(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106999509 A
(43)申请公布日 2017.08.01

(21)申请号 201580054124.0

(22)申请日 2015.08.03

(30)优先权数据
62/033551 2014.08.05 US
62/060445 2014.10.06 US
62/182913 2015.06.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.04.05

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/043402 2015.08.03

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/022464 EN 2016.02.11

(71)申请人 艾丽奥斯生物制药有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 L.M.布拉特 L.贝格曼
D.B.史密斯 王广义

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 彭昶 黄希贵

(51)Int.Cl.
A61K 31/7068(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/4188(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/166(2006.01)
A61K 31/41(2006.01)
A61K 38/21(2006.01)
A61K 38/16(2006.01)
A61K 39/155(2006.01)
A61K 39/42(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)

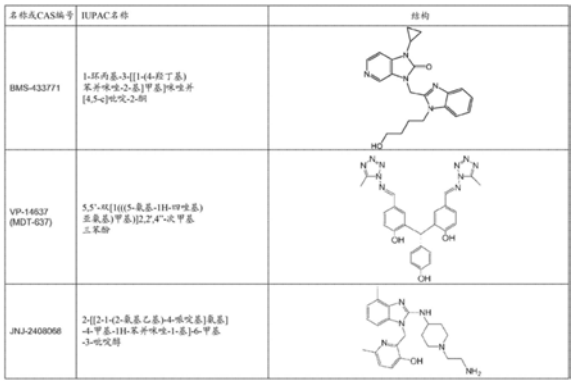
权利要求书40页 说明书248页
序列表2页 附图10页

(54)发明名称

用于治疗副粘病毒的联合治疗

(57)摘要

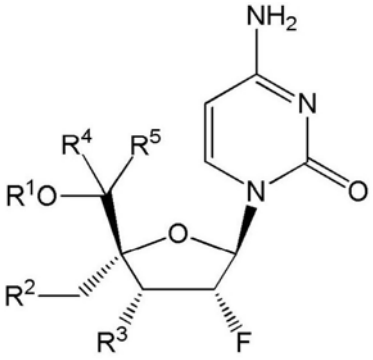
本文公开了一种化合物的组合,以及使用所述化合物的组合来改善、治疗和/或预防副粘病毒感染的方法。



CN 106999509 A

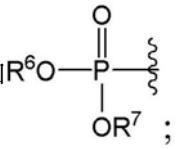
1.一种用于改善或治疗副粘病毒感染的方法,所述方法包括向已感染所述副粘病毒的受治疗者施用有效量的化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述任何化合物的药学上可接受的盐的组合,其中:

所述化合物(A)具有以下结构:



(A),

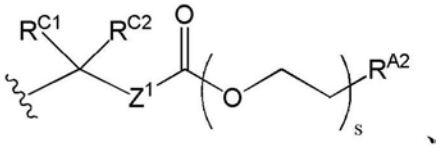
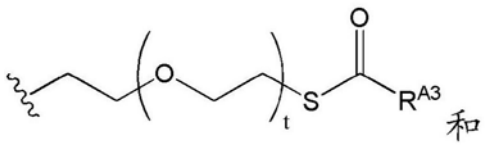
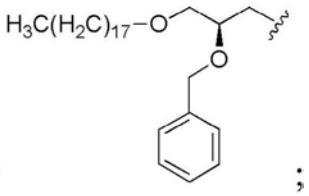
其中:

R^1选自H、任选地被取代的酰基、任选地被取代的O-连接的氨基酸和  ;

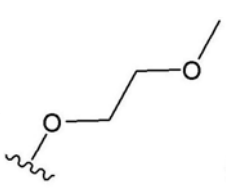
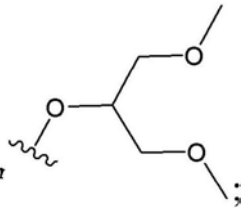
R^2为氯或叠氮基;

R^3选自OH、-OC(=O)R^{A1}和任选地被取代的O-连接的氨基酸;

R^4和R^5独立地为H或D;

R^6和R^7独立地为不存在、H、  、  和  ;

R^{A1}为任选地被取代的C_{1-24}烷基;

R^{A2}独立地选自H、任选地被取代的C_{1-24}烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-O-C_{1-24}烷基、任选地被取代的-O-芳基、任选地被取代的-O-杂芳基、任选地被取代的-O-单环杂环基、  和  ;

R^{A3}选自H、任选地被取代的C_{1-24}烷基和任选地被取代的芳基;

R^{C1}和R^{C2}独立地选自H、任选地被取代的C_{1-24}烷基和任选地被取代的芳基;

s为0、1、2或3;

t为0或1;并且

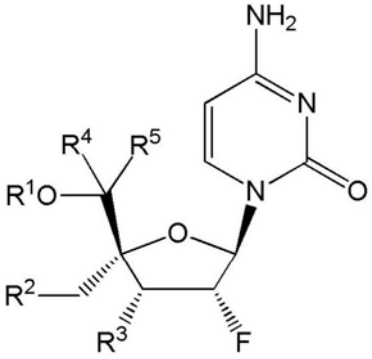
Z^1为O或S；

一种或多种化合物(B)选自抗RSV抗体、融合蛋白抑制剂、N-蛋白抑制剂、RSV聚合酶抑制剂、IMPDH抑制剂、干扰素和抑制RSV病毒的其他化合物，或者前述任何化合物的药学上可接受的盐；并且

所述副粘病毒感染选自呼吸道合胞病毒感染、副流感病毒感染和偏肺病毒(metapneumovirus)感染。

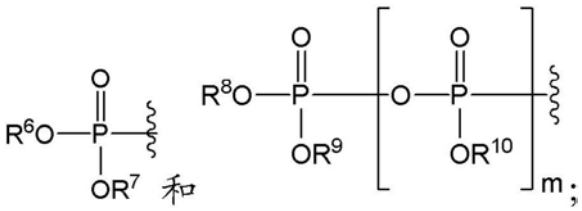
2.一种用于改善或治疗副粘病毒感染的方法，所述方法包括使已感染所述副粘病毒的细胞与有效量的化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述任何化合物的药学上可接受的盐的组合接触，其中：

所述化合物(A)具有以下结构：


(A)，

其中：

R^1选自H、任选地被取代的酰基、任选地被取代的O-连接的氨基酸、

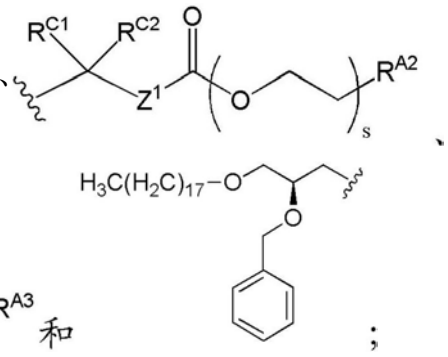

和

R^2为氯或叠氮基；

R^3选自OH、-OC(=O)R^{A1}和任选地被取代的O-连接的氨基酸；

R^4和R^5独立地为H或D；

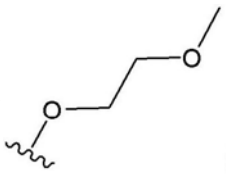
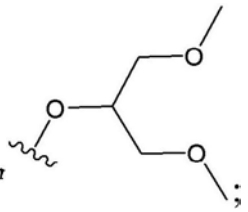
R^6和R^7独立地为不存在、H、


和

R^8、R^9和每个R^{10}独立地为不存在或H；

R^{A1}为任选地被取代的C_{1-24}烷基；

R^{A2}独立地选自H、任选地被取代的C_{1-24}烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-O-C_{1-24}烷基、任选地被取代的-O-芳基、任选地被取代的-O-杂芳基、任选地被取代的-O-单环

杂环基、  和  ；

R^{A3}选自H、任选地被取代的C_{1-24}烷基和任选地被取代的芳基；

R^{C1}和R^{C2}独立地选自H、任选地被取代的C_{1-24}烷基和任选地被取代的芳基；

m为1或2；

s为0、1、2或3；

t为0或1；并且

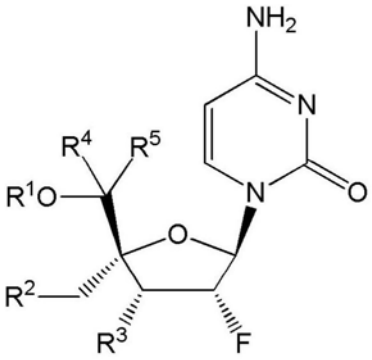
Z^1为O或S；

一种或多种化合物(B)选自抗RSV抗体、融合蛋白抑制剂、N-蛋白抑制剂、RSV聚合酶抑制剂、IMPDH抑制剂、干扰素和抑制RSV病毒的其他化合物，或者前述任何化合物的药学上可接受的盐；并且

所述副粘病毒感染选自呼吸道合胞病毒感染、副流感病毒感染和偏肺病毒感染。

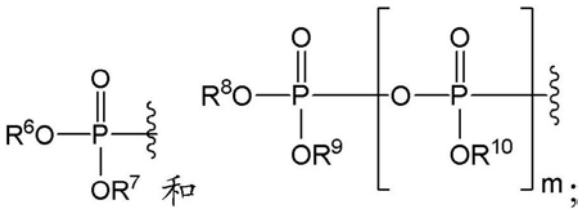
3.有效量的化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述任何化合物的药学上可接受的盐的组合在制备用于改善或治疗副粘病毒感染的药物中的用途，其中：

所述化合物(A)具有以下结构：

 (A)，

其中：

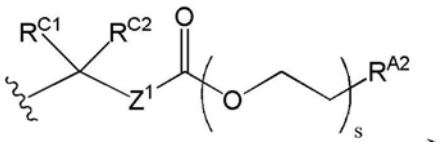
R^1选自H、任选地被取代的酰基、任选地被取代的O-连接的氨基酸、

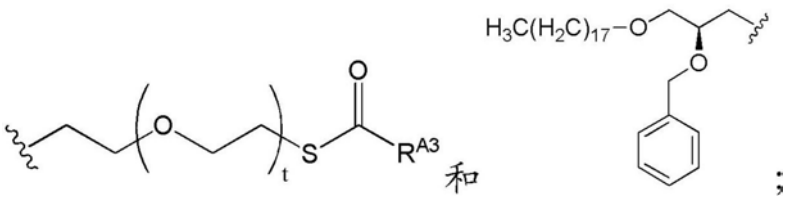
 和；

R^2为氯或叠氮基；

R^3选自OH、-OC(=O)R^{A1}和任选地被取代的O-连接的氨基酸；

R^4和R^5独立地为H或D；

R^6和R^7独立地为不存在、H、  、

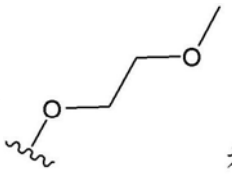


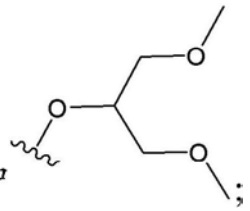
和 ;

R^8、R^9和每个R^{10}独立地为不存在或H;

R^{A1}为任选地被取代的C_{1-24}烷基;

R^{A2}独立地选自H、任选地被取代的C_{1-24}烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-O-C_{1-24}烷基、任选地被取代的-O-芳基、任选地被取代的-O-杂芳基、任选地被取代的-O-单环杂环基、



和


;

R^{A3}选自H、任选地被取代的C_{1-24}烷基和任选地被取代的芳基;

R^{C1}和R^{C2}独立地选自H、任选地被取代的C_{1-24}烷基和任选地被取代的芳基;

m为1或2;

s为0、1、2或3;

t为0或1;并且

Z^1为O或S;

一种或多种化合物(B)选自抗RSV抗体、融合蛋白抑制剂、N-蛋白抑制剂、RSV聚合酶抑制剂、IMPDH抑制剂、干扰素和抑制RSV病毒的其他化合物,或者前述任何化合物的药学上可接受的盐;并且

所述副粘病毒感染选自呼吸道合胞病毒感染、副流感病毒感染和偏肺病毒感染。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法或用途,其中所述副粘病毒感染为呼吸道合胞病毒感染。

5.根据权利要求4所述的方法或用途,其中所述RSV为A型。

6.根据权利要求4所述的方法或用途,其中所述RSV为B型。

7.根据权利要求1至3中任一项所述的方法或用途,其中所述副粘病毒感染为副流感病毒感染。

8.根据权利要求1至3中任一项所述的方法或用途,其中所述副粘病毒感染为偏肺病毒感染。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中一种或多种化合物(B)为抗RSV抗体。

10.根据权利要求9所述的方法或用途,其中所述抗RSV抗体选自

RSV-IGIV(RespiGam®)

帕利珠单抗(Synagis®,嵌合人源化IgG单克隆抗体)和

莫维珠单抗(motavizumab)(MEDI-524,人源化单克隆抗体)。

11.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中一种或多种化合物(B)为融合

蛋白抑制剂。

12.根据权利要求11所述的方法或用途,其中所述融合蛋白抑制剂选自

1-环丙基-3-[[1-(4-羟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(BMS-433771),

4,4″-双-{4,6-双-[3-(双-氨甲酰基甲基-氨磺酰基)-苯基氨基]-(1,3,5)三嗪-2-基氨基}-二苯基-2,2″-二磺酸(RFI-641),

4,4′-双[4,6-二[3-氨基苯基-N,N-双(2-氨甲酰基乙基)-磺酰亚氨基]-1,3,5-三嗪-2-基氨基]-二苯基-2,2′-二磺酸,二钠盐(CL387626),

2-[[2-[[1-(2-氨基乙基)-4-哌啶基]氨基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]-6-甲基-3-吡啶醇(JNJ-2408068),

2-[[6-[[[2-(3-羟丙基)-5-甲基苯基]氨基]甲基]-2-[[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基]苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基吡啶-3-醇(TMC-353121),

5,5′-双[1-(((5-氨基-1H-四唑基)亚氨基)甲基)]2,2′,4″-次甲基三苯酚(VP-14637、MDT-637),

N-(2-羟乙基)-4-甲氧基-N-甲基-3-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪-3-基)苯磺酰胺(P13),

2-((2-((1-(2-氨基乙基)哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-6-甲基吡啶-3-醇(R170591),

1,4-双(3-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷(C15),

(R)-9b-(4-氯苯基)-1-(4-氟苯甲酰基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1′,2′:1,2]吡咯并[3,4-c]吡啶-5(9bH)-酮(BTA9981),

[2,2-双(二十二烷氧基-氧甲基)丙基-5-乙酰唑胺基-3,5-二脱氧-4,7,8,9-四-O-(钠-氧磺酰基)-D-甘油-D-半乳-2-nonulopyranosid]酯(MBX-300),

BTA-C286,

N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯基)甲烷磺酰胺(GS-5806),

抗-RSV纳米体和

肽融合抑制剂,

或者前述任何物质的药学上可接受的盐。

13.根据权利要求12所述的方法或用途,其中所述肽融合抑制剂选自:

具有序列DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL的肽(T-67)和

具有序列FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST的肽(T-118)。

14.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中一种或多种化合物(B)为N-蛋白抑制剂。

15.根据权利要求14所述的方法或用途,其中所述N-蛋白抑制剂选自(S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂䓬-3-基)脲(RSV-604)、STP-92(通过基于纳米颗粒的递送体系递送的siRNA,Sirnaomics)和iKT-041(Inhibikase),或者它们的药学上可接受的盐。

16.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中一种或多种化合物(B)为RSV

聚合酶抑制剂。

17.根据权利要求16所述的方法或用途,其中所述RSV聚合酶抑制剂选自

6-{4-[(二苯基-2-基羰基)氨基]苯甲酰基}-N-环丙基-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,2-d][1]苯并氮杂䓬-2-羧酰胺(YM-53403),

N-环丙基-5-(4-(2-(吡咯烷-1-基)苯甲酰胺基)苯甲酰基)-5,6,7,10-四氢苯并[b]环戊并[d]氮杂䓬-9-羧酰胺,

6-(4-(2-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)烟酰胺基)苯甲酰基)-N-环丙基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮杂䓬-2-羧酰胺,

4-氨基-8-(3-{[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基}丙基)-6,6-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1H-咪唑并[4,5-h]-异喹啉-7,9(6H,8H)-二酮和

6-(4-(2-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)烟酰胺基)苯甲酰基)-N-环丙基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮杂䓬-2-羧酰胺(AZ27),

或者前述任何物质的药学上可接受的盐。

18.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中一种或多种化合物(B)为IMPDH抑制剂。

19.根据权利要求18所述的方法或用途,其中所述IMPDH抑制剂选自

利巴韦林,

5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-羧酰胺(EICAR),

4-羟基-3-β-D-呋喃核糖基吡唑-5-羧酰胺(吡唑呋喃菌素),

1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酰亚胺(塔利韦林、韦拉米定),

1,3,4-噻二唑-2-基氰胺(LY253963),

四氢呋喃-3-基-3-(3-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)脲基)苄基氨基甲酸酯(VX-497),

(4E)-6-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸(enoic acid)(麦考酚酸)和

2-吗啉-4-基乙基-(E)-6-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1H-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸酯(麦考酚酸莫酯),

或者前述任何物质的药学上可接受的盐。

20.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中一种或多种化合物(B)为干扰素。

21.根据权利要求20所述的方法或用途,其中所述干扰素为聚乙二醇化干扰素。

22.根据权利要求20至21中任一项所述的方法或用途,其中所述干扰素为1型干扰素。

23.根据权利要求22所述的方法或用途,其中所述1型干扰素为α-干扰素(IFN-α)。

24.根据权利要求23所述的方法或用途,其中所述IFN-α选自聚乙二醇化干扰素-α-2a(PEGASYS®)、聚乙二醇化干扰素-α-2b(PEG-INTRON®)和干扰素alfacon-1(INFERGEN®)。

25.根据权利要求20至21中任一项所述的方法或用途,其中所述1型干扰素为β-干扰素

(IFN-β)。

26.根据权利要求20至21中任一项所述的方法或用途,其中所述干扰素为2型干扰素。

27.根据权利要求20至21中任一项所述的方法或用途,其中所述干扰素为3型干扰素。

28.根据权利要求27所述的方法或用途,其中所述3型干扰素为λ-干扰素(IFN-λ)。

29.根据权利要求28所述的方法或用途,其中所述IFN-λ为聚乙二醇化干扰素λ。

30.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中一种或多种化合物(B)为抑制RSV病毒的其他化合物。

31.根据权利要求30所述的方法或用途,其中所述其他化合物选自

双链RNA寡核苷酸,

5-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-异噁唑-4-羧酰胺(来氟米特),

N-(2-氯-4-甲基苯基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)硫代)丙酰胺(JMN3-003),

Medi-559,

Medi-534,

Medi-557,

重组人类CC10的气管内制剂(CG-100),

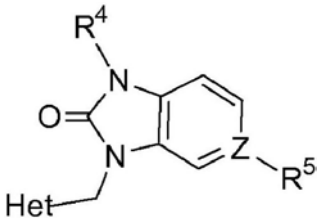
高滴度的人类免疫球蛋白(RI-001,ADMA Biologics Inc.)和

抗G蛋白的非中和性mAb(mAb 131-2G),

或者前述任何物质的药学上可接受的盐。

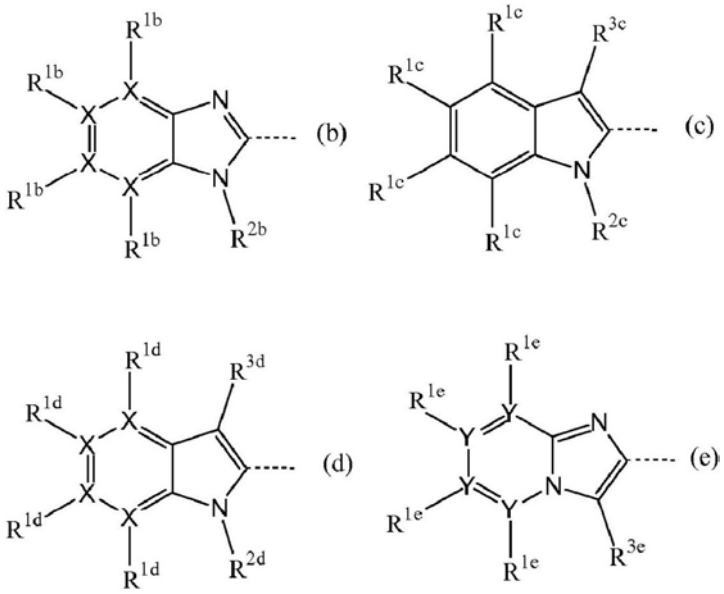
32.根据权利要求31所述的方法或用途,其中所述双链RNA寡核苷酸为ALN-RSV01或ALN-RSV02。

33.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中化合物(B)为具有以下结构的式(B1):



或其立体异构体形式,其中

Het为具有式(b)、(c)、(d)或(e)的杂环



每个X独立地为C或N，假定至少一个X为N；

当Het具有式(b)并且X为C时，R^{1b}存在；每个R^{1b}独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6烷基)_2$；当其所键合的X为N时，R^{1b}不存在；

R^{2b}为$-(CR^8R^9)_m-R^{10b}$；

每个R^6独立地选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；

每个R^7独立地选自OH、C_1-C_6烷氧基、NH_2、$NHSO_2N(C_1-C_6烷基)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1-C_6烷基)$、$NHSO_2(C_3-C_7环烷基)$和$N(C_1-C_6烷基)_2$；

每个R^8和R^9独立地选自H、C_1-C_{10}烷基和C_3-C_7环烷基；或者R^8和R^9结合在一起形成任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子的4至6元脂族环；

R^{10b}选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、O-苄基、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$、$N(R^8)COOR^{12}$和含有一个氧原子的4至6元饱和环；

m为2至6的整数；

R^{11}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶基和吡唑基，各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；

R^{12}选自苯基、吡啶基和吡唑基，各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；或者R^{12}为C_1-C_6烷基或C_3-C_7环烷基，各自被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；

当Het具有式(c)时，R^{1c}存在；

每个R^{1c}独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^{7c})$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6烷基)_2$；

R^{3c}选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和$CO(R^{7c})$；

R^{2c}为$-(CR^8R^9)_m-R^{10c}$；

R^{7c}选自OH、$O(C_1-C_6烷基)$、NH_2、$NHSO_2N(C_1-C_6烷基)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1-C_6烷基)$、

$NHSO_2$(C_3-C_7环烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NR^8R^9和NR^9R^{10c}；

R^{10c}选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、C(=NOH)NH_2、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CONR^8SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环；

当Het具有式(d)并且X为C时，R^{1d}存在；每个R^{1d}独立地选自H、OH、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、N(R^6)$_2$、CO(R^7)、CH_2NH_2、CH_2OH、C(=NOH)NH_2、C(=$NOCH_3$)NH_2、C(=NH)NH_2、CF_3、OCF_3、B(OH)$_2$和B(O-C_1-C_6烷基)$_2$；当其所键合的X为N时，R^{1d}不存在；

R^{3d}选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和CO(R^7)；

R^{2d}为-(CR^8R^9)$_m$-R^{10d}；

R^{10d}选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CONR^8SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR_9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环；

每个Y独立地为C或N；

当Het具有式(e)并且Y为C时，R^{1e}存在；每个R^{1e}独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、N(R^6)$_2$、CO(R^7)、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、C(=NOH)NH_2、C(=$NOCH_3$)NH_2、C(=NH)NH_2、CF_3、OCF_3、B(OH)$_2$和B(O-C_1-C_6烷基)$_2$；当其所键合的Y为N时，R^{1e}不存在；

R^{3e}选自H、卤素、-(CR^8R^9)$_m$-R^{10e}、C≡C-CH_2-R^{10e}、C≡C-R^{10e}和C=C-R^{10c}；

R^{10e}选自H、R^{11}、C_1-C_6烷氧基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环；

R^4选自叔丁基、Het^1、芳基、Het^2、$CH(CH_3)(CF_3)$和被一个或多个选自卤代物和C_1-C_4烷基的取代基取代的C_3-C_7环烷基；

芳基代表苯基或萘基；所述芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、OH、CN、CF_2H、CF_3、CF_3O、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$、$N(R^8)COOR^{12}$或C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷氧基；

Het^1代表含有一个N原子的4至6元饱和环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、SO_2R^8、C_1-C_4烷基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、C_1-C_4烷氧基羰基、吡啶基、CF_3、$SO_2N(C_1$-C_4烷基)$_2$、$SO_2NH(C_1$-C_4烷基)、(C=O)NH(C_1-C_4烷基)、(C=S)NH(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷基和被一个羟基取代的C_1-C_4烷基；或者

Het^1代表含有一个O原子的4至6元饱和环，其被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、CF_3、NH(C=O)(C_1-C_4烷基)、(C=O)NH(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷基；或者Het代表含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环7至11元非芳族杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、SO_2R^8、C_1-C_4烷基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、C_1-C_4烷氧基羰基、吡啶基、CF_3、$SO_2N(C_1$-C_4烷基)$_2$、$SO_2NH(C_1$-C_4烷基)、(C=O)NH(C_1-C_4烷基)、(C=S)NH(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷基和被一个羟基取代的C_1-C_4烷基；

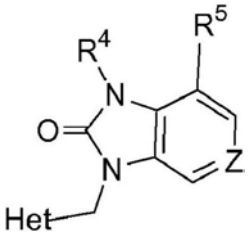
Het^2代表含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环5至6元芳族杂环，或含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环8至12元芳族杂环；所述Het^2任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、

$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONRV^2$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$、$N(R^8)COOR^{12}$；

Z为C或N；当Z为C时，R^5存在，此时R^5选自氢、CF_3和卤素；当Z为N时，R^5不存在；

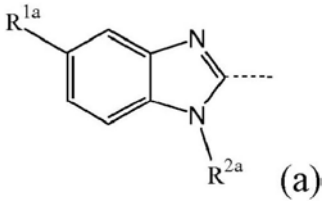
或其药学上可接受的加成盐或溶剂合物。

34.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B2)：



其互变异构体或立体异构体形式，其中

Het为具有式(a)的杂环



R^{1a}为Br或Cl；

R^{2a}为$-(CR^{8a}R^{9a})_n-R^{10a}$；

每个R^{8a}和R^{9a}独立地选自H、C_1-C_{10}烷基和C_3-C_7环烷基；或者R^{8a}和R^{9a}结合在一起形成4至6元脂族环；其中所述4至6元脂族环任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子；

R^{10a}选自H、C_1-C_6烷基、R^{11}、OH、CF_3、CHF_2、F、Cl、SO_2CH_3、$SO_2C_3-C_7$环烷基、$NR^{8a}SO_2R^{8a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}SO_2C_3-C_7$环烷基、CN、$NR^{8a}R^{9a}$、COOH、$COOR^{8a}$、$CONR^{8a}R^{9a}$、$OCOC_1-C_6$烷基、$CONR^{8a}SO_2R^{9a}$、$CONR^{8a}SO_2NR^{8a}R^{9a}$、4至6元脂族环和5至6元芳族环；其中所述脂族环或所述芳族环任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子；

R^{11}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶基和吡唑基，各自被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；

n为值是1至6的整数；

R^5选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CN、CF_3和卤代物；

R^4选自氢、叔丁基、C_3-C_7环烷基、$CH(CH_3)(CF_3)$、C_2-C_{10}烯基、CH_2CF_3、SO_2CH_3、$-CH_2-$对-氟苯基、芳基、Het^1、Het^2和被一个或多个选自卤代物和C_1-C_4烷基的取代基取代的C_3-C_7环烷基；

芳基代表苯基或萘基；所述芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^{8a}R^{9a}$、$COOR^{8a}$、$CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$、$CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$、$NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}COOR^{9a}$、$OCOR^{8a}$、$NR^{8a}SO_2R^{9a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$SO_2R^{8a}$、$OCONR^{8a}R^{9a}$、$OCONR^{8a}R^{11a}$、$N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$、$N(R^{8a})COOR^{11a}$和$C_1-C_4$烷基；

Het^1代表含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环4至6元非芳族杂环，或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环7至11元非芳族杂环；所述Het^1任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、$SO_2R^{8a}C_1-C_4$烷基羰基、C_1-C_4烷氧基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、吡啶基、CF_3、$SO_2N(C_1-C_4烷基)_2$、

$SO_2NH(C_1-C_4$烷基)、NH(C=O)(C_1-C_4烷基)、(C=O)NH(C_1-C_4烷基)、(C=S)NH(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷基和被一个羟基取代的C_1-C_4烷基;

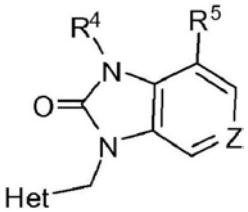
Het^2代表含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环5至6元芳族杂环,或含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环8至12元芳族杂环;所述Het^2任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^{8a}R^{9a}$、$COOR^{8a}$、$CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$、$CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$、$NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}COOR^{9a}$、$OCOR^{8a}$、$NR^{8a}SO_2R^{9a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$SO_2R^{8a}$、$OCONR^{8a}R^{9a}$、$OCONR^{8a}R^{11a}$、$N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$、$N(R^{8a})COOR^{11a}$和$C_1-C_4$烷基;

R^{11a}选自苯基、吡啶基和吡唑基,各自任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素;或者R^{11a}为C_1-C_6烷基或C_3-C_7环烷基,各自被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素;

Z为CH或N;

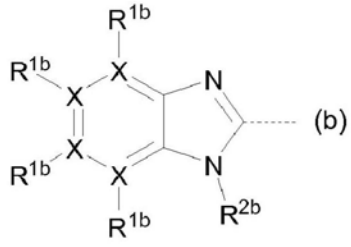
或其药学上可接受的加成盐或溶剂合物。

35.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中化合物(B)为具有以下结构的式(B3):

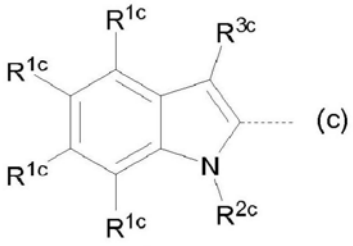


其互变异构体或立体异构体形式,其中

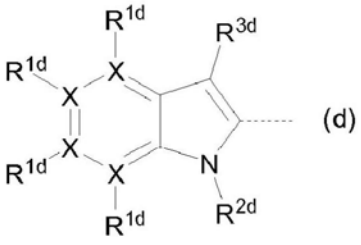
Het为具有式(b)、(c)、(d)或(e)的杂环



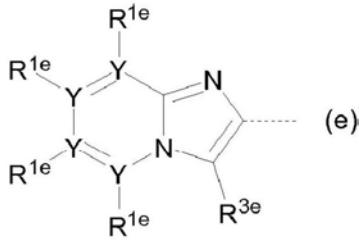
(b)



(c)



(d)



(e)

每个X独立地为C或N,假定至少一个X为N;

当Het具有式(b)并且X为C时,R^{1b}存在;每个R^{1b}独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、C(=NOH)NH_2、C(=$NOCH_3$)NH_2、C(=NH)NH_2、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6$烷基$)_2$;当其所键合的X为N时,R^{1b}不存在;

R^{2b}为$-(CR^8R^9)_m-R^{10b}$;

每个R^6独立地选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$;每个R^7独立地选自OH、C_1-C_6烷氧基、NH_2、$NHSO_2N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1-C_6$烷基)、$NHSO_2(C_3-C_7$环烷基)和N(C_1-C_6-

烷基)$_2$;

每个R^8和R^9独立地选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_7环烷基;或者R^8和R^9结合在一起形成任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子的4至6元脂族环;

R^{10b}选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、O-苄基、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$、$N(R^8)COOR^{12}$和含有一个氧原子的4至6元饱和环;

R^{11}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶基和吡唑基,各自任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素;

R^{12}选自苯基、吡啶基和吡唑基,各自任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素;

或者R^{12}为C_1-C_6烷基或C_3-C_7环烷基,各自被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素;

m为2至6的整数;

当Het具有式(c)时,R^{1c}存在;

每个R^{1c}独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^{7c})$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6$烷基)$_2$;

R^{3c}选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和$CO(R^{7c})$;

R^{2c}为$-(CR^8R^9)_m-R^{10c}$;

R^{7c}选自OH、O(C_1-C_6烷基)、NH_2、$NHSO_2N(C_1$-C_6烷基)$_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1$-C_6烷基)、$NHSO_2(C_3$-C_7环烷基)、$N(C_1$-C_6-烷基)$_2$、NR^8R^9和NR^9R^{10c};

R^{10c}选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$C(=NOH)NH_2$、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CONR^8SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环;

当Het具有式(d)并且X为C时,R^{1d}存在;每个R^{1d}独立地选自H、OH、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6$烷基)$_2$;当其所键合的X为N时,R^{1d}不存在;

R^{3d}选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和$CO(R^7)$;

R^{2d}为$-(CR^8R^9)_m-R^{10d}$;

R^{10d}选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CONR^8SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环;

每个Y独立地为C或N;

当Het具有式(e)并且Y为C时,R^{1e}存在;每个R^{1e}独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6$烷基)$_2$;当其所键合的Y为N时,R^{1e}不存在;

R^{3e}选自H、卤素、$-(CR^8R^9)_m-R^{10e}$、$C\equiv C-CH_2-R^{10e}$、$C\equiv C-R^{10e}$和$C=C-R^{10c}$;

R^{10e}选自H、R^{11}、C_1-C_6烷氧基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环;

R^5选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CN、CF_3和卤素;

R^4选自氢、C_3-C_7环烷基、叔丁基、C_2-C_{10}烯基、CH_2CF_3、$CH(CH_3)(CF_3)$、SO_2CH_3、-CH_2-对-氟苯基、芳基、Het^1、Het^2和被一个或多个选自卤代物和C_1-C_4烷基的取代基取代的C_3-C_7环烷基；

芳基代表苯基或萘基；所述芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$和$N(R^8)COOR^{12}$；

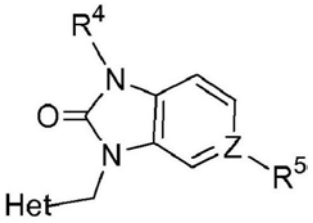
Het^1代表含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环4至6元非芳族杂环，或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环7至11元非芳族杂环；所述Het^1任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、SO_2R、C_1-C_4烷基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、C_1-C_4烷氧基羰基、吡啶基、CF_3、$SO_2N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$SO_2NH(C_1$-C_4烷基)、$NH(C=O)(C_1$-C_4烷基)、$(C=O)NH(C_1$-C_4烷基)、$(C=S)NH(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷基；

Het^2代表含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环5至6元芳族杂环，或含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环8至12元芳族杂环；所述Het^2任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、OH、CN、CF_2H、CF_3、CONRV、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$和$N(R^8)COOR^{12}$；

Z为CH或N；

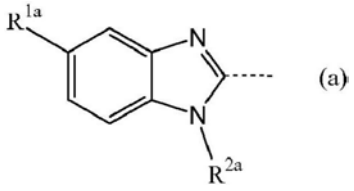
或其药学上可接受的加成盐或溶剂合物。

36.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B4)：



或其立体异构体形式，其中

Het为具有式(a)的杂环



R^{1a}为Br或Cl；

R^{2a}为$-(CR^{8a}R^{9a})_n-R^{10a}$；

每个R^{8a}和R^{9a}独立地选自H、C_1-C_{10}烷基和C_3-C_7环烷基；或者R^{8a}和R^{9a}结合在一起形成4至6元脂族环；其中所述4至6元脂族环任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子；

R^{10a}选自H、C_1-C_6烷基、R^{11}、OH、CF_3、CHF_2、F、Cl、SO_2CH_3、SO_2C_3-C_7环烷基、$NR^{8a}SO_2R^{8a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}SO_2C_3$-C_7环烷基、CN、$NR^{8a}R^{9a}$、COOH、$COOR^{8a}$、$CONR^{8a}R^{9a}$、$OCOC_1$-C_6烷基、$CONR^{8a}SO_2R^{9a}$、$CONR^{8a}SO_2NR^{8a}R^{9a}$、4至6元脂族环和5至6元芳族环；其中所述脂族环或所述芳族

环任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子；

R^{11}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶基和吡唑基，各自被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；

n为值是1至6的整数；

R^4选自叔丁基、$CH(CH_3)(CF_3)$、芳基、Het^1、Het^2和被一个或多个选自卤代物和C_1-C_4烷基的取代基取代的C_3-C_7环烷基；芳基代表苯基或萘基；所述芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^{8a}R^{9a}$、$COOR^{8a}$、$CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$、$CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$、$NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}COOR^{9a}$、$OCOR^{8a}$、$NR^{8a}SO_2R^{9a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$SO_2R^{8a}$、$OCONR^{8a}R^{9a}$、$OCONR^{8a}R^{11b}$、$N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$、$N(R^{8a})COOR^{11b}$和$C_1$-$C_4$烷基；

Het^1代表含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环4至6元非芳族杂环，或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环7至11元非芳族杂环；所述Het^1任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、$SO_2R^{8a}C_1$-C_4烷基羰基、C_1-C_4烷氧基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、吡啶基、CF_3、$SO_2N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$SO_2NH(C_1$-C_4烷基)、$NH(C=O)(C_1$-C_4烷基)、$(C=O)NH(C_1$-C_4烷基)、$(C=S)NH(C_1$-C_4烷基)、C_1-C_4烷基和被一个羟基取代的C_1-C_4烷基；

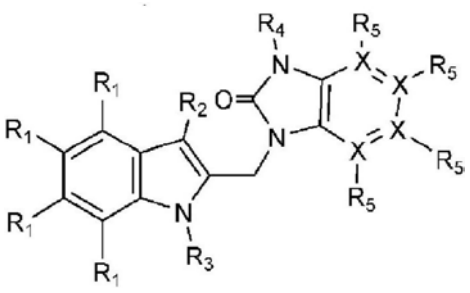
Het^2代表含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环5至6元芳族杂环，或含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环8至12元芳族杂环；所述Het^2任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^{8a}R^{9a}$、$COOR^{8a}$、$CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$、$CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$、$NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}COOR^{9a}$、$OCOR^{8a}$、$NR^{8a}SO_2R^{9a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$SO_2R^{8a}$、$OCONR^{8a}R^{9a}$、$OCONR^{8a}R^{11b}$、$N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$、$N(R^{8a})COOR^{11b}$和$C_1$-$C_4$烷基；

R^{11b}选自苯基、吡啶基和吡唑基，各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；或者R^{11b}为C_1-C_6烷基或C_3-C_7环烷基，各自被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；

Z为C或N；当Z为C时，R^5存在，此时R^5选自氢、CF_3和卤素；当Z为N时，R^5不存在；

或其药学上可接受的加成盐或溶剂合物。

37.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B5)：



或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，

其中：

每个X独立地为C或N；

R_1选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R_6)_2$、$CO(R_7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3和$B(OH)_2$；$B(O$-C_1-C_6烷基$)_2$；

R_2选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和CO(R_7)；

R_3为-(CR_8R_9)$_n$-R_{10}；

R_4选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基、C_2-C_{10}烯基、SO_2-R_8、CH_2CF_3、SO_2CH_3或含有氧原子的4至6元饱和环；

当X为C时，R_5存在并且选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、CO(R_7)、CF_3和卤素；当X为N时，R_5不存在；

R_6选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；

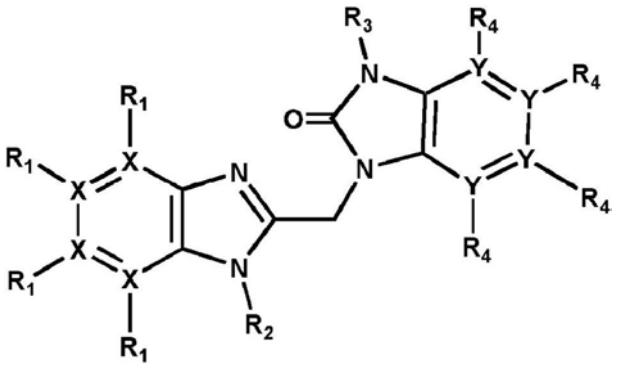
R_7选自OH、O(C_1-C_6烷基)、NH_2、$NHSO_2N$(C_1-C_6烷基)$_2$、$NHSO_2NCH_3$、$NHSO_2$(C_1-C_6烷基)、$NHSO_2$(C_3-C_7环烷基)和N(C_1-C_6烷基)$_2$、NR_8R_9、NR_9R_{10}；

n为2至6的整数；

R_8和R_9各自独立地选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基，或者R_8和R_9结合在一起形成任选地含有一个或多个选自N、S、O的杂原子的4至6元脂族环；

R_{10}选自H、C_1-C_6烷基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、C(=NOH)NH_2、$CONR_8R_9$、$COOR_8$、$CONR_8SO_2R_9$、CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)、NR_8R_9、NR_8COOR_9、$OCOR_8$、$NR_8SO_2R_9$、$SO_2NR_8R_9$、SO_2NR_8或含有氧原子的4至6元饱和环。

38.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B6)：



或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，

其中：

每个X独立地为C或N，至少一个X=N；

每个Y独立地为C或N；

当X=C时，R_1存在，并且R_1选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、N(R_5)$_2$、CO(R_6)、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、C(=NOH)NH_2、C(=NOCH$_3$)NH_2、C(=NH)NH_2、CF_3、OCF_3和B(OH)$_2$、B(O-C_1-C_6烷基)$_2$；当X=N时，R_1不存在；

R_2为-(CR_7R_8)$_n$-R_9；

R_3选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基、C_2-C_{10}烯基、SO_2-R_7、CH_2CF_3或含有氧原子的4至6元饱和环；

当Y为C时，R_4存在并且选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、CO(R_7)、COO(R_7)、CF_3和卤素，

R_5选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；

R_6选自OH、O(C_1-C_6烷基)、NH_2、$NHSO_2N$(C_1-C_6烷基)$_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2$(C_1-C_6烷基)、$NHSO_2$

(C_3-C_7环烷基)和N(C_1-C_6-烷基)$_2$；

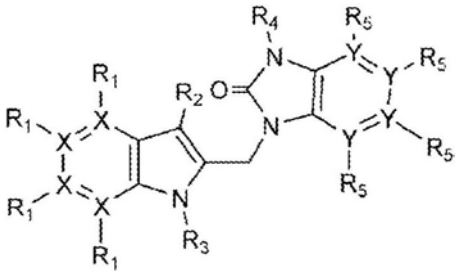
R_7和R_8各自独立地选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基，或者R_7和R_8结合在一起形成任选地含有选自N、S、O的杂原子的4至6元脂族环；

R_9选自H、R_{10}、C_1-C_6烷基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR_7R_8$、$COOR_7$、$CON(R_7)SO_2R_8$、$CON(R_7)SO_2N(R_7R_8)$、NR_7R_8、NR_7COOR_8、$OCOR_7$、O-苄基、$NR_7SO_2R_8$、$SO_2R_7R_8$、SO_2R_7、$OCONR_7R_8$、$OCONR_7R_{10}$、$N(R_7)CON(R_7R_8)$、$N(R_7)COOC$、邻苯二甲酰亚胺基、2-甲基-苯并噻吩(1,1)二氧化物或含有氧原子的4至6元饱和环；

n为2至6的整数；

R_{10}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶或吡唑，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3或卤素。

39.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B7)：



或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，

其中：

每个X独立地为C或N，其中至少一个X为N；

当X＝C时，R_1存在，并且R_1选自H、OH、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、NH_2、$CO(R_7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3和$B(OH)_2$、$B(O-C_1-C_6烷基)_2$；

R_2选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和$CO(R_7)$；

R_3为$-(CR_8R_9)_n-R_{10}$；

R_4选自H、C_1-C_{10}烷基、$CH_2CF_3C_3$-C_7环烷基、C_2-C_{10}烯基、SO_2-R_8或含有氧原子的4至6元饱和环；

当Y为C时，R_5存在并且选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$CO(R_7)$、CF_3和卤素；

当X为N时，R_5不存在；

R_6选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；

R_7选自OH、$O(C_1$-C_6烷基)、NH_2、$NHSO_2N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1$-C_6烷基)、$NHSO_2$(C_3-C_7环烷基)和$N(C_1$-C_6-烷基$)_2$；

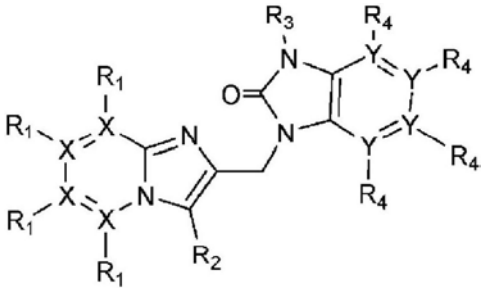
n为2至6的整数；

R_8和R_9各自独立地选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基，或者R_8和R_9结合在一起形成任选地含有选自N、S、O的杂原子的4至6元脂族环；

R_{10}选自H、C_1-C_6烷基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR_8R_9$、$COOR_8$、$CONR_8SO_2R_9$、$CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)$、NR_8R_9、NR_8COOR_9、$OCOR_8$、$NR_8SO_2R_9$、$SO_2NR_8R_9$、SO_2R_8或含有氧原子的4至6元饱和环。

40.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的

式(B8)：



或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，

其中：

每个X独立地为C或N；

每个Y独立地为C或N；

当X＝C时，R_1存在，并且R_1选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R_5)_2$、$CO(R_6)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3和$B(OH)_2$、$B(O-C_1-C_6$烷基$)_2$；当X＝N时，R_1不存在；

R_2选自H、卤素、$-(CR_7R_8)_n-R_9$、$C\equiv C-CH_2-R_9$和$C\equiv C-R_9$、$C=C-R_9$；

R_3选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基、C_2-C_{10}烯基、SO_2-R_7或含有氧原子的4至6元饱和环；

当Y为C时，R_4存在并且选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、$CO(R_7)$、CF_3和卤素，

R_5选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；

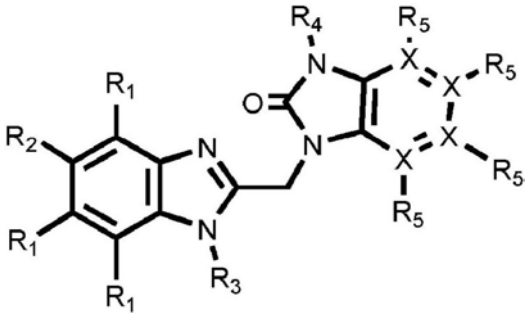
R_6选自OH、$O(C_1-C_6$烷基$)$、NH_2、$NHSO_2N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1-C_6$烷基$)$、$NHSO_2(C_3-C_7$环烷基$)$和$N(C_1-C_6-$烷基$)_2$；

R_7和R_8各自独立地选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基，或者R_7和R_8结合在一起形成任选地含有至少一个选自N、S、O的杂原子的4至6元脂族环；

R_9选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_7环烷基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR_7R_8$、$COOR_7$、$CON(R_7)SO_2R_8$、$CON(R_7)SO_2N(R_7R_8)$、NR_7R_8、NR_7COOR_8、$OCOR_7$、$NR_7SO_2R_8$、$SO_2NR_7R_8$、SO_2R_7或含有氧原子的4至6元饱和环；

n为2至6的整数。

41.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B9)：



或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，

其中：

每个X独立地为C或N；

R_1为H；

R_2选自Br和Cl；

R_3为-$(CR_6R_7)_n$-R_8；

R_4选自H、C_3-C_7环烷基、C_2-C_{10}烯基、-$(CR_6R_7)_n$-R_8、-CH_2-对-氟苯基、CH_2CF_3和-SO_2CH_3；

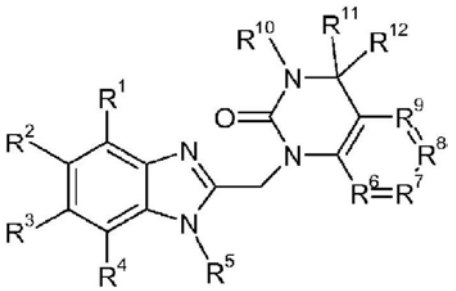
当X为C时，R_5存在，此时每个R_5各自独立地选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤素和CN；当X为N时，R_5不存在；

R_6和R_7各自独立地选自H和C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基；或者R_6和R_7结合在一起形成任选地含有一个或多个选自N、S、O的杂原子的5至6元脂族环或芳族环；

R_8选自H、OH、CF_3、CHF_2、F、CI、SO_2CH_3、SO_2C_3-C_7环烷基、$NR_6SO_2R_6$、$SO_2R_6R_7$、$R_6SO_2C_3$-C_7环烷基、CN、NR_6R_7、COOH、$COOR_6$、$CONR_6R_7$、$OCOC_1$-C_6烷基、$CONR_6SOR_7$、CONH-R_6-SO_2R_7、CONH-R_6-$SO_2NR_6R_7CONR_6SO_2NR_6R_7$、邻苯二甲酰亚胺基或任选地含有一个或多个选自N、S、O的杂原子的5至6元脂族环或芳族环；

n为值是1至6的整数。

42.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B10)：



其中

R^1、R^3和R^4各自独立地代表H、C1-6烷基或卤素；

R^2代表H、CN、CH_2NH_2、$CH_2NH(CH_2)_3NH_2$、C(=NH)NH_2或C(=NOH)NH_2；

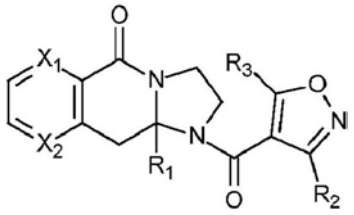
R^3代表C1-6烷基；所述C1-6烷基任选地被OR^{13}、CF_3、CN或$NR^{14}R^{15}$中的一个或多个取代，其中R^{13}代表H或C1-6烷基并且R^{14}和R^{15}独立地代表H、C1-6烷基或C3-7环烷基；或者所述基团-$NR^{14}R^{15}$一起代表任选地包含另一个选自O、S和NR^{19}的杂原子的5至7元氮杂环，其中R^{19}代表H或C1-6烷基；

R^6、R^7、R^8和R^9各自独立地代表CH、C-F、C-Cl、C-CF_3或N；

R^{10}代表芳基、杂芳基、C3-7环烷基或C1-6烷基；所述C1-6烷基或C3-7环烷基任选地被芳基、C3-7环烷基、OR^{16}、SR^{16}、卤素或$NR^{17}R^{18}$中的一个或多个取代，其中R^{16}代表H或C1-6烷基并且R^{17}和R^{18}各自独立地代表H、C1-6烷基或C3-7环烷基；或者所述基团-$NR^{17}R^1$一起代表任选地包含一个选自O、S和NR^{20}的杂原子的5至7元氮杂环，其中R^{20}代表H或C1-6烷基；并且

R^{11}和R^{12}各自独立地代表H或C1-6烷基。

43.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B11)：



或其外消旋体、异构体和/或盐，

其中：

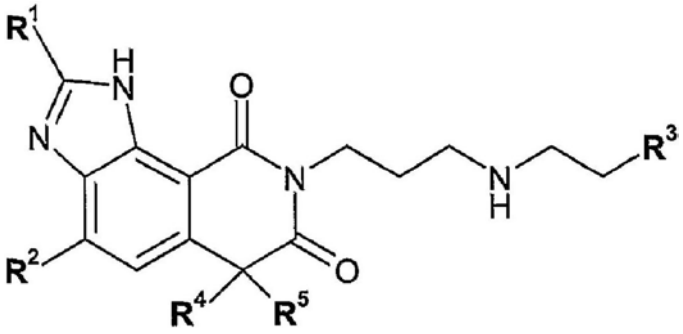
X_1和X_2独立地选自CH和N，其中X_1和X_2中的至少一个为N；

R_1任选地被取代并且选自碳环、杂环和芳族环；

R_2选自C_{1-6}烷基、卤代C_{1-3}烷基和C_{1-3}烷氧基；并且

R_3为H或任选的取代基。

44.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B12)：



或其对映体或盐，

其中：

R^1为-(CH=CH)$_{0-1}$-(C_6或C_{10})芳基或-(CH=CH)$_{0-1}$-5、6、9或10元杂芳基，所述芳基或杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：任选地被氨基取代的(C_{1-6})烷基、卤代物、(C_{1-6})卤代烷基、羟基、(C_{1-6})烷氧基、(C_{1-6})烷硫基、硝基、叠氮基、氰基、氨基、(C_{1-6})烷基氨基、二((C_{1-6})烷基)氨基、芳基和杂芳基；

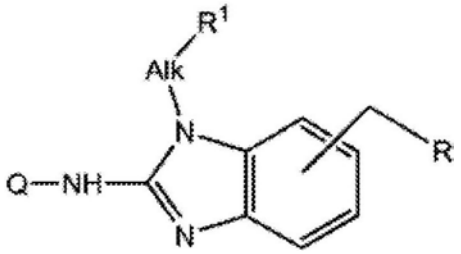
R^2为H、(C_{1-6})烷基、羟基、卤代物、(C_{1-6})卤代烷基、氨基、(C_{1-6})烷基氨基、二((C_{1-6})烷基)氨基或(C_{2-6})炔基；

R^3为(C_6、C_{10}或C_{14})芳基或5、6、9或10元杂芳基，所述芳基或杂芳基中的每一个任选地被一个、两个或三个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：(C_{1-6})烷基、卤代物、(C_{1-6})卤代烷基、羟基、(C_{1-6})烷氧基、(C_{1-6})烷硫基、硝基、氨基、(C_{1-6})烷基氨基、二((C_{1-6})烷基)氨基和COO(C_{1-6})烷基；并且

R^4和R^5各自独立地为H或(C_{1-6})烷基；或者R^4和R^5与它们所连接的碳原子连接在一起形成(C_{3-7})环烷基基团；

前提条件是R^1不为2-甲氧基苯基，当R^2为H时，R^3为3,4-二甲氧基苯基，R^4为CH_3并且R^5为CH_3。

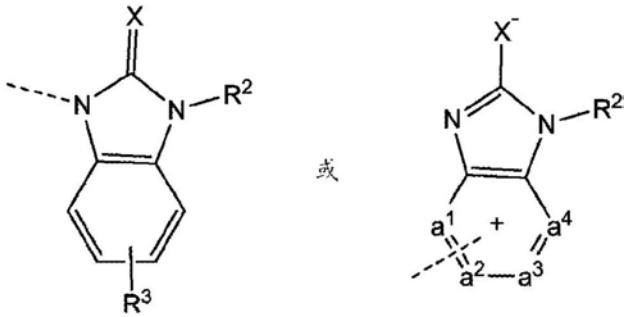
45.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B13)：



或其盐或立体化学异构体形式，

其中：

R为下式的基团



(a) (b)

Q为氢或任选地被杂环取代的C_{1-6}烷基，或者Q为被基团$-OR^4$和杂环两者取代的C_{1-6}烷基；其中所述杂环选自噁唑烷、噻唑烷、1-氧代-噻唑烷、1,1-二氧代噻唑烷、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代硫代吗啉基、六氢氧氮杂䓬、六氢硫氮杂䓬、1-氧代-六氢硫氮杂䓬、1,1-二氧代-六氢硫氮杂䓬、吡咯烷、哌啶、高哌啶、哌嗪；其中所述杂环中的每一个可任选地被一个或两个取代基取代，所述取代基选自C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、羟基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、氨基羰基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基氨基、氨基磺酰基以及单或二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基；

AIk为C_{1-6}烷二基；

X为O或S；

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$为式-N=CH-CH=CH-、-CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-或-CH=CH-CH=N-的二价基团；其中所述氮原子中的一个承担连接基团(b)与分子剩余部分的化学键；

R^1为Ar或杂环，所述杂环选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基、异噁唑基、噁二唑基、喹啉基、喹喔啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶并吡啶基、萘啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基和2,3-二氢-1,4-二噁英并[2,3-b]吡啶基；其中所述杂环中的每一个可任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、羟基、氨基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷氧基、(C_{1-6}烷基-氧基)C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷氧基羰基、氨基羰基、单和二C_{1-6}烷基氨基羰基；

R^2为氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、Ar-C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、氰基-C_{1-6}烷基、Ar-C_{1-6}烷基、Het-C_{1-6}烷基；

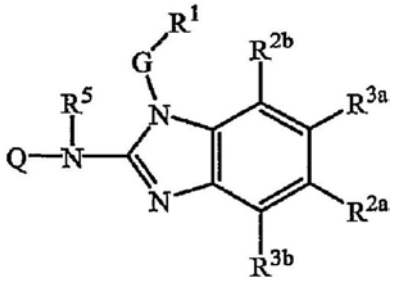
R^3为氢、C_{1-6}烷基、氰基、氨基羰基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；

R^4为氢或C_{1-6}烷基；

每个Ar独立地为苯基或被1至5个，诸如1、2、3或4个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤代物、羟基、氨基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基磺酰基氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、羟基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷氧基、苯氧基、氨基羰基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基羰基、羟基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、氨基磺酰基、单和二(C_{1-6}烷基)-氨基磺酰基；

Het为杂环，所述杂环选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基、异噁唑基、噁二唑基、喹啉基、喹喔啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶并吡啶基、萘啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基和2,3-二氢-1,4-二噁英并-[2,3-b]吡啶基；其中每个Het可任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、羟基、氨基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、氰基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基。

46.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B14)：



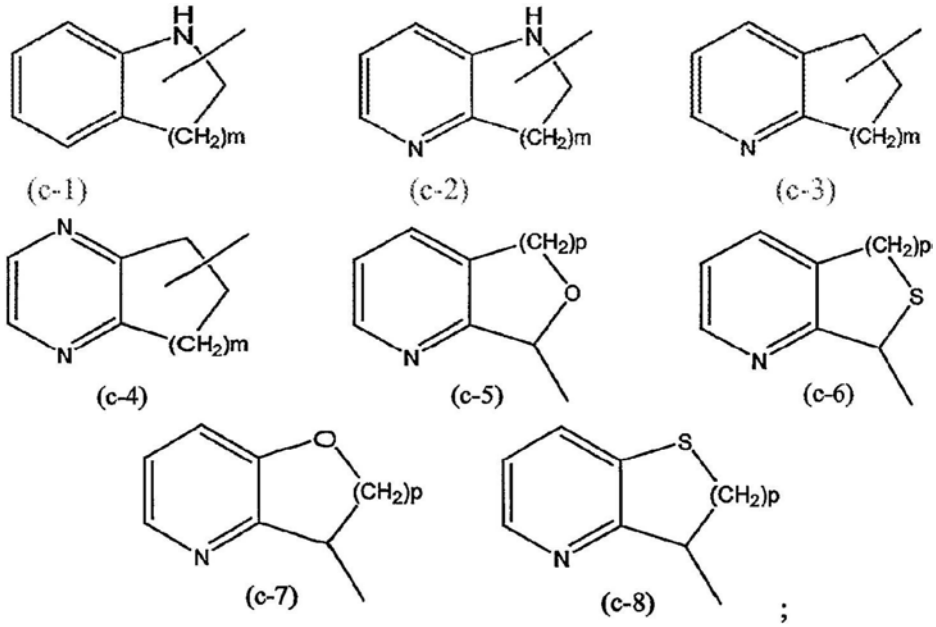
或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，

其中：

G为直接键或任选地被一个或多个取代基取代的C_{1-10}烷二基，所述取代基独立地选自羟基、C_{1-6}烷氧基、Ar^1C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、Ar^1C_{1-6}烷硫基、HO(-CH_2-CH_2-O)$_n$-、C_{1-6}烷氧基(-CH_2-CH_2-O)$_a$-或Ar^1C_{1-6}烷氧基(-CH_2-CH_2-O)n-；

每个n独立地为1、2、3或4；

R^1为Ar^1或者单环或双环杂环，所述单环或双环杂环选自哌啶基、哌嗪基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、四氢-呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基、异噁唑基、噁二唑基、喹啉基、喹喔啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶并吡啶基、萘啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]-吡啶基、2,3-二氢-1,4-二噁英并[2,3-b]吡啶基或下式的基团：



其中所述单环或双环杂环中的每一个可任选地被1个或可能多个，诸如2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤代物、羟基、氨基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷氧基Ci-e烷基、Ar^1、Ar^1C_{1-6}烷基、Ar^1C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基-SO_2-NR^{5c}-、Ar^1-SO_2-NR^{5c}-、C_{1-6}烷氧基羰基、-C(=O)-$NR^{5c}R^{5d}$、HO(-CH_2-CH_2-O)$_n$-、卤代(-CH_2-CH_2-O),,-、C_{1-6}烷氧基(-CH_2-CH_2-O),,-、Ar^1C_{1-6}烷氧基(-CH_2-CH_2-O)$_n$-以及单或二(C_{1-6}烷基)氨基(-CH_2-CH_2-O)$_n$-；

每个m独立地为1或2；

每个p独立地为1或2；

每个t独立地为0、1或2；

Q为氢、氨基或者单或二(C_{1-4}烷基)氨基；

R^{2a}和R^{3a}中的一个选自卤代物、任选地被单取代或被多取代的C_{1-6}烷基、任选地被单取代或被多取代的C_{2-6}烯基、硝基、羟基、Ar^2、N($R^{4a}R^4$)、N($R^{4a}R^{4b}$)磺酰基、N($R^{4a}R^4$)羰基、C_{1-6}烷氧基、Ar^2氧基、Ar^2C_{1-6}烷氧基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基或-C(=Z)Ar^2；并且R^{2a}和R^{3a}中的另一个为氢；其中=Z为=O、=CH-C(=O)-$NR^{5a}R^{5b}$、=CH_2、=CH-C_{1-6}烷基、=N-OH或=N-O-C_{1-6}烷基；并且C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基上的所述任选的取代基可彼此相同或不同，并且各自独立地选自羟基、氰基、卤代物、硝基、N($R^{4a}R^{4b}$)、N($R^{4a}R^{4b}$)磺酰基、Het、Ar^2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-S(=O)$_t$、Ar^2氧基、Ar^2-S(=O)$_t$、Ar^2C_{1-6}烷氧基、Ar^2C_{1-6}烷基-S(=O)$_t$、Het-氧基、Het-S(=O)$_t$、HetC_{1-6}烷氧基、HetC_{1-6}烷基-S(=O)$_t$、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基和-C(=Z)Ar^2；

在R^{2a}不同于氢的情况下，R^{2b}为氢、C_{1-6}烷基或卤素，并且R^{3b}为氢；

在R^{3a}不同于氢的情况下，R^{3b}为氢、C_{1-6}烷基或卤素，并且R^{2b}为氢；

R^{4a}和R^{4b}可彼此相同或不同，并且各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、Ar^2C_{1-6}烷基、(Ar^2)(羟基)C_{1-6}烷基、Het-C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷氧基)C_{1-6}烷基、(羟基C_{1-6}烷基)氧基C_{1-6}烷基、Ar^1C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、二羟基C_{1-6}烷基、(C_{1-6}烷氧基)(羟基)C_{1-6}烷基、(Ar^1C_{1-6}烷氧基)(羟基)C_{1-6}烷基、Ar^1氧基-C_{1-6}烷基、(Ar^1氧基)(羟基)-C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基-C_{1-6}烷基、羧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基羰基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单和

二(C_{1-6}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基C_{1-6}烷基、(C_{1-4}烷氧基)$_2$-P(=O)-C_{1-6}烷基、(C_{1-4}烷氧基)$_2$P(=O)-O-C_{1-6}烷基、氨基磺酰基-C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、Ar^2羰基、Het-羰基、Ar^2C_{1-6}烷基羰基、Het-C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基、Ar^2磺酰基、Ar^2C_{1-6}烷基磺酰基、Ar^2、Het、Het-磺酰基、HetC_{1-6}烷基磺酰基；

R^{5a}和R^{5b}可彼此相同或不同，并且各自独立地为氢或C_{1-6}烷基；或者

R^{5a}和R^{5b}结合在一起可形成式-$(CH_2)_S$-的二价基团，其中s为4或5；

R^{5c}和R^{5d}可彼此相同或不同，并且各自独立地为氢或C_{1-6}烷基；或者

R^{5c}和R^{5d}结合在一起可形成式-$(CH_2)_S$-的二价基团，其中s为4或5；

R^{6a}为氢、C_{1-6}烷基、Ar^1、Ar^1C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、Ar^1羰基、Ar^1C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、Ar^1磺酰基、Ar^1C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、(羧基)-C_{1-6}烷基、(C_{1-6}烷氧基羰基)-C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基、氨基磺酰基-C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基-C_{1-6}烷基、Het、Het-C_{1-6}烷基、Het-羰基、Het-磺酰基、Het-C_{1-6}烷基羰基；

R^{6b}为氢、C_{1-6}烷基、Ar^1或Ar^1C_{1-6}烷基；

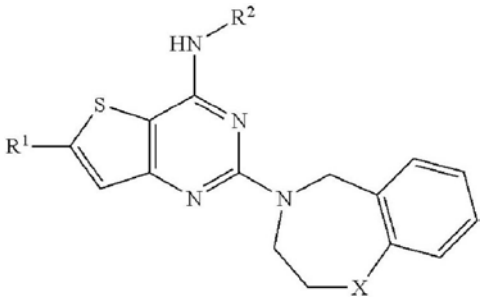
R^{6c}为C_{1-6}烷基、Ar^1或Ar^1C_{1-6}烷基；

Ar^1为苯基或被1个或多个，诸如2、3或4个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤代物、羟基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；

Ar^2为苯基、与C_{5-7}环烷基稠合的苯基或被1个或多个，诸如2、3、4或5个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤代物、氰基、C_{1-6}烷基、Het-C_{1-6}烷基、Ar^1C_{1-6}烷基、氰基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、氰基C_{2-6}烯基、R^{6b}-O-C_{3-6}烯基、C_{2-6}炔基、氰基C_{2-6}炔基、R^{6b}-O-C_{3-6}炔基、Ar^1、Het、R^{6b}-O-、R^{6b}-S-、R^{6c}-SO-、R^{6c}-SO_2-、R^{6b}-O-C_{1-6}烷基-SO_2-、-N($R^{6a}R^{6b}$)、多卤代-C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷硫基、R^{6c}-C(=O)-、R^{6b}-O-C(=O)-、-N($R^{6a}R^{6b}$)-C(=O)-、R^{6b}-O-C_{1-10}烷基、R^{6b}-S-C_{1-6}烷基、R^{6c}-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-N($R^{6a}R^{6b}$)-C_{1-6}烷基、R^{6c}-C(=O)-C_{1-6}烷基、R^{6b}-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、N($R^{6a}R^6$)-C(=O)-C_{1-6}烷基、R^{6c}-C(=O)-NR^6-、R^{6c}-C(=O)-O-、R^{6c}-C(=O)-$NR^{6b}C_{1-6}$烷基、R^{6c}-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、N($R^{6a}R^{6b}$)-S(=O)$_2$-、H_2N-C(=NH)-；

Het为杂环，所述杂环选自四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、四氢喹啉基、喹啉基、异喹啉基、苯并二噁烷基、苯并二噁茂基、吲哚啉基、吲哚基，所述杂环中的每一个可任选地被氧代物、氨基、Ar^1、C_{1-4}烷基、氨基C_{1-4}烷基、Ar^1C_{1-4}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、(羟基C_{1-6}烷基)氨基以及任选地进一步被一个或两个C_{1-4}烷基基团取代。

47.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B15)：



或其药学上可接受的盐或立体异构体，

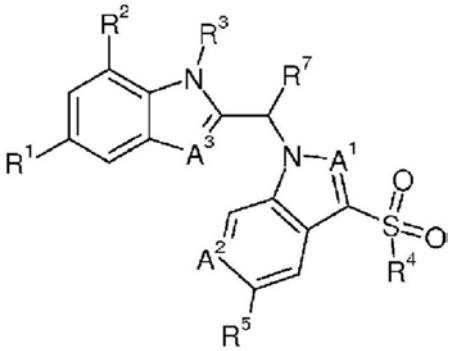
其中：

R^1为氢或C_{1-6}烷基；

R^2为(1)氨基$(CH_2)_{2-6}$；(2)氨基$(CH_2)_{1-6}$二氟甲基$(CH_2)_{1-6}$；(3)氨基$(CH_2)_{1-6}$氟甲基$(CH_2)_{1-6}$；(4)氨基$(CH_2)_{0-6}$噁丁环基$(CH_2)_{1-6}$；(5)氨基$(CH_2)_{1-6}$噁丁环基$(CH_2)_{0-6}$；或(6)未被取代的或4-被卤素取代的吡咯烷-3-基；并且

X为-O-、-S-、-S(=O)-、-S(O_2)-、-CH_2-、-CF_2-或-NH-。

48.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B16)：



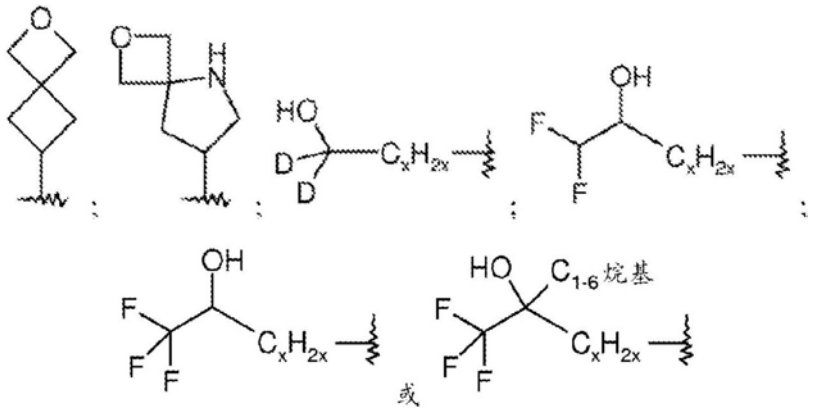
或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1为氢或卤素；

R^2为氢或卤素；

R^3为吖丁啶基；C_{1-6}烷氧基吡啶基；C_{1-6}烷基磺酰基-C_xH_{2x}-；羧基环烷基；二氟环烷基；1,1-二氧代-四氢噻吩基；卤代吡啶基；羟基-C_yH_{2y}-；羟基-C_xH_{2x}-环烷基；羟基-C_yH_{2y}-O-C_yH_{2y}-；未被取代的或被C_{1-3}烷基、羟基或羟基-C_xH_{2x}-取代的羟基环烷基-C_zH_{2z}-；4-羟基哌啶-1-基-C_yH_{2y}-；3-羟基-吡咯烷-1-基-C_yH_{2y}-；吗啉基-C_yH_{2y}-；噁丁环基；未被取代的或被C_{1-3}烷基取代的噁丁环基-C_xH_{2x}-；哌啶基；氧代-哌啶基；氧代-吡咯烷基；未被取代的或被C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、羟基-C_yH_{2y}-、羟基-C_xH_{2x}-羰基、氨基-C_xH_{2x}-羰基或三氟甲基-C_xH_{2x}-取代的吡咯烷基；四氢呋喃-3-基-C_zH_{2z}-；四氢吡喃基；三氟甲基-C_xH_{2x}-；



R^4为C_{1-6}烷基或环烷基；

R^5为氢或卤素；

R^7为氢或C_{1-6}烷基；

A^1为-N-或-CH；

A^2为-N-、-NO或-CH；

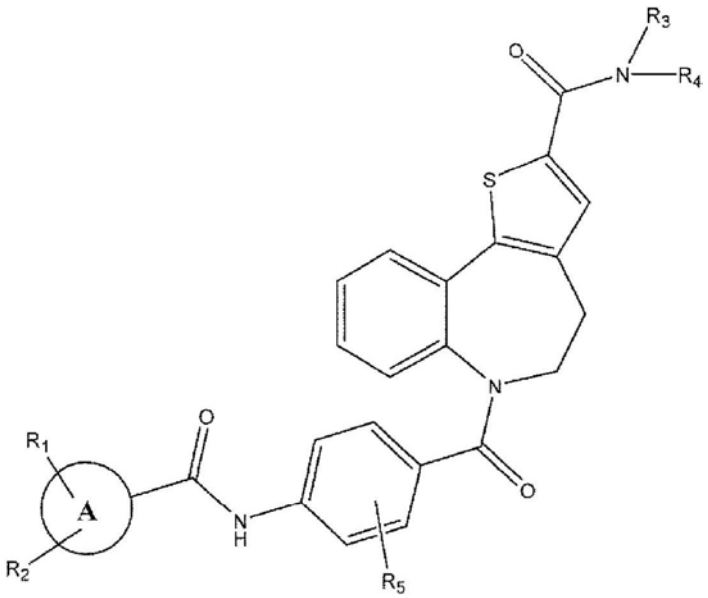
A^3为-N-或-CH；

x为1至6；

y为2至6；

z为0至6。

49.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B17)：



或其药学上可接受的盐，

其中：

A为芳基或杂芳基；

R_1为烷基、烷氧基、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基，所述杂环基任选地被一个至三个取代基取代，所述取代基独立地选自卤代物、羟基、卤代烷基、烷氧基、烷基、烷氧基-烷基-、羟基-烷基-、CN、烷基-NH-，，；所述芳基或杂芳基任选地被一个至三个取代基取代，

所述取代基独立地选自卤代物、氰基、硝基、羟基、烷基、烷氧基、烷基-NH-，前提条件是当A为芳基时，R_1不为未被取代的芳基；

R_2为氢、烷基、烷氧基、氨基、烷基-NH-、CN、烷基-SO_2-或卤代物；

R_3为氢、烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基-烷基-或环烷基，所述烷基任选地被一个取代基取代，所述取代基选自NH_2-C(O)-、卤代物、羟基、NH_2-SO_2-、烷氧基-烷基-、杂环基、芳基、杂芳基、CN、烷基-NH-；

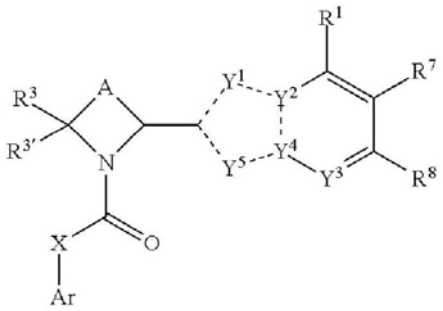
R_4为氢或烷基或卤代烷基；

R_3和R_4与它们所连接的氮原子结合在一起任选地形成3至7元环；

R_5为氢、烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代物。

50.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B18)：

I



或其药学上可接受的盐，

其中：

a)Y^1为N、NH或CH，Y^2为C，Y^3为N或$CR^{8\prime}$，Y^4为N或C，并且Y^5为N、$NR^{2\prime}$或CR^2，其中Y^1、Y^2、Y^3、Y^4和Y^5中的至少两个独立地为N、NH或$NR^{2\prime}$；或者

b)Y^1为N、NH或CH，Y^2为N或C，Y^3为N或$CR^{8\prime}$，Y^4为N或C，并且Y^5为N或$NR^{2\prime}$，其中Y^1、Y^2、Y^3、Y^4和Y^5中的至少两个独立地为N、NH或$NR^{2\prime}$；或者

c)Y^1为N、NH或CH，Y^2为N或C，Y^3为$CR^{8\prime}$，Y^4为N或C，并且Y^5为N、$NR^{2\prime}$或CR^2，其中Y^1、Y^2、Y^3、Y^4和Y^5中的至少两个独立地为N、NH或$NR^{2\prime}$；

虚线键----选自单键和双键，以便提供芳族环系；

A为-$(CR^4R^{4\prime})_n$-，其中所述-$(CR^4R^{4\prime})_n$-中的任何一个$CR^4R^{4\prime}$可任选地被-O-、-S-、-S(O)$_p$-、NH或NR^a替代；

n为3、4、5或6；

每个p为1或2；

Ar为C_2-C_{20}杂环基基团或C_6-C_{20}芳基基团，其中所述C_2-C_{20}杂环基基团或所述C_6-C_{20}芳基基团任选地被1至5个R^6取代；

X为-C(R^{13})(R^{14})-、-N(CH_2R^{14})-或-NH-，或者X不存在；

R^1为H、-OR^{11}、-$NR^{11}R^{12}$、-NR^{11}C(O)R^{11}、-NR^{11}C(O)OR^{11}、-NR^{11}C(O)$NR^{11}R^{12}$、N_3、CN、NO_2、-R^{11}、-S(O)$_pR^a$、NR^{11}S(O)$_pR^a$、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)SR^{11}、-S(O)$_p$(OR^{11})、-$SO_2NR^{11}R^{12}$、-NR^{11}S(O)$_p$(OR^{11})、-$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、-NR^{11}C(=NR^{11})$NR^{11}R^{12}$、卤素、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基；

R^2为H、CN、NO_2、卤素或(C_1-C_8)烷基；

$R^{2'}$为H或(C_1-C_8)烷基；

R^3为H、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$-SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基；

$R^{3'}$为H、$-OR^{11}$、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基；

每个R^4独立地为H、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基；并且

每个$R^{4'}$独立地为H、OR^{11}、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基；

或者相邻碳原子上的两个R^4结合在一起时可在它们所连接的两个碳之间形成双键或可形成(C_3-C_7)环烷基环，其中所述(C_3-C_7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_p-$、-NH-或$-NR^a-$替代；

或者非相邻碳原子上的两个R^4结合在一起时可形成(C_3-C_7)环烷基环，其中所述(C_3-C_7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_p-$、-NH-或$-NR^a-$替代；

或者相邻碳原子上的两个R^4和两个$R^{4'}$结合在一起时可形成任选地被取代的C_6芳基环；

或者同一碳原子上的一个R^4和一个$R^{4'}$结合在一起时可形成(C_3-C_7)环烷基环，其中所述(C_3-C_7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_p-$、-NH-或$-NR^a-$替代；

每个R^5独立地为H、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$-SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基；

每个$R^{5'}$独立地为H、$-OR^{11}$、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基；

每个R^6独立地为H、氧代物、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$-SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基；

或者相邻碳原子上的两个R^6结合在一起时可形成(C_3-C_7)环烷基环，其中所述(C_3-C_7)环

烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)$_p$-、-NH-或-NR^a-替代；

或者与所述Ar的专性羰基基团相邻的任何R^{6}与R^{3}结合在一起时可形成键或-(CR^{5}R$^{5\prime}$)$_m$-基团，其中m为1或2；

或者与所述Ar的专性羰基基团相邻的任何R^{6}与R^{2}或R$^{2\prime}$结合在一起时可形成键；

R^{7}为H、-OR^{11}、-NR^{11}R^{12}、-NR^{11}C(O)R^{11}、-NR^{11}C(O)OR^{11}、-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}、N_3、CN、NO_2、-SR^{11}、-S(O)$_p$R^a、-NR^{11}S(O)$_p$R^a、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}、-C(=O)NR^{11}R^{12}、-C(=O)SR^{11}、-S(O)$_p$(OR^{11})、-SO_2NR^{11}R^{12}、-NR^{11}S(O)$_p$(OR^{11})、-NR^{11}SO$_p$NR^{11}R^{12}、-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}、卤素、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基；

R^{8}为H、-OR^{11}、-NR^{11}R^{12}、-NR^{11}C(O)R^{11}、-NR^{11}C(O)OR^{11}、-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}、N_3、CN、NO_2、-SR^{11}、-S(O)$_p$R^a、-NR^{11}S(O)$_p$R^a、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}、-C(=O)NR^{11}R^{12}、-C(=O)SR^{11}、-S(O)$_p$(OR^{11})、-SO_2NR^{11}R^{12}、-NR^{11}S(O)$_p$(OR^{11})、-NR^{11}SO$_p$NR^{11}R^{12}、NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}、卤素、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基；

R$^{8\prime}$为H、-OR^{11}、-NR^{11}R^{12}、-NR^{11}C(O)R^{11}、-NR^{11}C(O)OR^{11}、-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}、N_3、CN、NO_2、-SR^{11}、-S(O)$_p$R^a、-NR^{11}S(O)$_p$R^a、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}、-C(=O)NR^{11}R^{12}、-C(=O)SR^{11}、-S(O)$_p$(OR^{11})、-SO_2NR^{11}R^{12}、-NR^{11}S(O)$_p$(OR^{11})、-NR^{11}SO$_p$NR^{11}R^{12}、-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}、卤素、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基；

每个R^{a}独立地为(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)卤代烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基，其中R^{a}的任何(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)卤代烷基、(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地被一个或多个OH、NH_2、CO_2H、C_2-C_{20}杂环基取代，并且其中R^{a}的任何芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基任选地被一个或多个-OH、-NH_2、CO_2H、C_2-C_{20}杂环基或(C_1-C_8)烷基取代；

每个R^{11}或R^{12}独立地为H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基、-C(=O)R^{a}或-S(O)$_p$R^a；或者当R^{11}和R^{12}连接到氮时，它们可任选地与它们两者所连接的氮结合在一起形成3至7元杂环，其中所述杂环中的任何一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)$_p$-、-NH-、-NR^a-或-C(O)-替代；

R^{13}为H或(C_1-C_8)烷基；

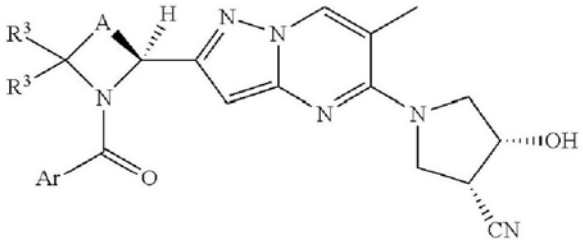
R^{14}为H、(C_1-C_8)烷基、NR^{11}R^{12}、NR^{11}C(O)R^{11}、NR^{11}C(O)OR^{11}、NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}、NR^{11}S(O)$_p$R^a、-NR^{11}S(O)$_p$(OR^{11})或NR^{11}SO$_p$NR^{11}R^{12}；并且

其中每个R^1、R^2、R$^{2\prime}$、R^3、R$^{3\prime}$、R^4、R$^{4\prime}$、R^5、R$^{5\prime}$、R^6、R^7、R^8、R$^{8\prime}$或R^{12}的每个(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基独立地且任选地被一个或多个氧代物、卤素、羟基、-NH_2、CN、N_3、-N(R^a)$_2$、-NHR^a、-SH、-SR^a、-S(O)$_p$R^a、-OR^a、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)卤代烷基、-C(O)R^a、-C(O)H、-C(=O)OR^a、-C(=O)OH、-C(=O)N(R^a)$_2$、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NH_2、-NHS(O)$_p$R^a、-NR^{a}S(O)$_p$R^a、-NHC(O)R^a、-NR^{a}C(O)R^a、-NHC(O)OR^a、-NR^{a}C(O)OR^a、-NR^{a}C(O)NHR^a、-

$NR^aC(O)N(R^a)_2$、$-NR^aC(O)NH_2$、$-NHC(O)NHR^a$、$-NHC(O)N(R^a)_2$、$-NHC(O)NH_2$、=NH、=NOH、=NOR^a、$-NR^aS(O)_pNHR^a$、$-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$、$-NR^aS(O)_pNH_2$、$-NHS(O)_pNHR^a$、$-NHS(O)_pN(R^a)_2$、$-NHS(O)_pNH_2$、$-OC(=O)R^a$、$-OP(O)(OH)_2$或R^a取代。

51.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B19)：

I



或其盐或酯，

其中：

A为$-(C(R^4)_2)_n-$，其中所述$-(C(R^4)_2)_n-$中的任何一个$C(R^4)_2$可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_P-$、NH或NR^a替代；

n为3、4、5或6；

每个p为1或2；

Ar为C_2-C_{20}杂环基基团或C_6-C_{20}芳基基团，其中所述C_2-C_{20}杂环基基团或所述C_6-C_{20}芳基基团任选地被1、2、3、4或5个R^6取代；

每个R^3、R^4或R^6独立地为H、氧代物、OR^{11}、$NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(O)R^{11}$、$NR^{11}C(O)OR^{11}$、$NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、N_3、CN、NO_2、SR^{11}、$S(O)_pR^a$、$NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_4-C_8)$碳环基烷基；

或者相邻碳原子上的两个R^4结合在一起时可任选地在它们所连接的两个碳之间形成双键或可形成(C_3-C_7)环烷基环，其中所述(C_3-C_7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_P-$、-NH-或$-NR^a-$替代；

或者相邻碳原子上的四个R^4结合在一起时可任选地形成任选地被取代的C_6芳基环；

或者同一碳原子上的两个R^4结合在一起时可任选地形成(C_3-C_7)环烷基环，其中所述(C_3-C_7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_P-$、-NH-或$-NR^a-$替代；

或者相邻碳原子上的两个R^6结合在一起时可任选地形成(C_3-C_7)环烷基环，其中所述(C_3-C_7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_P-$、-NH-或$-NR^a-$替代；

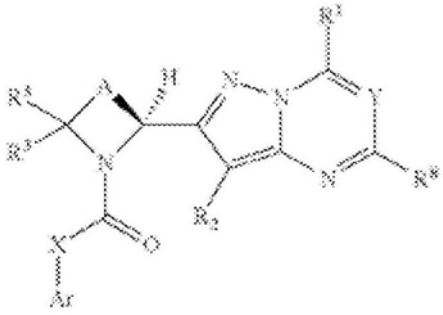
每个R^a独立地为(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)卤代烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、(C_3-C_7)环烷基或(C_4-C_8)碳环基烷基，其中R^a的任何(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)卤代烷基、(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地被一个或多个OH、NH_2、CO_2H、C_2-C_{20}杂环基取代，并且其中R^a的任何芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、(C_3-C_7)环烷基或(C_4-C_8)碳环基烷基任选地被一个或多个OH、NH_2、CO_2H、C_2-C_{20}杂环基或(C_1-C_8)烷基取代；

每个R^{11}或R^{12}独立地为H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、(C_3-C_7)环烷基、(C_4-C_8)碳环基烷基、$-C(=O)R^a$、$-S(O)_pR^a$或芳基$(C_1-$

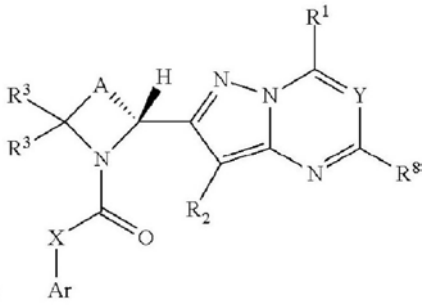
C_8)烷基;或者R^{11}和R^{12}与它们两者所连接的氮结合在一起形成3至7元杂环,其中所述杂环中的任何一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)$_p$-、-NH-、-NR^a-或-C(O)-替代;并且

其中每个R^6、R^{11}或R^{12}的每个(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、(C_3-C_7)环烷基或(C_4-C_8)碳环基烷基独立地且任选地被一个或多个氧代物、卤素、羟基、NH_2、CN、N_3、N(R^a)$_2$、NHR^a、SH、SR^a、S(O)$_p$$R^a$、O$R^a$、($C_1$-$C_8$)烷基、($C_1$-$C_8$)卤代烷基、-C(O)$R^a$、-C(O)H、-C(=O)O$R^a$、-C(=O)OH、-C(=O)N($R^a$)$_2$、-C(=O)NH$R^a$、-C(=O)$NH_2$、NHS(O)$_p$$R^a$、$NR^a$S(O)$_p$$R^a$、NHC(O)$R^a$、$NR^a$C(O)$R^a$、NHC(O)O$R^a$、$NR^a$C(O)O$R^a$、$NR^a$C(O)NH$R^a$、$NR^a$C(O)N($R^a$)$_2$、$NR^a$C(O)$NH_2$、NHC(O)NH$R^a$、NHC(O)N($R^a$)$_2$、NHC(O)$NH_2$、=NH、=NOH、=NO$R^a$、$NR^a$S(O)$_pNHR^a$、$NR^a$S(O)$_p$N($R^a$)$_2$、$NR^a$S(O)$_p$$NH_2$、NHS(O)$_pNHR^a$、NHS(O)$_p$N(Ra)$_2$、NHS(O)$_p$$NH_2$、-OC(=O)$R^a$、-OP(O)(OH)$_2$或$R^a$取代。

52.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途,其中化合物(B)为具有选自下列的结构的式(B20):



和



药学上可接受的盐或酯,

其中:

A为-($C(R^4)_2$)$_n$-,其中所述-($C(R^4)_2$)$_n$-中的任何一个$C(R^4)_2$可任选地被-O-、-S-、-S(O)$_p$-、NH或NR^a替代;

n为3、4、5或6;

每个p为1或2;

Ar为C_2-C_{20}杂环基基团或C_6-C_{20}芳基基团,其中所述C_2-C_{20}杂环基基团或所述C_6-C_{20}芳基基团任选地被1至5个R^6取代;

X为-C(R^{13})(R^{14})-、-N(CH_2R^{14})-,或者X不存在;

Y为N或CR^7;

每个R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8独立地为H、氧代物、OR^{11}、$NR^{11}R^{12}$、NR^{11}C(O)R^{11}、NR^{11}C(O)OR^{11}、NR^{11}C(O)$NR^{11}R^{12}$、N_3、CN、NO_2、SR^{11}、S(O)$_p$$R^a$、$NR^{11}$S(O)$_p$$R^a$、-C(=O)$R^{11}$、-C(=O)O$R^{11}$、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)S$R^{11}$、-S(O)$_p$($OR^{11}$)、-$SO_2NR^{11}R^{12}$、-$NR^{11}$S(O)$_p$($OR^{11}$)、-$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$NR^{11}$C(=$NR^{11}$)$NR^{11}R^{12}$、卤素、($C_1$-$C_a$)烷基、($C_2$-$C_8$)烯基、($C_2$-$C_8$)炔基、芳基($C_1$-$C_8$)烷基、$C_6$-$C_{20}$芳基、$C_2$-$C_{20}$杂环基、($C_3$-$C_7$)环烷基或($C_4$-$C_8$)碳环基烷基;

相邻碳原子上的两个R^4结合在一起时可在它们所连接的两个碳之间形成双键或可形成(C_3-C_7)环烷基环,其中所述(C_3-C_7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)$_p$-、-NH-或-NR^a-替代;

相邻碳原子上的四个R^4结合在一起时可形成任选地被取代的C_6芳基环;

同一碳原子上的两个R^4结合在一起时可形成(C_3-C_7)环烷基环,其中所述(C_3-C_7)环烷基

环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)$_p$-、-NH--或-NR^a-替代；

相邻碳原子上的两个R^{6}结合在一起时可形成(C$_3$-C$_7$)环烷基环，其中所述(C$_3$-C$_7$)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)$_p$-、-NH--或-NR^a-替代；

与所述Ar的专性羰基基团相邻的任何R^{6}与R^{3}结合在一起时可形成键或-(C(R^5)$_2$)$_m$-基团，其中m为1或2；

与所述Ar的专性羰基基团相邻的任何R^{6}与R^{2}结合在一起时可形成键；

每个R^{a}独立地为(C$_1$-C$_8$)烷基、(C$_1$-C$_8$)卤代烷基、(C$_2$-C$_8$)烯基、(C$_2$-C$_8$)炔基、芳基(C$_1$-C$_8$)烷基、C$_6$-C$_{20}$芳基、C$_2$-C$_{20}$杂环基、(C$_3$-C$_7$)环烷基或(C$_4$-C$_8$)碳环基烷基，其中R^{a}的任何(C$_1$-C$_8$)烷基、(C$_1$-C$_8$)卤代烷基、(C$_2$-C$_8$)烯基或(C$_2$-C$_8$)炔基任选地被一个或多个OH、NH$_2$、CO$_2$H、C$_2$-C$_{20}$杂环基取代，并且其中R^{a}的任何芳基(C$_1$-C$_8$)烷基、C$_6$-C$_{20}$芳基、C$_2$-C$_{20}$杂环基、(C$_3$-C$_7$)环烷基或(C$_4$-C$_8$)碳环基烷基任选地被一个或多个OH、NH$_2$、CO$_2$H、C$_2$-C$_{20}$杂环基或(C$_1$-C$_8$)烷基取代；

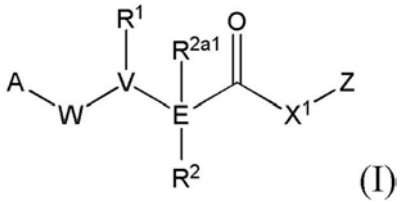
每个R^{11}或R^{12}独立地为H、(C$_1$-C$_8$)烷基、(C$_2$-C$_8$)烯基、(C$_2$-C$_8$)炔基、芳基(C$_1$-C$_8$)烷基、C$_6$-C$_{20}$芳基、C$_2$-C$_{20}$杂环基、(C$_3$-C$_7$)环烷基、(C$_4$-C$_8$)碳环基烷基、-C(=O)R^a、-S(O)$_p$R^{a}或芳基(C$_1$-C$_8$)烷基；或者R^{11}和R^{12}与它们两者所连接的氮结合在一起形成3至7元杂环，其中所述杂环中的任何一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)$_p$-、-NH-、-NR^a-或-C(O)-替代；

R^{13}为H或(C$_1$-C$_8$)烷基；

R^{14}为H、(C$_1$-C$_8$)烷基、NR^{11}R^{12}、NR^{11}C(O)R^{11}、NR^{11}C(O)OR^{11}、NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}、NR^{11}S(O)$_p$R^a、-NR^{11}S(O)$_p$(OR^{11})或NR^{11}SO$_p$NR^{11}R^{12}；并且

其中每个R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^{11}或R^{12}的每个(C$_1$-C$_8$)烷基、(C$_2$-C$_8$)烯基、(C$_2$-C$_8$)炔基、芳基(C$_1$-C$_8$)烷基、C$_6$-C$_{20}$芳基、C$_2$-C$_{20}$杂环基、(C$_3$-C$_7$)环烷基或(C$_4$-C$_8$)碳环基烷基独立地且任选地被一个或多个氧代物、卤素、羟基、NH$_2$、CN、N$_3$、N(R^a)$_2$、NHR^a、SH、SR^a、S(O)$_p$R^a、OR^a、(C$_1$-C$_8$)烷基、(C$_1$-C$_8$)卤代烷基、-C(O)R^a、-C(O)H、-C(=O)OR^a、-C(=O)OH、-C(=O)N(R^a)$_2$、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NH$_2$、NHS(O)$_p$R^a、NR^{a}S(O)$_p$R^a、NHC(O)R^a、NR^{a}C(O)R^a、NHC(O)OR^a、NR^{a}C(O)OR^a、NR^{a}C(O)NHR^a、NR^{a}C(O)N(R^a)$_2$、NR^{a}C(O)NH$_2$、NHC(O)NHR^a、NHC(O)N(R^a)$_2$、NHC(O)NH$_2$、=NH、=NOH、=NOR^a、NR^{a}S(O)$_p$NHR^a、NR^{a}S(O)$_p$N(R^a)$_2$、NR^{a}S(O)$_p$NH$_2$、NHS(O)$_p$NHR^a、NHS(O)$_p$N(R^a)$_2$、NHS(O)$_p$NH$_2$、-OC(=O)R^a、-OP(O)(OH)$_2$或R^{a}取代。

53.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B21)：



(I)

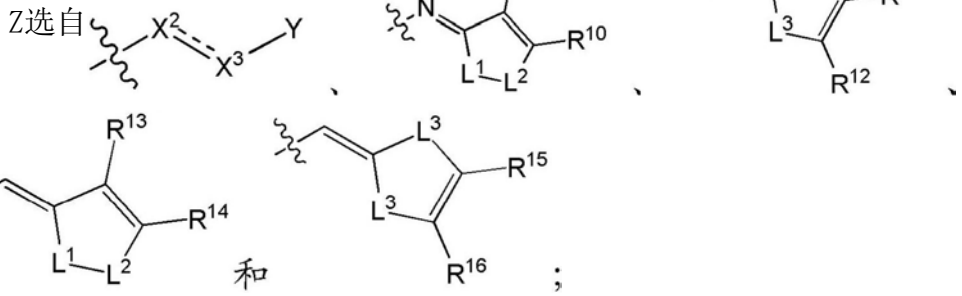
其中：

A选自任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳基(C$_{1-2}$烷基)、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基；

W为O、S、C=O、C=S、NR^{3a3}、S=O、S(=O)$_2$或-C(R^{1a1})(R^{1a2})-；

V为N或CH；

E为C或N，假定当E为N时，R^{2a1}不存在；

Z选自  和；

Y选自任选地被取代的酰基烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基；

X^2和X^3之间的--------代表X^2和X^3之间的单键或双键；

其中当------为双键时，X^1为NR^{3a1}或$CR^{3a2}R^6$，X^2为N(氮)或CR^{7a1}，并且X^3为N(氮)或CR^4；并且当--------为单键时，X^1为NR^{3a1}或$CR^{3a2}R^6$，X^2为O、NR^7、C(=O)或$C(R^{7a2})(R^{7a3})$，并且X^3为NR^4、C(=O)、CR^4R^8或$CH_2CH_2C(=O)$；或者

X^1、X^2和X^3各自独立地为C(碳)、N(氮)、O(氧)或C(=O)，并且通过将X^1和X^3结合在一起而形成选自任选地被取代的单环杂芳基和任选地被取代的单环杂环基的单环；并且假定X^1、X^2和X^3中的至少一个包含氮原子，前提条件是X^1、X^2和X^3的化合价满足选自氢和任选地被取代的C_{1-4}烷基的取代基；并且X^1、X^2和X^3不带电荷；

L^1为$-C(R^{17})_2-$、$-C(R^{18})_2C(R^{18a1})_2-$、$-C(R^{18a2})=C(R^{18a3})-$或$-C(R^{19})_2N(R^{19a1})-$；

L^2为$-C(R^{20})_2-$、$-N(R^{21})-$、S或O；

每个L^3独立地为$-C(R^{22})_2-$、$-C(R^{23})_2C(R^{23a1})_2-$或$-C(R^{23a2})=C(R^{23a3})-$；

假定当L^1为$-C(R^{19})_2N(R^{19a1})-$时，L^2为$-C(R^{20})_2-$；

R^1为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢、羟基或未被取代的C_{1-4}烷基；

R^2和R^{2a1}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_{1-4}烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟烷基、羟基、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)和任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)；或者

R^1和R^2与它们所连接的原子结合在一起形成任选地被取代的5元杂环或任选地被取代的6元杂环，R^{2a1}选自氢、任选地被取代的C_{1-4}烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟烷基、羟基、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)和任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)；

R^{3a1}、R^{3a2}和R^{3a3}各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

R^4选自氢、任选地被取代的C_{1-8}烷基、任选地被取代的C_{2-8}烯基、任选地被取代的C_{2-8}炔基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)、卤代(C_{1-8}烷基)、任选地被取代的羟烷基、任选地被取代的烷氧基烷基和氰基；

R^6、R^7和R^{7a1}各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

R^{7a2}和R^{7a3}各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

R^8为氢或任选地被取代的C_{1-4}烷基；

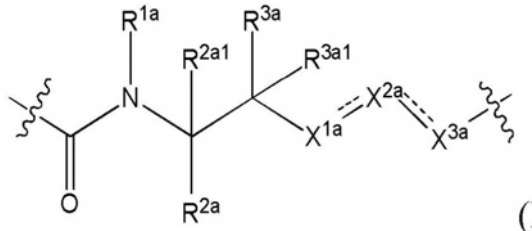
R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}和R^{16}各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；或者R^9和R^{10}、R^{11}和R^{12}、R^{13}和R^{14}以及R^{15}和R^{16}各自独立地结合在一起形成任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基；并且

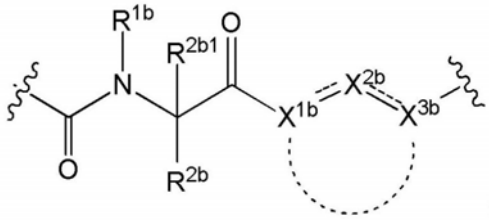
每个R^{17}、每个R^{18}、每个R^{18a1}、R^{18a2}、R^{18a3}、每个R^{19}、R^{19a1}、每个R^{20}、R^{21}、每个R^{22}、每个R^{23}、每个R^{23a1}、R^{23a2}和R^{23a3}各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基。

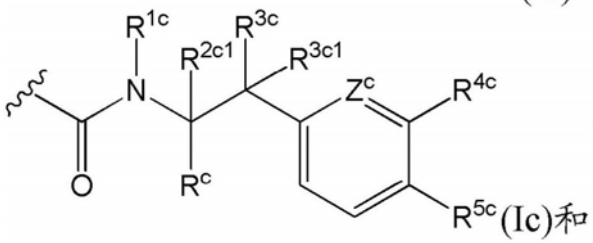
54.根据权利要求1至8中任一项所述的方法或用途，其中化合物(B)为具有以下结构的式(B22)：

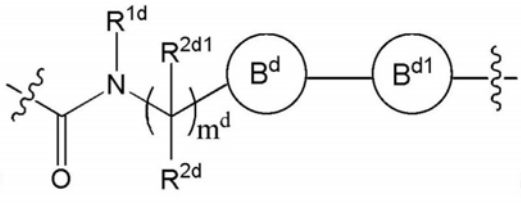
A-L-Y　　(I)

其中：L选自：


(Ia)、


(Ib)、


(Ic)和


(Id)；

A选自任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳基(C_{1-2}烷基)、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基；

Y选自任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

R^{2a}、R^{2a1}、R^{2b}、R^{2b1}、R^{2c}、R^{2c1}、R^{2d}和R^{2d1}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)、烷氧基烷基、氨基烷基、羟烷基和羟基；或者

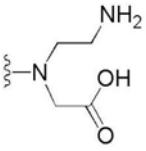
R^{2a1}为氢，并且R^{1a}和R^{2a}与它们所连接的原子结合在一起形成任选地被取代的5元杂环基或任选地被取代的6元杂环基；R^{2b1}为氢，并且R^{1b}和R^{2b}与它们所连接的原子结合在一起形成任选地被取代的5元杂环基或任选地被取代的6元杂环基；

X^{1a}和X^{2a}之间的--------代表X^{1a}和X^{2a}之间的单键或双键；X^{2a}和X^{3a}之间的--------代表X^{2a}和X^{3a}之间的单键或双键；假定X^{1a}和X^{2a}之间的--------以及X^{2a}和X^{3a}之间的--------不能全为双键并且--------中的至少一个为双键；

当X^{1a}和X^{2a}之间的--------代表双键并且X^{2a}和X^{3a}之间的--------为单键时，X^{1a}为N或CR^{4a1}，X^{2a}为N或CR^{5a}，并且X^{3a}为NR^{6a1}、C(=O)或$CR^{6a2}R^{6a3}$；并且当X^{1a}和X^{2a}之间的--------代表单键并且X^{2a}和X^{3a}之间的--------为双键时，X^{1a}为NR^{4a}或$CR^{4a2}R^{4a3}$，X^{2a}为N或CR^{5a}，并且X^{3a}为N或CR^{6a}；或者

X^{1a}、X^{2a}和X^{3a}各自独立地为C、N、O或C(=O)，并且通过将X^{1a}和X^{3a}结合在一起而形成选自

任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基的环或环系；前提条件是X^{1a}、X^{2a}和X^{3a}的化合价可各自独立地满足选自氢和任选地被取代的C_{1-4}烷基的取代基，并且X^{1a}、X^{2a}和X^{3a}不带电荷；

R^{3a}和R^{3a1}各自独立地选自氢、羟基、卤素、氨基、任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的C_{2-4}烯基、任选地被取代的C_{2-4}炔基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_{1-4}烷氧基、-O-羧基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、CHF_2、CF_3和  假定，

R^{3a}和R^{3a1}不能全为氢；或者R^{3a}和R^{3a1}一起形成=N-OR^a；或者R^{3a}和R^{3a1}与它们所连接的原子可结合在一起形成任选地被取代的3元环、任选地被取代的4元环、任选地被取代的5元环或任选地被取代的6元环；

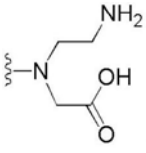
R^{4a}、R^{4a1}、R^{4a2}和R^{4a3}各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

R^{5a}和R^{5a1}各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

R^{6a}和R^{6a1}各自独立地为氢、任选地被取代的C_{1-4}烷基或任选地被取代的烷氧基烷基；

R^{6a2}和R^{6a3}各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

X^{1b}、X^{2b}和X^{3b}各自独立地为C、N、O或C(=O)，并且通过将X^{1b}和X^{3b}结合在一起而形成选自任选地被取代的双环杂芳基和任选地被取代的双环杂环基的双环，其中X^{1b}和X^{2b}之间的--------代表X^{1b}和X^{2b}之间的单键或双键；X^{2b}和X^{3b}之间的--------代表X^{2b}和X^{3b}之间的单键或双键；并且假定X^{1b}、X^{2b}和X^{3b}中的至少一个包含氮原子并且--------不能全为双键；前提条件是X^{1b}、X^{2b}和X^{3b}的化合价可各自独立地满足选自氢和任选地被取代的C_{1-4}烷基的取代基；并且X^{1b}、X^{2b}和X^{3b}不带电荷；

R^{3c}和R^{3c1}各自独立地选自氢、羟基、卤素、氨基、任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的C_{2-4}烯基、任选地被取代的C_{2-4}炔基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_{1-4}烷氧基、-O-羧基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、CHF_2、CF_3和  假定，

R^{3c}和R^{3c1}不能全为氢；或者R^{3c}和R^{3c1}一起形成=N-OR^c；或者R^{3c}和R^{3c1}与它们所连接的原子可结合在一起形成任选地被取代的3元环、任选地被取代的4元环、任选地被取代的5元环或任选地被取代的6元环；

R^a和R^c各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

R^{4c}和R^{5c}结合在一起形成未被取代的芳基、未被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基；

Z^c为N或CH；

m^d为0或1；

环B^d为任选地被取代的C_5环烷基；

环B^{d1}为任选地被取代的吡啶基；并且

假定当L为式(IIc)时，Y不存在。

55.根据权利要求1至54中任一项所述的方法或用途，其中所述方法包括一种化合物

(B)或其药学上可接受的盐。

56.根据权利要求1至54中任一项所述的方法或用途,其中所述方法包括两种化合物(B)或其药学上可接受的盐。

57.根据权利要求1至56中任一项所述的方法或用途,其中R^2为氯。

58.根据权利要求1至56中任一项所述的方法或用途,其中R^2为叠氮基。

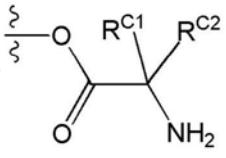
59.根据权利要求1至58中任一项所述的方法或用途,其中R^3为OH。

60.根据权利要求1至58中任一项所述的方法或用途,其中R^3为-OC(=O)R^{A1}。

61.根据权利要求60所述的方法或用途,其中R^{A1}为未被取代的C_{1-8}烷基。

62.根据权利要求1至58中任一项所述的方法或用途,其中R^3为任选地被取代的O-连接的氨基酸。

63.根据权利要求62所述的方法或用途,其中所述任选地被取代的O-连接的氨基酸选自丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、鸟氨酸、高赖氨酸、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、β-丙氨酸、α-乙基-甘氨酸、α-丙基-甘氨酸和正亮氨酸。

