

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480014047.8

[51] Int. Cl.

C07K 5/10 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 1 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 100453553C

[22] 申请日 2004.4.9

[21] 申请号 200480014047.8

[30] 优先权

[32] 2003.4.11 [33] US [31] 10/412,600

[32] 2003.10.23 [33] US [31] 60/513,765

[86] 国际申请 PCT/US2004/011012 2004.4.9

[87] 国际公布 WO2004/092162 英 2004.10.28

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.22

[73] 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 L·J·法默 R·P·珀尼

G·R·比瑟蒂 K·P·威尔逊

[56] 参考文献

WO0140262A1 2001.6.7

WO0218369A2 2002.3.7

WO9212140A1 1992.7.23

WO0208256A2 2002.1.31

US4499082A 1985.2.12

WO0174768A2 2001.10.11

CN1649864A 2005.8.3

CN1238780A 1999.12.15

WO0208244A2 2002.1.31

WO0102424A2 2001.1.11

审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

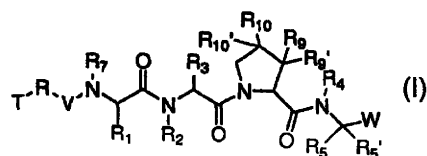
权利要求书 9 页 说明书 63 页

[54] 发明名称

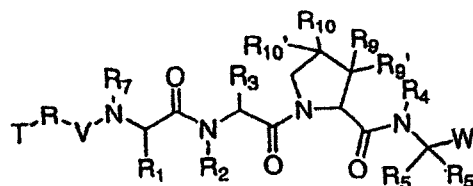
丝氨酸蛋白酶、特别是 HCV NS3 - NS4A 蛋白酶的抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐或混合物，它们抑制丝氨酸蛋白酶活性，特别是丙型肝炎病毒 NS3 - NS4A 蛋白酶的活性。因此，它们通过干扰丙型肝炎病毒的生活周期发挥作用，可用作抗病毒剂。本发明进一步涉及包含所述化合物的药学上可接受的组合物，用于来自体内用途或者对患有 HCV 感染的患者给药，和制备这些化合物的方法。本发明也涉及治疗患者 HCV 感染的方法，该方法给予包含本发明化合物的药物组合物。



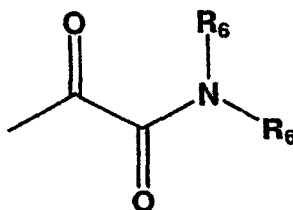
1、式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

W 是:



其中每个 R_6 独立地是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-, 或者

其中每个 R_6 中至多 3 个脂族碳原子任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 R_6 任选地被至多 3 个 J 取代基取代; 或者

两个 R_6 基团与它们所键合的氮原子一起任选地构成 5-至 6-元芳族的或者 3-至 7-元饱和或部分不饱和的环系，其中至多 3 个环原子任选地被 N、NH、O、S、SO 和 SO_2 代替，其中所述环系任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合，其中任意环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；

J 是卤素、 $-OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R'$ 、氧代基、硫代基、 $=N(R')$ 、 $=N(OR')$ 、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧基、 $-N(R')_2$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)C(O)OR'$ 、 $-C(O)C(O)NHR'$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $-C(S)OR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ 、 $-N(R')N(R')COR'$ 、 $-N(R')N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')N(R')CON(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-N(R')C(S)R'$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')C(S)N(R')_2$ 、 $-N(COR')COR'$ 、 $-N(OR')R'$ 、 $-C(=NH)N(R')_2$ 、 $-C(O)N(OR')R'$ 、 $-C(=NOR')R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 或 $-P(O)(H)(OR')$ ；其中：

R' 独立地选自：

氢-

(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-

(C6-C10)-芳基-

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-杂环基-

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-

(C5-C10)-杂芳基-，和

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-

其中 R' 中的至多 5 个原子任选地并且独立地被 J 取代；

其中与同一原子键合的两个 R' 基团任选地构成 5-至 6-元芳族的或

者 3-至 7-元饱和或部分不饱和的环系, 其中至多 3 个环原子任选地被独立选自 N、NH、O、S、SO 和 SO₂ 的杂原子代替, 其中所述环系任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合, 其中任意环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基;

R₅ 和 R_{5'} 各自独立地是氢或 (C1-C12)-脂族基团, 其中任意氢任选地被卤素代替; 其中 R₅ 的任意末端碳原子任选地被巯基或羟基取代; 或者 R₅ 是 Ph 或 -CH₂Ph, R_{5'} 是 H, 其中所述 Ph 或 -CH₂Ph 基团任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代; 或者

R₅ 和 R_{5'} 与它们所键合的原子一起任选地构成 3-至 6-元饱和或部分不饱和的环系, 其中至多 2 个环原子任选地被 N、NH、O、SO 或 SO₂ 代替; 其中所述环系具有至多 2 个独立选自 J 的取代基;

R₂、R₄ 和 R₇ 各自独立地是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-(C1-C12)-脂族基团-, 或

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R₂、R₄ 和 R₇ 中至多两个脂族碳原子任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中每个 R₂、R₄ 和 R₇ 独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

R₁ 和 R₃ 各自独立地是:

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R₁ 和 R₃ 中至多 3 个脂族碳原子任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中每个 R₁ 和 R₃ 独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代

基取代;

R_9 、 R_{10} 和 $R_{10'}$ 各自是 H;

$R_{9'}$ 是 $-X-Y-Z$;

X 是一条键;

Y 是一条键;

Z 是:

(C6-10)-芳基-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

其中 Z 中至多 3 个脂族碳原子任选地被 S、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 或 $-N(H)-$ 以化学上稳定的排列方式所代替;

其中任意环任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合;

其中 Z 独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

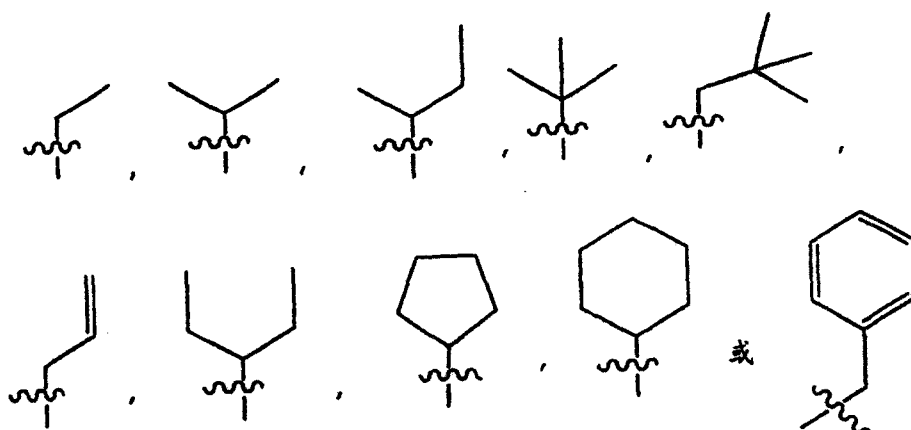
V 是 $-C(O)-$;

R 是一条键;

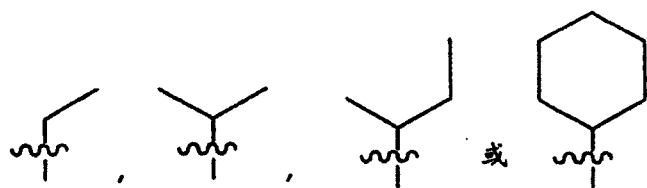
T 是咪唑基;

其中 T 任选地被至多 3 个 J 取代基取代。

2、根据权利要求 1 的化合物, 其中 $R_{9'}$ 是

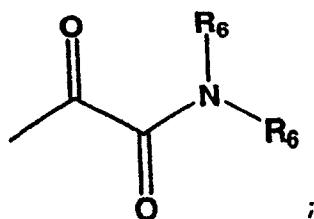


3、根据权利要求2的化合物，其中 $R_{9'}$ 是



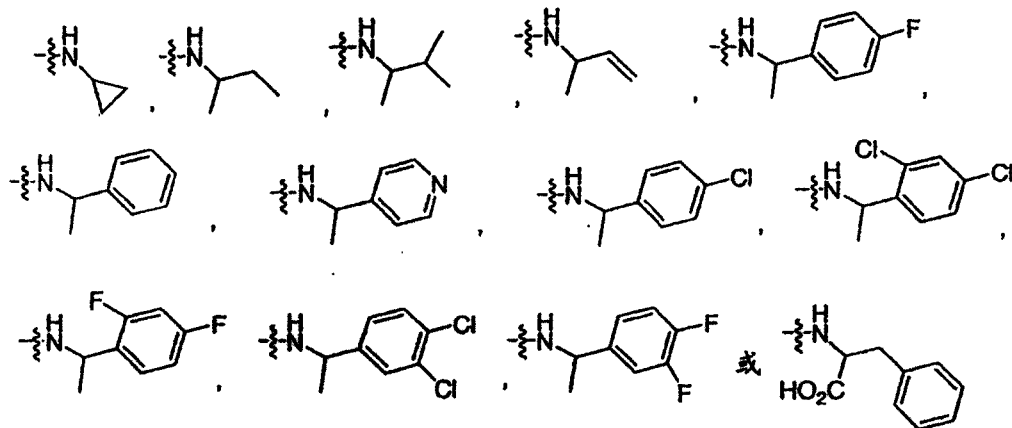
4、根据权利要求3的化合物，其中 $R_{9'}$ 是乙基。

5、根据权利要求1-4任意一项的化合物，其中 W 是：

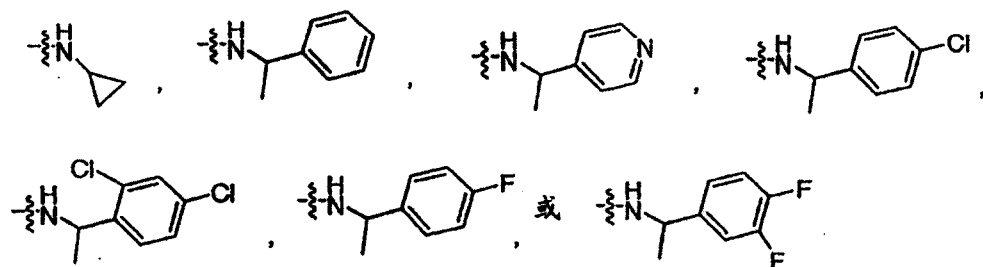


其中在 W 中， NR_6R_6 选自 $-NH-$ (C1-C6 脂族基团)、 $-NH-$ (C3-C6 环烷基)、 $-NH-CH(CH_3)-(C_6-C_{10})$ 芳基或 $-NH-CH(CH_3)-(C_5-C_{10})$ 杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被至多 3 个卤素取代。

