

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/535

A61K 31/425 A61K 31/42

A61K 31/415

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99812282.3

[43]公开日 2001 年 12 月 5 日

[11]公开号 CN 1325309A

[22]申请日 1999.8.19 [21]申请号 99812282.3 [30]优先权 [32]1998.8.21 [33]US [31]60/097476 [32]1998.12.22 [33]US [31]60/113212 [32]1999.2.9 [33]US [31]60/119328 [32]1999.5.24 [33]US [31]60/135585 [32]1999.5.24 [33]US [31]60/135586 [86]国际申请 PCT/US99/18785 1999.8.19 [87]国际公布 WO00/10573 英 2000.3.2 [85]进入国家阶段日期 2001.4.17 [71]申请人 维洛药品公司 地址 美国宾夕法尼亚州 [72]发明人 T·R·拜利 D·C·杨	[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 代理人 罗才希 权利要求书 31 页 说明书 42 页 附图页数 0 页
--	---

[54]发明名称 用于治疗或预防病毒感染和相关疾病的
化合物、组合物和方法

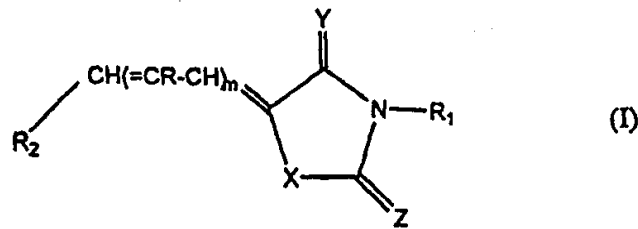
[57]摘要

提供了用于通过给予某些绕丹宁衍生物和其类似物
治疗和预防 黄病毒科病毒引起的感染和相关疾病的化
合物、组合物和方法,其中 三环和四环绕丹宁链烷酸和
绕丹宁苯甲酸特别有效。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 在患有由至少一种黄病毒科病毒引起的感染和与所述感染相关的疾病或易感所述感染和疾病的活宿主中治疗或预防所述感染和所述疾病的方法，所述方法包括给予所述活宿主治疗或预防有效量的具有下式的化合物或所述化合物的前体以及所述化合物的异构体和药学上可接受的盐：



其中 R 代表氢或烷基；而 m 为 0-4 的整数；

- 10 R_1 代表氢或选自 $-R_3COOH$ 基团的一个基团；其中 R_3 为未取代的或取代的、支链或直链、饱和或不饱和的 1-10 个碳原子的烃部分、未取代或取代的苯基(C_6H_5)或未取代或取代的苯基烷基；所述 R_3 的取代基是选自以下的至少一个取代基：支链或直链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的杂环基或未取代或取代的苯基(C_6H_5)，所述杂环基选自呋喃、噻吩、咪唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪；

X 代表选自 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R_a)-$ 的部分， R_a 为氢或 1-5 个碳原子的烷基；

- 20 R_2 代表选自未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯基、未取代或取代的苯基炔基、未取代或取代的联苯基烷基、未取代或取代的多环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基或式 $(R_{2a})_n(L)_pR_{2b}$ 的基团，其中 R_{2a} 和 R_{2b} 可以相同或不同，代表未取代或取代的杂环基或未取代或取代的苯基， R_{2a} 也代表未取代或取代的多环基，而 L 代表二价连接部分，选自一个价键、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-HC=CH-$ 、
- 25

$-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 NR_{2c} ， R_{2c} 为氢或烷基， n 和 p 各为0或1，而 q 为1-3的整数；

所述杂环基选自咪喃、噻吩、噁唑、噁二唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、异噻唑、噻二唑、

5 咪唑、吡咯、四唑和三嗪；

所述多环基选自苯并咪喃、异苯并咪喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、吲哚、2-异吲哚、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪、1,2,4-苯并三嗪、萘、蒽和苐；

10 所述杂环基取代基、所述多环基取代基和所述脂环基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有1-6个碳原子的脂族基团、卤、全卤代烷基、一烷基、二卤代烷基、烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、苯基烷氧基、羟基、羟基烷基、硫代、烷硫基、硝基、羧基、烷酯基；

15 所述苯基取代基、所述苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述苯基炔基取代基和所述联苯基烷基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有1-6个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、羟基烷基、全卤代烷基、一卤代烷基、二卤代烷基、烷氧基、苯基烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、氟基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷
20 基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰氨基；

Y代表O或S；

25 Z代表O、S或 $\text{N}(\text{R}_b)$ ， R_b 为氢或烷基；或 R_1 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分。

2. 权利要求1中要求保护的方法，其中将单位剂型的所述化合物或所述化合物的前体给予活宿主，所述单位剂型含有约 10^{-3} 至约120 mg 所述化合物/千克体重/天，所述单位剂量任选地包含药学上可接受

的载体介质。

3. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中所述化合物的前体以前体药物的形式给予。

4. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中所述化合物或所述化合物的前体与至少一种其它治疗剂一起或者同时或者顺序给予。

5. 权利要求 4 中要求保护的方法，其中所述其它治疗剂选自干扰素、利巴韦林、蛋白酶抑制剂、免疫球蛋白、免疫调节剂、保肝剂 (hepatoprotectants)、消炎药、抗生素、抗病毒剂和抗感染剂。

6. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中口服给予所述化合物或所述化合物的前体。

7. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中经直肠给予所述化合物或所述化合物的前体。

8. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中胃肠外给予所述化合物或所述化合物的前体。

9. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中脑池内给予所述化合物或所述化合物的前体。

10. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中阴道内给予所述化合物或所述化合物的前体。

11. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中腹膜内给予所述化合物或所述化合物的前体。

12. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中局部给予所述化合物或所述化合物的前体。

13. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中吸入给予所述化合物或所述化合物的前体。

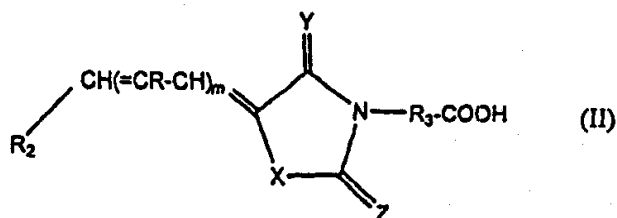
14. 权利要求 1 中要求保护的方法，其中所述黄病毒科病毒选自 hepacivirus 属病毒、温病毒属病毒、黄病毒属病毒和黄病毒科内未指定到特定属的病毒。

15. 权利要求 14 中要求保护的方法，其中将所述化合物或所述化

合物的前体以含有约 10^{-3} 至约 120 mg 所述化合物/千克体重/天的单位剂型给予活宿主。

16. 权利要求 14 中要求保护的方法, 其中所述化合物的前体以前体药物形式给予。

5 17. 权利要求 1 中要求保护的方法, 其中所述化合物具有下式:



其中 R 代表氢或烷基; 而 m 为 0-4 的整数;

R_3 为未取代或取代的、支链或直链、饱和或不饱和的在主链中具有 1-10 个碳原子的烃部分, 所述烃部分的取代基为至少一个选自以下的取代基: 支链或直链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的单杂环基或未取代或取代的苯基(C_6H_5), 所述单杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪;

15 X 代表选自 -S-、-O- 或 -N(R_a)- 的部分, R_a 为氢或烷基;

R_2 代表选自未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯基、未取代或取代的苯基炔基、未取代或取代的联苯基烷基、未取代或取代的多环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基或式 (R_{2a})_n(L)_p R_{2b} - 的基团, 其中 R_{2a} 和 R_{2b} 可以相同或不同, 代表未取代或取代的杂环基或未取代或取代的苯基, R_{2a} 也代表未取代或取代的多环基, 而 L 代表二价连接部分, 选自价键、 $-(CH_2)_q$ 、 $-HC=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 NR_{2c} , R_{2c} 为氢或烷基, n 和 p 各为 0 或 1, 而 q 为 1-3 的整数;

25 所述杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、

咪唑、吡咯、四唑和三嗪;

所述多环基选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、
苯并噁唑、吲哚、2-异吲哚、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二
5 嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯
并三嗪、1,2,4-苯并三嗪、萘、蒽和苈;

所述杂环基取代基、所述多环基取代基和所述脂环基取代基是至
少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个
碳原子的脂族基团、卤、全卤代烷基、一烷基、二卤代烷基、烷氧基、
酰基、酰氧基、酰氧基烷基、苯基烷氧基、羧基、羧基烷基、硫代、
10 烷基代硫、硝基、羧基、烷酯基;

所述苯基取代基、所述苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代
基、所述烷基炔基取代基和所述联苯基烷基取代基是至少一个选自以
下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族
基团、卤、硝基、羧基、羧基、羧基烷基、全卤代烷基、一卤代烷基、
15 二卤代烷基、烷氧基、苯基烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、氟
基、烷酯基、硫代、烷基代硫、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、
烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、
亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰氨基;

Y 代表 O 或 S;

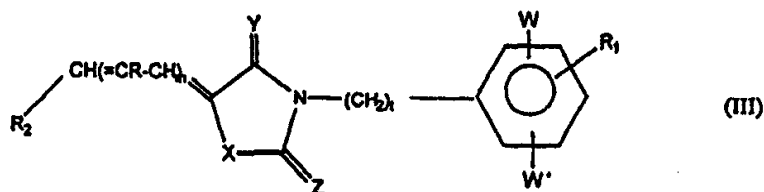
20 Z 代表 O、S 或 N(R_b), R_b 为氢或烷基;

或 R₃ 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分;

和所述化合物的异构体和药学上可接受的盐。

18. 权利要求 17 中要求保护的方法, 其中所述化合物选自 3-(5-
[(5-{苯并呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基-丙
25 酸; 3-(5-[(5-{苯并噻吩-2-基}-呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑
烷-3-基-丙酸; 3-(5-[(5-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-2-呋喃基)亚甲基]-4-氧
代-2-硫羧噻唑烷-3-基-丙酸; 3-(5-[(5-(5-氯噻吩-2-基)呋喃-2-基)亚甲
基-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸。

19. 权利要求 1 中要求保护的方法, 其中所述化合物具有下式:



其中 R 代表氢或烷基; 而 m 为 0-4 的整数;

R_1 代表氢或选自以下的一个取代基: -OH、-COOR₄、-CONR₅R₆、
5 -SO₂NR₇R₈, R₄, R₅, R₆, R₇ 和 R₈ 独立地选自氢或烷基, 或 R_1 代表选自
以下的单杂环基: 呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、哒嗪、1,3-oxathiolane、
四唑、噁二唑、噁唑、三唑、咪唑啉、咪唑、噻唑、噻二唑、吡咯、
哌啶、吗啉、三嗪和吡唑;

W 和 W' 可以相同或不同, 代表氢或选自以下的一个取代基: 直
10 链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、
羟基、全氟代烷基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、酰基、
酰氧基、酰氧基烷基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、
苯基磺酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、
基、酰胺基、烷酰氨基;

15 t 为 0-8 的整数;

X 代表选自 -S-、-O- 或 -N(R_a)- 的部分, R_a 为氢或烷基;

R_2 代表选自未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯
基、未取代或取代的苯基炔基、未取代或取代的联苯基烷基、未取代
或取代的多环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基或式
20 $(R_{2a})_n(L-)_pR_{2b}$ 的基团, 其中 R_{2a} 和 R_{2b} 可以相同或不同, 代表未取代或
取代的杂环基或未取代或取代的苯基, R_{2a} 也代表未取代或取代的多
环基, 而 L 代表二价连接部分, 选自价键、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-HC=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、
 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 NR_{2c} , R_{2c} 为氢或烷基, n
和 p 各为 0 或 1, 而 q 为 1-3 的整数;

25 所述杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、异噁唑、吡啶、嘧

啉、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、异噻唑、噻二唑、咪唑、吡咯、四唑和三嗪；

所述多环基选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、吡啶、2-异吡啶、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二
5 噻、1,3-苯并二噻、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三噻、1,2,4-苯并三噻、萘、蒽和苐；

所述杂环基取代基、所述多环基取代基和所述脂环基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个
10 碳原子的脂族基团、卤、全卤代烷基、一烷基、二卤代烷基、烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、苯基烷氧基、羧基、羧基烷基、硫代、烷基代硫、硝基、羧基、烷酯基；

所述苯基取代基、所述苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述苯基炔基取代基和所述联苯基烷基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族
15 基团、卤、硝基、羧基、羧基、羧基烷基、全卤代烷基、一卤代烷基、二卤代烷基、烷氧基、苯基烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰氨基；

20 Y 代表 O 或 S；

Z 代表 O、S 或 N(R_b)，R_b 为氢或烷基；

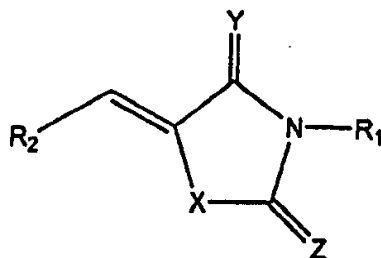
或 R₁ 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分；

