



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102264737 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 30

(21) 申请号 200980152256. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 12. 22

C07D 471/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/519 (2006. 01)

61/140262 2008. 12. 23 US

A61P 31/14 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 06. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/069177 2009. 12. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02010/075376 EN 2010. 07. 01

(71) 申请人 雅培制药有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 D. A. 德盖 P. L. 多纳

W. M. 凯蒂 C. W. 赫钦斯

M. A. 马图伦科 T. K. 金克森

R. G. 克迪

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 周齐宏 刘健

权利要求书 5 页 说明书 58 页

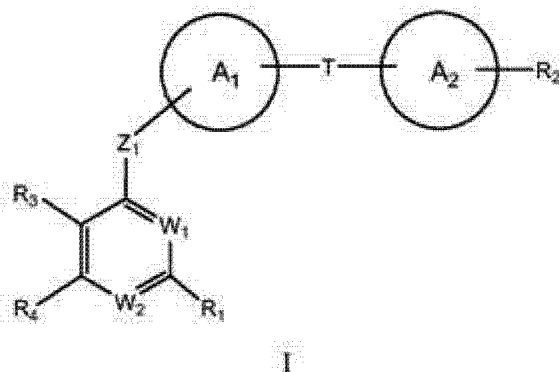
(54) 发明名称

抗病毒化合物

(57) 摘要

描述了有效抑制丙型肝炎病毒("HCV")的复制的化合物。本发明还涉及制备这样的化合物的方法,包括这样的化合物的组合物,和使用这样的化合物来治疗 HCV 感染的方法。

1. 式 I 的化合物,或其药用可接受的盐,



其中:

A_1 是 C_3-C_{14} 碳环基或 3- 至 14- 元杂环基,并且被 $-X_1-R_7$ 取代,其中所述 C_3-C_{14} 碳环基和 3- 至 14- 元杂环基是任选被一个或多个 R_A 取代的;

X_1 选自键, $-L_S-$, $-O-$, $-S-$, 或 $-N(R_B)-$;

R_7 选自氢, $-L_A$, C_5-C_{10} 碳环基,或 5 至 10 元杂环基,其中在每一次出现时所述 C_5-C_{10} 碳环基和 5 至 10 元杂环基各自独立地任选被一个或多个 R_A 取代;

Z_1 选自键, $-C(R_C R_{C'})-$, $-O-$, $-S-$, 或 $-N(R_B)-$;

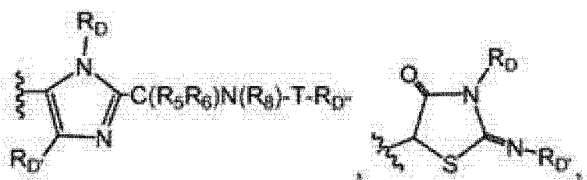
W_1 和 W_2 各自独立地选自 N 或 C(R_D);

R_1 选自氢或 R_A ;

R_3 和 R_4 各自独立地选自氢或 R_A ;或 R_3 和 R_4 , 与它们所连接的碳原子一起,形成 C_5-C_{10} 碳环或 5 至 10 元杂环的环,其中所述 C_5-C_{10} 碳环和 5 至 10 元杂环的环是任选被一个或多个 R_A 取代的;

A_2 是 C_3-C_{14} 碳环基或 3- 至 14- 元杂环基,并且任选地被一个或多个 R_A 取代;

R_2 是 $-N(R_B)C(O)C(R_5 R_6)N(R_8)-T-R_D$,



或 $-L_K-B$;

R_5 是 R_C ;

R_6 是 R_C , 和 R_8 是 R_B ;或 R_6 和 R_8 , 与它们所连接到的原子一起,形成任选地被一个或多个 R_A 取代的 3- 至 10- 元杂环的环;

L_K 是键; C_1-C_6 亚烷基, C_2-C_6 亚烯基, 或 C_2-C_6 亚炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, R_S (除氢外), $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代, 甲酰基或氰基;或 $-N(R_B)C(O)-$ 或 $-C(O)N(R_B)-$;

B 是 C_3-C_{10} 碳环或 3- 至 10- 元杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代;

T 独立地在每一次出现时选自键, $-L_S-$, $-L_S-M-L_{S'}$, $-L_S-M-L_{S'}-M'-L_{S'}$, 其中 M 和 M' 各自独立地选自键, $-O-$, $-S-$, $-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$, $-S(O)N(R_B)-$, $-S(O)_2N(R_B)-$, $-C(O)N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)$

$C(O)N(R_{B'})-$, $-N(R_B)SO_2N(R_{B'})-$, $-N(R_B)S(O)N(R_{B'})-$, C_5-C_{10} 碳环, 或 5 至 10 元杂环, 并且其中在每一次出现时 T 独立地任选被一个或多个 R_A 取代;

R_A 独立地在每一次出现时选自卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代, 甲酰基, 氰基, $-L_A$, 或 $-L_S-R_E$;

R_B 和 $R_{B'}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢; 或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_6 碳环基, C_3-C_6 碳环基 C_1-C_6 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基) C_1-C_6 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代, 甲酰基或氰基;

R_C 与 $R_{C'}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢; 卤素; 羟基; 巯基; 氨基; 羧基; 硝基; 磷酸根; 氧代; 硫代; 甲酰基; 氰基; 或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 或 C_3-C_6 碳环基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代, 甲酰基或氰基;

R_D , $R_{D'}$ 和 $R_{D''}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢或 R_A

L_A 独立地在每一次出现时选自 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, 或 C_2-C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代, 甲酰基或氰基;

L_S , $L_{S'}$ 和 $L_{S''}$ 各自独立地在每一次出现时选自键; 或 C_1-C_6 亚烷基, C_2-C_6 亚烯基, 或 C_2-C_6 亚炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代, 甲酰基或氰基;

R_E 独立地在每一次出现时选自 $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-N(R_S)C(O)N(R_{S'} R_{S''})$, $-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-SO_2N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)SO_2N(R_{S'} R_{S''})$, $-N(R_S)S(O)N(R_{S'} R_{S''})$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$, $-OC(O)N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)S(O)-R_{S'}$, $-S(O)N(R_S R_{S'})$, $-C(O)N(R_S)C(O)-R_{S'}$, C_3-C_{10} 碳环基, 或 3- 至 10- 元杂环基, 其中所述 C_3-C_{10} 碳环基和 3- 至 10- 元杂环基各自独立地在每一次出现时任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代, 甲酰基或氰基; 和

R_S , $R_{S'}$ 和 $R_{S''}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢; 或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_6 碳环基, C_3-C_6 碳环基 C_1-C_6 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基) C_1-C_6 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代, 甲酰基或氰基。

2. 权利要求 1 的化合物或盐, 其中:

A_1 是 C_5-C_6 碳环基或 5- 至 6- 元杂环基, 其任选被一个或多个 R_A 取代, 并且 A_1 被 $-X_1-R_7$ 取代;

R_7 是 C_5-C_6 碳环基或 5- 至 6- 元杂环基, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代

R_3 和 R_4 各自独立地选自氢或 R_A ; 或 R_3 和 R_4 , 与它们所连接的碳原子一起, 形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环的环, 其中所述 C_5-C_6 碳环和 5- 至 6- 元杂环的环是任选被一个或多个 R_A 取代的; 和

A_2 是 C_5-C_{10} 碳环基或 5 至 10 元杂环基, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代。

3. 根据权利要求 1-2 之一的化合物或盐,其中 A_2 是 C_5-C_6 碳环基或 5- 至 6- 元杂环基,并且任选地被一个或多个 R_A 取代。

4. 根据权利要求 1-3 之一的化合物或盐,其中 R_7 是苯基,并且是任选被一个或多个 R_A 取代的。

5. 根据权利要求 1-4 之一的化合物或盐,其中 A_1 是苯基,并且是任选被一个或多个 R_A 取代的。

6. 根据权利要求 1-5 之一的化合物或盐,其中 A_2 是苯基,并且是任选被一个或多个 R_A 取代的。

7. 根据权利要求 1-6 之一的化合物或盐,其中 A_1, A_2 和 R_7 是苯基,并且各自独立地任选被一个或多个 R_A 取代。

8. 根据权利要求 1-7 之一的化合物或盐,其中 R_3 和 R_4 , 与它们所连接的碳原子一起,形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环的环,其任选被一个或多个 R_A 取代。

9. 根据权利要求 1-8 之一的化合物或盐,其中 W_1 和 W_2 是 N, 并且 Z_1 是 $-N(R_B)-$ 。

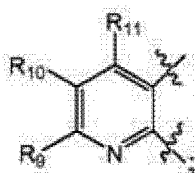
10. 根据权利要求 1-9 之一的化合物或盐,其中:

W_1 和 W_2 是 N;

Z_1 是 $-N(R_B)-$;

X_1 是 $-CH_2-$, $-O-$, 或 $-S-$;

R_3 和 R_4 , 与它们所连接的碳原子一起,形成



R_9, R_{10} , 和 R_{11} 各自独立地选自氢或 R_A 。

11. 根据权利要求 1-10 之一的化合物或盐,其中

A_1 是苯基,并且是任选被一个或多个 R_A 取代的;

R_7 是苯基,并且是任选被一个或多个 R_A 取代的;

R_1 是氢;

R_9, R_{10} , 和 R_{11} 各自独立地选自氢;卤素;或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_6 碳环基,或 C_3-C_6 碳环基 C_1-C_6 烷基,其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素,羟基,巯基,氨基,羧基,硝基,磷酸根,氧代,硫代,甲酰基或氰基。

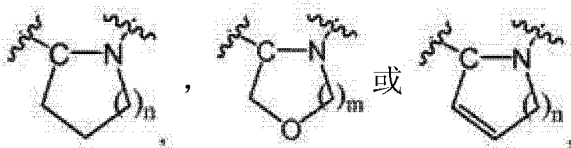
12. 根据权利要求 1-11 之一的化合物或盐,其中 R_2 是 $-N(R_B)C(O)C(R_5R_6)N(R_8)-T-R_D$ 。

13. 权利要求 12 的化合物或盐,其中 R_5 是 R_C , 和 R_6 和 R_8 与它们所连接到的原子一起形成 5- 至 6- 元杂环的环,其任选被一个或多个 R_A 取代。

14. 权利要求 12 的化合物或盐,其中:

R_5 是 H;

R_6 和 R_8 , 与它们所连接到的原子一起,形成



其每个独立地任选被一个或多个 R_A 取代；

n 是 0、1 或 2；和

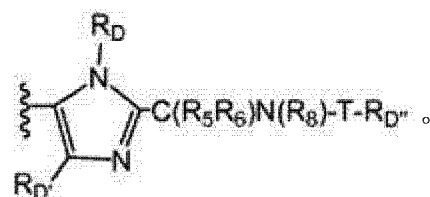
m 是 1 或 2。

15. 权利要求 14 的化合物或盐，其中：

$-T-R_D$ 是 $-C(O)-L_S-R_{12}$ 或 $-C(O)-L_S-M'-L_{S'}-R_{12}$ ；和

R_{12} 是氢； C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素， $-O-R_S$ ， $-S-R_S$ ， $-N(R_S R_{S'})$ ， $-OC(O)R_S$ ， $-C(O)OR_S$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代，甲酰基或氰基；或 C_3-C_{10} 碳环基或 3- 至 10- 元杂环基，其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基，卤素， $-O-R_B$ ， $-S-R_B$ ， $-N(R_B R_{B'})$ ， $-OC(O)R_B$ ， $-C(O)OR_B$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代，甲酰基或氰基。

16. 根据权利要求 1-11 之一的化合物或盐，其中 R_2 是

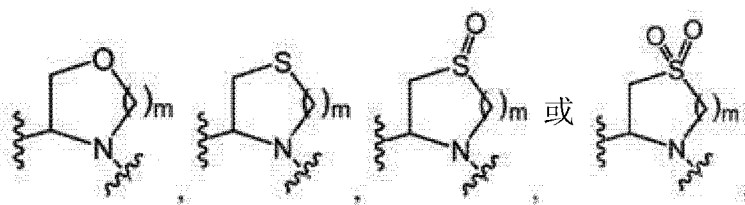
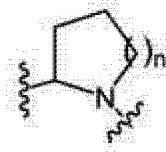


17. 权利要求 16 的化合物或盐，其中 R_5 是 R_C ，和 R_6 和 R_8 ，与它们所连接到的原子一起，形成 5- 至 6- 元杂环的环，其任选被一个或多个 R_A 取代。

18. 权利要求 16 的化合物或盐，其中：

R_5 是 H；

R_6 和 R_8 ，与它们所连接到的原子一起，形成



其任选被一个或多个 R_A 取代；

n 是 0、1 或 2；和

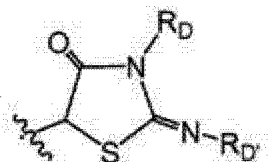
m 是 1 或 2。

19. 权利要求 18 的化合物或盐，其中：

$-T-R_D$ 是 $-C(O)-L_S-R_{12}$ 或 $-C(O)-L_S-M'-L_{S'}-R_{12}$ ；和

R_{12} 是氢； C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素， $-O-R_S$ ， $-S-R_S$ ， $-N(R_S R_{S'})$ ， $-OC(O)R_S$ ， $-C(O)OR_S$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代，甲酰基或氰基；或 C_3-C_{10} 碳环基或 3- 至 10- 元杂环基，其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基，卤素， $-O-R_B$ ， $-S-R_B$ ， $-N(R_B R_{B'})$ ， $-OC(O)R_B$ ， $-C(O)OR_B$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代，甲酰基或氰基。

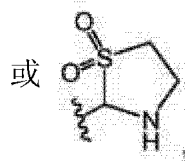
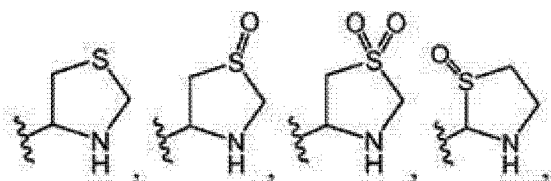
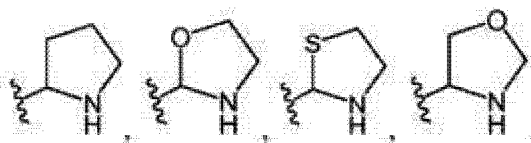
20. 根据权利要求 1-11 之一的化合物或盐, 其中 R_2 是



21. 根据权利要求 1-11 之一的化合物或盐, 其中 R_2 是 $-L_k-B$ 。

22. 权利要求 21 的化合物或盐, 其中 B 是 C_3-C_{10} 碳环或 3- 至 10- 元杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代。

23. 权利要求 21 的化合物或盐, 其中 B 是

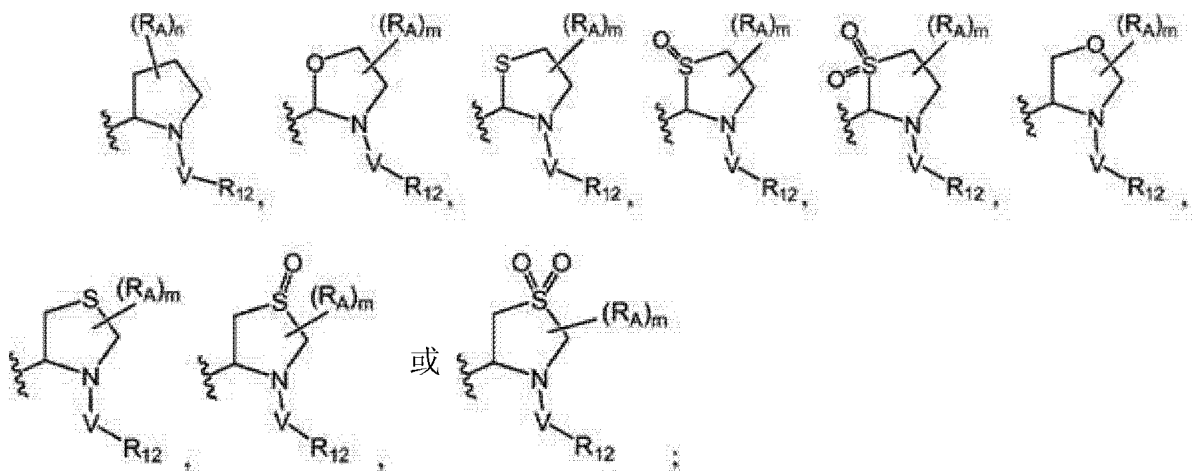


并且任选地被一个或多个 R_A 取代。

代。

24. 权利要求 21 的化合物或盐, 其中:

B 是



n 是 0、1、2、3 或 4;

m 是 0、1、2 或 3;

V 是 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

R_{12} 是 $-R_S$, $-OR_S$, 或 $-N(R_S R_{S'})$ 。

25. 一种药物组合物, 其包括根据权利要求 1-24 之一的化合物或盐。

26. 抑制 HCV 病毒复制的方法, 包括使感染 HCV 病毒的细胞与根据权利要求 1-24 之一的化合物或盐接触。

27. 治疗 HCV 感染的方法, 包括给予 HCV 患者根据权利要求 1-24 之一的化合物或盐。

28. 制备根据权利要求 1-24 之一的化合物的方法, 包括描述于本文中所述的方案之一中的步骤。

抗病毒化合物

[0001] 本申请要求 2008 年 12 月 23 日申请的美国临时申请 61/140262 的优先权并且将其全部内容引入作为参考。

技术领域

[0002] 本发明涉及有效抑制丙型肝炎病毒 (“HCV”) 的复制的化合物。本发明还涉及包括这些化合物的组合物和使用这些化合物来治疗 HCV 感染的方法。

背景技术

[0003] HCV 是一种 RNA 病毒,其属于黄病毒科 (Flaviviridae family) 中的丙型肝炎病毒属 (Hepacivirus genus)。HCV 具有有包膜的病毒体,其包含正链 RNA 基因组,后者在一个单个、不间断的、可译框架中编码全部已知的病毒-特异的蛋白质。可译框架包括大约 9500 个核苷酸,编码约 3000 个氨基酸的单个大多聚蛋白。多聚蛋白包括芯蛋白,包膜蛋白 E1 和 E2,膜结合蛋白 p7,和非结构性蛋白 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B。

[0004] HCV 感染与进行性肝病状 (包括肝硬化和肝细胞癌) 有关。慢性丙型肝炎可以用与利巴韦林组合的聚乙二醇干扰素- α 治疗。由于许多使用者遭受副作用,效力和可容许性的显著限制仍然存在,病毒从身体中消除常常是不充分的。因此,需要新药来治疗 HCV 感染。

发明内容

[0005] 本发明特征在于式 I、II 和 III 的化合物,和其药用可接受的盐。这些化合物和盐能够抑制 HCV 的复制。

[0006] 本发明特征还在于包括本发明的化合物或盐的组合物。组合物还可能包括其它治疗剂,如 HCV 解旋酶抑制剂,HCV 聚合酶抑制剂,HCV 蛋白酶抑制剂,NS5A 抑制剂,CD81 抑制剂,亲环素 (cyclophilin) 抑制剂,或内部核糖体进入位点 (IRES) 抑制剂。

[0007] 本发明进一步特征在于使用本发明的化合物或盐来抑制 HCV 复制的方法。该方法包括使感染 HCV 病毒的细胞与本发明的化合物或盐接触,由此抑制 HCV 病毒在细胞中的复制。

[0008] 另外,本发明特征在于使用本发明的化合物或盐或包括其的组合物来治疗 HCV 感染的方法。该方法包括将本发明的化合物或盐或包括其的药物组合物给予需要其的患者,由此降低 HCV 病毒在患者中的血液或组织水平。

[0009] 本发明的特征还在于本发明的化合物或盐用于制造用于治疗 HCV 感染的药物的用途。

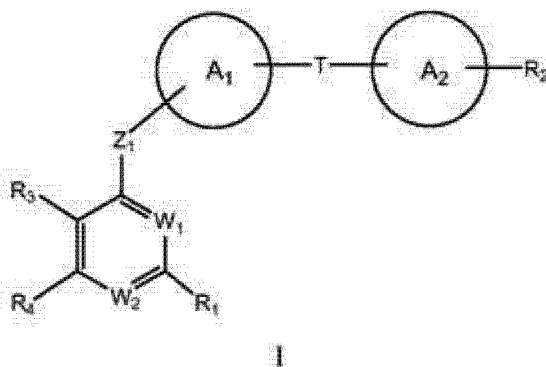
[0010] 此外,本发明特征在于制备本发明的化合物或盐的方法。

[0011] 在以下详细说明中,本发明的其它特征、目标和优点是可见的。然而,应当理解详细说明,虽然表明本发明的优选的实施方案,仅仅作为示例给出,而非进行限制。由详细说明在本发明的范围内的各种变化和改变对本领域技术人员将变为可知。

具体实施方式

[0012] 详细说明。

[0013] 本发明特征在于具有式 I 的化合物, 和其药用可接受的盐,



其中：

A_1 是 C_3 - C_{14} 碳环基或 3- 至 14- 元杂环基, 并且被 $-X_1-R_7$ 取代, 其中所述 C_3 - C_{14} 碳环基和 3- 至 14- 元杂环基是任选被一个或多个 R_A 取代的；

X_1 选自键, $-L_S-$, $-O-$, $-S-$, 或 $-N(R_B)-$ ；

R_7 选自氢, $-L_A$, C_5 - C_{10} 碳环基 (carbocyclyl), 或 5 至 10 元杂环基, 其中在每一次出现时所述 C_5 - C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 和 5 至 10 元杂环基各自独立地任选被一个或多个 R_A 取代；

Z_1 选自键, $-C(R_C R_{C'})-$, $-O-$, $-S-$, 或 $-N(R_B)-$ ；

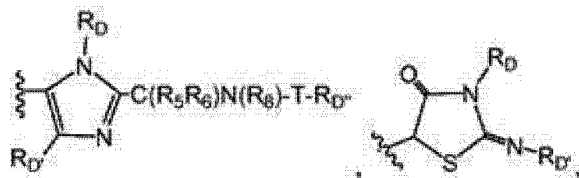
W_1 和 W_2 各自独立地选自 N 或 $C(R_D)$ ；

R_1 选自氢或 R_A ；

R_3 和 R_4 各自独立地选自氢或 R_A ；或 R_3 和 R_4 , 与它们所连接的碳原子一起, 形成 C_5 - C_{10} 碳环或 5 至 10 元杂环的环, 其中所述 C_5 - C_{10} 碳环和 5 至 10 元杂环的环是任选被一个或多个 R_A 取代的；

A_2 是 C_3 - C_{14} 碳环基 (carbocyclyl) 或 3- 至 14- 元杂环基, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代；

R_2 是 $-N(R_B)C(O)C(R_5 R_6)N(R_8)-T-R_D$,



或 $-L_K-B$ ；

R_5 是 R_C ；

R_6 是 R_C , 和 R_8 是 R_B ；或 R_6 和 R_8 , 与它们所连接到的原子一起, 形成 3- 至 10- 元杂环的环, 其任选被一个或多个 R_A 取代；

L_K 是键； C_1 - C_6 亚烷基, C_2 - C_6 亚烯基, 或 C_2 - C_6 亚炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素, R_5 (除氢外), $-O-R_5$, $-S-R_5$, $-N(R_5 R_5')$, $-OC(O)R_5$, $-C(O)OR_5$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基；或 $-N(R_B)C(O)-$ 或 $-C(O)-$

$N(R_B)-$;

B 是 C_3-C_{10} 碳环或 3- 至 10- 元杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代;

T 独立地在每一次出现时选自键, $-L_S-$, $-L_S-M-L_{S'}$, $-L_S-M-L_{S'}-M'-L_{S''}$, 其中 M 和 M' 各自独立地选自键, $-O-$, $-S-$, $-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$, $-S(O)N(R_B)-$, $-S(O)_2N(R_B)-$, $-C(O)N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)SO_2N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)N(R_B)-$, C_5-C_{10} 碳环, 或 5 至 10 元杂环, 并且其中在每一次出现时 T 独立地任选被一个或多个 R_A 取代;

R_A 独立地在每一次出现时选自卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基, 氰基, $-L_A$, 或 $-L_S-R_E$;

R_B 和 $R_{B'}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢; 或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_6 碳环基 (carbocyclyl), C_3-C_6 碳环基 (carbocyclyl) C_1-C_6 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基) C_1-C_6 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基;

R_C 与 $R_{C'}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢; 卤素; 羟基; 巯基; 氨基; 羧基; 硝基; 磷酸根; 氧代; 硫代; 甲酰基; 氰基; 或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 或 C_3-C_6 碳环基 (carbocyclyl), 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基;

R_D , $R_{D'}$ 和 $R_{D''}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢或 R_A

L_A 独立地在每一次出现时选自 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, 或 C_2-C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基;

L_S , $L_{S'}$ 和 $L_{S''}$ 各自独立地在每一次出现时选自键; 或 C_1-C_6 亚烷基, C_2-C_6 亚烯基, 或 C_2-C_6 亚炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基;

R_E 独立地在每一次出现时选自 $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-N(R_S)C(O)N(R_S R_{S''})$, $-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-SO_2N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)SO_2N(R_S R_{S''})$, $-N(R_S)S(O)N(R_S R_{S''})$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$, $-OC(O)N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)S(O)-R_{S'}$, $-S(O)N(R_S R_{S'})$, $-C(O)N(R_S)C(O)-R_{S'}$, C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl), 或 3- 至 10- 元杂环基, 其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 和 3- 至 10- 元杂环基各自独立地在每一次出现时任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基; 和

R_S , $R_{S'}$ 和 $R_{S''}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢; 或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_6 碳环基 (carbocyclyl), C_3-C_6 碳环基 (carbocyclyl) C_1-C_6 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基) C_1-C_6 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下

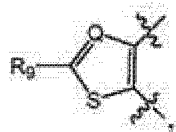
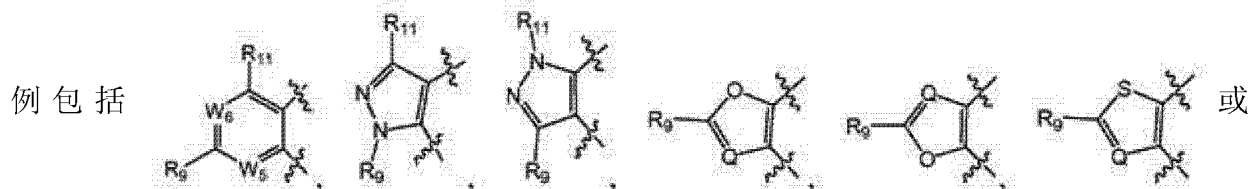
的取代基取代: 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代(thioxo), 甲酰基或氰基。