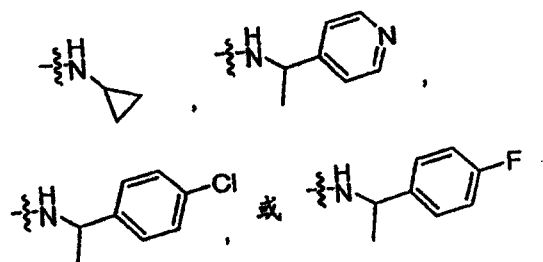
6、根据权利要求1的化合物，其中在 W 中， NR_6R_6 是：



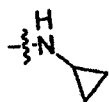
7、根据权利要求6的化合物，其中在W中， NR_6R_6 是：



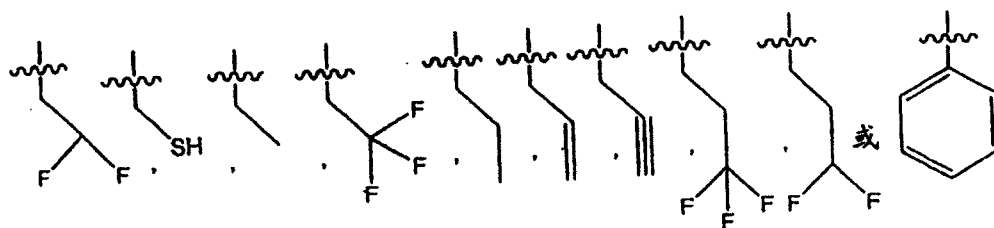
8、根据权利要求7的化合物，其中在W中， NR_6R_6 是：



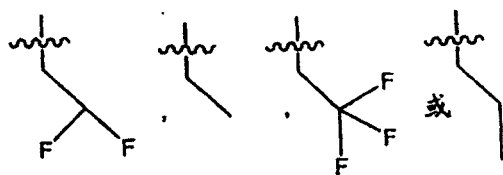
9、根据权利要求8的化合物，其中在W中， NR_6R_6 是：



10、根据权利要求1-4任意一项的化合物，其中 $\text{R}_{5'}$ 是氢， R_5 是：



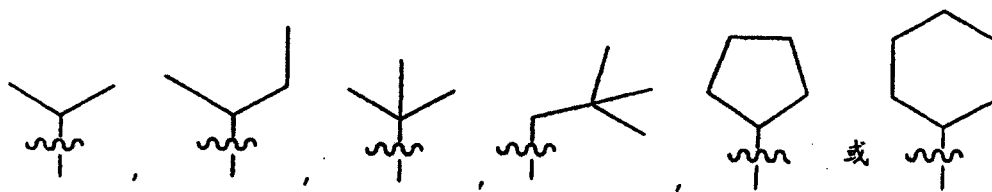
11、根据权利要求10的化合物，其中 $\text{R}_{5'}$ 是氢， R_5 是：



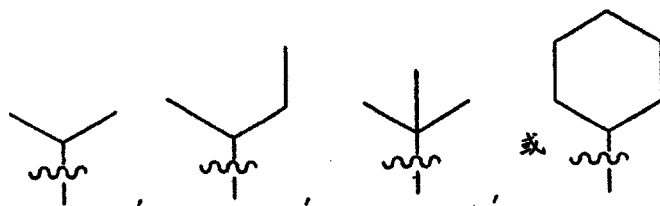
12、根据权利要求 1-4 任意一项的化合物，其中 R_2 、 R_4 和 R_7 各自独立地是 H、甲基、乙基或丙基。

13、根据权利要求 12 的化合物，其中 R_2 、 R_4 和 R_7 各自是氢。

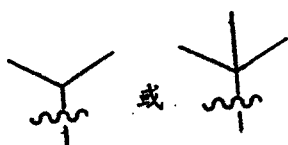
14、根据权利要求 1-4 任意一项的化合物，其中 R_3 是：



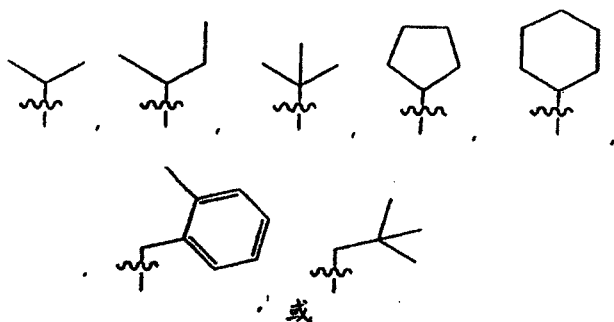
15、根据权利要求 14 的化合物，其中 R_3 是：



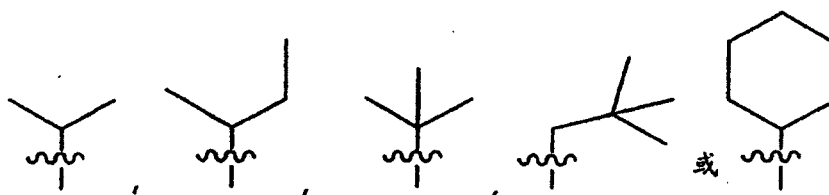
16、根据权利要求 15 的化合物，其中 R_3 是：



17、根据权利要求 1-4 任意一项的化合物，其中 R_1 是：

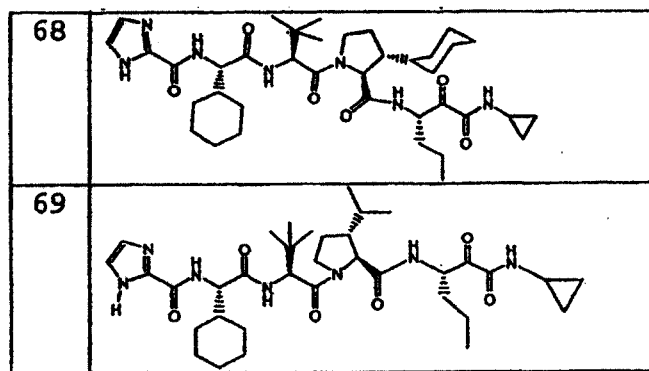


18、根据权利要求 17 的化合物，其中 R_1 是：



19、根据权利要求 18 的化合物，其中 R_1 是异丙基或环己基。

20、根据权利要求 1 的化合物，其中该化合物是：



21、药物组合物，包含根据权利要求 1 - 20 任意一项的化合物或其药学上可接受的盐，其含量对抑制丝氨酸蛋白酶而言是有效的；以及可接受的载体、助剂或赋形剂。

22、根据权利要求 21 的组合物，其中所述组合物被配制成对患者给药的形式。

23、根据权利要求 1 - 20 任意一项的化合物在制备用于抑制丝氨酸蛋白酶活性的药物中的用途。

24、根据权利要求 23 的用途，其中所述丝氨酸蛋白酶是 HCV NS3 蛋白酶。

25、根据权利要求 1-20 任意一项的化合物在制备用于治疗患者 HCV 感染的药物中的用途。

26、消除或减少 HCV 污染生物样本或者医疗或实验室器械的方法，包括使所述生物样本或者医疗或实验室器械与根据权利要求 21 的组合物接触的步骤。

27、根据权利要求 26 的方法，其中所述生物样本或者医疗或实验室器械选自血液、其它体液、生物组织、手术器械、手术服装、实验室仪器、实验室服装、体液收集器具、体液贮存材料。

28、根据权利要求 27 的方法，其中所述体液是血液。

丝氨酸蛋白酶、特别是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶的抑制剂

相关申请的交叉参考

本申请要求美国临时申请 No. 60/513,765 的权益,该临时申请提交于 2003 年 10 月 23 日,题为“丝氨酸蛋白酶、特别是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶的抑制剂”,其全部内容结合在此作为参考。本申请也要求美国专利申请 No. 10/412,600 的权益,该申请提交于 2003 年 4 月 11 日,题为“丝氨酸蛋白酶、特别是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶的抑制剂”,其全部内容结合在此作为参考。

技术领域

本发明涉及这样的化合物,它们抑制丝氨酸蛋白酶活性,特别是丙型肝炎病毒 NS3-NS4A 蛋白酶的活性。因此,它们通过干扰丙型肝炎病毒的生活周期发挥作用,也可用作抗病毒剂。本发明进一步涉及包含这些化合物的药物组合物,用于来自体内用途或者对患有 HCV 感染的患者给药。本发明也涉及制备这些化合物的方法和治疗患者 HCV 感染的方法,该方法给予包含本发明化合物的药物组合物。

背景技术

丙型肝炎病毒(HCV)感染是一个亟需解决的人类医学问题。HCV 被公认为大多数非甲非乙型肝炎的原因,据估计全球人口的血清流行率为 3% [A. Alberti 等人, "Natural History of Hepatitis C," J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)]。仅在美国,近四百万人可能已被感染 [M. J. Alter 等人, "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States," J. Hepatology, 31., (Suppl.