64.根据权利要求62所述的方法或用途,其中所述任选地被取代的O-连接的氨基酸具有结构  ,其中R^{C1}可选自氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}卤代烷基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_6芳基、任选地被取代的C_{10}芳基和任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基);并且R^{C2}可为氢或任选地被取代的C_{1-4}烷基;或者R^{C1}和R^{C2}可结合在一起形成任选地被取代的C_{3-6}环烷基。

65.根据权利要求1至64中任一项所述的方法或用途,其中R^1为氢。

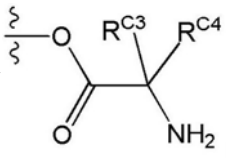
66.根据权利要求1至64中任一项所述的方法或用途,其中R^1为任选地被取代的酰基。

67.根据权利要求66所述的方法或用途,其中所述任选地被取代的酰基为-C(=O)R^{B1},其中R^{B1}为任选地被取代的C_{1-24}烷基或任选地被取代的C_{3-6}环烷基。

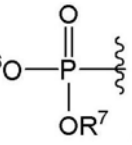
68.根据权利要求67所述的方法或用途,其中R^{B1}为未被取代的C_{1-8}烷基。

69.根据权利要求1至64中任一项所述的方法或用途,其中R^1为任选地被取代的O-连接的氨基酸。

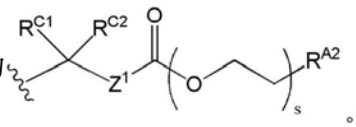
70.根据权利要求69所述的方法或用途,其中所述任选地被取代的O-连接的氨基酸选自丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、鸟氨酸、高赖氨酸、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、β-丙氨酸、α-乙基-甘氨酸、α-丙基-甘氨酸和正亮氨酸。

71.根据权利要求69所述的方法或用途,其中所述任选地被取代的O-连接的氨基酸具有结构  ,其中R^{C3}可选自氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}卤

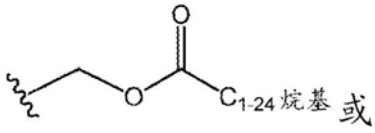
代烷基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_6芳基、任选地被取代的C_{10}芳基和任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)；并且R^{C4}可为氢或任选地被取代的C_{1-4}烷基；或者R^{C3}和R^{C4}可结合在一起形成任选地被取代的C_{3-6}环烷基。

72.根据权利要求1至64中任一项所述的方法或用途，其中R^1为  。

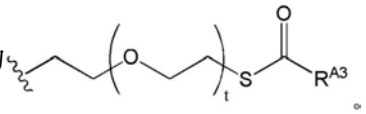
73.根据权利要求72所述的方法或用途，其中R^6和R^7独立地为不存在或H。

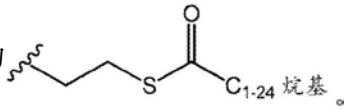
74.根据权利要求72所述的方法或用途，其中R^6和R^7独立地为  。

75.根据权利要求74所述的方法或用途，其中R^6和R^7独立地为

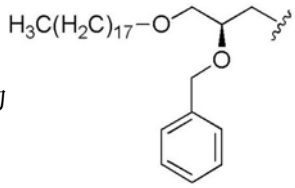


。

76.根据权利要求72所述的方法或用途，其中R^6和R^7独立地为  。

77.根据权利要求76所述的方法或用途，其中R^6和R^7独立地为  。

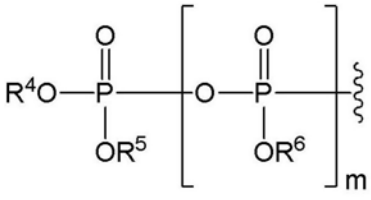
78.根据权利要求72所述的方法或用途，其中R^6和R^7中的一个为



，

并且R^6和R^7中的另一个为不存在或H。

79.根据权利要求2至64中任一项所述的方法或用途，其中R^1为

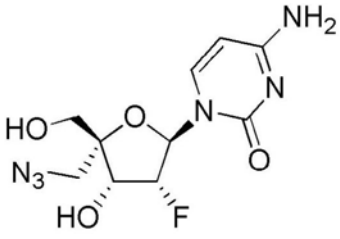
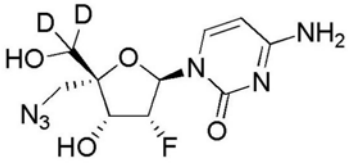
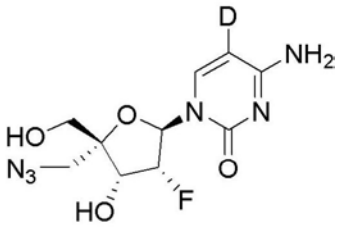


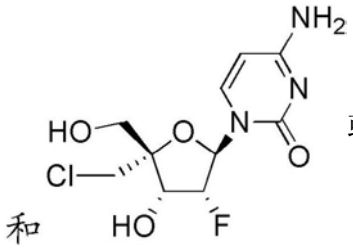
。

80.根据权利要求79所述的方法或用途，其中m为1。

81.根据权利要求79所述的方法或用途，其中m为2。

82.根据权利要求1至56中任一项所述的方法或用途，其中化合物(A)选自：

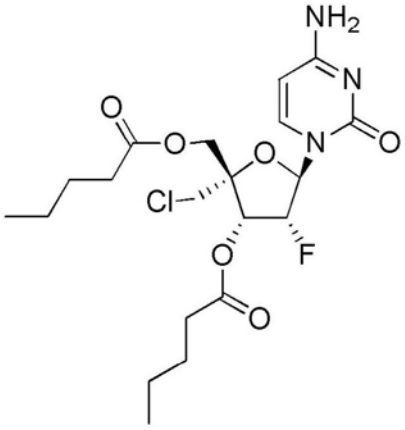

、

、




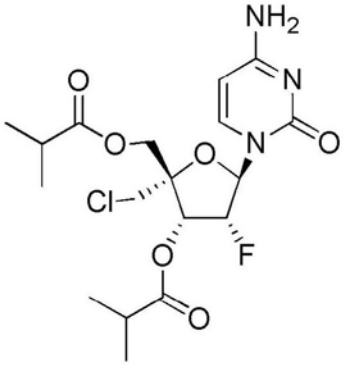
或者前述任何化合物的药学上可接受的盐。

和

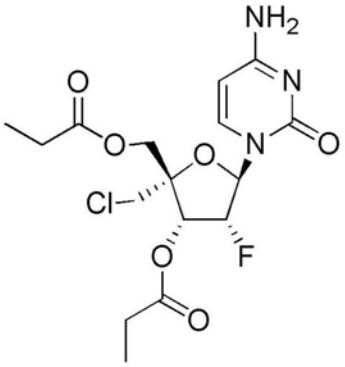
83.根据权利要求1至56中任一项所述的方法或用途,其中化合物(A)选自:



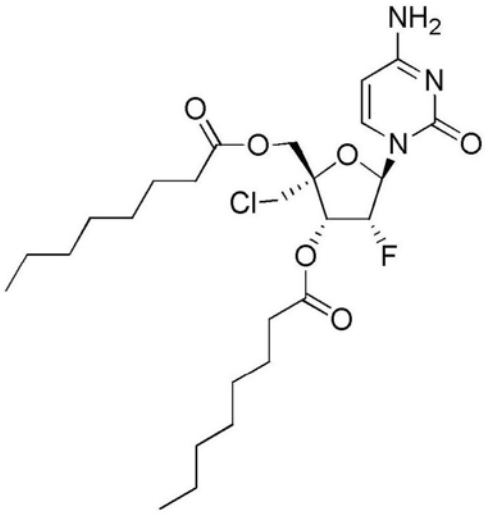
、



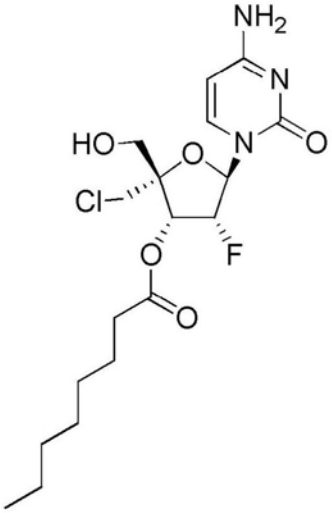
、



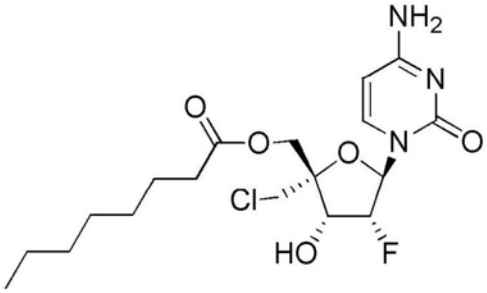
、



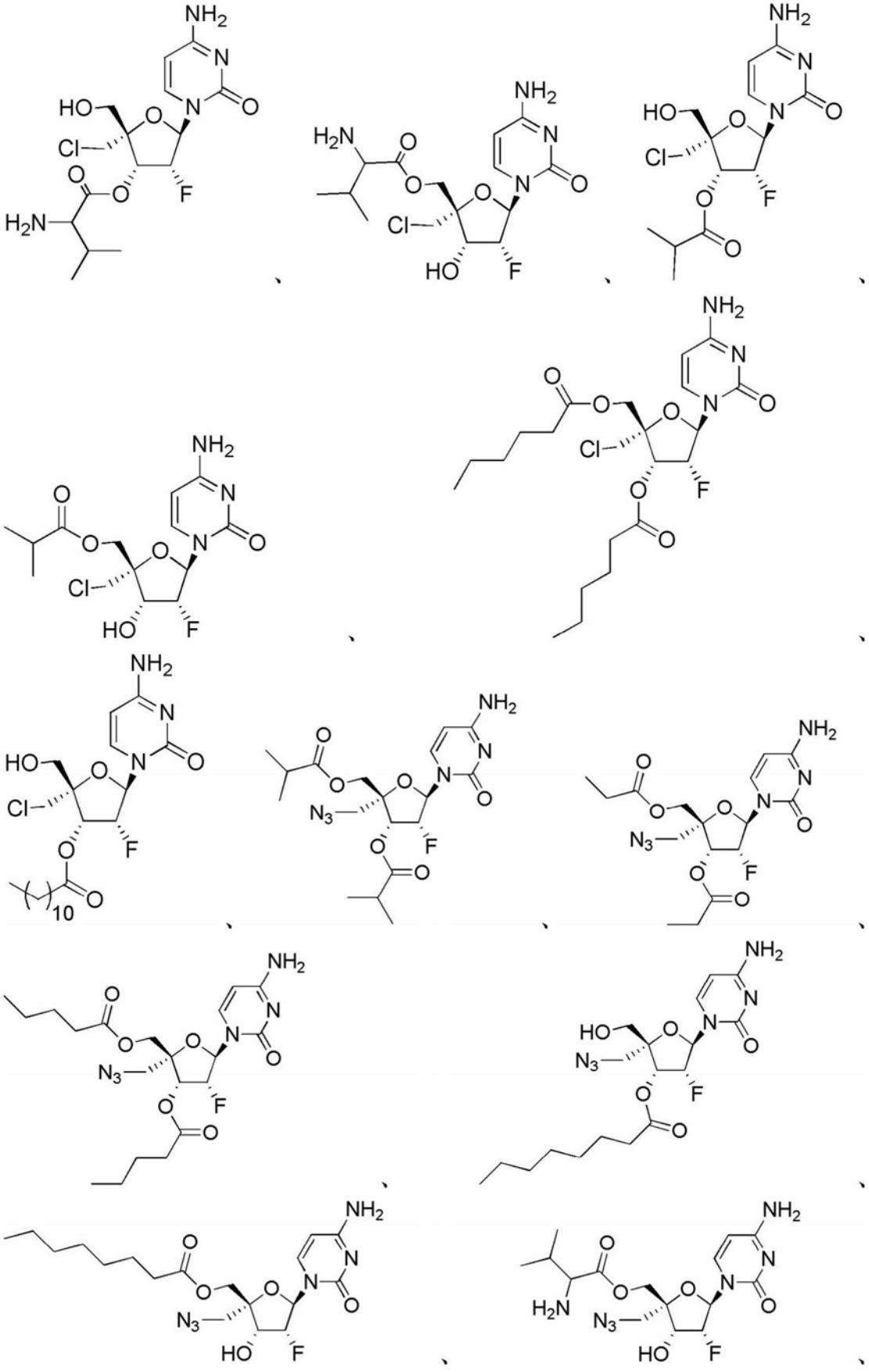
、

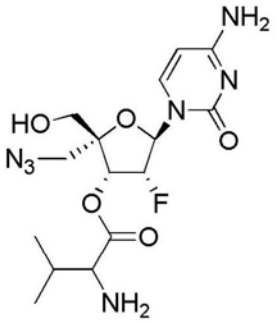
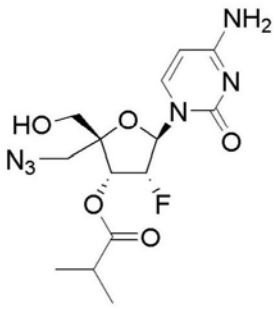
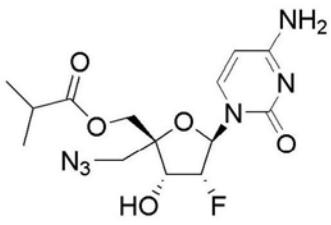
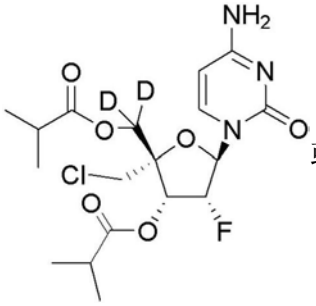


、

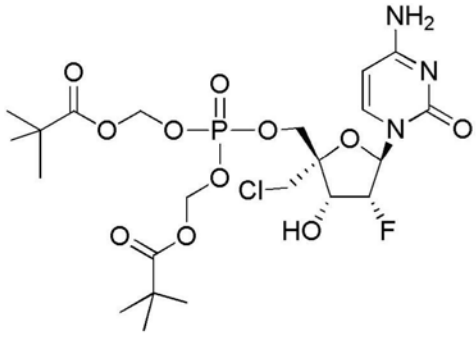
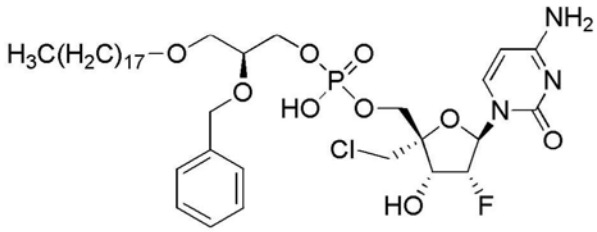
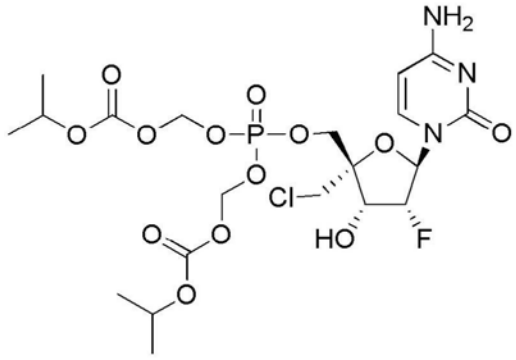


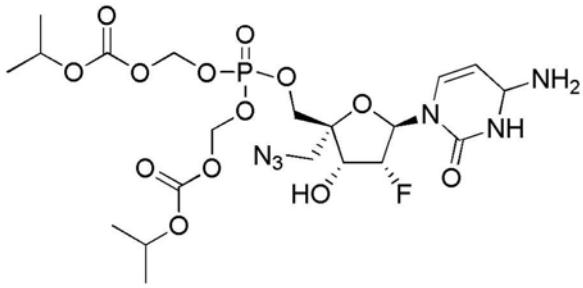
、

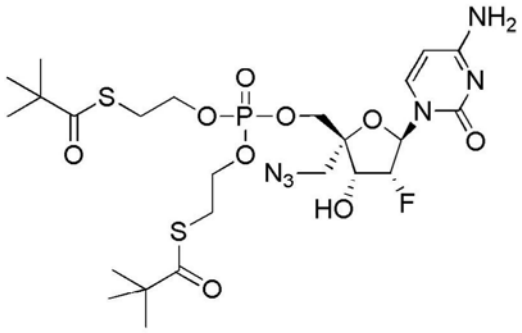



、

、

和

或者前述任何化合物的药学上可接受的盐。

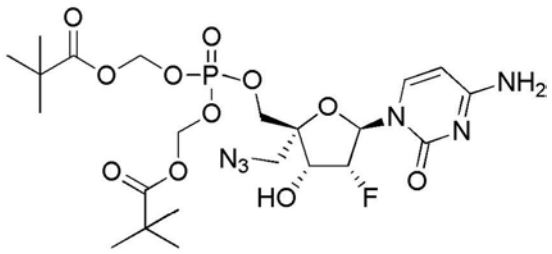
84.根据权利要求1至56中任一项所述的方法或用途，其中化合物(A)选自：


、

、

、



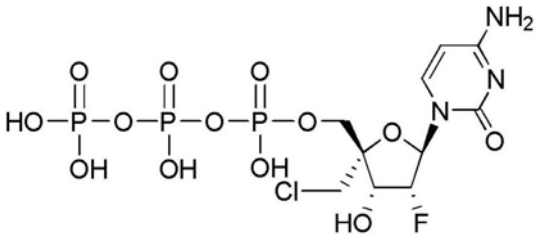


和

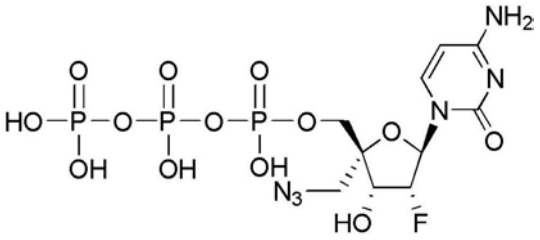


或者前述任何化合物的药学上可接受的盐。

85.根据权利要求2至56中任一项所述的方法或用途,其中化合物(A)选自:



和



或者前述任何化合物的药学上可接受的盐。

用于治疗副粘病毒的联合治疗

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 例如在与本申请一起提交的申请数据表或请求中标识了国外或国内优先权要求的任何和所有申请,根据37CFR1.57和细则4.18和20.6以引用方式并入本文。

[0003] 参考序列表

[0004] 本申请与电子格式的序列表一起提交。序列表以创建于2015年8月3日的标题为“ALIOS086.txt”的文件提供,该文件大小约为4kb。序列表的电子格式中的信息以引用方式全文并入本文。

技术领域

[0005] 本申请涉及化学、生物化学和医学领域。更具体地,本申请公开了可用于改善、治疗和/或预防副粘病毒的化合物的组合。

背景技术

[0006] 呼吸道病毒感染(包括上呼吸道病毒感染和下呼吸道病毒感染)每年影响数百万人,并且是引起数百万人死亡的主要原因。上呼吸道病毒感染涉及鼻、窦、咽和/或喉。下呼吸道病毒感染涉及声带下方的呼吸系统,包括气管、主支气管和肺。

[0007] 核苷类似物是一类已被证实既能在体外又能在体内发挥抗病毒活性的化合物,因此成为治疗病毒感染的广泛研究主题。核苷类似物通常是治疗上无活性的化合物,其通过宿主或病毒酶转化成其相应的活性抗代谢物,活性抗代谢物继而可抑制参与病毒或细胞增殖的聚合酶。活化通过多种机制发生,诸如添加一个或多个磷酸基团和/或与其他代谢过程组合。

发明内容

[0008] 本文公开的一些实施方案涉及用于改善或治疗副粘病毒感染的方法,该方法可包括向已感染副粘病毒的受治疗者施用有效量的一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述任何化合物的药学上可接受的盐的组合,其中副粘病毒感染可选自呼吸道合胞病毒感染、副流感病毒感染和偏肺病毒(metapneumovirus)感染。

[0009] 本文公开的其他实施方案涉及用于改善或治疗副粘病毒感染的方法,该方法包括使已感染副粘病毒的细胞与有效量的一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述任何化合物的药学上可接受的盐的组合接触,其中副粘病毒感染可选自呼吸道合胞病毒感染、副流感病毒感染和偏肺病毒感染。

[0010] 本文公开的其他实施方案涉及有效量的一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述任何化合物的药学上可接受的盐的组合在改善或治疗副粘病毒感染方面的用途,其中副粘病毒感染可选自呼吸道合胞病毒感染、副流感病毒感染和偏肺病毒感染。

[0011] 本文公开的其他实施方案涉及有效量的一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述任何化合物的药学上可接受的盐的组合在改善或治疗副粘病毒感染方面的

用途，其中副粘病毒感染可选自呼吸道合胞病毒感染、副流感病毒感染和偏肺病毒感染。

附图说明

[0012] 图1示出了示例性抗RSV剂。

具体实施方式

[0013] 副粘病毒(Paramyxoviridae)科是单链RNA病毒科。副粘病毒科的几个属包括呼吸道病毒、腮腺炎病毒、肺病毒和偏肺病毒。通过与受污染的呼吸飞沫或污染物直接或亲密接触，这些病毒可在人与人之间传播。

[0014] 人呼吸道合胞病毒(RSV)是一种肺病毒，并且是负单链RNA病毒。RSV可引起呼吸道感染，并且可与细支气管炎和肺炎相关。RSV感染的症状包括咳嗽、打喷嚏、流鼻涕、发烧、食欲减退、喉咙痛、头痛和气喘。RSV是世界范围内一岁以下儿童患细支气管炎和肺炎的最常见原因，并且可能是较大儿童和成人患气管支气管炎的原因。在美国，每年有75,000至125,000婴儿因RSV住院。在65岁以上的成人中，估计RSV已经造成14,000人死亡以及177,000人住院。

[0015] 目前，感染RSV的人对于治疗方案的选择有限。抗生素(通常用于治疗细菌感染的处方药)和非处方药物对于治疗RSV并没有效果，可能只能帮助缓解一些症状。在病情严重的情况下，处方中可开出喷雾式支气管扩张剂(诸如沙丁胺醇)，以减轻一些症状(诸如气喘)。RespiGam® (RSV-IGIV，MedImmune，批准用于24个月以下的高危儿童)和Synagis® (帕利珠单抗，MedImmune，批准用于24个月以下的高危儿童)已被批准用于预防RSV，并且Virzole® (利巴韦林气雾剂，ICN pharmaceuticals)已被批准用于治疗RSV。

[0016] 副流感病毒通常是负义RNA病毒。呼吸道病毒的种类包括人副流感病毒1和人副流感病毒3，腮腺炎病毒的种类包括人副流感病毒2和人副流感病毒4。人副流感病毒包括四种血清型(HPIV-1、HPIV-2、HPIV-3和HPIV-4)，人副流感病毒4(HPIV-4)包括两种抗原亚型(A和B)。人副流感病毒可引起上呼吸道感染和下呼吸道感染。人副流感病毒1(HPIV-1)和人副流感病毒2(HPIV-2)可与格鲁布性喉头炎相关，人副流感病毒3(HPIV-3)可与细支气管炎和肺炎相关。根据疾病控制和预防中心(CDC)的信息，目前还没有针对人副流感病毒的疫苗。

[0017] 其中一种偏肺病毒是人偏肺病毒。人偏肺病毒是负单链RNA病毒。人偏肺病毒可引起呼吸道感染，诸如人类(例如幼儿)的上呼吸道感染和下呼吸道感染。

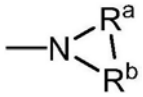
[0018] 呼吸道感染包括感冒、格鲁布性喉头炎、肺炎、支气管炎、气管支气管炎和细支气管炎。症状可包括咳嗽、流鼻涕、鼻塞、喉咙痛、发烧、呼吸困难、呼吸异常快速、气喘呕吐、腹泻和耳部感染。

[0019] 定义

[0020] 除非另有定义，否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。除非另有说明，否则本文引用的所有专利、申请、已公开的申请和其他公开均以引用方式全文并入。在本文的术语存在多个定义的情况下，除非另有说明，否则以该部分中的术语为准。

[0021] 如本文所用，任何“R”基团(诸如但不限于R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}、R^{4A}、R^{5A}、R^{6A}、R^{7A}、R^{8A}、R^{9A}、R^{10A}、

R^{11A}、R^{12A}、R^{13A}、R^{14A}、R^{15A}、R^{16A}、R^{17A}、R^{18A}、R^{19A}、R^{20A}、R^{21A}、R^{22A}、R^{23A}、R^{24A}、R^{25A}、R^{26A}、R^{27A}、R^{28A}、R^{29A}、R^{30A}、R^{31A}、R^{32A}、R^{33A}、R^{34A}、R^{35A}、R^{36A}、R^{37A}和R^{38A})表示可连接到所指示的原子的取代基。R基团可以是被取代的或未被取代的。如果两个“R”基团被描述为“结合在一起”,则R基团和它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于,如果NR^aR^b基团的R^a和R^b被表示为“结合在一起”,则意味着它们彼此共价结合形成环:

[0022] 

[0023] 此外,作为替代,如果两个“R”基团被描述为与它们所连接的原子“结合在一起”形成环,则R基团不限于前面定义的变量或取代基。

[0024] 每当基团被描述为“任选地被取代”时,该基团可以是未被取代的,或者被一个或多个所指示的取代基取代。同样,当基团被描述为“未被取代或被取代”,如果是被取代,则取代基可选自一个或多个所指示的取代基。如果没有指示取代基,则意味着所指示的“任选地被取代的”或“被取代的”基团可被一个或多个基团取代,该一个或多个基团单独且独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、O-羧基、异氰酸基、硫氰酸基、异硫氰酸基、硝基、亚氧硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、单取代的氨基基团和双取代的氨基基团。

[0025] 如本文所用,“C_a至C_b”(其中“a”和“b”为整数)是指烷基、烯基或炔基基团中的碳原子数,或环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂脂环基基团的环中的碳原子数。也就是说,烷基、烯基、炔基、环烷基的环、环烯基的环、芳基的环、杂芳基的环或杂脂环基的环可含有“a”至“b”(包括“a”和“b”)个碳原子。因此,例如,“C_1至C_4烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团,即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-和$(CH_3)_3C$-。如果没有指定有关烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂脂环基基团的“a”和“b”,则假定为这些定义中描述的最宽范围。

[0026] 如本文所用,“烷基”是指包含完全饱和的(无双键或三键)烃基团的直链或支链烃链。烷基基团可具有1至20个碳原子(在本文中出现时,诸如“1至20”的数值范围是指给定范围中的每个整数;例如,“1至20个碳原子”是指该烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,至多包含20个碳原子,但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”)。烷基基团也可以是具有1至10个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可以是具有1至6个碳原子的低级烷基。化合物的烷基基团可被指定为“C_1至C_4烷基”或类似的指定。仅以举例的方式,“C_1至C_4烷基”表示烷基链中存在一至四个碳原子,即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基基团包括但决不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。烷基基团可以是被取代的或未被取代的。

[0027] 如本文所用,“烯基”是指直链或支链烃链中含有一个或多个双键的烷基基团。烯基基团的示例包括联烯基、乙烯基甲基和乙烯基。烯基基团可以是被取代的或未被取代的。

[0028] 如本文所用,“炔基”是指直链或支链烃链中含有一个或多个三键的烷基基团。炔基的示例包括乙炔基和丙炔基。炔基基团可以是未被取代的或被取代的。

[0029] 如本文所用，“环烷基”是指完全饱和的(无双键或三键)单环或多环烃环系。当环由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合的方式结合在一起。环烷基基团可在环中含有3至10个原子，或者在环中含有3至8个原子。环烷基基团可以是未被取代的或被取代的。典型的环烷基基团包括但决不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0030] 如本文所用，“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环烃环系；但是，如果存在一个以上的环，则双键不能遍及所有环形成完全离域π电子体系(否则该基团将是本文所定义的“芳基”)。当环由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合的方式连接在一起。环烯基基团可在环中含有3至10个原子，或者在环中含有3至8个原子。环烯基基团可以是未被取代的或被取代的。

[0031] 如本文所用，“芳基”是指具有遍及所有环的完全离域π电子体系的碳环(所有碳)单环或多环的芳环系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环系)。芳基基团中的碳原子数可以变化。例如，芳基基团可以是C_6至C_{14}芳基基团、C_6至C_{10}芳基基团或C_6芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可以是被取代的或未被取代的。

[0032] 如本文所用，“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如，1至5个杂原子)的单环、双环和三环芳环系(具有完全离域π电子体系的环系)，杂原子即不同于碳的元素，包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可以变化。例如，杂芳基基团可在环中含有4至14个原子，在环中含有5至10个原子，或者在环中含有5至6个原子。另外，术语“杂芳基”包括其中两个环(诸如，至少一个芳基环和至少一个杂芳基环，或至少两个杂芳基环)共享至少一个化学键的稠环系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、呋咱、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、吡唑、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可以是被取代的或未被取代的。

[0033] 如本文所用，“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、至多18元单环、双环和三环系，其中碳原子与1至5个杂原子一起构成所述环系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域π电子体系不会遍及所有环发生的这种方式定位的不饱和键。杂原子是不同于碳的元素，包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团，以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系，诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当环由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合的方式结合在一起。另外，杂脂环中的任何氮可以是季铵化的。杂环基或杂脂环基基团可以是未被取代的或被取代的。这类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧杂环戊烷、1,3-二氧杂环戊烷、1,4-二氧杂环戊烷、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、噻吗啉、噻吗啉亚砜、噻吗啉砜以及它们的苯并稠合类似物(例如，苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和3,4-次甲基二氧基苯基)。

[0034] 如本文所用，“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指通过低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳烷基的低级亚烷基和芳基基团可以是被取代的或未被取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)和萘基(烷基)。

[0035] 如本文所用，“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指通过低级亚烷基基团连接作为取代基的杂芳基基团。杂芳基(烷基)的低级亚烷基和杂芳基基团可以是被取代的或未被取代的。示例包括但不限于2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、异噁唑基(烷基)、咪唑基(烷基)和它们的苯并稠合类似物。

[0036] “(杂脂环基)烷基”和“(杂环基)烷基”是指通过低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环或杂脂环基团。杂环基(烷基)的低级亚烷基和杂环基可以是被取代的或未被取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0037] “低级亚烷基基团”是形成键以通过其末端碳原子连接分子片段的直链-CH_2-系链基团。示例包括但不限于次甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)和亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)。低级亚烷基基团可通过以下方式被取代：用根据定义“被取代的”所列出的取代基来替代低级亚烷基基团中的一个或多个氢。

[0038] 如本文所用，“烷氧基”是指式-OR，其中R是本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可以是被取代的或未被取代的。

[0039] 如本文所用，“酰基”是指通过羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以是被取代的或未被取代的。

[0040] 如本文所用，“羟烷基”是指其中一个或多个氢原子被羟基基团替代的烷基基团。示例性羟烷基基团包括但不限于2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基和2,2-二羟乙基。羟烷基可以是被取代的或未被取代的。

[0041] 如本文所用，“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素替代的烷基基团(例如，单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。这类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可以是被取代的或未被取代的。

[0042] 如本文所用，“卤代烷氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤素替代的-O-烷基基团(例如，单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。这类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是被取代的或未被取代的。

[0043] “亚氧硫基”基团是指其中R可以是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SR”基团。亚氧硫基可以是被取代的或未被取代的。

[0044] “亚磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可以是被取代的或未被取代的。

[0045] “磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“SO_2R”基团。磺酰

基可以是被取代的或未被取代的。

[0046] “O-羧基”基团是指其中R可以是本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)O-”基团。O-羧基可以是被取代的或未被取代的。

[0047] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=O)OR”基团。酯和C-羧基可以是被取代的或未被取代的。

[0048] “硫代羰基”基团是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=S)R”基团。硫代羰基可以是被取代的或未被取代的。

[0049] “三卤代甲磺酰基”基团是指其中每个X均为卤素的“X_3CSO_2-”基团。

[0050] “三卤代甲磺酰胺基”基团是指其中每个X均为卤素并且R_A为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基的“$X_3CS(O)_2N(R_A)-$”基团。

[0051] 如本文所用,术语“氨基”是指$-NH_2$基团。

[0052] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0053] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0054] 如本文所用,术语“叠氮基”是指$-N_3$基团。

[0055] “异氰酸基”基团是指“-NCO”基团。

[0056] “氰硫基”基团是指“-CNS”基团。

[0057] “异硫氰基”基团是指“-NCS”基团。

[0058] “巯基”基团是指“-SH”基团。

[0059] “羰基”基团是指C=O基团。

[0060] “S-磺酰胺基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“$-SO_2N(R_AR_B)$”基团。S-磺酰胺基可以是被取代的或未被取代的。

[0061] “N-磺酰胺基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“$RSO_2N(R_A)-$”基团。N-磺酰胺基可以是被取代的或未被取代的。

[0062] “O-氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“$-OC(=O)N(R_AR_B)$”基团。O-氨甲酰基可以是被取代的或未被取代的。

[0063] “N-氨甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“$ROC(=O)N(R_A)-$”基团。N-氨甲酰基可以是被取代的或未被取代的。

[0064] “O-硫代氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“$-OC(=S)-N(R_AR_B)$”基团。O-硫代氨甲酰基可以是被取代的或未被取代的。

[0065] “N-硫代氨甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“$ROC(=S)N(R_A)-$”基团。N-硫代氨甲酰基可以是被取代的或未被取代的。

[0066] “C-酰胺基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-C(=O)N(R_AR_B)”基团。C-酰胺基可以是被取代的或未被取代的。

[0067] “N-酰胺基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)N(R_A)-”基团。N-酰胺基可以是被取代的或未被取代的。

[0068] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”是指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一个,诸如氟、氯、溴和碘。

[0069] 当未指定取代基的数目(例如,卤代烷基)时,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包括一个或多个相同或不同的卤素。又如,“C_1至C_3烷氧基苯基”可包括一个或多个相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团。

[0070] 如本文所用,除非另有说明,否则任何保护基团、氨基酸和其他化合物的缩写符合其通用用法、公认缩写形式或IUPAC-IUB委员会的生物化学命名规则(参见Biochem.11:942-944(1972))。

[0071] 术语“-N-连接的氨基酸”是指通过主链氨基或单取代的氨基基团连接到所表示的部分的氨基酸。当氨基酸连接在-N-连接的氨基酸中时,作为主链氨基或单取代的氨基基团的一部分的氢中的一个不存在,并且氨基酸通过氮连接。N-连接的氨基酸可以是被取代的或未被取代的。

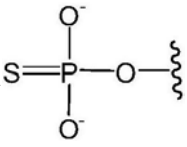
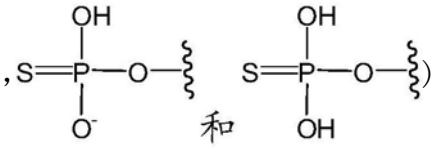
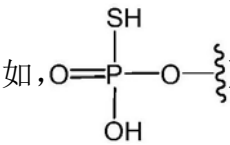
[0072] 术语“-N-连接的氨基酸酯衍生物”是指其中主链羧酸基团已被转换为酯基团的氨基酸。在一些实施方案中,酯基团具有选自烷基-O-C(=O)-、环烷基-O-C(=O)-、芳基-O-C(=O)-和芳基(烷基)-O-C(=O)-的式。酯基团的非限制性列表包括以下基团的被取代和未被取代形式:甲基-O-C(=O)-、乙基-O-C(=O)-、正丙基-O-C(=O)-、异丙基-O-C(=O)-、正丁基-O-C(=O)-、异丁基-O-C(=O)-、叔丁基-O-C(=O)-、新戊基-O-C(=O)-、环丙基-O-C(=O)-、环丁基-O-C(=O)-、环戊基-O-C(=O)-、环己基-O-C(=O)-、苯基-O-C(=O)-、苄基-O-C(=O)-和萘基-O-C(=O)-。N-连接的氨基酸酯衍生物可以是被取代的或未被取代的。

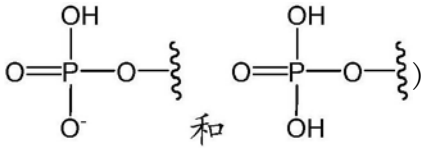
[0073] 术语“-O-连接的氨基酸”是指通过来自其主链羧酸基团的羟基连接到所表示的部分的氨基酸。当氨基酸连接在-O-连接的氨基酸中时,作为来自其主链羧酸基团的羟基的一部分的氢不存在,并且氨基酸通过氧连接。O-连接的氨基酸可以是被取代的或未被取代的。

[0074] 如本文所用,术语“氨基酸”是指任何氨基酸(标准氨基酸和非标准氨基酸两者),包括但不限于α-氨基酸、β-氨基酸、γ-氨基酸和δ-氨基酸。合适的氨基酸的示例包括但不限于丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。合适的氨基酸的另外示例包括但不限于鸟氨酸、高赖氨酸、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、β-丙氨酸、α-乙基-甘氨酸、α-丙基-甘氨酸和正亮氨酸。

[0075] 本文所用的术语“干扰素”是本领域普通技术人员通常理解的含义。几种类型的干扰素是本领域技术人员已知的,诸如1型干扰素、2型干扰素和3型干扰素。示例的非限制性列表包括:α-干扰素、β-干扰素、δ-干扰素、γ-干扰素、λ-干扰素、ω-干扰素、τ-干扰素、x-干扰素、共有序列干扰素和去唾液酸-干扰素。干扰素可以是被聚乙二醇化的。1型干扰素的

示例包括干扰素α1A、干扰素α1B、干扰素α2A、干扰素α2B、聚乙二醇化干扰素α2a(PEGASYS,Roche)、重组干扰素α2a(ROFERON,Roche)、吸入干扰素α2b(AERX,Aradigm)、聚乙二醇化干扰素α2b(ALBUFERON,Human Genome Sciences/Novartis;PEGINTRON,Schering)、重组干扰素α2b(INTRON A,Schering)、聚乙二醇化干扰素α2b(PEG-INTRON,Schering;VIRAFERONPEG,Schering)、干扰素β-1a(REBIF,Serono,Inc.和Pfizer)、共有序列干扰素α(INFERGEN,Valeant Pharmaceutical)。2型干扰素示例包括干扰素γ1、干扰素γ2和聚乙二醇化干扰素γ,3型干扰素的示例包括干扰素λ1、干扰素λ2和干扰素λ3。

[0076] 术语“硫代磷酸酯”和“硫代膦酸酯”是指通式  的化合物、其质子化形式(例如, )以及其互变异构体(诸如, )。

[0077] 如本文所用,术语“磷酸酯”以本领域技术人员所理解的普通含义使用,并且包括其质子化形式(例如, )。如本文所用,术语“单磷酸酯”、“二磷酸酯”和“三磷酸酯”以本领域技术人员所理解的普通含义使用,并且包括质子化形式。

[0078] 如本文所用,术语“保护基团”和“多个保护基团”是指添加到分子中以防止分子中的现有基团经受不希望的化学反应的任何原子或原子团。保护基团部分的示例在“T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《Protective Groups in Organic Synthesis》第3版,John Wiley&Sons,1999”和“J.F.W.McOmie,《Protective Groups in Organic Chemistry》,Plenum Press,1973”中有所描述,这两本书以引用方式并入本文用于公开合适的保护基团的限制性目的。可以一定方式选择保护基团部分,使得它们在某些反应条件下是稳定的,并且在方便的阶段可使用本领域已知的方法将它们轻松移除。保护基团的非限制性列表包括苄基、被取代的苄基、烷基羰基和烷氧基羰基(例如,叔丁氧羰基(BOC)、乙酰基或异丁酰基)、芳基烷基羰基和芳基烷氧基羰基(例如,苄氧基羰基)、被取代的甲基醚(例如,甲氧基甲基醚)、被取代的乙基醚、被取代的苄基醚、四氢吡喃基醚、甲硅烷基(例如,三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、三-异-丙基硅烷基氧基甲基、[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基或叔丁基二苯基甲硅烷基)、酯(例如,苯甲酸酯)、碳酸酯(例如,甲氧基甲基碳酸酯)、磺酸酯(例如,甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)、无环缩酮(例如,二甲基缩醛)、环缩酮(例如,1,3-二噁烷、1,3-二氧杂环戊烷和本文所述的那些)、无环缩醛、环缩醛(例如,本文所述的那些)、无环半缩醛、环半缩醛、环二硫缩酮(例如,1,3-二噻烷或1,3-二硫戊环)、原酸酯(例如,本文所述的那些)和三芳基甲基基团(例如,三苯甲基、单甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4’-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、4,4’,4″-三甲氧基三苯甲基(TMTr)和本文所述的那些)。

[0079] 术语“药学上可接受的盐”是指对所施用的生物体不会引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在一些实施方案中,盐是化合物的酸加成盐。药

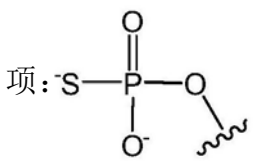
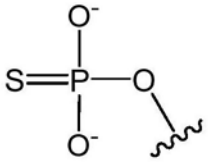
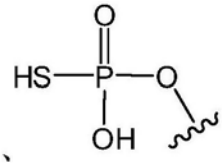
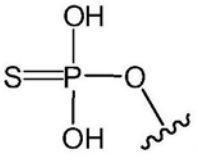
用盐可通过使化合物与无机酸(诸如,氢卤酸(如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸)反应而获得。药用盐也可通过使化合物与有机酸(诸如,脂族或芳族羧酸或磺酸,如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或萘磺酸)反应而获得。药用盐也可通过使化合物与碱反应形成盐(诸如,铵盐、碱金属盐(如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(如钙盐或镁盐)、有机碱的盐(如二环己胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟甲基)甲胺、C_1至C_7烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺),以及具有氨基酸(如精氨酸和赖氨酸)的盐)而获得。

[0080] 除非另有明确说明,否则本申请中所用的术语和短语以及其变型,特别是所附权利要求中所用的术语和短语以及其变型应被解释为与限制性相反的开放式。作为前述的示例,术语"包括(including)"应当被理解为"包括但没有限制"、"包括但不限于"等;本文所用的术语"包含"与"包括"、"含有"或"其特征在于"同义并且是包括性的或开放式的,并且不排除另外的未列举要素或方法步骤;术语"具有"应当被解释为"至少具有";术语"包括(includes)"应当被解释为"包括但不限于";术语"示例"被用来提供讨论中的项的示例性实例,而不是其穷举性或限制性列表;并且使用如"优选地"、"优选的"、"所需的"或"期望的"的术语以及类似含义的词语不应被理解为暗示某些特征对于结构或功能是关键的、必要的或甚至重要的,而是仅旨在强调可能或可能不在具体实施方案中使用的替代或另外的特征。此外,术语"包含"应被解释为与短语"至少具有"或"至少包括"同义。当在过程的上下文中使用时,术语"包含"是指该过程至少包括所列举的步骤,但可包括另外的步骤。当在化合物、组合物或装置的上下文中使用时,术语"包含"是指该化合物、组合物或装置至少包括所列举的特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。同样,与连接词"和"联系在一起的一组项不应被解读为要求这些项中的每一个均存在于该分组中,而是应被解读为"和/或",除非另有明确说明。类似地,与连接词"或"联系在一起的一组项不应被解读为在该组中要求相互排他性,而是应被解读为"和/或",除非另有明确说明。

[0081] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语,本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数,只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见,各种单数/复数置换可在本文中明确表述。不定冠词"一"或"一个"不排除多个。单个处理器或其他单元可满足权利要求中所列举的若干项的功能。在相互不同的从属权利要求中列举某些措施这一不争事实并不表示不能有利地使用这些措施的组合。权利要求中的任何参考标记不应被解释为限制范围。

[0082] 应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果没有明确指出绝对立体化学结构,则每个中心可独立地具有R-构型或S-构型,或它们的混合物。因此,本文提供的化合物可以是对映体纯的、对映体富集的、外消旋混合物、非对映体纯的、非对映体富集的或立体异构体混合物。另外,应当理解,在本文所述的具有一个或多个双键(其产生可被定义为E或Z的几何异构体)的任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z,或它们的混合物。

[0083] 同样,应当理解,在所述的任何化合物中,还包括所有互变异构形式。例如,包括磷酸酯和硫代磷酸酯基团的所有互变异构体。硫代磷酸酯的互变异构体的示例包括以下各

项：  、  、  和  。此外，包括本领域已知的杂环碱基的所有互变异构体，包括天然和非天然嘌呤碱基和嘧啶碱基的互变异构体。

[0084] 应当理解，如果本文公开的化合物具有未填充的化合价时，则该化合价要用氢或其同位素(例如，氢-1(氕)和氢-2(氘))来填充。

[0085] 应当理解，本文所述的化合物可用同位素标记。此外，用同位素诸如氘进行取代可提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势，例如延长体内半衰期或降低剂量要求。在化合物结构中表示的每种化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如，在化合物结构中，可明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物中可存在氢原子的任何位置，氢原子可以是氢的任何同位素，包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此，本文提及化合物包括所有潜在的同位素形式，除非上下文另有明确规定。

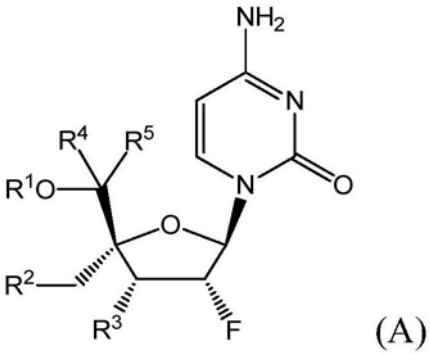
[0086] 应当理解，本文所述的方法和组合包括结晶形式(也称为多晶型，其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、无定形相、盐、溶剂合物和水合物。在一些实施方案中，本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(诸如，水、乙醇等)以溶剂化形式存在。在其他实施方案中，本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂合物含有化学计量或非化学计量的溶剂，并且可用药学上可接受的溶剂(诸如，水、乙醇等)在结晶的过程中形成。当溶剂为水时，形成水合物，或者当溶剂为醇时，形成醇化物。此外，本文提供的化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般来讲，出于本文提供的化合物和方法的目的，溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0087] 在提供值范围的情况下，应当理解，上限和下限以及该范围的上限和下限之间的每个中间值均包括在实施方案中。

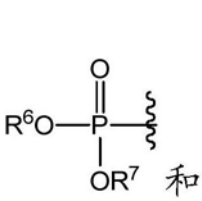
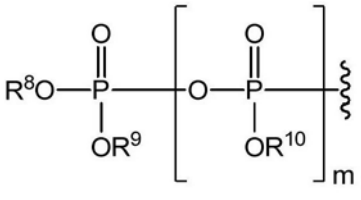
[0088] 化合物

[0089] 化合物(A)

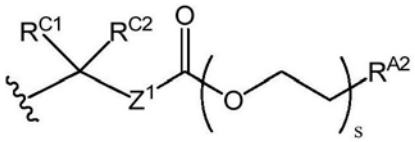
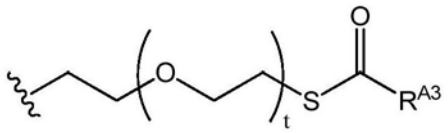
[0090] 本文所述的一些实施方案整体涉及化合物(A)或其药学上可接受的盐的用途，其中：

[0091] 
(A)

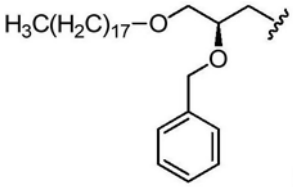
[0092] 其中：R^1可选自H(氢)、任选地被取代的酰基、任选地被取代的O-连接的氨基酸、

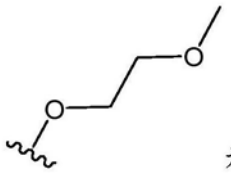
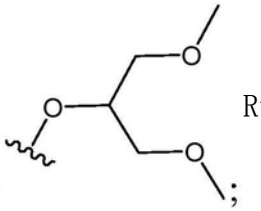
R^2可为氯(Cl)或叠氮基(N_3)；R^3可选自OH、-OC(=O)R^{A1}和任选地被取代的O-连接的氨基酸；R^4和R^5可独立地为H(氢)或D(氘)；R^6和R^7可独立地为不存在、H(氢)、

和



R^8、R^9和每个R^{10}可独立地为不存在或H(氢)；R^{A1}可为任选地被取代的C_{1-24}烷基；R^{A2}可独地选自H(氢)、任选地被取代的C_{1-24}烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-O-C_{1-24}烷基、任选地被取代的-O-芳基、任选地被取代的-O-杂芳基、任选地被取代的-O-单环杂环基、

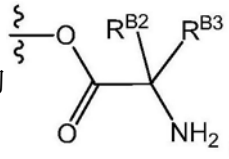



和

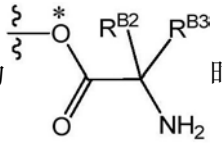
R^{A3}可选自H(氢)、任选地被取代的C_{1-24}烷基和任选地被取代的芳基；R^{C1}和R^{C2}可独立地选自H(氢)、任选地被取代的C_{1-24}烷基和任选地被取代的芳基；m可为1或2；s可为0、1、2或3；t可为0或1；Z^1可为O(氧)或S(硫)。

[0093] 在一些实施方案中，R^1可为H(氢)。当R^1为H时，化合物(A)可为核苷。在其他实施方案中，R^1可为任选地被取代的酰基。在其他实施方案中，R^1可为-C(=O)R^{B1}，其中R^{B1}可选自任选地被取代的C_{1-12}烷基、任选地被取代的C_{2-12}烯基、任选地被取代的C_{2-12}炔基、任选地被取代的C_{3-8}环烷基、任选地被取代的C_{5-8}环烯基、任选地被取代的C_{6-10}芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)和任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中，R^{B1}可为被取代的C_{1-12}烷基。在其他实施方案中，R^{B1}可为未被取代的C_{1-12}烷基。在一些实施方案中，R^{B1}可为未被取代的C_{1-6}烷基。

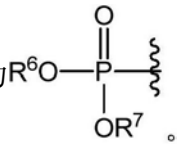
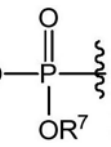
[0094] 在其他实施方案中，R^1可为任选地被取代的O-连接的氨基酸。合适的O-连接的氨基酸的示例包括丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。合适的氨基酸的另外示例包括但不限于鸟氨酸、高赖氨酸、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、β-丙氨酸、α-乙基-甘氨酸、α-丙基-甘氨酸和正亮氨酸。在一些实施方案中，O-连接的氨基酸可具有结构

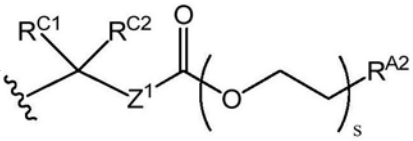
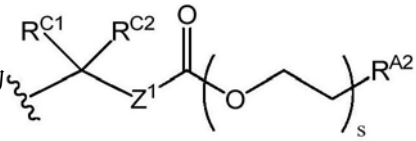
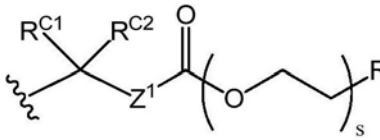


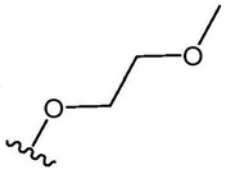
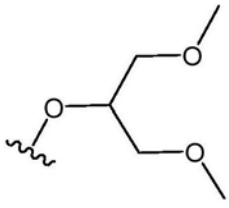
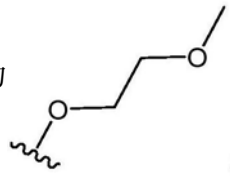
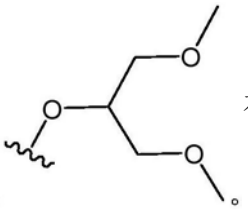
其中R^{B2}可选自氢、

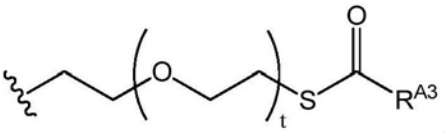
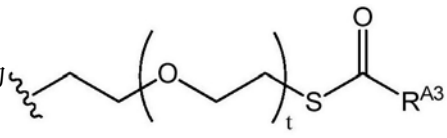
任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}卤代烷基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_6芳基、任选地被取代的C_{10}芳基和任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基);R^{B3}可为氢或任选地被取代的C_{1-4}-烷基;或者R^{B2}和R^{B3}可结合在一起形成任选地被取代的C_{3-6}环烷基。本领域技术人员应当理解,当R^1为任选地被取代的O-连接的氨基酸时,化合物(A)的R^1O-的氧是任选地被取代的O-连接的氨基酸的一部分。例如,当R^1为  时,用"*"表示的氧是化合物(A)的R^1O-的氧。

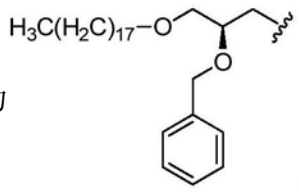
[0095] 当R^{B2}被取代时,R^{B2}可被一个或多个选自以下基团的取代基取代:N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选地被取代的芳基、羟基、任选地被取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中,R^{B2}可为未被取代的C_{1-6}-烷基,诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,R^{B2}可为氢。在其他实施方案中,R^{B2}可为甲基。在一些实施方案中,R^{B3}可为氢。在其他实施方案中,R^{B3}可为任选地被取代的C_{1-4}-烷基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施例中,R^{B3}可为甲基。取决于为R^{B2}和R^{B3}选择的基团,R^{B2}和R^{B3}所连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中,R^{B2}和R^{B3}所连接的碳可为(R)-手性中心。在其他实施方案中,R^{B2}和R^{B3}所连接的碳可为(S)-手性中心。

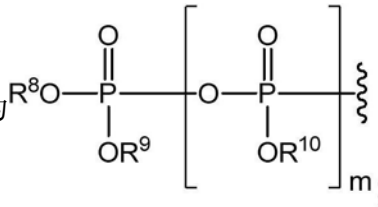
[0096] 在其他实施方案中,R^1可为  当R^1为  时,在一些实施方案中,R^6和R^7中的至少一个可为不存在或H。在其他实施方案中,R^6和R^7两者可独立地为不存在或H。本领域技术人员应当理解,当R^6和R^7两者可独立地为不存在或H时,化合物(A)可为单磷酸酯。本领域技术人员还应当理解,当R^6和/或R^7不存在时,则与R^6和/或R^7相关的氧将具有负电荷。例如,当R^6不存在时,与R^6相关的氧将具有相关的负电荷。

[0097] 在一些实施方案中,R^6和R^7中的至少一个可为  在一些实施方案中,R^6和R^7两者可为  当R^6和R^7中的一个或两个为  时,R^{C1}和R^{C2}可独立地选自氢、任选地被取代的C_{1-24}烷基和任选地被取代的芳基;R^{A2}可独立地选自氢、任选地被取代的C_{1-24}烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-O-C_{1-24}烷基、任选地被取代的-O-芳基、任选地被取代的-O-杂芳基、任选

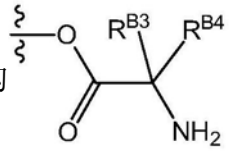
地被取代的-O-单环杂环基、  和  ；Z^1可独立地选自O(氧)或S(硫)。在一些实施方案中，R^{C1}和R^{C2}可为氢。在其他实施方案中，R^{C1}和R^{C2}中的至少一个可为任选地被取代的C_{1-24}烷基或任选地被取代的芳基。在一些实施方案中，R^{A2}可为任选地被取代的C_{1-24}烷基。在其他实施方案中，R^{A2}可为任选地被取代的芳基。在其他实施方案中，R^{A2}可为任选地被取代的-O-C_{1-24}烷基或任选地被取代的-O-芳基。在其他实施方案中，R^{A2}可为任选地被取代的-O-杂芳基或任选地被取代的-O-单环杂环基。在一些实施方案中，Z^1可为O(氧)。在其他实施方案中，Z^1可为S(硫)。在一些实施方案中，s可为0。在其他实施方案中，s可为1。在其他实施方案中，s可为2。在其他实施方案中，s可为3。在一些实施方案中，s可为0，R^{A2}可为  或  。在一些实施方案中，R^6和R^7中的一个或两个可为异丙氧基羰氧基甲基(POC)。在一些实施方案中，R^6和R^7中的一个或两个可为新戊酰氧基甲基(POM)。在一些实施方案中，R^6和R^7可全为任选地被取代的异丙氧基羰氧基甲基基团，并且形成任选地被取代的双(异丙氧基羰氧基甲基)(双(POC))前药。在一些实施方案中，R^6和R^7可全为任选地被取代的新戊酰氧基甲基基团，并且形成任选地被取代的双(新戊酰氧基甲基)(双(POM))前药。

[0098] 在一些实施方案中，R^6和R^7可全为  。在一些实施方案中，R^6和R^7中的至少一个可为  。在一些实施方案中，R^{A3}可为氢。在其他实施方案中，R^{A3}可为任选地被取代的C_{1-24}烷基。在其他实施方案中，R^{A3}可为任选地被取代的芳基。在一些实施方案中，R^{A3}可为C_{1-6}烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中，t可为0。在其他实施方案中，t可为1。在一些实施方案中，R^6和R^7中的一个或两个可为任选地被取代的S-酰硫乙基(SATE)，并且形成任选地被取代的SATE酯前药。

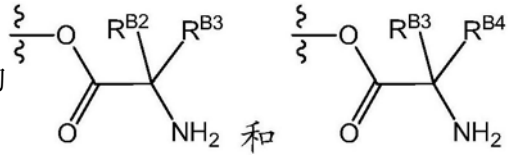
[0099] 在一些实施方案中，R^6和R^7中的一个可为  ，并且R^6和R^7中的另一个可为不存在或H。

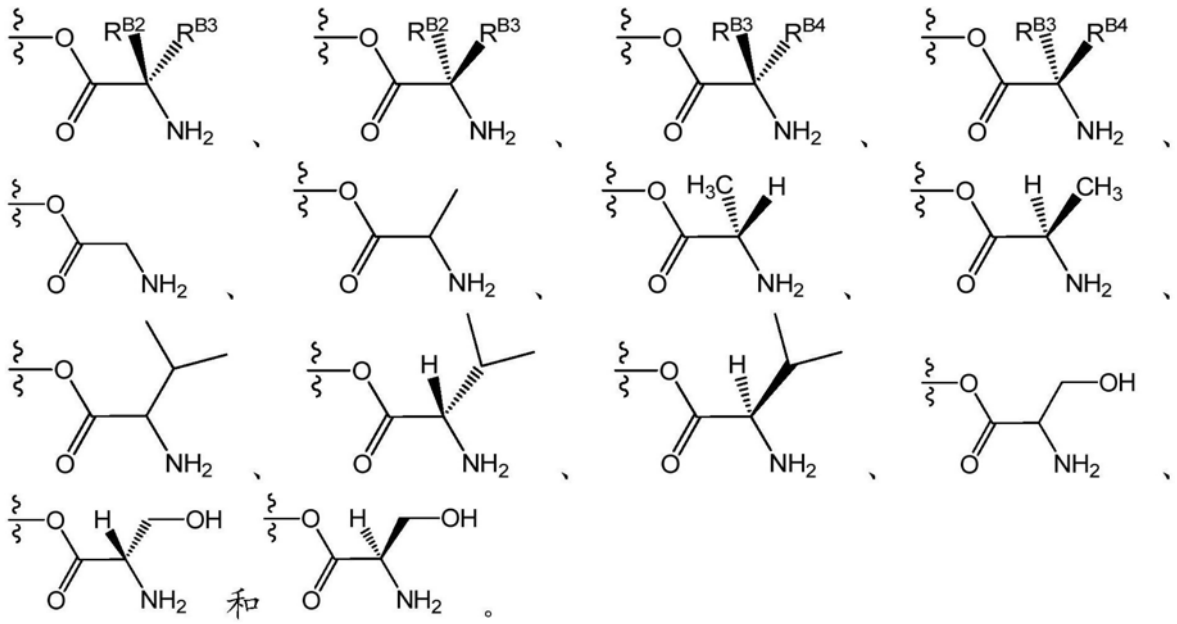
[0100] 在一些实施方案中，R^1可为  R^8、R^9和每个R^{10}可独立地为不存在或氢；m可为1或2。在一些实施方案中，m可为1，R^8、R^9和R^{10}可独立地为不存在或氢。在其他实施方案中，m可为2，R^8、R^9和每个R^{10}可独立地为不存在或氢。本领域技术人员应当理解，当m为1时，R^1可为二磷酸酯。同样，本领域技术人员应当理解，当m为2时，R^1可为三磷酸酯。当R^8、R^9和/或R^{10}不存在时，本领域技术人员应当理解，与R^8、R^9和/或R^{10}相关的氧将具有相关的负电荷。例如，当R^8不存在时，与R^8相关的氧将具有负电荷，该负电荷可表示为O^-。

[0101] 在一些实施方案中，R^2可为氯，使得2'-位被氯甲基基团取代。在其他实施方案中，R^2可为叠氮基，使得2'-位被叠氮基甲基基团取代。

[0102] 连接到环的3'-位的基团可变化。在一些实施方案中，R^3可为OH。在其他实施方案中，R^3可为-OC(=O)R^{A1}。在一些实施方案中，R^{A1}可为任选地被取代的C_{1-6}烷基。在其他实施方案中，R^3可为任选地被取代的O-连接的氨基酸，诸如O-连接的α-氨基酸。当R^3为任选地被取代的O-连接的氨基酸时，R^3可具有结构  其中R^{B3}可选自氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{1-6}卤代烷基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_6芳基、任选地被取代的C_{10}芳基和任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)；R^{B4}可为氢或任选地被取代的C_{1-4}-烷基；或者R^{B3}和R^{B4}可结合在一起形成任选地被取代的C_{3-6}环烷基。

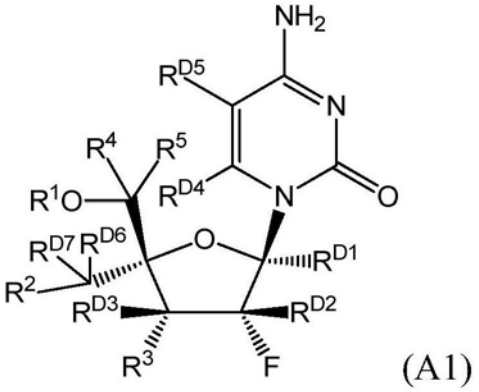
[0103] 当R^{B3}被取代时，R^{B3}可被一个或多个选自以下基团的取代基取代：N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选地被取代的芳基、羟基、任选地被取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中，R^{B3}可为未被取代的C_{1-6}-烷基，诸如本文所述的那些。在一些实施方案中，R^{B3}可为氢。在其他实施方案中，R^{B3}可为甲基。在一些实施方案中，R^{B4}可为氢。在其他实施方案中，R^{B4}可为任选地被取代的C_{1-4}-烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施例中，R^{B4}可为甲基。取决于为R^{B3}和R^{B4}选择的基团，R^{B3}和R^{B4}所连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中，R^{B3}和R^{B4}所连接的碳可为(R)-手性中心。在其他实施方案中，R^{B3}和R^{B4}所连接的碳可为(S)-手性中心。

[0104] 合适的  的示例包括以下各项：



[0105] 在一些实施方案中，R^4和R^5可全为氢(H)。在其他实施方案中，R^4和R^5可全为氘(D)。在其他实施方案中，R^4和R^5中的一个可为氢，并且R^4和R^5中的另一个可为氘。

[0106] 如本文所述，在化合物(A)中具有氢的任何位置，氢可为氢的同位素，诸如氢-2(氘)。在一些实施方案中，化合物(A)可为化合物(A1)。表A提供了化合物(A1)的一些实施方案。

[0107] 
(A1)

[0108] 表A

[0109]

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	D	D	D	D	D	DD
Cl	DD	D	D	D	D	D	HD
Cl	DD	D	D	D	H	D	DD
Cl	DD	D	D	D	D	H	DD
Cl	DD	D	D	D	D	D	HH
Cl	DD	D	D	D	H	D	HD
Cl	DD	D	D	D	D	H	HD
Cl	DD	D	D	D	H	H	DD
Cl	DD	D	D	D	H	D	HH
Cl	DD	D	D	D	D	H	HH
Cl	DD	D	D	D	H	H	HD
Cl	DD	D	D	D	H	H	HH
Cl	HD	D	D	D	D	D	DD
Cl	HD	D	D	D	D	D	HD
Cl	HD	D	D	D	H	D	DD
Cl	HD	D	D	D	D	H	DD
Cl	HD	D	D	D	D	D	HH
Cl	HD	D	D	D	H	D	HD
Cl	HD	D	D	D	D	H	HD
Cl	HD	D	D	D	H	H	DD
Cl	HD	D	D	D	H	D	HH
Cl	HD	D	D	D	D	H	HH
Cl	HD	D	D	D	H	H	HD
Cl	HD	D	D	D	H	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	HH	D	D	D	D	D	DD
Cl	HH	D	D	D	D	D	HD
Cl	HH	D	D	D	H	D	DD
Cl	HH	D	D	D	D	H	DD
Cl	HH	D	D	D	D	D	HH
Cl	HH	D	D	D	H	D	HD
Cl	HH	D	D	D	D	H	HD
Cl	HH	D	D	D	H	H	DD
Cl	HH	D	D	D	H	D	HH
Cl	HH	D	D	D	D	H	HH
Cl	HH	D	D	D	H	H	HD
Cl	HH	D	D	D	H	H	HH
Cl	DD	H	D	D	D	D	DD
Cl	DD	H	D	D	D	D	HD
Cl	DD	H	D	D	H	D	DD
Cl	DD	H	D	D	D	H	DD
Cl	DD	H	D	D	D	D	HH
Cl	DD	H	D	D	H	D	HD
Cl	DD	H	D	D	D	H	HD
Cl	DD	H	D	D	H	H	DD
Cl	DD	H	D	D	H	D	HH
Cl	DD	H	D	D	D	H	HH
Cl	DD	H	D	D	H	H	HD
Cl	DD	H	D	D	H	H	HH

[0110]

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	HD	H	D	D	D	D	DD
Cl	HD	H	D	D	D	D	HD
Cl	HD	H	D	D	H	D	DD
Cl	HD	H	D	D	D	H	DD
Cl	HD	H	D	D	D	D	HH
Cl	HD	H	D	D	H	D	HD
Cl	HD	H	D	D	D	H	HD
Cl	HD	H	D	D	H	H	DD
Cl	HD	H	D	D	H	D	HH
Cl	HD	H	D	D	D	H	HH
Cl	HD	H	D	D	H	H	HD
Cl	HD	H	D	D	H	H	HH
Cl	HH	H	D	D	D	D	DD
Cl	HH	H	D	D	D	D	HD
Cl	HH	H	D	D	H	D	DD
Cl	HH	H	D	D	D	H	DD
Cl	HH	H	D	D	D	D	HH
Cl	HH	H	D	D	H	D	HD
Cl	HH	H	D	D	D	H	HD
Cl	HH	H	D	D	H	H	DD
Cl	HH	H	D	D	H	D	HH
Cl	HH	H	D	D	D	H	HH
Cl	HH	H	D	D	H	H	HD
Cl	HH	H	D	D	H	H	HH
Cl	DD	D	H	D	D	D	DD
Cl	DD	D	H	D	D	D	HD
Cl	DD	D	H	D	H	D	DD
Cl	DD	D	H	D	D	H	DD
Cl	DD	D	H	D	D	D	HH
Cl	DD	D	H	D	H	D	HD
Cl	DD	D	H	D	D	H	HD
Cl	DD	D	H	D	H	H	DD
Cl	DD	D	H	D	H	D	HH
Cl	DD	D	H	D	D	H	HH
Cl	DD	D	H	D	H	H	HD
Cl	DD	D	H	D	H	H	HH
Cl	HD	D	H	D	D	D	DD
Cl	HD	D	H	D	D	D	HD
Cl	HD	D	H	D	H	D	DD
Cl	HD	D	H	D	D	H	DD
Cl	HD	D	H	D	D	D	HH
Cl	HD	D	H	D	H	D	HD
Cl	HD	D	H	D	D	H	HD
Cl	HD	D	H	D	H	H	DD
Cl	HD	D	H	D	H	D	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	HD	D	H	D	D	H	HH
Cl	HD	D	H	D	H	H	HD
Cl	HD	D	H	D	H	H	HH
Cl	HH	D	H	D	D	D	DD
Cl	HH	D	H	D	D	D	HD
Cl	HH	D	H	D	H	D	DD
Cl	HH	D	H	D	D	H	DD
Cl	HH	D	H	D	D	D	HH
Cl	HH	D	H	D	H	D	HD
Cl	HH	D	H	D	D	H	HD
Cl	HH	D	H	D	H	H	DD
Cl	HH	D	H	D	H	D	HH
Cl	HH	D	H	D	D	H	HH
Cl	HH	D	H	D	H	H	HD
Cl	HH	D	H	D	H	H	HH
Cl	DD	D	D	H	D	D	DD
Cl	DD	D	D	H	D	D	HD
Cl	DD	D	D	H	H	D	DD
Cl	DD	D	D	H	D	H	DD
Cl	DD	D	D	H	D	D	HH
Cl	DD	D	D	H	H	D	HD
Cl	DD	D	D	H	D	H	HD
Cl	DD	D	D	H	H	H	DD
Cl	DD	D	D	H	H	D	HH
Cl	DD	D	D	H	D	H	HH
Cl	DD	D	D	H	H	H	HD
Cl	DD	D	D	H	H	H	HH
Cl	HD	D	D	H	D	D	DD
Cl	HD	D	D	H	D	D	HD
Cl	HD	D	D	H	H	D	DD
Cl	HD	D	D	H	D	H	DD
Cl	HD	D	D	H	D	D	HH
Cl	HD	D	D	H	H	D	HD
Cl	HD	D	D	H	D	H	HD
Cl	HD	D	D	H	H	H	DD
Cl	HD	D	D	H	H	D	HH
Cl	HD	D	D	H	D	H	HH
Cl	HD	D	D	H	H	H	HD
Cl	HD	D	D	H	H	H	HH
Cl	HH	D	D	H	D	D	DD
Cl	HH	D	D	H	D	D	HD
Cl	HH	D	D	H	H	D	DD
Cl	HH	D	D	H	D	H	DD
Cl	HH	D	D	H	D	D	HH
Cl	HH	D	D	H	H	D	HD

[0111]

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	HH	D	D	H	D	H	HD
Cl	HH	D	D	H	H	H	DD
Cl	HH	D	D	H	H	D	HH
Cl	HH	D	D	H	D	H	HH
Cl	HH	D	D	H	H	H	HD
Cl	HH	D	D	H	H	H	HH
Cl	DD	H	H	D	D	D	DD
Cl	DD	H	H	D	D	D	HD
Cl	DD	H	H	D	H	D	DD
Cl	DD	H	H	D	D	H	DD
Cl	DD	H	H	D	D	D	HH
Cl	DD	H	H	D	H	D	HD
Cl	DD	H	H	D	D	H	HD
Cl	DD	H	H	D	H	H	DD
Cl	DD	H	H	D	H	D	HH
Cl	DD	H	H	D	D	H	HH
Cl	DD	H	H	D	H	H	HD
Cl	DD	H	H	D	H	H	HH
Cl	HD	H	H	D	D	D	DD
Cl	HD	H	H	D	D	D	HD
Cl	HD	H	H	D	H	D	DD
Cl	HD	H	H	D	D	H	DD
Cl	HD	H	H	D	D	D	HH
Cl	HD	H	H	D	H	D	HD
Cl	HD	H	H	D	D	H	HD
Cl	HD	H	H	D	H	H	DD
Cl	HD	H	H	D	H	D	HH
Cl	HD	H	H	D	D	H	HH
Cl	HD	H	H	D	H	H	HD
Cl	HD	H	H	D	H	H	HH
Cl	HH	H	H	D	D	D	DD
Cl	HH	H	H	D	D	D	HD
Cl	HH	H	H	D	H	D	DD
Cl	HH	H	H	D	D	H	DD
Cl	HH	H	H	D	D	D	HH
Cl	HH	H	H	D	H	D	HD
Cl	HH	H	H	D	D	H	HD
Cl	HH	H	H	D	H	H	DD
Cl	HH	H	H	D	H	D	HH
Cl	HH	H	H	D	D	H	HH
Cl	HH	H	H	D	H	H	HD
Cl	HH	H	H	D	H	H	HH
Cl	DD	D	H	H	D	D	DD
Cl	DD	D	H	H	H	D	DD
Cl	DD	D	H	H	D	H	DD

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	D	H	H	D	H	DD
Cl	DD	D	H	H	D	D	HH
Cl	DD	D	H	H	H	D	HD
Cl	DD	D	H	H	D	H	HD
Cl	DD	D	H	H	H	H	DD
Cl	DD	D	H	H	H	D	HH
Cl	DD	D	H	H	D	H	HH
Cl	DD	D	H	H	H	H	HD
Cl	DD	D	H	H	H	H	HH
Cl	HD	D	H	H	D	D	DD
Cl	HD	D	H	H	D	D	HD
Cl	HD	D	H	H	H	D	DD
Cl	HD	D	H	H	D	H	DD
Cl	HD	D	H	H	D	D	HH
Cl	HD	D	H	H	H	D	HD
Cl	HD	D	H	H	D	H	HD
Cl	HD	D	H	H	H	H	DD
Cl	HD	D	H	H	H	D	HH
Cl	HD	D	H	H	D	H	HH
Cl	HD	D	H	H	H	H	HD
Cl	HD	D	H	H	H	H	HH
Cl	HH	D	H	H	D	D	DD
Cl	HH	D	H	H	D	D	HD
Cl	HH	D	H	H	H	D	DD
Cl	HH	D	H	H	D	H	DD
Cl	HH	D	H	H	D	D	HH
Cl	HH	D	H	H	H	D	HD
Cl	HH	D	H	H	D	H	HD
Cl	HH	D	H	H	H	H	DD
Cl	HH	D	H	H	H	D	HH
Cl	HH	D	H	H	D	H	HH
Cl	HH	D	H	H	H	H	HD
Cl	HH	D	H	H	H	H	HH
Cl	DD	H	D	H	D	D	DD
Cl	DD	H	D	H	D	D	HD
Cl	DD	H	D	H	H	D	DD
Cl	DD	H	D	H	D	H	DD
Cl	DD	H	D	H	D	D	HH
Cl	DD	H	D	H	H	D	HD
Cl	DD	H	D	H	D	H	HD
Cl	DD	H	D	H	H	H	DD
Cl	DD	H	D	H	H	D	HH
Cl	DD	H	D	H	D	H	HH
Cl	DD	H	D	H	H	H	HD
Cl	DD	H	D	H	H	H	HH

[0112]

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	HD	H	D	H	D	D	DD
Cl	HD	H	D	H	D	D	HD
Cl	HD	H	D	H	H	D	DD
Cl	HD	H	D	H	D	H	DD
Cl	HD	H	D	H	D	D	HH
Cl	HD	H	D	H	H	D	HD
Cl	HD	H	D	H	D	H	HD
Cl	HD	H	D	H	H	H	DD
Cl	HD	H	D	H	H	D	HH
Cl	HD	H	D	H	D	H	HH
Cl	HD	H	D	H	H	H	HD
Cl	HD	H	D	H	H	H	HH
Cl	HH	H	D	H	D	D	DD
Cl	HH	H	D	H	D	D	HD
Cl	HH	H	D	H	H	D	DD
Cl	HH	H	D	H	D	H	DD
Cl	HH	H	D	H	D	D	HH
Cl	HH	H	D	H	H	D	HD
Cl	HH	H	D	H	D	H	HD
Cl	HH	H	D	H	H	H	DD
Cl	HH	H	D	H	H	D	HH
Cl	HH	H	D	H	D	H	HH
Cl	HH	H	D	H	H	H	HD
Cl	HH	H	D	H	H	H	HH
Cl	DD	H	H	H	D	D	DD
Cl	DD	H	H	H	D	D	HD
Cl	DD	H	H	H	H	D	DD
Cl	DD	H	H	H	D	H	DD
Cl	DD	H	H	H	D	D	HH
Cl	DD	H	H	H	H	D	HD
Cl	DD	H	H	H	D	H	HD
Cl	DD	H	H	H	H	H	DD
Cl	DD	H	H	H	H	D	HH
Cl	DD	H	H	H	D	H	HH
Cl	DD	H	H	H	H	H	HD
Cl	DD	H	H	H	H	H	HH
Cl	HD	H	H	H	D	D	DD
Cl	HD	H	H	H	D	D	HD
Cl	HD	H	H	H	H	D	DD
Cl	HD	H	H	H	D	H	DD
Cl	HD	H	H	H	D	D	HH
Cl	HD	H	H	H	H	D	HD
Cl	HD	H	H	H	D	H	HD
Cl	HD	H	H	H	H	H	DD
Cl	HD	H	H	H	H	D	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	HD	H	H	H	D	H	HH
Cl	HD	H	H	H	H	H	HD
Cl	HD	H	H	H	H	H	HH
Cl	HH	H	H	H	D	D	DD
Cl	HH	H	H	H	D	D	HD
Cl	HH	H	H	H	H	D	DD
Cl	HH	H	H	H	D	H	DD
Cl	HH	H	H	H	D	D	HH
Cl	HH	H	H	H	H	D	HD
Cl	HH	H	H	H	D	H	HD
Cl	HH	H	H	H	H	H	DD
Cl	HH	H	H	H	H	D	HH
Cl	HH	H	H	H	D	H	HH
Cl	HH	H	H	H	H	H	HD
Cl	HH	H	H	H	H	H	HH
N_3	DD	D	D	D	D	D	DD
N_3	DD	D	D	D	D	D	HD
N_3	DD	D	D	D	H	D	DD
N_3	DD	D	D	D	D	H	DD
N_3	DD	D	D	D	D	D	HH
N_3	DD	D	D	D	H	D	HD
N_3	DD	D	D	D	D	H	HD
N_3	DD	D	D	D	H	H	DD
N_3	DD	D	D	D	H	D	HH
N_3	DD	D	D	D	D	H	HH
N_3	DD	D	D	D	H	H	HD
N_3	DD	D	D	D	H	H	HH
N_3	HD	D	D	D	D	D	DD
N_3	HD	D	D	D	D	D	HD
N_3	HD	D	D	D	H	D	DD
N_3	HD	D	D	D	D	H	DD
N_3	HD	D	D	D	D	D	HH
N_3	HD	D	D	D	H	D	HD
N_3	HD	D	D	D	D	H	HD
N_3	HD	D	D	D	H	H	DD
N_3	HD	D	D	D	H	D	HH
N_3	HD	D	D	D	D	H	HH
N_3	HD	D	D	D	H	H	HD
N_3	HD	D	D	D	H	H	HH
N_3	HH	D	D	D	D	D	DD
N_3	HH	D	D	D	D	D	HD
N_3	HH	D	D	D	H	D	DD
N_3	HH	D	D	D	D	H	DD
N_3	HH	D	D	D	D	D	HH
N_3	HH	D	D	D	H	D	HD

[0113]

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	HH	D	D	D	D	H	HD
N_3	HH	D	D	D	H	H	DD
N_3	HH	D	D	D	H	D	HH
N_3	HH	D	D	D	D	H	HH
N_3	HH	D	D	D	H	H	HD
N_3	HH	D	D	D	H	H	HH
N_3	DD	H	D	D	D	D	DD
N_3	DD	H	D	D	D	D	HD
N_3	DD	H	D	D	H	D	DD
N_3	DD	H	D	D	D	H	DD
N_3	DD	H	D	D	D	D	HH
N_3	DD	H	D	D	H	D	HD
N_3	DD	H	D	D	D	H	HD
N_3	DD	H	D	D	H	H	DD
N_3	DD	H	D	D	H	D	HH
N_3	DD	H	D	D	D	H	HH
N_3	DD	H	D	D	H	H	HD
N_3	DD	H	D	D	H	H	HH
N_3	HD	H	D	D	D	D	DD
N_3	HD	H	D	D	D	D	HD
N_3	HD	H	D	D	H	D	DD
N_3	HD	H	D	D	D	H	DD
N_3	HD	H	D	D	D	D	HH
N_3	HD	H	D	D	H	D	HD
N_3	HD	H	D	D	D	H	HD
N_3	HD	H	D	D	H	H	DD
N_3	HD	H	D	D	H	D	HH
N_3	HD	H	D	D	D	H	HH
N_3	HD	H	D	D	H	H	HD
N_3	HD	H	D	D	H	H	HH
N_3	HH	H	D	D	D	D	DD
N_3	HH	H	D	D	D	D	HD
N_3	HH	H	D	D	H	D	DD
N_3	HH	H	D	D	D	H	DD
N_3	HH	H	D	D	D	D	HH
N_3	HH	H	D	D	H	D	HD
N_3	HH	H	D	D	D	H	HD
N_3	HH	H	D	D	H	H	DD
N_3	HH	H	D	D	D	H	HH
N_3	HH	H	D	D	H	H	HD
N_3	HH	H	D	D	H	H	HH
N_3	DD	D	H	D	D	D	DD
N_3	DD	D	H	D	D	D	HD
N_3	DD	D	H	D	H	D	DD

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	DD	D	H	D	D	H	DD
N_3	DD	D	H	D	D	D	HH
N_3	DD	D	H	D	H	D	HD
N_3	DD	D	H	D	D	H	HD
N_3	DD	D	H	D	H	H	DD
N_3	DD	D	H	D	H	D	HH
N_3	DD	D	H	D	D	H	HH
N_3	DD	D	H	D	H	H	HD
N_3	DD	D	H	D	H	H	HH
N_3	HD	D	H	D	D	D	DD
N_3	HD	D	H	D	D	D	HD
N_3	HD	D	H	D	H	D	DD
N_3	HD	D	H	D	D	H	DD
N_3	HD	D	H	D	D	D	HH
N_3	HD	D	H	D	H	D	HD
N_3	HD	D	H	D	D	H	HD
N_3	HD	D	H	D	H	H	DD
N_3	HD	D	H	D	H	D	HH
N_3	HD	D	H	D	D	H	HH
N_3	HD	D	H	D	H	H	HD
N_3	HD	D	H	D	H	H	HH
N_3	HH	D	H	D	D	D	DD
N_3	HH	D	H	D	D	D	HD
N_3	HH	D	H	D	H	D	DD
N_3	HH	D	H	D	D	H	DD
N_3	HH	D	H	D	D	D	HH
N_3	HH	D	H	D	H	D	HD
N_3	HH	D	H	D	D	H	HD
N_3	HH	D	H	D	H	H	DD
N_3	HH	D	H	D	H	D	HH
N_3	HH	D	H	D	D	H	HH
N_3	HH	D	H	D	H	H	HD
N_3	HH	D	H	D	H	H	HH
N_3	DD	D	D	H	D	D	DD
N_3	DD	D	D	H	D	D	HD
N_3	DD	D	D	H	H	D	DD
N_3	DD	D	D	H	D	H	DD
N_3	DD	D	D	H	D	D	HH
N_3	DD	D	D	H	H	D	HD
N_3	DD	D	D	H	D	H	HD
N_3	DD	D	D	H	H	H	DD
N_3	DD	D	D	H	H	D	HH
N_3	DD	D	D	H	D	H	HH
N_3	DD	D	D	H	H	H	HD
N_3	DD	D	D	H	H	H	HH

[0114]

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	HD	D	D	H	D	D	DD
N_3	HD	D	D	H	D	D	HD
N_3	HD	D	D	H	H	D	DD
N_3	HD	D	D	H	D	H	DD
N_3	HD	D	D	H	D	D	HH
N_3	HD	D	D	H	H	D	HD
N_3	HD	D	D	H	D	H	HD
N_3	HD	D	D	H	H	H	DD
N_3	HD	D	D	H	H	D	HH
N_3	HD	D	D	H	D	H	HH
N_3	HD	D	D	H	H	H	HD
N_3	HD	D	D	H	H	H	HH
N_3	HH	D	D	H	D	D	DD
N_3	HH	D	D	H	D	D	HD
N_3	HH	D	D	H	H	D	DD
N_3	HH	D	D	H	D	H	DD
N_3	HH	D	D	H	D	D	HH
N_3	HH	D	D	H	H	D	HD
N_3	HH	D	D	H	D	H	HD
N_3	HH	D	D	H	H	H	DD
N_3	HH	D	D	H	H	D	HH
N_3	HH	D	D	H	D	H	HH
N_3	HH	D	D	H	H	H	HD
N_3	HH	D	D	H	H	H	HH
N_3	DD	H	H	D	D	D	DD
N_3	DD	H	H	D	D	D	HD
N_3	DD	H	H	D	H	D	DD
N_3	DD	H	H	D	D	H	DD
N_3	DD	H	H	D	D	D	HH
N_3	DD	H	H	D	H	D	HD
N_3	DD	H	H	D	D	H	HD
N_3	DD	H	H	D	H	H	DD
N_3	DD	H	H	D	H	D	HH
N_3	DD	H	H	D	D	H	HH
N_3	DD	H	H	D	H	H	HD
N_3	DD	H	H	D	H	H	HH
N_3	HD	H	H	D	D	D	DD
N_3	HD	H	H	D	D	D	HD
N_3	HD	H	H	D	H	D	DD
N_3	HD	H	H	D	D	H	DD
N_3	HD	H	H	D	D	D	HH
N_3	HD	H	H	D	H	D	HD
N_3	HD	H	H	D	D	H	HD
N_3	HD	H	H	D	H	H	DD
N_3	HD	H	H	D	H	D	HH

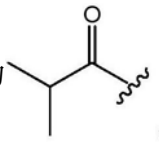
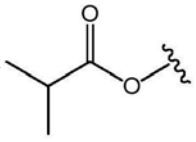
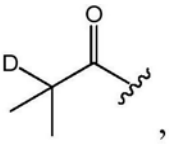
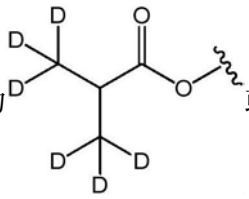
R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	HD	H	H	D	D	H	HH
N_3	HD	H	H	D	H	H	HD
N_3	HD	H	H	D	H	H	HH
N_3	HH	H	H	D	D	D	DD
N_3	HH	H	H	D	D	D	HD
N_3	HH	H	H	D	H	D	DD
N_3	HH	H	H	D	D	H	DD
N_3	HH	H	H	D	D	D	HH
N_3	HH	H	H	D	H	D	HD
N_3	HH	H	H	D	D	H	HD
N_3	HH	H	H	D	H	H	DD
N_3	HH	H	H	D	H	D	HH
N_3	HH	H	H	D	D	H	HH
N_3	HH	H	H	D	H	H	HD
N_3	HH	H	H	D	H	H	HH
N_3	DD	D	H	H	D	D	DD
N_3	DD	D	H	H	D	D	HD
N_3	DD	D	H	H	H	D	DD
N_3	DD	D	H	H	D	H	DD
N_3	DD	D	H	H	D	D	HH
N_3	DD	D	H	H	H	D	HD
N_3	DD	D	H	H	D	H	HD
N_3	DD	D	H	H	H	H	DD
N_3	DD	D	H	H	H	D	HH
N_3	DD	D	H	H	D	H	HH
N_3	DD	D	H	H	H	H	HD
N_3	DD	D	H	H	H	H	HH
N_3	HD	D	H	H	D	D	DD
N_3	HD	D	H	H	D	D	HD
N_3	HD	D	H	H	H	D	DD
N_3	HD	D	H	H	D	H	DD
N_3	HD	D	H	H	D	D	HH
N_3	HD	D	H	H	H	D	HD
N_3	HD	D	H	H	D	H	HD
N_3	HD	D	H	H	H	H	DD
N_3	HD	D	H	H	H	D	HH
N_3	HD	D	H	H	D	H	HH
N_3	HD	D	H	H	H	H	HD
N_3	HD	D	H	H	H	H	HH
N_3	HH	D	H	H	D	D	DD
N_3	HH	D	H	H	D	D	HD
N_3	HH	D	H	H	H	D	DD
N_3	HH	D	H	H	D	H	DD
N_3	HH	D	H	H	D	D	HH
N_3	HH	D	H	H	H	D	HD

[0115]

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	HH	D	H	H	D	H	HD
N_3	HH	D	H	H	H	H	DD
N_3	HH	D	H	H	H	D	HH
N_3	HH	D	H	H	D	H	HH
N_3	HH	D	H	H	H	H	HD
N_3	HH	D	H	H	H	H	HH
N_3	DD	H	D	H	D	D	DD
N_3	DD	H	D	H	D	D	HD
N_3	DD	H	D	H	H	D	DD
N_3	DD	H	D	H	D	H	DD
N_3	DD	H	D	H	D	D	HH
N_3	DD	H	D	H	H	D	HD
N_3	DD	H	D	H	D	H	HD
N_3	DD	H	D	H	H	H	DD
N_3	DD	H	D	H	H	D	HH
N_3	DD	H	D	H	D	H	HH
N_3	DD	H	D	H	H	H	HD
N_3	DD	H	D	H	H	H	HH
N_3	HD	H	D	H	D	D	DD
N_3	HD	H	D	H	D	D	HD
N_3	HD	H	D	H	H	D	DD
N_3	HD	H	D	H	D	H	DD
N_3	HD	H	D	H	D	D	HH
N_3	HD	H	D	H	H	D	HD
N_3	HD	H	D	H	D	H	HD
N_3	HD	H	D	H	H	H	DD
N_3	HD	H	D	H	H	D	HH
N_3	HD	H	D	H	D	H	HH
N_3	HD	H	D	H	H	H	HD
N_3	HD	H	D	H	H	H	HH
N_3	HH	H	D	H	D	D	DD
N_3	HH	H	D	H	D	D	HD
N_3	HH	H	D	H	H	D	DD
N_3	HH	H	D	H	D	H	DD
N_3	HH	H	D	H	D	D	HH
N_3	HH	H	D	H	H	D	HD
N_3	HH	H	D	H	D	H	HD
N_3	HH	H	D	H	H	H	DD
N_3	HH	H	D	H	H	D	HH
N_3	HH	H	D	H	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	HH	H	D	H	H	H	HD
N_3	HH	H	D	H	H	H	HH
N_3	DD	H	H	H	D	D	DD
N_3	DD	H	H	H	D	D	HD
N_3	DD	H	H	H	H	D	DD
N_3	DD	H	H	H	D	H	DD
N_3	DD	H	H	H	D	D	HH
N_3	DD	H	H	H	H	D	HD
N_3	DD	H	H	H	D	H	HD
N_3	DD	H	H	H	H	H	DD
N_3	DD	H	H	H	H	D	HH
N_3	DD	H	H	H	D	H	HH
N_3	DD	H	H	H	H	H	HD
N_3	DD	H	H	H	H	H	HH
N_3	HD	H	H	H	D	D	DD
N_3	HD	H	H	H	D	D	HD
N_3	HD	H	H	H	H	D	DD
N_3	HD	H	H	H	D	H	DD
N_3	HD	H	H	H	D	D	HH
N_3	HD	H	H	H	H	D	HD
N_3	HD	H	H	H	D	H	HD
N_3	HD	H	H	H	H	H	DD
N_3	HD	H	H	H	H	D	HH
N_3	HD	H	H	H	D	H	HH
N_3	HD	H	H	H	H	H	HD
N_3	HD	H	H	H	H	H	HH
N_3	HH	H	H	H	D	D	DD
N_3	HH	H	H	H	D	D	HD
N_3	HH	H	H	H	H	D	DD
N_3	HH	H	H	H	D	H	DD
N_3	HH	H	H	H	D	D	HH
N_3	HH	H	H	H	H	D	HD
N_3	HH	H	H	H	D	H	HD
N_3	HH	H	H	H	H	H	DD
N_3	HH	H	H	H	H	D	HH
N_3	HH	H	H	H	D	H	HH
N_3	HH	H	H	H	H	H	HD
N_3	HH	H	H	H	H	H	HH

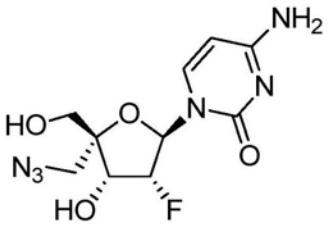
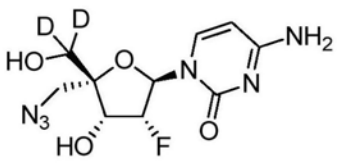
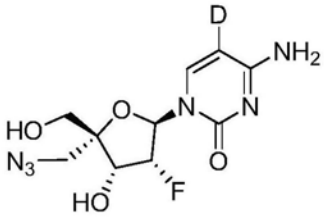
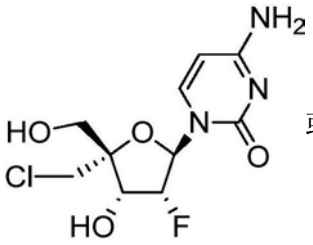
[0116] 在表A的一些实施方案中，R^1可为氢。在表A的一些实施方案中，R^1可为氘。在表A的其他实施方案中，R^1可为任选地被取代的酰基，例如R^1可为-C(=O)C_{1-6}烷基。在表A的一些实施方案中，R^3可为OH。在表A的其他实施方案中，R^3可为-OC(=O)R^{A1}。在表A的一些实施方案中，R^1可为氢，并且R^3可为OH。在表A的其他实施方案中，R^1可为任选地被取代的酰基，并且R^3可为-OC(=O)R^{A1}。在表A的一些实施方案中，R^1可为-C(=O)C_{1-6}烷基，并且R^3可为-OC(=O)

C_{1-6}烷基。在表A的一些实施方案中，R^1可为  ，并且R^3可为  。在一些实施方案中，R^1和/或R^3可包括一个或多个氘原子。例如，R^1可为氘或R^1可为  ，并且/或者R^3可为  或R^3可为OD。

[0117] 化合物(A)或其药学上可接受的盐可充当链终止子并且抑制病毒(诸如副粘病毒)的复制。

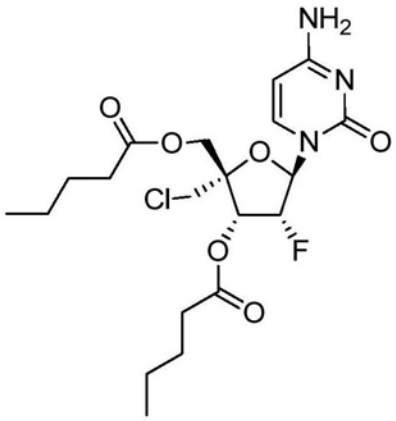
[0118] 化合物(A)或其药学上可接受的盐的示例包括以下各项：

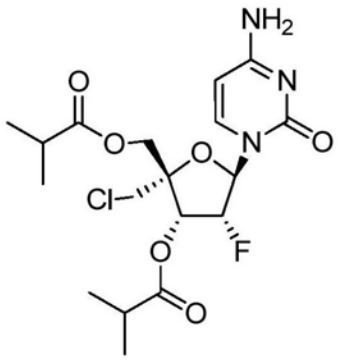
[0119]

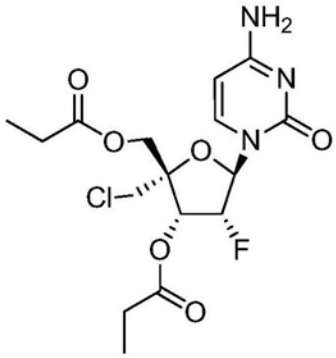
 、  、  和  或者前述任何化合物的药学上可接受的盐。

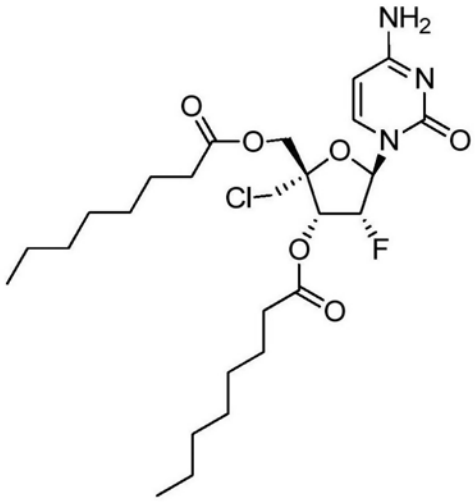
[0120] 化合物(A)或其药学上可接受的盐其他示例包括：

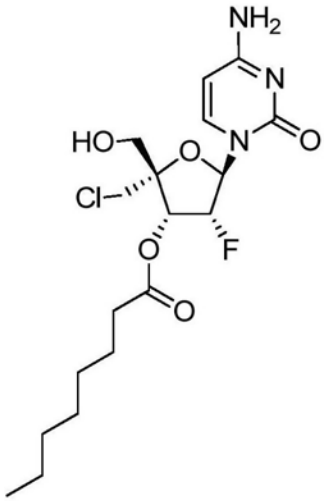
[0121]

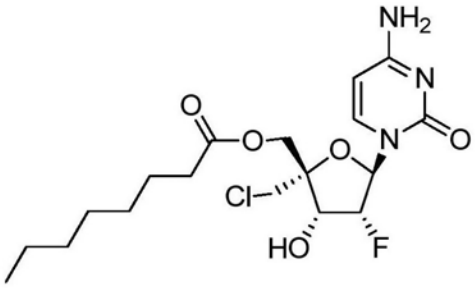




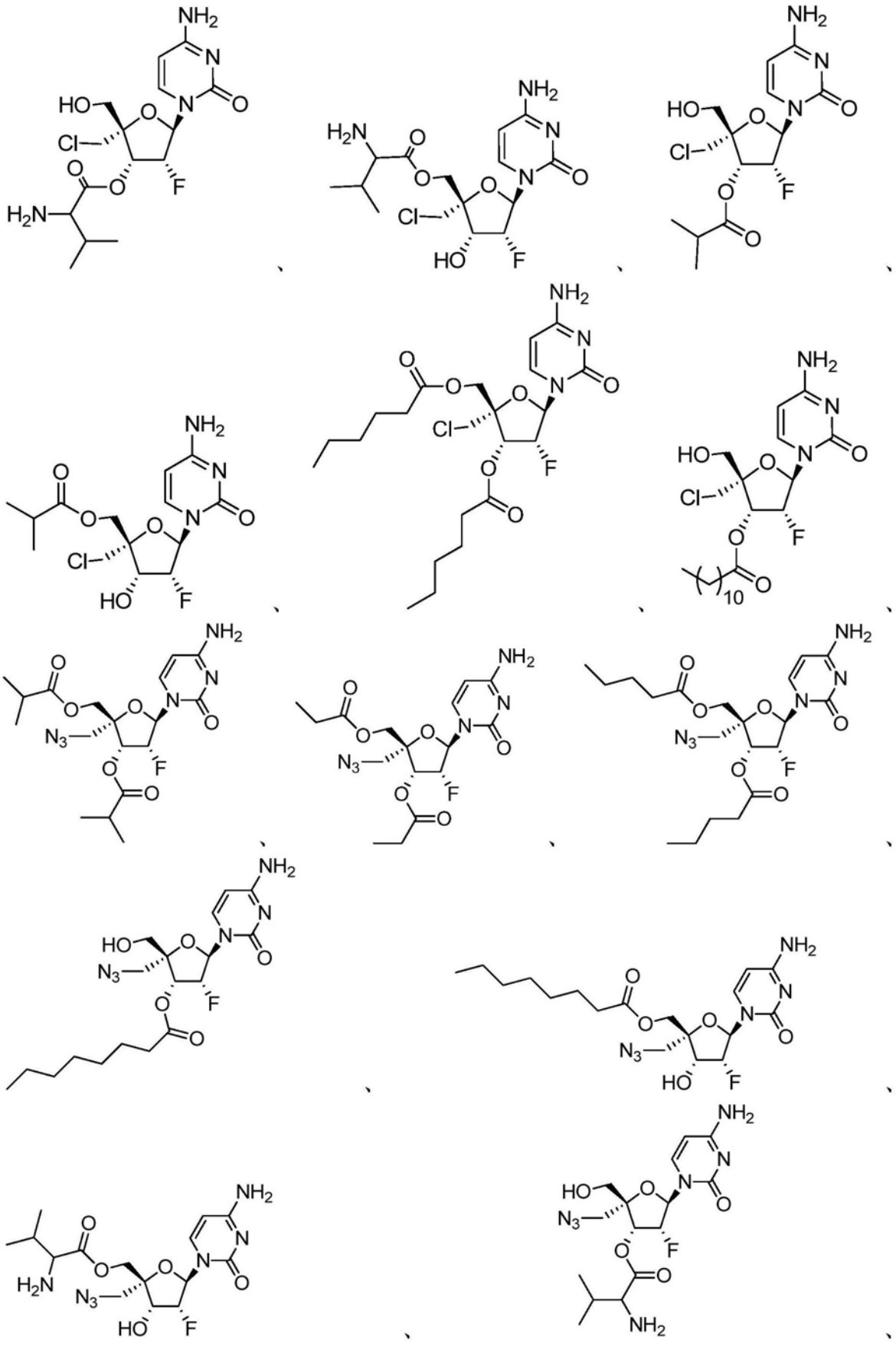




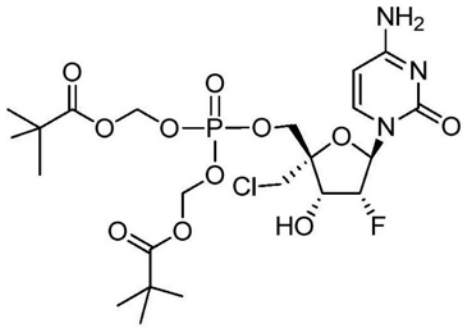
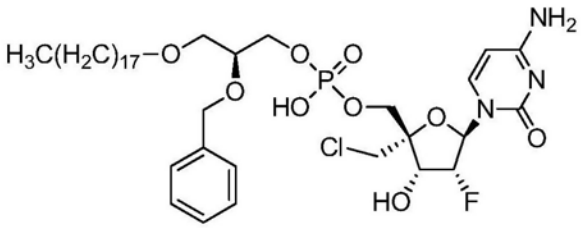
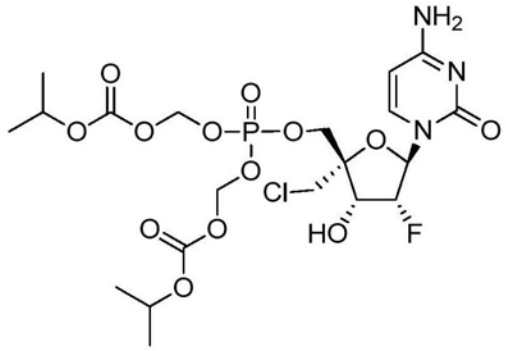
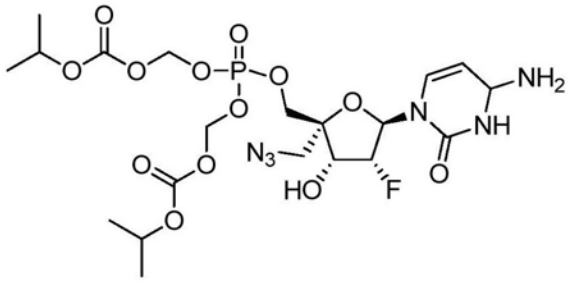
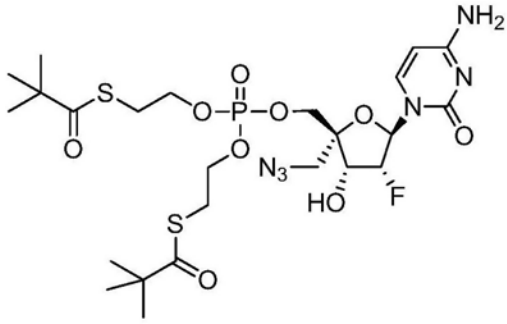
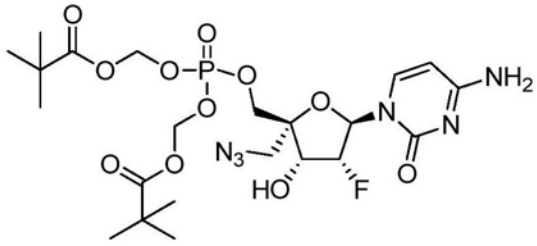
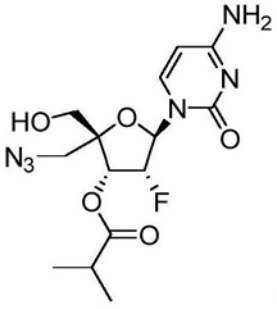
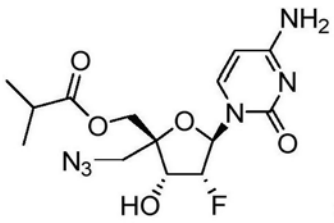
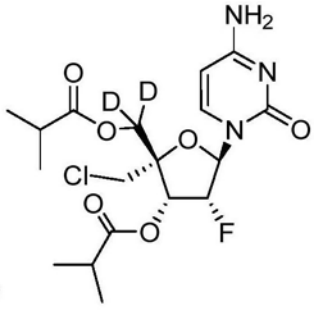




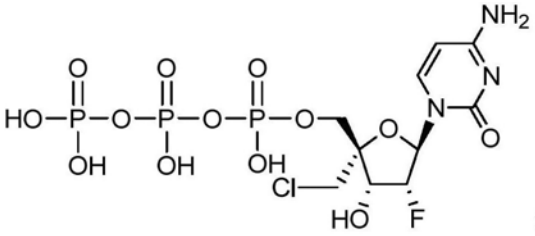
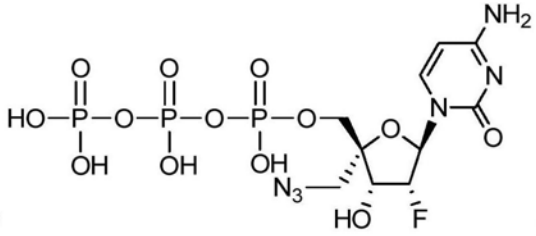
[0122]



[0123]


、

、

、

、

、

、

、

和

或者前述任何化合物的药学上可接受的盐。

[0124] 化合物(A)或其药学上可接受的盐的另外示例包括以下各项：

[0125]

和

，

或者前述任何化合物的药学上可接受的盐。

[0126] 化合物(B)

[0127] 多种化合物可为化合物(B)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，化合物(B)或其药学上可接受的盐可选自抗RSV抗体、融合蛋白抑制剂、N-蛋白抑制剂、RSV聚合酶抑制剂、IMPDH抑制剂、干扰素和抑制RSV病毒的其他化合物，或者前述任何化合物的药学上可接受的盐。