[0014] A_1 优选地选自 C_5 - C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环 (例如苯基, 噻唑基, 噻吩基, 吡咯烷基或哌啶基), 并且任选地被一个或多个 R_A 取代。 A_1 被 $-X_1-R_7$ 取代。 A_1 中的所述环系可以相同于, 或不同于 A_2 中的那个。例如, A_1 和 A_2 可以都是苯基, 或者 A_1 是苯基并且 A_2 是噻唑基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 苯并噻唑基, 苯并噻吩基, 苯并咪唑基, 吲哚基, 或  (其中 X 是 O, S 或 $N(R_B)$)。 Z_1 和 T 可以通过 A_1 上的任何两个可取代的环

原子连接到 A_1 。 A_1 上的两个相邻 R_A , 与它们所连接到的环原子一起, 可以形成 C_5 - C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。

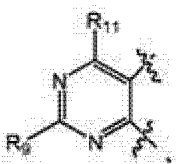
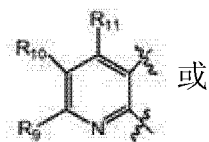
[0015] Z_1 优选地是 $-N(R_B)-$, 如 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 。

[0016] R_3 和 R_4 , 与它们所连接的碳原子一起, 优选地形成 C_5 - C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环, 其任选被一个或多个 R_A 取代。为此目的的合适的 5- 至 6- 元碳环或杂环的非限制性实



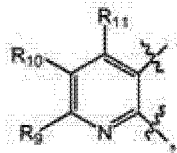
其中 W_5 和 W_6 独立地是 N 或 $C(R_D)$, Q 是 N 或 $C(R_D)$, 和 R_D , R_9 和 R_{11} 各自独立

地在每一次出现时选自氢或 R_A 。合适的 5- 至 6- 元杂环的优选的实例包括



, 其中 R_9 , R_{10} , 和 R_{11} 各自独立地选自氢或 R_A 。更优选地, R_3 和 R_4 , 与它们所连接

的碳原子一起, 形成



其中 R_9 , R_{10} , 和 R_{11} 各自独立地选自氢; 卤素; 或 C_1 - C_6 烷

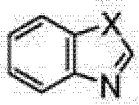
基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl), 或 C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl) C_1 - C_6 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。高度优选地, R_9 选自 C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl) (例如 C_3 - C_6 环烷基), 或 C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl) C_1 - C_6 烷基 (例如 C_3 - C_6 环烷基 C_1 - C_6 烷基), 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基; 和 R_{10} 和 R_{11} 是氢。

[0017] 在没有限制的情况下, R_1 可以是氢或 C_1-C_6 烷基。优选地, R_1 是氢。

[0018] X_1 优选地选自 $-CH_2-$, $-O-$, 或 $-S-$ 。

[0019] R_7 可以在没有限制的情况下选自 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代。优选地, R_7 是苯基, 并且是任选被一个或多个 R_A (例如 $-N(R_S R_{S'})$, 如 $-NH_2$ 或 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$) 取代的。

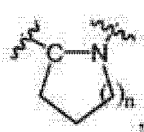
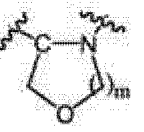
[0020] A_2 可以在没有限制的情况下选自 C_5-C_{10} 碳环或 5 至 10 元杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代。优选地, A_2 选自 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代。 A_2 上的两个相邻 R_A , 与它们所连接到的环原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。合适的 A_2 的非限制性实例包括苯基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 噁唑基, 噻唑基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 吡唑基, 三唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻吩基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻唑基, 吲哚基, 茚基, 萘基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹喔啉基, 噌啉基, 喹唑啉基, 或

酞嗪基, 其每个是任选被一个或多个 R_A 取代的。作为非限制性的实例, A_2 是  其

中 X 是 O , S 或 $N(R_B)$ 。 T 和 R_2 可以通过 A_2 上的任何两个可取代的环原子连接到 A_2 。例如,

A_2 可以是  或 。

[0021] R_2 可以是 $-N(R_B)C(O)C(R_5 R_6)N(R_8)-T-R_D$, 其中 R_5 是 R_C (例如氢) 和 R_6 和 R_8 , 与它们所连接到的原子一起, 形成 5- 至 6- 元杂环的环, 其任选被一个或多个 R_A 取代。在没有限制的情况下, R_6 和 R_8 , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成

 或 

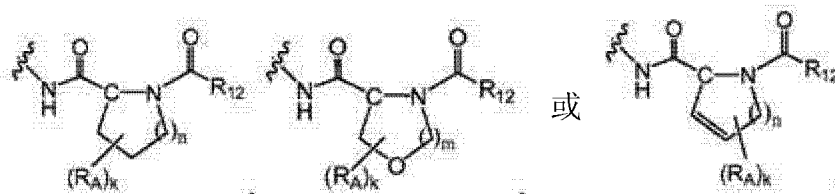


其每个独立地任选被一个或多个 R_A 取代, 其中 n 是 0、1 或 2, 和 m 是 1 或 2。两个

个相邻的 R_A , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。

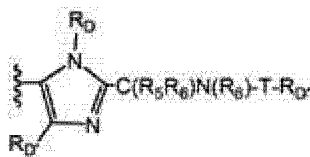
[0022] $-T-R_D$ 优选地是 $-C(O)-L_S-R_{12}$ 或 $-C(O)-L_S-M'-L_S-R_{12}$, 其中 R_{12} 是 (i) 氢, (ii) C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thio), 甲酰基或羰基, 或 (iii) C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 或 3- 至 10- 元杂环基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thio), 甲酰基或羰基。在没有限制的情况下, $-T-R_D$ 还可能是, $-L_S-(C_3-C_{10} \text{ 碳环基 (carbocyclyl)})$ 或 $-L_S-(3- \text{ 至 } 10- \text{ 元杂环基})$, 其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 和 3- 至 10- 元杂环基各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thio), 甲酰基或羰基。另外, 在没有限制的情况下, $-T-R_D$ 可以是, $-L_S-R_E$, $-C(O)-L_S-R_E$, $-C(O)O-L_S-R_E$ 。

[0023] 优选地, R_2 是



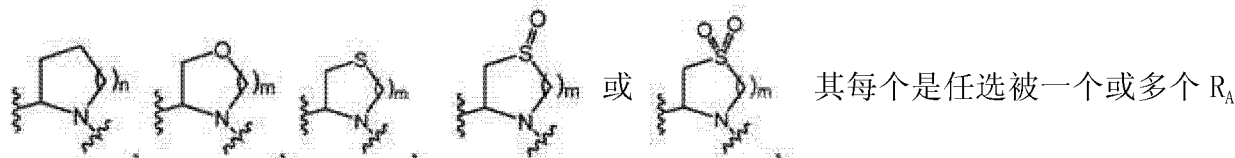
其中 n 是 0、1 或 2, m 是 1 或 2, 和 k 是 0、1、2、3 或 4。两个相邻的 R_A 与它们所连接到的原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。在没有限制的情况下, R_{12} 可以是, $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_E$, $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$, 或 $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$, 其中 L_T 和 L_{TT} 各自独立地选自 (i) 键, 或 (ii) C_1-C_6 亚烷基, C_2-C_6 亚烯基, 或 C_2-C_6 亚炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl), 3- 至 10- 元杂环基, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_S')$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。优选地, R_{12} 是 $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_S$, $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$, 或 $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$, 其中 L_T 和 L_{TT} 是如上文刚刚限定的。在没有限制的情况下, R_{12} 还可能是, $-L_S-R_E$, 如 $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, 或 $-L_S-N(R_S R_S')$ 。另外, 在没有限制的情况下, R_{12} 可以是, $-L_S-(C_3-C_{10}$ 碳环基 (carbocyclyl)) 或 $-L_S-(3- 至 10- 元杂环基)$, 其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 和 3- 至 10- 元杂环基各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_B')$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。

[0024] R_2 还可能是



其中 R_5 是 R_C (例如氢), 和 R_6 和 R_8 ,

与它们所连接到的原子一起, 形成 5- 至 6- 元杂环的环, 其任选被一个或多个 R_A 取代。例如, 在没有限制的情况下, R_6 和 R_8 , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成

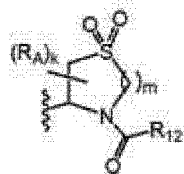
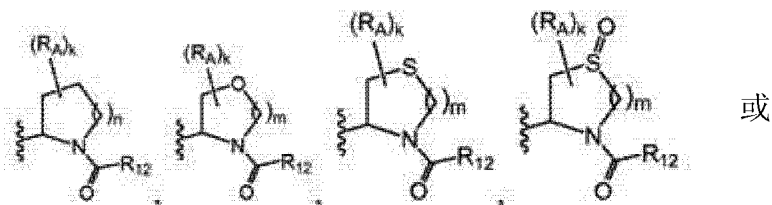


取代的, 其中 n 是 0、1 或 2, 和 m 是 1 或 2。两个相邻的 R_A 与它们所连接到的原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。

[0025] 在没有限制的情况下, $-T-R_D'$ 可以是, $-C(O)-L_S-R_{12}$ 或 $-C(O)-L_S-M'-L_{SS}-R_{12}$, 其中 R_{12} 是 (i) 氢, (II) C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_S')$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基, 或 (iii) C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 或 3- 至 10- 元杂环基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_B')$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。在没有限制的情况下, $-T-R_D'$ 还可能是, $-L_S-(C_3-C_{10}$ 碳环基 (carbocyclyl)) 或 $-L_S-(3- 至 10- 元杂环基)$, 其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 和 3- 至 10- 元杂环基各自独立地任选被

一个或多个选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基， R_S (除氢外)，卤素， $-O-R_B$ ， $-S-R_B$ ， $-N(R_B R_B')$ ， $-OC(O)R_B$ ， $-C(O)OR_B$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代 (thioxo)，甲酰基或氰基。另外，在没有限制的情况下， $-T-R_D$ 可以是， $-L_S-R_E$ ， $-C(O)-L_S-R_E$ ， $-C(O)O-L_S-R_E$ 。

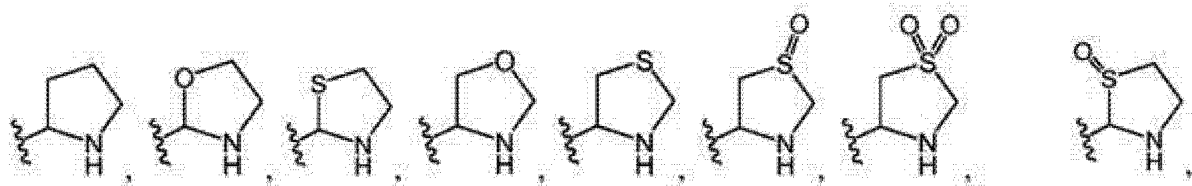
[0026] 优选地， R_2 是



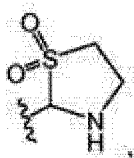
其中 n 是 0、1 或 2， m 是 1 或 2，和 k 是 0、1、2、3 或 4。两个相邻的 R_A ，与它们

所连接到的原子一起，可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。在没有限制的情况下， R_{12} 可以是， $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_E$ ， $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$ ，或 $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$ ，其中 L_T 和 L_{TT} 各自独立地选自 (i) 键，或 (ii) C_1-C_6 亚烷基， C_2-C_6 亚烯基，或 C_2-C_6 亚炔基，其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素， C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl)，3- 至 10- 元杂环基， $-O-R_S$ ， $-S-R_S$ ， $-N(R_S R_S')$ ， $-OC(O)R_S$ ， $-C(O)OR_S$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代 (thioxo)，甲酰基或氰基。优选地， R_{12} 是 $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_S$ ， $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$ ，或 $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$ ，其中 L_T 和 L_{TT} 是如上文刚刚限定的。在没有限制的情况下， R_{12} 还可能是， $-L_S-R_E$ ，如 $-L_S-O-R_S$ ， $-L_S-S-R_S$ ，或 $-L_S-N(R_S R_S')$ 。另外，在没有限制的情况下， R_{12} 可以是， $-L_S-(C_3-C_{10} \text{ 碳环基 (carbocyclyl)})$ 或 $-L_S-(3- \text{ 至 } 10- \text{ 元杂环基})$ ，其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 和 3- 至 10- 元杂环基各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基， R_S (除氢外)，卤素， $-O-R_B$ ， $-S-R_B$ ， $-N(R_B R_B')$ ， $-OC(O)R_B$ ， $-C(O)OR_B$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代 (thioxo)，甲酰基或氰基。

[0027] 此外，在没有限制的情况下， R_2 可以是， $-L_K-B$ ，其中 B 是 C_3-C_{10} 碳环或 3- 至 10- 元杂环，并且任选地被一个或多个 R_A 取代。合适的 B 的非限制性实例包括

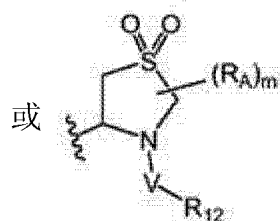
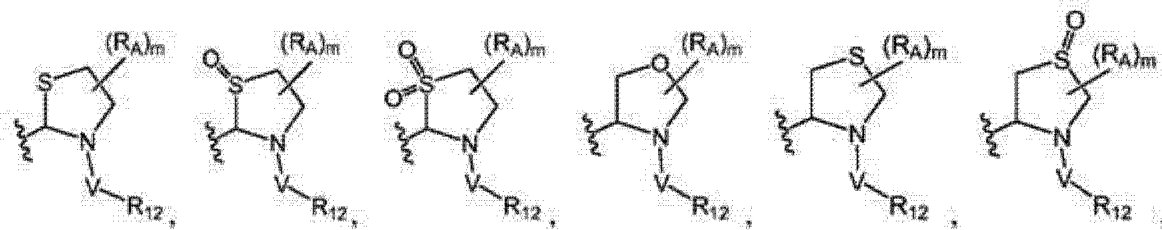
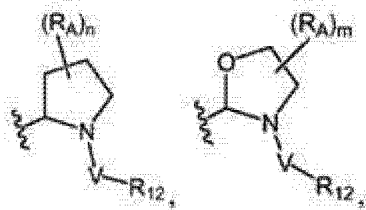


或



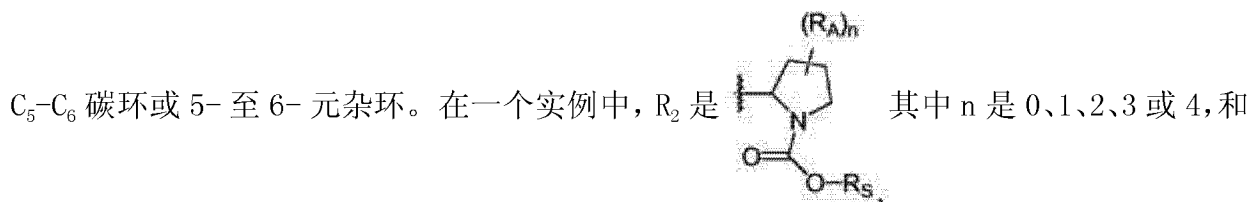
其每个是任选被一个或多个 R_A 取代的。两个相邻的 R_A ，与它们所连接

到的原子一起，可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。合适的 B 的优选的实例包括



, 其中 n 是 0、1、2、3 或 4, m 是 0、1、2 或 3, V 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, 和

R_{12} 是 $-R_s$, $-OR_s$ 或 $-N(R_sR_s)$, 和其中两个相邻的 R_A , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成

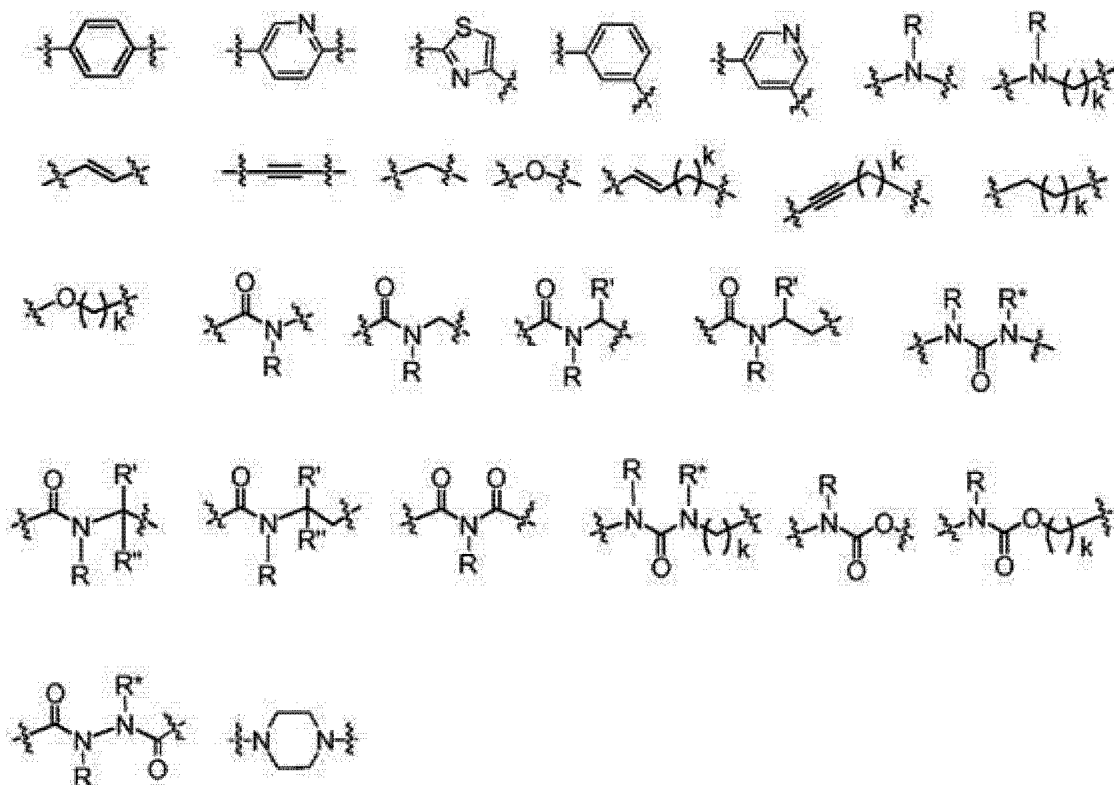


两个相邻的 R_A , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。



C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_s$, $-S-R_s$, $-N(R_sR_s)$, $-OC(O)R_s$, $-C(O)OR_s$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thio), 甲酰基或氰基; (ii) $-L_s-C_3-C_{10}$ 碳环基 (carbocyclyl) 或 $-L_s-(3- \text{至 } 10- \text{元杂环基})$, 其每个是任选被一个或多个选自以下的取代基取代的: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_s (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_BR_B)$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thio), 甲酰基或氰基; 或 (iii) $-L_s-O-R_s$, $-L_s-S-R_s$, 或 $-L_s-N(R_sR_s)$ 。备选地, R_D 和 $R_{D'}$ 可能连接而形成 5- 至 6- 元杂环。

[0029] 在没有限制的情况下, T 可以选自以下部分:



其中 k 是 1 或 2, R 和 R^* 独立地是氢或 C_1 - C_6 烷基, 和 R' 和 R'' 独立地是 C_1 - C_6 烷基或 C_6 - C_{10} 芳基。

[0030] 优选地, T 选自如下所述的表 4。

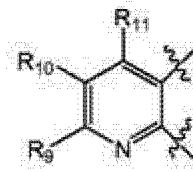
[0031] 更优选地, T 是 $-L_S-N(R_T)-L_{S'}$ -(例如, $-\text{CH}_2-N(R_T)-\text{CH}_2-$), 或 $-L_S-C(R_T R_{T'})-L_{S'}$ -(例如, $-\text{CH}_2-C(R_T R_{T'})-\text{CH}_2-$)。 R_T 是 C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, 或 C_2 - C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基; 或 R_T 是 C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl), C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl) C_1 - C_6 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基) C_1 - C_6 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。 $R_{T'}$ 是 R_A , 和优选地 $R_{T'}$ 是氢。 L_S , $L_{S'}$, R_A , R_B , $R_{B'}$, R_S , 和 $R_{S'}$ 是如上所定义的。

[0032] 在一种实施方案中, A_1 是 5- 至 6- 元碳环或杂环 (例如苯基, 噻唑基, 噻吩基, 吡咯烷基或哌啶基), 其被 $-X_1-R_7$ 取代并且是任选被一个或多个 R_A 取代的; 和 A_2 是 5- 至 10- 元的碳环或杂环 (例如苯基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 噁唑基, 噻唑基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 吡唑基, 三唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 吲哚基, 茛基, 萘基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹啉基, 噌啉基, 喹唑啉基, 或酞嗪基) 并且是任选被一个或多个 R_A 取代的。 R_3 和 R_4 , 与它们所连接的碳原子一起, 形成 5- 至 6- 元碳环或杂环, 其任选被一个或多个 R_A 取代。 优选地, A_2 是 5- 至 6- 元碳环或杂环 (例如苯基), 并且任选地被一个或多个 R_A 取代; A_1 是苯基并且是任选被一个或多个 R_A 取代的; X_1 是 $-\text{CH}_2-$, $-O-$, 或 $-S-$; 并且 R_7 是 5- 至 6- 元碳环或杂环 (例如苯基), 其任选被一个或多个 R_A 取代。

[0033] 在另一实施方案中, W_1 和 W_2 是 N , 并且 Z_1 是 $-N(R_B)-$ 。 优选地, Z_1 选自 $-\text{NH}-$, $-N(C_1-C_6$

烷基 (alkyl))-, -N(C₂-C₆ 烯基)-, -N(C₂-C₆ 炔基)-, -N(C₁-C₆ 卤代烷基)-, -N(C₂-C₆ 卤代烯基)-, 或 -N(C₂-C₆ 卤代炔基)-。更优选地, Z₁ 选自 -NH- 或 -N(C₁-C₆ 烷基 (alkyl))-。

[0034] 在又一实施方案中, R₃ 和 R₄, 与它们所连接的碳原子一起, 形成

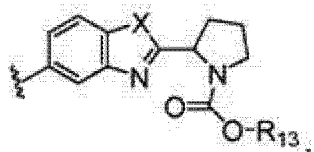
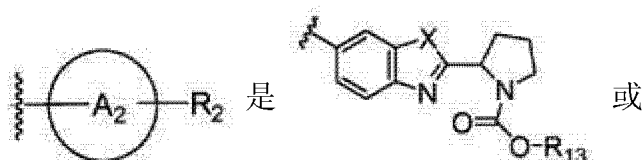


其中 R₉, R₁₀, 和 R₁₁ 各自独立地选自氢或 R_A。优选地, W₁ 和 W₂ 是 N, Z₁ 是 -N(R_B)- (例如 -NH- 或 -N(C₁-C₆ 烷基 (alkyl))-), 并且 X₁ 是 -CH₂-, -O- 或 -S-。R₇ 优选地是苯基, 并且是任选被一个或多个 R_A 取代的。还优选地, R₁ 是氢; 并且 R₉, R₁₀, 和 R₁₁ 各自独立地选自氢; 卤素; 或 C₁-C₆ 烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, C₃-C₆ 碳环基 (carbocyclyl), 或 C₃-C₆ 碳环基 (carbocyclyl)C₁-C₆ 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thio), 甲酰基或氰基。高度优选地, R₁₀ 和 R₁₁ 是氢; 和 R₉ 选自 C₁-C₆ 烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, C₃-C₆ 碳环基 (carbocyclyl) (例如 C₃-C₆ 环烷基), 或 C₃-C₆ 碳环基 (carbocyclyl)C₁-C₆ 烷基 (例如 C₃-C₆ 环烷基 C₁-C₆ 烷基), 并且是任选被一个或多个选自以下的取代基取代的: 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thio), 甲酰基或氰基。

[0035] 在又一实施方案中, R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢或 R_A; 并且 R₇ 是 5- 至 6- 元碳环或杂环 (例如苯基), 其任选被一个或多个 R_A 取代。

[0036] 在进一步的实施方案中, R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢或 R_A; A₁ 是 5- 至 6- 元碳环或杂环 (例如苯基, 噻唑基, 噻吩基, 吡咯烷基或哌啶基), 其被 -X₁-R₇ 取代并且是任选被一个或多个 R_A 取代的; 和 A₂ 是 5- 至 10- 元的碳环或杂环 (例如苯基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 噁唑基, 噻唑基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 吡唑基, 三唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻吩基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻唑基, 吲哚基, 茛基, 萘基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹喔啉基, 噌啉基, 喹啉基, 或酞嗪基), 并且任选地被一个或多个 R_A 取代。优选地, A₂ 是 5- 至 6- 元碳环或杂环 (例如苯基), 并且任选地被一个或多个 R_A 取代; A₁ 是苯基并且是任选被一个或多个 R_A 取代的; X₁ 是 -CH₂-, -O-, 或 -S-; 并且 R₇ 是 5- 至 6- 元碳环或杂环 (例如苯基), 其任选被一个或多个 R_A 取代。W₁ 和 W₂ 可以是 N, 和 Z₁ 可以是 -N(R_B)-, 如 -NH-, -N(C₁-C₆ 烷基 (alkyl))-, -N(C₂-C₆ 烯基)-, -N(C₂-C₆ 炔基)-, -N(C₁-C₆ 卤代烷基)-, -N(C₂-C₆ 卤代烯基)-, 或 -N(C₂-C₆ 卤代炔基)-。

