



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103209703 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 27

(21) 申请号 201180055762. 6

(22) 申请日 2011. 09. 20

(30) 优先权数据

61/385058 2010. 09. 21 US

61/499994 2011. 06. 22 US

61/504616 2011. 07. 05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/052304 2011. 09. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/040167 EN 2012. 03. 29

(73) 专利权人 益安药业

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 Y. S. 区 J. 马 G. 王 J. 龙

B. 王

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 关立新 万雪松

(51) Int. Cl.

A61K 38/21(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20090075869 A1, 2009. 03. 19, 全文.

US 20090274657 A1, 2009. 11. 05, 全文.

CN 20100029666 A1, 2010. 02. 04, 全文.

审查员 童欣

权利要求书1页 说明书97页

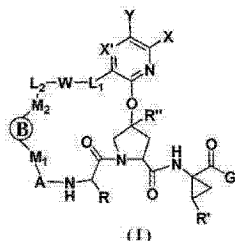
(54) 发明名称

大环脯氨酸衍生的 HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂

(57) 摘要

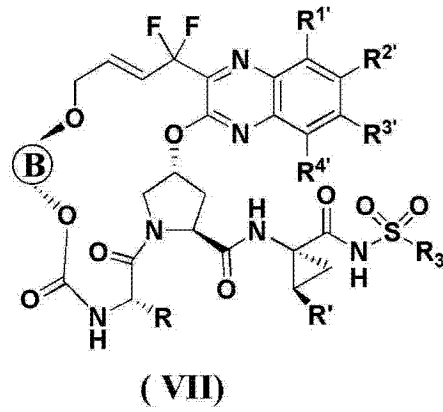
本发明公开了式 I 化合物或其药学上可接受的盐、酯或前药;式 I 化合物抑制丝氨酸蛋白酶活性,尤其是丙型肝炎病毒(HCV) NS3-NS4A 蛋白酶的活性。因此,本发明化合物干扰丙型肝炎病毒的生命周期并且也可用作抗病毒剂。本发明进一步涉及包含上述化合物的药物组合物,其用于给予患有 HCV 感染的受试者。本发明还涉及通过给予包含本发明化合物的药物组合物来治疗受试者的

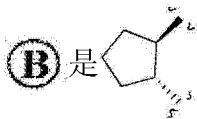



HCV 感染的方法。



(I)

1. 式 VII 化合物：



其中 **B** 是 ,  $R'$  是二氟甲基 ()， $R_3$  是 ,  $R$  是 , 且  $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$  和  $R^{4'}$  是氢。

2. 一种药物组合物，其包含抑制量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

## 大环脯氨酸衍生的 HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂

[0001] 有关申请

[0002] 本申请要求下列申请的优先权：2010 年 9 月 21 日提交的美国临时申请号 61/385,058, 2011 年 6 月 22 日提交的美国临时申请号 61/499,994, 以及 2011 年 7 月 5 日提交的美国临时申请号 61/504,616。上述申请的整体教导并入本文作为参考。

[0003] 联合研究协议

[0004] 本申请中所述的发明是由联合研究协议的各方 Enanta 制药公司和 Abbott 实验室或以其名义完成, 该协议在完成该发明当日或在此之前仍有效, 且此类发明是作为在本联合研究协议范围内所采取活动的结果而完成。

### 技术领域

[0005] 本发明涉及新颖的丙型肝炎病毒 (HCV) 蛋白酶抑制剂化合物, 使用其治疗 HCV 感染的方法以及制备此类化合物的方法。

### 背景技术

[0006] HCV 为引起非甲型、非乙型肝炎的主要原因, 在发达国家和发展中国家, HCV 成为越来越严重的公共健康问题。据估计, 全球超过 2 亿人感染该病毒, 超过感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 人数的近 5 倍。由于有高百分率的罹患慢性感染的个体, HCV 感染患者形成肝硬化、随后发展为肝细胞癌和晚期肝病的风险很高。在西方国家, HCV 是肝细胞癌的最常见原因以及患者需要肝移植的原因。

[0007] 在抗 HCV 疗法开发中存在相当多的障碍, 包括但不限于病毒的持续性、病毒在宿主中复制时的遗传多样性、病毒形成耐药性突变体的高发生率、缺少可再现的感染培养体系以及 HCV 复制和发病机理的小动物模型。在多数情况下, 鉴于温和病程的感染以及肝的复杂生物学特征, 必须小心考虑是否使用抗病毒药, 因为很可能产生很大的副作用。

[0008] 目前对 HCV 感染只有两种已批准的疗法。原始治疗方案通常包括 3-12 个月疗程的静脉内干扰素- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), 而新批准的第二代治疗包括 IFN- $\alpha$  和常用抗病毒核苷模拟物如利巴韦林联合治疗。这两种治疗方法都具有与干扰素相关的副作用且抗 HCV 感染的低效。由于目前存在的疗法耐受性较差且效力令人失望, 因此仍需要发展治疗 HCV 感染的高效抗病毒药物。

[0009] 在患者人群中, 大部分个体是慢性感染和无症状的, 预后不明, 有效药物的副作用必须显著少于现有疗法的副作用。丙型肝炎非结构蛋白-3 (NS3) 是一种蛋白水解酶, 其是加工病毒多蛋白以及由此引起的病毒复制所必须的。尽管存在大量 HCV 感染相关的病毒变体, 但是 NS3 蛋白酶活性位点仍然高度保存, 由此使其抑制作用成为一种有吸引力的介入模式。最近用蛋白酶抑制剂对 HIV 的成功治疗支持了这样的观点: 在抗 HCV 的斗争中, 对 NS3 的抑制是一个关键靶标。

[0010] HCV 是一种黄病毒科 (flaviridae) 型 RNA 病毒。HCV 基因组被包膜, 包含由大约 9600 个碱基对组成的单链 RNA 分子。它编码由大约 3010 个氨基酸组成的多肽。

[0011] HCV 多蛋白由病毒和宿主肽酶加工为 10 个具有不同功能的简 (discreet) 肽。有三种结构蛋白, C、E1 和 E2。P7 蛋白的功能未知, 由高度不稳定序列组成。有 6 种非结构蛋白。NS2 是一种锌依赖性金属蛋白酶, 在结合部分 NS3 蛋白中起作用。NS3 包括两种催化功能 (使它与结合的 NS2 分开): N-末端的丝氨酸蛋白酶功能, 它需要作为辅助因子的 NS4A, 和羧基末端的 ATP 酶-依赖性解螺旋酶功能。NS4A 是丝氨酸蛋白酶的一种非共价紧密结合的辅助因子。

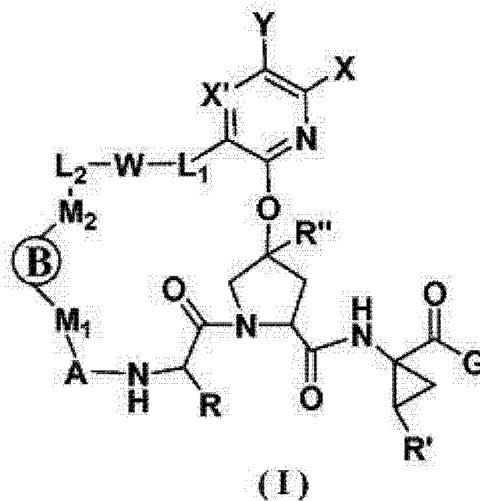
[0012] NS3/4A 蛋白酶参与切割病毒多蛋白的四个位点。NS3-NS4A 裂解是自身催化型顺式裂解。其余三种水解 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 和 NS5A-NS5B 都是反式水解。NS3 是一种结构上属于糜蛋白酶样蛋白酶的丝氨酸蛋白酶。虽然 NS 丝氨酸蛋白酶本身具有蛋白水解活性, 但是就催化多蛋白裂解而言, HCV 蛋白酶并不是一种有效的酶。已经证实, NS4A 蛋白的中心疏水区对于此增强作用是必须的。似乎 NS3 蛋白与 NS4A 形成复合物是加工事件所必须的, 以增强所有位点的蛋白水解效力。

[0013] 开发抗病毒药物的一般策略是使病毒编码的酶 (包括 NS3) 失活, 而这些酶正是病毒复制所必须的。S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, 1, 867-881 (2002) 总结了开发 NS3 蛋白酶抑制剂的现有成果。。

[0014] 发明概述

[0015] 一方面, 本发明提供由式 I 表示的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前药:


[0016]



[0017] 其中

[0018] A 为不存在、 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR_1)-$  或  $-C(=N-CN)-$ ;

[0019] **(B)** 选自  $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基;  $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基;  $-C_3-C_{12}$  杂环烷基和取代的  $-C_3-C_{12}$  杂环烷基;

[0020] 或者 **(B)** 是 , 其中  $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为  $C_1-C_8$  烷基或  $C_2-C_8$  烯基, 且各自独立地任选被一个或多个卤素取代;

[0021]  $M_1$  和  $M_2$  各自独立地选自 O 和  $NR_1$ ;



[0022] 各  $R_1$  在每次出现时独立地选自：

[0023] (i) 氢；

[0024] (ii) 芳基；取代的芳基；杂芳基；取代的杂芳基；

[0025] (iii) 杂环烷基；取代的杂环烷基；和

[0026] (iv)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基；

[0027]  $L_1$  和  $L_2$  各自独立地选自  $-C_1-C_8$  亚烷基、 $-C_2-C_8$  亚烯基或  $-C_2-C_8$  亚炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  亚烷基、取代的  $-C_2-C_8$  亚烯基或取代的  $-C_2-C_8$  亚炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  亚环烷基或取代的  $-C_3-C_{12}$  亚环烷基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  亚环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$  亚环烯基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

[0028] W 为不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(Me)-$ 、 $-C(O)NH-$  或  $-C(O)N(Me)-$ ；

[0029] X 和 Y 与其所连接的碳原子一起形成选自芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、碳环基和取代的碳环基的环状部分；

[0030]  $X'$  是 N 或  $-C(R_2)-$ ，其中  $R_2$  选自：

[0031] (i) 氢、卤素、CN、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $OR_3$ 、 $SR_3$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 、 $NR_4R_5$ 、 $CO_2R_3$ 、 $COR_3$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $N(R_1)COR_3$ ；芳基；取代的芳基；杂芳基；或取代的杂芳基；

[0032] (ii) 杂环烷基或取代的杂环烷基；和

[0033] (iii)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基；

[0034] 各  $R_3$  独立地选自  $C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；和  $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基；杂环基；取代的杂环基；芳基；取代的芳基；杂芳基；或取代的杂芳基；

[0035] 各  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 H 和  $R_3$ ，或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的氮原子一起形成杂环；

[0036] R 和 R' 各自独立地选自：

[0037] (i)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基、取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基； $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基或取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基；

[0038] (ii) 芳基；取代的芳基；杂芳基；取代的杂芳基；

[0039] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基；和

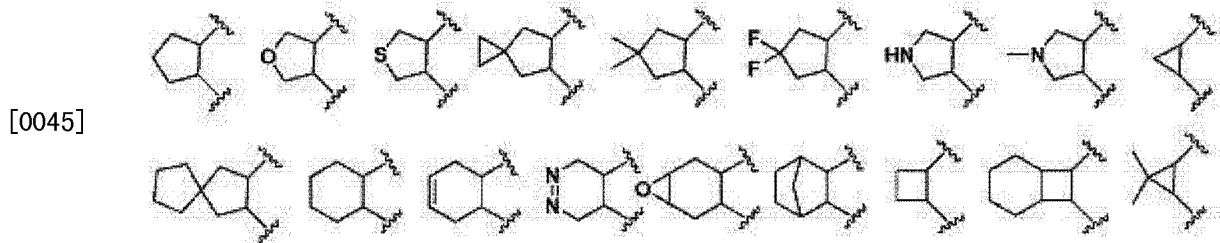
[0040] (iv) 氢或氘；

[0041] G 选自  $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-\text{R}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{NR}_4\text{R}_5$  和  $\text{NR}_4\text{R}_5$ ；和

[0042]  $\text{R}''$  选自氢、甲基、乙基和烯丙基。

[0043] 在一个实施方案中，**(B)** 选自  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$  环烷基、取代的  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$  环烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$  环烯基、取代的  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$  环烯基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$  杂环烷基和取代的  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$  杂环烷基。

[0044] 在本发明的一个实施方案中，**(B)** 选自(但不限于)由下列组成的环群组：



[0046] 优选地，X 和 Y 与其所连接的碳原子一起形成选自以下的环状部分：芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基，优选为芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。最优选地，X 和 Y 与其所连接的碳原子一起形成苯并环或取代的苯并环。

[0047] 在另一实施方案中，本发明的特征为包含本发明化合物(例如式 I)、或其药学上可接受的盐、酯或前药的药物组合物。在本发明的又一实施方案中，公开了药物组合物，其包含治疗有效量的本发明化合物(例如式 I)、或其药学上可接受的盐、酯或前药与药学上可接受的载体或赋形剂。在本发明的再一实施方案中是用本发明所述化合物(例如式 I)或所述药物组合物治疗需要该治疗的受试者的丙型肝炎感染的方法。

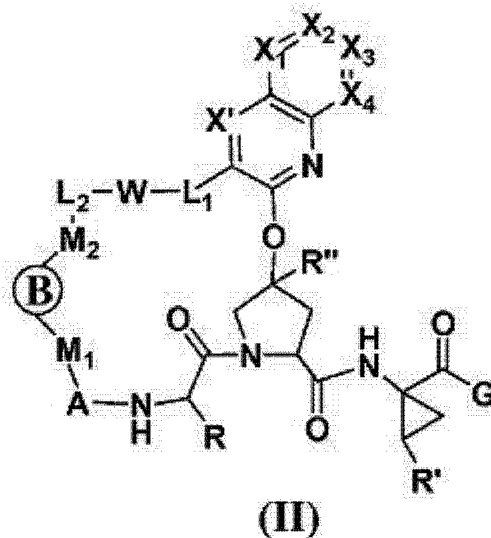
[0048] 本发明的其它特征、目标和优点在下文详细说明中明示。然而，应了解，尽管简述本发明的优选实施例，但仅出于说明目的给出详细说明而非限制本发明。本领域技术人员根据详细说明应明了本发明范围内的各种变化形式和修改形式。

[0049] 发明的详细说明

[0050] 本发明的第一实施方案是如上文所述的由式 I 表示的化合物，或其药学上可接受的盐、酯或前药，其单独或与药学上可接受的载体或赋形剂组合。

[0051] 本发明的另一实施方案是由式 II 表示的化合物：

[0052]



[0053] 或其药学上可接受的盐、酯或前药,其单独或与药学上可接受的载体或赋形剂组合,其中  $X_1$ - $X_4$  独立地选自  $-CR_6$  和 N,其中各  $R_6$  独立地选自:

[0054] (i) 氢;卤素; $-\text{NO}_2$ ; $-\text{CN}$ ;或  $\text{N}_3$ ;

[0055] (ii)  $-\text{M}-\text{R}_3$ ,其中 M 是 O、S 或 NH;

[0056] (iii)  $\text{NR}_4\text{R}_5$ ;


[0057] (iv)  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 烯基或  $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;取代的  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、取代的  $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 烯基或取代的  $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子; $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烷基、取代的  $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烷基; $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烯基或取代的  $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烯基;

[0058] (v) 芳基;取代的芳基;杂芳基;或取代的杂芳基;和

[0059] (vi) 杂环烷基或取代的杂环烷基;

[0060] A 为不存在、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{=N}-\text{OR}_1)-$  或  $-\text{C}(\text{=N}-\text{CN})-$ ;

[0061] **(B)** 选自  $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烷基、取代的  $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烷基; $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烯基、取代的  $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烯基; $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 杂环烷基和取代的  $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 杂环烷基;

[0062] 或者 **(B)** 是 ,其中  $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基或  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 烯基,且各自独立地任选被一个或多个卤素取代;

[0063]  $M_1$  和  $M_2$  各自独立地选自 O 和  $\text{NR}_1$ ;

[0064] 各  $R_1$  在每次出现时独立地选自:

[0065] (i) 氢;

[0066] (ii) 芳基;取代的芳基;杂芳基;或取代的杂芳基;

[0067] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基;和

[0068] (iv)  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 烯基或  $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;取代的  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、取代的  $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 烯基或取代的  $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子; $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烷基、取代的  $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烷基; $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烯基或取代的  $-\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烯基;

[0069]  $L_1$  和  $L_2$  各自独立地选自  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 亚烷基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 亚烯基或  $-\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 亚炔基,其各自含

有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  亚烷基、取代的  $-C_2-C_8$  亚烯基或取代的  $-C_2-C_8$  亚炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  亚环烷基或取代的  $-C_3-C_{12}$  亚环烷基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  亚环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$  亚环烯基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

[0070] W 为不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(Me)-$ 、 $-C(O)NH-$  或  $-C(O)N(Me)-$ ；

[0071] X' 是 N 或  $-C(R_2)-$ ，其中  $R_2$  选自：

[0072] (i) 氢、卤素、CN、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $OR_3$ 、 $SR_3$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 、 $NR_4R_5$ 、 $CO_2R_3$ 、 $COR_3$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $N(R_1)COR_3$ ；芳基；取代的芳基；杂芳基；或取代的杂芳基；

[0073] (ii) 杂环烷基或取代的杂环烷基；和

[0074] (iii)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基或取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基；

[0075] 各  $R_3$  独立地选自  $C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基；杂环基；取代的杂环基；芳基；取代的芳基；杂芳基；和取代的杂芳基；

[0076] 各  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 H 和  $R_3$ ，或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的 N 结合形成杂环；

[0077] R 和 R' 各自独立地选自：

[0078] (i)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基、取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基； $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基或取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基；

[0079] (ii) 芳基；取代的芳基；杂芳基；取代的杂芳基；

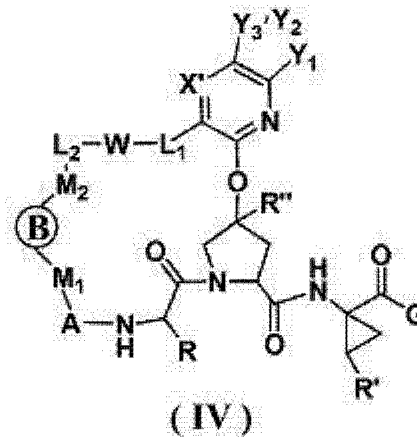
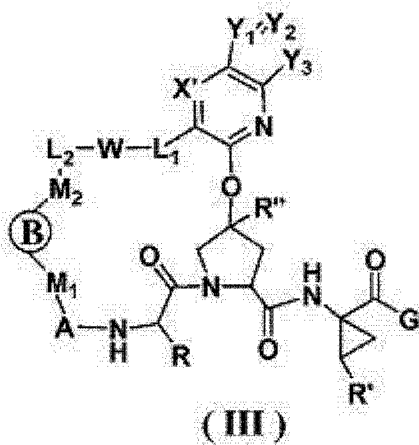
[0080] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基；和

[0081] (iv) 氢；氘；

[0082] G 选自  $-OH$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$  和  $NR_4R_5$ ；且 R'' 选自氢、甲基、乙基和烯丙基。

[0083] 本发明的另一实施方案是由式 III 或 IV 代表的化合物：

[0084]



[0085] 或其药学上可接受的盐、酯或前药,其单独或与药学上可接受的载体或赋形剂组合,其中各  $Y_1$  和  $Y_2$  独立地选自  $CR_6$  和 N,且各  $Y_3$  独立地选自  $NR_6$ 、S 和 O;

[0086] 各  $R_6$  独立地选自:

[0087] (i) 氢;卤素; $-NO_2$ ; $-CN$ ;或  $N_3$ ;

[0088] (ii)  $-M-R_3$ ,其中 M 是 O、S 或 NH;

[0089] (iii)  $NR_4R_5$ ;


[0090] (iv)  $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或  $-C_2-C_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;取代的  $-C_1-C_8$ 烷基、取代的  $-C_2-C_8$ 烯基或取代的  $-C_2-C_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子; $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基; $-C_3-C_{12}$ 环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基;

[0091] (v) 芳基;取代的芳基;杂芳基;或取代的杂芳基;和

[0092] (vi) 杂环烷基或取代的杂环烷基;

[0093] A 为不存在、 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR_1)-$  或  $-C(=N-CN)-$ ;

[0094] **(B)** 选自  $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基; $-C_3-C_{12}$ 环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基; $-C_3-C_{12}$ 杂环烷基和取代的  $-C_3-C_{12}$ 杂环烷基;

[0095] 或者 **(B)** 是 ,其中  $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为  $C_1-C_8$ 烷基或  $C_2-C_8$ 烯基,且各自独立地任选被一个或多个卤素取代;

[0096]  $M_1$  和  $M_2$  各自独立地选自 O 和  $NR_1$ ;

[0097] 各  $R_1$  在每次出现时独立地选自:

[0098] (i) 氢;

[0099] (ii) 芳基;取代的芳基;杂芳基;或取代的杂芳基;

[0100] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基;和

[0101] (iv)  $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或  $-C_2-C_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;取代的  $-C_1-C_8$ 烷基、取代的  $-C_2-C_8$ 烯基或取代的  $-C_2-C_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子; $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基; $-C_3-C_{12}$ 环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基;

[0102]  $L_1$  和  $L_2$  各自独立地选自  $-C_1-C_8$ 亚烷基、 $-C_2-C_8$ 亚烯基或  $-C_2-C_8$ 亚炔基,其各自含

有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  亚烷基、取代的  $-C_2-C_8$  亚烯基或取代的  $-C_2-C_8$  亚炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  亚环烷基或取代的  $-C_3-C_{12}$  亚环烷基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  亚环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$  亚环烯基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

[0103] W 为不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(Me)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、或  $-C(O)N(Me)-$ ；

[0104]  $X'$  是 N 或  $-C(R_2)-$ ，其中  $R_2$  选自：

[0105] (i) 氢、卤素、CN、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $OR_3$ 、 $SR_3$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 、 $NR_4R_5$ 、 $CO_2R_3$ 、 $COR_3$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $N(R_1)COR_3$ ；芳基；取代的芳基；杂芳基；或取代的杂芳基；

[0106] (ii) 杂环烷基或取代的杂环烷基；和

[0107] (iii)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基；

[0108] 各  $R_3$  独立地选自  $C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基；杂环基；取代的杂环基；芳基；取代的芳基；杂芳基；和取代的杂芳基；

[0109] 各  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 H 和  $R_3$ ，或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的 N 结合形成杂环；

[0110] R 和  $R'$  各自独立地选自：

[0111] (i)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基、取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基； $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基或取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基；

[0112] (ii) 芳基；取代的芳基；杂芳基；或取代的杂芳基；

[0113] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基；和

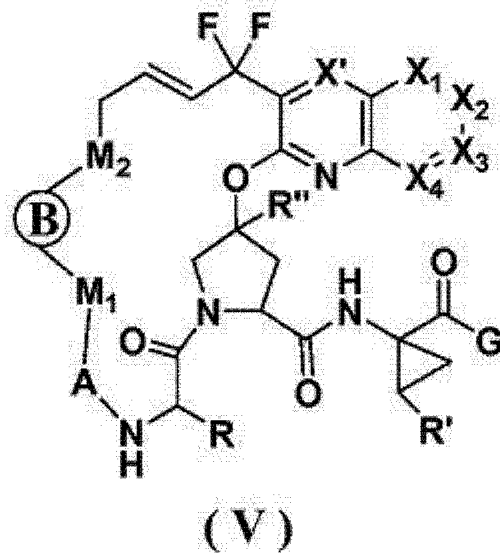
[0114] (iv) 氢或氘；

[0115] G 选自  $-OH$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$  和  $NR_4R_5$ ；和

[0116]  $R''$  选自氢、甲基、乙基和烯丙基。

[0117] 本发明的另一实施方案是由式 V 代表的化合物：

[0118]



[0119] 或其药学上可接受的盐、酯或前药,其单独或与药学上可接受的载体或赋形剂组合,其中

[0120]  $X_1-X_4$ 独立地选自  $-CR_6$ 和 N,其中各  $R_6$ 独立地选自:

[0121] (i) 氢;卤素; $-\text{NO}_2$ ; $-\text{CN}$ ;或  $\text{N}_3$ ;

[0122] (ii)  $-\text{M}-\text{R}_3$ ,其中 M 是 O、S 或 NH;

[0123] (iii)  $\text{NR}_4\text{R}_5$ ;


[0124] (iv)  $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或  $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、取代的  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烯基或取代的  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烯基;

[0125] (v) 芳基;取代的芳基;杂芳基;或取代的杂芳基;和

[0126] (vi) 杂环烷基或取代的杂环烷基;

[0127] A 为不存在、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{=N}-\text{OR}_1)-$  或  $-\text{C}(\text{=N}-\text{CN})-$ ;

[0128] **(B)** 选自  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、取代的  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烯基、取代的  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烯基; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 杂环烷基和取代的  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 杂环烷基;

[0129] 或者 **(B)** 是 , 其中  $R_7$ 和  $R_8$ 各自独立地为  $\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基或  $\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基,且各自独立地任选被一个或多个卤素取代;

[0130]  $M_1$ 和  $M_2$ 各自独立地选自 O 和  $\text{NR}_1$ ;

[0131] 各  $R_1$ 在每次出现时独立地选自:

[0132] (i) 氢;

[0133] (ii) 芳基;取代的芳基;杂芳基;或取代的杂芳基;

[0134] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基;和

[0135] (iv)  $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或  $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基,其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、取代的  $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烯基或

取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基 ;

[0136]  $X'$  是 N 或  $-C(R_2)-$ , 其中  $R_2$  选自 :

[0137] (i) 氢、卤素、CN、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $OR_3$ 、 $SR_3$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 、 $NR_4R_5$ 、 $CO_2R_3$ 、 $COR_3$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $N(R_1)COR_3$ ; 芳基 ; 取代的芳基 ; 杂芳基 ; 或取代的杂芳基 ;

[0138] (ii) 杂环烷基或取代的杂环烷基 ; 和

[0139] (iii)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ; 取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ;  $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基 ;  $-C_3-C_{12}$  环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基 ;

[0140] 各  $R_3$  独立地选自  $C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ; 取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ;  $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基 ;  $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基 ; 杂环基 ; 取代的杂环基 ; 芳基 ; 取代的芳基 ; 杂芳基 ; 和取代的杂芳基 ;

[0141] 各  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 H 和  $R_3$ , 或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的 N 结合形成杂环 ;

[0142] R 和 R' 各自独立地选自 :

[0143] (i)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ; 取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ;  $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基 ;  $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基、取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基 ;  $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基 ;  $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基或取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基 ;

[0144] (ii) 芳基 ; 取代的芳基 ; 杂芳基 ; 或取代的杂芳基 ;

[0145] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基 ; 和

[0146] (iv) 氢 ; 或氘 ;

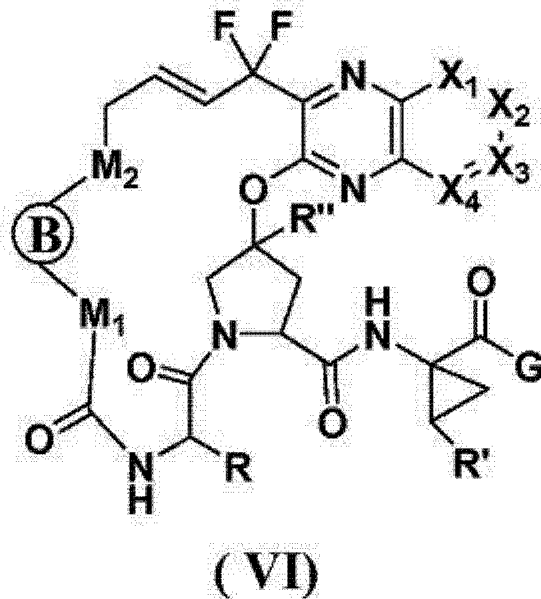
[0147] G 选自  $-OH$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$  和  $NR_4R_5$ ; 和

[0148] R' 选自氢、甲基、乙基和烯丙基。

[0149] 本发明的另一实施方案是由式 VI 代表的化合物 :

[0150]





[0151] 或其药学上可接受的盐、酯或前药,其单独或与药学上可接受的载体或赋形剂组合,其中

[0152]  $X_1-X_4$ 独立地选自  $-CR_6$ 和  $N$ ,其中各  $R_6$ 独立地选自:

[0153] (i) 氢;卤素; $-\text{NO}_2$ ; $-\text{CN}$ ;或  $N_3$ ;

[0154] (ii)  $-M-R_3$ ,其中  $M$ 是  $O$ 、 $S$ 或  $\text{NH}$ ;


[0155] (iii)  $\text{NR}_4R_5$ ;

[0156] (iv)  $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或  $-C_2-C_8$ 炔基,其各自含有0、1、2或3个选自  $O$ 、 $S$ 或  $N$ 的杂原子;取代的  $-C_1-C_8$ 烷基、取代的  $-C_2-C_8$ 烯基或取代的  $-C_2-C_8$ 炔基,其各自含有0、1、2或3个选自  $O$ 、 $S$ 或  $N$ 的杂原子; $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基; $-C_3-C_{12}$ 环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基;

[0157] (v) 芳基;取代的芳基;杂芳基;或取代的杂芳基;和

[0158] (vi) 杂环烷基或取代的杂环烷基;

[0159] **(B)**选自  $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基; $-C_3-C_{12}$ 环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基; $-C_3-C_{12}$ 杂环烷基和取代的  $-C_3-C_{12}$ 杂环烷基;

[0160] 或者 **(B)**是 ,其中  $R_7$ 和  $R_8$ 各自独立地为  $C_1-C_8$ 烷基或  $C_2-C_8$ 烯基,且各自独立地任选被一个或多个卤素取代;

[0161]  $M_1$ 和  $M_2$ 各自独立地选自  $O$ 和  $\text{NR}_1$ ;

[0162] 各  $R_1$ 在每次出现时独立地选自:

[0163] (i) 氢;

[0164] (ii) 芳基;取代的芳基;杂芳基;或取代的杂芳基;

[0165] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基;和

[0166] (iv)  $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或  $-C_2-C_8$ 炔基,其各自含有0、1、2或3个选自  $O$ 、 $S$ 或  $N$ 的杂原子;取代的  $-C_1-C_8$ 烷基、取代的  $-C_2-C_8$ 烯基或取代的  $-C_2-C_8$ 炔基,其各自含有0、1、2或3个选自  $O$ 、 $S$ 或  $N$ 的杂原子; $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基; $-C_3-C_{12}$ 环烯基或

取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基；

[0167] 各  $R_3$  独立地选自  $C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基；杂环基；取代的杂环基；芳基；取代的芳基；杂芳基；和取代的杂芳基；

[0168] 各  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 H 和  $R_3$ ，或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的 N 结合形成杂环；

[0169] R 和 R' 各自独立地选自：

[0170] (i)  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_2-C_8$  烯基或  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；取代的  $-C_1-C_8$  烷基、取代的  $-C_2-C_8$  烯基或取代的  $-C_2-C_8$  炔基，其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子； $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基、取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基； $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基或取代的  $-C_4-C_{12}$  烷基环烯基；

[0171] (ii) 芳基；取代的芳基；杂芳基；或取代的杂芳基；

[0172] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基；和

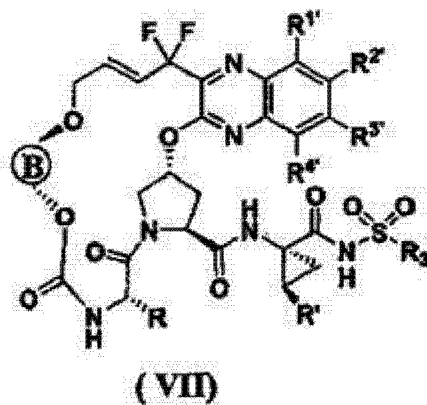
[0173] (iv) 氢；或氘；

[0174] G 选自  $-OH$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$  和  $NR_4R_5$ ；且

[0175] R' 选自氢、甲基、乙基和烯丙基。

[0176] 本发明的特征还为式 VII 化合物及其药学上可接受的盐、酯和前药；

[0177]



[0178] 其中  $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$  和  $R^{4'}$  各自独立地为  $R_6$ ，或者  $R^{1'}$  和  $R^{2'}$ 、 $R^{2'}$  和  $R^{3'}$ 、或  $R^{3'}$  和  $R^{4'}$  与其各自连接的碳原子一起形成芳香族、杂芳香族、环或杂环；

[0179] **(B)** 选自  $-C_3-C_{12}$  环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烷基； $-C_3-C_{12}$  环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$  环烯基； $-C_3-C_{12}$  杂环烷基和取代的  $-C_3-C_{12}$  杂环烷基；

[0180] 或者 **(B)** 是 ，其中  $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为  $C_1-C_8$  烷基或  $C_2-C_8$  烯基，且各自独立地任选被一个或多个卤素取代；

[0181] 各  $R_6$  独立地选自：

[0182] (i) 氢；卤素； $-NO_2$ ； $-CN$ ；或  $N_3$ ；

[0183] (ii)  $-M-R_3$ , 其中 M 是 O、S 或 NH;

[0184] (iii)  $NR_4R_5$ ;

[0185] (iv)  $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或  $-C_2-C_8$ 炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子; 取代的  $-C_1-C_8$ 烷基、取代的  $-C_2-C_8$ 烯基或取代的  $-C_2-C_8$ 炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;  $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基;  $-C_3-C_{12}$ 环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基,

[0186] (v) 芳基; 取代的芳基; 杂芳基; 或取代的杂芳基; 和

[0187] (vi) 杂环烷基或取代的杂环烷基;

[0188]  $R_3$  独立地选自  $C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或  $-C_2-C_8$ 炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子; 取代的  $-C_1-C_8$ 烷基、取代的  $-C_2-C_8$ 烯基或取代的  $-C_2-C_8$ 炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;  $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基;  $-C_3-C_{12}$ 环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基; 杂环基; 取代的杂环基; 芳基; 取代的芳基; 杂芳基; 和取代的杂芳基;

[0189] 各  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 H 和  $R_3$ , 或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的 N 结合形成杂环;

[0190] R 和 R' 各自独立地选自:

[0191] (i)  $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或  $-C_2-C_8$ 炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子; 取代的  $-C_1-C_8$ 烷基、取代的  $-C_2-C_8$ 烯基或取代的  $-C_2-C_8$ 炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;  $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基;  $-C_4-C_{12}$ 烷基环烷基、取代的  $-C_4-C_{12}$ 烷基环烷基;  $-C_3-C_{12}$ 环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基;  $-C_4-C_{12}$ 烷基环烯基或取代的  $-C_4-C_{12}$ 烷基环烯基;

[0192] (ii) 芳基; 取代的芳基; 杂芳基; 或取代的杂芳基;

[0193] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基; 和

[0194] (iv) 氢; 或氘;

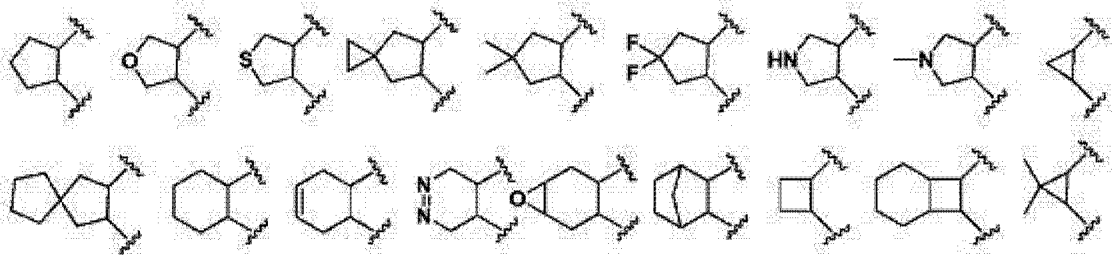
[0195] R'' 选自氢、甲基、乙基和烯丙基。

[0196] 在式 I-VII 化合物的某些实施方案中, **(B)** 选自  $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基;  $-C_3-C_{12}$ 环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基;  $-C_3-C_{12}$ 杂环烷基和取代的  $-C_3-C_{12}$ 杂环烷基;

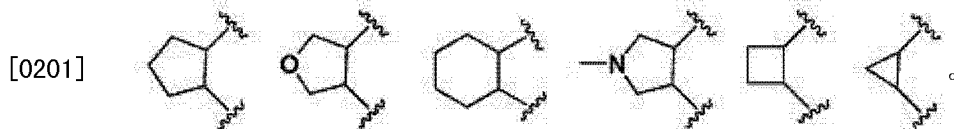
[0197] 在某些实施方案中, 式 I-VII 中的 **(B)** 是  $C_3-C_{12}$ 碳环或 4- 至 6- 元杂环, 且任选地被一个或多个独立地选自卤素、 $C_1-C_8$ 烷基或  $C_2-C_8$ 烯基的取代基取代。例如, **(B)** 可以是非芳香族  $C_3-C_6$ 碳环或非芳香族 4- 至 6- 元杂环, 且任选地被一个或多个独立地选自卤素、 $C_1-C_6$ 烷基或  $C_2-C_6$ 烯基的取代基取代。更优选地, **(B)** 是饱和  $C_4-C_6$ 碳环或饱和 4- 至 6- 元杂环, 且任选地被一个或多个独立地选自卤素、 $C_1-C_8$ 烷基或  $C_2-C_8$ 烯基的取代基取代。

[0198] 在式 I 至 VII 化合物的某些实施方案中, **(B)** 选自:

[0199]



[0200] 特别优选地，**B**选自以下的组：



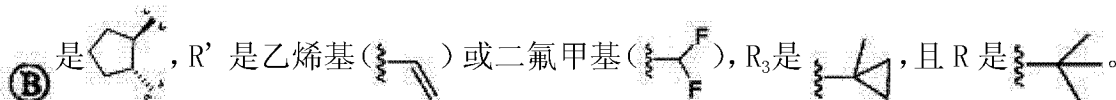
[0202] 优选地， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 是氢。也优选地， $R^1$ 和 $R^4$ 是氢；且 $R^2$ 和 $R^3$ 之一是氢，和另一个选自卤素、任选被一个或多个卤素取代的甲基或任选被一个或多个卤素取代的-O-甲基。也优选地， $R^1$ 和 $R^2$ 、或 $R^2$ 和 $R^3$ 、或 $R^3$ 和 $R^4$ 与其所连接的碳原子一起形成5元或6元碳环或杂环(例如苯基)，且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 中其余的优选是氢。

[0203] 优选地， $R_3$ 是 或 .