[0128] 在一些实施方案中，化合物(B)或其药学上可接受的盐可为抗RSV剂。在一些实施方案中，化合物(B)可为抗RSV抗体或其药学上可接受的盐。抗-RSV抗体的示例包括但不限于RSV-IGIV(RespiGam®)、帕利珠单抗(Synagis®，嵌合人源化IgG单克隆抗体)和莫维珠单抗(motavizumab)(MEDI-524，人源化单克隆抗体)，以及前述抗体的药学上可接受的盐。

[0129] 在一些实施方案中，化合物(B)可为融合蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐。融合蛋白抑制剂的非限制性列表包括以下各项：1-环丙基-3-[[1-(4-羟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(BMS-433771)、4,4″-双-{4,6-双-[3-(双-氨甲酰基甲基-氨磺酰基)-苯基氨基]-(1,3,5)三嗪-2-基氨基}-二苯基-2,2″-二磺酸(RFI-641)、4,4'-双[4,6-二[3-氨基苯基-N,N-双(2-氨甲酰基乙基)-磺酰亚氨基]-1,3,5-三嗪-2-基氨基]-二苯基-2,2'-二磺酸，二钠盐(CL387626)、2-[[2-[[1-(2-氨基乙基)-4-哌啶基]氨基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]-6-甲基-3-吡啶醇(JNJ-2408068)、2-[[6-[[[2-(3-羟丙基)-5-甲基苯基]氨基]甲基]-2-[[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基]苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基吡啶-3-醇(TMC-353121)、5,5'-双[1-(((5-氨基-1H-四唑基)亚氨基)甲基)]2,2',4″-次甲基三苯酚(VP-14637，MDT-637)、N-(2-羟乙基)-4-甲氧基-N-甲基-3-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪-3-基)苯磺酰胺(P13)、2-((2-((1-(2-氨基乙基)哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-6-甲基吡啶-3-醇(R170591)、1,4-双(3-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷(C15)、(R)-9b-(4-氯苯基)-1-(4-氟苯甲酰基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-c]吡啶-5(9bH)-酮(BTA9981)、[2,2-双(二十二烷氧基-氧基甲基)丙基-5-乙酰唑胺基-3,5-二脱氧-4,7,8,9-四-O-(钠-氧磺酰基)-D-甘油-D-半乳-2-nonulopyranosid]酯(MBX-300)、BTA-C286、N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯基)甲烷磺酰胺(GS-5806)、抗-RSV纳米体(例如，ALX-0171(三价纳米体，例如在提交于2010年6月7日的美国公开2012/0128669中描述的那些，该公开以引用方式并入本文用于描述纳米体的限制性目的)、Ablynx)和肽融合抑制剂(诸如，具有序列DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL的肽(T-67，SEQ ID NO:1，提交于2000年2月29日的美国专利6,623,741)和具有序列FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST的肽(T-118，SEQ ID NO:2，提交于2000年2月29日的美国专利6,623,741))，以及前述物质的药学上可接受的盐。美国专利6,623,741以引用方式并入本文用于描述肽融合抑制剂的限制性目的。

[0130] 在一些实施方案中，化合物(B)可为N-蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐。示例性N-蛋白抑制剂为(S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)脲(RSV-604)、STP-92(通过基于纳米颗粒的递送体系递送的siRNA，Sirnaomics)和iKT-041(Inhibikase)，以及它们的药学上可接受的盐。

[0131] 在一些实施方案中，化合物(B)可为RSV聚合酶抑制剂或其药学上可接受的盐。RSV聚合酶抑制剂的示例包括但不限于6-{4-[(二苯基-2-基羰基)氨基]苯甲酰基}-N-环丙基-

5,6-二氢-4H-噻吩并[3,2-d][1]苯并氮杂-2-羧酰胺(YM-53403)、N-环丙基-5-(4-(2-(吡咯烷-1-基)苯甲酰胺基)苯甲酰基)-5,6,7,10-四氢苯并[b]环戊并[d]氮杂-9-羧酰胺、6-(4-(2-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)烟酰胺基)苯甲酰基)-N-环丙基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮杂-2-羧酰胺、4-氨基-8-(3-{[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基}丙基)-6,6-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1H-咪唑并[4,5-h]-异喹啉-7,9(6H,8H)-二酮(CAS注册号851658-10-1)和6-(4-(2-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)烟酰胺基)苯甲酰基)-N-环丙基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮杂-2-羧酰胺(AZ27),以及前述物质的药学上可接受的盐。

[0132] 在一些实施方案中,化合物(B)可为IMPDH抑制剂或其药学上可接受的盐。IMPDH抑制剂的非限制列表包括:利巴韦林、5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-羧酰胺(EICAR)、4-羟基-3-β-D-呋喃核糖基吡唑-5-羧酰胺(吡唑呋喃菌素)、1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酰亚胺(塔利韦林、韦拉米定)、1,3,4-噻二唑-2-基氰胺(LY253963)、四氢呋喃-3-基-3-(3-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)脲基)苄基氨基甲酸酯(VX-497)、(4E)-6-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸(enoic acid)(麦考酚酸)和2-吗啉-4-基乙基-(E)-6-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1H-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸酯(麦考酚酸莫酯),或者前述任何物质的药学上可接受的盐。

[0133] 在一些实施方案中,化合物(B)可为干扰素或其药学上可接受的盐。本文描述了干扰素的示例。在一些实施方案中,干扰素可为聚乙二醇化干扰素。在一些实施方案中,干扰素可为1型干扰素,例如α-干扰素(IFN-α)。示例性α-干扰素包括聚乙二醇化干扰素-α-2a(PEGASYS®)、聚乙二醇化干扰素-α-2b(PEG-INTRON®)和干扰素alfacon-1(INFERGEN®)。在其他实施方案中,1型干扰素可为β-干扰素(IFN-β)。在一些实施方案中,干扰素可为2型干扰素。在其他实施方案中,干扰素可为3型干扰素,诸如λ-干扰素(IFN-λ)和聚乙二醇化干扰素λ。

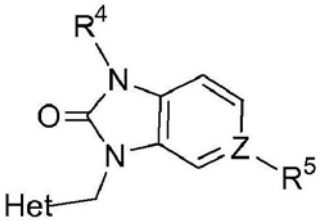
[0134] 在一些实施方案中,化合物(B)可为抑制RSV病毒的其他化合物或其药学上可接受的盐。抑制RSV病毒的其他化合物的示例包括但不限于双链RNA寡核苷酸、5-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-异噁唑-4-羧酰胺(来氟米特)、N-(2-氯-4-甲基苯基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)硫代)丙酰胺(JMN3-003)、Medi-559、Medi-534、Medi-557、重组人类CC10的气管内制剂(CG-100)、高滴度的人类免疫球蛋白(RI-001,ADMA Biologics Inc.)和抗G蛋白的非中和性mAb(mAb 131-2G),或者前述任何物质的药学上可接受的盐。双链RNA寡核苷酸的非限制性列表包括ALN-RSV01(有义链序列(5'至3')为GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT(SEQ ID NO.3)且反义链序列(5'至3)为CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT(SEQ ID NO.4)的siRNA试剂)和ALN-RSV02。关于ALN-RSV01和/或ALN-RSV02的其他信息可见于2008年12月15日提交的美国公开2009/0238772(Alnylam Pharmaceuticals)中。

[0135] 化合物(B)的其他化合物包括可由下式/以下化合物涵盖的化合物。对于下式/以下化合物中的每一个,每个变量仅适用于每个单独的部分。例如,对于式(B1)的化合物,在式(B1)的化合物下列出的变量仅涉及式(B1)的化合物而不涉及式(B2)的化合物或本部分

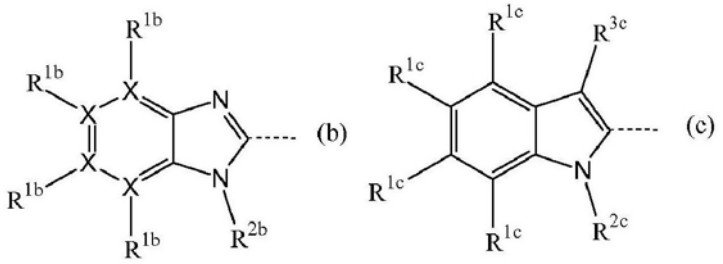
中提供的任何其他式/化合物，除非另有说明。

[0136] 式(B1)的化合物

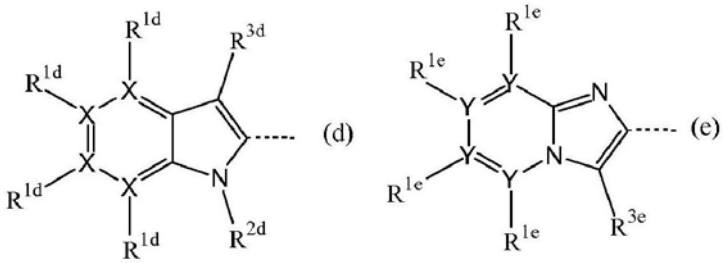
[0137] 通式(B1)的化合物描述于2013年12月19日公布的PCT公开WO2013/186333中，该公开以引用方式全文并入本文。式(B1)具有以下结构：

[0138] 

[0139] 或其立体异构体形式，其中：Het可为具有式(b)、(c)、(d)或(e)的杂环：



[0140]

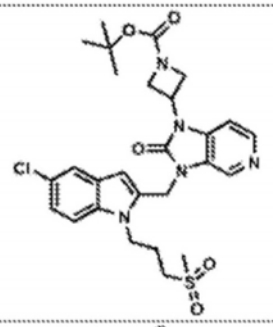
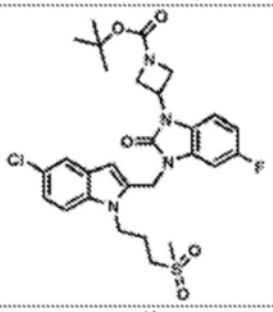
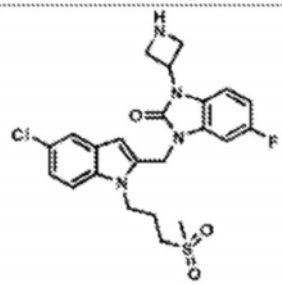
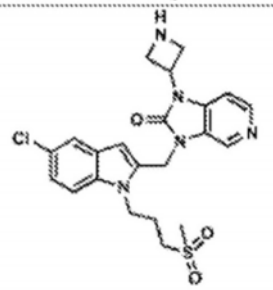


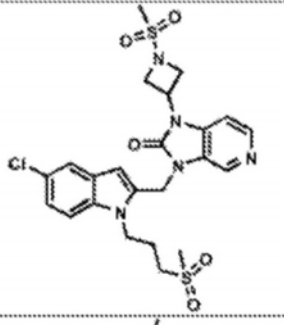
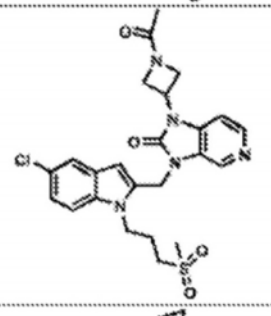
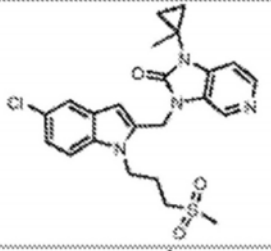
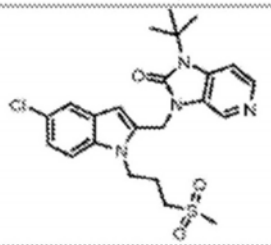
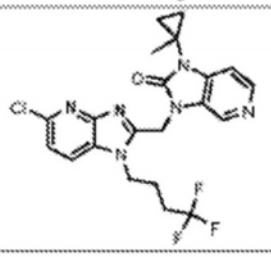
[0141] 每个X可独立地为C或N，假定至少一个X为N；当Het具有式(b)并且X为C时，R^{1b}可存在；每个R^{1b}可独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6$烷基$)_2$；当其所键合的X为N时，R^{1b}不存在；R^{2b}可为$-(CR^8R^9)_m-R^{10b}$；每个R^6可独立地选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；每个R^7可独立地选自OH、C_1-C_6烷氧基、NH_2、$NHSO_2N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1-C_6$烷基$)$、$NHSO_2(C_3-C_7$环烷基$)$和$N(C_1-C_6$烷基$)_2$；每个R^8和R^9可独立地选自H、C_1-C_{10}烷基和C_3-C_7环烷基；或者R^8和R^9可结合在一起形成任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子的4至6元脂族环；R^{10b}可选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、O-苄基、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$、$N(R^8)COOR^{12}$和含有一个氧原子的4至6元饱和环；m可为2至6的整数；R^{11}可选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶基和吡唑基，各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；R^{12}可选自苯基、吡啶基和吡唑基，各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；或者R^{12}可为C_1-C_6烷基或C_3-C_7环烷基，各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；当Het具有式(c)时，R^{1c}可存在；每个R^{1c}可独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^{7c})$、

CH_2NH_2、CH_2OH、CN、C(=NOH)NH_2、C(=$NOCH_3$)NH_2、C(=NH)NH_2、CF_3、OCF_3、B(OH)$_2$和B(O-C_1-C_6烷基)$_2$；R^{3c}可选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和CO(R^{7c})；R^{2c}可为-$(CR^8R^9)_m$-R^{10c}；R^{7c}可选自OH、O(C_1-C_6烷基)、NH_2、$NHSO_2N$(C_1-C_6烷基)$_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2$(C_1-C_6烷基)、$NHSO_2$(C_3-C_7环烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NR^8R^9和NR^9R^{10c}；R^{10c}可选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、C(=NOH)NH_2、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CONR^8SO_2R^9$、CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环；当Het具有式(d)并且X为C时，R^{1d}可存在；每个R^{1d}可独立地选自H、OH、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、N(R^6)$_2$、CO(R^7)、CH_2NH_2、CH_2OH、C(=NOH)NH_2、C(=$NOCH_3$)NH_2、C(=NH)NH_2、CF_3、OCF_3、B(OH)$_2$和B(O-C_1-C_6烷基)$_2$；当其所键合的X为N时，R^{1d}不存在；R^{3d}可选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和CO(R^7)；R^{2d}可为-$(CR^8R^9)_m$-R^{10d}；R^{10d}可选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CONR^8SO_2R^9$、CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)、NR^8R^9、NR^8COOR_9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环；每个Y可独立地为C或N；当Het具有式(e)并且Y为C时，R^{1e}可存在；每个R^{1e}可独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、N(R^6)$_2$、CO(R^7)、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、C(=NOH)NH_2、C(=$NOCH_3$)NH_2、C(=NH)NH_2、CF_3、OCF_3、B(OH)$_2$和B(O-C_1-C_6烷基)$_2$；当其所键合的Y为N时，R^{1e}不存在；R^{3e}可选自H、卤素、-$(CR^8R^9)_m$-R^{10e}、C≡C-CH_2-R^{10e}、C≡C-R^{10e}和C=C-R^{10e}；R^{10e}可选自H、R^{11}、C_1-C_6烷氧基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、CON(R^8)SO_2R^9、CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环；R^4可选自叔丁基、Het^1、芳基、Het^2、$CH(CH_3)(CF_3)$和被一个或多个选自卤素和C_1-C_4烷基的取代基取代的C_3-C_7环烷基；芳基可代表苯基或萘基；所述芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤素、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、OH、CN、CF_2H、CF_3、CF_3O、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、CON(R^8)SO_2R^9、CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、N(R^8)CON(R^8R^9)、N(R^8)$COOR^{12}$或C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷氧基；Het^1可代表含有一个N原子、任选地被一个或多个取代基取代的4至6元饱和环，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、SO_2R^8、C_1-C_4烷基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、C_1-C_4烷氧基羰基、吡啶基、CF_3、SO_2N(C_1-C_4烷基)$_2$、SO_2NH(C_1-C_4烷基)、(C=O)NH(C_1-C_4烷基)、(C=S)NH(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷基和被一个羟基取代的C_1-C_4烷基；或者Het^1可代表含有一个O原子、被一个或多个取代基取代的4至6元饱和环，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、CF_3、NH(C=O)(C_1-C_4烷基)、(C=O)NH(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷基；或者Het代表含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子、任选地被一个或多个取代基取代的双环7至11元非芳族杂环，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、SO_2R^8、C_1-C_4烷基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、C_1-C_4烷氧基羰基、吡啶基、CF_3、SO_2N(C_1-C_4烷基)$_2$、SO_2NH(C_1-C_4烷基)、(C=O)NH(C_1-C_4烷基)、(C=S)NH(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷基和被一个羟基取代的C_1-C_4烷基；Het^2可代表含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环5至6元芳族杂环，或含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环8至12元芳族杂环；所述Het^2任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、CON(R^8)SO_2R^9、CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONRV^2$、N(R^8)CON(R^8R^9)、N(R^8)$COOR^{12}$；Z可为C或N；当Z为C时，R^5存在，此时R^5可选自氢、CF_3和卤素；当Z为N时，R^5不存在；或者其药学上可接受的加成盐或溶剂合物。

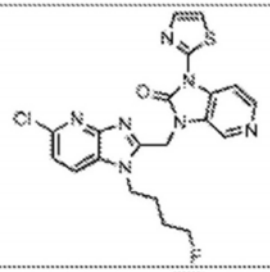
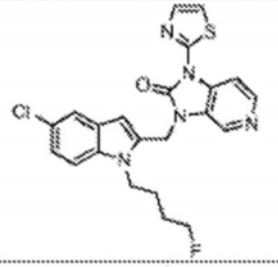
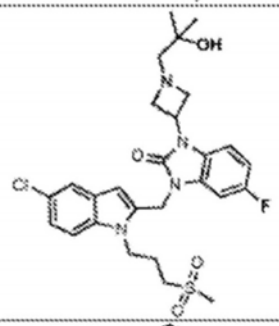
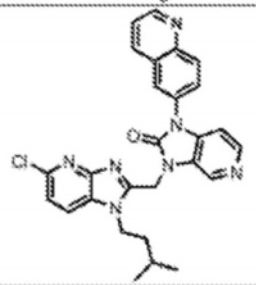
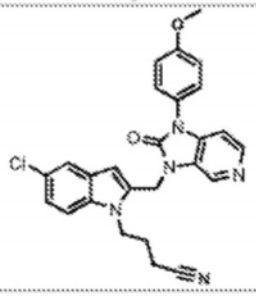
[0142] 式(B1)的化合物的示例包括：

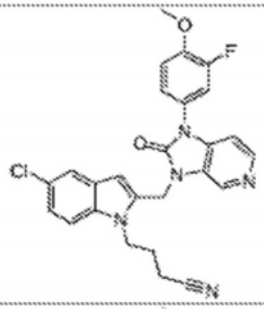
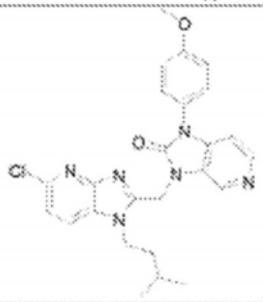
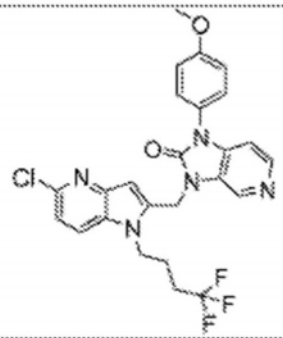
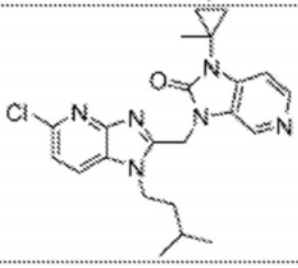
[0143]

	结构
P1	
P2	
P3	 .0.17 CF_3COOH
P4	 .CF_3COOH

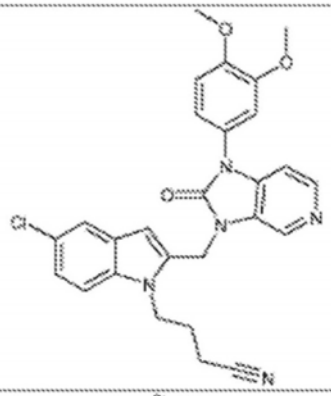
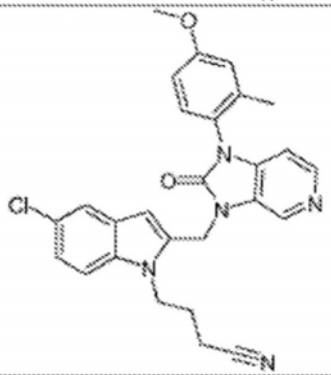
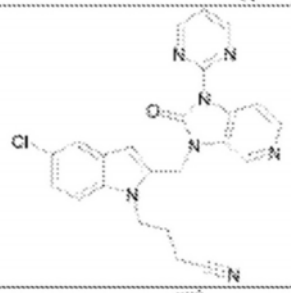
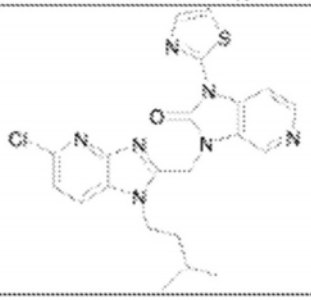
	结构
P5	
P6	
P7	
P8	
P9	

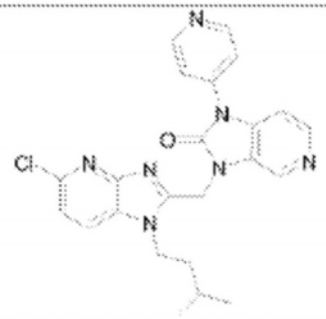
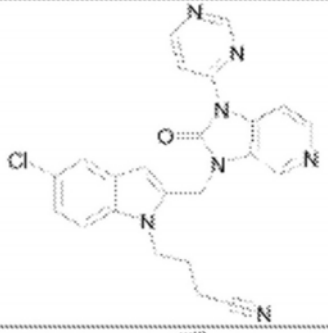
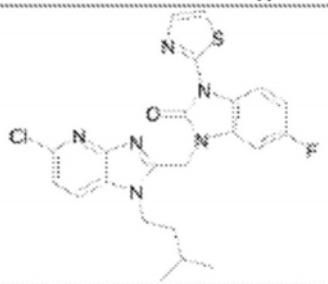
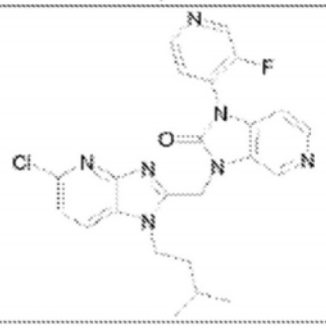
[0144]

	结构
P10	
P11	
P12	
P13	
P14	

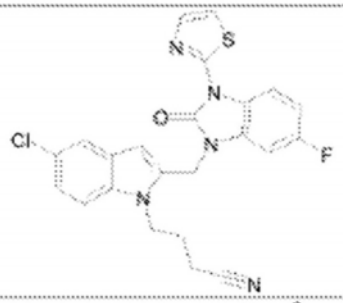
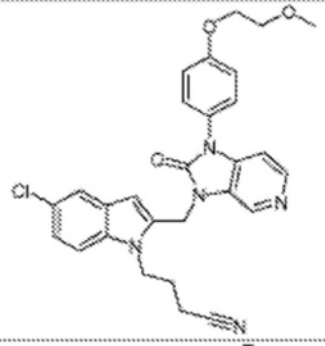
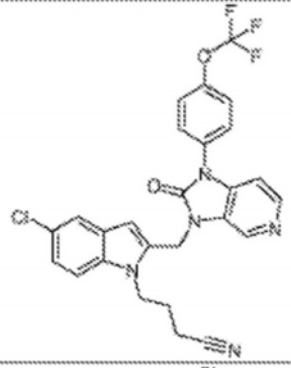
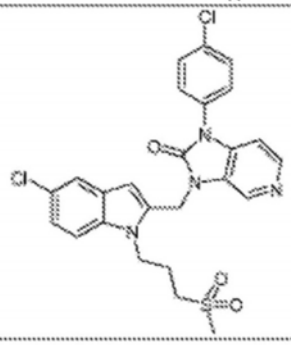
	结构
P15	
P16	
P17	
P18	

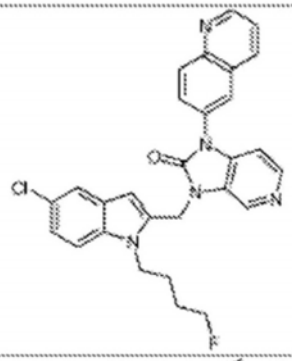
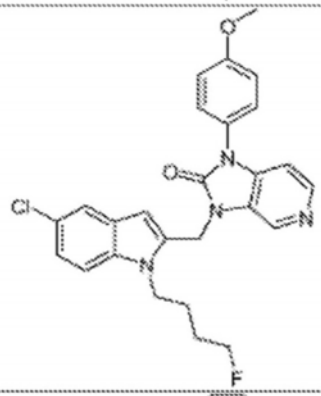
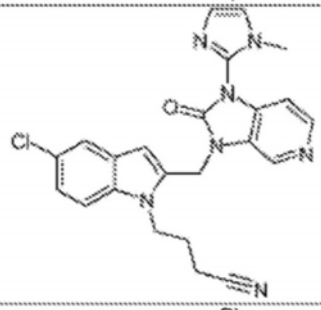
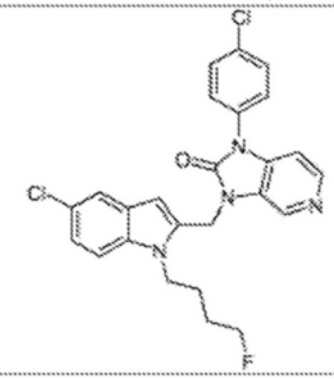
[0145]

	结构
P19	
P20	
P21	
P22	

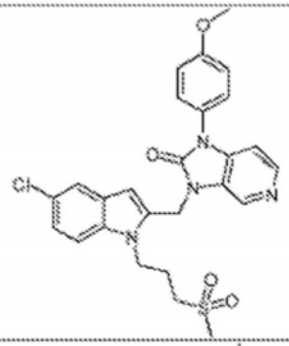
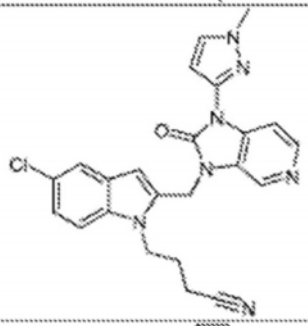
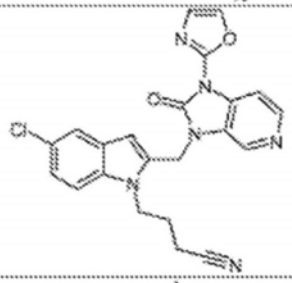
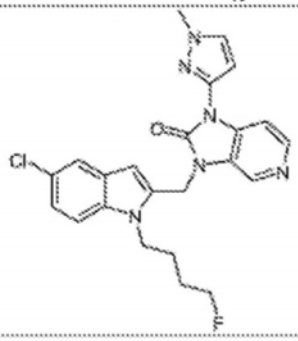
	结构
P23	
P24	
P25	
P26	

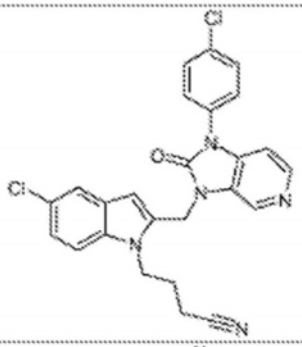
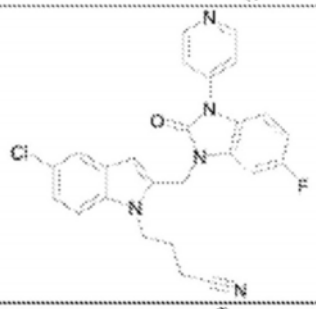
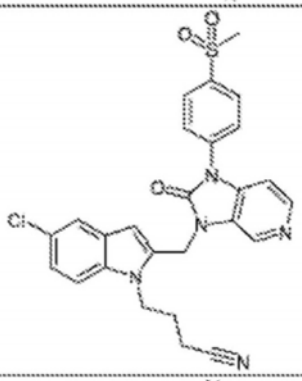
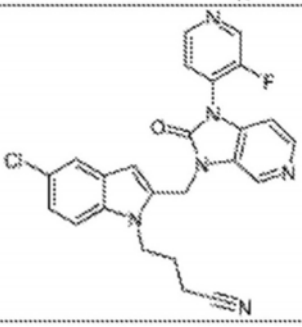
[0146]

	结构
P27	
P28	
P29	
P30	

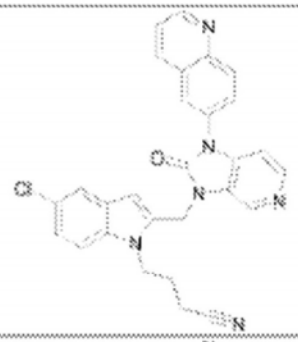
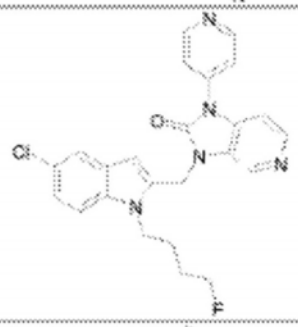
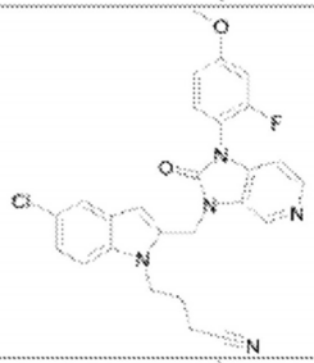
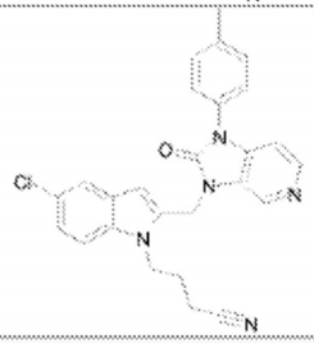
	结构
P31	
P32	
P33	
P34	

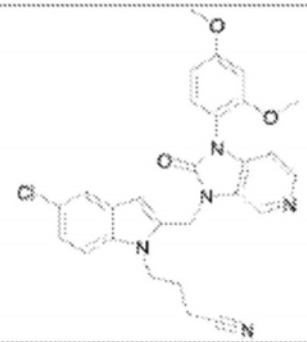
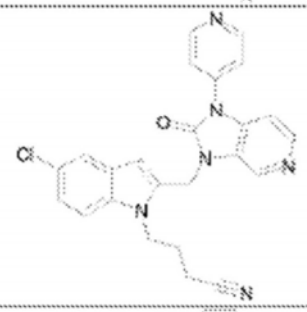
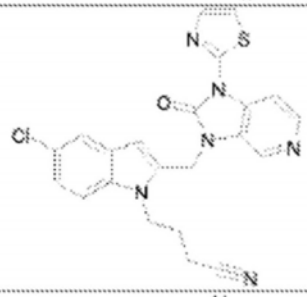
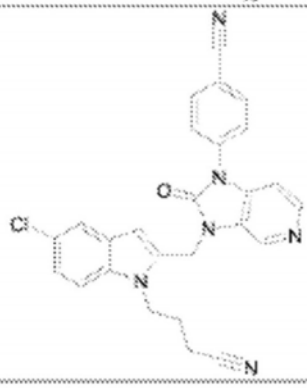
[0147]

	结构
P35	
P36	
P37	
P38	

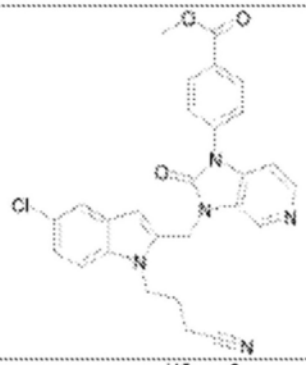
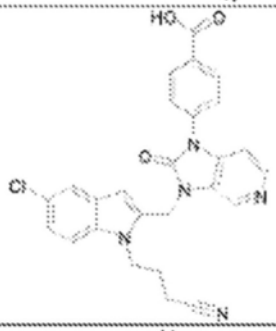
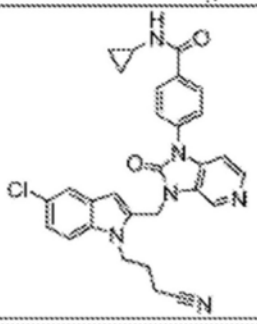
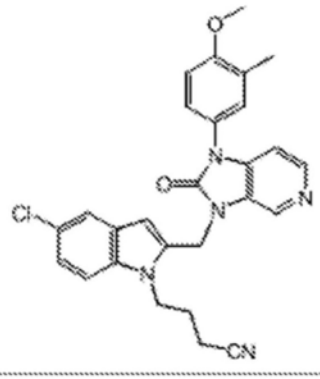
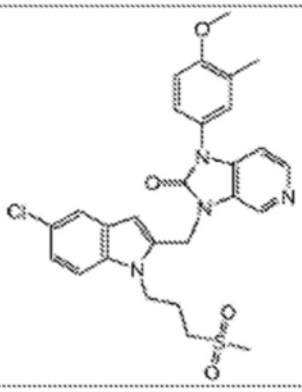
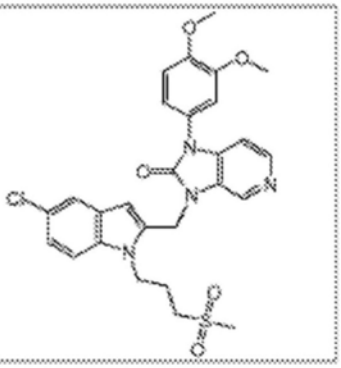
	结构
P39	
P40	
P41	
P42	

[0148]

	结构
P43	
P44	
P45	
P46	

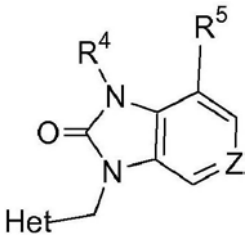
	结构
P47	
P48	
P49	
P50	

[0149]

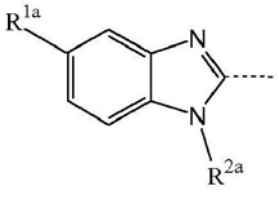
	结构
P51	
P52	
P53	
P54	
P55	
P56	

[0150] 式(B2)的化合物

[0151] 通式(B2)的化合物描述于2013年12月19日公布的PCT公开WO 2013/186332中，其以引用方式全文并入本文。式(B2)具有以下结构：

[0152] 

[0153] 其互变异构体或立体异构体形式，其中：Het可为具有式(a)的杂环：

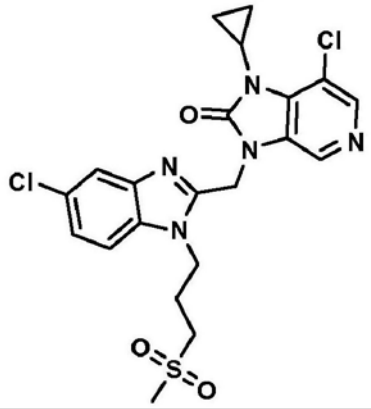
[0154] 

[0155] R^{1a}可为Br或Cl；R^{2a}可为$-(CR^{8a}R^{9a})_n-R^{10a}$；每个$R^{8a}$和$R^{9a}$可独立地选自H、$C_1-C_{10}$烷基和$C_3-C_7$环烷基；或者$R^{8a}$和$R^{9a}$可结合在一起形成4至6元脂族环；其中4至6元脂族环任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子；R^{10a}可选自H、C_1-C_6烷基、R^{11}、OH、CF_3、CHF_2、F、Cl、SO_2CH_3、$SO_2C_3-C_7$环烷基、$NR^{8a}SO_2R^{8a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}SO_2C_3-C_7$环烷基、CN、$NR^{8a}R^{9a}$、COOH、$COOR^{8a}$、$CONR^{8a}R^{9a}$、$OCOC_1-C_6$烷基、$CONR^{8a}SO_2R^{9a}$、$CONR^{8a}SO_2NR^{8a}R^{9a}$、4至6元脂族环和5至6元芳族环；其中脂族环或芳族环任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子；R^{11}可选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶基和吡唑基，各自被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；n可为值是1至6的整数；R^5可选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CN、CF_3和卤代物；R^4可选自氢、叔丁基、C_3-C_7环烷基、$CH(CH_3)(CF_3)$、C_2-C_{10}烯基、CH_2CF_3、SO_2CH_3、$-CH_2-$对-氟苯基、芳基、Het^1、Het^2和被一个或多个选自卤代物和C_1-C_4烷基取代的C_3-C_7环烷基；芳基可代表苯基或萘基；所述芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^{8a}R^{9a}$、$COOR^{8a}$、$CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$、$CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$、$NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}COOR^{9a}$、$OCOR^{8a}$、$NR^{8a}SO_2R^{9a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$SO_2R^{8a}$、$OCONR^{8a}R^{9a}$、$OCONR^{8a}R^{11a}$、$N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$、$N(R^{8a})COOR^{11a}$和$C_1-C_4$烷基；$Het^1$可代表含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环4至6元非芳族杂环，或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环7至11元非芳族杂环；所述Het^1任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤素、C_1-C_4烷氧基、SO_2R^{8a} C_1-C_4烷基羰基、C_1-C_4烷氧基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、吡啶基、CF_3、$SO_2N(C_1-C_4烷基)_2$、$SO_2NH(C_1-C_4烷基)$、$NH(C=O)(C_1-C_4烷基)$、$(C=O)NH(C_1-C_4烷基)$、$(C=S)NH(C_1-C_4烷基)$、C_1-C_4烷基和被一个羟基取代的C_1-C_4烷基；Het^2可代表含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环5至6元芳族杂环，或含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环8至12元芳族杂环；所述Het^2任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^{8a}R^{9a}$、$COOR^{8a}$、$CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$、$CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$、$NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}COOR^{9a}$、$OCOR^{8a}$、$NR^{8a}SO_2R^{9a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$SO_2R^{8a}$、$OCONR^{8a}R^{9a}$、$OCONR^{8a}R^{11a}$、$N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$、$N(R^{8a})COOR^{11a}$和$C_1-C_4$烷基；$R^{11a}$可选自苯基、吡啶基和吡唑基，各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；或者R^{11a}可为C_1-C_6烷基或C_3-C_7环烷基，各自被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；Z可为CH或N；或其药学上可接受的加成盐或溶剂合物。

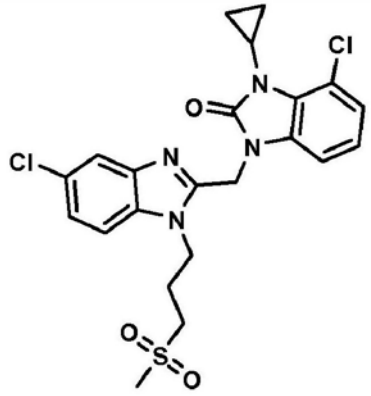
[0156] 式(B2)的化合物的示例包括：

[0157]

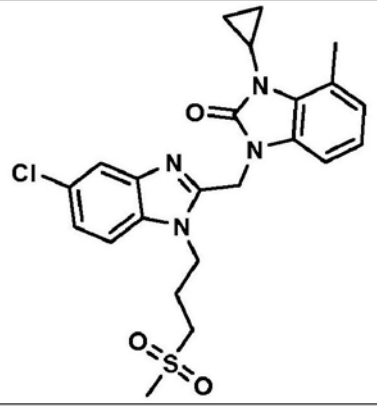
P1



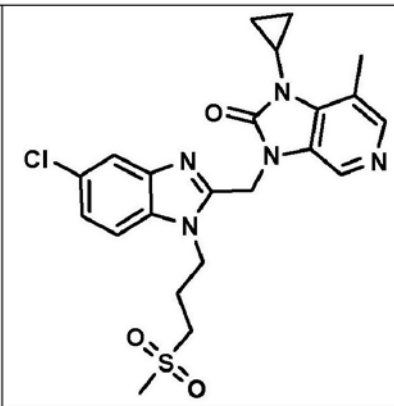
P2



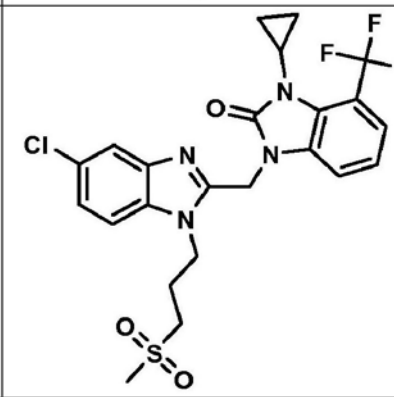
P3



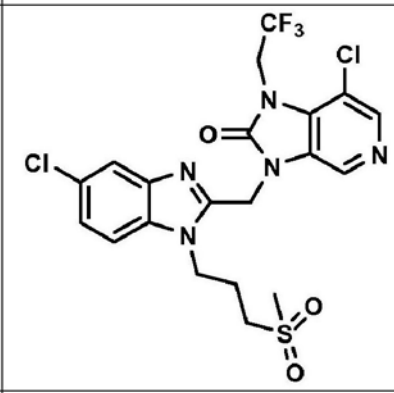
P4



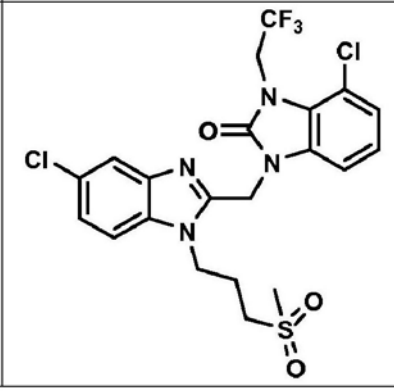
P5



P6

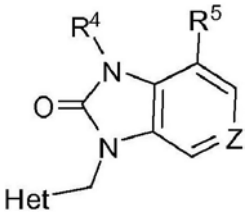


P7

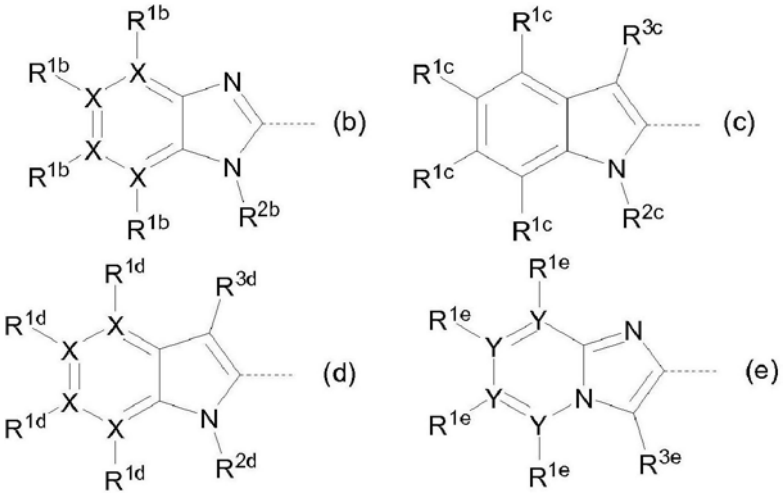


[0158] 式(B3)的化合物

[0159] 通式(B3)的化合物描述于2013年12月19日公布的PCT公开WO 2013/186335中，该公开以引用方式全文并入本文。式(B3)具有以下结构：

[0160] 

[0161] 其互变异构体或立体异构体形式，其中：Het可为具有式(b)、(c)、(d)或(e)的杂环：

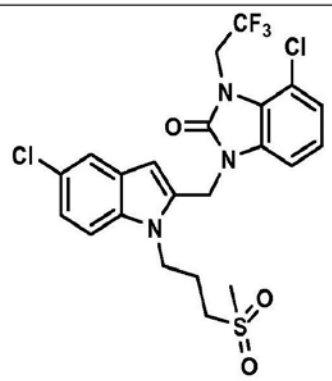
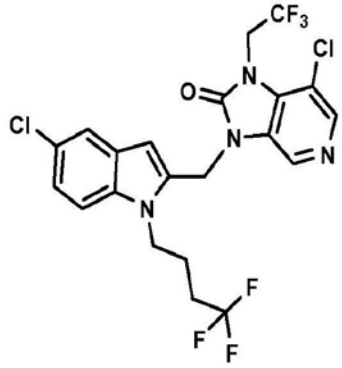
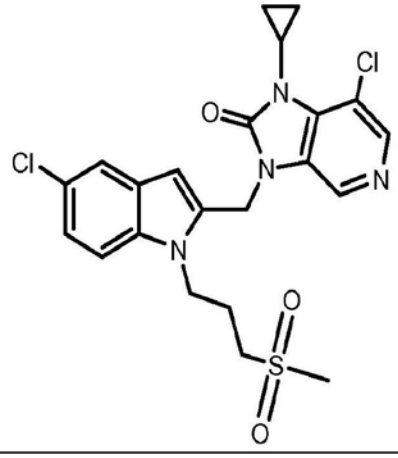
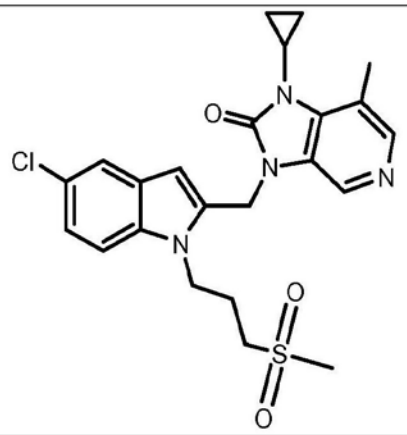
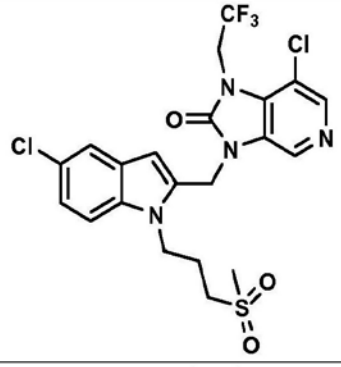
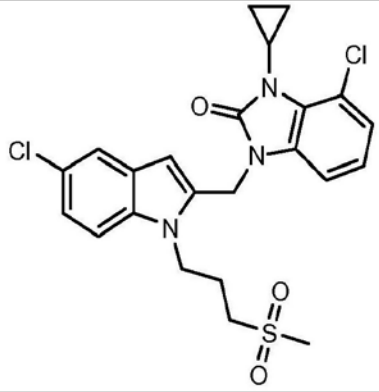
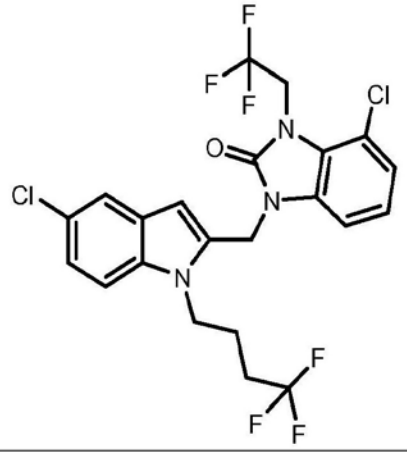
[0162] 

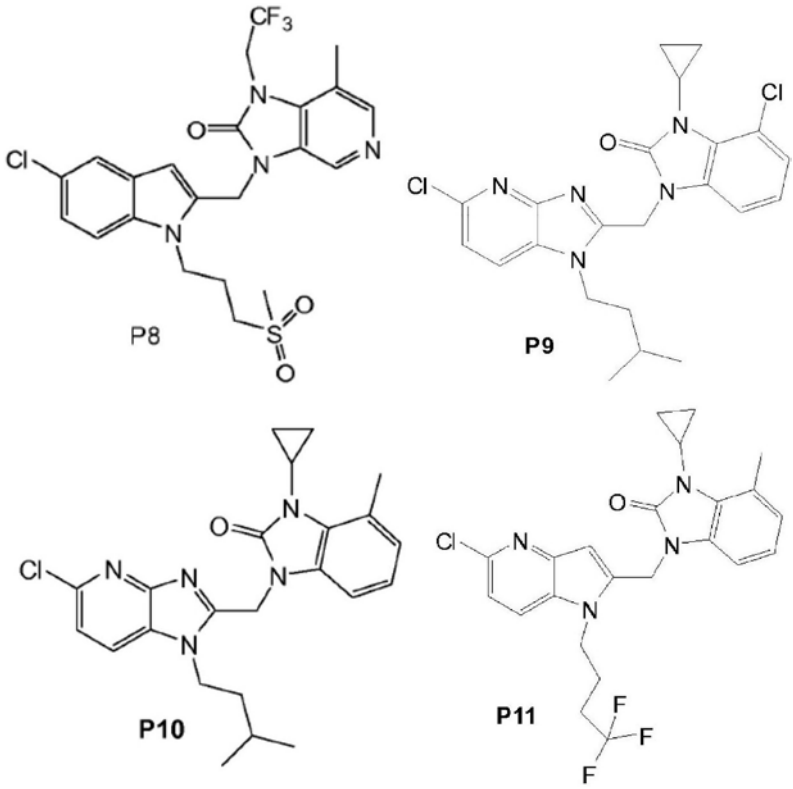
[0163] 每个X可独立地为C或N，假定至少一个X为N；当Het具有式(b)并且X为C时，R^{1b}可存在；每个R^{1b}可独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6$烷基$)_2$；当其所键合的X为N时，R^{1b}可不存在；R^{2b}可为$-(CR^8R^9)_m-R^{10b}$；每个R^6可独立地选自可为H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；每个R^7可独立地选自OH、C_1-C_6烷氧基、NH_2、$NHSO_2N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1-C_6$烷基$)$、$NHSO_2(C_3-C_7$环烷基$)$和$N(C_1-C_6-$烷基$)_2$；每个R^8和R^9可独立地选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_7环烷基；或者R^8和R^9可结合在一起形成任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子的4至6元脂族环；R^{10b}可选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、O-苄基、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$、$N(R^8)COOR^{12}$和含有一个氧原子的4至6元饱和环；R^{11}可选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶基和吡唑基，各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；R^{12}可选自苯基、吡啶基和吡唑基，各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；或者R^{12}可为C_1-C_6烷基或C_3-C_7环烷基，各自被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；m可为2至6的整数；当Het具有式(c)时，R^{1c}可存在；每个R^{1c}可独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^{7c})$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6$烷基$)_2$；R^{3c}可选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和$CO(R^{7c})$；R^{2c}可为$-(CR^8R^9)_m-R^{10c}$；R^{7c}可选自OH、$O(C_1-C_6$烷基$)$、NH_2、$NHSO_2N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1-C_6$烷基$)$、$NHSO_2(C_3-C_7$环烷基$)$、$N(C_1-C_6-$烷基$)_2$、NR^8R^9和NR^9R^{10c}；R^{10c}可选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$C(=NOH)NH_2$、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CONR^8SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环；当Het具有式(d)并且X

为C时，R^{1d}可存在；每个R^{1d}可独立地选自H、OH、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6烷基)_2$；当其所键合的X为N时，R^{1d}不存在；R^{3d}可选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和$CO(R^7)$；R^{2d}可为$-(CR^8R^9)_m-R^{10d}$；R^{10d}可选自H、R^{11}、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CONR^8SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环；每个Y可独立地为C或N；当Het具有式(e)并且Y为C时，R^{1e}可存在；每个R^{1e}可独立地选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R^6)_2$、$CO(R^7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3、$B(OH)_2$和$B(O-C_1-C_6烷基)_2$；当其所键合的Y为N时，R^{1e}不存在；R^{3e}可选自H、卤素、$-(CR^8R^9)_m-R^{10e}$、$C\equiv C-CH_2-R^{10e}$、$C\equiv C-R^{10e}$和$C=C-R^{10e}$；R^{10e}可选自H、R^{11}、C_1-C_6烷氧基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8和含有一个氧原子的4至6元饱和环；R^5可选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CN、CF_3和卤素；R^4可选自氢、C_3-C_7环烷基、叔丁基、C_2-C_{10}烯基、CH_2CF_3、$CH(CH_3)(CF_3)$、SO_2CH_3、$-CH_2-$对-氟苯基、芳基、Het^1、Het^2和被一个或多个选自卤素和C_1-C_4烷基的取代基取代的C_3-C_7环烷基；芳基可代表苯基或萘基；所述芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤素、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^8R^9$、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$和$N(R^8)COOR^{12}$；Het^1可代表含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环4至6元非芳族杂环，或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环7至11元非芳族杂环；所述Het^1任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤素、C_1-C_4烷氧基、SO_2R、C_1-C_4烷基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、C_1-C_4烷氧基羰基、吡啶基、CF_3、$SO_2N(C_1-C_4烷基)_2$、$SO_2NH(C_1-C_4烷基)$、$NH(C=O)(C_1-C_4烷基)$、$(C=O)NH(C_1-C_4烷基)$、$(C=S)NH(C_1-C_4烷基)$和C_1-C_4烷基；Het^2可代表含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环5至6元芳族杂环，或含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环8至12元芳族杂环；所述Het^2任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤素、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、OH、CN、CF_2H、CF_3、CONRV、$COOR^8$、$CON(R^8)SO_2R^9$、$CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$、NR^8R^9、NR^8COOR^9、$OCOR^8$、$NR^8SO_2R^9$、$SO_2NR^8R^9$、SO_2R^8、$OCONR^8R^9$、$OCONR^8R^{12}$、$N(R^8)CON(R^8R^9)$和$N(R^8)COOR^{12}$；Z可为CH或N；或其药学上可接受的加成盐或溶剂合物。

[0164] 式(B3)的化合物的示例包括：

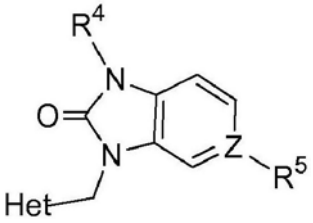
[0165]

P1	
P2	
P3	
P4	
P5	
P6	
P7	

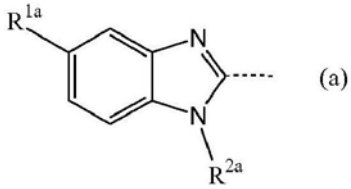
[0166] 

[0167] 式(B4)的化合物

[0168] 通式(B4)的化合物描述于2013年12月19日公布的PCT公开WO 2013/186334中，其以引用方式全文并入本文。式(B4)具有以下结构：

[0169] 

[0170] 或其立体异构体形式，其中：Het可为具有式(a)的杂环：

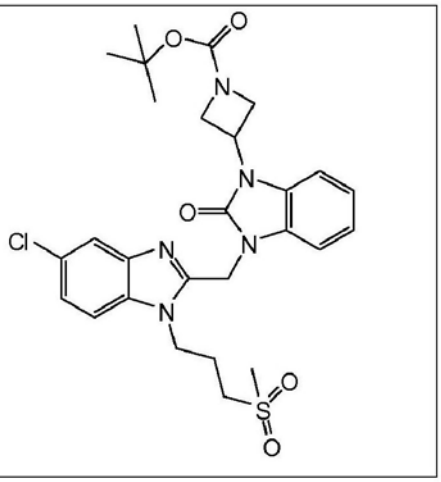
[0171] 

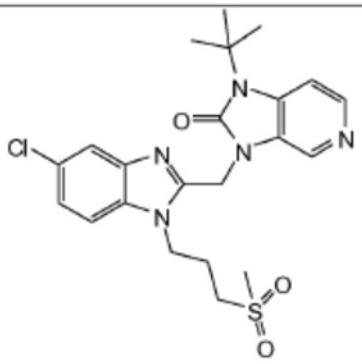
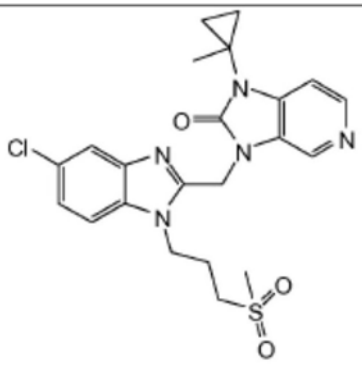
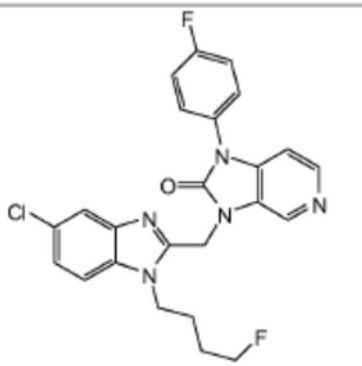
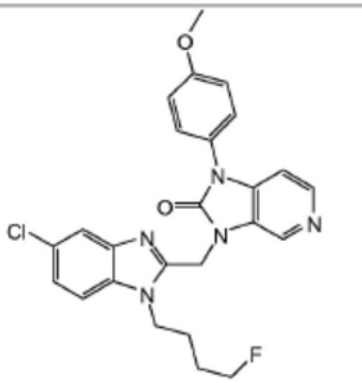
[0172] R^{1a}可为Br或Cl；R^{2a}可为$-(CR^{8a}R^{9a})_n-R^{10a}$；每个$R^{8a}$和$R^{9a}$可独立地选自H、$C_1$-$C_{10}$烷基和$C_3$-$C_7$环烷基；或者$R^{8a}$和$R^{9a}$可结合在一起形成4至6元脂族环，其中该4至6元脂族环任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子；R^{10a}可选自H、C_1-C_6烷基、R^{11}、OH、CF_3、CHF_2、F、Cl、SO_2CH_3、SO_2C_3-C_7环烷基、$NR^{8a}SO_2R^{8a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}SO_2C_3$-C_7环烷基、CN、$NR^{8a}R^{9a}$、COOH、$COOR^{8a}$、$CONR^{8a}R^{9a}$、$OCOC_1$-C_6烷基、$CONR^{8a}SO_2R^{9a}$、$CONR^{8a}SO_2NR^{8a}R^{9a}$、4至6元脂族环和5至6元芳族环，其中该脂族环或芳族环任选地含有一个或多个选自N、S和O的杂原子；R^{11}可选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶基和吡唑基，各自被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素；n可为值是1至6的整数；R^4可选自叔丁基、$CH(CH_3)(CF_3)$、芳基、Het^1、Het^2和被一个或多个选自卤代物和C_1-C_4烷基的取代基取代的C_3-C_7环烷基；芳基代

表苯基或萘基;所述芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^{8a}R^{9a}$、$COOR^{8a}$、$CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$、$CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$、$NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}COOR^{9a}$、$OCOR^{8a}$、$NR^{8a}SO_2R^{9a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$SO_2R^{8a}$、$OCONR^{8a}R^{9a}$、$OCONR^{8a}R^{11b}$、$N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$、$N(R^{8a})COOR^{11b}$和$C_1$-$C_4$烷基;$Het^1$可代表含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环4至6元非芳族杂环,或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环7至11元非芳族环;所述Het^1任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、SO_2R^{8a} C_1-C_4烷基羰基、C_1-C_4烷氧基羰基、CO(芳基)、$COHet^2$、吡啶基、CF_3、$SO_2N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$SO_2NH(C_1$-C_4烷基)、NH(C=O)(C_1-C_4烷基)、(C=O)NH(C_1-C_4烷基)、(C=S)NH(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷基和被一个羟基取代C_1-C_4烷基;Het^2可代表含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的单环5至6元芳族杂环,或含有一个或多个各自独立地选自O、S和N的杂原子的双环8至12元芳族杂环;所述Het^2任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤代物、C_1-C_4烷氧基、OH、CN、CF_2H、CF_3、$CONR^{8a}R^{9a}$、$COOR^{8a}$、$CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$、$CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$、$NR^{8a}R^{9a}$、$NR^{8a}COOR^{9a}$、$OCOR^{8a}$、$NR^{8a}SO_2R^{9a}$、$SO_2NR^{8a}R^{9a}$、$SO_2R^{8a}$、$OCONR^{8a}R^{9a}$、$OCONR^{8a}R^{11b}$、$N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$、$N(R^{8a})COOR^{11b}$和$C_1$-$C_4$烷基;$R^{11b}$可选自苯基、吡啶基和吡唑基,各自任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素;或者R^{11b}可为C_1-C_6烷基或C_3-C_7环烷基,各自被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3和卤素;Z可为C或N;当Z为C时,R^5存在,此时R^5可选自氢、CF_3和卤素;当Z为N时,R^5不存在;或其药学上可接受的加成盐或溶剂合物。

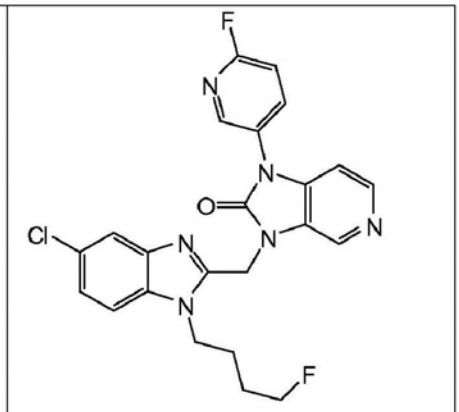
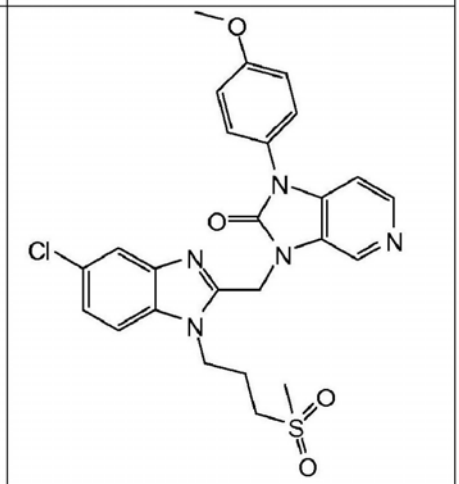
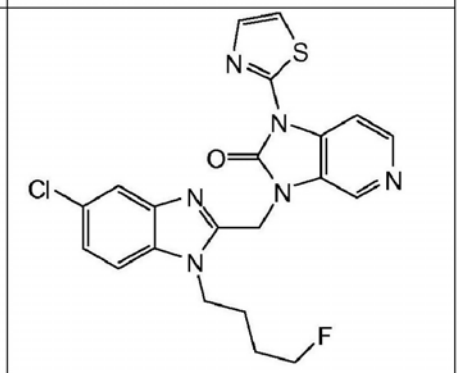
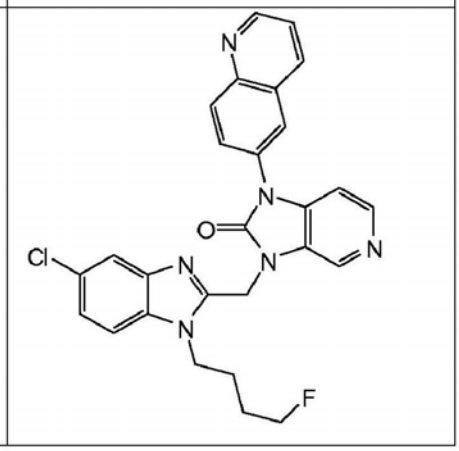
[0173] 式(B4)的化合物的示例包括:

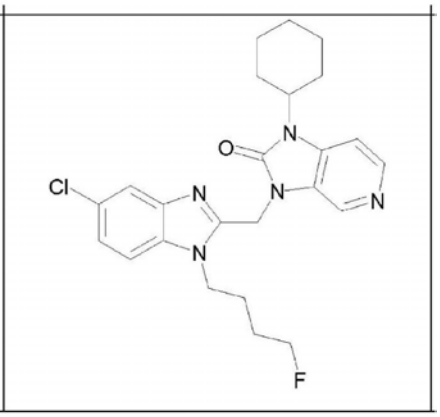
[0174]

P1	

P2	
P3	
P4	
P5	

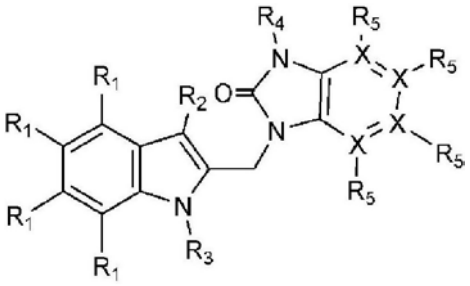
[0175]

P6	
P7	
P8	
P9	

P10	

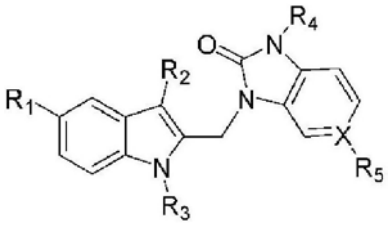
[0176] 式(B5)的化合物

[0177] 通式(B5)的化合物描述于2012年6月21日公布的PCT公开WO 2012/080447中，其以引用方式全文并入本文。式(B5)具有以下结构：

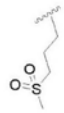
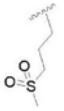
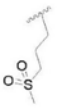
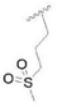
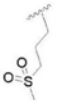
[0178] 

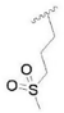
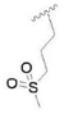
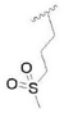
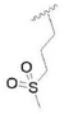
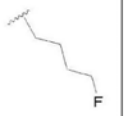
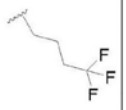
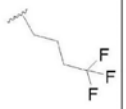
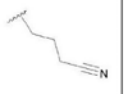
[0179] 或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，其中：每个X可独立地为C或N；R_1可选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R_6)_2$、$CO(R_7)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3和$B(OH)_2$；$B(O-C_1-C_6烷基)_2$；R_2可选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和$CO(R_7)$；R_3可为$-(CR_8R_9)_n-R_{10}$；R_4可选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基、C_2-C_{10}烯基、SO_2-R_8、CH_2CF_3、SO_2CH_3或含有氧原子的4至6元饱和环；当X为C时，R_5存在，并且可选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$CO(R_7)$、CF_3和卤素；当X为N时，R_5不存在；R_6可选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；R_7可选自OH、$O(C_1-C_6烷基)$、NH_2、$NHSO_2N(C_1-C_6烷基)_2$、$NHSO_2NCH_3$、$NHSO_2(C_1-C_6烷基)$、$NHSO_2(C_3-C_7环烷基)$和$N(C_1-C_6烷基)_2$、NR_8R_9、NR_9R_{10}；n可为2至6的整数；R_8和R_9可各自独立地选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基，或者R_8和R_9可结合在一起形成任选地含有一个或多个选自N、S、O的杂原子的4至6元脂族环；R_{10}可选自H、C_1-C_6烷基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$C(=NOH)NH_2$、$CONR_8R_9$、$COOR_8$、$CONR_8SO_2R_9$、$CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)$、NR_8R_9、NR_8COOR_9、$OCOR_8$、$NR_8SO_2R_9$、$SO_2NR_8R_9$、SO_2NR_8或含有氧原子的4至6元饱和环。

[0180] 式(B5)的化合物的示例包括：

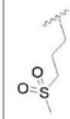
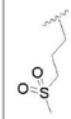
[0181] 

[0182]

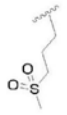
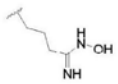
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P20	F	H			N
P21	Br	H			C-H
P26	F	H			C-H
P27	F	H			C-F
P28	H	H			C-H
P29	F	H			N

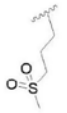
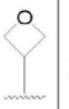
P22	F	H			N
P23	CF_3	H			N
P24	H	H			N
P25	H	H			N
P30	Cl	H			N
P31	Br	H			C-H
P32	Br	H			N
P33	Cl	H			N

[0183]

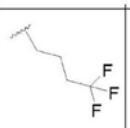
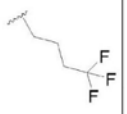
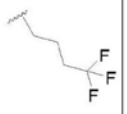
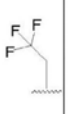
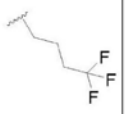
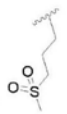
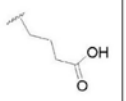
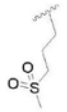
P34	F	H			C-H
P35	Cl	H			C-H
P36	Cl	H			N
P37	Cl	H			C-F
P38	Cl	H			C-H
P39	Cl	H			C-F
P40	Cl	H			C-H
P41	F	H			C-OCH3
P42	Cl	H			C-H
P43	CN	H			N
P44	Cl	H			C-CONHMe
P45	Br	H			N
P46	H	H			N
P47	H	H			N
P48	Cl	H			N
P49	Cl	H			N

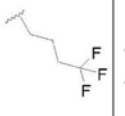
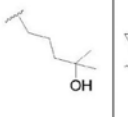
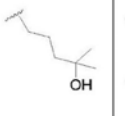
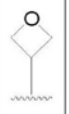
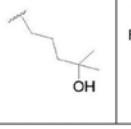
[0184]

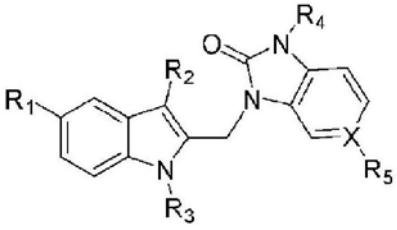
P50	Cl	H			C-F
P51	Cl	H			N
P52	Cl	H			N
P53	Cl	COOH			N
P59	Cl	COOH			N
P60	Cl	COOH			C-F
P61	Cl	CONH2			N
P62	Cl	H			N

P54	Cl	CONH2			N
P55	Cl	H			N
P57	Cl	H			N
P58	Cl	H			N
P63	Cl	CONH2			C-F
P64	Cl	CONHMe			N
P65	Cl	CONH2			C-F
P66	Cl	H			N

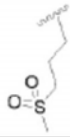
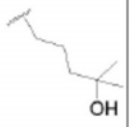
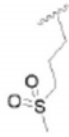
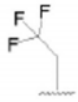
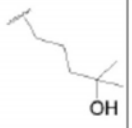
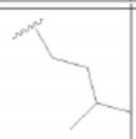
[0185]

P67	Cl	H			N
P68	Cl	CONHcyclopropyl			N
P69	Cl	CONHMe			N
P70	Cl	$CONH_2$			N
P75	Cl	H			C-F
P79	Cl	H			C-F
P80	Cl	H			N
P81	Cl	H			C-H

P71	CN	H			C-H
P72	Cl	H			N
P73	Cl	H			N
P74	Cl	H			N

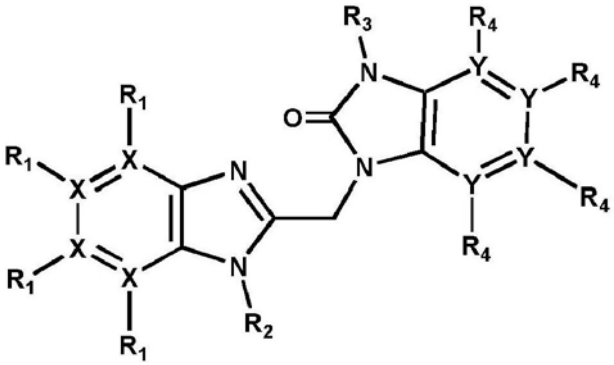
[0186] 

[0187]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P82 P83 P84	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P85 P86 P87	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P88 P89 P90	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P91 P92 P93	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P94 P95 P96	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P97 P98 P99	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P100 P101 P102	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P103 P104 P105	Cl	$CONH_2$			N CH CF

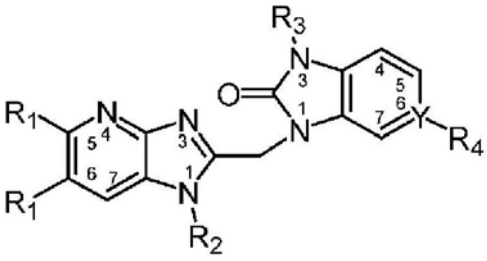
[0188] 式(B6)的化合物

[0189] 通式(B6)的化合物描述于2012年6月21日公布的PCT公开WO 2012/080449中,其以引用方式全文并入本文。式(B6)具有以下结构:

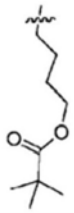
[0190] 

[0191] 或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，其中：每个X可独立地为C或N；至少一个X＝N；每个Y可独立地为C或N；当X＝C时，R_1存在并且R_1可选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R_5)_2$、$CO(R_6)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3和$B(OH)_2$、$B(O-C_1-C_6烷基)_2$；当X＝N时，R_1不存在；R_2可为$-(CR_7R_8)_n-R_9$；R_3可选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基、C_2-C_{10}烯基、SO_2-R_7、CH_2CF_3或含有氧原子的4至6元饱和环；当Y为C时，R_4可存在并且选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、$CO(R_7)$、$COO(R_7)$、CF_3和卤素，R_5可选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；R_6可选自OH、O(C_1-C_6烷基)、NH_2、$NHSO_2N(C_1-C_6烷基)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1-C_6烷基)$、$NHSO_2(C_3-C_7环烷基)$和$N(C_1-C_6-烷基)_2$；R_7和R_8可各自独立地选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基，或者R_7和R_8可结合在一起形成任选地含有选自N、S、O杂原子的4至6元脂族环；R_9可选自H、R_{10}、C_1-C_6烷基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR_7R_8$、$COOR_7$、$CON(R_7)SO_2R_8$、$CON(R_7)SO_2N(R_7R_8)$、NR_7R_8、NR_7COOR_8、$OCOR_7$、O-苄基、$NR_7SO_2R_8$、$SO_2R_7R_8$、SO_2R_7、$OCONR_7R_8$、$OCONR_7R_{10}$、$N(R_7)CON(R_7R_8)$、$N(R_7)COOC$、邻苯二甲酰亚胺基、2-甲基-苯并噻吩(1,1)二氧化物或含有氧原子的4至6元饱和环；n可为2至6的整数；R_{10}可选自C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、苯基、吡啶或吡唑，这些基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自CF_3、CH_3、OCH_3、OCF_3或卤素。

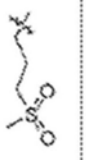
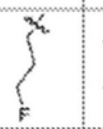
[0192] 式(B6)的化合物的示例包括：

[0193] 

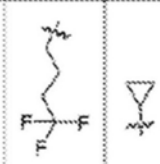
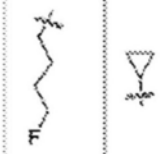
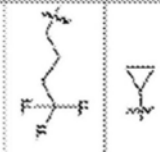
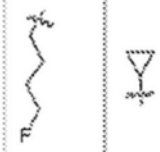
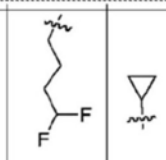
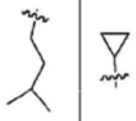
[0194]

N°	名称	C_5-R_1	C_6-R_1	R_2	R_3	Y-R_4
1	3-((5-氯-1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-Cl	C-H			N
2	3-((5-氯-1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-(噁丁环-3-y1)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-Cl	C-H			N
3	新戊酸4-(5-氯-2-((1-环丙基-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1基)丁酯	C-Cl	C-H			N
4	1-环丙基-3-((1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	C-H	C-H			C-H
5	1-环丙基-3-((1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			N
6	3-((5-氯-1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	C-Cl	C-H			C-F

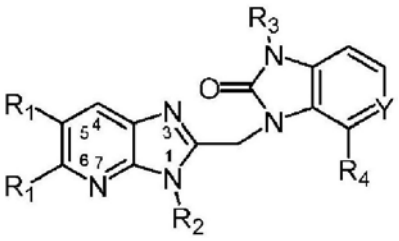
[0195]

7	1-环丙基-3-((1-(3-(甲基硫基)丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			N
8	1-环丙基-5-氟-3-((1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	C-H	C-H			C-F
9	3-((1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-(噁丁环-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			N
10	1-环丙基-3-((1-(3-(甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			N
11	1-环丙基-3-((1-(3-(氟丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			N
12	3-((1-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-(噁丁环-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			N
13	3-((5-氯-1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	C-Cl	C-H			C-H
14	3-((5-氯-1-(4-羟丁基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-Cl	C-H			N
15	1-环丙基-5-氟-3-((1-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	C-H	C-H			C-F

[0196]

39	3-((5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮	C-Cl	C-H			N
40	3-((5-氯-1-(4-氟丁基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮	C-Cl	C-H			N
41	1-环丙基-3-((1-4,4,4-三氟丁基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			N
42	1-环丙基-3-((1-(4-氟丁基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			N
43	1-环丙基-3-((1-(4,4-二氟丁基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			N
44	1-环丙基-3-((1-异戊基-5-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-(3H)-酮	C-CF_3	C-H			N

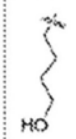
[0197]



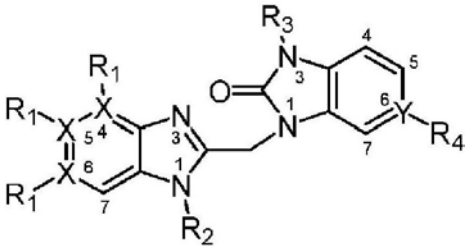
[0198]

N°	名称	C_5-R_1	C_6-R_1	R_2	R_3	R_4	Y
16	3-((6-溴-3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-Br	C-H			H	N
17	3-((6-(氨基甲基)-3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-CH_2NH_2	C-H			H	N
18	3-((6-溴-3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-(噁丁环-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-Br	C-H			H	N
19	3-((6-(溴-3-(4-羟丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-Br	C-H			H	N
20	3-((6-(溴-3-(4-羟丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-(噁丁环-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-Br	C-H			H	N
21	3-((6-(氯-3-(4-羟丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-Cl	C-H			H	N

[0199]

22	1-环丙基-3-((6-氟-3-(4-羟丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-F	C-H			H	N
23	2-((1-环丙基-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基硼酸	C-B(OH)$_2$	C-H			H	N
24	1-环丙基-3-((3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			H	N
25	4-氯-3-((3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H			Cl	N
26	2-((1-环丙基-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸甲酯	C-CO$_2$Me	C-H			H	N
27	2-((1-环丙基-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈	C-CN	C-H			H	N
28	2-((1-环丙基-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸	C-CO$_2$H	C-H			H	N
29	3-((3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-1-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈	C-H	C-H			CN	N
30	1-((6-溴-3-异戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	C-Br	C-H			H	CH

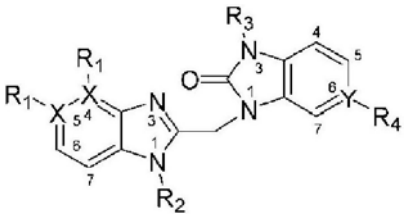
[0200]



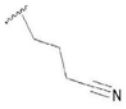
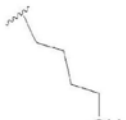
[0201]

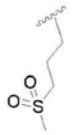
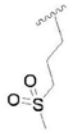
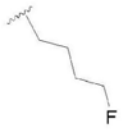
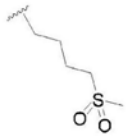
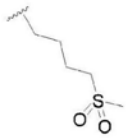
N°	名称	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	R_2	R_3	Y-R_4
31	1-环丙基-3-((1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	C-H	N	C-H			C-H
32	1-环丙基-5-氟-3-((1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	C-H	N	C-H			C-F
33	1-环丙基-3-((1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	N	C-H			N
34	1-环丙基-3-((1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	C-H	N			N
35	1-环丙基-3-((1-(4-羟丁基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	N	C-H			N
36	3-((1-异戊基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基-1-(噁丁环-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-H	N	C-H			N
37	1-环丙基-3-((4-二甲基氨基)-1-(4-羟丁基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-NMe_2	N	C-H			N
38	3-((1-(4-苄氧基)丁基)-4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮	C-Cl	N	C-H			N

[0202]

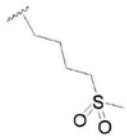
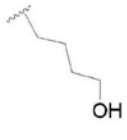
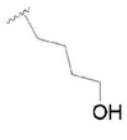
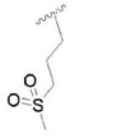


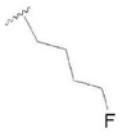
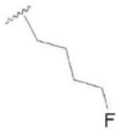
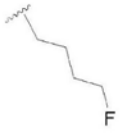
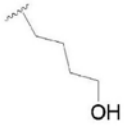
[0203]

	X_4-R_1	X5-R_1	R_2	R_3	Y-R_4
99	N	C-Cl			N
100	N	C-Cl			C-H
101	N	C-Cl			N

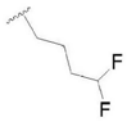
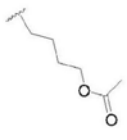
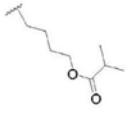
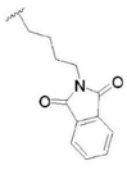
	X_4-R_1	X5-R_1	R_2	R_3	Y-R_4
102	N	C-Cl			N
103	N	C-Cl			C-F
45	N	C-Cl			N
46	N	C-Cl			C-F
47	N	C-Cl			N

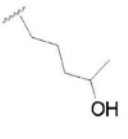
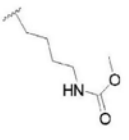
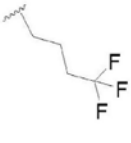
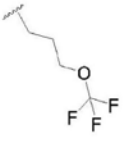
[0204]

48	N	C-Cl			C-H
50	N	C-H		H	N
51	N	C-H			N
54	N	C-Cl			C-H

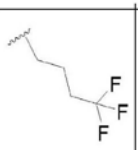
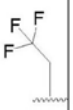
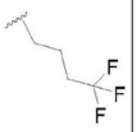
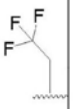
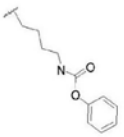
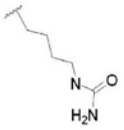
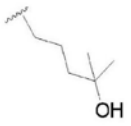
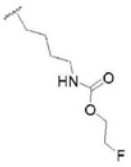
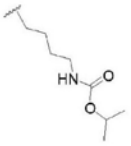
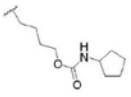
55	N	C-Cl			C-COOEt
56	N	C-Cl			C-COOEt
57	N	C-Cl			C-COOH
58	N	C-Cl			C-F

[0205]

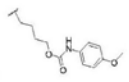
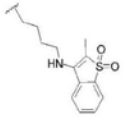
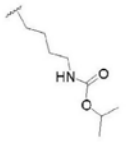
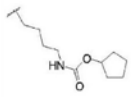
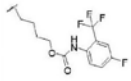
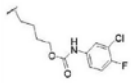
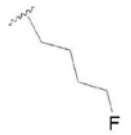
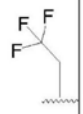
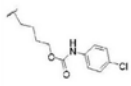
43	N	C-H			N
64	N	C-Cl			N
65	N	C-Cl			N
66	N	C-Cl			N

67	N	C-Cl			N
68	N	C-Cl			N
69	N	C-F			N
70	N	C-H			N

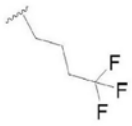
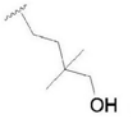
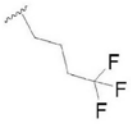
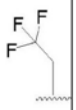
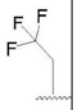
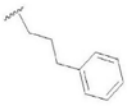
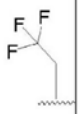
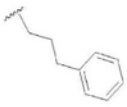
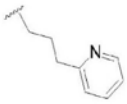
[0206]

71	N	C-Cl			N
72	N	C-H			N
73	N	C-Cl			N
74	N	C-Cl			N
75	N	C-Cl			N
76	N	C-Cl			N
77	N	C-Cl			N
78	N	C-Cl			N

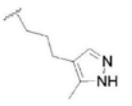
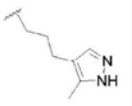
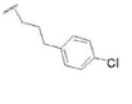
[0207]

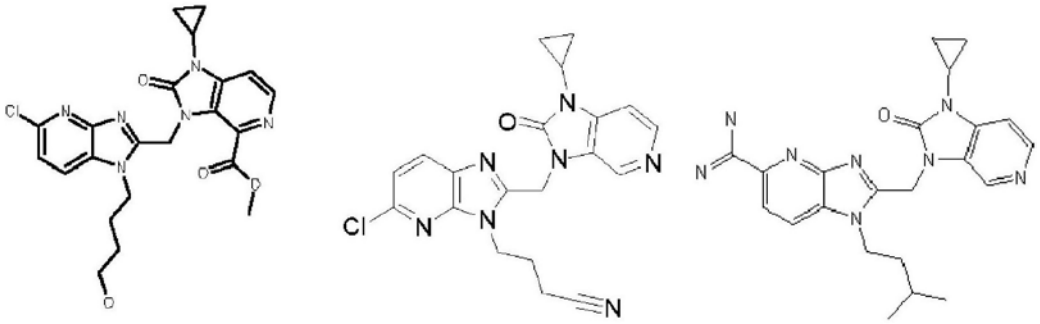
79	N	C-Cl			N
80	N	C-Cl			N
81	N	C-H			N
82	N	C-Cl			N
83	N	C-Cl			N
84	N	C-Cl			N
85	N	C-H			N
86	N	C-Cl			N

[0208]

87	N	C-Cl			C-F
88	N	C-Cl			N
89	N	C-H			C-F
90	N	C-Cl			N
91	N	C-H			N
92	N	C-Cl			C-F
93	N	C-H			C-F
94	N	C-H			N

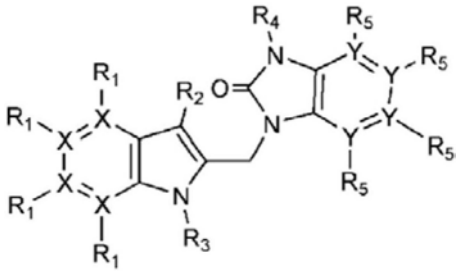
[0209]

95	N	C-H			C-F
96	N	C-H			N
97	N	CMe_2 NH_2			N
98	N	C-H			N

[0210] 

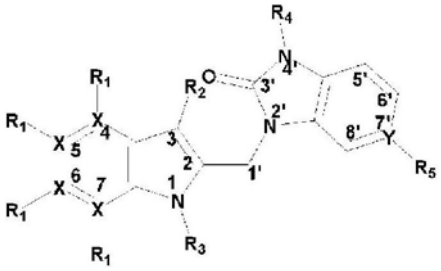
[0211] 式(B7)的化合物

[0212] 通式(B7)的化合物描述于2012年6月21日公布的PCT公开WO 2012/080450中，其以引用方式全文并入本文。式(B7)具有以下结构：

[0213] 

[0214] 或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，其中：每个X可独立地为C或N，并且至少一个X为N；当X＝C时，R_1存在并且R_1可选自H、OH、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、NH_2、CO(R_7)、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、C(＝NOH)NH_2、C(＝$NOCH_3$)NH_2、C(＝NH)NH_2、CF_3、OCF_3和B(OH)$_2$、B(O-C_1-C_6烷基)$_2$；R_2可选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基和CO(R_7)；R_3可为-$(CR_8R_9)_n$-R_{10}；R_4可选自H、C_1-C_{10}烷基、CH_2CF_3、C_3-C_7环烷基、C_2-C_{10}烯基、SO_2-R_8或含有氧原子的4至6元饱和环；当Y为C时，R_5存在并且可选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、CO(R_7)、CF_3和卤素；当X为N时，R_5不存在；R_6可选自H、C_1-C_6烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；R_7可选自OH、O(C_1-C_6烷基)、NH_2、$NHSO_2N$(C_1-C_6烷基)$_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2$(C_1-C_6烷基)、$NHSO_2$(C_3-C_7环烷基)和N(C_1-C_6-烷基)$_2$；n可为2至6的整数；R_8和R_9可各自独立地选自H、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基，或者R_8和R_9可结合在一起形成任选地含有选自N、S、O杂原子的4至6元脂族环；R_{10}可选自H、C_1-C_6烷基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR_8R_9$、$COOR_8$、$CONR_8SO_2R_9$、CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)、NR_8R_9、NR_8COOR_9、$OCOR_8$、$NR_8SO_2R_9$、$SO_2NR_8R_9$、SO_2R_8或含有氧原子的4至6元饱和环。

[0215] 式(B7)的化合物的示例包括：

[0216] 

[0217]

	化合物名称	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	X_7-R_1	R_2	R_3	R_4	Y_7-R_5
P1	1-环丙基-3-{[1-(4-羟丁基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	C-H	N	C-H	C-H	H			N
P2	3-{[5-氯-1-(4-羟丁基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	N	C-Cl	C-H	C-H	H			N
P3	1-环丙基-3-{[1-(3-甲基丁基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	N	C-H	C-H	C-H	H			N

[0218]

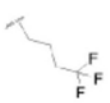
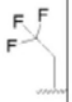
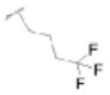
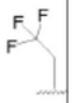
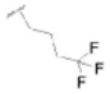
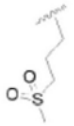
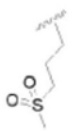
P4	1-环丙基-3-{[1-(4-羟丁基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	C-H	C-H	N	C-H	H			N
P5	1-环丙基-3-{[1-(4-羟丁基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	N	C-H	C-H	C-H	H			N
P6	1-环丙基-3-{[1-(4-羟丁基)-5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	N	C-OMe	C-H	C-H	H			N
P8	1-环丙基-3-{[5-羟基-1-(4-羟丁基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	N	C-OH	C-H	C-H	H			N

P9	2,2-二甲基丙酸4-{2-[(1-环丙基-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基]-5-羟基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基}丁酯	N	C-OH	C-H	C-H	H			N
P10	1-环丙基-3-{[1-(3-甲基丁基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	C-H	C-H	C-H	N	H			N

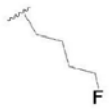
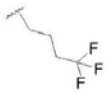
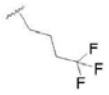
[0219]

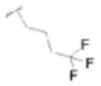
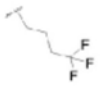
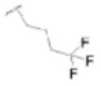
	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	R_2	R_3	R_4	Y_7,-R_5
P11	CH	C-Cl	N	H			N
P12	CH	C-Cl	N	H			N

[0220]

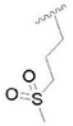
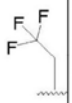
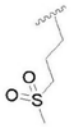
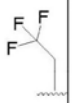
P13	CH	C-Cl	N	H			N
P14	CH	C-Cl	N	H			C-F
P15	CH	C-Cl	N	H			N
P16	CH	C-Cl	N	H			C-F
P17	CH	N	CH	Br			N
P18	CH	N	CH	H			N

[0221]

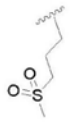
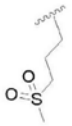
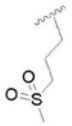
P19	CH	N	CH	H			N
P20	CH	N	CH	H			N
P21	CH	N	CH	H			N
P22	CH	N	CH	Cl			N

P23	CH	N	CH	F			N
P25	CH	N	CH	Me			N
P26	CH	N	CH	I			N

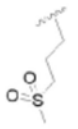
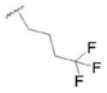
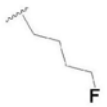
[0222]

P29	CH	N	CH	Br			C-F
P30	CH	N	CH	H			C-F
P32	N	Cl	CH	H			N

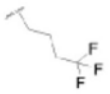
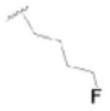
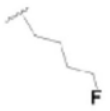
[0223]

P33	N	Cl	CH	H			N
P34	N	Cl	CH	H			N
P35	N	Cl	CH	H			C-H
P36	N	Cl	CH	H			N

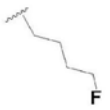
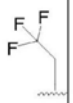
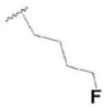
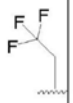
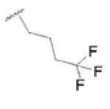
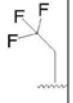
[0224]

P37	N	Cl	CH	H			C-F
P38	N	Cl	CH	H			C-F
P39	N	Cl	CH	H			C-H
P40	N	Cl	CH	H			N
P42	N	Cl	CH	H			N

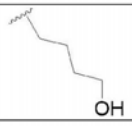
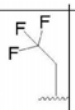
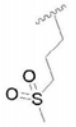
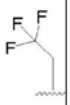
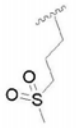
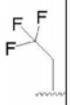
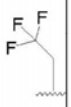
[0225]

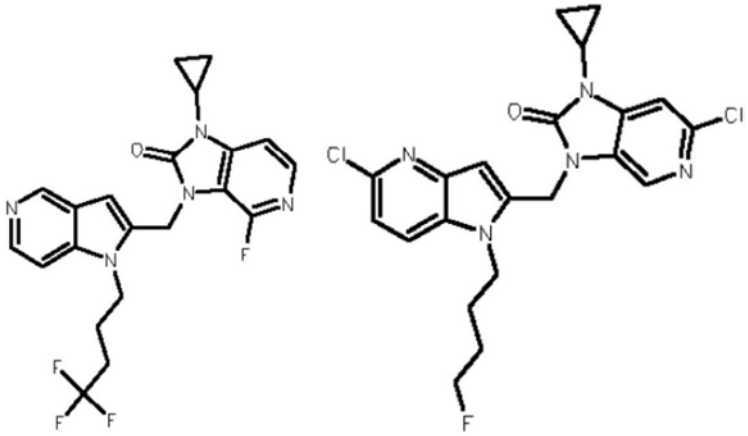
P43	N	Cl	CH	H			C-H
P45	N	CH	CH	H			N
P46	N	CF_3	CH	H			N

[0226]

P47	N	Cl	CH	H			C-F
P48	N	Cl	CH	H			N
P49	N	Cl	CH	H			N

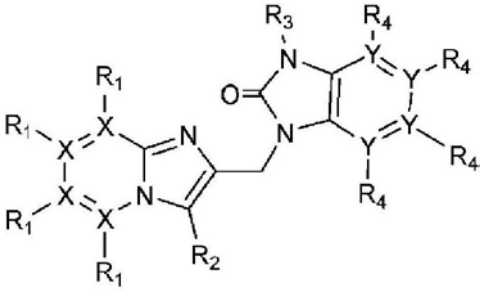
[0227]

P50	N	Cl	CH	H			N
P51	N	Cl	CH	H			C-H
P52	N	Cl	CH	H			N
P53	N	Cl	CH	H			N
P54	N	Cl	CH	H			N

[0228] 

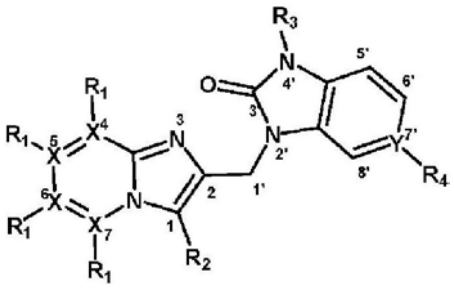
[0229] 式(B8)的化合物

[0230] 通式(B8)的化合物描述于2012年6月21日公布的PCT公开WO 2012/080451中，其以引用方式全文并入本文。式(B8)具有以下结构：

[0231] 

[0232] 或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，其中：每个X可独立地为C或N；每个Y可独立地为C或N；当X＝C时，R_1存在并且R_1可选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6烷氧基、$N(R_5)_2$、$CO(R_6)$、CH_2NH_2、CH_2OH、CN、$C(=NOH)NH_2$、$C(=NOCH_3)NH_2$、$C(=NH)NH_2$、CF_3、OCF_3和$B(OH)_2$、$B(O\text{-}C_1\text{-}C_6烷基)_2$；当X＝N时，$R_1$不存在；$R_2$可选自H、卤素、$-(CR_7R_8)_n-R_9$、$C\equiv C-CH_2-R_9$和$C\equiv C-R_9$、$C=C-R_9$；$R_3$可选自H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_3$-$C_7$环烷基、$C_2$-$C_{10}$烯基、$SO_2-R_7$或含有氧原子的4至6元饱和环；当Y为C时，$R_4$存在并且可选自H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$环烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$CO(R_7)$、$CF_3$和卤素，$R_5$可选自H、$C_1$-$C_6$烷基、$COOCH_3$和$CONHSO_2CH_3$；$R_6$可选自OH、$O(C_1\text{-}C_6烷基)$、$NH_2$、$NHSO_2N(C_1\text{-}C_6烷基)_2$、$NHSO_2NHCH_3$、$NHSO_2(C_1\text{-}C_6烷基)$、$NHSO_2(C_3\text{-}C_7环烷基)$和$N(C_1\text{-}C_6\text{-}烷基)_2$；$R_7$和$R_8$可各自独立地选自H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_3$-$C_7$环烷基，或者$R_7$和$R_8$可结合在一起形成任选地含有至少一个选自N、S、O的杂原子的4至6元脂族环；R_9可选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_7环烷基、OH、CN、F、CF_2H、CF_3、$CONR_7R_8$、$COOR_7$、$CON(R_7)SO_2R_8$、$CON(R_7)SO_2N(R_7R_8)$、NR_7R_8、NR_7COOR_8、$OCOR_7$、$NR_7SO_2R_8$、$SO_2NR_7R_8$、SO_2R_7或含有氧原子的4至6元饱和环；n可为自2至6的整数。

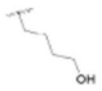
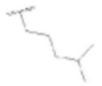
[0233] 式(B8)的化合物的示例包括：

[0234] 

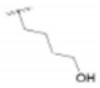
[0235]

	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	X_7-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P1	C-H	C-Cl	C-H	C-H			N
P2	C-H	C-Cl	C-H	C-H			N
P3	C-H	C-H	C-H	C-H			N
P4	C-H	C-H	C-H	C-H			N

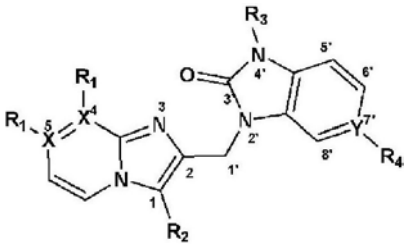
[0236]

P5	C-H	C-H	C-H	C-H			N
P6	C-H	C-Cl	C-H	C-H			N
P7	C-H	C-H	C-H	C-H			C-H
P8	C-H	C-H	C-H	C-H			N
P9	C-H	C-H	C-H	C-H			C-H

[0237]

P10	C-H	C-C_4H_8OH	C-H	C-H			N
P11	C-H	C-H	C-H	C-H			C-H
P12	C-H	C-H	C-H	C-H			C-H

	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	X_7-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P13	C-H	C-H	C-H	C-H			N
P14	C-H	N	C-H	C-H			N

[0238] 

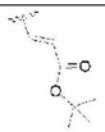
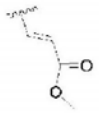
[0239]

	X_4-R_1	X_5-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P15	CH	N			N
P16	CH	N			N

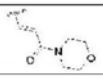
[0240]

	X_4-R_1	X_5-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P17	CH	N			N
P18	CH	N			N

[0241]

	X_4-R_1	X_5-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P19	CH	C-Cl			N
P20	CH	C-Cl			N
P21	CH	C-Cl			N

[0242]

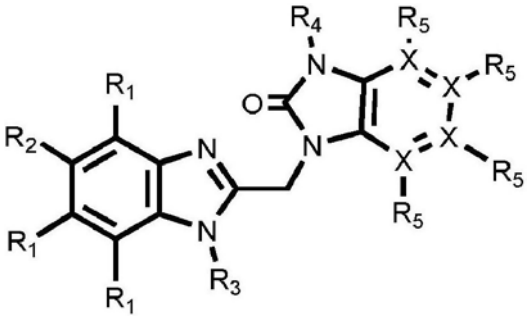
	X_4-R_1	X_5-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P22	CH	C-Cl			N
P23	CH	C-Cl			N
P24	CH	C-Cl			N
P25	CH	CH			N

	X_4-R_1	X_5-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P26	CH	C-Cl			N
P27	CH	CH			N

[0243] 式(B9)的化合物

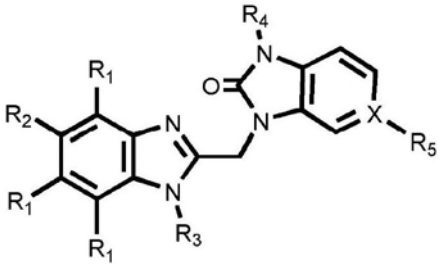
[0244] 通式(B9)的化合物描述于2012年6月21日公布的PCT公开WO 2012/080446中,其以

引用方式全文并入本文。式(B9)具有以下结构：

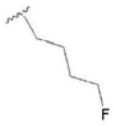
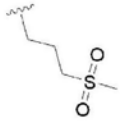
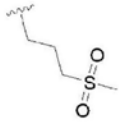
[0245] 

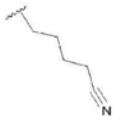
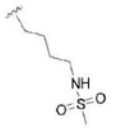
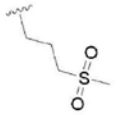
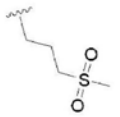
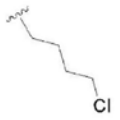
[0246] 或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，其中：每个X可独立地为C或N；R_1可为H；R_2可选自Br和Cl；R_3可为$-(CR_6R_7)_n-R_8$；R_4可选自H、C_3-C_7环烷基、C_2-C_{10}烯基、$-(CR_6R_7)_n-R_8$、$-CH_2-$对-氟苯基、CH_2CF_3和$-SO_2CH_3$；当X为C时，R_5存在，此时每个R_5可各自独立地选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤素和CN；当X为N时，R_5不存在；R_6和R_7可各自独立地选自H和C_1-C_{10}烷基、C_3-C_7环烷基；或者R_6和R_7可结合在一起形成任选地含有一个或多个选自N、S、O的杂原子的5至6元脂族环或芳族环；R_8可选自H、OH、CF_3、CHF_2、F、CI、SO_2CH_3、SO_2C_3-C_7环烷基、$NR_6SO_2R_6$、$SO_2R_6R_7$、$R_6SO_2C_3$-C_7环烷基、CN、NR_6R_7、COOH、$COOR_6$、$CONR_6R_7$、$OCOC_1$-C_6烷基、$CONR_6SOR_7$、$CONH-R_6-SO_2R_7$、$CONH-R_6-SO_2NR_6R_7CONR_6SO_2NR_6R_7$、邻苯二甲酰亚胺基或任选地含有一个或多个选自N、S、O的杂原子的5至6元脂族环或芳族环；n可为值是1至6的整数。

[0247] 式(B9)的化合物的示例包括：

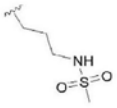
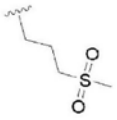
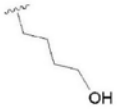
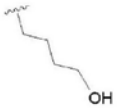
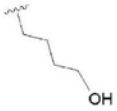
[0248] 

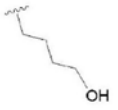
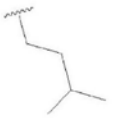
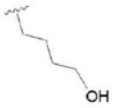
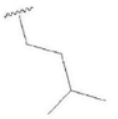
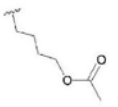
[0249]

	R_1	R_2	R_3	R_4	$X\text{-}R_5$
P1	H	Br			N
P2	H	Br			N
P3	H	Br			C-F

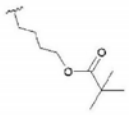
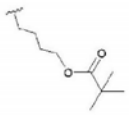
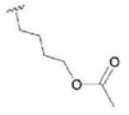
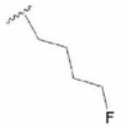
	R_1	R_2	R_3	R_4	$X\text{-}R_5$
P4	H	Br			N
P5	H	Br			N
P6	H	Cl			N
P7	H	Br			C-H
P8	H	Br			N

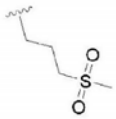
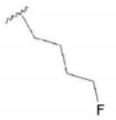
[0250]

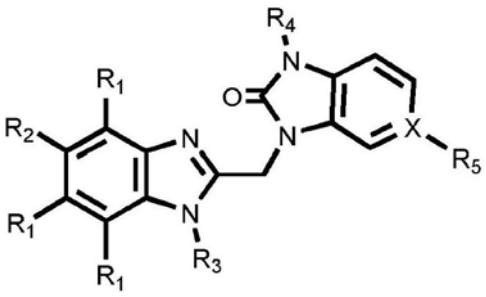
	R_1	R_2	R_3	R_4	$X\text{-}R_5$
P9	H	Br			N
P10	H	Cl			C-F
P11	H	Cl			C-F
P12	H	Cl			C-H
P13	H	Cl			N

	R_1	R_2	R_3	R_4	$X\text{-}R_5$
P14	H	Br			N
P15	H	Cl			N
P16	H	Br			C-F
P17	H	Br			N
P18	H	Br			N

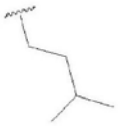
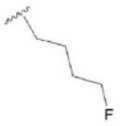
[0251]

	R_1	R_2	R_3	R_4	$X-R_5$
P19	H	Cl			C-H
P20	H	Cl			C-F
P21	H	Br			N
P22	H	Br			C-F
P23	H	Br			C-F

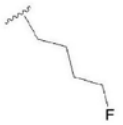
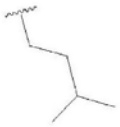
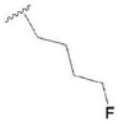
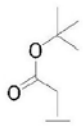
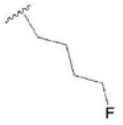
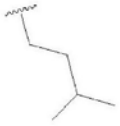
	R_1	R_2	R_3	R_4	$X-R_5$
P24	H	Cl			C-H
P25	H	Cl			C-H
P26	H	Cl			N
P27	H	Br			N

[0252] 

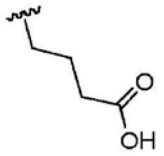
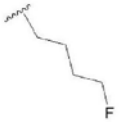
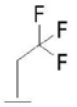
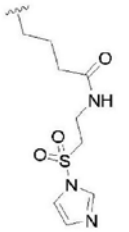
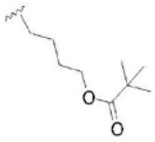
[0253]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P28	H	Cl			C-F
P29	H	Cl			N
P30	H	Cl			N

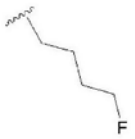
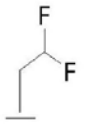
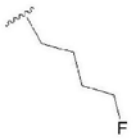
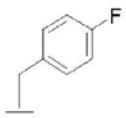
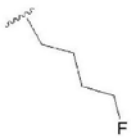
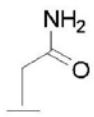
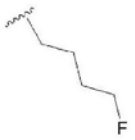
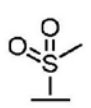
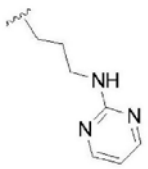
[0254]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P31	H	Cl			N
P32	H	Br			C-F
P33	H	Cl			N
P34	H	Cl			N
P35	H	Cl			CH

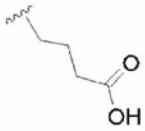
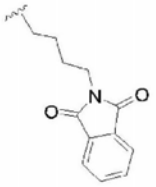
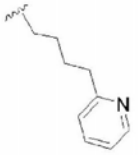
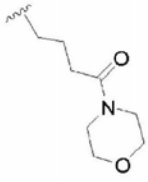
[0255]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P36	H	Br			N
P37	H	Cl			N
P38	H	Br			N
P39	H	Cl			N