和所述化合物的异构体和药学上可接受的盐。

20. 权利要求 19 中要求保护的方法，其中所述化合物选自 4-(5-
25 (5-[2-氯-5-三氟甲基苯基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸；4-(5-(5-[3,4-二氯苯基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸；4-(5-(5-[苯并噻吩-2-基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸；4-(5-(5-[苯并呋喃-2-基]呋喃-2-基-亚甲基)-

4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸; 4-(5-{5-[3-溴-6-甲氧基苯基]呋喃-2-基-亚甲基}-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸; 4-(5-(4-[5-氯噻吩-2-基]噻唑-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸; 4-(5-(5-[3,5-二氯甲基苯基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸。

21. 在需要所述治疗的患者中治疗由至少一种黄病毒科 hepatitis virus 属病毒引起的感染和与所述感染相关的疾病的方法, 所述方法包括给予所述患者治疗有效量的具有下式的化合物或所述化合物的前体以及所述化合物的异构体和药学上可接受的盐:



其中 R_1 代表氢或选自 $R_3\text{COOH}$ 基团的一个基团; 其中 R_3 为支链或直链的 1-10 个碳原子的脂族部分、未取代或取代的苯基(C_6H_5);

X 代表选自 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_a)-$ 的部分, R_a 为氢或 1-5 个碳原子的烷基;

R_2 代表选自未取代或取代的杂环基、未取代或取代的二环部分、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基($\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$)或未取代或取代的苯乙烯基($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}-$)的基团, 所述杂环基选自呋喃、噻吩、噁二唑、吡啶、吡唑、嘧啶、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、吡咯和三嗪; 所述二环部分选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、苯并吡咯、假吲哚、2-isobenzazole、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪和 1,2,4-苯并三嗪, 所述杂环基和二环部分的取代基是至少一个选自以下的取代基: 1-5 个碳原子的烷基、卤、烷氧基、羟基、硝基或未取代或取

代的苯基;

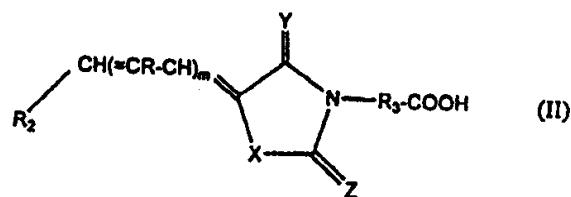
所述苯基取代基、所述联苯基取代基和所述苯乙烯基取代基是至少一个选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、1-5个碳原子的烷基、三氟甲基、烷氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基或酰胺基;

Y 代表 O 或 S;

Z 代表 O、S 或 N(R_b), R_b 为氢或 1-5 个碳原子的烷基;

或 R₁ 和 R_b 可以结合形成苯并咪唑部分。

22. 治疗或预防病毒感染的药用组合物, 所述组合物包含减弱病毒感染性有效量的抗病毒剂和药学上可接受的载体介质, 所述抗病毒剂包含下式的化合物:



其中 R 代表氢或烷基; 而 m 为 0-4 的整数;

R₃ 为未取代或取代的、支链或直链、饱和或不饱和的在主链中具有 1-10 个碳原子的烃部分, 所述烃部分的取代基为至少一个选自以下的取代基: 支链或直链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的杂环基或未取代或取代的苯基(C₆H₅), 所述杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪;

X 代表选自-S-、-O-或-N(R_a)-的部分, R_a 为氢或烷基;

R₂ 代表选自未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯基、未取代或取代的苯基炔基、未取代或取代的联苯基烷基、未取代或取代的多环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基或式 (R_{2a})_n(L)_pR_{2b}-的基团, 其中 R_{2a} 和 R_{2b} 可以相同或不同, 代表未取代或

取代的杂环基或未取代或取代的苯基, R_{2a} 也代表未取代或取代的多环基, 而 L 代表二价连接部分, 选自价键、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-HC=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 NR_{2c} , R_{2c} 为氢或烷基, n 和 p 各为 0 或 1, 而 q 为 1-3 的整数;

- 5 所述杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、异噻唑、噻二唑、咪唑、吡咯、四唑和三嗪;

- 所述多环基选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、
10 苯并噁唑、吲哚、2-异吲哚、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二
噻、1,3-苯并二噻、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯
并三噻、1,2,4-苯并三噻、萘、蒽和茚;

- 所述杂环基取代基、所述多环基取代基和所述脂环基取代基是至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个
15 碳原子的脂族基团、卤、全卤代烷基、一烷基、二卤代烷基、烷氧基、
酰基、酰氧基、酰氧基烷基、苯基烷氧基、羟基、羟基烷基、硫代、
烷硫基、硝基、羧基、烷酯基;

- 所述苯基取代基、所述苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述烷基炔基取代基和所述联苯基烷基取代基是至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族
20 基团、卤、硝基、羧基、羟基、羟基烷基、全卤代烷基、一卤代烷基、
二卤代烷基、烷氧基、苯基烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、氟
基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷
基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、
亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰氨基;

- 25 Y 代表 O 或 S;

Z 代表 O、S 或 $N(R_b)$, R_b 为氢或烷基;

或 R_3 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分;

和所述化合物的异构体和药学上可接受的盐。

23. 权利要求 22 中要求保护的组合物, 其中所述 R_2 基团为式 $(R_{2a})_n(L^-)_pR_{2b}$, p 为 0, 而 m 为 0。

24. 包含式 II 化合物的权利要求 22 中要求保护的组合物, 其中 R_3 为 1-5 个碳原子的直链亚烷基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, 而 R_2 为未取代或取代的选自呋喃、噻吩、噁唑的单杂环基或未取代或取代的选自双噻吩基或 1H-吡咯基噻吩基的二杂环基, 所述杂环基取代基是至少一个选自卤、三氟甲基或未取代或取代的苯基的取代基, 而所述苯基取代基是至少一个选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基。

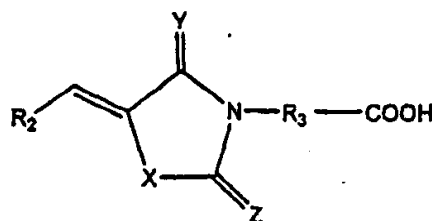
25. 包含式 II 化合物的权利要求 22 中要求保护的组合物, 其中 R_3 为 1-5 个碳原子的直链亚烷基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, 而 R_2 为未取代或取代的苯基, 所述苯基取代基是至少一个选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基。

26. 包含式 II 化合物的权利要求 22 中要求保护的组合物, 其中 R_3 为 1-5 个碳原子的直链亚烷基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, 而 R_2 为未取代或取代的选自 9-菲基或 2-萘基的多环基, 所述多环基取代基是至少一种选自以下的取代基: 甲基、乙基、卤、烷氧基、羟基、硫代、硝基或未取代或取代的苯基, 所述苯基取代基为至少一个选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基。

27. 包含式 II 化合物的权利要求 22 中要求保护的组合物, 选自 3-(5-[(5-{苯并呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基-丙酸; 3-(5-[(5-{苯并噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基-丙酸; 3-(5-[(5-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-2-呋喃基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基-丙酸; 3-(5-[(5-(5-氯噻吩-2-基)呋喃-2-基)-亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)-丙酸。

28. 权利要求 22 中要求保护的组合物, 还包括至少一种选自以下的治疗剂: 干扰素、利巴韦林、蛋白酶抑制剂、免疫球蛋白、免疫调节剂、保肝剂、消炎药、抗生素、抗病毒剂和抗感染剂。

29. 治疗或预防病毒感染的药用组合物, 所述组合物包含减弱病毒感染性有效量的抗病毒剂和药学上可接受的载体介质, 所述抗病毒剂包含下式的化合物或所述化合物的异构体和药学上可接受的盐:



- 其中 R_3 为未取代或取代的、支链或直链、饱和或不饱和的主链中具有 1-10 个碳原子的脂族部分, 所述脂族部分取代基选自至少一个取代基: 支链或直链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的单杂环基或未取代或取代的苯基(C_6H_5), 所述杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪;

- X 代表选自 -S-、-O- 或 -N(R_a)- 的部分, R_a 为氢或烷基;

- R_2 代表选自未取代或取代的单或二杂环基、未取代或取代的多环部分、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基($C_6H_5-C_6H_4-$)、未取代或取代的苯醚基($C_6H_5-O-C_6H_4-$)或未取代或取代的苯乙烯基($C_6H_5CH=CH-$)的基团, 所述单杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三

唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三
 嗪；所述二杂环基包含两个杂环基，所述两个杂环基选自所述单杂环
 基成员并且可以相同或不同，所述多环部分选自苯并呋喃、异苯并呋
 喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、苯并吡咯、假吲哚、2-
 5 isobenzazole、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二
 嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪和1,2,4-
 苯并三嗪、萘、蒽和茚；

所述单或二杂环基取代基、所述脂族基团取代基和所述多环部分
 取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的
 10 具有1-6个碳原子的脂族基团、卤、三氟甲基、烷氧基、羟基、硫代、
 硝基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的苯基链烯基或未取代或
 取代的苯基炔基；

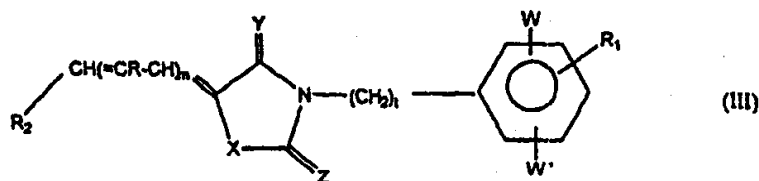
所述苯基取代基、所述联苯基取代基、所述苯醚基取代基、所述
 苯基链烯基取代基、所述苯基炔基取代基和所述苯乙烯基取代基是至
 15 少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有1-6个
 碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、
 烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫
 酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰
 胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或4-吗啉基；

20 Y代表O或S；

Z代表O、S或N(R_b)，R_b为氢或烷基；

或R₁和R_b可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分。

30. 治疗或预防病毒感染的药用组合物，所述组合物包含减弱病
 毒感染性有效量的抗病毒剂和药学上可接受的载体介质，所述抗病毒
 25 剂包含下式的化合物或所述化合物的异构体和药学上可接受的盐：



其中 R 代表氢或烷基；而 m 为 0-4 的整数；

R₁ 代表氢或选自以下的一个取代基：-OH、-COOR₄、-CONR₅R₆、
 -SO₂NR₇R₈，R₄、R₅、R₆、R₇和R₈独立地选自氢或烷基，或 R₁代
 表选自以下的单杂环基：呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、哒嗪、1,3-
 5 oxathiolane、四唑、噁二唑、噁唑、异噁唑、三唑、咪唑啉、咪唑、
 噻唑、噻二唑、吡咯、哌啶、吗啉、三嗪和吡唑；

W 和 W'可以相同或不同，代表氢或选自以下的一个取代基：直
 链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、
 10 羟基、全氟代烷基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、酰基、
 酰氧基、酰氧基烷基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、
 烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、
 烷酰氨基；

t 为 0-8 的整数；

15 X 代表选自-S-、-O-或-N(R_a)-的部分，R_a为氢或烷基；

R₂代表选自未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯
 基、未取代或取代的苯基炔基、未取代或取代的联苯基烷基、未取代
 或取代的多环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基或式
 (R_{2a}-)_n(L-)_pR_{2b}-的基团，其中 R_{2a}和 R_{2b}可以相同或不同，代表未取代或
 20 取代的杂环基或未取代或取代的苯基，R_{2a}也代表未取代或取代的多
 环基，而 L 代表二价连接部分，选自价键、-(CH₂)_q-、-HC=CH-、-C≡C-、
 -C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、NR_{2c}，R_{2c}为氢或烷基，n
 和 p 各为 0 或 1，而 q 为 1-3 的整数；

所述杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、异噁唑、吡啶、嘧
 25 啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、异噻唑、噻二唑、

咪唑、吡咯、四唑和三嗪;

所述多环基选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、
 苯并噁唑、吲哚、2-异吲哚、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二
 5 噻、1,3-苯并二噻、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯
 并三噻、1,2,4-苯并三噻、萘、蒽和茚;

所述杂环基取代基、所述多环基取代基和所述脂环基取代基是至
 少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个
 碳原子的脂族基团、卤、全卤代烷基、一烷基、二卤代烷基、烷氧基、
 酰基、酰氧基、酰氧基烷基、苯基烷氧基、羧基、羧基烷基、硫代、
 10 烷硫基、硝基、羧基、烷酯基;

所述苯基取代基、所述苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代
 基、所述烷基炔基取代基和所述联苯基烷基取代基是至少一个选自以
 下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族
 基团、卤、硝基、羧基、羧基、羧基烷基、全卤代烷基、一卤代烷基、
 15 二卤代烷基、烷氧基、苯基烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、氟
 基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷
 基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、
 亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰氨基;

Y 代表 O 或 S;

20 Z 代表 O、S 或 N(R_b), R_b 为氢或烷基;

或 R₁ 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分。

31. 权利要求 30 中要求保护的组合物, 其中所述 R₂ 基团为式
 (R_{2a})_n(L-)_pR_{2b}-, p 为 0, 而 m 为 0.