[0204] 优选地， $R'$  是 、、 或 ；更优选为 、 或 .

[0205] 优选地， $R$  是 、、 或 ；更优选为 .

[0206] 在一个实施方案中，本发明的特征为式 VII 化合物或其药学上可接受的盐，其中



[0207] 在另一实施方案中，本发明的特征为式 VII 化合物或其药学上可接受的盐，其中



选地被一个或多个卤素取代的-O-甲基，且 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^4$ 是氢。

[0208] 在又一实施方案中，本发明的特征为式 VII 化合物或其药学上可接受的盐，其中



$R^3$ 和 $R^4$ 是氢。

[0209] 在另一实施方案中，本发明的特征为式 VII 化合物或其药学上可接受的盐，其中



素(例如 F)，且 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^4$ 是氢。

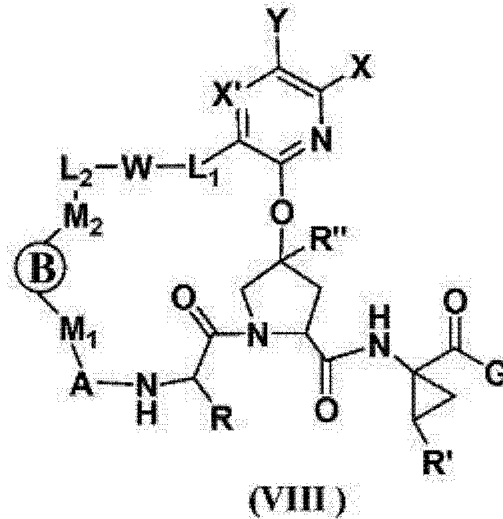
[0210] 在又一实施方案中，本发明的特征为式 VII 化合物或其药学上可接受的盐，其中

(B) 是 , R' 是乙烯基 () 或二氟甲基 () , R<sub>3</sub> 是 , 且 R 是 , R<sup>3'</sup> 和 R<sup>4'</sup>

与其所连接的碳原子一起形成苯基, 且 R<sup>1'</sup> 和 R<sup>2'</sup> 是氢。

[0211] 另一方面, 本发明提供式 VIII 化合物:

[0212]



[0213] 其中

[0214] A 不存在, 或选自  $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR_1)-$  和  $-C(=N-CN)-$ ;

[0215] (B) 选自  $-C_3-C_{12}$ 环烷基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基;  $-C_3-C_{12}$ 环烯基、取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基;  $-C_3-C_{12}$ 杂环烷基和取代的  $-C_3-C_{12}$ 杂环烷基;

[0216] M<sub>1</sub>和 M<sub>2</sub>选自 O 和 NR<sub>1</sub>; 其中 R<sub>1</sub>在每次出现时选自:

[0217] (i) 氢;

[0218] (ii) 芳基; 取代的芳基; 杂芳基; 取代的杂芳基;

[0219] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基; 和

[0220] (iv)  $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或  $-C_2-C_8$ 炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子; 取代的  $-C_1-C_8$ 烷基、取代的  $-C_2-C_8$ 烯基或取代的  $-C_2-C_8$ 炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;  $-C_3-C_{12}$ 环烷基、或取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烷基;  $-C_3-C_{12}$ 环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$ 环烯基;

[0221] L<sub>1</sub>和 L<sub>2</sub>独立地选自  $-C_1-C_8$ 亚烷基、 $-C_2-C_8$ 亚烯基或  $-C_2-C_8$ 亚炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子; 取代的  $-C_1-C_8$ 亚烷基、取代的  $-C_2-C_8$ 亚烯基或取代的  $-C_2-C_8$ 亚炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;  $-C_3-C_{12}$ 亚环烷基或取代的  $-C_3-C_{12}$ 亚环烷基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;  $-C_3-C_{12}$ 亚环烯基或取代的  $-C_3-C_{12}$ 亚环烯基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

[0222] W 不存在, 或选自  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(Me)-$ 、 $-C(O)NH-$  和  $-C(O)N(Me)-$ ;

[0223] X 和 Y 与其所连接的碳原子一起形成选自芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基的环状部分;

[0224] X' 选自 N 和  $-C(R_2)-$ , 其中 R<sub>2</sub>选自:

[0225] (i) 氢、卤素、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OR<sub>1</sub>、SR<sub>1</sub>、 $-NHS(O)_2-R_2$ 、 $-NH(SO_2)NR_3R_4$ 、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、COR<sub>1</sub>、

CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、N(R<sub>1</sub>)COR<sub>2</sub>;

[0226] (ii) 芳基 ; 取代的芳基 ; 杂芳基 ; 取代的杂芳基 ;

[0227] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基 ; 和

[0228] (iv) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基或 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子 ; 取代的 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、取代的 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基或取代的 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或取代的 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基 ; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基或取代的 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基 ;

[0229] R 和 R' 各自独立地选自 :

[0230] (i) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基或 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子 ; 取代的 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、取代的 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基或取代的 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、或取代的 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基 ; -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>烷基环烷基、或取代的 -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>烷基环烷基 ; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、或取代的 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基 ; -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>烷基环烯基或取代的 -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>烷基环烯基 ;

[0231] (ii) 芳基 ; 取代的芳基 ; 杂芳基 ; 取代的杂芳基 ;

[0232] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基 ; 和

[0233] (iv) 氢 ; 氘 ;

[0234] G 选自 -OH、-NHS(O)<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>、-NH(SO<sub>2</sub>)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、和 NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

[0235] R<sub>3</sub>选自 :

[0236] (i) 芳基 ; 取代的芳基 ; 杂芳基 ; 取代的杂芳基 ;

[0237] (ii) 杂环烷基 ; 取代的杂环烷基 ; 和

[0238] (iii) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基或 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ; 取代的 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、取代的 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基或取代的 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或取代的 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基 ; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基或取代的 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基 ; 杂环基 ; 取代的杂环基 ;

[0239] R<sub>4</sub>和 R<sub>5</sub>独立地选自 :

[0240] (i) 氢 ;

[0241] (ii) 芳基 ; 取代的芳基 ; 杂芳基 ; 取代的杂芳基 ;

[0242] (iii) 杂环烷基或取代的杂环烷基 ;

[0243] (iv) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基或 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子 ; 取代的 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、取代的 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基或取代的 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基, 其各自含有 0、1、2 或 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子 ; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或取代的 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基 ; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基或取代的 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基 ; 杂环基或取代的杂环基 ;

[0244] 并且

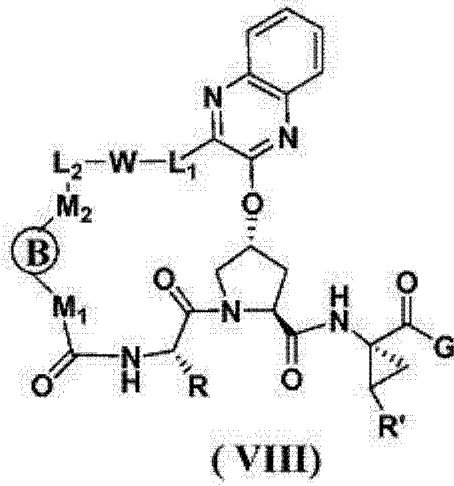
[0245] R'' 选自氢、甲基、乙基和烯丙基。

[0246] 本发明的代表性化合物包括(但不限于)以下式 VIII 的化合物(表 1 中的实施例 1

至实施例 256), 其中对于各实施例, R、-L<sub>2</sub>-W-L<sub>1</sub>-、



[0247]



[0248]

表1

实施例#	R	-L <sub>2</sub> -W-L <sub>1</sub> -	$\begin{matrix} \text{M}_1 & \text{B} & \text{M}_2 \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{matrix}$	R'	G
1					
2					
3					

[0249]


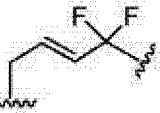
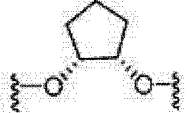

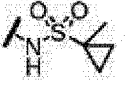

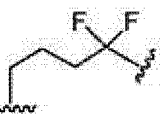
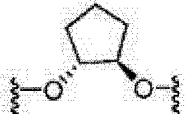

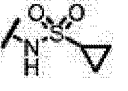

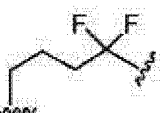
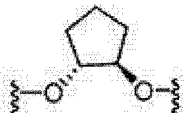

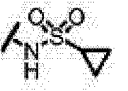


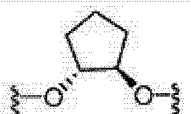




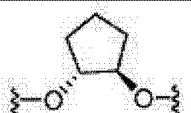

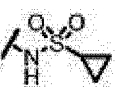

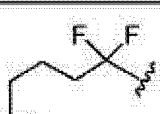
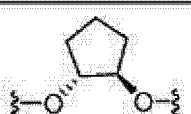

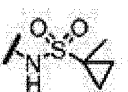


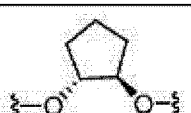

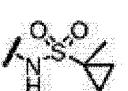


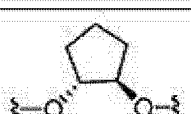

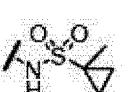

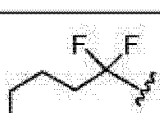
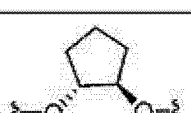

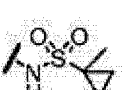


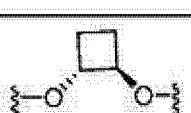

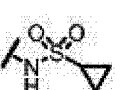

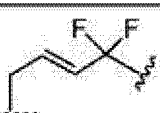
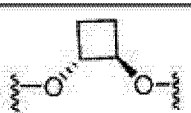

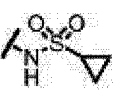
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					

[0250]


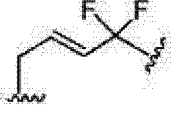
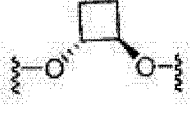
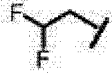
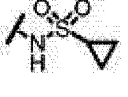

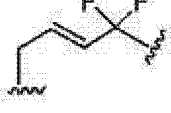
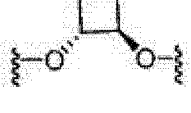

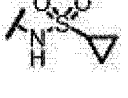


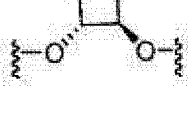

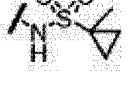

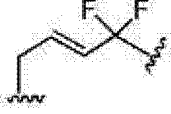
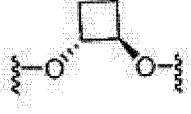

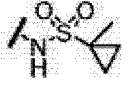

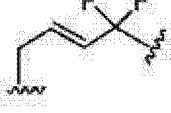
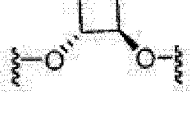
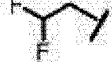
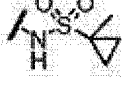

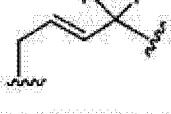
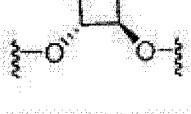

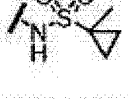

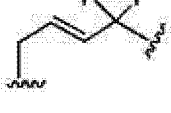
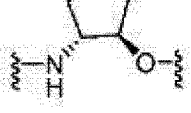

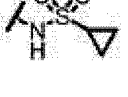


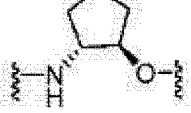

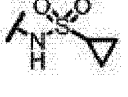


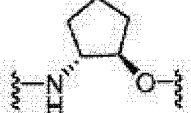
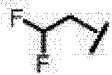
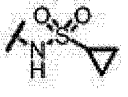

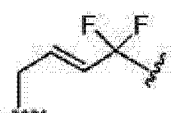
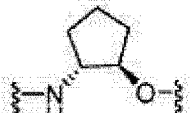

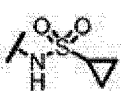

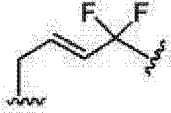
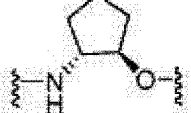

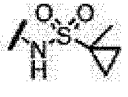


14.					
15.					
16.					
17.					
18.					
19.					
20.					
21.					
22.					
23.					

[0251]

24.					
25.					
26.					
27.					
28.					
29.					
30.					
31.					
32.					
33.					
34.					

[0252]

35.					
36.					
37.					
38.					
39.					
40.					
41.					
42.					
43.					
44.					
45.					

[0253]

46.					
47.					
48.					
49.					
50.					
51.					
52.					
53.					
54.					
55.					


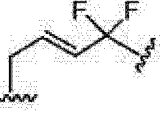
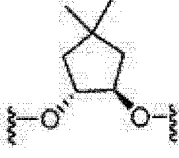

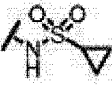

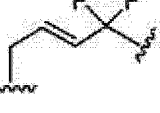
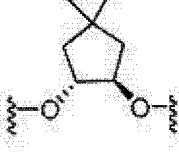

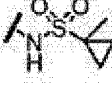

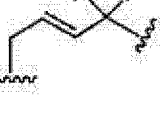
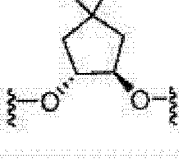

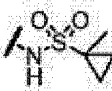

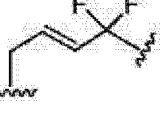
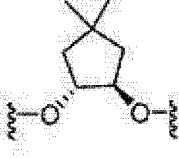
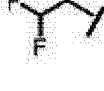
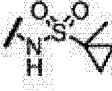


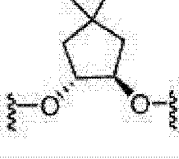

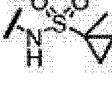

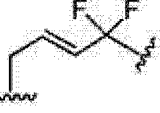
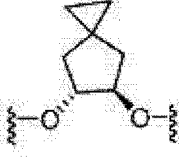



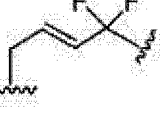
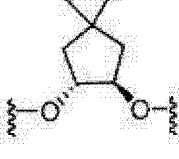

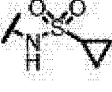


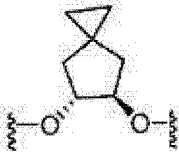
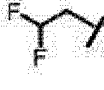
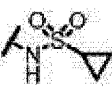

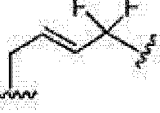
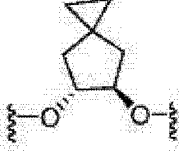

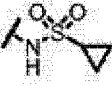
[0254]

56.					
57.					
58.					
59.					
60.					
61.					
62.					
63.					
64.					
65.					
66.					

[0255]

67.					
68.					
69.					
70.					
71.					
72.					
73.					
74.					
75.					

[0256]

76.					
77.					
78.					
79.					
80.					
81.					
82.					
83.					
84.					

[0257]

85.					
86.					
87.					
88.					
89.					
90.					
91.					
92.					
93.					

[0258]


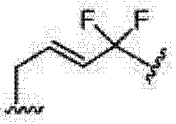
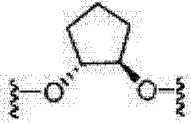

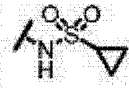

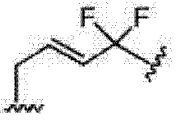
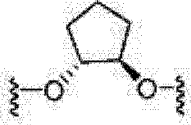

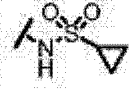

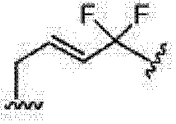
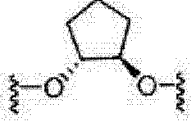

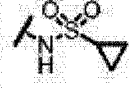

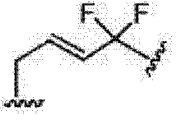
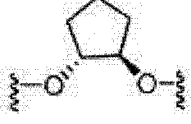

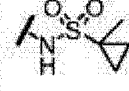

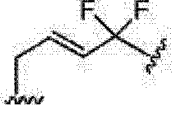
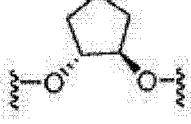

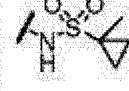

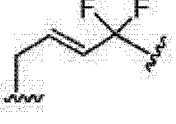
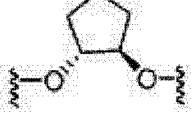

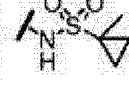

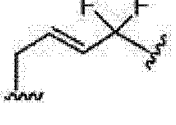
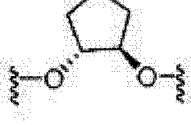

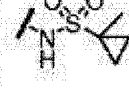

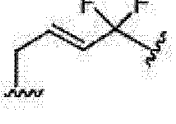
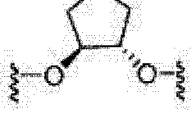



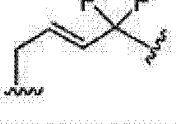
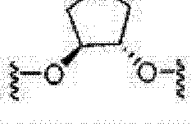



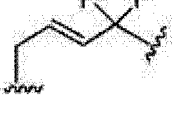
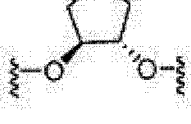




94.					
95.					
96.					
97.					
98.					
99.					
100.					
101.					
102.					
103.					



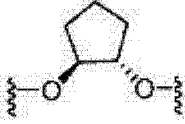

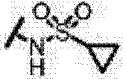


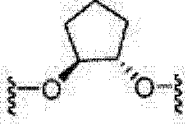

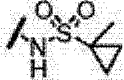

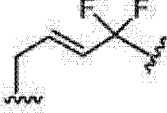
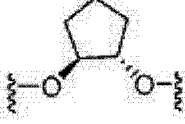

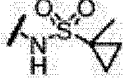

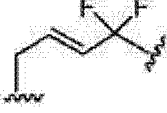
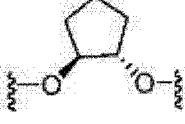
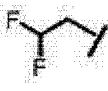
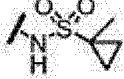

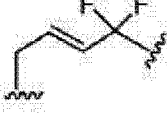
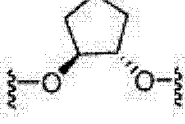

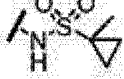

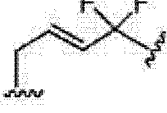
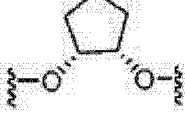

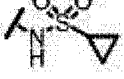

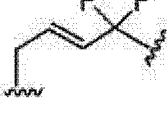
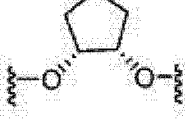




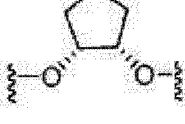



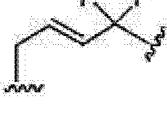
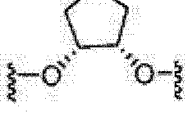




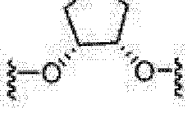

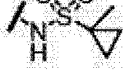
[0259]

104.					
105.					
106.					
107.					
108.					
109.					
110.					
111.					
112.					
113.					


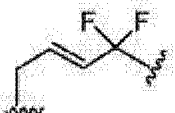
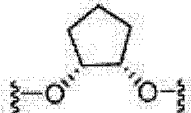

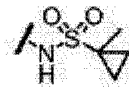

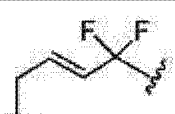


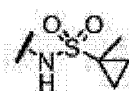




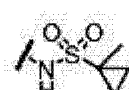


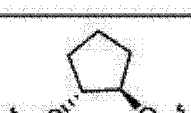

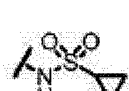




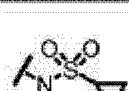


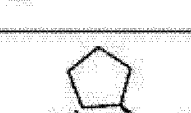



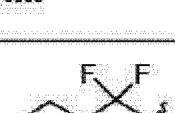
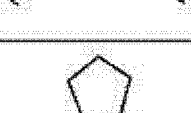

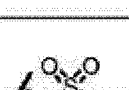

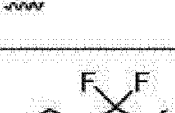
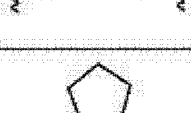

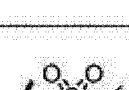






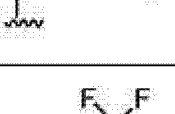


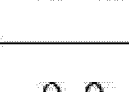
[0260]

114.					
115.					
116.					
117.					
118.					
119.					
120.					
121.					
122.					
123.					



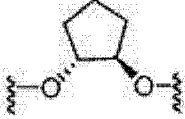

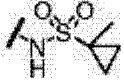

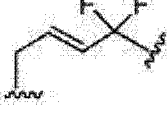
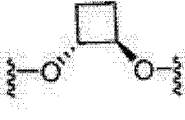

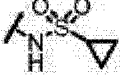

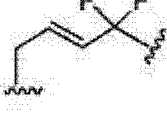
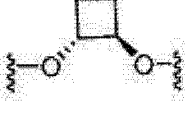
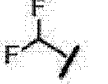
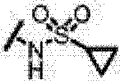

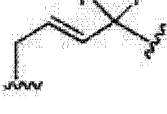
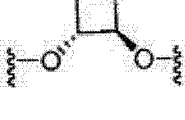
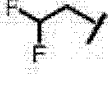
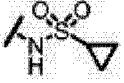


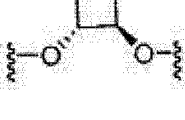



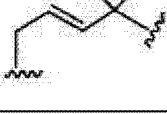
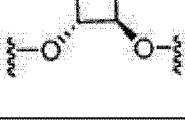

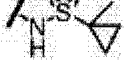

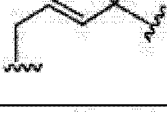
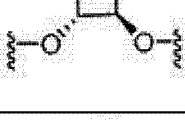
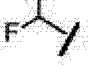



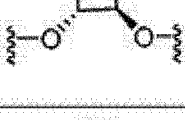
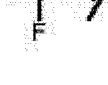
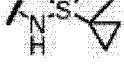


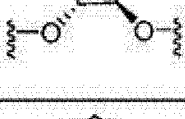

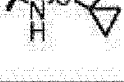


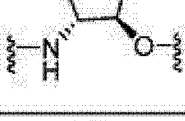

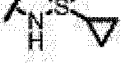

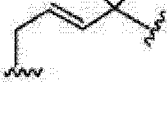
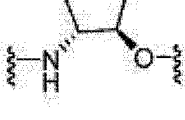
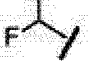
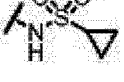
[0261]

124.					
125.					
126.					
127.					
128.					
129.					
130.					
131.					
132.					
133.					


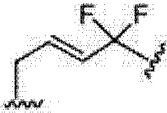
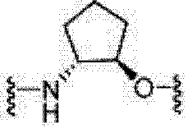



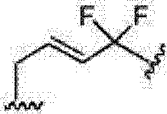
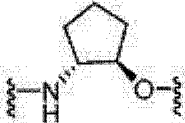

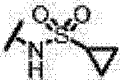

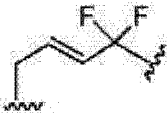
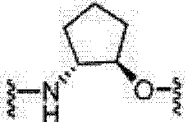

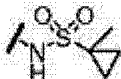

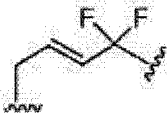
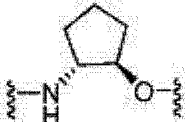

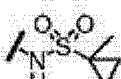

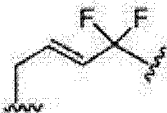
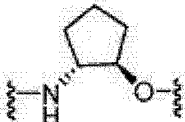

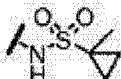

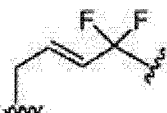
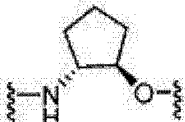

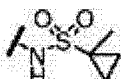

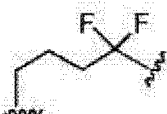
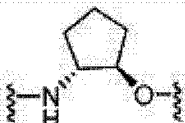

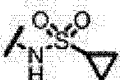

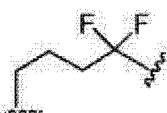
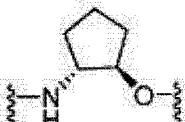



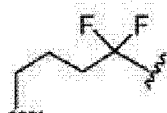
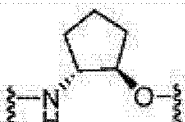

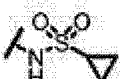

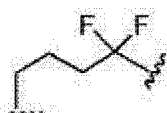
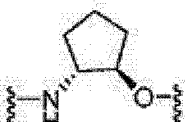

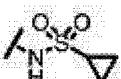
[0262]

134.					
135.					
136.					
137.					
138.					
139.					
140.					
141.					
142.					
143.					


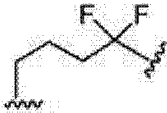
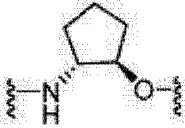

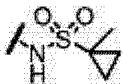

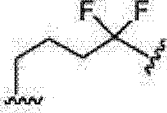
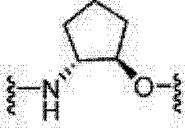

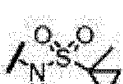


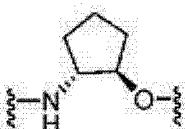
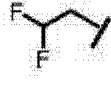
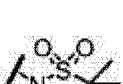


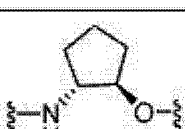

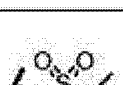

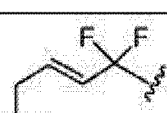
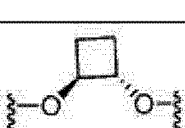



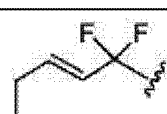
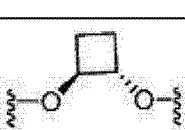




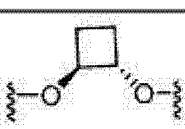



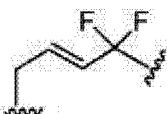
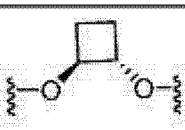




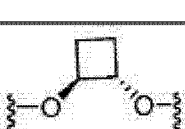

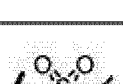


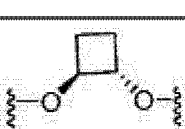

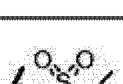


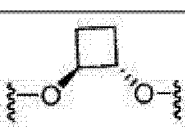
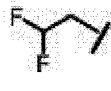
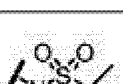
[0263]

144.					
145.					
146.					
147.					
148.					
149.					
150.					
151.					
152.					
153.					
154.					

[0264]



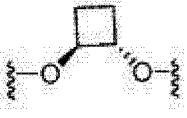

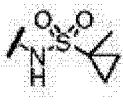


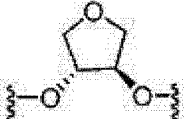

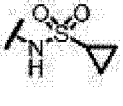

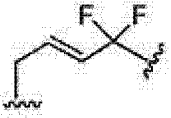
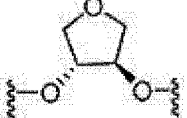



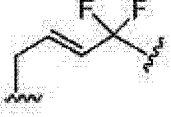
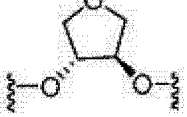

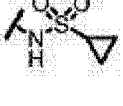

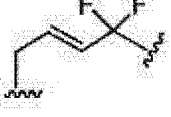
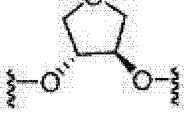

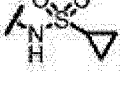


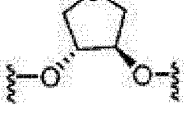

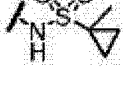


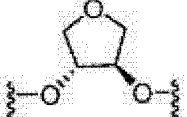

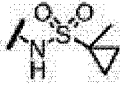

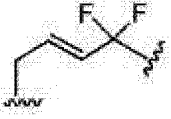
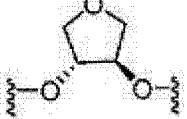

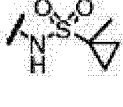


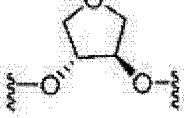

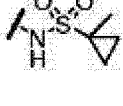

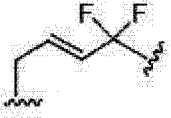
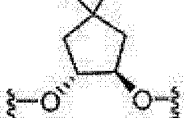

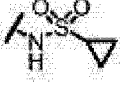
155.					
156.					
157.					
158.					
159.					
160.					
161.					
162.					
163.					
164.					

[0265]


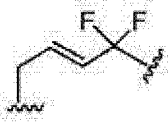
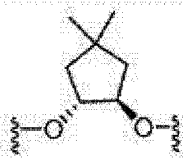

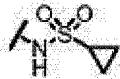

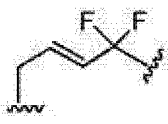
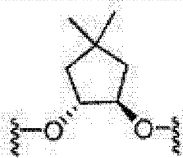
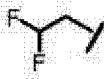
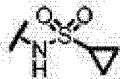

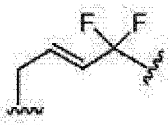
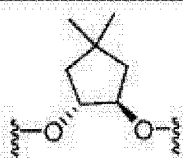

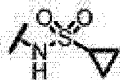

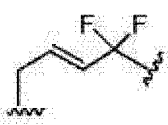
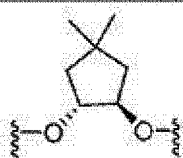

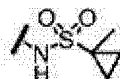

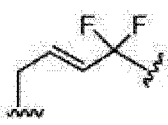
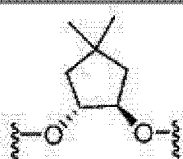

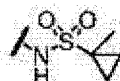

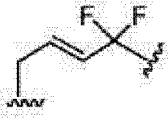
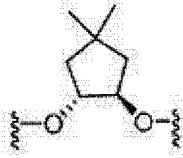

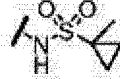

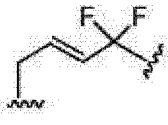
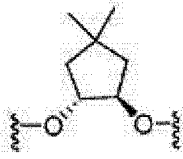

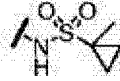

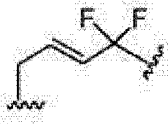
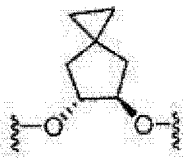

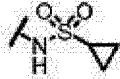

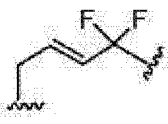
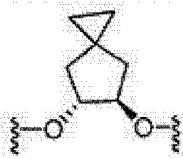

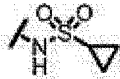
165.					
166.					
167.					
168.					
169.					
170.					
171.					
172.					
173.					
174.					
175.					

[0266]


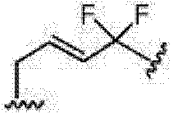
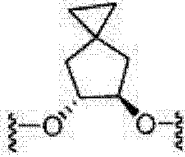

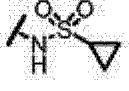

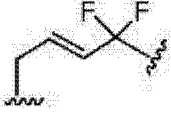
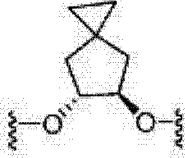

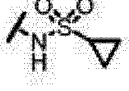

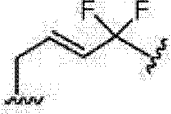
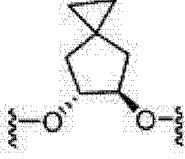

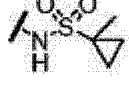


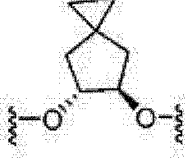

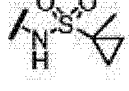

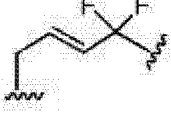
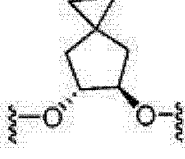

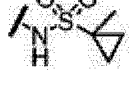


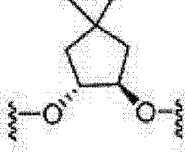

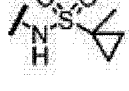


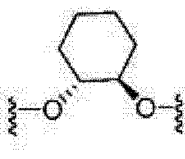

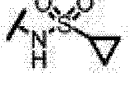

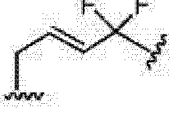
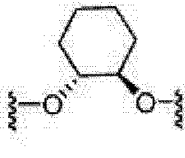



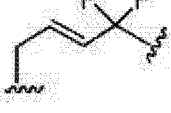
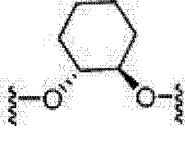




176.					
177.					
178.					
179.					
180.					
181.					
182.					
183.					
184.					
185.					


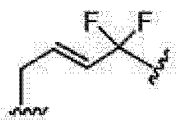
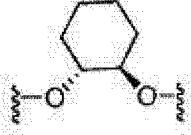

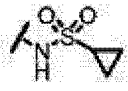

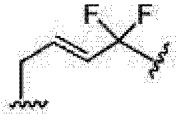
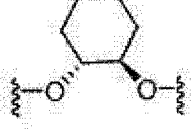

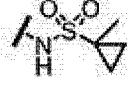

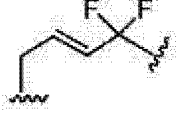
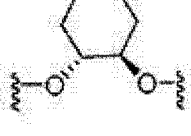

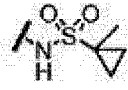

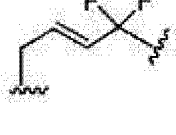
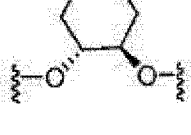
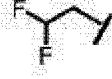
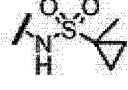

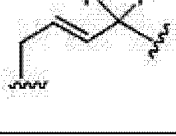
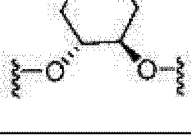

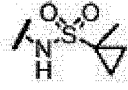


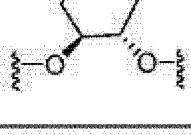

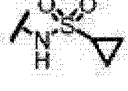

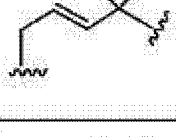
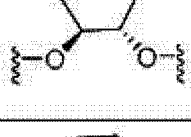

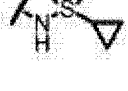


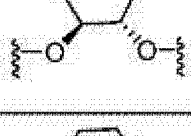
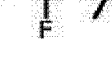



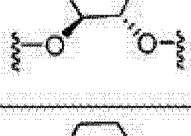



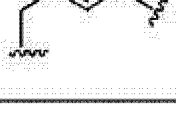
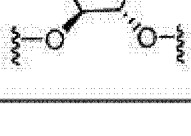


[0267]

186.					
187.					
188.					
189.					
190.					
191.					
192.					
193.					
194.					