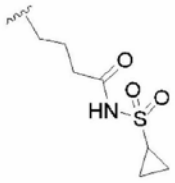
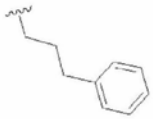
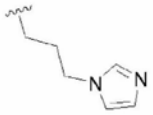
[0256]

	R_1	R_2	R_3	R_4
P40	H	Cl		
P41	H	Cl		
P42	H	Cl		
P43	H	Cl		
P44	H	Cl		

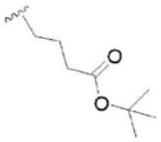
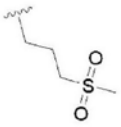
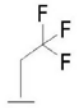
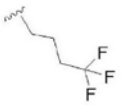
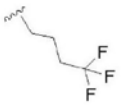
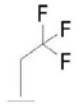
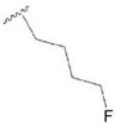
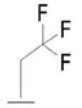
[0257]

	R_1	R_2	R_3	R_4
P45	H	Cl		
P46	H	Cl		
P47	H	Cl		
P48	H	Br		

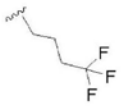
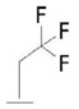
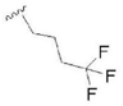
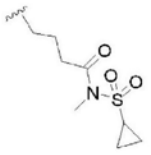
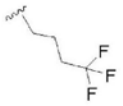
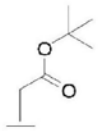
[0258]

	R_1	R_2	R_3	R_4
P49	H	Cl		
P50	H	Cl		
P51	H	Cl		

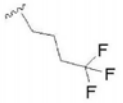
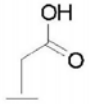
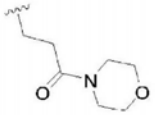
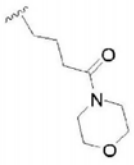
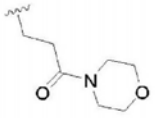
[0259]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P52	H	Cl			N
P53	H	Cl			C-F
P54	H	Cl			N
P55	H	Cl			N
P56	H	Cl			C-F

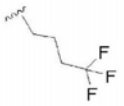
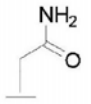
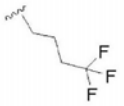
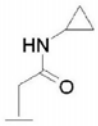
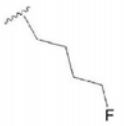
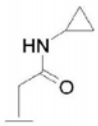
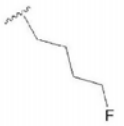
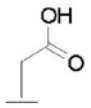
[0260]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P57	H	Cl			C-F
P58	H	Cl			C-F
P59	H	Cl			N
P60	H	Cl			N

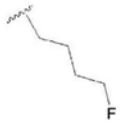
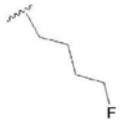
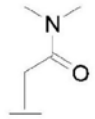
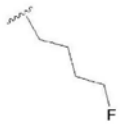
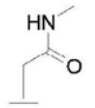
[0261]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P61	H	Cl			N
P62	H	Cl			C-F
P63	H	Cl			N
P64	H	Cl			N

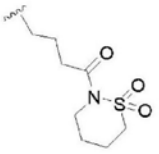
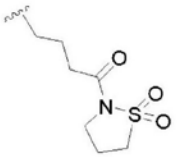
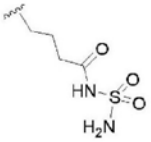
[0262]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P65	H	Cl			N
P66	H	Cl			N
P67	H	Cl			N
P68	H	Cl			N

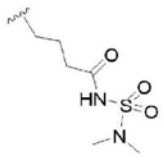
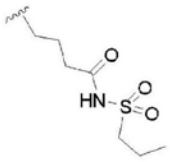
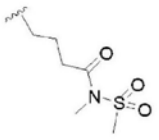
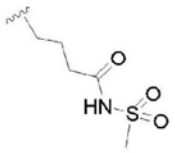
[0263]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P69	H	Cl			C-F
P70	H	Cl			CH
P71	H	Cl			N
P72	H	Cl			N

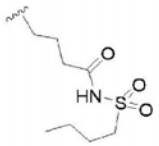
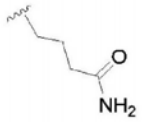
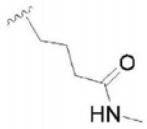
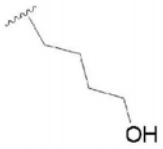
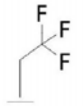
[0264]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P73	H	Cl			C-F
P74	H	Br			N
P75	H	Br			N
P76	H	Br			N

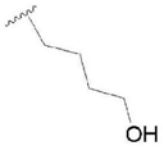
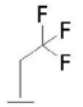
[0265]

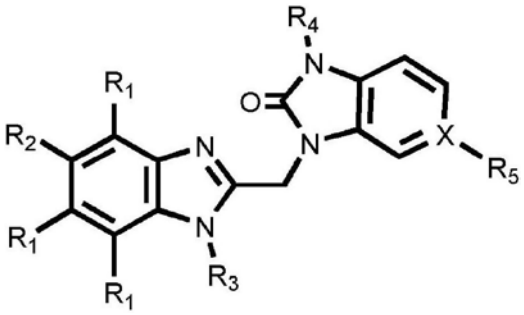
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
E. P77	F. H	G. Br	H. 		N
P78	H	Br			N
P79	H	Br			N
P80	H	Br			N

[0266]

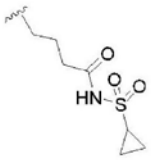
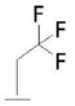
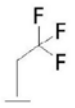
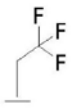
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P81	H	Br			N
P82	H	Br			N
P83	H	Br			N
P84	H	Cl			N

[0267]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P85	H	Cl			C-F

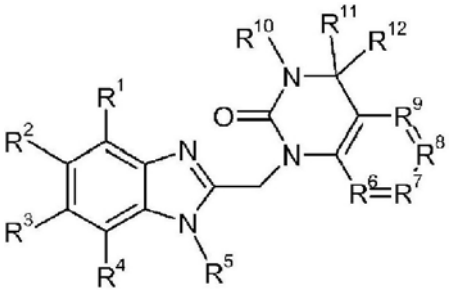
[0268] 

[0269]

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P86	H	Cl			C-F
P87	H	Cl			C-F
P88	H	Cl			C-H
P89	H	Cl			N

[0270] 式(B10)的化合物

[0271] 通式(B10)的化合物描述于2010年9月16日公布的PCT公开WO 2010/103306中,其以引用方式全文并入本文。式(B10)具有以下结构:

[0272] 

[0273] 其中:R^1、R^3和R^4各自可独立地代表H、C1-6烷基或卤素;R^2可代表H、CN、CH_2NH_2、

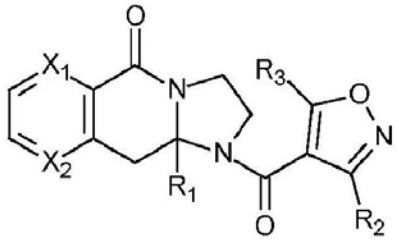
$CH_2NH(CH_2)_3NH_2$、C(=NH)NH_2或C(=NOH)NH_2；R^5可代表C1-6烷基，所述C1-6烷基任选地被OR^{13}、CF_3、CN或$NR^{14}R^{15}$中的一个或多个取代，其中R^{13}可代表H或C1-6烷基并且R^{14}和R^{15}可独立地代表H、C1-6烷基或C3-7环烷基，或者基团-$NR^{14}R^{15}$一起可代表任选地包含另一个选自O、S和NR^{19}的杂原子的5至7元氮杂环，其中R^{19}可代表H或C1-6烷基；R^6、R^7、R^8和R^9各自可独立地代表CH、C-F、C-Cl、C-CF_3或N；R^{10}可代表芳基、杂芳基、C3-7环烷基或C1-6烷基，所述C1-6烷基或C3-7环烷基任选地被芳基、C3-7环烷基、OR^{16}、SR^{16}、卤素或$NR^{17}R^{18}$中的一个或多个取代，其中R^{16}可代表H或C1-6烷基，并且R^{17}和R^{18}各自可独立地代表H、C1-6烷基或C3-7环烷基，或者基团-$NR^{17}R^1$一起代表任选地含有选自O、S和NR^{20}的杂原子的5至7元氮杂环，其中R^{20}可代表H或C1-6烷基；R^{11}和R^{12}各自可独立地代表H或C1-6烷基。

[0274] 式(B10)的化合物的示例包括：3-甲基-1-[(1-异戊基苯并咪唑-2-基)甲基]-4H-喹唑啉基-2-酮、3-异戊基-1-[(1-异戊基苯并咪唑-2-基)甲基]-4H-喹唑啉基-2-酮、3-环丙基-1-[(1-异戊基苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4H-喹唑啉基-2-酮、3-环丙基-1-[(1-异戊基苯并咪唑-2-基)甲基]-4,4-二甲基-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-甲基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-丙基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-叔丁基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环戊基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-苄基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-苯乙基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-(2-甲氧基乙基)-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-异戊基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-异丁基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-(环丙基甲基)-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-(2-甲硫基乙基)-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-(环己基甲基)-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4-甲基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4,4-二甲基-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-5-(三氟甲基)-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-5-氟-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-(4-羟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-甲基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-(4-羟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-(4-羟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-(2-甲氧基乙基)-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-(4-羟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-(环己基甲基)-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-(4,4,4-三氟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-(4,4,4-三氟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4-甲基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-(氨基甲基)-1-(4,4,4-三氟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4,4-二甲

基-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-甲基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-1-异戊基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-(2-甲氧基乙基)-4H-喹唑啉基-2-酮、1-[[5-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-1-(4-羟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-甲基-4H-喹唑啉基-2-酮、2-[(3-环丙基-2-氧代-4H-喹唑啉基-1-基)甲基]-1-异戊基-苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-4-甲基-2-氧代-4H-喹唑啉基-1-基)甲基]-1-异戊基-苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-4,4-二甲基-2-氧代-喹唑啉基-1-基)甲基]-1-异戊基-苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-2-氧代-4H-喹唑啉基-1-基)甲基]-N'-羟基-1-异戊基-苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-4-甲基-2-氧代-4H-喹唑啉基-1-基)甲基]-N'-羟基-1-异戊基-苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-4,4-二甲基-2-氧代-喹唑啉基-1-基)甲基]-N'-羟基-1-异戊基-苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-2-氧代-4H-喹唑啉基-1-基)甲基]-1-(4,4,4-三氟丁基)苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-4-甲基-2-氧代-4H-喹唑啉基-1-基)甲基]-1-(4,4,4-三氟丁基)苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-4,4-二甲基-2-氧代-喹唑啉基-1-基)甲基]-1-(4,4,4-三氟丁基)苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-4-甲基-2-氧代-4H-喹唑啉基-1-基)甲基]-N'-羟基-1-(4,4,4-三氟丁基)苯并咪唑-5-羧酰亚胺、2-[(3-环丙基-4,4-二甲基-2-氧代-喹唑啉基-1-基)甲基]-N'-羟基-1-(4,4,4-三氟丁基)苯并咪唑-5-羧酰亚胺和1-[[5-(氨基甲基)-1-异戊基-6-甲基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-环丙基-4H-喹唑啉基-2-酮。

[0275] 式(B11)的化合物

[0276] 通式(B11)的化合物描述于2012年5月31日公布的PCT公开WO 2012/068622中，其以引用方式全文并入本文。式(B11)具有以下结构：

[0277] 

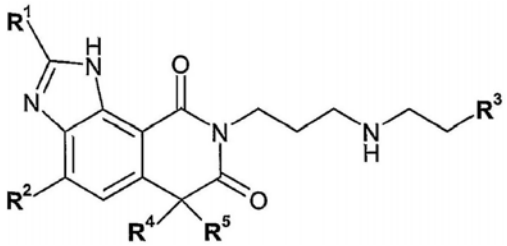
[0278] 或其外消旋体、异构体和/或盐，其中：X_1和X_2可独立地选自CH和N，其中X_1和X_2中的至少一个为N；R_1任选地被取代并且可选自碳环、杂环和芳族环；R_2可选自C_{1-6}烷基、卤代C_{1-3}烷基和C_{1-3}烷氧基；R_3可为H或任选的取代基。

[0279] 式(B11)的化合物的示例包括：5a-(4-氯苯基)-6-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-5a,6,7,8-四氢咪唑并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡嗪-10(5H)-酮、10a-(4-氯苯基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、10a-(4-甲氧基苯基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、10a-(4-氟苯基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、5a-(4-氟苯基)-6-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-5a,6,7,8-四氢咪唑并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡嗪-10(5H)-酮、10a-(4-氟-3-甲基苯基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、10a-(3,4-二氟苯基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、5a-(3,4-二氟苯基)-6-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)

羰基]-5a,6,7,8-四氢咪唑并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡嗪-10(5H)-酮、5a-(4-氟-3-甲基苯基)-6-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-5a,6,7,8-四氢咪唑并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡嗪-10(5H)-酮、10a-(2-氯苯基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、10a-环己基-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、10a-(4,4-二氟环己基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、10a-(4-氯苯基)-1-{[3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-4-基]羰基}-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、10a-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、(5aS)-5a-(4-氯苯基)-6-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-5a,6,7,8-四氢咪唑并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡嗪-10(5H)-酮、(10aS)-10a-(4-氯苯基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、(10aS)-10a-(4-氟苯基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮、(5aS)-5a-(4-氟苯基)-6-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-5a,6,7,8-四氢咪唑并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡嗪-10(5H)-酮和(10aS)-10a-(4-氟-3-甲基苯基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-4-基)羰基]-2,3,10,10a-四氢咪唑并[2,1-g][1,7]萘啶-5(1H)-酮。

[0280] 式(B12)的化合物

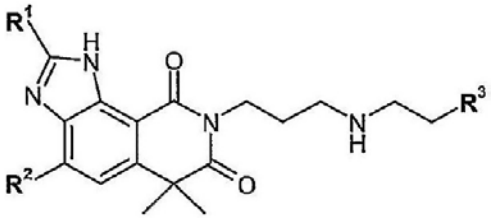
[0281] 通式(B12)的化合物描述于2005年5月12日公布的PCT公开WO 2005/042530中,其以引用方式全文并入本文。式(B12)具有以下结构:

[0282] 

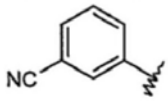
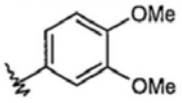
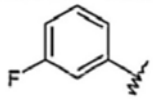
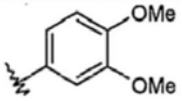
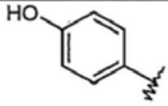
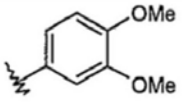
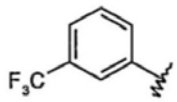
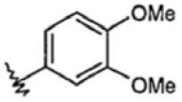
[0283] 或其对映体或盐,其中:R^1可为-(CH=CH)$_{0-1}$-(C_6或C_{10})芳基或-(CH=CH)$_{0-1}$-5、6、9或10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基各自独立地选自:任选地被氨基取代的(C_{1-6})烷基、卤代物、(C_{1-6})卤代烷基、羟基、(C_{1-6})烷氧基、(C_{1-6})烷硫基、硝基、叠氮基、氰基、氨基、(C_{1-6})烷基氨基、二((C_{1-6})烷基)氨基、芳基和杂芳基;R^2可为H、(C_{1-6})烷基、羟基、卤代物、(C_{1-6})卤代烷基、氨基、(C_{1-6})烷基氨基、二((C_{1-6})烷基)氨基或(C_{2-6})炔基;R^3可为(C_6、C_{10}或C_{14})芳基或5、6、9或10元杂芳基,其中的每一个任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基各自独立地选自:(C_{1-6})烷基、卤代物、(C_{1-6})卤代烷基、羟基、(C_{1-6})烷氧基、(C_{1-6})烷硫基、硝基、氨基、(C_{1-6})烷基氨基、二((C_{1-6})烷基)氨基和COO(C_{1-6})烷基;R^4和R^5可各自独立地为H或(C_{1-6})烷基;或者R^4和R^5可与它们所连接的碳原子连接在一起形成(C_{3-7})环烷基基团;

[0284] 前提条件是R^1不为2-甲氧基苯基,当R^2为H时,R^3为3,4-二甲氧基苯基,R^4为CH_3并且R^5为CH_3。

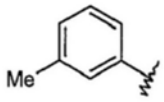
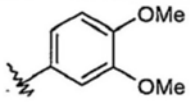
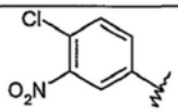
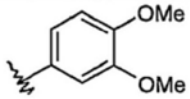
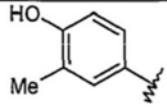
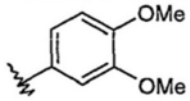
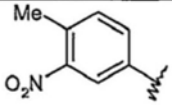
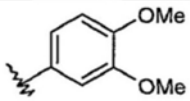
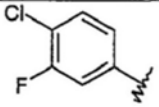
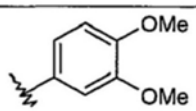
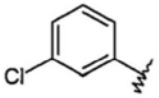
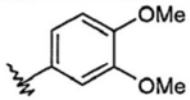
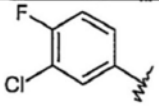
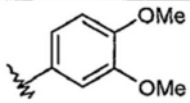
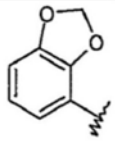
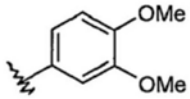
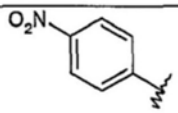
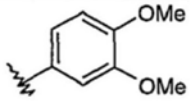
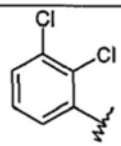
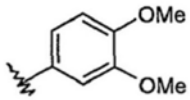
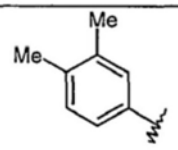
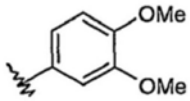
[0285] 式(B12)的化合物的示例包括:

[0286] 

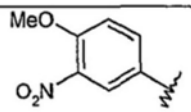
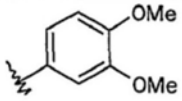
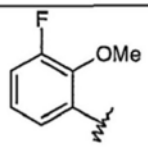
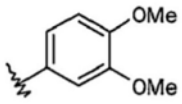
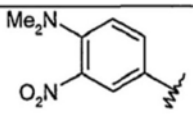
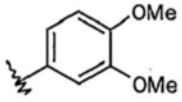
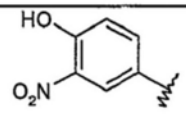
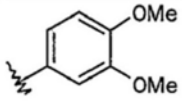
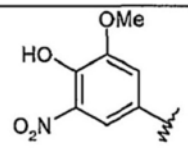
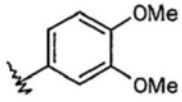
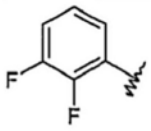
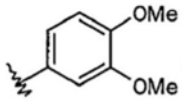
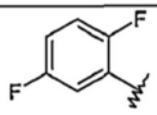
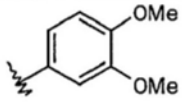
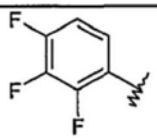
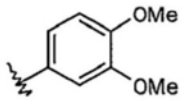
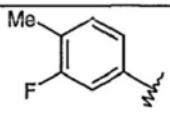
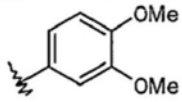
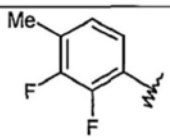
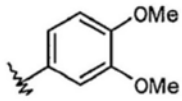
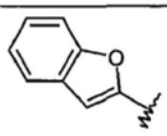
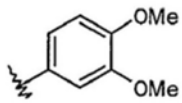
[0287]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1002		H	
1003		H	
1004		H	
1005		H	

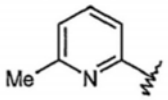
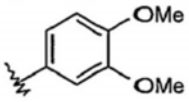
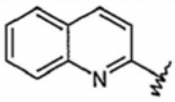
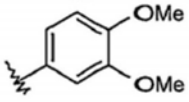
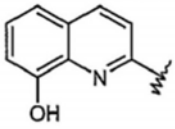
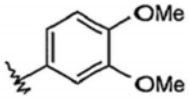
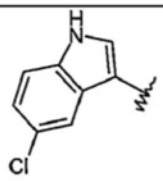
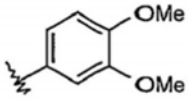
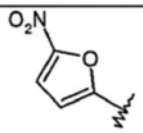
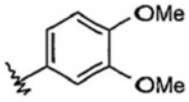
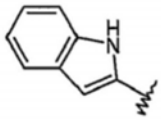
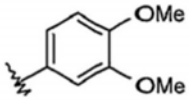
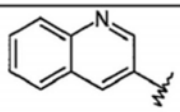
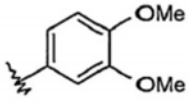
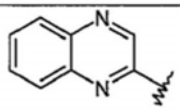
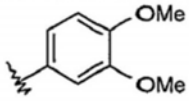
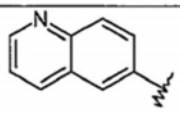
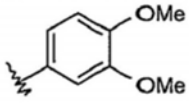
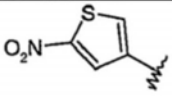
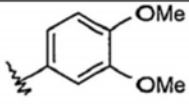
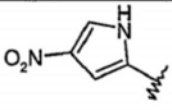
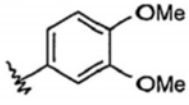
[0288]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1006		H	
1007		H	
1008		H	
1009		H	
1010		H	
1011		H	
1012		H	
1013		H	
1014		H	
1015		H	
1016		H	

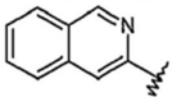
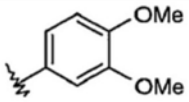
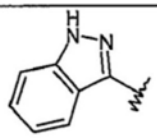
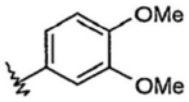
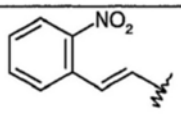
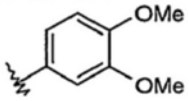
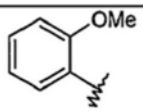
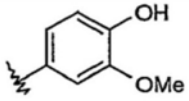
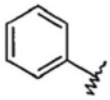
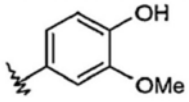
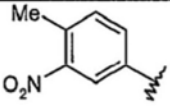
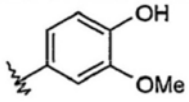
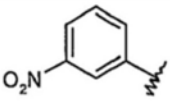
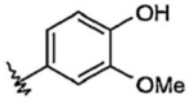
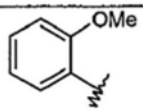
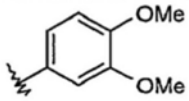
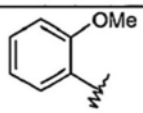
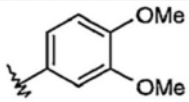
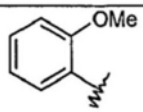
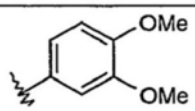
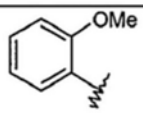
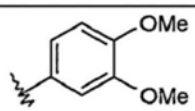
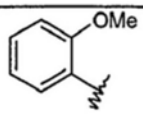
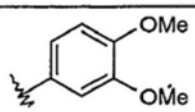
[0289]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1017		H	
1018		H	
1019		H	
1020		H	
1021		H	
1022		H	
1023		H	
1024		H	
1025		H	
1026		H	
1027		H	

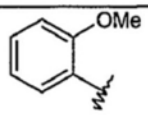
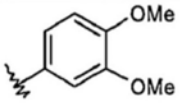
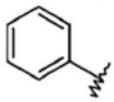
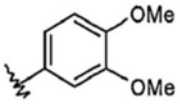
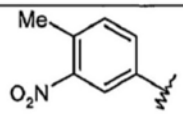
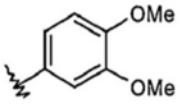
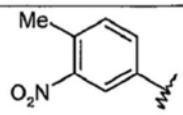
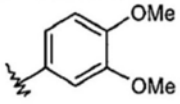
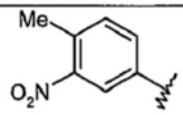
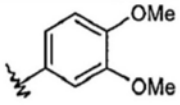
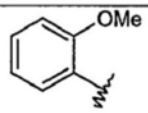
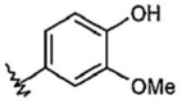
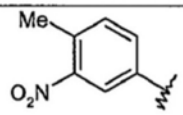
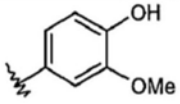
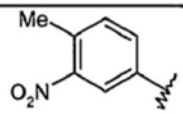
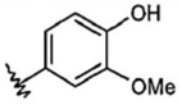
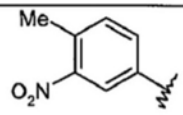
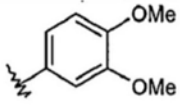
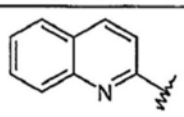
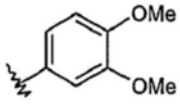
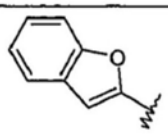
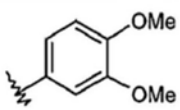
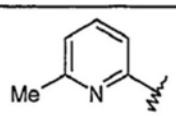
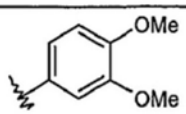
[0290]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1028		H	
1029		H	
1030		H	
1031		H	
1032		H	
1033		H	
1034		H	
1035		H	
1036		H	
1037		H	
1038		H	

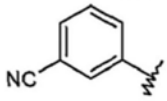
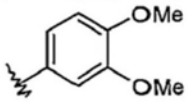
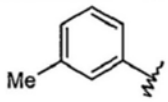
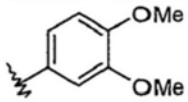
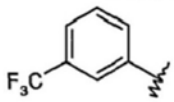
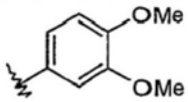
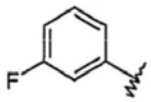
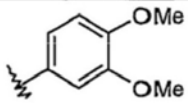
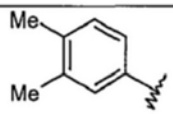
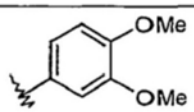
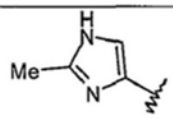
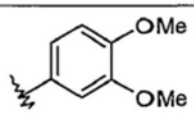
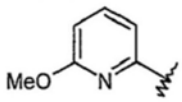
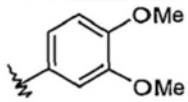
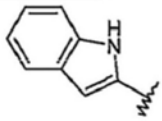
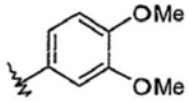
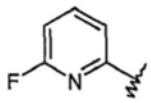
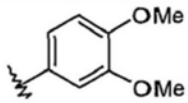
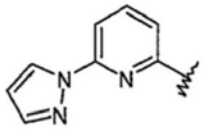
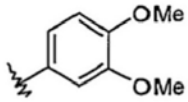
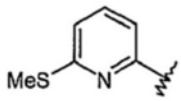
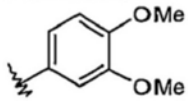
[0291]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1039		H	
1040		H	
1041		H	
1042		H	
1043		H	
1044		H	
1045		H	
1046		Br	
1047		Et	
1048		NH_2	
1049		C≡CH	
1050		NHMe	

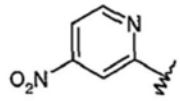
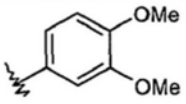
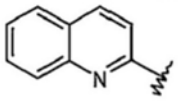
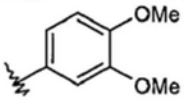
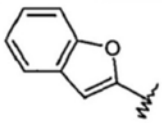
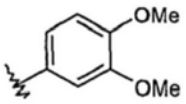
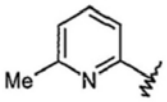
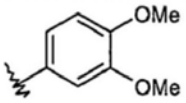
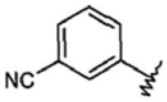
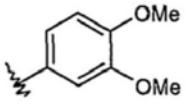
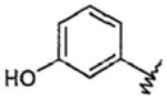
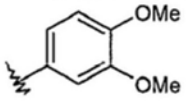
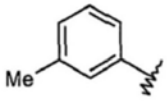
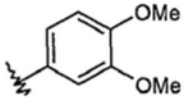
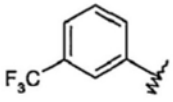
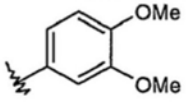
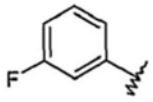
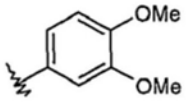
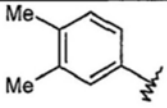
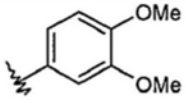
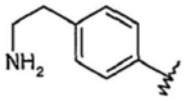
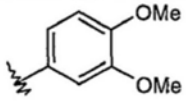
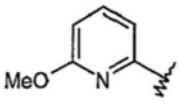
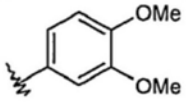
[0292]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1051		Me	
1052		Br	
1053		Br	
1054		Cl	
1055		OH	
1056		Br	
1057		Br	
1058		NH_2	
1059		NH_2	
1060		Br	
1061		Br	
1062		Br	

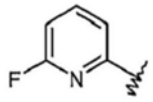
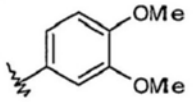
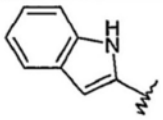
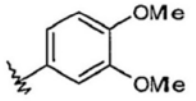
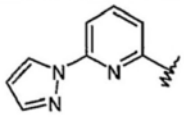
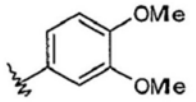
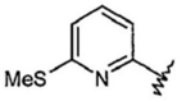
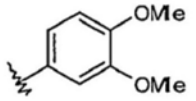
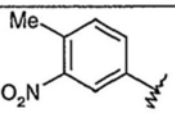
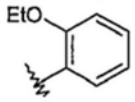
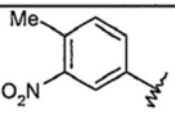
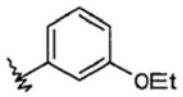
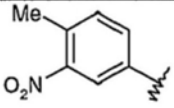
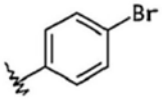
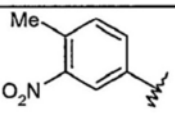
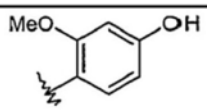
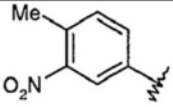
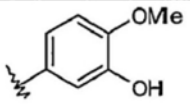
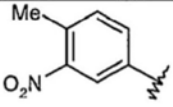
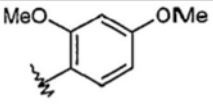
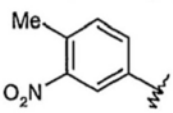
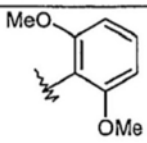
[0293]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1063		Br	
1064		Br	
1065		Br	
1066		Br	
1067		Br	
1068		Br	
1069		Br	
1070		Br	
1071		Br	
1072		Br	
1073		Br	

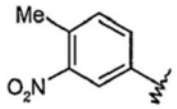
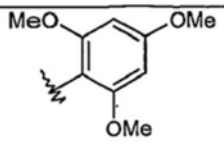
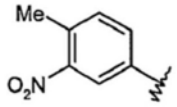
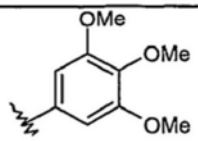
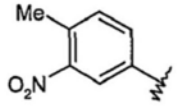
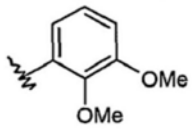
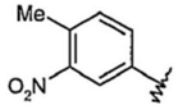
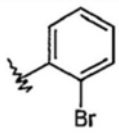
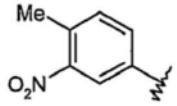
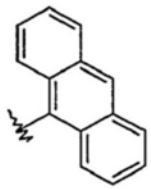
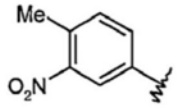
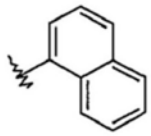
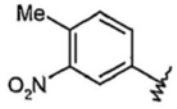
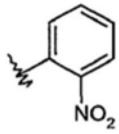
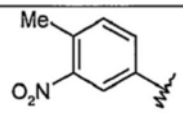
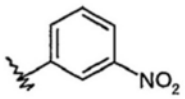
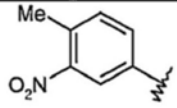
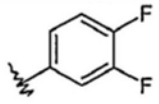
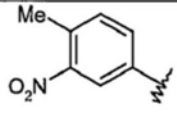
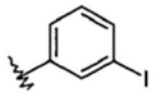
[0294]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1074		Br	
1075		NH_2	
1076		NH_2	
1077		NH_2	
1078		NH_2	
1079		NH_2	
1080		NH_2	
1081		NH_2	
1082		NH_2	
1083		NH_2	
1084		NH_2	
1085		NH_2	

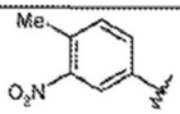
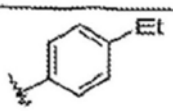
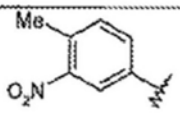
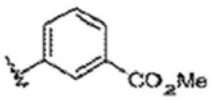
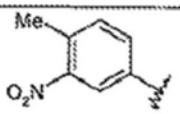
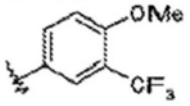
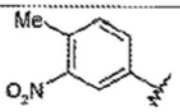
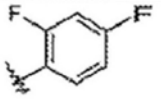
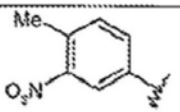
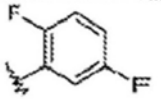
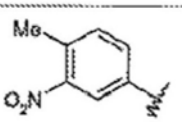
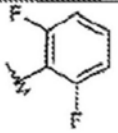
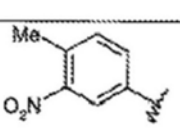
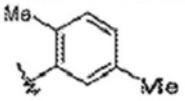
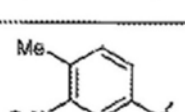
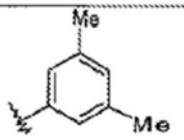
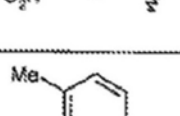
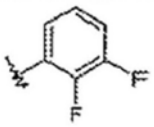
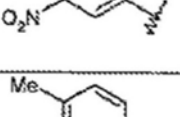
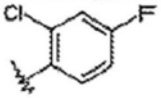
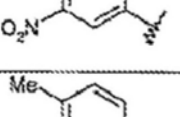
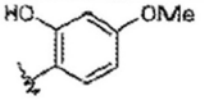
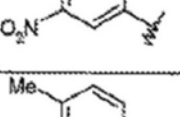
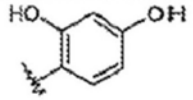
[0295]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1086		NH_2	
1087		NH_2	
1088		NH_2	
1089		NH_2	
1090		Br	
1091		Br	
1092		Br	
1093		Br	
1094		Br	
1095		Br	
1096		Br	

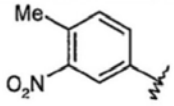
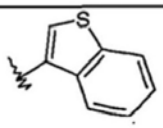
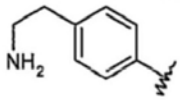
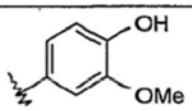
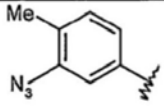
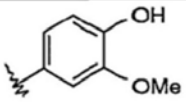
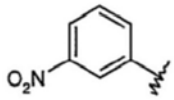
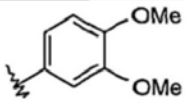
[0296]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1097		Br	
1098		Br	
1099		Br	
1100		Br	
1101		Br	
1102		Br	
1103		Br	
1104		Br	
1105		Br	
1106		Br	

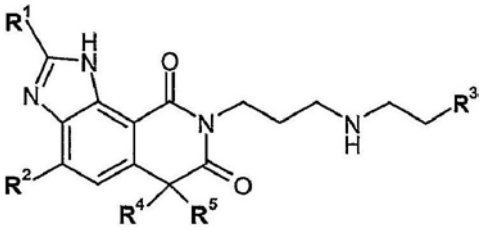
[0297]

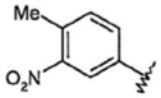
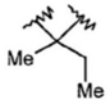
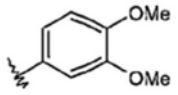
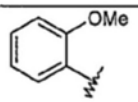
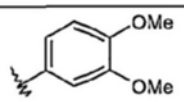
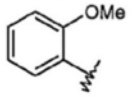
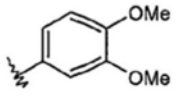
化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1107		Br	
1108		Br	
1109		Br	
1110		Br	
1111		Br	
1112		Br	
1113		Br	
1114		Br	
1115		Br	
1116		Br	
1117		Br	
1118		Br	

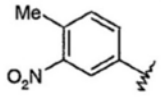
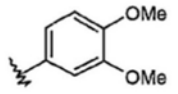
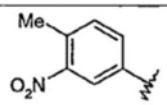
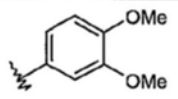
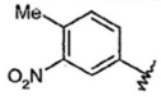
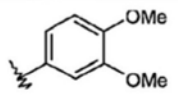
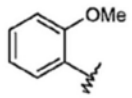
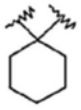
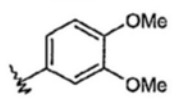
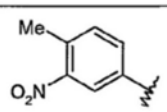
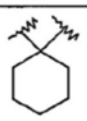
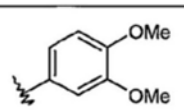
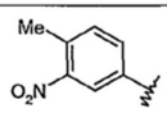
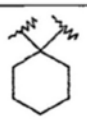
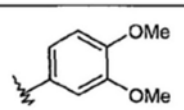
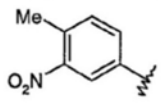
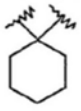
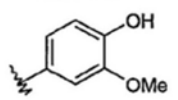
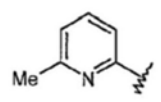
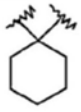
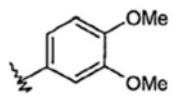
[0298]

化合物条目#	R^1	R^2	R^3
1129		Br	
1130		NH_2	
1131		NH_2	
1132		H	

[0299]



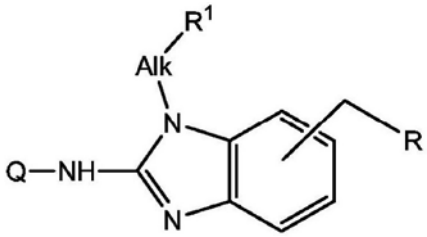
化合物条目#	R^1	R^2	R^4 R^5	R^3
2001		H		
2002		H		
2003		H		

化合物条目#	R^1	R^2	R^4 R^5	R^3	
2004		H			;
2005		Br			;
2006		NH_2			;
2007		H			;
2008		Br			;
2009		NH_2			;
2010		NH_2			或
2011		NH_2			

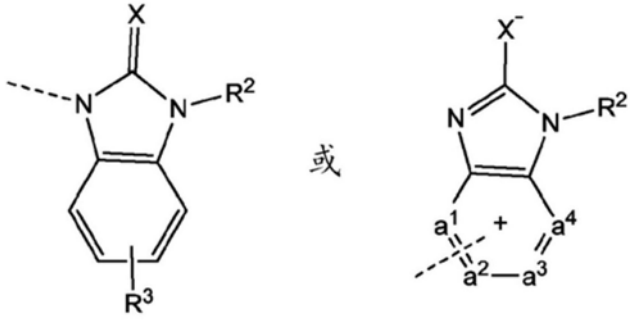
[0300]

[0301] 式(B13)的化合物

[0302] 通式(B13)的化合物描述于2006年12月28日公布的PCT公开WO 2006/136561中,其以引用方式全文并入本文。式(B13)具有以下结构:

[0303] 

[0304] 或其盐或立体化学异构体形式，其中：R可为下式的基团：

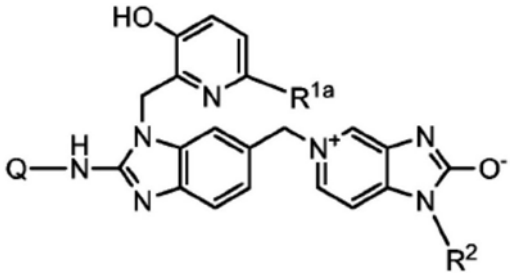
[0305] 

(a) (b)

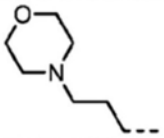
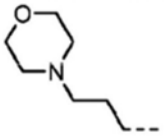
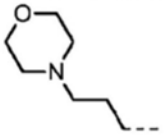
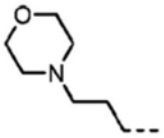
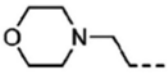
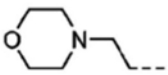
[0306] Q可为氢或任选地被杂环取代的C_{1-6}烷基，或者Q为被基团-OR^4和杂环两者取代的C_{1-6}烷基；其中所述杂环选自噁唑烷、噻唑烷、1-氧代-噻唑烷、1,1-二氧代噻唑烷、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代硫代吗啉基、六氢氧氮杂、六氢硫氮杂、1-氧代-六氢硫氮杂、1,1-二氧代-六氢硫氮杂、吡咯烷、哌啶、高哌啶、哌嗪；其中所述杂环中的每一个可任选地被一个或两个取代基取代，所述取代基选自C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、羟基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、氨基羰基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基氨基、氨基磺酰基以及单或二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基；AIk可为C_{1-6}烷二基；X可为O或S；-a^1=a^2-a^3=a^4-可为式-N=CH-CH=CH-、-CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-或-CH=CH-CH=N-的二价基团；其中氮原子中的一个承担连接基团(b)与分子剩余部分的化学键；R^1可为Ar或杂环，所述杂环选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基、异噁唑基、噁二唑基、喹啉基、喹喔啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶并吡啶基、萘啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基和2,3-二氢-1,4-二噁英并[2,3-b]吡啶基；其中所述杂环中的每一个可任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代物、羟基、氨基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷氧基、(C_{1-6}烷氧基)C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷氧基羰基、氨基羰基、单或二C_{1-6}烷基氨基羰基；R^2可为氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、Ar-C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、氰基-C_{1-6}烷基、Ar-C_{1-6}烷基、Het-C_{1-6}烷基；R^3可为氢、C_{1-6}烷基、氰基、氨基羰基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；R^4可为氢或C_{1-6}烷基；每个Ar可独立地为苯基或被1至5个，诸如1、2、3或4个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤代物、羟基、氨基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基磺酰基氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、羟基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷氧基、苯氧基、氨基羰基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基羰基、

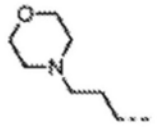
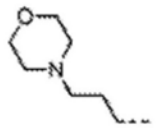
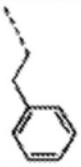
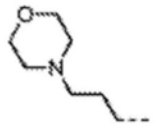
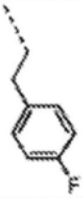
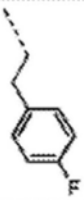
羟基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、氨基磺酰基、单或二(C_{1-6}烷基)-氨基磺酰基;Het可为杂环,所述杂环选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基、异噁唑基、噁二唑基、喹啉基、喹喔啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶并吡啶基、萘啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基和2,3-二氢-1,4-二噁英并-[2,3-b]吡啶基;其中每个Het可任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤代物、羟基、氨基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、氰基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基。

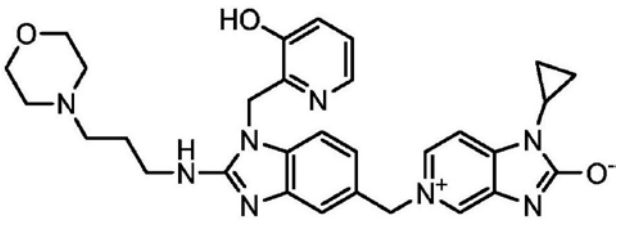
[0307] 式(B13)的化合物的示例包括:

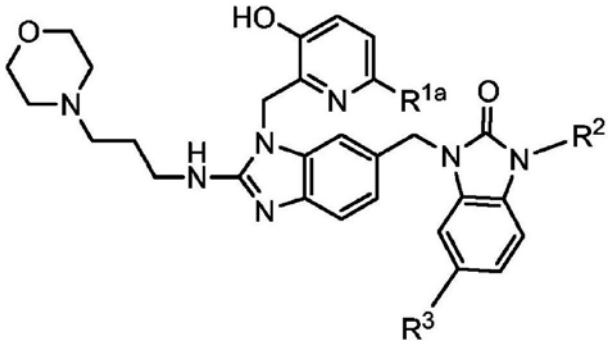
[0308] 

[0309]

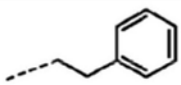
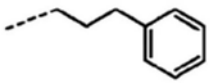
化合物编号	Q	R^{1a}	R^2
a-6	H- -	CH_3	
c-4		H	
b-4		CH_3	
d-5		CH_3	
e-7		CH_3	
m-9		CH_3	
n-7		H	

化合物编号	Q	R^{1a}	R^2
i-3		CH_3	
h-4		CH_3	
o-3		H	
p-3		CH_3	
g-7	H- -	CH_3	
q-3	H- -	CH_3	
j-4	H- -	CH_3	

[0310] 和 

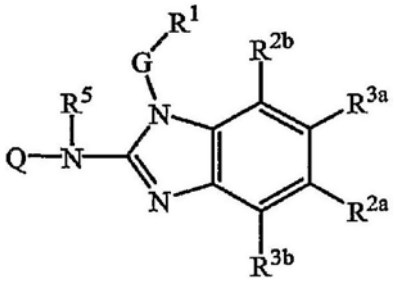
[0311] 

[0312]

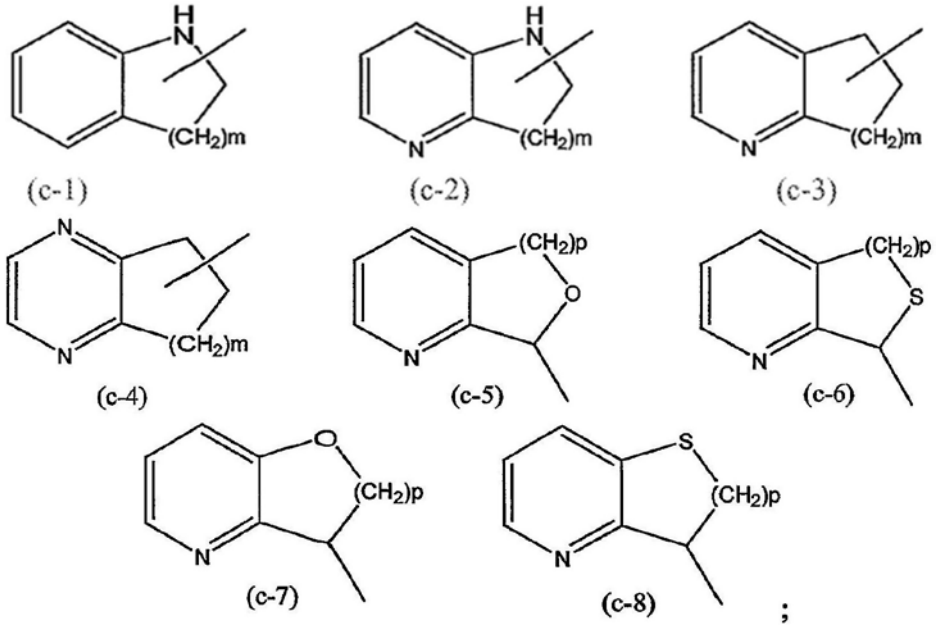
化合物编号	R^{1a}	R^2	R^3
k-3			
l-3			
l-4			
f-6			

[0313] 式(14)的化合物

[0314] 通式(B14)的化合物描述于2005年6月30日公布的PCT公开WO 2005/058869中，其以引用方式全文并入本文。式(B14)具有以下结构：

[0315] 

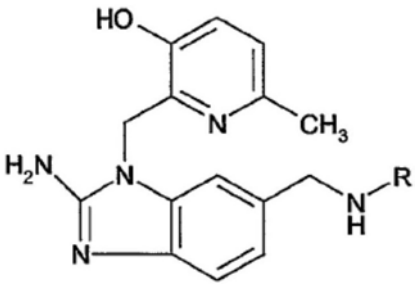
[0316] 或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构体形式，其中：G可为直接键或任选地被一个或多个取代基取代的C_{1-10}烷二基，所述取代基独立地选自羟基、C_{1-6}烷氧基、Ar^1C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、Ar^1C_{1-6}烷硫基、HO(-CH_2-CH_2-O)$_n$-、C_{1-6}烷氧基(-CH_2-CH_2-O)$_a$-或Ar^1C_{1-6}烷氧基(-CH_2-CH_2-O)n-；每个n可独立地为1、2、3或4；R^1可为Ar^1或者单环或双环杂环，所述单环或双环杂环选自哌啶基、哌嗪基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、四氢-呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基、异噁唑基、噁二唑基、喹啉基、喹喔啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶并吡啶基、萘啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]-吡啶基、2,3-二氢-1,4-二噁英并[2,3-b]吡啶基或下式的基团：

[0317] 

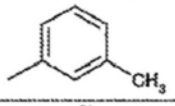
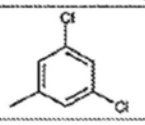
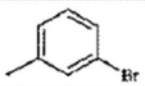
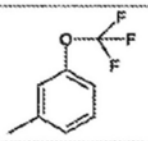
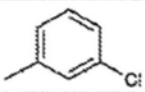
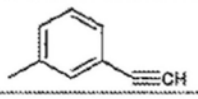
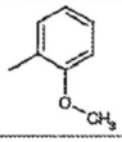
[0318] 其中，所述单环或双环杂环中的每一个可任选地被1个或可能多个，诸如，2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤代物、羟基、氨基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷氧基Ci-e烷基、Ar^1、Ar^1C_{1-6}烷基、Ar^1C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基-SO_2-NR^{5c}-、Ar^1-SO_2-NR^{5c}-、C_{1-6}烷氧基羰基、-C(=O)-$NR^{5c}R^{5d}$、HO(-CH_2-CH_2-O)$_n$-、卤代(-CH_2-CH_2-O)，，-、C_{1-6}烷氧基(-CH_2-CH_2-O)，，-、Ar^1C_{1-6}烷氧基(-CH_2-CH_2-O)$_n$-以及单或二(C_{1-6}烷基)氨基(-CH_2-CH_2-O)$_n$-；每个m可独立地为1或2；每个p可独立地为1或2；每个t可独立地为0、1或2；Q可为氢、氨基或者单或二(C_{1-4}烷基)氨基；R^{2a}和R^{3a}中的一个可选自卤代物、任选地单取代或多取代的C_{1-6}烷基、任选地单取代或多取代的C_{2-6}烯基、硝基、羟基、Ar^2、N($R^{4a}R^4$)、N($R^{4a}R^{4b}$)磺酰基、N($R^{4a}R^4$)羰基、C_{1-6}烷氧基、Ar^2氧基、Ar^2C_{1-6}烷氧基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基或-C(=Z)Ar^2；并且R^{2a}和R^{3a}中的另一个为氢；其中=Z为=O、=CH-C(=O)-$NR^{5a}R^{5b}$、=CH_2、=CH-C_{1-6}烷基、=N-OH或=N-O-C_{1-6}烷基；C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基上任选的取代基可彼此相同或不同，并且各自独立地选自羟基、氰基、卤代物、硝基、N($R^{4a}R^{4b}$)、N($R^{4a}R^{4b}$)磺酰基、Het、Ar^2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-S(=O)$_t$、Ar^2氧基、Ar^2-S(=O)$_t$、Ar^2C_{1-6}烷氧基、Ar^2C_{1-6}烷基-S(=O)$_t$、Het-氧基、Het-S(=O)$_t$、HetC_{1-6}烷氧基、HetC_{1-6}烷基-S(=O)$_t$、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基和-C(=Z)Ar^2；在R^{2a}不同于氢的情况下，R^{2b}为氢、C_{1-6}烷基或卤素，并且R^{3b}为氢；在R^{3a}不同于氢的情况下，R^{3b}为氢、C_{1-6}烷基或卤素，并且R^{2b}为氢；R^{4a}和R^{4b}可彼此相同或不同，并且可各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、Ar^2C_{1-6}烷基、(Ar^2)(羟基)C_{1-6}烷基、Het-C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷氧基)C_{1-6}烷基、(羟基C_{1-6}烷基)氧基C_{1-6}烷基、Ar^1C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、二羟基C_{1-6}烷基、(C_{1-6}烷氧基)(羟基)C_{1-6}烷基、(Ar^1C_{1-6}烷氧基)(羟基)C_{1-6}烷基、Ar^1氧基-C_{1-6}烷基、(Ar^1氧基)(羟基)-C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基-C_{1-6}烷基、羧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基羰基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基C_{1-6}烷基、(C_{1-4}烷氧基)$_2$-P(=O)-C_{1-6}烷基、(C_{1-4}烷氧基)$_2$P(=O)-O-C_{1-6}烷基、氨基磺酰基-C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、Ar^2羰基、Het-羰基、Ar^2C_{1-6}烷基羰基、Het-C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基、Ar^2磺酰基、Ar^2C_{1-6}烷基磺酰基、Ar^2、Het、Het-磺酰基、HetC_{1-6}烷基磺酰基；R^{5a}和R^{5b}可

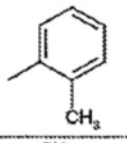
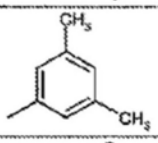
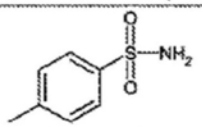
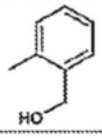
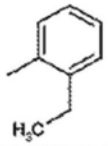
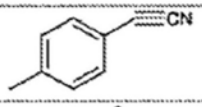
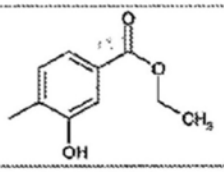
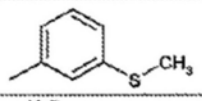
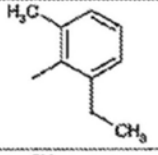
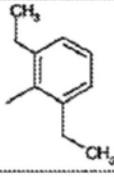
彼此相同或不同，并且各自独立地为氢或C_{1-6}烷基；或者R^{5a}和R^{5b}结合在一起可形成式-$(CH_2)_S$-的二价基团，其中s为4或5；R^{5c}和R^{5d}可彼此相同或不同，并且各自独立地为氢或C_{1-6}烷基；或者R^{5c}和R^{5d}结合在一起可形成式-$(CH_2)_S$-的二价基团，其中s为4或5；R^{6a}可为氢、C_{1-6}烷基、Ar^1、Ar^1C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、Ar^1羰基、Ar^1C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、Ar^1磺酰基、Ar^1C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、(羧基)-C_{1-6}烷基、(C_{1-6}烷氧基羰基)-C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基、氨基磺酰基-C_{1-6}烷基、单和二(C_{1-6}烷基)氨基磺酰基-C_{1-6}烷基、Het、Het-C_{1-6}烷基、Het-羰基、Het-磺酰基、Het-C_{1-6}烷基羰基；R^{6b}可为氢、C_{1-6}烷基、Ar^1或Ar^1C_{1-6}烷基；R^{6c}可为C_{1-6}烷基、Ar^1或Ar^1C_{1-6}烷基；Ar^1可为苯基或被1个或多个，诸如，2、3或4个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤代物、羟基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；Ar^2可为苯基、与C_{5-7}环烷基稠合的苯基或被1个或多个，诸如，2、3或4个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤代物、氰基、C_{1-6}烷基、Het-C_{1-6}烷基、Ar^1C_{1-6}烷基、氰基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、氰基C_{2-6}烯基、R^{6b}-O-C_{3-6}烯基、C_{2-6}炔基、氰基C_{2-6}炔基、R^{6b}-O-C_{3-6}炔基、Ar^1、Het、R^{6b}-O-、R^{6b}-S-、R^{6c}-SO-、R^{6c}-SO_2-、R^{6b}-O-C_{1-6}烷基-SO_2-、-N($R^{6a}R^{6b}$)、多卤代-C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷硫基、R^{6c}-C(=O)-、R^{6b}-O-C(=O)-、-N($R^{6a}R^{6b}$)-C(=O)-、R^{6b}-O-C_{1-10}烷基、R^{6b}-S-C_{1-6}烷基、R^{6c}-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-N($R^{6a}R^{6b}$)-C_{1-6}烷基、R^{6c}-C(=O)-C_{1-6}烷基、R^{6b}-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、N($R^{6a}R^6$)-C(=O)-C_{1-6}烷基、R^{6c}-C(=O)-NR^6-、R^{6c}-C(=O)-O-、R^{6c}-C(=O)-$NR^{6b}C_{1-6}$烷基、R^{6c}-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、N($R^{6a}R^{6b}$)-S(=O)$_2$-、H_2N-C(=NH)-；Het可为选自四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、四氢喹啉基、喹啉基、异喹啉基、苯并二噁烷基、苯并二噁茂基、吲哚啉基、吲哚基的杂环，所述杂环中的每一个可任选地被氧代物、氨基、Ar^1、C_{1-4}烷基、氨基C_{1-4}烷基、Ar^1C_{1-4}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、单或二(C_{1-6}烷基)氨基、(羟基C_{1-6}烷基)氨基取代，并且任选地进一步被一个或两个C_{1-4}烷基基团取代。

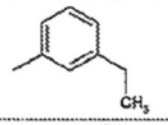
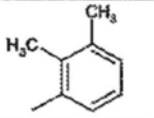
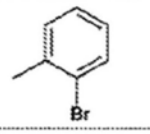
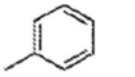
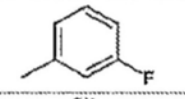
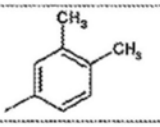
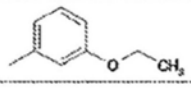
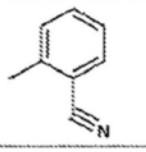
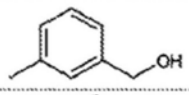
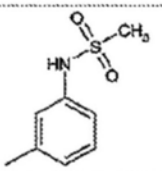
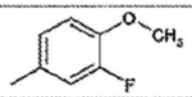
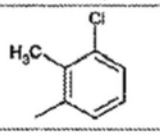
[0319] 式(B14)的化合物的示例包括：

[0320] 

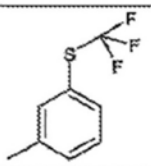
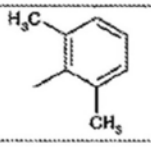
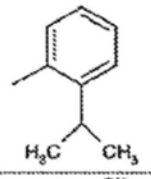
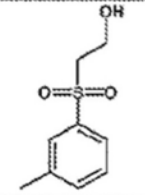
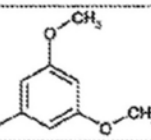
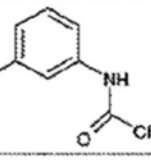
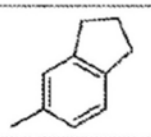
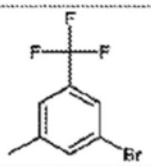
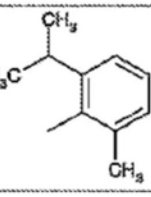
[0321]

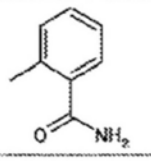
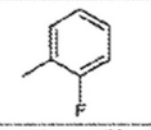
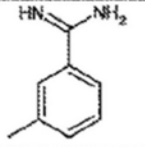
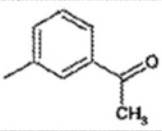
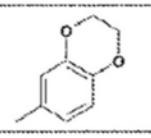
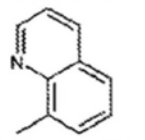
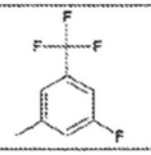
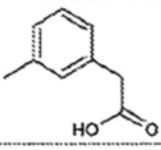
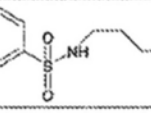
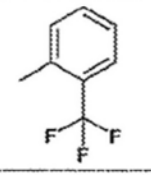
化合物编号	R
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

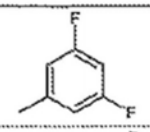
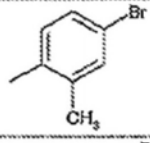
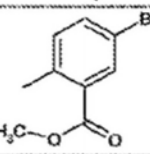
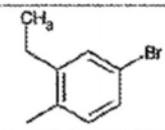
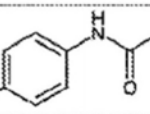
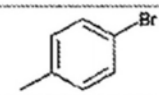
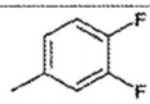
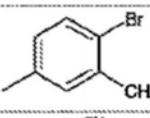
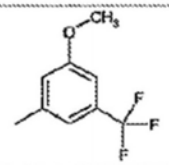
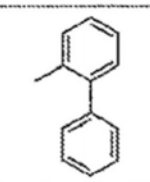
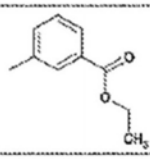
化合物编号	R
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

化合物编号	R
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

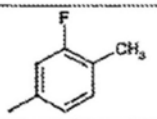
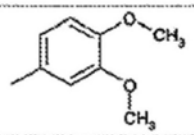
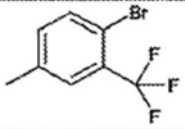
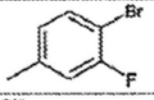
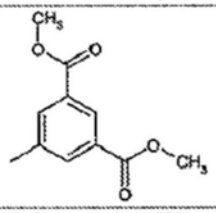
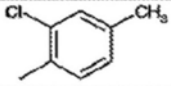
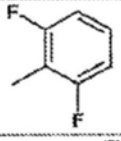
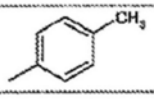
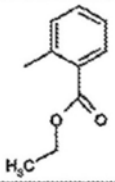
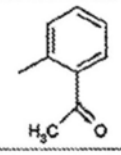
[0322]

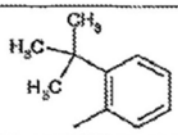
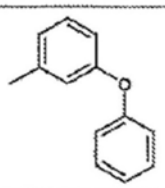
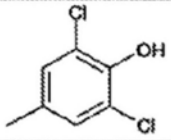
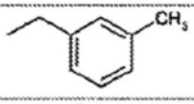
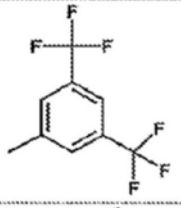
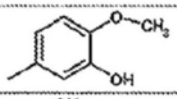
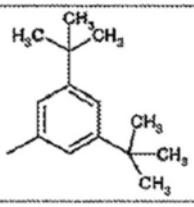
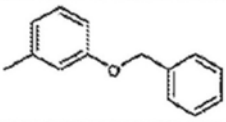
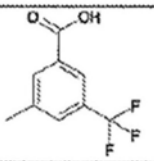
化合物编号	R
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

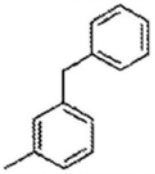
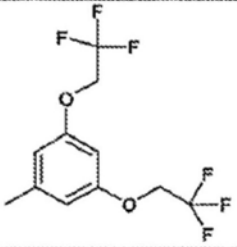
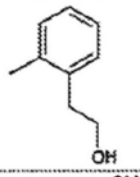
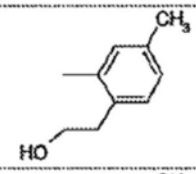
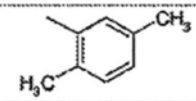
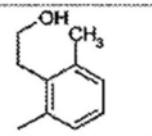
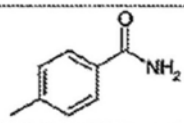
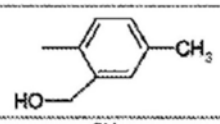
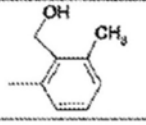
化合物编号	R
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

化合物编号	R
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

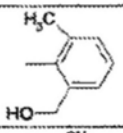
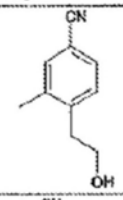
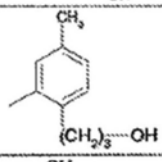
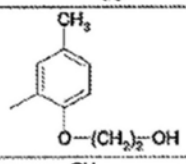
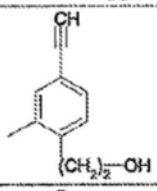
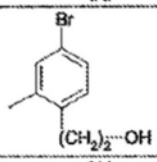
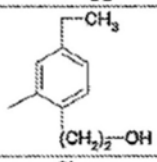
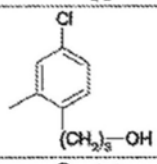
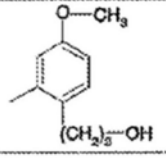
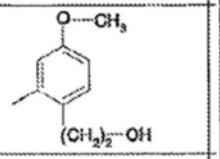
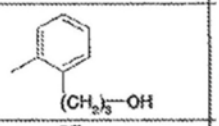
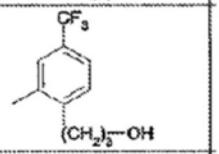
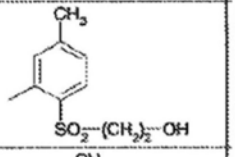
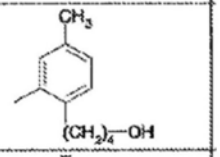
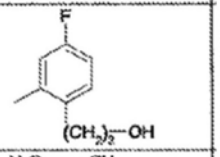
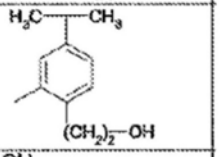
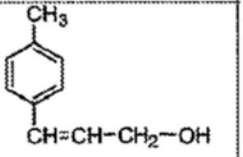
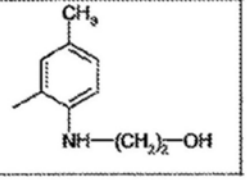
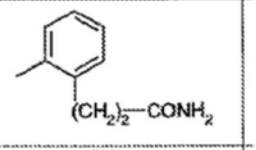
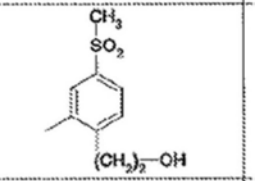
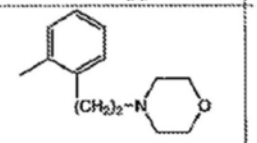
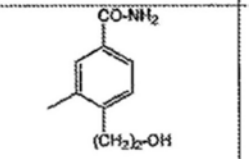
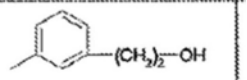
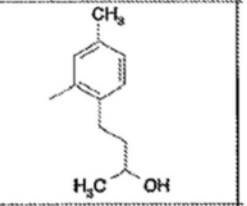
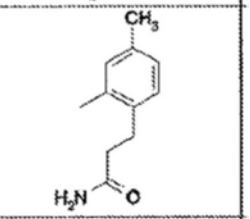
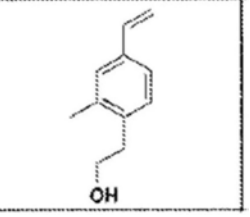
[0323]

化合物编号	R
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

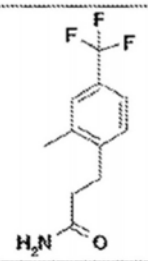
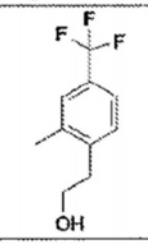
化合物编号	R
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

化合物编号	R
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

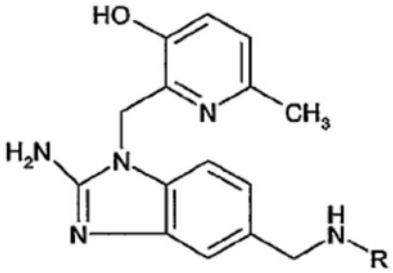
[0324]

化合物编号	R
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

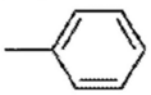
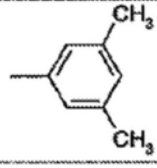
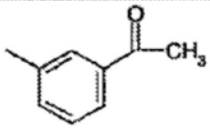
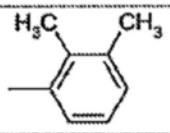
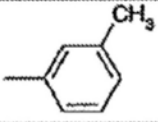
[0325]

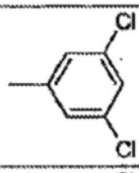
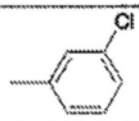
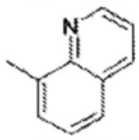
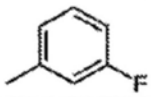
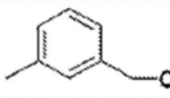
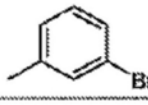
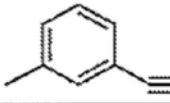
化合物编号	R
114	
115	

[0326]

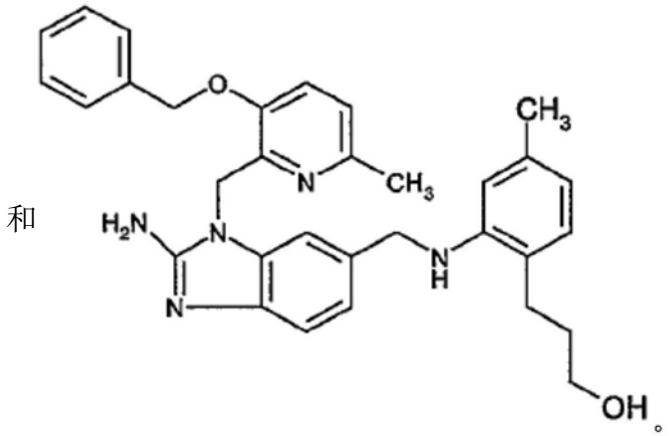


[0327]

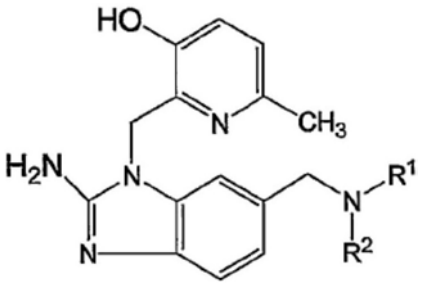
化合物编号	R
116	
117	
118	
119	
120	

化合物编号	R
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

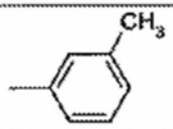
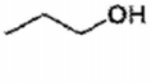
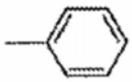
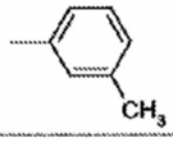
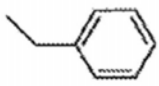
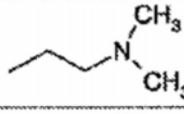
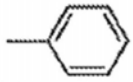
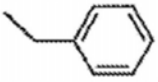
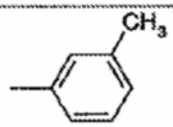
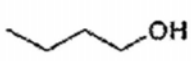
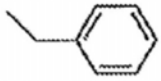
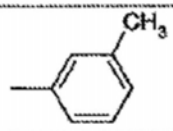
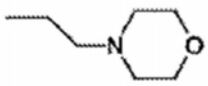
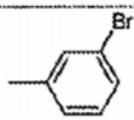
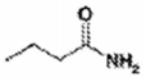
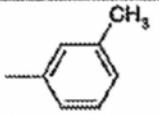
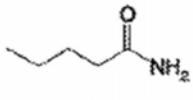
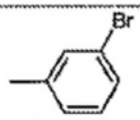
[0328] 和

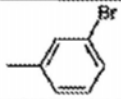
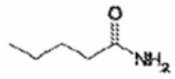
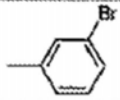
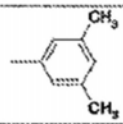
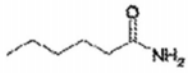
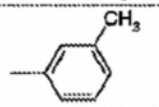
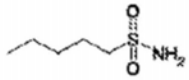
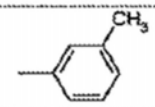
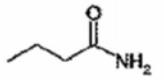
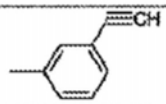
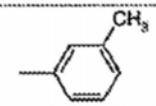
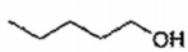
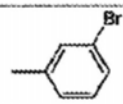
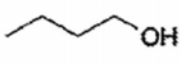
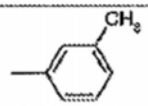
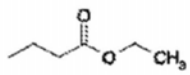
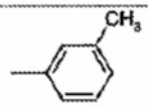
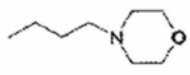
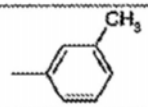
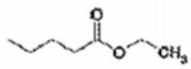
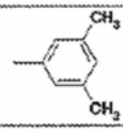
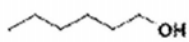
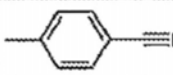
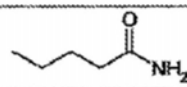


[0329]

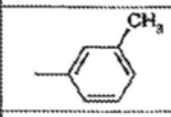
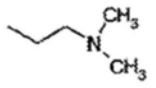
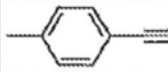
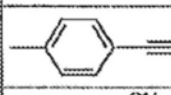
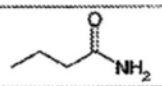
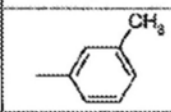
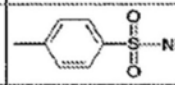
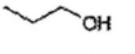
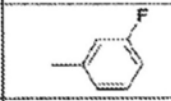
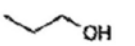
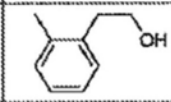
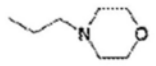
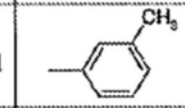
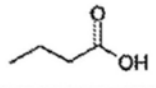
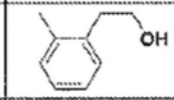
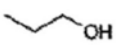
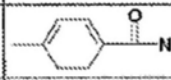
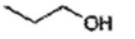
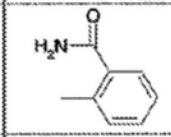
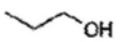
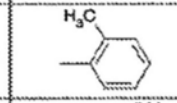
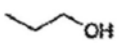
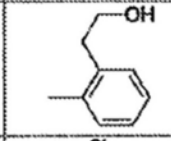
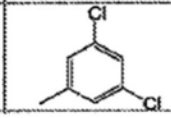


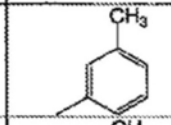
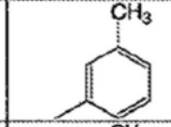
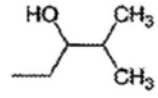
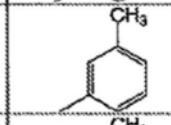
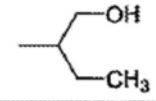
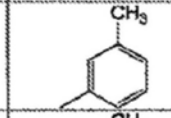
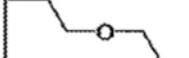
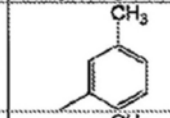
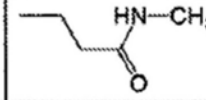
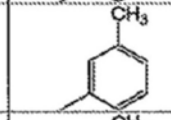
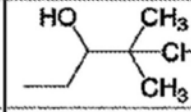
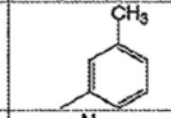
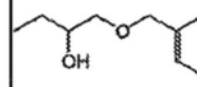
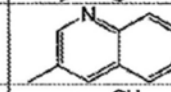
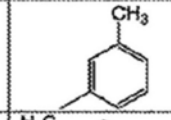
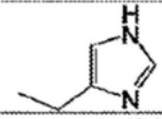
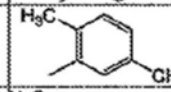
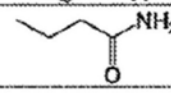
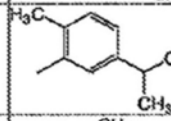
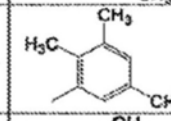
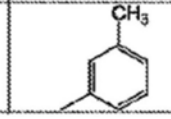
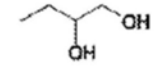
[0330]

化合物编号	R^1	R^2
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		
136		
137		
138		
139		

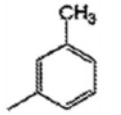
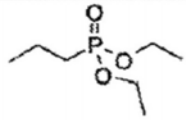
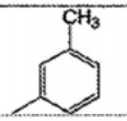
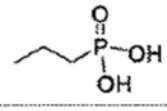
化合物编号	R^1	R^2
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		

[0331]

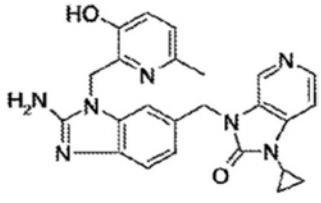
化合物编号	R^1	R^2
154		
155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		
162		
163		
164		
165		
166		$-CH_3$
167		$-(CH_2)_2-CO-NH_2$

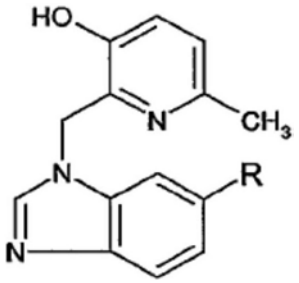
化合物编号	R^1	R^2
168		$-(CH_2)_3-SO_2-NH_2$
169		
170		
171		
172		
173		
174		
175		$-(CH_2)_2-OH$
176		
177		
178		$-(CH_2)_2-OH$
179		$-(CH_2)_2-OH$
180		

[0332]

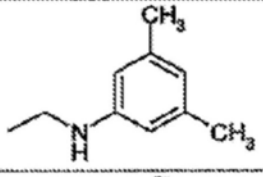
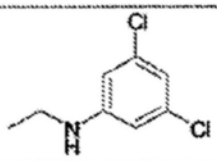
化合物编号	R^1	R^2
181		
182		

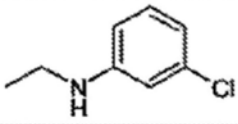
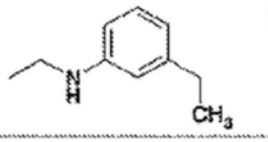
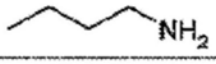
和



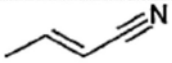
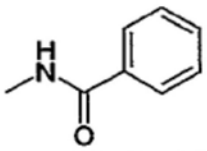
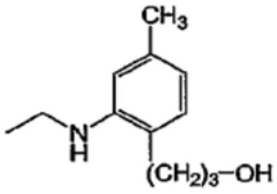
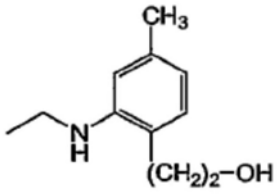
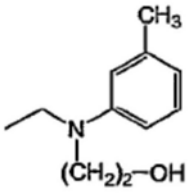
[0333] 

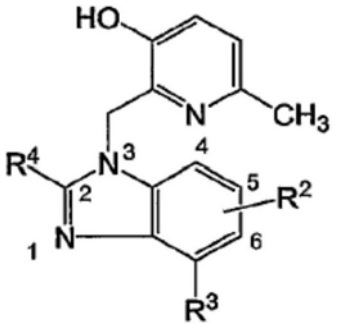
[0334]

化合物编号	R
184	
185	

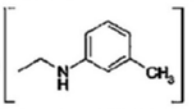
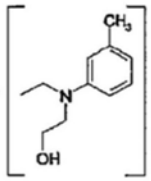
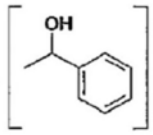
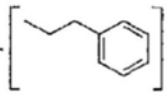
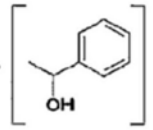
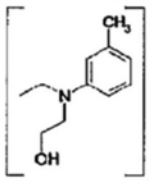
化合物编号	R
186	
187	
188	

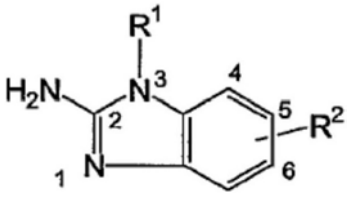
[0335]

189	
190	
191	
192	
193	

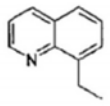
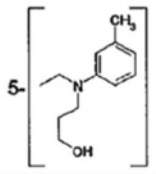
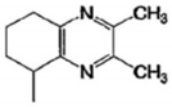
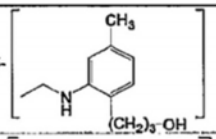
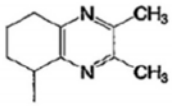
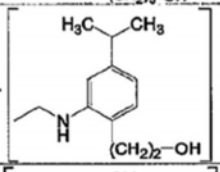
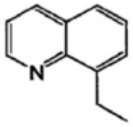
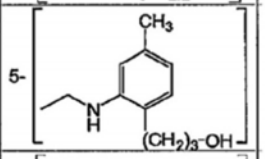
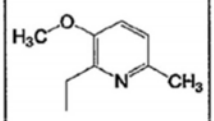
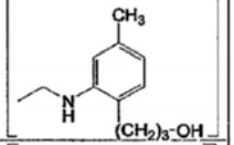
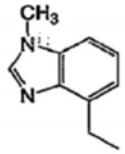
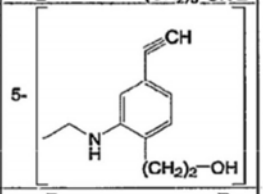
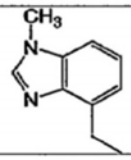
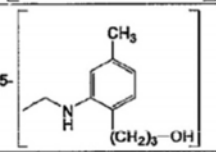
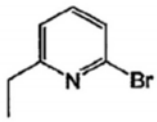
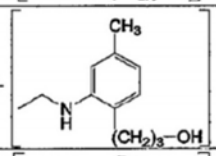
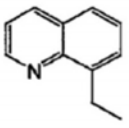
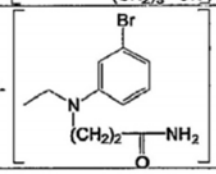
[0336] 

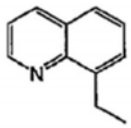
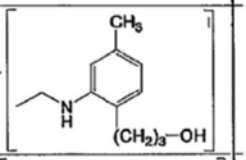
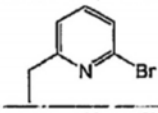
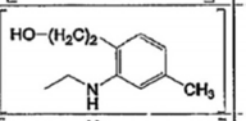
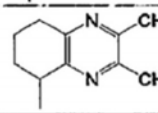
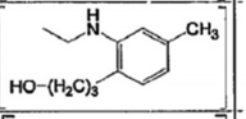
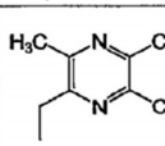
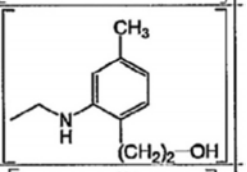
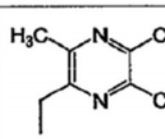
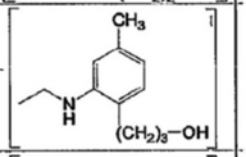
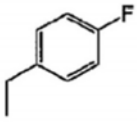
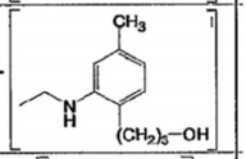
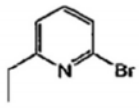
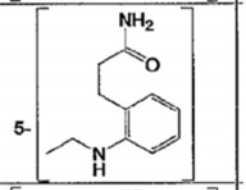
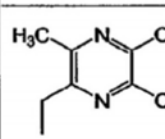
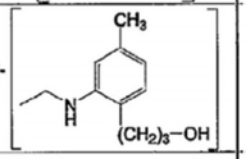
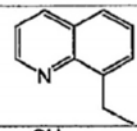
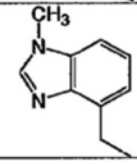
[0337]

化合物编号	R^2	R^3	R^4
194	5- 	-CH_3	-NH_2
195	5- 	H	-NH-CH_3
196	5-[-$(CH_2)_3$-NH_2]	H	-NH_2
197	5- 	H	-NH_2
198	5-[-$(CH_2)_2$-CN]	H	-NH_2
199	5-[-CH_3]	-CH_3	-NH_2
200	5-[-CH_2-OH]	H	-NH-CH_3
201	6- 	H	-NH_2
202	6-[CH_2-OH]	H	-NH-CH_3
203	6- 	H	-NH_2
204	6- 	H	-NH-CH_3

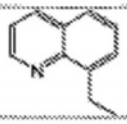
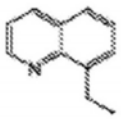
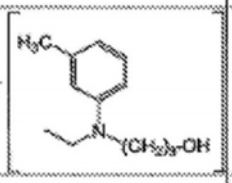
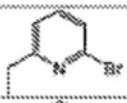
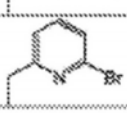
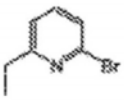
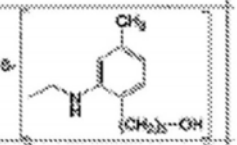
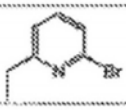
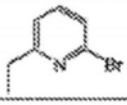
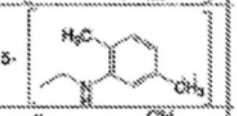
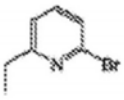
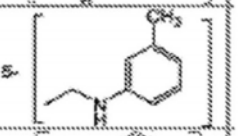
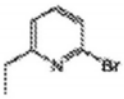
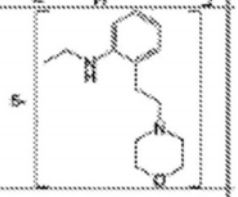
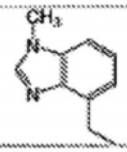
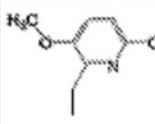
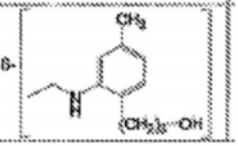
[0338] 

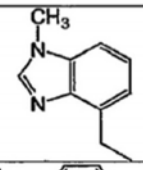
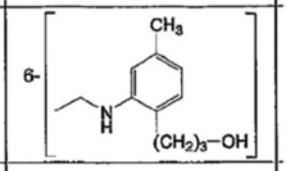
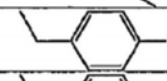
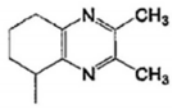
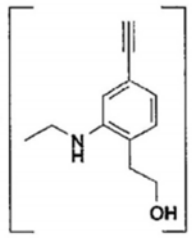
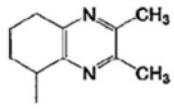
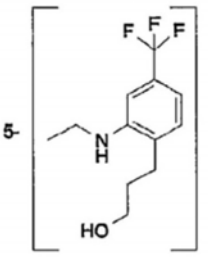
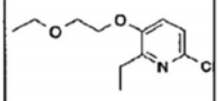
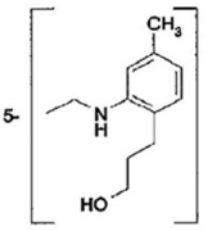
[0339]

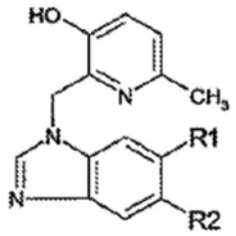
化合物编号	R^1	R^2
205		
206		
207		
208		
209		
210		
211		
212		
213		

化合物编号	R^1	R^2
214		
215		
216		
217		
218		
219		
220		
221		
222		5-(CH_2-OH)
223		5-(CH_2-OH)

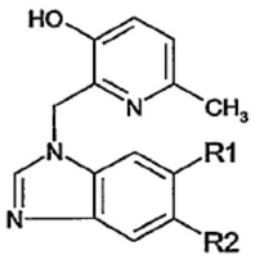
[0340]

化合物编号	R^1	R^2
224		6-(CH_2-OH)
225		
226		5-(CH_2-OH)
227		6-(CH_2-OH)
228		
229		
230		
231		
232		
233		6-(CH_2-OH)
234		

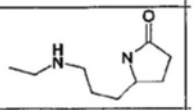
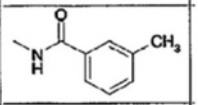
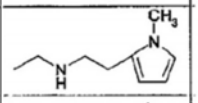
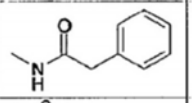
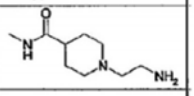
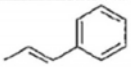
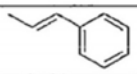
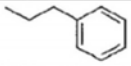
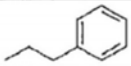
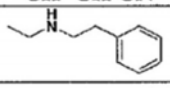
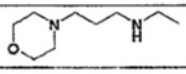
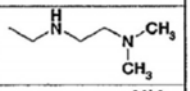
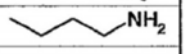
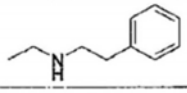
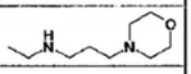
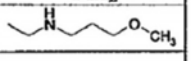
化合物编号	R^1	R^2
235		
236		5-(CH_2-OH)
237		6-(CH_2-OH)
238		
239		
240		

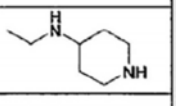
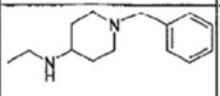
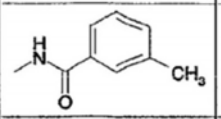
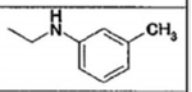
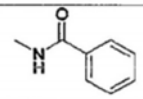
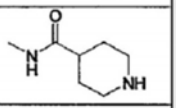
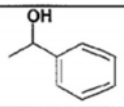
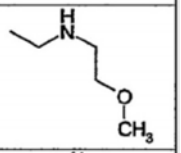
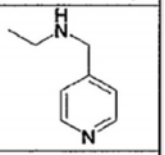
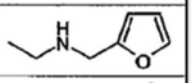
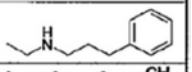
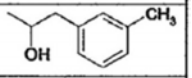
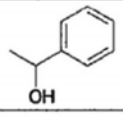
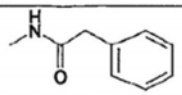


[0341]

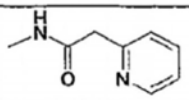
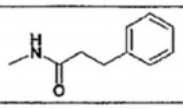
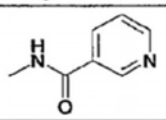
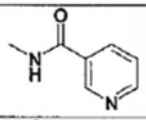
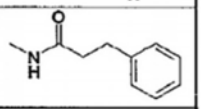
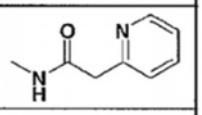
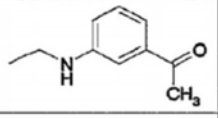
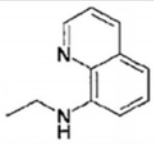
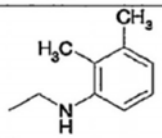
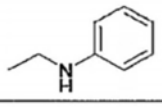
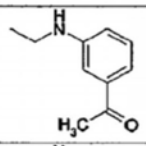
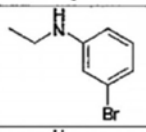
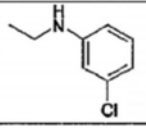


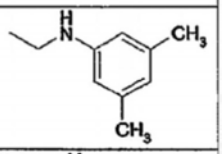
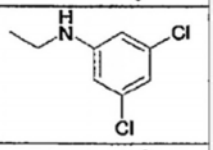
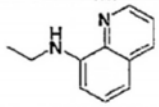
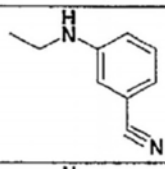
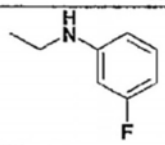
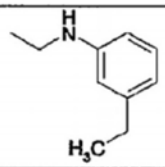
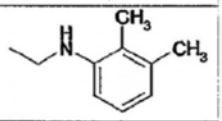
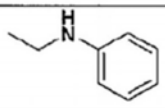
[0342]

化合物编号	R1	R2
241	H	
242	H	
243	H	
244	H	
245	H	
246	H	$-CH_2-OH$
247	$-CH_2-OH$	H
248		H
249	H	
250	H	
251		H
252	H	-CH=CH-CN
253	H	
254		H
255	H	
256	H	
257		H
258	H	
259	H	$-NH_2$
260	H	
261	$-NH_2$	H

化合物编号	R1	R2
262	H	
263		H
264		H
265	H	
266	H	
267	H	
268		H
269	H	
270	H	
271	H	
272	H	
273	H	
274	H	
275		H

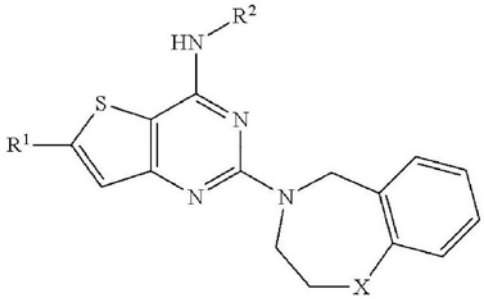
[0343]

化合物编号	R1	R2
276		H
277		H
278		H
279	H	
280	H	
281	H	
282		H
283		H
284		H
285		H
286	H	
287	H	
288	H	

化合物编号	R1	R2
289	H	
290	H	
291	H	
292	H	
293	H	
294	H	
295	H	
296	H	

[0344] 式(B15)的化合物

[0345] 通式(B15)的化合物描述于2013年4月11日公开的美国公开2013/0090328中,其以引用方式全文并入本文。式(B15)具有以下结构:

[0346] 

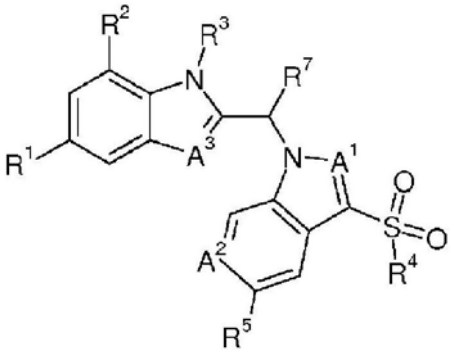
[0347] 或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中：R^1可为氢或C_{1-6}烷基；R^2可为：(1)氨基$(CH_2)_{2-6}$，(2)氨基$(CH_2)_{1-6}$二氟甲基$(CH_2)_{1-6}$，(3)氨基$(CH_2)_{1-6}$氟甲基$(CH_2)_{1-6}$，(4)氨基$(CH_2)_{0-6}$噁丁环基$(CH_2)_{1-6}$，(5)氨基$(CH_2)_{1-6}$噁丁环基$(CH_2)_{0-6}$，或(6)未被取代的或4-被卤素取代的吡咯烷-3-基；X可为-O-、-S-、-S(=O)-、-S(O_2)-、-CH_2-、-CF_2-或-NH-。

[0348] 式(B15)的化合物的示例包括：N-[2-(1,1-二氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺、N-[2-(1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)-6-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[2-(1,1-二氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)-6-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[2-(1,1-二氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[(3-氨基噁丁环-3-基)甲基]-2-(1,1-二氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、N-[3-(氨基甲基)噁丁环-3-基]-2-(1,1-二氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、N-[(3-氨基噁丁环-3-基)甲基]-2-[(1R)-1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、N-[(3-氨基噁丁环-3-基)甲基]-2-[(1S)-1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、N-[(3-氨基噁丁环-3-基)甲基]-6-甲基-2-(1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、2-氟-N-[6-甲基-2-(1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[6-甲基-2-(1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]乙烷-1,2-二胺、N-{[3-(氨基甲基)噁丁环-3-基]甲基}-6-甲基-2-(1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、N-[6-甲基-2-(1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[反式-(±)-4-氟吡咯烷-3-基]-6-甲基-2-(1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、6-甲基-2-(1-氧桥-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂-4(5H)-基)-N-(吡咯烷-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、N-[6-甲基-2-(1,2,3,5-四氢-4H-1,4-苯并二氮杂 -4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[2-(1,2,3,5-四氢-4H-1,4-苯并二氮杂-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并氧氮杂-4(5H)-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[2-(5,5-二氟-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂-2-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-{[3-(氨基甲基)噁丁环-3-基]甲基}-2-(5,5-二氟-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂-2-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、N-[2-(1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂-2-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[2-(2,3-二

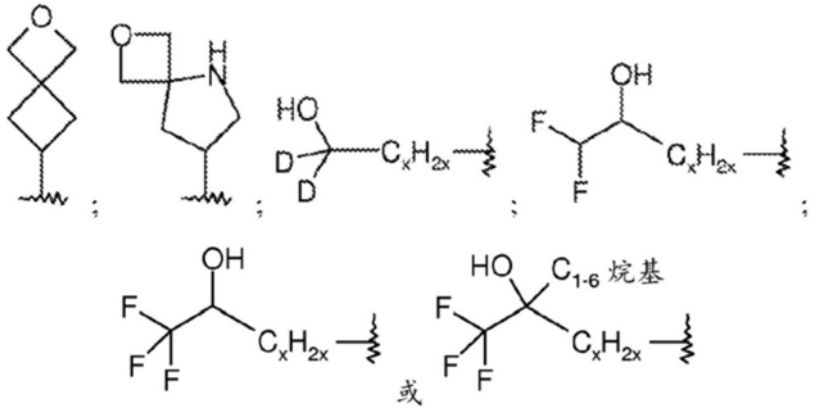
氢-1,4-苯并氧氮杂 -4(5H)-基)-6-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺、N-[2-(5,5-二氟-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂-2-基)-6-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺和N-[6-甲基-2-(1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂-2-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]丙烷-1,3-二胺。

[0349] 式(B16)的化合物

[0350] 通式(B16)的化合物描述于2014年1月16日公布的PCT公开WO 2014/009302中,其以引用方式全文并入本文。式(B16)具有以下结构:

[0351] 

[0352] 或其药学上可接受的盐,其中:R^1可为氢或卤素;R^2可为氢或卤素;R^3可为吖丁啶基;C_{1-6}烷氧基吡啶基;C_{1-6}烷基磺酰基-C_xH_{2x}-;羧基环烷基;二氟环烷基;1,1-二氧代-四氢噻吩基;卤代吡啶基;羟基-C_yH_{2y}-;羟基-C_xH_{2x}-环烷基;羟基-C_yH_{2y}-O-C_yH_{2y}-;未被取代的或被C_{1-3}烷基、羟基或羟基-C_xH_{2x}-取代的羟基环烷基-C_zH_{2z}-;4-羟基哌啶-1-基-C_yH_{2y}-;3-羟基-吡咯烷-1-基-C_yH_{2y}-;吗啉基-C_yH_{2y}-;噁丁环基;未被取代的或被C_{1-3}烷基取代的噁丁环基-C_xH_{2x}-;哌啶基;氧代-哌啶基;氧代-吡咯烷基;未被取代的或被C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、羟基-C_yH_{2y}-、羟基-C_xH_{2x}-羰基、氨基-C_xH_{2x}-羰基或三氟甲基-C_xH_{2x}-取代的吡咯烷基;四氢呋喃-3-基-C_zH_{2z}-;四氢吡喃基;三氟甲基-C_xH_{2x}-;

[0353] 

[0354] R^4可为C_{1-6}烷基或环烷基;R^5可为氢或卤素;R^7可为氢或C_{1-6}烷基;A^1可为-N-或-CH;A^2可为-N-、-NO或-CH;A^3可为-N-或-CH;x可为1至6;y可为2至6;z可为0至6。

[0355] 式(B16)的化合物的示例包括:1-[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑、5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-1-基]甲基}-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑、5-氯-2-{[5-氟-3-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-1-基]甲基}-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑、5-氯-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑、5-氯-2-{[3-(乙基磺酰

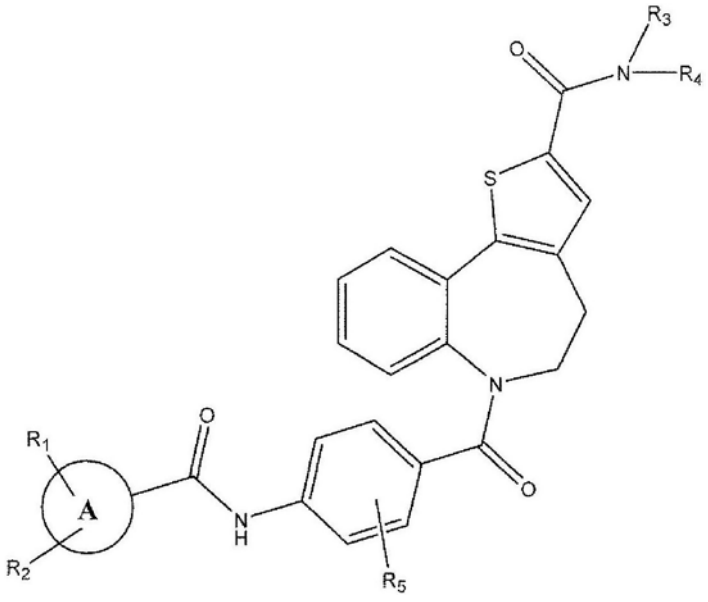
基)-1H-吲哚-1-基]甲基}-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑、5-氯-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-2-{[3-(丙-2-基磺酰基)-1H-吲哚-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑、5-氯-2-{[3-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-1-基]甲基}-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑、1-({5-氯-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-({5-氯-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(丙-2-基磺酰基)-1H-吲唑、1-({5-氯-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(乙基磺酰基)-1H-吲唑、1-({5-氯-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-({5-氯-1-[2-(甲基磺酰基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-({5-氯-1-[2-(甲基磺酰基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(丙-2-基磺酰基)-1H-吲唑、1-({5-氯-1-[(3R)-1,1-二氧桥四氢噻吩-3-基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-1-(1,1-二氧桥四氢噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-{[5-氯-1-(噁丁环-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-2-酮、1-{[5-氯-1-(噁丁环-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-{[5-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-{[5-氯-1-(3,3-二氟环戊基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-{[5-氯-1-(3,3-二氟环戊基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)环己醇、3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-6-氧桥-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)环戊醇、1-{[5-氯-1-(吡咯烷-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[1-(吖丁啶基-3-基)-5-氯-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-1-(哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-[3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)吡咯烷-1-基]乙酮、1-[3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)吡咯烷-1-基]-2-羟基乙酮、2-氨基-1-[3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)吡咯烷-1-基]乙酮、1-({5-氯-1-[(3S)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-({5-氯-1-[(3R)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-1-(噁丁环-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-({5-氯-1-[2-(噁丁环-3-基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-1-(6-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-{[5-氯-1-(6-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-1-(6-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶6-

氧化物、1-{[5-氯-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-{[5-氯-1-(6-氯吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-{[5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑、1-{[5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶6-氧化物、1-{[5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-7-氟-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-7-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-{[5-氯-1-(2-氧杂螺[33]庚-6-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-({5-氯-1-[2-(3-甲基噁丁环-3-基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、反式-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-1-甲基环丁醇、3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙-1-醇、1-{[5-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-2-甲基丁烷-2-醇、4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-1-醇、1-{[5-氯-1-(四氢呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、反式-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)环丁醇、顺式-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-1-甲基环丁醇、1-[2-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)乙基]环丙醇、2-[2-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)乙氧基]乙醇、反式,-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)环戊醇、顺式,-4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-1-甲基环己醇、5-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-2-甲基戊烷-2-醇、2-[反式-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)环丁基]丙-2-醇、1-({5-氯-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、反式-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)环丁烷羧酸、4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-1,1,1-三氟丁烷-2-醇、顺式-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-1-甲基环戊醇、4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-1,1-二氟丁烷-2-醇、反式,-4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)环戊烷-1,2-二醇、反式,-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-1-(羟甲基)环丁醇、1-[(3R)-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)吡咯烷-1-基]乙酮、1-[3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)吡咯烷-1-基]乙酮、1-[(3R)-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吲唑-1-基]甲基}-1H-

苯并咪唑-1-基)吡咯烷-1-基]丙-1-酮、1-[(3R)-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)吡咯烷-1-基]-2-甲基丙烷-1-酮、1-[(3R)-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)吡咯烷-1-基]-2-羟基-2-甲基丙烷-1-酮、1-({5-氯-1-[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、2-[(3R)-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)吡咯烷-1-基]乙醇、4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)吡咯烷-2-酮、1-{[5-氯-1-(2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛-7-基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-({5-氯-1-[2-(甲基磺酰基)乙基]-1H-吲哚-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-({5-氯-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-吲哚-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-({5-氯-7-氟-1-[2-(甲基磺酰基)乙基]-1H-吲哚-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-[2-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)乙基]吡咯烷-3-醇、1-[2-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)乙基]哌啶-4-醇、[反式,-3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)环丁基]甲醇、1-({5-氯-1-[(3R)-1,1-二氧桥四氢噻吩-3-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、3-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)(1,1-H_2)丙-1-醇、4-(5-氯-2-{[3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-基)-1,1,1-三氟-2-甲基丁烷-2-醇、1-{(1R)-1-[5-氯-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]乙基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶和1-{(1S)-1-[5-氯-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]乙基}-3-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0356] 式(B17)的化合物

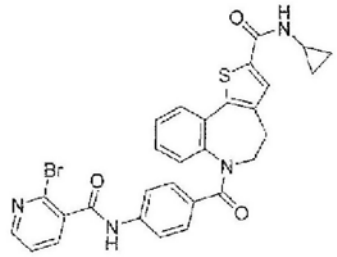
[0357] 通式(B17)的化合物描述于2011年1月13日公布的PCT公开WO 2011/005842中,其以引用方式全文并入本文。式(B17)具有以下结构:

[0358] 

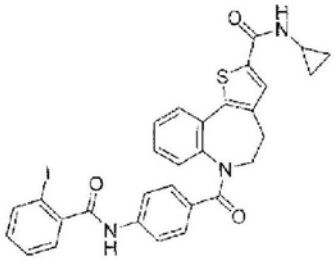
[0359] 或其药学上可接受的盐，其中：A可为芳基或杂芳基；R_1可为烷基、烷氧基、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基，所述杂环基任选地被一至三个取代基取代，所述取代基独立地选自卤代物、羟基、卤代烷基、烷氧基、烷基、烷氧基-烷基-、羟基-烷基-、CN、烷基-NH-；所述芳基或杂芳基可任选地被一至三个取代基取代，所述取代基独立地选自卤代物、氰基、硝基、羟基、烷基、烷氧基、烷基-NH-，前提条件是当A为芳基时，R_1不为未被取代的芳基；R_2可为氢、烷基、烷氧基、氨基、烷基-NH-、CN、烷基-SO_2-或卤代物；R_3可为氢、烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基-烷基-或环烷基，所述烷基任选地被一个取代基取代，所述取代基选自NH_2-C(O)-、卤代物、羟基、NH_2-SO_2-、烷氧基-烷基-、杂环基、芳基、杂芳基、CN、烷基-NH-；R_4可为氢或烷基或者卤代烷基；R_3和R_4可与它们所连接的氮原子结合在一起任选地形成3至7元环；R_5可为氢、烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代物。