[0037] 在再又一个实施方案中,

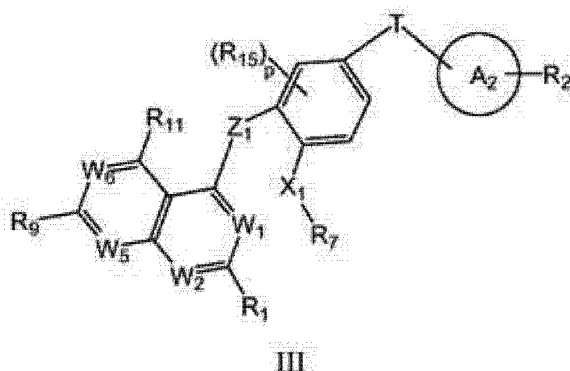
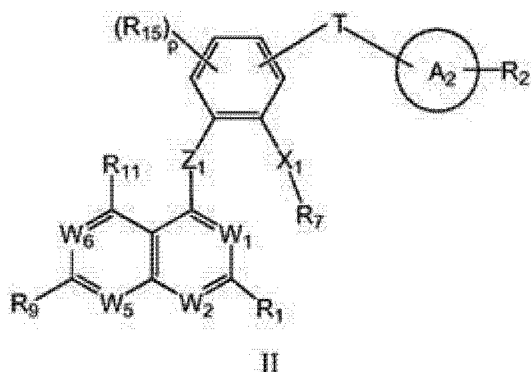


其中 X 是 O, S 或 N(R_B), 和 R₁₃ 是 R_S。优选地, R₁₃ 是 C₁-C₆ 烷基, C₂-C₆

烯基, C₂-C₆ 炔基, C₃-C₆ 碳环基 (carbocyclyl), C₃-C₆ 碳环基 (carbocyclyl)C₁-C₆ 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基)C₁-C₆ 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个

或多个选自以下的取代基取代：卤素， $-O-R_B$ ， $-S-R_B$ ， $-N(R_B R_{B'})$ ， $-OC(O)R_B$ ， $-C(O)OR_B$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代 (thio)，甲酰基或氰基。X 优选地是 O, S, NH 或 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。

[0038] 本发明的特征还在于具有式 II 或 III 的化合物，和其药用可接受的盐，



其中：

X_1 独立地选自键， $-L_S-$ ， $-O-$ ， $-S-$ ，或 $-N(R_B)-$ ；

R_7 选自氢， $-L_A$ ， C_5-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl)，或 5 至 10 元杂环基，其中所述 C_5-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 和 5 至 10 元杂环基各自独立地任选被一个或多个 R_A 取代；

Z_1 选自键， $-C(R_C R_{C'})-$ ， $-O-$ ， $-S-$ ，或 $-N(R_B)-$ ；

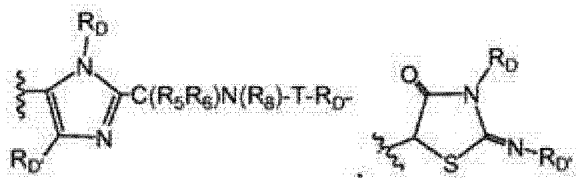
W_1, W_2, W_5 , 和 W_6 各自独立地选自 N 或 $C(R_D)$ ，其中 R_D 独立地在每一次出现时选自氢或 R_A ；

R_1, R_9, R_{11} , 和 R_{15} 各自独立地在每一次出现时选自氢或 R_A ；

p 选自 0、1、2 或 3；

A_2 是 C_3-C_{14} 碳环基 (carbocyclyl) 或 3- 至 14- 元杂环基，并且任选地被一个或多个 R_A 取代；

R_2 是 $-N(R_B)C(O)C(R_5 R_6)N(R_8)-T-R_D$ ，



或 $-L_K-B$ ；

R_5 是 R_C ；

R_6 是 $R_{C'}$ ，和 R_8 是 R_B ；或 R_6 和 R_8 ，与它们所连接到的原子一起，形成任选地被一个或多个 R_A 取代的 3- 至 10- 元杂环环；

L_K 是键 ; C_1-C_6 亚烷基, C_2-C_6 亚烯基, 或 C_2-C_6 亚炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代 : 卤素, R_S (除氢外), $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基 ; 或 $-N(R_B)C(O)-$ 或 $-C(O)N(R_B)-$;

B 是 C_3-C_{10} 碳环或 3- 至 10- 元杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代 ;

T 独立地在每一次出现时选自键, $-L_S-$, $-L_S-M-L_{S'}$, $-L_S-M-L_{S'}-M'-L_{S''}$, 其中 M 和 M' 各自独立地选自键, $-O-$, $-S-$, $-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$, $-S(O)N(R_B)-$, $-S(O)_2N(R_B)-$, $-C(O)N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)N(R_{B'})-$, $-N(R_B)SO_2N(R_{B'})-$, $-N(R_B)S(O)N(R_{B'})-$, C_5-C_{10} 碳环, 或 5 至 10 元杂环, 并且其中在每一次出现时 T 独立地任选被一个或多个 R_A 取代 ;

R_A 独立地在每一次出现时选自卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基, 氰基, $-L_A$, 或 $-L_S-R_E$;

R_B 和 $R_{B'}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢 ; 或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_6 碳环基 (carbocycllyl), C_3-C_6 碳环基 (carbocycllyl) C_1-C_6 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基) C_1-C_6 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代 : 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基 ;

R_C 与 $R_{C'}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢 ; 卤素 ; 羟基 ; 巯基 ; 氨基 ; 羧基 ; 硝基 ; 磷酸根 ; 氧代 ; 硫代 ; 甲酰基 ; 氰基 ; 或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 或 C_3-C_6 碳环基 (carbocycllyl), 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代 : 卤素, 羟基, 巯基, 氨基, 羧基, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基 ;

R_D , $R_{D'}$ 和 $R_{D''}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢或 R_A

L_A 独立地在每一次出现时选自 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, 或 C_2-C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代 : 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基 ;

L_S , $L_{S'}$ 和 $L_{S''}$ 各自独立地在每一次出现时选自键 ; 或 C_1-C_6 亚烷基, C_2-C_6 亚烯基, 或 C_2-C_6 亚炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代 : 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基 ;

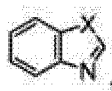
R_E 独立地在每一次出现时选自 $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-N(R_S)C(O)N(R_{S'} R_{S''})$, $-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-SO_2N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)SO_2N(R_{S'} R_{S''})$, $-N(R_S)S(O)N(R_{S'} R_{S''})$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$, $-OC(O)N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)S(O)-R_{S'}$, $-S(O)N(R_S R_{S'})$, $-C(O)N(R_S)C(O)-R_{S'}$, C_3-C_{10} 碳环基 (carbocycllyl), 或 3- 至 10- 元杂环基, 其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocycllyl) 和 3- 至 10- 元杂环基各自独立地在每一次出现时任选地被一个或多个选自以下的取代基取代 : C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基 ; 和

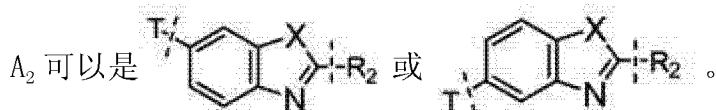
R_s , $R_{s'}$ 和 $R_{s''}$ 各自独立地在每一次出现时选自氢;或 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_6 碳环基 (carbocyclyl), C_3-C_6 碳环基 (carbocyclyl) C_1-C_6 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基) C_1-C_6 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。

[0039] Z_1 优选地是 $-N(R_B)-$, 如 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 。

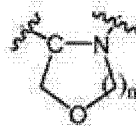
[0040] X_1 优选地是 $-CH_2-$, $-O-$ 或 $-S-$ 。

[0041] 在没有限制的情况下, R_7 可以选自, C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环, 其每个是任选被一个或多个 R_A 取代的。优选地, R_7 是苯基, 并且是任选被一个或多个 R_A (例如 $-N(R_S R_{S'})$ 如 $-NH_2$) 取代的。

[0042] A_2 可以在没有限制的情况下选自 C_5-C_{10} 碳环或 5 至 10 元杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代。优选地, A_2 选自 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代。 A_2 上的两个相邻 R_A 与它们所连接到的环原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。合适的 A_2 的非限制性实例包括苯基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 噁唑基, 噻唑基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 吡唑基, 三唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻吩基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻唑基, 吲哚基, 茚基, 萘基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹啉基, 噌啉基, 喹唑啉基, 或酞嗪基, 其每个是任选被一个或多个 R_A 取代的。作为非限制性的实例, A_2 是  其中 X 是 O, S 或 $N(R_B)$ 。T 和 R_2 可以通过 A_2 上的任何两个可取代的环原子连接到 A_2 。例如,



[0043] R_2 可以是 $-N(R_B)C(O)C(R_5 R_6)N(R_8)-T-R_D$, 其中 R_5 是 R_C (例如氢) 和 R_6 和 R_8 , 与它们所连接到的原子一起, 形成 5- 至 6- 元杂环的环, 其任选被一个或多个 R_A 取代。例如, 在没

有限制的情况下, R_6 和 R_8 , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成  或  或

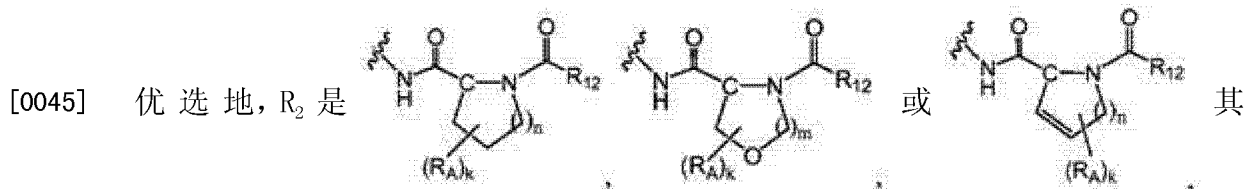


, 其每个独立地任选被一个或多个 R_A 取代, 其中 n 是 0、1 或 2, 和 m 是 1 或 2。

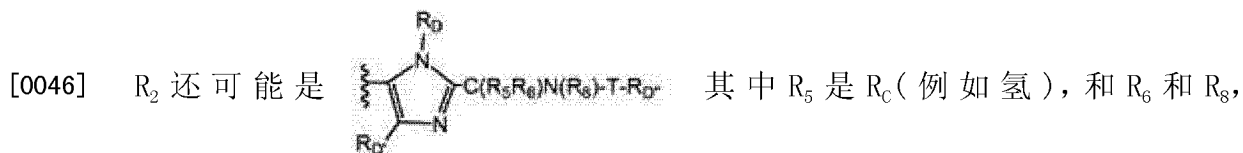
两个相邻的 R_A 与它们所连接到的原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。

[0044] $-T-R_D$ 优选地是 $-C(O)-L_{S'}-R_{12}$ 或 $-C(O)-L_{S'}-M'-L_{S''}-R_{12}$, 其中 R_{12} 是 (i) 氢, (II) C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基, 或 (iii) C_3-C_{10} 碳环基 (carbocyclyl) 或 3- 至 10- 元杂环基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。在没有限制的情况下, $-T-R_D$ 还可能

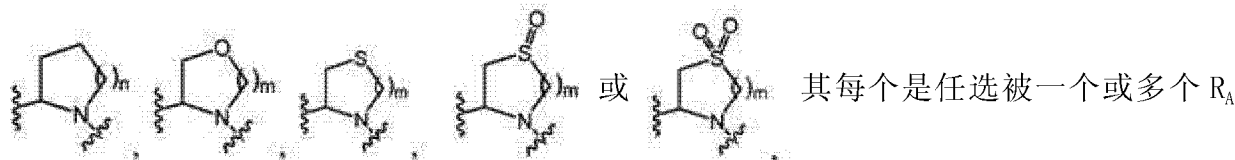
是, $-L_S-(C_3-C_{10}$ 碳环基 (carbocycllyl)) 或 $-L_S-(3-至 10-元杂环基)$, 其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocycllyl) 和 3- 至 10- 元杂环基各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_B)$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。另外, 在没有限制的情况下, $-T-R_D$ 可以是, $-L_S-R_E$, $-C(O)-L_S-R_E$, $-C(O)O-L_S-R_E$ 。



中 n 是 0、1 或 2, m 是 1 或 2, 和 k 是 0、1、2、3 或 4。两个相邻的 R_A , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。在没有限制的情况下, R_{12} 可以是, $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_E$, $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$, 或 $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$, 其中 L_T 和 L_{TT} 各自独立地选自 (i) 键, 或 (ii) C_1-C_6 亚烷基, C_2-C_6 亚烯基, 或 C_2-C_6 亚炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, C_3-C_{10} 碳环基 (carbocycllyl), 3- 至 10- 元杂环基, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_S)$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。优选地, R_{12} 是 $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_S$, $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$, 或 $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$, 其中 L_T 和 L_{TT} 是如上文刚刚限定的。在没有限制的情况下, R_{12} 还可能是, $-L_S-R_E$, 如 $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, 或 $-L_S-N(R_S R_S)$ 。另外, 在没有限制的情况下, R_{12} 可以是, $-L_S-(C_3-C_{10}$ 碳环基 (carbocycllyl)) 或 $-L_S-(3-至 10-元杂环基)$, 其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocycllyl) 和 3- 至 10- 元杂环基各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_B)$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。



与它们所连接到的原子一起, 形成 5- 至 6- 元杂环的环, 其任选被一个或多个 R_A 取代。例如, 在没有限制的情况下, R_6 和 R_8 , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成

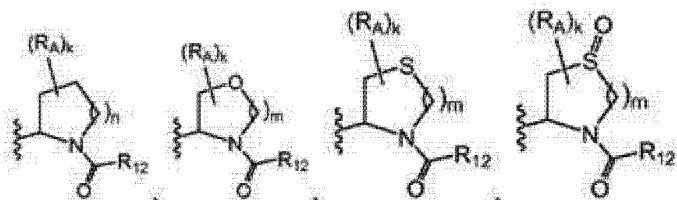


取代的, 其中 n 是 0、1 或 2, 和 m 是 1 或 2。两个相邻的 R_A , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。

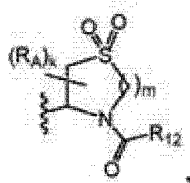
[0047] 在没有限制的情况下, $-T-R_D$ 可以是, $-C(O)-L_S-R_{12}$ 或 $-C(O)-L_S-M'-L_S-R_{12}$, 其中 R_{12} 是 (i) 氢, (ii) C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_S)$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基, 或 (iii) C_3-C_{10} 碳环基 (carbocycllyl) 或 3- 至 10- 元杂环基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取

代： C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基， R_S (除氢外)，卤素， $-O-R_B$ ， $-S-R_B$ ， $-N(R_B R_{B'})$ ， $-OC(O)R_B$ ， $-C(O)OR_B$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代 (thioxo)，甲酰基或氰基。在没有限制的情况下， $-T-R_D$ 还可能是， $-L_S-(C_3-C_{10}$ 碳环基 (carbocycllyl)) 或 $-L_S-(3-至10-元杂环基)$ ，其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocycllyl) 和 3-至10-元杂环基各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基， R_S (除氢外)，卤素， $-O-R_B$ ， $-S-R_B$ ， $-N(R_B R_{B'})$ ， $-OC(O)R_B$ ， $-C(O)OR_B$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代 (thioxo)，甲酰基或氰基。另外，在没有限制的情况下， $-T-R_D$ 可以是， $-L_S-R_E$ ， $-C(O)-L_S-R_E$ ， $-C(O)O-L_S-R_E$ 。

[0048] 优选地， R_2 是



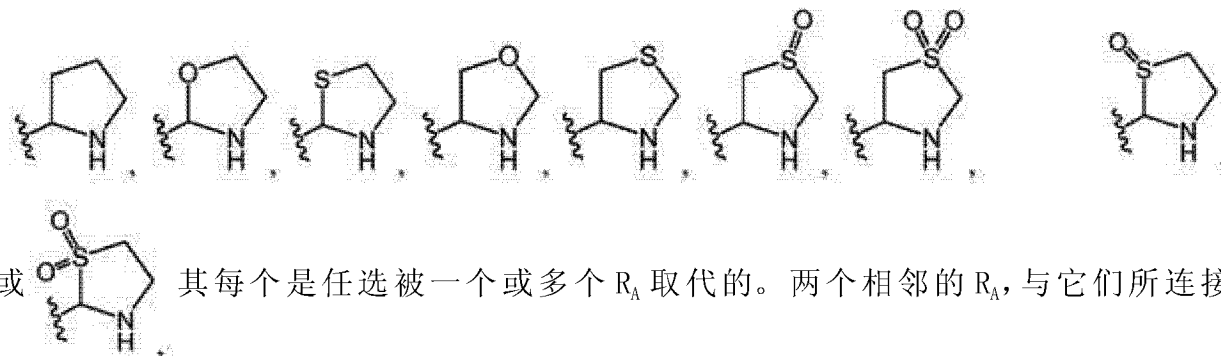
或



其中 n 是 0、1 或 2， m 是 1 或 2， k 是 0、1、2、3 或 4。两个相邻的 R_A ，与它们

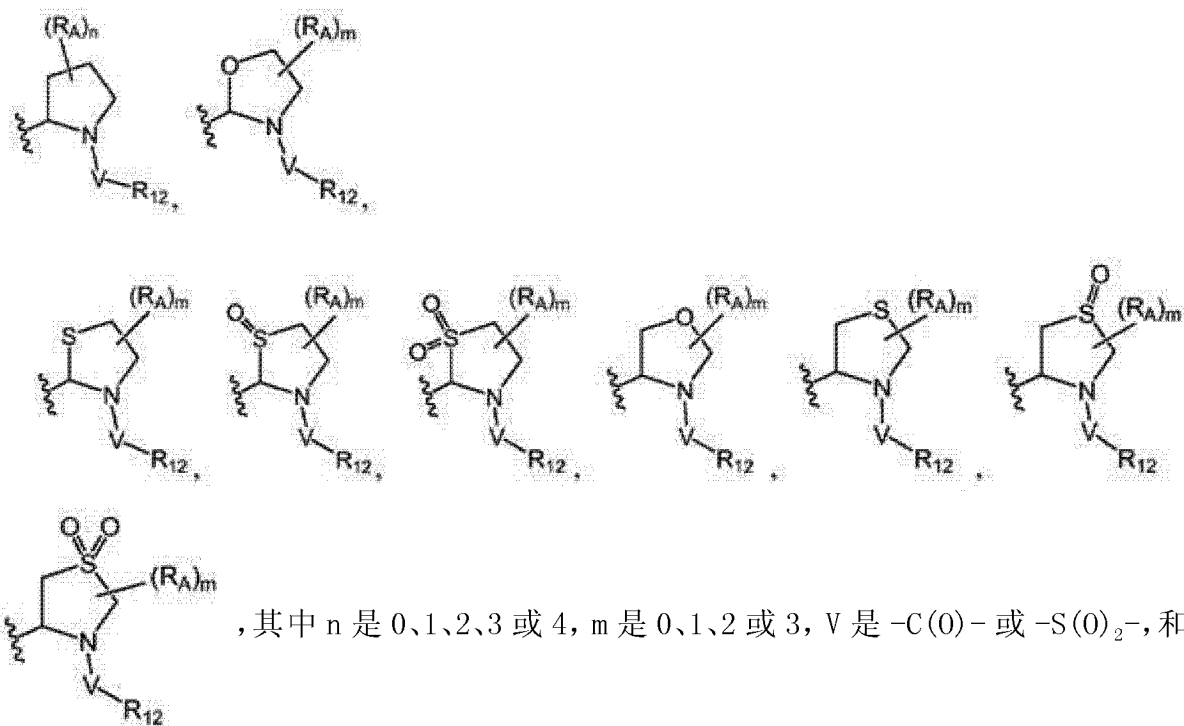
所连接到的原子一起，可以形成 C_5-C_6 碳环或 5-至 6-元杂环。在没有限制的情况下， R_{12} 可以是， $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_E$ ， $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$ ，或 $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$ ，其中 L_T 和 L_{TT} 各自独立地选自 (i) 键，或 (ii) C_1-C_6 亚烷基， C_2-C_6 亚烯基，或 C_2-C_6 亚炔基，其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素， C_3-C_{10} 碳环基 (carbocycllyl)，3-至 10-元杂环基， $-O-R_S$ ， $-S-R_S$ ， $-N(R_S R_{S'})$ ， $-OC(O)R_S$ ， $-C(O)OR_S$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代 (thioxo)，甲酰基或氰基。优选地， R_{12} 是 $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_S$ ， $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$ ，或 $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$ ，其中 L_T 和 L_{TT} 是如上文刚刚限定的。在没有限制的情况下， R_{12} 还可能是， $-L_S-R_E$ ，如 $-L_S-O-R_S$ ， $-L_S-S-R_S$ ，或 $-L_S-N(R_S R_{S'})$ 。另外，在没有限制的情况下， R_{12} 可以是， $-L_S-(C_3-C_{10}$ 碳环基 (carbocycllyl)) 或 $-L_S-(3-至10-元杂环基)$ ，其中所述 C_3-C_{10} 碳环基 (carbocycllyl) 和 3-至 10-元杂环基各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基， R_S (除氢外)，卤素， $-O-R_B$ ， $-S-R_B$ ， $-N(R_B R_{B'})$ ， $-OC(O)R_B$ ， $-C(O)OR_B$ ，硝基，磷酸根，氧代，硫代 (thioxo)，甲酰基或氰基。

[0049] 此外，在没有限制的情况下， R_2 可以是， $-L_K-B$ ，其中 B 是 C_3-C_{10} 碳环或 3-至 10-元杂环，并且任选地被一个或多个 R_A 取代。合适的 B 的非限制性实例包括

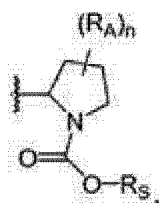


其每个是任选被一个或多个 R_A 取代的。两个相邻的 R_A ，与它们所连接

到的原子一起，可以形成 C_5-C_6 碳环或 5-至 6-元杂环。合适的 B 的优选的实例包括



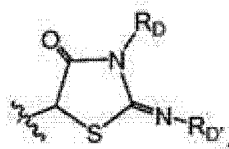
是 $-R_s$, $-OR_s$ 或 $-N(R_sR_{s'})$ 。在一个实例中, R_2 是



其中 n 是 0、1、2、3 或 4, 和两个

相邻的 R_A , 与它们所连接到的原子一起, 可以形成 C_5-C_6 碳环或 5- 至 6- 元杂环。

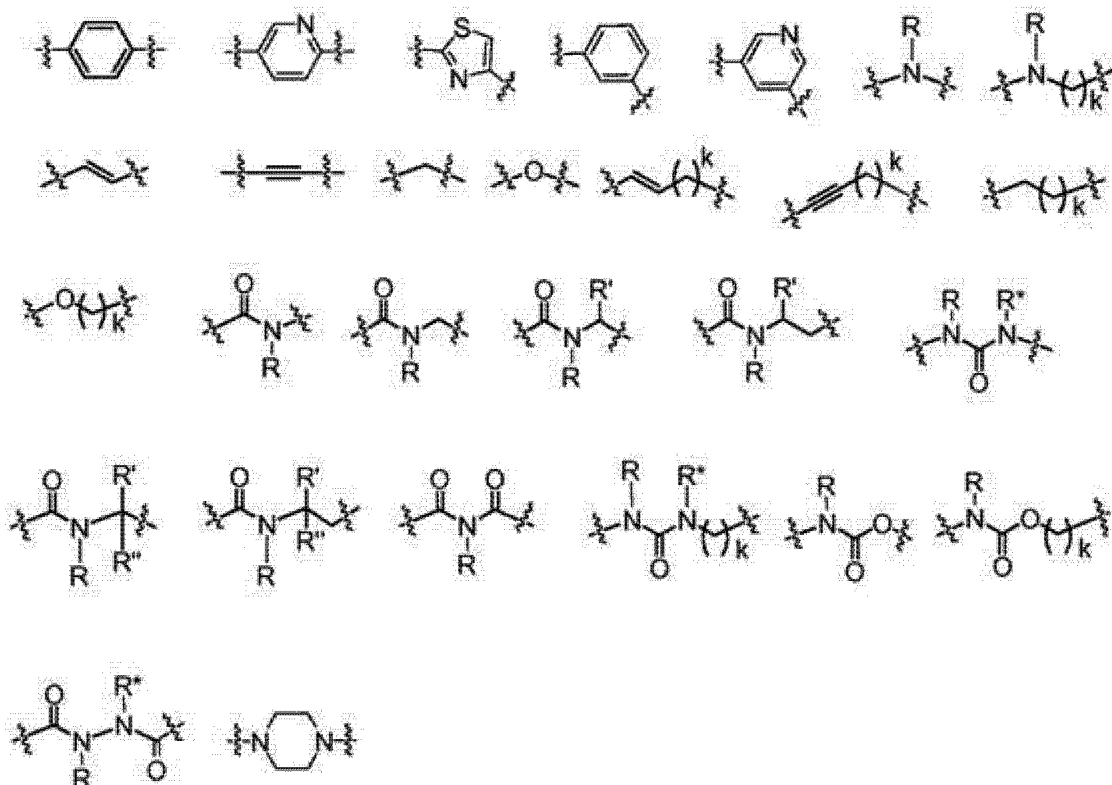
[0050] 在没有限制的情况下, R_2 还可能是,



, 其中 R_D 和 $R_{D'}$ 独立地选自

(i) C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_s$, $-S-R_s$, $-N(R_sR_{s'})$, $-OC(O)R_s$, $-C(O)OR_s$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thio), 甲酰基或氰基; (ii) $-L_s-C_3-C_{10}$ 碳环基 (carbocyclyl) 或 $-L_s-(3-至10-元杂环基)$, 其每个是任选被一个或多个选自以下的取代基取代的: C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, R_s (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_BR_{B'})$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thio), 甲酰基或氰基; 或 (iii) $-L_s-O-R_s$, $-L_s-S-R_s$, 或 $-L_s-N(R_sR_{s'})$ 。备选地, R_D 和 $R_{D'}$ 可能连接而形成 5- 至 6- 元杂环。

[0051] 在没有限制的情况下, T 可以选自以下部分:



其中 k 是 1 或 2, R 和 R^* 独立地是氢或 C_1 - C_6 烷基, 和 R' 和 R'' 独立地是 C_1 - C_6 烷基或 C_6 - C_{10} 芳基。

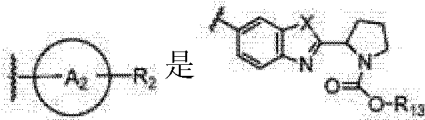
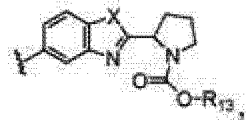
[0052] 优选地, T 选自如下所述的表 4。