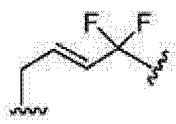
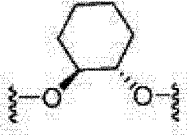

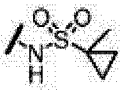

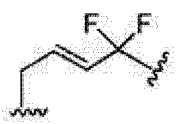
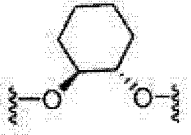
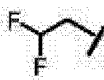
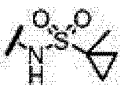


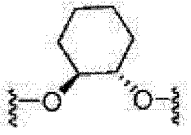

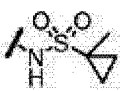

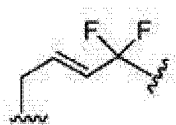
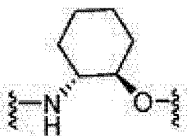

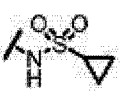

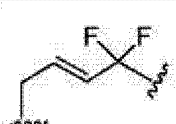
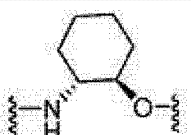

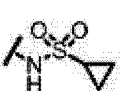

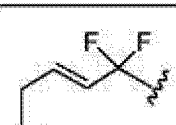
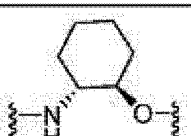



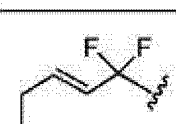
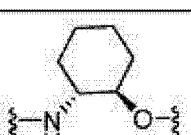

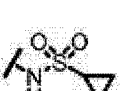

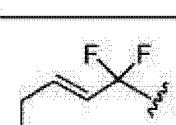
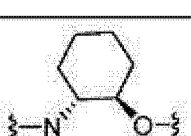

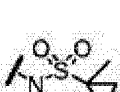

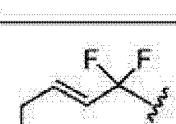
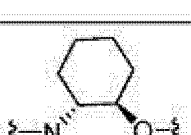

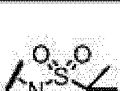

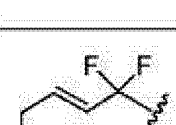



[0268]

195.					
196.					
197.					
198.					
199.					
200.					
201.					
202.					
203.					


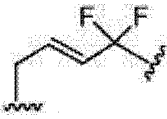
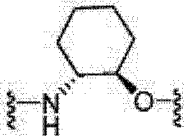

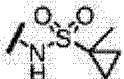

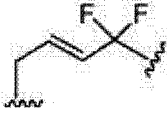


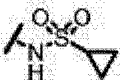




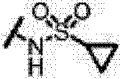

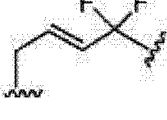
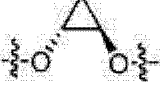

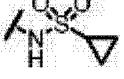


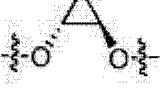

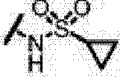


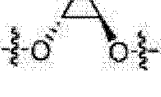

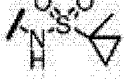




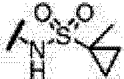


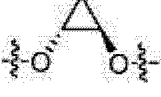
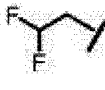
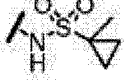

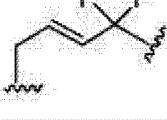
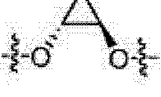

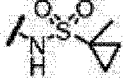


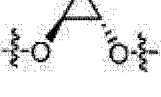

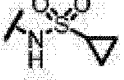


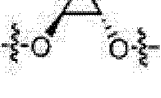

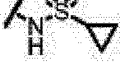
[0269]

204.					
205.					
206.					
207.					
208.					
209.					
210.					
211.					
212.					
213.					


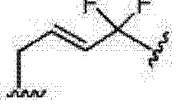
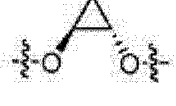

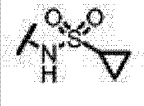

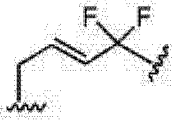
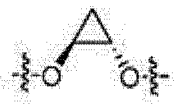

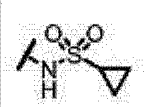


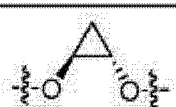

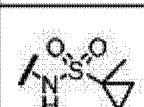

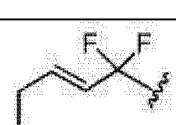
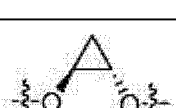

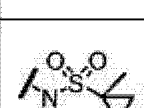

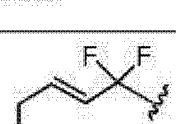
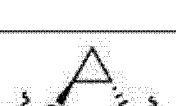



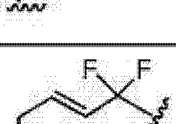
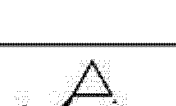



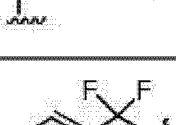


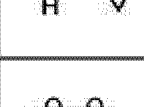


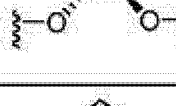

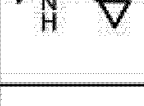


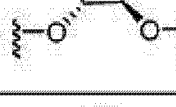

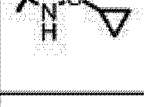


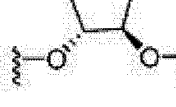

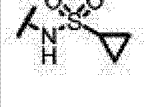

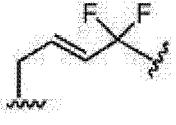
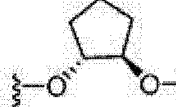

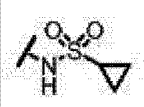
[0270]

214.					
215.					
216.					
217.					
218.					
219.					
220.					
221.					
222.					
223.					

[0271]

224.					
225.					
226.					
227.					
228.					
229.					
230.					
231.					
232.					
233.					
234.					

[0272]

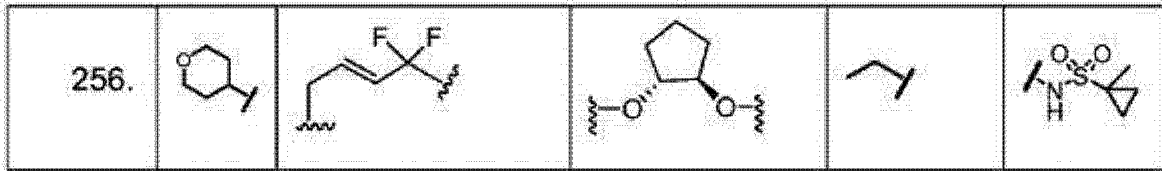
235.					
236.					
237.					
238.					
239.					
240.					
241.					
242.					
243.					
244.					
245.					

[0273]

246.					
247.					
248.					
249.					
250.					
251.					
252.					
253.					
254.					
255.					

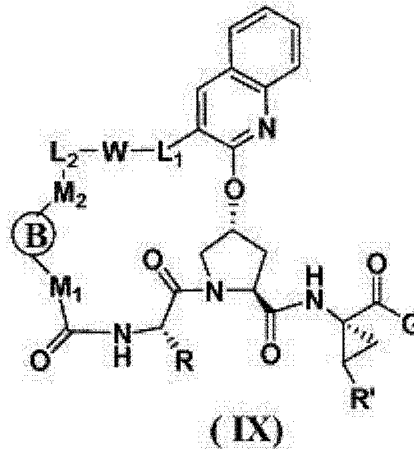
[0274]





[0275] 本发明的代表性化合物也包括(但不限于)以下式 IX 的化合物(表 2 中的实施例 257 至实施例 264),其中对于各实施例, R、-L<sub>2</sub>-W-L<sub>1</sub>-、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、R' 和 G 列于表 2 中。

[0276]

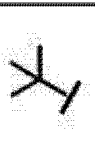
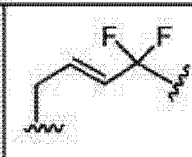
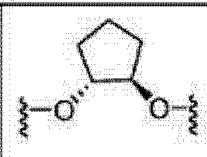

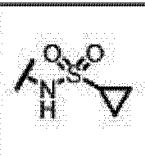
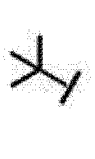
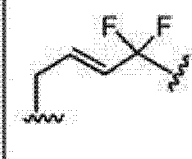
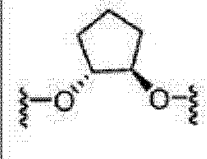

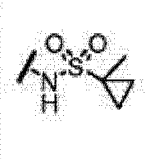

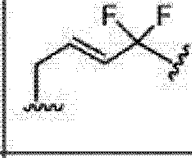
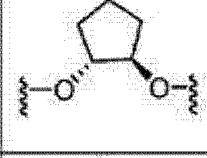
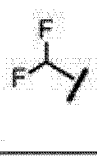
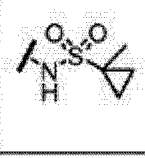


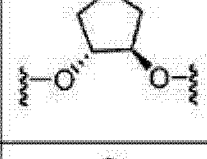

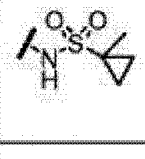

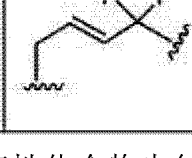
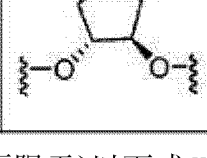
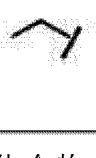
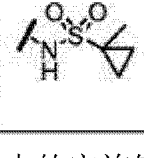


[0277]

表 2

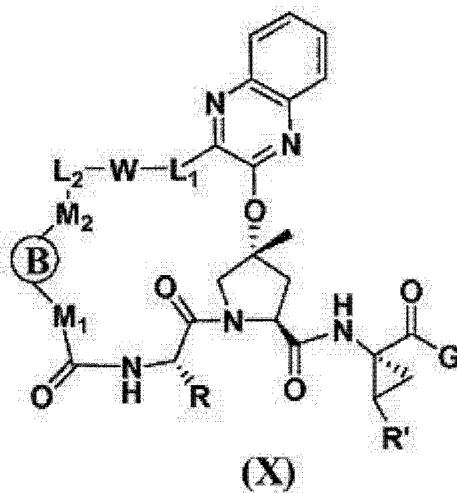
实施例#	R	-L <sub>2</sub> -W-L <sub>1</sub> -	M <sub>1</sub> 、M <sub>2</sub> 、B	R'	G
257					
258					
259					

[0278]

260.					
261.					
262.					
263.					
264.					

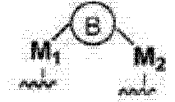
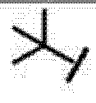

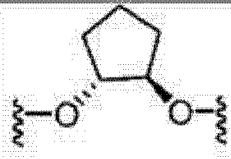

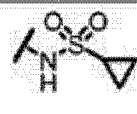
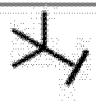
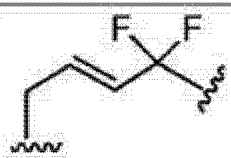
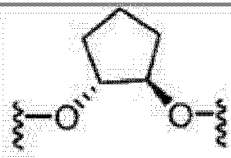

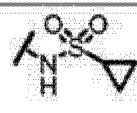
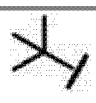

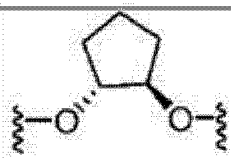
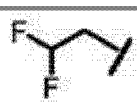
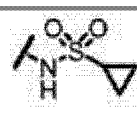
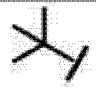
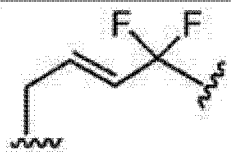
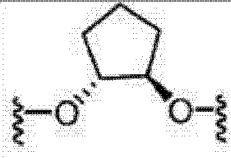

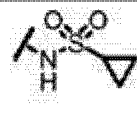
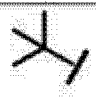

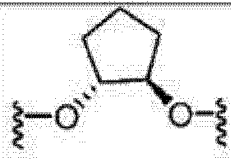

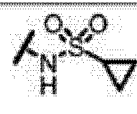
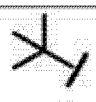
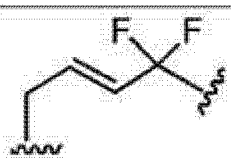
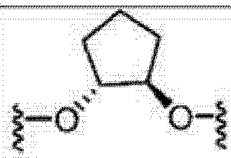
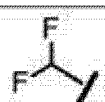
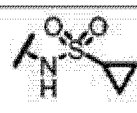
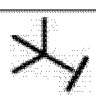

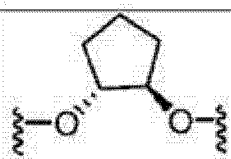
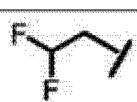
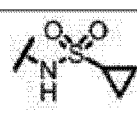
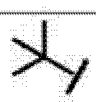
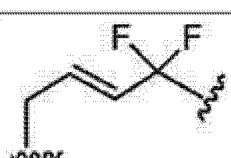
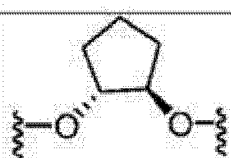

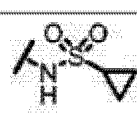
[0279] 本发明的代表性化合物也包括(但不限于)以下式 X 的化合物(表 3 中的实施例 265 至实施例 272), 其中对于各实施例, R、 $-L_2-W-L_1-$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ 、R' 和 G 列于表 3 中。


[0280]



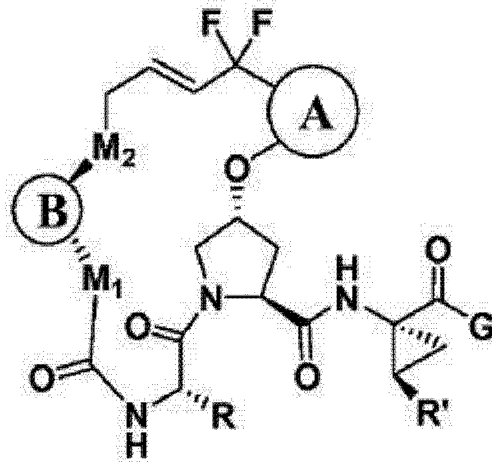
[0281]

表 3

实施例#	R	-L2-W-L1-		R'	G
265					
266					
267					
268					
269					
270					
271					
272					

[0282] 另外,本发明的代表性化合物也包括(但不限于)以下式 XI 的化合物(表 4 中的实施例 273 至实施例 299),其中对于各实施例,R、、R' 和 G 列于表 4 中。

[0283]




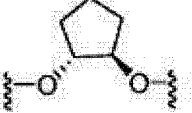
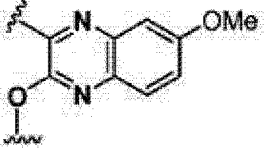

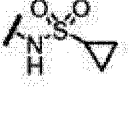

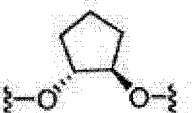
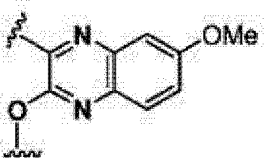

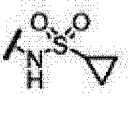

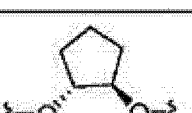
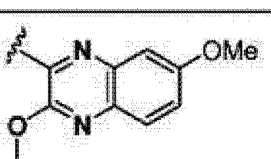

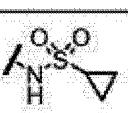

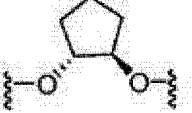
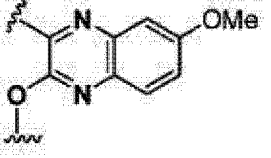
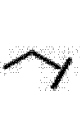
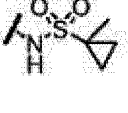

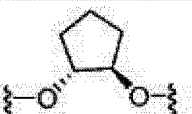
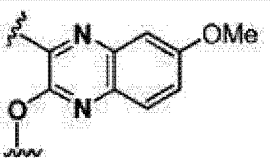

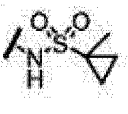


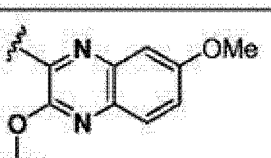

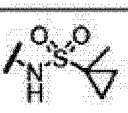
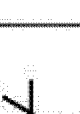
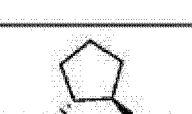
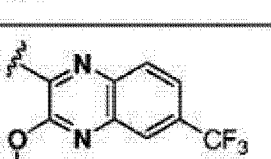

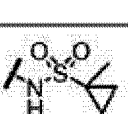

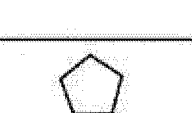
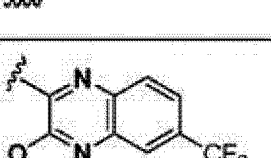

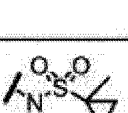
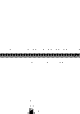

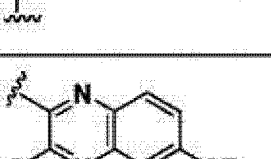

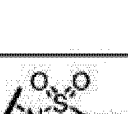
(XI)

[0284]


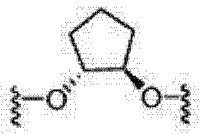
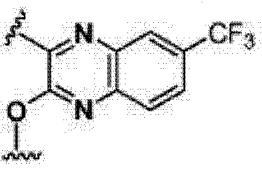

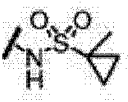

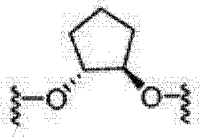
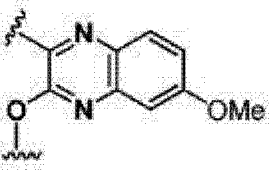

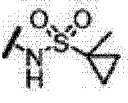

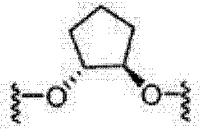
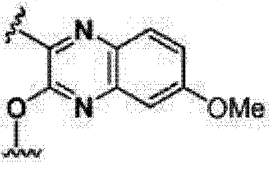

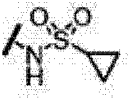

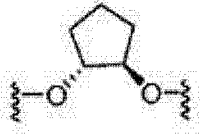
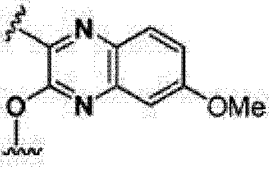

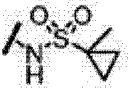

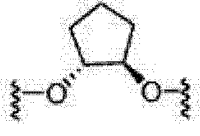
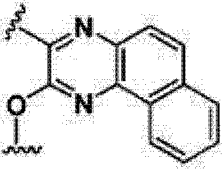

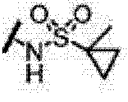

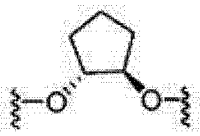
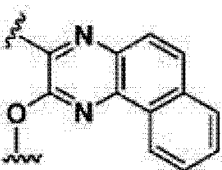

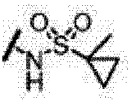

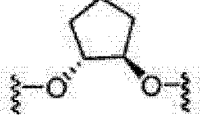
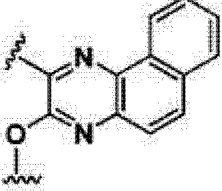

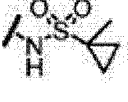

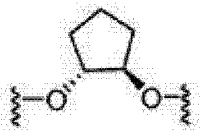
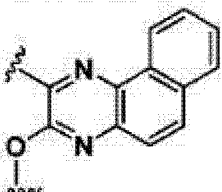

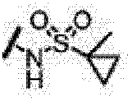
表4

实施例#	R	M <sub>1</sub> (B) M <sub>2</sub>	(A)	R'	G
273.					
274.					
275.					
276.					


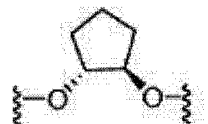
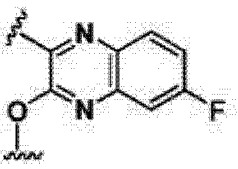

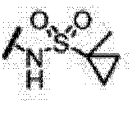

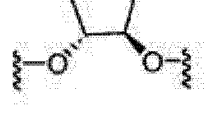
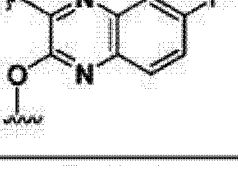

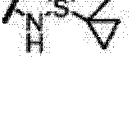

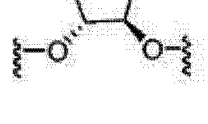
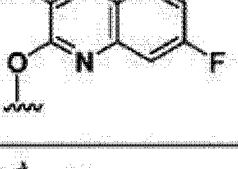
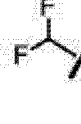


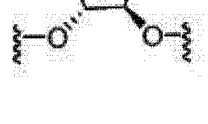
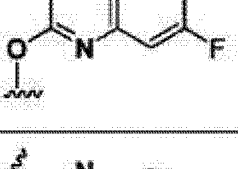

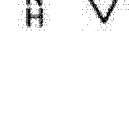

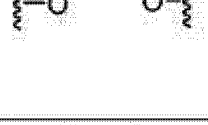
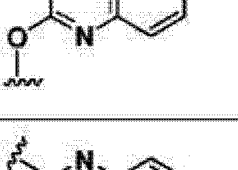




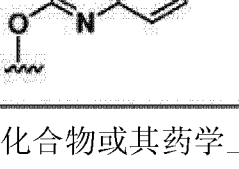


[0285]

277.					
278.					
279.					
280.					
281.					
282.					
283.					
284.					
285.					

[0286]

286.					
287.					
288.					
289.					
290.					
291.					
292.					
293.					

[0287]

294.					
295.					
296.					
297.					
298.					
299.					

[0288] 本发明的特征还在于包含本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯或前药的药物组合物。在一个实施方案中,本发明的特征为药物组合物,其包含治疗有效量的本发明化合物,或其药学上可接受的盐、酯或前药以及药学上可接受的载体或赋形剂。在另一实施方案中,本发明的特征为用该药物组合物治疗需要该治疗的受试者的丙型肝炎感染的方法。

[0289] 另外,本发明的特征为使用本发明化合物或其药学上可接受的盐来治疗 HCV 感染的方法。该方法包括向需要其的 HCV 患者给予有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0290] 优选地,该化合物是如上文所述的具有式 VII 的化合物。

[0291] 出乎意料地发现,本发明化合物可显著抑制或阻止某些 HCV 基因型 1 和 3 变体(例如,基因型 1a R155K、D168E 或 D168V 变体、基因型 1b R155K 或 D168V 变体、或者基因型 3a S138T、A166T 或 Q168R 变体)。临床试验和复制子细胞试验已经鉴定出对许多已知蛋白酶抑制剂具有抗性的 HCV 变体。例如,R155K 变体已显示赋予对特拉匹韦(telaprevir)和波普瑞韦(boceprevir)的低水平抗性,和赋予对 BILN2061 和丹诺普韦(danoprevir) (ITMN-191) 的高水平抗性。参见 Bartels 等, THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES 198: 800-807

(2008)。也参见 Lu 等, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 48:2260-2266 (2004); 和 Zhou 等, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 282: 22619-22628 (2007)。在 R155K 突变体出现后,在接受丹诺普韦治疗的患者中观察到病毒载量反弹,其通常表明治疗失败。参见 [www.natap.org/2010/AASLD/AASLD\\_84.htm](http://www.natap.org/2010/AASLD/AASLD_84.htm) (第 61 届美国肝病研究协会年会, Boston, MA, 2010 年 10 月 30 日至 11 月 3 日)。同样,已报导在接受 vaniprevir (MK-7009) 治疗的患者中的病毒载量反弹。已在所述患者中检测到 R155K 或 D168V 变体,表明该变体对 vaniprevir 具有抗性或敏感性降低。参见 [www.natap.org/2009/EASL/EASL\\_27.htm](http://www.natap.org/2009/EASL/EASL_27.htm) (EASL 第 44 届年会, 2009 年 4 月, 哥本哈根, 丹麦)。而且,已在一些未经治疗的患者中检测到含有 R155K 的 HCV 变体为主要准种。参见 Salloum 等, ANTIVIRAL RESEARCH, 87:272-275 (2010)。因此,由于对野生型以及变体具有显著提高的抑制活性,故本发明化合物能够有效且广谱治疗 HCV 感染。

[0292] 一方面,本发明的特征为治疗 HCV 变体的方法。该方法包括向感染或携带该变体的患者给予有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。所述患者可以是未经治疗的患者或经历过治疗的患者。在一个实施方案中,根据本发明的这一方面接受治疗的患者携带有选自基因型 1a R155K、D168E 或 D168V 变体、基因型 1b R155K 或 D168V 变体、或基因型 3a A166T 或 Q168R 变体的变体。在另一实施方案中,所述患者携带有选自基因型 1 R155K 或 D168V 变体或基因型 3 Q168R 变体的 HCV 变体。例如,所述患者可携带选自基因型 1a R155K 或 D168V 变体、基因型 1b R155K 或 D168V 变体、或基因型 3s Q168R 变体的变体。在又一实施方案中,所述患者携带选自基因型 1 R155K 或 D168V 变体(例如,基因型 1a R155K 或 D168V 变体或基因型 1b R155K 或 D168V 变体)的变体。在一个实施方案中,所述患者携带基因型 1 R155K 变体(例如,基因型 1a 或 1b R155K 变体)。在另一实施方案中,所述患者携带基因型 1 D168V 变体(例如,基因型 1a 或 1b D168V 变体)。

[0293] 根据本发明的这一方面治疗的患者可先前已接受含有另一 HCV 蛋白酶抑制剂的治疗方案但告以失败。先前治疗中所用的其它 HCV 蛋白酶抑制剂可选自(例如且不限于)特拉匹韦、波普瑞韦、丹诺普韦、vaniprevir、那拉匹韦、TMC-435 (Tibotec)、BILN 2061 (Boehringer Ingelheim)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、BMS-650032 (BMS) 或其组合。

[0294] 优选地,在本发明这一方面中所用的化合物是如上文所述的具有式 VII 的化合物或其药学上可接受的盐。更优选地,在本发明这一方面中所用的化合物选自实施例 1、2、4、5、6、8、34、36、40、65、89、90、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296 或 297 的化合物,或其药学上可接受的盐。特别优选地,在本发明这一方面中所用的化合物选自实施例 5、6、275、276、287、288、289、294、296 或 297 的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0295] 另一方面,本发明的特征为治疗先前已接受含有另一 HCV 蛋白酶抑制剂的治疗方案的 HCV 患者的方法。该方法包括向所述患者给予有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。并非将本发明限制于任一特定理论,该经历过治疗的患者可携带抗性变体或倾向于 HCV 突变,并且因此对其他蛋白酶抑制剂(例如,特拉匹韦、波普瑞韦、丹诺普韦、narlaprevir、那拉匹韦、TMC-435 (Tibotec)、BILN 2061 (Boehringer Ingelheim)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、BMS-650032 (BMS) 或其组合)具有较弱反应。优选



地,在本发明这一方面中所用的化合物是如上文所述的具有式 VII 的化合物或其药学上可接受的盐。更优选地,在本发明这一方面中所用的化合物选自实施例 1、2、4、5、6、8、34、36、40、65、89、90、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298 或 299 的化合物,或其药学上可接受的盐。特别优选地,在本发明这一方面中所用的化合物可选自实施例 5、6、275、276、287、288、289、294、296 或 297 的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0296] 此外,本发明的特征为治疗感染基因型 3 HCV 病毒的 HCV 患者的方法。该方法是基于以下出乎意料的发现:本发明化合物有效地抑制 HCV 基因型 3 病毒,包括某些变体(例如, A166T、Q168R 或 S138T 变体)。该方法包括向所述患者给予有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。优选地,在本发明这一方面中所用的化合物是如上文所述的具有式 VII 的化合物或其药学上可接受的盐。更优选地,在本发明这一方面中所用的化合物选自实施例 1、2、4、5、6、8、34、36、40、65、89、90、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298 或 299 的化合物,或其药学上可接受的盐。特别优选地,在本发明这一方面中所用的化合物可选自实施例 5、6、275、276、287、288、289、294、296 或 297 的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0297] 本发明的特征也为本发明化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 HCV 变体的药物中的用途。例如,所治疗患者可感染或携带选自基因型 1a R155K、D168E 或 D168V 变体,基因型 1b R155K 或 D168V 变体,或基因型 3a A166T 或 Q168R 变体的变体。另外,本发明的特征为本发明化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗经历过治疗的 HCV 患者的药物中的用途,所述患者先前已接受含有另一 HCV 蛋白酶抑制剂(例如,特拉匹韦、波普瑞韦、丹诺普韦、vaniprevir、那拉匹韦、TMC-435 (Tibotec)、BILN 2061 (Boehringer Ingelheim)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、BMS-650032 (BMS)或其组合)的治疗但告以失败。此外,本发明涵盖本发明化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗感染基因型 3 HCV (包括基因型 3 变体,例如基因型 3s A166T、Q168R 或 S138T 变体)的 HCV 患者的药物中的用途。

[0298] 在本文所述方法中,本发明化合物或其药学上可接受的盐可单独给药或与一种或多种其它抗 HCV 剂组合给药,例如 HCV 聚合酶抑制剂、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV NS5A 抑制剂、CD81 抑制剂、亲环素(cyclophilin)抑制剂、内部核糖体进入位点(IRES)抑制剂或其任意组合。干扰素、利巴韦林或二者组合也可包括于治疗中。例如,本文所述方法可进一步包括向患者给予聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  和利巴韦林。不同药剂可同时给药或序贯给药。治疗方案中每一药剂的服用频率可相同或不同。例如,本发明化合物可每天服用一次,而利巴韦林可每天服用两次。

[0299] 本发明化合物可作为单独活性药剂给药,或者与一种或多种治疗或预防丙型肝炎感染或与 HCV 感染有关的症状的药剂组合给药。可与本发明的化合物或化合物组合联合给药的其它药剂包括用于由 HCV 感染引起的疾病的疗法,其通过直接或间接机制阻止 HCV 病毒复制。它们包括如下所述的药剂:例如,宿主免疫调节剂(例如,干扰素- $\alpha$ 、聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\beta$ 、干扰素- $\gamma$ 、CpG 寡聚核苷酸等等)、亲环素(例如,Debio 025)或抑制宿主细胞功能例如次黄嘌呤一磷酸盐脱氢酶的抗病毒化合物(例如,利巴韦林等等)。也包括调节免疫功能的细胞因子。也包括靶向抗 HCV 的包含 HCV 抗原或抗原佐剂组合的

疫苗。也包括与宿主细胞成分相互作用以通过抑制 HCV 病毒复制中内部核糖体进入位点 (IRES) 引发的翻译步骤来阻断病毒蛋白合成或阻断病毒颗粒成熟的药剂, 其与靶向膜蛋白的病毒孔蛋白 (viroporin) 家族 (例如, HCV P7 等等) 的药剂一起释放。可与本发明化合物组合给药的其它药剂包括通过靶向参与病毒复制的病毒基因组蛋白来抑制 HCV 复制的任何药剂或药剂组合。这些药剂包括但不限于其它 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂, 例如在 W00190121 (A2), 或美国专利号 6, 348, 587B1 或 W00160315 或 W00132153 中描述的核苷型聚合酶抑制剂, 或非核苷型抑制剂, 例如 EP 1162196A1 或 W00204425 中描述的苯并咪唑聚合酶抑制剂; 或者 HCV 蛋白酶抑制剂, 例如, 模拟肽型抑制剂 (peptidomimetic type inhibitor) 如 BILN2061 等等; 或者 HCV 解旋酶抑制剂。

[0300] 可与本发明化合物联合给药的其它药剂包括抑制共感染受试者的其它病毒复制的任何药剂或药剂组合。这些药剂包括但不限于用于由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染引起的疾病的疗法或用于由人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染引起的疾病的疗法。

[0301] 因此, 本发明的一个方面涉及治疗或预防由含 RNA 病毒引起的感染的方法, 其包括向需要该治疗的患者共给药一种或多种选自宿主免疫调节剂和第二抗病毒剂或其组合的药剂与治疗有效量的本发明的化合物或化合物组合、或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、前药、前药的盐或其组合。宿主免疫调节剂的实例是 (但不限于) 干扰素- $\alpha$ 、聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\beta$ 、干扰素- $\gamma$ 、细胞因子、疫苗和包含抗原和佐剂的疫苗, 并且所述的第二抗病毒剂通过抑制与病毒复制有关的宿主细胞功能或通过靶向病毒基因组蛋白来抑制 HCV 复制。

[0302] 本发明的又一方面涉及治疗或预防由含 RNA 病毒引起的感染的方法, 其包含向需要该治疗的患者共给药治疗或缓解 HCV 感染症状 (包括肝硬化和肝脏发炎) 的药剂或药剂组合与治疗有效量的本发明的化合物或化合物组合、或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、前药、前药的盐或其组合。本发明的又一方面提供治疗或预防由含 RNA 病毒引起的感染的方法, 其包括向需要该治疗的患者共给药一种或多种治疗患者的由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染引起的疾病的药剂与治疗有效量的本发明的化合物或化合物组合、或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、前药、前药的盐或其组合。治疗患者的由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染引起的疾病的药剂可以是 (例如但不限于) L- 脱氧胸苷、阿德福韦、拉米夫定或替诺福韦或其任意组合。含 RNA 病毒的实例包括 (但不限于) 丙型肝炎病毒 (HCV)。

[0303] 本发明的另一方面提供治疗或预防由含 RNA 病毒引起的感染的方法, 其包括向需要该治疗的患者共给药一种或多种治疗患者的由人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染引起的疾病的药剂与治疗有效量的本发明的化合物或化合物组合、或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、前药、前药的盐或其组合。含 RNA 病毒的实例包括 (但不限于) 丙型肝炎病毒 (HCV)。另外, 本发明提供本发明的化合物或化合物组合、或其治疗上可接受的盐形式、立体异构体、或互变异构体、前药、前药的盐或其组合, 以及一种或多种选自宿主免疫调节剂和第二抗病毒剂或其组合的药剂在制备用于治疗患者的由含 RNA 病毒尤其是丙型肝炎病毒引起的感染的药物中的用途。宿主免疫调节剂的实例是 (但不限于) 干扰素- $\alpha$ 、聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\beta$ 、干扰素- $\gamma$ 、细胞因子、疫苗和包含抗原和佐剂的疫苗, 并且所述第二抗病毒剂通过抑制与病毒复制有关的宿主细胞功能或通过靶向病毒基因组蛋白来抑制 HCV 复制。

[0304] 当用于上文或其它治疗时,本发明的一种或多种化合物组合与一种或多种如上文所定义的药剂一起可以纯净形式或者,如果这种形式存在,以其药学上可接受的盐形式、前药、前药的盐或其组合使用。或者,这种治疗剂组合可作为药物组合物给药,该药物组合物含有治疗有效量的目标化合物或化合物组合、或其药学上可接受的盐形式、前药、或前药的盐与一种或多种如上文所定义的药剂,以及药学上可接受的载体。该药物组合物通过使含 RNA 病毒(尤其是丙型肝炎病毒(HCV))与所述药物组合物接触而用于抑制所述病毒的复制。另外,该组合物可用于治疗或预防由含 RNA 病毒(尤其丙型肝炎病毒(HCV))引起的感染。

[0305] 因此,本发明的又一方面涉及治疗或预防由含 RNA 病毒(尤其丙型肝炎病毒(HCV))引起的感染的方法,其包含向需要该治疗的患者给予包含本发明的化合物或化合物组合或其药学上可接受的盐、立体异构体、或互变异构体、前药、前药的盐或其组合,一种或多种如上文所定义的药剂,和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0306] 当作为组合给药时,可将治疗剂配制或在相同时间或在预定时间段内给予的独立组合物,或者所述治疗剂可作为单一的单位剂型给予。

[0307] 预计可用于该联合治疗的抗病毒剂包括在哺乳动物中有效抑制病毒形成和/或复制的药剂(化合物或生物制剂),包括但不限于在哺乳动物中干扰病毒形成和/或复制所需要的宿主或病毒机制的药剂。该药剂可选自另一抗 HCV 剂;HIV 抑制剂;HAV 抑制剂;和 HBV 抑制剂。

[0308] 其它抗 HCV 剂包括有效减缓或预防丙型肝炎相关症状或疾病的进展的那些药剂。该药剂包括但不限于免疫调节剂、HCV NS3 蛋白酶抑制剂、其它 HCV 聚合酶抑制剂、HCV 生活周期中另一靶点的抑制剂及其它抗 HCV 剂,包括但不限于利巴韦林、金刚烷胺、左旋韦林和 viramidine。

[0309] 免疫调节剂包括有效增强或强化哺乳动物免疫系统反应的那些药剂(化合物或生物制剂)。免疫调节剂包括(但不限于)次黄嘌呤一磷酸盐脱氢酶抑制剂,例如 VX-497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals)、I 类干扰素、II 类干扰素、交感 (consensus) 干扰素、缺乏唾液酸基的 (asialo)-干扰素、聚乙二醇化干扰素和结合干扰素,包括但不限于与其它蛋白质(包括但不限于人白蛋白)结合的干扰素。I 类干扰素是全部结合至 I 型受体的干扰素组,包括天然和合成产生的 I 类干扰素,而 II 类干扰素全部结合至 II 型受体。I 类干扰素的实例包括(但不限于) [α]-、[β]-、[δ]-、[ω]- 和 [τ]- 干扰素,而 II 类干扰素的实例包括(但不限于) [γ]- 干扰素。