32. 包含式 III 化合物的权利要求 30 中要求保护的组合物, 其中
 25 R₁ 为羧基, W 和 W' 代表氢、卤、羧基、烷基或三氟甲基取代基, Y
 为氧, X 和 Z 为硫, R₂ 代表未取代或取代的呋喃基或未取代或取代
 的噻吩基, 所述呋喃取代基和所述噻吩取代基为至少一个选自以下的
 取代基: 烷基、一卤代苯基、二卤代苯基、一卤代羧基苯基、羧基苯

基、三氟甲基苯基、一卤代三氟甲基苯基、苯基乙炔基、一烷基苯基、二烷基苯基、呋喃基和噻吩基， $m=0$ ，而 $t=0$ 。

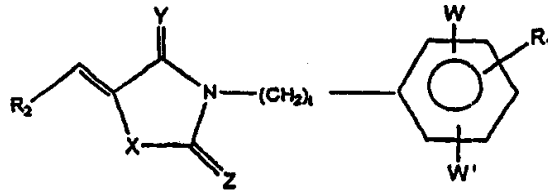
33. 包含式 III 化合物的权利要求 30 中要求保护的组合物，其中 R_1 为羧基，W 和 W' 代表氢、卤、羟基或三氟甲基取代基，Y 为氧，
 5 X 和 Z 为硫， R_2 代表未取代或取代的苯基，所述苯基取代基为至少一个选自以下的取代基：卤、烷氧基、羧基、未取代或取代的 2-苯基乙烯基、未取代或取代的呋喃基或未取代或取代的噻吩基，所述 2-苯基乙烯基取代基、所述呋喃取代基或所述噻吩取代基为至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族
 10 基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨磺酰、酰胺或烷酰基氨基， $m=0$ ，而 $t=0$ 。

34. 包含式 III 化合物的权利要求 30 中要求保护的组合物，所述
 15 式 III 化合物选自 4-(5-(5-[2-氯-5-三氟甲基苯基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸；4-(5-(5-[3,4-二氯苯基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸；4-(5-(5-[苯并噻吩-2-基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸；4-(5-(5-[苯并呋喃-2-基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸；4-(5-(5-[3-
 20 溴-6-甲氧基苯基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸；4-(5-(5-[5-氯噻吩-2-基]噻唑-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸；4-(5-(5-[3,5-二三氟甲基苯基]呋喃-2-基-亚甲基)-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸。

35. 权利要求 30 中要求保护的组合物，还包括至少一种选自以下的
 25 的治疗剂：干扰素、利巴韦林、蛋白酶抑制剂、免疫球蛋白、免疫调节剂、保肝剂、消炎药、抗生素、抗病毒剂和抗感染剂。

36. 治疗或预防病毒感染的药用组合物，所述组合物包含减弱病毒感染性有效量的抗病毒剂和药学上可接受的载体介质，所述抗病毒

剂包含下式的化合物或所述化合物的异构体和药学上可接受的盐:



其中 R_1 代表氢或选自以下的一个取代基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOR}_3$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地选自氢、烷基, 或 R_1 代表选自以下的杂环: 四唑、噁二唑、噁唑、三唑、咪唑啉、咪唑、噻唑、噻二唑、吡咯、哌啶、吗啉和吡唑;

W 和 W' 可以相同或不同, 代表氢或选自以下的一个取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羟基、全氟代烷基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨磺酰、酰胺和烷酰氨基;

t 为 0-8 的整数;

X 代表选自 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_a)-$ 的部分, R_a 为氢或烷基;

R_2 代表选自未取代或取代的单或二杂环基、未取代或取代的多环部分、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基($\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$)、未取代或取代的苯醚基($\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$)、未取代或取代的苯乙烯基($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}-$)和未取代或取代的苯乙烯基苯基的基团, 所述单杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪; 所述二杂环基包含两个杂环基, 所述两个杂环基选自所述单杂环基并且可以相同或不同, 所述多环部分选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、苯并吡咯、假吲哚、2-isobenzazole、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪、1,2,4-苯并三嗪、萘、蒽和茚;

所述单杂环基取代基、所述二杂环基取代基、所述脂环基取代基和所述多环环部分取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、三氟甲基、烷氧基、羟基、硫代、硝基、羧基、烷酯基、未取代或取代的苯基、
5 未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯基或未取代或取代的苯基炔基；

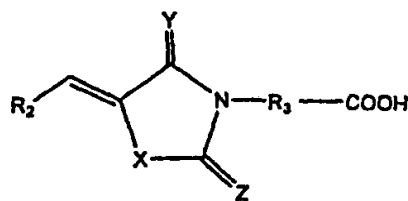
所述苯基取代基、所述联苯基取代基、所述苯醚基取代基、所苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述苯基炔基取代基、所述苯乙烯基取代基和所述苯乙烯基苯基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、
10 卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基；

15 Y 代表 O 或 S；

Z 代表 O、S 或 N(R_b), R_b 为氢或烷基；

或 R₁ 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分。

37. 具有下式的化合物或所述化合物的异构体和药学上可接受的盐：



20

其中 R₃ 代表未取代或取代的、支链或直链、饱和或不饱和的主链中具有 1-10 个碳原子的烃部分，所述烃部分取代基是至少一个选自以下的取代基：支链或直链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的单杂环基或未取代或取代的苯基(C₆H₅)，所述
25 单杂环基选自咪唑、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、

哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪;

X 代表选自-S-、-O-或-N(R_a)-的部分, R_a 为氢或烷基;

- R₂ 代表选自未取代或取代的单或二杂环基、未取代或取代的多环基、未取代或取代的多环杂环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基(C₆H₅-C₆H₄-)、未取代或取代的苯醚基(C₆H₅-O-C₆H₄-)或未取代或取代的 2-苯基乙烯基(C₆H₅CH=CH-)的基团, 所述单杂环基选自咪喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪; 所述二杂环基包含两个杂环部分, 所述两个杂环部分选自所述单杂环基成员并且可以相同或不同, 所述多环环部分选自苯并咪喃、异苯并咪喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、吲哚、2-异吲哚、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪和 1,2,4-苯并三嗪、萘、蒽和芴, 而所述多环杂环基包含一个选自所述多环基成员的多环部分和一个选自所述单杂环基成员的杂环部分;

- 所述单杂环基取代基、所述二杂环基取代基、所述脂环基取代基、所述多环基取代基和所述多环杂环基取代基是至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、三氟甲基、烷氧基、羟基、硫代、硝基、烷酯基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的苯基链烯基或未取代或取代的苯基炔基;

- 所述苯基取代基、所述联苯基取代基、所述苯醚基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述苯基炔基取代基和所述 2-苯基乙烯基取代基是至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基;

Y 代表 O 或 S;

Z 代表 O、S 或 N(R_b), R_b 为氢或烷基;

或 R₁ 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分。

38. 权利要求 37 中要求保护的化合物, 其中 R₁ 为 1-5 个碳原子的直链亚烷基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, 而 R₂ 为未取代或取代的选自咪喃、噻吩和噁唑的单杂环基或未取代或取代的选自二噻吩基和 1H-吡咯基噻吩基的二杂环基, 所述杂环基取代基是至少一个卤、三氟甲基或未取代或取代的苯基, 所述苯基取代基是至少一种选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基。

39. 权利要求 37 中要求保护的化合物, 其中 R₁ 为 1-5 个碳原子的直链亚烷基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, 而 R₂ 为未取代或取代的苯基, 所述苯基取代基为至少一个选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基。

40. 权利要求 37 中要求保护的化合物, 其中 R₁ 为 1-5 个碳原子的直链亚烷基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, 而 R₂ 为未取代或取代的选自 9-菲基或 2-萘基的多环部分, 所述多环部分取代基是至少一种选自以下的取代基: 甲基、乙基、卤、烷氧基、羟基、硫代、硝基或未取代或取代的苯基, 所述苯基取代基为至少一个选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基。

41. 权利要求 37 中要求保护的化合物, 选自:

- (5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;
- (5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;
- (5-[(5-{3-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;
- (5-[(5-{3,5-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;
- (5-[(5-{4-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;
- (5-[(5-{4-氯苯基-3-乙氧羰基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;
- (5-[(5-{3,4-二氯苯基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;
- (5-[(5-{3-叔丁基苯氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸。

42. 权利要求 37 中要求保护的化合物, 选自:

- 2-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;
- 2-(5-[(5-{5-氯噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{苯并呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{苯并噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

- 3-(5-[(5-{3,5-二氯甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{5-氯噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{4-溴苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{异喹啉-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{2-三氯甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{3,4-亚甲二氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{3,5-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{3,5-二甲苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{5-甲基噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{5-甲基-2-吡啶基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(6-苄氧基苯并呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{菲-9-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{噻吩-2-基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{苄-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{苯基乙炔基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{3-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(4-{苯基乙炔基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{5-正丙基噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸; 和

3-(5-[(5-{4-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸。

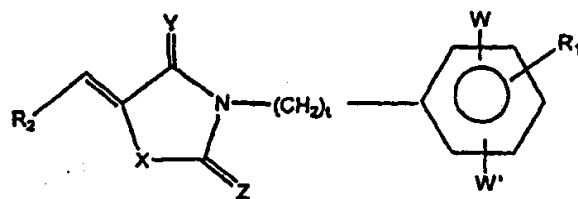
43. 按照权利要求 37 的化合物 3-(5-[(5-{苯并呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸。

44. 按照权利要求 37 的化合物 3-(5-[(5-{苯并噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸。

5 45. 按照权利要求 37 的化合物 3-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸。

46. 按照权利要求 37 的化合物 3-(5-[(5-{5-氯噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸。

47. 具有下式的化合物或所述化合物的异构体和药学上可接受的盐:



其中 R_1 代表氢或选自以下的一个取代基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地选自氢、烷基, 或 R_1 代表选自以下的杂环: 呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、哒嗪、1,3-oxathiolane、四唑、噁二唑、噁唑、三唑、咪唑啉、咪唑、噻唑、噻二唑、吡咯、哌啶、吗啉、三嗪和吡唑;

W 和 W' 可以相同或不同, 代表氢或选自以下的一个取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羟基、全氟代烷基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基和烷酰氨基;

t 为 0-8 的整数;

X 代表选自 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_a)-$ 的部分, R_a 为氢或烷基;

R_2 代表选自未取代或取代的单或二杂环基、未取代或取代的多环基、未取代或取代的多环杂环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基($\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$)、未取代或取代的苯醚基($\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$)、未取代或取代的 2-苯基乙烯基($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}-$)或未取代或取代的均二苯乙烯基($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$)的基团, 所述单杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪; 所述二杂环基包含两个杂环基, 所述两个杂环基选自所述单杂环基成员并且可以相同或不同, 所述多环基选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、苯并吡咯、2-异吲哚、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪、1,2,4-

苯并三嗪、萘、蒽和芴，而所述多环杂环基包含一个选自所述多环基成员的多环部分和一个选自所述单杂环基成员的杂环部分；

所述单杂环基取代基、所述二杂环基取代基、所述脂环基取代基、所述多环基取代基和所述多环杂环基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、三氟甲基、烷氧基、羟基、硫代、硝基、酰基、羧基、烷酯基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯基或未取代或取代的苯基炔基；

所述苯基取代基、所述联苯基取代基、所述苯醚基取代基、所述苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述苯基炔基取代基、所述 2-苯基乙烯基取代基的所述均二苯乙烯基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、酰基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、胺基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、哒嗪、1,3-oxathiolane、四唑、噁二唑、噁唑、三唑、咪唑啉、咪唑、噻唑、噻二唑、吡咯、哌啶、吗啉和吡唑；

Y 代表 O 或 S；

Z 代表 O、S 或 N(R_b)，R_b 为氢或烷基；

或 R₁ 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分。

48. 权利要求 47 中要求保护的化合物，其中 R₁ 为羧基，W 和 W' 代表氢、卤、羟基、烷基或三氟甲基取代基，Y 为氧，X 和 Z 为硫，R₂ 代表未取代或取代的呋喃基或未取代或取代的噻吩基，所述呋喃取代基和所述噻吩取代基为至少一个选自以下的取代基：烷基、一卤代苯基、二卤代苯基、一卤代羧基苯基、羧基苯基、三氟甲基苯基、一卤代三氟甲基苯基、苯基乙炔基、一烷基苯基、二烷基苯基、呋喃基和噻吩基，而 t=0。

49. 权利要求 47 中要求保护的化合物, 其中 R_1 为羧基, W 和 W' 代表氢、卤、羟基或三氟甲基取代基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, R_2 代表未取代或取代的苯基, 所述苯基取代基为至少一个选自以下的取代基: 卤、烷氧基、羧基、未取代或取代的 2-苯基乙炔基、未取代或取代的呋喃基或未取代或取代的噻吩基, 所述 2-苯基乙炔基取代基、所述呋喃取代基和所述噻吩取代基为至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨磺酰、酰胺或烷酰基氨基, 而 $t=0$ 。

50. 权利要求 47 中要求保护的化合物, 选自:

4-(5-[(5-{苯并呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{苯并噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,5-二三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,4-二甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-氯噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2,5-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-呋喃基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)

苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-甲基噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,4-二氟苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-甲氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-乙酰噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,4-二甲氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,4-亚甲二氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-三氟甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{6-甲氧基吡嗪-3-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4,6-二甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3-溴-6-甲氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-苯基乙炔基呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-

3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-溴苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,5-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)-6-氯苯甲酸;

4-(5-[(5-{3-羧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2,3,5,6-四氟吡啶-4-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-噻吩基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-正丁基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)亚甲基苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,5-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,5-二甲苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-乙酰苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-

基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-正丙基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2,3-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3-甲氧基-2-(N,N-二乙氨基羰基苯基)呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-氯-3-甲基苯并噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-正丙基噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4,5-二甲基呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-噻唑-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{甲酰基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-乙酰苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-硝基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-

基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-氯噻吩-2-基}噻唑-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸; 和

4-(5-[(5-{4,5-二氯咪唑-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸.