1), pp. 88-91 (1999)]。

一旦首次暴露于 HCV, 仅有约 20% 的被感染个体发展为急性临床肝炎, 而其他人的感染似乎自发地消散。不过, 在几乎 70% 的情形中, 病毒建立起慢性感染, 持续数十年 [S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis," FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204 (1994); D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C," J. Viral Hepatitis, 6, pp. 35-47 (1999)]。这通常导致复发性和进行性恶化性肝脏炎症, 经常引起更为严重的疾病状态, 例如肝硬化和肝细胞癌 [M. C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211-220 (1994); I. Saito 等人, "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547-6549 (1990)]。不幸的是, 没有普遍有效的治疗可以削弱慢性 HCV 的进展。

HCV 基因组编码 3010 - 3033 个氨基酸的多蛋白 [Q. L. Choo, 等人, "Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus." Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, pp. 2451-2455 (1991); N. Kato 等人, "Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 9524-9528 (1990); A. Takamizawa 等人, "Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers," J. Virol., 65, pp. 1105-1113 (1991)]。HCV 非结构性(NS)蛋白被假定为病毒复制提供必需的催化机理。NS 蛋白起源于多蛋白的蛋白水解性裂解 [R. Bartenschlager 等人, "Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions," J. Virol., 67, pp. 3835-3844 (1993); A. Grakoui 等人, "Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites," J. Virol., 67,

pp. 2832-2843 (1993); A. Grakoui 等人, "Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products," J. Virol., 67, pp. 1385-1395 (1993); L. Tomei 等人, "NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein," J. Virol., 67, pp. 4017-4026 (1993)].

HCV NS 蛋白 3 (NS3) 含有丝氨酸蛋白酶活性, 这有助于加工大多数病毒酶, 因而被视为病毒复制和感染性所必需的。已知黄热病病毒 NS3 蛋白酶的突变降低病毒的感染性 [Chambers, T. J. 等人, "Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 8898-8902 (1990)]。已经显示 NS3 的前 181 个氨基酸 (病毒多蛋白的第 1027-1207 个残基) 含有 NS3 加工 HCV 多蛋白的全部四个下游位点的丝氨酸蛋白酶结构域 [C. Lin 等人, "Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics", J. Virol., 68, pp. 8147-8157 (1994)]。

HCV NS3 丝氨酸蛋白酶及其有关辅因子 NS4A 有助于加工全部病毒酶, 因而被视为病毒复制所必需的。这种加工似乎类似于由人免疫缺陷病毒天冬氨酰蛋白酶所进行的加工, 该蛋白酶也参与病毒酶加工 HIV 蛋白酶抑制剂, 这些抑制剂抑制病毒蛋白的加工, 是有力的人用抗病毒剂, 表明干扰这一阶段的病毒生活周期可以获得治疗活性剂。所以, 这是一个有吸引力的药物发现目标。

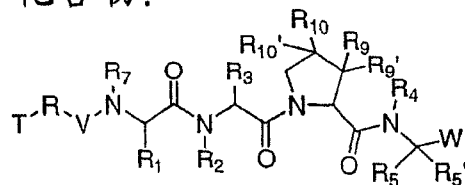
此外, 目前对 HCV 的认识还没有形成任何其他令人满意的抗-HCV 剂或治疗。唯一既定的 HCV 疾病疗法是干扰素治疗。不过, 干扰素具有显著的副作用 [M. A. Wlaker 等人, "Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress," DDT, 4, pp. 518-29 (1999); D. Moradpour 等人, "Current and Evolving Therapies for HepatitisC," Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 11, pp. 1199-1202

(1999); H. L. A. Janssen 等人 "Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis," J. Hepatol., 21, pp. 241-243 (1994); P. F. Renault 等人, "Side Effects of Alpha Interferon," Seminars in Liver Disease, 9, pp. 273-277. (1989)], 仅在一部分 (~25%) 病例中诱导长期的缓解作用 [O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", FEMS Microbiol. Rev., 14, pp. 279-288 (1994)]。而且, 有效抗-HCV 疫苗的前景仍然是不确定的。

因而, 存在对更有效的抗-HCV 疗法的需求。这类抑制剂将具有治疗潜力, 作为蛋白酶抑制剂, 确切地作为丝氨酸蛋白酶抑制剂, 更确切地作为 HCV NS3 蛋白酶抑制剂。具体而言, 这类化合物可以用作抗病毒剂, 确切地用作抗-HCV 剂。

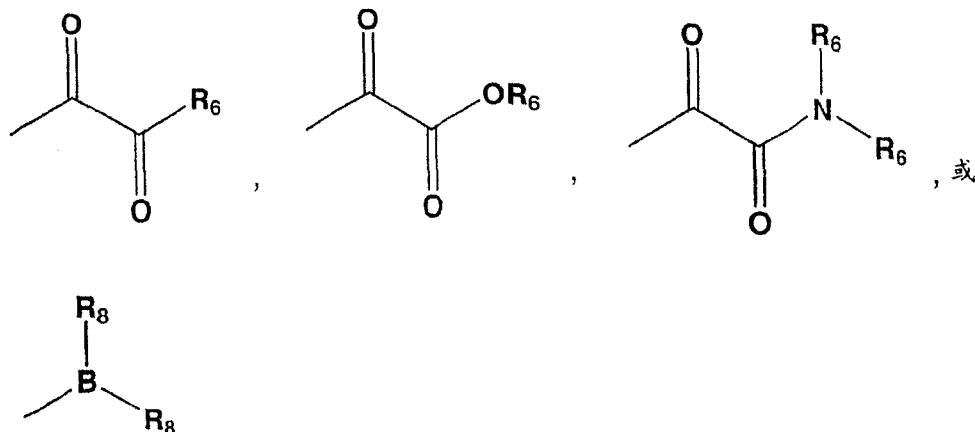
发明内容

本发明提供式 I 化合物:



或其药学上可接受的盐或混合物, 其中:

W 是:



其中每个 R_6 独立地是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-, 或者

其中每个 R_6 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、
-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 R_6 可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代; 或者

两个 R_6 基团与它们所键合的氮原子一起可以任选地构成 5-至 6-
元芳族的或者 3-至 7-元饱和或部分不饱和的环系, 其中至多 3 个环原
子可以任选地被 N、NH、O、S、SO 和 SO₂ 代替, 其中所述环系可以任
选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10)
杂环基稠合, 其中任意环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基;

其中每个 R_8 独立地是 -OR'; 或者

R_8 基团与硼原子一起可以任选地构成 (C3-C10)-元杂环, 除了该硼
原子以外还具有至多 3 个任选被 N、NH、O、S、SO 和 SO₂ 代替的环原
子;

J 是卤素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧代基、硫代
基 (thioxo)、=N(R')、=N(OR')、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧
基、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、
-C(O)C(O)R'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)NR'、-C(O)CH₂C(O)R'、
-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、
-C(S)N(R')₂、
-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、
-N(R')N(R')COR'、

$-N(R')N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')N(R')CON(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、
 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-N(R')C(S)R'$ 、
 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')C(S)N(R')_2$ 、 $-N(COR')COR'$ 、 $-N(OR')R'$ 、
 $-C(=NH)N(R')_2$ 、 $-C(O)N(OR')R'$ 、 $-C(=NOR')R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、
 $-P(O)(R')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 或 $-P(O)(H)(OR')$ ；其中：

R' 独立地选自：

氢-

(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-

(C6-C10)-芳基-

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-杂环基-

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-

(C5-C10)-杂芳基-，和

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-

其中 R' 中的至多 5 个原子可以任选地与独立地被 J 取代；

其中与同一原子键合的两个 R' 基团可以任选地构成 5-至 6-元芳族的或者 3-至 7-元饱和或部分不饱和的环系，其中至多 3 个环原子可以任选地被独立选自 N、NH、O、S、SO 和 SO_2 的杂原子代替，其中所述环系可以任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合，其中任意环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；

R_5 和 $R_{5'}$ 各自独立地是氢或 (C1-C12)-脂族基团，其中任意氢可以任选地被卤素代替；其中 R_5 的任意末端碳原子可以任选地被巯基或羟基取代；或者 R_5 是 Ph 或 $-CH_2Ph$ ， $R_{5'}$ 是 H，其中所述 Ph 或 $-CH_2Ph$ 基团可以任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；或者

R_5 和 $R_{5'}$ 与它们所键合的原子一起可以任选地构成 3-至 6-元饱和或部分不饱和的环系，其中至多 2 个环原子可以任选地被 N、NH、O、

S₀ 或 S₀₂ 代替; 其中所述环系具有至多 2 个独立选自 J 的取代基;

R₂、R₄ 和 R₇ 各自独立地是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-(C1-C12)-脂族基团-, 或

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R₂、R₄ 和 R₇ 中至多两个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中每个 R₂、R₄ 和 R₇ 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

R₁ 和 R₃ 各自独立地是:

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R₁ 和 R₃ 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中每个 R₁ 和 R₃ 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

R₉、R_{9'}、R₁₀ 和 R_{10'} 各自独立地是-X-Y-Z;

X 是一条键、-C(H)(R₆)-、-O-、-S-或-N(R₁₁)-;

R₁₁ 是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R_{11} 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 R_{11} 可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代; 或者

其中 R_{11} 和 Z 与它们所键合的原子一起任选地构成含氮 5-至 7-元单环或 6-至 11-元二环环系, 任选地被至多 3 个 J 取代基取代, 其中所述环系中至多 3 个环原子可以任选地被 O、NH、S、SO 或 SO₂ 以化学上稳定的排列方式所代替;

Y 是一条键、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)(NR₁₂)-;

R_{12} 是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R_{12} 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 R_{12} 可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代;

Z 是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,
(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,
[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,
(C6-C10)-芳基-,
(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,
(C3-C10)-杂环基-,
(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,
(C5-C10)-杂芳基-, 或
(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中 Z 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中任意环可以任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合;

其中 Z 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

V 是 -C(O)-、-S(O)-或-S(O)₂-;

R 是 -C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₁₂)-、-O-或一条键;

T 是:

(C1-C12)-脂族基团-,
(C6-C10)-芳基-,
(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,
(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,
[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,
(C3-C10)-杂环基-,
(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,
(C5-C10)-杂芳基-, 或
(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中 T 中至多 3 个脂族碳原子可以被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中每个 T 可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代；或者

T 选自 $-N(R_6)(R_{6'})$ ；

$R_{6'}$ 是：

氢-，

(C1-C12)-脂族基团-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-，

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-，

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-，

(C3-C10)-杂环基-，

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-，

(C5-C10)-杂芳基-，或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-；或者

其中每个 $R_{6'}$ 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 或 $-N(H)-$ 以化学上稳定的排列方式所代替；