[0053] 更优选地, T 是 $-L_S-N(R_T)-L_{S'}-$ (例如, $-\text{CH}_2-N(R_T)-\text{CH}_2-$), 或 $-L_S-C(R_T R_{T'})-L_{S'}-$ (例如, $-\text{CH}_2-C(R_T R_{T'})-\text{CH}_2-$)。 R_T 是 C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, 或 C_2 - C_6 炔基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_{S'})$, $-\text{OC}(O)R_S$, $-\text{C}(O)OR_S$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基; 或 R_T 是 C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl), C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl) C_1 - C_6 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基) C_1 - C_6 烷基, 其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, R_S (除氢外), 卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_{B'})$, $-\text{OC}(O)R_B$, $-\text{C}(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代 (thioxo), 甲酰基或氰基。 $R_{T'}$ 是 R_A , 和优选地 $R_{T'}$ 是氢。 L_S , $L_{S'}$, R_A , R_B , $R_{B'}$, R_S , 和 $R_{S'}$ 是如上所定义的。

[0054] 在一种实施方案中, A_2 是 5- 至 10- 元的碳环或杂环 (例如苯基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 噁唑基, 噻唑基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 吡唑基, 三唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻吩基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻唑基, 吲哚基, 茛基, 萘基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹喔啉基, 噌啉基, 喹啉基, 或酞嗪基) 并且是任选被一个或多个 R_A 取代的。优选地, A_2 是 5- 至 6- 元碳环或杂环 (例如苯基), 并且任选地被一个或多个 R_A 取代; X_1 选自 $-\text{CH}_2-$, $-O-$, 或 $-S-$; R_7 选自 5- 至 6- 元碳环或杂环, 并且任选地被一个或多个 R_A 取代; 和 Z_1 是 $-N(R_B)-$ (例如 $-\text{NH}-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$)。

[0055] 在另一实施方案中, W_1 , W_2 , 和 W_5 是 N , 和 W_6 是 $C(R_F)$; R_1 是氢; R_7 是苯基, 并且是任选被一个或多个 R_A 取代的; 和 R_9 , R_{11} , 和 R_F 各自独立地在每一次出现时选自氢; 卤素; C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl), 或 C_3 - C_6 碳环基 (carbocyclyl)。

C_1-C_6 烷基,其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素,羟基,巯基,氨基,羧基,硝基,磷酸根,氧代,硫代(thioxo),甲酰基或氰基。优选地, R_9 是 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_6 碳环基(carbocyclyl)(例如 C_3-C_6 环烷基),或 C_3-C_6 碳环基(carbocyclyl) C_1-C_6 烷基(例如 C_3-C_6 环烷基 C_1-C_6 烷基),其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素,羟基,巯基,氨基,羧基,硝基,磷酸根,氧代,硫代(thioxo),甲酰基或氰基;和 R_{11} 和 R_F 是氢。 Z_1 可以是 $-N(R_B)-$ (例如 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$); X_1 是 $-CH_2-$, $-O-$, 或 $-S-$; 和 A_2 可以是 5- 至 10- 元的碳环或杂环(例如苯基,吡嗪基,吡啶基,嘧啶基,哒嗪基,噁唑基,噻唑基,噻吩基,呋喃基,咪唑基,吡唑基,三唑基,苯并噁唑基,苯并噻吩基,苯并咪唑基,苯并呋喃基,苯并噻唑基,吲哚基,茚基,萘基,喹啉基,异喹啉基,喹啉基,噌啉基,喹啉基,或酞嗪基),并且任选地被一个或多个 R_A 取代。优选地, A_2 是 5- 至 6- 元碳环或杂环(例如苯基),并且任选地被一个或多个 R_A 取代。

[0056] 在又一实施方案中,  是  其中 X

是 O, S 或 $N(R_B)$, 和 R_{13} 是 R_S 。优选地, R_{13} 是 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_6 碳环基(carbocyclyl), C_3-C_6 碳环基(carbocyclyl) C_1-C_6 烷基, 3- 至 6- 元杂环基, 或 (3- 或 6- 元杂环基) C_1-C_6 烷基,其每个在每一次出现时独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_B')$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, 硝基, 磷酸根, 氧代, 硫代(thioxo), 甲酰基或氰基; 和 X 是 O, S, NH 或 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。

[0057] 本发明的化合物可以以盐的形式使用。取决于特定的化合物,由于盐的物理性能中的一个或多个,如在一定条件下的提高的药用稳定性或者在水或油中的期望的溶解性,化合物的盐可以是有利的。在有些情况下,对于化合物的分离或提纯来说,化合物的盐可能是有用的。

[0058] 在盐被意欲给予患者的情况下,盐优选地是药用可接受的。药用可接受的盐包括但不局限于酸加成盐,碱加成盐,和碱金属盐。

[0059] 药学上可接受的酸加成盐可以由无机或有机酸制备。合适的无机酸的实例包括但不局限于盐酸,氢溴酸,氢碘酸(hydroionic),硝酸,碳酸,硫酸,和磷酸。合适的有机酸的实例包括但不局限于脂族,环脂族,芳族,芳脂族,杂环基,羧酸,和磺酸类型的有机酸。合适的有机酸的具体实例包括乙酸盐,三氟乙酸盐,甲酸盐,丙酸盐,琥珀酸盐,羟乙酸盐,葡糖酸盐,二葡萄糖酸盐(digluconate),乳酸盐,苹果酸盐,酒石酸,柠檬酸盐,抗坏血酸,葡糖醛酸盐,马来酸盐,富马酸盐,丙酮酸盐,天冬氨酸盐,谷氨酸盐,苯甲酸盐,邻氨基苯甲酸,甲磺酸盐,硬脂酸盐,水杨酸盐,对羟基苯甲酸盐,苯乙酸盐,苦杏仁酸盐,双羟萘酸盐(双羟萘酸盐),甲磺酸盐,乙磺酸盐,苯磺酸盐,泛酸盐,甲苯磺酸盐,2- 羟基乙磺酸盐, sulfanilate, 环己基氨基磺酸盐,褐藻酸(alginate), b- 羟丁酸,粘酸盐,半乳糖醛酸盐,己二酸盐,藻酸盐,硫酸氢盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊烷丙酸盐,十二烷基硫酸盐, glycoheptanoate, 甘油磷酸盐,半硫酸盐(hemisulfate),庚酸盐(heptanoate),己酸盐,烟酸盐,2- 萘磺酸盐,草酸盐, palmoate, 果胶酯酸盐(pectinate),过硫酸盐,3- 苯基丙酸盐,苦味酸盐,新戊酸盐,硫氰酸盐,甲苯磺酸盐,和十一酸盐。

[0060] 药用可接受的碱加成盐包括但不限于金属盐和有机盐。合适的金属盐的非限制性实例包括碱金属（第 IA 族）盐，碱土金属（第 IIA 族）盐，和其它药用可接受的金属盐。这样的盐可以，在没有限制的情况下，由铝，钙，锂，镁，钾，钠，或锌制备。合适的有机盐的非限制性实例可以由叔胺和季胺，如氨丁三醇，二乙胺，N,N'-二苯基乙二胺，氯普鲁卡因，胆碱，二乙醇胺，乙二胺，葡甲胺（N-甲基葡糖胺（glucamine）），和普鲁卡因制备。含碱性氮的基团可以用试剂如烷基卤（例如甲基、乙基、丙基、丁基、癸基、月桂基、十四烷基和十八烷基氯化物 / 溴化物 / 碘化物），硫酸二烷基酯（例如硫酸二甲基、二乙基、二丁基和二戊基酯），芳烷基卤化物（例如苄基和苯乙基溴化物）等季铵化。

[0061] 本发明的化合物或盐可以以溶剂化物的形式存在，如与水（即水合物），或与有机溶剂（例如分别与甲醇、乙醇或乙腈形成甲醇化物、乙醇化物或乙腈化物）。

[0062] 本发明的化合物或盐也可以以前药的形式使用。一些前药是源自于本发明的化合物上的酸性基团的脂族或芳族酯。其它的是本发明的化合物上的羟基或氨基的脂族或芳族酯。羟基的磷酸酯前药是优选的前药。

[0063] 本发明的化合物可以包含被称为手性中心的被不对称取代的碳原子。这些化合物可以，在没有限制的情况下，以单个立体异构体（例如单个对映体或单个非对映体），立体异构体的混合物（例如对映体或非对映体的混合物），或外消旋混合物的形式存在。在本文中作为单个立体异构体被识别的化合物意图描述以基本上没有其它立体异构体（例如基本上没有其它对映体或非对映体）的形式存在的化合物。“基本上没有”是指组合物中至少 80% 的化合物是所描述的立体异构体；优选地，组合物中至少 90% 的化合物是所描述的立体异构体；和更优选地，组合物中至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 的化合物是所描述的立体异构体。在手性碳的立体化学没有在化合物的化学结构中规定的情况下，该化学结构意图包括含手性中心的任一立体异构体的化合物。

[0064] 本发明的化合物的单独的立体异构体可以使用各种本领域已知的方法来制备。这些方法包括但不限于立体有择合成，非对映体的色谱分离，对映体的色谱拆分，对映体混合物中的对映体的转化、随后非对映体的色谱分离和回收单独的对映体，和酶拆分。

[0065] 立体有择合成典型地包括使用合适的光学纯（对映体纯）或基本上光学纯的材料和合成反应，其没有引起在手性中心处立体化学的消旋或转化。源于合成反应的化合物的立体异构体的混合物，包括外消旋混合物，可以被分离，例如，通过如本领域技术人员所理解的色谱技术。对映异构体的色谱拆分可以通过使用手性色谱树脂（其许多是市售可得）来实现。在非限制性的实例中，外消旋物被置于溶液中并且装载到含手性固定相的柱上。然后可以通过 HPLC 分离对映体。

[0066] 对映体的拆分也可以通过与手性助剂的反应通过将混合物中的对映体转化为非对映体来实现。所得的非对映体可以通过柱色谱法或结晶 / 再结晶来分离。当待分离的化合物包含羧基、氨基或羟基（其将与手性助剂形成盐或共价键）时，这种技术是有用的。合适的手性助剂的非限制性实例包括手性纯氨基酸、有机羧酸或有机磺酸。一旦通过色谱法分离非对应异构体，可以回收单独的对映体。通常，手性助剂可以被回收并且再次使用。

[0067] 酶，如酯酶，磷酸酯酶或脂酶，可用于拆分对映体混合物中的对映体的衍生物。例如，待分离的化合物中的羧基的酯衍生物可用仅仅选择性地水解混合物中的对映体中的一种的酶来处理。所得的对映体纯的酸然后可以与未水解的酯分离。

[0068] 备选地,可以使用任何本领域已知的方法制备混合物中的对映体的盐,包括用合适的光学纯的碱如生物碱或苯乙胺处理羧酸,随后对映体纯的盐的沉淀或结晶/再结晶。适用于拆分/分离立体异构体的混合物,包括外消旋混合物,的方法可见于以下文献中: *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, New York, NY)。

[0069] 本发明的化合物可具有一个或多个不饱和的碳-碳双键。全部双键异构体,如顺式(Z)和反式(E)异构体,和其混合物意欲被包括在所述化合物的范围内,除非另作说明。另外,在化合物以各种互变异构形式存在的情况下,所述化合物不局限于任何一种特定的互变异构体,而是意欲包括全部互变异构形式。

[0070] 本发明的某些化合物可以以不同的可以是可分离的稳定构象形式存在。由于围绕不对称的单键的限制性旋转(例如由于位阻或环应力)造成的扭转不对称性,可以允许不同的构象体的分离。本发明的化合物包括这些化合物的每一个构象异构体和其混合物。

[0071] 本发明的某些化合物也可以以两性离子形式存在并且本发明包括每种两性离子形式的这些化合物和其混合物。

[0072] 使用标准命名法,在本文中一般性地描述了本发明的化合物。对于具有不对称中心的所述化合物来说,应当理解的是化合物的全部立体异构体和其混合物被包括在本发明中,除非另作说明。立体异构体的非限制性实例包括对映体,非对映体和顺-反异构体。在所述化合物以各种互变异构形式存在的情况下,意欲化合物包括全部互变异构形式。使用包括变量(例如 A_1 、 A_2 、 Z_1 、 T 、 R_b 或 R_A)的通式,在本文中描述了某些化合物。除非另作说明,在这样的式中的每一个变量独立于任何其它变量进行定义,并且在式中出现多于一次的任何变量独立地在每一次出现时进行定义。如果部分被称作“独立地”选自某组的话,每个部分彼此独立地进行选择。每个部分因此可以与另一个或另外多个部分相同或不同。

[0073] 烃基部分中的碳原子数目可以由前缀“ C_x-C_y ”表明,其中 x 是所述部分中碳原子的最小数目,和 y 是所述部分中碳原子的最大数目。因此,例如,“ C_1-C_6 烷基”是指含 1 至 6 个碳原子的烷基取代基。进一步举例说明的是, C_3-C_6 环烷基是指含 3-6 个碳环原子的饱和和烃基环。连接到多组分取代基的前缀仅仅适用于直接在该前缀后面的第一个组分。为举例说明,术语“碳环基烷基”包含两个组分:碳环基(carbocyclyl)和烷基。因此,例如, C_3-C_6 碳环基(carbocyclyl) C_1-C_6 烷基是指通过 C_1-C_6 烷基连接到母体分子部分的 C_3-C_6 碳环基(carbocyclyl)。

[0074] 当文字用于描述所述化学结构的两个其它元素之间的连接元素时,连接元素的最左边-所描述的元素是在所述结构中键合到左侧元素的元素。为举例说明,如果化学结构是 A_1-T-A_2 并且 T 被描述为 $-N(R_b)S(O)-$,那么化学结构将是 $A_1-N(R_b)-S(O)-A_2$ 。

[0075] 如果在所述结构中的连接元素是键,那么在所述结构中的左侧元素直接连接到在所述结构中的右侧元素。例如,如果化学结构被描述为 $-L_S-M-L_S-$,其中 M 选为键,那么化学结构将是 $-L_S-L_S-$ 。对于另一实例,如果化学部分被描述为 $-L_S-R_E$,其中 L_S 被选为键,那么化学部分将是 $-R_E$ 。

[0076] 当使用化学式来描述部分时,破折号(dash)表示具有游离价的部分的一部分。

[0077] 如果部分被称作“任选被取代的”,该部分可以是被取代的或未被取代的。如果部分被称作任选被至多特定数目的非氢基团取代,该部分可以是未被取代的,或者被至多

该特定数目的非氢基团或者被至多最大数目的在所述部分上的可取代位置取代,两者取小者。因此,例如,如果部分被称作任选被至多 3 个非氢基团取代的杂环,那么具有小于 3 个可取代位置的任何杂环将任选被至多仅仅与杂环具有可取代的位置一样多的非氢基团取代。为举例说明,四唑基(其仅仅具有一个可取代的位置)将任选被至多一个非氢基团取代。为进一步举例说明,如果氨基氮被称作任选被至多两个非氢基团取代,那么伯氨基氮将任选被至多两个非氢基团取代,而仲氨基氮将任选被至多仅仅一个非氢基团取代。

[0078] 术语“烯基”是指包含一个或多个双键的直或支链的烃基链。每个碳-碳双键可以在烯基部分中具有顺式或反式几何结构,相对于在双键碳上被取代的基团来说。烯基基团的非限制性实例包括乙烯基(乙烯基),2-丙烯基,3-丙烯基,1,4-戊二烯基,1,4-丁二烯基,1-丁烯基,2-丁烯基,和 3-丁烯基。

[0079] 术语“亚烯基”是指二价不饱和烃基链,其可能是线性或分枝的并且其具有至少一个碳-碳双键。亚烯基基团的非限制性实例包括—C(H)=C(H)—, —C(H)=C(H)—CH₂—, —C(H)=C(H)—CH₂—CH₂—, —CH₂—C(H)=C(H)—CH₂—, —C(H)=C(H)—CH(CH₃)—, 和—CH₂—C(H)=C(H)—CH(CH₂CH₃)—。

[0080] 术语“烷基”是指直或支链饱和烃基链。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。

[0081] 术语“亚烷基”表示二价饱和烃基链,其可能是线性或分枝的。亚烷基的代表性实例包括但不限于—CH₂—, —CH₂CH₂—, —CH₂CH₂CH₂—, —CH₂CH₂CH₂CH₂—, 和 —CH₂CH(CH₃)CH₂—。

[0082] 术语“炔基”是指包含一个或多个三键的直或支链的烃基链。炔基的非限制性实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、癸炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和 3-丁炔基。

[0083] 术语“亚炔基”是指二价不饱和烃基团,其可能是线性或分枝的并且其具有至少一个碳-碳三键。代表性的亚炔基基团包括,例如,—C≡C—, —C≡C—CH₂—, —C≡C—CH₂—CH₂—, —CH₂—C≡C—CH₂—, —C≡C—CH(CH₃)—, 和 —CH₂—C≡C—CH(CH₂CH₃)—。

[0084] 术语“碳环”或“碳环的”或“碳环基(carbocyclyl)”是指包含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”)环系。“环原子”或“环成员”是键合在一起而形成个或多个环的原子。碳环基(carbocyclyl)可以是,在没有限制的情况下,单个环,两个稠环,或桥接环或螺环。被取代的碳环基(carbocyclyl)可以具有顺式或反式几何结构。碳环基基团的代表性实例包括但不限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,环戊烯基,环戊二烯基,环己二烯基,金刚烷基,十氢-萘基,八氢-茛基,环己烯基,苯基,萘基,茛满基(indanyl), 1,2,3,4-四氢-萘基,茛基(indenyl),异茛基(isoindenyl),萘烷基(decalinyl),和降茛烷基(norpinanyl)。碳环基(carbocyclyl)基团可以通过任何可取代的碳环原子连接到母体分子部分。在碳环基(carbocyclyl)基团是二价部分如式 I 中的 A₁ 和 A₂ 的情况下,它可以通过任何两个可取代的环原子连接到其余分子部分。

[0085] 术语“碳环基烷基(carbocyclylalkyl)”是指通过亚烷基连接到母体分子部分的碳环基(carbocyclyl)基团。例如,C₃-C₆ 碳环基(carbocyclyl)C₁-C₆ 烷基是指通过 C₁-C₆ 亚烷基连接到母体分子部分的 C₃-C₆ 碳环基(carbocyclyl)基团。

[0086] 术语“环烯基”是指具有零个杂原子环成员的非芳族,部分不饱和的碳环基(carbocyclyl)部分。环烯基基团的代表性实例包括但不限于环丁烯基,环戊烯基,环己

烯基,和八氢萘基。

[0087] 术语“环烷基”是指包含零个杂原子环成员的饱和的碳环基基团。环烷基的非限制性实例包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,萘烷基和降萘烷基。

[0088] 前缀“卤代”表示前缀所连接到取代基被一个或多个独立选择的卤素基团取代。例如,“C₁-C₆ 卤代烷基”是指 C₁-C₆ 烷基取代基,其中一个或多个氢原子被替换为独立选择的卤素基团。C₁-C₆ 卤代烷基的非限制性实例包括氯甲基,1- 溴甲基,氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,和 1, 1, 1- 三氟乙基。应当理解的是如果取代基被多于一个卤素基团取代的话,那些卤素基团可以是相同或不同的(除非另有说明)。

[0089] 术语“杂环”或“杂环的”或“杂环基”是指饱和的(例如“杂环烷基”),部分不饱和的(例如“杂环烯基”或“杂环炔基”)或完全不饱和的(例如“杂芳基”)环系,其中环原子中的至少一个是杂原子(即,氮,氧或硫),而其余的环原子独立地选自碳,氮,氧和硫。杂环基(heterocyclyl)基团可以通过基团中的任何可取代的碳或氮原子连接到母体分子部分。在杂环基(heterocyclyl)基团是二价部分,如式 I 中的 A₁ 和 A₂ 的情况下,它可以通过任何两个可取代的环原子连接到其余分子部分。

[0090] 杂环基可以是,在没有限制的情况下,含单个环的单环。单环的非限制性实例包括呋喃基,二氢呋喃基,四氢呋喃基,吡咯基,异吡咯基,吡咯啉基,吡咯烷基,咪唑基,异咪唑基,咪唑啉基,咪唑烷基,吡唑基,吡唑啉基,吡唑烷基,三唑基,四唑基,二硫杂环戊二烯基(dithiolyl),氧杂硫杂环戊二烯基(oxathiolyl),噁唑基,异噁唑基,噻唑基,异噻唑基,噻唑啉基,异噻唑啉基,噻唑烷基,异噻唑烷基,噻二唑基,氧杂噻唑基(oxathiazolyl),噁二唑基(包括 1, 2, 3- 噁二唑基,1, 2, 4- 噁二唑基(亦称“azoximyl”),1, 2, 5- 噁二唑基(亦称“呋咱基”),和 1, 3, 4- 噁二唑基),氧杂三唑基(包括 1, 2, 3, 4- 氧杂三唑基和 1, 2, 3, 5- 氧杂三唑基),二噁唑基(包括 1, 2, 3- 二噁唑基,1, 2, 4- 二噁唑基,1, 3, 2- 二噁唑基,和 1, 3, 4- 二噁唑基),氧杂硫杂环戊烷基,吡喃基(包括 1, 2- 吡喃基和 1, 4- 吡喃基),二氢吡喃基,吡啶基,哌啶基,二嗪基(diazinyl)(包括哒嗪基(亦称“1, 2- 二嗪基”),嘧啶基(亦称“1, 3- 二嗪基”),和吡嗪基(亦称“1, 4- 二嗪基”)),哌嗪基,三嗪基(包括 s- 三嗪基(亦称“1, 3, 5- 三嗪基”),as- 三嗪基(亦称 1, 2, 4- 三嗪基),和 v- 三嗪基(亦称“1, 2, 3- 三嗪基”),噁嗪基(包括 1, 2, 3- 噁嗪基,1, 3, 2- 噁嗪基,1, 3, 6- 噁嗪基(亦称“pentoxazolyl”),1, 2, 6- 噁嗪基,和 1, 4- 噁嗪基),异噁嗪基(包括 o- 异噁嗪基和 p- 异噁嗪基),噁唑烷基,异噁唑烷基,氧杂噻嗪基(包括 1, 2, 5- 氧杂噻嗪基或 1, 2, 6- 氧杂噻嗪基),噁二嗪基(包括 1, 4, 2- 噁二嗪基和 1, 3, 5, 2- 噁二嗪基),吗啉基,氮杂⁺⁺卓基,氧杂⁺⁺卓基,硫杂⁺⁺卓基和二氮杂⁺⁺卓基。

[0091] 杂环基(heterocyclyl)也可是,在没有限制的情况下,含两个稠环的双环,例如,萘啶基(包括 [1, 8] 萘啶基,和 [1, 6] 萘啶基),噻唑并嘧啶基,噻吩并嘧啶基,嘧啶并嘧啶基,吡啶并嘧啶基,吡唑并嘧啶基,中氮茛基,4- 氮茛基,吡喃吡咯基,4H- 喹嗪基,嘌呤基,吡啶并吡啶基(包括吡啶并 [3, 4-b]- 吡啶基,吡啶并 [3, 2-b]- 吡啶基,和吡啶并 [4, 3-b]- 吡啶基),吡啶并嘧啶,和蝶啶基。稠合- 环杂环的其它非限制性实例包括苯并稠合的杂环基,如吲哚基,异吲哚基,假吲哚基(亦称“假吲哚基”),异吲唑基(亦称“苯并吡唑基”),苯并氮杂苯基(包括喹啉基(亦称“1- 苯并吡嗪基”)和异喹啉基(亦称“2- 苯并吡嗪基”)),酞嗪基,喹啉基,苯并二氮杂苯基(包括噌啉基(亦称“1, 2- 苯并二氮杂苯基

”)和喹唑啉基(亦称“1,3-苯并二氮杂苯基”),苯并吡喃基(包括“色烯基”和“异色烯基”),苯并噻喃基(亦称“硫代色烯基”),苯并噁唑基,吲噁嗪基(indoxaziny)(亦称“苯并异噁唑基”),anthranilyl,苯并二氧杂环戊烯基,苯并二氧杂环己基,苯并噁二唑基,苯并呋喃基(亦称“香豆酮基”),异苯并呋喃基,苯并噻吩基(亦称“苯并噻吩基”,“硫茛基”,和“苯并硫代呋喃基”),异苯并噻吩基(亦称“异苯并噻吩基”,“异硫茛基”,和“异苯并噻吩基”),苯并噻唑基,苯并噻二唑基,苯并咪唑基,苯并三唑基,苯并噁嗪基(包括1,3,2-苯并噁嗪基,1,4,2-苯并噁嗪基,2,3,1-苯并噁嗪基,和3,1,4-苯并噁嗪基),苯并异噁嗪基(包括1,2-苯并异噁嗪基和1,4-苯并异噁嗪基),和四氢异喹啉基。

[0092] 杂环基可以包括一个或多个硫原子作为环成员;和在一些情况中,硫原子被氧化为SO或SO₂。杂环基中的氮杂原子可以或未必被季铵化,并且可以或未必被氧化为N-氧化物。另外,氮杂原子可以或未必被N-保护。

[0093] 作形容词使用术语“药用可接受的”是指所修饰的名词适于用作药物产品或作为药物产品的一部分。

[0094] 术语“治疗有效量”是指每一个活性物质的总量,其足以显示出有意义的患者益处,例如病毒负载的降低。

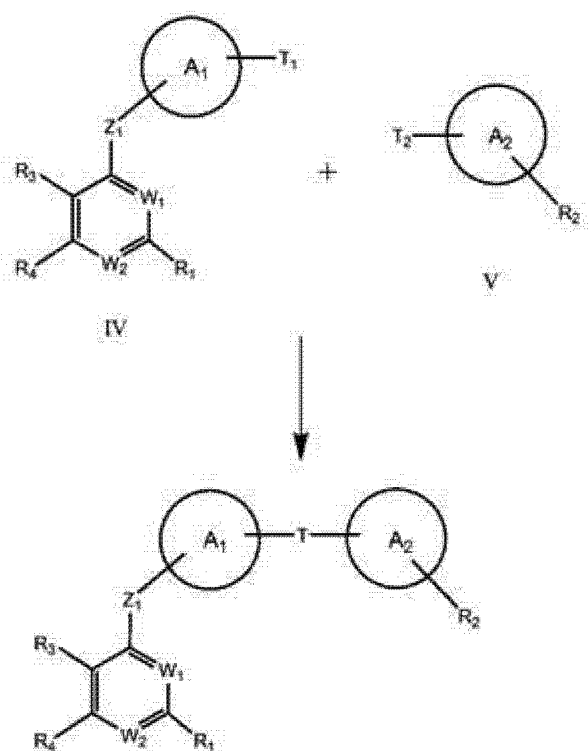
[0095] 术语“前药”是指本发明的化合物的衍生物,其具有化学或代谢可分裂的基团并且通过溶剂分解(solvolysis)或者在生理条件下变成体内药用活性的本发明的化合物。化合物的前药可以以常规方式通过化合物的官能团(如氨基、羟基或羧基)的反应来形成。前药常常提供溶解度、组织相容性、或在哺乳动物中延迟释放的优点(参见, Bungard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括本领域技术人员众所周知的酸衍生物,例如,通过母体酸化合物与合适的醇的反应制备的酯,或通过母体酸化合物与合适的胺的反应制备的酰胺。前药的实例包括但不限于在本发明的化合物中的乙酸盐,甲酸盐,苯甲酸盐或其它醇或胺官能团的酰化衍生物。