51. 权利要求 47 中要求保护的化合物, 选自:

3-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)-4-氯苯甲酸;

3-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

2-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)-苯甲酸;

3-(5-[(5-{2-甲基-5-三氟甲基吡唑-3-基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

3-(5-[(5-{2-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸.

52. 按照权利要求 47 的化合物 4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸.

53. 按照权利要求 47 的化合物 4-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸.

54. 按照权利要求 47 的化合物 4-(5-[(5-{苯并噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸.

55. 按照权利要求 47 的化合物 4-(5-[(5-{苯并呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸.

10 56. 按照权利要求 47 的化合物 4-(5-[(5-{3-溴-6-甲氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸.

57. 按照权利要求 47 的化合物 4-(5-[(5-{5-氯噻吩-2-基}噻唑-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸.

58. 按照权利要求 47 的化合物 4-(5-[(5-{3,5-二三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸.

59. 按照权利要求 47 的化合物 4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)-2,6-二氟苯酚.

5

说明书

用于治疗或预防病毒感染和相关疾病的化合物、组合物和方法

5 本申请要求以下美国临时申请的利益：1998年8月21日申请的60/097,476；1998年12月22日申请的60/113,212；1999年2月9日申请的60/119,328；1999年5月24日申请的60/135,585；和1999年5月24日申请的60/135,586。每一上述临时申请的公开内容均通过引用全文结合到本文中。

10 发明领域

 本发明涉及新的绕丹宁衍生物和类似物，也涉及含有所述绕丹宁衍生物和类似物的组合物和用其治疗或预防病毒感染和相关疾病的方法，所述病毒感染和相关疾病特别是由黄病毒科病毒引起的那些病毒感染和相关疾病。

15 发明背景

 黄病毒科包括三个属和几种目前未指定到特定属的病毒。hepacivirus 属包括丙型肝炎病毒(HCV)。例如 GB 病毒-A 和 GB 病毒 A 样因子、GB 病毒-B 和 GBV-C 或庚型肝炎病毒尽管目前没有正式分类到 hepacivirus 属中，但他们与 HCV 密切相关，并且代表黄病毒科的未指定的成员。黄病毒科中还有瘟病毒属和黄病毒属以及诸如登革病毒、黄热病毒、日本脑炎病毒和蜱传脑炎病毒，瘟病毒属包括牛病毒性腹泻病毒(BVDV)、边境病病毒和典型的猪瘟病毒。

25 该科中的病毒在人群和动物群体中引起重要的疾病。HCV 是全球人类肝炎的一个主要病因。世界卫生组织估计全世界 170,000,000 人目前感染该病毒。大多数感染变为持久性的，约 60% 的病例发生慢性肝病。慢性 HCV 感染可以导致发展为肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭。

在美国使用干扰素和与利巴韦林联合的干扰素用于治疗由 HCV 引起的肝炎。在某些患者中这些治疗与改善的血清酶反应有关。其余的对治疗无反应。对于反应者，仅在小百分比的患者中贯彻到持续的临床改善；大多数患者在停止治疗时复发。因此，对于临床丙型肝炎的治疗效力是可变的，并且其治愈率保持低。然而，治疗通常与相当大的副作用有关。

瘟病毒感染家畜引起世界范围严重的经济损失。瘟病毒引起许多临床表现，包括流产、畸形形成、呼吸系统问题、慢性消耗病、免疫系统机能障碍和易接受第二次病毒和细菌感染。某些 BVDV 菌株引起急性致死疾病。BVDV 在新生儿中也可以建立持久性感染。当出生时，这些持久性感染(PI)的动物在整个生命中保持病毒血症，成为持续的病毒贮主。PI 动物通常死于致死性粘膜疾病。

黄病毒是人类重要的病原体，也在全世界流行。至少有 38 种黄病毒与人类疾病相关，包括登革热病毒、黄热病毒和日本脑炎病毒。黄病毒引起许多急性发热性疾病和脑炎性疾病和出血性疾病。

目前，没有预防或治疗瘟病毒或黄病毒感染的抗病毒药物。

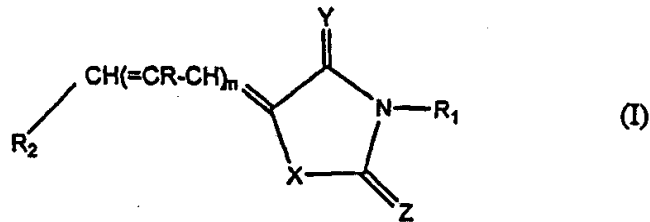
对于由黄病毒科病毒引起的感染和疾病，显然需要新的疗法和预防措施。

在考虑诊断、控制、预防和治疗病毒引起的感染和相关疾病时，通常理想的是鉴定出在这类方法中可以利用的病毒特异性功能。特别是，病毒编码的多肽的酶活性相当有用。这些病毒特化的组分对于病毒复制通常是必不可少的，并且是抗病毒药物发现策略的合适靶。

在许多 RNA 病毒的生活周期中起中心作用的一种这样的靶是病毒编码的依赖 RNA 的 RNA 聚合酶(RdRp)蛋白。关于黄病毒科病毒，该蛋白在 hepaciviruses 和瘟病毒的情况下称为 NS5B，在黄病毒的情况下称为 NS5 (统称 NS5)。RdRp 蛋白是病毒复制酶复合体的关键组分，使该病毒能够复制其 RNA 基因组，并产生子代病毒。RNA 病毒的 RdRp 是抗病毒药物研制的有吸引力的靶。

发明概述

按照本发明的一个方面，提供在患有由至少一种黄病毒科病毒引起的感染和相关疾病或易感所述感染和疾病的活宿主中治疗或预防所述感染和所述疾病的方法，所述方法包括给予所述感染的宿主或敏感宿主治疗或预防有效量的具有下式的化合物或所述化合物的前体以及所述化合物的异构体和药学上可接受的盐：



其中 R 代表氢或烷基；而 m 为 0-4 的整数；

R₁ 代表氢或选自 -R₃COOH 基团的一个基团；其中 R₃ 为未取代的或取代的、支链或直链、饱和或不饱和的 1-10 个碳原子的烃部分、未取代或取代的苯基(C₆H₅)、或未取代或取代的苯基烷基；所述 R₃ 的取代基是选择以下的至少一个取代基：支链或直链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的杂环基或未取代或取代的苯基(C₆H₅)，所述杂环基选自咪喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪；

X 代表选自 -S-、-O-或-N(R_a)-的部分，R_a 为氢或 1-5 个碳原子的烷基；

R₂ 代表选自未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯基、未取代或取代的苯基链炔基、未取代或取代的联苯基烷基、未取代或取代的多环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基或式 (R_{2a})_n(L-)_pR_{2b}-的基团，其中 R_{2a} 和 R_{2b} 可以相同或不同，代表未取代或取代的杂环基或未取代或取代的苯基，R_{2a} 也代表未取代或取代的多环基，而 L 代表二价连接部分，选自一个价键、-(CH₂)_q-、-HC=CH-、-C≡C-、-C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、NR_{2c}，R_{2c} 为氢或烷

基, n 和 p 各为 0 或 1, 而 q 为 1-3 的整数;

所述杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、异噻唑、噻二唑、咪唑、吡咯、四唑和三嗪;

5 所述多环基选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、吲哚、2-异吲哚、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪、1,2,4-苯并三嗪、萘、蒽和苊;

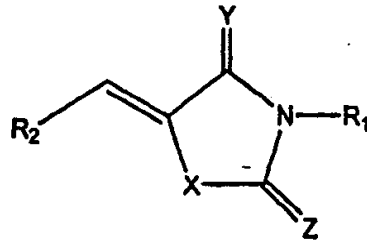
10 所述杂环基取代基、所述多环基取代基和所述脂环基取代基是至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、全卤代烷基、一烷基、二卤代烷基、烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、苯基烷氧基、羟基、羟基烷基、硫代、烷硫基、硝基、羧基、烷酯基;

15 所述苯基取代基、所述苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述烷基链炔基取代基和所述联苯基烷基取代基是至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、羟基烷基、全卤代烷基、一卤代烷基、二卤代烷基、烷氧基、苯基烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、氟基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、20 烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰氨基;

Y 代表 O 或 S;

Z 代表 O、S 或 $N(R_b)$, R_b 为氢或烷基; 或 R_1 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分。

25 通过给予下式的化合物和所述化合物的异构体和药学上可接受的盐, 可以有效地治疗或预防黄病毒科病毒引起的感染和相关疾病



其中 R_1 代表氢或选自 $-R_3\text{COOH}$ 基团的一个基团；其中 R_3 为支链或直链的 1-10 个碳原子的脂族部分、未取代或取代的苯基(C_6H_5)；

X 代表选自 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_a)-$ 的部分， R_a 为氢或 1-5 个碳原子的烷基；

R_2 代表选自未取代或取代的杂环基、未取代或取代的二环环部分、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基($\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$)或未取代或取代的苯乙烯基($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}-$)的基团，所述杂环基选自呋喃、噻吩、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、吡咯和三嗪；所述二环环部分选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、苯并吡咯、假吲哚、2-isobenzazole、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪和 1,2,4-苯并三嗪，所述杂环基和二环环部分的取代基是至少一个选自以下的取代基：1-5 个碳原子的烷基、卤、烷氧基、羟基、硝基或未取代或取代的苯基；

所述苯基取代基、所述联苯基取代基和所述苯乙烯基取代基是至少一个选自以下的取代基：卤、硝基、羧基、羟基、1-5 个碳原子的烷基、三氟甲基、烷氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基或酰胺基；

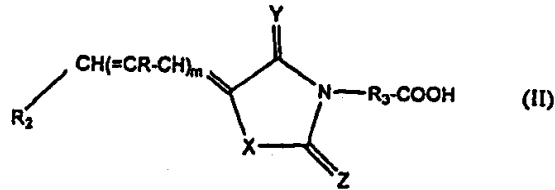
Y 代表 O 或 S ；

Z 代表 O 、 S 或 $\text{N}(\text{R}_b)$ ， R_b 为氢或 1-5 个碳原子的烷基；

或 R_1 和 R_b 可以结合形成苯并咪唑部分。

按照本发明的另一方面，提供用于治疗或预防病毒感染的药用组

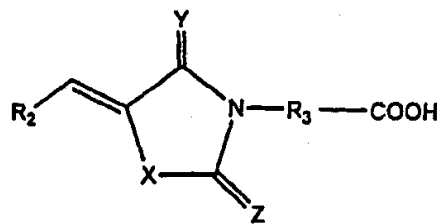
合物, 所述组合物包含减弱病毒感染性有效量的抗病毒剂和药学上可接受的载体介质。在一个实施方案中, 本发明的组合物包含下式的化合物:



5 其中 R 代表氢或烷基; 而 m 为 0-4 的整数;

10 R_3 为未取代或取代的、支链或直链、饱和或不饱和的在主链中具有 1-10 个碳原子的烃部分, 所述烃部分的取代基为至少一个选自以下的取代基: 支链或直链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的杂环基或未取代或取代的苯基(C_6H_5), 所述杂环基选自咪喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪; 而 R_2 、X、Y、Z 以及所述杂环基、所述多环基、所述脂环基、所述苯基、所述苯基烷基、所述苯基链烯基、所述苯基链炔基和所述联苯基的取代基如以上先前关于式 I 所定义的。按照该实施方案, 所述抗病毒剂

15 可以包含下式的化合物:



其中 R_3 为未取代或取代的、支链或直链、饱和或不饱和的主链中具有 1-10 个碳原子的脂族部分, 所述脂族部分取代基选自至少一个以下的取代基: 支链或直链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的单杂环基或未取代或取代的苯基(C_6H_5), 所述杂环基

20 选自咪喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪。

X 代表选自 -S-、-O- 或 -N(R_a)- 的部分, R_a 为氢或烷基;

R_2 代表选自未取代或取代的单或二杂环基、未取代或取代的多环环部分、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基($C_6H_5-C_6H_4-$)、未取代或取代的苯醚基($C_6H_5-O-C_6H_4-$)或未取代或取代的苯乙烯基($C_6H_5CH=CH-$)的基团, 所述单杂环基选自咪喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三唑, 所述二杂环基包含两个杂环基, 所述两个杂环基选自所述单杂环基成员并且可以相同或不同, 所述多环环部分选自苯并咪喃、异苯并咪喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、苯并吡咯、假吲哚、2-isobenzazole、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二噁、1,3-苯并二噁、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三噁和 1,2,4-苯并三噁、茶、葱和茛;