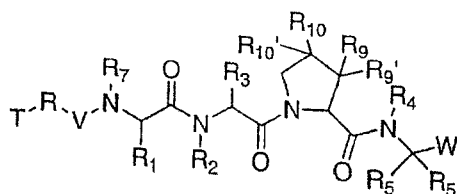
其中 $R_{6'}$ 可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代；或者

R_6 和 $R_{6'}$ 与它们所键合的氮原子一起可以任选地构成 (C3-C10)-杂环环系，其中所述环系可以任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代。

本发明也涉及制备上述化合物的方法和包含上述化合物的组合物及其用途。这类组合物可以用于预处理有待插入患者内的侵入性装置，在对患者施用之前处理生物样品、例如血液，和用于直接对患者给药。在每种情况下，组合物将用于抑制 HCV 复制，减轻 HCV 感染的风险或严重性。

发明的详细说明

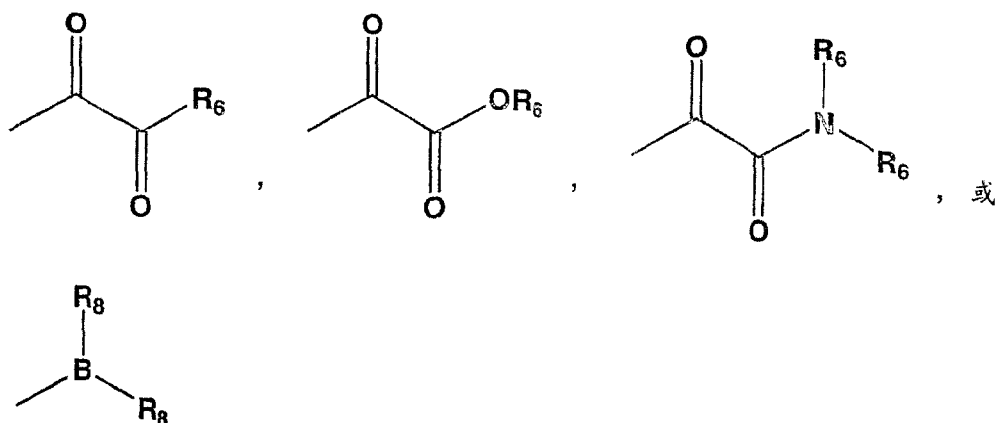
本发明提供式 I 化合物：



I

或其药学上可接受的盐或混合物，其中：

W 是：



其中每个 R_6 独立地是：

氢-，

(C1-C12)-脂族基团-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-，

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-，

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-，

(C3-C10)-杂环基-，

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-，

(C5-C10)-杂芳基-，或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-，或者

其中每个 R_6 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替；

其中 R_6 可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代；或者

两个 R_6 基团与它们所键合的氮原子一起可以任选地构成 5-至 6-元芳族的或者 3-至 7-元饱和或部分不饱和的环系，其中至多 3 个环原子可以任选地被 N、NH、O、S、SO 和 SO₂ 代替，其中所述环系可以任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10)

杂环基稠合，其中任意环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；

其中每个 R_8 独立地是 $-OR'$ ；或者

R_8 基团与硼原子一起可以任选地构成 (C3-C10)-元杂环，除了该硼原子以外还具有至多 3 个任选被 N、NH、O、S、SO 和 SO_2 代替的环原子；

J 是卤素、 $-OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R'$ 、氧代基、硫代基、 $=N(R')$ 、 $=N(OR')$ 、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧基、 $-N(R')_2$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)C(O)OR'$ 、 $-C(O)C(O)NR'$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $-C(S)OR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ 、 $-N(R')N(R')COR'$ 、 $-N(R')N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')N(R')CON(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-N(R')C(S)R'$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')C(S)N(R')_2$ 、 $-N(COR')COR'$ 、 $-N(OR')R'$ 、 $-C(=NH)N(R')_2$ 、 $-C(O)N(OR')R'$ 、 $-C(=NOR')R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 或 $-P(O)(H)(OR')$ ；其中：

R' 独立地选自：

氢-

(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-

(C6-C10)-芳基-

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-杂环基-

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-

(C5-C10)-杂芳基-，和

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-

其中 R' 中的至多 5 个原子可以任选地与独立地被 J 取代；

其中与同一原子键合的两个 R' 基团可以任选地构成 5-至 6-元芳

族的或者 3-至 7-元饱和或部分不饱和的环系,其中至多 3 个环原子可以任选地被独立选自 N、NH、O、S、SO 和 SO₂ 的杂原子代替,其中所述环系可以任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合,其中任意环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基;

R₅ 和 R_{5'} 各自独立地是氢或 (C1-C12)-脂族基团,其中任意氢可以任选地被卤素代替;其中 R₅ 的任意末端碳原子可以任选地被巯基或羟基取代;或者 R₅ 是 Ph 或 -CH₂Ph, R_{5'} 是 H,其中所述 Ph 或 -CH₂Ph 基团可以任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;或者

R₅ 和 R_{5'} 与它们所键合的原子一起可以任选地构成 3-至 6-元饱和或部分不饱和的环系,其中至多 2 个环原子可以任选地被 N、NH、O、SO 或 SO₂ 代替;其中所述环系具有至多 2 个独立选自 J 的取代基;

R₂、R₄ 和 R₇ 各自独立地是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-(C1-C12)-脂族基团-, 或

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R₂、R₄ 和 R₇ 中至多两个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中每个 R₂、R₄ 和 R₇ 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

R₁ 和 R₃ 各自独立地是:

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R₁ 和 R₃ 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中每个 R_1 和 R_3 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{10} 和 $R_{10'}$ 各自独立地是 $-X-Y-Z$; X 是一条键、 $-C(H)(R_6)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_{11})-$;

R_{11} 是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R_{11} 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 或 $-N(H)-$ 以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 R_{11} 可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代; 或者

其中 R_{11} 和 Z 与它们所键合的原子一起任选地构成含氮 5-至 7-元单环或 6-至 11-元二环环系, 任选地被至多 3 个 J 取代基取代, 其中所述环系中至多 3 个环原子可以任选地被 O 、 NH 、 S 、 SO 或 SO_2 以化学上稳定的排列方式所代替;

Y 是一条键、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)(NR_{12})-$;

R_{12} 是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中每个 R_{12} 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、 $-S(O)_2-$ 、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 R_{12} 可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代;

Z 是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中 Z 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、 $-S(O)_2-$ 、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中任意环可以任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合;

其中 Z 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

V 是 -C(O)-、-S(O)-或 $-S(O)_2-$;

R 是 -C(O)-、-S(O)-、 $-S(O)_2-$ 、-N(R_{12})-、-O-或一条键;

T 是:

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中 T 中至多 3 个脂族碳原子可以被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中每个 T 可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代; 或者

T 选自-N(R₆)(R_{6'});

R_{6'}是:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-; 或者

其中每个 R₆中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 R₆可以任选地被至多 3 个 J 取代基取代; 或者

R₆和 R_{6'}与它们所键合的氮原子一起可以任选地构成(C3-C10)-杂环环系, 其中所述环系可以任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取

代。

定义

本文所用的术语“芳基”表示单环或二环的碳环芳族环系。苯基是单环芳族环系的实例。二环芳族环系包括其中两个环都是芳族的系统，例如萘基，和其中两个环中只有一个是芳族的系统，例如四氢化萘。可以理解，本文所用的术语“(C6-C10)-芳基-”包括任意一个 C6、C7、C8、C9 和 C10 单环或二环的碳环芳族环。

本文所用的术语“杂环基”表示单环或二环的非芳族环系，在每个环中以化学上稳定的排列方式具有 1 至 3 个选自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 的杂原子或杂原子基团。在“杂环基”的二环非芳族环系实施方式中，一个或两个环可以含有所述杂原子或杂原子基团。可以理解，本文所用的术语“(C5-C10)-杂环基-”包括任意一个 C5、C6、C7、C8、C9 和 C10 单环或二环的非芳族环系，在每个环中以化学上稳定的排列方式具有 1 至 3 个选自 O、N、NH 和 S 的杂原子或杂原子基团。

本文所用的术语“杂芳基”表示单环或二环的芳族环系，在每个环中以化学上稳定的排列方式具有 1 至 3 个选自 O、N、NH 或 S 的杂原子或杂原子基团。在“杂芳基”的这样一种二环芳族环系实施方式中：

- 一个或两个环可以是芳族的；和

- 一个或两个环可以含有所述杂原子或杂原子基团。可以理解，本文所用的术语“(C5-C10)-杂芳基-”包括任意一个 C5、C6、C7、C8、C9 和 C10 单环或二环的芳族环系，在每个环中以化学上稳定的排列方式具有 1 至 3 个选自 O、N、NH 或 S 的杂原子或杂原子基团。

本文所用的术语“脂族基团”表示直链或支链烷基、烯基或炔基。可以理解，本文所用的术语“(C1-C12)-脂族基团-”包括任意一个 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11 和 C12 碳原子的直链或支链烃基链。也可以理解，烯基或炔基实施方式在脂族链中需要至少两个碳原子。

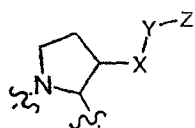
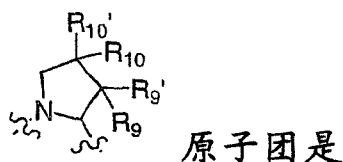
术语“环烷基”或“环烯基”表示单环或稠合或桥连的二环碳环环系，它不是芳族的。环烯基环具有一个或多个不饱和单元。也可以

理解，本文所用的术语“(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-”包括任意一个 C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9 和 C10 单环或稠合或桥连的二环碳环。优选的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、降冰片基、金刚烷基和十氢萘基。

本文所用的短语“化学上稳定的排列方式”表示这样一种化合物结构，它赋予该化合物足以允许借助本领域已知的方法制造和对哺乳动物给药的稳定性。通常，这类化合物在 40°C 或以下的温度下、在没有水分或其他化学反应条件的存在下稳定至少一周。