[0310] HCV NS3 蛋白酶抑制剂包括有效抑制哺乳动物 HCV NS3 蛋白酶功能的药剂(化合物或生物制剂)。HCV NS3 蛋白酶抑制剂包括(但不限于)描述于下列专利中的那些化合物:WO 99/07733、WO 99/07734、WO 00/09558、WO 00/09543、WO 00/59929、WO 03/064416、WO 03/064455、WO 03/064456、WO 2004/030670、WO 2004/037855、WO 2004/039833、WO 2004/101602、WO 2004/101605、WO 2004/103996、WO 2005/028501、WO 2005/070955、WO 2006/000085、WO 2006/007700 和 WO 2006/007708 (均属于 Boehringer Ingelheim), WO 02/060926、WO 03/053349、WO 03/099274、WO 03/099316、WO 2004/032827、WO 2004/043339、WO 2004/094452、WO 2005/046712、WO 2005/051410、WO 2005/054430 (均属于 BMS), WO 2004/072243、WO 2004/093798、WO 2004/113365、WO 2005/010029 (均属于

Enanta)、WO 2005/037214 (Intermune)和 WO 2005/051980 (Schering),以及称为 VX-950、ITMN-191 和 SCH 503034 的候选药物。

[0311] HCV 聚合酶抑制剂包括有效抑制 HCV 聚合酶功能的药剂(化合物或生物制剂)。该抑制剂包括但不限于 HCV NS5B 聚合酶的非核苷和核苷抑制剂。HCV 聚合酶抑制剂的实例包括但不限于描述于下列专利中的那些化合物:WO 02/04425、WO 03/007945、WO 03/010140、WO 03/010141、WO 2004/064925、WO 2004/065367、WO 2005/080388 和 WO 2006/007693 (均属于 Boehringer Ingelheim)WO 2005/049622 (Japan Tobacco)、WO 2005/014543 (Japan Tobacco)、WO 2005/012288 (Genelabs)、WO 2004/087714 (IRBM)、WO 03/101993 (Neogenesis)、WO 03/026587 (BMS)、WO 03/000254 (Japan Tobacco) 和 WO 01/47883 (Japan Tobacco),以及临床候选药物 XTL-2125、HCV 796、R-1626 和 NM 283。

[0312] HCV 生活周期中另一靶点的抑制剂包括有效抑制 HCV 形成和 / 或复制而不抑制 HCV NS3 蛋白酶功能的药剂(化合物或生物制剂)。该药剂可干扰 HCV 形成和 / 或复制所需要的宿主或 HCV 病毒机制。HCV 生活周期中另一靶点的抑制剂包括(但不限于)进入抑制剂、抑制选自解旋酶、NS2/3 蛋白酶和内部核糖体进入位点(IRES)的靶点的药剂以及干扰其它病毒靶点包括但不限于 NS5A 蛋白和 NS4B 蛋白功能的药剂。

[0313] 可能出现患者可能共感染丙型肝炎病毒和一种或多种其它病毒(包括但不限于人类免疫缺陷病毒(HIV)、甲型肝炎病毒(HAV)和乙型肝炎病毒(HBV))的情况。因此,本发明也涵盖通过共给药本发明的化合物与 HIV 抑制剂、HAV 抑制剂和 HBV 抑制剂中的至少一种来治疗该共感染的联合疗法。

[0314] 根据又一实施方案,本发明的药物组合物可进一步包含 HCV 生活周期中其它靶点的抑制剂,所述的其它靶点包括但不限于解旋酶、聚合酶、金属蛋白酶和内部核糖体进入位点(IRES)。

[0315] 根据另一实施方案,本发明的药物组合物可进一步包含另一抗病毒剂、抗细菌剂、抗真菌剂或抗癌剂、或免疫调节剂、或其它治疗剂。

[0316] 根据又一实施方案,本发明包括通过向所述受试者给予有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯或前药来治疗需要该治疗的受试者的病毒感染(例如但不限于丙型肝炎感染)的方法。

[0317] 根据又一实施方案,本发明包括通过向所述受试者给予抗 HCV 病毒有效量或抑制量的本发明的药物组合物来治疗需要该治疗的受试者的丙型肝炎感染的方法。

[0318] 本发明的另一实施方案包括通过使生物样品与本发明化合物接触来处理生物样品的方法。

[0319] 本发明的另一方面是使用任意本文所述的合成方式来制备任意本文所述的化合物的方法。

[0320] 定义

[0321] 下文列出的是用于描述本发明的各术语的定义。除非在特定情况下另有限制,否则当在整个本说明书和权利要求书中单独或作为更大基团的一部分使用该术语时,这些定义适用于该术语。

[0322] 术语“病毒感染”是指将病毒引入至细胞或组织中,例如丙型肝炎病毒(HCV)。一般而言,病毒引入也与复制有关。病毒感染可通过使用(例如)酶免疫分析测量生物流体(例

如血液)样品中的病毒抗体效价来测定。其它适宜的诊断方法包括基于分子的技术,例如 RT-PCR、直接杂交捕获分析、基于核酸序列的扩增等等。病毒可感染器官(例如肝脏)并引起疾病(例如肝炎、肝硬化、慢性肝病和肝细胞癌)。

[0323] 术语“抗癌剂”是指能够预防或抑制癌症进展的化合物或药物。该药剂的实例包括顺铂、放射菌素 D、多柔比星、长春新碱、长春碱、依托泊苷、安吡啶、米托蒽醌、替尼泊苷、紫杉醇、秋水仙碱、环孢菌素 A、吩噻嗪或硫杂蒽类。

[0324] 术语“抗真菌剂”应用于描述除根据本发明的 3-AP、3-AMP 或 3-AP 和 3-AMP 的前药以外可用于治疗真菌感染的化合物。本发明的抗真菌剂包括(例如)特比萘芬、氟康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、克霉唑、灰黄霉素、nystatin、托萘酯(tolnaftate)、卡泊芬净、两性霉素 B、脂质体两性霉素 B 和两性霉素 B 脂质复合物。

[0325] 术语“抗细菌剂”是指由微生物产生以抑制其它微生物生长的天然存在抗生素和具有杀菌或抑菌活性的实验室合成或修饰的药剂,例如,β-内酰胺抗细菌剂、糖肽类、大环内酯类、喹诺酮类、四环素类和氨基糖苷类。一般而言,如果抗细菌剂具有抑菌性,则意味着该药剂基本上阻止细菌细胞生长(但并非杀死细菌);若药剂具有杀菌性,则意味着该药剂杀死细菌细胞(并且在杀死细菌之前可阻止生长)。

[0326] 术语“免疫调节剂”是指意欲改变受试者的体液或细胞免疫系统运转的任何物质。该免疫调节剂包括肥大细胞介导的炎症抑制剂、干扰素、白介素、前列腺素、类固醇、皮质类固醇、集落刺激因子、趋化因子等。

[0327] 本文所用的术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基”分别是指含有 1 到 6 个或 1 到 8 个碳原子的饱和的直链或支链烃基。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基基团的实例包括(但不限于)甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、正己基基团;和 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基基团的实例包括(但不限于)甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、正己基、庚基、辛基基团。

[0328] 本文所用的术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基”或“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基”分别表示通过从烃部分移除一个氢原子衍生的单价基团,其中所述的烃部分具有至少一个碳-碳双键并且含有 2 个至 6 个或 2 个至 8 个碳原子。烯基基团包括但不限于(例如)乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等等。

[0329] 本文所用的术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基”或“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基”分别表示通过从烃部分移除一个氢原子衍生的单价基团,其中该烃部分具有至少一个碳-碳三键并且含有 2 个至 6 个或 2 个至 8 个碳原子。代表性的炔基包括但不限于(例如)乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等等。

[0330] 术语“碳环”是指含有零个杂原子环原子的饱和(例如“环烷基”)、部分饱和(例如,“环烯基”或“环炔基”)或完全不饱和(例如,“芳基”)环体系。“环原子”或“环成员”是键合在一起形成一个或多个环的原子。当碳环基团是连接所描绘化学结构中的两个其它要素的二价部分(例如式 I<sub>A</sub>中的 Z)时,该碳环基团可通过任何两个可取代环原子连接至所述的两个其它要素。C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>碳环具有 4 个至 6 个环原子。

[0331] 本文所用的术语“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”或“C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基”分别表示通过从单环或多环饱和碳环状环化合物移除一个氢原子衍生的单价基团,其中该饱和碳环状环化合物具有 3 个至 8 个或 3 个至 12 个环原子。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊基和环辛基;和 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、

环己基、二环 [2.2.1] 庚基和二环 [2.2.2] 辛基。

[0332] 本文所用的术语“ $C_3$ - $C_8$ 环烯基”或“ $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基”分别表示通过从具有至少一个碳-碳双键的单环或多环碳环状环化合物移除一个氢原子衍生的单价基团,其中该碳环状环化合物具有3个至8个或3个至12个环原子。 $C_3$ - $C_8$ 环烯基的实例包括(但不限于)环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等等;并且 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基的实例包括(但不限于)环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等等。

[0333] 本文所用的术语“芳基”是指具有1个或2个芳香族环的单环或二环碳环状环体系,包括(但不限于)苯基、萘基、四氢萘基、二氢化茛基、茛基等等。

[0334] 本文所用的术语“芳基烷基”是指连接至芳基环的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基残基。实例包括(但不限于)苄基、苯乙基等等。

[0335] 本文所用的术语“杂芳基”是指具有5个至10个环原子的单环、二环或三环芳香族基团或环,其中至少一个环原子选自S、O和N;其中环中所含的任一N或S可任选地被氧化。杂芳基包括(但不限于)吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹喔啉基等等。

[0336] 本文所用的术语“杂芳基烷基”是指连接至杂芳基环的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基残基。实例包括(但不限于)吡啶基甲基、嘧啶基乙基等等。

[0337] 本文所用的术语“取代的”是指其上的1个、2个或3个或更多个氢原子独立地被下列取代基替代,所述取代基包括但不限于:-F、-Cl、-Br、-I、-OH、被保护的羟基、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、被保护的氨基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代、-卤代- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-卤代- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-卤代- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-卤代- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-NH- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-NH- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-NH- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-NH- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-NH-芳基、-NH-杂芳基、-NH-杂环烷基、-二烷基氨基、-二芳基氨基、-二杂芳基氨基、-O- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-O- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-O- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-O- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环烷基、-C(O)- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-C(O)- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-C(O)- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-C(O)- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-CONH<sub>2</sub>、-CONH- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-CONH- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-CONH- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-CONH- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-CONH-芳基、-CONH-杂芳基、-CONH-杂环烷基、-OCO<sub>2</sub>- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-OCO<sub>2</sub>- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-OCO<sub>2</sub>- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-OCO<sub>2</sub>- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-OCO<sub>2</sub>-芳基、-OCO<sub>2</sub>-杂芳基、-OCO<sub>2</sub>-杂环烷基、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONH- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-OCONH- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-OCONH- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-OCONH- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-杂芳基、-OCONH-杂环烷基、-NHC(O)- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-NHC(O)- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-NHC(O)- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-NHC(O)- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHC(O)- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-NHC(O)- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-NHC(O)- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-NHC(O)- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-NHC(S)NH- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-NHC(S)NH- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-NHC(S)NH- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-杂芳基、-NHC(S)NH-杂环烷基、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)NH- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、-NHC(NH)NH- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、-NHC(NH)NH- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、-NHC(NH)NH- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-杂芳基、-NHC(NH)NH-杂环

烷基、-NHC(NH)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、-NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、-NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、-NHC(NH)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-杂芳基、-NHC(NH)-杂环烷基、-C(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、-C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、-C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、-C(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-杂芳基、-C(NH)NH-杂环烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、-S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、-S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、-S(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、-S(O)-芳基、-S(O)-杂芳基、-S(O)-杂环烷基、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、-SO<sub>2</sub>NH-芳基、-SO<sub>2</sub>NH-杂芳基、-SO<sub>2</sub>NH-杂环烷基、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、-NHSO<sub>2</sub>-芳基、-NHSO<sub>2</sub>-杂芳基、-NHSO<sub>2</sub>-杂环烷基、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-芳基、-芳基烷基、-杂芳基、-杂芳基烷基、-杂环烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、-S-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、-S-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、-S-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-S-芳基、-S-杂芳基、-S-杂环烷基、甲硫基甲基或-L'-R'，其中L'是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚炔基，并且R'是芳基、杂芳基、杂环基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基。应了解，芳基、杂芳基、烷基等等可被进一步取代。在一些情形下，被取代部分的每一取代基另外任选地被一个或多个基团取代，每一基团独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CN或-NH<sub>2</sub>。

[0338] 根据本发明，本文所述的任意芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基可以是任何芳香族基团。芳香族基团可被取代或未取代。

[0339] 应了解，本文所述任一烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基部分也可以是脂肪族基团、脂环族基团或杂环基团。“脂肪族基团”是可含有碳原子、氢原子、卤素原子、氧、氮或其它原子的任意组合并且任选地含有一个或多个不饱和单元(例如，双键和/或三键)的非芳香族部分。脂肪族基团可以是直链、支链或环状，并且优选地含有约1个到约24个碳原子、更通常约1个到约12个碳原子。例如，除脂肪族烃基以外，脂肪族基团包括(例如)聚烷氧基烷基，例如聚亚烷基二醇、聚胺和聚亚胺。该脂肪族基团可进一步被取代。应了解，脂肪族基团可用于代替本文所述的烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基。

[0340] 本文所用的术语“脂环族”表示通过从单环或多环饱和碳环状环化合物移除一个氢原子衍生的单价基团。实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚基和二环[2.2.2]辛基。该脂环族基团可进一步被取代。

[0341] 术语“杂环烷基”与“杂环基”可互换使用，并且是指非芳香族的3元、4元、5元、6元或7元环或二环或三环基团稠合系统，其中：(i) 每个环含有1个到3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，(ii) 每个5元环具有0至1个双键和每个6元环具有0个至2个双键，(iii) 氮和硫杂原子可任选地被氧化，(iv) 氮杂原子可任选地被季铵化；(v) 任一上述环可与苯环稠合，并且(vi) 其余环原子是碳原子，其可任选地被氧代取代。代表性杂环烷基包括(但不限于)[1,3]二氧戊环、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、喹啉基、哒嗪酮基和四氢呋喃基。该杂环基团可进一步被取代而得到取代的杂环基。

[0342] 应了解，在本发明的各个实施方案中，取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基烷基、杂芳基烷基和杂环烷基意指单价或二价的。因此，亚烷基、亚烯基和亚炔基、亚环烷基、亚环烯基、亚环炔基、亚芳基烷基、亚杂芳基烷基和亚杂环烷基将包括在以上定义内，并且适用于以合适的化合价提供本文中的化学式。

[0343] 本文所用的术语“羟基活化基团”是指本领域已知可活化羟基以使其在合成过程期间(例如在取代或消除反应中)脱除的不稳定化学部分。羟基活化基团的实例包括(但不限于)甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、对-硝基苯甲酸酯基、磷酸酯基等等。

[0344] 本文所用的术语“被活化的羟基”是指被如上文所定义的羟基活化基团活化的羟基,例如,该羟基活化基团包括甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、对-硝基苯甲酸酯基、磷酸酯基。

[0345] 本文所用的术语“被保护的羟基”是指受如上文所定义的羟基保护基团保护的羟基,该羟基保护基团包括苯甲酰基、乙酰基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、甲氧基甲基。

[0346] 本文所用的术语“卤代”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0347] 本文所述化合物含有一个或多个不对称中心并且因此产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式,该形式可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-、或者对于氨基酸而言定义为(D)-或(L)-。本发明意欲包括所有这种可能的异构体,以及其外消旋和光学纯形式。光学异构体可自其相应光学活性前体通过上文所述程序来制备,或者通过拆分外消旋混合物制备。拆分可在拆分剂存在下通过色谱法或通过重复结晶或通过这些技术的某种组合来实施,这些技术已为本领域技术人员所公知。关于拆分的更多细节可参见Jacques等, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons; Sons, 1981)。当本文所述化合物含有烯烃双键或其它几何不对称中心时,除非另有说明,否则意味着该化合物包括E和Z几何异构体。同样,也将包括所有的互变异构形式。除非文中说明,否则本文中出现的任何碳-碳双键的构型仅是出于方便的目的而选择,并且并非意欲指定具体构型;因此,本文任意表示为反式的碳-碳双键可以是顺式、反式或者二者任意比例的混合物。

[0348] 本文所用的术语“受试者”是指哺乳动物。因此,受试者是指例如犬、猫、马、牛、猪、豚鼠等等。优选地,受试者是人类。当受试者是人类时,在本文该受试者可称为患者。本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指由本发明方法所形成的化合物的那些盐,所述盐在可靠的医学判断范围内适用于接触人类或低等动物的组织而不会产生过度的毒性、刺激、过敏反应等等,并与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域所公知的。

[0349] 本文所用的术语“羟基保护基团”是指本领域已知可在合成过程期间保护羟基免于不期望反应的不稳定化学部分。在所述的合成程序后,可选择性移除如本文所述的羟基保护基团。本领域已知的羟基保护基团概述于T.H. Greene和P.G., S. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York (1999)中。羟基保护基团的实例包括苄基氧基羰基、4-硝基苄基氧基羰基、4-溴苄基氧基羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丙氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、乙酰基、甲酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、苯甲酰基、甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苄基、对-甲氧基苄基二苯基甲基、三苯基甲基(三苯甲基)、四氢呋喃基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、苄基氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、甲磺酰基、对-甲苯磺酰基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙



基甲硅烷基等等。用于本发明的优选的羟基保护基团是乙酰基(Ac 或  $-C(O)CH_3$ )、苯甲酰基(Bz 或  $-C(O)C_6H_5$ )和三甲基甲硅烷基(TMS 或  $-Si(CH_3)_3$ )。Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977) 中详细阐述了药学上可接受的盐。所述盐可在本发明化合物的最后分离和纯化期间原位制备,或通过使游离碱官能团与适宜的有机酸反应单独制备。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)无毒酸加成盐,例如,氨基与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或有机酸例如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐;或者通过使用本领域使用的其它方法例如离子交换法形成的盐。其它药学上可接受的盐包括(但不限于)己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等等。代表性的碱或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等等。其它药学上可接受的盐包括(如果适宜)使用抗衡离子(例如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1个至6个碳原子的烷基磺酸根和芳基磺酸根)形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。

[0350] 本文所用的术语“氨基保护基团”是指本领域已知可在合成过程期间保护氨基免于不期望反应的不稳定化学部分。在所述的合成程序后,可选择性移除如本文所述的氨基保护基团。本领域已知的氨基保护基团概述于 T. H. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York (1999) 中。氨基保护基团的实例包括(但不限于)叔丁氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基、苄基氧基羰基等等。

[0351] 本文所用的术语“药学上可接受的酯”是指通过本发明方法所形成的化合物的酯,其在体内水解,并且包括在人体内容易分解而留下母体化合物或其盐的酯。适宜的酯基团包括(例如)衍生自药学上可接受的脂肪族羧酸的那些,尤其是链烷酸、链烯酸、环烷酸和环二酸,其中每个烷基或烯基部分优选具有不超过6个碳原子。具体的酯的实例包括但不限于甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

[0352] 本文所用的术语“药学上可接受的前药”是指由本发明方法所形成的化合物的那些前药,所述前药在可靠的医学判断范围内适用于接触人类和低等动物的组织而不会产生过度的毒性、刺激、过敏反应等等,并与合理的利益/风险比相称,并且对其预期用途而言有效,如果可能也指本发明化合物的两性离子形式。本文所用的“前药”表示在体内通过代谢方式(例如通过水解)可转化成本发明化学式所描述的任一化合物的化合物。前药的各种形式是本领域已知的,例如下列文献中所论述的: Bundgaard (编辑), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder 等(编辑), *Methods in Enzymology*, 第4卷, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen 等(编辑), *Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development*, 第5章, 113-191 (1991); Bundgaard 等, *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8: 1-38 (1992); Bundgaard, J. of

*Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi 和 Stella (编辑), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, *American Chemical Society* (1975); 和 Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002)。

[0353] 本文所用的术语“质子惰性溶剂”是指对质子活性相对惰性的溶剂,即,不充当质子供体。实例包括但不限于烃,例如己烷和甲苯,例如卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等;杂环化合物,例如四氢呋喃和 N-甲基吡咯烷酮;以及醚,例如乙醚、双-甲氧基甲基醚。该溶剂已为本领域技术人员所公知,并且个别溶剂或其混合物可优选用于特定化合物和反应条件,例如取决于如试剂稳定性、试剂反应性和优选温度范围的因素。质子惰性溶剂的更多论述可参见有机化学教材或专门著作,例如:*Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 第4版., John A. Riddick 等编辑, 第 II 卷, *Techniques of Chemistry Series*. John Wiley & Sons, NY, 1986。

[0354] 本文所用的术语“供质子有机溶剂”或“质子溶剂”是指易于提供质子的溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等等。该溶剂已为本领域技术人员所公知,并且个别溶剂或其混合物可优选用于特定化合物和反应条件,例如取决于如试剂稳定性、试剂反应性和优选温度范围的因素。给质子溶剂的更多论述可参见有机化学教材或专门著作,例如:*Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 第4版., John A. Riddick 等编辑, 第 II 卷, *Techniques of Chemistry Series*. John Wiley & Sons, NY, 1986。

[0355] 本发明所设想的取代基和变量的组合仅为可形成稳定化合物的那些。本文所用的术语“稳定的”是指化合物具有足以完成制造的稳定性并且在足够长的时间段内保持化合物完整性以用于本文详述的用途(例如向受试者治疗性或预防性给药)。

[0356] 所合成化合物可从反应混合物分离得到并进一步通过例如柱色谱、高压液相色谱或重结晶的方法进行纯化。此外,各合成步骤可以交替次序或依次实施以得到期望的化合物。另外,本文所描述的溶剂、温度、反应持续时间等仅是出于阐释的目的,并且改变反应条件也会产生本发明期望的桥接大环产物。用于合成本文所述化合物的合成化学转化和保护基团的方法(保护和脱保护)包括(例如)阐述于下列文献中者: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版, John Wiley and Sons (1991); L. Fieser 和 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 以及 L. Paquette (编辑), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)。

[0357] 本发明化合物可经本文所描述的合成方式通过加入各种官能团加以修饰以增强选择性生物学性质。所述修饰包括提高向指定生物系统(例如血液、淋巴系统、中枢神经系统)的生物渗透性、提高口服生物利用度、增加溶解性以允许注射给药、改变代谢和改变排泄速率的修饰。

[0358] 药物组合物

[0359] 本发明的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的本发明化合物。本文所用的术语“药学上可接受的载体”意味着任何类型的无毒惰

性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或配制助剂。可用作药学上可接受的载体物质的一些实例为：糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；黄耆胶粉；麦芽；明胶；滑石；赋形剂例如可可油和栓剂蜡；油例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇例如丙二醇；酯例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂例如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇和磷酸盐缓冲溶液，以及其它无毒的可相容性润滑剂例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂，根据配制人员的判断，防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。本发明药物组合物可经口服、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部（例如通过粉末、软膏或滴剂）、经颊或以口服或鼻用喷雾形式向人类及其它动物给药。

[0360] 本发明药物组合物可口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入式贮存器给药，优选由口服给药或由注射给药。本发明药物组合物可含有任何常用的无毒性药学上可接受的载体、佐剂或溶媒。在某些情形下，可用药学上可接受的酸、碱或缓冲剂调节制剂的 pH 以增强经配制化合物或其递送形式的稳定性。本文所用的术语肠胃外包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0361] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。除活性化合物以外，液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（具体地，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂以外，口服组合物也可包括佐剂，例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0362] 可按照本领域已知的技术，使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可以是于无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂、悬浮剂或乳剂，例如 1,3-丁二醇溶液。可使用的可接受的溶媒和溶剂包括水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。另外，通常使用无菌不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用包括合成甘油单酯或甘油二酯的任何温和的不挥发性油。另外，在可注射制剂中可使用脂肪酸如油酸。

[0363] 可注射制剂可通过例如截留细菌的过滤器过滤或以无菌固体组合物的形式加入灭菌剂来灭菌，其可在临用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0364] 为了延长药物的作用，通常期望从皮下或肌内注射来减缓药物吸收。这可通过使用水溶性较差的结晶或无定形物质的液体悬浮液来完成。药物吸收速率则取决于其溶解速率，而溶解速率又可取决于晶体大小和晶形。或者，可通过将药物溶解或悬浮于油溶媒中来完成肠胃外给药形式的延迟吸收。通过在生物可降解聚合物（例如聚交酯-聚乙交酯）中形成药物的微胶囊基质来制备可注射储库形式。根据药物与聚合物的比率和所用具体聚合物的性质来控制药物释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酐）。储库可注射制剂也可通过将药物包封于与身体组织兼容的脂质体或微乳液中来制备。

[0365] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂，其可通过将本发明化合物与适宜的无

刺激性赋形剂或载体(例如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体,并且因此可在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[0366] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在该固体剂型中,将活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体(例如,柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质混合:a) 填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 保湿剂,例如甘油;d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶液阻滞剂,例如石蜡;f) 吸收促进剂,例如季铵化合物;g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土;和 i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠;及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情形下,剂型也可包含缓冲剂。

[0367] 相似类型的固体组合物也可在采用如乳糖(lactose 或 milk sugar)和高分子量的聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充胶囊中用作填充剂。

[0368] 活性化合物还可为具有一种或多种如上所述赋形剂的微胶囊形式。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可被包衣或包壳,如肠溶包衣、控释包衣和其它药物制剂领域众所周知的包衣。在这些固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如同在正常实践中,这些剂型还可包含惰性稀释剂以外的其他物质,如压片润滑剂和其它压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂情况下,所述剂型还可包含缓冲剂。它们可任选包含遮光剂,也可为任选以延迟方式仅在或优选在肠道的某一部分释放活性成分的组合物。可用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0369] 用于局部或经皮给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂、眼膏剂、粉剂和溶液剂也包含在本发明的范围内。

[0370] 除本发明的活性化合物外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可包含赋形剂如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0371] 除本发明化合物外,散剂和喷雾剂可包含赋形剂如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可包含常用的抛射剂如氯氟烃。

[0372] 经皮贴剂具有以可控方式向身体递送化合物的额外优势。可通过将化合物溶于或分散于适当的介质中来制备这样的剂型。还可使用吸收促进剂来增加化合物透过皮肤的通量。可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

#### [0373] 抗病毒活性

[0374] 本发明化合物的抑制量或剂量可为约 0.01 mg/Kg- 约 500 mg/Kg, 或为约 1- 约 50 mg/Kg。抑制量或剂量也可根据给药途径以及与其它药物共同使用的可能性而改变。

[0375] 根据本发明的治疗方法,通过给予受试者抗丙型肝炎病毒有效量或抑制量的本发明化合物以能够达到期望结果必需的时间和量来治疗或预防受试者如人或低等哺乳动物的病毒感染。本发明的另外的方法为用抑制量的本发明化合物的组合物以达到期望结果必需的时间和量处理生物样品的方法。

[0376] 本文所用术语本发明化合物的“抗丙型肝炎病毒有效量”是指足以降低生物样品或受试者中的病毒载量(如,导致病毒载量降低至少 10%,优选至少 50%,更优选至少 80%,最优选至少 90%或 95%)的化合物的量。在医学领域中大家都充分了解,本发明化合物的抗丙型肝炎病毒有效量应在可用于任何医学治疗的合理利益/风险比。

[0377] 术语本发明化合物的“抑制量”是指足以降低生物样品或受试者中丙型肝炎病毒载量(如,导致病毒载量降低至少 10%,优选至少 50%,更优选至少 80%,最优选至少 90%或 95%)的量。应了解,给予受试者的本发明化合物的所述抑制量应在可用于由医师确定的任何医学治疗的合理利益/风险比。本文所用术语“生物样品”是指打算给予受试者的生物来源的物质。生物样品的实例包括但不限于血液及其组分如血浆、血小板、血细胞亚群等;器官如肾脏、肝脏、心脏、肺等;精子和卵子;骨髓及其组分;或干细胞。因此,本发明的另一实施方案为通过将所述生物样品与抑制量的本发明化合物或本发明药物组合物接触来处理生物样品的方法。

[0378] 在受试者疾病状态改善后,如果需要,可给予维持剂量的本发明化合物、组合物或组合。然后,剂量或给药频率或两者可随症状变化而降低至可保持疾病状态改善的水平,当症状减轻至希望水平时,应停止治疗。但是,在长期基础上,一旦疾病症状有任何复发,受试者可能需要间歇疗法。

[0379] 但是,应了解,本发明化合物和组合物的总每日剂量应由主治医师在合理医学判断范围内确定。对任何特定患者的特定抑制剂量取决于多种因素,包括所治疗的病症和所述病症的严重性;所用特定化合物的活性;所用的特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康情况、性别和日常饮食;给药时间、给药途径和所用特定化合物的排泄速度;治疗持续时间;与所用的特定化合物联用或同时给药的药物;以及在医学领域中众所周知的类似因素。

[0380] 以单次或分份剂量给予受试者的本发明化合物的总每日抑制剂量可为,如,0.01-50 mg/kg 体重,或更通常为 0.1-25 mg/kg 体重的量。单次剂量组合物可包含构成每日剂量的所述量或其约数。通常,本发明的治疗方案包括以单次或多次剂量给予需要所述治疗的患者约 10 mg-约 1000 mg 的本发明化合物/天。

[0381] 除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语与本领域普通技术人员通常已知的意义一致。本文提到的所有的出版物、专利、公开的专利申请和其它参考文献都以其整体并入本文作为参考。

[0382] 缩写

[0383] 在下文的方案和实施例的说明中将使用下列缩写:

[0384] ACN:乙腈;

[0385] BME:2-巯基乙醇;

[0386] BOP:苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐

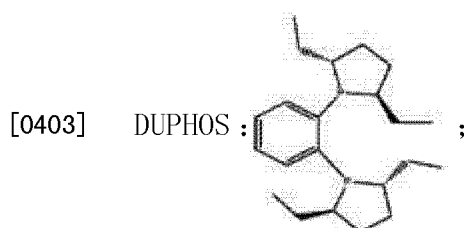
[0387] CDI:羰基二咪唑;

[0388] COD:环辛二烯;

[0389] DAST:二乙基氨基三氟化硫;

[0390] DABCYL:6-(N-4'-羧基-4-(二甲基氨基)偶氮苯)-氨基己基-1-0-(2-氰基乙基)-(N,N-二异丙基)-亚磷酰胺;

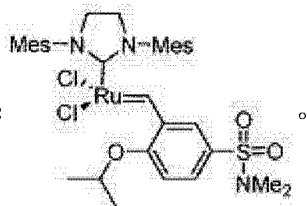
- [0391] DBU :1,8-二氮杂二环十一-7-烯 ;  
 [0392] DCC :N,N'-二环己基碳二亚胺 ;  
 [0393] DCM :二氯甲烷 ;  
 [0394] DIAD :偶氮二甲酸二异丙酯 ;  
 [0395] DIBAL-H :二异丁基氢化铝 ;  
 [0396] DIPEA :二异丙基乙胺 ;  
 [0397] DMAP :N,N-二甲基氨基吡啶 ;  
 [0398] DME :乙二醇二甲基醚 ;  
 [0399] DMEM :达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基 ;  
 [0400] DMF :N,N-二甲基甲酰胺 ;  
 [0401] DMSO :二甲亚砜 ;  
 [0402] DSC :N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯 ;



- [0404] EDANS :5-(2-氨基-乙基氨基)萘-1-磺酸 ;  
 [0405] EDCI 或 EDC :1-(3-二乙基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 ;  
 [0406] EtOAc :乙酸乙酯 ;  
 [0407] EtOH :乙醇 ;  
 [0408] HATU :0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 ;  
 [0409] HCl :盐酸 ;  
 [0410] Hoveyda's Cat. :二氯(邻-异丙氧基苯基亚甲基)(三环己基膦)钌(II) ;  
 [0411] In :铟 ;  
 [0412] KHMDS :双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾 ;  
 [0413] Ms :甲磺酰基 ;  
 [0414] NMM :N-4-甲基吗啉 ;  
 [0415] NMO :N-4-甲基吗啉-N-氧化物 ;  
 [0416] PyBrOP :溴-三-吡咯烷基-磷鎓六氟磷酸盐 ;  
 [0417] Ph :苯基 ;  
 [0418] RCM :关环置换反应 ;  
 [0419] RT :逆转录 ;  
 [0420] RT-PCR :逆转录-聚合酶链反应 ;  
 [0421] TBME :叔丁基甲基醚 ;  
 [0422] TEA :三乙胺 ;  
 [0423] TFA :三氟乙酸 ;  
 [0424] THF :四氢呋喃 ;  
 [0425] TLC :薄层色谱 ;

- [0426] TPAP :四丙基过钨酸铵 ;  
 [0427] TPP 或 PPh<sub>3</sub>:三苯基膦 ;  
 [0428] tBOC 或 Boc :叔丁基氧基羰基 ;  
 [0429] Xantphos :4, 5- 双 - 二苯基膦基 -9, 9- 二甲基 -9H- 咕吨 ;和

- [0430] Zhan 1 B :



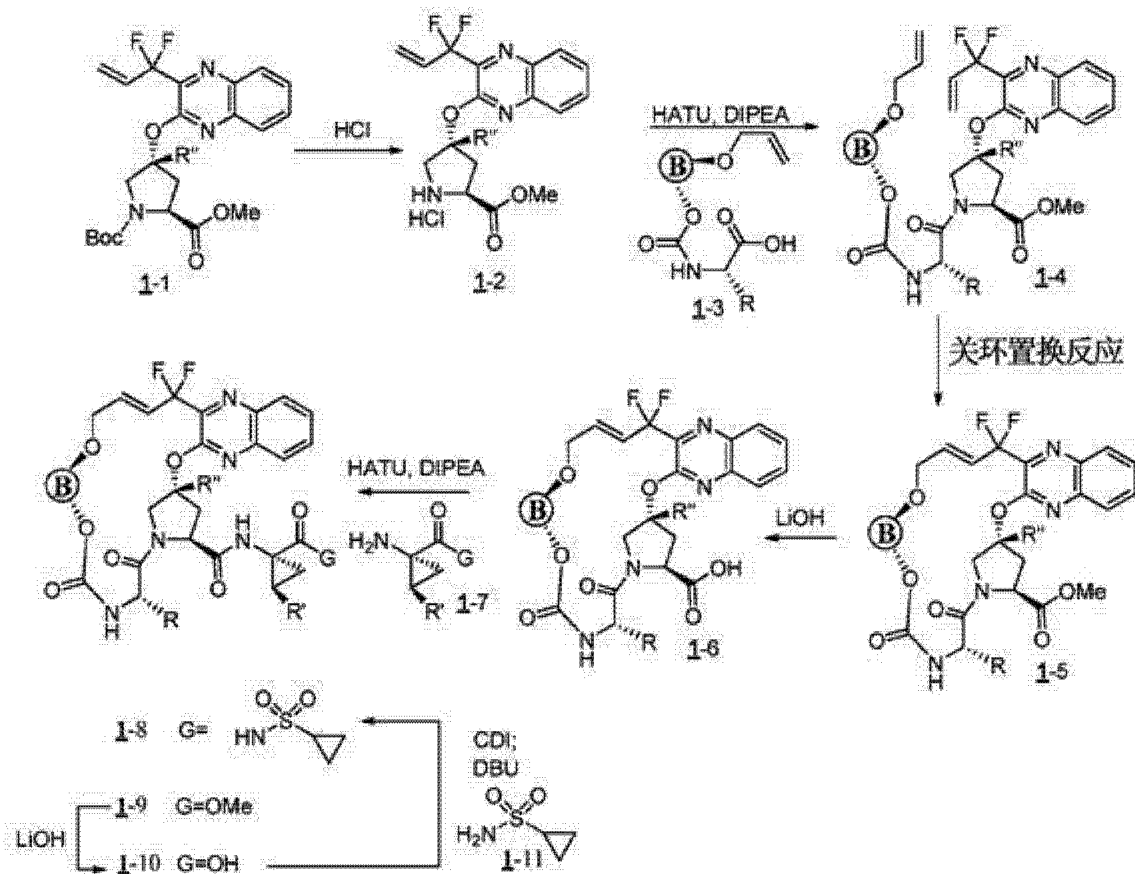
- [0431] 合成方法

[0432] 结合下列举例说明制备本发明化合物的方法的合成方案将更好地理解本发明的化合物和方法,其仅意欲作为举例说明和并非限制本发明的范围。所公开的实施方案的各种改变和改进对于本领域技术人员而言是显而易见的,并且这种改变和改进是在不背离本发明的精神和附加权利要求书的范围而作出的,包括(不限于)与本发明的化学结构、取代基、衍生物和 / 或方法相关的改变和改进。