[0360] 式(B17)的化合物的示例包括：

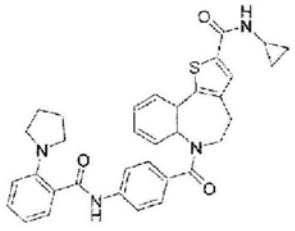
[0361]



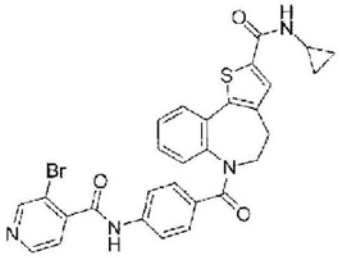
1



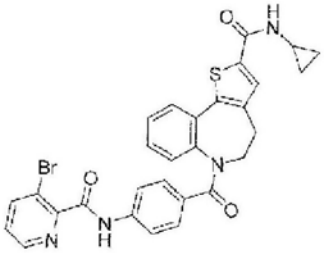
2



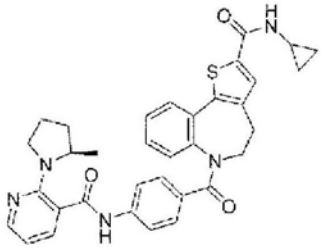
3



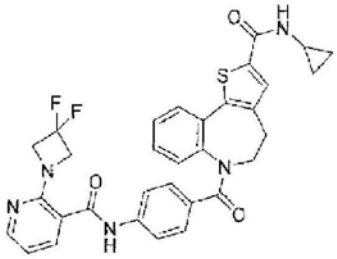
4

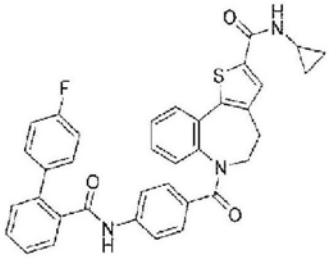


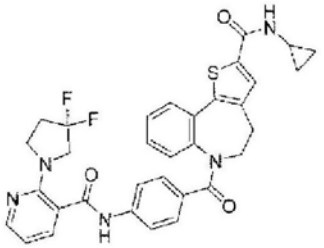
5



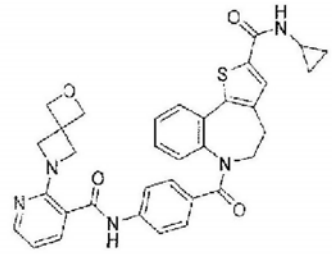
6

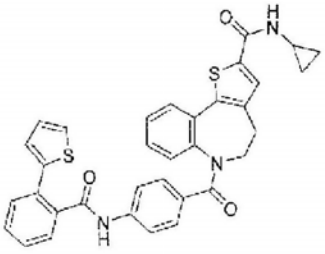


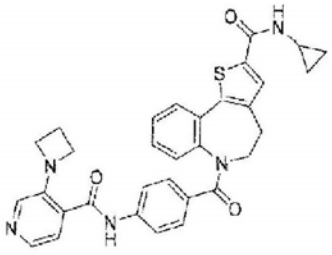


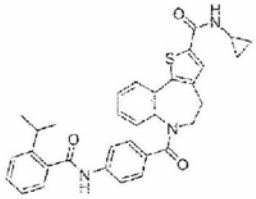


[0362]

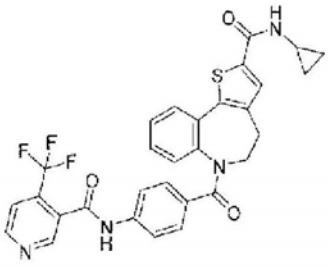


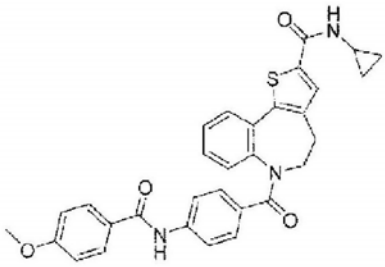


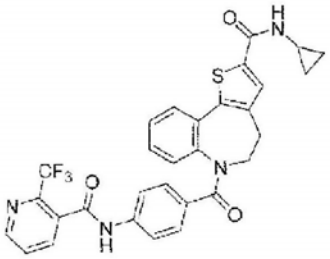


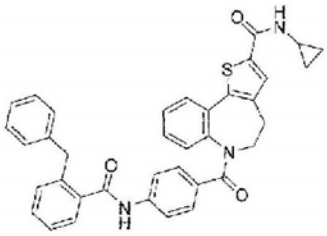


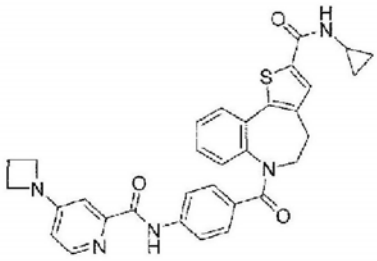
13

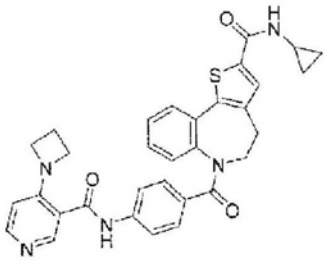


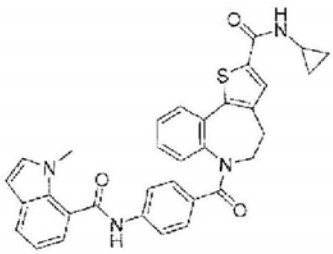


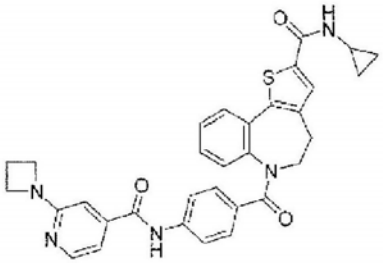


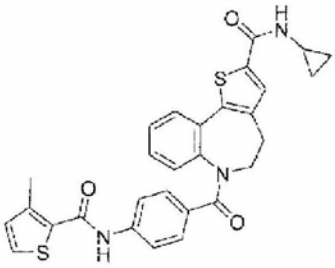


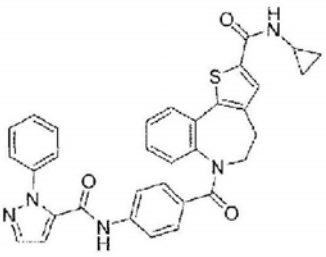


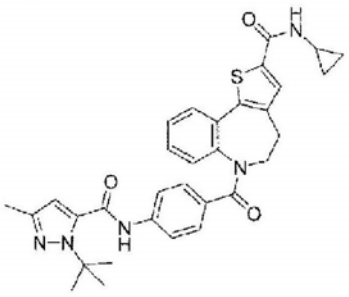


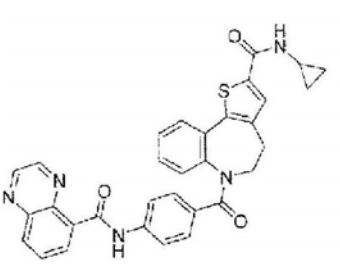


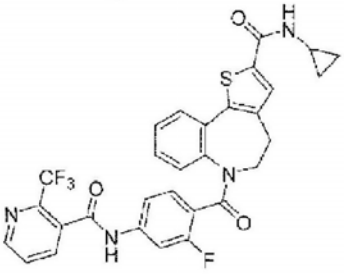


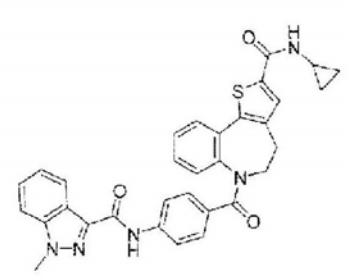


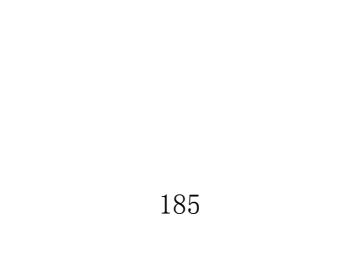




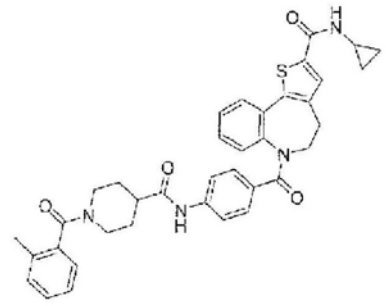
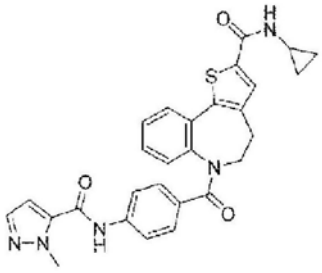
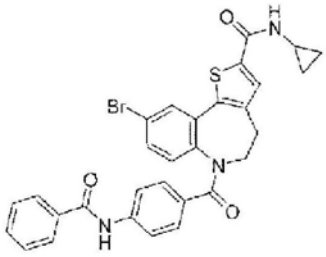
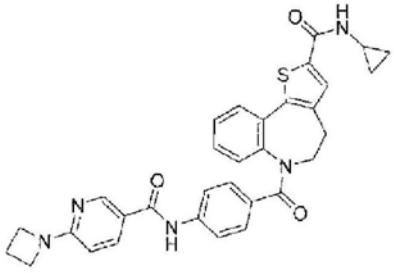
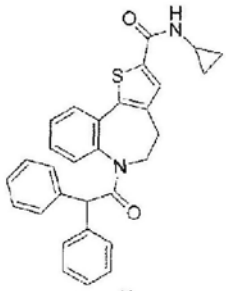
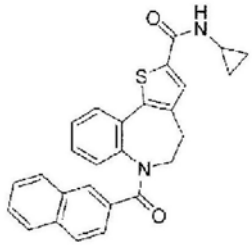
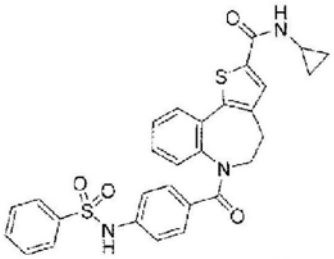
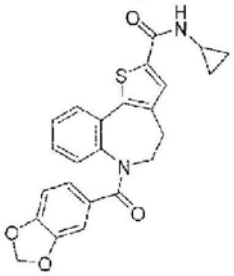
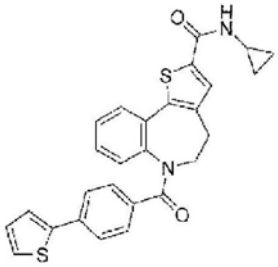
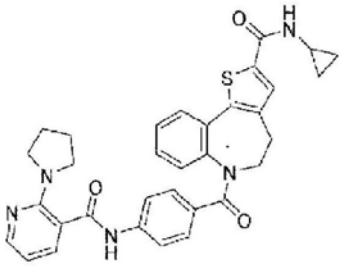
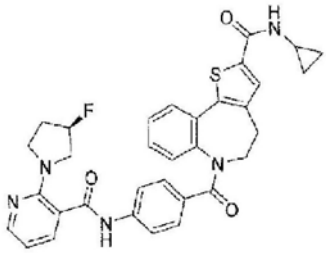
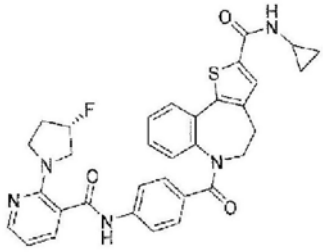
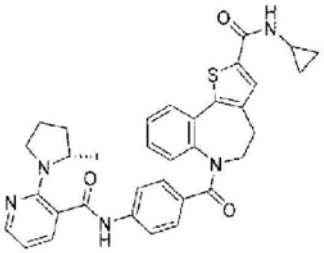
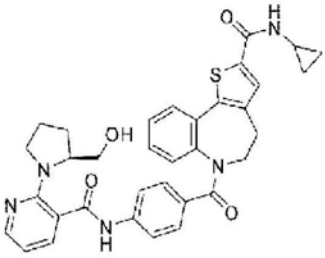
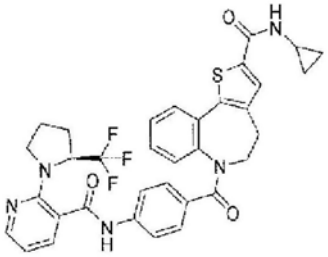
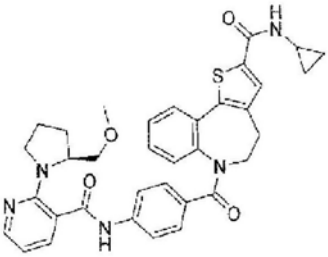
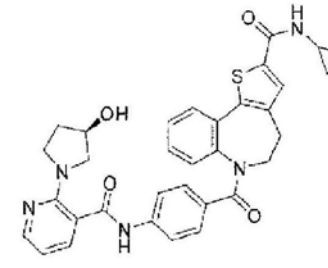
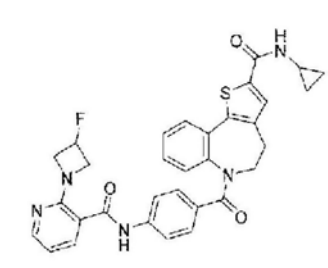




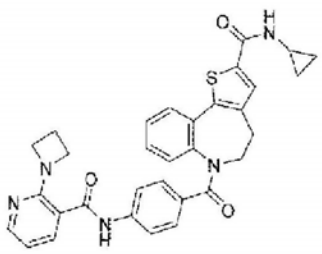


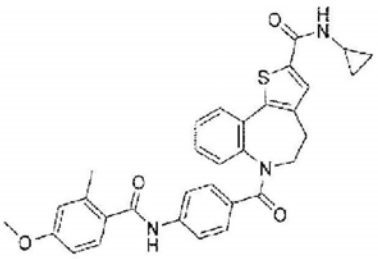


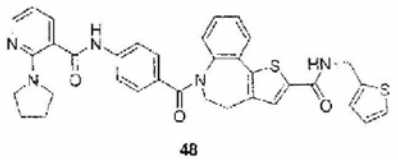
[0363]

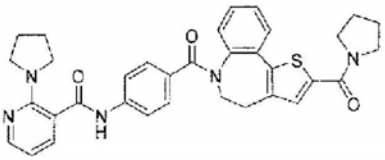
[0364]

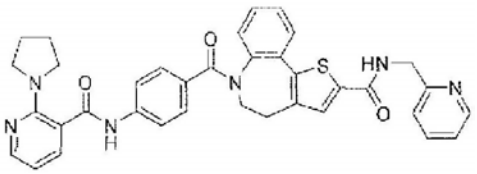


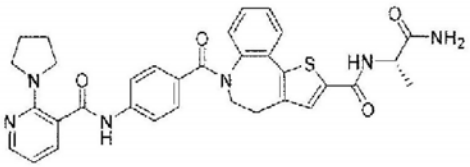


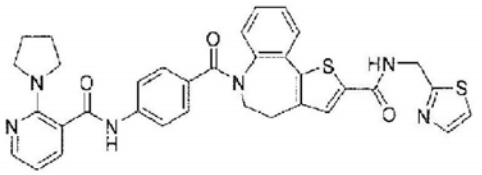


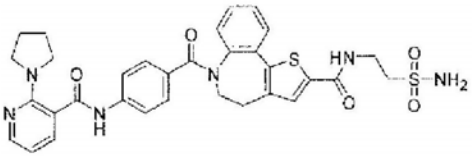
48

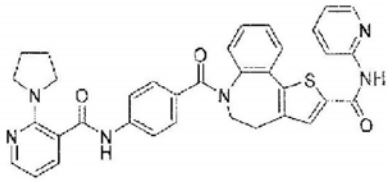


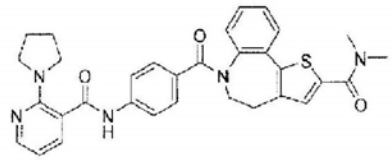


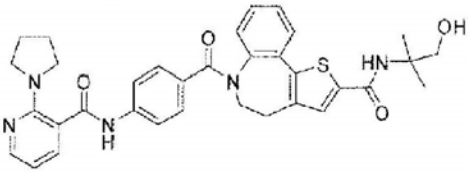


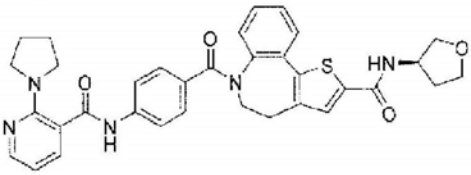


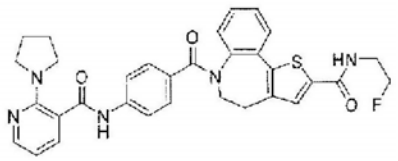


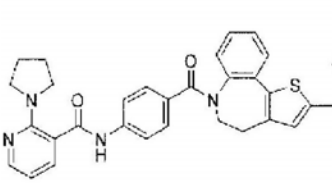


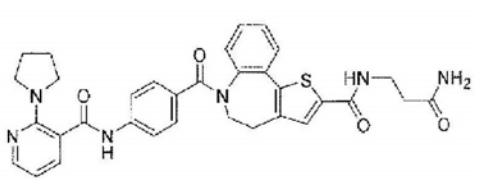


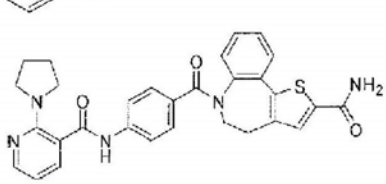


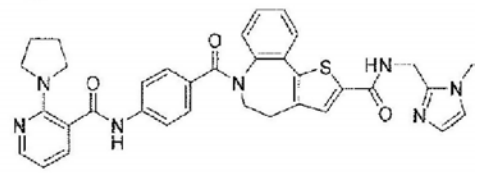


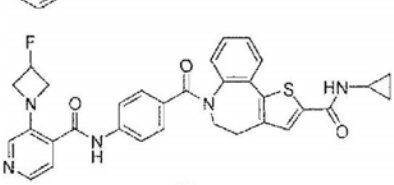


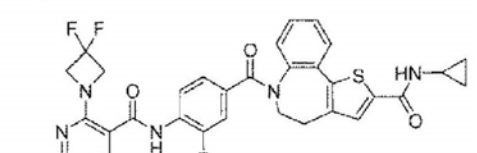




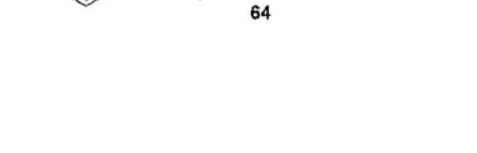








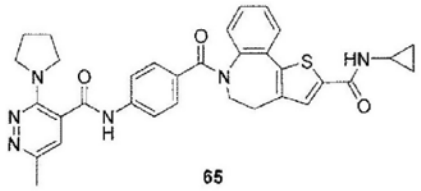




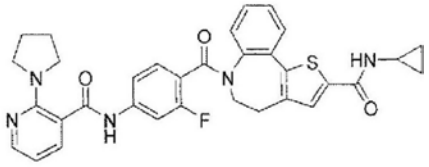
63

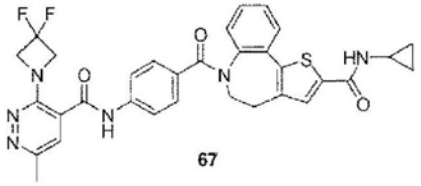
64

[0365]



65



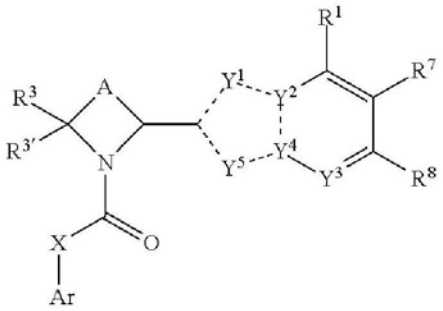


67

[0366] 式(B18)的化合物

[0367] 通式(B18)的化合物描述于2013年10月17日公开的美国公开2013/0273037中，其以引用方式全文并入本文。式(B18)具有以下结构：

I

[0368] 

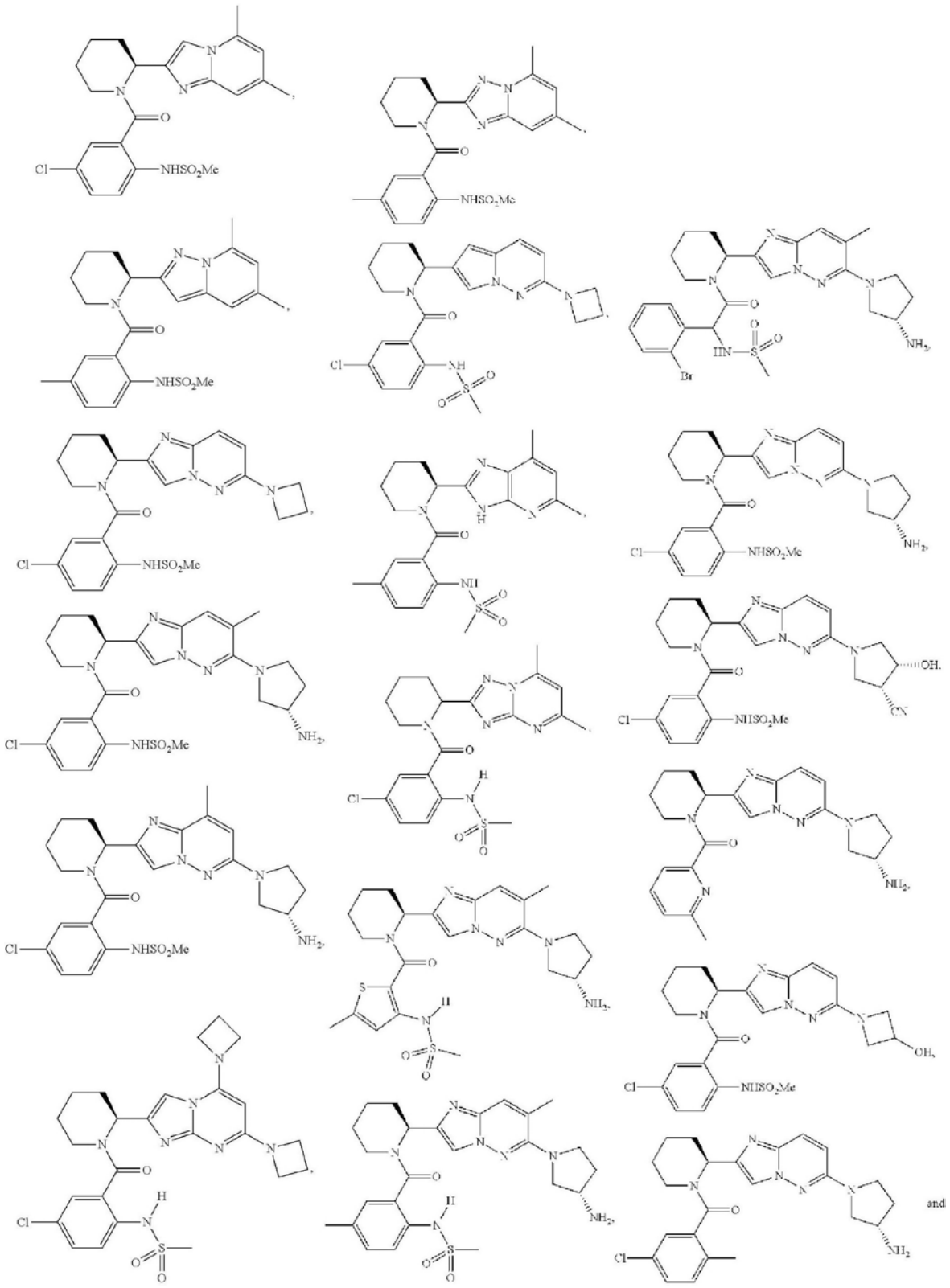
[0369] 或其药学上可接受的盐，其中：a)Y^1可为N、NH或CH，Y^2为C，Y^3为N或CR^8'，Y^4为N或C，并且Y^5为N、NR^2'或CR^2，其中Y^1、Y^2、Y^3、Y^4和Y^5中的至少两个独立地为N、NH或NR^2'；或者b)Y^1可为N、NH或CH，Y^2为N或C，Y^3为N或CR^8'，Y^4为N或C，并且Y^5为N或NR^2'，其中Y^1、Y^2、Y^3、Y^4和Y^5中的至少两个可独立地为N、NH或NR^2'；或者c)Y^1可为N、NH或CH，Y^2为N或C，Y^3为CR^8'，Y^4为N或C，并且Y^5为N、NR^2'或CR^2，其中Y^1、Y^2、Y^3、Y^4和Y^5中的至少两个独立地为N、NH或NR^2'，虚线键----可选自单键或双键以便提供芳族环系；A可为$-(CR^4R^{4'})_n-$，其中所述$-(CR^4R^{4'})_n-$中的任何一个$CR^4R^{4'}$可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_p-$、NH或NR^a替代；n可为3、4、5或6；每个p可为1或2；Ar可为C_2-C_{20}杂环基或C_6-C_{20}芳基基团，其中C_2-C_{20}杂环基基团或C_6-C_{20}芳基基团任选地被1至5个R^6取代；X可为$-C(R^{13})(R^{14})-$、$-N(CH_2R^{14})-$或-NH-，或者X不存在；R^1可为H、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$-R^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基；$R^2$可为H、CN、$NO_2$、卤素或$(C_1-C_8)$烷基；$R^2$'可为H或$(C_1-C_8)$烷基；$R^3$可为H、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$-SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基；$R^3$'可为H、$-OR^{11}$、$(C_1-C_8)$烷基、

(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基;每个R^4可独立地为H、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基;并且每个$R^{4'}$可独立地为H、$OR^{11}$、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基;或者相邻碳原子上的两个$R^4$结合在一起时可在它们所连接的两个碳之间形成双键或可形成(C_3-C_7)环烷基环,其中所述(C_3-C_7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_p-$、-NH-或$-NR^a-$替代;或者非相邻碳原子上的两个R^4结合在一起时可形成(C_3-C_7)环烷基环,其中所述(C_3-C_7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_p-$、-NH-或$-NR^a-$替代;或者相邻碳原子上的两个R^4和两个$R^{4'}$结合在一起时可形成任选地被取代的C_6芳基环;或者同一碳原子上的一个R^4和一个$R^{4'}$结合在一起时可形成(C_3-C_7)环烷基环,其中所述(C_3-C_7)环烷基环的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_p-$、-NH-或$-NR^a-$替代;每个R^5可独立地为H、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$-SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基;每个$R^{5'}$可独立地为H、$-OR^{11}$、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基;每个$R^6$可独立地为H、氧代物、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$-SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基;或者相邻碳原子上的两个$R^6$结合在一起时可形成$(C_3-C_7)$环烷基环,其中所述$(C_3-C_7)$环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、$-S(O)_p-$、-NH-或$-NR^a-$替代;或者与所述Ar的专性羰基基团相邻的任何$R^6$与$R^3$结合在一起时可形成键或$-(CR^5R^{5'})_m-$基团,其中m为1或2;或者与所述Ar的专性羰基基团相邻的任何R^6与R^2或$R^{2'}$结合在一起时可形成键;R^7可为H、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$-SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-C_{20}$杂环基$(C_1-C_8)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基或$(C_3-C_7)$环烷基$(C_1-C_8)$烷基;$R^8$可为H、$-OR^{11}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)OR^{11}$、$-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$N_3$、CN、$NO_2$、$-SR^{11}$、$-S(O)_pR^a$、$-NR^{11}S(O)_pR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)_p(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、$-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、$-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、$(C_1-C_8)$烷基、$(C_2-C_8)$烯基、$(C_2-C_8)$炔基、芳基$(C_1-C_8)$烷基、$C_6-C_{20}$芳基、$C_2-C_{20}$杂环基、$C_2-$

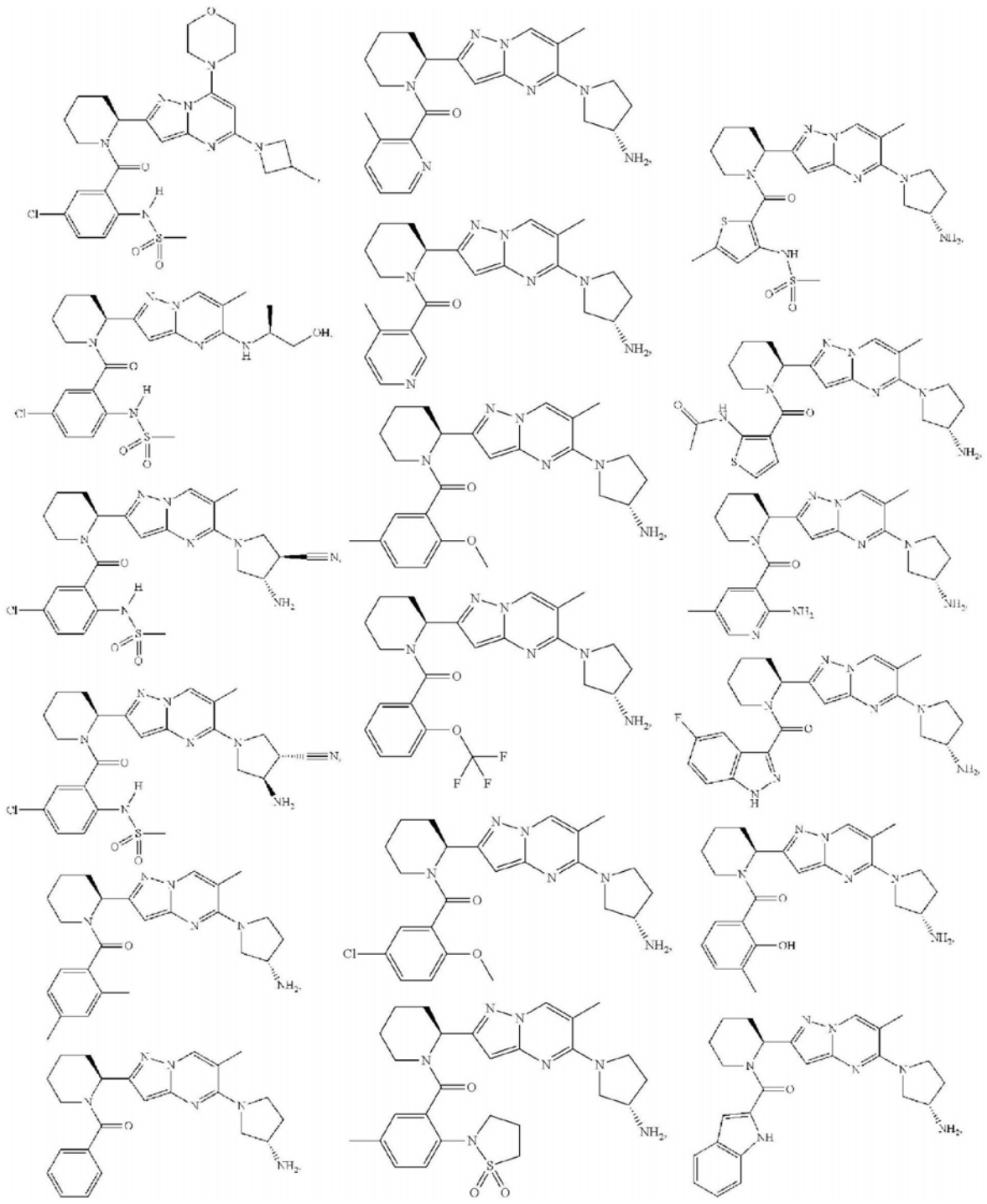
C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基;$R^{8'}$可为H、-OR^{11}、-$NR^{11}R^{12}$、-$NR^{11}C(O)R^{11}$、-$NR^{11}C(O)OR^{11}$、-$NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、N_3、CN、NO_2、-SR^{11}、-$S(O)_pR^a$、-$NR^{11}S(O)_pR^a$、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)SR^{11}、-$S(O)_p(OR^{11})$、-$SO_2NR^{11}R^{12}$、-$NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$、-$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$、-$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$、卤素、($C_1$-$C_8$)烷基、($C_2$-$C_8$)烯基、($C_2$-$C_8$)炔基、芳基($C_1$-$C_8$)烷基、$C_6$-$C_{20}$芳基、$C_2$-$C_{20}$杂环基、$C_2$-$C_{20}$杂环基($C_1$-$C_8$)烷基、($C_3$-$C_7$)环烷基或($C_3$-$C_7$)环烷基($C_1$-$C_8$)烷基;每个$R^a$可独立地为($C_1$-$C_8$)烷基、($C_1$-$C_8$)卤代烷基、($C_2$-$C_8$)烯基、($C_2$-$C_8$)炔基、芳基($C_1$-$C_8$)烷基、$C_6$-$C_{20}$芳基、$C_2$-$C_{20}$杂环基、$C_2$-$C_{20}$杂环基($C_1$-$C_8$)烷基、($C_3$-$C_7$)环烷基或($C_3$-$C_7$)环烷基($C_1$-$C_8$)烷基,其中$R^a$的任何($C_1$-$C_8$)烷基、($C_1$-$C_8$)卤代烷基、($C_2$-$C_8$)烯基或($C_2$-$C_8$)炔基任选地被一个或多个OH、$NH_2$、$CO_2H$、$C_2$-$C_{20}$杂环基取代,并且其中$R^a$的任何芳基($C_1$-$C_8$)烷基、$C_6$-$C_{20}$芳基、$C_2$-$C_{20}$杂环基、($C_3$-$C_7$)环烷基或($C_3$-$C_7$)环烷基($C_1$-$C_8$)烷基任选地被一个或多个-OH、-$NH_2$、$CO_2H$、$C_2$-$C_{20}$杂环基或($C_1$-$C_8$)烷基取代;每个$R^{11}$或$R^{12}$可独立地为H、($C_1$-$C_8$)烷基、($C_2$-$C_8$)烯基、($C_2$-$C_8$)炔基、芳基($C_1$-$C_8$)烷基、$C_6$-$C_{20}$芳基、$C_2$-$C_{20}$杂环基、($C_3$-$C_7$)环烷基、($C_3$-$C_7$)环烷基($C_1$-$C_8$)烷基、-C(=O)$R^a$或-$S(O)_pR^a$;或者当$R^{11}$和$R^{12}$连接到氮时,它们可任选地可与它们二者所连接的氮结合在一起形成3至7元杂环,其中所述杂环中的任何一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-$S(O)_p$-、-NH-、-NR^a-或-C(O)-替代;R^{13}可为H或(C_1-C_8)烷基;R^{14}可为H、(C_1-C_8)烷基、$NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(O)R^{11}$、$NR^{11}C(O)OR^{11}$、$NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}S(O)_pR^a$、-$NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$或$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$;并且其中每个R^1、R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7、R^8、$R^{8'}$或R^{12}的每个(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}杂环基(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)环烷基或(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_8)烷基可独立地且任选地被一个或多个氧代物、卤素、羟基、-NH_2、CN、N_3、-$N(R^a)_2$、-NHR^a、-SH、-SR^a、-$S(O)_pR^a$、-OR^a、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)卤代烷基、-C(O)R^a、-C(O)H、-C(=O)OR^a、-C(=O)OH、-C(=O)$N(R^a)_2$、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NH_2、-$NHS(O)_pR^a$、-$NR^aS(O)_pR^a$、-NHC(O)R^a、-$NR^aC(O)R^a$、-NHC(O)OR^a、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NHR^a$、-$NR^aC(O)N(R^a)_2$、-$NR^aC(O)NH_2$、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)$N(R^a)_2$、-NHC(O)NH_2、=NH、=NOH、=NOR^a、-$NR^aS(O)_pNHR^a$、-$NR^aS(O)_pN(R^a)_2$、-$NR^aS(O)_pNH_2$、-$NHS(O)_pNHR^a$、-$NHS(O)_pN(R^a)_2$、-$NHS(O)_pNH_2$、-OC(=O)R^a、-OP(O)$(OH)_2$或R^a取代。

[0370] 式(B18)的化合物的示例包括:

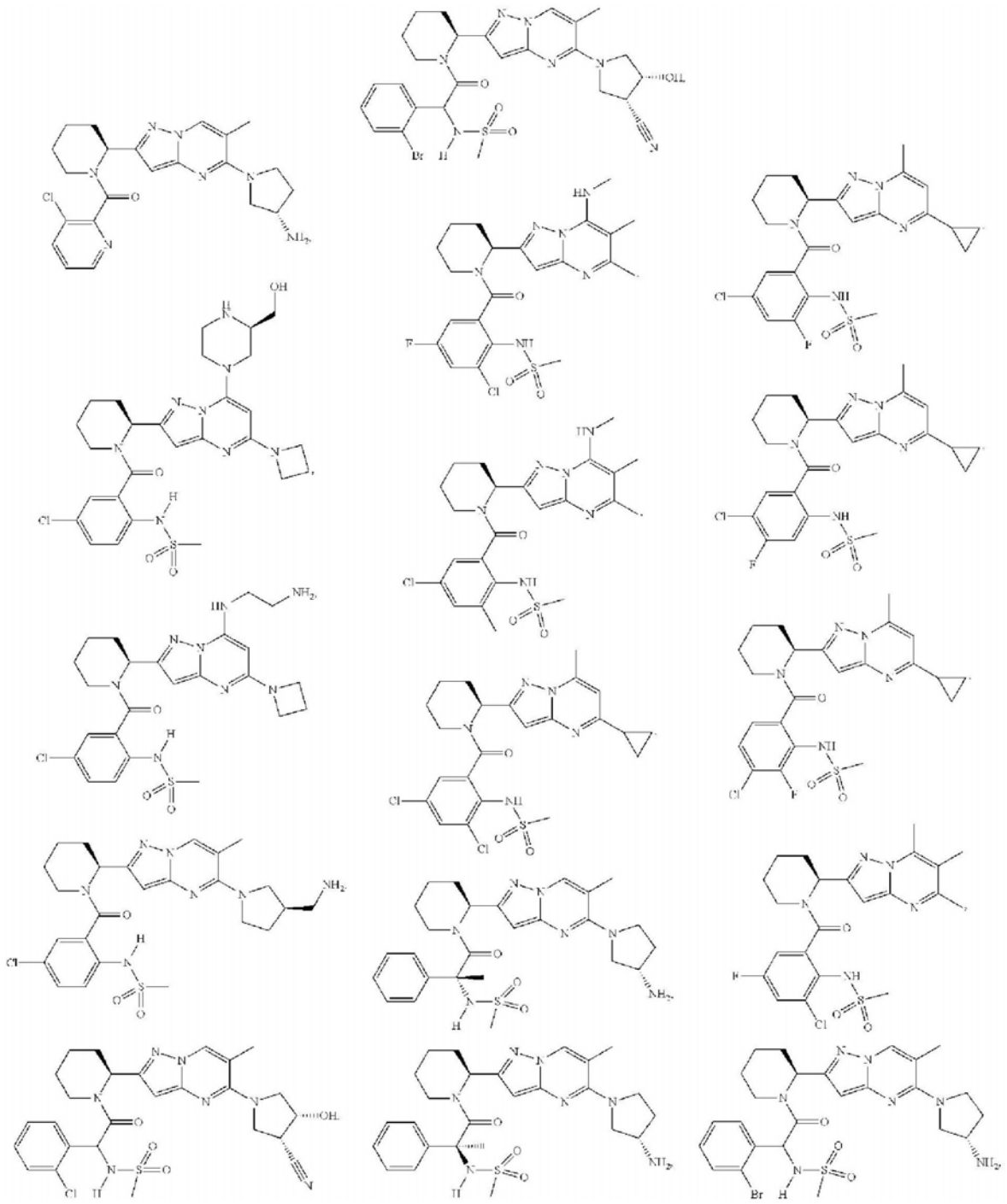
[0371]



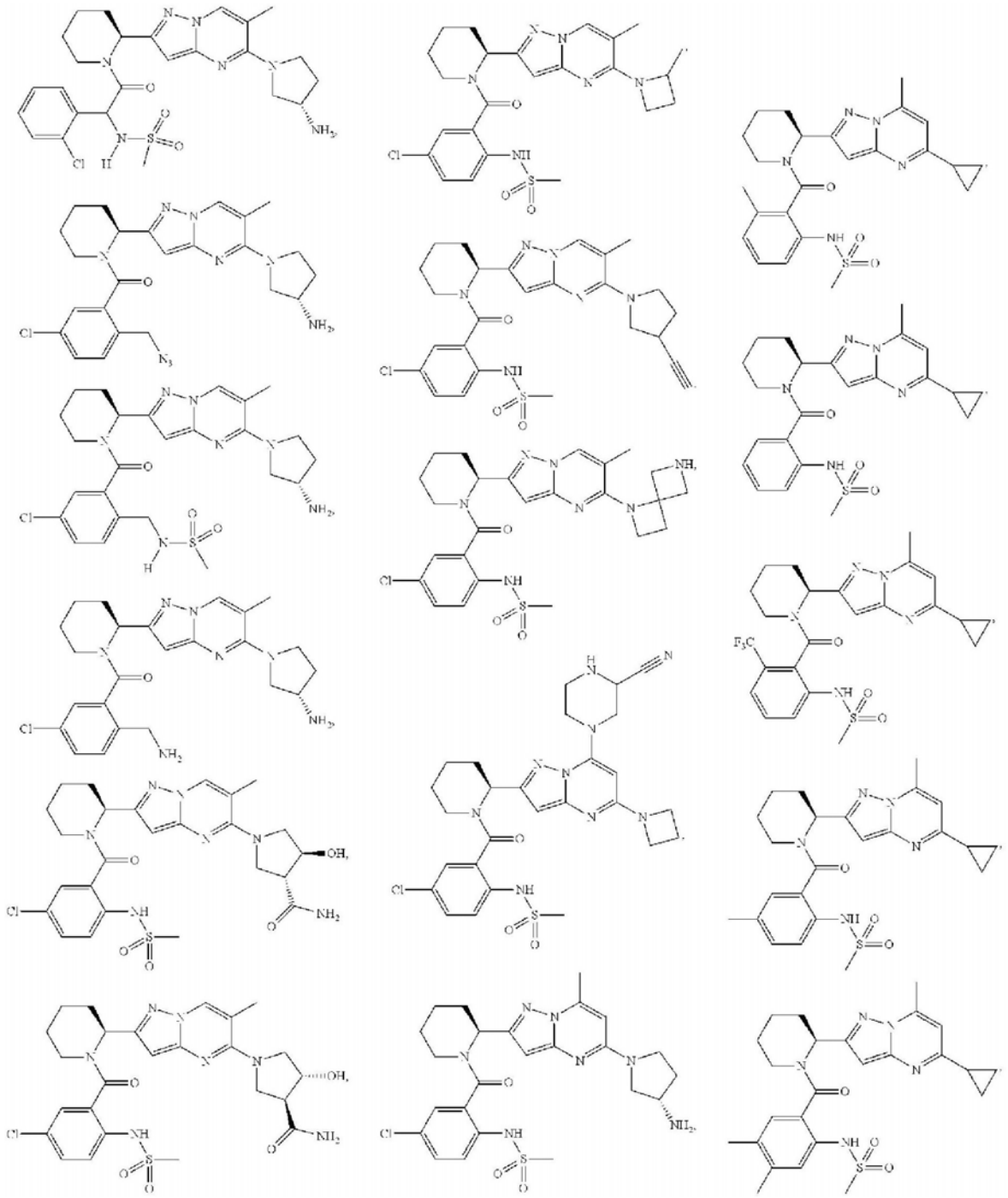
[0372]



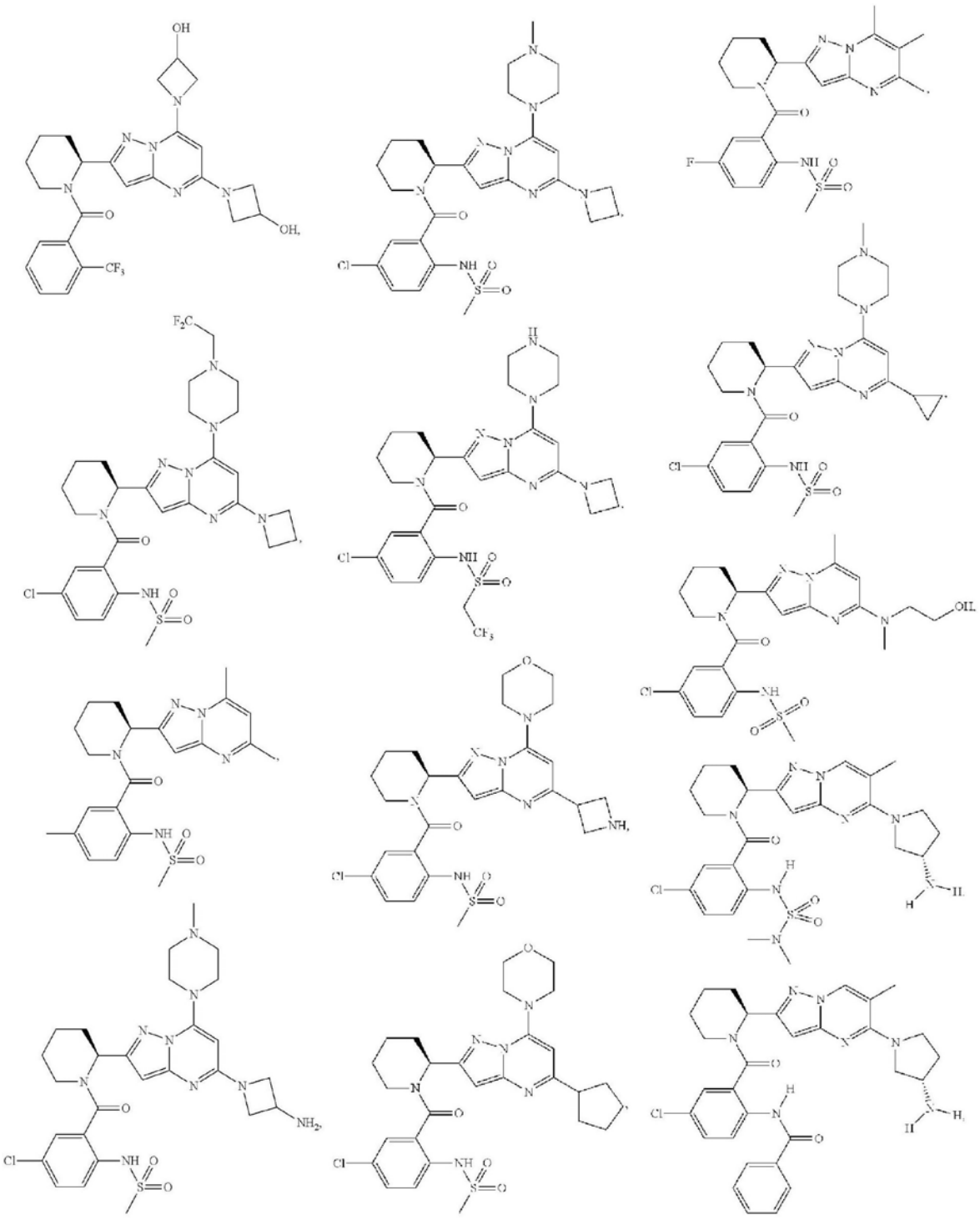
[0373]



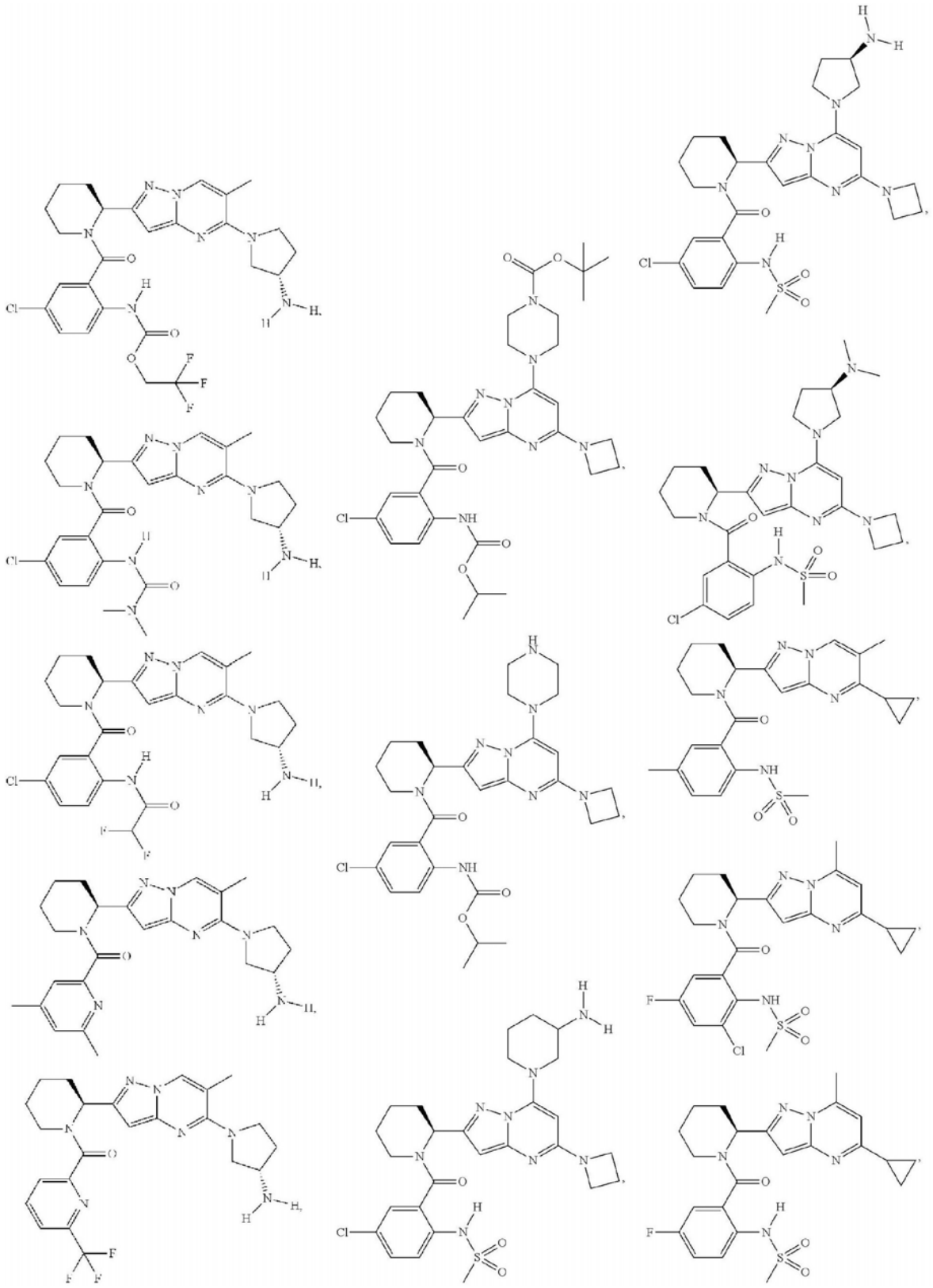
[0374]



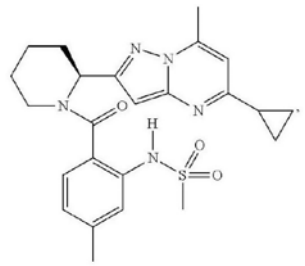
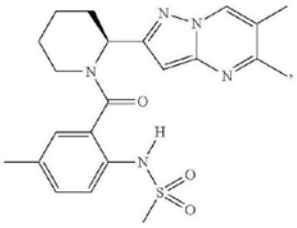
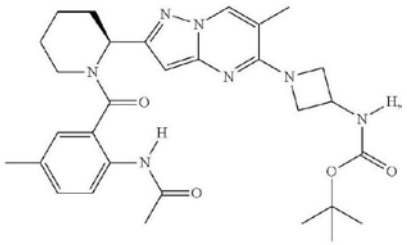
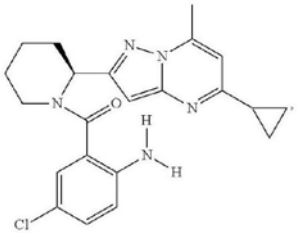
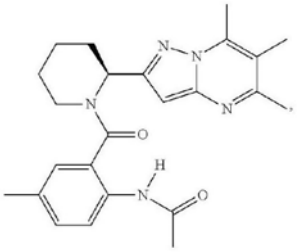
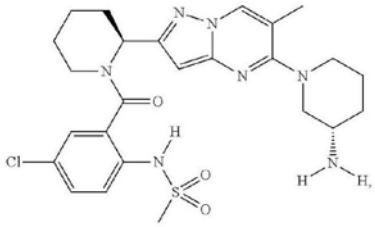
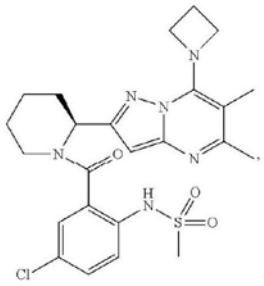
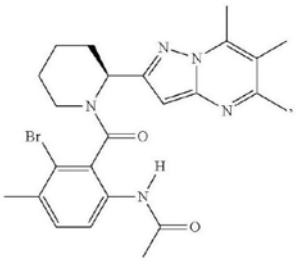
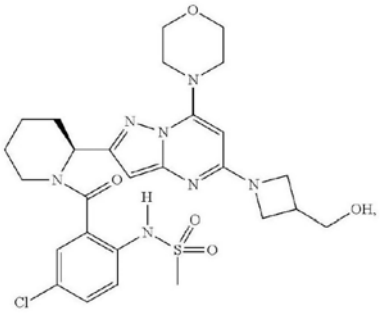
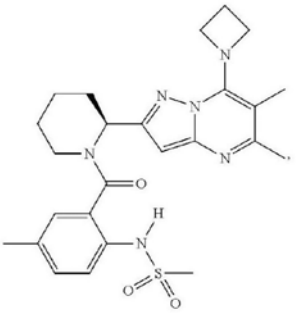
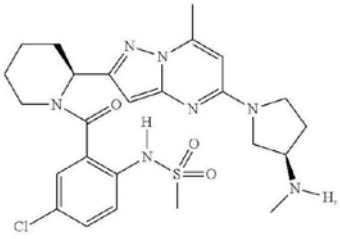
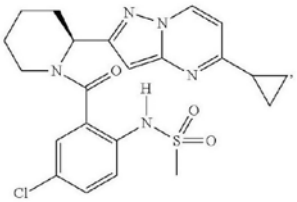
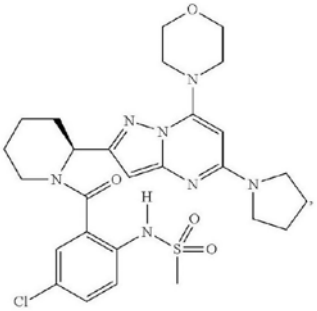
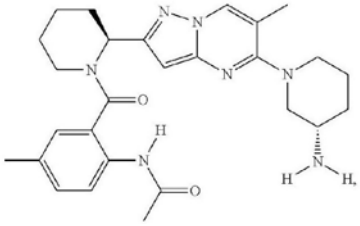
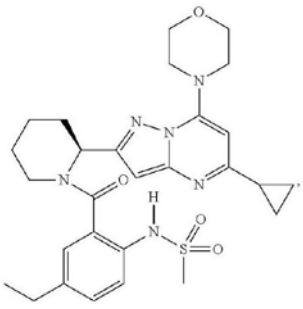
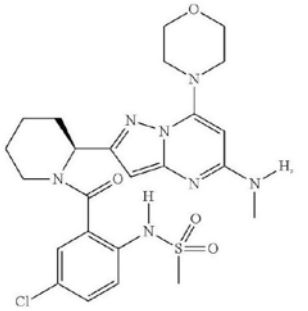
[0375]



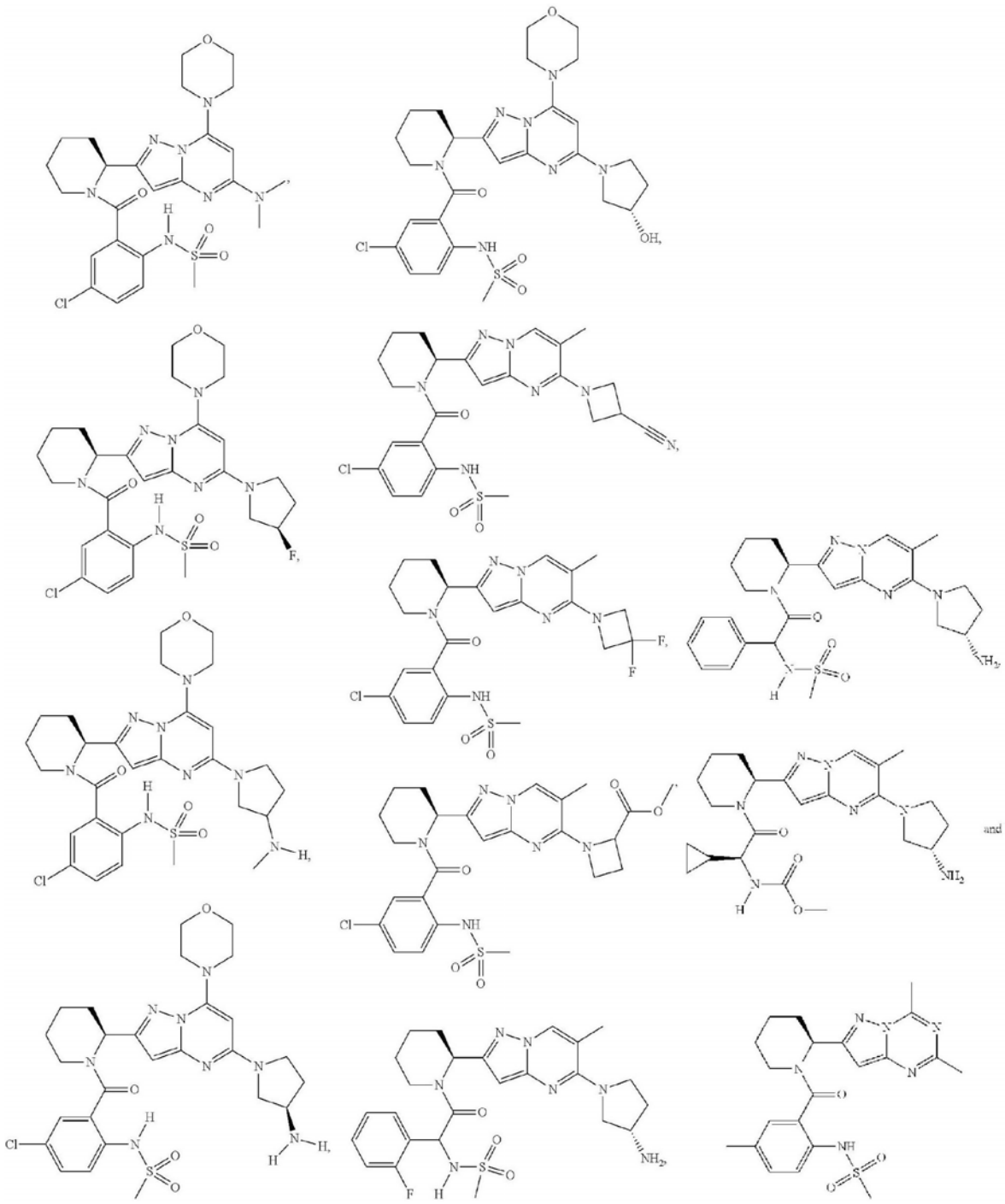
[0376]



[0377]

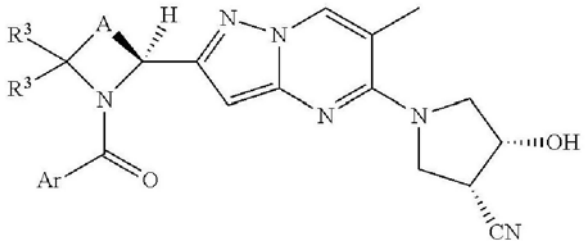
[0378]



[0379] 式(B19)的化合物

[0380] 通式(B19)的化合物描述于2013年6月27日公开的美国公开2013/0164280中，其以引用方式全文并入本文。式(B19)具有以下结构：

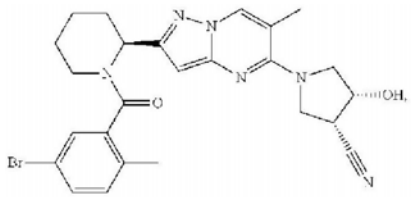
I

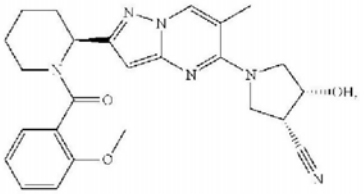
[0381] 

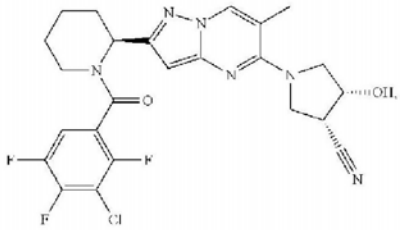
[0382] 或其盐或酯，其中：A可为-(C(R4)2)n-，其中所述-(C(R4)2)n-中的任何一个C(R4)2可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、NH或NRa替代；n可为3、4、5或6；每个p可为1或2；Ar可为C2-C20杂环基基团或C6-C20芳基基团，其中C2-C20杂环基基团或C6-C20芳基基团任选地被1、2、3、4或5个R6取代；每个R3、R4或R6可独立地为H、氧代物、OR11、NR11R12、NR11C(O)R11、NR11C(O)OR11、NR11C(O)NR11R12、N3、CN、NO2、SR11、S(O)pRa、NR11S(O)pRa、-C(=O)R11、-C(=O)OR11、-C(=O)NR11R12、-C(=O)SR11、-S(O)p(OR11)、-SO2NR11R12、-NR11S(O)p(OR11)、-NR11SOpNR11R12、NR11C(=NR11)NR11R12、卤素、(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基或(C4-C8)碳环基烷基；或者相邻碳原子上的两个R4结合在一起时可任选地在它们所连接的两个碳之间形成双键或形成(C3-C7)环烷基环，其中所述(C3-C7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、-NH-或-NRa-替代；或者相邻碳原子上的四个R4结合在一起时可任选地形成任选地被取代的C6芳基环；或者同一碳原子上的两个R4结合在一起时可任选地形成(C3-C7)环烷基环，其中所述(C3-C7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、-NH-或-NRa-替代；或者相邻碳原子上的两个R6结合在一起时可任选地形成(C3-C7)环烷基环，其中所述(C3-C7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、-NH-或-NRa-替代；每个Ra可独立地为(C1-C8)烷基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基或(C4-C8)碳环基烷基，其中Ra的任何(C1-C8)烷基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基或(C2-C8)炔基任选地被一个或多个OH、NH2、CO2H、C2-C20杂环基取代，并且其中Ra的任何芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基或(C4-C8)碳环基烷基任选地被一个或多个OH、NH2、CO2H、C2-C20杂环基或(C1-C8)烷基取代；每个R11或R12可独立地为H、(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基、(C4-C8)碳环基烷基、-C(=O)Ra、-S(O)pRa或芳基(C1-C8)烷基；或者R11和R12可与它们二者所连接的氮结合在一起形成3至7元杂环，其中所述杂环中的任何一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、-NH-、-NRa-或-C(O)-替代；并且其中每个R6、R11或R12的每个(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基或(C4-C8)碳环基烷基可独立地且任选地被一个或多个氧代物、卤素、羟基、NH2、CN、N3、N(Ra)2、NHRa、SH、SRa、S(O)pRa、ORa、(C1-C8)烷基、(C1-C8)卤代烷基、-C(O)Ra、-C(O)H、-C(=O)ORa、-C(=O)OH、-C(=O)N(Ra)2、-C(=O)NHRa、-C(=O)NH2、NHS(O)pRa、NRaS(O)pRa、NHC(O)Ra、NRaC(O)Ra、NHC(O)ORa、NRaC(O)ORa、NRaC(O)NHRa、NRaC(O)N(Ra)2、NRaC(O)NH2、NHC(O)NHRa、NHC(O)N(Ra)2、NHC(O)NH2、=NH、=NOH、=NORa、NRaS(O)pNHRa、NRaS(O)pN(Ra)2、NRaS(O)pNH2、NHS(O)pNHRa、NHS(O)pN(Ra)2、NHS(O)pNH2、-OC(=O)Ra、-OP(O)(OH)2或Ra取代。

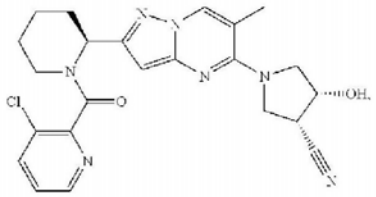
[0383] 式(B19)的化合物的示例包括：

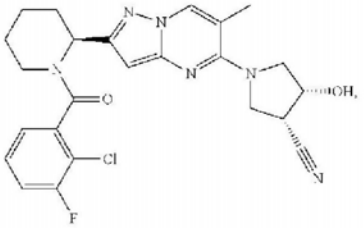
[0384]

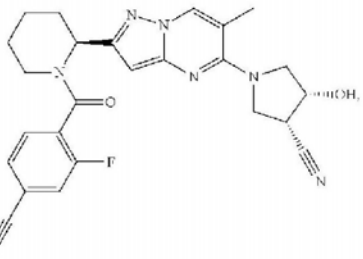


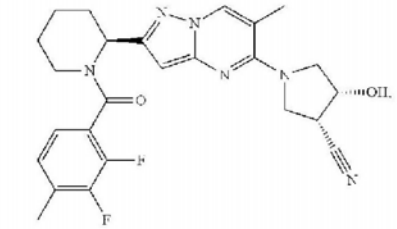


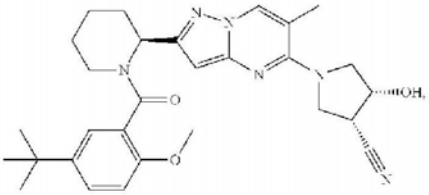


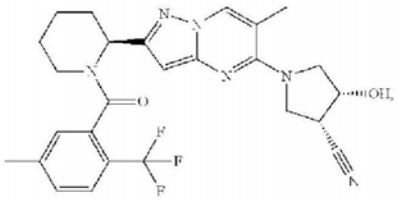


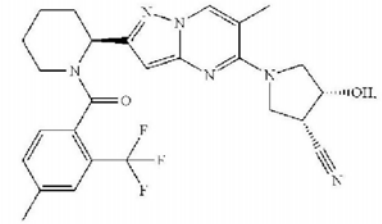


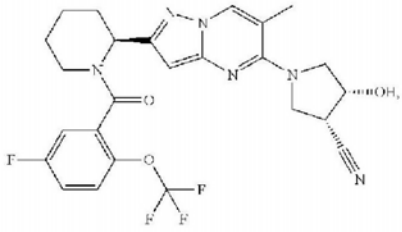


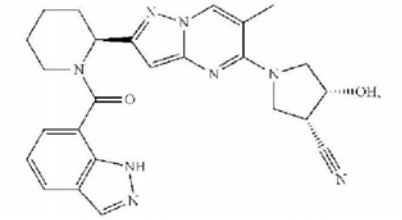




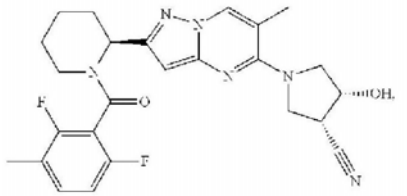


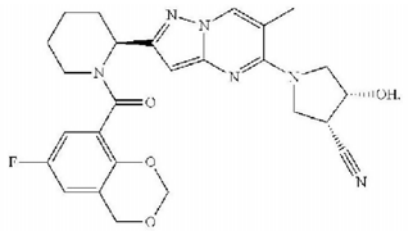


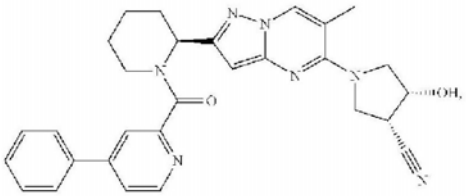


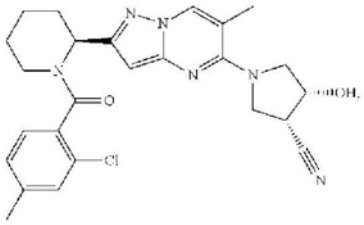


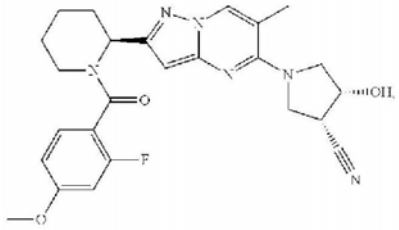
[0385]

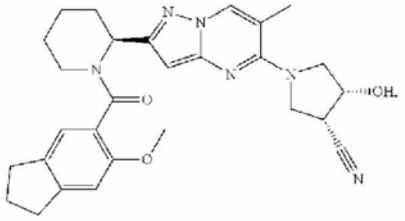


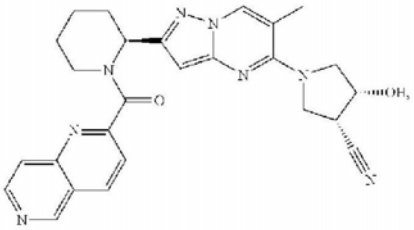


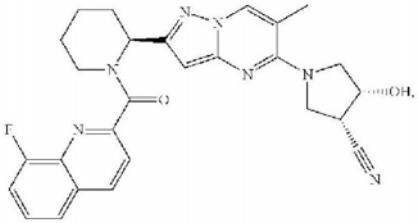


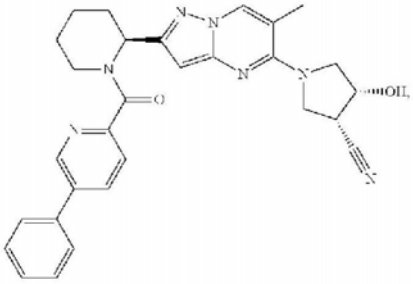


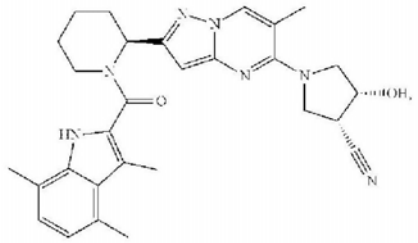


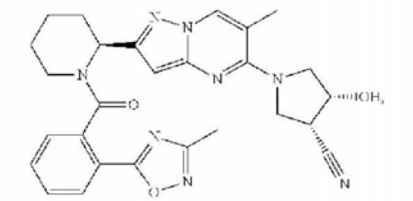


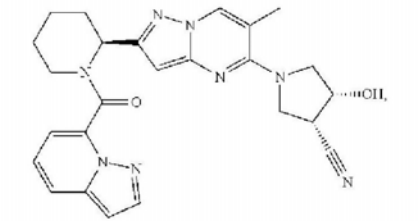




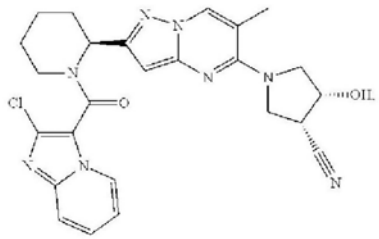


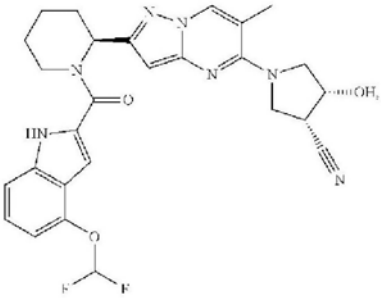


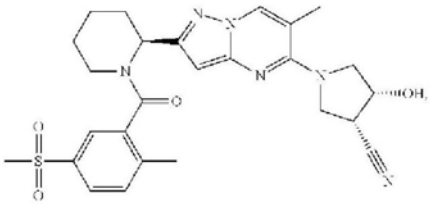


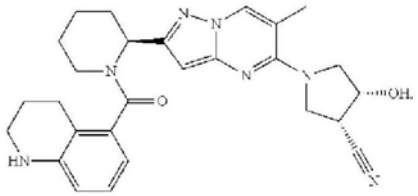


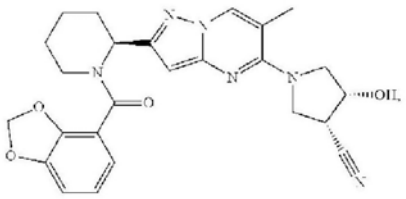
[0386]

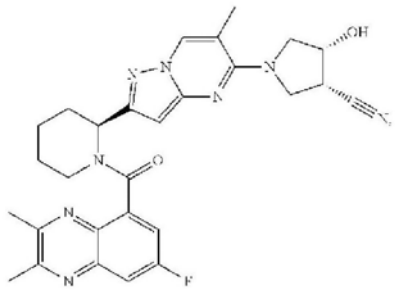


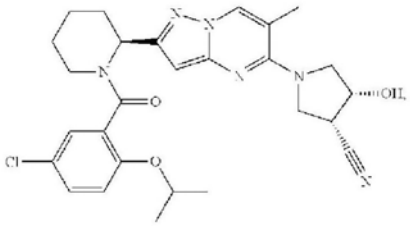


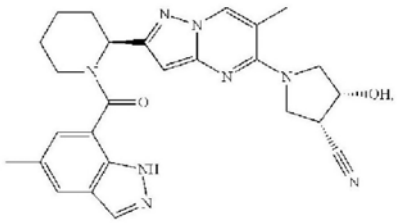


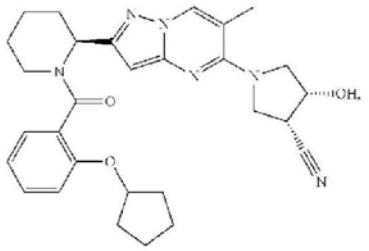


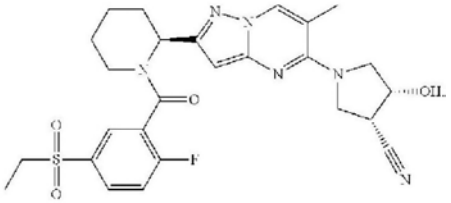


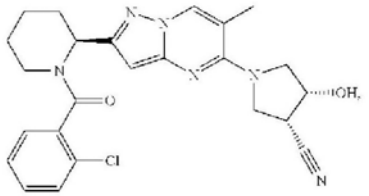


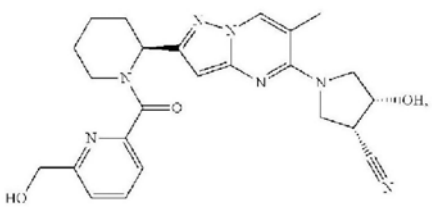




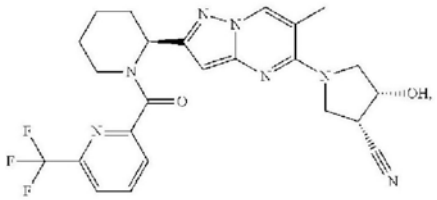


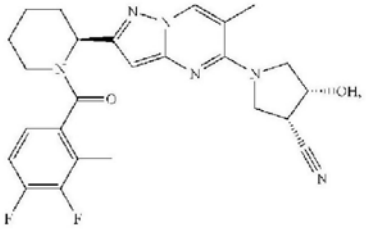


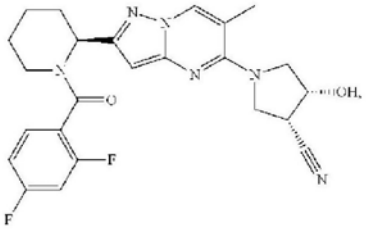


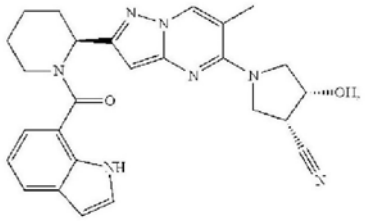


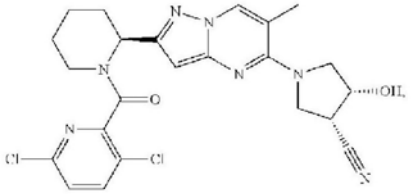
[0387]

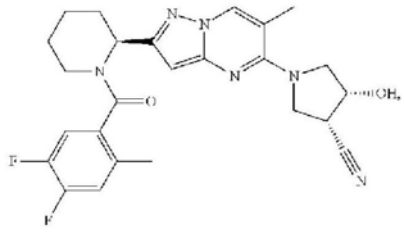


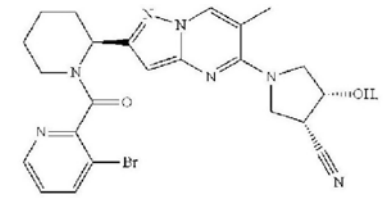


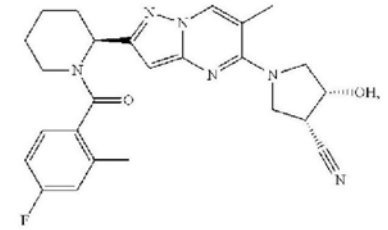


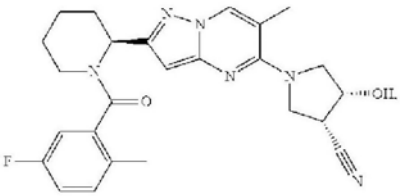


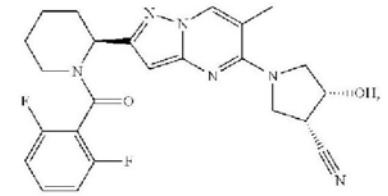


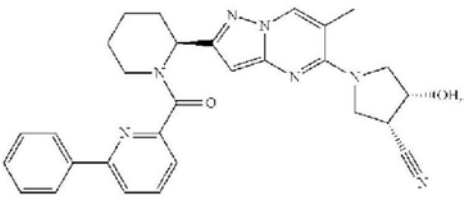


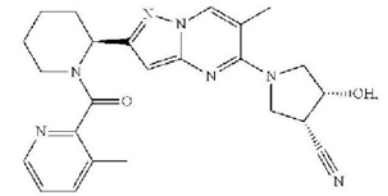


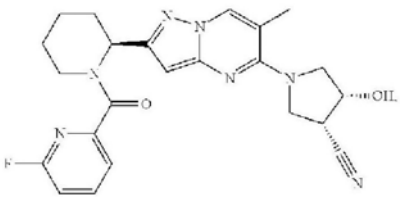




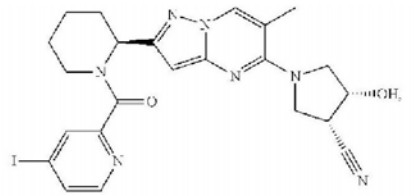


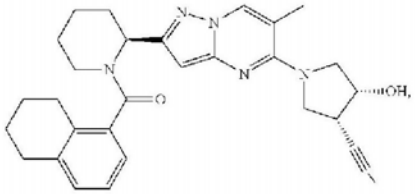


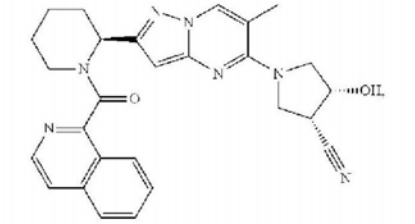


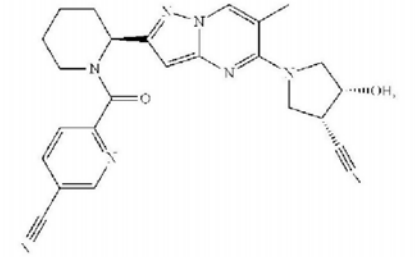


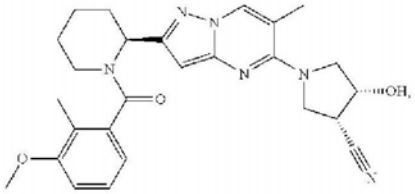
[0388]

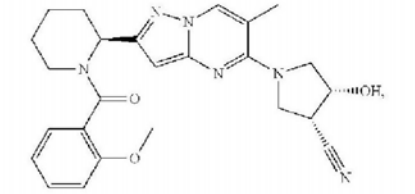


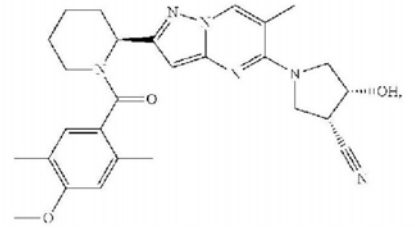


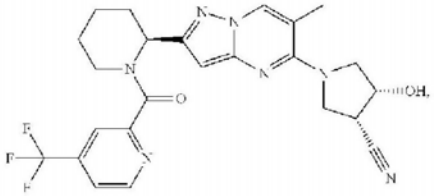


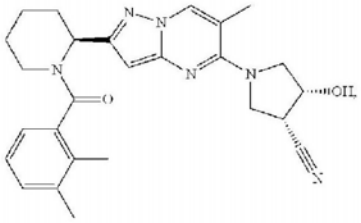


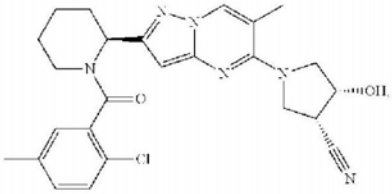


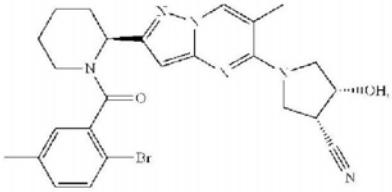


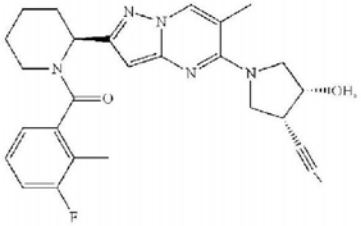


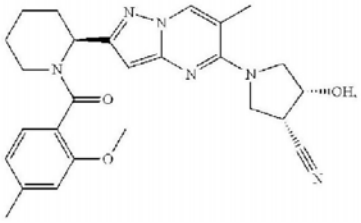




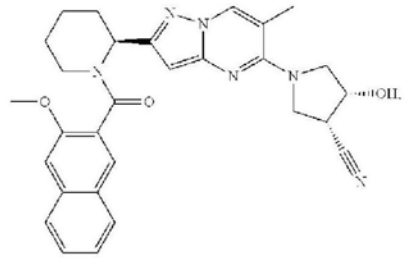


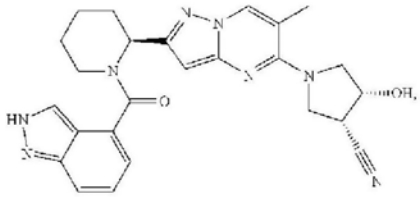


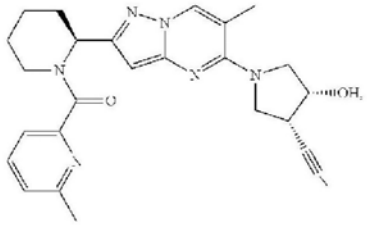


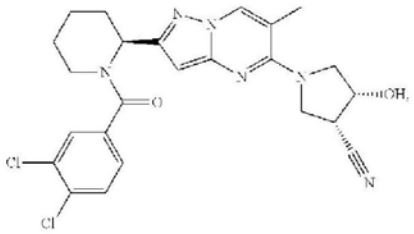


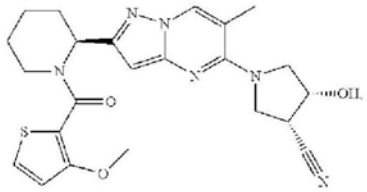
[0389]

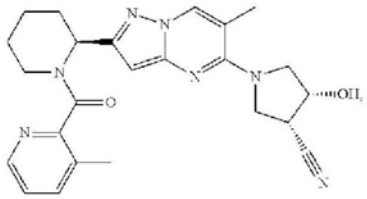


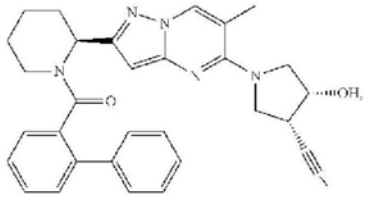


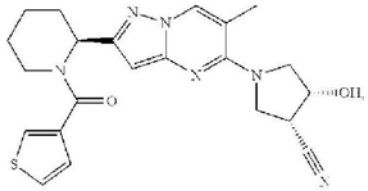


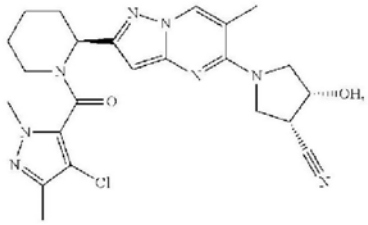


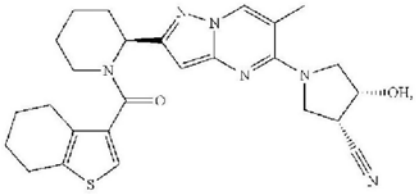


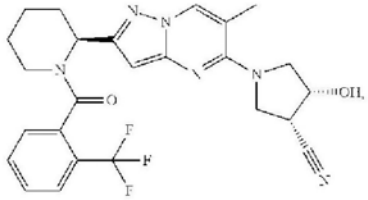


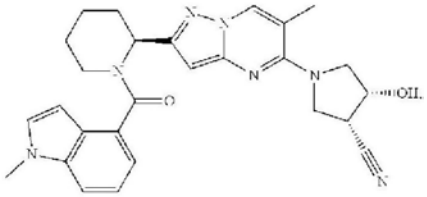


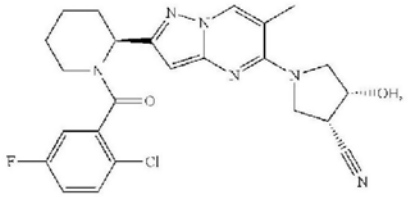


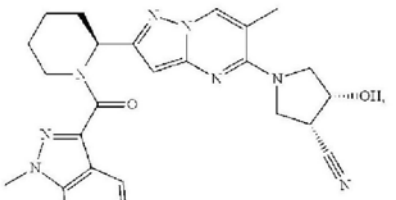




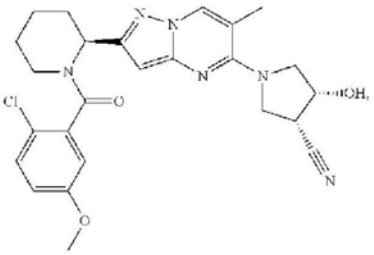


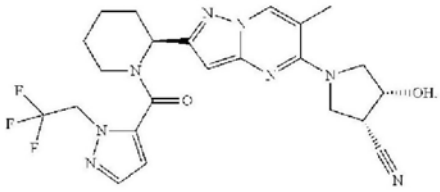


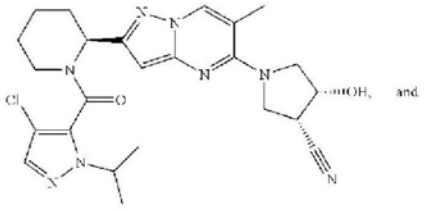




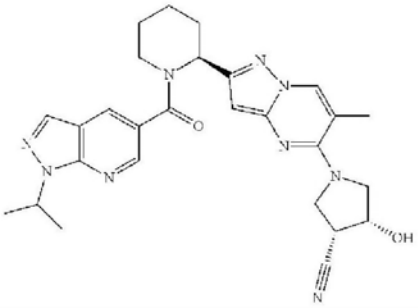
[0390]

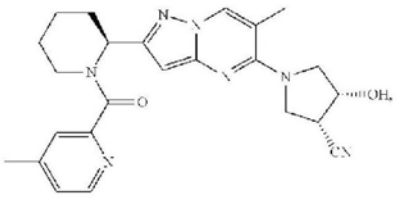


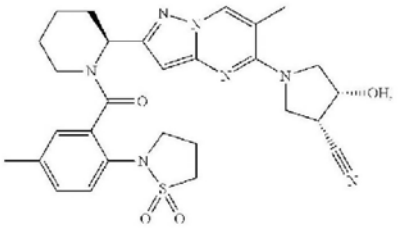


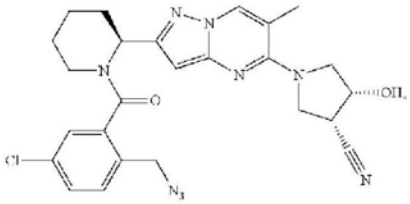


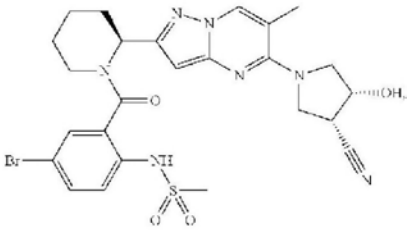
and

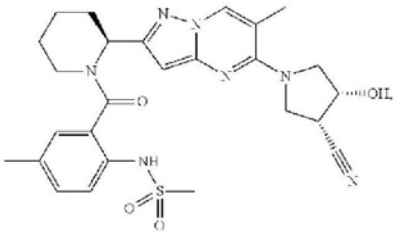


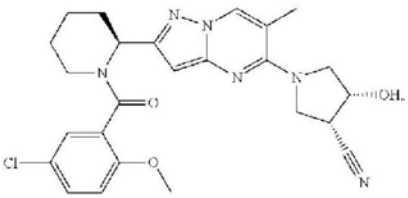




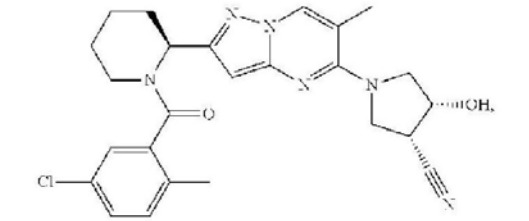


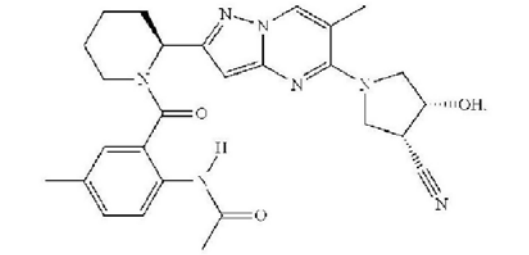


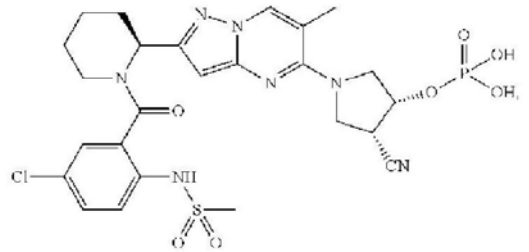


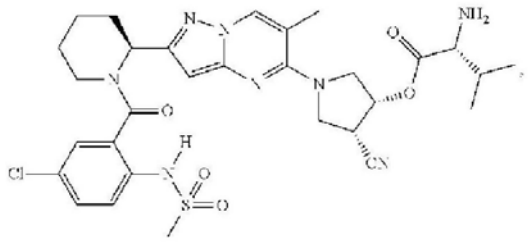


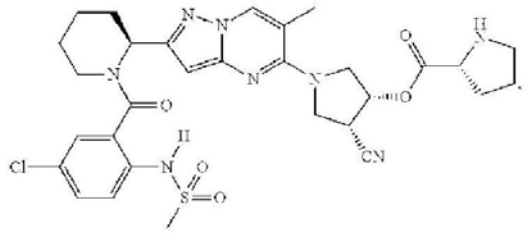
[0391]

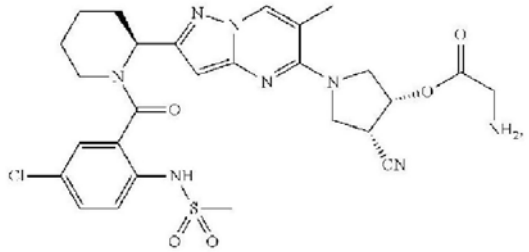


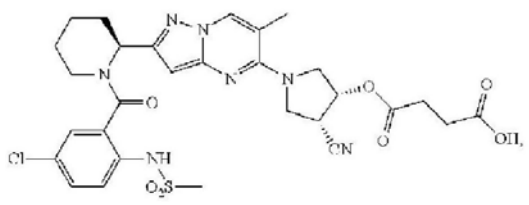




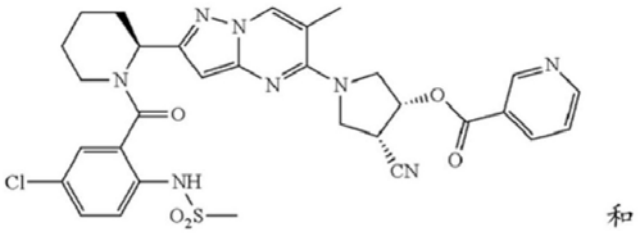


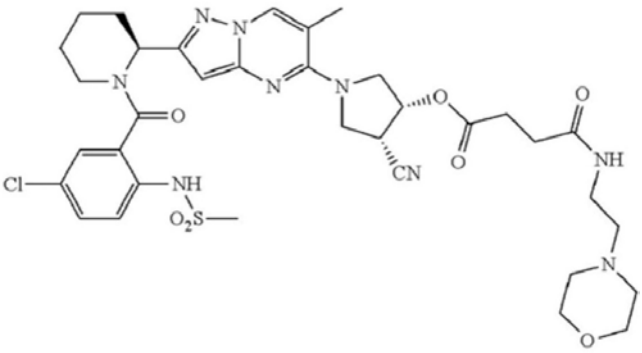




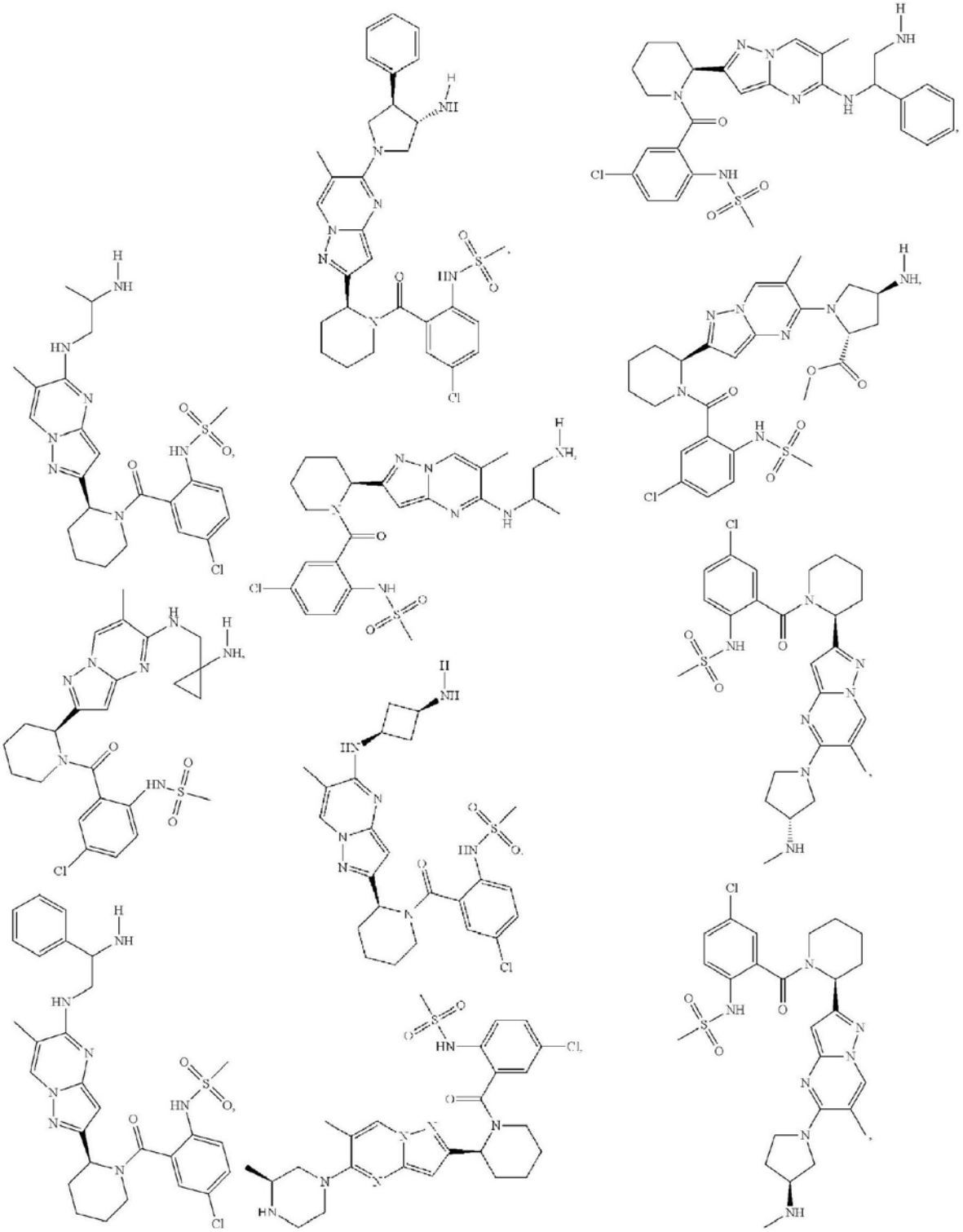


和

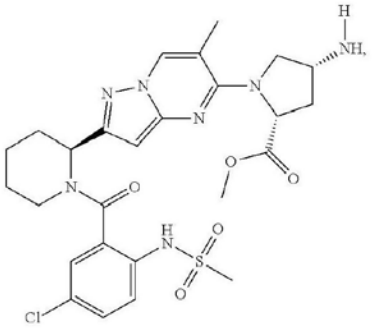


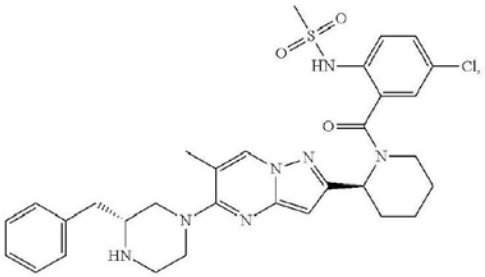


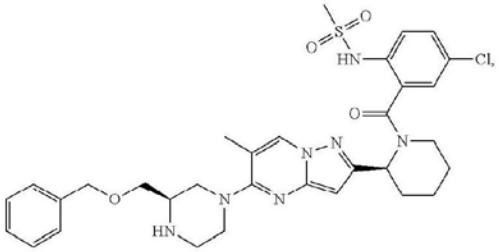
[0392]

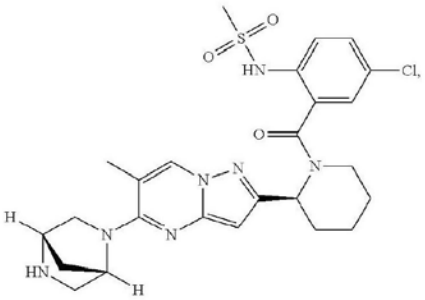


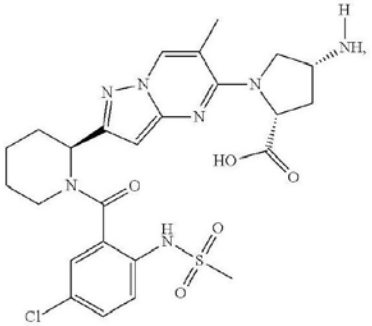
[0393]

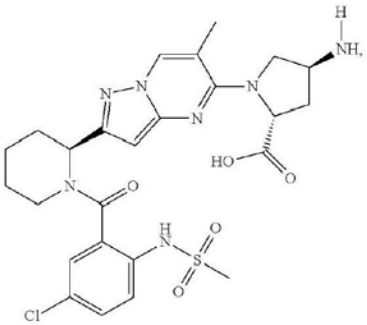


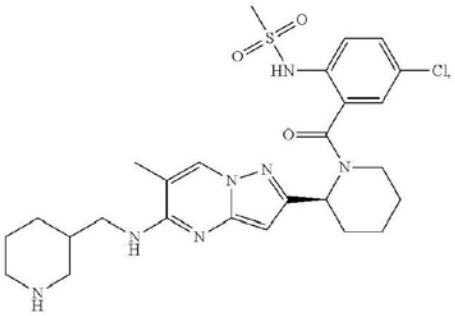


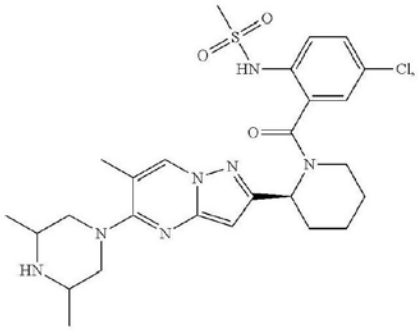


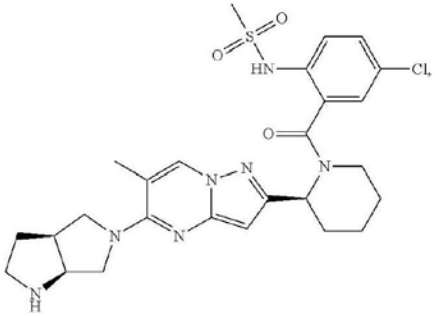


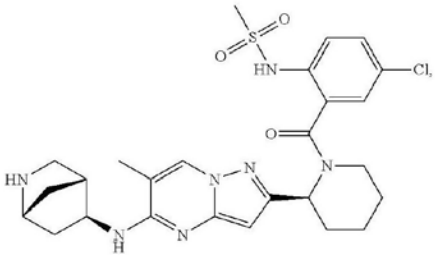




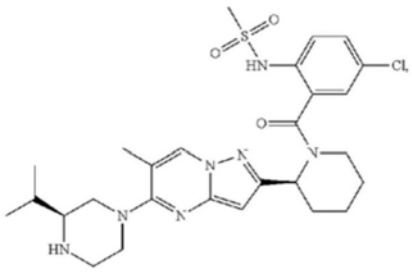


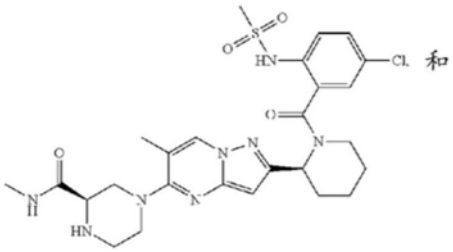




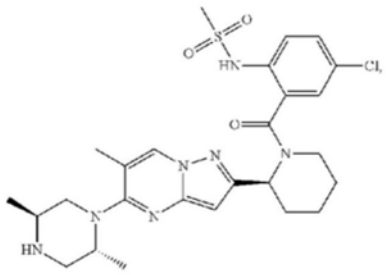


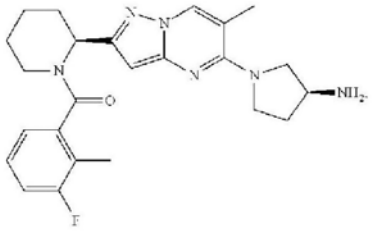
[0394]

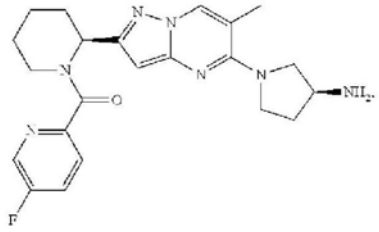


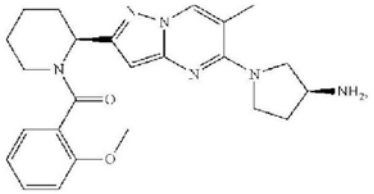


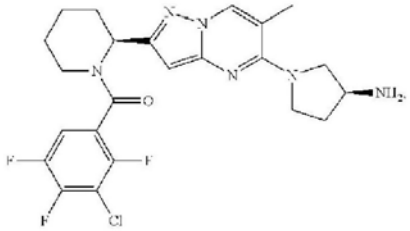
和

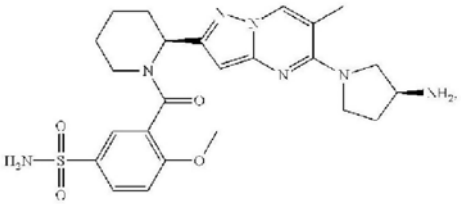


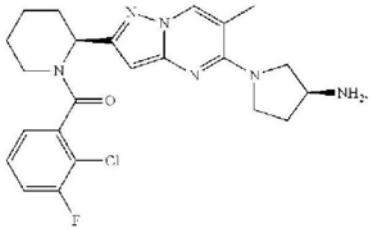




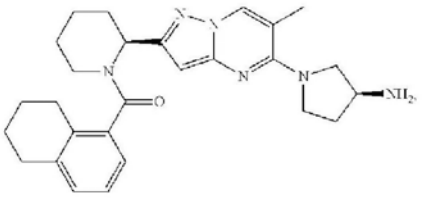


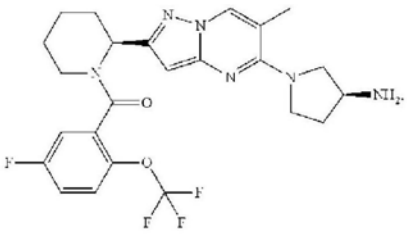


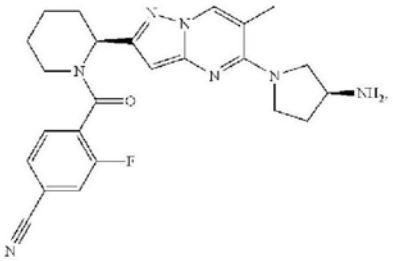


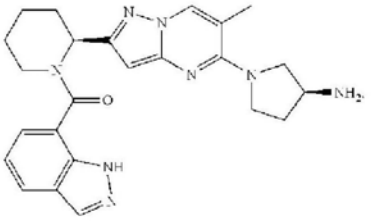


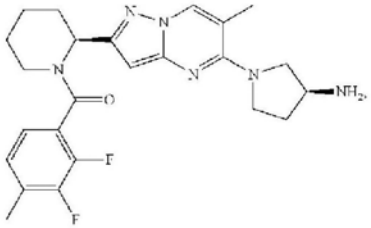
[0395]