实施方式

按照式 I 化合物的一种实施方式，



其中：

在 R_9 、 R_{10} 和 $R_{10'}$ 中，X 和 Y 都是一条键，Z 是氢；在 $R_{9'}$ 中：

X 是一条键；

Y 是一条键、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ ；

Z 是：

(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-

(C6-C10)-芳基-

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-杂环基-

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-

(C5-C10)-杂芳基-，或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-

其中 Z 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替；

其中任意环可以任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合；

其中 Z 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代。

按照另一种实施方式，在 R₉ 中：

X 是一条键；

Y 是一条键；

Z 是：

(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-

(C6-C10)-芳基-

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-

(C5-C10)-杂芳基-，或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-；

其中 Z 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替；

其中任意环可以任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合；

其中 Z 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代。

按照另一种实施方式，在 R₉ 中：

X 是一条键；

Y 是一条键；

Z 是：

(C1-C12)-脂族基团-

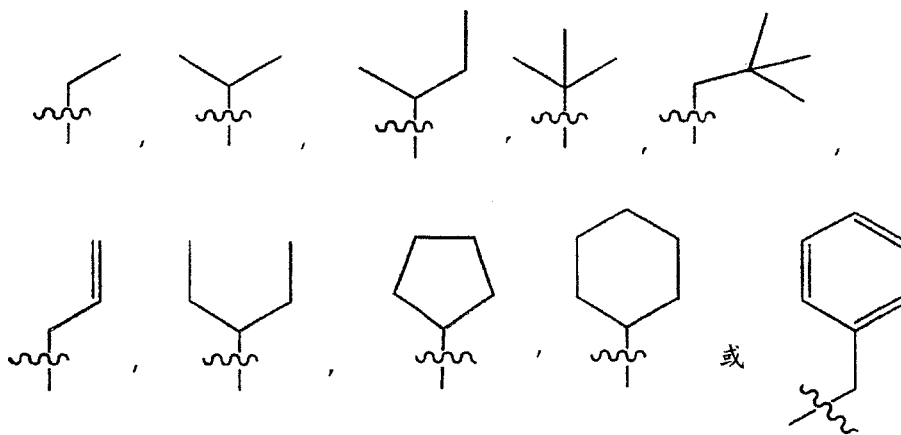
(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-, 或
(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

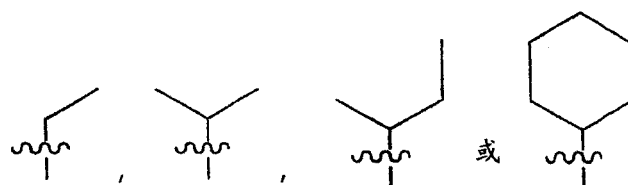
其中 Z 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、
-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 Z 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代。

按照另一种实施方式, R₉ 是



按照另一种实施方式, R₉ 是



按照另一种实施方式, R₉ 是乙基。

按照式 I 化合物的另一种实施方式, 在 R₉、R₁₀ 和 R_{10'} 中, X 和 Y
都是一条键, Z 是氢; 在 R₉ 中:

X 是一条键;

Y 是-C(O)-;

Z 是:

(C1-C12)-脂族基团-, 或

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中 Z 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、

-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替；

其中任意环可以任选地与(C6-C10)芳基、(C5-C10)杂芳基、(C3-C10)环烷基或(C3-C10)杂环基稠合；

其中Z可以独立地并且任选地被至多3个独立选自J的取代基取代。

按照另一种实施方式，Z是-O-(C1-C6)-脂族基团或-N(R')₂，其中与氮原子键合的两个R'基团可以任选地构成3-至7-元饱和或部分不饱和的环系，其中至多3个环原子可以任选地被独立选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子代替，其中所述环系可以任选地与(C6-C10)芳基、(C5-C10)杂芳基、(C3-C10)环烷基或(C3-C10)杂环基稠合，其中任意环具有至多3个独立选自J的取代基。

按照式I化合物的另一种实施方式，Z是-N(R')₂，其中与氮原子键合的两个R'基团可以任选地构成3-至7-元饱和或部分不饱和的环系，其中至多3个环原子可以任选地被独立选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子代替，其中所述环系可以任选地与(C6-C10)芳基、(C5-C10)杂芳基、(C3-C10)环烷基或(C3-C10)杂环基稠合，其中任意环具有至多3个独立选自J的取代基。

按照式I化合物的另一种实施方式，在R₉和R₁₀中，X和Y都是一条键，Z是氢；在每个R₉和R₁₀中，独立地：

X是一条键；

Y是一条键；

Z是：

(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-

(C6-C10)-芳基-

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-杂环基-

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中 Z 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中任意环可以任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合;

其中 Z 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代。

按照另一种实施方式, 每个 R_{9'} 和 R_{10'} 中 Z 独立地是:

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-, 或

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-;

其中 Z 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 Z 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代。

按照另一种实施方式, 每个 R_{9'} 和 R_{10'} 中 Z 独立地是 (C1-C6)-脂族基团-。

按照式 I 化合物的另一种实施方式, 在 R₁₀ 和 R_{10'} 中, X 和 Y 都是一条键, Z 是氢; 在 R₉ 和 R_{9'} 中:

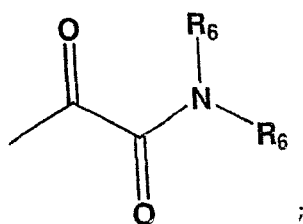
X 是一条键;

Y 是一条键;

Z 是 (C1-C6)-脂族基团-,

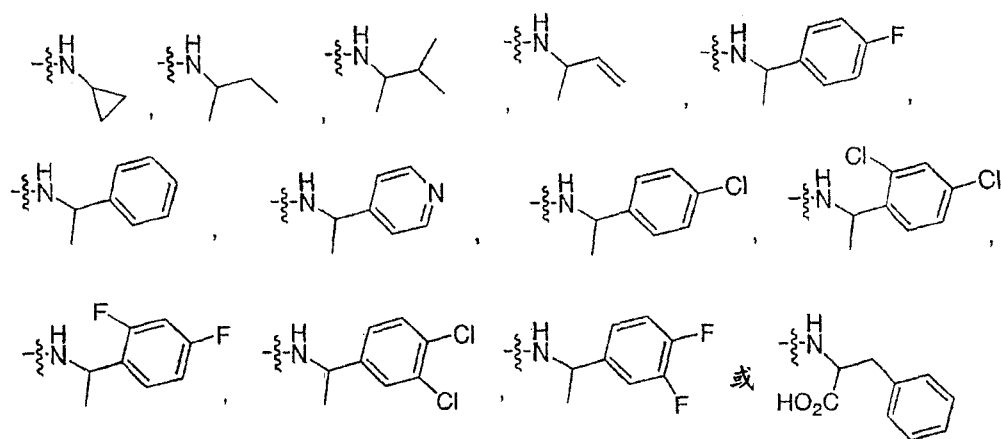
其中 Z 可以独立地并且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代。

按照式 I 化合物的另一种实施方式, W 是:

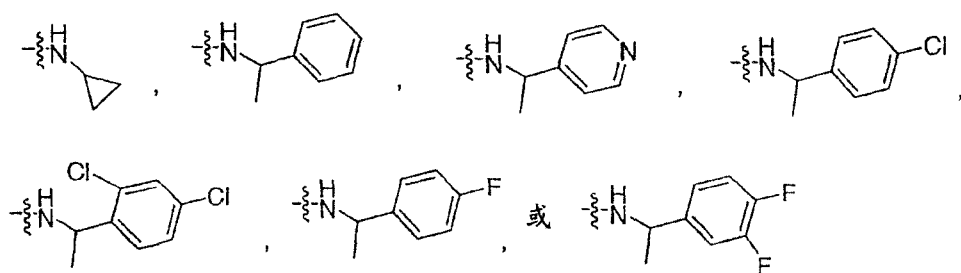


其中在 W 中, NR_6R_6 选自 $-\text{NH}-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 脂族基团})$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}3-\text{C}6 \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{芳基}$ 或 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{杂芳基}$, 其中所述芳基或所述杂芳基任选地被至多 3 个卤素取代。

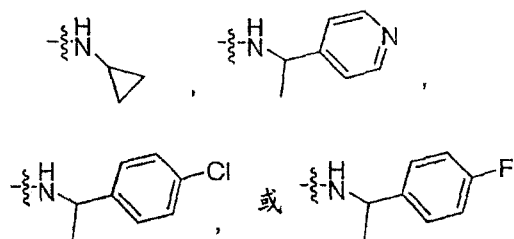
按照 W 的另一种实施方式, NR_6R_6 是:



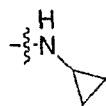
按照 W 的另一种实施方式, NR_6R_6 是:



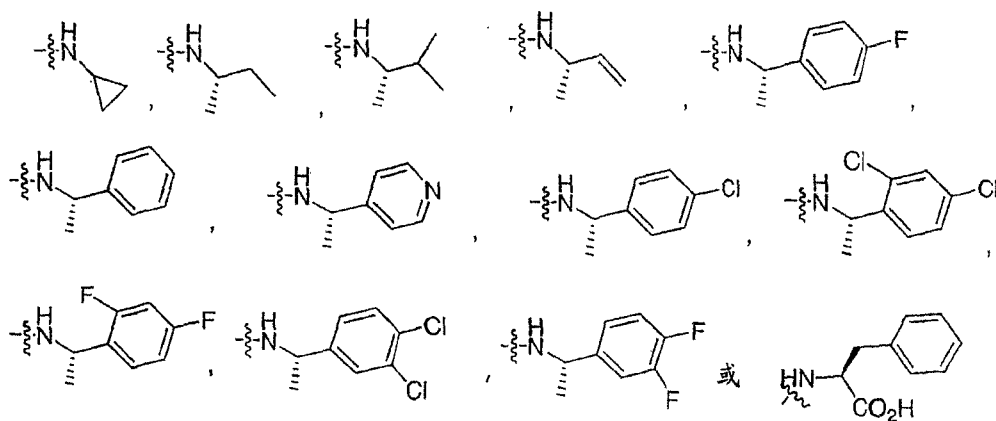
按照 W 的另一种实施方式, NR_6R_6 是:



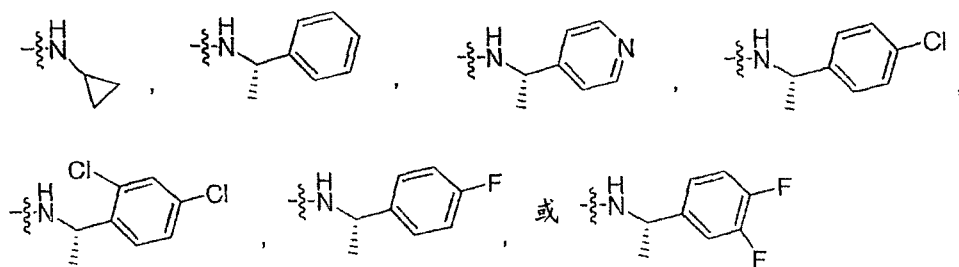
按照 W 的另一种实施方式, NR_6R_6 是:



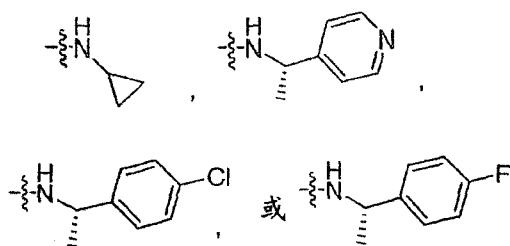
按照式 I 化合物的另一种实施方式, W 原子团中的 NR_6R_6 是:



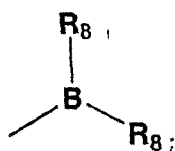
按照另一种实施方式, W 原子团中的 NR_6R_6 是:



按照另一种实施方式, 在 W 中, NR_6R_6 是:



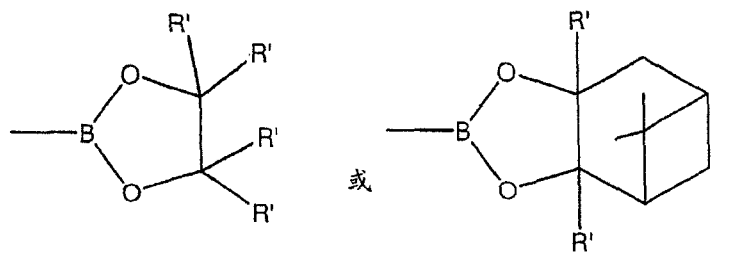
按照另一种实施方式，式 I 化合物中的 W 是：



其中 R_8 是如上所定义的。

按照另一种实施方式, 每个 R_8 与硼原子一起是 (C5-C10)-元杂环, 除了硼和两个氧原子以外没有另外的杂原子。

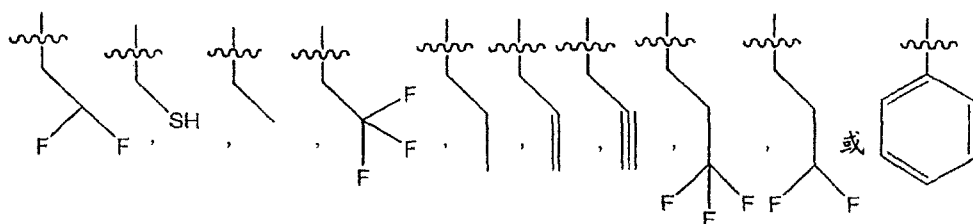
在另一种实施方式中，W是：



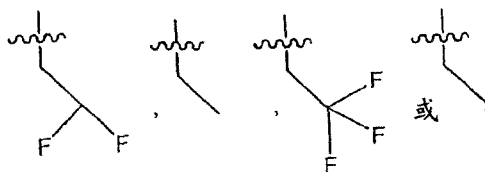
其中 R' 是 (C1-C6)-脂族基团。

在另一种实施方式中，R' 是甲基。

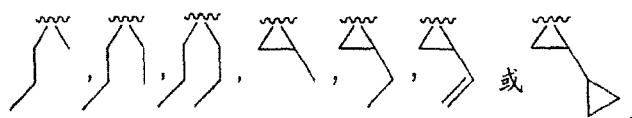
按照式 I 化合物的另一种实施方式, R_4 是氢, R_5 是:



按照另一种实施方式， $R_{5'}$ 是氢， R_5 是：



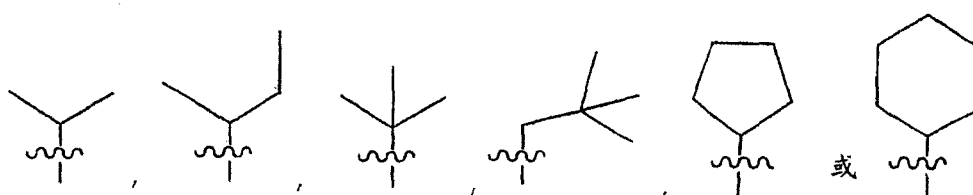
按照式 I 化合物的另一种实施方式, $R_{5'}$ 和 R_5 是:



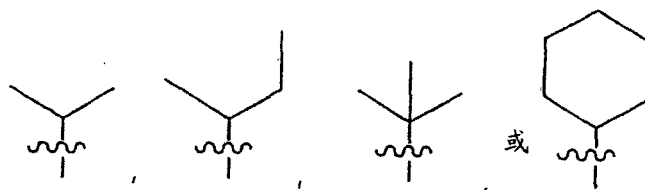
按照式 I 化合物的另一种实施方式, R_2 、 R_4 和 R_7 各自独立地是 H、甲基、乙基或丙基。

按照另一种实施方式, R_2 、 R_4 和 R_7 各自是氢。

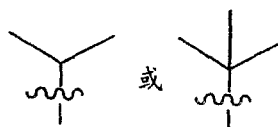
按照式 I 化合物的另一种实施方式, R_3 是:



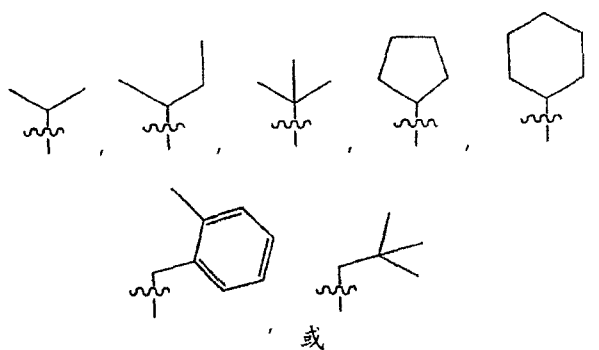
按照另一种实施方式, R_3 是:



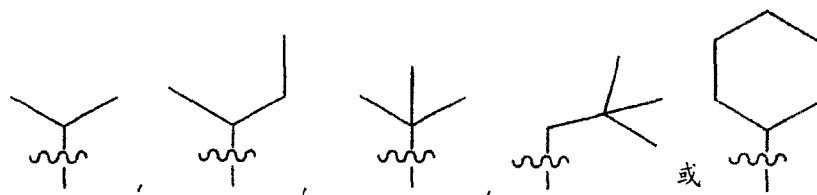
按照另一种实施方式, R_3 是:



按照式 I 化合物的另一种实施方式, R_1 是:

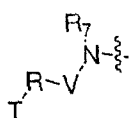


按照另一种实施方式， R_1 是：

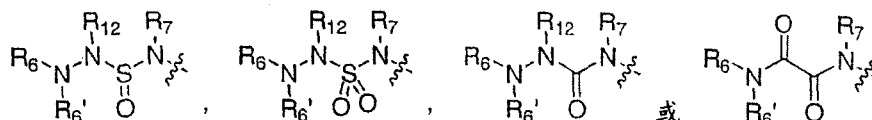


按照另一种实施方式，其中 R_1 是异丙基或环己基。

按照式 I 化合物的另一种实施方式,



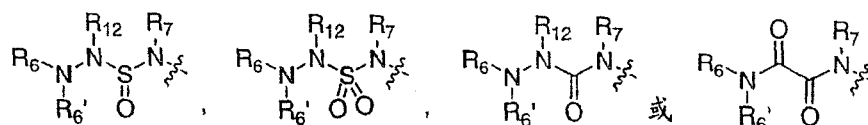
原子团是：



其中：

R_6 、 R_6' 、 R_7 和 R_{12} 是如本文任意实施方式所定义的。

按照另一种实施方式



在上述原子团中，

R_6 和 R_7 都是氢;

R_6 是:

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C5-C10)-杂芳基-, 或

(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

其中 R_6 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

其中 R_6 可以任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

R_{12} 是如本文任意实施方式所定义的。

按照另一种实施方式, R_6 是:

(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-, 或

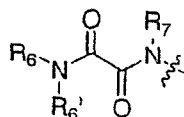
(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-;

其中 R_6 中至多 3 个脂族碳原子可以任选地被 S、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-N-或-N(H)-以化学上稳定的排列方式所代替;

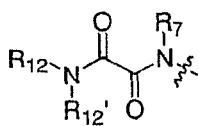
其中 R_6 可以任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

R_{12} 是如本文任意实施方式所定义的。

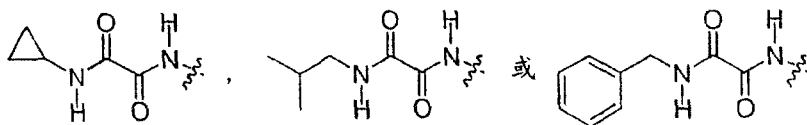
按照另一种实施方式, 该原子团是:



按照另一种实施方式,



原子团是:

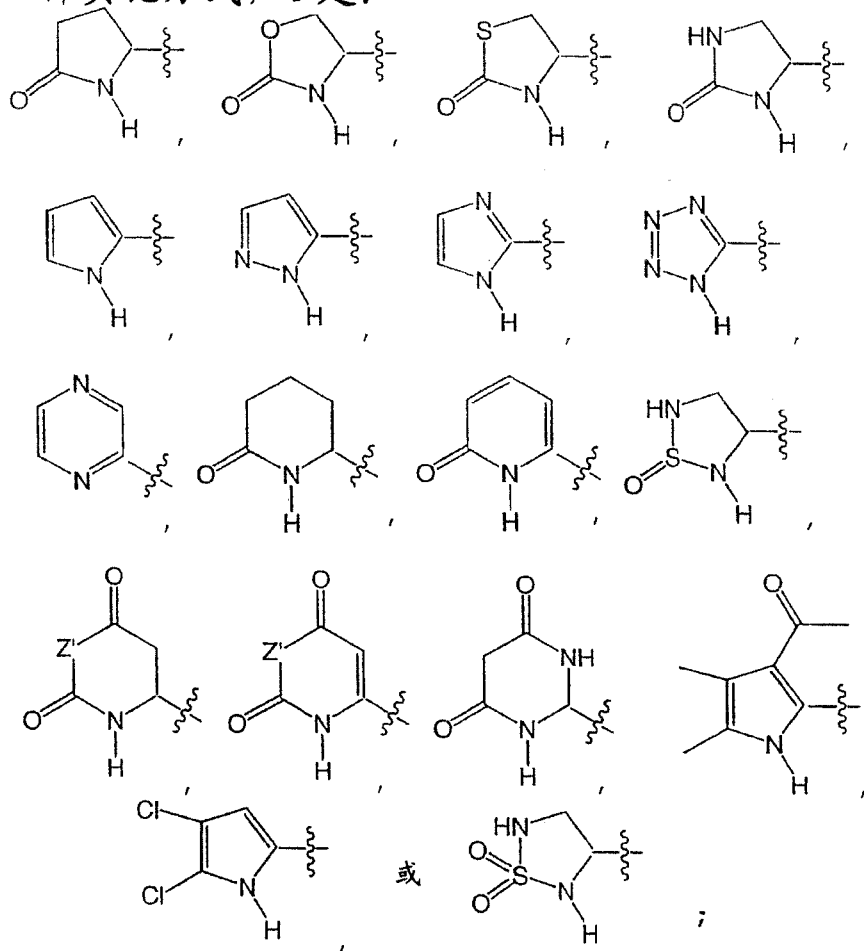


按照式 I 化合物的另一种实施方式, V 是-C(O)-, R 是一条键。

按照式 I 化合物的另一种实施方式, V 是-C(O)-, R 是一条键, T 是 (C3-C10)-杂环基-或 (C5-C10)-杂芳基-, 其中每个 T 任选地被至多 3 个 J 取代基取代。

按照另一种实施方式, T 是 (C5-C6)-杂环基-或 (C5-C6)-杂芳基-, 其中每个 T 任选地被至多 3 个 J 取代基取代。

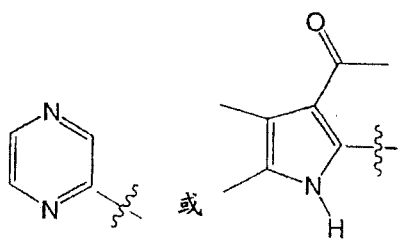
按照另一种实施方式, T 是:



其中:

Z' 独立地是 O、S、NR' 或 $C(R')_2$ 。

按照另一种实施方式, T 是:



按照另一种实施方式, 本发明不包括下列化合物:

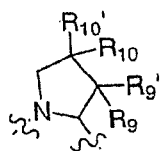
1. 3-乙酰基-4,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(环己基-{1-[3-环己基-2-(1-环丙氨基草酰-丁基氨基甲酰基)-吡咯烷-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺;
2. 3-乙酰基-4,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(环己基-{1-[2-(1-环丙氨基草酰-丁基氨基甲酰基)-3-异丙基-吡咯烷-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺;

3. 3-乙酰基-4,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(环己基-{1-[2-(1-环丙氨基草酰-丁基氨基甲酰基)-4-(喹唑啉-4-基氧基)-吡咯烷-1-羧基]-2,2-二甲基-丙基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺; 和

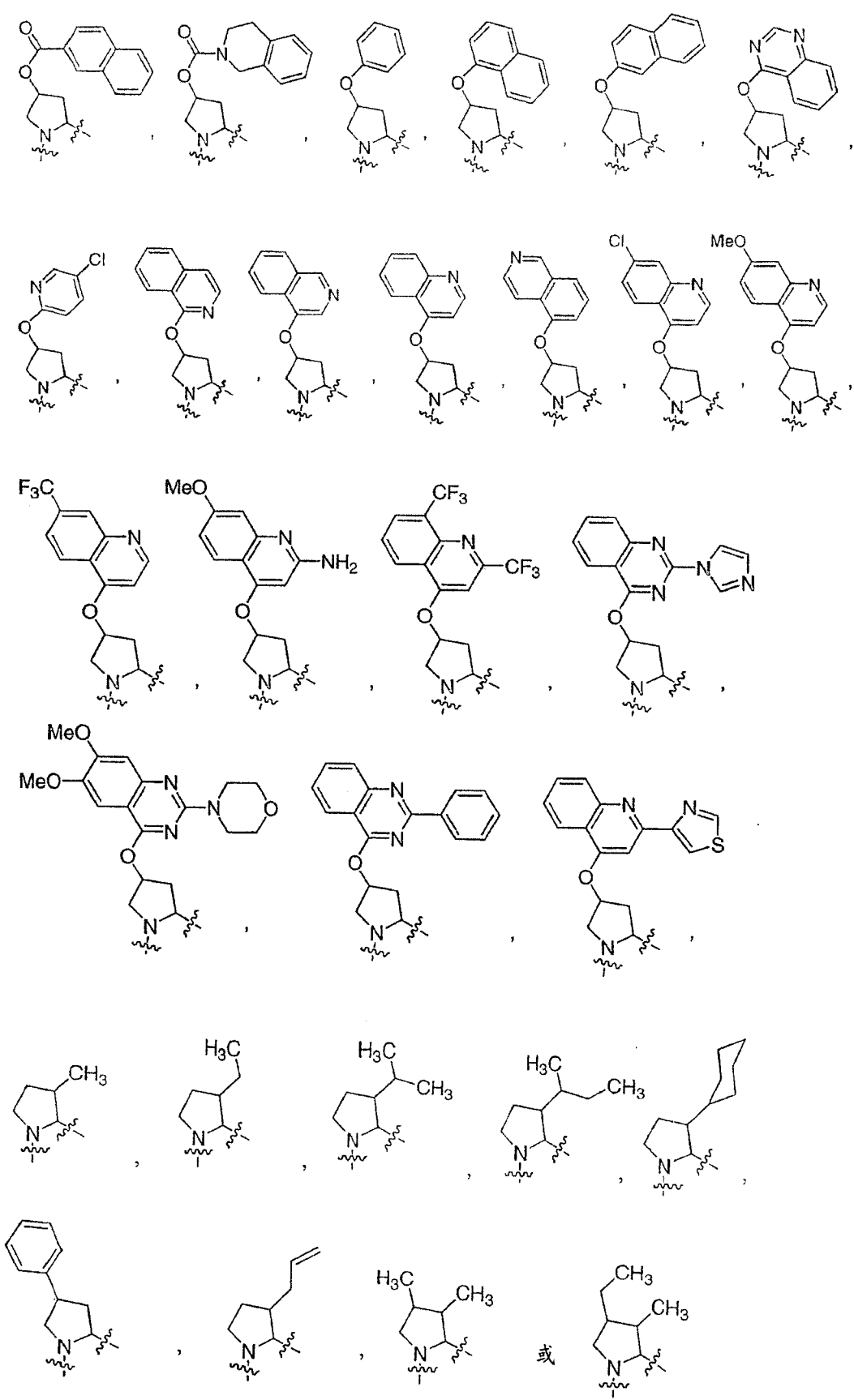
4. 3-乙酰基-4,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸({1-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-2-(1-环丙氨基草酰-丁基氨基甲酰基)-吡咯烷-1-羧基]-2,2-二甲基-丙基氨基甲酰基}-环己基-甲基)-酰胺(例如 W0 03/087092 的化合物 63、64、66 和 67)。

按照另一种实施方式, 本发明不包括下列化合物, 其中:

V 是 $-C(O)-$, R 是一条键, T 是 (C5-C10)-杂芳基 3-乙酰基-4,5-二甲基-1H-吡咯,



原子团是:



(例如 WO 03/087092 第 56 和 57 页上取代的脯氨酸原子团)。

按照另一种实施方式, 本发明不包括这样的化合物, 其中:

V 是 $-C(O)-$;

R 是一条键;

T 是 3-乙酰基-4,5-二甲基-1H-吡咯 (例如 WO 03/087092 第 85 页上式 II" 化合物)。

按照另一种实施方式, 本发明不包括这样的化合物, 其中 T 是 C5-杂芳基 (例如 WO 03/087092 第 22 页上式 II 化合物)。

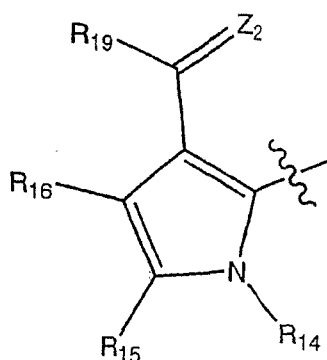
按照另一种实施方式, 本发明不包括这样的化合物, 其中 T 是任选被取代的吡咯基团 (例如 WO 03/087092 第 22 页上式 II 化合物)。

按照另一种实施方式, 本发明不包括这样的化合物, 其中:

V 是 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

R 是一条键;

T 是:



其中:

R_{14} 是 $-H$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-N(COR')COR'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ 、 $-N(R')N(R')COR'$ 、 $-N(R')N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')N(R')CON(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-N(R')C(S)R'$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')C(S)N(R')_2$ 、 $-N(COR')COR'$ 、 $-N(OR')R'$ 、 $-C(=NH)N(R')_2$ 、 $-C(O)N(OR')R'$ 、 $-C(=NOR')R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 或 $P(O)(H)(OR')$;