所述单或二杂环基取代基、所述脂环基取代基和所述多环环部分取代基是至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、三氟甲基、烷氧基、羟基、硫代、硝基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的苯基链烯基或未取代或取代的苯基链炔基;

所述苯基取代基、所述联苯基取代基、所述苯醚基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述苯基链炔基取代基和所述苯乙烯基取代基是至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基;

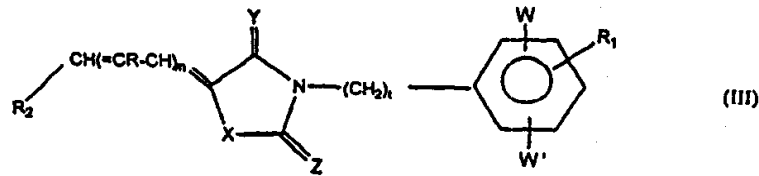
Y 代表 O 或 S;

Z 代表 O、S 或 $N(R_b)$, R_b 为氢或烷基;

或 R_1 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分;

和这种化合物的异构体和药学上可接受的盐。

在另一实施方案中，本发明的化合物包含下式化合物：

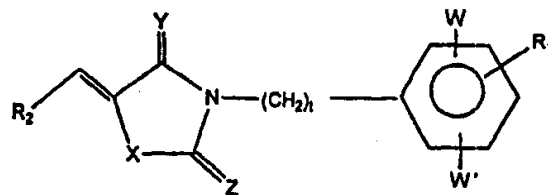


其中 R 代表氢或烷基；而 m 为 0-4 的整数；

R_1 代表氢或选自以下的一个取代基：-OH、-COOR₄、-CONR₅R₆、
5 -SO₂NR₇R₈，R₄、R₅、R₆、R₇和R₈独立地选自氢或烷基，或 R_1 代表选自以下的单杂环基：呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、哒嗪、1,3-oxathiolane、四唑、噁二唑、噁唑、三唑、咪唑啉、咪唑、噻唑、噻二唑、吡咯、哌啶、吗啉、三嗪和吡唑；

W 和 W' 可以相同或不同，代表氢或选自以下的一个取代基：直
10 链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羟基、全氟代烷基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、酰基、酰氧基、酰氧基烷基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基和烷酰氨基；

15 t 为 0-8 的整数；而 R₂、X、Y、Z 以及所述杂环基、所述多环基、所述脂环基、所述苯基、所述苯基烷基、所述苯基链烯基、所述苯基链炔基和所述联苯基的取代基如以上关于式 I 先前定义的。按照该实施方案，所述抗病毒剂可以包含下式化合物：



20 其中 R_1 代表氢或选自以下的一个取代基：-OH、-COOR₃、-CONR₄R₅、-SO₂NR₆R₇，R₃、R₄、R₅、R₆和R₇独立地选自氢、烷基，或 R_1 代表选自以下的杂环：四唑、噁二唑、噁唑、三唑、咪唑啉、咪唑、噻唑、噻二唑、吡咯、哌啶、吗啉和吡唑；

W 和 W' 可以相同或不同, 代表氢或选自以下的一个取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羟基、全氟代烷基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基和烷酰氨基。

t 为 0-8 的整数;

X 代表选自 -S-、-O- 或 -N(R_a)- 的部分, R_a 为氢或烷基;

R₂ 代表选自未取代或取代的单或二杂环基、未取代或取代的多环环部分、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基(C₆H₅-C₆H₄-)、未取代或取代的苯醚基(C₆H₅-O-C₆H₄-)、未取代或取代的苯乙烯基(C₆H₅CH=CH-)或均二苯乙烯基的基团, 所述单杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪; 所述二杂环基包含两个杂环基, 所述两个杂环基选自所述单杂环基并且可以相同或不同, 所述多环环部分选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、苯并吡咯、假吲哚、2-isobenzazole、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪、1,2,4-苯并三嗪、萘、蒽和苊;

所述单杂环基取代基、所述二杂环基取代基、所述脂环基团取代基和所述多环环部分取代基是至少一个选自以下的取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、三氟甲基、烷氧基、羟基、硫代、硝基、羧基、烷酯基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯基或未取代或取代的苯基链炔基;

所述苯基取代基、所述联苯基取代基、所述苯醚基取代基、所述苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述苯基链炔基取代基、所述苯乙烯基取代基和所述均二苯乙烯基取代基是至少一个选自以下的

取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基；

Y 代表 O 或 S；

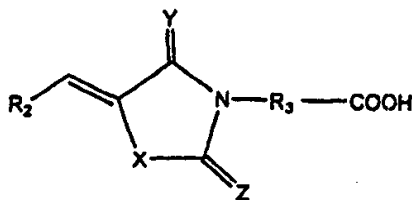
Z 代表 O、S 或 N(R_b)，R_b 为氢或烷基；

或 R₁ 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分；

和所述化合物的异构体和药学上可接受的盐。

以上式 II 和式 III 中的所述 R₂ 基团最好具有式(R_{2a})_n(L-)_pR_{2b}-结构，p 为 0；而 m 为 0。

按照本发明的再一方面，提供具有下式的化合物：



其中 R₃ 代表未取代或取代的、支链或直链、饱和或不饱和的主链中具有 1-10 个碳原子的烃部分，所述烃部分取代基是至少一个选自以下的取代基：支链或直链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、未取代或取代的单杂环基或未取代或取代的苯基(C₆H₅)，所述单杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、吡嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪；

X 代表选自-S-、-O-或-N(R_a)-的部分，R_a 为氢或烷基；

R₂ 代表选自未取代或取代的单或二杂环基、未取代或取代的多环基、未取代或取代的多环杂环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基(C₆H₅-C₆H₄-)、未取代或取代的苯醚基(C₆H₅-O-C₆H₄-)或未取代或取代的 2-苯基乙烯基(C₆H₅CH=CH-)的基团，所述单杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、

噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪，所述二杂环基包含两个杂环基，所述两个杂环基选自所述单杂环基成员并且可以相同或不同，所述多环环部分选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、吲哚、2-异吲哚、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪和1,2,4-苯并三嗪、萘、蒽和芴，而所述多环杂环基包含一个选自所述多环基成员的多环部分和一个选自所述单杂环基成员的杂环部分；

所述单杂环基取代基、所述二杂环基取代基、所述脂环基取代基、所述多环基取代基和所述多环杂环基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有1-6个碳原子的脂族基团、卤、三氟甲基、烷氧基、羟基、硫代、硝基、烷酯基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的苯基链烯基或未取代或取代的苯基链炔基；

所述苯基取代基、所述联苯基取代基、所述苯醚基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述苯基链炔基取代基和所述2-苯基乙烯基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有1-6个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或4-吗啉基；

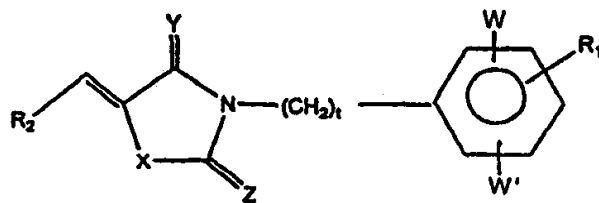
Y代表O或S；

Z代表O、S或N(R_b)，R_b为氢或烷基；

或R₁和R₆可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分；

和所述化合物的异构体和药学上可接受的盐。

按照本发明的又一方面，提供具有下式的化合物：



其中 R_1 代表氢或选自以下的一个取代基: $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONR_4R_5$ 、 $-SO_2NR_6R_7$, R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地选自氢、烷基, 或 R_1 代表选自以下的杂环: 呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、哒嗪、1,3-oxathiolane、四唑、噁二唑、噁唑、三唑、咪唑啉、咪唑、噻唑、噻二唑、吡咯、哌啶、吗啉、三嗪和吡唑;

W 和 W' 可以相同或不同, 代表氢或选自以下的一个取代基: 直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羟基、全氟代烷基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基和烷酰氨基;

t 为 0-8 的整数;

X 代表选自 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R_a)-$ 的部分, R_a 为氢或烷基;

R_2 代表选自未取代或取代的单或二杂环基、未取代或取代的多环基、未取代或取代的多环杂环基、未取代或取代的具有 5-8 个碳原子的脂环基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的联苯基($C_6H_5-C_6H_4-$)、未取代或取代的苯醚基($C_6H_5-O-C_6H_4-$)、未取代或取代的 2-苯基乙烯基($C_6H_5CH=CH-$)或未取代或取代的均二苯乙烯基($C_6H_5-CH=CH-C_6H_4$)的基团, 所述单杂环基选自呋喃、噻吩、噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡唑、三唑、哒嗪、1,3-oxathiolane、噻唑、噻二唑、咪唑、四唑、吡咯和三嗪; 所述二杂环基包含两个杂环基, 所述两个杂环基选自所述单杂环基成员并且可以相同或不同, 所述多环基选自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、苯并噁唑、苯并吡咯、2-异吲哚、苯并吡唑、喹啉、异喹啉、1,2-苯并二嗪、1,3-苯并二嗪、1,2,3-苯并三唑、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3-苯并三嗪、1,2,4-

苯并三嗪、萘、蒽和芴，而所述多环杂环基包含一个选自所述多环基成员的多环部分和一个选自所述单杂环基成员的杂环部分；

5 所述单杂环基取代基、所述二杂环基取代基、所述脂环基取代基、所述多环基取代基和所述多环杂环基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、三氟甲基、烷氧基、羟基、硫代、硝基、酰基、羧基、烷酯基、未取代或取代的苯基、未取代或取代的苯基烷基、未取代或取代的苯基链烯基或未取代或取代的苯基链炔基；

10 所述苯基取代基、所述联苯基取代基、所述苯醚基取代基、所述苯基烷基取代基、所述苯基链烯基取代基、所述苯基链炔基取代基、所述 2-苯基乙烯基取代基和所述均二苯乙烯基取代基是至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、酰基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、
15 烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、哒嗪、1,3-oxathiolane、四唑、噁二唑、噁唑、三唑、咪唑啉、咪唑、噻唑、噻二唑、吡咯、哌啶、吗啉和吡唑；

Y 代表 O 或 S；

20 Z 代表 O、S 或 N(R_b)，R_b 为氢或烷基；

或 R₁ 和 R_b 可以结合形成咪唑或苯并咪唑部分；

和所述化合物的异构体和药学上可接受的盐。

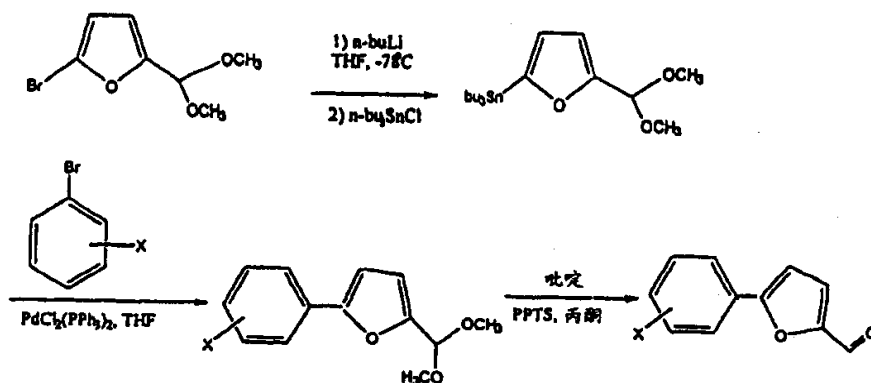
发明详述

25 按照以下所示的通用合成方案，可以从已知的原材料方便地制备按照本发明的绕丹宁衍生物或类似物。



其中 R、R₁、R₂、X、Y、Z 和 m 如先前定义。

在实施上述通用合成方案中，制备反应混合物，所述反应混合物包含乙醇中的合适的醛和合适绕丹宁衍生物或类似物，在催化量的吡啶存在下将所述反应混合物加热至回流。合适的醛原材料或其前提可从商业来源得到。此外，通过如下所示处理相应的醛缩二甲醇，可以制备各种 5-取代的呋喃甲醛。具体地说，于 -78 °C 下在四氢呋喃中用正丁基锂和三正丁基氯化锡处理 5-溴呋喃-2-甲醛缩二甲醇，产生所述三正丁基呋喃类似物，后者当用合适的取代的溴苯处理时，产生 5-取代呋喃中间体。采用催化量的对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)，用吡啶转化所产生的中间体，得到 5-(取代的苯基)呋喃-2-甲醛。



采用 Pong 等, *Arzneim. Forsch.*, **33**: 1411 (1983)描述的方法，也可以制备所述醛。

以上式 I-III 的所有可能的异构体均在本发明范围内。这类异构体的代表性实例包括但不限于 E 和 Z 异构体以及在本发明化合物中可以存在的杂环取代基的各种异构体。