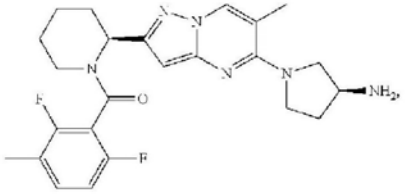


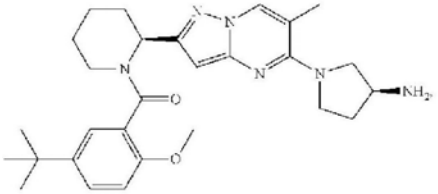


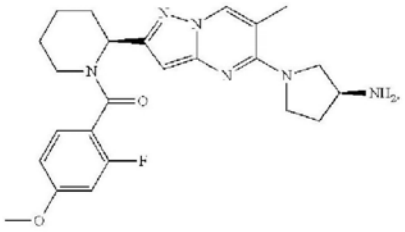


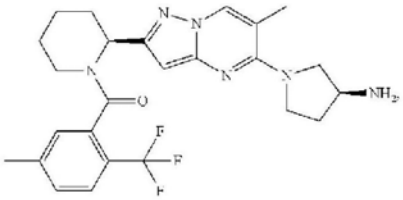


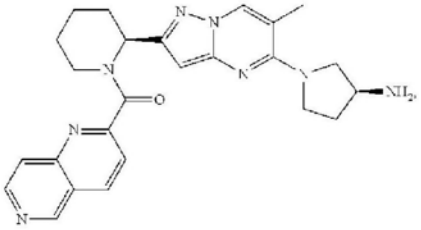


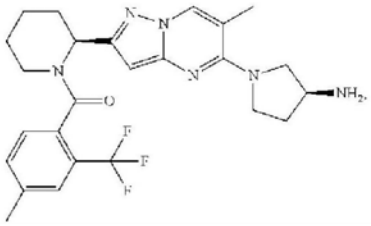


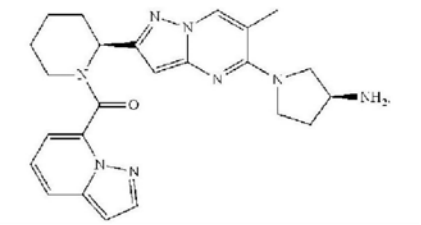




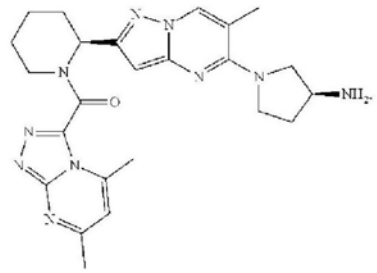


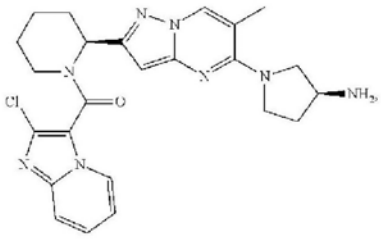


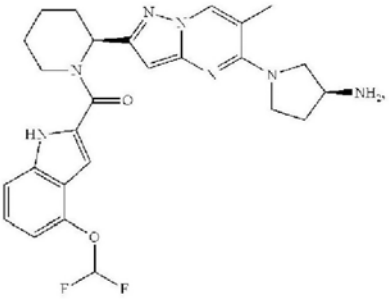


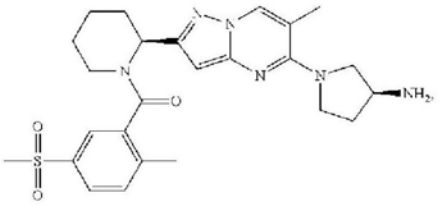


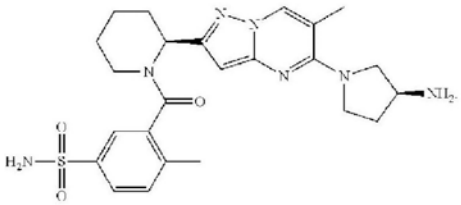
[0396]

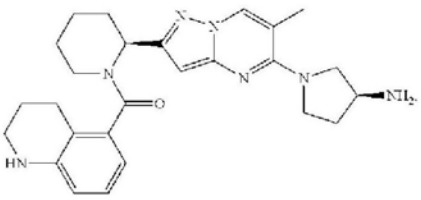


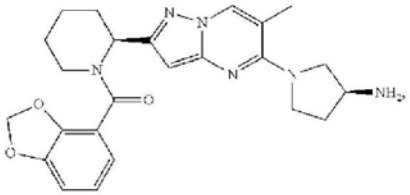


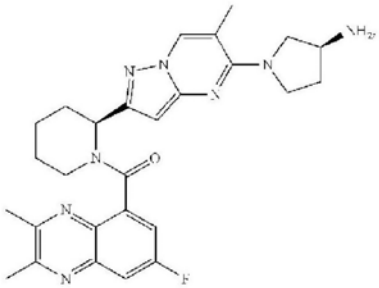


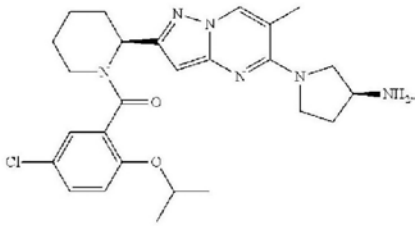


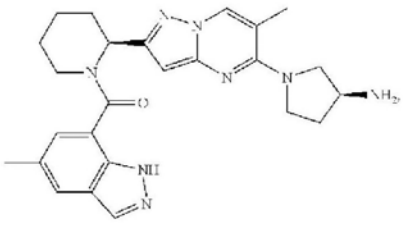


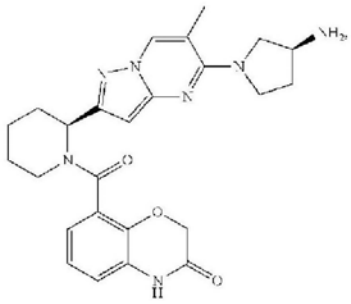




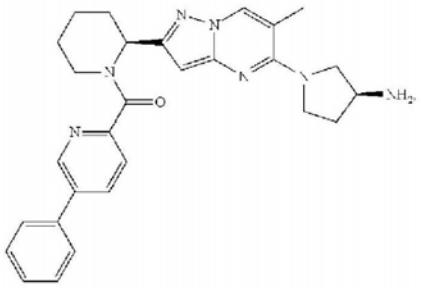


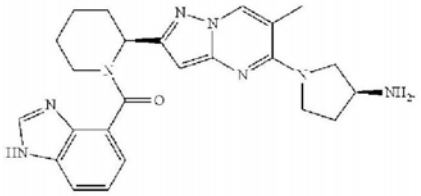


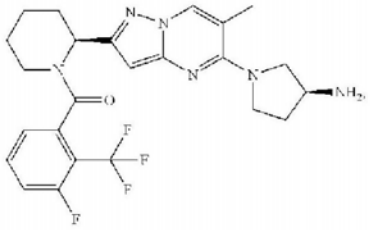


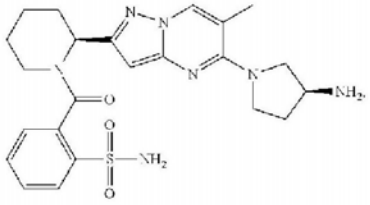


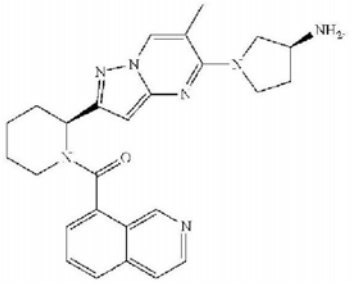
[0397]

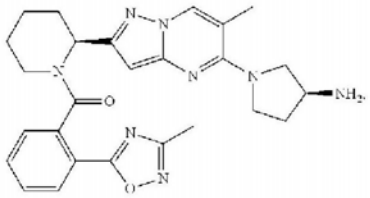


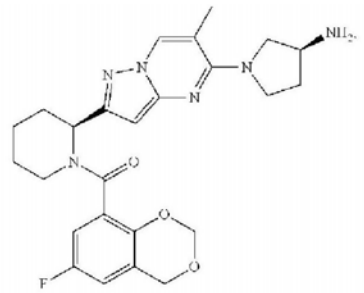


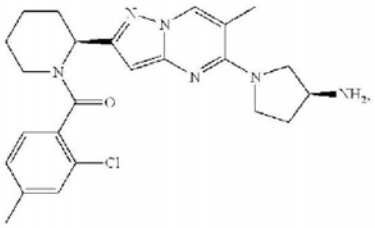


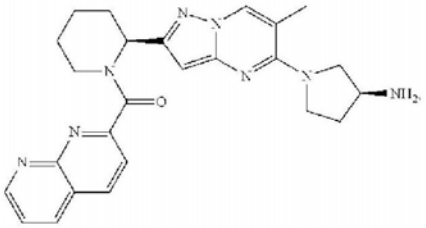


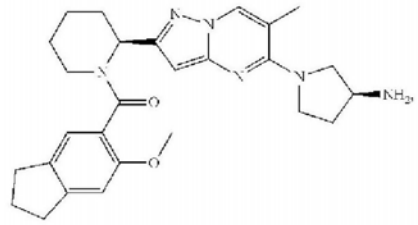


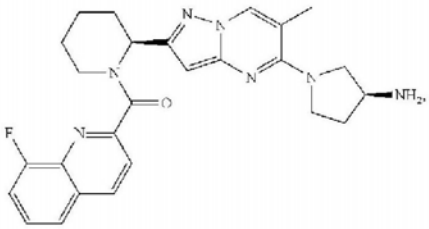


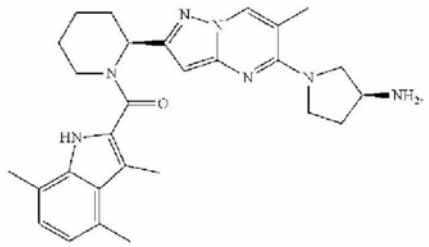




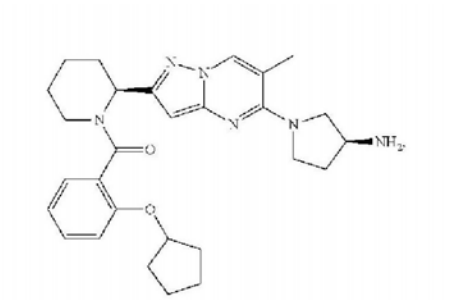


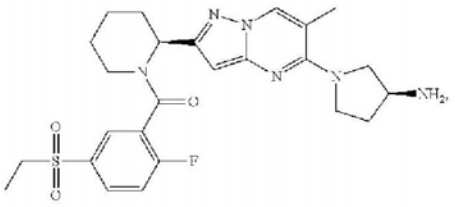


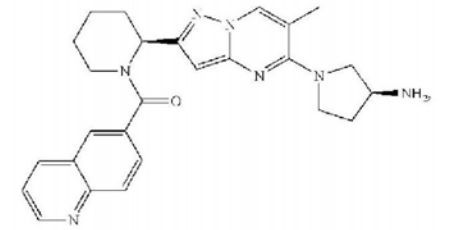


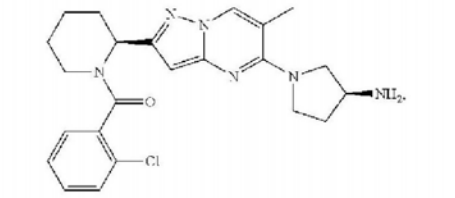


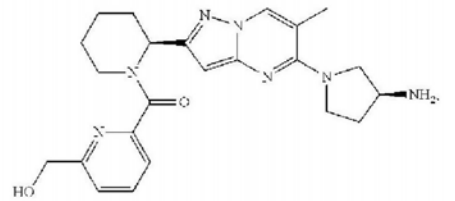
[0398]

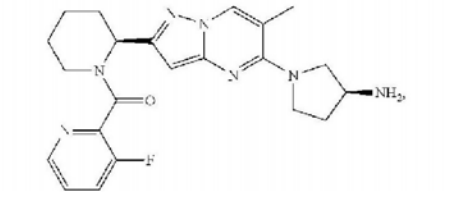


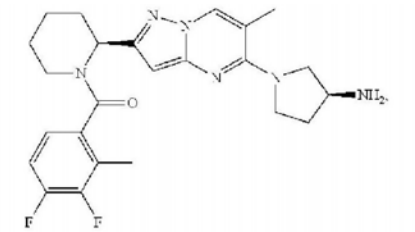


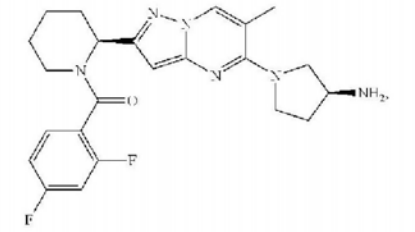


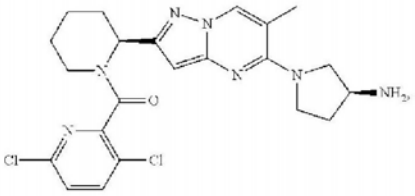


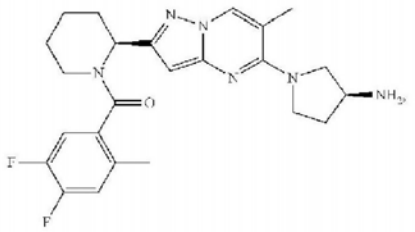


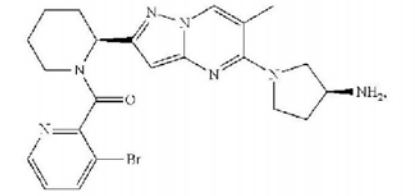


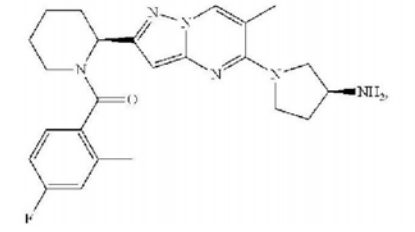




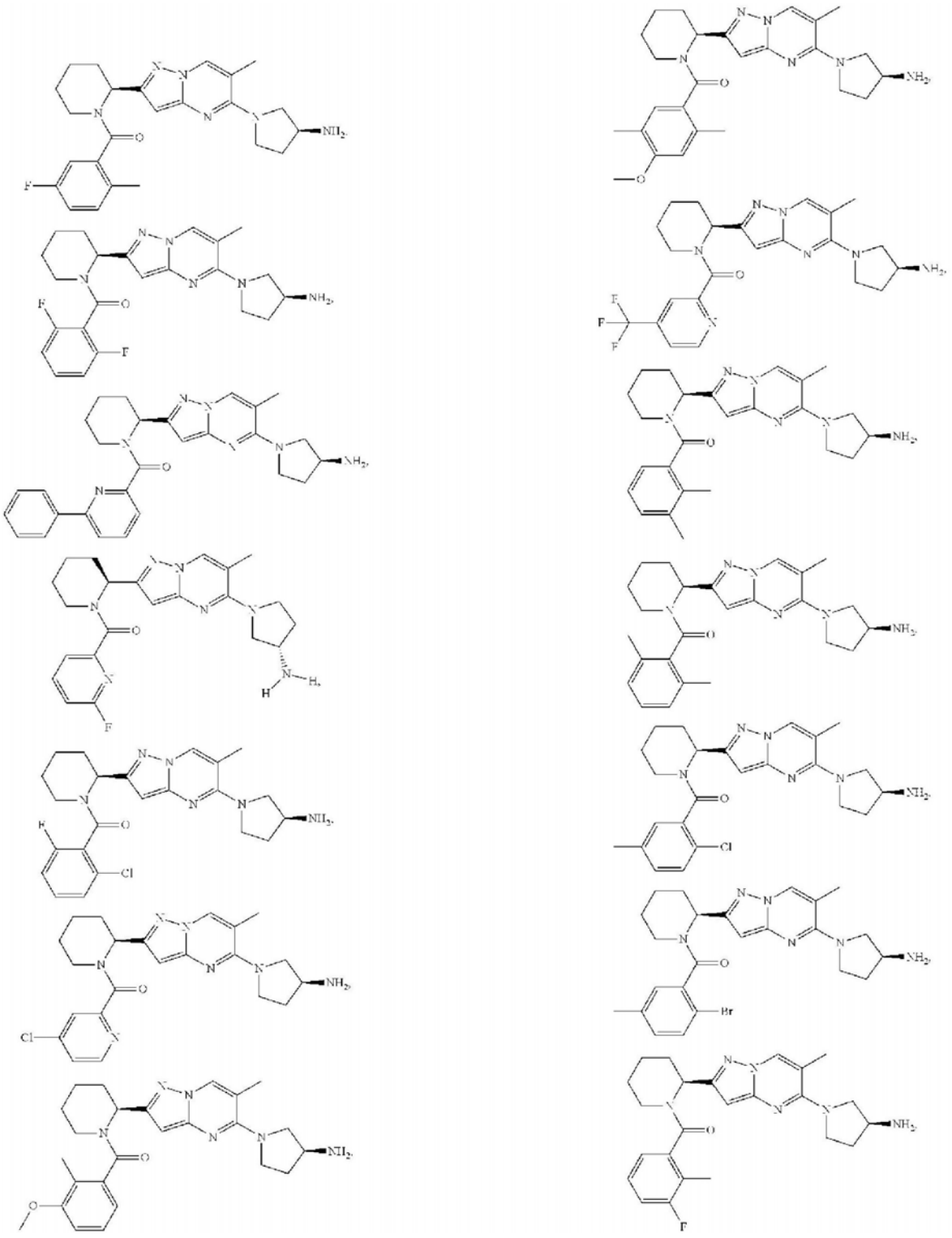




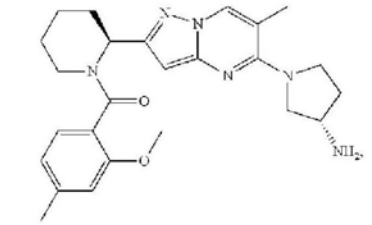


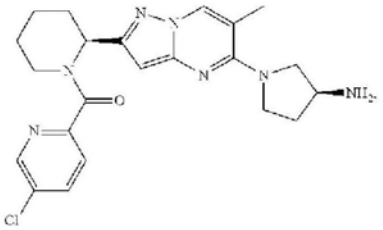


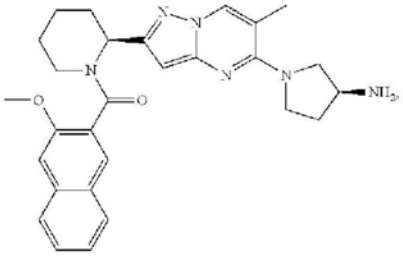
[0399]

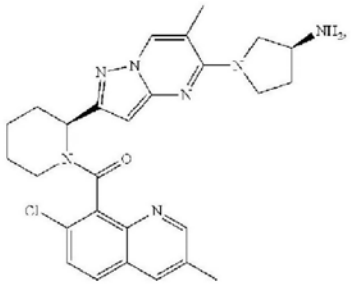


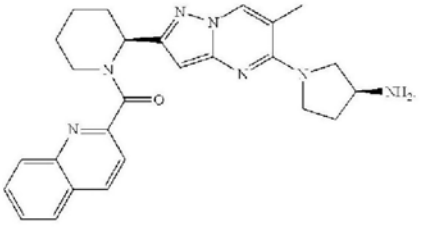
[0400]

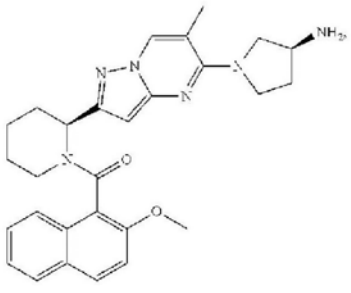


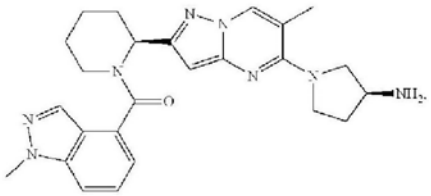


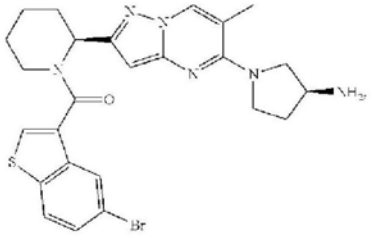


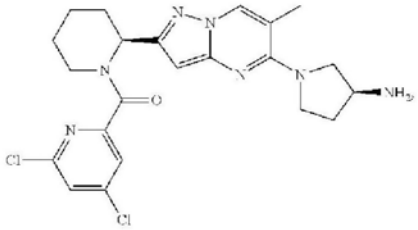


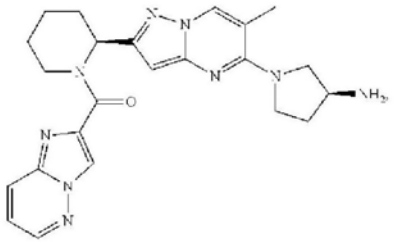


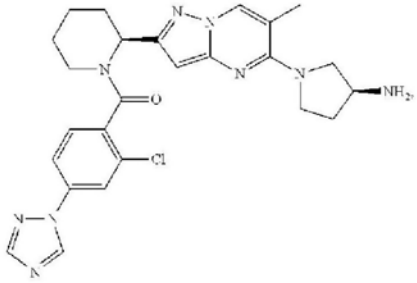


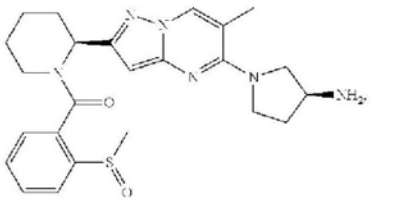




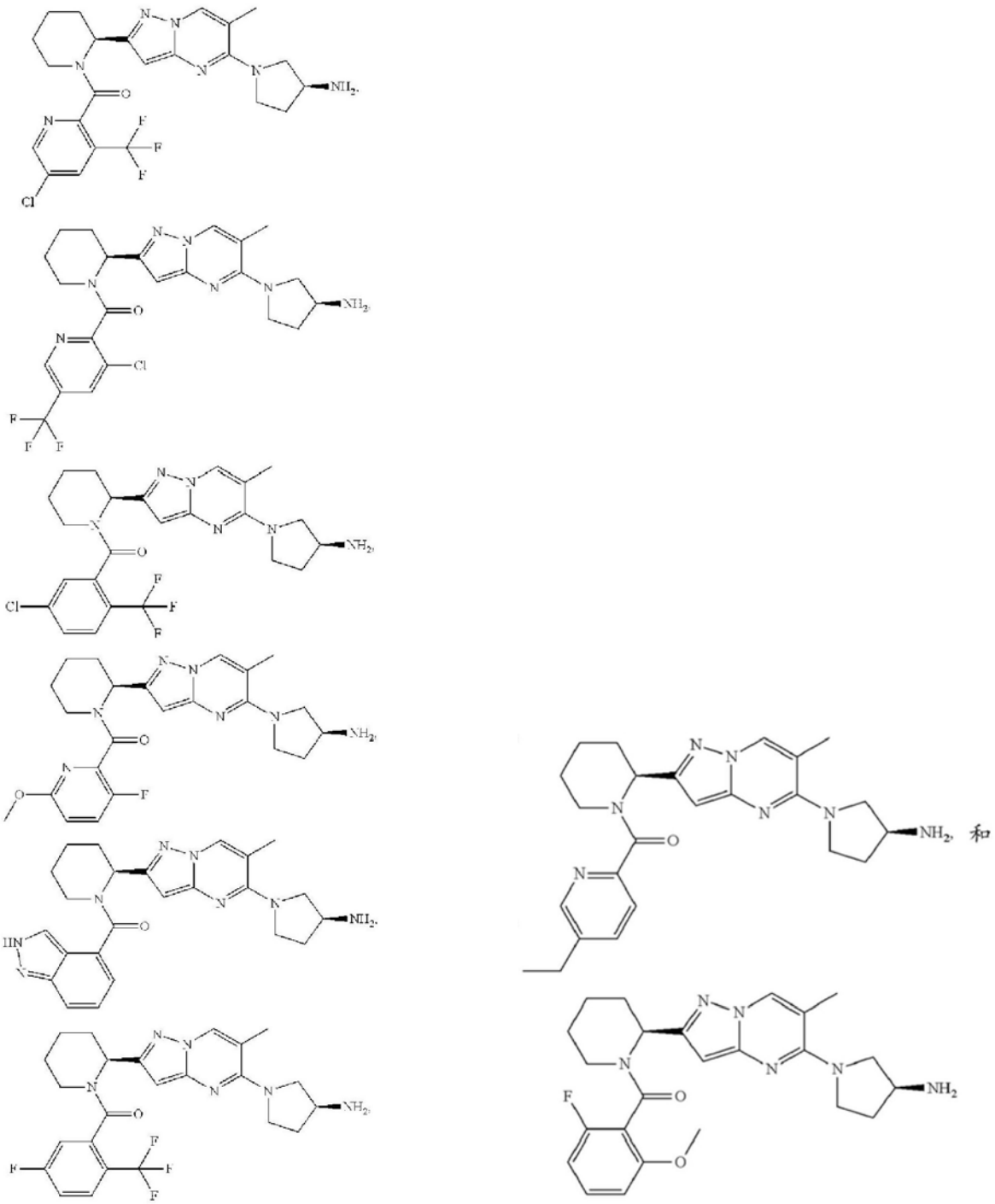






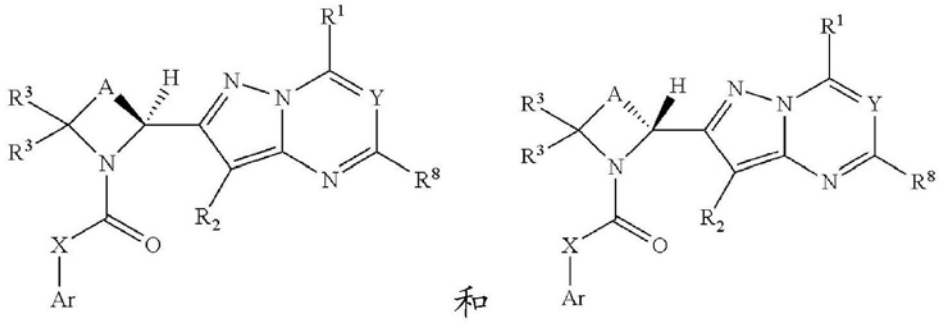


[0401]



[0402] 式(B20)的化合物

[0403] 通式(B20)的化合物描述于2014年3月13日公开的美国公开2004/0072554中，其以引用方式全文并入本文。式(B20)的结构选自：

[0404] 

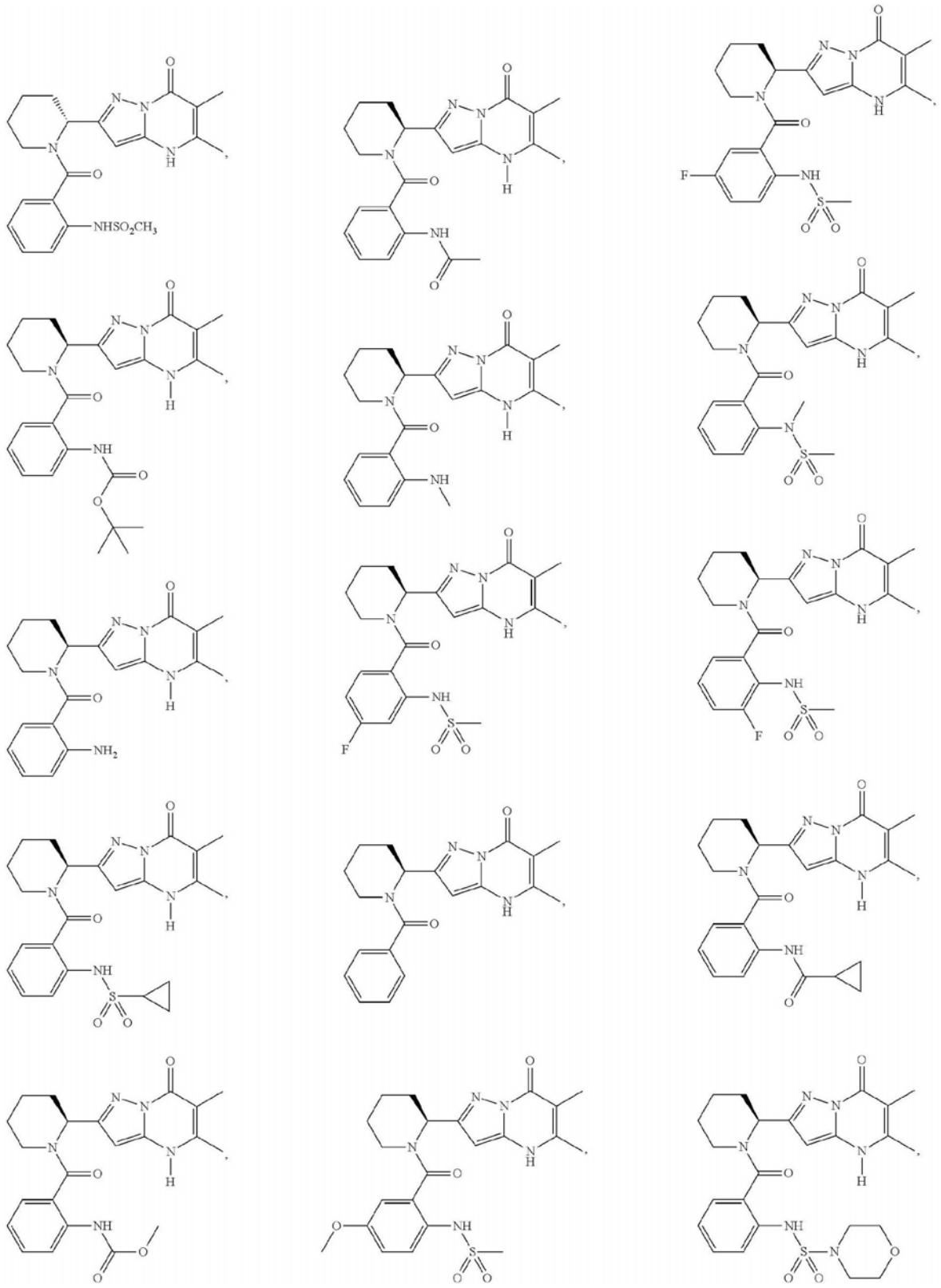
和

[0405] 药学上可接受的盐或酯，其中：A可为-(C(R4)2)n-，其中所述-(C(R4)2)n-的任何一个C(R4)2可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、NH或NRa替代；n可为3、4、5或6；每个p可为1或2；Ar可为C2-C20杂环基基团或C6-C20芳基基团，其中C2-C20杂环基基团或C6-C20芳基基团任选地被1至5个R6取代；X可为-C(R13)(R14)-、-N(CH2R14)-，或者X不存在；Y可为N或CR7；每个R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7或R8可独立地为H、氧代物、OR11、NR11R12、NR11C(O)R11、NR11C(O)OR11、NR11C(O)NR11R12、N3、CN、NO2、SR11、S(O)pRa、NR11S(O)pRa、-C(=O)R11、-C(=O)OR11、-C(=O)NR11R12、-C(=O)SR11、-S(O)p(OR11)、-SO2NR11R12、-NR11S(O)p(OR11)、-NR11SOpNR11R12、NR11C(=NR11)NR11R12、卤素、(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基或(C4-C8)碳环基烷基；相邻碳原子上的两个R4结合在一起时可在它们所连接的两个碳原子之间形成双键或可形成(C3-C7)环烷基环，其中所述(C3-C7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、-NH-或-NRa-替代；相邻碳原子上的四个R4结合在一起时可形成任选地被取代的C6芳基环；同一碳原子上的两个R4结合在一起时可形成(C3-C7)环烷基环，其中所述(C3-C7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、-NH-或-NRa-替代；相邻碳原子上的两个R6结合在一起时可形成(C3-C7)环烷基环，其中所述(C3-C7)环烷基环中的一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、-NH-或-NRa-替代；与所述Ar的专性羰基基团相邻的任何R6与R3结合在一起时可形成键或-(C(R5)2)m-基团，其中m为1或2；与所述Ar的专性羰基基团相邻的任何R6与R2结合在一起时可形成键；每个Ra可独立地为(C1-C8)烷基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基或(C4-C8)碳环基烷基，其中Ra的任何(C1-C8)烷基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基或(C2-C8)炔基任选地被一个或多个OH、NH2、CO2H、C2-C20杂环基取代，并且其中Ra的任何芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基或(C4-C8)碳环基烷基任选地被一个或多个OH、NH2、CO2H、C2-C20杂环基或(C1-C8)烷基取代；每个R11或R12可独立地为H、(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基、(C4-C8)碳环基烷基、-C(=O)Ra、-S(O)pRa或芳基(C1-C8)烷基；或者R11和R12可与它们二者所连接的氮结合在一起形成3至7元杂环，其中所述杂环中的任何一个碳原子可任选地被-O-、-S-、-S(O)p-、-NH-、-NRa-或-C(O)-替代；R13可为H或(C1-C8)烷基；R14可为H、(C1-C8)烷基、NR11R12、NR11C(O)R11、NR11C(O)OR11、NR11C(O)NR11R12、NR11S(O)pRa、-NR11S(O)p(OR11)或NR11SOpNR11R12；并且其中每个R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R11或R12的每个(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、芳基(C1-C8)烷基、C6-C20芳基、C2-C20杂环基、(C3-C7)环烷基或(C4-C8)碳环基烷基可独立地且任选地被一个或多个氧代物、卤素、羟基、NH2、CN、N3、N(Ra)2、NHRa、SH、SRa、S(O)pRa、ORa、(C1-C8)烷基、(C1-C8)卤代烷基、-C(O)Ra、-C(O)H、-C(=O)ORa、-C(=O)OH、-C(=O)N(Ra)2、-C(=O)NHRa、-C(=O)NH2、NHS(O)pRa、NRaS(O)

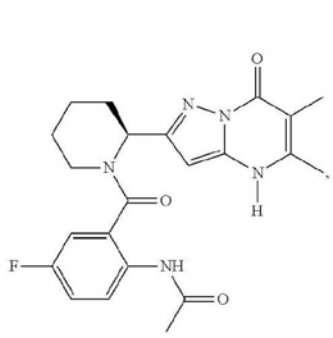
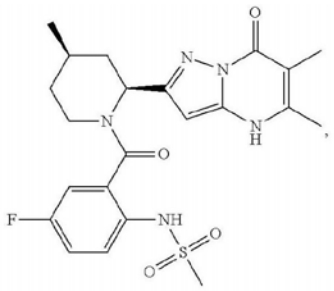
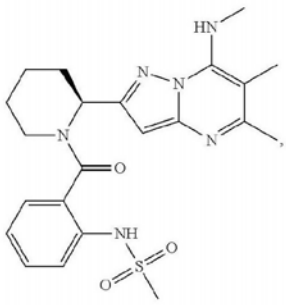
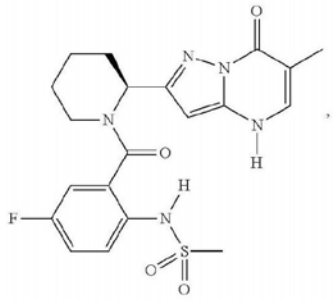
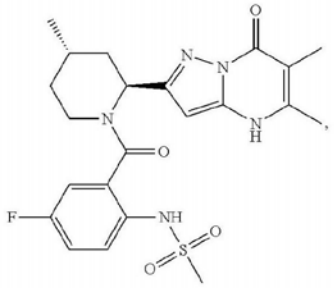
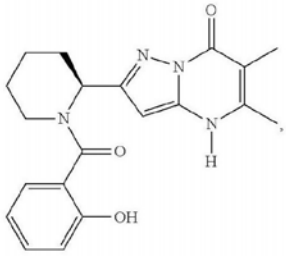
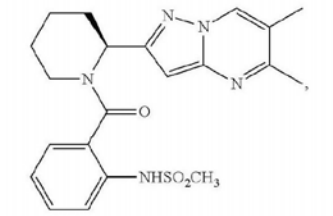
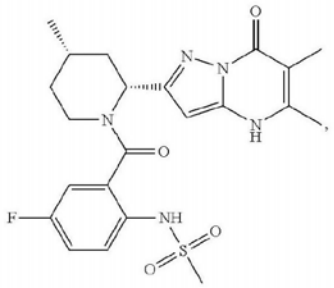
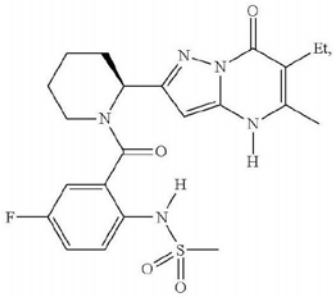
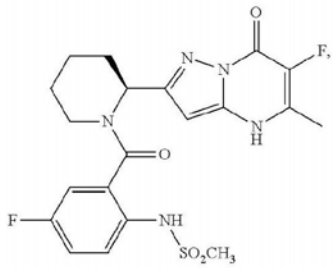
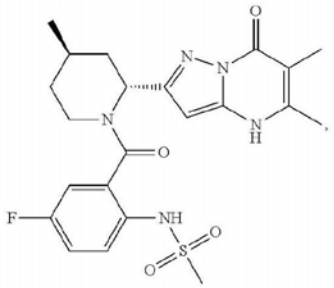
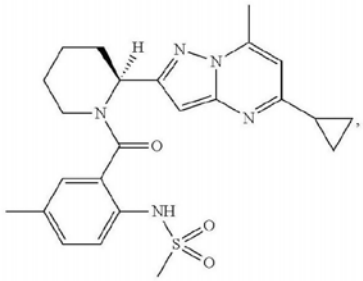
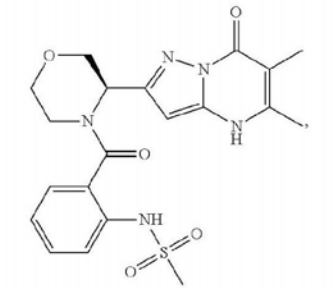
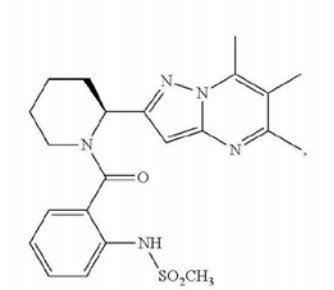
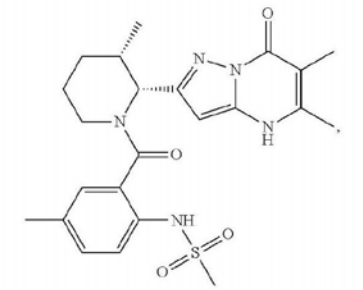
$_pR^a$、NHC(O)R^a、$NR^aC(O)R^a$、NHC(O)OR^a、$NR^aC(O)OR^a$、$NR^aC(O)NHR^a$、$NR^aC(O)N(R^a)_2$、$NR^aC(O)NH_2$、NHC(O)NHR^a、NHC(O)$N(R^a)_2$、NHC(O)NH_2、=NH、=NOH、=NOR^a、$NR^aS(O)_pNHR^a$、$NR^aS(O)_pN(R^a)_2$、$NR^aS(O)_pNH_2$、NHS(O)$_pNHR^a$、NHS(O)$_pN(R^a)_2$、NHS(O)$_pNH_2$、-OC(=O)R^a、-OP(O)(OH)$_2$或R^a取代。

[0406] 式(B20)的化合物的示例包括：

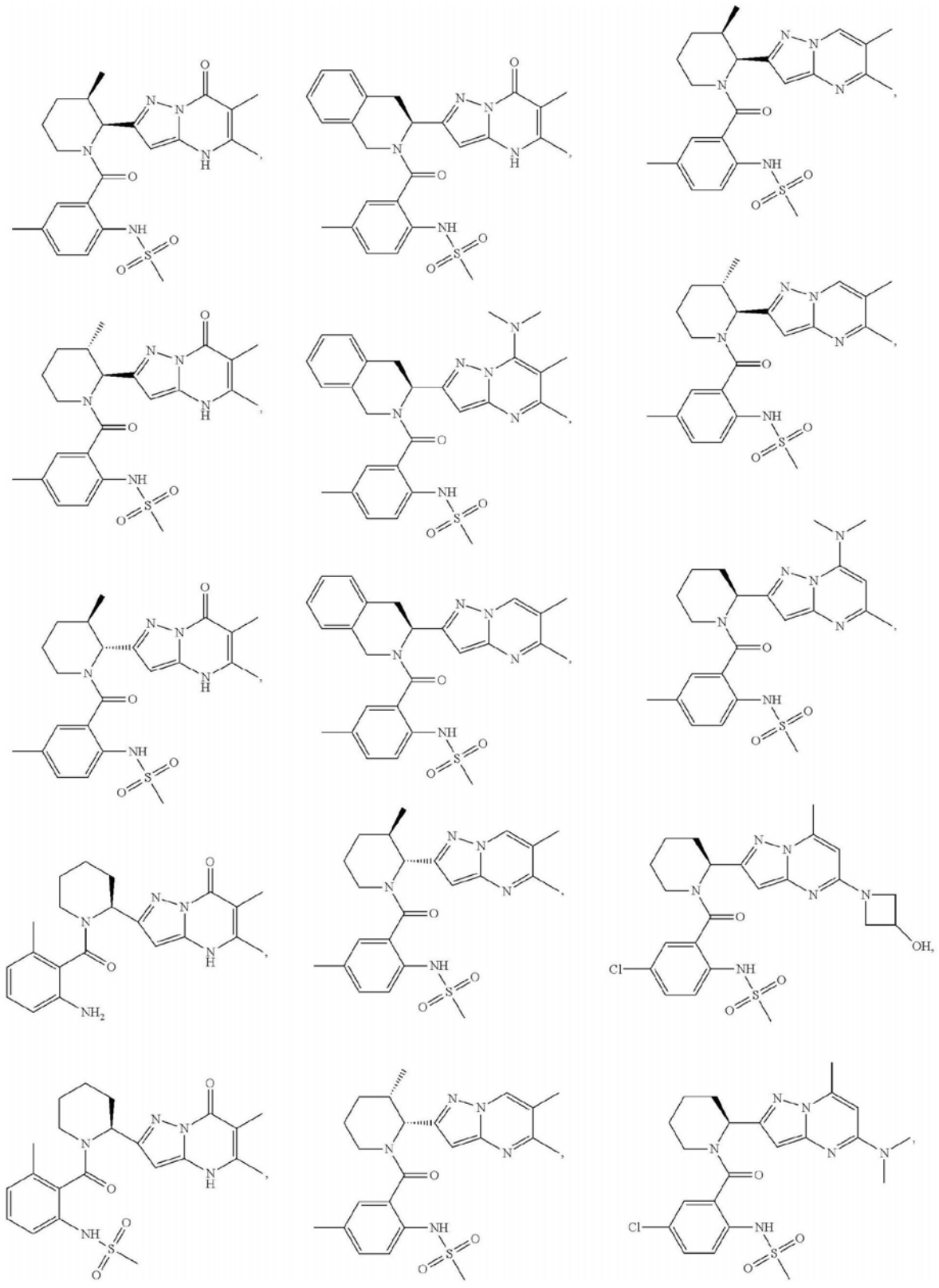
[0407]



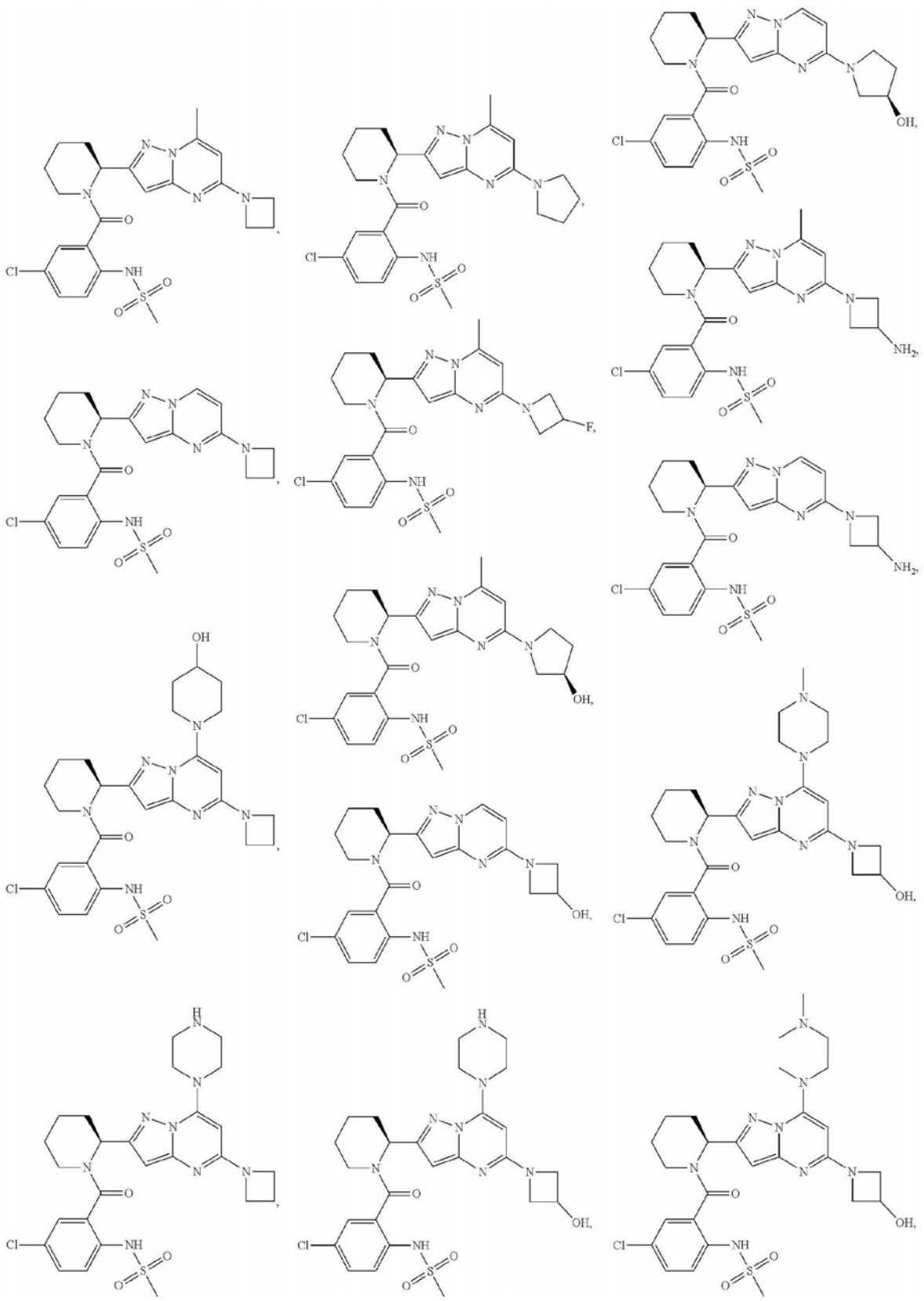
[0408]

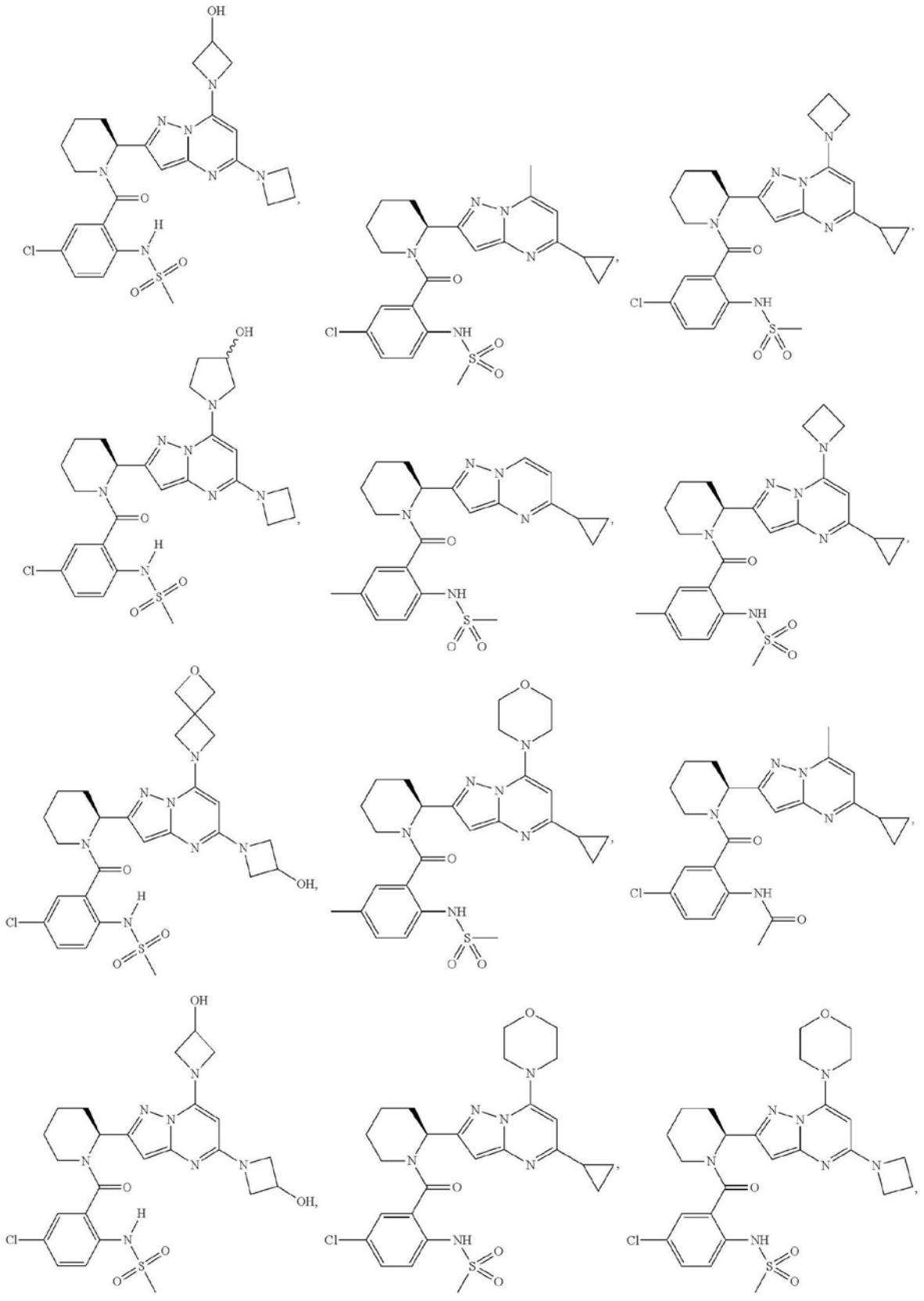
[0409]



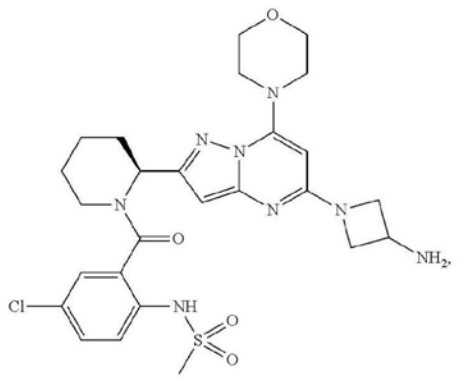
[0410]

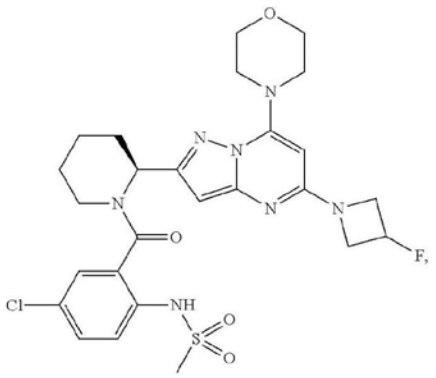


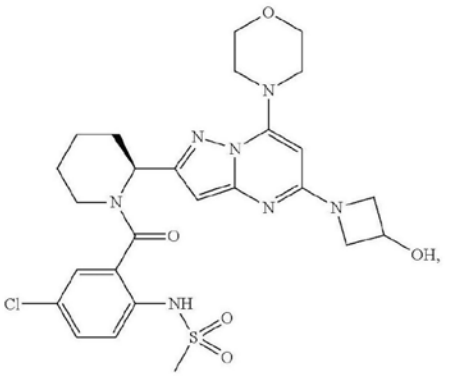
[0411]

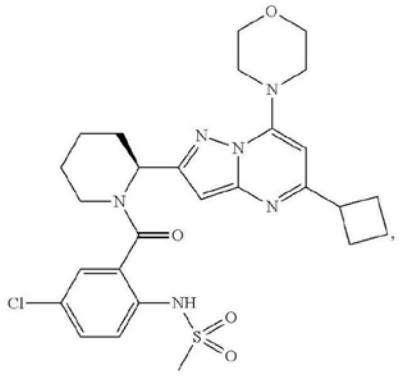


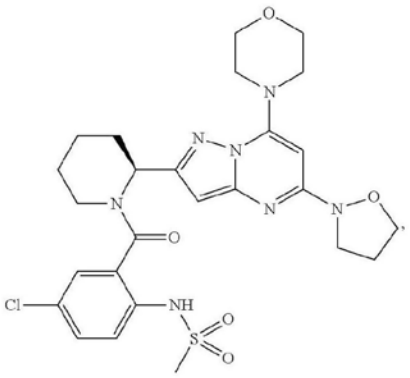
[0412]

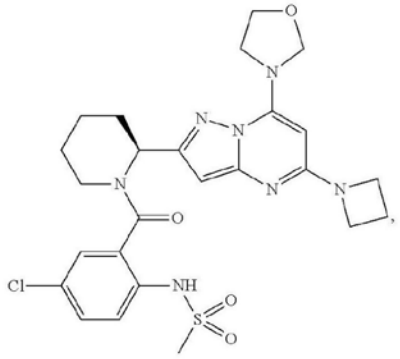


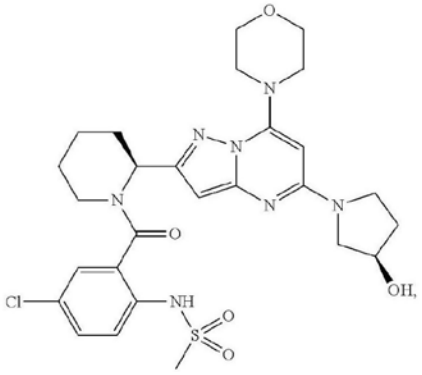


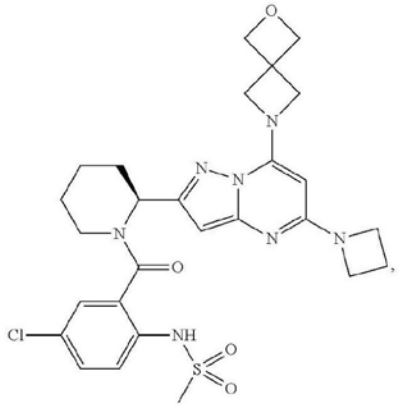




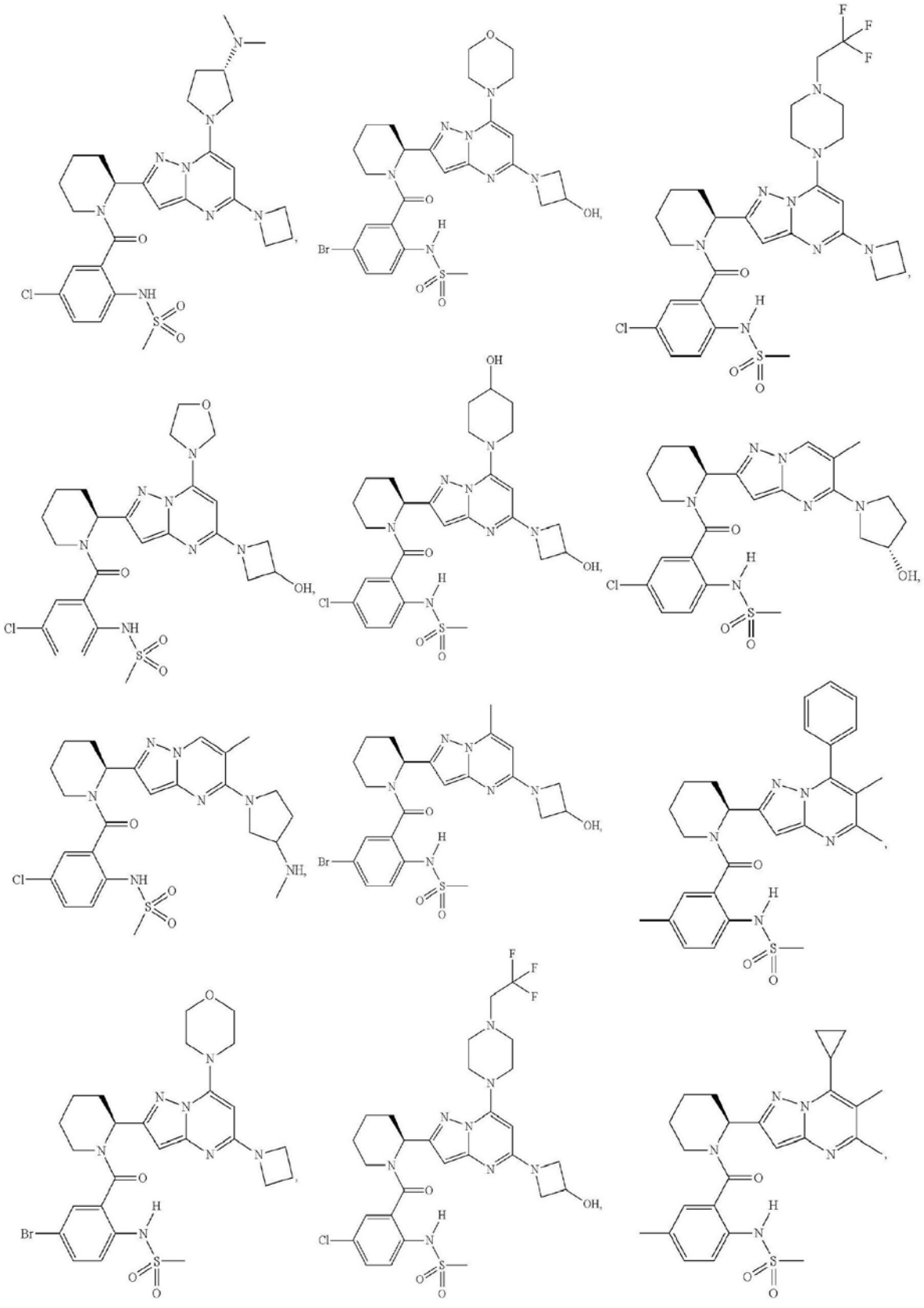




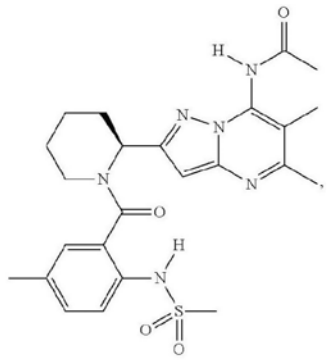
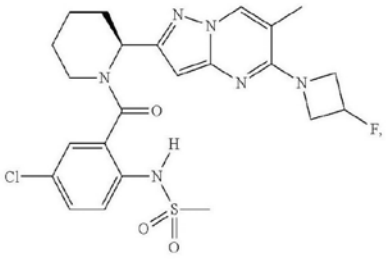
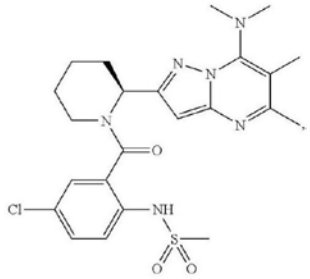
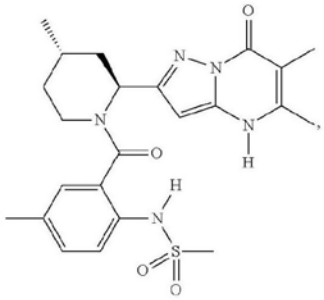
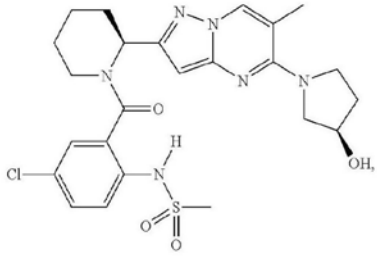
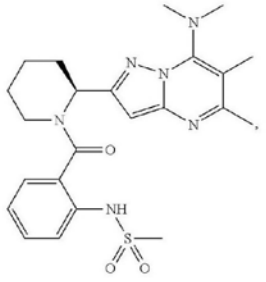
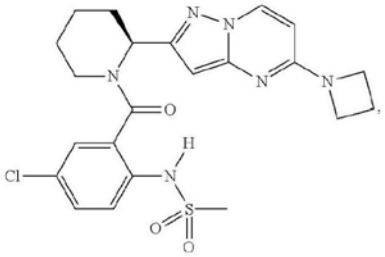
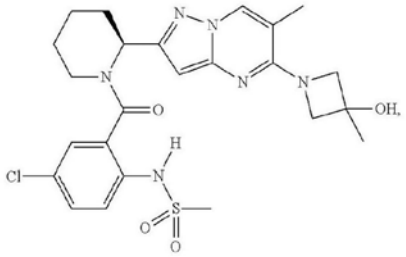
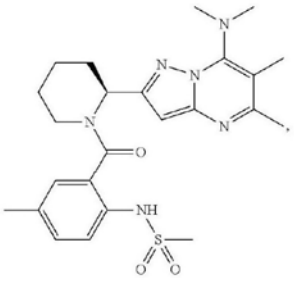
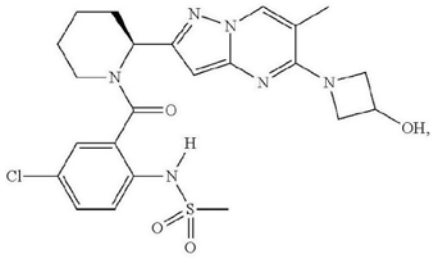
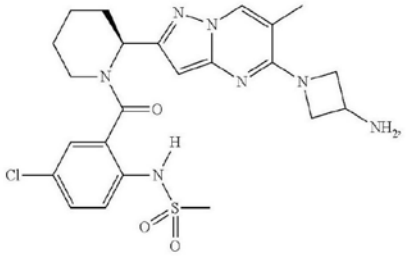
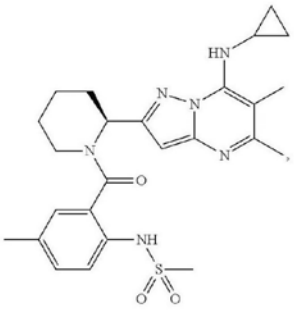
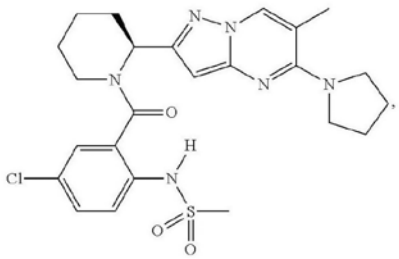
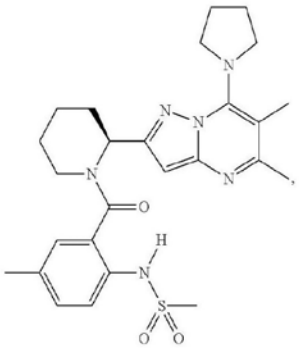
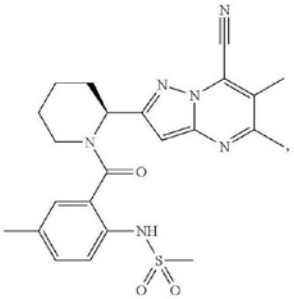




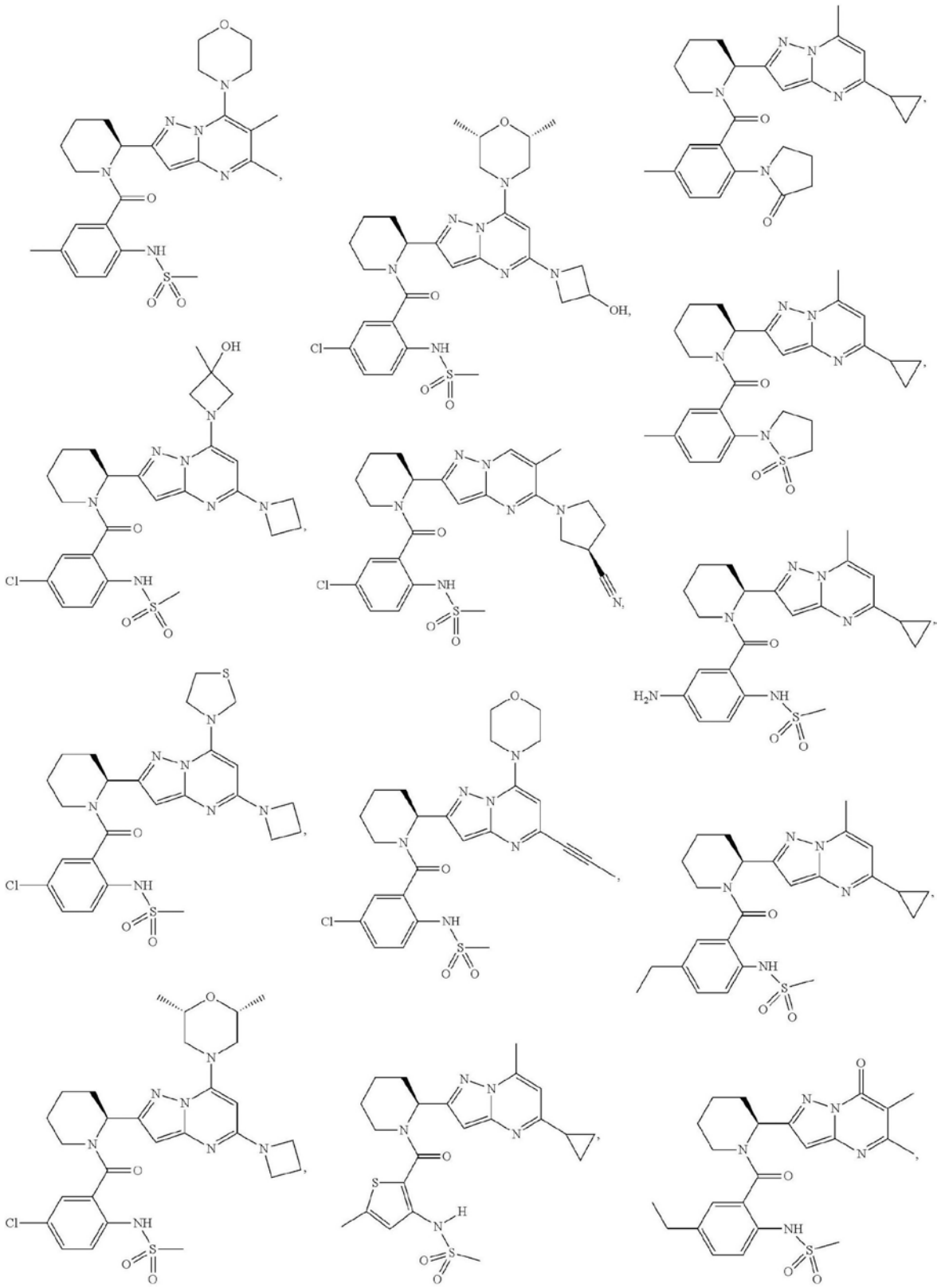
[0413]



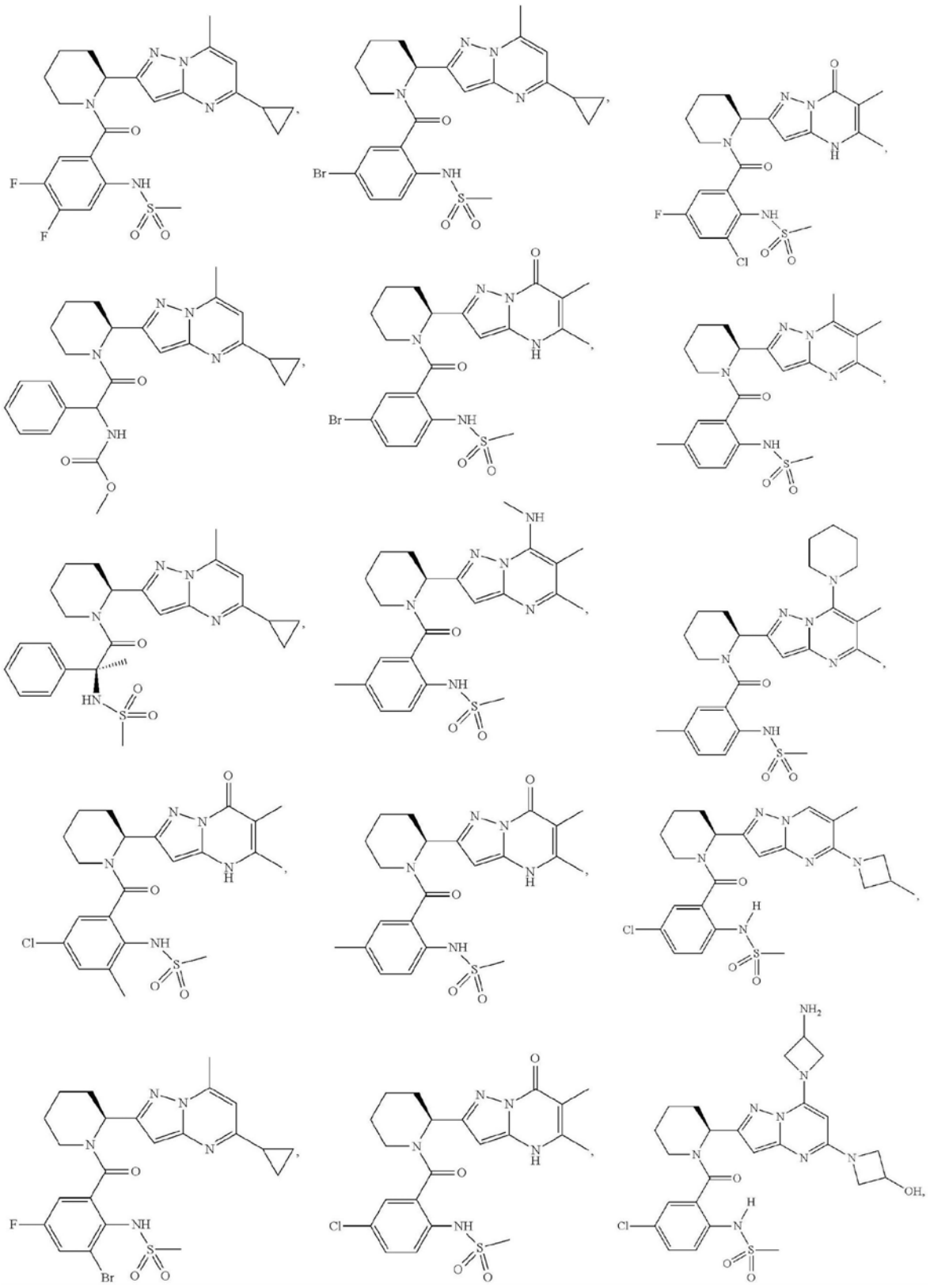
[0414]

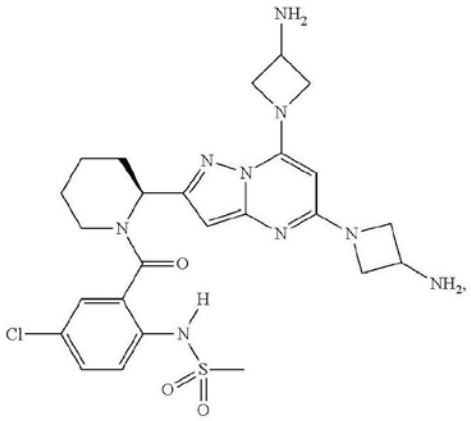
[0415]

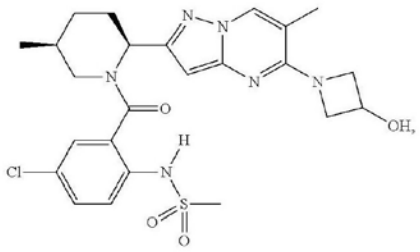


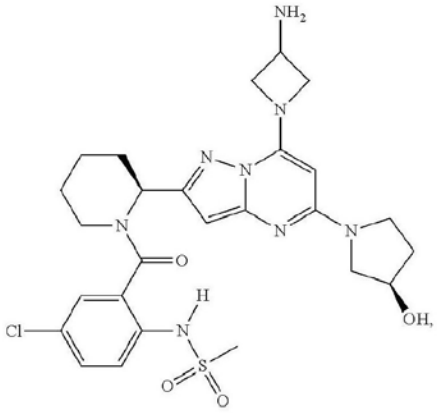
[0416]

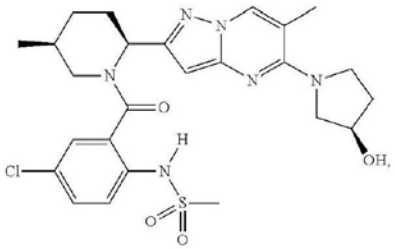


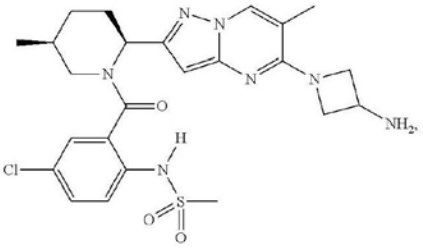
[0417]

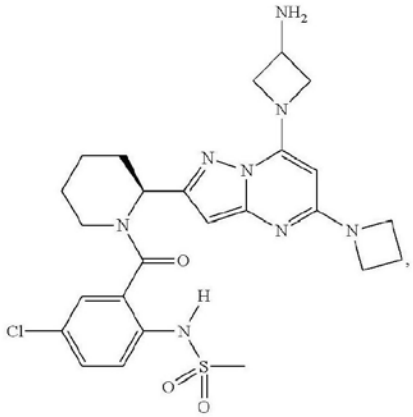


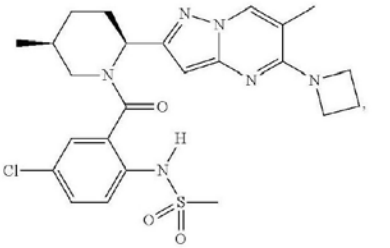


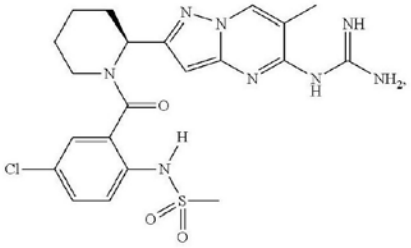


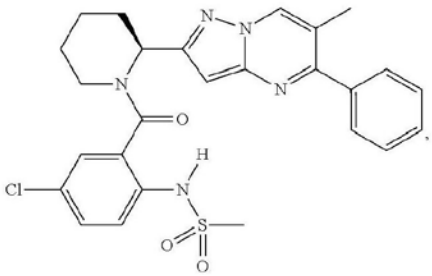


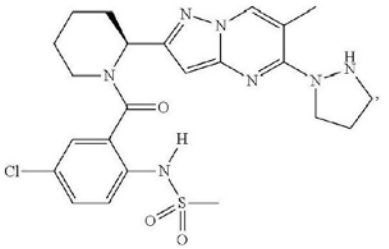




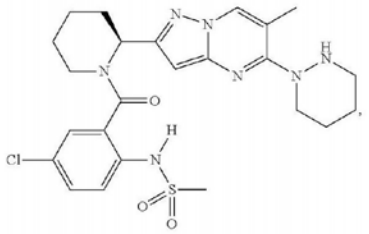


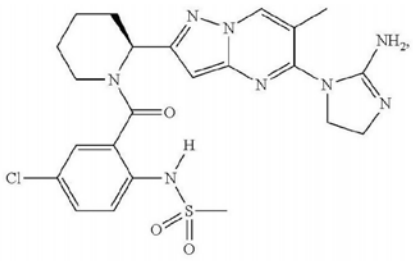


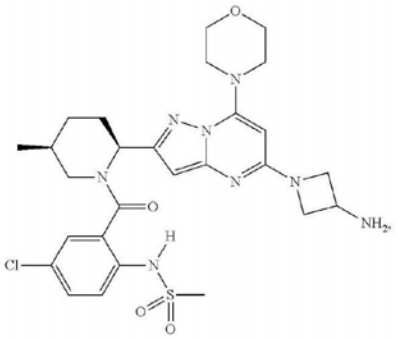


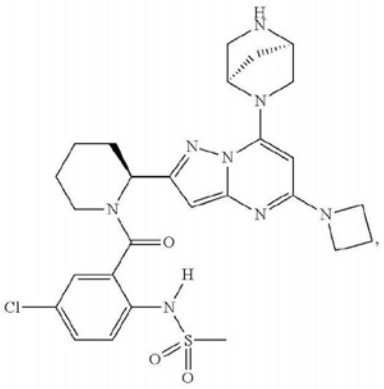


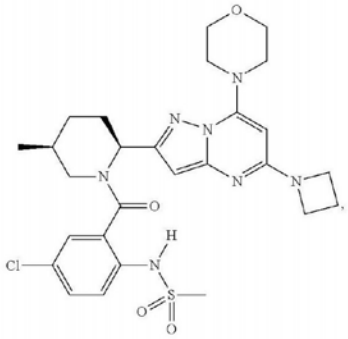
[0418]

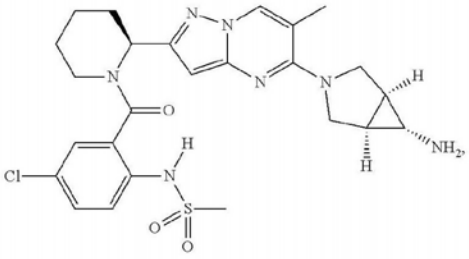


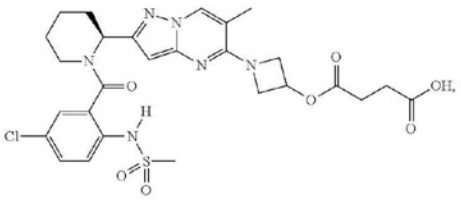


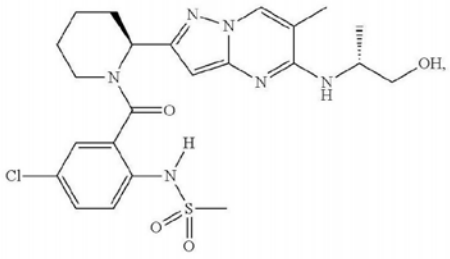


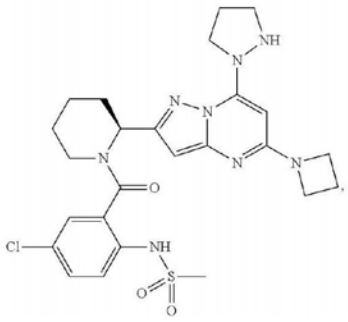


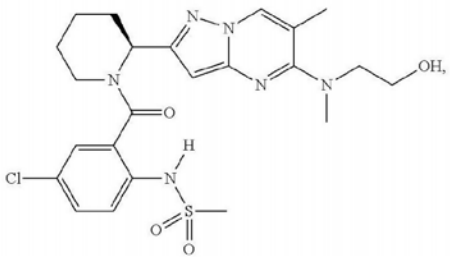




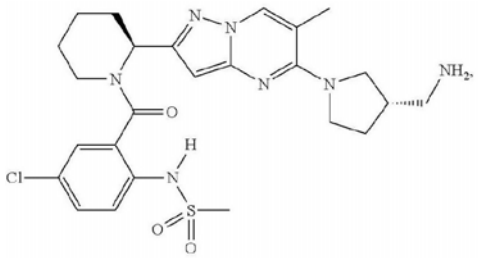


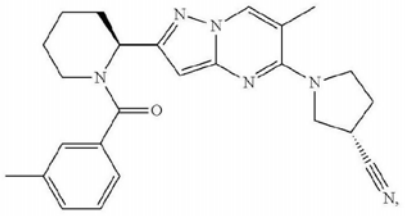


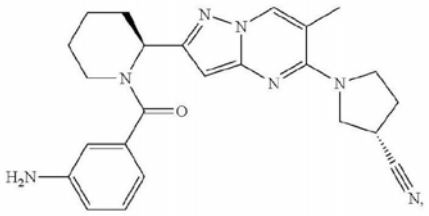


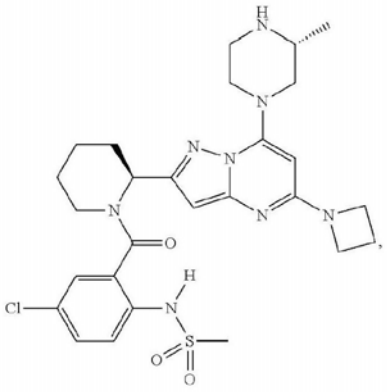


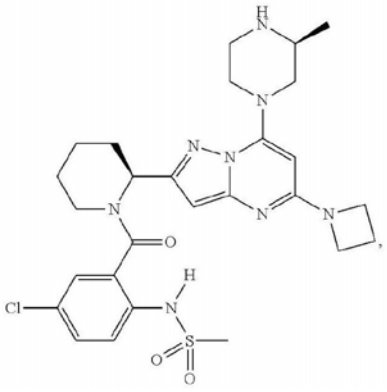
[0419]

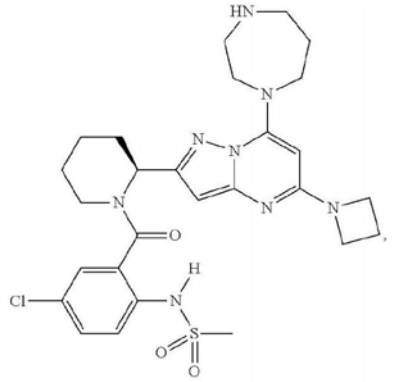


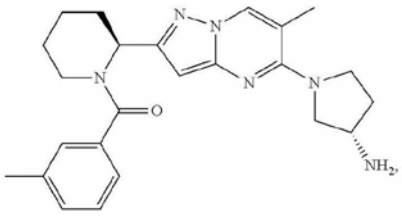


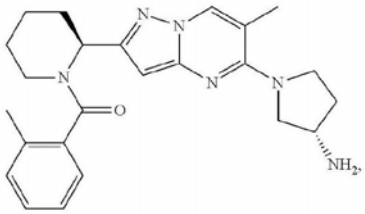


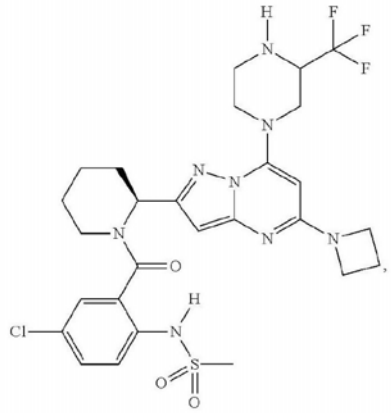


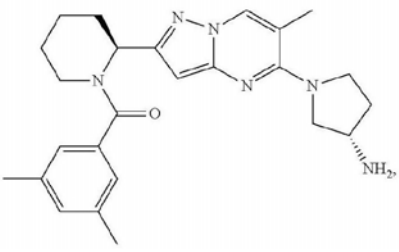




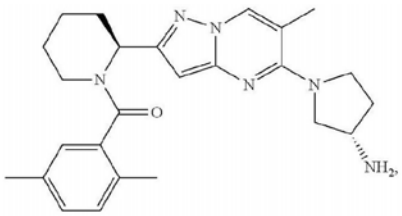


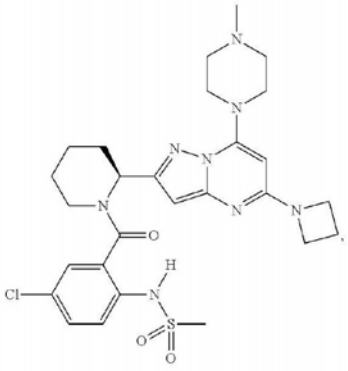


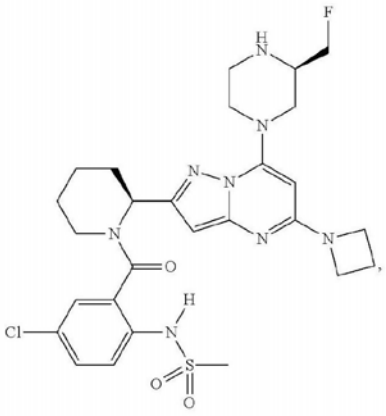


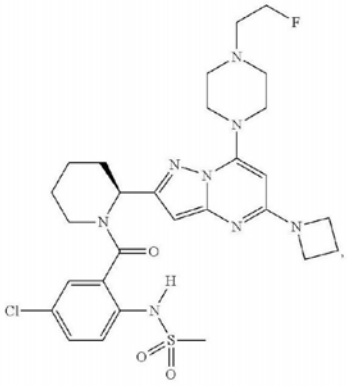


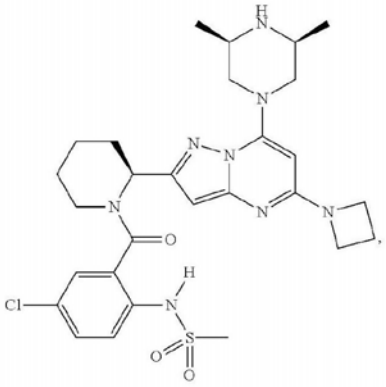
[0420]

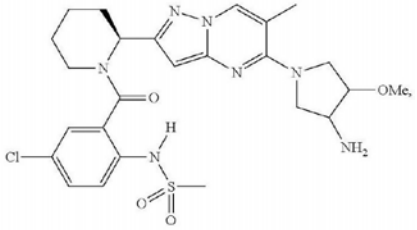


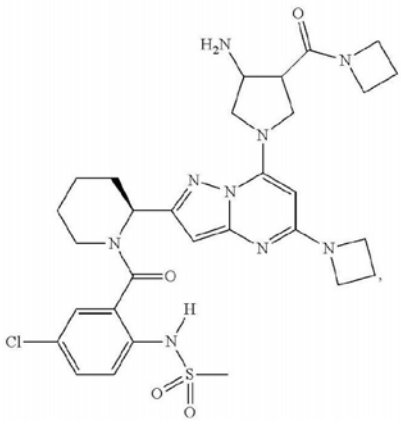


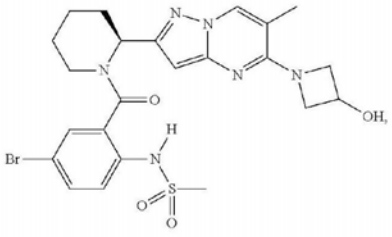


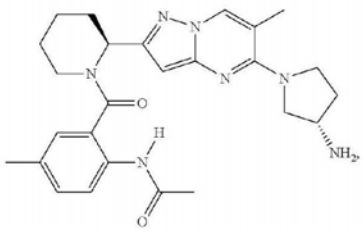




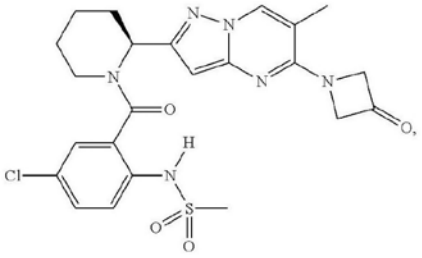


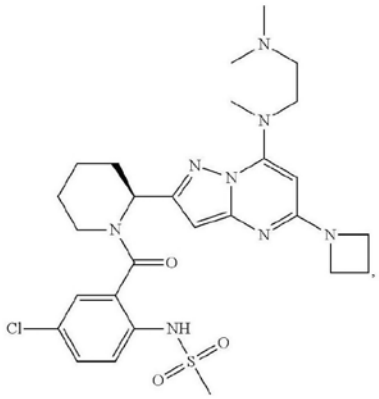


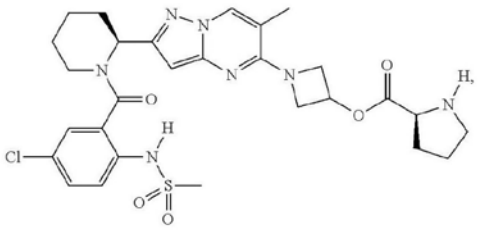


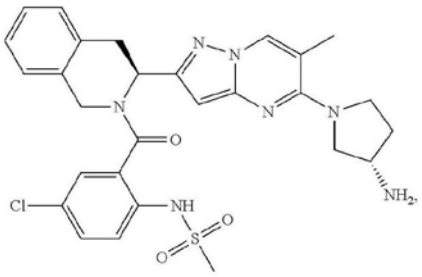


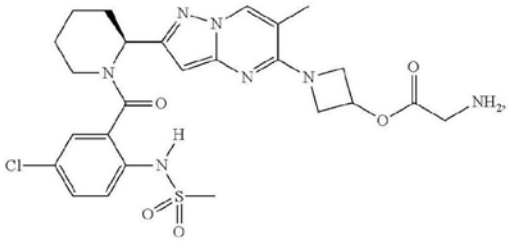
[0421]

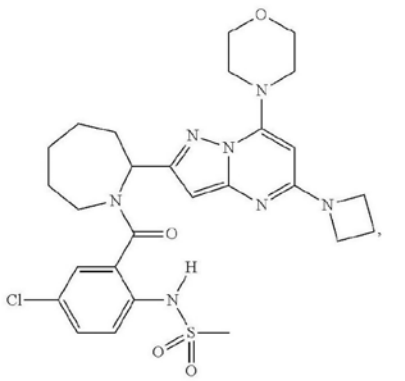


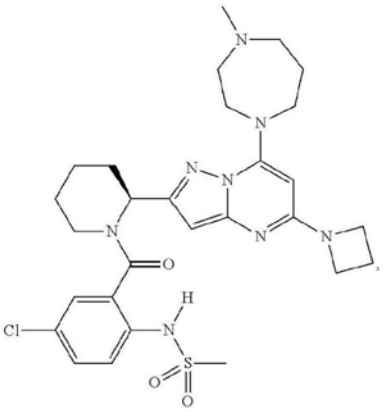


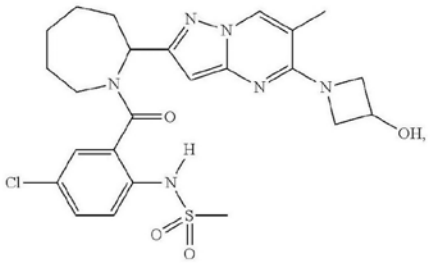


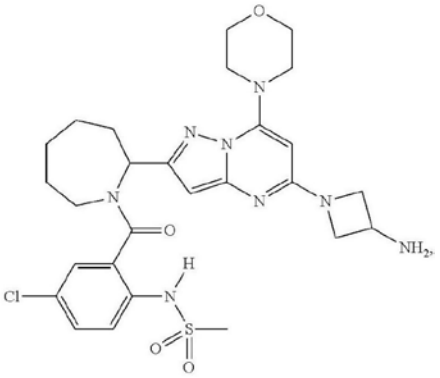




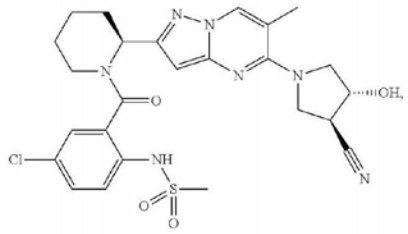


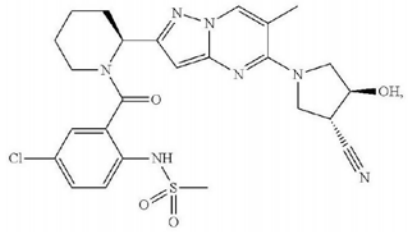


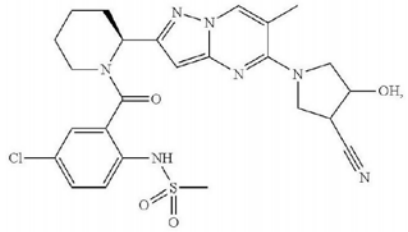


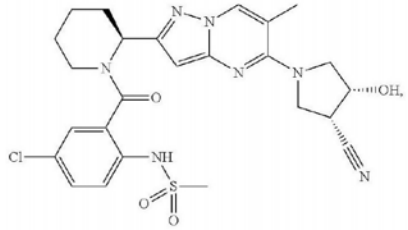


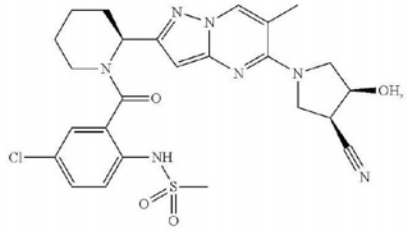
[0422]

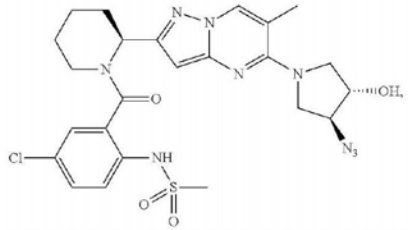


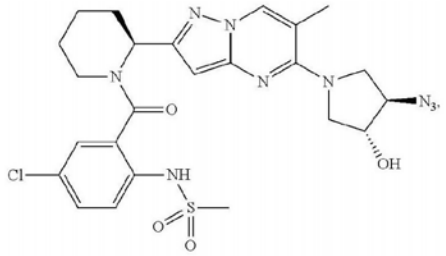


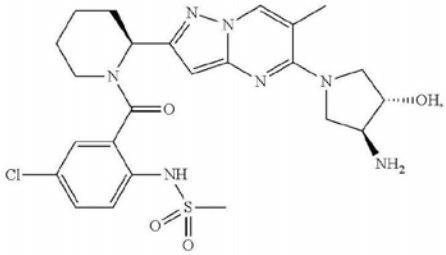


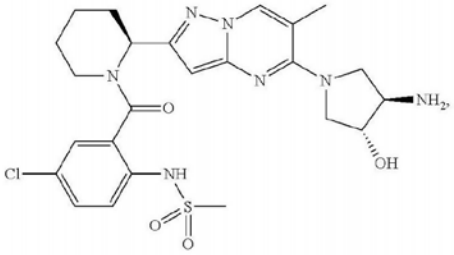


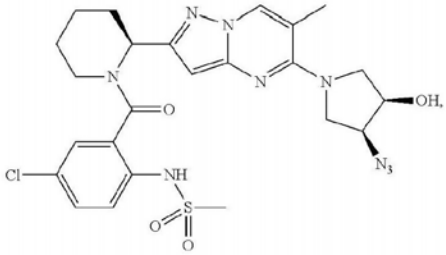


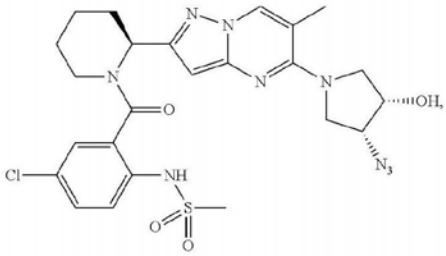


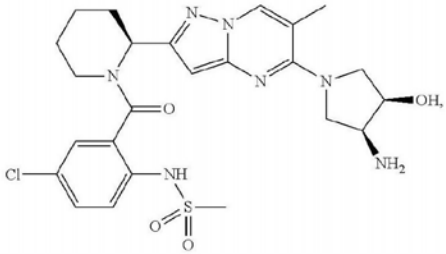




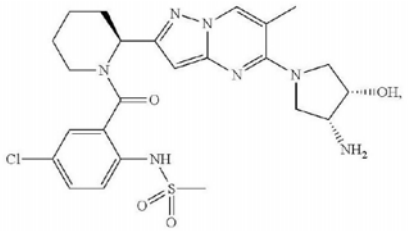


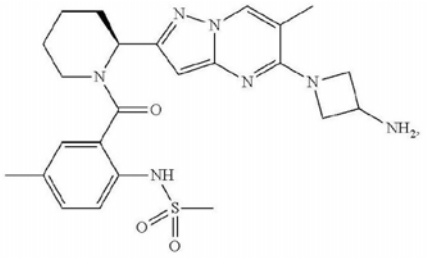


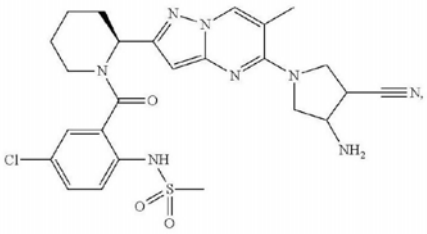


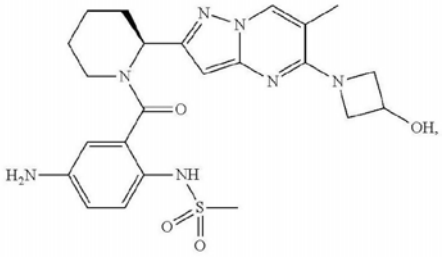


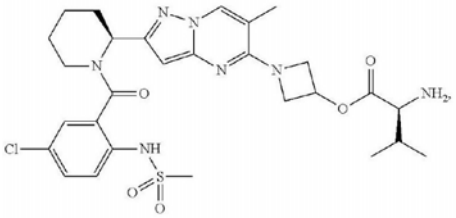
[0423]

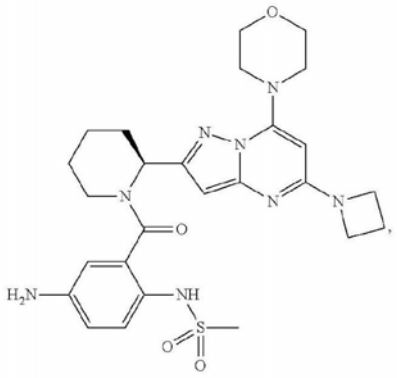


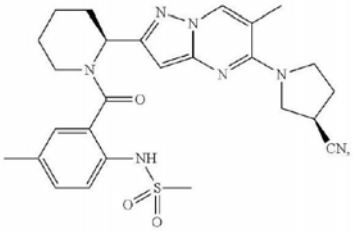


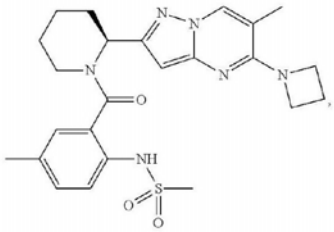


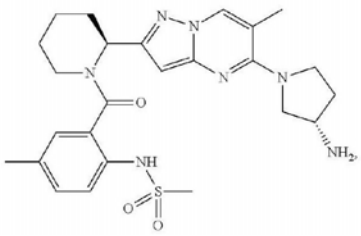


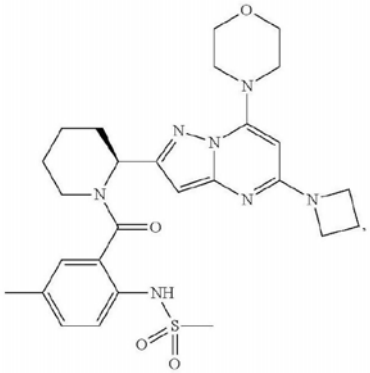




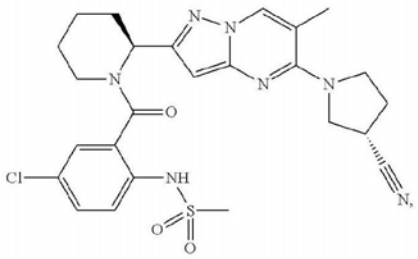


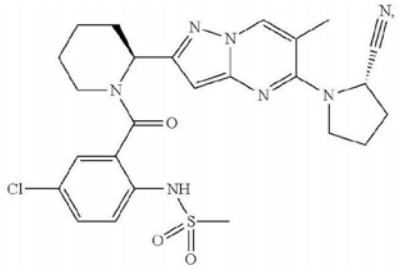


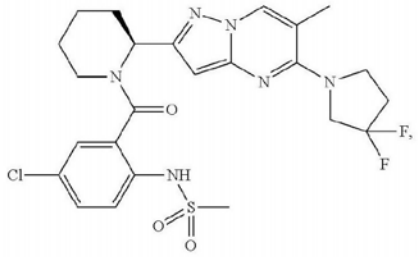


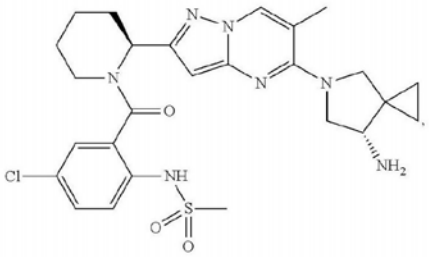


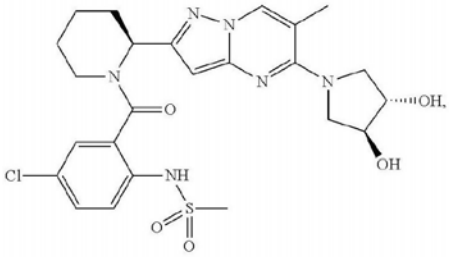
[0424]

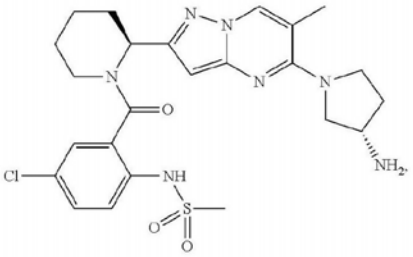


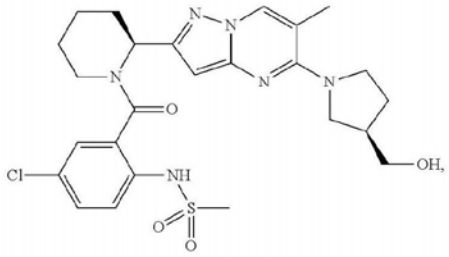


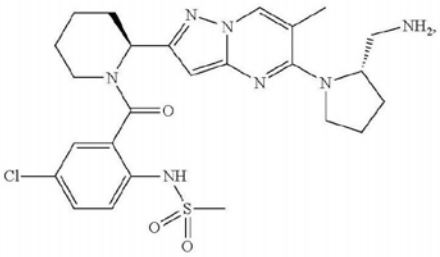


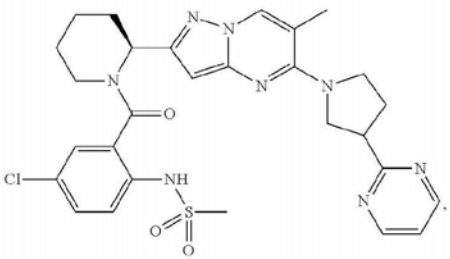


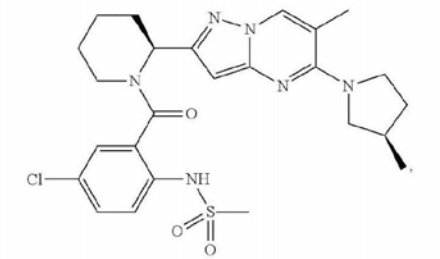




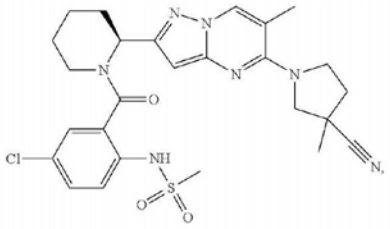


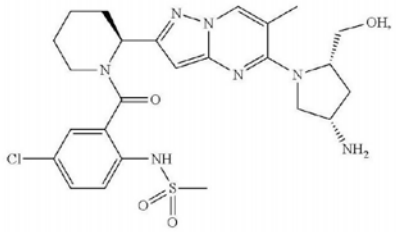


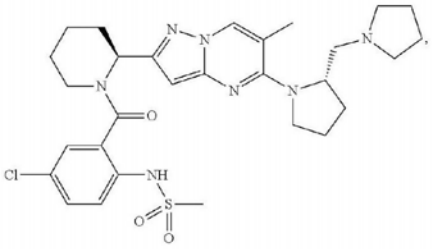


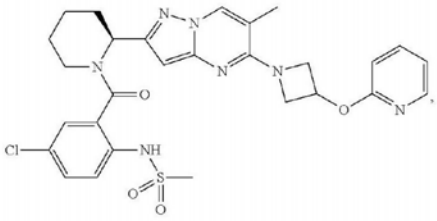


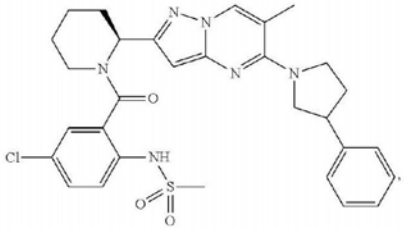
[0425]