[0096] 术语“溶剂化物”是指本发明的化合物与一种或多种溶剂分子,无论有机或无机的,的物理缔合。这种物理缔合常常包括氢键合。在某些情况中,溶剂化物将能够分离,例如,当一种或多种溶剂分子并入晶体固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液-相和可分离的溶剂化物。示范性的溶剂化物包括但不限于水合物,乙醇化物,和甲醇化物。

[0097] 术语“N-保护基”或“N-保护的”是指能够相抵于不期望的反应保护氨基的那些基团。通常使用的N-保护基描述于以下文献中:Greene and Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed., John Wiley & Sons, NY (1999))。N-保护基的非限制性实例包括酰基如甲酰基,乙酰基,丙酰基,新戊酰基,叔丁基乙酰基,2-氯乙酰基,2-溴乙酰基,三氟乙酰基,三氯乙酰基,酞酰基,o-硝基苄氧基乙酰基,苯甲酰基,4-氯苯甲酰基,4-溴苯甲酰基,或4-硝基苯甲酰基;磺酰基如苯磺酰基或p-甲苯磺酰基;硫基基团如苯基硫基(苯基-S-)或三苯基甲基硫基(三苯甲基-S-);亚磺酰基基团如p-甲基苯基亚磺酰基(p-甲基苯基-S(O)-)或叔丁基亚磺酰基(t-Bu-S(O)-);形成氨基甲酸根的基团如苄氧基羰基,p-氯苄氧基羰基,p-甲氧基苄氧基羰基,p-硝基苄氧基羰基,2-硝基苄氧基羰基,p-溴苄氧基羰基,3,4-二甲氧基苄氧基羰基,3,5-二甲氧基苄氧基羰基,2,4-二甲氧基苄氧基羰基,4-甲氧基苄氧基羰基,2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基,3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基,1-(p-联苯基)-1-甲基乙氧基羰基,二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基,二苯甲氧

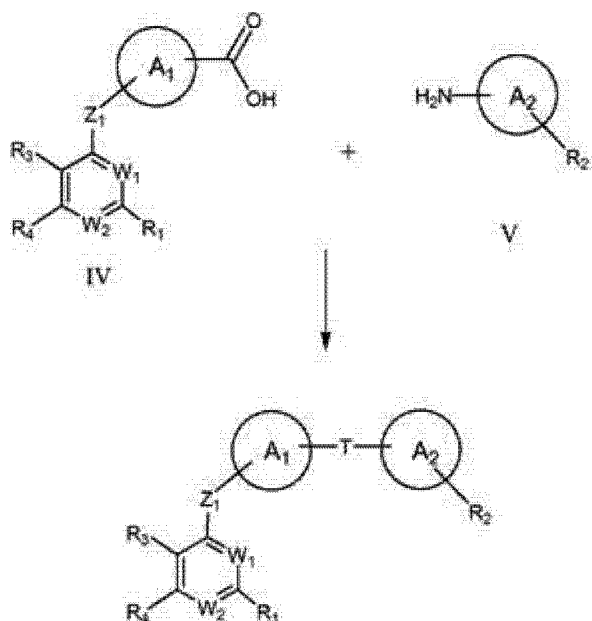
基羰基,叔丁氧基羰基,二异丙基甲氧基羰基,异丙氧基羰基,乙氧基羰基,甲氧基羰基,烯丙氧基羰基,2,2,2-三氯-乙氧基-羰基,苯氧基羰基,4-硝基-苯氧基羰基,环戊氧基羰基,金刚烷氧基羰基,环己氧基羰基,或苯基硫代羰基;烷基如苄基,p-甲氧基苄基,三苯甲基,或苄氧基甲基;p-甲氧苯基;和甲硅烷基如三甲基甲硅烷基。优选的N-保护基包括甲酰基,乙酰基,苯甲酰基,新戊酰基,叔丁基乙酰基,苯磺酰基,苄基,叔丁氧基羰基(Boc)和苄氧基羰基(Cbz)。

[0098] 如方案 I 所示,通过将式 IV 的化合物偶联至式 V 的化合物,其中 A_1 、 A_2 、 Z_1 、 W_1 、 W_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 T 是如上文中限定的,可以制备本发明的化合物。可以根据美国专利申请公开号 20070232627、20070197558 和 20070232645 和 W02008/133753 中描述的方法制备式 IV 的化合物,同时根据描述于 W02004014313、W02004014852、W02006133326、W02007070556、W02007070600、W02008021927、W02008021928、W02008021936、W02008064218 和 W02008070447 中的程序可以制备式 V 的化合物。



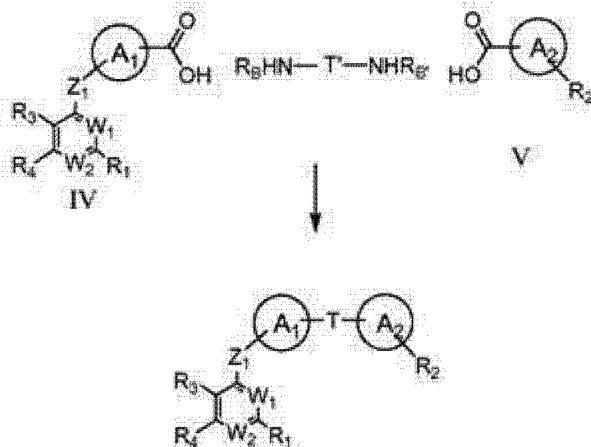
[0099] 方案 I

作为非限制性的实例,如方案 II 所示,通过将式 IV 的化合物偶联至式 V 的化合物,可以制备本发明的化合物,其中 T_1 是如所示的羧酸或活化的衍生物如酰基氯或活化的酯(例如 N-羟基琥珀酰亚胺或五氟苯基酯),和 T_2 是胺或被取代的胺。在溶剂如 DMF、DMSO、THF 或二氯甲烷中,任选地添加胺碱如三乙胺或 Hunig 碱,可以使用酰胺键偶联试剂如 DCC、EDAC、PyBOP 和 HATU。



[0100] 方案 II

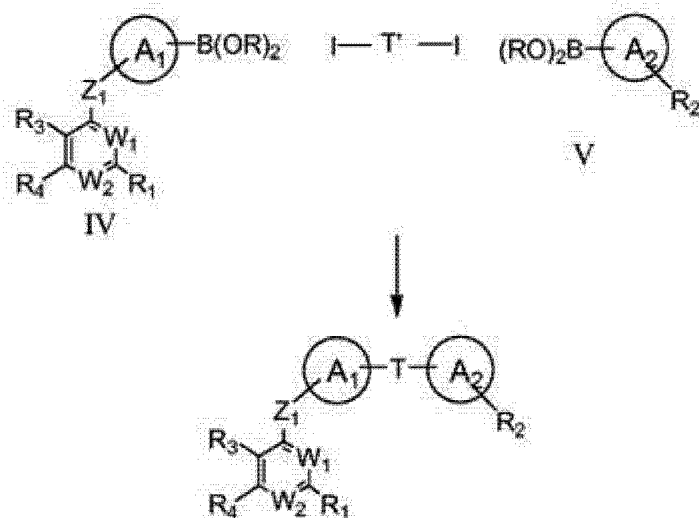
作为另外的非限制性实例,通过与如所示的胺或被取代的胺反应,如方案 III 所示,通过将式 IV 的化合物偶联至式 V 的化合物可以制备本发明的化合物,其中 T₁ 和 T₂ 是羧酸或活化的衍生物如酰基氯或活化的酯(例如 N-羟基琥珀酰亚胺或五氟苯基酯)。在溶剂如 DMF、DMSO、THF 或二氯甲烷中,任选地添加胺碱如三乙胺或 Hunig 碱,可以使用酰胺键偶联试剂如 DCC、EDAC、PyBOP 和 HATU。偶联可以同时进行而得到对称产物或者顺序地进行而得到非对称的产物。R_b 和 R_{b'} 是如上文中定义的,和 -C(O)N(R_b)-T'-N(R_{b'})C(O)- 是 T。



[0101] 方案 III

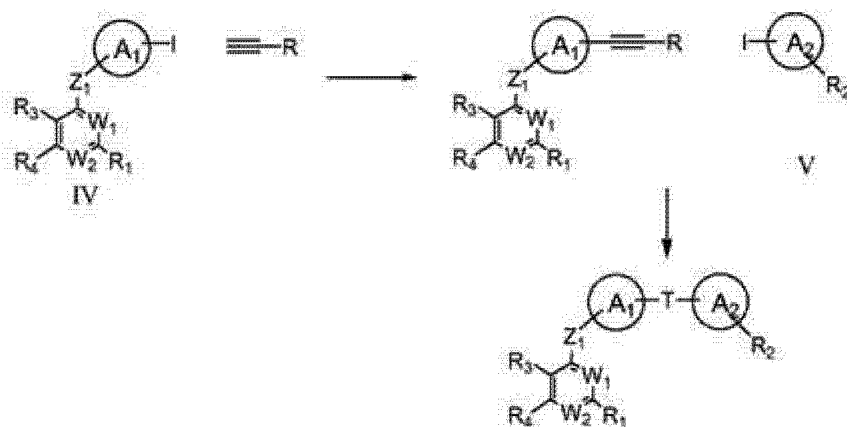
作为又一个非限制性实例,通过与杂环或碳环的卤化物(方案 IV 中显示的碘化物)或三氟甲基磺酸盐和过渡金属催化剂反应,如方案 IV 所示,通过将式 IV 的化合物偶联至式 V 的化合物可以制备本发明的化合物,其中 T₁ 和 T₂ 独立地是如所示的硼酸(boronic acids)或酯。T' 是杂环的或碳环的,和在没有限制的情况下,R 可以独立地在每一次出现时选自氢或 L_A,并且 L_A 是如上文中限定的。备选地,烷基锡烷(如三丁基或三甲基锡烷)可以代替硼酸酯类(boronates)使用并且在类似条件下与卤化物或三氟甲基磺酸盐偶联。使用 Pd(II) 催化剂如 Pd(OAc)₂ 或 Pd₂(dba)₃ 和有机磷配体,如 PPh₃ 或 P(t-Bu)₃,可以原位使用或形成 Pd

催化剂如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 。在溶剂如 THF 或 DMF 中,通过添加碱如 K_2CO_3 或 K_3PO_4 , 可以进行反应。偶联可以同时进行而得到对称产物或者顺序地进行而得到非对称的产物。



[0102] 方案 IV

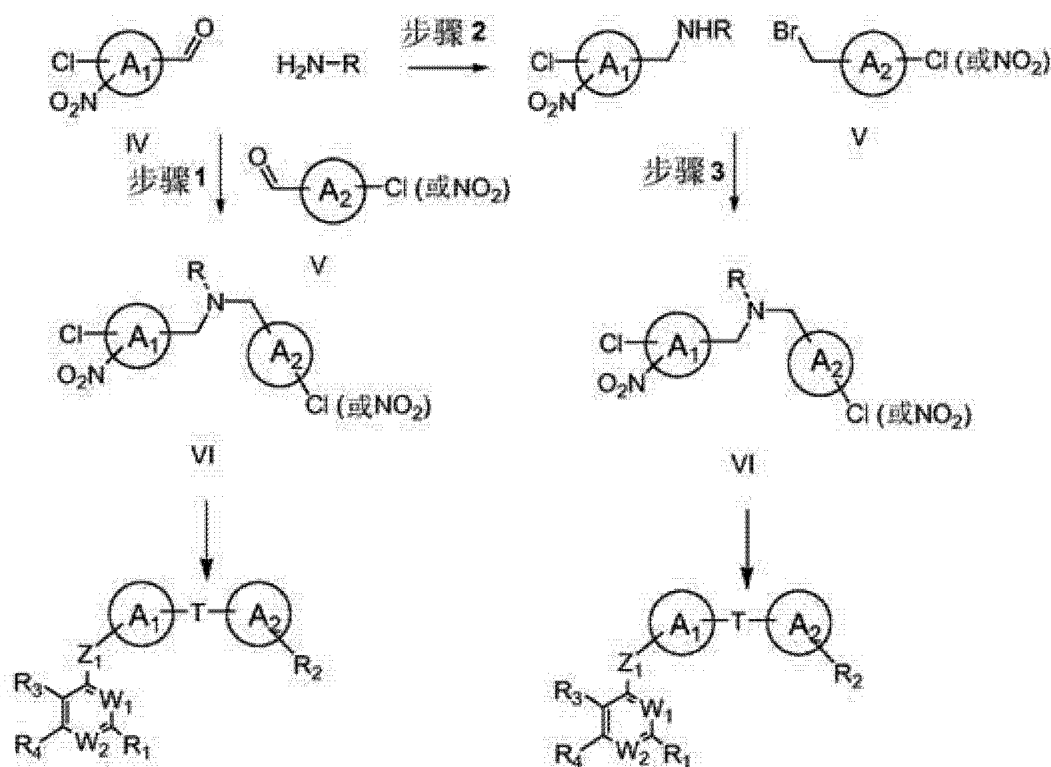
作为又一非限制性实例,通过使用合适的催化剂的 Sonogashira 反应,通过与炔反应,其中 R 可以是三甲基甲硅烷基 (TMS) 或另外的合适的保护基,如方案 V 所示,通过将式 IV 的化合物偶联至式 V 的化合物可以制备本发明的化合物,其中 T_1 和 T_2 是卤化物 (如所示的碘化物)。使用 Pd(II) 催化剂如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和有机磷配体,如 PPh_3 或 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, 可以原位使用或形成 Pd 催化剂如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 。备选地,可以使用铜 (I) 催化剂,如碘化铜 (I)。在溶剂如 THF 或 DMF 中,通过添加碱如 K_2CO_3 或 K_3PO_4 或胺碱如三乙胺或 Hunig 碱,可以进行反应。在溶剂如甲醇或 THF 中使用碱如 K_2CO_3 可以除去 TMS 保护基。在与第一次偶联类似的条件下,可以进行与 V 的第二次 Sonogashira 反应。偶联可以同时进行而得到对称产物或者顺序地进行而得到非对称的产物。



[0103] 方案 V

作为进一步的非限制性实例,如方案 VI 所示,通过将式 IV 的化合物偶联至式 V 的化合物,可以制备本发明的化合物。式 IV 和 V 都是醛,并且在溶剂如 THF 或乙醇中,在添加或者没有添加乙酸的情况下,通过使用合适的还原剂如 NaCNBH_3 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 的还原胺化,可以与胺反应而形成式 VI (步骤 1)。在没有限制的情况下, R 可以是 C_1 - C_6 烷基如叔丁基 (tert-butyl) 或异丙基, C_6 - C_{10} 碳环如苯基,或 6- 至 10- 元杂环。备选地, R 可以是保护

基,如苄基或 2,4-二甲氧基苄基,其可以使用氢解或通过用酸如 TFA 或 HCl 处理从 VI 中除去。备选地, V 可以包含烷基卤,如所示的溴化物,并且与醛 IV 与胺的还原胺化(步骤 2)的产物反应而形成 VI(步骤 3)。在碱如 NaH, NaOH, Hunig 碱或 NaHMDS 存在下,在溶剂如 THF 或 DMF 中,可以进行使用卤化物 V 的烷基化。使用碱如 K_2CO_3 或 Hunig 碱,在溶剂如 THF 或 DMF 中,卤化物和硝基取代的化合物 VI 可以与烷基、芳基或杂芳基醇、硫醇、酚、或硫代酚反应。在 NH_4Cl , HCl, 或乙酸的存在下,使用 Pd 或 Raney Ni 催化的加氢或使用 Fe, 硝基可以被还原成氨基,并且使用描述于美国专利申请公开号 20070232627, 20070197558 和 20070232645, 和 W02008/133753 中的方法, 以及 W02004014313、W02004014852、W02006133326、W02007070556、W02007070600、W02008021927、W02008021928、W02008021936、W02008064218 和 W02008070447 中所述的那些,被进一步官能化为化合物 I。T 是 $-CH_2-N(R)-CH_2-$ 或 $-CH_2-NH-CH_2-$ 。

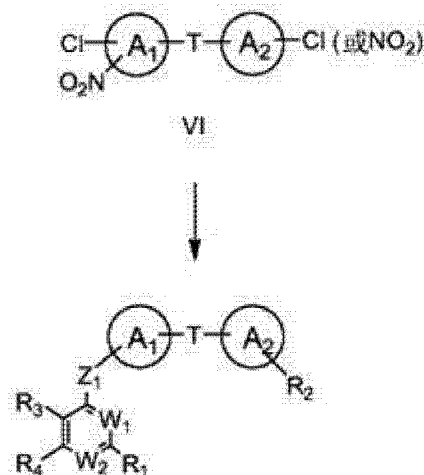


[0104] 方案 VI

另外,式 I 的化合物可以直接由 $\text{A}_1-\text{T}-\text{A}_2$ 或其活化的衍生物制备。例如,如方

案 VII 所示,由式 VI 的化合物可以制备本发明的化合物,式 VI 的化合物可以通过用氯和 / 或硝基代替 IV 和 V 通过方案 I-V 制备。使用碱如 K_2CO_3 或 Hunig 碱,在溶剂如 THF 或 DMF 中,卤化物和硝基取代的化合物 VI 可以与烷基、芳基或杂芳基醇、硫醇、酚、或硫代酚反应。在 NH_4Cl , HCl, 或乙酸的存在下,使用 Pd 或 Raney Ni 催化的加氢或使用 Fe, 硝基可以被还原成氨基,并且使用描述于美国专利申请公开号 20070232627, 20070197558 和 20070232645, 和 W02008/133753 中的方法, 以及 W02004014313、W02004014852、W02006133326、W02007070556、W02007070600、W02008021927、W02008021928、W02008021936、W02008064218

和 W02008070447 中所述的那些,被进一步官能化为化合物 I。



[0105] 方案 VII

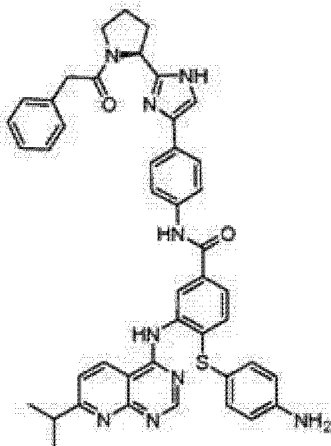
具有式 II 和 III 的化合物可以同样根据上述方案制备,如本领域技术人员理解的。

[0106] 如果本文中所述的部分(例如 -NH₂ 或 -OH)不与合成方法相适合的话,该部分可以被合适的保护基保护,该合适的保护基对于方法中所用的反应条件是稳定的。在反应工序中在合适的点可以除去保护基团而得到所期望的中间体或目标化合物。用于使部分保护或去保护的合适的保护基和方法是本领域众所周知的,其的实例可见于上文所述的 Greene 和 Wuts 的文献中。对于每一个单个步骤的最佳的反应条件和反应时间可以不同,这取决于所使用的特定的反应物和所使用的反应物中存在的取代基。溶剂,温度及其他反应条件可以容易地由本领域技术人员基于本发明进行选择。

[0107] 应当理解的是以上所述的实施方案和方案及其下实施例仅仅作作为举例说明给出,而不是限制。从本说明书来看,在本发明的范围内的各种变化和改变对本领域技术人员将变为可知。

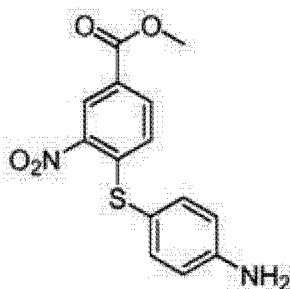
[0108] 实施例 1

S)-4-(4-氨基苯基硫基)-3-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-N-(4-(2-(1-(2-苯乙酰)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)苯甲酰胺



实施例 1A

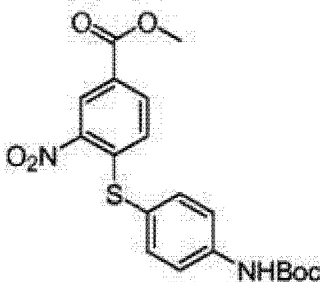
4-(4-氨基-苯基硫基)-3-硝基-苯甲酸甲酯



在 90℃加热 4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯 (15.0 g, 68 mmol), 4-氨基硫代苯酚 (8.8 g, 68 mmol) 和 K_2CO_3 (11.8 g, 85 mmol)/DMF (150 ml) 的混合物 1.5 小时, 冷却至室温, 并且然后在搅拌下倒入 H_2O (450 ml)。用乙酸乙酯 (400 ml) 萃取水性混合物。萃取物用 H_2O (3 次) 和盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 和蒸发而得到粗产物, 橙色晶体。粗产物被悬浮在 150ml 的 $i-Pr_2O$ 中并且在室温下搅拌 1 小时。通过过滤收集该晶体, 用 $i-Pr_2O$ 洗涤并且在减压下在 60℃干燥 3 天, 得到提纯的标题化合物, 橙色晶体 (18.6 g, 90% 收率)。

[0109] 实施例 1B

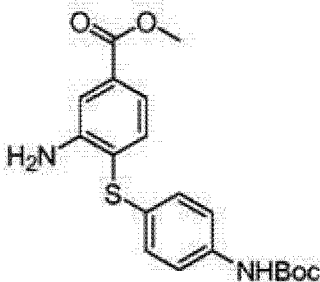
4-(4-叔丁氧基羰基氨基-苯基硫基)-3-硝基-苯甲酸甲酯



在 90℃加热 实施例 1A 的产物 (18.5 g, 61 mmol) 和 重碳酸二叔丁基酯 (di-tert-butyl dicarbonate) (26.8 g, 122 mmol)/对二氧杂环己烷 (280 ml) 溶液 3 小时。添加另外的重碳酸二叔丁基酯 (di-tert-butyl dicarbonate) (26.8 g, 122 mmol) 并且在 90℃加热混合物 3 小时。添加第二份另外的重碳酸二叔丁基酯 (di-tert-butyl dicarbonate) (13.4 g, 61 mmol) 并且在 90℃加热混合物 4 小时。冷却反应混合物至室温, 并且然后蒸发。残余物用 $i-Pr_2O$ (250 ml) 稀释并且在室温搅拌该混合物 1 小时。通过过滤收集所得的晶体, 用 $i-Pr_2O$ 洗涤并且在减压下在 60℃干燥过夜, 得到标题化合物, 黄色晶体 (22.8 g, 93% 收率)。

[0110] 实施例 1C

3-氨基-4-(4-叔丁氧基羰基氨基-苯基硫基)-苯甲酸甲酯

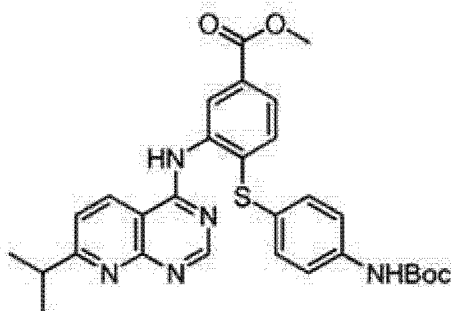


实施例 1B 的产物 (22.8 g, 56 mmol), Fe 粉末 (16.4 g, 282 mmol) 和 NH_4Cl (15.1 g, 282 mmol)/水性 EtOH [由 EtOH (228 ml) 和 H_2O (228 ml) 制备的] 的悬浮液被逐渐地加热

到回流并且平缓地回流 2 小时。冷却反应混合物至室温并且滤过硅藻土垫。滤液被蒸发。水性残余物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配,用 K_2CO_3 使其变碱性至 pH 9,并且然后滤过硅藻土垫。分离有机层,用 H_2O 和盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并且蒸发。在用 $i-Pr_2O$ (200 ml) 处理中,使油状残余物结晶并且在室温下搅拌 30 分钟。通过过滤收集所得的晶体,用 $i-Pr_2O$ 洗涤并且在减压下在 $60^\circ C$ 干燥过夜,得到标题化合物,无色晶体 (13.9 g, 66% 收率)。

[0111] 实施例 1D

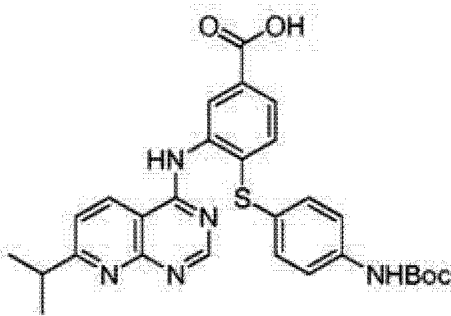
4-(4-叔丁氧基羰基氨基-苯基硫基)-3-(7-异丙基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-苯甲酸甲酯



在 N_2 下在 $120^\circ C$ 加热 $N'-(3-氰基-6-异丙基-吡啶-2-基)-N,N$ -二甲基-甲脒 (2.00 g, 9.3 mmol) 和实施例 1C 的产物 (3.46 g, 9.3 mmol)/乙酸 (40 ml) 的悬浮液 20 分钟。冷却至室温后,反应混合物在乙酸乙酯 (150 ml) 和 H_2O (200 ml) 之间分配,并随后在搅拌下用 K_2CO_3 使其变碱性至 pH 9。分离有机层,用 10% $NaHCO_3$, H_2O 和盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,和蒸发而得到淡褐色油。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/正己烷=5/1) 分离油状残余物得到黄色晶体。通过用冷乙酸乙酯 (15 ml) 洗涤进一步提纯得到标题化合物,略黄色晶体 (3.27 g, 65% 收率)。