已经进行了体外研究，研究证明本文所述的化合物作为抗病毒剂的有用性。通过在 RNA 合成的酶学测定中所述化合物对病毒 RdRp 的抑制活性，测量抗病毒活性。

在用于实施本发明的优选化合物中，是以上式 II 化合物，其中 R₃

为 1-5 个碳原子的直链亚烷基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, 而 R_2 为未取代或取代的选自呋喃、噻吩和噁唑的单杂环基或未取代或取代的选自双噻吩基或 1H-吡咯基噻吩基的二杂环基, 所述杂环基取代基是至少一个选自卤、三氟甲基或未取代或取代的苯基的取代基, 而所述苯基取代基是至少一个选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基。

另一优选的化合物是以上式 II 化合物, 其中 R_3 为 1-5 个碳原子的直链亚烷基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, 而 R_2 为未取代或取代的苯基, 所述苯基取代基是至少一个选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基。

也优选以上式 II 化合物, 其中 R_3 为 1-5 个碳原子的直链亚烷基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, 而 R_2 为未取代或取代的选自 9-菲基或 2-萘基的多环基, 所述多环基取代基是至少一种选自以下的取代基: 甲基、乙基、卤、烷氧基、羟基、硫代、硝基或未取代或取代的苯基, 所述苯基取代基为至少一个选自以下的取代基: 卤、硝基、羧基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基、烷酰基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 4-吗啉基。

在以上式 III 化合物中优选这样的式 III 化合物, 其中 R_1 为羧基, W 和 W' 代表氢、卤、羟基、烷基或三氟甲基取代基, Y 为氧, X 和 Z 为硫, R_2 代表未取代或取代的呋喃基或未取代或取代的噻吩基, 所

述呋喃取代基和所述噻吩取代基为至少一个选自以下的取代基：烷基、一卤代苯基、二卤代苯基、一卤代羧基苯基、羧基苯基、三氟甲基苯基、一卤代三氟甲基苯基、苯基乙炔基、一烷基苯基、二烷基苯基、呋喃基和噻吩基， $m=0$ ，而 $t=0$ 。

5 以上式 II 和式 III 化合物中的 R_2 也最好是未取代或取代的噻唑，所述噻唑取代基与下一段落中的呋喃和噻吩取代基相同。

10 用于实施本发明的其它优选化合物是以上式 III 化合物，其中 R_1 为羧基， W 和 W' 代表氢、卤、羟基或三氟甲基取代基， Y 为氧， X 和 Z 为硫， R_2 代表未取代或取代的苯基，所述苯基取代基为至少一个选自以下的取代基：卤、烷氧基、羧基、未取代或取代的 2-苯基乙烯基、未取代或取代的呋喃基或未取代或取代的噻吩基，所述 2-苯基乙烯基取代基、所述呋喃取代基或所述噻吩取代基为至少一个选自以下的取代基：直链或支链、饱和或不饱和的具有 1-6 个碳原子的脂族基团、卤、硝基、羧基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、烷氧基、苯氧基、
15 苯基烷氧基、酰氧基、氰基、烷酯基、硫代、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚磺酰氨基、酰胺基或烷酰基氨基， $m=0$ ，而 $t=0$ 。在式 III 化合物中， W 和 W' 也最好代表甲基(CH_3)。

20 本文所用的术语“烷基”是指长度为 1-6 个碳原子的脂族烃基。同样，术语“烷基”或用以给取代基命名的组合形式的其任何变体例如烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烷基亚硫酰基或烷基磺酰基是指长度为 1-6 个碳原子的脂族烃基。

术语“酰基”本文以其通常的含义使用，是指通过除去羟基而衍生自羧酸的有机基团，例如乙酰基、苯甲酰基等。

25 本文所用的术语“酰胺基”是指式 $-C(=O)-NR''R'''$ 的基团或取代基，其中 R'' 和 R''' 代表氢或烷基。

本文所用的术语“亚磺酰氨基”是指式 $-SO_2-NR''R'''$ 或 $NR''-SO_2-R'''$ 的基团或取代基，其中 R'' 和 R''' 如先前定义。

本文所用的术语“烷酰基氨基”是指式-NH-C(=O)-R”的基团或取代基，其中R”如先前定义。

本文所用的术语“烷酯基”是指-C(=O)-OR”的基团或取代基，其中R”如先前定义。

5 术语“二杂环基”在本文用来描述包含两个杂环部分的基团，所述杂环部分可以相同或不同，它们通过一个价键或例如氧或硫的二价连接部分相互化学连接。参见例如以下表V中的表目V9和V33。也参见表目V41和V43。

10 对于大多数部分而言，上述类别的绕丹宁衍生物及其类似物以及它们的异构体和药学上可接受的盐表现出抗病毒活性。本发明的化合物对于黄病毒科病毒特别有效，可用于在活宿主中治疗和/或预防这些病毒的感染和相关疾病。

15 本发明的化合物或其前体以及它们的异构体和药学上可接受的盐当与其它活性剂联用时，也可用于在活宿主中治疗和预防病毒感染和疾病，所述活性剂包括但不限于干扰素、利巴韦林、蛋白酶抑制剂、免疫球蛋白、免疫调节剂、保肝剂、消炎药、抗生素、抗病毒剂、抗感染剂等。

20 本文所述的化合物也可用于在细胞、组织或器官培养物中预防或分辨病毒感染，以及用于其它体外应用。例如，在细胞或组织培养生长培养基和细胞或组织培养组分中包含本发明的化合物作为补充物，将防止病毒感染或污染先前未感染病毒的培养物。上述化合物也可以用来在技术人员确定的任何数量的处理条件下在合适的处理期后从感染或污染病毒的培养物或其它生物材料(例如血液)中消除病毒。

25 本发明化合物可与无机酸和有机酸以及与无机碱或有机碱形成有用的盐，所述酸例如盐酸、硫酸、乙酸、乳酸等，所述碱例如氢氧化钠或氢氧化钾、哌啶、吗啉、氢氧化铵等。按照以下本领域技术人员熟悉的以下方法，制备式I化合物的药学上可接受的盐。

本发明的抗病毒药用组合物包含一种或多种上述各结构式的化

合物作为有效成分，并结合一种药学上可接受的载体介质或辅助剂以及任选的一种或多种上述补充活性剂。

5 可以制备用于给药的各种形式的组合物，包括片剂、caplets、丸剂或锭剂，或可以填充于合适的容器中，例如胶囊，或在悬浮剂的情况下，装入瓶中。本文所用的“药学上可接受的载体介质”包括溶剂、
10 稀释剂或其它液体溶媒、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等中的任何一种或所有上述介质，以适合于所需的特定剂型。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1975) 公开了用于配制药用组合物的各种载体及其制备的已知技术。除在任何常规载体介质与本发明的抗病毒化合物不相容的情况外，例如由于产生任何不希望有的生物效应或者以有害方式与所述药用组合物的任何其它组分相互作用，则设想其用途在本发明范围内。

15 在本发明的药用组合物中，所述活性剂的存在量可以为所述组合物总重量的至少0.5%(重量)，一般不超过90%(重量)，所述组合物包括载体介质和/或辅助剂(如果有的话)。最好是，活性剂的比例在所述组合物的5-50%(重量)之间变动。

20 适用于肠内或胃肠外给药的药用有机或无机固体或液体载体介质可以用来组成所述组合物。明胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、植物和动物油脂和油、胶、聚亚烷基二醇，或其它已知的药物组分均可适用作载体介质或赋形剂。

25 可以采用对于减弱所述病毒感染性有效的任何量和任何给药途径，给予本发明的化合物。因此，本文所用的表述“减弱病毒感染性有效量”是指无毒但有效提供对病毒感染的所需治疗的量的所述抗病毒剂。所需的实际量将在受治疗者之间不同，取决于受治疗者的物种、年龄和一般状况、感染的严重程度、具体的抗病毒剂和其给药模式等。

所述抗病毒化合物最好以剂量单位形式配制，以易于给药和剂量的均一性。本文所用的“剂量单位形式”是指适用于待治疗患者的抗

病毒剂的物理上分离的单位。每个剂量应该含有经计算产生所需治疗效应的量的活性物质本身或者与选定的药用载体介质和/或补充的活性剂(如果有的话)结合的所述活性物质。通常, 本发明的抗病毒化合物以剂量单位给予, 所述剂量单位含有约 0.1 mg 至约 500 mg 的所述
5 抗病毒剂, 优选范围为约 1 mg 至约 100 mg。

本发明的化合物可以以其本身给予, 或以可以衍生出所述活性剂的前体形式给予, 例如前体药物形式。前体药物是本文所述的化合物的衍生物, 前体药物通过体内化学过程或代谢过程而转化为所述活性化合物而产生其药理学作用。前体药物包括但不限于具有羧基或羟基
10 官能度的上述化合物的酯。新戊酰氧基甲基酯以及有简单的或官能化的 C_1 - C_6 醇或羧酸制备的酯可以用于该目的。按照药物化学和制药学领域众所周知的方法, 可以制备这种前体药物。

本发明的化合物可以经口服、直肠、胃肠外(例如经肌肉注射、皮下注射、静脉内注射等)、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(例如通过
15 粉剂、软膏剂、滴剂等)或通过吸入(例如通过气雾剂等)给予, 给药途径取决于待治疗的感染的性质和严重程度。根据给药途径, 可以以以下剂量水平给予本发明的化合物: 约 10^{-3} 至约 120 mg/kg 受治疗者体重/天, 优选约 10^{-2} 至约 30 mg/kg 受治疗者体重/天, 一天给予一次或多次, 以获得所需的治疗效果。作为实例, 口服给药的合适剂量可以
20 为约 30 mg/kg 体重/天, 而典型的静脉内剂量为约 10 mg/kg 体重/天。

通常一天给予 1-4 次本发明的化合物, 以传递上述日剂量。然而, 给予本文所述化合物和组合物的实际方案必需取决于待治疗的各个宿主或患者的需要、给予的治疗类型和主治医师的判断。

根据本发明化合物产生的对病毒 RNA 合成的抑制效应, 预期这些
25 化合物不仅可用于治疗性治疗病毒感染, 而且还可用于病毒感染的预防。无论对于治疗或预防病毒感染, 所述剂量基本上是相同的。

提供以下实施例以更详细地描述本发明。这些实施例叙述目前设想用于实施本发明的优选模式, 用来说明本发明, 而不是限制本发明。

实施例 1-8 描述了本发明代表性化合物合适的合成方法。然而，合成方法不限于以下例举的合成方法。

实施例 1

5-[5-(2-氯苯基)-呋喃-2-基-亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷的制备

a.) 5-三丁基锡-2-呋喃甲醛缩二甲醇 - 于 -78 °C、氩气下，向 6.03 g (0.0273 mole) 5-溴-2-呋喃甲醛缩二甲醇(Aldrich)的 75 ml 干燥的 THF 溶液中加入 12 ml (1.1 eq) 2.5 M 正丁基锂。10 分钟后，黄色溶液用 8.88 g (1 eq) 三丁基氯化锡猝灭，让反应物缓慢温至室温。用叔丁基·甲基醚萃取后，用水洗涤有机相。经无水硫酸钠干燥有机层和去除溶剂后，回收得到 11.3 g (96%) 橙色油状物的所述产物。

b.) 5-(2-氯苯基)-2-呋喃甲醛缩二甲醇 - 将得自以上步骤 a.) 的 2.11 g (4.8 mmole) 三丁基锡化合物和 0.22 ml (1.92 mmole) 1-溴-2-氯苯和 67 mg (5% mole) 二氯双(三苯基膦)钯(II)的 8 ml 重蒸 THF 溶液加热至回流达 12 小时。冷却后，溶液用 100 ml 乙醚稀释，将混合物通过 Celite 过滤。有机溶液用 2 份水(每份 80 ml)洗涤并经无水碳酸钾干燥。除去溶剂，得到 264 mg 棕色油状物。

c.) 5-(2-氯苯基)-2-呋喃甲醛 - 向 260 mg (1.03 mmole) 得自以上步骤 b.) 的醛缩二甲醇的 5 ml 丙酮溶液中加入 388 mg (1.54 mmole) 对甲苯磺酸吡啶鎓，将溶液于室温下搅拌 12 小时。反应混合物用 40 ml 乙酸乙酯稀释，溶液用 2 份水(每份 30 ml)洗涤并经硫酸镁干燥。去除溶剂得到 123 mg 黄色固体。

d.) 5-[5-(2-氯苯基)呋喃-2-基-亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷 - 向 94 mg (.455 mmole) 由此制备的 5-(2-氯苯基)-2-呋喃甲醛和 64 mg (.478 mmole) 绕丹宁的 10 ml 乙醇溶液中加入 0.1 ml 吡啶并将溶液加热至回流。20 分钟后将溶液冷却，用 80 ml 乙醚稀释，并将混合物通过细滤器过滤，红橙色固体用水洗涤并真空干燥，得到 116 mg 固体产物。