[0433] 喹喔啉基大环化合物的制备例示在方案 1 中。在酸性条件下在室温下脱除喹喔啉衍生物 1-1 (参见方案 2 的制备) 的 Boc 基团的保护(酸可选自但不限于 HCl 的二噁烷溶液或 HCl 的乙酸乙酯或 TFA 溶液。关于脱除 Boc 基团保护的更多细节参见 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley and Sons, 2006) 得到胺 1-2, 使用肽偶联剂(偶联剂可选自但不限于 HATU/DIPEA、DCC/DMAP, 关于肽偶联剂的更多细节参见 Christian A. G. N. Montalbetti 等, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827) 使其与酸 1-3 偶联, 获得二烯 1-4。二烯 1-4 与钌基催化剂进行关环置换反应得到期望的大环烯炔 1-5 (关于环合置换反应的更多细节参见最近的综述 :Grubbs 等, *Acc. Chem. Res.*, 1995, 28, 446 ; Shrock 等, *Tetrahedron* 1999, 55, 8141 ;Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3012 ;Trnka 等, *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18, 和 Hoveyda 等, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 945)。

- [0434] 方案 1

- [0435]



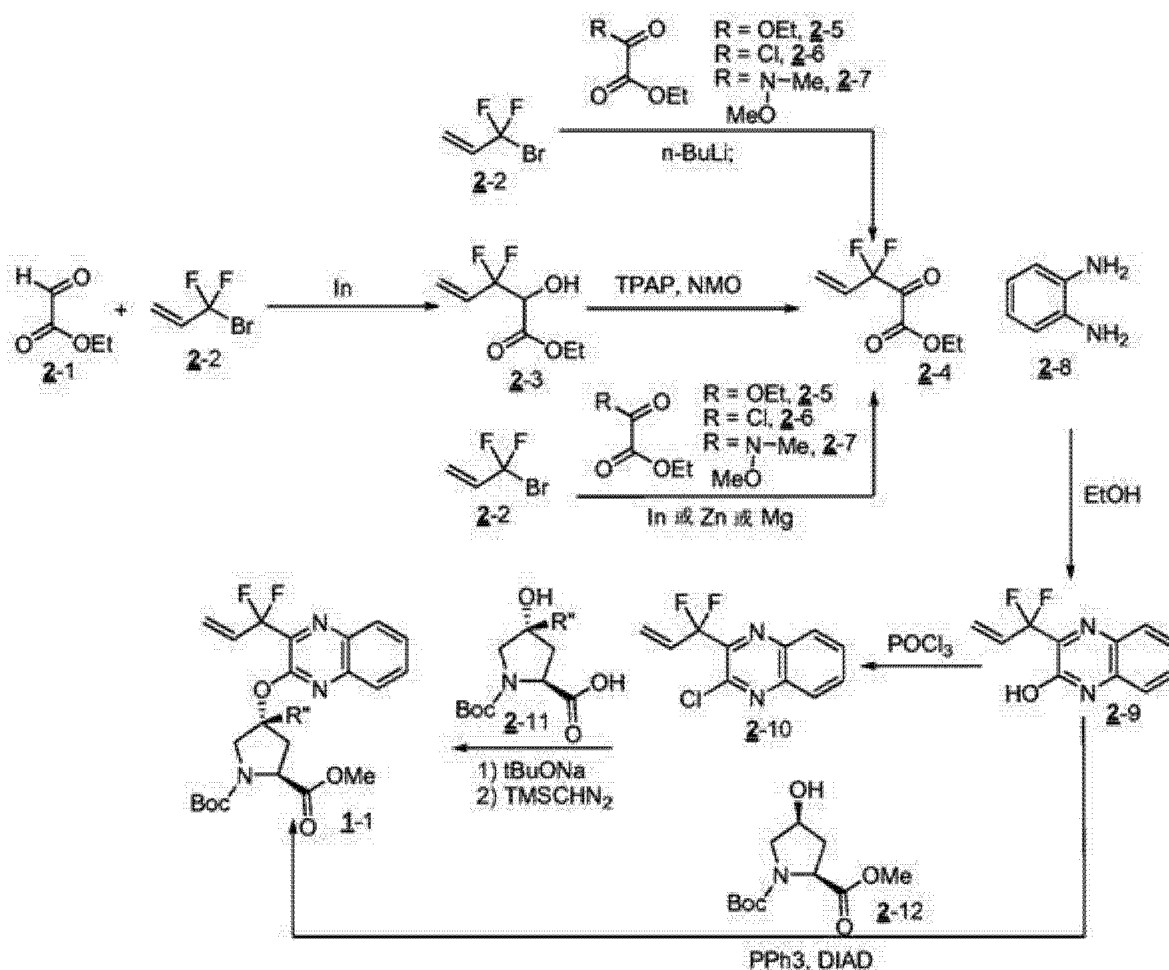
[0436] 其中 R'、R、G 和 **(B)** 如前文式 I 中所定义。

[0437] 可用无机碱(例如但不限于 LiOH、NaOH、KOH)使大环酯 1-5 水解成对应的酸 1-6。使用酰胺偶联剂(偶联剂可选自但不限于 HATU、DCC 和 HOBT,在有机碱例如但不限于 DIEPA、TEA、DMAP 存在下,关于酰胺形成的更多细节参见最近的综述:Christian A. G. N. Montalbetti 等, *Tetrahedron* 2005,61,10827)使所得酸 1-6 与胺 1-7 偶联,获得酰胺 1-8 或 1-9。或者,酰胺 1-8 可由酸 1-10 制备,其从酯 1-8 的水解而合成得到。在有机碱(例如但不限于 DBU)存在下,用 CDI 活化酸 1-9 并随后与磺酰胺 1-11 偶联,获得标题化合物 1-8。

[0438] 方案 2

[0439]

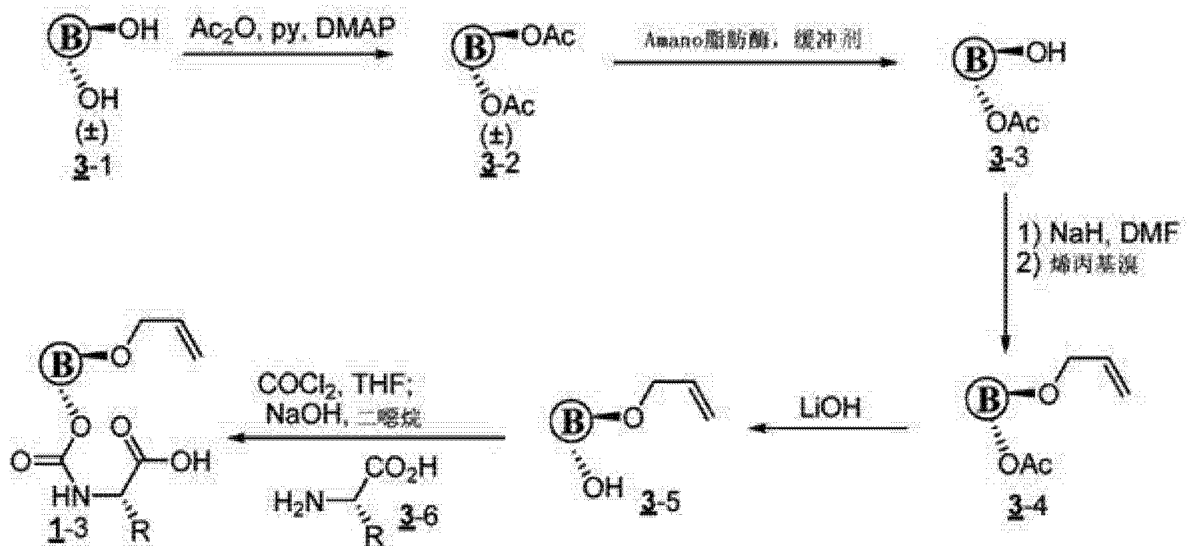




[0440] 喹啉衍生物 1-1 的合成例示在方案 2 中。使用金属(例如但不限于 In、Zn、Mg 或 Cr)使溴化物 2-2 与醛 2-1 偶联, 获得羟基酯 2-3, 用氧化剂(例如但不限于 TPAP/NMO)将其进一步氧化得到酮酯 2-4。或者, 酮酯 2-4 的合成可通过溴化物 2-2 的锂卤素交换随后与酯 2-5 偶联(此方法也可应用酰氯 2-6 或 Weinreb 酰胺 2-7) 以获得酮酯 2-4 来实现。又一替代方法是, 用金属(例如但不限于 In、Zn 或 Mg)处理溴化物 2-2, 和然后与酰氯 2-6 或酯 2-5 或 Weinreb 酰胺 2-7 反应, 得到酮酯 2-4。使酮酯 2-4 与二胺 2-8 缩合, 获得喹啉 2-9。使用氯化剂(例如但不限于  $\text{POCl}_3$ )使羟基喹啉 2-9 转化成氯喹啉 2-10, 使其与可市面购得的 N-Boc-反-4-羟基-L-脯氨酸 2-11 偶联并且随后酯化, 得到喹啉衍生物 1-1。或者, 化合物 1-1 可由可市面购得的醇 2-12 与喹啉 2-9 发生 Mitsunobu 反应合成得到。关于 Mitsunobu 反应的更多细节参见 O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1-28 ;D. L. Hughes, *Org. React.* 1983, 29, 1 ;D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* 1996, 28, 127 ;和 J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 1997, 1, 273 ;K. C. Kumara Swamy 等, *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551。

[0441] 方案 3

[0442]

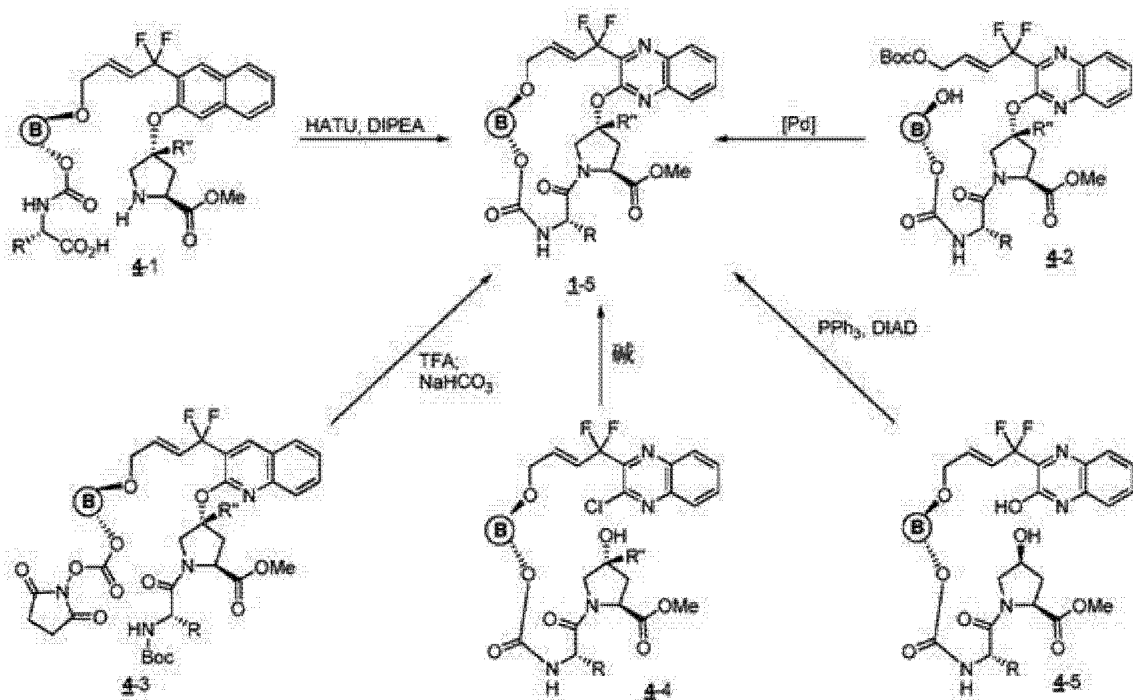


[0443] 其中 **B** 如前文式 I 中所定义。

[0444] 酸 **1-3** 的合成从外消旋二醇 **3-1** 酰化获得二乙酸酯 **3-2** 开始(关于羟基酰化参见 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley and Sons, 2006)。通过用酶(例如但不限于 Amano 脂肪酶)进行部分去乙酰化来完成二乙酸酯 **3-2** 的动力学拆分,得到单乙酸酯 **3-3** (M. P. Schneider 等, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 49;关于动力学拆分的更多信息参见 :H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2008, 64, 1563)。烯丙基单乙酸酯化合物 **3-3** 获得烯丙基醚 **3-4**,用无机碱(例如但不限于 LiOH、NaOH)使其水解,获得醇 **3-5**。通过用  $\text{COCl}_2$  处理醇 **3-5** 而氯甲酰化,接着与氨基酸 **3-6** 偶联以提供酸 **1-3**。此外,烯丙基醚 **3-5** 也可在用 NaH 使光学纯二醇 **3-1** 去质子化后与烯丙基溴偶联获得。

[0445] 方案 4

[0446]

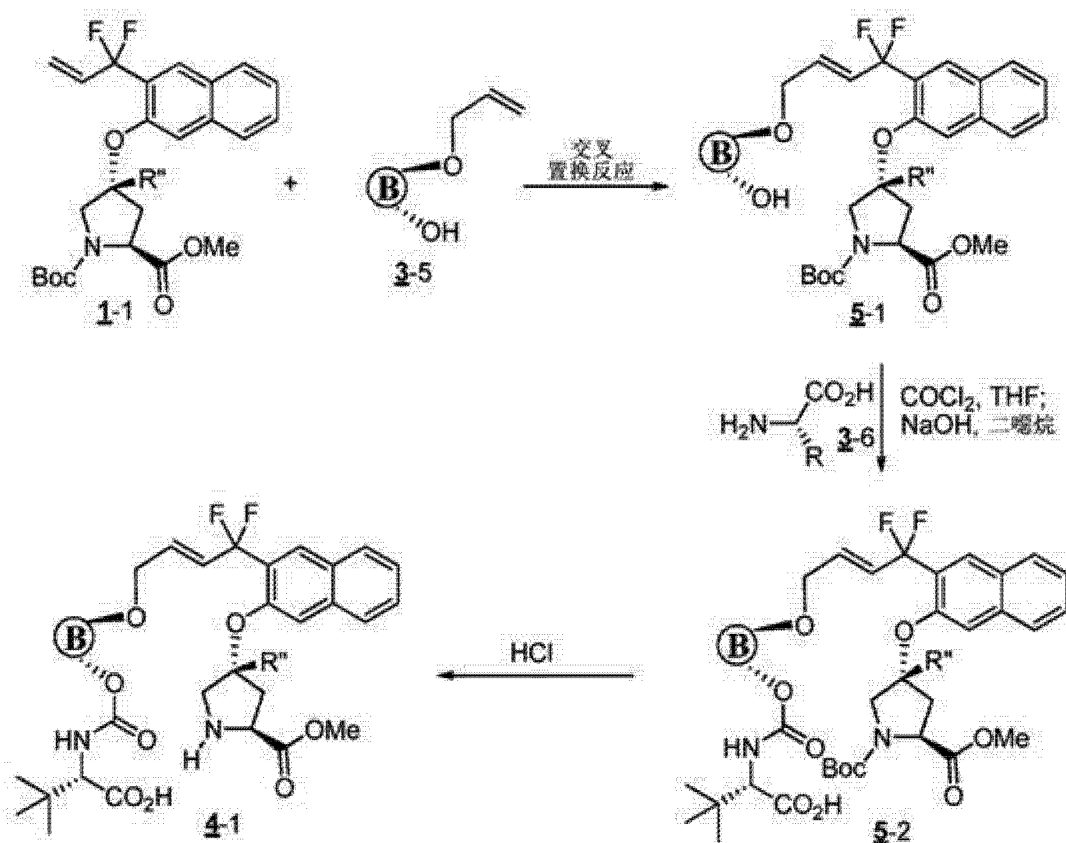


[0447] 其中 R' 和 **(B)** 如前文式 I 中所定义。

[0448] 合成大环酯 **1-5** 的替代途径例示在方案 4 中。此中间体 **1-5** 有许多其它合成途径，一些前体显示于方案 4 中。例如，大环酯 **1-5** 可通过以下方式来获得：在酸 **4-1** 中形成酰胺键(关于酰胺键形成的更多细节参见最近的综述：Christian A. G. N. Montalbetti 等, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827); 在烯丙基 Boc 衍生物 **4-2** 中 Pd 催化分子内烯丙化(Guoqiang Wang 等, *Org. Lett.*, 2004, 6, 4455); Boc 基团的脱保护(关于氨基甲酸酯的脱保护参见 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley and Sons, 2006), 随后在琥珀酰亚胺基碳酸酯 **4-3** 中形成氨基甲酸酯(J. V. Eycken, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 5514); 在醇 **4-4** 中碱催化形成醚; 以及在羟基喹啉 **4-5** 中进行 Mitsunobu 型成醚反应(关于 Mitsunobu 反应的更多细节参见 O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1-28; D. L. Hughes, *Org. React.* 1983, 29, 1; D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* 1996, 28, 127; 和 J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 1997, 1, 273; K. C. Kumara Swamy 等, *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551)。

[0449] 方案 5

[0450]



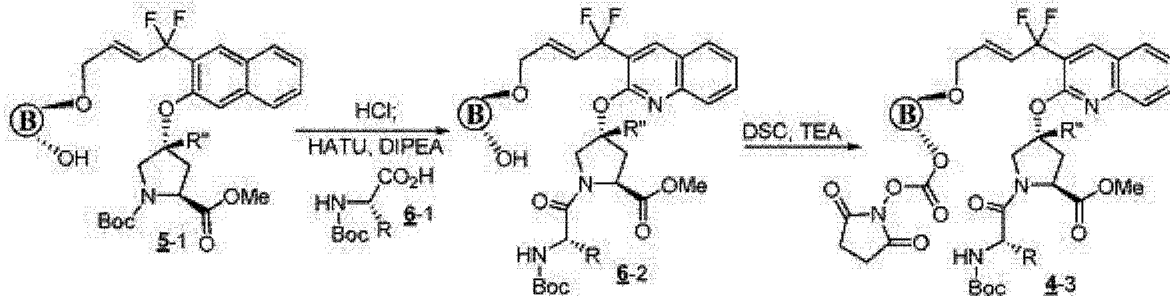
[0451] 其中 **(B)** 如前文式 I 中所定义。

[0452] 酸 **4-1** 的合成例示在方案 5 中。喹啉衍生物 **1-1** 与烯丙基醚 **3-5** 发生交叉置换反应产生醇 **5-1**(关于交叉置换反应的更多细节参见：Grubbs 等, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11360; R. Raju 等, *Org. Lett.* 2006, 8, 2139; Y. Schrodi 等, *Aldrichimica Acta* 2007, 40, 45)。将此醇 **5-1** 用光气(或某种其它试剂, 例如但不限于三光气、双光气、羰基二

咪唑)处理,随后与氨基酸 3-6 在碱(例如但不限于 LiOH 或 NaOH)存在下偶联。脱除酸 5-2 中的 Boc 保护基团获得酸 4-1 (关于氨基甲酸酯脱保护参见:T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley and Sons, 2006)。

[0453] 方案 6

[0454]

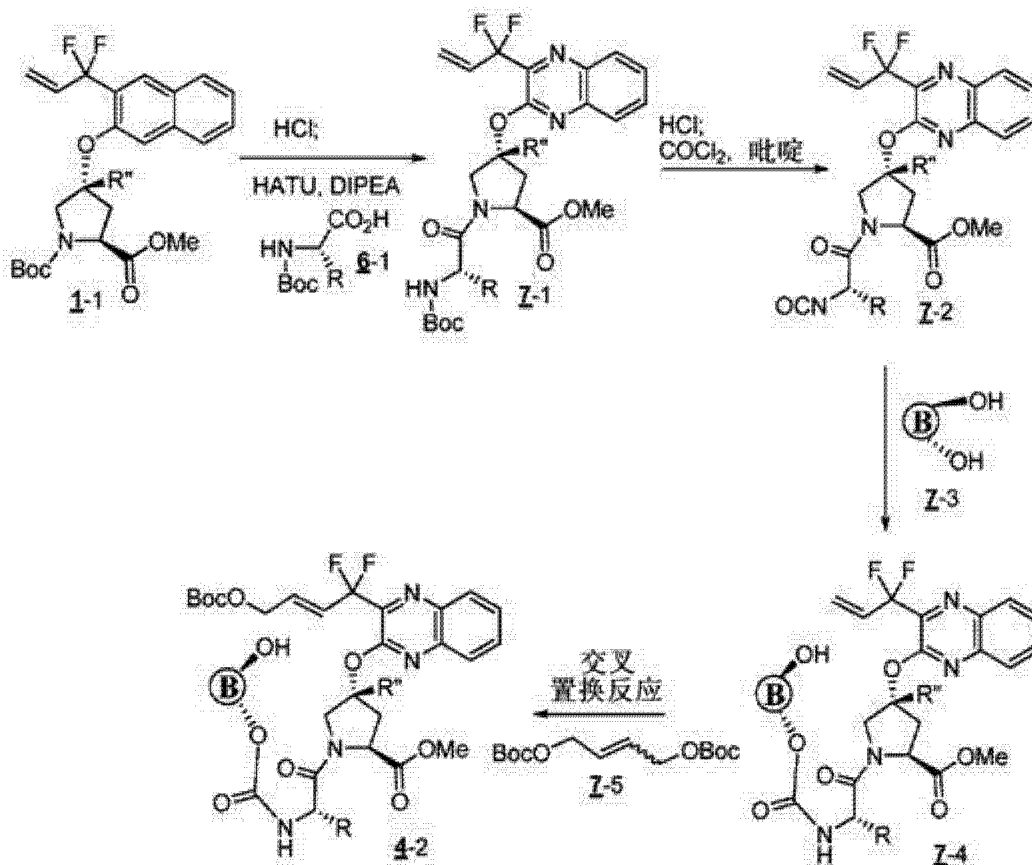


[0455] 其中 R, R' 和 **B** 如前文式 I 中所定义。

[0456] 喹啉基衍生物 4-3 的合成例示在方案 6 中。脱除酯 5-1 中的 Boc 保护基团(T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley and Sons, 2006)获得对应的胺,用肽偶联剂(例如但不限于 HATU, 或 DCC 或 BOP)使其与氨基酸 6-1 偶联(关于肽偶联的更多细节参见 Christian A. G. N. Montalbetti 等, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827)获得醇 6-2。用 DSC/TEA 处理使醇 6-2 中的羟基活化,获得琥珀酰亚胺基碳酸酯 4-3 (关于在氨基甲酸酯形成中 DSC 的应用参见 J. V. Eycken, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 5514)。

[0457] 方案 7

[0458]

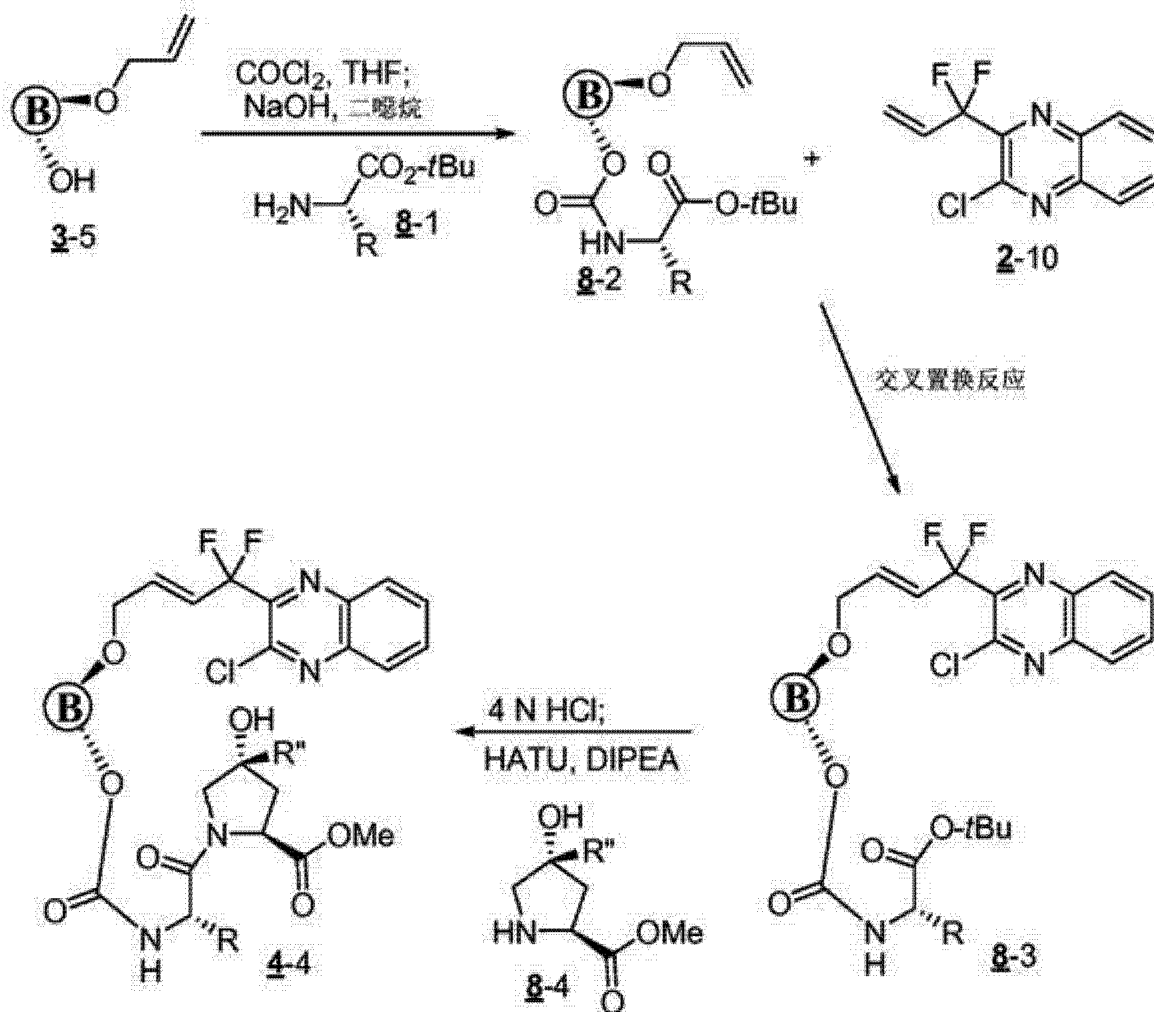


[0459] 其中 R、R' 和 **(B)** 如前文式 I 中所定义。

[0460] 喹啉基衍生物 4-2 的合成例示在方案 7 中。脱除酯化合物 1-1 中的 Boc 保护基团 (T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley and Sons, 2006) 获得对应的酸, 用肽偶联剂 (例如但不限于 HATU, 或 DCC 或 BOP) 使其与氨基酸 6-1 偶联 (关于肽偶联的更多细节参见 Christian A. G. N. Montalbetti 等, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827), 获得醇 Z-1。在酸性条件下除去化合物 1-1 中的 Boc 基团, 并将所得胺在碱 (例如, 但不限于吡啶或 DMAP) 存在下用光气或其它试剂 (例如但不限于三光气或双光气或羰基二咪唑) 处理, 获得异氰酸酯 Z-2。该异氰酸酯 Z-2 在有机碱 (例如, 但不限于 DBU) 存在下与二醇 Z-3 偶联, 获得单醇 Z-4。在催化剂存在下烯 Z-4 与被保护的二醇 Z-5 发生交叉置换反应获得醇 4-2 (关于交叉置换反应的更多细节参见: Grubbs 等, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11360; R. Raju 等, *Org. Lett.* 2006, 8, 2139; Y. Schrodi 等, *Aldrichimica Acta* 2007, 40, 45)。

[0461] 方案 8

[0462]

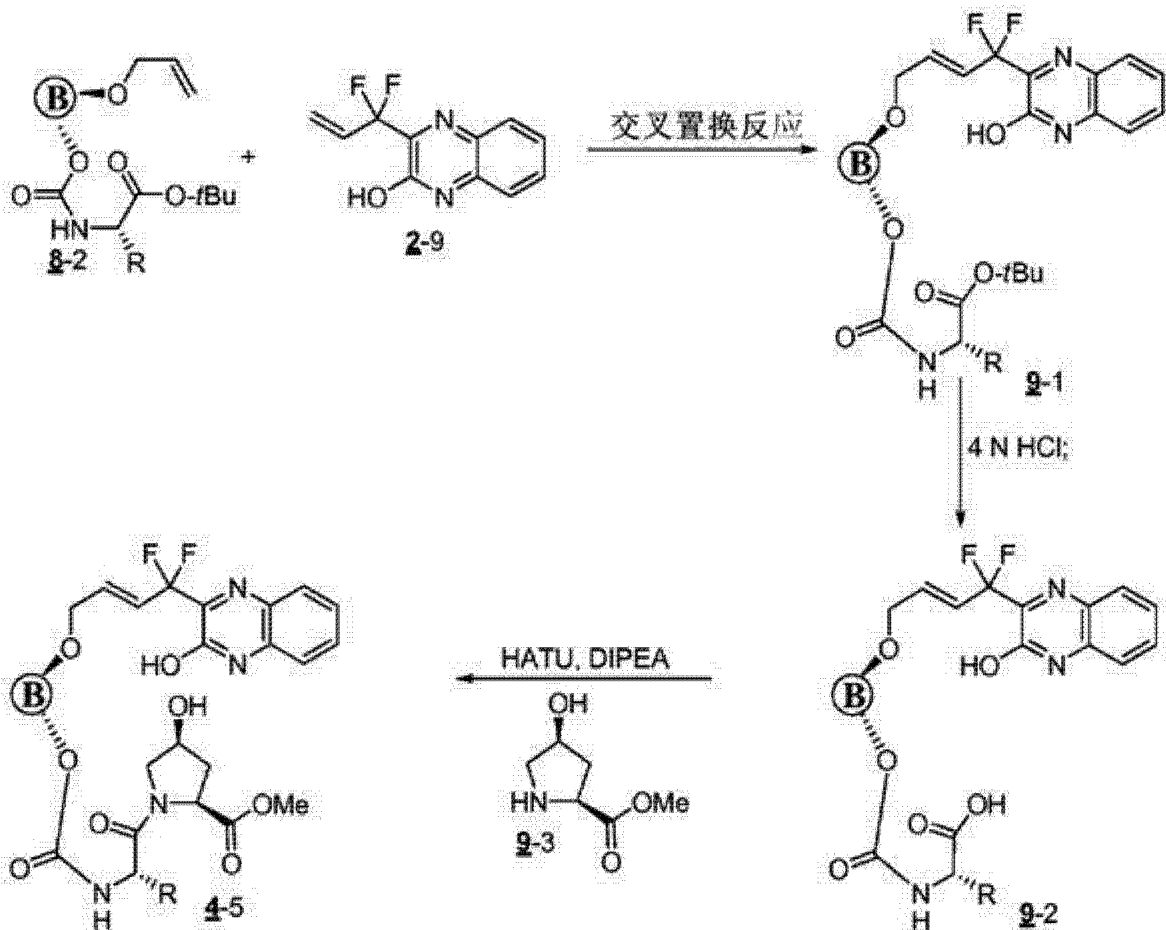


[0463] 其中 R、R' 和 **B** 如前文式 I 中所定义。

[0464] 喹啉基衍生物 4-4 的合成例示在方案 8 中。将醇 3-5 用光气或其它试剂(例如但不限于三光气或双光气或羰基二咪唑)处理,和然后在碱(例如但不限于 NaOH)存在下与胺 8-1 偶联,获得烯 8-2,使其与喹啉基衍生物 2-10 发生交叉置换反应,获得叔丁基酯 8-3 (关于交叉置换反应的更多细节参见:Grubbs 等, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11360 ;R. Raju 等, Org. Lett. 2006, 8, 2139 ;Y. Schrodi 等, Aldrichimica Acta 2007, 40, 45)。在酸性条件下(酸选自但不限于 HCl 或 TFA)脱除化合物 8-3 中的叔丁基的保护,并且随后使用肽偶联剂与胺 8-4 偶联(关于肽偶联的更多细节参见 Christian A. G. N. Montalbetti 等, Tetrahedron 2005, 61, 10827),获得喹啉基化合物 4-4。

[0465] 方案 9

[0466]





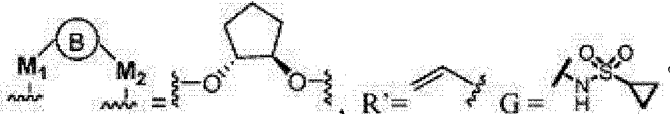


[0467] 其中 R 和 **B** 如前文式 I 中所定义。

[0468] 喹啉基衍生物 4-5 的合成例示在方案 9 中。与合成中间体 8-3 类似，叔丁基酯 8-2 与喹啉基衍生物 2-9 的交叉置换反应获得叔丁基酯 9-1。9-1 中叔丁基的移除可在酸性条件下 (HCl) 实现，获得酸 9-2，使用肽偶联剂 (例如但不限于 HATU/DIPEA) 使其与胺 9-3 偶联，获得中间体 4-5。

### 实施例

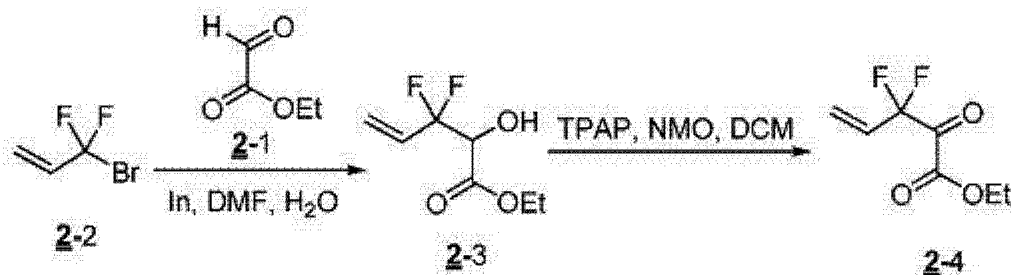
[0469] 结合以下实施例将更好地理解本发明的化合物和方法，所述实施例仅意欲作为举例说明和并非限制本发明的范围。所公开的实施方案的各种改变和改进对于本领域技术人员而言是显而易见的，并且这种改变和改进可不背离本发明的精神和附加权利要求书的范围而作出，包括 (不限于) 与本发明的化学结构、取代基、衍生物、制剂和 / 或方法相关的改变和改进。

[0470] 实施例 1. 式 VIII 化合物，其中 R = , L<sub>1</sub>-W-L<sub>2</sub> = 

[0471]  R' =  G = 

[0472] 步骤 1a

[0473]

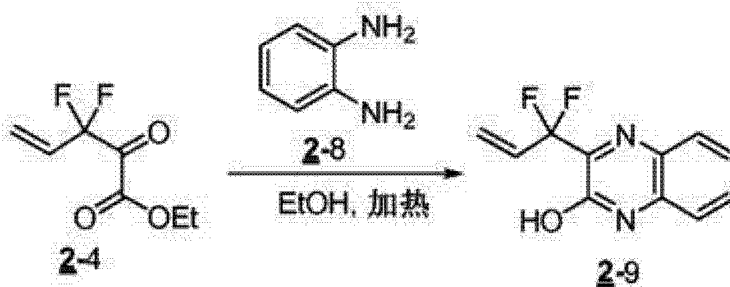


[0474] 向 3-溴-3,3-二氟丙-1-烯 2-2 (5.61g, 35.74 mmol) 和乙醛酸乙酯 2-1 (6.52 ml, 42.9 mmol, 50% 甲苯溶液) 的 DMF (50 ml) 和水 (50 ml) 溶液中加入铟粉。将所得混合物剧烈搅拌 6 小时, 和然后用 TBME 稀释, 将混合物过滤并用水、盐水洗涤, 干燥并真空浓缩, 获得粗产物 2-3 (6.21 g)。该物质不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0475] 向粗 3,3-二氟-2-羟基戊-4-烯酸乙酯 2-3 (4.9 g, 27.20 mmol) 的 DCM (150 ml) 溶液中加入 TPAP (240 mg, 0.68 mmol) 和 NMO (11.03 g, 81.61 mmol)。将悬浮液在室温下搅拌 5 小时, 和然后用 DCM 稀释, 用水、盐水洗涤, 干燥并真空浓缩, 获得粗酮酯 2-4。该物质不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0476] 步骤 1b

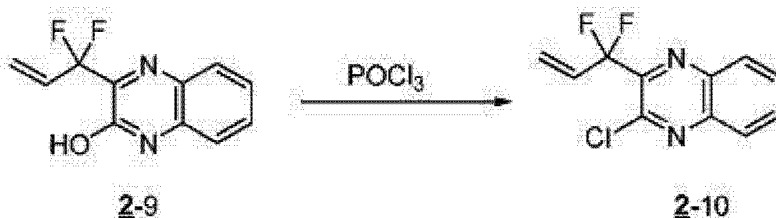
[0477]