[0112] 实施例 1E

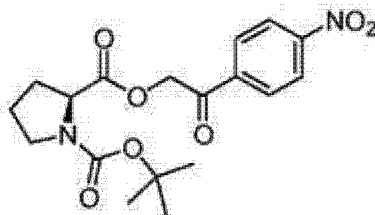
4-(4-叔丁氧基羰基氨基-苯基硫基)-3-(7-异丙基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-苯甲酸



在室温下向实施例 1D 的产物 (3.25 g, 6.0 mmol)/THF (32.5 ml) 溶液中滴加水性 $LiOH$ [由 $LiOH$ 一水合物 (1.02 g, 24 mmol) 和 H_2O (10 ml) 制备的]。在室温搅拌该混合物 26 小时,并且然后蒸发。水性混合物用 100ml 的 H_2O 稀释,用乙酸乙酯 (50 ml) 洗涤,并随后小心地在 $5^\circ C$ 在搅拌下用 10% HCl 酸化至 pH 4-5。通过过滤收集所得的固体,用 H_2O 洗涤,和在减压下在 $60^\circ C$ 干燥过夜,得到标题化合物,浅黄色晶体 (3.09 g, 98% 收率)。

[0113] 实施例 1F

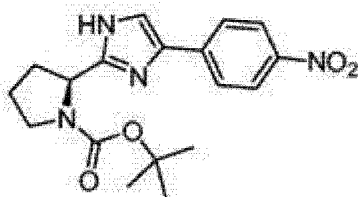
(S)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁基 2-(2-(4-硝基苯基)-2-氧代乙基)酯



在环境温度向 Boc-L-脯氨酸 (0.485 g, 2.25 mmol) 和 2-溴-4'-硝基苯乙酮 (0.500 g, 2.05 mmol) / 乙腈 (20 ml) 溶液中滴加二异丙基乙胺 (0.39 ml, 2.25 mmol)。在搅拌四小时后, 将溶液倒入盐水和萃取到乙酸乙酯中, 用硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩滤液而得到粗制材料, 使用其而没有提纯 (100% 收率)。

[0114] 实施例 1G

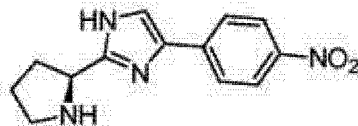
(S)-2-(4-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



在一次加料中, 向实施例 1F 的产物 (0.775 g, 2.05 mmol) / 甲苯 (10 ml) 溶液中添加乙酸铵 (3.16 g, 41.0 mmol)。在 100°C 加热混合物 16 小时。将暗红色溶液倒入盐水, 萃取到乙酸乙酯中, 浓缩, 和用 0-30% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷洗脱, 通过 combi-flash 12g 柱提纯而得到蜡状固体 (0.545 g, 74%)。

[0115] 实施例 1H

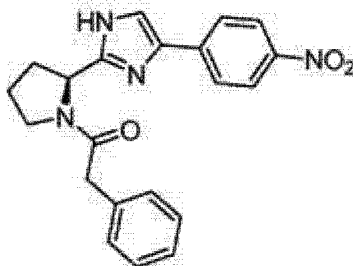
(S)-4-(4-硝基苯基)-2-(吡咯烷-2-基)-1H-咪唑



在环境温度向来自 (form) 实施例 1G 的产物 (0.545 g, 1.52 mmol) / 二氯甲烷 (15 ml) 溶液中滴加三氟乙酸 (2.34 ml, 30.4 mmol)。搅拌溶液 16 小时然后浓缩和与甲苯共沸两次而得到橙色蜡状固体 TFA 盐 (0.367 g, 65%)。

[0116] 实施例 1I

(S)-1-(2-(4-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-苯基乙酮

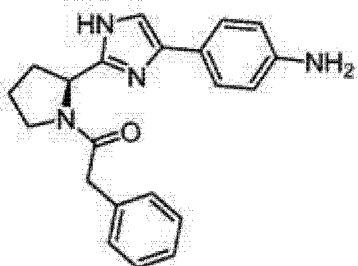


向实施例 1H 的产物 (0.18 g, 0.48 mmol) 和 HATU (0.202 g, 0.53 mmol) / DMSO (5 ml) 溶液中添加二异丙基乙胺 (0.253 ml, 1.45 mmol) 随后苯乙酸 (0.066 ml, 0.53 mmol)。搅拌溶液 16 小时, 然后用水稀释和滤出产物和用 0-5% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱, 通过

combi-flash 12g 柱提纯而得到固体 (0.137 g, 75%)。

[0117] 实施例 1J

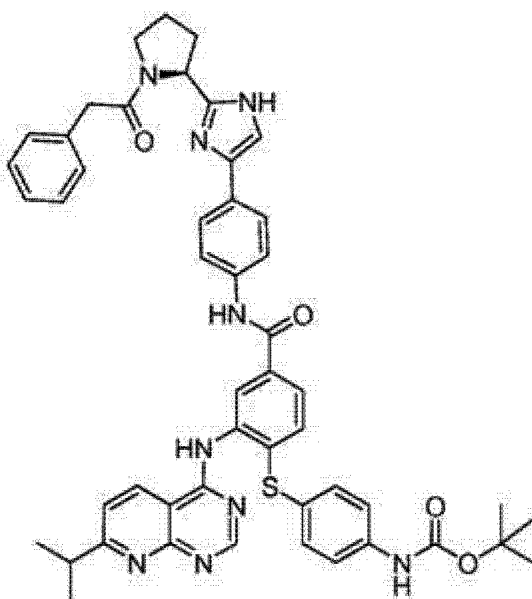
(S)-1-(2-(4-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-苯基乙酮



向实施例 1I 的产物 (0.137 g, 0.36 mmol)/水 (0.75 ml), 甲醇 (1.5 ml) 和四氢呋喃 (1.5 ml) 的混合物溶液中添加铁 (0.102 g, 1.82 mmol) 和氯化铵 (0.030 g, 0.54 mmol) 和在强力搅拌下在 75°C 加热所得的混合物 1 小时。使反应混合物滤过硅藻土并且用甲醇和四氢呋喃充分冲洗。浓缩滤液并且在 10%NaHCO₃ 溶液和乙酸乙酯之间分配。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩而得到蜡状固体, 使用其而没有提纯 (97%)。

[0118] 实施例 1K

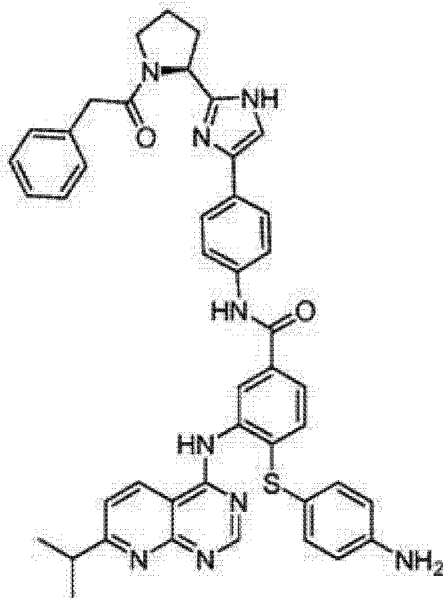
(S)-4-(2-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-(4-(2-(1-(2-苯乙酰)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯氨基甲酰)苯基硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯



向实施例 1E 的产物 (0.16 g, 0.30 mmol) 和 HATU (0.12 g, 0.316 mmol)/DMSO (5 ml) 溶液中添加二异丙基乙胺 (0.184 ml, 1.05 mmol) 随后实施例 1J 的产物 (0.115g, 0.33 mmol)。在环境温度搅拌溶液 18 小时, 然后用水稀释和粗产物被滤出, 用 0-10% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 通过 combi-flash 12g 柱提纯而得到固体 (0.092 g, 36%)。

[0119] 实施例 1L

(S)-4-(4-氨基苯基硫基)-3-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-N-(4-(2-(1-(2-苯乙酰)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)苯甲酰胺

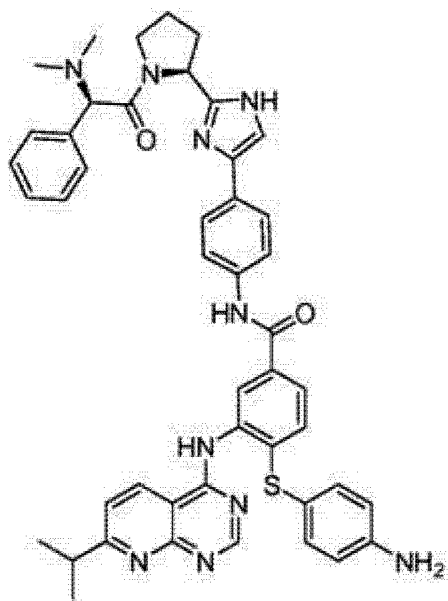


在环境温度向实施例 1K 的产物 (0.092 g, 0.11 mmol) / 四氢呋喃 (1 ml) 溶液中添加 4M HCl / 二氧杂环己烷 (1 ml, 4.2mol)。在搅拌四小时后,滤出产物的固体 HCl 盐和少量的甲醇中吸收和添加到 NaHCO₃ 溶液。游离胺被萃取到乙酸乙酯中,浓缩和用 0-10% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱,通过 combi-flash 12g 柱提纯而得到黄色固体 (0.035 g, 43%)。

¹H NMR (400 MHz, 溶剂) d ppm 1.36 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.89 - 2.36 (m, 4 H) 3.24 (dd, J=13.89, 6.87 Hz, 1 H) 3.50 - 3.81 (m, 4 H) 5.09 - 5.20 (m, 1 H) 6.66 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 6.98 - 7.10 (m, 2 H) 7.12 - 7.35 (m, 7 H) 7.55 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.66 - 7.79 (m, 5 H) 7.96 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.76 (d, J=8.24 Hz, 1 H)

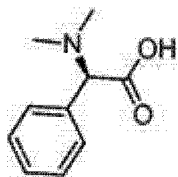
[0120] 实施例 2

4-(4-氨基苯基硫基)-N-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(二甲基氨基)-2-苯乙酰)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-3-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)苯甲酰胺



实施例 2A

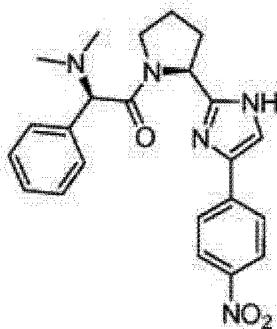
(R)-2-(二甲基氨基)-2-苯乙酸



在氢气气氛下, (R)-2-氨基-2-苯乙酸 (1.0 g, 6.62 mmol) 和 37% 甲醛水溶液 (3.22 ml, 39.7 mmol)/ 甲醇 (22 ml) 溶液用 20% 钨 / 碳 (0.35 g, 0.66 mmol) 处理 5 小时。在用氮气吹扫后, 然后溶液被过滤并且浓缩。在少量的甲醇中吸收残余物并且添加醚。所得的固体被过滤和干燥而得到白色固体。

[0121] 实施例 2B

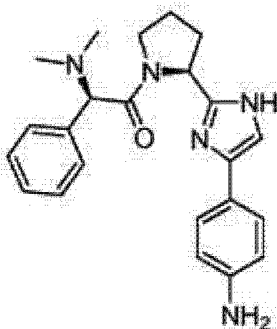
(R)-2-(二甲基氨基)-1-((S)-2-(4-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-苯基乙酮



以和实施例 1I 同样的方式处理实施例 1H 的产物 (0.185 g, 0.49 mmol) 和实施例 2B 的产物 (0.098 g, 0.54 mmol)。

[0122] 实施例 2C

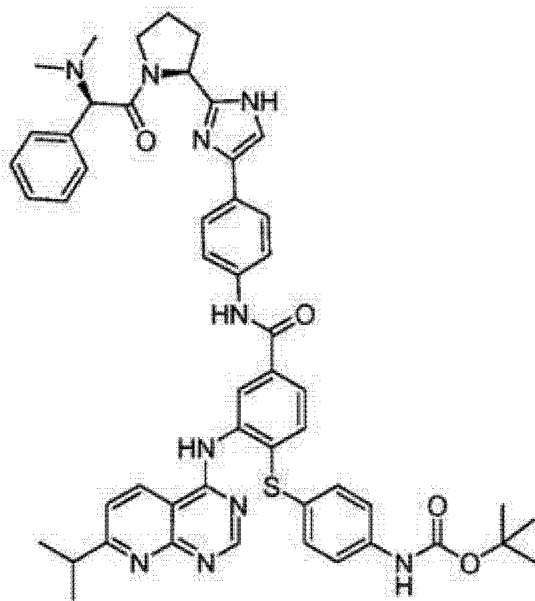
(R)-1-((S)-2-(4-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酮



以和实施例 1J 同样的方式处理实施例 2B 的产物 (0.21 g, 0.50 mmol) 而得到蜡状固体 (0.085 g, 44%)。

[0123] 实施例 2D

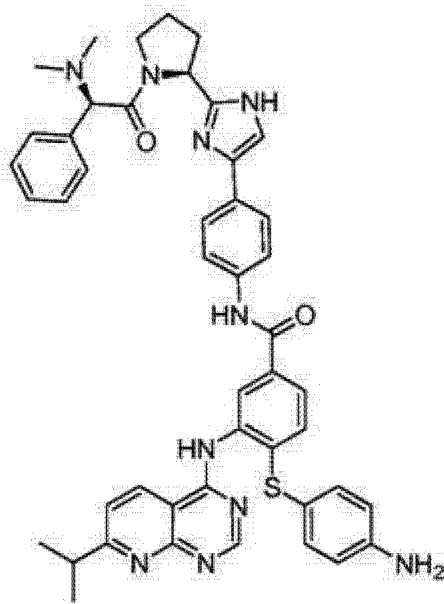
4-(4-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(二甲基氨基)-2-苯乙酰)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯氨基甲酰)-2-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)苯基硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯



以和实施例 1K 同样的方式处理实施例 2C 的产物 (0.081 g, 0.21 mmol) 和实施例 1E 的产物 (0.10 g, 0.188 mmol) 的溶液而得到固体 (0.094 g, 55%)。

[0124] 实施例 2E

4-(4-氨基苯基硫基)-N-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(二甲基氨基)-2-苯乙酰)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-3-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)苯甲酰胺



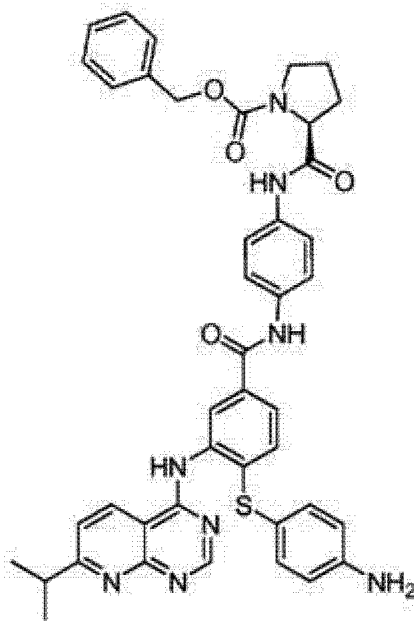
以和实施例 1L 同样的方式处理实施例 2D 的产物 (0.094 g, 0.10 mmol) 而得到黄色固体 (0.016 g, 19%)。

¹H NMR (400 MHz, 溶剂) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.80 - 2.12 (m, 4 H) 2.17 (s, 6 H) 3.19 - 3.26 (m, 1 H) 3.38 (s, 1 H) 3.88 (s, 1 H) 4.25 (s, 1 H) 5.06 (s, 1 H) 6.66 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 7.02 (d, *J*=6.10 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 7.23 - 7.50 (m, 5 H) 7.55 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.62 - 7.80 (m, 5 H) 7.99 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.77 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H)

[0125] 实施例 3

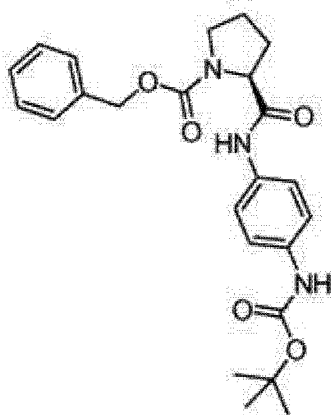
A-1169629.0

(S)-2-(4-(4-(4-氨基苯基硫基)-3-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)苯甲酰氨基)苯氨基甲酰)吡咯烷-1-甲酸苄酯



实施例 3A

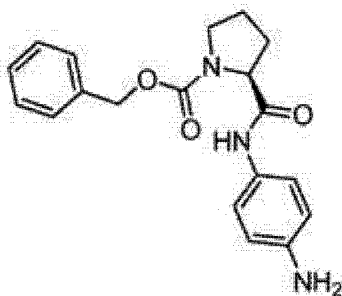
(S)-2-(4-(叔丁氧基羰基氨基)苯氨基甲酰)吡咯烷-1-甲酸苄酯



向苄氧羰基(carbobenzyloxy)-L-脯氨酸(0.20 g, 0.80 mmol)和HATU(0.32 g, 0.84 mmol)/DMSO(6 ml)溶液中添加二异丙基乙胺(0.42 ml, 2.41 mmol)随后叔丁基-4-氨基苯基氨基甲酸酯(tert-butyl-4-aminophenylcarbamate)(0.175 g, 0.82 mmol)。在环境温度搅拌溶液两小时,然后用水稀释和固体产物被滤出和用0-20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱,通过combi-flash 12g柱提纯而得到固体(0.245 g, 70%)。

[0126] 实施例 3B

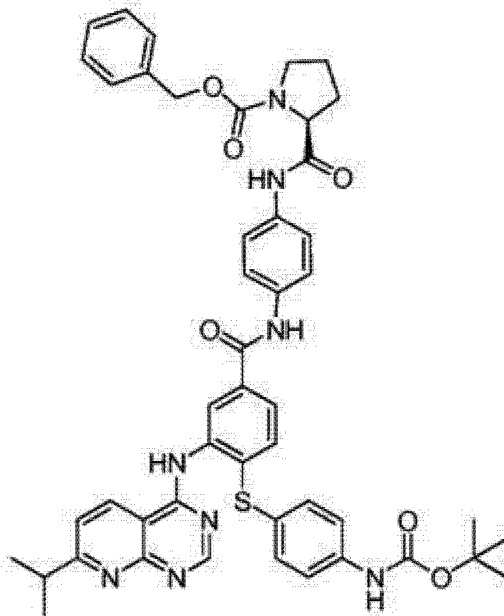
(S)-2-(4-氨基苯基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯



向实施例 3A 的产物 (0.245g, 0.56 mmol)/ 二氧杂环己烷 (5 ml) 溶液中添加 4M HCl 二氧杂环己烷 (2.8 ml, 11.2mmol) 和在环境温度搅拌该混合物 17 小时。浓缩混合物和与甲苯共沸, 得到棕褐色固体 (0.18g, 86%)。

[0127] 实施例 3C

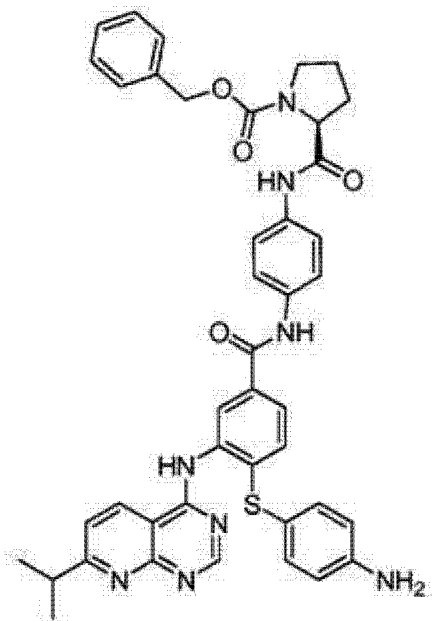
(S)-2-(4-(4-(4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基硫基)-3-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)苯甲酰氨基)苯氨基甲酰)吡咯烷-1-甲酸苄酯



以和实施例 1K 同样的方式处理实施例 1E 的产物 (0.15 g, 0.28 mmol) 和实施例 3B 的产物 (0.134 g, 0.395 mmol) 而得到固体 (0.155g, 64%)。

[0128] 实施例 3D

(S)-2-(4-(4-(4-氨基苯基硫基)-3-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)苯甲酰氨基)苯氨基甲酰)吡咯烷-1-甲酸苄酯

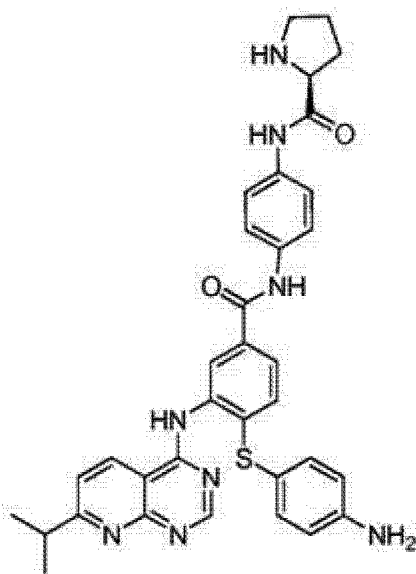


以和实施例 1L 同样的方式处理实施例 3C 的产物 (0.094 g, 0.10 mmol) 而得到黄色固体 (0.045 g, 33%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.34 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.81 - 2.00 (m, 3 H) 2.16 - 2.31 (m, 1 H) 3.15 - 3.27 (m, 1 H) 3.41 - 3.56 (m, 2 H) 4.29 - 4.40 (m, 1 H) 4.92 - 5.14 (m, 2 H) 5.59 (s, 2 H) 6.64 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 6.87 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.18 - 7.27 (m, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 2 H) 7.54 (t, J=8.09 Hz, 2 H) 7.62 - 7.72 (m, 3 H) 7.78 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.89 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 10.01 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 10.14 (d, J=5.88 Hz, 2 H)

[0129] 实施例 4

(S)-N-(4-(4-(4-氨基苯基硫基)-3-(7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)苯甲酰氨基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺



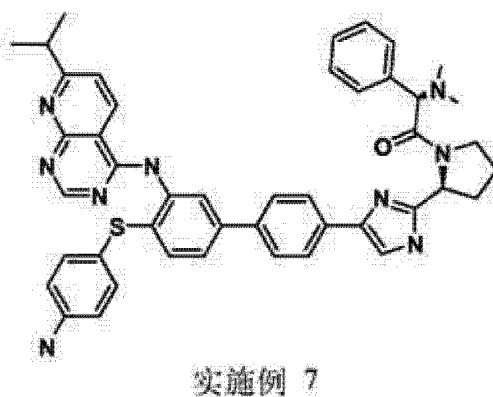
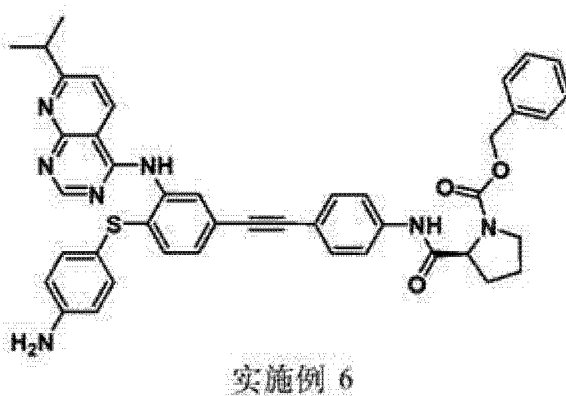
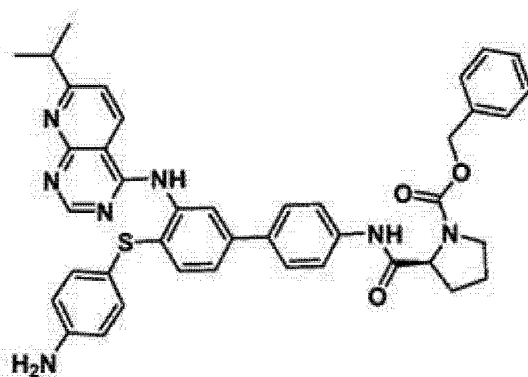
以和实施例 1L 同样的方式处理实施例 3C 的产物 (0.094 g, 0.10 mmol) 而得到该产

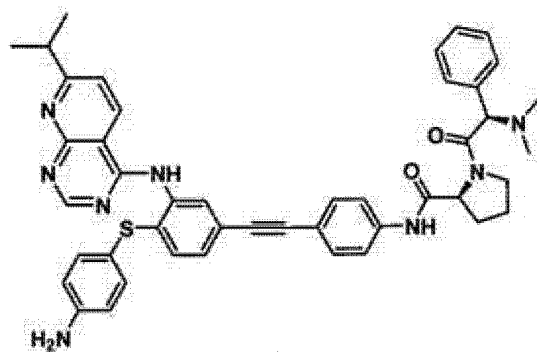
物,黄色固体 (0.014 g, 12%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ

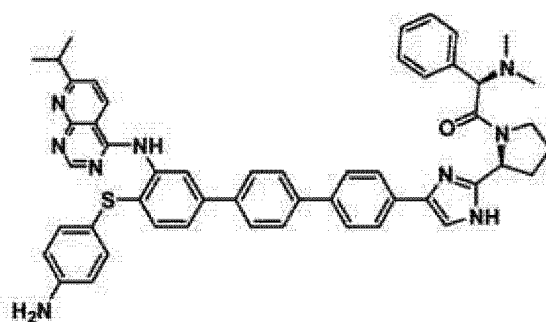
ppm 1.34 (d, J=6.99 Hz, 6 H) 1.58 - 1.70 (m, 2 H) 1.70 - 1.85 (m, 1 H) 1.95 - 2.12 (m, 1 H) 2.88 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.13 - 3.26 (m, 1 H) 3.66 (dd, J=8.64, 5.33 Hz, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 6.63 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 6.86 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.63 (q, J=8.95 Hz, 5 H) 7.77 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.88 (d, J=6.99 Hz, 1 H) 9.90 (s, 1 H) 10.13 (d, J=10.66 Hz, 2 H)