实施例 2

5-[5-(2-氯-5-硝基苯基)噻吩-2-基-亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷

a.) 5-溴-2-噻吩甲醛缩二甲醇 - 将 5.9 g (26.2 mmole) 5-溴噻吩-2-甲醛、3 g (28.3 mmole) 原甲酸甲酯和催化量(10 mg)对甲苯磺酸吡啶鎓的 10 ml 甲醇溶液加热至 40 °C 达 48 小时。将溶液浓缩至干，并经快速碱性氧化铝层析，用 4:1 己烷:乙酸乙酯洗脱，得到 5.69 g 澄清暗琥珀色油状物的产物。

b.) 5-三丁基锡-2-噻吩甲醛缩二甲醇 - 于 -78 °C、氩气下，向 5.6 g (23.6 mmole) 5-溴-2-噻吩甲醛缩二甲醇的 80 ml 干燥四氢呋喃溶液中加入 10.4 ml (1.1 eq) 2.5M 正丁基锂。15 分钟后，暗橙色溶液用 7.69 g (1eq) 三丁基氯化锡猝灭。让橙红色溶液温至室温，加入叔丁基·甲基醚 (200 ml)。有机相用 2 份水(每份 100 ml)洗涤并经硫酸钠干燥。去除溶剂，得到 10.15 g 橙色油状物的产物。

c.) 5-(2-氯-5-硝基苯基)-2-噻吩甲醛缩二甲醇 - 将 4.16 g (1.1 eq) 以上在步骤 b.) 中得到三丁基锡化合物、2 g (8.4 mmole) 1-溴-2-氯-5-硝基苯和 297 mg (5% mole) 二氯双(三苯基膦)钯(II)在 20 ml 干燥 THF 中的悬浮液在氩气下加热至回流达 20 小时。真空浓缩反应物，使暗红色油状物通过碱性氧化铝柱。产生的油状物经制备性硅胶 HPLC 纯化，用 4:1 己烷:乙酸乙酯洗脱，得到 1.93 g 粘性油状物的产物。

d.) 5-(2-氯-5-硝基苯基)-2-噻吩甲醛 - 将 1.93 g 得自以上步骤 c.) 的醛缩二甲醇和催化量(10 mg)对甲苯磺酸吡啶鎓的 100 ml 丙酮溶液于室温、氩气下搅拌 20 小时。将所得的黄色溶液浓缩至干，将残余的黄色固体溶于 100 ml 乙酸乙酯中。有机相用 2 份水(每份 100 ml)洗涤并经硫酸钠干燥。去除溶剂得到 1.46 g 黄色粉末的产物。

e.) 5-[5-(2-氯-5-硝基苯基)噻吩-2-基-亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷 - 向 200mg (.747 mmole) 在以上步骤 d.) 中制备的醛、104 mg (.787 mmol) 2-硫代-2-噻唑烷和 0.02 ml 吡啶在 3 ml 乙醇中的溶液加热至回流达 30 分钟，在此期间溶液变为暗橙色，固体开始分离。冷却至室温后，

混合物用水稀释，经过滤收集固体并用水洗涤。然后将固体与乙酸乙酯一起加热。冷却至室温后，经过滤收集混合物，并将其干燥，得到 137 mg 产物。

5

实施例 3

(5-[5-(2-氯-5-三氟甲基苯基)呋喃-2-基]亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸

10

向 191 mg (1 mmole) 绕丹宁-3-乙酸、274 mg (1 mmole) 5-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃甲醛的 6 ml 乙醇溶液中加入 1 滴吡啶，将溶液加热至回流达 10 分钟。分离出黄色固体，在冷却混合物后，经过滤收集所述物质，用乙醇和己烷洗涤并干燥，得到 234 mg 所需产物。

实施例 4

3-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸

15

a.) 将 5.0 g (28.6 mmole) 5-溴-2-呋喃甲醛、4 ml 原甲酸三甲酯和 10 mg 对甲苯磺酸吡啶鎓的 20 ml 干燥乙醇溶液在氩气下加热至回流达 18 小时。将溶液浓缩至干，将粗制黄色油状物通过碱性氧化铝，并用 4:1 己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 6.03 g 5-溴-2-呋喃甲醛缩二甲醇。

20

b.) 于 -78 °C、氩气下，向 6.03 g (0.0273 mole) 如上述制备的 5-溴-2-呋喃甲醛缩二甲醇的 75 ml 干燥 TFH 溶液中加入 12 ml (1.1 eq) 25M 正丁基锂。10 分钟后，黄色溶液用 8.88 g (1 eq) 三丁基氯化锡猝灭，并让反应物缓慢温至室温。用水萃取溶液，经无水硫酸钠干燥有机层并去除溶剂后，得到 11.3 g 微红色油状物的三正丁基甲锡烷基-2-呋喃甲醛缩二甲醇。

25

c.) 向 8 g (18 mmole) 上述三丁基锡化合物和 3.5 g (15 mmole) 1-溴-3,4-二氯苯的 25 ml 蒸馏 TFH 溶液中加入 530 mg 氯化钼(II)双(三苯基膦)。将溶液加热至回流达 12 小时。反应混合物用 100 ml 水稀释并

用 2 份乙酸乙酯萃取。有机层用 2 份水洗涤，然后用 1 份饱和氯化钠洗涤，然后经硫酸镁干燥。过滤后，浓缩溶液，然后使其通过二氧化硅柱，并用 9:1 己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 760 mg 5-(3,4-二氯苯基)-2-呋喃甲醛。

5 d.) 向 150 mg (0.62 mmole) 得自前述实验的醛和 130 mg (0.62 mmole) 2-硫代-4-噻唑烷-2-丙酸的 5 ml 乙醇溶液中加入 2 滴哌啶，然后将溶液加热至回流达 20 小时。溶液用 20 ml 水稀释，加入 3N HCl 直至混合物为略带酸性。收集暗橙色固体，用己烷洗涤并干燥，得到 198 mg 所需产物。

10

实施例 5

6-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)己酸

15 a.) 向 1 g (4.4 mmole) 三硫代碳酸盐和 520 mg 6-氨基己酸的混合物中加入 5 ml 水和 280 mg 碳酸钾。将混合物加热至回流达 2 小时，然后冷却至室温，并用 3N 盐酸酸化。用乙酸乙酯萃取混合物，有机层用水稀释并经硫酸镁干燥。过滤后，去除溶剂，将残余固体悬浮于二氯甲烷中，并经过滤去除悬浮的固体。将溶液浓缩至干，剩余的 2-硫代-4-噻唑烷-2-己酸从乙酸乙酯和己烷的混合物中再结晶。

20

b.) 向 10 ml 乙醇中的如上制备的 75 mg (0.32 mmole) 绕丹宁己酸衍生物和呋喃甲醛中加入 1 滴哌啶，将溶液加热至回流。90 分钟后，将混合物冷却至室温并用水稀释，分离出固体。收集该物质并干燥，得到 10 mg 固体形式的所需产物。

25

实施例 6

3-(5-[(5-{2-氯-5-三氯甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸

向 2.48 g (9.8 mmole) 3-(4-氧代-2-硫代噻唑烷-3-基)-苯甲酸、2.69

g (9.8 mmole) 5-([2-氯-5-三氟甲基苯基]-2-呋喃甲醛、854 ml 吡啶在 150 ml 乙醇中的溶液加热至回流达 4 小时。冷却至室温后，溶液用 1 M 盐酸酸化，经过滤收集沉淀的固体，用乙醇洗涤并干燥，得到 3.7 g 产物。

5

实施例 7

4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)甲基苯甲酸

a.) 4-(4-氧代-2-硫代噻唑烷-3-基)甲基苯甲酸

10

将 3 g (19.8 mmole) 4-(氨基)苯甲酸、1.05 g (9.98 mmole) 无水碳酸钠和 4.49 g (19.8 mmole) 双(羧甲基)三硫代碳酸酯在 50 ml 水中的混合物加热至 100 °C 达 12 小时。经过滤收集形成的黄色固体，用水洗涤并干燥，得到 4.67 g 产物。

b.) 4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)甲基苯甲酸

15

将 100 mg (0.374 mmole) 以上步骤 a.) 中制备的甲基苯甲酸衍生物、103 mg (0.374 mmole) 5-[2-氯-5-三氟甲基]苯基)呋喃甲醛和 31 mg 吡啶的 10 ml 乙醇溶液加热至回流达 20 分钟。将混合物倾至 10 ml 水中，经过滤收集形成的橙色沉淀，用水洗涤并干燥，得到 116 mg 黄色固体。

20

实施例 8 描述制备本发明化合物的另一可选择的合成。

实施例 8

4-(5-苯基亚甲基-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸

25

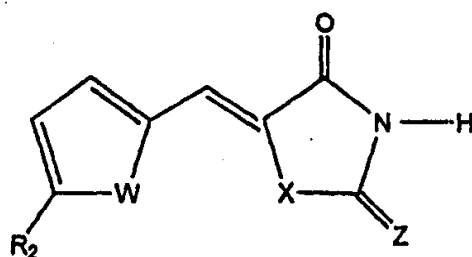
a.) 4-(4-氧代-2-硫代噻唑烷-3-基)苯甲酸 - 将 6.86 g (0.05 mmole) 4-氨基苯甲酸、11.31 g (0.025 mole) 双(羧甲基)三硫代碳酸酯和 2.65 g (0.025 mole) 无水碳酸钠在 50 ml 水中的混合物加热至回流达 12 小时。冷却至室温后，收集分离的固体并用水洗涤。再结晶后，获得 7.028 g

产物。

5 b.) 4-(5-苯基亚甲基-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)苯甲酸 - 将 225 mg (0.89 mmole) 4-(4-氧代-2-硫代噻唑烷-3-基)苯甲酸、0.108 ml (1.07 mmole) 苯甲醛、280 mg 氢氧化铵和 309 mg 氯化铵在 5 ml 乙醇中的溶液加热至回流达 12 小时。经过滤收集产生的沉淀，用乙醇洗涤，得到 72 mg 黄色固体，该固体于 298-301 °C 熔化。

10 通过适当地选择合适的醛或其前体以及具体的反应物，得到所需的绕丹宁上的 N-取代基或其类似物，可以按照上述实施例中所述的方法制备本发明的其它化合物。在下表中提出了由此制备的其它绕丹宁衍生物的代表性实例。

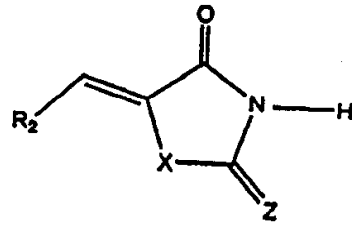
表 I



	R ₂	W	X	Z
I-1	2-Cl-5-NO ₂ -Ph*	O	S	S
I-2	3-CO ₂ H-Ph	O	S	NH
I-3	2-Cl-5-NO ₂ -Ph	O	S	O
I-4	2-Cl-5-NO ₂ -Ph	S	S	S
I-5	2-Cl-Ph	O	S	S
I-6	3,4-二 Cl-Ph	O	S	S
I-7	2-Cl-4-NO ₂ -Ph	O	S	S
I-8	4-NO ₂ -Ph	O	S	NH
I-9	4-I-Ph	O	S	NH
I-10	2-Cl-4-NO ₂ -Ph	O	S	NH
I-11	4-Cl-Ph	O	S	S

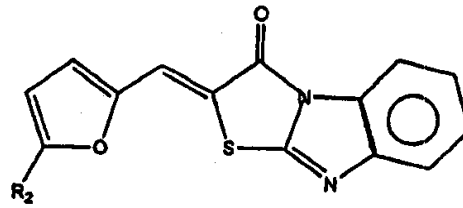
I-12	2-Cl-5-CF ₃ -Ph	O	S	S
I-13	3-Cl-Ph	O	S	S
I-14	2-Cl-5-CO ₂ H-Ph	O	S	S
I-15	3-CO ₂ H-Ph	O	S	S
I-16	4-F-Ph	O	S	S
I-17	4-CH ₃ O-Ph	O	S	S
I-18	4-叔丁基-Ph	O	S	S
I-19	4-O-乙酰基-Ph	O	S	S
I-20	Ph	O	S	S
I-21	NO ₂	O	S	S
I-22	H	O	S	S
I-23	3,4-二 Cl-Ph	S	S	S
I-24	3,4-二 Cl-Ph	O	S	O
I-25	3,4-二 Cl-Ph	O	NH	O
I-26	3,4-二 Cl-Ph	O	NCH ₃	O
I-27	2,3-二 Cl-Ph	S	S	S
I-28	4-丙基-Ph	S	S	S

*Ph = 苯基

表 II

	<u>R₂</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>
II-1	bi-Ph (C ₆ H ₅ C ₆ H ₄)	S	S
II-2	苯并呋喃	S	S

5

表 III

	<u>R₂</u>
III-1	3-Cl-4-Cl-Ph
III-2	4-CO ₂ H-Ph
III-3	4-CH ₃ O-Ph

表 IV

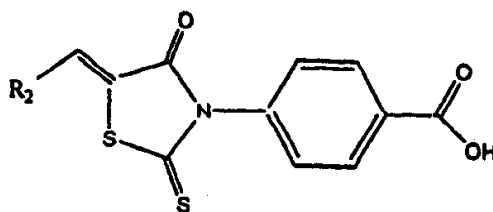
绕丹宁链烷酸衍生物

IV-1	3-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
IV-2	3-(5-[(5-{3-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
IV-3	(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
IV-4	4-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丁酸
IV-5	3-([5-(4-二乙氧基苯基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
IV-6	3-([5-(3-苯氧基-4-甲氧基苯基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
IV-7	3-([5-(3,4-二氯苯基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
IV-8	3-([5-(9-菲基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
IV-9	3-([5-(2-苄基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
IV-10	(5-[(5-{苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
IV-11	3-(5-[(5-{苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
IV-12	(5-[(5-{3,4-二氯苯基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
IV-13	3-(5-[(5-{苯基乙炔基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
IV-14	3-(5-[(5-{噻吩-2-基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸

