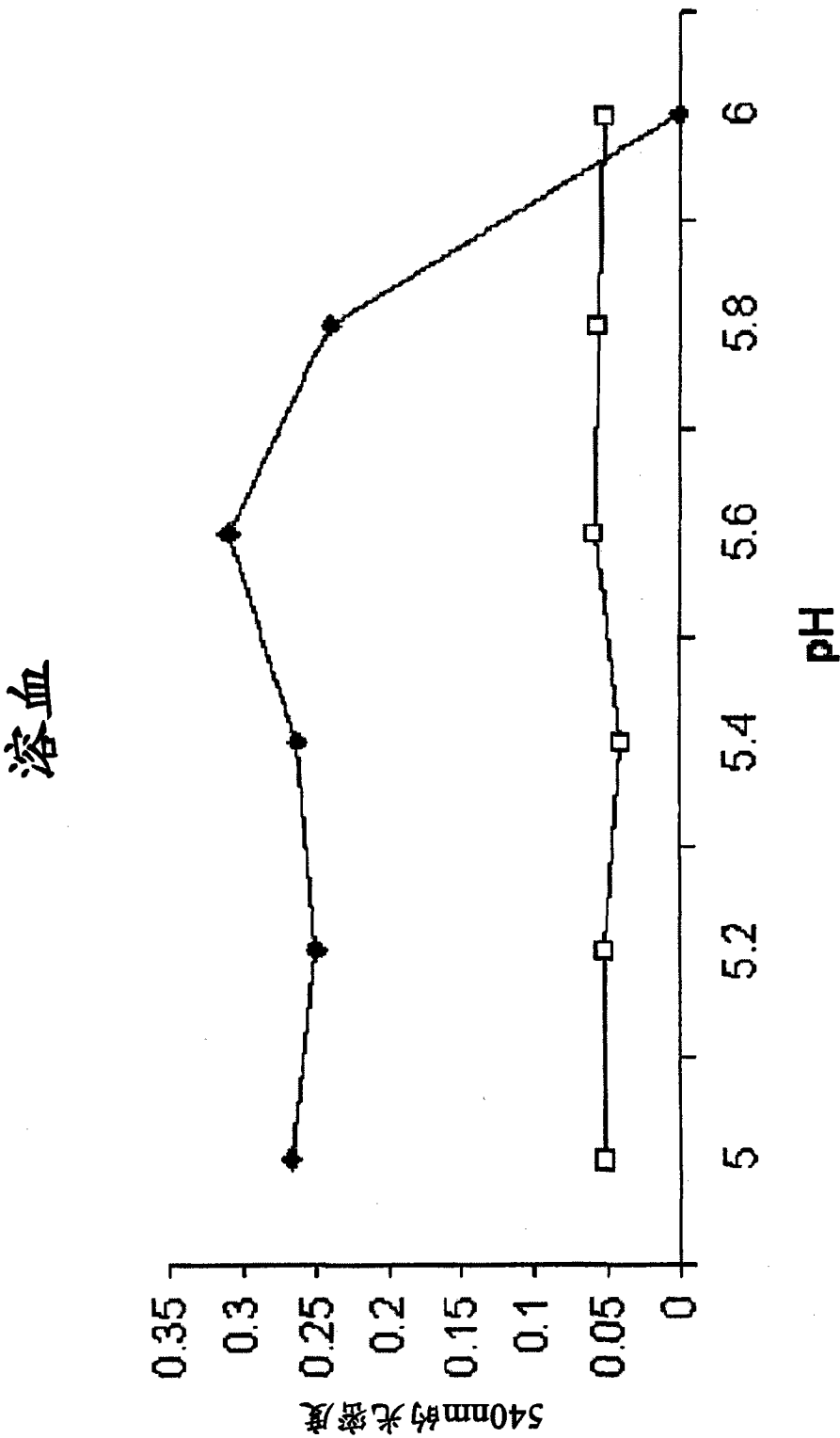


图 3

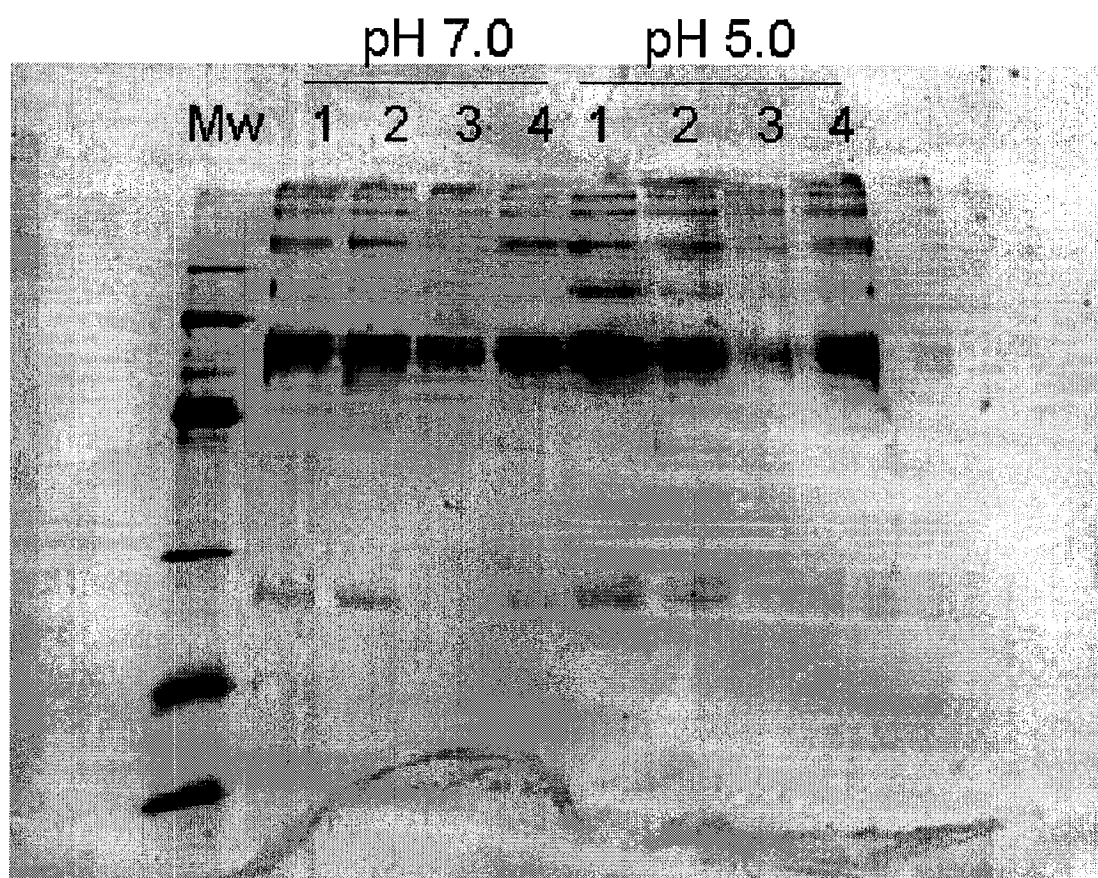


图 4