[0130] 根据本文中所述的方法还制备了以下化合物：

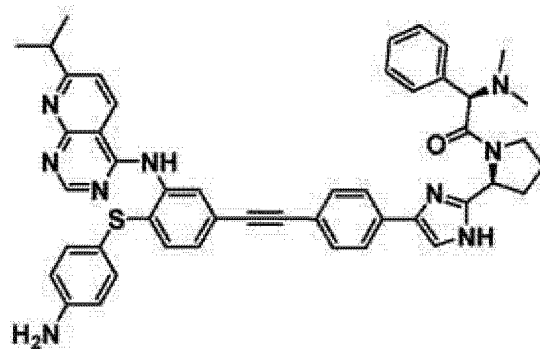




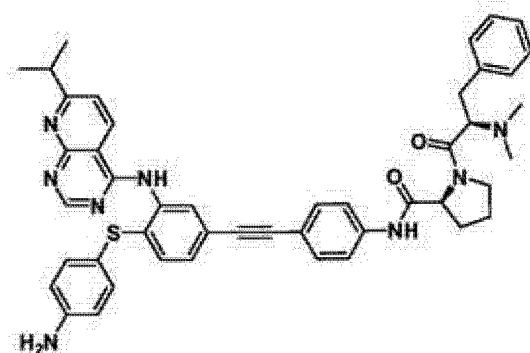
实施例 8



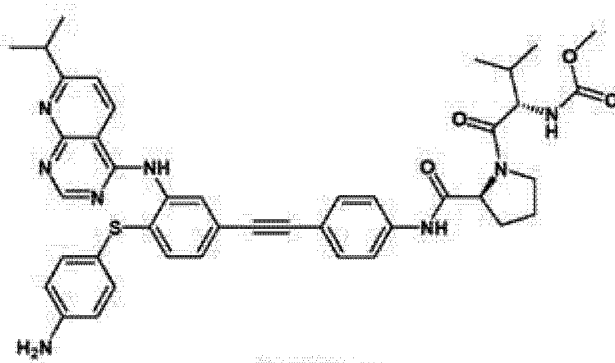
实施例 9



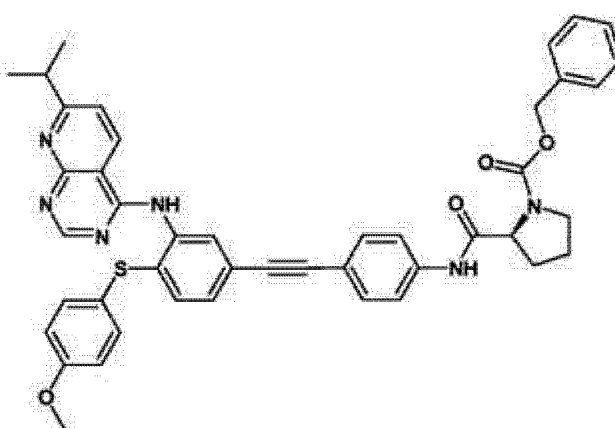
实施例 10



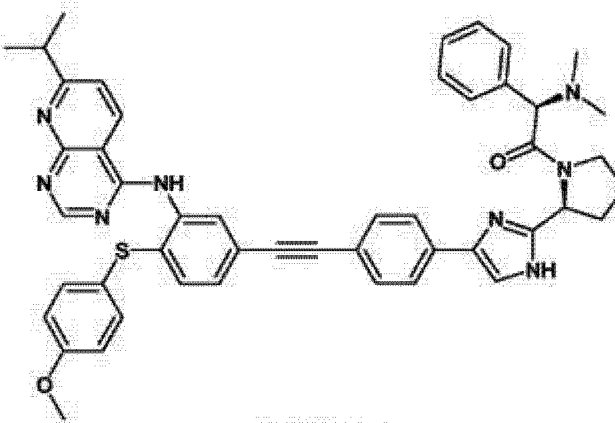
实施例 11



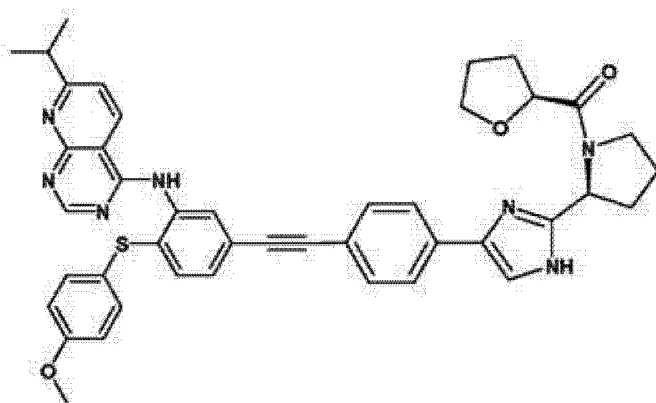
实施例 12



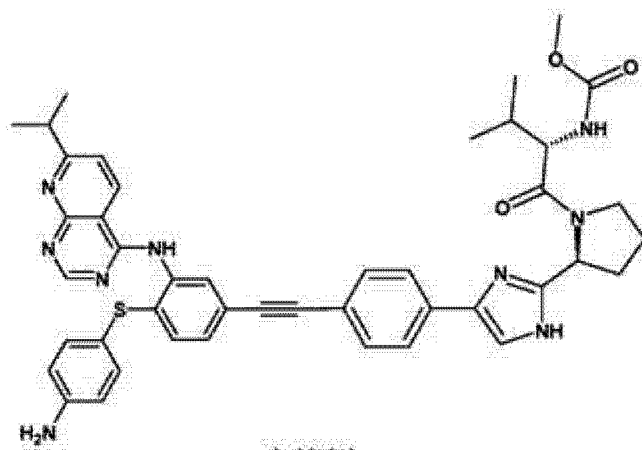
实施例 13



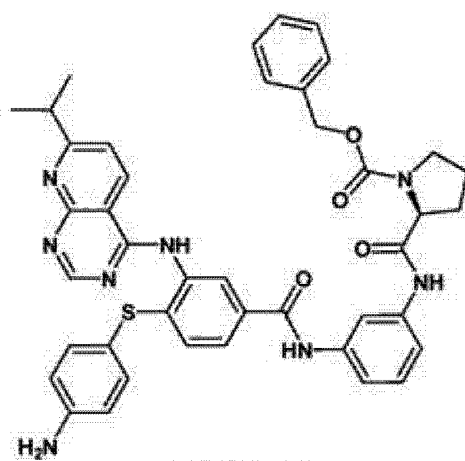
实施例 14



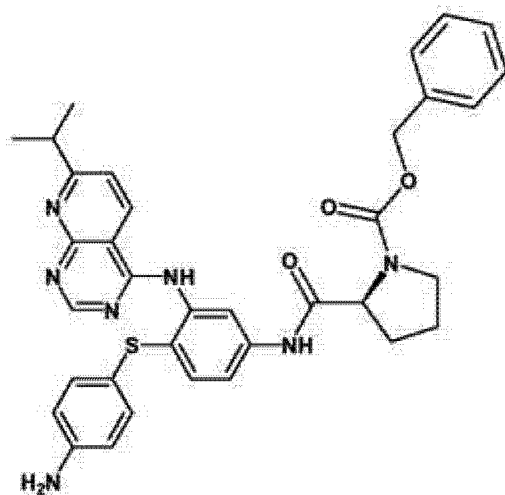
实施例 15



实施例 16

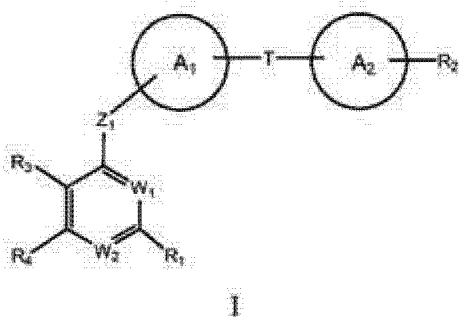


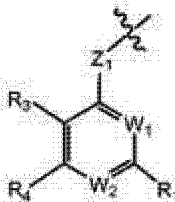
实施例 17

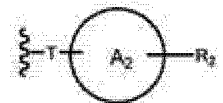


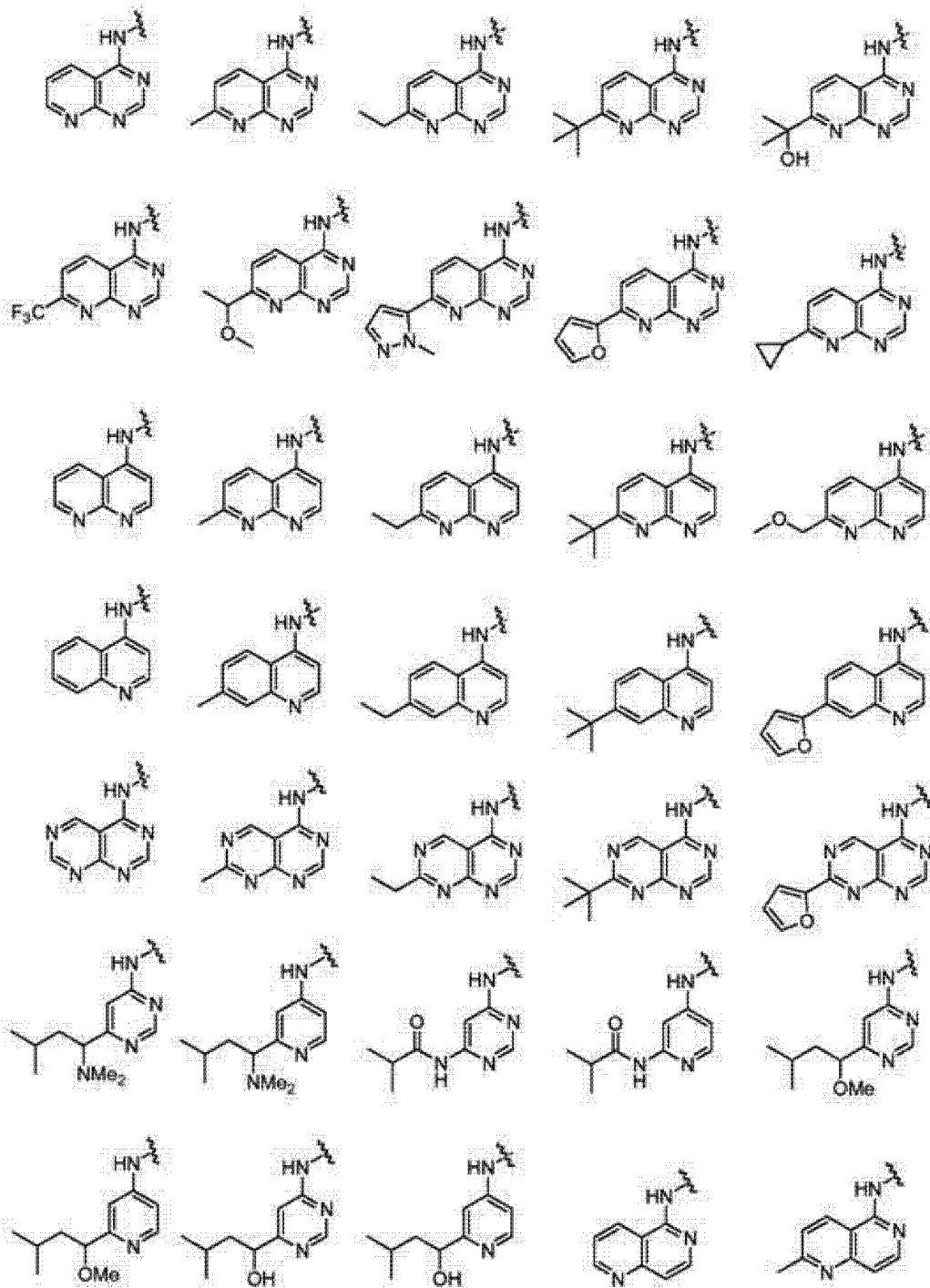
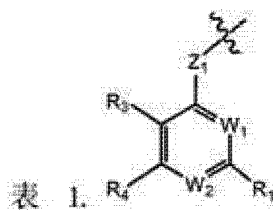
实施例 18

可以同样根据本发明制备式 I 的以下化合物



其中  选自表 1 ; -X₁-R₇ 选自表 (Tablet) 2 ; A₁ 和 A₂ 分别选自表 3a 和表 3b ;