[0478] 向粗 3,3-二氟-2-氧代戊-4-烯酸乙酯 2-4 (由 35.74 mmol 3-溴-3,3-二氟丙-1-烯制备) 的 EtOH 溶液 (200 ml) 中加入邻-苯-1,2-二胺 2-8 (4.64 g, 42.89 mmol)。将所得混合物加热至回流, 保持 14 小时, 然后冷却至室温, 通过过滤收集固体, 并用冷 EtOH 洗涤, 干燥后得到喹喔啉 2-9 (2.81 g)。真空浓缩滤液, 残留物用快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷到 30% 丙酮的己烷溶液进行纯化, 获得另一部分喹喔啉 2-9 (0.43 g)。MS (ESI):  $m/z = 223.09$  [M+H]。

[0479] 步骤 1c

[0480]



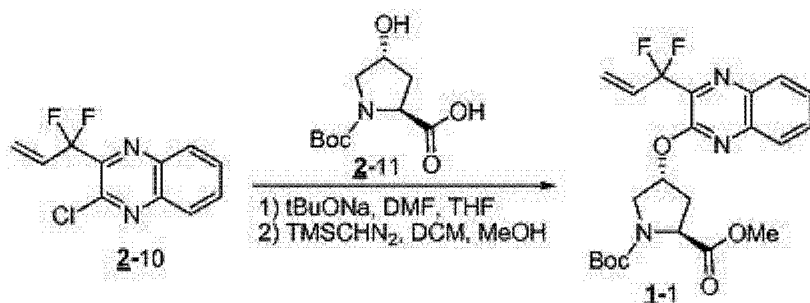
[0481] 向 3-(1,1-二氟烯丙基)喹喔啉-2-醇 2-9 (2.31 g, 10.40 mmol) 中加入 POCl<sub>3</sub> (10.8 ml) 和 DMF (1.1 ml), 将所得混合物加热至 65°C, 保持 2 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释, 然后缓慢倾倒至冰中。分配后, 将有机层用水、NaHCO<sub>3</sub> 溶液和盐水洗涤, 得到期望的产物 2-10 (2.45 g)。此物质不经进一步纯化而直接用于下一步骤。MS (ESI):  $m/z = 241.01$



[M+H]。

[0482] 步骤 1d

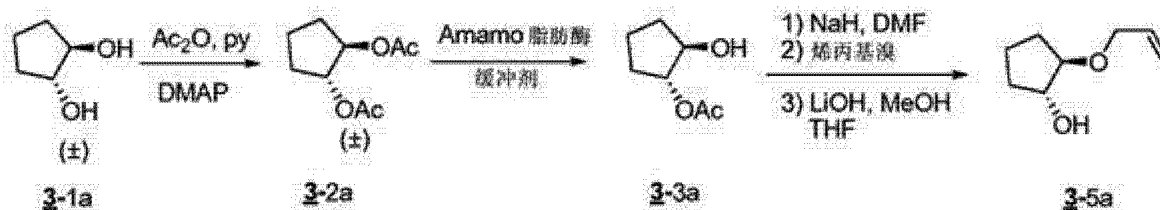
[0483]



[0484] 在 0℃下,向 N-Boc-反式-4-羟基-L-脯氨酸 2-11 (2.404 g, 10.396 mmol) 的 DMF (14 ml) 和 THF (60 ml) 溶液中逐份加入 t-BuONa (3.0 g, 31.189 mmol)。将反应混合物升温至室温。搅拌 1 小时后,将混合物冷却至 0℃,并加入 2-氯-3-(1,1-二氟烯丙基)喹啉 2-10 (2.45 g, ~ 10.396 mmol) 并升温至室温。搅拌 4 小时后,在 0℃下,用 1N HCl 淬灭反应混合物。将水层用 EtOAc (3X) 萃取,合并有机层,用水、盐水洗涤,干燥并真空浓缩。向残留物的 DCM (50 ml) 和 MeOH (10 ml) 溶液中加入 TMSCHN<sub>2</sub> (10.4 ml, 20.792 mmol, 2.0 M 己烷溶液)。将该溶液在室温下搅拌 30 分钟,然后真空浓缩。通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 30% 乙酸乙酯的己烷溶液进行纯化,获得期望的产物 1-1 (3.84 g, 82%)。MS (ESI): m/z = 450.24 [M+H]。

[0485] 步骤 1e

[0486]



[0487] 向 (±)-环戊烷-1,2-二醇 3-1a (10.02 g, 97.159 mmol) 的 DCM (20 ml) 和吡啶 (150 ml) 溶液中逐份加入乙酸酐 (36.7 ml, 388.63 mmol) 和 DMAP (593 mg)。将所得溶液搅拌 21 小时,然后真空除去溶剂。将残留物溶解于 EtOAc 中,和所得溶液用 1N HCl、水、NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤。干燥有机层并真空浓缩。通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 15% 丙酮的己烷溶液对残留物进行纯化,获得二乙酸酯 3-2a (17.1 g, 94%)。

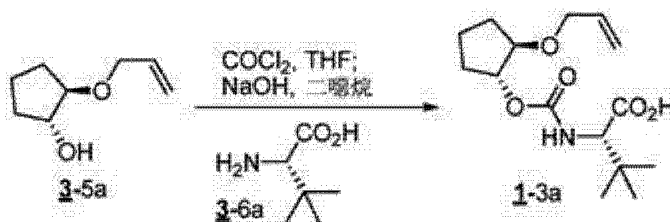
[0488] 向二乙酸 (±)-环戊烷-1,2-二基酯 3-2a (17.0 g, 91.3 mmol) 的缓冲剂 (pH = 7, 140 ml) 悬浮液中加入 Amano 脂肪酶 PS (来自 Burkholderia cepacia, Aldrich, 1.81 g)。将所得混合物剧烈搅拌,并通过加料漏斗经 18 小时加入 1N NaOH (65 ml) 以保持 pH 为 7。将混合物用 EtOAc 和水稀释,过滤,水层用 EtOAc 萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并真空浓缩。通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 35% 丙酮的己烷溶液对残留物进行纯化,获得期望产物 3-3a (4.6 g, 35%)。

[0489] 在 0℃下,向乙酸 (1R, 2R)-2-羟基环戊基酯 3-3a (3.42 g, 23.715 mmol) 的 DMF (80 ml) 溶液中加入 NaH (1.04 g, 26.087 mmol, 60% 矿物油分散液)。使所得混合物升温至室温并搅拌 30 分钟,将其冷却至 0℃ 并加入烯丙基溴 (2.2 ml, 26.087 mmol)。将混合物在

室温下搅拌 1.5 小时,在 0°C 用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液淬灭。该混合物用 EtOAc (3X) 萃取,并合并有机层,用水、盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。向残留物的 MeOH (47 ml) 和 THF (94 ml) 溶液中加入 1N LiOH 溶液 (47.4 ml, 47.43 mmol)。将混合物搅拌 30 分钟并用 EtOAc (3X) 萃取混合物,并合并有机层,用水、盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 25% 丙酮的己烷溶液对残留物进行纯化,获得醇 3-5a (1.36 g, 40%, HPLC 测定 ee 值为 95.8%)。

[0490] 步骤 1f

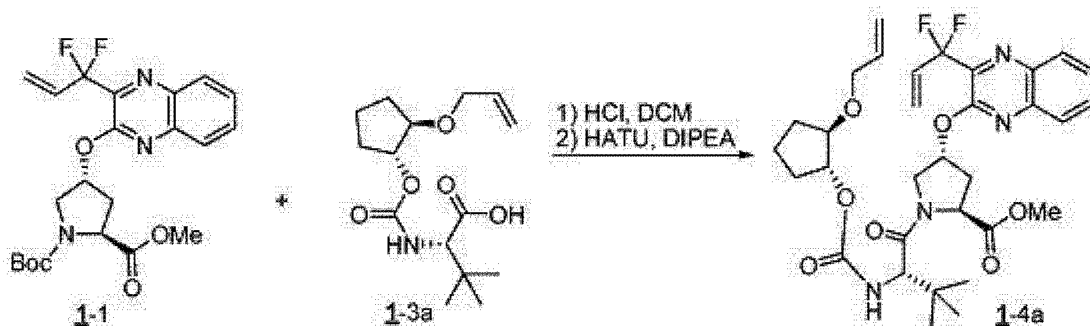
[0491]



[0492] 向 (1R,2R)-2-(烯丙基氧基)环戊醇 3-5a (2.20 g, 15.50 mmol) 的 THF (150 ml) 溶液中加入光气溶液 (16.3 ml, 30.9 mmol, 20% 甲苯溶液)。将所得溶液搅拌 14 小时,真空浓缩。向残留物的二噁烷 (50 ml) 中加入 L-叔亮氨酸 3-6a (2.237 g, 17.05 mmol) 的二噁烷 (100 ml) 溶液和 1N NaOH (18.6 ml, 18.6 mmol)。将混合物搅拌 5 小时,并用 1N HCl 酸化。用 EtOAc (3X) 萃取该混合物,并合并有机层,用水、盐水洗涤,干燥并真空浓缩,获得酸 1-3a (4.32 g)。此物质不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0493] 步骤 1g

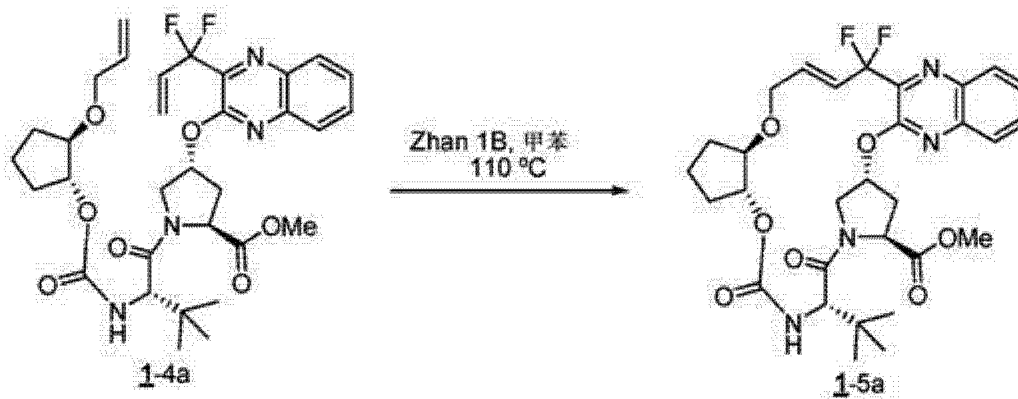
[0494]



[0495] 向喹喔啉衍生物 1-1 (3.02 g, 6.719 mmol) 的 DCM (20 ml) 溶液中加入 4N HCl (20 ml, 二噁烷溶液)。将所得溶液搅拌 2 小时,然后真空除去溶剂。向残留物的 DMF (67 ml) 溶液中加入酸 1-3a (1.849 ml, 8.063 mmol)、HATU (3.321 g, 8.735 mmol) 和 DIPEA (2.33 ml, 13.438 mmol)。将混合物搅拌 3 小时并真空浓缩。将残留物溶解于 EtOAc 中,并用 1N HCl (2X)、水、盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 35% EtOAc 的己烷溶液对残留物进行纯化,获得二烯 1-4a (2.48g, 59%)。MS-ESI  $m/z$  631.43 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0496] 步骤 1h

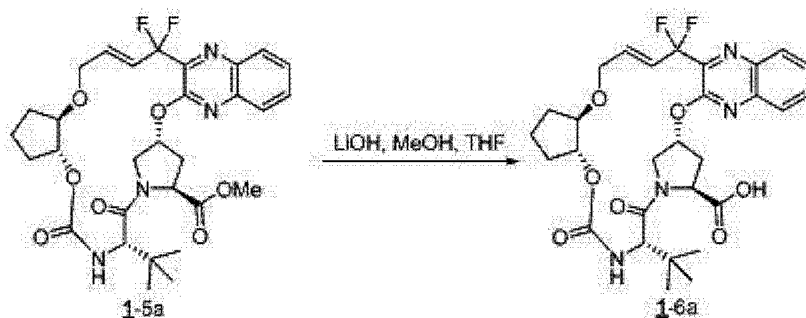
[0497]



[0498] 在氮气氛围中,在 110℃下向二烯 1-4a (1.38g, 2.188 mmol) 的甲苯溶液中加入 Zhan 1B 催化剂(128 mg, 0.140 mmol),并将所得溶液在 110℃下搅拌 37 小时。分两份加入 Zhan 1B 催化剂(70 mg<sub>2</sub>),并且直到通过 MS 测定原料消失才终止反应。将混合物真空浓缩,并通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 40% EtOAc 的己烷溶液对残留物进行纯化,获得烯烃 1-5a (0.768 g, 59%)。MS-ESI m/z 603.20 (M+H)<sup>+</sup>。

[0499] 步骤 1i

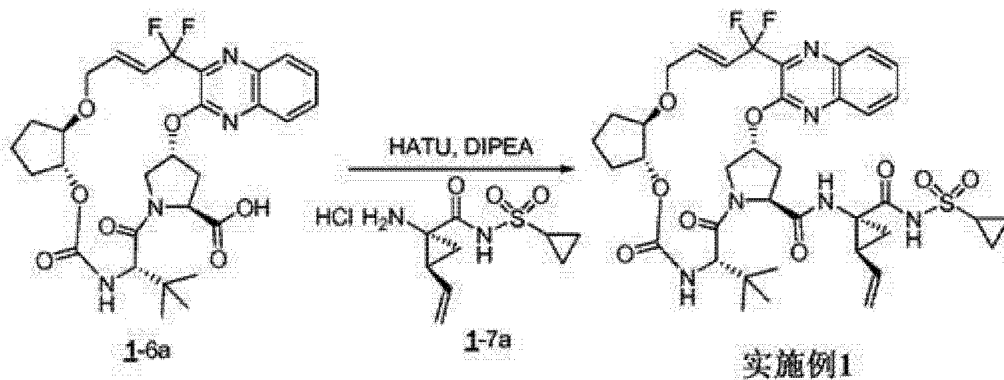
[0500]



[0501] 向酯 1-5a (1.38 g, 2.29 mmol) 的 MeOH (23 ml) 和 THF (46 ml) 溶液中加入 LiOH 溶液(22.9 ml, 1N)。将所得混合物搅拌 16 小时并用 1N HCl 淬灭。用 DCM (3X) 萃取混合物,并合并有机层,用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩,获得酸 1-6a。所述酸不经进一步纯化即用于下一步骤中。

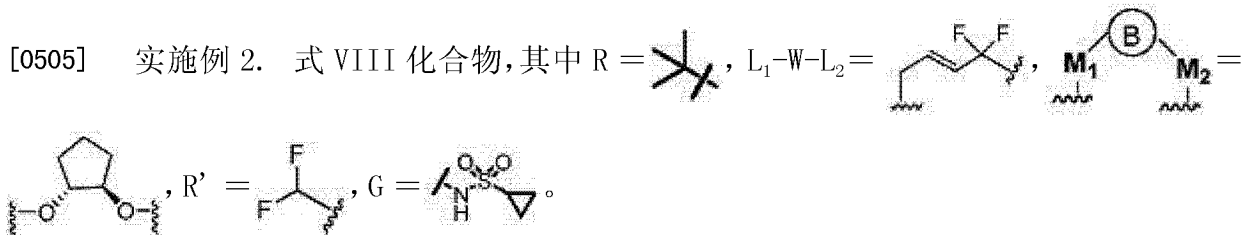
[0502] 步骤 1j

[0503]



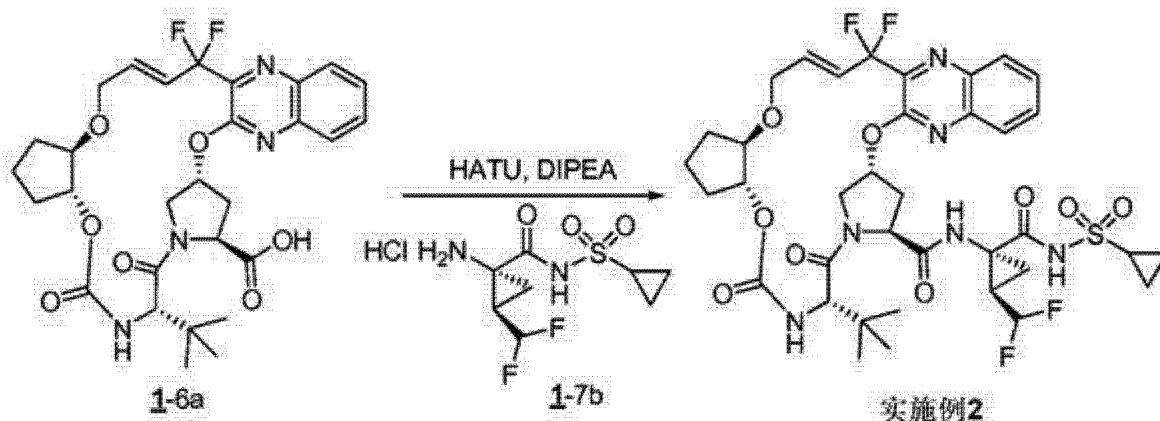
[0504] 将酸 1-6a (来自步骤 1i 的粗产物) 溶解于 DCM (70 ml) 中,并向此溶液中加入磺酰胺 1-7a (702 mg, 2.404 mmol)、HATU (1.045 g, 2.748 mmol) 和 DIPEA (0.60 ml, 3.435

mmol)。将混合物搅拌 3 小时,然后用 DCM 稀释。将有机层用 1N HCl、水、盐水洗涤,干燥并真空浓缩。残留物首先通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 50% EtOAc 的己烷溶液纯化,然后由 HPLC 进一步纯化,获得标题化合物(1.126 g,60%)。MS-ESI  $m/z$  801.4 0 (M+H)<sup>+</sup>。

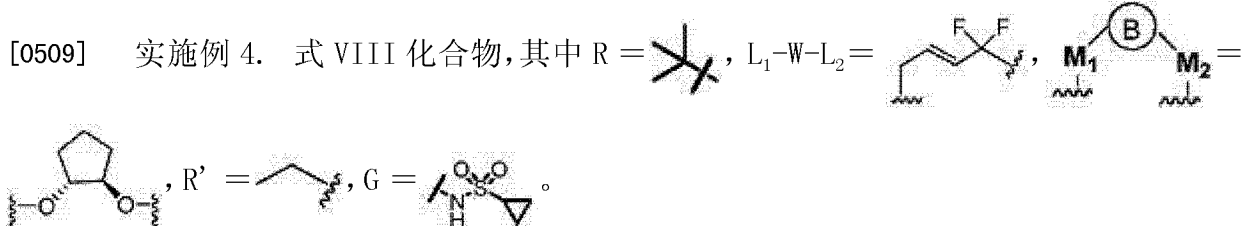


[0506] 步骤 2a

[0507]

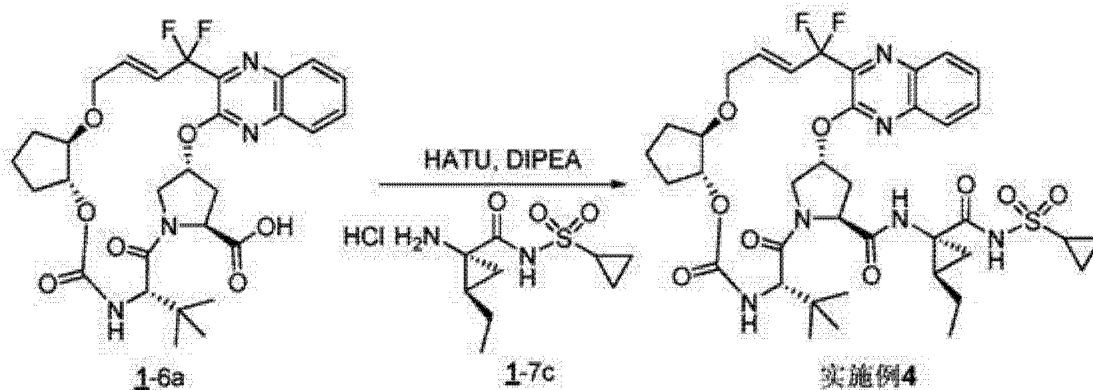


[0508] 将酸 1-6a (19.5 ml, 0.0332 mmol)溶于 DCM (1.0 ml)中,向该溶液中加入磺酰胺 1-7b (13.2 mg, 0.0432 mmol)、HATU (18.9 mg, 0.0498 mmol)和 DIPEA (11.5  $\mu$ l, 0.0664 mmol)。将混合物搅拌 3 小时,然后用 DCM 稀释。将有机层用 1N HCl、水、盐水洗涤,干燥并真空浓缩。残留物通过 HPLC 纯化,获得标题化合物。MS-ESI  $m/z$  825.39 (M+H)<sup>+</sup>。



[0510] 步骤 4a

[0511]

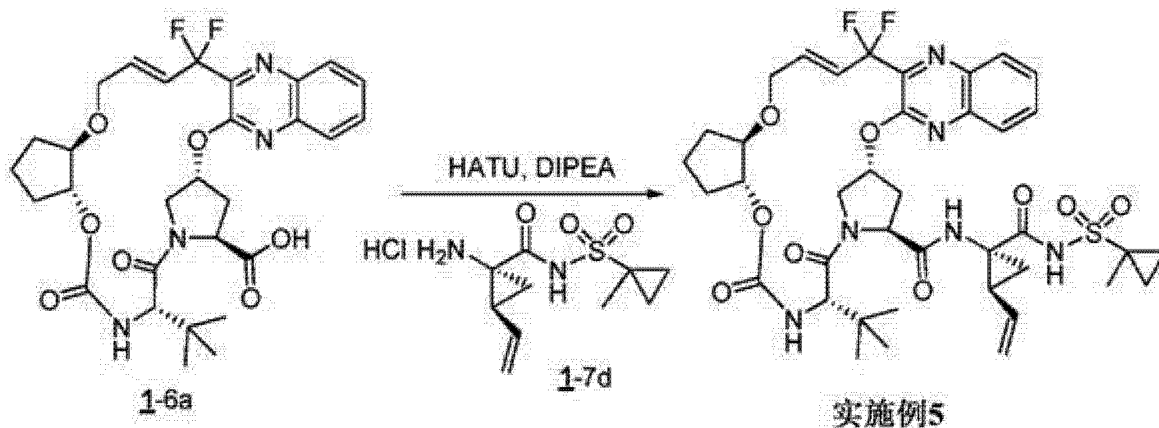


[0512] 将酸 1-6a (21 mg, 0.0356 mmol) 溶解于 DCM (1.5 ml) 中, 并向此溶液中加入磺酰胺 1-7c (12.4 mg, 0.0463 mmol)、HATU (17.6 mg, 0.0462 mmol) 和 DIPEA (12.4  $\mu$ l, 0.0712 mmol)。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 DCM 稀释。将有机层用 1N HCl、水、盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。残留物通过 HPLC 纯化, 获得标题化合物。MS-ESI  $m/z$  803.25 (M+H)<sup>-</sup>。

[0513] 实施例 5. 式 VIII 化合物, 其中  $R =$  ,  $L_1-W-L_2 =$  ,  $M_1$   $M_2 =$  ,  $R' =$  ,  $G =$  .

[0514] 步骤 5a

[0515]

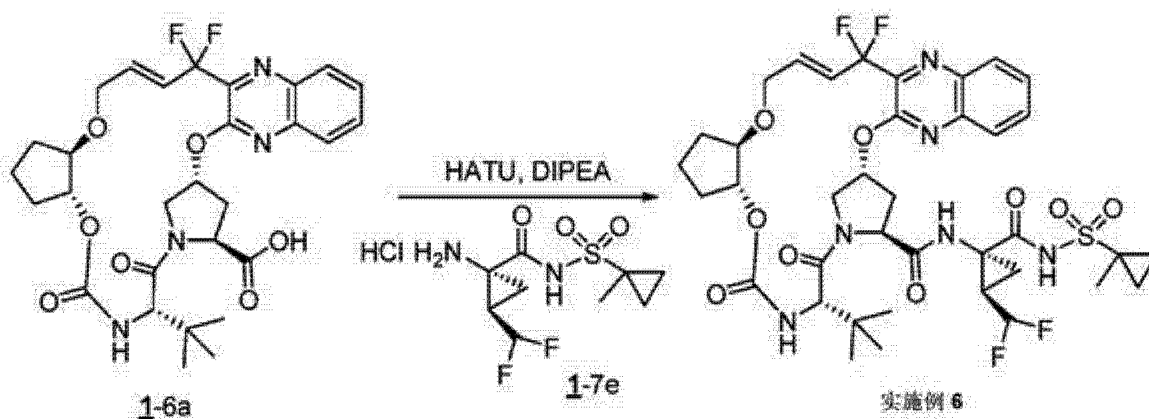


[0516] 将酸 1-6a (19.5 mg, 0.0332 mmol) 溶解于 DMF (0.5 ml) 和 DCM (0.5 ml) 中, 并向此溶液中加入磺酰胺 1-7d (13.8 mg, 0.0465 mmol)、HATU (18.9 mg, 0.0498 mmol) 和 DIPEA (11.5  $\mu$ l, 0.0664 mmol)。将混合物搅拌 2 小时, 然后真空除去溶剂, 残留物通过 HPLC 进行纯化, 获得标题化合物。MS-ESI  $m/z$  815.38 (M+H)<sup>+</sup>。



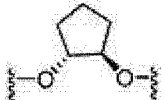


[0517] 实施例 6. 式 VIII 化合物, 其中  $R =$  ,  $L_1-W-L_2 =$  ,  $M_1$   $M_2 =$  ,  $R' =$  ,  $G =$  .

[0518] 步骤 6a

[0519]

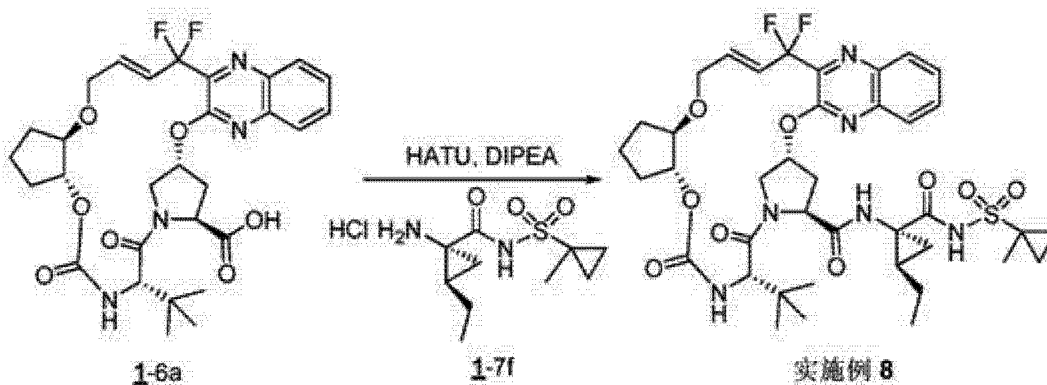


[0520] 将酸 1-6a (21 mg, 0.0356 mmol) 溶解于 DCM (1.5 ml) 中, 并向此溶液中加入磺酰胺 1-7e (13.0 mg, 0.0463 mmol)、HATU (17.6 mg, 0.0462 mmol) 和 DIPEA (12.4  $\mu$ l, 0.0712 mmol)。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 DCM 稀释。将有机层用 1N HCl、水、盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。残留物通过 HPLC 纯化, 获得标题化合物。MS-ESI  $m/z$  839.41 (M+H)<sup>-</sup>。


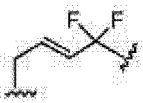

[0521] 实施例 8. 式 VIII 化合物, 其中 R = , L<sub>1</sub>-W-L<sub>2</sub> = , M<sub>1</sub>(B)M<sub>2</sub> = , R' = , G = .

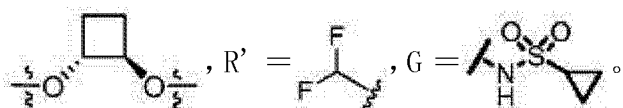
[0522] 步骤 8a

[0523]



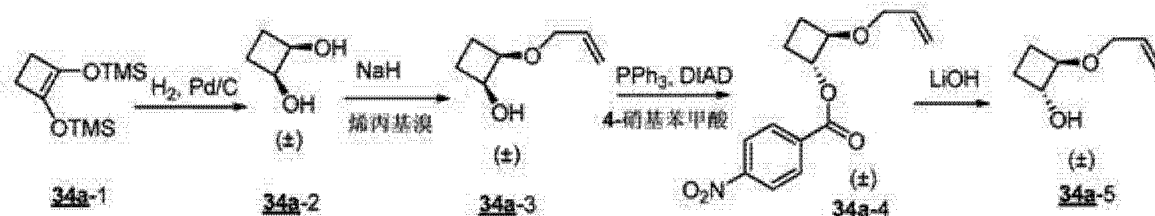
[0524] 将酸 1-6a (19.5 mg, 0.0332 mmol) 溶解于 DMF (0.5 ml) 和 DCM (0.5 ml) 中, 并向此溶液中加入磺酰胺 1-7f (13.8 mg, 0.0465 mmol)、HATU (18.9 mg, 0.0498 mmol) 和 DIPEA (11.5  $\mu$ l, 0.0664 mmol)。将混合物搅拌 2 小时, 然后真空除去溶剂, 残留物通过 HPLC 进行纯化, 获得标题化合物。MS-ESI  $m/z$  817.37 (M+H)<sup>+</sup>。

[0525] 实施例 34. 式 VIII 化合物, 其中 R = , L<sub>1</sub>-W-L<sub>2</sub> = , M<sub>1</sub>(B)M<sub>2</sub> = .



[0526] 步骤 34a

[0527]



[0528] 将化合物 **34a-1** (2.0 g, 8.678 mmol)、Pd/C (458 mg, 0.434 mmol, 含水量 10%) 和 THF (100 ml) 的混合物在 60 PSI 下氢化 15 小时, 然后加入另一份 Pd/C (458 mg), 将混合物再搅拌 20 小时直至原料消失。将混合物过滤, 用乙酸乙酯洗涤。真空浓缩滤液, 并通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 60% EtOAc 的己烷溶液对残留物进行纯化, 获得二醇 **34a-2** (315 mg, 41%)。

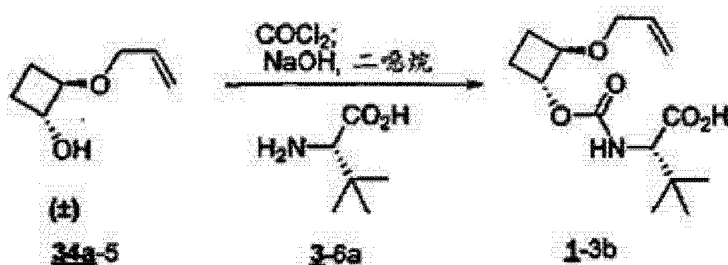
[0529] 在 0°C 下向二醇 **34a-2** (400 mg, 4.545 mmol) 的 DMF (8 ml) 溶液中加入 NaH (200 mg, 5.0 mmol, 60% 矿物油分散液)。使所得混合物升温至室温并搅拌 40 分钟, 加入烯丙基溴 (0.42 ml, 5.0 mmol)。将混合物搅拌 2 小时, 并用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液淬灭。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 25% 丙酮的己烷溶液对残留物进行纯化, 获得醇 **34a-3** (132 mg)。

[0530] 向醇 **34a-3** (132 mg, 1.031 mmol)、 $\text{PPh}_3$  (810.9 mg, 3.092 mmol) 和 4-硝基苯甲酸 (586 mg, 3.505 mmol) 的 THF (10 ml) 溶液中加入 DIAD (0.61 ml, 3.092 mmol)。将所得溶液搅拌 11 小时, 然后真空除去溶剂。通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 40% EtOAc 的己烷溶液对残留物进行纯化, 得到酯 **34a-4** (161 mg, 56%)。

[0531] 向醇 **34a-4** (161 mg, 0.581 mmol) 的 THF (4 ml) 和 MeOH (2 ml) 溶液中加入 LiOH (2 ml, 1N)。将混合物搅拌 2.5 小时并用 EtOAc (3X) 萃取混合物。合并有机层, 用水、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩, 获得醇 **34a-5** (58 mg)。此物质不经进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[0532] 步骤 34b

[0533]

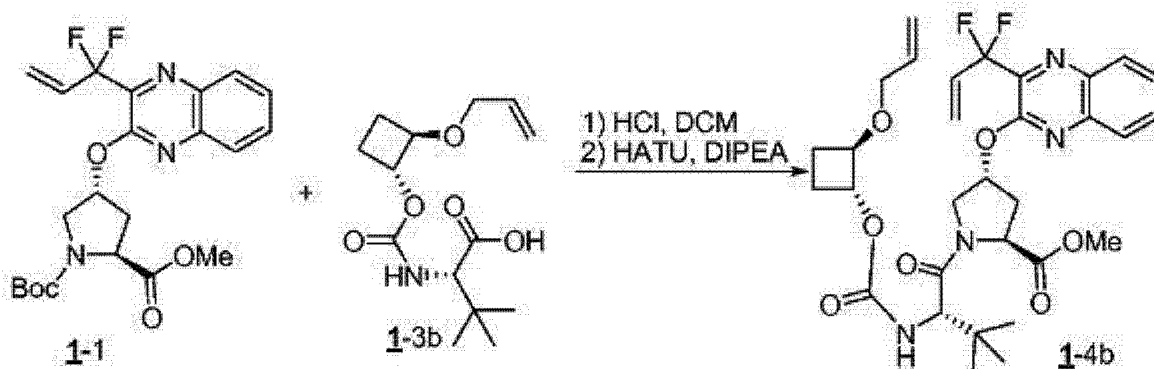


[0534] 向 (1R, 2R)-2-(烯丙基氧基) 环丁醇 **34a-5** (58 mg, 0.453 mmol) 的 THF (2 ml) 溶液中加入光气溶液 (0.48 ml, 0.906 mmol, 20% 甲苯溶液)。将所得溶液搅拌 4 小时, 并真空浓缩。向残留物的二噁烷 (5 ml) 溶液中加入 L-叔亮氨酸 **3-6a** (71 mg, 0.544 mmol) 和

1N NaOH(0.59 ml, 0.59 mmol)。将混合物搅拌 14 小时,并用 1N HCl 酸化。混合物用 EtOAc (3X) 萃取,合并有机层,用水、盐水洗涤,干燥并真空浓缩,获得酸 1-3b (117 mg)。此物质不经进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[0535] 步骤 34c

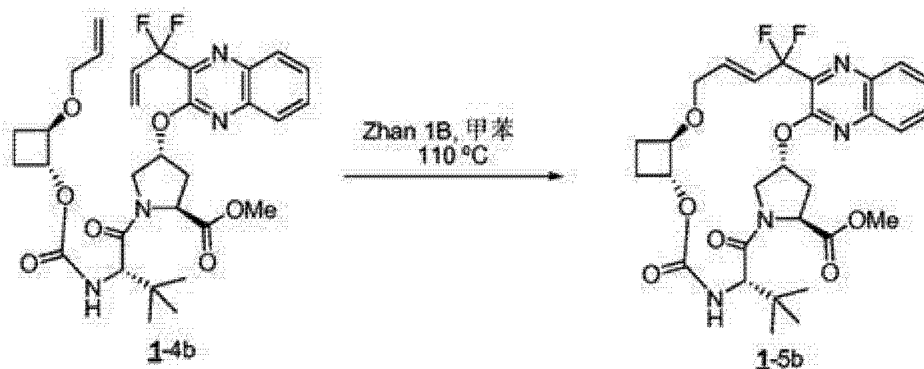
[0536]



[0537] 向喹啉啉衍生物 1-1 (224 mg, 0.498 mmol) 的 DCM (2 ml) 溶液中加入 HCl (3 ml, 4N 的二噁烷溶液)。将所得溶液搅拌 1.5 小时,然后真空除去溶剂。向残留物的 DCM (8 ml) 溶液中加入酸 1-3b (120 mg, 0.453 mmol)、HATU (258 mg, 0.680 mmol) 和 DIPEA (0.17 ml, 0.996 mmol)。将混合物搅拌 3 小时并真空浓缩。将残留物溶解于 EtOAc 中,并用 1N HCl (2X)、水、盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 35% EtOAc 的己烷溶液对残留物进行纯化,获得二烯 1-4b (115 mg)。MS-ESI  $m/z$  617.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0538] 步骤 34d

[0539]

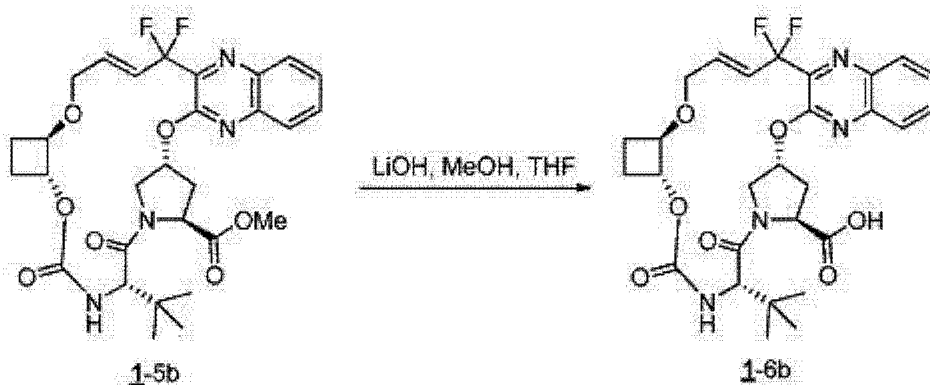


[0540] 在氮气氛围中,在 110°C 下向二烯 1-4b (115 mg, 0.186 mmol) 的甲苯溶液中加入 Zhan 1B 催化剂 (14 mg, 0.0186 mmol),并将所得溶液在 110°C 下搅拌 19 小时。将混合物真空浓缩,并通过快速色谱法在 CombiFlash 上用己烷至 35% EtOAc 的己烷溶液对残留物进行纯化,获得烯烃 1-5b (38 mg)。MS-ESI  $m/z$  589.25 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0541] 步骤 34e

[0542]

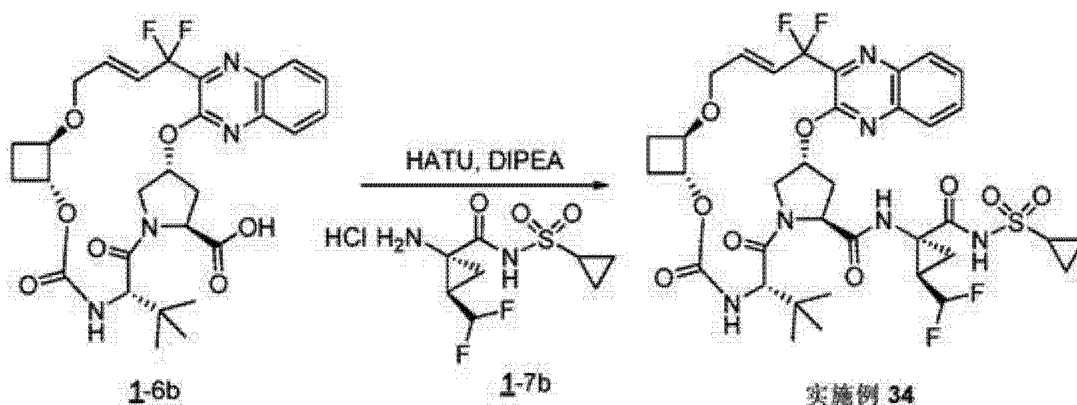




[0543] 向酯 1-5b (38 mg, 0.0646 mmol) 的 MeOH (1 ml) 和 THF (2 ml) 溶液中加入 LiOH 溶液 (1 ml, 1N)。将所得混合物搅拌 14 小时后用 1N HCl 淬灭。混合物用乙酸乙酯萃取 (3X), 合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩, 获得酸 1-6b。该酸不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS-ESI  $m/z$  575.27 (M+H)。

[0544] 步骤 34f

[0545]



[0546] 按照实施例 2 的制备中所述的程序 (步骤 2a), 使酸 1-6b 转化成实施例 34 的化合物。MS-ESI  $m/z$  833.40 (M+H)<sup>+</sup>。

[0547] 实施例 36. 式 VIII 化合物, 其中  $R =$  ,  $L_1-W-L_2 =$  ,  $M_1(B)M_2 =$  。

$\frac{1}{2}O \text{---} \text{Cyclobutane} \text{---} \frac{1}{2}O$ ,  $R' =$  ,  $G =$  .