- IV-15 (5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
- IV-16 ([5-{(3-对叔丁基-苯氧基)-苯基}亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
- IV-17 ([5-{3-(4-netryl 苯氧基)-苯基}亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
- IV-18 (5-[(2,5-二甲基-1-{3-三氟甲基苯基})-1H-吡咯-3-基]亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
- IV-19 (5-[(5-{3-三氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-5-基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)3-乙酸
- IV-20 (5-[(2,5-二甲基-1-{苯基})-1H-吡咯-3-基]亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
- IV-21 5-[(5-{4-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
- IV-22 3-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}-2-噻吩基)亚甲基]-4-氧代-2-硫代噻唑烷-3-基)丙酸
- IV-23 5-[(5-{4-羧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
- IV-24 (5-[(5-三氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)噻吩-2-基]亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
- IV-25 (5-[3-(3-三氟甲基苯氧基)-苯基亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸
- IV-26 3-[(5-{4-异丙烯基-环己-1-烯基}亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
- IV-27 3-[(5-{2,4-二氯苯基}亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
- IV-28 3-(5-[(5-(苯并呋喃-2-基)呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸

- IV-29 3-(5-[(5-{3,5-双三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
- IV-30 3-(5-[(5-{苯基乙炔基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
- IV-31 3-(5-[(5-{5-甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
- IV-32 3-(5-[(5-{噻唑-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸
- IV-33 5-(4-氯苯基)-2-(5-(4-氧代-2-硫羰噻唑烷基)-3-羧乙基)-亚甲基呋喃-3-基-羧酸乙酯
- IV-34 5-(4-氯苯基)-2-(5-(4-氧代-2-硫代-4-噻唑烷基)-3-羧甲基)-亚甲基呋喃-3-基-羧酸乙酯
- IV-35 3-(5-[(5-(苯并噻吩-2-基)呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸

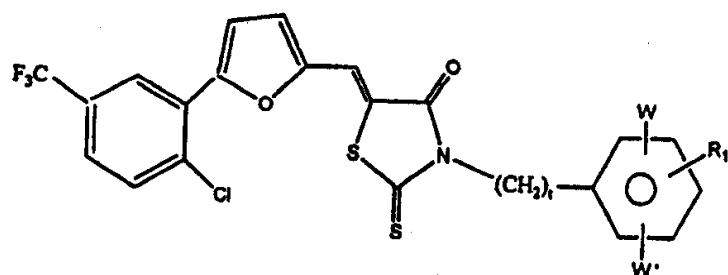
表 V

4-(5-(R₂-亚甲基)-4-氧代-2-硫代-噻唑烷-3-基)苯甲酸

	R ₂ 基团
V-1	5-[2-氯-5-三氟甲基苯基]呋喃-2-基
V-2	5-苯基乙炔基呋喃-2-基
V-3	5-[3,4-二氯苯基]呋喃-2-基
V-4	5-[4-溴苯基]呋喃-2-基
V-5	5-[3,5-二氯苯基]呋喃-2-基
V-6	5-[2,5-二氯苯基]呋喃-2-基
V-7	5-[4-正丁基苯基]呋喃-2-基
V-8	5-[4-正丙基苯基]呋喃-2-基
V-9	5-[噻吩-2-基]呋喃-2-基
V-10	5-[2-氯苯基]呋喃-2-基
V-11	5-[3-羧基苯基]呋喃-2-基
V-12	5-[2,3-二氯苯基]呋喃-2-基
V-13	5-[3-三氟甲基苯基]呋喃-2-基
V-14	5-[2-三氟甲基苯基]呋喃-2-基
V-15	5-[2,6-二氯苯基]呋喃-2-基
V-16	(3-(5-羧基-2-呋喃基)苯基)
V-17	4-反式-均二苯乙烯基
V-18	3-苯乙烯基
V-19	2,4-二氯苯基
V-20	3,4-二氯苯基

V-21	4-溴苯基
V-22	4-甲氧基苯基
V-23	4-羧基苯基
V-24	2-呋喃基
V-25	5-甲基呋喃-2-基
V-26	5-乙基呋喃-2-基
V-27	4,5-二甲基呋喃-2-基
V-28	5-[3,5-二甲基苯基]呋喃-2-基
V-29	5-[3,4-二甲基苯基]呋喃-2-基
V-30	4-(苄氧基)苯基
V-31	2-萘基
V-32	5-[3,4-二甲基苯基]噻吩-2-基
V-33	5-[1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基]噻吩-2-基
V-34	5-[4-氯苯基]呋喃-2-基
V-35	5-[苯并呋喃-2-基]呋喃-2-基
V-36	5-[苯并噻吩-2-基]呋喃-2-基
V-37	5-[5-氯噻吩-2-基]呋喃-2-基
V-38	5-[3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基]呋喃-2-基
V-39	5-[2,3,5,6-四氯吡啶-4-基]呋喃-2-基
V-40	5-[6-甲氧基吡嗪(pyridaz)-3-基]呋喃-2-基
V-41	5-[噻唑-2-基]呋喃-2-基
V-42	5-[2-甲基四唑-5-基]呋喃-2-基
V-43	5-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)呋喃-2-基

表 VI



	R_1	$\underline{W}$	$\underline{W'}$	t
VI-1	3-COOH	4-Cl	H	0
VI-2	4-COOH	3-Cl	H	0
VI-3	4-COO $\cdot$ Na $^+$	H	H	0
VI-4	2-COOH	H	H	0
VI-5	3-OH	H	H	0
VI-6	4-COO-CH $_2$ -CH $_3$	H	H	0
VI-7	H	H	H	0
VI-8	4-SO $_2$ NH $_2$	H	H	0
VI-9	4-OH	H	H	0

表 VII

VII-1	3-[5-(3-苯基亚丙烯基)-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基]苯甲酸
VII-2	3-[5-(5-{1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基}噻吩-2-基)亚甲基-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基]苯甲酸
VII03	3-[5-(5-{1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-基}噻吩-2-基亚甲基)-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基]苯甲酸
VII-4	5-(4-氯苯基)-2-(3-(4-羧基苯基)-4-氧代-2-硫羰噻唑烷基-5-基)iden 呋喃-3-基-羧酸乙酯

实施例 9

病毒 RNA 复制的抑制

5 病毒聚合酶和相关蛋白抑制剂的发现一般需要评价大量的化学化合物或化学化合物的混合物。因此，希望有能够大体积筛选的聚合酶活性测定，换句话说希望有高通量测定。有许多技术人员熟知的测定方法提供大量样品的有效筛选。参见例如 Cole, JL, Meth Enzymology, 275: 310-328 (1996)。在病毒 RdRp 活性的情况下，这些测定中的任一
10 种均可适合的。

在黄病毒科病毒的情况下，用于测定病毒 RdRp 活性的一种方法在体外 RdRp 测定中利用一种纯化的重组 NS5 蛋白。例如 Behrens 等 [EMBO J., 15: 12-22 (1996)] 和 Lohmann 等 [J Virol, 71: 8416-8428 (1997)] 描述了 HCV NS5B RdRp 的杆状病毒表达、纯化和酶活性。在
15 PCT/US96/15571 [WO 97/12033] 和 Yuan 等 [Biochem Biophys Res Comm, 232:231-235 (1997)] 中已经公开了 HCV NS5B RdRp 蛋白的细菌表达、纯化和酶活性。在再一实例中，Collett 的与本申请共同拥有的 PCT/US99/07404 公开了包含功能性 HCV NS5B 序列的组合物及其在鉴定可用于治疗 hepacivirus 感染的化合物中的应用。关于 HCV RdRp
20 的上述实例，已经纯化了细菌表达的登革黄病毒 NS5 蛋白，并且表明其表现出 RdRp 活性 [Tan 等, Virology, 216: 317-325 (1996)]，从重组杆

状病毒感染的细胞中纯化的瘟病毒 BVDV 的 NS5B 蛋白也表现出 RdRp 活性[Zhong 等, J. Virol., 72: 9365-9369 (1998)].

作为实例, 在体外 RdRp 测定中, 用基本上按照 Collet, PCT/US99/07404 制备的 NS5 蛋白证实了本发明化合物的抑制活性。

5 在标准的 RdRp 反应混合物中温育纯化的 NS5 蛋白。这类反应混合物一般包含缓冲剂、盐、阳离子、还原剂等以及核苷三磷酸和 RNA 模板-引物。可以需要这类反应混合物的各个组分中的变异, 以容纳各个 NS5 蛋白特定的反应选择性。这类变异是技术人员熟知的。

10 在该测定中评价了实施例 1-8 和上述表格中所示的本发明范围内的代表性化合物的抗病毒活性。本发明化合物抑制活性的测量结果以 IC_{50} 值表示。 IC_{50} 值代表 50% 的所述 RdRp 活性受抑制的所述化合物的浓度。对于所测试的绝大多数化合物而言, 对 hepacivirus、瘟病毒和黄病毒 NS5 蛋白 RdRp 活性的抑制的测定结果, 对于这三个属中的每个属在 0.02 至约 30 μM 之间变动。

15 大量的所测试的化合物表现出 IC_{50} 值 $\leq 1 \mu M$ 。这类化合物包括以下化合物:

A. 式 I 的绕丹宁衍生物, 其中 R_1 为氢:

5-[(5-(3,4-二氯苯基)呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷;

5-[(5-(2-氯-5-三氟甲基苯基)呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷;

5-[(5-(2-氯-5-硝基苯基)呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷;

5-[(5-(3,4-二氯苯基)噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷;

5-[(5-(噻吩-2-基)噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷;

5-[(5-(4-正丙基苯基)噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷;

5-[(5-(4-甲基苯基)噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷; 和

5-[(5-(4,5-二甲基呋喃-2-基)呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷。

B. 以上式 II 的绕丹宁乙酸衍生物:

(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;

(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;

(5-[(5-{3-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;

(5-[(5-{3,5-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;

(5-[(5-{4-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;

(5-[(5-{4-氯苯基-3-乙氧羰基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;

(5-[(5-{3,4-二氯苯基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸;

(5-[(5-{3-叔丁基苯氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)乙酸。

C. 以上式 II 的绕丹宁丙酸衍生物:

2-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

2-(5-[(5-{5-氯噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{苯并呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{苯并噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

- 3-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{3,5-二三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{5-氯噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{4-溴苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{异喹啉-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{2-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{3,4-亚甲二氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{3,5-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{3,5-二甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{5-甲基噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;
- 3-(5-[(5-{5-甲基-2-吡啶基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羧噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(6-苄氧基苯并呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{菲-9-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{噻吩-2-基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{苄-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{苯基乙炔基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{3-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(4-{苯基乙炔基}噻吩-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸;

3-(5-[(5-{5-正丙基噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸; 和

3-(5-[(5-{4-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)丙酸。

D. 以上式 III 的绕丹宁苯甲酸衍生物:

4-(5-[(5-{苯并呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{苯并噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,5-二三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,4-二甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-氯噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2,5-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-呋喃基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-甲基噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-甲氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-乙酰噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,4-二甲氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,4-亚甲二氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-三氟甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

- 4-(5-[(5-{6-甲氧基吡嗪-3-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{4,6-二甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{3-溴-6-甲氧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-苯基乙炔基呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{3,4-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{4-氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{4-溴苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{3,5-二氯苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)-6-氯苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{3-羧基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{2-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{2,3,5,6-四氯吡啶-4-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{3-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;
- 4-(5-[(5-{2-噻吩基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-正丁基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-氯-5-三氟甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)亚甲基苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,5-二氟苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3,5-二甲基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-乙酰苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-正丙基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2,3-二氟苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{3-甲氧基-2-(N,N-二乙氨基羰基苯基)呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-氯-3-甲基苯并噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-正丙基噻吩-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4,5-二甲基呋喃-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{5-噻唑-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{甲酰基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4-甲基吡啶-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-乙酰苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{2-硝基苯基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸;

4-(5-[(5-{4,5-二氯咪唑-2-基}呋喃-2-基)亚甲基]-4-氧代-2-硫羰噻唑烷-3-基)苯甲酸。

达到所述 RdRp 活性 50%抑制需要的这些低浓度的试验化合物,表明本发明化合物在抑制由病毒 RdRp 酶合成 RNA 方面是有效的。

5 尽管已经通过某些优选实施方案描述并且例证了本发明,但其它实施方案对于本领域技术人员是显而易见的。因此,本发明不限于所描述和列举的具体实施方案,而是能够在不违背本发明精神的情况下进行修改或变化,本发明的全部范围有所附的权利要求书描述。