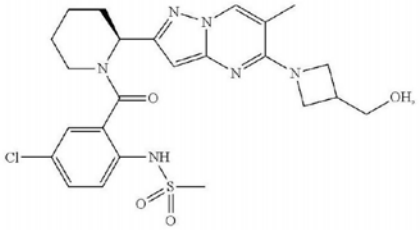


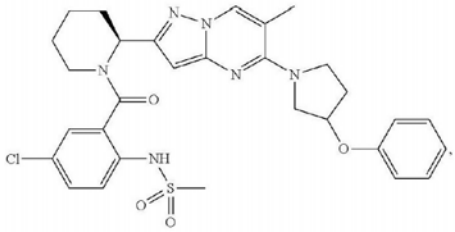


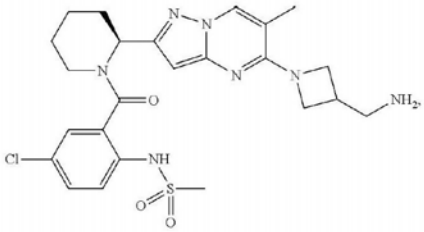


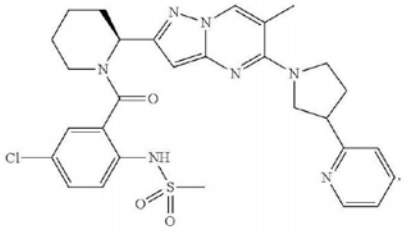


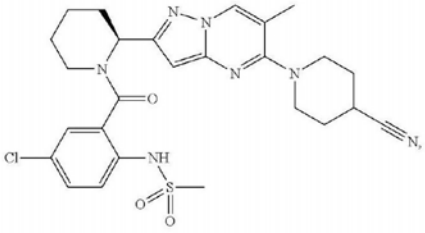


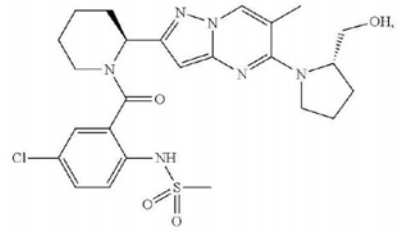


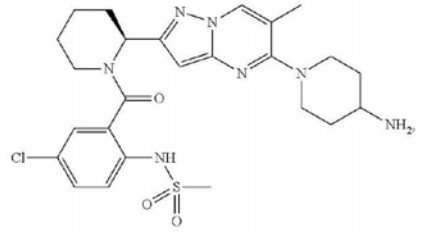




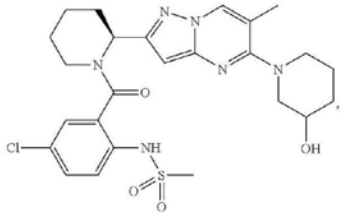
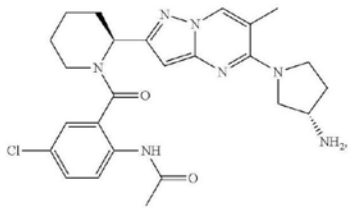
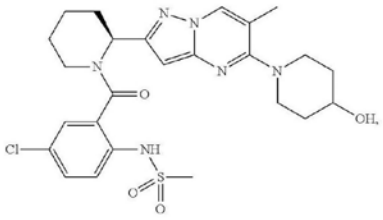
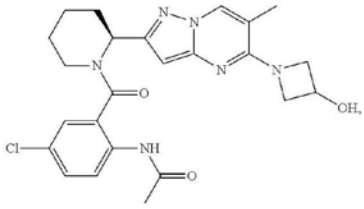
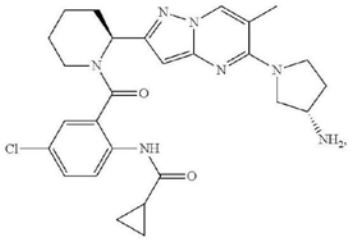
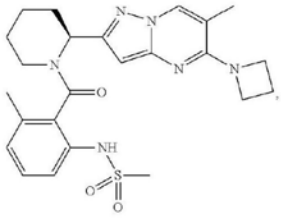
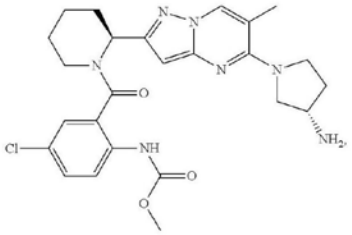
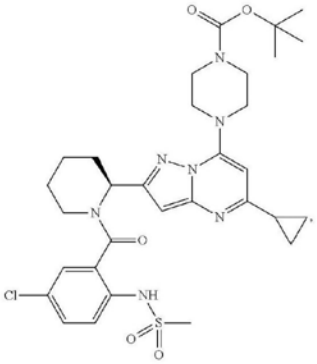
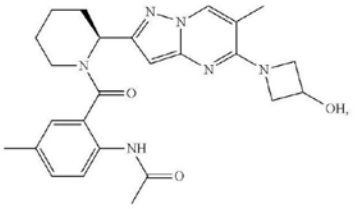
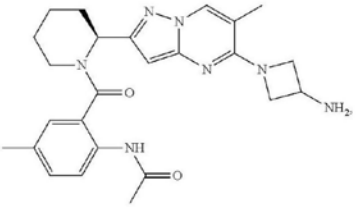
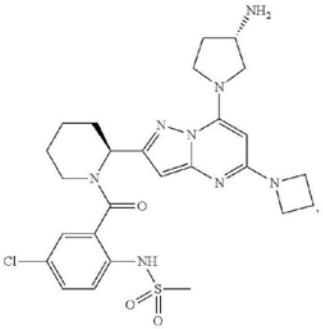




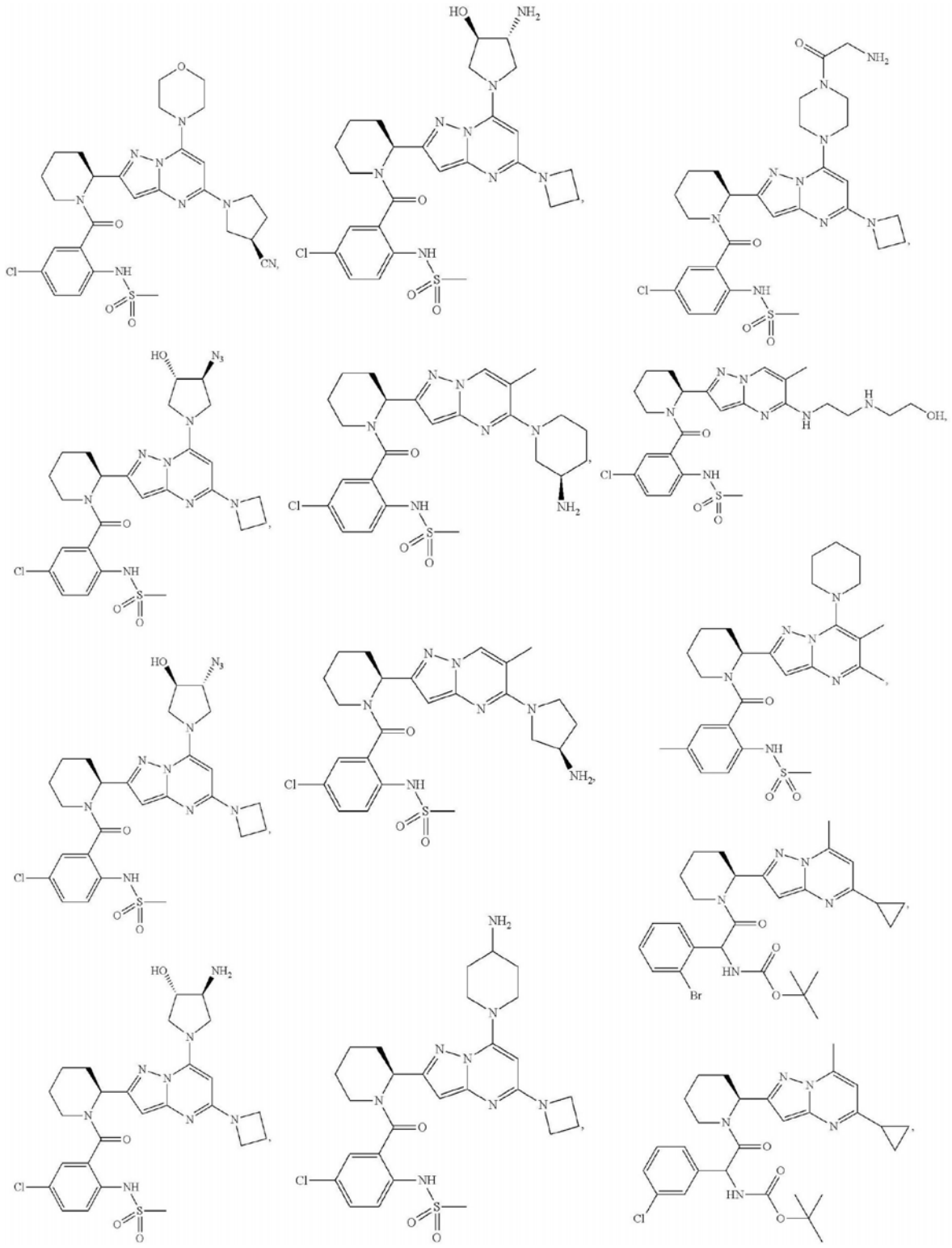




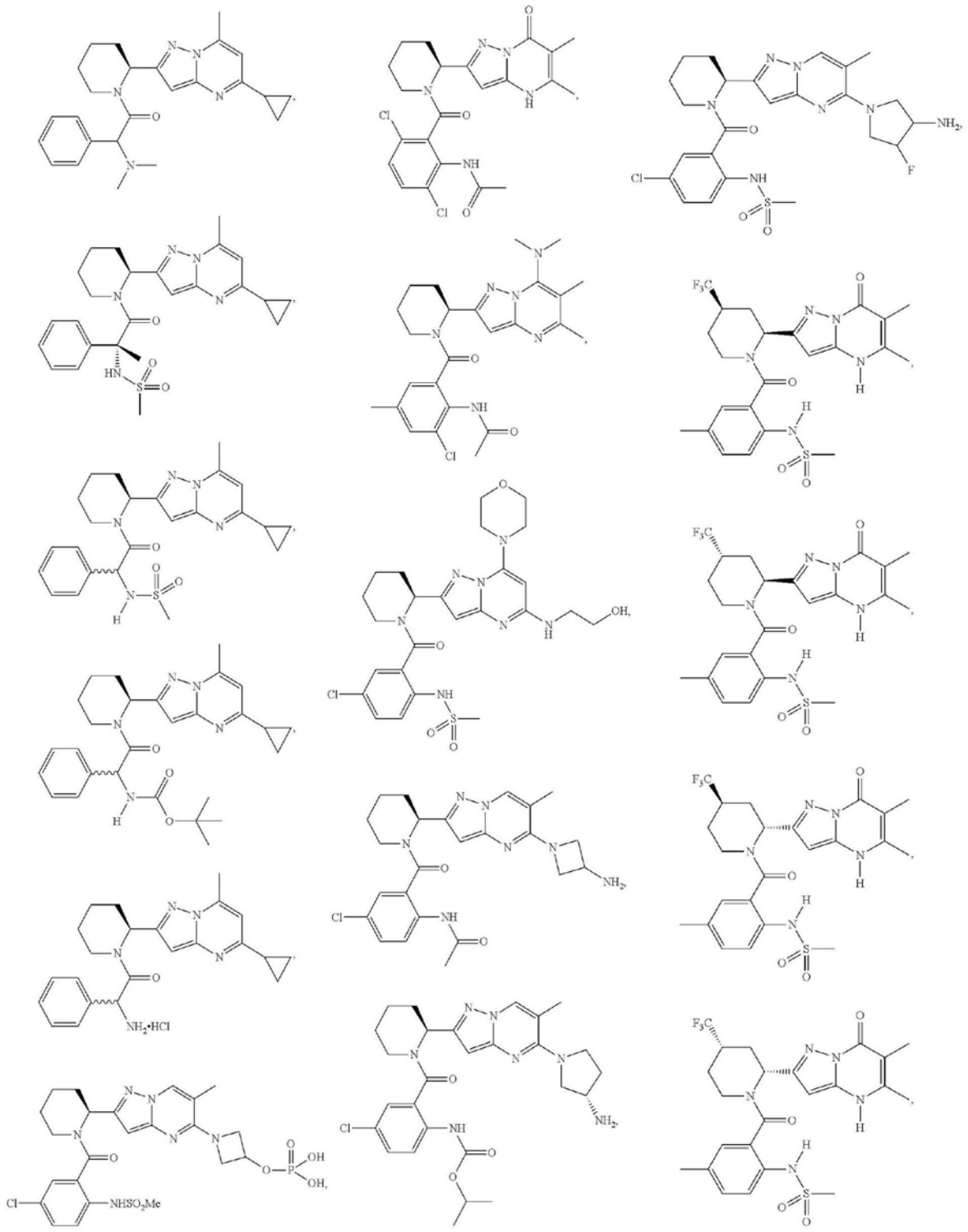
[0426]

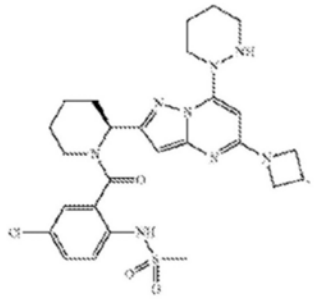
[0427]

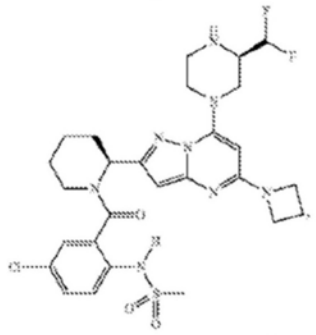


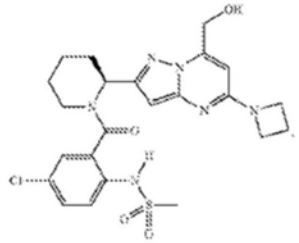
[0428]

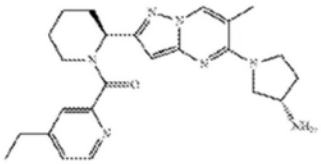


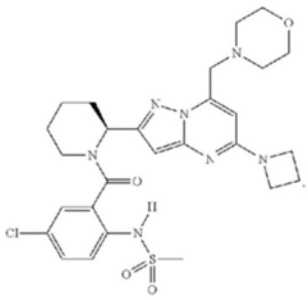
[0429]

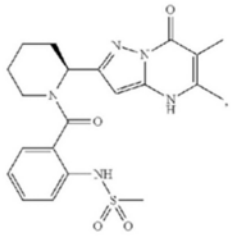


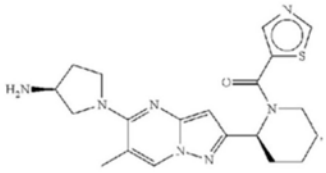


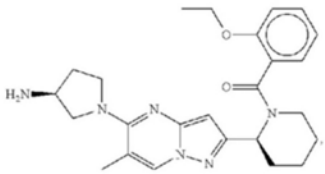


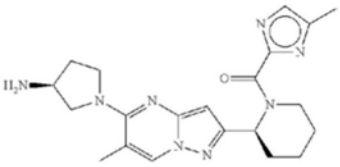


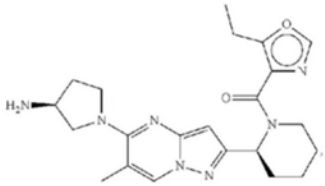




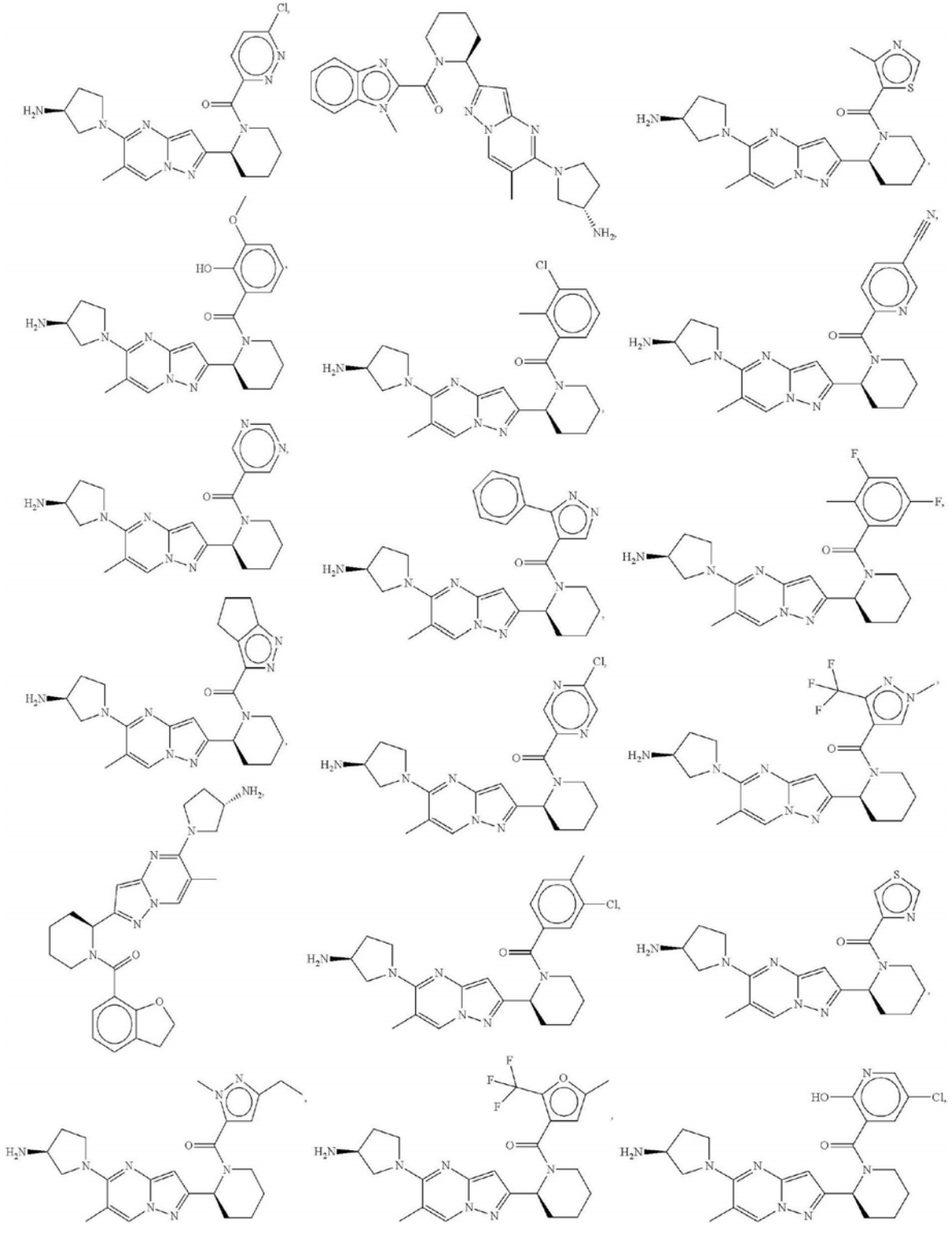




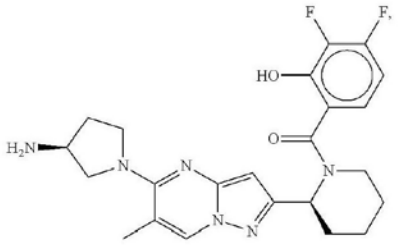


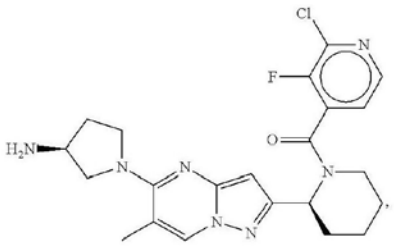


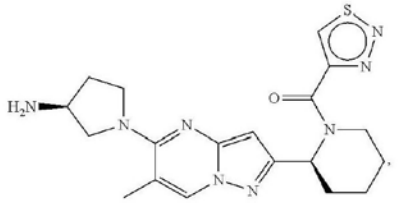
[0430]

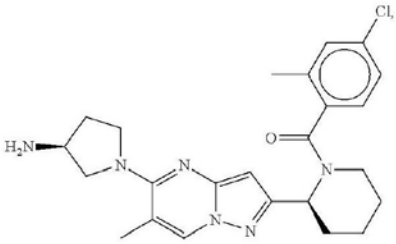


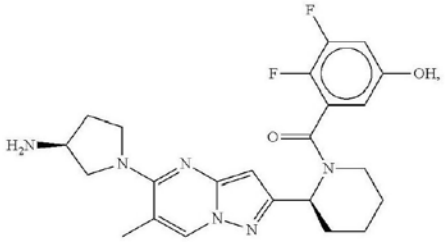
[0431]

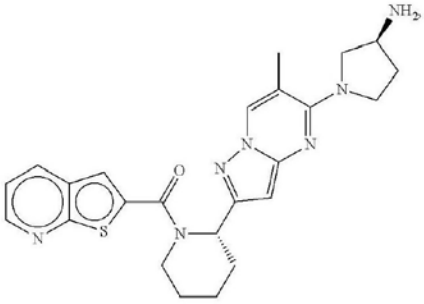


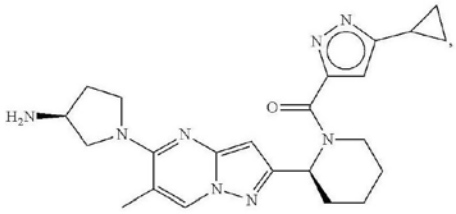


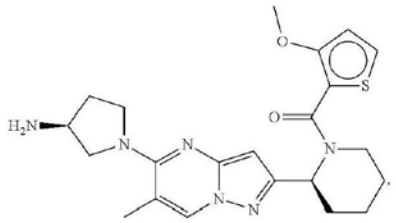


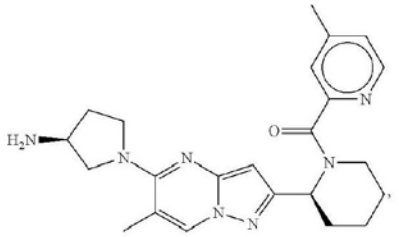


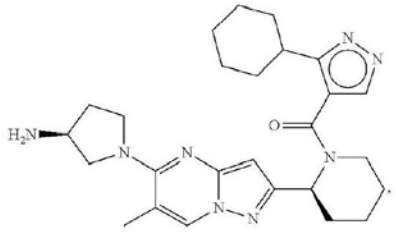


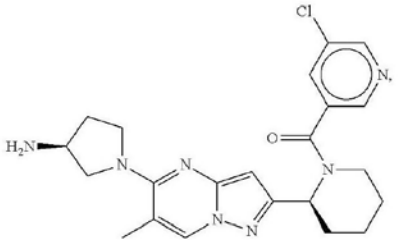


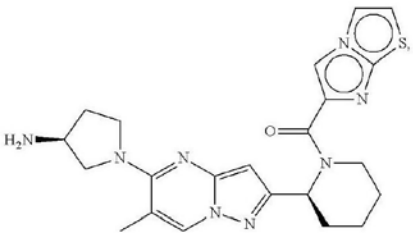




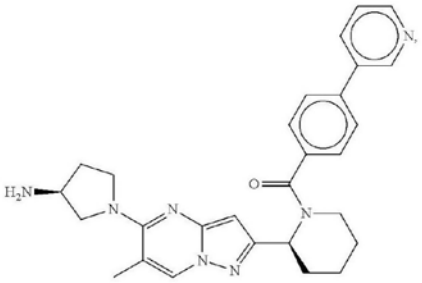


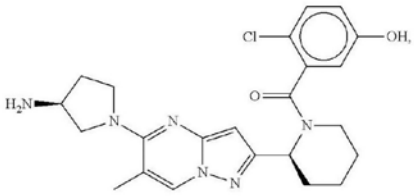


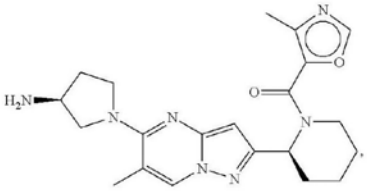


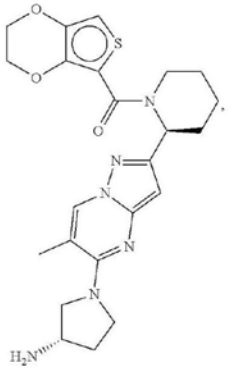


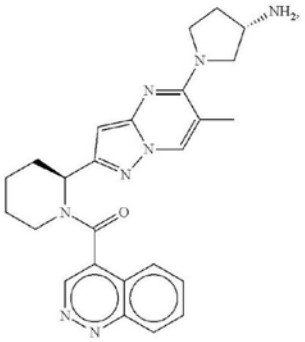
[0432]

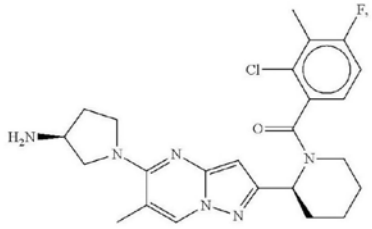


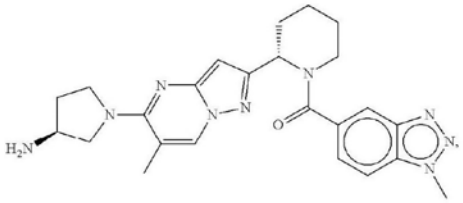


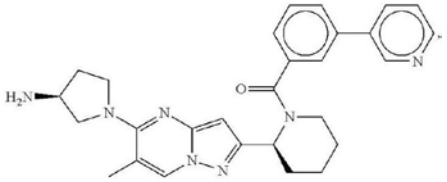


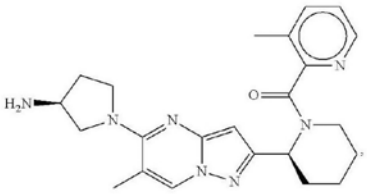


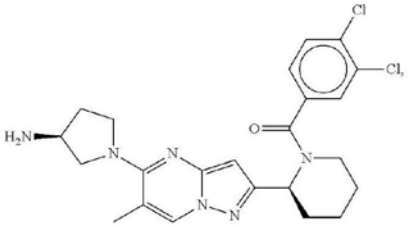


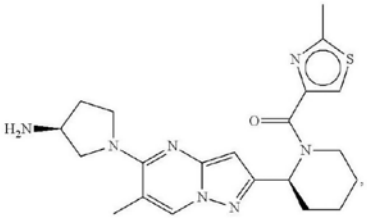




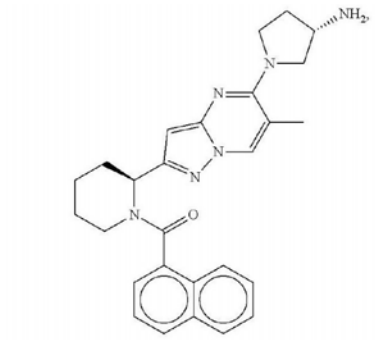


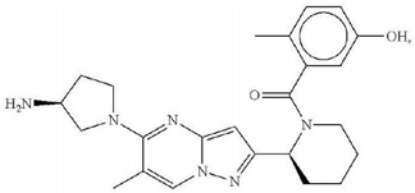


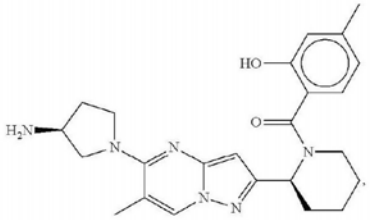


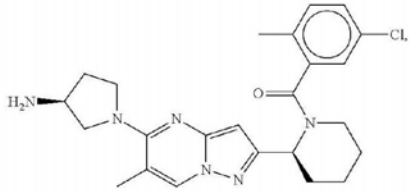


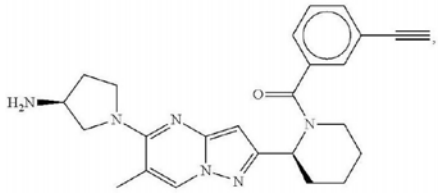
[0433]

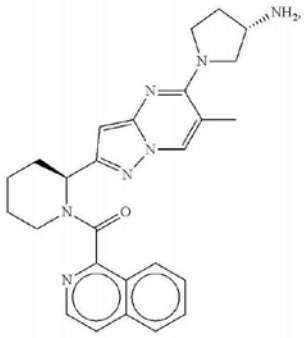


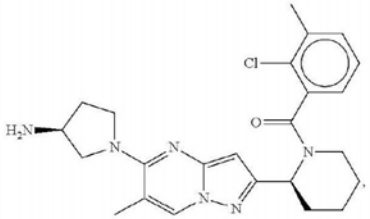


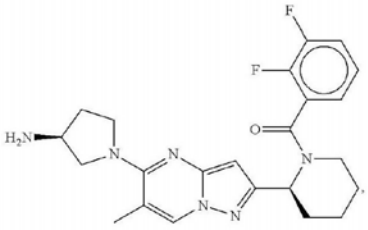


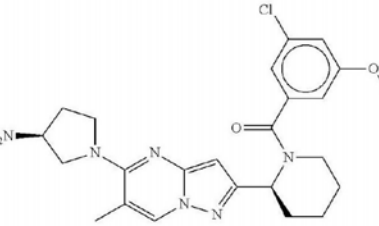


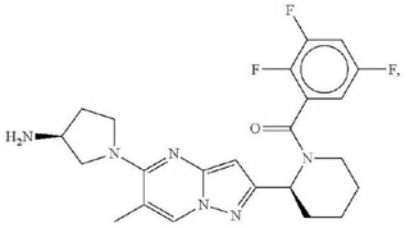


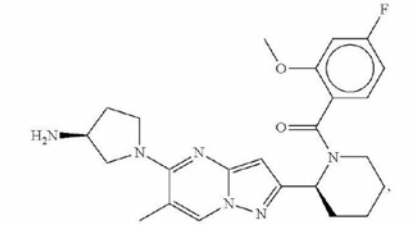


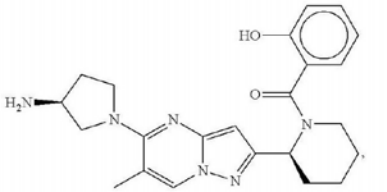




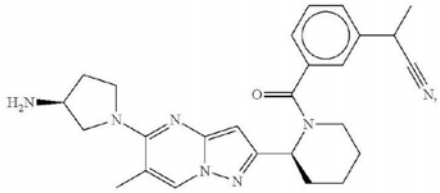


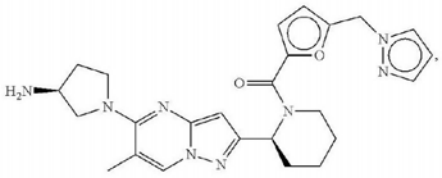


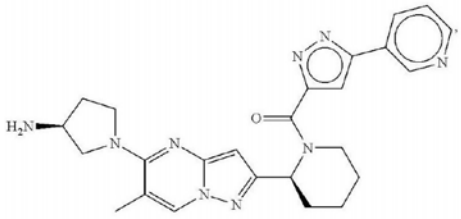


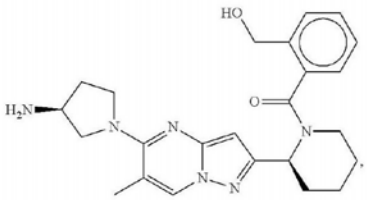


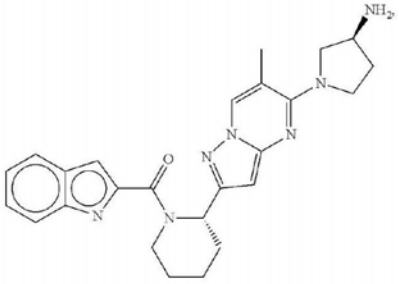
[0434]

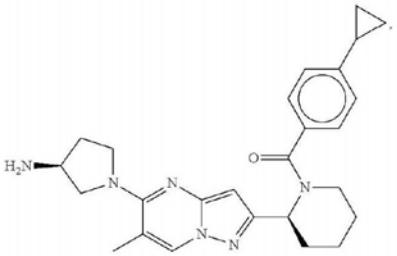


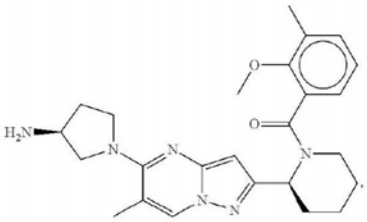


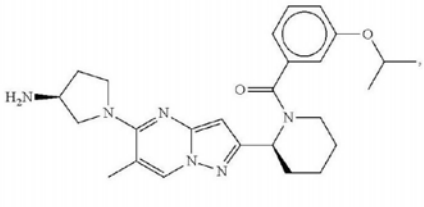


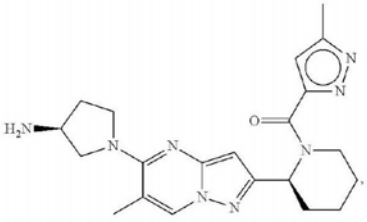


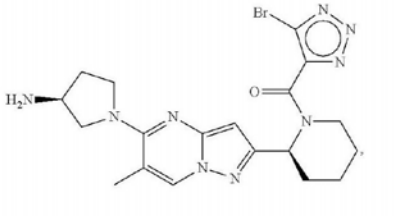


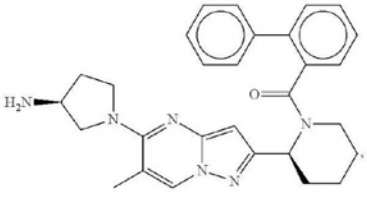


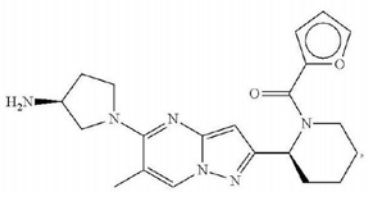




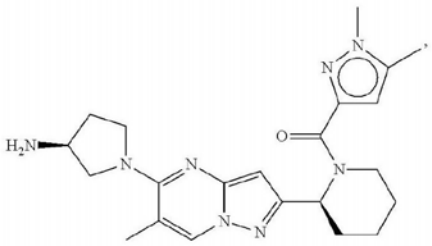


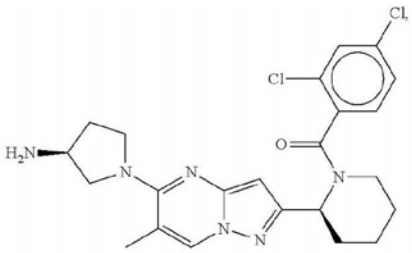


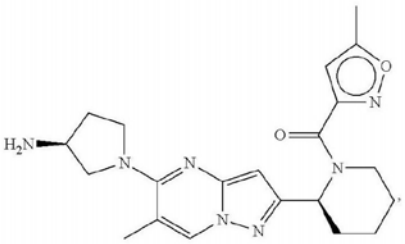


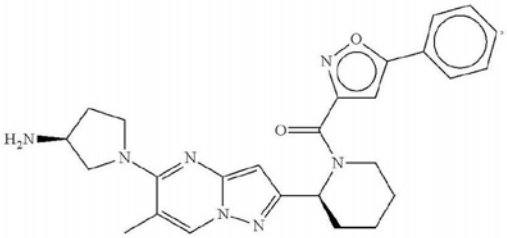


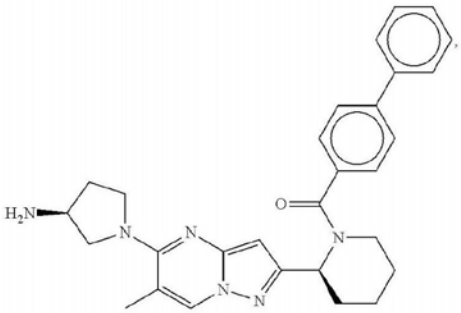
[0435]

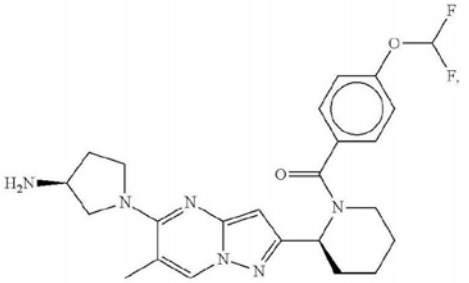


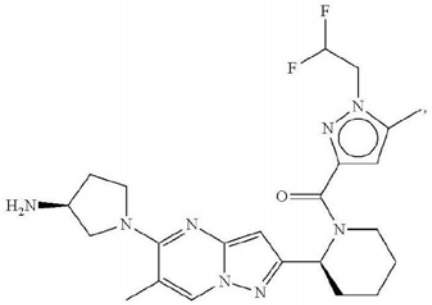


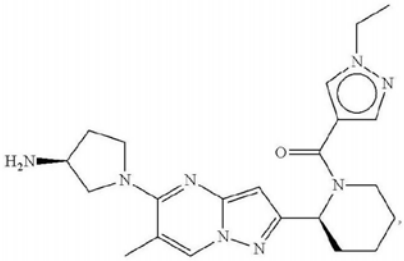


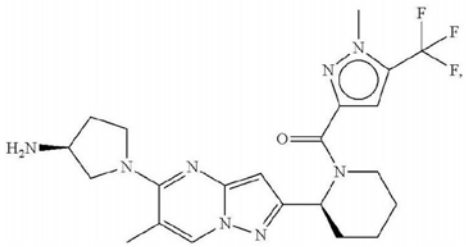


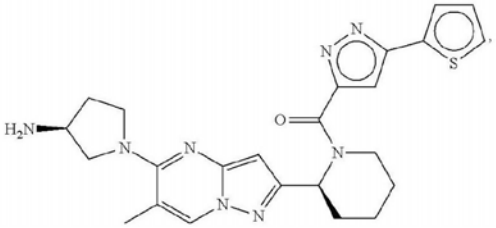




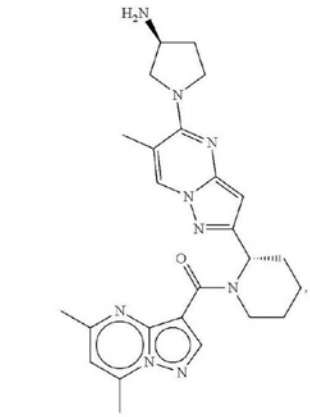


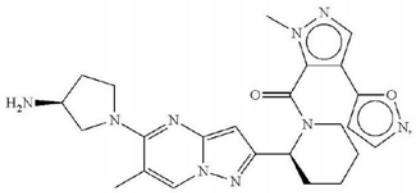


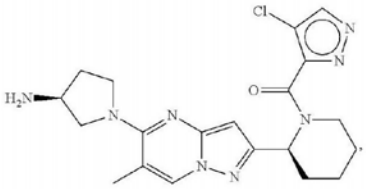


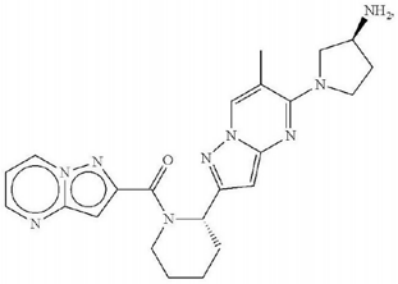


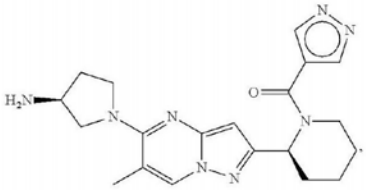
[0436]

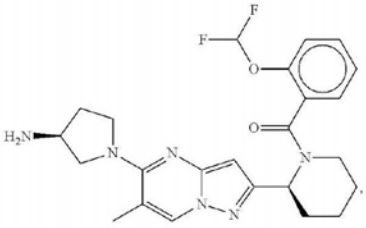


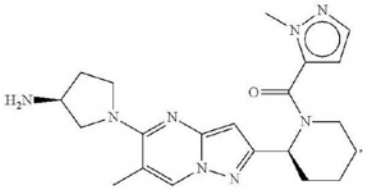


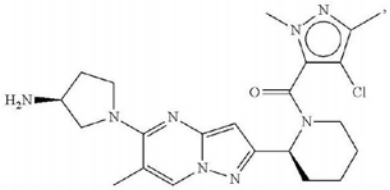


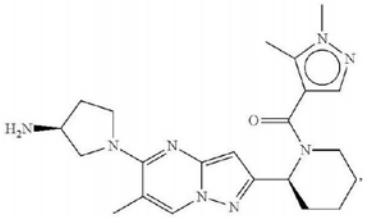


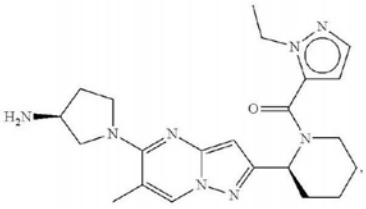


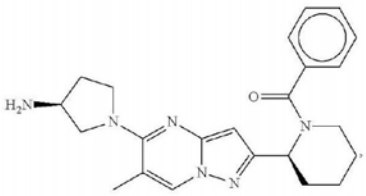


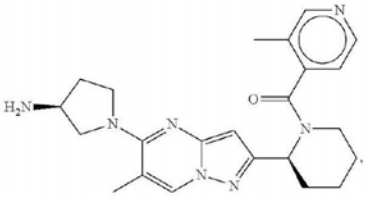




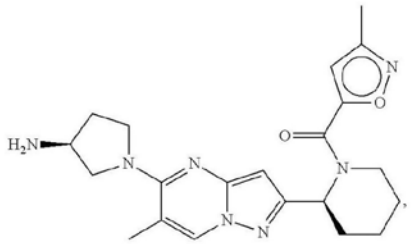


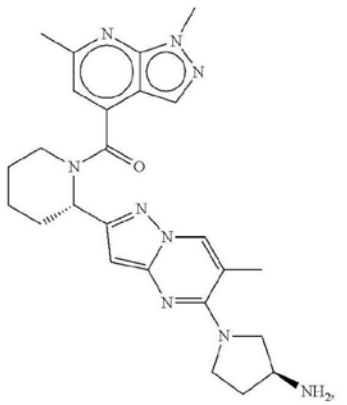


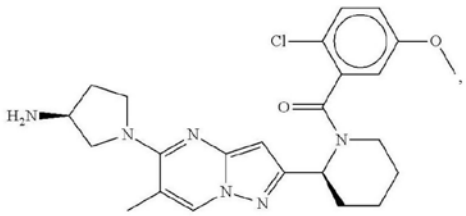


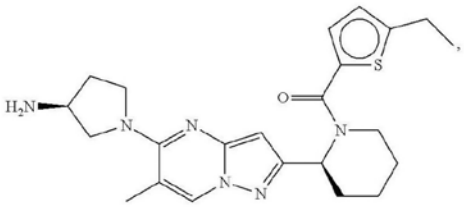


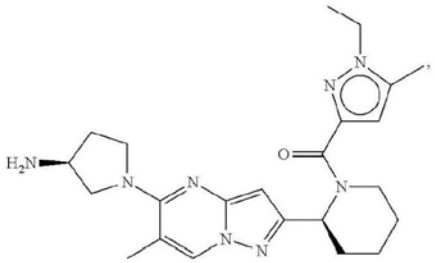
[0437]

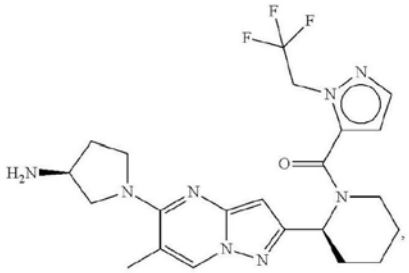


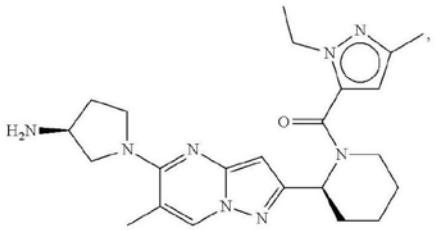


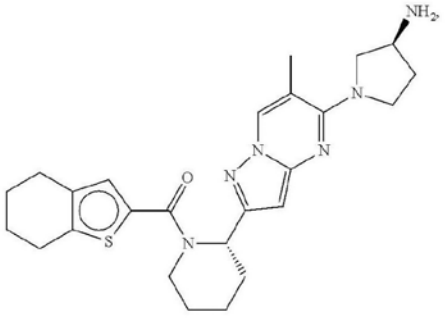


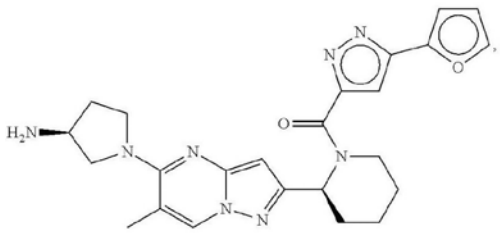


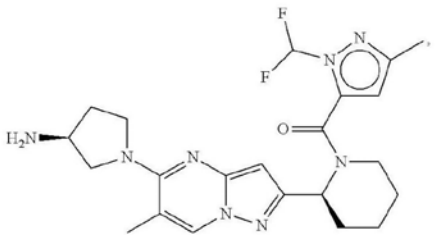


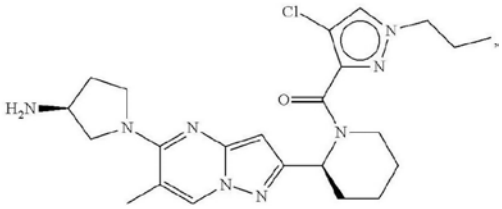




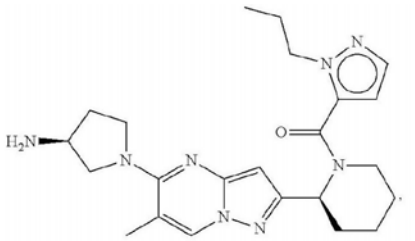


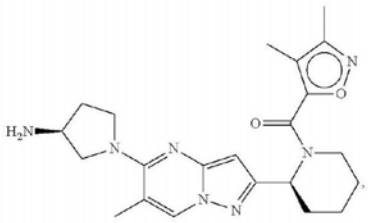


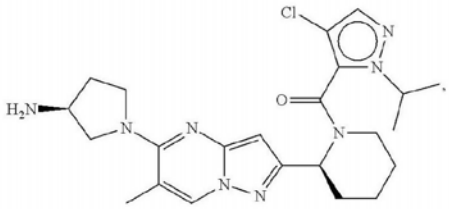


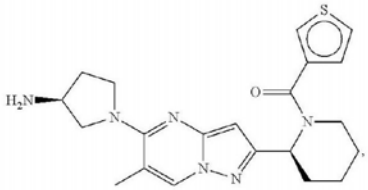


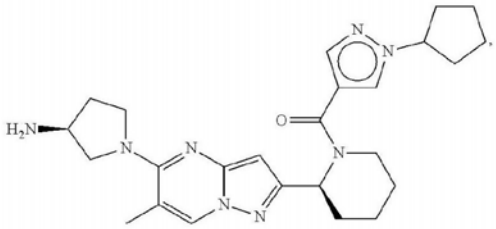
[0438]

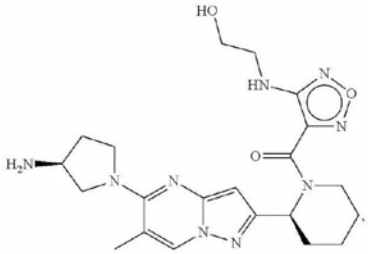


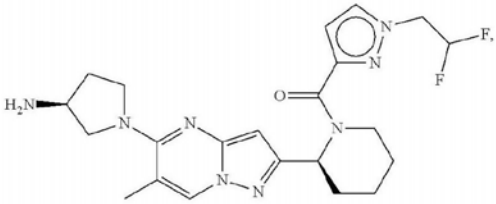


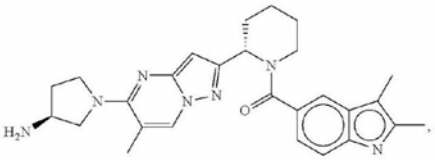


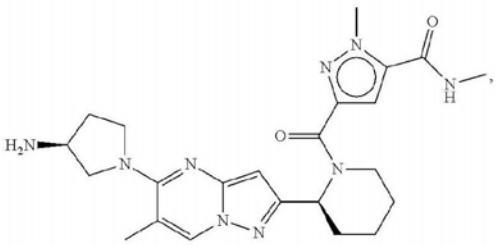


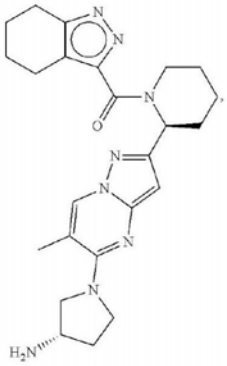


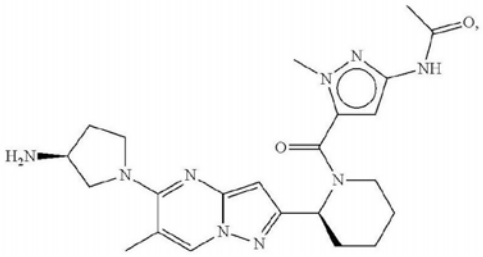


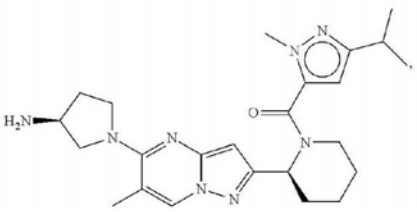




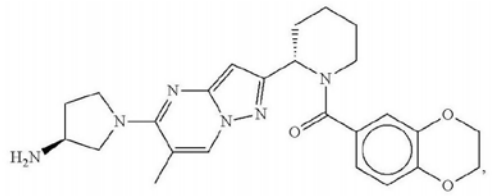


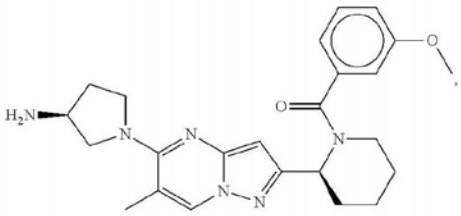


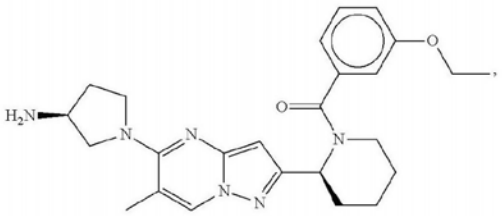


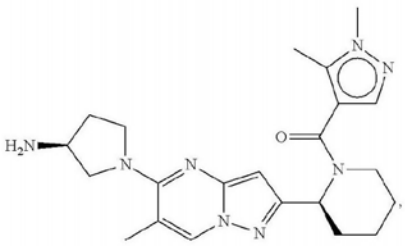


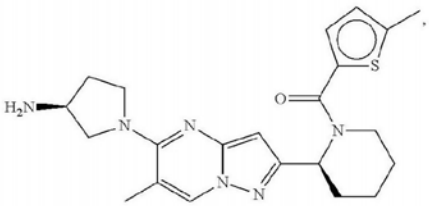
[0439]

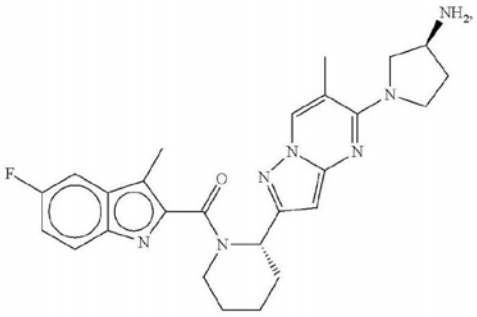


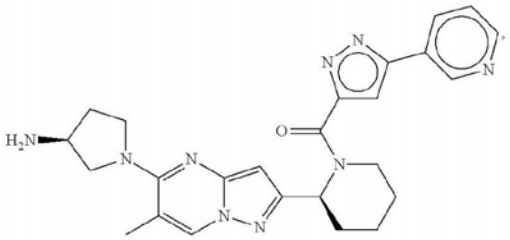


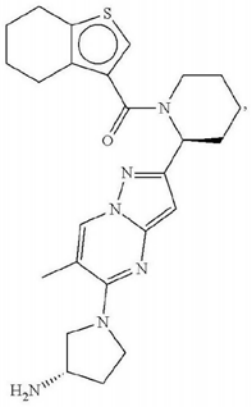


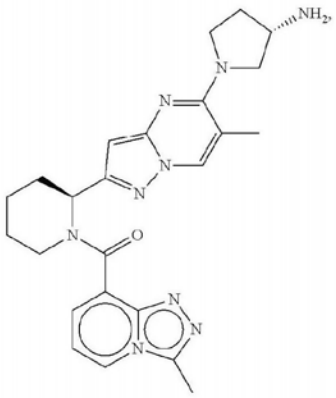


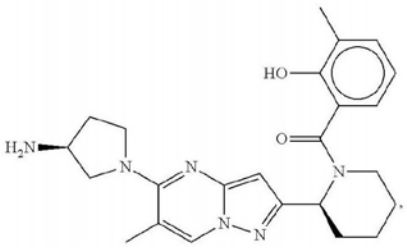


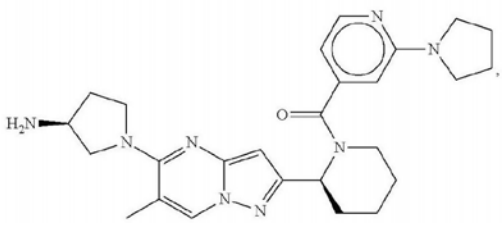




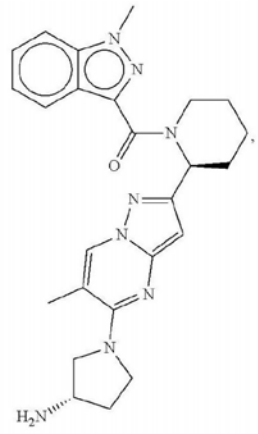


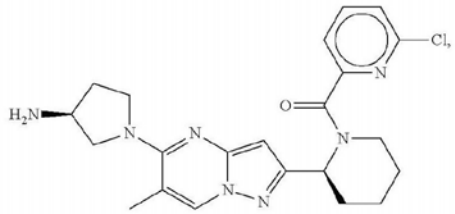


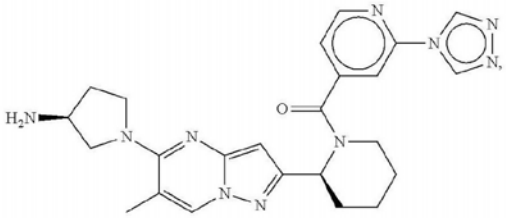


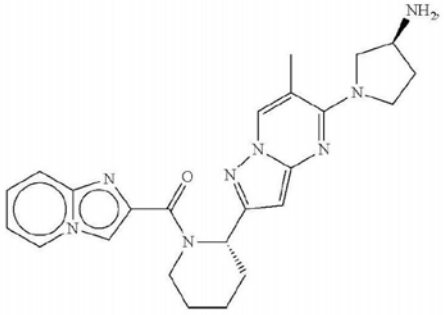


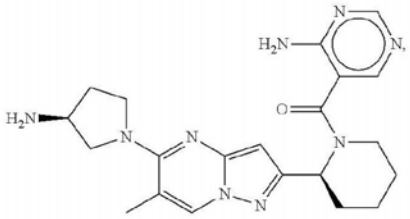
[0440]

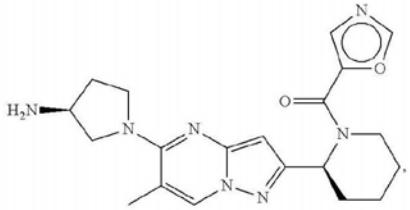


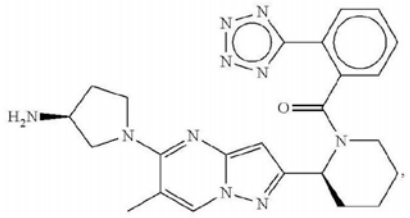


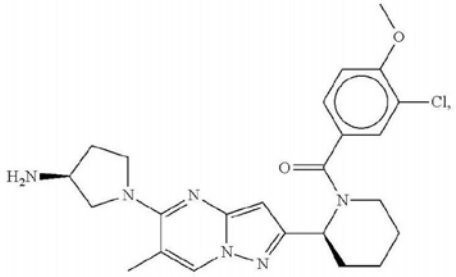


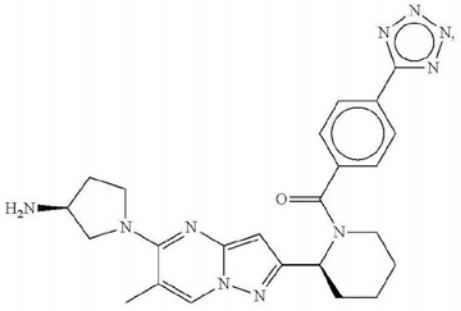


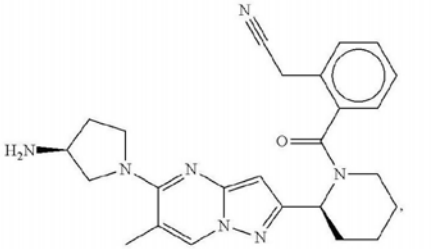


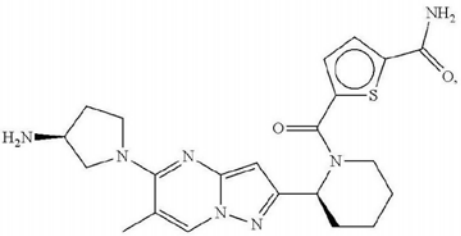




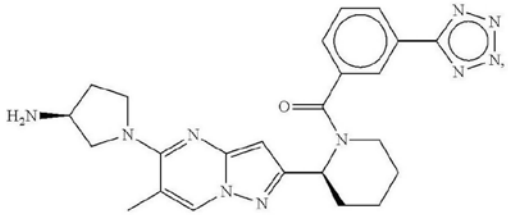


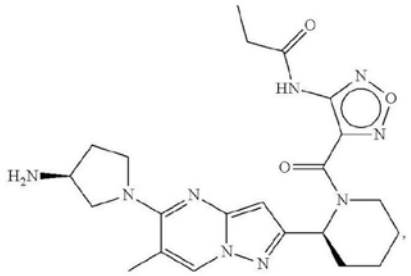


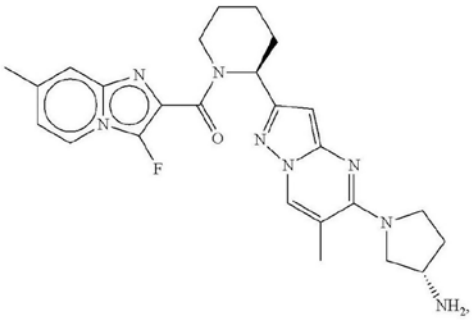


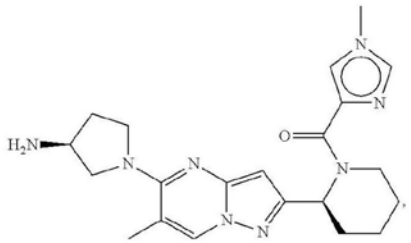


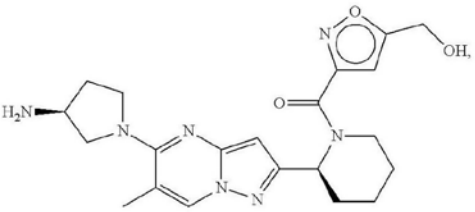
[0441]

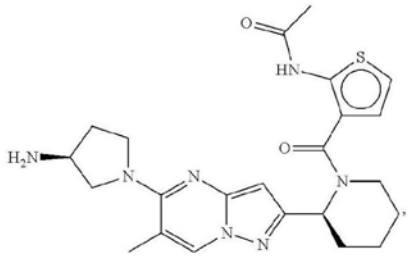


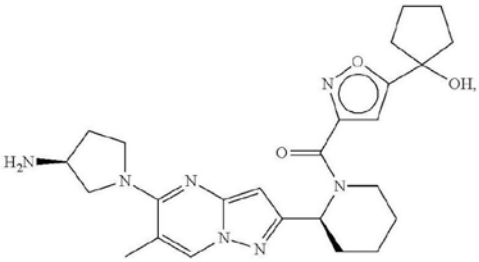


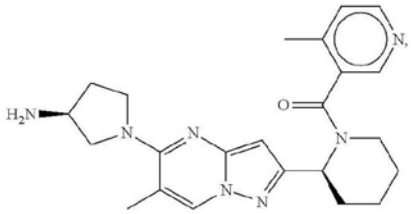


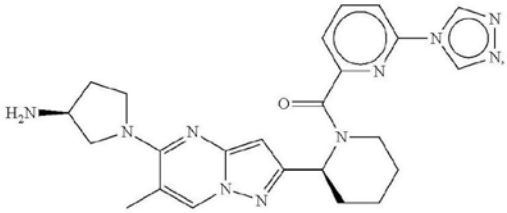


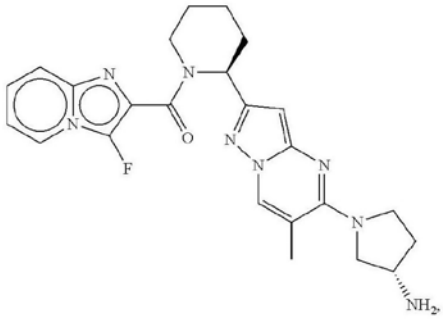


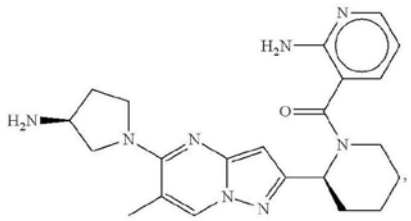


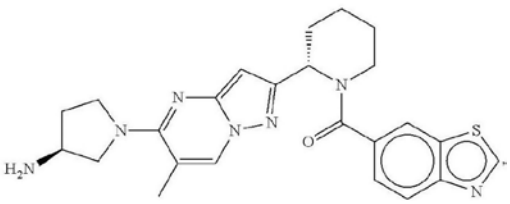




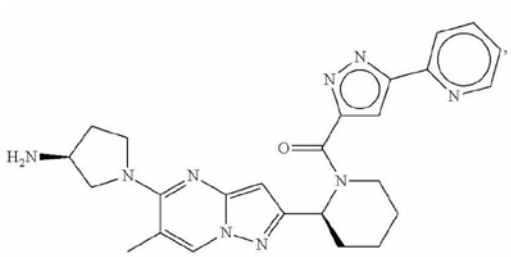


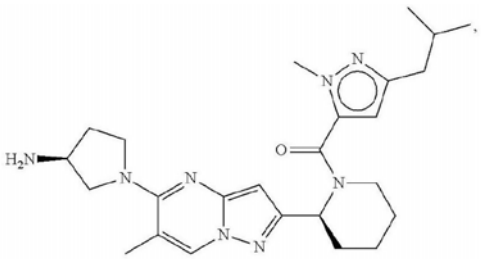


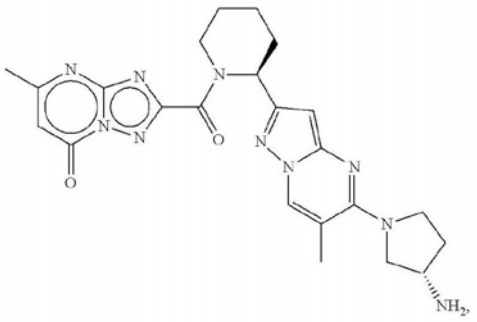


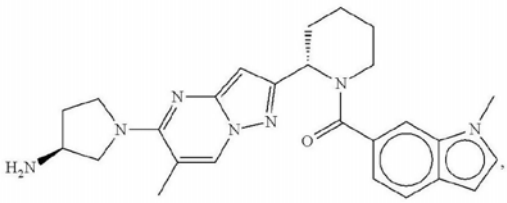


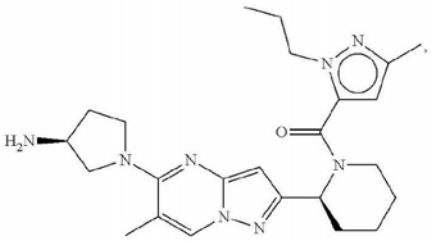
[0442]

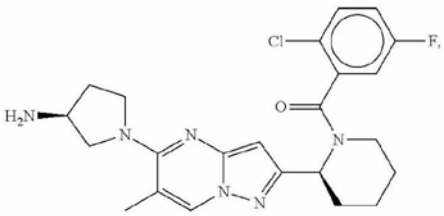


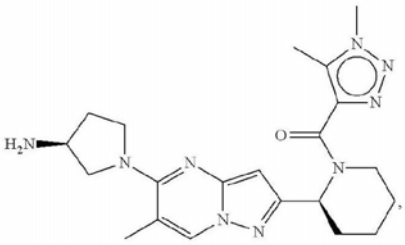


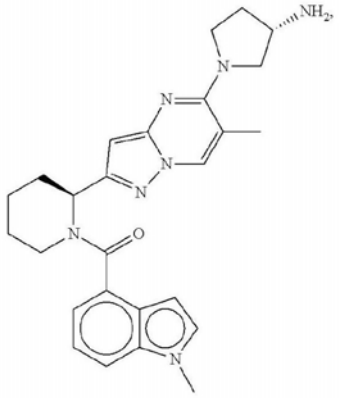


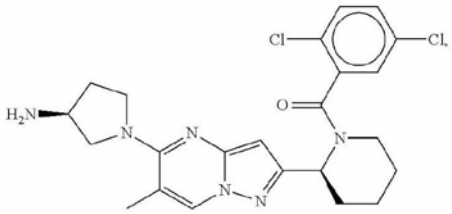


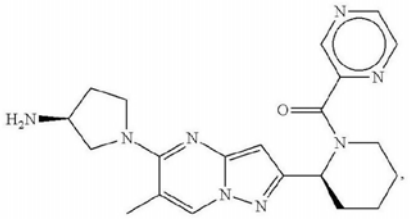


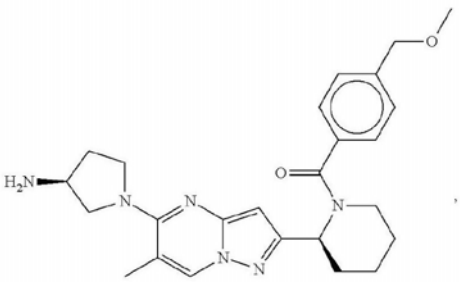




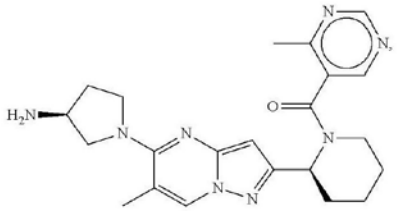


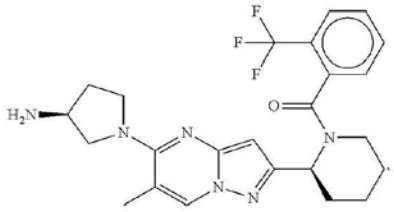


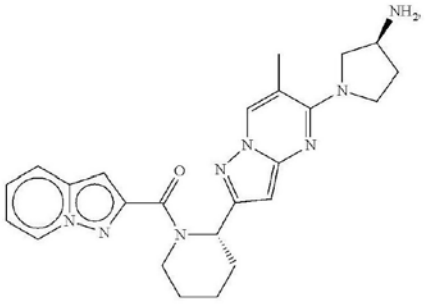


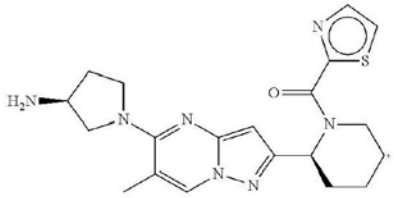


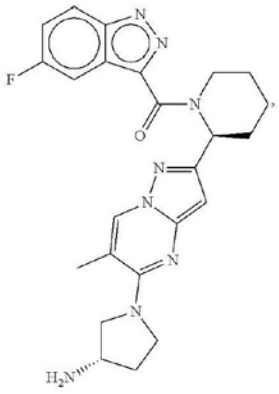
[0443]

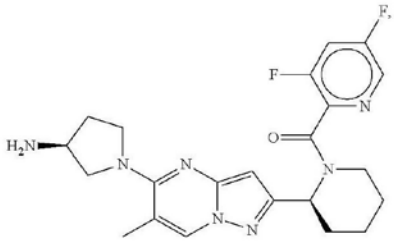


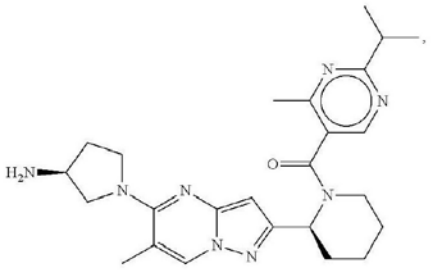


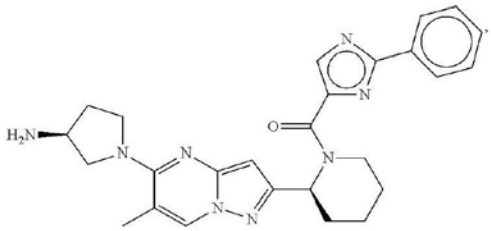


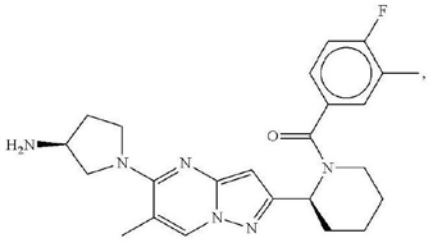


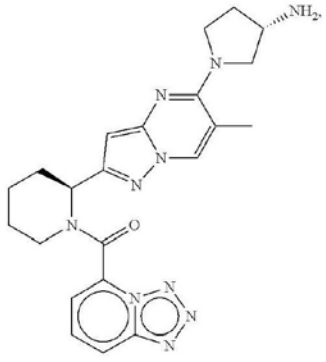


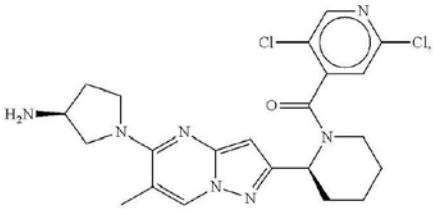




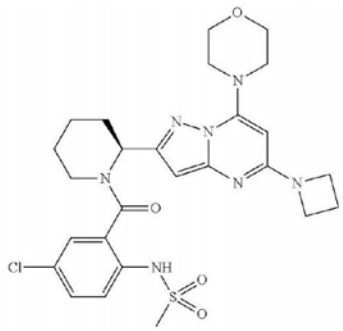


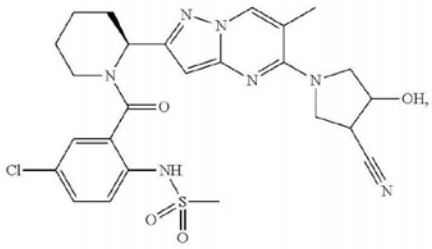


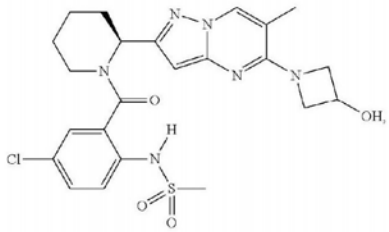


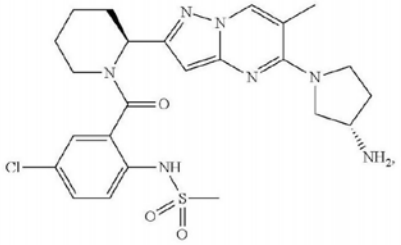


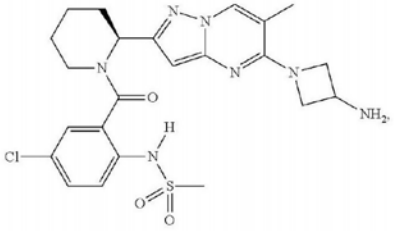
[0444]

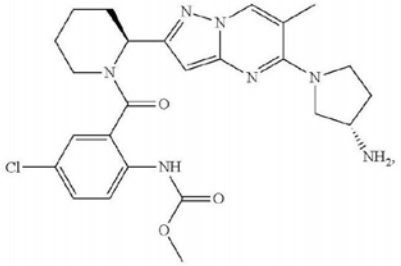


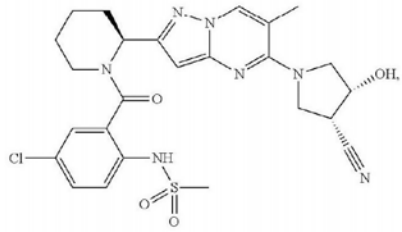


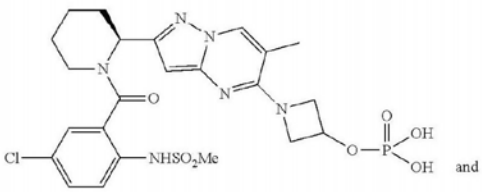




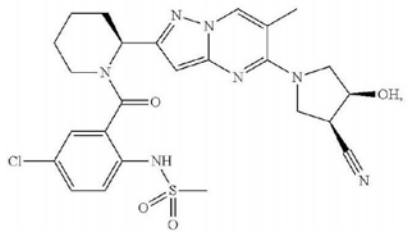


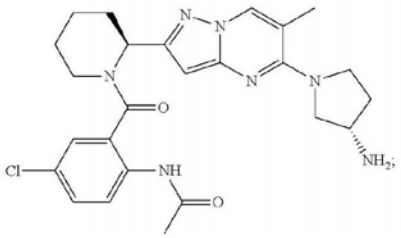




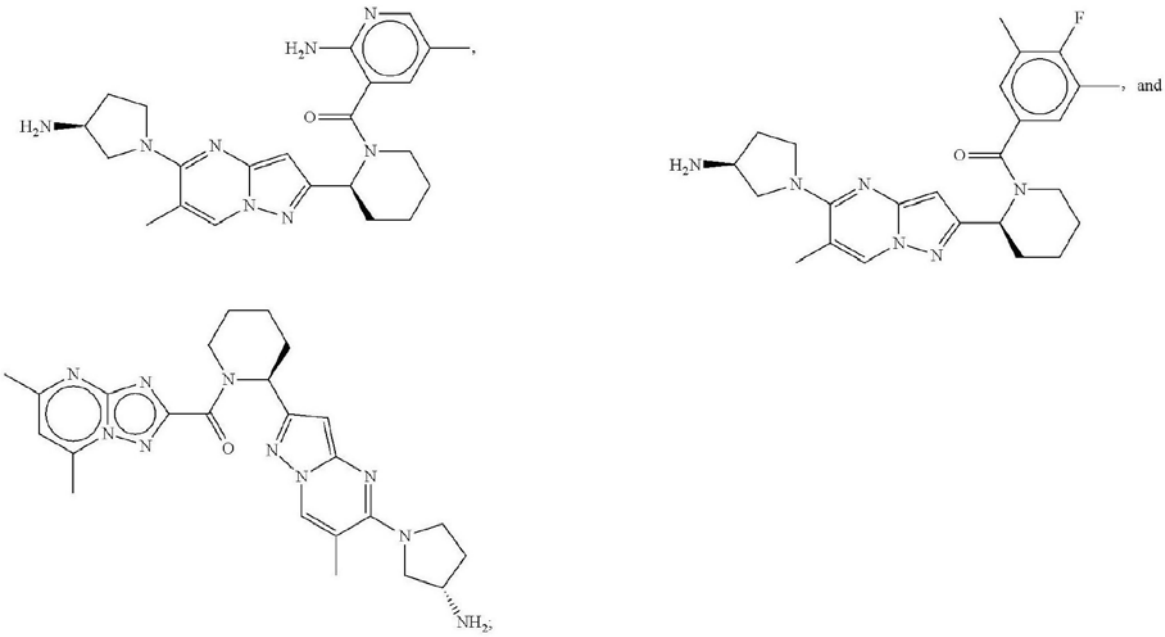


and



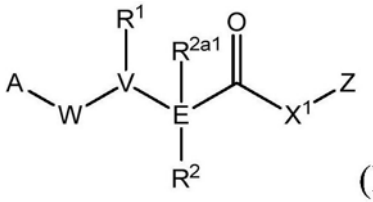


[0445]

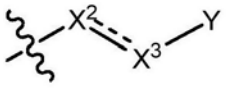
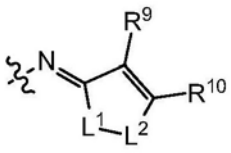
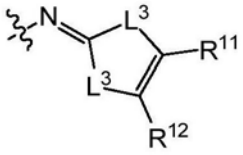
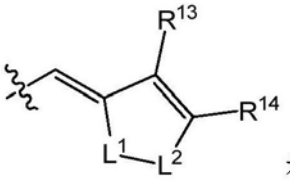
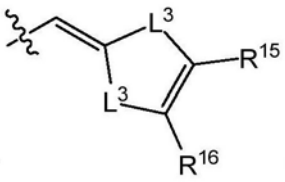


[0446] 式(B21)的化合物

[0447] 通式(B21)的化合物描述于2014年2月27日公布的PCT公开WO 2014/031784中，其以引用方式全文并入本文。式(B21)具有以下结构：

[0448] 

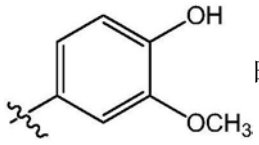
(I)

[0449] 或其药学上可接受的盐，其中：A可选自任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳基(C_{1-2}烷基)、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基；W可为O、S、C＝O、C＝S、NR^{3a3}、S＝O、$S(=O)_2$或$-C(R^{1a1})(R^{1a2})-$；V可为N或CH；E可为C或N，假定当E为N时，R^{2a1}不存在；Z可选自  、  、  、  和  ；Y可选自任选地被取代的酰基烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基；X^2和X^3之间的═══可代表X^2和X^3之间的单键或双键；其中当┅┅为双键时，X^1可为NR^{3a1}或$CR^{3a2}R^6$，X^2为N(氮)或CR^{7a1}，并且X^3可为N(氮)或CR^4；当═══为单键时，X^1可为NR^{3a1}或$CR^{3a2}R^6$，X^2可为O、NR^7、C(＝O)或$C(R^{7a2})(R^{7a3})$，并且X^3可为NR^4、C(＝O)、CR^4R^8或$CH_2CH_2C(=O)$；或者X^1、X^2和X^3可各自独立地为C(碳)、N(氮)、O(氧)或C(＝O)，并且通过将X^1和X^3连接在一起形成选自任选地被取代的单环杂芳基和任选地被取代的单环杂环基的单环，假定X^1、X^2和X^3中的至少一个包含氮原

子，前提条件是X^1、X^2和X^3的化合价满足选自氢和任选地被取代的C_{1-4}烷基的取代基，并且X^1、X^2和X^3不带电荷；L^1可为$-C(R^{17})_2-$、$-C(R^{18})_2C(R^{18a1})_2-$、$-C(R^{18a2})=C(R^{18a3})-$或$-C(R^{19})_2N(R^{19a1})-$；$L^2$可为$-C(R^{20})_2-$、$-N(R^{21})-$、S或O；每个$L^3$可独立地为$-C(R^{22})_2-$、$-C(R^{23})_2C(R^{23a1})_2-$或$-C(R^{23a2})=C(R^{23a3})-$，假定当$L^1$为$-C(R^{19})_2N(R^{19a1})-$时，$L^2$为$-C(R^{20})_2-$；$R^1$可为氢或未被取代的$C_{1-4}$烷基；$R^{1a1}$和$R^{1a2}$可各自独立地为氢、羟基或未被取代的$C_{1-4}$烷基；$R^2$和$R^{2a1}$可各自独立地选自氢、任选地被取代的$C_{1-4}$烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟烷基、羟基、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)和任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)；或者R^1和R^2与它们所连接的原子可结合在一起形成任选地被取代的5元杂环或任选地被取代的6元杂环，R^{2a1}可选自氢、任选地被取代的C_{1-4}烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基烷基、羟基、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)和任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)；R^{3a1}、R^{3a2}和R^{3a3}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；R^4可选自氢、任选地被取代的C_{1-8}烷基、任选地被取代的C_{2-8}烯基、任选地被取代的C_{2-8}炔基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)、卤代(C_{1-8}烷基)、任选地被取代的羟烷基、任选地被取代的烷氧基烷基和氰基；R^6、R^7和R^{7a1}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；R^{7a2}和R^{7a3}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；R^8可为氢或任选地被取代的C_{1-4}烷基；R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}和R^{16}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；或者R^9与R^{10}、R^{11}与R^{12}、R^{13}与R^{14}以及R^{15}与R^{16}各自独立地结合在一起形成任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基；每个R^{17}、每个R^{18}、每个R^{18a1}、R^{18a2}、R^{18a3}、每个R^{19}、R^{19a1}、每个R^{20}、R^{21}、每个R^{22}、每个R^{23}、每个R^{23a1}、R^{23a2}和R^{23a3}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；

[0450] 在一些实施方案中，式(B21)包括以下条件：当X^1为NR^{3a1}、X^2---X^3为$N=CR^4$、Y为任选地被取代的吲哚基时，R^4选自氢、氰基、任选地被取代的C_{2-6}烷基、任选地被取代的酰基烷基、任选地被取代的羟烷基、任选地被取代的烷氧基(烷基)、任选地被取代的C_{2-6}烯基、任选地被取代的C_{2-6}炔基、卤代烷基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)和任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)。

[0451] 在一些实施方案中，式(B21)包括以下条件：当X^1为NR^{3a1}、X^2---X^3为$N=CR^4$、Y为



时，R^4选自氰基、卤代(C_{1-8}烷基)、任选地被取代的酰基烷基、任选地被取代的C_{1-8}烷基、任选地被取代的羟烷基、任选地被取代的烷氧基(烷基)、任选地被取代的C_{2-8}烯基、任选地被取代的C_{2-8}炔基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)和任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)。

[0452] 在一些实施方案中，式(B21)的化合物可选自以下各项：100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、242、244、245、246A、246B、247、300、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、415、416、417、419、422、423、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、437、438、439、440、441、442、443、444、445、448A、448B、449、450、453、454、455A、455B、456、457、458A、458B、459、460、461、462A、462B、463A、463B、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、400-1、400-2、400-3、400-4、400-5、400-6、400-7、400-8、400-9、400-10、400-11、400-12、400-13、400-14、400-15、400-16、400-17、400-18、400-19、400-20、400-21、400-22、400-24、400-25、400-26、400-27、400-28、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514A、514B、600、601、602、603A、603B、604、605、606、650、651、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、901、1206、1352、2300、2301、2302、2303、2304、2400、2401、4105、4304、4305、4306、4307、4308、4309、4310、4311、4312、4313和4314。

[0453] 在一些实施方案中，式(B21)的化合物可选自以下各项：1200、1202、1204、1209、1211、1213、1214、1216、1217、1220、1221、1223、1224、1225、1226、1227、1230、1231、1232、1233、1234、1235、1236、1237、1238、1239、1242、1243、1244、1245、1246、1247、1248、1249、1250、1251、1252、1253、1255、1256、1257、1258、1300、1301、1302、1303、1304、1307、1308、1309、1310、1311、1312、1313、1314、1315、1316、1317、1318、1319、1320、1321、1322、1323、1325、1326、1327、1328、1329、1330、1331、1332、1333、1334、1335、1336、1340、1341、1343、1344、1345、1346、1359、1360、1401、1402、1403、1404、1405、1501、1502、1503、1504、1505、1506、1507、1508、1509、1510、1511、1512、1513、1514、1515、1516、1517、1518、1519、1520、1521、1522、1523、1524、1525、1526、1527、1528、1529、1530、1531、1532、1533、1534、1535、1536、1537、1538、1539、1540、1541、1601、1602、1603、1604、1605、1606、1607、1608、1609、1610、1611、1612、1613、1614、1615、1616、1617、1618、1619、1620、1621、1622、1623、1800、1802、1803、1804、1805、1806、1807、1808、1809、1810、1811、1812、1813、1814、1815、1816、1817、1818、1819、1820、1821、1822、1823、1824、1825、1826、1829、1830、1831、1832、1833、1834、1835、1836、1837、1838、1839、1900、1901、1902、1903、2000、2100、2101、2103、2104、2105、2106、2107、2108、2109、2111、2112、2113、2114、2115、2504、2506、2507、2508、、2601、2602、2603、2604、2605、2613、2615、2617、2618、2619、2620、2621、2622、2624、2626、2627、2638、2641、2642、2643、2644、2645、2646、2647、2648、2649、2650、2651、2652、2654、3302、3800、3903、4002、4201、4202、4203、4204、4205、4206、4207、4208、4209、4210、4212和4216。

[0454] 在一些实施方案中，式(B21)的化合物可选自以下各项：840、1100、1101、1201、1205、1210、1215、1219、1222、1228、1240、1241、2204、2205、2800、2801、3200、3401、3500、3501、3900和4303。

[0455] 在一些实施方案中，式(B21)的化合物可选自以下各项：900、902、903、904、908、910、917、1000、2803、3300和4302。

[0456] 在一些实施方案中，式(B21)的化合物可选自以下各项：239、240、241、2305、2306和2802。

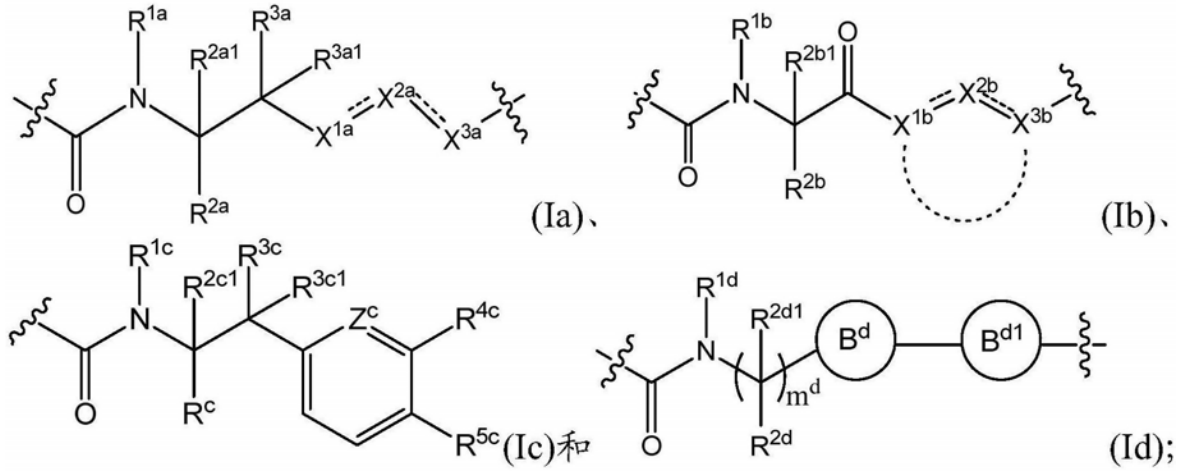
[0457] 式(B22)的化合物

[0458] 通式(B22)的化合物描述于2014年8月19日提交的PCT公开WO2015/026792中，其以引用方式全文并入本文。式(B22)具有以下结构：

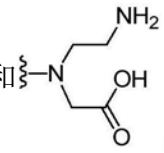
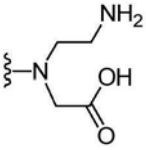
[0459] A-L-Y (I)

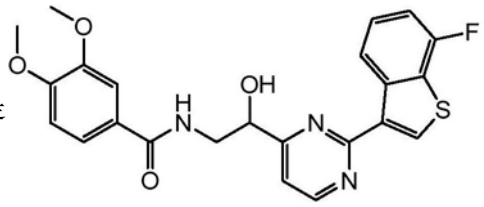
[0460] 或其药学上可接受的盐，其中：L可选自：

[0461]



[0462] A可选自任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳基(C_{1-2}烷基)、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基；Y可选自任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基；R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；R^{2a}、R^{2a1}、R^{2b}、R^{2b1}、R^{2c}、R^{2c1}、R^{2d}和R^{2d1}可各自独立地选自氢、任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地被取代的杂环基(C_{1-6}烷基)、烷氧基烷基、氨基烷基、羟烷基和羟基；或者R^{2a1}可为氢，并且R^{1a}和R^{2a}可与它们所连接的原子结合在一起形成任选地被取代的5元杂环基或任选地被取代的6元杂环基，R^{2b1}可为氢，并且R^{1b}和R^{2b}可与它们所连接的原子结合在一起形成任选地被取代的5元杂环基或任选地被取代的6元杂环基；X^{1a}和X^{2a}之间的--------可代表X^{1a}和X^{2a}之间的单键或双键；X^{2a}和X^{3a}之间的--------可代表X^{2a}和X^{3a}之间的单键或双键，假定X^{1a}和X^{2a}之间的--------与X^{2a}和X^{3a}之间的--------不能全为双键并且--------中的至少一个为双键；当X^{1a}和X^{2a}之间的--------代表双键并且X^{2a}和X^{3a}之间的--------代表单键时，X^{1a}可为N或CR^{4a1}，X^{2a}可为N或CR^{5a}，并且X^{3a}可为NR^{6a1}、C(=O)或$CR^{6a2}R^{6a3}$；当X^{1a}和X^{2a}之间的--------代表单键并且X^{2a}和X^{3a}之间的--------代表双键时，X^{1a}可为NR^{4a}或$CR^{4a2}R^{4a3}$，X^{2a}可为N或CR^{5a}，并且X^{3a}可为N或CR^{6a}；或者X^{1a}、X^{2a}和X^{3a}可各自独立地为C、N、O或C(=O)，并且通过将X^{1a}和X^{3a}连接在一起形成选自任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂环基的环或环系，前提条件是X^{1a}、X^{2a}和X^{3a}的化合价可各自独立地满足选自氢和任选地被取代的C_{1-4}烷基的取代基，并且X^{1a}、X^{2a}和X^{3a}不带电荷；R^{3a}和R^{3a1}可各自独立地选自氢、羟基、卤素、氨基、任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的C_{2-4}烯基、任选地被取代的C_{2-4}炔基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_{1-4}烷氧基、-O-羧基、任选地被取

代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、CHF_2、CF_3和  ，假定R^{3a}和R^{3a1}不能全为氢；或者R^{3a}和R^{3a1}可一起形成=N-OR^a；或者R^{3a}和R^{3a1}与它们所连接的原子可结合在一起形成任选地被取代的3元环、任选地被取代的4元环、任选地被取代的5元环或任选地被取代的6元环；R^{4a}、R^{4a1}、R^{4a2}和R^{4a3}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；R^{5a}和R^{5a1}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；R^{6a}和R^{6a1}可各自独立地为氢、任选地被取代的C_{1-4}烷基或任选地被取代的烷氧基烷基；R^{6a2}和R^{6a3}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；X^{1b}、X^{2b}和X^{3b}可各自独立地为C、N、O或C(=O)，并且通过将X^{1b}和X^{3b}结合在一起而形成选自任选地被取代的双环杂芳基和任选地被取代的双环杂环基的双环，其中X^{1b}和X^{2b}之间的--------代表X^{1b}和X^{2b}之间的单键或双键；X^{2b}和X^{3b}之间的--------代表X^{2b}和X^{3b}之间的单键或双键，假定X^{1b}、X^{2b}和X^{3b}中的至少一个包含氮原子，并且两个--------不能全为双键，前提条件是X^{1b}、X^{2b}和X^{3b}的化合价可各自独立地满足选自氢和任选地被取代的C_{1-4}烷基的取代基，并且X^{1b}、X^{2b}和X^{3b}不带电荷；R^{3c}和R^{3c1}可各自独立地选自氢、羟基、卤素、氨基、任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的C_{2-4}烯基、任选地被取代的C_{2-4}炔基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的C_{1-4}烷氧基、-O-羧基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、CHF_2、CF_3和  ，假定R^{3c}和R^{3c1}不能全为氢；或者R^{3c}和R^{3c1}一起形成=N-OR^c；或者R^{3c}和R^{3c1}与它们所连接的原子可结合在一起形成任选地被取代的3元环、任选地被取代的4元环、任选地被取代的元环或任选地被取代的元环；R^{a}和R^{c}可各自独立地为氢或未被取代的C_{1-4}烷基；R^{4c}和R^{5c}可一起形成未被取代的芳基、未被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基；Z^{c}可为N或CH；m^{d}可为0或1；环B^{d}可为任选地被取代的C_5环烷基；环B^{d1}可为任选地被取代的吡啶基，假定当L为式(IIc)时，Y不存在。

[0463] 在一些实施方案中，式(B22)不是  。

[0464] 在一些实施方案中，式(B22)的化合物可选自以下各项：1、13-1、100、101、102、103、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、116b、117、117a、117b、118、118a、118b、119、120、120a、120b、121、122、122a、122b、123、124、125、126、127、128、129、131、132、133、134、138、139、142、143、144、145、146、147、148、151、152、153、154、155、158、159、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、218、219、221、223、224、225、226、227、228、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、

259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、306、307、308、309、310、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498a、498b、498c、498d、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604a、604b、604c、604d、605a、605b、605c、605d、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623a、623b、624a、624b、625、626、627、628、629、630、631、632、633a、633b、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、680、681和682，或前述物质的药学上可接受的盐。

[0465] 在一些实施方案中，式(B22)的化合物可选自以下各项：629、630、631和632，或前述物质的药学上可接受的盐。

[0466] 在一些实施方案中，式(B22)的化合物可选自以下各项：149、150、156、157、160、217、220、222、229、287、302、303、304、305、311、401、473和474，或前述物质的药学上可接受的盐。

[0467] 在一些实施方案中，式(B22)的化合物可选自以下各项：130、135、140和141，或前述物质的药学上可接受的盐。

[0468] 在一些实施方案中，式(B22)的化合物可为104或161，或前述物质的药学上可接受的盐，如(B22)中所提供的。

[0469] 在一些实施方案中，式(B22)的化合物可为136或137，或前述物质的药学上可接受的盐，如(B22)中所提供的。

[0470] 使用方法

[0471] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可用于治疗和/或改善副粘病毒感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于预防副粘病毒感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于抑制副粘病毒的复制。在一些实施方案中，

本文所述的化合物的组合可用于抑制副粘病毒聚合酶复合体。

[0472] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可用于治疗和/或改善呼吸道合胞病毒(RSV)感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于预防呼吸道合胞病毒感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于抑制呼吸道合胞病毒的复制。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于抑制RSV聚合酶复合体。在一些实施方案中，RSV可为A型。在其他实施方案中，RSV可为B型。在其他实施方案中，RSV可为A型和B型。

[0473] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可用于治疗和/或改善HPIV-1感染和/或HPIV-3感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于预防HPIV-1感染和/或HPIV-3感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于抑制HPIV-1和/或HPIV-3的复制。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于抑制HPIV-1聚合酶复合体和/或HPIV-3聚合酶复合体。

[0474] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可用于治疗和/或改善HPIV-2感染和/或HPIV-4感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于预防HPIV-2感染和/或HPIV-4感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于抑制HPIV-2和/或HPIV-4的复制。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于抑制HPIV-2聚合酶复合体和/或HPIV-4聚合酶复合体。

[0475] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可用于治疗和/或改善偏肺病毒感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于预防偏肺病毒感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于抑制偏肺病毒的复制。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于抑制偏肺病毒聚合酶复合体。在一些实施方案(包括本段的实施方案)中，偏肺病毒可为人偏肺病毒。

[0476] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可用于治疗和/或改善副粘病毒感染引起的上呼吸道病毒感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于治疗和/或改善副粘病毒感染引起的下呼吸道病毒感染。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可用于治疗和/或改善副粘病毒感染引起的一种或多种感染症状(诸如本文所述的感染症状)。呼吸道感染包括感冒、格鲁布性喉头炎、肺炎、支气管炎和细支气管炎。症状可包括咳嗽、流鼻涕、鼻塞、喉咙痛、发烧、呼吸困难、呼吸异常快速、气喘呕吐、腹泻和耳部感染。在一些实施方案中，本文所述的组合可用于治疗和/或改善由选自RSV病毒、副流感病毒和偏肺病毒的病毒引起的一种或多种感染症状(诸如本文所述的感染症状)。

[0477] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可用于治疗和/或改善由于副粘病毒感染而引起的细支气管炎和/或气管支气管炎。在一些实施方案中，本文所述的组合可用于治疗和/或改善由于副粘病毒感染而引起的肺炎。在一些实施方案中，本文所述

的组合可用于治疗和/或改善由于副粘病毒感染而引起的格鲁布性喉头炎。

[0478] 如本文所用，术语“预防”是指与未接受化合物的受治疗者相比，在接受化合物的受治疗者中更大程度地降低了病毒复制效率并且/或者抑制了病毒复制。预防形式的示例包括对已经或可能暴露于感染剂诸如副粘病毒(如RSV)的受治疗者进行预防性施用。

[0479] 如本文所用，术语“治疗”和“治疗性的”不一定是指疾病或病症的完全治愈或消除。疾病或病症的任何不希望病征或症状的任何程度的减轻都可被认为是治疗。此外，治疗可包括可能使受治疗者的整体健康或外貌感觉恶化的行为。

[0480] 术语“治疗有效量”和“有效量”用来指示引起所指示的生物或药物应答的活性化合物或药剂的量。例如，化合物的治疗有效量可以是预防、减轻或改善疾病症状或者延长被治疗的受治疗者的生存所需的量。这种应答可发生在组织、系统、动物或人类中，并且包括减轻被治疗的疾病的病征或症状。鉴于本文提供的公开内容，有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。作为剂量所需的本文公开的化合物的治疗有效量将取决于施用途径、被治疗的动物(包括人)的类型以及所考虑的特定动物的身体特征。可调整剂量以获得期望的效果，但剂量将取决于多种因素，诸如体重、饮食、并行药物和医学领域技术人员将认识到的其他因素。

[0481] 用于确定治疗副粘病毒感染的方法的有效性的各种指标是本领域技术人员已知的。合适的指标的示例包括但不限于病毒载量降低、病毒复制降低、血清转换(病毒在患者血清中不可检测)的时间减少、临床结果中的发病率或死亡率降低和/或疾病应答的其他指标。

[0482] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可将病毒滴度降低至不可检测的水平，例如小于1.7$\log_{10}$噬斑形成单位当量(PFUe)/mL，或小于0.3$\log_{10}$噬斑形成单位当量(PFUe)/mL。在一些实施方案中，与施用本文所述的化合物的组合之前的病毒载量相比(例如，在接受初始剂量的该组合之后60小时)，该组合可降低病毒载量。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合可将病毒载量降低至小于1.7$\log_{10}$(PFUe)/mL或小于0.3$\log_{10}$(PFUe)/mL。在一些实施方案中，与施用本文所述的化合物的组合之前的病毒载量相比，该组合可实现将受治疗者血清中的病毒滴度降低至约1.5-log至约2.5-log、约3-log至约4-log或大于约5-log的范围。例如，在施用组合之前以及在接受初始剂量的该组合之后数小时(例如，在接受初始剂量的该组合之后60小时)测量病毒载量。

[0483] 在一些实施方案中，相对于受治疗者治疗前的水平，根据在接受初始剂量的本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)之后几小时(例如，在接受初始剂量的该组合之后60小时)所测定的，该组合可导致副粘病毒的复制降低至少1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或更多。在一些实施方案中，相对于治疗前的水平，本文所述的化合物的组合可导致副粘病毒的复制降低约2至约5倍、约10至约20倍、约15至约40倍或约50至约100倍的范围。在一些实施方案中，与通过利巴韦林(Virazole®)实现的降低副粘病毒效果相比，本文所述的化合物的组合可导致副粘病毒复制降低更多，具体为降低至1log至1.5log、1.5log至2log、2log至2.5log、2.5log至3log、3log至3.5log或3.5log至4log，或者与利巴韦林(Virazole®)治

疗5天之后实现的降低效果相比，本文所述的化合物的组合可在更短的时间内(例如，在一天、两天、三天、四天或五天内)实现与利巴韦林(Virazole®)治疗相同的降低效果。

[0484] 一段时间后，感染剂可对一种或多种治疗剂形成抗性。本文所用的术语“抗性”是指病毒株对治疗剂表现出延迟、减弱和/或无效的应答。例如，在用抗病毒剂治疗后，与已感染非抗性病毒株的受治疗者所表现出的病毒载量减少量相比，已感染抗性病毒的受治疗者的病毒载量可降低至更小的程度。在一些实施方案中，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可施用于已感染对一种或多种不同抗RSV剂(例如，利巴韦林)具有抗性的RSV的受治疗者。在一些实施方案中，当用本文所述的化合物的组合治疗受治疗者时，与对作为单一疗法施用的其他抗RSV药物具有抗性的RSV病毒株的发展相比，抗性RSV病毒株的发展可延迟。

[0485] 在一些实施方案中，与经历用利巴韦林治疗引起的并发症的受治疗者的百分比相比，本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)可降低经历RSV病毒感染引起的并发症的受治疗者的百分比。例如，与用利巴韦林治疗的受治疗者相比，用本文所述的化合物的组合治疗并且经历并发症的受治疗者的百分比可减少10％、25％、40％、50％、60％、70％、80％和90％。

[0486] 在一些实施方案中，化合物的组合可包括一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，化合物的组合可包括一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐可与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐可以一种药物组合物施用。在一些实施方案中，一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐可与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐可以两种或更多种单独的药物组合物施用。例如，化合物(A)或其药学上可接受的盐可以一种药物组合物施用，而化合物(B)或其药学上可接受的盐可以第二种药物组合物施用。在一些实施方案中，一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐可与至少一种化合物(B)或其药学上可接受的盐施用。

[0487] 化合物(A)或其药学上可接受的盐与化合物(B)或其药学上可接受的盐的施用顺序可改变。在一些实施方案中，一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐可优先于所有化合物(B)或其药学上可接受的盐施用。在其他实施方案中，一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐可优先于至少一种化合物(B)或其药学上可接受的盐施用。在其他实施方案中，一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐可与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐同时施用。在其他实施方案中，一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐可在施用至少一种化合物(B)或其药学上可接受的盐之后施用。在一些实施方案中，一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐可在施用所有化合物(B)或其药学上可接受的盐之后施用。

[0488] 与利用一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐和/或一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐来实现相同的治疗效果所需的量相比，利用本文所述的化合物的组合(例如，一种或多种化合物(A)和一种或多种化合物(B)或者前述化合物的药学上可接受的盐的组合)的潜在优点可以是，减少有效治疗本文公开的疾病病症(例如，RSV)的一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐和/或一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的需要量。例如，与作为单一疗法施用时实现相同的病毒载量减少效果所需的上述化合物

的量相比，一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐和/或一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的量可减少。利用本文所述的组合的另一潜在优点是，与作为单一疗法施用一种化合物时产生的屏障相比，使用具有不同作用机制的两种或更多种化合物可产生针对抗性病毒株发展的更高屏障。利用本文所述的组合的其他优点可包括：组合的化合物之间几乎没有或没有交叉抗性；不同途径可用于消除组合的化合物；组合的化合物之间几乎没有或没有交叉毒性；对细胞色素P450几乎没有或没有显著影响；以及/或者组合的化合物之间几乎没有或没有药代动力学相互作用。

[0489] 对本领域技术人员显而易见的是，待施用的有用体内剂量和具体的施用方式将根据年龄、体重、病痛的严重性和被治疗的哺乳动物种类、所使用的具体化合物以及使用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平(即实现所需效果所需的剂量水平)的确定可由本领域技术人员使用常规方法(例如，人类临床试验和体外研究)来完成。

[0490] 剂量的范围可比较广泛，取决于所需效果和治疗适应证。如本领域技术人员所理解，剂量另选地可基于患者的表面积并且根据患者的表面积计算而得。尽管精确的剂量将基于各个药物来确定，但在大多数情况下，可对剂量进行一些概括。成人患者的每日剂量方案可为例如每种活性成分介于0.01mg和3000mg之间、优选地介于1mg和700mg之间(例如，5至200mg)的口服剂量。根据受治疗者的需要，剂量可以是在一天或多天的过程中给予的单一剂量或一系列的两个或更多个剂量。在一些实施方案中，化合物将被施用一个连续治疗周期，例如一周或多周，或者数月或数年。

[0491] 在已经针对至少一些病症建立化合物的人类剂量的情况下，可使用那些相同的剂量，或者介于所建立的人类剂量的约0.1％和500％之间、更优选地介于约25％和250％之间的剂量。在未建立人类剂量的情况下(如新发现的药物组合物的情况)，合适的人类剂量可根据ED_{50}或ID_{50}值或者来源于体外或体内研究的其他适当值推断而得，以上值通过在动物中进行毒性研究和功效研究获得。

[0492] 在施用药学上可接受的盐的情况下，剂量可以游离碱计算。如本领域技术人员将理解，在某些情况下，可能需要以超过或甚至远远超过上述优选剂量范围的量施用本文公开的化合物，以便有效且积极地治疗尤其是具有侵袭性疾病或感染。

[0493] 可单独调节剂量和间隔，以提供足以维持调节作用或最低有效浓度(MEC)的活性部分血浆水平。每种化合物的MEC将发生变化，但可根据体外数据估算而得。实现MEC所需的剂量将取决于个体特征和施用途径。然而，HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。剂量间隔也可使用MEC值确定。应当使用保持血浆水平高于MEC持续10％至90％、优选地30％至90％、最优选地50％至90％的时间的方案施用组合物。在局部施用或选择性摄取的情况下，药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

[0494] 应当注意，主治医师将知道如何以及何时因毒性或器官功能障碍而终止、中断或调节施用。相反，如果临床应答不充分(排除毒性)，主治医师也将知道将治疗调节至更高水平。在控制所关注的病症中施用的剂量大小将随待治疗的病症的严重性和施用途径而变化。病症的严重性可例如部分地通过标准预后评估方法进行评估。此外，剂量和可能的剂量频率也将根据个体患者的年龄、体重和应答而变化。与上面讨论的程序相当的程序可用于兽医学。

[0495] 可使用已知方法来评估本文公开的化合物的功效和毒性。例如，可通过测定对细

胞系(诸如,哺乳动物细胞系、优选人类细胞系)的体外毒性来建立共享某些化学部分的具体化合物或化合物子集的毒理学。这类研究的结果通常会预测在动物(诸如,哺乳动物,或更具体为人类)中的毒性。另选地,可使用已知方法来测定具体化合物在动物模型(诸如,小鼠、大鼠、兔或猴)中的毒性。可使用多种公认的方法(诸如,体外方法、动物模型或人类临床试验)来确定具体化合物的功效。当选择模型来确定功效时,本领域技术人员可通过现有技术水平的指导来选择合适的模型、剂量、施用途径和/或方案。

[0496] 药物组合物

[0497] 本文所述的一些实施方案涉及一种或多种药物组合物,该药物组合物可包含一种或多种化合物(A)或其药学上可接受的盐和/或一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

[0498] 术语“药物组合物”是指本文公开的一种或多种化合物与其他化学组分(诸如,稀释剂或载体)的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于生物体。药物组合物也可通过使化合物与无机或有机酸(诸如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸)反应而获得。一般将根据特定的预期施用途径来调整药物组合物。