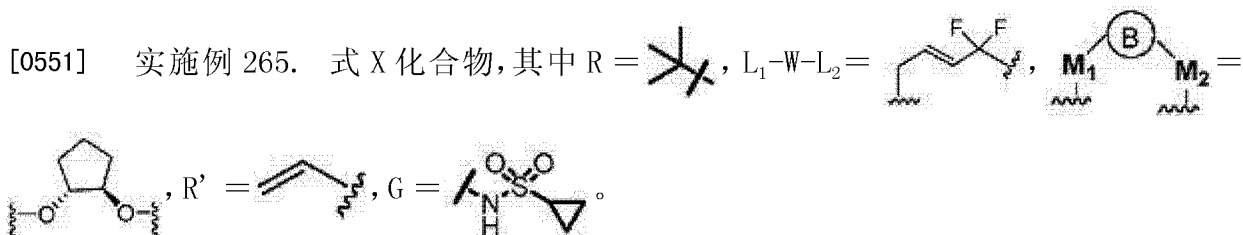
[0548] 按照实施例 4 的制备中所述的程序 (步骤 4a), 使酸 1-6b 转化成实施例 36 的化合物。MS-ESI  $m/z$  789.45 (M+H)<sup>+</sup>。

[0549] 实施例 40. 式 VIII 化合物, 其中  $R =$  ,  $L_1-W-L_2 =$  ,  $M_1(B)M_2 =$  。

$\frac{1}{2}O \text{---} \text{Cyclobutane} \text{---} \frac{1}{2}O$ ,  $R' =$  ,  $G =$  .

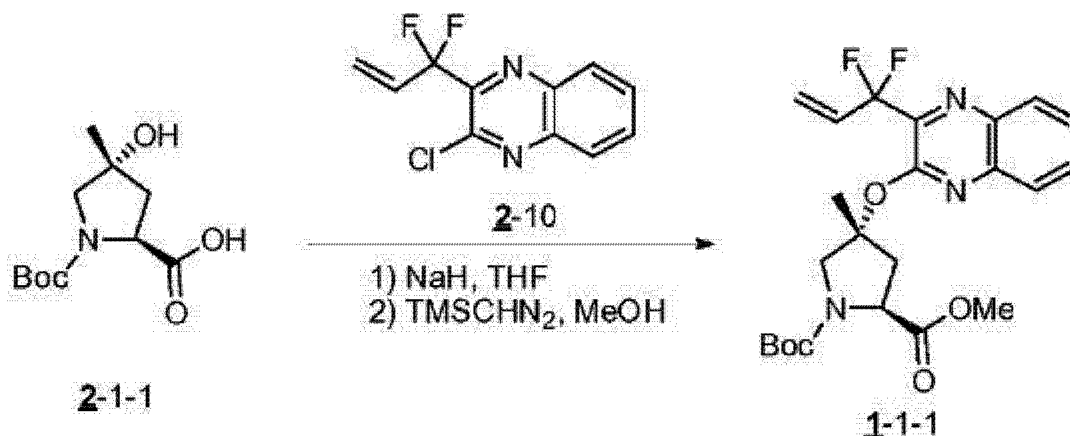
[0550] 按照实施例 8 的制备中所述的程序 (步骤 8a), 使酸 1-6b 转化成实施例 40 的化合

物。MS-ESI  $m/z$  803.47 (M+H)<sup>+</sup>。



[0552] 步骤 265a

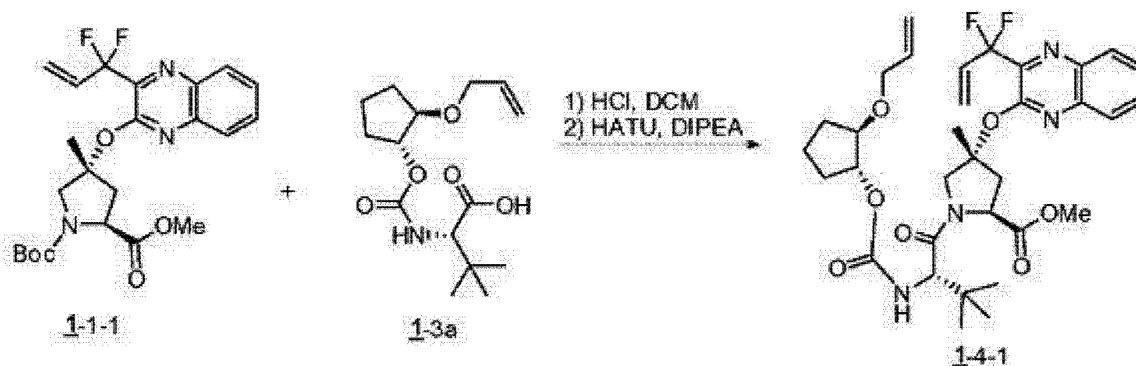
[0553]



[0554] 在 0℃ 下向 NaH (49 mg, 1.22 mmol, 于 60% 矿物油中) 的 THF 悬浮液中加入 2-1-1 (0.1 g, 0.489 mmol) 的 THF (1.5 ml) 溶液。在 0℃ 下搅拌 45 分钟后, 加入 2-氯-3-(1,1-二氟烯丙基) 喹啉 2-10 的 THF (1 ml) 溶液, 然后将反应混合物在 60℃ 下加热 3 小时。冷却至 0℃ 并在 0℃ 下用 2N HCl 淬灭。水层用 DCM (3X) 萃取, 合并有机层, 用水、盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。向残留物的 MeOH (5 ml) 溶液中加入 TMSCHN<sub>2</sub> (2 ml, 4 mmol, 2.0M 的己烷溶液), 将所述溶液在室温下搅拌 30 分钟。真空浓缩。通过快速色谱法用己烷至 40% 乙酸乙酯的己烷溶液对残留物进行纯化, 获得期望的产物 1-1-1 (82 mg, 43%)。MS (ESI)  $m/z$  = 464.21 [M+H]<sup>+</sup>。

[0555] 步骤 265b

[0556]

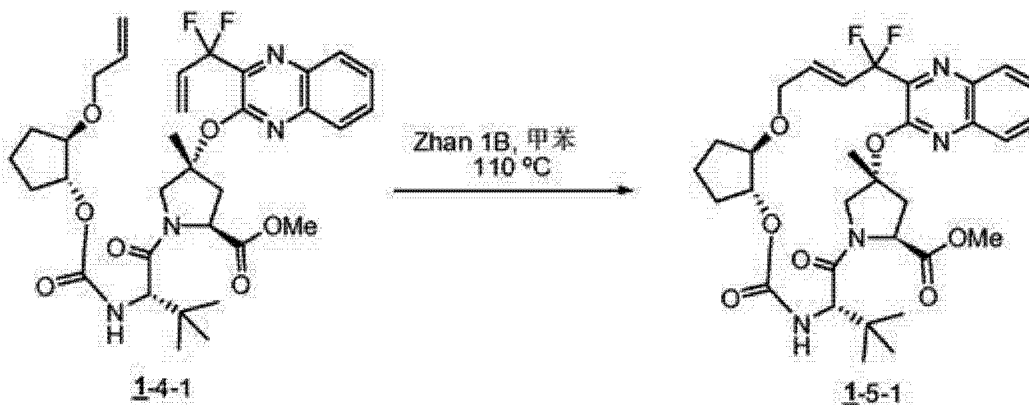


[0557] 向喹啉衍生物 1-1-1 (82 mg, 0.18 mmol) 的 DCM (3 ml) 溶液中加入 4N HCl (12 ml, 二噁烷溶液)。将所得溶液在 0℃ 下搅拌 2 小时, 然后真空除去溶剂。向残留物的 DCM (2 ml) 溶液中加入酸 1-3a (69 mg, 0.23 mmol)、HATU (133.8 mg, 0.352 mmol) 和 DIPEA

(122.6  $\mu$ L, 0.704 mmol)。将混合物稀释于 DCM 中并用 10% 柠檬酸、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩。通过快速色谱法用己烷至 40%EtOAc 的己烷溶液对残留物进行纯化,获得二烯 1-4-1 (129.5 mg, >99%)。MS-ESI  $m/z$  645.33 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>-</sup>。

[0558] 步骤 265c

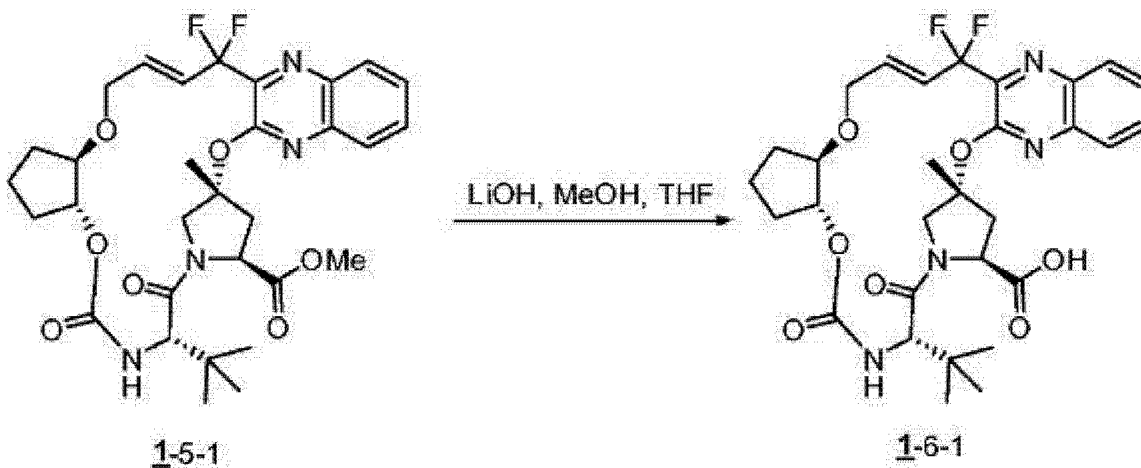
[0559]



[0560] 在氮气氛围中,在 110°C 下向二烯 1-4-1 (110 mg, 0.17 mmol) 的甲苯溶液中加入 Zhan 1B 催化剂 (17.9 mg, 0.026 mmol),并将所得溶液在 110°C 下搅拌 5 小时。将所述混合物真空浓缩,并通过快速色谱法用己烷至 40%EtOAc 的己烷溶液对残留物进行纯化,获得烯炔 1-5-1 (38 mg, 36%)。MS-ESI  $m/z$  617.32 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0561] 步骤 265d

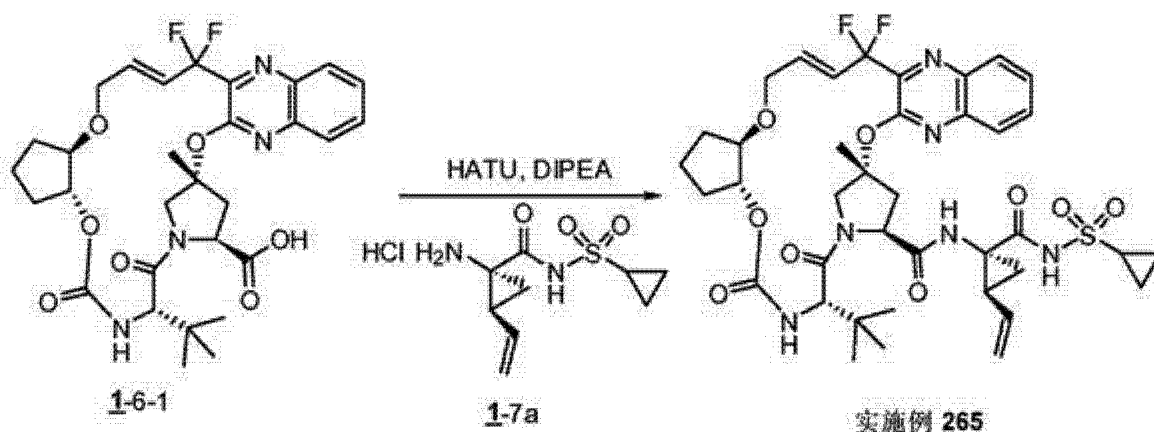
[0562]



[0563] 向酯 1-5-1 (38 mg, 0.062 mmol) 的 MeOH (3 mL) 和 THF (6 mL) 溶液中加入 LiOH 溶液 (3 mL, 1N)。将所得混合物在 0°C 至室温下搅拌 9 小时,然后在 0°C 用 1N HCl 淬灭。用 DCM (3X) 萃取混合物,合并有机层,用盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩,获得酸 1-6-1。该酸不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0564] 步骤 265e

[0565]

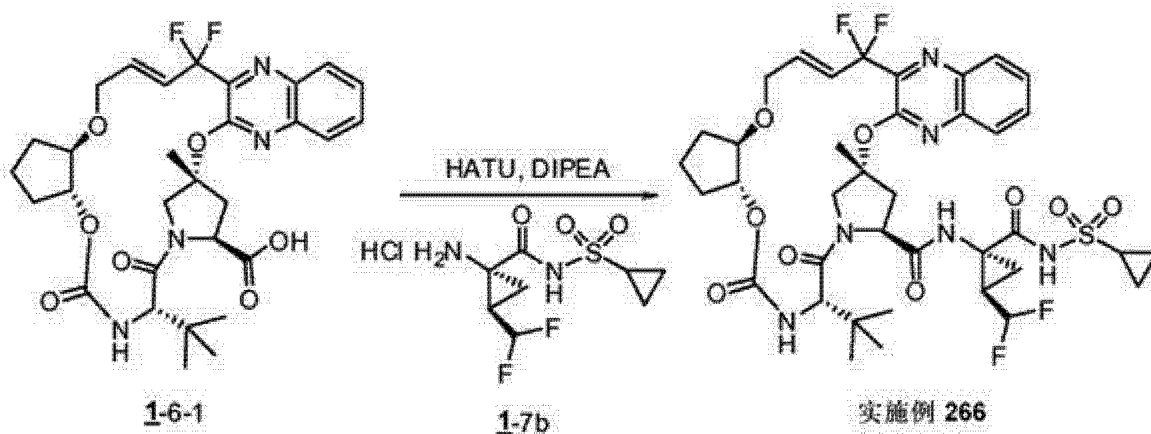


[0566] 将酸 1-6-1 (9.8 mg, 0.0166 mmol) 溶解于 DCM (1.0 ml) 中, 向此溶液中加入磺酰胺 1-7a (6.2 mg, 0.0216 mmol)、HATU (9.5 mg, 0.0216 mmol) 和 DIPEA (5.8  $\mu$ L, 0.0249 mmol)。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 DCM 稀释。将有机层用 10% 柠檬酸、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。残留物通过制备型 TLC 用 50% EtOAc 的己烷溶液进行纯化, 获得标题化合物 (2.0 mg, 20%)。MS-ESI  $m/z$  815.30 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0567] 实施例 266. 式 X 化合物, 其中  $\text{R} =$  ,  $\text{L}_1\text{-W-L}_2 =$  ,  $\text{M}_1\text{-B-M}_2 =$  。  
,  $\text{R}' =$  ,  $\text{G} =$  .

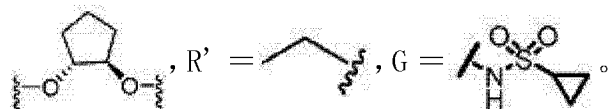
[0568] 步骤 266a

[0569]



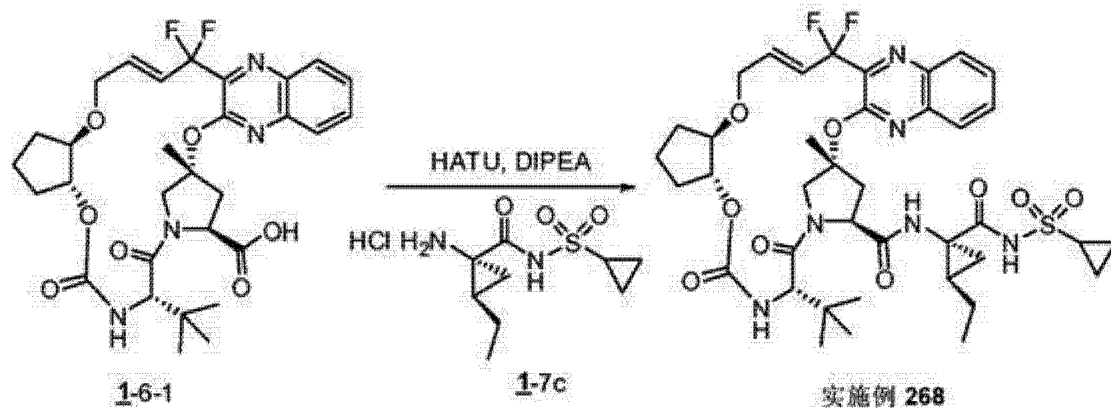
[0570] 将酸 1-6-1 (来自步骤 266d 的粗产物) 溶解于 DCM (1 ml) 中, 并向此溶液中加入磺酰胺 1-7b (10.2 mg, 0.035 mmol)、HATU (13.3 mg, 0.035 mmol) 和 DIPEA (12.2  $\mu$ L, 0.07 mmol)。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 DCM 稀释。将有机层用 10% 柠檬酸、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。残留物通过制备型 TLC 用 50% EtOAc 的己烷溶液进行纯化, 获得标题化合物 (3 mg, 30%)。MS-ESI  $m/z$  839.38 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0571] 实施例 268. 式 X 化合物, 其中  $\text{R} =$  ,  $\text{L}_1\text{-W-L}_2 =$  ,  $\text{M}_1\text{-B-M}_2 =$  .



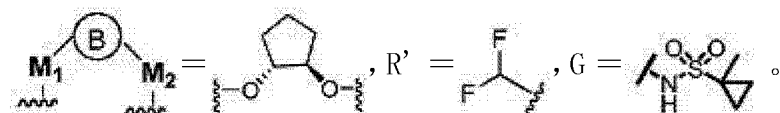
[0572] 步骤 268a

[0573]



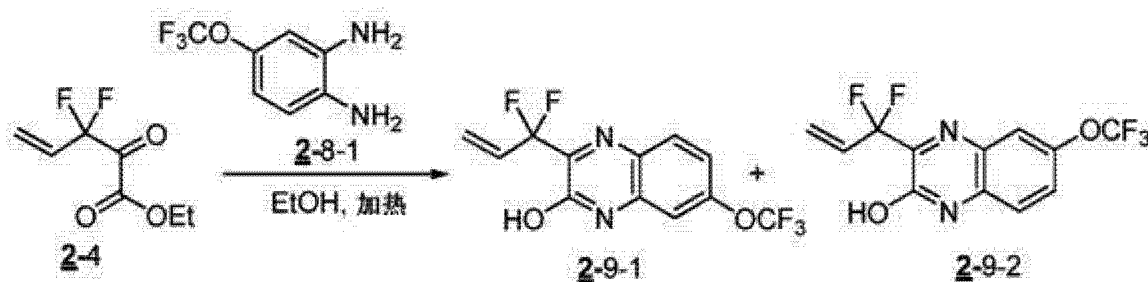
[0574] 将酸 1-6-1 溶解于 DCM (1 ml) 中, 并向此溶液中加入磺酰胺 1-7c (12.4 mg, 0.0463 mmol)、HATU (17.6 mg, 0.0462 mmol) 和 DIPEA (12.4  $\mu$ L, 0.0712 mmol)。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 DCM 稀释。将有机层用 10% 柠檬酸、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。残留物通过制备型 TLC 用 50% EtOAc 的己烷溶液进行纯化, 获得标题化合物 (2.6 mg, 25%)。MS-ESI  $m/z$  816.91 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0575] 实施例 273. 式 XI 化合物, 其中  $\text{R} =$  ,  $\text{O-A} =$



[0576] 步骤 273a

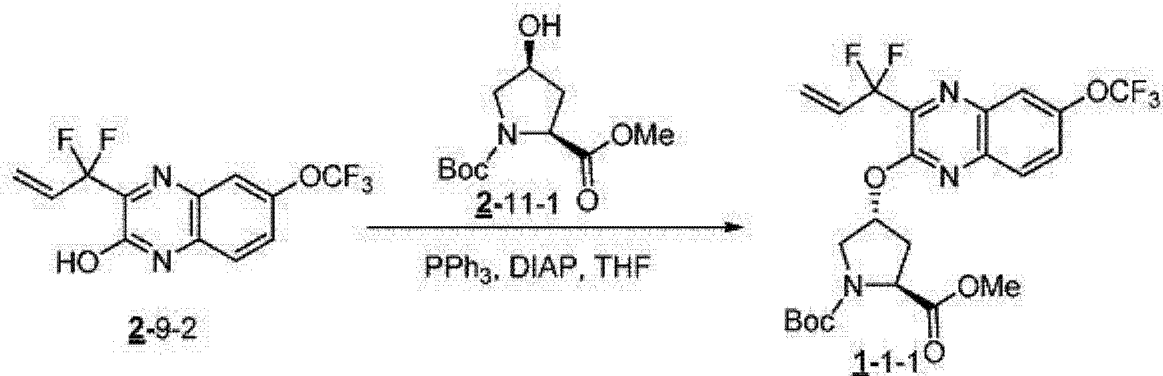
[0577]



[0578] 向 3,3-二氟-2-氧代戊-4-烯酸乙酯 2-4 (0.417 g, 2.34 mmol) 的 EtOH (12 ml) 溶液中加入 2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯胺 2-8-1 (0.54 g, 2.81 mmol)。将所得混合物加热至回流, 保持 14 小时, 然后冷却至室温, 将混合物用乙酸乙酯稀释, 用 1M HCl、水和盐水洗涤。除去溶剂, 并且粗产物通过 combiflash (12 g 硅胶, 0-50% EA 的己烷溶液) 纯化, 得到 2-9-1 (0.228 g, 0.745 mmol, 产率 31.8%) 和 2-9-2 (0.358 g, 1.169 mmol, 产率 49.9%)。

[0579] 步骤 273b

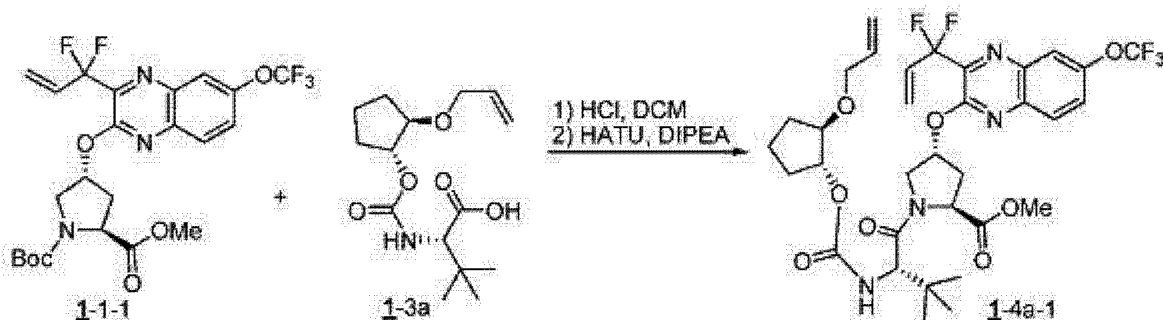
[0580]



[0581] 室温下向 **2-9-2** (0.228 g, 0.745 mmol)、(2S, 4S)-2-甲基-4-羟基吡咯烷-1, 2-二甲酸 1-叔丁基酯 (0.219 g, 0.894 mmol) 和三苯基膦 (0.293 g, 1.117 mmol) 的 THF (3.72 ml) 溶液中逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯 (0.217 ml, 1.117 mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。浓缩混合物。粗产物通过 combiflash (25 g 硅胶, 0-40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 **1-1-1** (0.320 g, 0.600 mmol, 产率 81%)。MS-ESI,  $m/z = 534.45$  ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

[0582] 步骤 273c

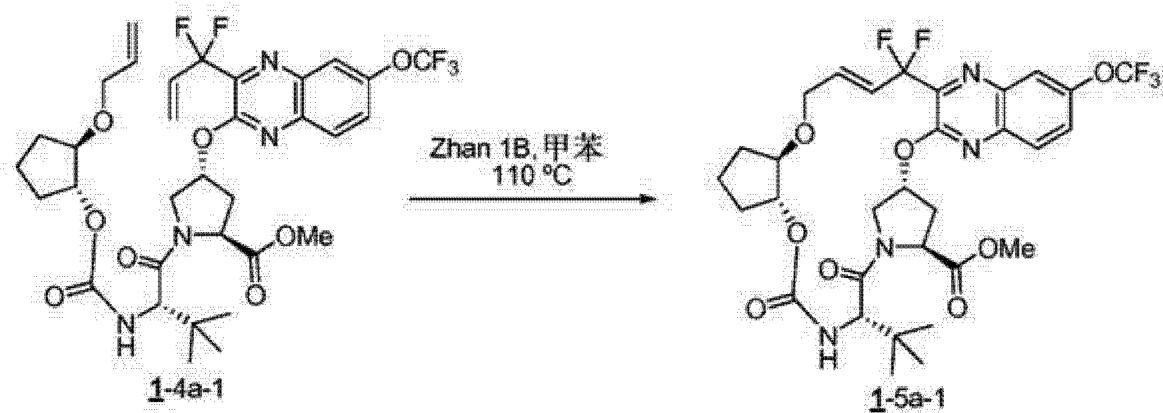
[0583]



[0584] 按照实施例 1 的制备中所述的程序 (步骤 1 g) 制备化合物 **1-4a-1**。MS-ESI  $m/z$  715.3 ( $\text{M}+1$ )<sup>-</sup>。

[0585] 步骤 273d

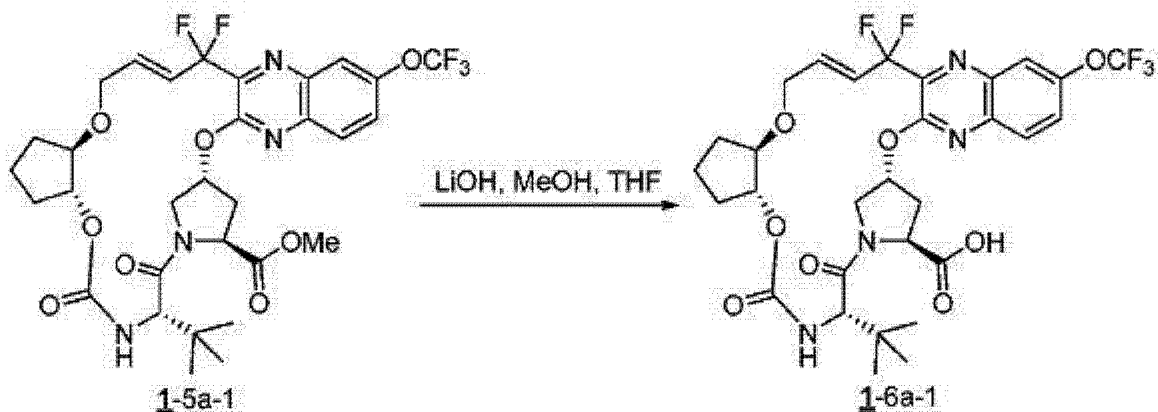
[0586]



[0587] 按照实施例 1 的制备中所述的程序 (步骤 1h) 制备化合物 **1-5a-1**。MS-ESI  $m/z$  687.4 ( $\text{M}+1$ )<sup>-</sup>。

[0588] 步骤 273e

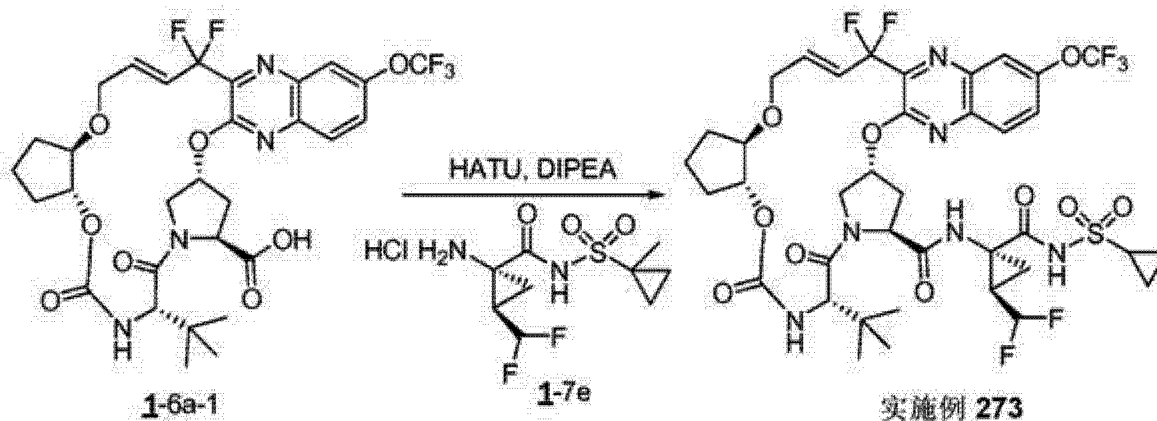
[0589]



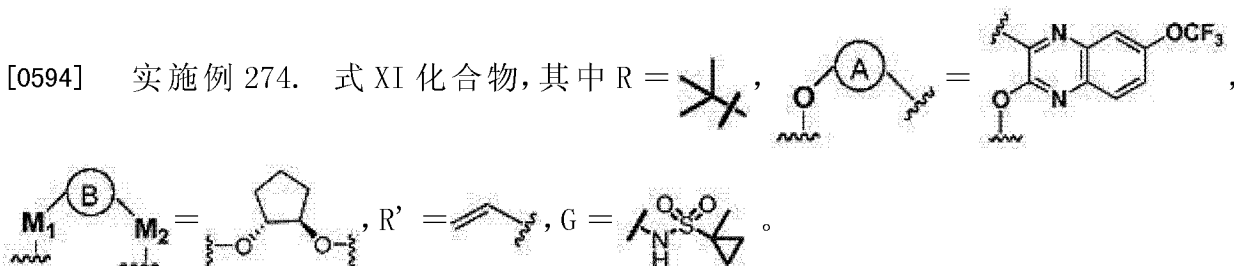
[0590] 按照实施例 1 的制备中所述的程序(步骤 1i) 制备化合物 **1-6a-1**。MS-ESI  $m/z$  673.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0591] 步骤 273f

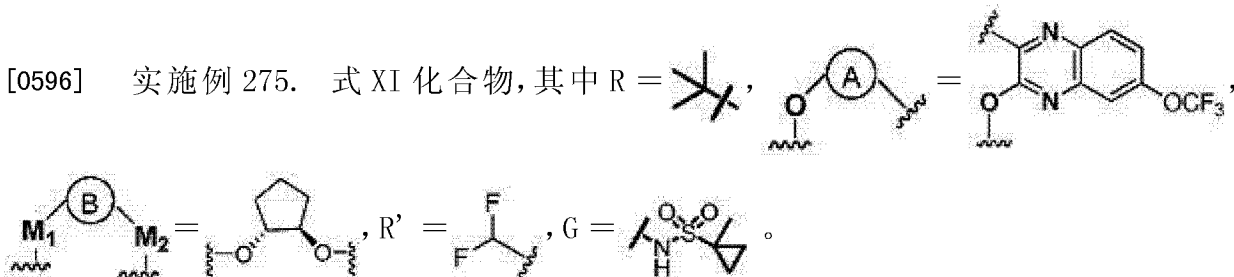
[0592]



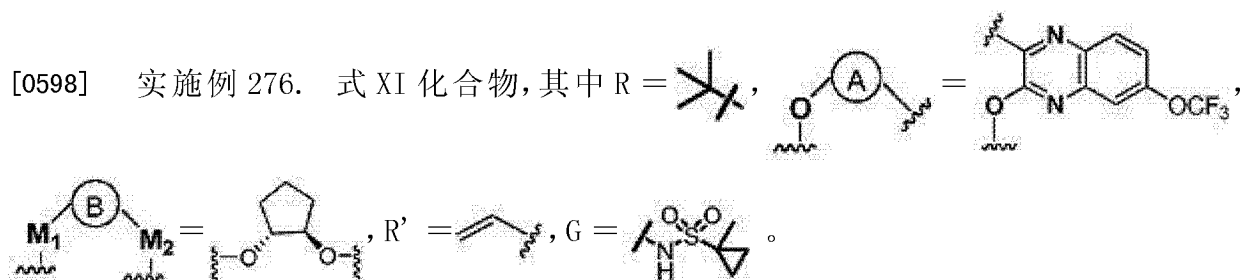
[0593] 按照实施例 1 的制备中所述的程序(步骤 1j) 制备实施例 273 的化合物。MS-ESI  $m/z$  923.4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。



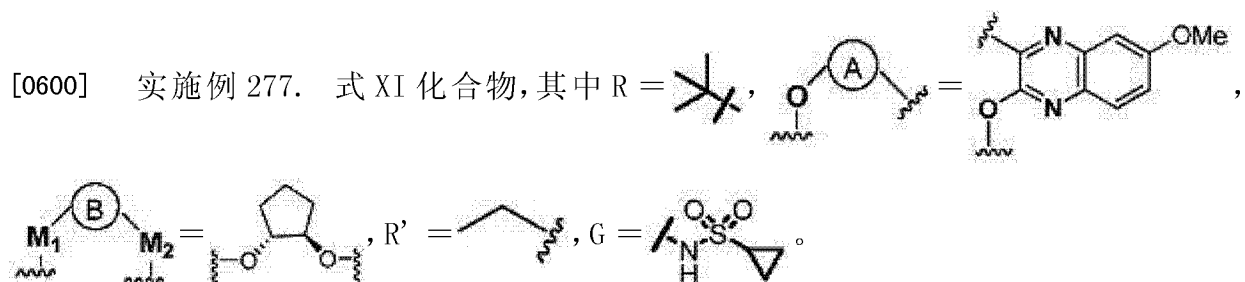
[0595] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 274 的化合物。MS-ESI  $m/z$  899.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。