和 T 选自表 4。  还可以选自表 5。



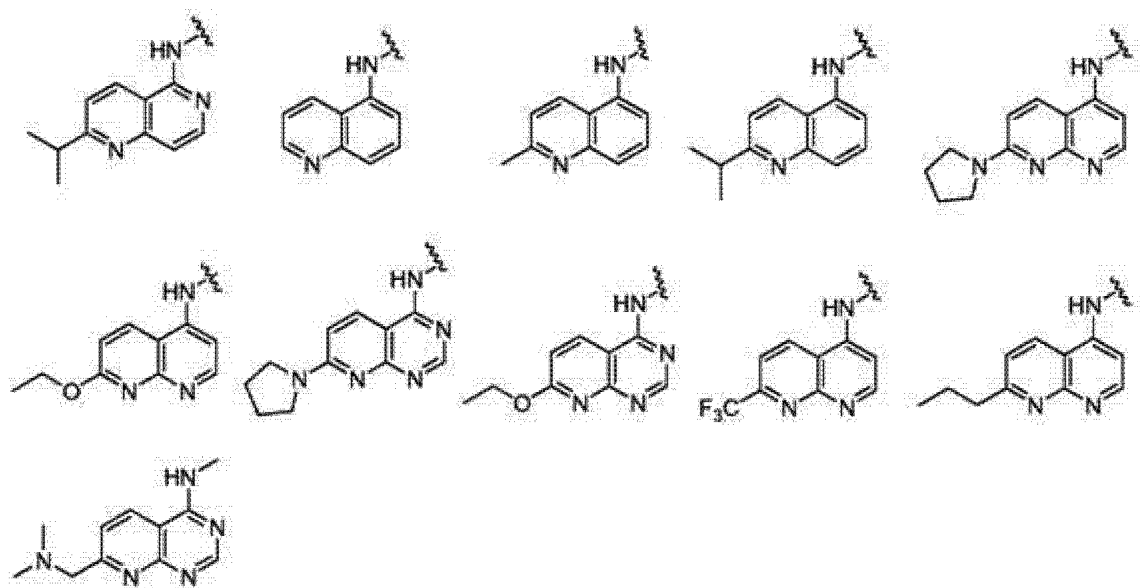


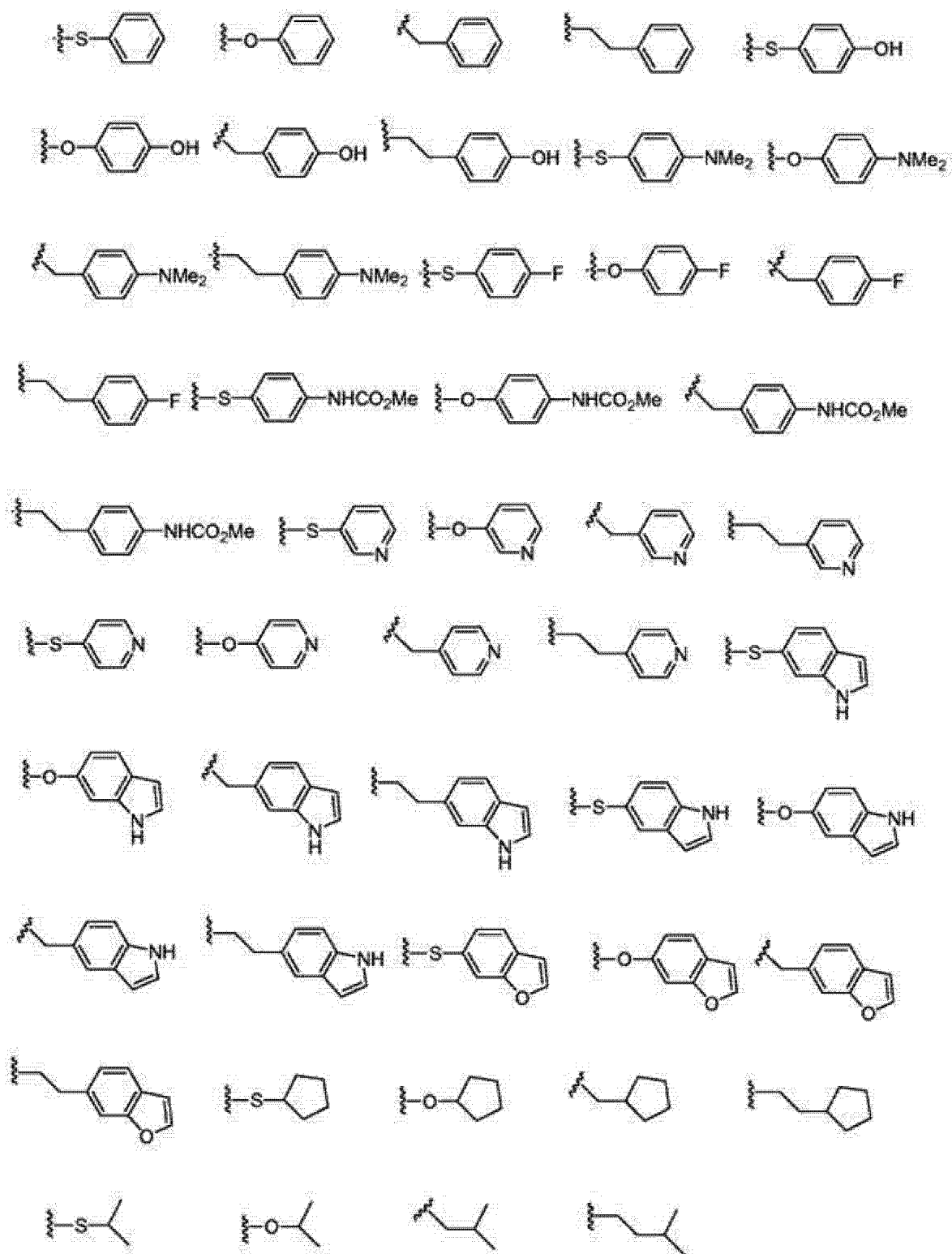
表 2. $-X_1-R_7$ 

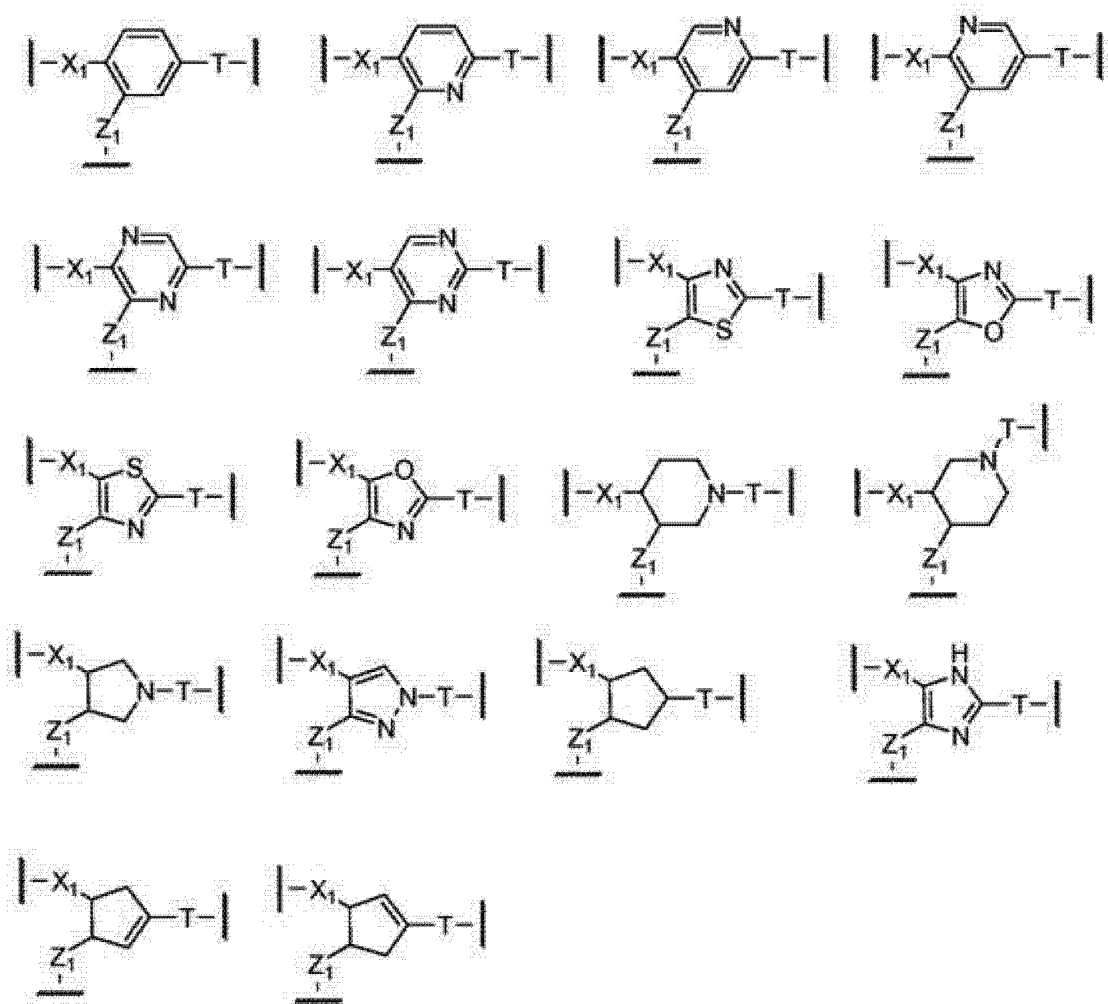
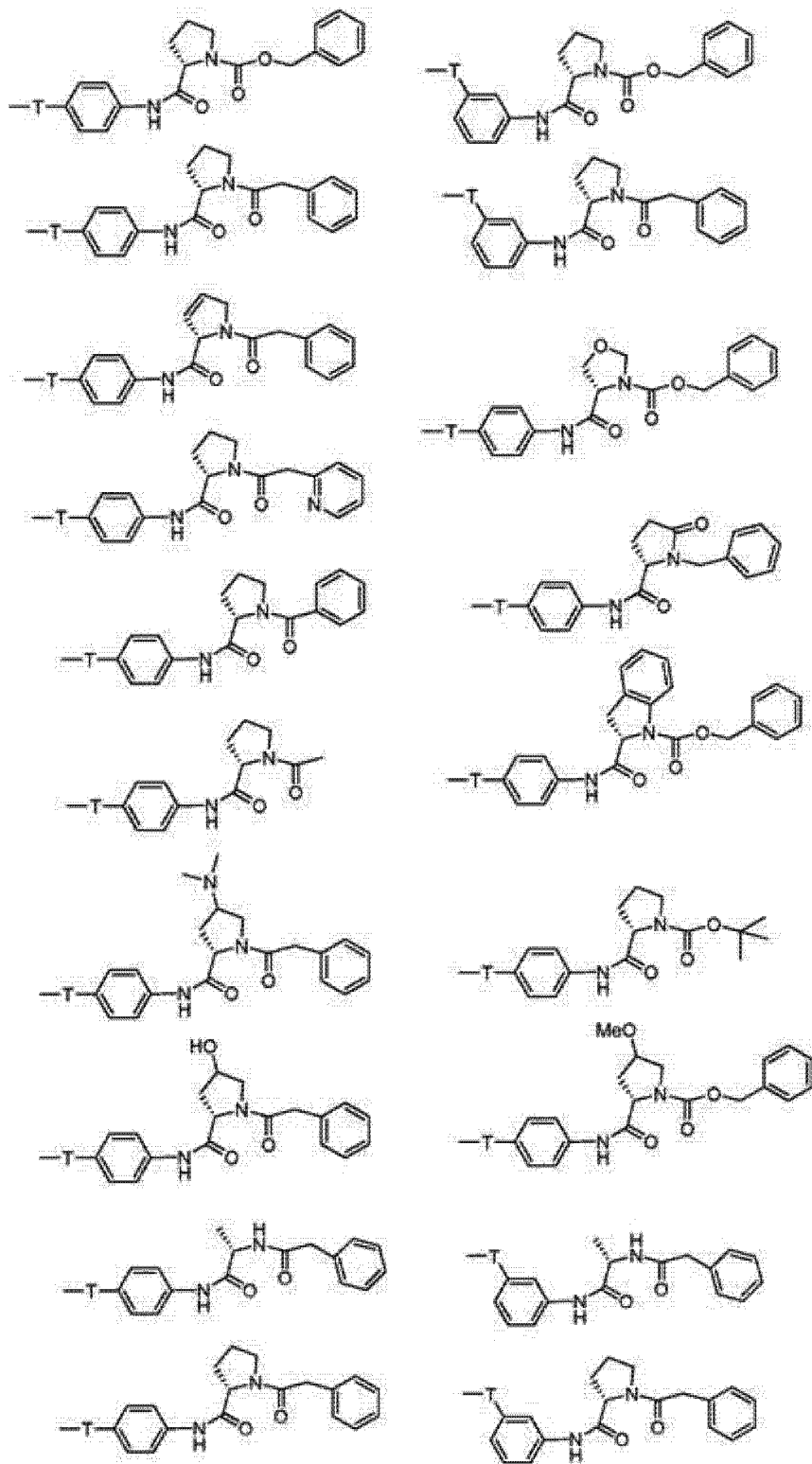
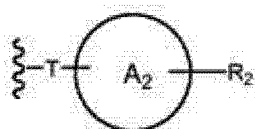
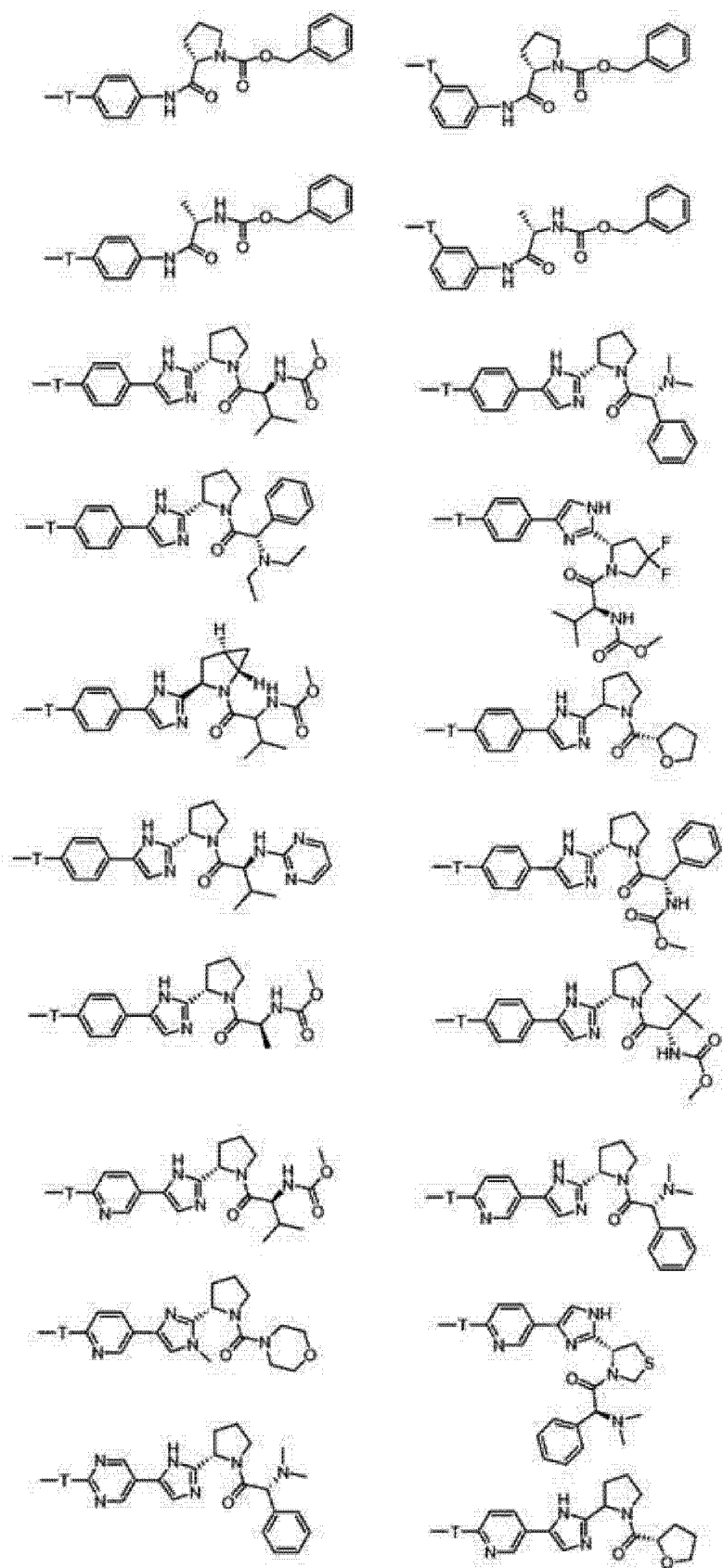
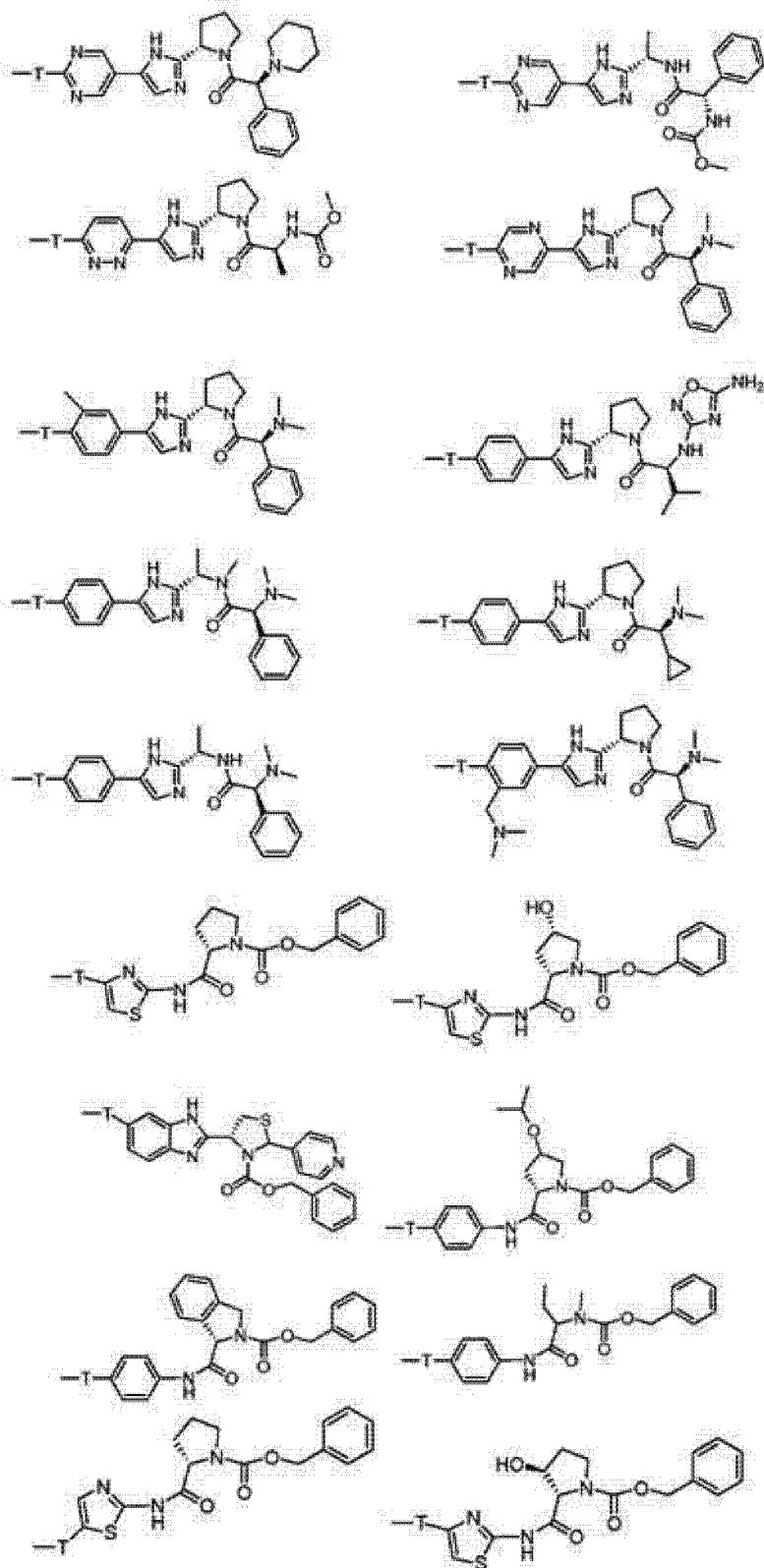
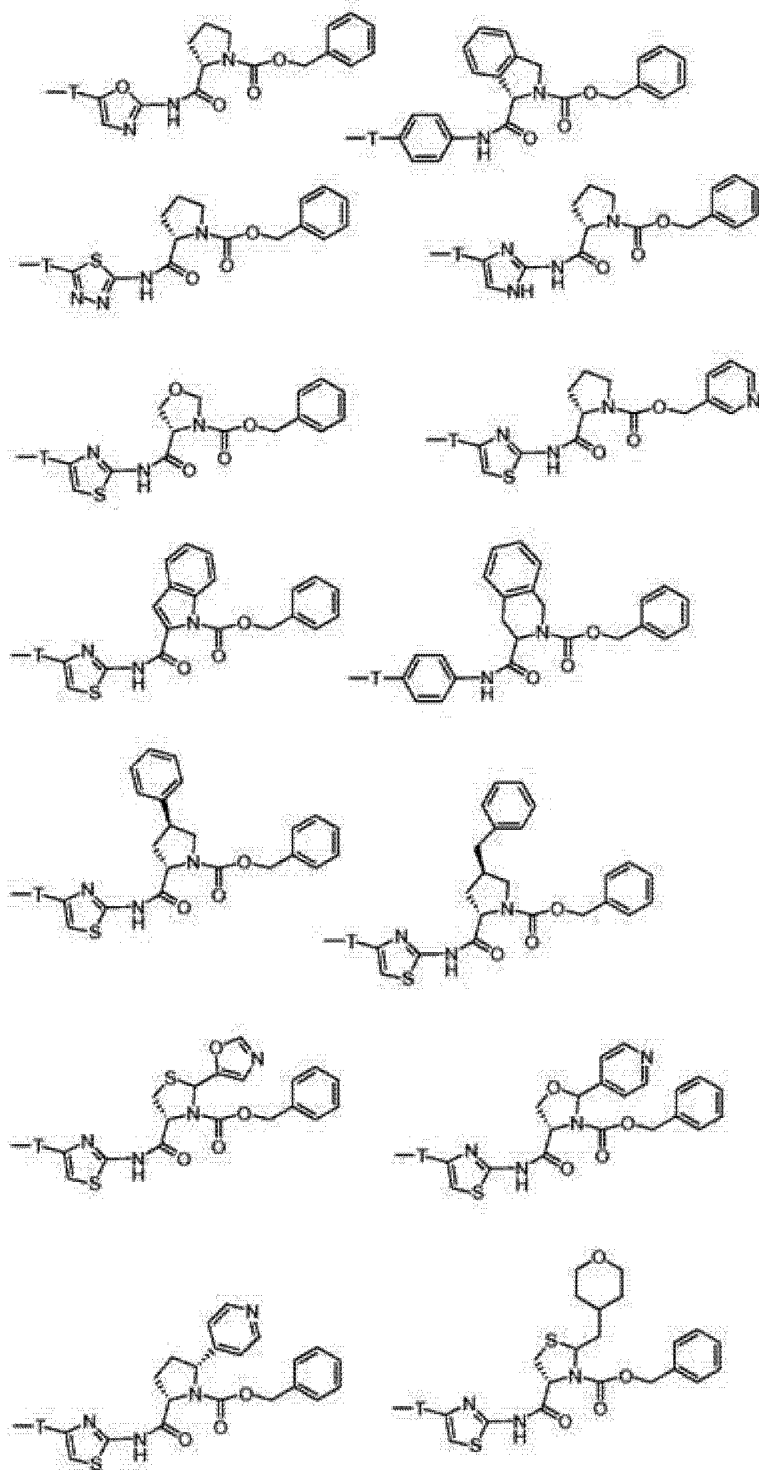
表 3a. A₁

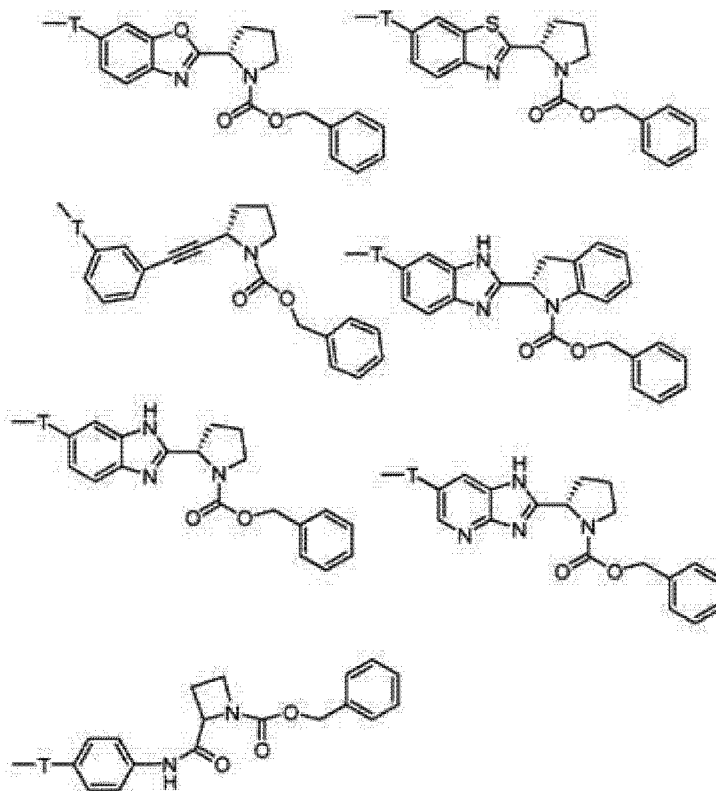
表 5.











[0131] 使用各种本领域已知的分析,可以评估本发明的化合物的抑制活性。例如,可以使用两种稳定的次基因组复制子细胞系用于细胞培养中的化合物表征:一种源自于基因型 1a-H77 和另一个源自于基因型 1b-Con1。复制子构造可以是双顺反子 (bicistronic) 次基因组复制子。基因型 1a 复制子构造包含源自于 HCV 的 H77 品系 (1a-H77) 的 NS3-NS5B 编码区。复制子还具有荧光虫荧光素酶报道者和新霉素磷酸转移酶 (Neo) 选择性标记。这两个编码区,通过 FMDV 2a 蛋白酶分离的,包括双顺反子复制子构造中的第一个顺反子,而第二个顺反子包含 NS3-NS5B 编码区,添加了适应性突变。1b-Con1 复制子构造相同于 1a-H77 复制子,区别在于 NS3-NS5B 编码区源自于 1b-Con1 品系,并且该复制子包含不同的适应性突变。复制子细胞系可以被保持在 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基 (DMEM) 中,后者包含 10%(v/v) 胎牛血清 (FBS),100IU/ml 青霉素,100mg/ml 链霉素 (Invitrogen),和 200mg/ml G418 (Invitrogen)。

[0132] 通过测量荧光素酶报道基因的活性,可以确定本发明的化合物对 HCV 复制的抑制效果。例如,含复制子的细胞可以以 5000 细胞/孔的密度在 100 μ L 的含 5%FBS 的 DMEM 中接种到 96 孔板中。第二日,化合物可以被稀释在二甲亚砜 (DMSO) 中而在一系列八份对开稀释物 (eight half-log dilutions) 中形成 200x 储备液。稀释系列然后可以进一步在含 5%FBS 的培养基中被稀释 100 倍。具有抑制剂的培养基被添加到过夜细胞培养板中,后者已经包含 100 μ L 的具有 5%FBS 的 DMEM。在人血浆的存在下测量抑制活性的分析中,来自过夜细胞培养板的培养基可以被替换为含 40% 人血浆和 5%FBS 的 DMEM。细胞可以在组织培养恒温箱中培养 3 天并且然后胞溶进行 RNA 提取。对于荧光素酶分析来说,30 μ L 的无源胞溶缓冲液 (Promega) 可以被添加到每个孔,并且然后在摇动以使细胞胞溶的情况下,培养各板 15 分钟。荧光素溶液 (100 μ L, Promega) 可以被添加到每个孔,并且荧光素酶活性可以

用 Victor II 光度计 (Perkin-Elmer) 测量。可以为每一个化合物浓度计算 HCV RNA 复制的抑制百分率并且使用拟合至 4- 参数对数方程的非线性回归曲线和 GraphPad Prism 4 软件, 可以计算 IC_{50} 和 / 或 EC_{50} 值。

[0133] 当使用上述方法评估时, 典型的本发明化合物抑制了 HCV 复制子复制, 其中 IC_{50} 值为约 0.1nM 至约 100 μ M。 IC_{50} 是指 50% 抑制浓度。还可以使用本领域已知的方法评估本发明的化合物的细胞毒性。当测试时, 典型的本发明化合物的 TC_{50} 值常常大于该化合物的相应的 IC_{50} 值。 TC_{50} 是指 50% 毒性浓度。表 6 列出了当使用 HCV 复制子测试时实施例 1-18 的化合物的 IC_{50} 值。

[0134] 表 6

实施例	复制子 1b-Con1 的 IC_{50}
1	10nM-100nM
2	0.1nM-10nM
3	0.1nM-10nM
4	10nM-100nM
5	0.1nM-10nM
6	0.1nM-10nM
7	0.1nM-10nM
8	0.1nM-10nM
9	0.1nM-10nM
10	0.1nM-10nM
11	0.1nM-10nM
12	0.1nM-10nM
13	0.1nM-10nM
14	10nM-100nM
15	10nM-100nM
16	0.1nM-10nM
17	0.1nM-10nM
18	100nM-10 μ M

本发明的特征还在于药物组合物, 其包括本发明的化合物。本发明的药物组合物可以包括一种或多种本发明的化合物, 其每个具有独立地选自式 I、II 或 III 的通式。

[0135] 另外, 本发明的特征在于药物组合物, 其包括本发明的化合物的药用可接受的盐, 溶剂化物, 或前药。在没有限制的情况下, 药用可接受的盐可以是两性离子的或者源自于药用可接受的无机或有机酸或碱。优选地, 药用可接受的盐在没有过度的毒性、刺激性或变态反应的情况下保持了化合物的游离酸或碱的生物有效性, 具有合理的利益 / 风险比, 对于预期使用来说是有效的, 并且不是生物学或其他方面不期望的。

[0136] 本发明进一步特征在于药物组合物, 其包括本发明的化合物 (或其盐、溶剂化物或前药) 和另外的治疗剂。作为举例而非限制, 这些其它治疗剂可以选自抗病毒药 (例如抗 HIV 药, 抗 HBV 药, 或其它抗 HCV 药如 HCV 蛋白酶抑制剂, HCV 聚合酶抑制剂, HCV 解旋酶抑制剂, IRES 抑制剂或 NS5A 抑制剂), 抗菌剂, 抗真菌剂, 免疫调节剂, 抗癌药或化疗药, 抗炎药, 反义 RNA, siRNA, 抗体, 或用于治疗肝硬化或肝炎的药剂。这些其它治疗剂的具体实例包括但不限于利巴韦林, α -干扰素, β -干扰素, 聚乙二醇化干扰素- α , 聚乙二醇化干扰素- λ , 利巴韦林, viramidine, R-5158, 硝唑尼特, 金刚烷胺, Debio-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667,

BMS-790052, BMS-791325, BMS-650032, GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836, telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, VBY-376, VX-500 (Vertex), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche), PSI-7851 (Pharmasset), MK-3281 (Merck), PF-868554 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Albuferon (Novartis), 利托那韦, 另外的细胞色素 P450 单氧酶抑制剂, 或其任何组合。

[0137] 在一种实施方案中, 本发明的药物组合物包括一种或多种本发明的化合物 (或其盐、溶剂化物或前药), 和一种或多种其它抗病毒药。

[0138] 在另一实施方案中, 本发明的药物组合物包括一种或多种本发明的化合物 (或其盐、溶剂化物或前药), 和一种或多种其它抗 HCV 药剂。例如, 本发明的药物组合物可以包括具有式 I、II 或 III 的本发明的化合物 (或 (或其盐, 溶剂化物或前药), 和选自 HCV 聚合酶抑制剂 (包括核苷或非核苷类型的聚合酶抑制剂), HCV 蛋白酶抑制剂, HCV 解旋酶抑制剂, CD81 抑制剂, 亲环素 (cyclophilin) 抑制剂, IRES 抑制剂, 或 NS5A 抑制剂的药剂。

[0139] 在又一实施方案中, 本发明的药物组合物包括一种或多种本发明的化合物 (或其盐, 溶剂化物或前药), 和一种或多种其它抗病毒药, 如抗 HBV、抗 HIV 药, 或抗 A 型肝炎、抗 D 型肝炎、抗 E 型肝炎或抗 G 型肝炎药。抗 HBV 药的非限制性实例包括阿德福韦, 拉米夫定, 和替诺福韦。抗 HIV 药物的非限制性实例包括利托那韦, 洛匹那韦, 茚地那韦, 奈非那韦, 沙奎那韦, 安普那韦, atazanavir, 替拉那韦, TMC-114, fosamprenavir, 齐多夫定, 拉米夫定, 去羟肌苷, 司他夫定, 替诺福韦, 扎西他滨, 阿巴卡韦, 依法韦仑 (efavirenz), 奈韦拉平, delavirdine, TMC-125, L-870812, S-1360, 恩夫韦地, T-1249, 或其它 HIV 蛋白酶, 逆转录酶, 整合酶或融合抑制剂。任何其它令人期望的抗病毒药还可以包括在本发明的药物组合物中, 如本领域技术人员理解的。

[0140] 本发明的药物组合物典型地包括药用可接受的载体或赋形剂。合适的药用可接受的载体 / 赋形剂的非限制性实例包括糖 (例如乳糖, 葡萄糖或蔗糖), 淀粉 (例如玉米淀粉或马铃薯淀粉), 纤维素或它的衍生物 (例如羧甲基纤维素钠, 乙基纤维素或乙酸钠), 油 (例如花生油, 棉子油, 红花油, 芝麻油, 橄榄油, 玉米油或大豆油), 二醇 (例如丙二醇), 缓冲剂 (例如氢氧化镁或氢氧化铝), 琼脂, 海藻酸, 粉末黄蓍胶, 麦芽, 明胶, 滑石, 可可脂, 无热原的水, 等渗盐水, 林格溶液, 乙醇, 或磷酸盐缓冲液。润滑剂, 着色剂, 脱模剂, 涂层剂, 甜味剂, 调味剂或香料, 防腐剂, 或抗氧化剂也可以被包括在本发明的药物组合物中。

[0141] 使用本领域众所周知的方法, 本发明的药物组合物可以基于它们的给药途径来配制。例如, 使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂, 可以以无菌可注射的水性或油性 (oleagenous) 悬浮液的形式制备无菌可注射的制剂。直肠给药的栓剂可以通过混合药物与合适的无刺激性的赋形剂如可可脂或聚乙二醇来制备, 后者在普通温度下是固体但是在直肠温度是液体, 并因此在直肠中融化并释放药物。口服用的固体剂型可以是胶囊, 片剂, 丸剂, 粉末或颗粒。在这样的固体剂型中, 活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖乳糖或淀粉混合。固体剂型也可包括除惰性稀释剂外的其它物质, 如润滑剂。在胶囊, 片剂和丸剂的情况下, 剂型也可包括缓冲剂。片剂和丸剂可以另外用肠溶衣来制备。口服用的液

体剂型可以包括药用可接受的乳液,溶液,悬浮液,糖浆或酞剂,其包含在本领域中通常使用的惰性稀释剂。液体剂型也可包括润湿剂,乳化剂,悬浮剂,甜味剂,调味剂,或香料。本发明的药物组合物也可以以脂质体的形式给予,如美国专利 6,703,403 中所描述的。适用于本发明的药物的制剂一般性地在例如以下文献中讨论:Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), 和 Lachman, L., eds., Pharmaceutical Dosage Forms (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980)。

[0142] 本文中所述的任何化合物,或其药用可接受的盐,可用于制备本发明的药物组合物。

[0143] 本发明进一步特征在于使用本发明的化合物(或其盐,溶剂化物或前药)来抑制 HCV 复制的方法。该方法包括使感染 HCV 病毒的细胞与有效量的本发明的化合物(或其盐,溶剂化物或前药)接触,由此抑制在细胞中 HCV 病毒的复制。如本文中使用的,“抑制”是指显著地降低或消除被抑制的活性(例如病毒复制)。在很多情况下,典型的本发明化合物可以降低 HCV 病毒的复制(例如,在如上所述的 HCV 复制子分析中)达至少 10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,95% 或更大。

[0144] 本发明的化合物可以抑制全部 HCV 亚型。受本发明的作用的 HCV 亚型的实例包括但不限于 HCV 基因型 1、2、3、4、5 和 6,包括 HCV 基因型 1a,1b,2a,2b,2c 或 3a。在一种实施方案中,一种或多种本发明的化合物(或其盐,溶剂化物或前药)用于抑制 HCV 基因型 1a 的复制。在另一实施方案中,一种或多种本发明的化合物(或其盐,溶剂化物或前药)用于抑制 HCV 基因型 1b 的复制。在又一实施方案中,一种或多种本发明的化合物(或其盐,溶剂化物或前药)用于抑制 HCV 基因型 1a 和 1b 的复制。

[0145] 本发明的特征还在于使用本发明的化合物(或其盐,溶剂化物或前药)来抑制 HCV 感染的方法。该方法典型地包括给予 HCV 患者治疗有效量的本发明的化合物(或其盐,溶剂化物或前药),或包括其的药物组合物,由此降低患者的血液或肝中的 HCV 病毒水平。如本文中使用的,术语“治疗”是指逆转、减轻、抑制病症或状况的进行,或这样的术语适用于的这样的病症或状况的一种或多种症状,或者预防病症或状况,或者这样的术语适用于的这样的病症或状况的一种或多种症状。术语“治疗”是指治疗的动作。在一种实施方案中,该方法包括给予 HCV 患者治疗有效量的两种或更多种本发明的化合物(或其盐,溶剂化物或前药),或包括其的药物组合物,由此降低患者的血液或肝中的 HCV 病毒水平。

[0146] 本发明的化合物(或其盐,溶剂化物或前药)可以作为唯一的活性药剂,或者与另外的期望药物如其它抗 HCV 药,抗 HIV 药,抗 HBV 药,抗 A 型肝炎药,抗 D 型肝炎药,抗 E 型肝炎药,抗 G 型肝炎药,或其它抗病毒药物组合来给予。本文中所述的任何化合物,或其药用可接受的盐,可用于本发明的方法。

[0147] 本发明的化合物(或其盐,溶剂或前药)可以以单个剂量或分开的剂量给予患者。典型的每日剂量可以为,在没有限制的情况下,0.1 至 200mg/kg 体重,如 0.25 至 100mg/kg 体重。单个剂量组合物可以包含这些数量或其约数以便构成日剂量。优选地,每一个剂量包含足够量的本发明的化合物,其有效地降低在患者的血液或肝中的 HCV 病毒负载。活性成分,或被组合以便产生单个剂型的活性成分,的数量可以变化,这取决于待治疗的主体和给药的特定方式。应当理解的是,对于任何特定的患者,剂量水平将取决于多种因素,包括所使用的特定化合物的活性;年龄,体重,一般健康状态,性别,饮食,给药时间/次数,给

药途径,排泄速率,药物组合,和经历治疗的特定疾病的严重性。

[0148] 本发明进一步特征在于使用本发明的药物组合物来治疗 HCV 感染的方法。该方法典型地包括给予 HCV 患者本发明的药物组合物,由此降低在患者的血液或肝中的 HCV 病毒水平。任何本文中所述的药物组合物可被用于本发明的方法。

[0149] 另外,本发明特征在于本发明的化合物或盐用于制造用于治疗 HCV 感染的药物的用途。本文中所述的任何化合物,或其药用可接受的盐,可用于制备本发明的药物。

[0150] 本发明的上述描述提供了示例和说明,但不意欲是详尽的或者将本发明限制到所公开的精确内容。改变和变化,根据上述教导是可能的或者可以由本发明的实施来获得。因此,要指出的是本发明的范围由权利要求和其等同方案来限定。