[0499] 术语“生理上可接受的”定义为不消除化合物的生物活性和性质的载体、稀释剂或赋形剂。

[0500] 如本文所用,“载体”是指促进化合物并入细胞或组织中的化合物。例如但不限于,二甲基亚砜(DMSO)是促进许多有机化合物摄入受治疗者的细胞或组织中的常用载体。

[0501] 如本文所用,“稀释剂”是指药物组合物中缺乏药理活性但可能是药学上必需或需要的成分。例如,稀释剂可用于增加对于制备和/或施用而言质量太小的强效药物的体积。稀释剂还可以是用于溶解待通过注射、摄入或吸入而施用的药物的液体。本领域中稀释剂的常见形式是缓冲水溶液,诸如但不限于模拟人类血液组成的磷酸盐缓冲盐水。

[0502] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合物中以为组合物提供(但不限于)体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑性、崩解能力等的惰性物质。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0503] 本文所述的药物组合物可按原样或以药物组合物施用于人类患者,在以药物组合物施用时,它们与其他活性成分(如在联合治疗中)或载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合混合。合适的制剂取决于所选择的施用途径。本文所述的化合物的配制和施用技术是本领域技术人员已知的。

[0504] 本文公开的药物组合物可以本身已知的方式(例如,通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣、研磨、乳化、包封、包埋或制锭方法)制备。此外,含有有效量的活性成分以实现其预期的目的。用于本文公开的药物组合中的许多化合物可作为盐与药学上相容的抗衡离子一起提供。

[0505] 本领域存在多种施用化合物的技术,包括但不限于口服递送、直肠递送、局部递送、气雾剂递送、注射递送和肠胃外递送,肠胃外递送包括肌内注射、皮下注射、静脉内注射、髓内注射、囊内注射、直接心室内注射、腹膜内注射、鼻内注射和眼内注射。

[0506] 还可以局部方式而非系统方式施用化合物,例如通常通过将化合物以贮库或持续释放制剂的形式直接注射到感染区域中。此外,可以靶向药物递送系统(例如,以用组织特异性抗体包覆的脂质体)施用化合物。脂质体将被靶向器官并且被器官选择性摄取。

[0507] 如果需要，组合物可存在于包装或分配器装置中，该包装或分配器装置可包含一种或多种含有活性成分的单位剂量。包装可例如包括金属或塑料箔，例如泡罩包装。包装或分配器装置可附有施用说明书。包装或分配器装置还可附有与管理药物的生产、使用或销售的政府机构所规定的形式的容器有关的注意事项，其中注意事项反映了该机构批准药物施用于人类或兽类的形式。此类注意事项例如可以是经美国食品与药物管理局批准的处方药的标签或批准的产品插页。还制备了在相容的药物载体中配制的包含本文所述的化合物的组合物，将该组合物放置在合适的容器中并且标记用于治疗指定的病症。

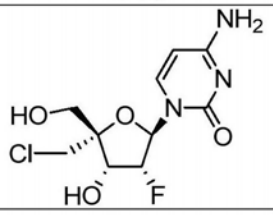
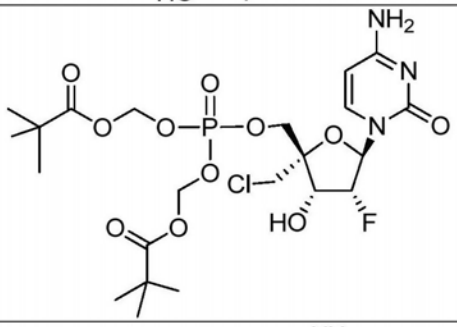
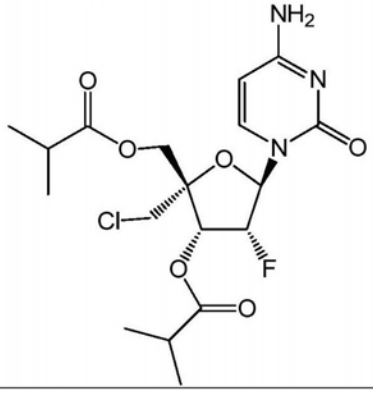
[0508] 实施例

[0509] 在以下实施例中进一步详细公开了其他实施方案，这些实施例不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

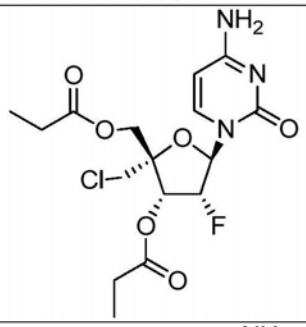
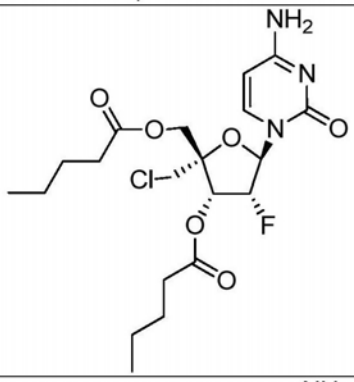
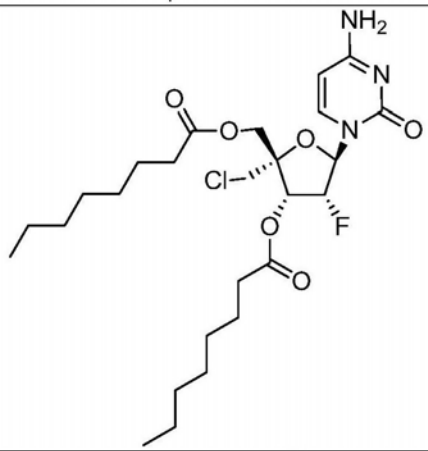
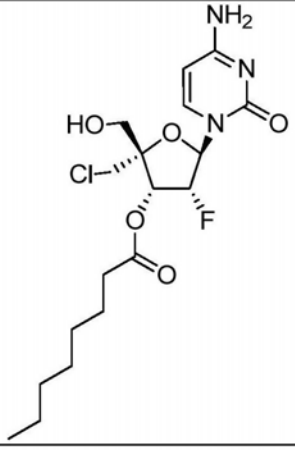
[0510] 实施例1

[0511] 化合物1至17的制备

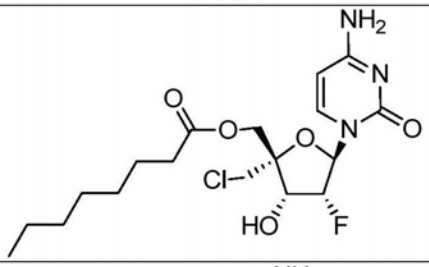
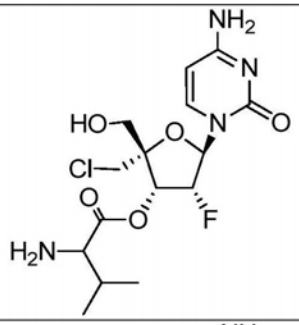
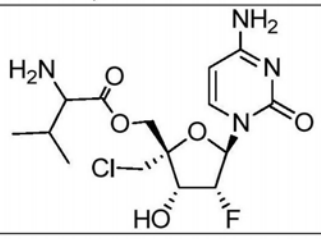
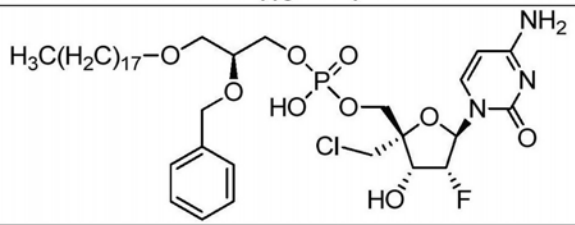
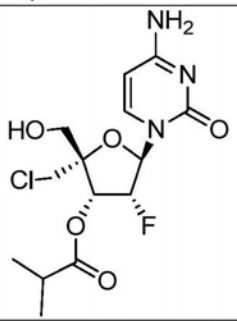
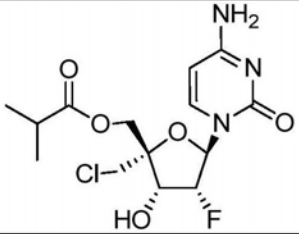
[0512]

化合物编号	结构	分析数据
1		294 $[M+H]^+$，587 $[2M+H]^+$
2		646 [M+46-1]
3		434 [M+1]

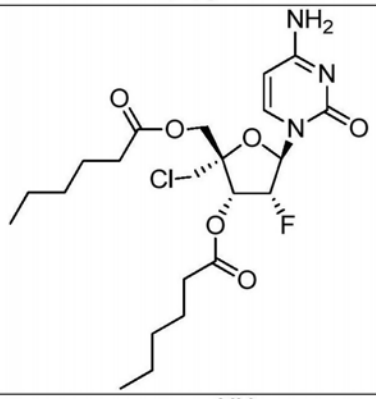
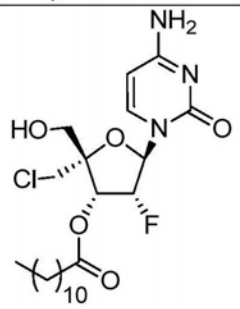
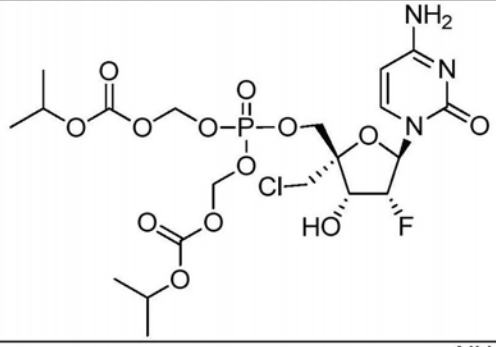
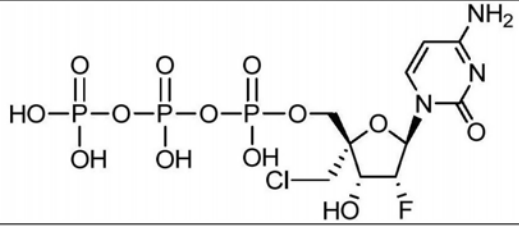
[0513]

化合物编号	结构	分析数据
4		404 [M-1]
5		462 [M+1]
6		544 [M-1]
7		418 [M-1]

[0514]

化合物编号	结构	分析数据
8		418 [M-1]
9		391 [M-1]
10		391 [M-1]
11		788.3 $[M-H]^+$
12		362.1 [M+1]
13		364 [M+1]

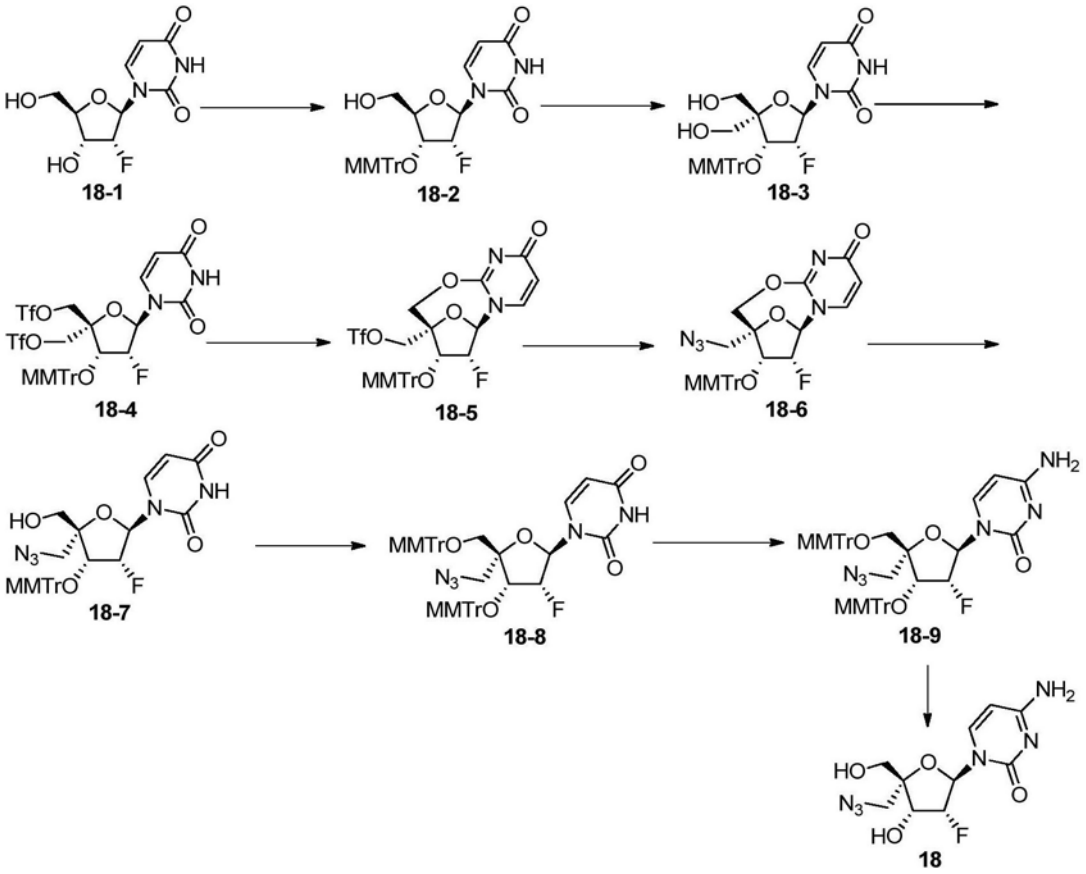
[0515]

化合物编号	结构	分析数据
14		488 [M-1]
15		474 [M-1]
16		606 [M+1]
17		532.1 [M-1]

[0516] 按照2012年12月20日提交的美国公开2013/0165400、2012年12月20日提交的PCT公开WO 2013/096679和2013年3月19日提交的公开WO 2013/142525所述的方法制备化合物1至17，上述公开以引用方式全文并入本文。

[0517] 实施例2

[0518] 化合物18的制备

[0519] 

[0520] (18-2)的制备:向溶于无水吡啶(200mL)的18-1(50g,203mmol)的溶液中加入TBDPS-Cl(83.7g,304mmol)。使反应物在室温下过夜。在低压下将溶液浓缩得到残余物,将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩,得到5'-OTBDPS醚(94g),为白色泡沫。

[0521] 向溶于无水DCM(300mL)的5'-OTBDPS醚(94.0g,194.2mmol)的溶液中加入硝酸银(66.03g,388.4mmol)和可力丁(235mL,1.94mol)。在室温下搅拌混合物。15分钟之后,将混合物冷却至0℃,并且作为单一部分加入单甲氧基三苯甲基氯(239.3g,776.8mmol)。在室温下搅拌过夜之后,用硅藻土过滤混合物,滤液用TBME稀释。依次用1M柠檬酸、稀盐水和5%碳酸氢钠洗涤溶液。在硫酸钠上干燥有机溶液,并在真空下浓缩,得到全保护的中间体,为黄色泡沫。

[0522] 将该全保护的中间体溶于甲苯(100mL)中,并在减压下浓缩溶液。将残余物溶于无水THF(250mL)中,并用TBAF(60g,233mmol)处理。在室温下搅拌混合物2小时,然后在减压下除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯中,溶液先用饱和碳酸氢钠洗涤,然后用盐水洗涤。在硫酸镁上干燥后,在真空下除去溶剂,并通过柱色谱法(溶于PE的50%EA)纯化残余物,得到18-2(91g,86.4%),为白色泡沫。

[0523] (18-3)的制备:向溶于DCM(100mL)的18-2(13.5g,26mmol)的溶液中加入吡啶(6.17mL,78mmol)。将溶液冷却至0℃,并且作为单一部分加入戴斯-马丁高碘烷(33.8g,78mmol)。在室温下搅拌反应混合物4小时,并通过加入$Na_2S_2O_3$溶液(4%)和碳酸氢钠水溶液(4%)淬灭(将溶液调节至pH6,约150mL)。搅拌混合物15分钟。分离有机层,用稀盐水洗涤,并在减压下浓缩。将残余物溶于二噁烷(100mL)中,并用37%甲醛水溶液(21.2g,10当量)和

2N氢氧化钠水溶液(10当量)处理溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。室温下搅拌0.5小时后,用饱和NH_4Cl(约150mL)除去过量的氢氧化钠水溶液。在减压下浓缩混合物,将残余物在乙酸乙酯和5%碳酸氢钠之间分配。分离有机相,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,并浓缩。通过柱色谱法(溶于DCM的2%MeOH)纯化残余物,得到二醇18-3(9.2g,83.6%),为白色泡沫。

[0524] (18-4)的制备:将化合物18-3(23g,42.0mmol)与甲苯共蒸发两次。将残余物溶于无水DCM(250mL)和吡啶(20mL)中。将溶液冷却至0℃,并在10分钟内逐滴加入三氟甲磺酸酐(24.9g,88.1mmol)。在该温度下,搅拌反应物40分钟。通过TLC监测反应(PE:EA=2:1,DCM:MeOH=15:1)。完成后,在0℃下用水(50mL)淬灭反应混合物。搅拌混合物30分钟,并用EA萃取。有机相在Na_2SO_4上干燥,并通过硅胶垫过滤。在减压下浓缩滤液,通过柱色谱法(溶于PE的50%EA)纯化残余物,得到18-4(30.0g,88.3%),为棕色泡沫。

[0525] (18-5)的制备:在氮气氛下,在0℃下向溶于无水DMF(50mL)的18-4(4.4g,5.42mmol)的搅拌溶液中加入NaH(260mg,6.5mmol)。在室温下搅拌溶液1.5小时。该溶液用于下一步骤,无需任何进一步处理。

[0526] (18-6)的制备:在氮气氛下,在0℃下向搅拌溶液中加入NaN_3(1.5g,21.68mmol),并在室温下搅拌所得溶液1.5小时。反应物用水淬灭,用EA萃取,用盐水洗涤,并在$MgSO_4$上干燥。浓缩的有机相用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0527] (18-7)的制备:在室温下,向溶于无水1,4-二噁烷(18mL)的18-6(3.0g,5.4mmol)的溶液中加入NaOH(5.4mL,2M,溶于水)。在室温下搅拌反应混合物3小时。反应物用EA稀释,用盐水洗涤,并在$MgSO_4$上干燥。在硅胶柱上纯化(溶于PE的30%EA)浓缩的有机相,得到1-7(2.9g,93%),为白色泡沫。

[0528] (18-8)的制备:在N_2气氛下,在25℃下向溶于无水DCM(10mL)的18-7(1.1g,2.88mmol)的搅拌溶液中加入MMTrCl(1.77g,5.76mmol)、$AgNO_3$(1.47g,8.64mmol)和可力丁(1.05g,8.64mmol)。将反应物回流12小时。加入MeOH(20mL),并除去溶剂至干燥。在硅胶柱(溶于PE的20%EA)上纯化残余物,得到18-8(1.6g,85.1%),为白色泡沫。

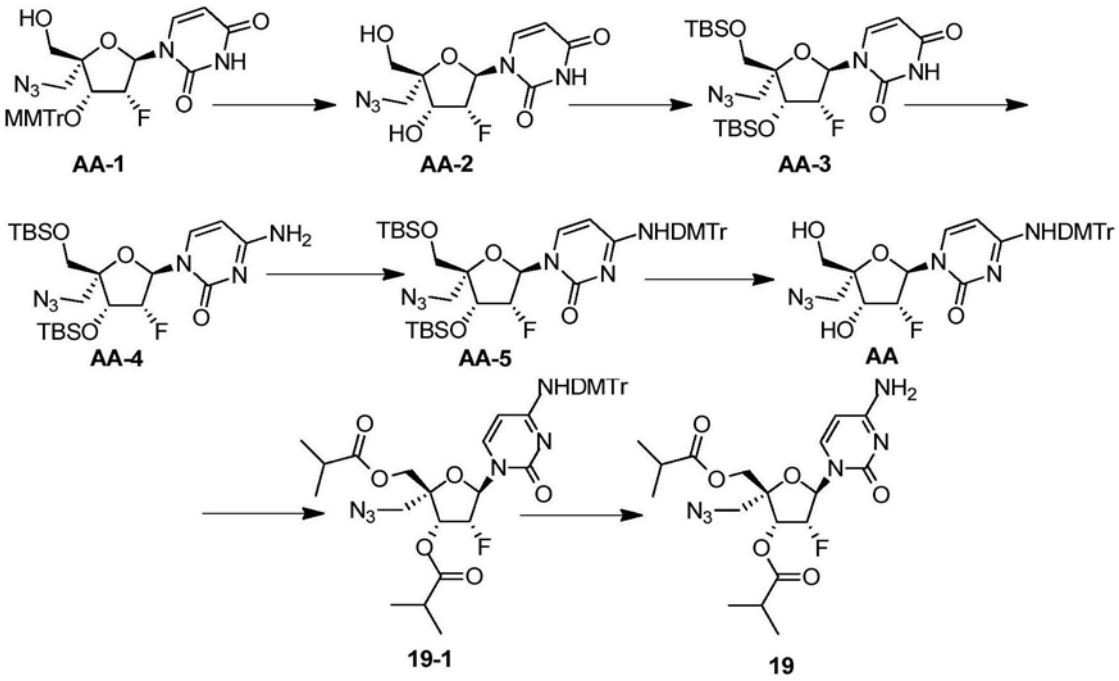
[0529] (18-9)的制备:在室温下,向溶于无水MeCN(10mL)的18-8(800mg,0.947mmol)的搅拌溶液中加入TPSCl(570mg,1.89mmol)、DMAP(230mg,1.89mmol)和TEA(190mg,1.89mmol)。搅拌混合物12小时。加入NH_4OH(25mL),并搅拌混合物2小时。除去溶剂,并在硅胶柱上纯化残余物,为黄色泡沫。通过制备型TLC进一步纯化,得到18-9(700mg,87.1%),为白色固体。

[0530] (18)的制备:在室温下,将化合物18-9(300mg,0.355mmol)溶于80%HCOOH(5mL)中。搅拌混合物3小时,并通过TLC监测。然后除去溶剂,并用MeOH和甲苯处理残余物(3次)。加入NH_3/MeOH,并在室温下搅拌混合物5分钟。除去溶剂,通过柱色谱法纯化残余物,得到18(124mg,82.6%),为白色固体。ESI-LCMS:m/z 301.0$[M+H]^+$,601.0$[2M+H]^+$。

[0531] 实施例3

[0532] 化合物19的制备

[0533]



[0534] (AA-2)的制备:在室温(18℃)下,将AA-1(2.20g,3.84mmol)溶于80%HCOOH(40mL)中。在室温下搅拌混合物12小时。在低压下除去溶剂。使用溶于己烷的50%EA,并通过柱色谱法纯化残余物,得到AA-2(1.05g,91.3%),为白色固体。

[0535] (AA-3)的制备:在N_2气氛下,在室温(16℃)下向溶于无水吡啶(20mL)的AA-2(1g,3.32mmol)的搅拌溶液中加入TBSCl(747mg,4.98mmol)和咪唑(451mg,6.64mmol)。在室温下搅拌混合物4小时。在减压下将所得溶液浓缩至干燥,并将残余物溶于EA(100mL)中。溶液用饱和$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤,并在无水$MgSO_4$上干燥。将溶液浓缩至干燥,使用溶于己烷的20%EA在硅胶柱上纯化残余物,得到AA-3(1.4g,79.5%),为白色固体。

[0536] (AA-4)的制备:在室温(15℃)下,向溶于无水CH_3CN(28mL)的AA-3(1.50g,2.83mmol,1.00当量)的搅拌溶液中加入TPSCl(1.71g,5.80mmol,2.05当量)、DMAP(691.70mg,5.66mmol,2.00当量)和TEA(573.00mg,5.66mmol,2.00当量)。搅拌混合物2小时。加入$NH_3.H_2O$(20mL),并搅拌混合物3小时。混合物用EA萃取(3×60mL)。有机相用盐水洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,并在低压下浓缩。在硅胶柱(溶于PE的30%EA)上纯化残余物,得到AA-4(2.3g,粗产物),为黄色泡沫。

[0537] (AA-5)的制备:在N_2气氛下,在室温(15℃)下向溶于无水DCM(20mL)的AA-4(1.90g,2.34mmol)的搅拌溶液中加入DMTrCl(1.82g,3.49mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(1.00g,8.25mmol)。在室温下搅拌混合物12小时。加入MeOH(20mL)。过滤混合物,并将滤液浓缩至干燥。将残余物溶于EA(80mL)中。溶液用盐水洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,并在低压下浓缩。在硅胶柱(溶于DCM的5%MeOH)上纯化残余物,得到AA-5(1.4g,粗产物),为白色固体。

[0538] (AA)的制备:将AA-5(2.40g,2.60mmol)溶于TBAF(10mL,1M,溶于THF)中。在室温(15℃)下搅拌混合物30分钟。将混合物浓缩至干燥,并将残余物溶于EA(60mL)中。溶液用盐水洗涤,在$MgSO_4$上干燥,并在减压下浓缩。在硅胶柱(溶于DCM的5%MeOH)上纯化残余物,得到AA(1.50g,95.8%),为白色固体。ESI-MS:m/z 625.3$[M+Na]^+$。

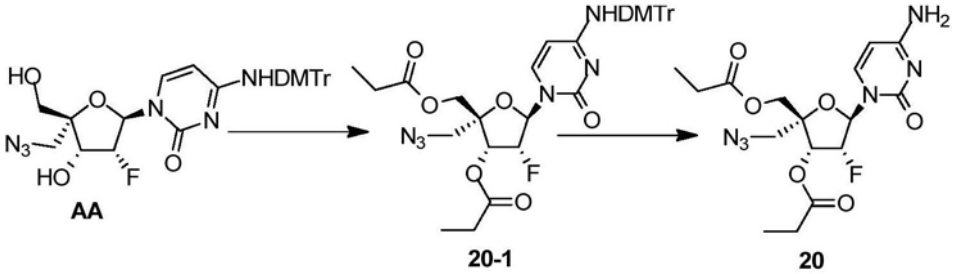
[0539] (19-1)的制备:在N_2气氛下,在室温(15℃)下向溶于吡啶(1mL)的AA(60.0mg,

99.57μmol,1.00当量)的溶液中以1份加入异丁酸酐(31.50mg,199.13μmol,2.00当量)。在室温下搅拌混合物12小时。浓缩混合物,并将残余物在EA和水之间分配。合并的有机相用水和盐水洗涤,并在无水Na_2SO_4上干燥。过滤混合物,并将滤液浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(溶于PE的30%EA)纯化残余物,得到19-1(59.00mg,79.77%),为白色固体。

[0540] (19)的制备:将19-1(57.00mg,76.74μmol,1.00当量)溶于80%CH_3COOH(8mL)中。在室温(15℃)下搅拌溶液12小时。将混合物浓缩至干燥。在硅胶柱(溶于DCM的2.5%MeOH)上纯化残余物,得到19(23.00mg,68.05%),为白色泡沫。ESI-MS:m/z 441.2$[M+H]^+$,463.2$[M+Na]^+$。

[0541] 实施例4

[0542] 化合物20的制备

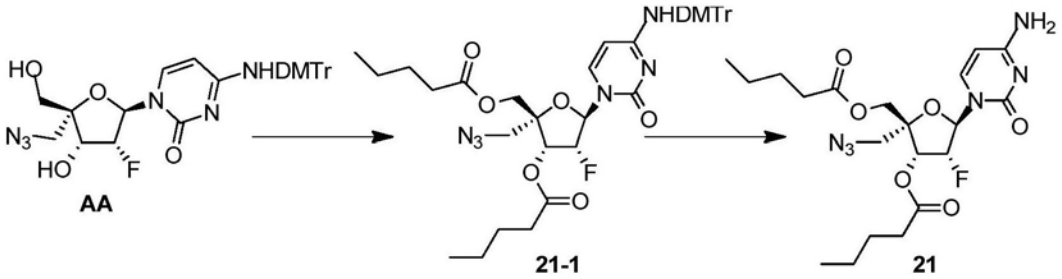
[0543] 

[0544] (20-1)的制备:使用溶于吡啶(1mL)的AA(60.00mg,99.57μmol,1.00当量)以及丙酸酐(25.92mg,199.13μmol,2.00当量),以与19-1类似的方式制备20-1。20-1(白色固体,56.00mg,78.69%)。

[0545] (20)的制备:使用20-1(54.00mg,75.55μmol,1.00当量),以与19类似的方式制备化合物20。20(白色泡沫,18.00mg,57.78%)。ESI-MS:m/z 413.1$[M+H]^+$。

[0546] 实施例5

[0547] 化合物21的制备

[0548] 

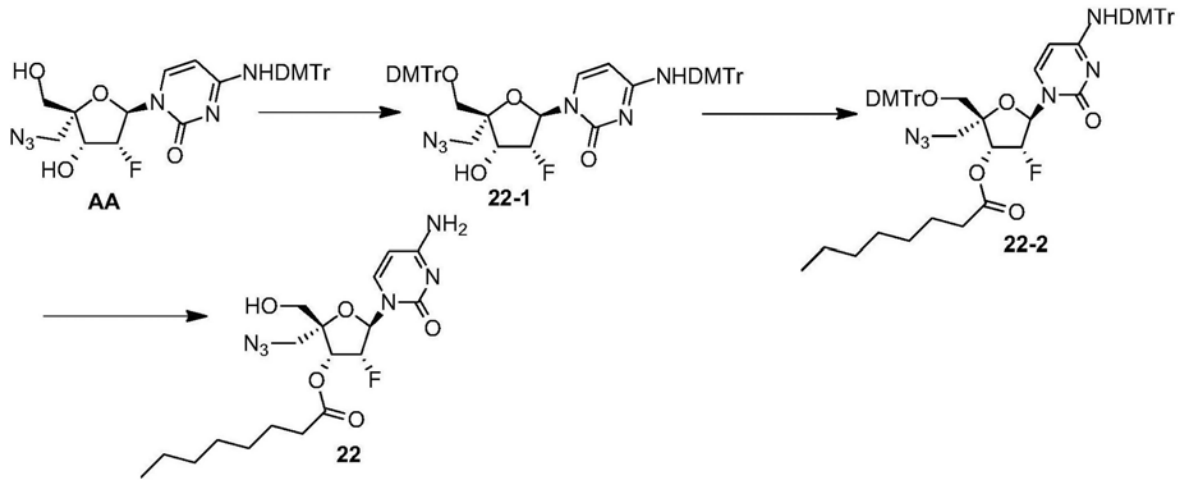
[0549] (21-1)的制备:使用溶于吡啶(1mL)的AA(62.00mg,102.89μmol,1.00当量)以及戊酸酐(38.32mg,205.77μmol,2.00当量),以与19-1类似的方式制备21-1。21-1(白色固体,60.00mg,75.65%)。

[0550] (21)的制备:使用21-1(75.00mg,97.30μmol,1.00当量),以与19类似的方式制备化合物21。21(白色泡沫,28.00mg,61.43%)。ESI-MS:m/z 469.2$[M+H]^+$。

[0551] 实施例6

[0552] 化合物22的制备

[0553]



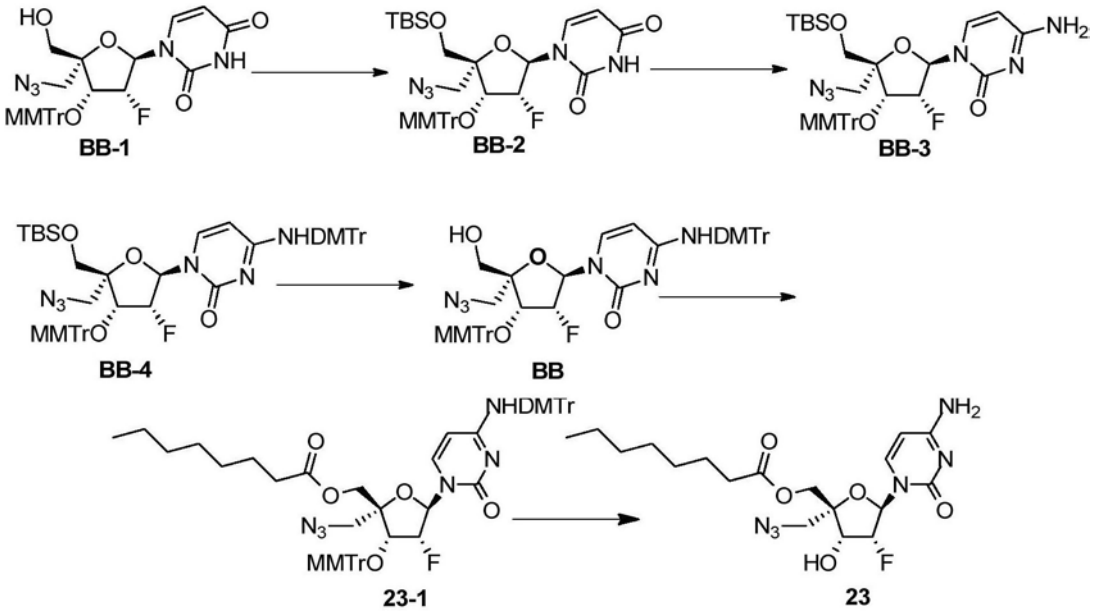
[0554] (22-1)的制备:在N_2气氛下,在室温(17℃)下向溶于无水吡啶(0.5mL)的AA-1(300.0mg,497.83μmol)的搅拌溶液中加入DMTrCl(337.36mg,995.66μmol)。在50℃至60℃下搅拌溶液12小时。在减压下将混合物浓缩至干燥,并将残余物溶于EA(40mL)中。溶液用盐水洗涤,在无水$MgSO_4$上干燥,并在低压下浓缩至干燥。使用溶于PE的20%EA在硅胶柱上纯化残余物,得到22-1(300mg,66.59%),为白色固体。

[0555] (22-2)的制备:在N_2气氛下,在室温(18℃)下向溶于无水吡啶(0.5mL)的22-1(100.00mg,110.50μmol)的搅拌溶液中加入DMAP(6.75mg,55.25μmol)、DCC(22.80mg,110.50μmol)和正辛酸(31.87mg,221.00μmol)。在室温下搅拌溶液12小时。在减压下将溶液浓缩至干燥。使用溶于PE的15%EA在硅胶柱上纯化残余物,得到22-2(98.00mg,86.0%),为白色泡沫。

[0556] (22)的制备:在室温(16℃)下,将22-2(90.00mg,87.28μmol)溶于80%CH_3COOH(20mL)中。在室温下搅拌混合物12小时。反应物用MeOH淬灭,并将混合物浓缩至干燥。在硅胶柱(溶于DCM的5%MeOH)上纯化残余物,得到22(33.00mg,88.7%),为白色固体。ESI-MS:m/z 427.2$[M+H]^+$。

[0557] 实施例7

[0558] 化合物23的制备

[0559] 

[0560] (BB-2)的制备：在N_2下，在20℃下向溶于无水吡啶(1mL)的BB-1(500.00mg，0.87mmol)的搅拌溶液中加入TBSCl(236.5mg，1.57mmol)。在50℃至60℃下搅拌溶液12小时。在减压下将溶液浓缩至干燥。将残余物溶于EA(50mL)中。溶液用饱和$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤，并在无水$MgSO_4$上干燥。过滤溶液，并将滤液浓缩至干燥。在硅胶柱上纯化残余物，得到BB-2(510.00mg，85.06％)，为白色固体。

[0561] (BB-3)的制备：在室温下，向溶于无水MeCN(6mL)的BB-2(430.00mg，625.15mmol)的搅拌溶液中加入TPSCl(368.65mg，1.25mmol)、DMAP(152.75mg，1.25mmol)和TEA(126.52mg，1.25mmol)。搅拌混合物2小时。加入NH_4OH(8mL)，并搅拌混合物3小时。混合物用EA萃取(3×40mL)。有机相用盐水洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，并在低压下浓缩。在硅胶柱(溶于PE的25％EA)上纯化残余物，得到BB-3(500mg粗产物)，为黄色泡沫。

[0562] (BB-4)的制备：在N_2气氛下，在室温(15℃)下向溶于无水DCM(7mL)的BB-3(500mg粗产物，0.72mmol)的搅拌溶液中加入DMTrCl(365mg，1.0mmol)、可力丁(305mg，2.5mmol)和$AgNO_3$(184mg，1.08mmol)。在室温下搅拌混合物12小时。加入MeOH(5mL)。过滤混合物，并将滤液浓缩至干燥。将残余物溶于EA(50mL)中。溶液用盐水洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，并在低压下浓缩。在硅胶柱(溶于DCM的5％MeOH)上纯化残余物，得到BB-4(500mg，70.3％)，为白色固体。

[0563] (BB)的制备：将BB-4(1.00g，1.01mmol)溶于TBAF(5mL，1M，溶于THF)中，并在室温下搅拌30分钟。用EA(100mL)稀释混合物。混合物用水和盐水洗涤，并在无水$MgSO_4$上干燥。将有机相浓缩至干燥。在硅胶柱(溶于PE的30％EA)上纯化残余物，得到BB(0.80g，91.5％)，为白色固体。ESI-MS：m/z 873.7$[M+1]^+$。

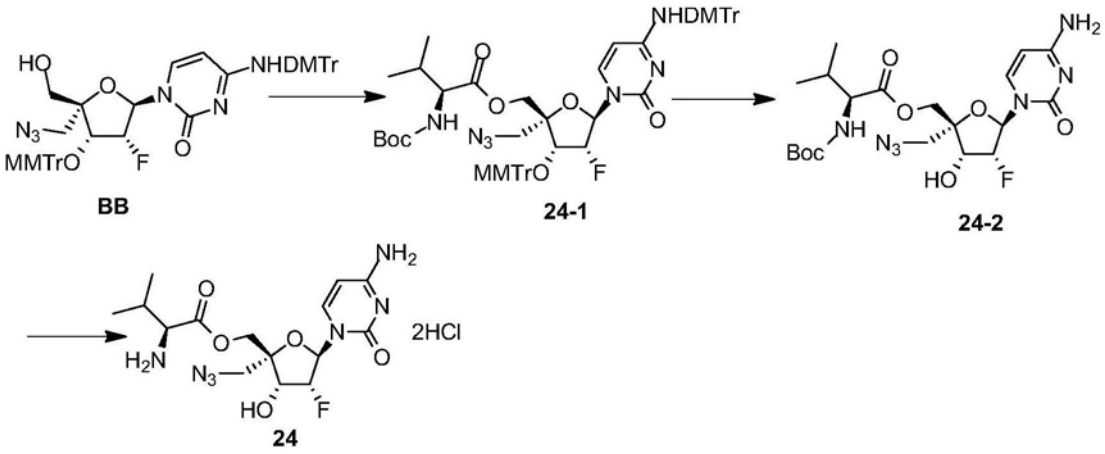
[0564] (23-1)的制备：在N_2气氛下，在室温(18℃)下向溶于无水吡啶(1.5mL)的BB(100.00mg，114.29μmol)的溶液中加入DMAP(2.79mg，22.86μmol)、DCC(70.75mg，342.88μmol)和正辛酸(49.45mg，342.88μmol)。在室温下搅拌溶液12小时。在减压下将溶液浓缩至干燥。使用溶于PE的15％EA在硅胶柱上纯化残余物，得到23-1(95.00mg，83.03％)，为白色泡沫。

[0565] (23)的制备：在室温(15℃)下，将23-1(110.00mg，109.87μmol)溶于80％CH_3COOH

(25mL)中。搅拌混合物12小时。反应物用MeOH淬灭,并将溶液浓缩至干燥。在硅胶柱(溶于DCM的5%MeOH)上纯化残余物,得到23(30.00mg,64.03%),为白色固体。ESI-MS:m/z 427.2 $[M+H]^+$。

[0566] 实施例8

[0567] 化合物24的制备

[0568] 

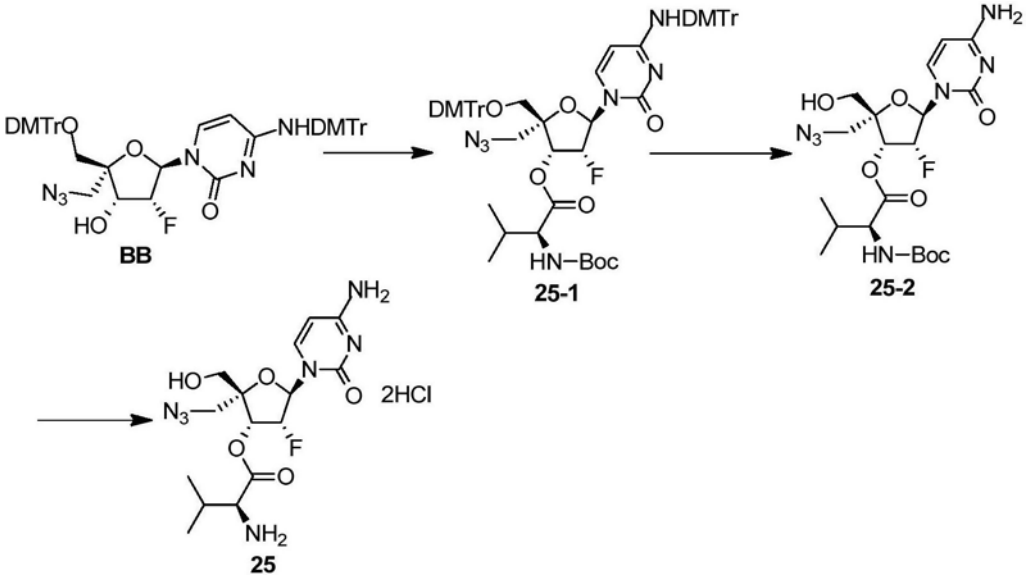
[0569] (24-1)的制备:向溶于无水THF(2.5mL)的N-Boc-L-缬氨酸(620.78mg,2.86mmol)和TEA(144.57mg,1.43mmol)的溶液中加入BB(250.00mg,285.73μmol)。将混合物与吡啶和甲苯共蒸发,以除去水。将残余物溶于THF(2.5mL)中。在室温(18℃)下,加入DIPEA(369.28mg,2.86mmol),然后加入BOP-Cl(363.68mg,1.43mmol)和3-硝基-1H-1,2,4-三唑(162.95mg,1.43mmol)。在室温下搅拌混合物12小时,然后用EA(40mL)稀释。溶液用盐水洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,并在低压下浓缩至干燥。在硅胶柱(溶于PE的30%EA)上纯化残余物,得到24-1(220mg,粗产物),为白色泡沫。

[0570] (24-2)的制备:将24-1(250.0mg,232.73μmol)溶于80%CH_3COOH(30mL)中。将溶液加热至50℃并搅拌12小时。反应物用MeOH淬灭,并将溶液浓缩至干燥。在硅胶柱(溶于DCM的5%MeOH)上纯化残余物,得到24-2(80.00mg,68.82%),为白色泡沫。

[0571] (24)的制备:在室温(19℃)下,将24-2(78.00mg,156.16μmol)溶于HCl/二噁烷(1.5mL)和EA(1.5mL)中。在室温下搅拌混合物30分钟。在低压下将溶液浓缩至干燥。通过制备型HPLC纯化残余物,得到24(23mg,31.25%),为白色固体。ESI-MS:m/z 400.20$[M+H]^+$,799.36$[2M+H]^+$。

[0572] 实施例9

[0573] 化合物25的制备

[0574] 

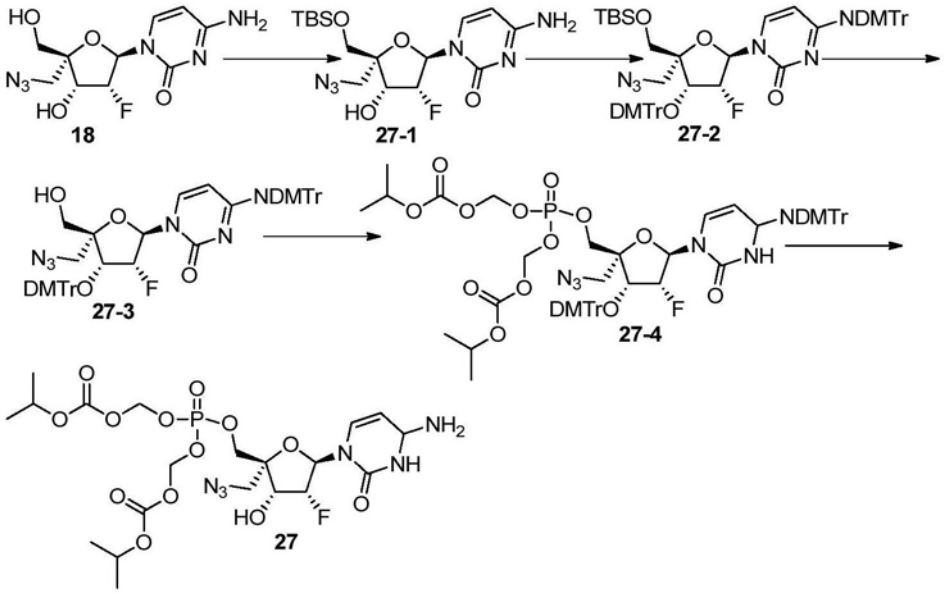
[0575] (25-1)的制备:使用BB(250.0mg,276.25μmol)、(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基-丁酸(360.11mg,1.66mmol)和TEA(83.86mg,828.75μmol),以与24-1类似的方式制备25-1。25-1(白色泡沫,220.0mg,72.12%)。

[0576] (25-2)的制备:使用25-1(230.00mg,208.29μmol,1.00当量),以与24-2类似的方式制备25-2。25-2(白色泡沫,80.00mg,77.66%)。

[0577] (25)的制备:使用25-2(100.00mg,200.20μmol,1.00当量),以与24类似的方式制备25。25(白色固体,56mg,59.57%)。ESI-MS:m/z400.0[M+H]$^+$,422.1[M+Na]$^+$;799.1[2M+H]$^+$,821.2[2M+Na]$^+$。

[0578] 实施例10

[0579] 化合物27的制备

[0580] 

[0581] (27-1)的制备:在室温下,向溶于无水吡啶(5mL)的18(200mg,0.67mmol)的溶液中加入TBSCl(120mg,0.8mmol)。搅拌混合物过夜,并用EA稀释反应混合物。混合物用$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥、过滤并浓缩,得到残余物,通过硅胶柱色谱(溶于DCM的5%MeOH至溶于DCM的25%MeOH)纯化该残余物,得到27-1(153mg,55%),为白色固体。

[0582] (27-2)的制备:在室温下,向溶于无水DCM(2mL)的27-1(54mg,0.13mmol)的溶液中加入可力丁(95μL,0.78mmol)、DMTrCl(262mg,0.78mmol)和$AgNO_3$(66mg,0.39mmol)。搅拌混合物过夜,然后用DCM(5mL)稀释。用预填充的硅藻土漏斗过滤混合物,滤液用$NaHCO_3$水溶液、1.0M柠檬酸溶液洗涤,然后用盐水洗涤。有机层在Na_2SO_4上干燥,并在低压下浓缩得到残余物。通过硅胶柱色谱法(溶于PE的25%EA至100%EA)纯化残余物,得到27-2(83.5mg,63.6%)。

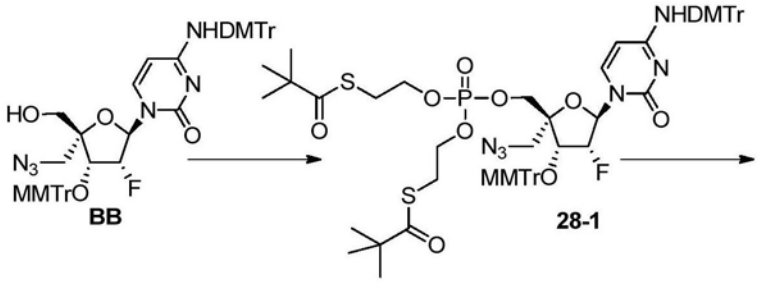
[0583] (27-3)的制备:在冰浴温度下,向溶于THF(1mL)的27-2(83mg,0.081mmol)的溶液中加入溶于THF(0.122mL,0.122mmol)的TBAF的1M溶液。搅拌混合物1.5小时。混合物用EA稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱色谱(DCM至溶于DCM的5%MeOH)纯化该粗产物,得到27-3(66.6mg,91%),为白色泡沫。

[0584] (27-4)的制备:将化合物27-3(66.6mg,0.074mmol)与甲苯和THF共蒸发(3次)。加入双(POC)磷酸酯(33mg,0.96mmol),然后与甲苯共蒸发(3次)。将混合物溶于无水THF(1.5mL)中,并在冰浴(0至5℃)中冷却。依次加入3-硝基-1,2,4-三唑(13mg,0.11mmol)、二异丙基乙胺(54μL,0.3mmol)和BOP-Cl(28mg,0.11mmol)。在0至5℃下搅拌混合物2小时,混合物用EtOAc稀释,用1.0M柠檬酸、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,并用Na_2SO_4干燥。用CH_2Cl_2:i-PrOH(4-10%梯度)在二氧化硅(10g柱)上纯化残余物,得到27-4(68mg,76%),为白色固体。

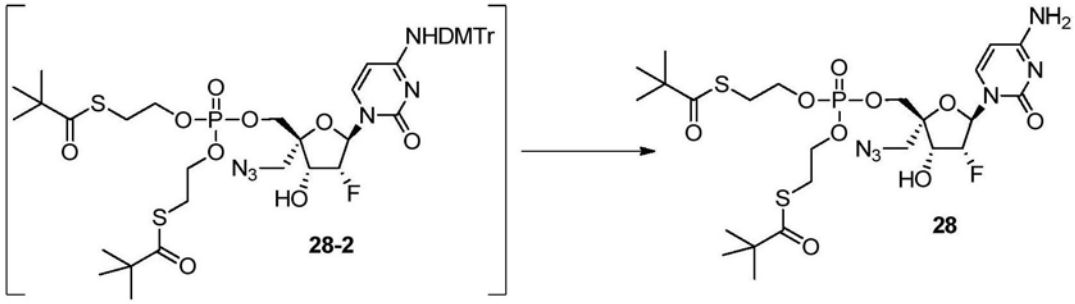
[0585] (27)的制备:将27-4(68mg,0.07mmol)溶于80%HCOOH中。在室温下搅拌混合物2小时。在室温下蒸发溶剂并与甲苯共蒸发(3次)。将残余物溶于50%CH_3CN/H_2O中,使用CH_3CN和H_2O在反相HPLC(C18)上纯化。将产物冻干,得到27(4.8mg,14%),为白色泡沫。ESI-LCMS:m/z=613.1$[M+H]^+$,1225.2$[2M+H]^+$。

[0586] 实施例11

[0587] 化合物28的制备



[0588]



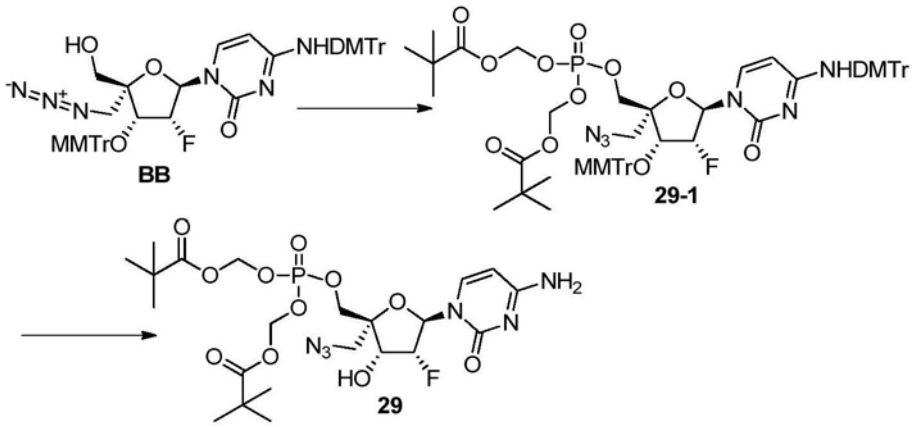
[0589] (28-1)的制备:在0至5℃下,向溶于无水CH_3CN(2mL)的BB(100mg,0.114mmol)的溶液中逐滴加入溶于CH_3CN(1mL)的双-SATE-氨基磷酸酯(62.2mg,0.14mmol)的溶液,然后加入溶于CH_3CN(0.25M,0.56mL,0.14mmol)的5-乙基硫代-1H-四唑的溶液。在Ar下,在0至5℃

下搅拌混合物2小时。加入溶于DCM(1mL)的77％m-CPBA(49mg,0.22mmol)的溶液,并在Ar下,在0至5℃下搅拌混合物2小时。混合物用EtOAc(50mL)稀释,用1.0M柠檬酸、饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,并用$MgSO_4$干燥。过滤混合物,并在真空下蒸发溶剂。用EA/己烷(10-100％梯度)在二氧化硅(10g柱)上纯化残余物,得到28-1(72mg,50.8％),为白色固体。

[0590] (28)的制备:将28-1(72mg,0.056mmol)溶于无水CH_3CN(1.0mL)中,在0至5℃下加入溶于二噁烷(87μL,0.35mmol)的4N HCl。在室温下搅拌混合物2小时。通过LCMS观察中间体28-2。在室温下蒸发溶剂并与甲苯共蒸发(3次)。将获得的残余物重新溶于80％HCOOH(2mL)中。在室温下搅拌混合物4.5小时。在室温下蒸发溶剂并与甲苯共蒸发(3次)。加入无水EtOH(3×5mL)。将残余物溶于50％CH_3CN/H_2O中,使用CH_3CN和H_2O在反相HPLC(C18)上纯化,并冻干得到28(19.2mg),为白色泡沫。ESI-LCMS:m/z＝669.2$[M+H]^+$,1337.25$[2M+H]^+$。

[0591] 实施例12

[0592] 化合物29的制备

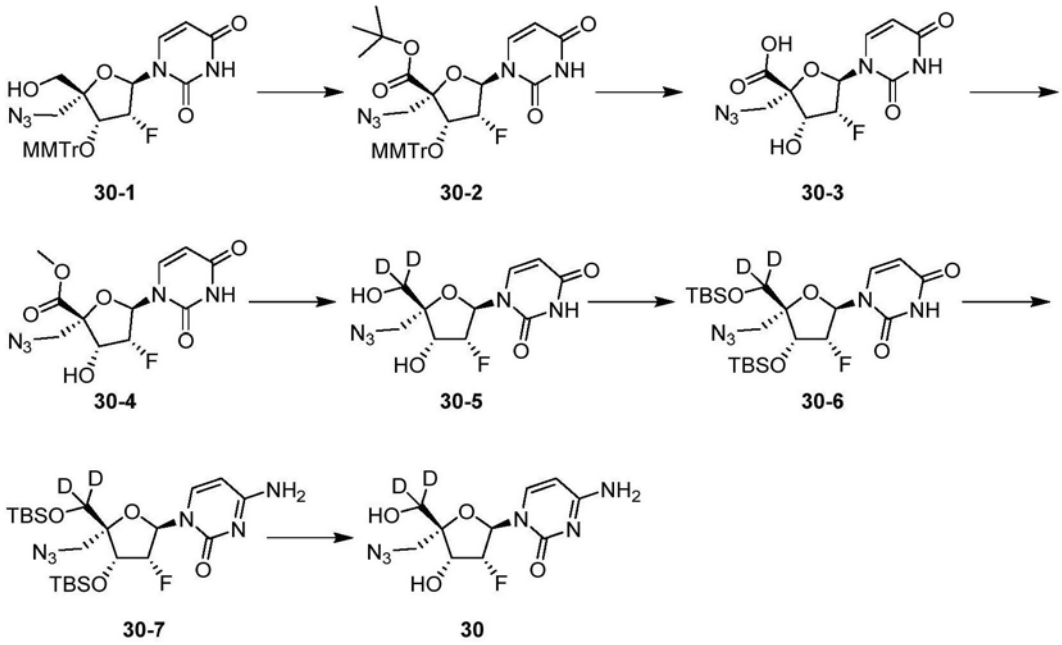
[0593] 

[0594] (29-1)的制备:以与27-4相同的方式,由BB(100mg,0.114mmol)和双(叔丁氧羰基氧基甲基)磷酸酯(83mg,0.35mmol),以及溶于THF(1.5mL)的DIPEA(126μL,0.69mmol)、BOP-Cl(87mg,0.34mmol)和3-硝基-1,2,4-三唑(39mg,0.34mmol)制备29-1(98mg,72.6％)。

[0595] (29)的制备:将29-1(98mg,0.083mmol)溶于无水CH_3CN(0.5mL)中,在0至5℃下加入溶于二噁烷(34μL,0.135mmol)的4N HCl。在室温下搅拌混合物3小时。加入无水EtOH(200μL)。在室温下蒸发溶剂并与甲苯共蒸发(3次)。用MeOH/CH_2Cl_2(5-7％梯度)在二氧化硅(10g柱)上纯化残余物,并冻干得到29(30.2mg,60％)。ESI-LCMS:m/z＝609.15$[M+H]^+$,1217.3$[2M+H]^+$。

[0596] 实施例13

[0597] 化合物30的制备

[0598] 

[0599] 在室温下,向溶于无水DCM(36mL)的30-1(3.00g,5.23mmol)的搅拌溶液中加入PDC(3.94g,10.46mmol)、Ac_2O(5.34g,52.30mmol)和2-甲基丙烷-2-醇(7.75g,104.60mmol)。在室温下搅拌混合物15小时。将混合物装载到极短的硅胶柱上,并用EA洗脱。合并含有产物的级分,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(溶于PE的20%EA)纯化残余物,得到30-2(2.40g,71.3%),为白色泡沫。

[0600] 向溶于DCM(30mL)的30-2(2.00g,3.26mmol)的搅拌溶液中加入TFA(15mL)。在室温下搅拌混合物1.5小时。在减压下浓缩混合物,得到30-3(1.00g,粗产物),30-3用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0601] 将粗产物30-3(1.00g,粗产物)溶于甲苯(25mL)和MeOH(20mL)的混合物中。加入TMS-重氮甲烷(2M,3.17mL)。搅拌2小时后,在室温和减压下浓缩混合物。残余物用EA(25mL)稀释,用水(25mL)洗涤,在无水$MgSO_4$上干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(溶于DCM的2%MeOH)纯化残余物,得到30-4(451mg,43.2%),为白色固体。浓缩水相得到30-3(500mg,50.0%),为白色固体。

[0602] 在室温下,向溶于无水CD_3OD(18mL)的30-4(451mg,1.37mmol)的溶液中加入$NaBD_4$(344mg,8.22mmol)。在室温下搅拌混合物1小时。反应物用CD_3OD(0.2mL)淬灭并用AcOH(0.2mL)中和。在减压下浓缩混合物。通过柱色谱法(溶于DCM的4%MeOH)纯化残余物,得到30-5(410mg,98.7%),为白色固体。

[0603] 在室温下,向溶于吡啶(2.5mL)的30-5(410mg,1.35mmol)的溶液中加入咪唑(459mg,6.75mmol)和TBSCl(610mg,4.05mmol)。在60℃下搅拌混合物10小时。在减压下浓缩混合物。残余物用EA(20mL)稀释,并用盐水(20mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥有机层并过滤。在减压下浓缩滤液。通过柱色谱法(溶于PE的10%EA)纯化残余物,得到30-6(440mg,61.3%),为白色固体。

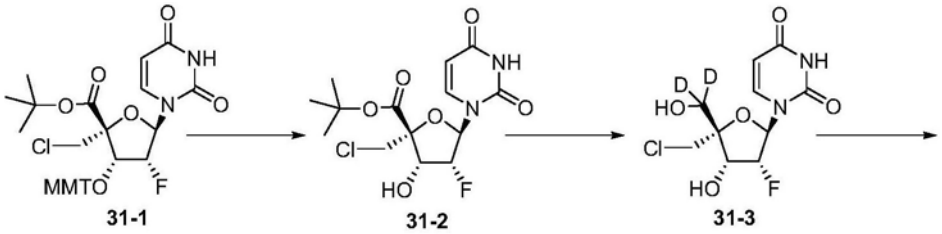
[0604] 在室温下,向溶于无水MeCN(4mL)的30-6(440mg,827μmol)的溶液中加入DMAP(253mg,2.07mmol)、Et_3N(209.32mg,2.07mmol)和2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯(626.50mg,2.07mmol)。在室温下搅拌混合物16小时。加入NH_3H_2O(2mL),并搅拌混合物1小时。混合物用

EA(20mL)稀释并用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)洗涤。在无水Na_2SO_4上干燥有机层并过滤。在减压下浓缩滤液。通过柱色谱法(溶于DCM的2%MeOH)纯化残余物,得到粗产物。通过TLC(溶于DCM的10%MeOH)纯化粗产物,得到30-7(420mg,95.63%),为白色固体。

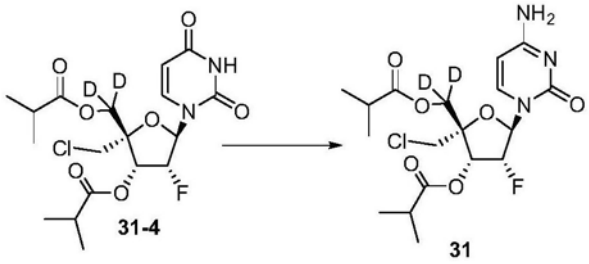
[0605] 在室温下,向溶于MeOH(4mL)的30-7(420mg,791μmol)的溶液中加入NH_4F(586mg,15.83mmol)。在90至100℃下搅拌混合物10小时。过滤混合物,并在减压下浓缩滤液。通过柱色谱法(溶于DCM的10%MeOH)纯化残余物,得到粗产物。通过制备型-HPLC(中性条件)纯化粗产物,得到30(201mg,61.8%产率,100%氘),为白色固体。ESI-TOF-MS:m/z 303.1$[M+H]^+$,605.2$[2M+H]^+$。

[0606] 实施例14

[0607] 化合物31的制备



[0608]



[0609] 在室温下,将溶于AcOH(10mL)和TFA(0.25mL)的31-1(0.68g,1.07mmol)的溶液搅拌1小时。蒸发混合物,并将残余物与MeCN和甲苯共蒸发。用MeOH:CH_2Cl_2溶剂体系(2-12%梯度)在硅胶柱上进行纯化,得到31-1(0.32g,82%)。

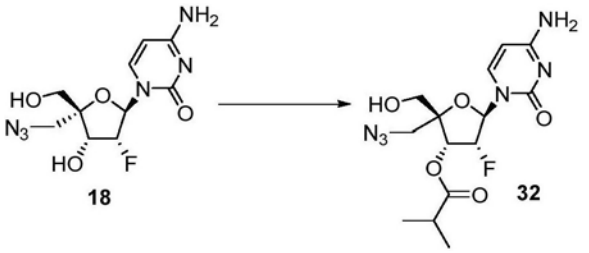
[0610] 在室温下,将溶于THF(9mL)的31-1(0.32g,0.9mmol)以及$LiBH_4$(94mg,3.6mmol)的混合物搅拌2天。反应物用AcOH:EtOH淬灭,并蒸发混合物。用MeOH:CH_2Cl_2溶剂体系(4-15%梯度)在硅胶柱上进行纯化,得到31-2(80mg,30%)。

[0611] 在室温下,将溶于吡啶(3mL)的31-2(80mg,0.27mmol)以及异丁酸酐(90μL,0.55mmol)的混合物搅拌过夜。蒸发混合物,并将残余物与甲苯共蒸发。用EtOAc:己烷溶剂体系(30-100%梯度)在硅胶柱上进行纯化,得到31-3(72mg,61%),为白色固体。

[0612] 向溶于MeCN(2mL)的31-3(72mg,0.17mmol)的溶液中加入三异丙基苯基磺酰氯(102mg,0.34mmol)、DMAP(41mg,0.34mmol)和Et_3N(47μL,0.34mmol)。在室温下搅拌混合物90分钟,然后迅速鼓泡通入氨气(<1分钟)。搅拌混合物10分钟。混合物用CH_2Cl_2稀释,用0.1N HCl、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,并用Na_2SO_4干燥。用MeOH:CH_2Cl_2溶剂体系(4-12%梯度)在硅胶柱上进行纯化,得到31(46mg,60%)。MS:m/z=434.00[M-1]。

[0613] 实施例15

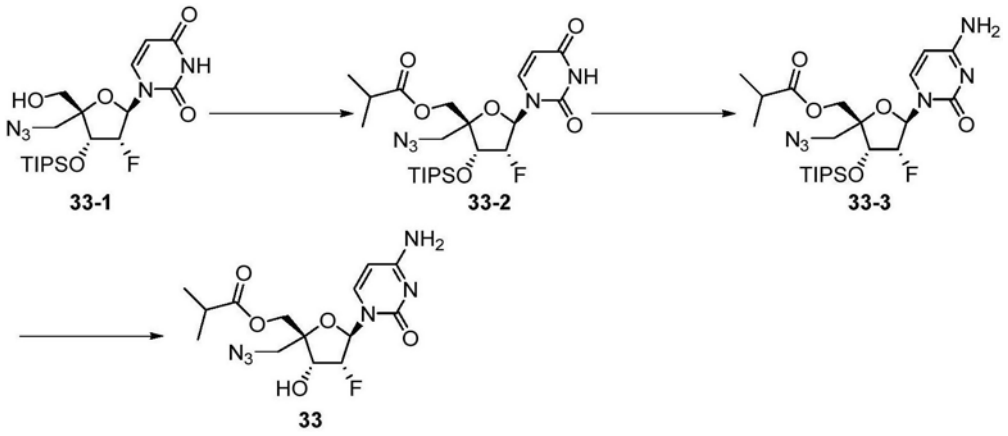
[0614] 化合物32的制备

[0615] 

[0616] 向溶于THF(5mL)的异丁酸(278μL,3mmol)的溶液中加入CDI(486mg,3mmol)。1小时后,将异丁酸咪唑烷溶液加入溶于DMF(5mL)的18(600mg,2mmol)、三乙胺(560μL,4mmol)和DMAP(0.2mmol)的搅拌溶液中。将溶液在室温下放置过夜。将反应物在乙酸异丙酯和饱和氯化铵水溶液之间分配。有机相用水洗涤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(溶于DCM的10%至15%MeOH)分离32(500mg,67%),然后从异丙醇:己烷(1:2)中结晶,为白色固体。MS:m/z 371[M+H]+。

[0617] 实施例16

[0618] 化合物33的制备

[0619] 

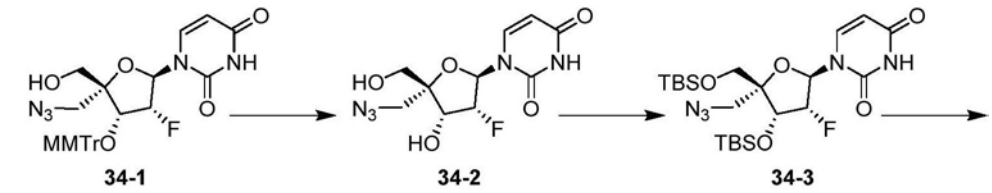
[0620] 向溶于ACN(20mL)的33-1(2.16g,4.73mmol)的搅拌溶液中加入三乙胺(1.9mL,15mmol)、DMAP(60mg,0.5mmol)和异丁酸酐(1.08mL,6.5mmol)。在室温下搅拌混合物1小时,然后在乙酸异丙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机相,用水洗涤并浓缩。使用溶于己烷的25%至50%EA,通过柱色谱法分离33-2(2.1g,84%),为白色泡沫。MS:m/z 528[M+H]+。

[0621] 将33-2(2.1g,3.98mmol)溶于ACN(15mL)中,并将溶液冷却至0℃。向溶液中加入三乙胺(1.1mL,8mmol)和DMAP(537mg,4.4mmol),然后加入三异丙基苯磺酰氯(1.33g,4.4mmol)。将混合物温热至室温,然后搅拌1小时。反应物用氢氧化铵(1mL)淬灭。在室温下搅拌混合物2小时,用乙酸异丙酯稀释,并从铵盐中过滤。滤液用水和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后在减压下浓缩。使用溶于CH_2Cl_2的4%至10%MeOH,通过柱色谱法分离33-3(2.1g,约100%),为浅黄色泡沫。MS:m/z 527[M+H]+。

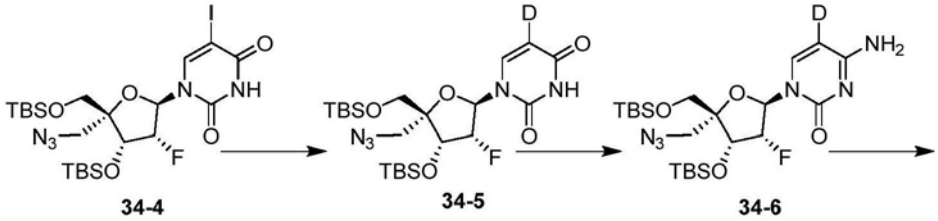
[0622] 将33-3(1.10g,2.09mmol)溶于THF(6mL)。将溶液冷却至0℃,并用溶于THF(2.1mL,2.1mmol)的1M TBAF溶液处理。使反应进行1小时,然后通过加入饱和氯化铵水溶液淬灭。33(450mg,58%)用乙酸异丙酯萃取,并在溶于CH_2Cl_2的5%至15%MeOH中通过柱色谱法分离,为灰白色泡沫,MS:m/z 371[M+H]+。

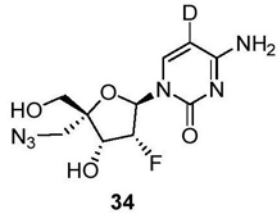
[0623] 实施例184

[0624] 化合物34的制备



[0625]





[0626] 向溶于DCE(40mL)的34-1(1.2g,2.09mmol)的溶液中加入TFA(2mL)。在室温下搅拌混合物1小时。在减压下浓缩混合物,并通过柱色谱法(溶于DCM的3%MeOH)纯化残余物,得到34-2(600mg,95.3%),为白色固体。

[0627] 在室温下,向溶于吡啶(4mL)的34-2(600mg,1.99mmol)的溶液中加入咪唑(677mg,9.95mmol)和TBSCl(900mg,5.97mmol)。在60℃下搅拌混合物16小时,然后在减压下浓缩。残余物用EA(40mL)稀释,并用盐水(20mL)洗涤。在无水$MgSO_4$上干燥有机层并过滤。在减压下浓缩滤液,通过柱色谱法(溶于PE的10%EA)纯化残余物,得到34-3(700mg,65.7%),为白色固体。

[0628] 向溶于DCM(52mL)的34-3(700mg,1.32mmol)的溶液中加入NIS(356mg,1.58mmol)和TFA(1.3mL)。在60℃下搅拌混合物3小时。冷却至室温后,溶液用DCM(30mL)萃取,用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(20mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。通过柱色谱法(溶于PE的10%EA)纯化残余物,得到34-4(440mg,46.2%),为白色固体。

[0629] 在90至100℃下,将溶于THF-d_8(10mL)的34-4(327mg,498μmol)、Bu_3SnH(174mg,598μmol)和2,2'-偶氮二(2,4-二甲基戊腈)(25mg,100μmol)的混合物搅拌3小时。在减压下浓缩混合物,并通过柱色谱法(溶于PE的10%EA)纯化残余物,得到34-5(180mg,68.00%),为白色固体。

[0630] 在室温下,向溶于无水MeCN(2mL)的34-5(210mg,395μmol)的溶液中加入DMAP(121mg,989μmol)、Et_3N(100mg,989μmol)和2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯(299mg,989μmol)。在室温下搅拌混合物16小时。加入NH_3H_2O(1mL),并搅拌混合物1小时。混合物用EA(15mL)稀释,并用饱和NH_4Cl(15mL)水溶液洗涤。在无水Na_2SO_4上干燥有机层并过滤。在减压下浓缩滤液,通过柱色谱法(溶于DCM的2%MeOH)纯化残余物,得到粗产物。通过制备型TLC(溶于DCM的10%MeOH)纯化粗产物,得到34-6(200mg,95.42%),为白色固体。

[0631] 在室温下,向溶于MeOH(2mL)的34-6(200mg,0.38mmol)的溶液中加入NH_4F(210mg,5.66mmol)。在90至100℃下搅拌混合物16小时。过滤混合物,并在减压下浓缩滤液。通过柱

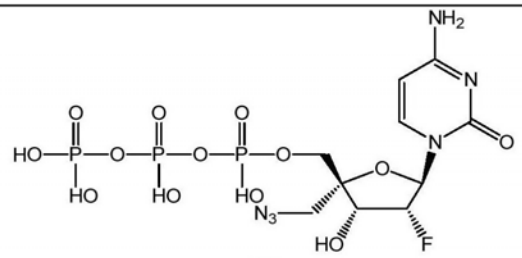
色谱法(溶于DCM的10％MeOH)纯化残余物，得到粗产物。通过制备型-HPLC(中性条件)纯化粗产物，得到34(70mg，61.8％产率，78.4％氘)，为白色固体。ESI-TOF-MS：m/z＝302.1[M+H]$^+$，603.2[2M+H]$^+$。

[0632] 实施例18

[0633] 化合物35的制备

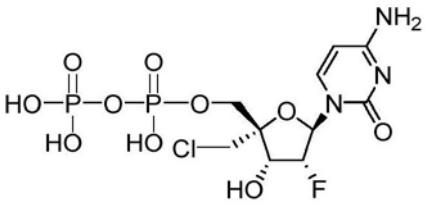
[0634] 将干燥的核苷(0.05mmol)溶于PO(OMe)$_3$(0.7mL)和吡啶(0.3mL)的混合物中。在42℃的浴温下，将混合物在真空中蒸发15分钟，然后冷却至室温。加入N-甲基咪唑(0.009mL，0.11mmol)，然后加入$POCl_3$(9ul，0.11mmol)，将混合物在室温下保持40分钟。反应通过LCMS控制，并通过出现相应的5'-单磷酸核苷来监测。在转化实现50％以上之后，加入焦磷酸盐的四丁基铵盐(150mg)，然后加入DMF(0.5mL)，得到均匀溶液。在环境温度下进行1.5小时后，将反应物用水(10mL)稀释并加载到具有Q琼脂糖凝胶高性能(Q Sepharose High Performance)的HiLoad 16/10柱上。在溶于50mM TRIS-缓冲液(pH7.5)的0N至1N NaCl的线性梯度中进行分离。用75％至80％B洗脱三磷酸盐。浓缩相应的级分。通过RP HPLC在Synergy4微米Hydro-RP柱(Phenominex)上实现脱盐。使用溶于50mM三乙基乙酸铵缓冲液(pH7.5)的0％至30％甲醇的线性梯度进行洗脱。合并相应的级分，浓缩并冻干3次，以除去过量的缓冲液。

[0635]

化合物	^{31}P NMR Pα	^{31}P NMR Pβ	^{31}P NMR Pγ	MS (M-1)
 35	-5.36(d)	-20.72(t)	-11.40(d)	539.3

[0636] 实施例19

[0637] 化合物36的制备

[0638]  36

[0639] 可使用与制备实施例18的三磷酸盐类似的方法制备二磷酸盐36，其中用四丁基磷酸氢铵(75mg)代替焦磷酸盐的四丁基铵盐，并且使用0.3mL DMF，得到均匀溶液。

[0640] 实施例20

[0641] RSV检测

[0642] RSV亚基因组复制子的395HeLa得到纽约布鲁克林的Apath的授权，其最初由俄亥俄州哥伦布的全国儿童医院研究所疫苗和免疫中心的Mark Meeples博士研发。为了产生亚基因组RSV复制子，缺失来源于全长重组GFP表达(rg)RSV反基因组cDNA的三种糖蛋白基因，

即SH、G和F基因。在这些基因的位置处，插入杀稻瘟菌素脱氨酶(bsd)基因。通过多个步骤，在HeLa细胞中建立RSV复制子。将395HeLa细胞在含有4500mg/L D-葡萄糖、L-谷氨酰胺和110mg/L丙酮酸钠(Invitrogen，Cat.#11995-040)的杜氏改良伊格尔培养基(DMEM)中培养。培养基还补充有10％(v/v)胎牛血清(FBS)(Mediatech，Cat.#35-010-CV)、1％(v/v)青霉素/链霉素(Mediatech，Cat.#30-002-CI)和10μg/mL杀稻瘟菌素(BSD)(Invivogen，Cat.code ant-bl-1)。在潮湿的5％CO_2气氛中，将细胞维持在37℃下。

[0643] 通过以下程序测定RSV复制子细胞的50％抑制浓度(EC_{50})、90％抑制浓度(EC_{50})和50％细胞毒性浓度(EC_{50})。第一天，将RSV复制子细胞按照每孔5000个接种在96孔板中。第二天，将待测试的化合物溶解在100％DMSO中，达到100×所需的最终测试浓度。将每种化合物连续稀释(1:3)至多达9种不同浓度。通过在细胞培养基中以1:10稀释，将溶于100％DMSO的化合物稀释为溶于10％(v/v)DMSO的化合物。取10μL用细胞培养基稀释为10％(v/v)DMSO的化合物样品，用于处理96孔板中的RSV复制子细胞。最终的DMSO浓度为1％(v/v)。在5％CO_2气氛中，将细胞与化合物在37℃下温育7天。在每次检测中，包括之前在RSV复制子检测中表征过的阳性对照。

[0644] 使用海肾萤光素酶检测系统(Promega，Cat.#E2820)测定抗RSV复制子活性。如上所述那样设置检测板。使用Perkin Elmer的多标记计数器Victor3V记录发光情况。使用Microsoft Excel预测功能，由光密度(OD)值与药物浓度的百分比降低图计算EC_{50}(相对于未处理的细胞对照值，使RSV复制子RNA降低50％所需的药物浓度)。

[0645] 使用395HeLa细胞增殖检测(Promega，CellTiter-Glo发光细胞活力检测，Cat.#G7572)测定细胞活力。CellTiter-Glo®发光细胞活力检测是一种基于对所存在的ATP(表示存在代谢活跃的细胞)进行定量分析，来测定培养物中活细胞数量的匀相法。按照与上述复制子检测相同的形式设置检测板。向每个孔中加入CellTiter-Glo试剂(100μL)，并在室温下温育8分钟。使用Perkin Elmer的多标记计数器Victor3V记录发光情况。使用Microsoft Excel预测功能，由发光值与药物浓度的百分比降低图计算CC_{50}(相对于未处理的细胞对照值，使活细胞降低50％所需的药物浓度)。

[0646] 化合物31和34的EC_{50}值均小于1μM。

[0647] 实施例21

[0648] 组合研究

[0649] 具有海肾报告基因的RSV

[0650] 表达海肾荧光素酶(A2-RL-line19F)的RSV由美国乔治亚州亚特兰大埃默里大学的Martin Moore博士建立。A2-RL-line19F的体外病毒动力学与野生型RSV的体外病毒动力学类似(参见Hotard，A.L.，Virology(2012)434(1):129-136)。

[0651] 宿主细胞HEp-2购自ATCC(Cat.#CCL-23)，并将细胞在含有L-谷氨酰胺和15mM HEPES(Mediatech，Cat.#10-092-CM)的DMEM/Ham's F-1250/50 1×中培养。培养基还补充有5％(v/v)FBS(Mediatech，Cat.#35-010-CV)和1％(v/v)青霉素/链霉素(Mediatech，Cat.#30-002-CI)。在潮湿的5％CO_2气氛中，将HEp-2细胞维持在37℃下。

[0652] 药物治疗和病毒剂量

[0653] 为了测定化合物组合的效果，随后进行以下程序。第一天，将HEp-2细胞按照每孔20,000个接种在96孔板中。第二天，将测试物溶解在100％DMSO(用于化学制品)或1×PBS

(用于生物制剂)中,达到200×所需的最终测试浓度。随后,在96孔板的水平方向上,将化合物(A)或其药学上可接受的盐连续稀释(1:3)至9种不同浓度,并且在96孔板的竖直方向上,将化合物(B)或其药学上可接受的盐连续稀释(1:3)至7种不同浓度。然后,将连续稀释的200×测试物以1:10稀释到细胞培养基中,从而产生20×测试物。以棋盘方式向含有90μL现有培养基的细胞中加入5μL等份的20×测试物。还分配了空间用于滴定单独用作参照对照的每种化合物。在预温育测试物12小时后,以0.5的MOI向板中添加A2-RL-line19F,并在5%CO_2中且在37℃下进一步温育2天。

[0654] 抗RSV活性的测定

[0655] 使用海肾萤光素酶检测系统(Promega,Cat.#E2820)测定抗RSV复制子活性。如上所述那样设置检测板。使用Perkin Elmer的多标记计数器Victor3V记录发光情况。

[0656] 细胞活力检测

[0657] 使用Promega CellTiter-Glo发光细胞活力检测(Cat.#G7572)测定细胞活力。CellTiter-Glo®发光细胞活力检测是一种基于对所存在的三磷酸腺苷(ATP)(表示存在代谢活跃的细胞)进行定量分析,来测定培养物中活细胞数量的匀相法。按照与抗RSV检测相同的形式设置检测板,不同的是未向细胞活力检测中加入病毒。向每个孔中加入100μL等份的CellTiter-Glo试剂,并在室温下温育8分钟。使用Perkin Elmer的多标记计数器Victor3V记录发光情况。

[0658] 数据分析

[0659] 对于抗RSV活性和细胞活力,都以N=5进行每次实验。从5次实验中获得复制子的平均抑制百分比值,对于抗RSV活性,使用两种药物相互作用分析模型(等效线图解分析和/或Prichard模型)进行分析。

[0660] 等效线图解分析

[0661] 通过Loewe累加模型来评估药物-药物组合的效果,在该模型中,使用美国密苏里州弗格森Biosoft公司的CalcuSyn(一种基于Chou和Talalay的方法的计算机程序)来分析实验数据。计算每个实验组合的组合指数(CI)值和等效线图解。CI值<1、CI值=1和CI值>1分别表示协同作用、累加作用和拮抗作用。在协同作用范畴下,CI<0.1被认为是极强的协同作用;CI为0.1-0.3被认为是较强的协同作用;CI为0.3-0.7被认为是协同作用;CI为0.7-0.85被认为是较轻的协同作用。等效线图解分析以图形方式表示药物的累加、协同和拮抗作用,其也用于模拟抗病毒活性的相互作用。在这种表示中,将一种药物的有效浓度(EC)值绘制在一个轴上,将第二药物的相应EC值绘制在第二轴上;如果这两种药物的作用是累加的,那么连接这两个点的线表示组合中达到相同的EC值所需的每种药物的量。

[0662] Prichard模型(MacSynergy II)

[0663] MacSynergy II软件由密歇根大学的M.Prichard博士友情提供。该程序可利用Bliss独立模型,对由两种抑制剂的棋盘组合所产生的所有数据点的药物相互作用进行三维检查。置信界限由重复数据确定。如果95%置信区间(CL)不与理论累加表面重叠,那么两种药物之间的相互作用显著不同于累加。可以确定协同作用或拮抗作用的量,并将该量以三维图形示出,该量表示两种药物不同浓度的协同作用或拮抗作用的相对量。协同量和拮抗量基于Bliss独立模型,该模型假定两种化合物独立地作用于不同靶点。按照以下公式计算Bliss独立模型下的一组预测分数反应faAB:faAB=faA+faB-faA*faB,其中faA和faB分

别表示化合物A和B的量为dA和dB时可能的分数反应(例如,抑制百分数),并且faAB描述了化合物A和B的组合量(dA+dB)的抑制百分数。如果faAB>faA+faB-faAπfaB,那么认为具有Bliss协同作用;如果faAB<faA+faB-faAπfaB,那么认为具有Bliss拮抗作用。95%的协同量/拮抗量是所观察到的抑制与Bliss独立模型下预测faAB的95%置信限之间的差异的总和。表1示出了Bliss独立分析结果的量和相应的量说明。使用MacSynergy II进行数据分析。

[0664] 组合的协同量结果在表2中提供。

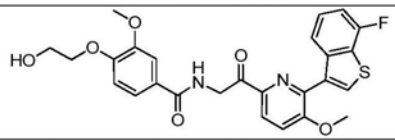
[0665] 表1.MacSynergy II量说明

[0666]

量(μM^2%)	量说明
<25	累加
25-50	较轻协同
50-100	显著协同
>100	较强协同

[0667] 表2

[0668]

化合物(A)	化合物(B)	化合物(B)的类别	协同量(μM^2%)	观察结果
1	帕利珠单抗	抗 RSV 抗体	115	较强协同
1	BMS-433771	融合抑制剂	320	较强协同
1		聚合酶抑制剂	12.2	累加
1	利巴韦林	IMPDH 抑制剂	4.7	累加
1	干扰素 alfacon-1	干扰素	81	显著协同

[0669] 虽然为了清楚和理解的目的,已经通过说明和实施例相当详细地描述了前述内容,但是本领域技术人员将理解,在不脱离本公开的实质的前提下可进行多种和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文公开的形式仅为示例性的并且不旨在限制本公开的范围,而是还覆盖与本发明的真实范围和实质一起出现的所有修改和替代形式。

序列表

<110> Alios BioPharma, Inc.
Blatt, Lawrence M.
Beigelman, Leonid
Smith, David Bernard
Wang, Guangyi

<120> 用于治疗副粘病毒的联合治疗

<130> ALIOS.086WO

<150> 62/033551
<151> 2014-08-05

<150> 62/060445
<151> 2014-10-06

<150> 62/182913
<151> 2015-06-22

[0001]

<160> 4

<170> FastSEQ, Windows 4.0 版

<210> 1
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 核心多肽

<400> 1
Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu
20 25

<210> 2
<211> 35

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 核心多肽

<400> 2
Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu
1 5 10 15
Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly
20 25 30
Lys Ser Thr
35

[0002]

<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 组合 DNA/RNA 分子：合成寡核苷酸

<400> 3
ggcucuuagc aaagucaagt t 21

<210> 4
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 组合 DNA/RNA 分子：合成寡核苷酸

<400> 4
cuugacuuug cuaagagcct t 21

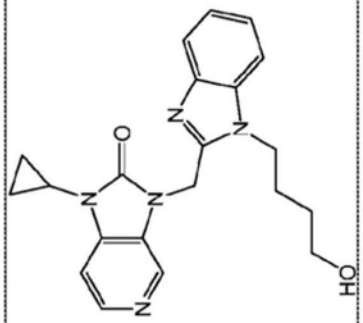
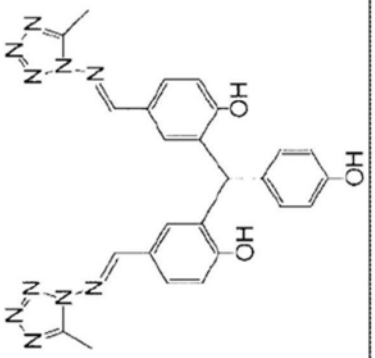
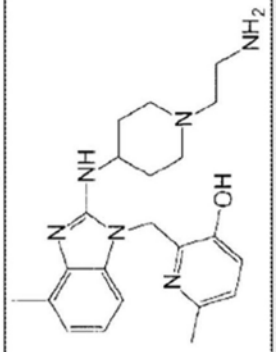
名称或CAS编号	IUPAC名称	结构
BMS-433771	1-环丙基-3-[[1-(4-羟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	
VP-14637 (MDT-637)	5,5'-双[1(((5-氨基-1H-四唑基)亚氨基)甲基)]2,2',4''-次甲基三苯酚	
JNJ-2408068	2-[[2-1-(2-氨基乙基)-4-哌啶基]氨基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]-6-甲基-3-吡啶醇	

图1

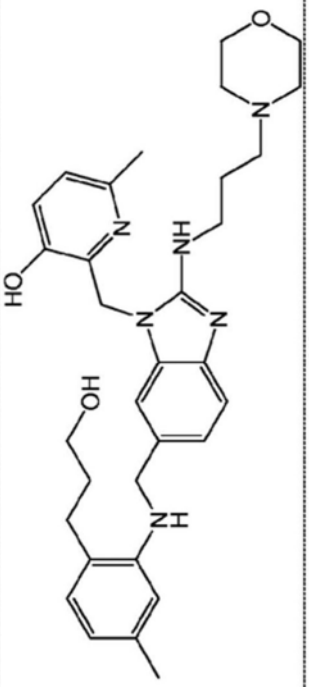
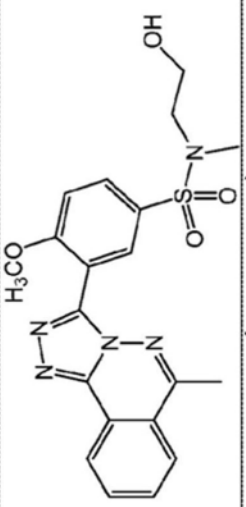
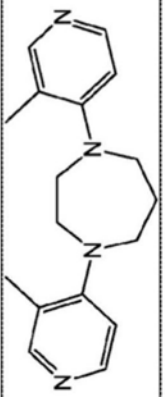
名称或CAS编号	IUPAC名称	结构
TMC-353121	2-[[6-[[[2-(3-羟丙基)-5-甲基苯基]氨基]甲基]-2-[[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基]苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基吡啶-3-醇	
P13	N-(2-羟乙基)-4-甲氧基-N-甲基-3-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪-3-基)苯磺酰胺	
C15	1,4-双(3-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷	

图1(续)

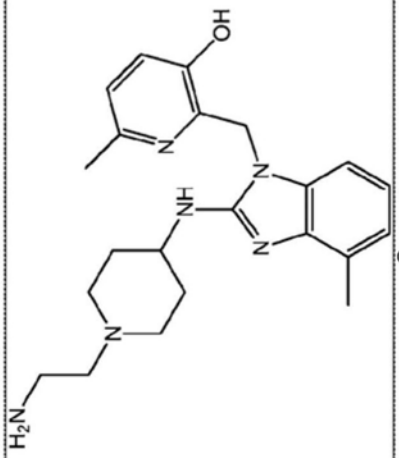
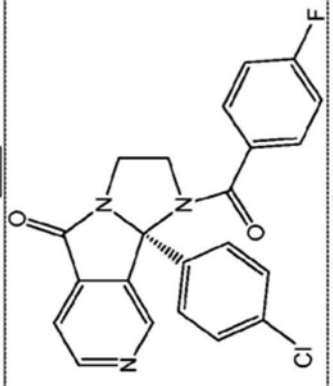
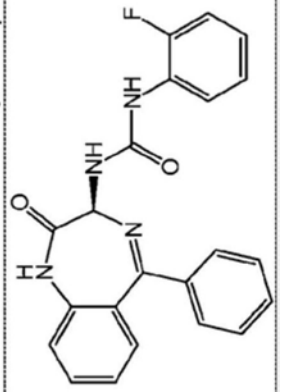
名称或CAS编号	IUPAC名称	结构
R170591	2-((2-((1-(2-氨基乙基)哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-6-甲基吡啶-3-醇	
BTA9981	(R)-9b-(4-氯苯基)-1-(4-氟苯甲酰基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-c]吡啶-5(9bH)-酮（BTA9981）	
RSV-604	(S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂□-3-基)脲	

图1(续)

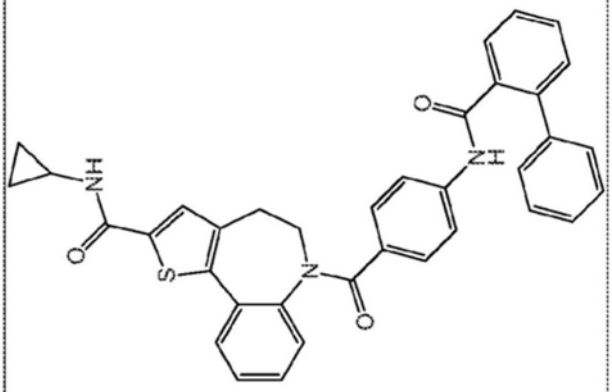
名称或CAS编号	IUPAC名称	结构
YM-53403	6-{4-[(二苯基-2-基羰基)氨基]苯甲酰基}-N-环丙基-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,2-d][1]苯并氮杂□-2-羧酰胺	

图1(续)

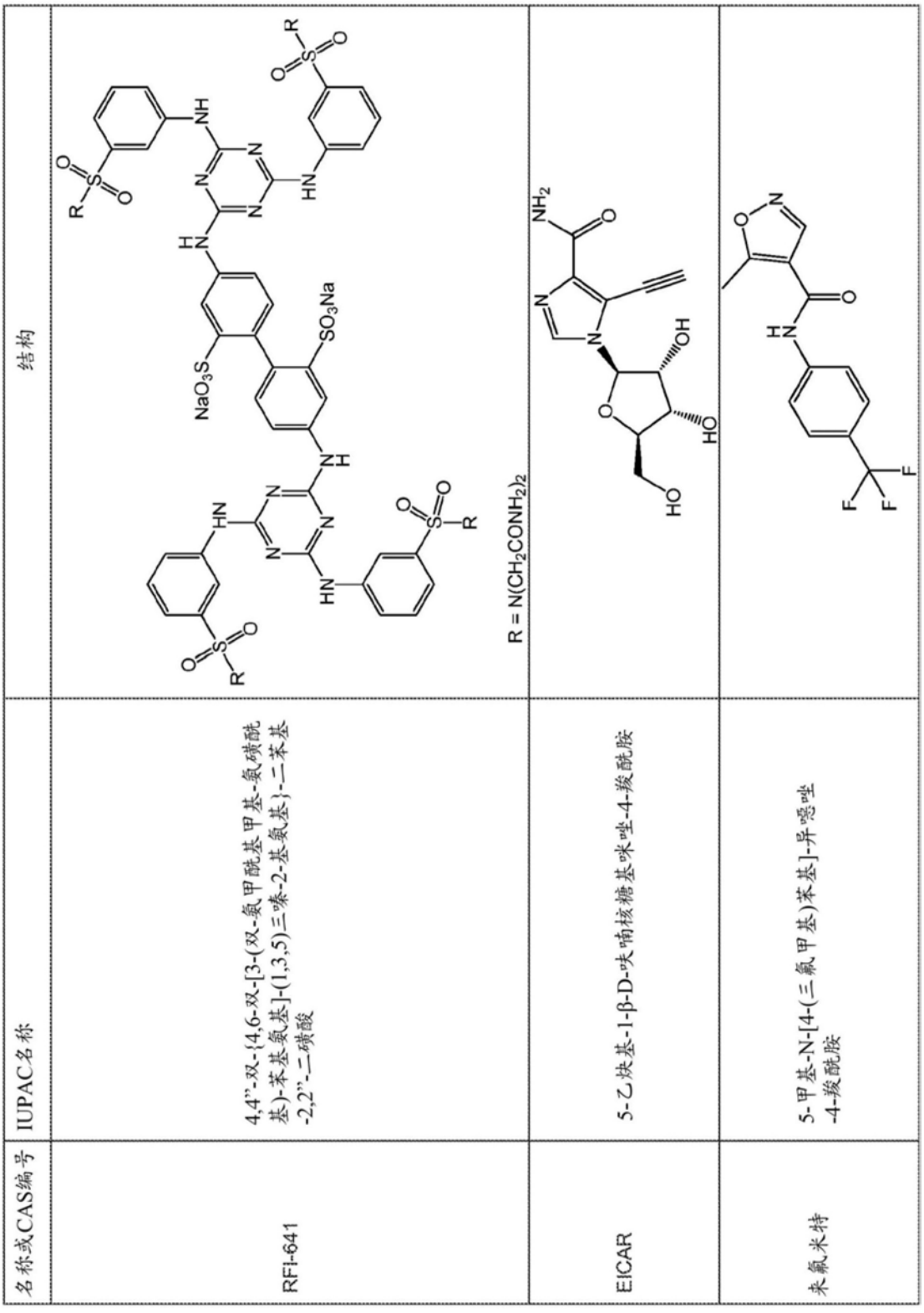
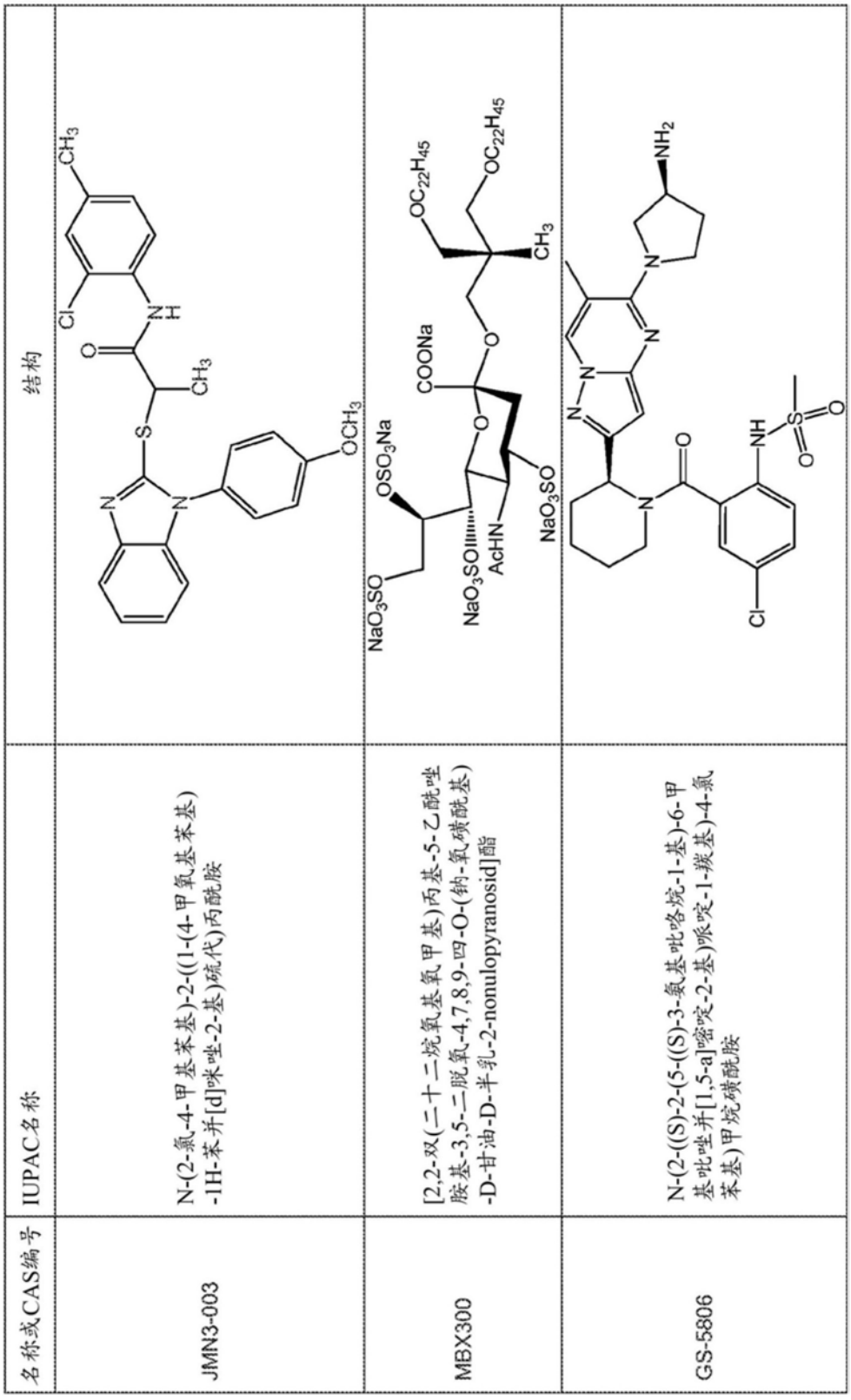

名称或CAS编号
IUPAC名称
结构
RFI-641
4,4''-双-{4,6-双-[3-(双-氨甲酰基甲基-氨磺酰基)-苯基氨基]-(1,3,5)三嗪-2-基氨基}-二苯基-2,2''-二磺酸
R = N(CH2CONH2)2
EICAR
5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-羧酰胺
来氟米特
5-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-异噁唑-4-羧酰胺

图1(续)



名称或CAS编号	IUPAC名称	结构
JMN3-003	N-(2-氯-4-甲基苯基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)硫代)丙酰胺	
MBX300	[2,2-双(二十二烷氧基甲基)丙基-5-乙酰唑胺基-3,5-二脱氧-4,7,8,9-四-O-(钠-氧磺酰基)-D-甘油-D-半乳-2-nonulopyranosid]酯	
GS-5806	N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)吡啶-1-羰基)-4-氯苯基)甲烷磺酰胺	

图1(续)

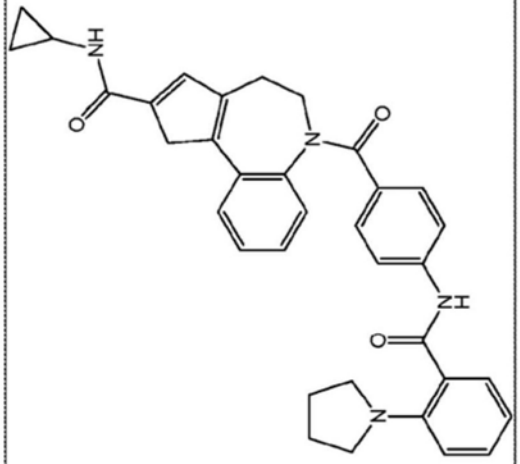
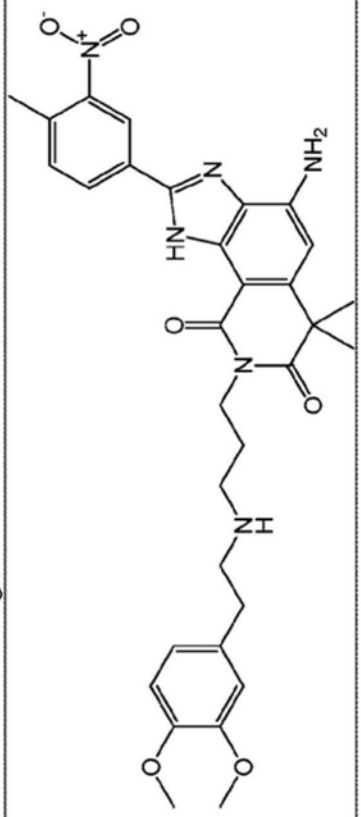
名称或CAS编号	IUPAC名称	结构
	N-环丙基-5-(4-(2-(吡咯烷-1-基)苯甲酰胺基)苯甲酰基)-5,6,7,10-四氢苯并[b]环戊并[d]氮杂□-9-羧酰胺	
851658-10-1	4-氨基-8-(3-{[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基}丙基)-6,6-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1H-咪唑并[4,5-h]-异喹啉-7,9(6H,8H)-二酮	

图1(续)

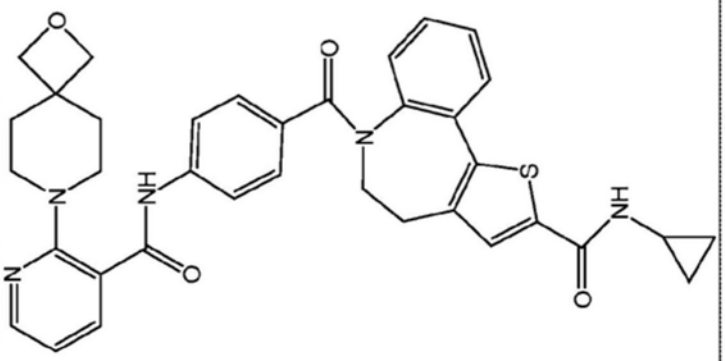
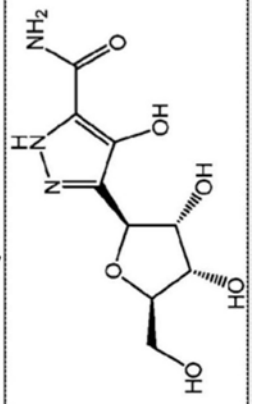
名称或CAS编号	IUPAC名称	结构
AZ27	6-(4-(2-(2-氧杂-7-氮杂螺[3,5]壬-7-基)烟酰胺基)苯甲酰基)-N-环丙基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮杂□-2-羧酰胺	
吡唑呋喃菌素	4-羟基-3-β-D-呋喃核糖基吡唑-5-羧酰胺	

图1(续)

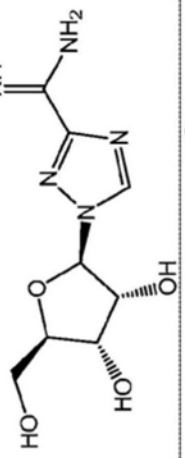
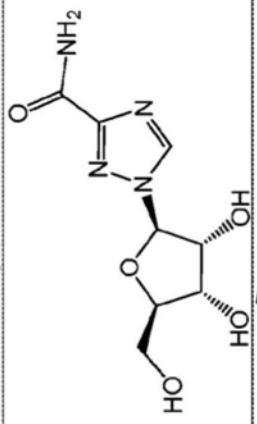
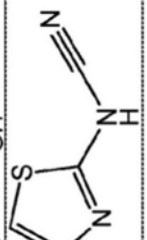
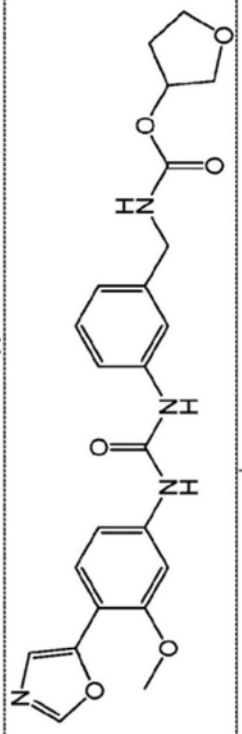
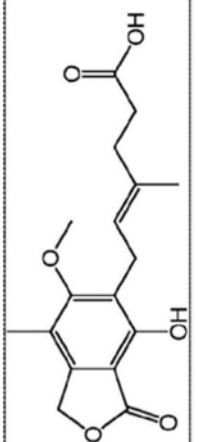
名称或CAS编号	IUPAC名称	结构
塔利韦林（韦拉米定）	1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酰亚胺	
利巴韦林	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-羧酰胺	
LY253963	1,3,4-噻二唑-2-基氰胺	
VX-497	四氢呋喃-3-基3-(3-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)脲基)苄基氨基甲酸酯	
麦考酚酸	(4E)-6-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸 (enoic acid)	

图1(续)

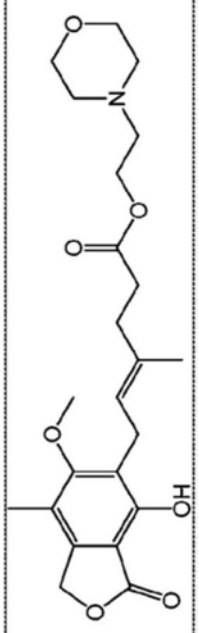
名称或CAS编号	IUPAC名称	结构
麦考酚酸莫酯	2-吗啉-4-基乙基(E)-6-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1H-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸酯	

图1(续)