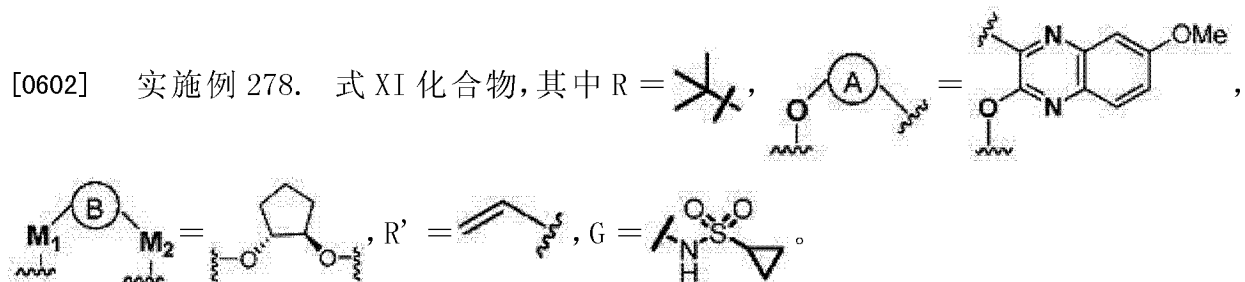
[0597] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 275 的化合物。MS-ESI  $m/z$  923.4 (M+H)<sup>+</sup>。



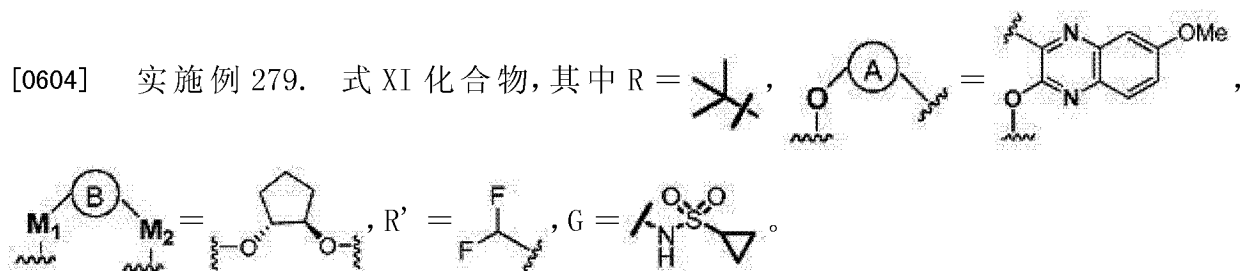
[0599] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 276 的化合物。MS-ESI  $m/z$  899.3 (M+H)<sup>+</sup>。



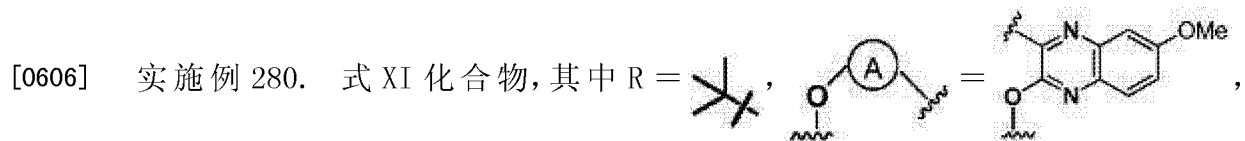
[0601] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 277 的化合物。MS-ESI  $m/z$  833.4 (M+H)<sup>+</sup>。



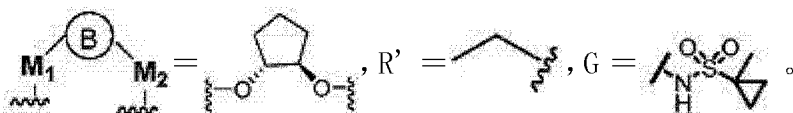
[0603] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 278 的化合物。MS-ESI  $m/z$  831.4 (M+H)<sup>+</sup>。



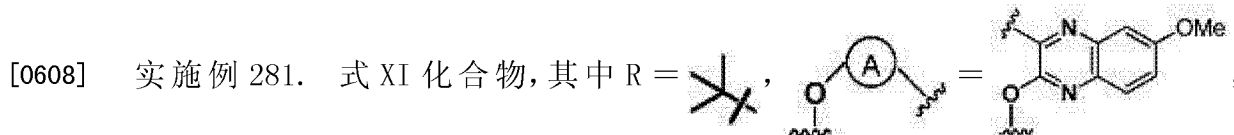
[0605] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 279 的化合物。MS-ESI  $m/z$  855.4 (M+H)<sup>+</sup>。


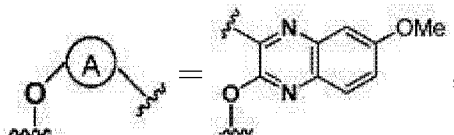


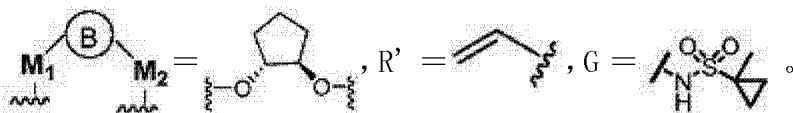




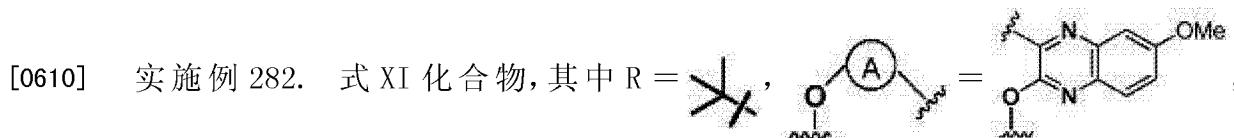
[0607] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 280 的化合物。MS-ESI  $m/z$  847.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。


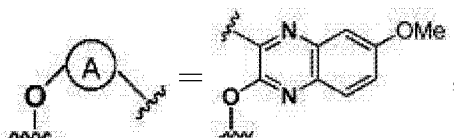


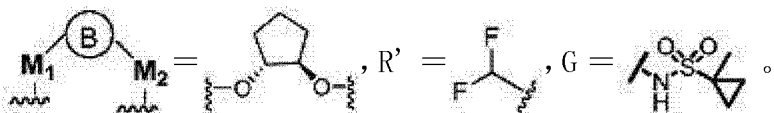
[0608] 实施例 281. 式 XI 化合物, 其中  $R =$  ,  $A =$  ,



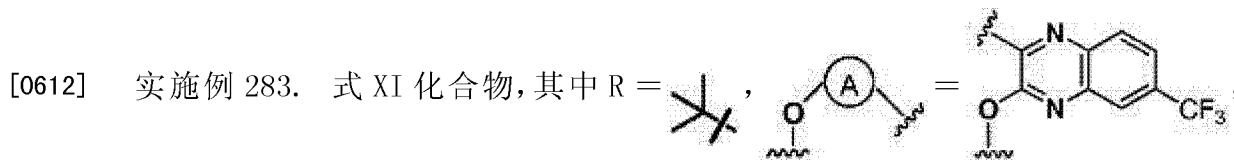
[0609] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 281 的化合物。MS-ESI  $m/z$  845.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。


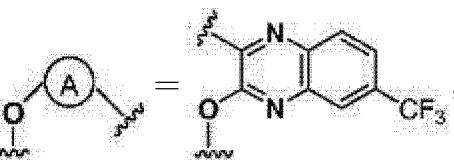


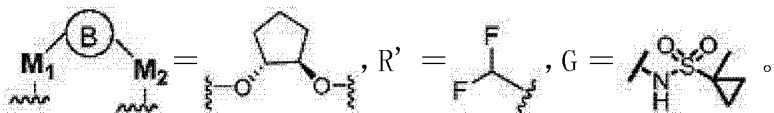
[0610] 实施例 282. 式 XI 化合物, 其中  $R =$  ,  $A =$  ,



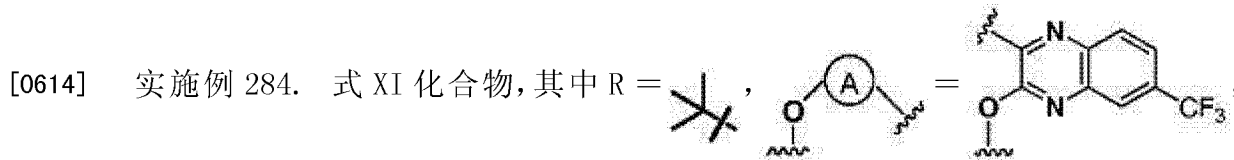
[0611] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 282 的化合物。MS-ESI  $m/z$  869.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。


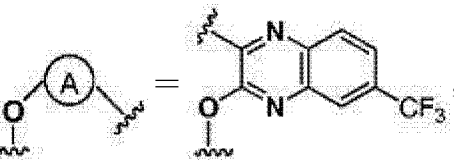


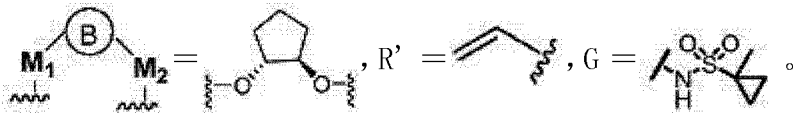
[0612] 实施例 283. 式 XI 化合物, 其中  $R =$  ,  $A =$  ,



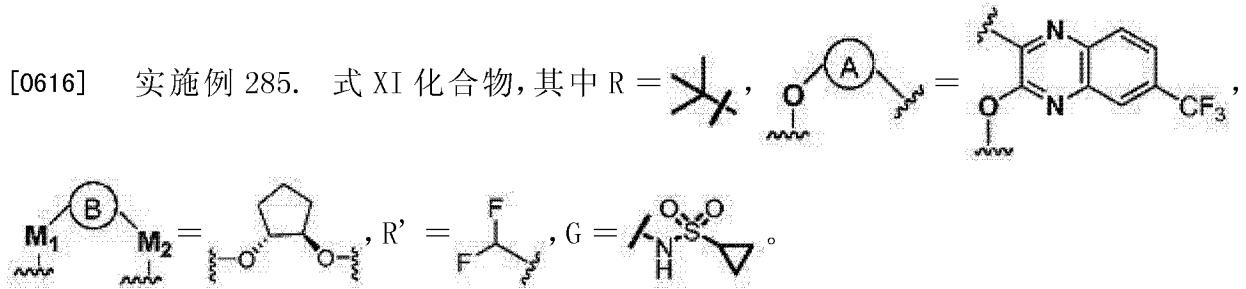
[0613] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 283 的化合物。MS-ESI  $m/z$  906.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。



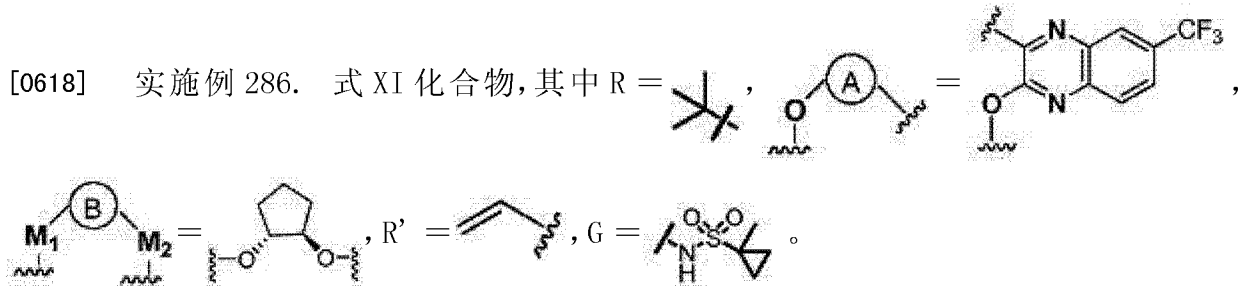
[0614] 实施例 284. 式 XI 化合物, 其中  $R =$  ,  $A =$  ,



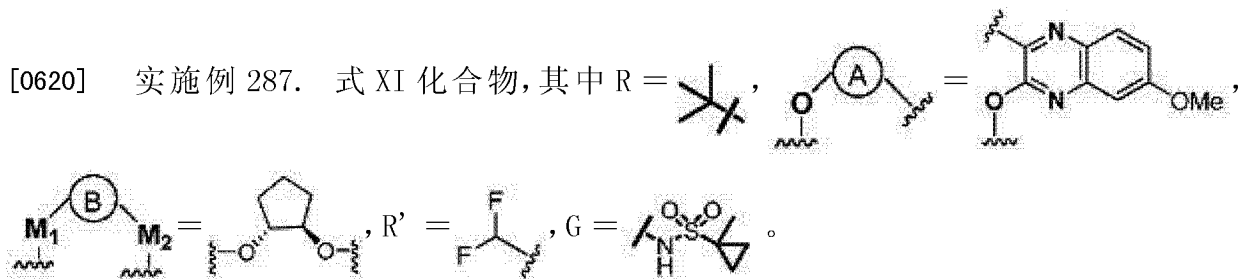
[0615] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 284 的化合物。MS-ESI  $m/z$  883.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。



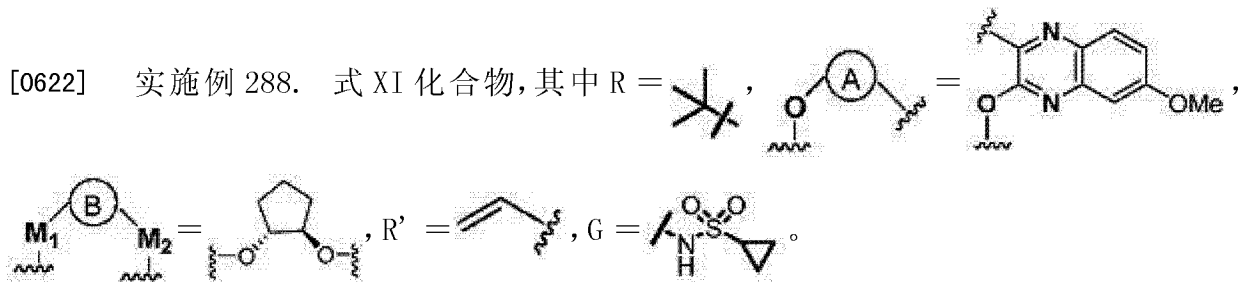
[0617] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 285 的化合物。MS-ESI  $m/z$  893.3 (M+H)<sup>+</sup>。



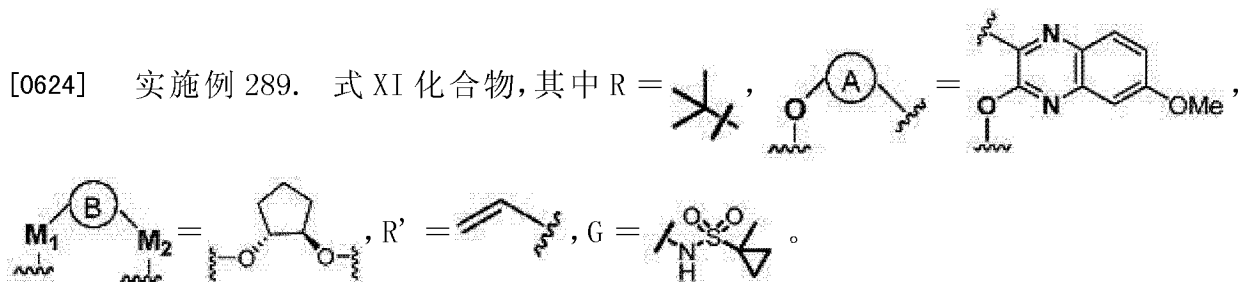
[0619] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 286 的化合物。MS-ESI  $m/z$  883.4 (M+H)<sup>+</sup>。



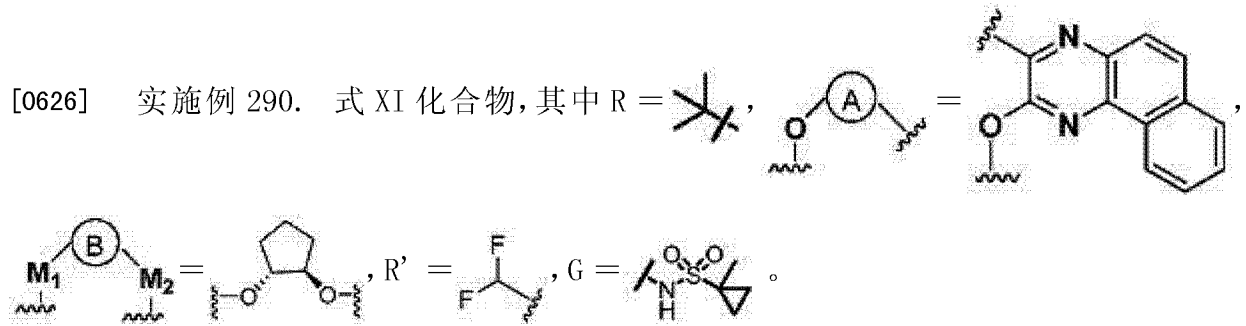
[0621] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 287 的化合物。MS-ESI  $m/z$  868.4 (M+H)<sup>+</sup>。



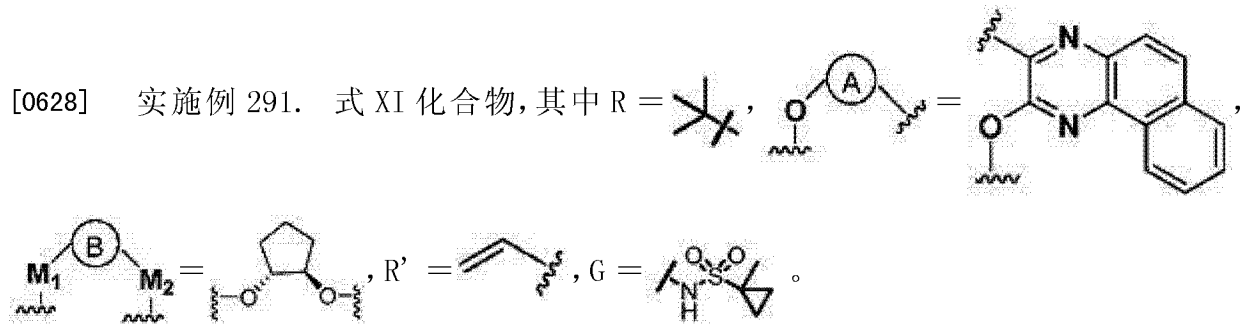
[0623] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 288 的化合物。MS-ESI  $m/z$  831.4 (M+H)<sup>+</sup>。



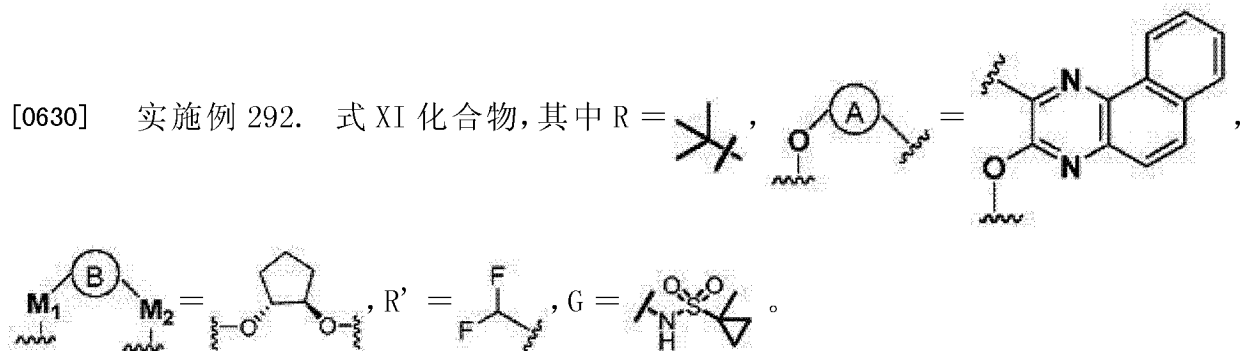
[0625] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 289 的化合物。MS-ESI  $m/z$  845.4 (M+H)<sup>+</sup>。



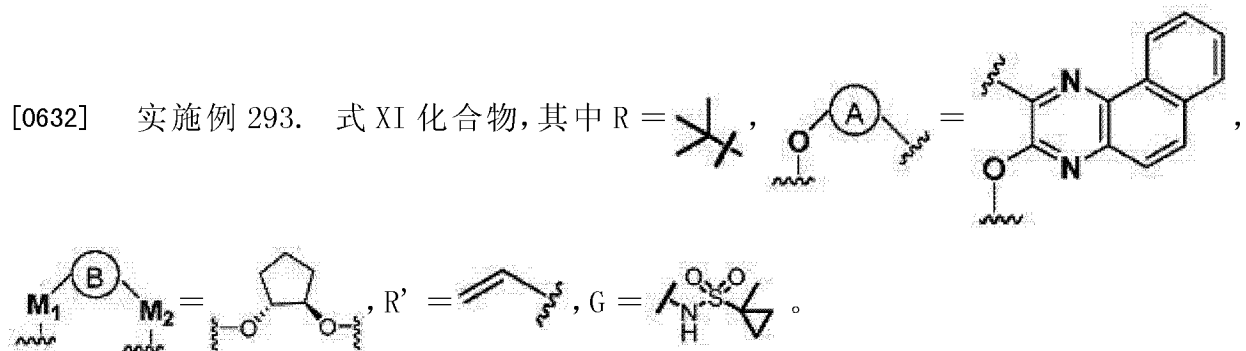
[0627] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 290 的化合物。MS-ESI  $m/z$  889.4 (M+H)<sup>+</sup>。



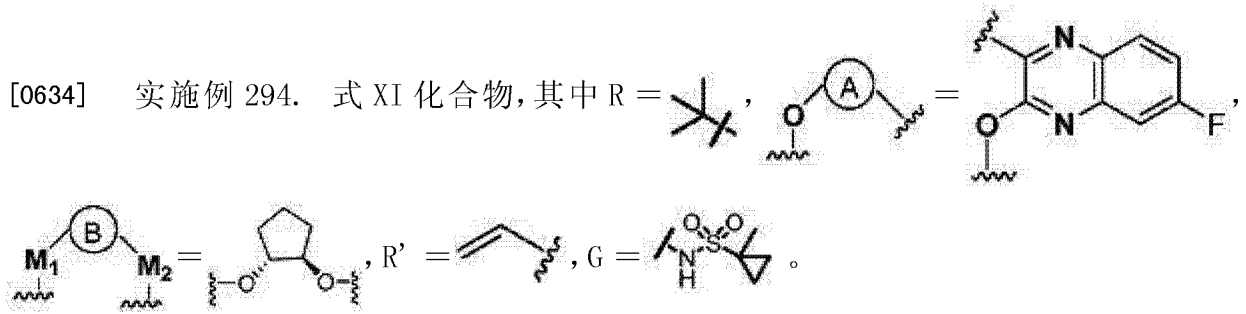
[0629] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 291 的化合物。MS-ESI  $m/z$  865.4 (M+H)<sup>+</sup>。



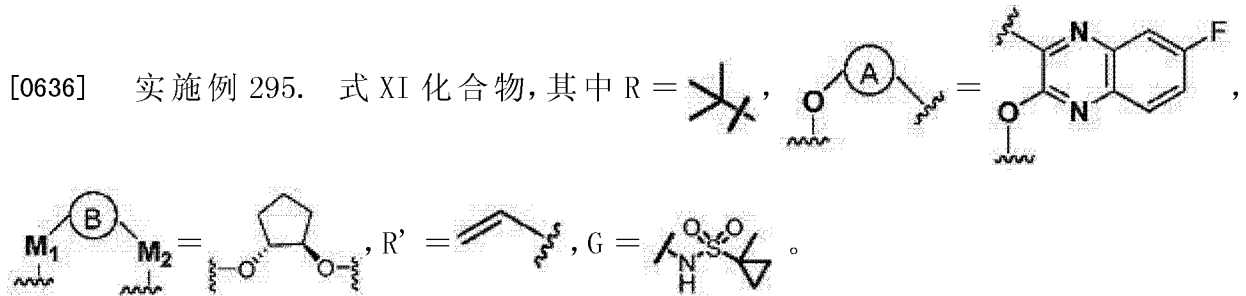
[0631] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 292 的化合物。MS-ESI  $m/z$  889.4 (M+H)<sup>+</sup>。



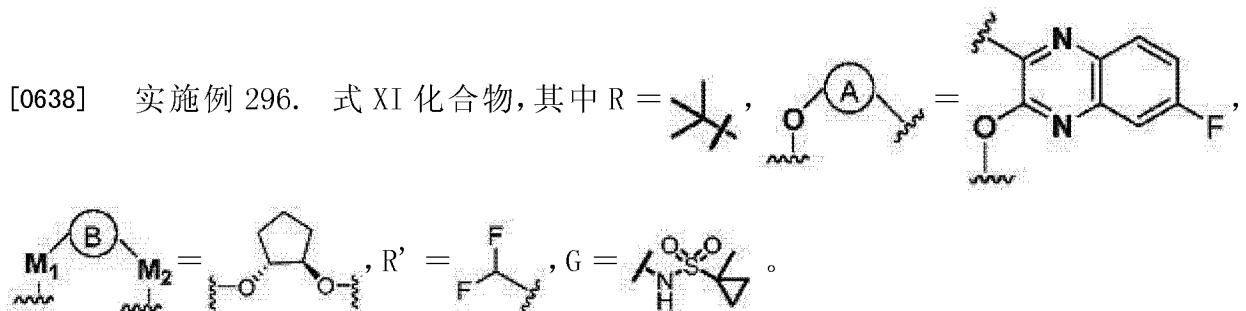
[0633] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 293 的化合物。MS-ESI  $m/z$  865.4 (M+H)<sup>+</sup>。



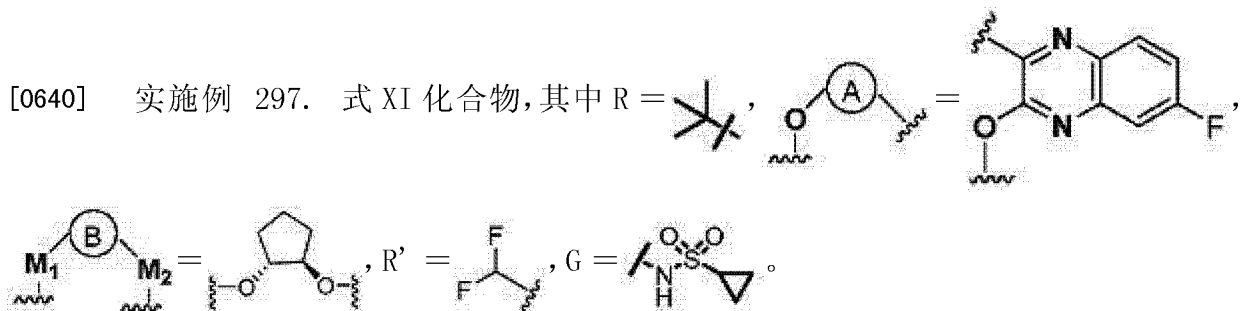
[0635] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 294 的化合物。MS-ESI  $m/z$  833.4 (M+H)<sup>+</sup>。



[0637] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 295 的化合物。MS-ESI  $m/z$  833.4 (M+H)<sup>+</sup>。



[0639] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 296 的化合物。MS-ESI  $m/z$  857.3 (M+H)<sup>+</sup>。



[0641] 按照实施例 273 的制备中所述的程序制备实施例 297 的化合物。MS-ESI  $m/z$  843.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0642] 本发明化合物显示出对 HCV NS3 蛋白酶的强效抑制特性。下列实施例描述其中可测试本发明化合物抗 HCV 作用的试验。

[0643] 实施例 301. 生物学试验

[0644] 每个化合物的抗 HCV 活性可通过测量在 5% FBS 存在下复制子中荧光素酶报告基

因的活性来测定。将使复制子稳定保持于细胞系中的荧光素酶报告基因和可选标记基因置于脊髓灰质炎病毒 IRES 而不是 HCV IRES 的翻译控制下,并且使用 HuH-7 细胞来支持复制子的复制。

[0645] 本发明化合物的抑制活性可利用本领域已知的多种分析方法来评价。例如,可使用稳定的亚基因组复制子细胞系在细胞培养物中实施化合物表征,包括衍生自基因型 1a-H77、1b-N 和 1b-Con1 的那些,从 University of Texas Medical Branch, Galveston, TX (1a-H77 和 1b-N) 或者 Apath, LLC, St. Louis, MO (1b-Con1) 获得。使用插入来自感染基因型 1a 或 1b 的人类分离物的 NS3 基因的基因型 1a 或 1b 复制子的嵌合复制子可用于测量对一组来自天然分离物的靶蛋白的抑制活性。使用插入来自感染基因型 3a、4 或 6 的人类分离物的 NS3 基因的基因型 1a 或 1b 复制子的嵌合复制子可用于测量对该基因型的代表的抑制活性。基因型 1a 复制子构建体含有源自 HCV 的 H77 株(1a-H77) 的 NS3-NS5B 编码区。该复制子也含有萤火虫荧光素酶报告基因和新霉素磷酸转移酶(Neo) 可选标记物。被 FMDV 2a 蛋白酶分开的两个编码区包括双顺反子型复制子构建体的第一顺反子和含有 NS3-NS5B 编码区加上适应性突变 E1202G、K1691R、K2040R 和 S2204I 的第二顺反子。除了 HCV 5' UTR、3' UTR 和 NS3-NS5B 编码区源自 1b-Con1 或 1b-N 株,并且对于 1b-Con1, 适应性突变是 K1609E、K1846T 和 Y3005C, 或者对于 1b-N 适应性突变是 A1098T、E1202G 和 S2204I 外, 1b-Con1 和 1b-N 复制子构建体与 1a-H77 复制子相同。另外, 1b-Con1 复制子构建体在 HCV IRES 与荧光素酶基因之间含有脊髓灰质炎病毒 IRES。可将复制子细胞系保持于含有 10% (V/V) 胎牛血清(FBS)、100 IU/ml 青霉素、100 mg/ml 链霉素(Invitrogen) 和 200 mg/ml G418 (Invitrogen) 的达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基(DMEM) 中。

[0646] 本发明化合物对 HCV 复制的抑制作用也可通过测量由瞬时表达于细胞中的不含有 Neo 可选标记物的亚基因组复制子编码的荧光素酶报告基因的活性来测定。由 1a-H77、1b-N 和 1b-Con-1 复制子编码的适应性突变与上文所列相同。用于该瞬时分析的 1b-Con-1 复制子含有 NS2-NS5B 编码区而非 NS3-5B 编码区。所述的复制子可编码如对于稳定的亚基因组复制子所述的靶 NS3 基因, 或者, 其可编码使得对药物具有不同程度敏感性的氨基酸变体。例如, 变体可包括基因型 1a NS3 基因中的 R155K、D168E 或 D168V; 基因型 1b NS3 基因中的 R155K 或 D168V; 基因型 3a NS3 基因中的 S138T、A166T 或 Q168R。例如, 可通过电穿孔用复制子转染细胞并以每孔 5000 个细胞的密度接种至 96 孔板中的 100  $\mu$ l 含有 5% FBS 的 DMEM 中。将化合物稀释于二甲亚砜(DMSO) 中以产生一系列八次半对数稀释的 200x 原液, 随后可将其于含有 5% FBS 的培养基中进一步稀释 100 倍, 加入至已经含有 100  $\mu$ l 含有 5% FBS 的 DMEM 的细胞培养板中。孵育 3 天或 4 天时间后, 可向每孔中加入 30  $\mu$ l 被动裂解缓冲液(Promega), 孵育 15 分钟, 同时摇动以裂解细胞。可向每孔中加入荧光素溶液(100  $\mu$ l, Promega), 并且可用光度计测量荧光素酶活性。可计算每个化合物浓度下 HCV RNA 复制的抑制百分比, 并且可利用拟合至 4- 参数逻辑斯谛方程的非线性回归曲线和 GraphPad Prism 4 软件来计算 EC<sub>50</sub> 值。

[0647] 当使用基因型 1a Huh-7 稳定复制子试验进行测试时, 实施例 1、4、5、6、8、275、276、283、284、287、288、289、290、291、294、295、296 和 297 的化合物显示小于 1 nM 的 EC<sub>50</sub> 值; 实施例 2、36、40、65、89、90、273、274、280、285、292、293、298 和 299 的化合物显示 1 至 10 nM 的 EC<sub>50</sub> 值; 并且实施例 34 的化合物显示 10 至 100 nM 的 EC<sub>50</sub> 值。

[0648] 当使用基因型 1b Con1 稳定复制子试验进行测试时, 实施例 275、276、283、290、294、295 和 296 的化合物显示小于 1 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 1、2、4、5、6、8、34、36、40、65、89、90、273、274、279、280、281、284、285、287、288、289、291、292、293、297、298 和 299 的化合物显示 1 至 10 nM 的  $EC_{50}$  值。

[0649] 当使用基因型 1a 野生型瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 5、6、275、276、283、284、287、288、289、291、294、295 和 297 的化合物显示小于 0.1 nM 的  $EC_{50}$  值; 实施例 1、2、4、8、277、280、281、282、285、286、292、293、296、298 和 299 的化合物显示 0.1 至 1 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 34、36 和 40 的化合物显示 1 至 10 nM 的  $EC_{50}$  值。

[0650] 当使用基因型 1a R155K 瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 2、5、6、8、275、276、281、283、284、287、288、289、291、294、295、296 和 297 的化合物显示小于 0.1 nM 的  $EC_{50}$  值; 实施例 1、4、277、280、282、285、286、292、293 和 299 的化合物显示 0.1 至 1 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 34、40、36 和 298 的化合物显示 1 至 10 nM 的  $EC_{50}$  值。

[0651] 当使用基因型 1a D168E 瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 1、2、4、5、6 和 8 的化合物显示小于 1 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 40、298 和 299 的化合物显示 1 至 100 nM 的  $EC_{50}$  值。

[0652] 当使用基因型 1a D168V 瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 2、5、6、276、281、287、288、289、291、292、295、296 和 297 的化合物显示小于 1 nM 的  $EC_{50}$  值; 实施例 1、8、275、280、282、283、284 和 293 的化合物显示 1 至 10 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 4、36、40、277、285、286、298 和 299 的化合物显示 10 nM 至 1  $\mu$ M 的  $EC_{50}$  值。

[0653] 当使用基因型 1b 野生型瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 1、2、4、5、6、8、275、276、281、282、283、284、285、286、287、288、289、291、292、293、294、295、296 和 297 的化合物显示小于 1 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 34、36、40、277、280、298 和 299 的化合物显示 1 至 10 nM 的  $EC_{50}$  值。

[0654] 当使用基因型 1b R155K 瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 1、2、4、5、6 和 8 的化合物显示小于 1 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 34、36、40、298 和 299 的化合物显示 1 至 10 nM 的  $EC_{50}$  值。

[0655] 当使用基因型 1b D168V 瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 1、5、6、275、276 和 282 的化合物显示小于 1 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 2、4、8、34、36、40、280、298 和 299 的化合物显示 1 至 100 nM 的  $EC_{50}$  值。

[0656] 当使用基因型 3a 野生型稳定复制子试验进行测试时, 实施例 1、2、5、6、275、276、280、287、288、289、290、291、294 和 296 的化合物显示小于 10 nM 的  $EC_{50}$  值; 实施例 281、282、283、284、292、293、295 和 297 的化合物显示 10 至 100 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 273、274、277、278 和 279 的化合物显示 100 nM 至 1  $\mu$ M 的  $EC_{50}$  值。

[0657] 当使用基因型 3a 野生型瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 2、5、6、275、276、280、283、289 和 291 的化合物显示小于 10 nM 的  $EC_{50}$  值; 实施例 1、4、8、281、282、284、285 和 293 的化合物显示 10 至 100 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 65、90、277 和 286 的化合物显示 100 nM 至 1  $\mu$ M 的  $EC_{50}$  值。

[0658] 当使用基因型 3a A166T 瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 2、5 和 6 的化合物显示小于 100 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 1、4 和 8 的化合物显示 100 至 500 nM 的  $EC_{50}$  值。

[0659] 当使用基因型 3a Q168R 瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 5、6、275、276、280、281、282、283、289、291 和 293 的化合物显示小于 100 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 1、2、4、8、90、277、284、285 和 286 的化合物显示 100 nM 至 1  $\mu$ M 的  $EC_{50}$  值。

[0660] 当使用基因型 3a S138T 瞬时复制子试验进行测试时, 实施例 5 和 6 的化合物显示小于 100 nM 的  $EC_{50}$  值; 并且实施例 1、2、4、8 和 65 的化合物显示 100 nM 至 1  $\mu$ M 的  $EC_{50}$  值。

[0661] 本发明的前述说明提供例示和说明, 但并不意欲穷举或将本发明限制于公开的精确内容。根据上文的教导可作出改进和改变, 或者从本发明的实践中获得改进和改变。因此, 应注意, 本发明的范围由权利要求书及其等价物来限定。

[0662] 尽管本发明已经参照其优选的实施方案具体记载和描述, 本领域技术人员应当理解, 可以在形式和细节上作出各种变化而不背离附加权利要求书所涵盖的本发明的范围。