R_{15} 和 R_{16} 独立地是卤素、 $-OR'$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R'$ 、氧代基、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧基、 $-N(R')_2$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ 、 $-N(R')N(R')COR'$ 、 $-N(R')N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')N(R')CON(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-N(R')C(S)R'$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')C(S)N(R')_2$ 、 $-N(COR')COR'$ 、 $-N(OR')R'$ 、 $-CN$ 、 $-C(=NH)N(R')_2$ 、 $-C(O)N(OR')R'$ 、 $-C(=NOR')R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 或 $-P(O)(H)(OR')$;

Z_2 是 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=NOR'$ 或 $=C(R')_2$;

R_{19} 是 $-OR'$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-COOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-N(R')COR'$ 或 $-N(COR')COR'$; 其中:

两个 R' 基团与它们所键合的原子一起构成 3-至 10-元芳族或非芳族环, 具有至多 3 个独立选自 N、NH、O、S、SO 或 SO_2 的杂原子, 其中该环任选地与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合, 其中任意环具有至多 3 个独立选自 J_2 的取代基; 或者

每个 R' 独立地选自:

氢-,

(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-,

[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基团-,

(C6-C10)-芳基-,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基团-,

(C3-C10)-杂环基-,

(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基团-,

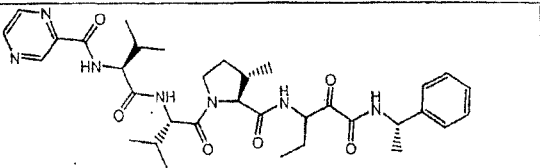
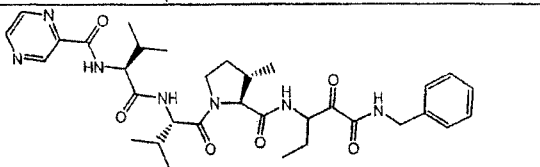
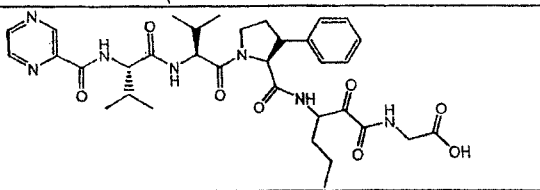
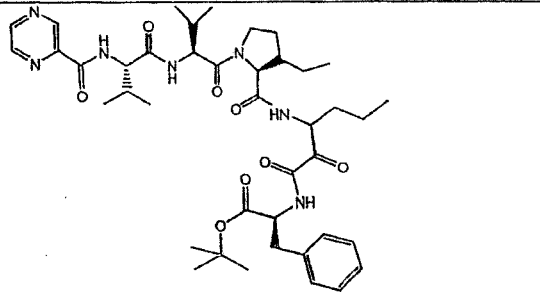
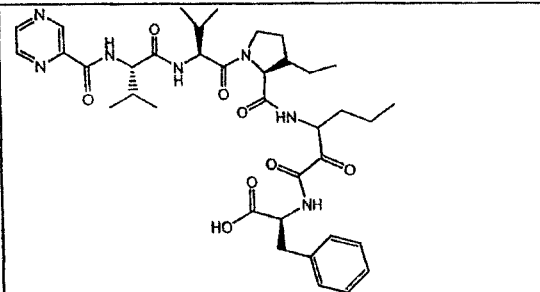
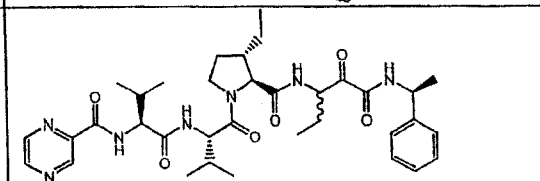
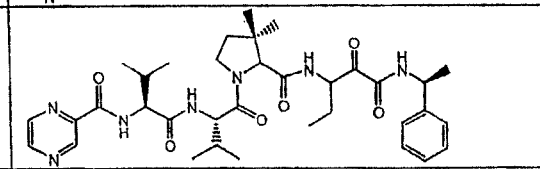
(C5-C10)-杂芳基-, 或

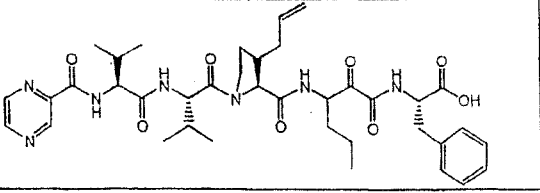
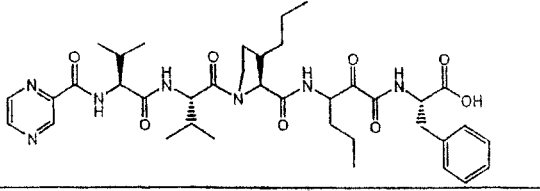
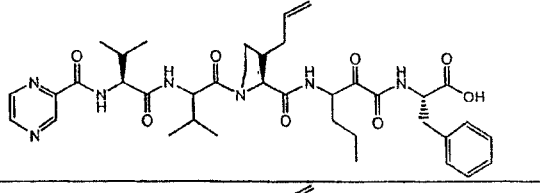
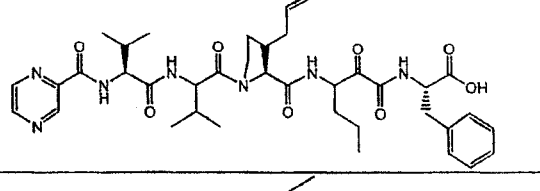
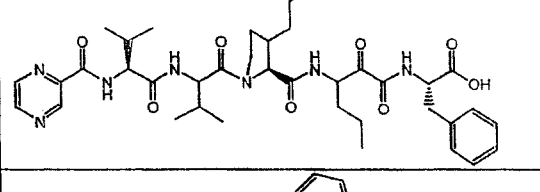
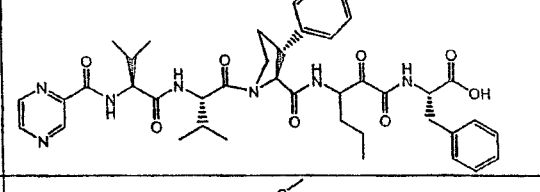
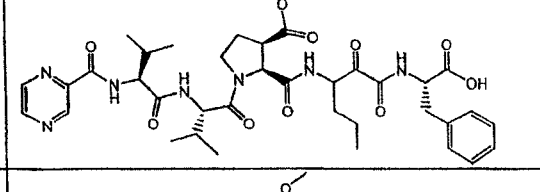
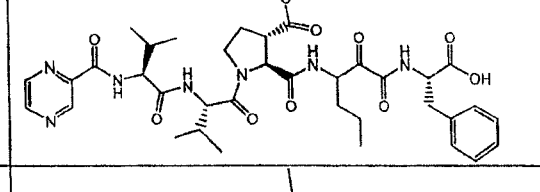
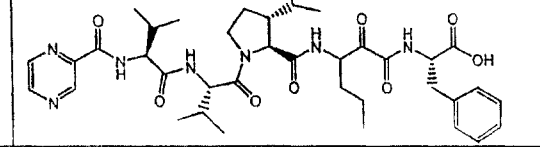
(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基团-;

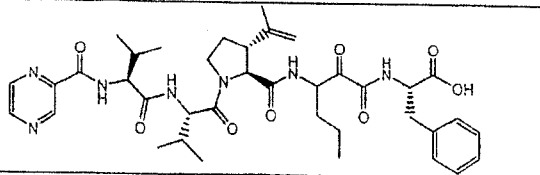
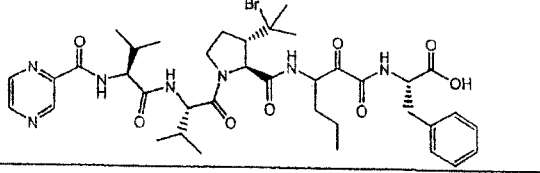
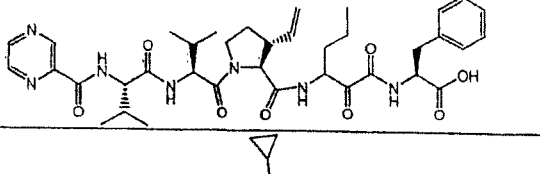
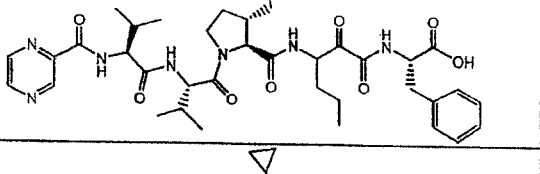
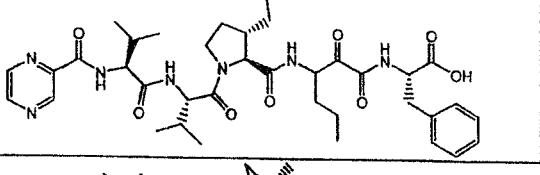
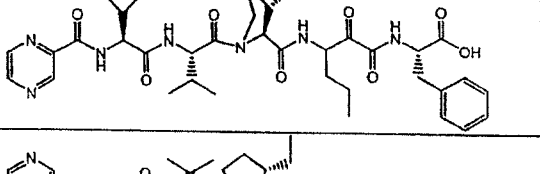
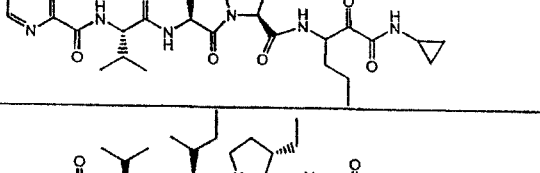
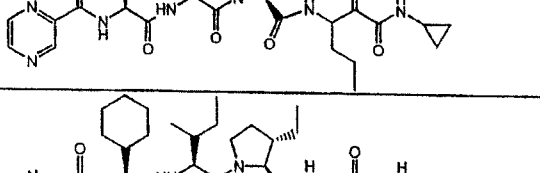
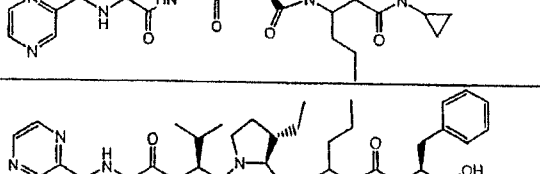
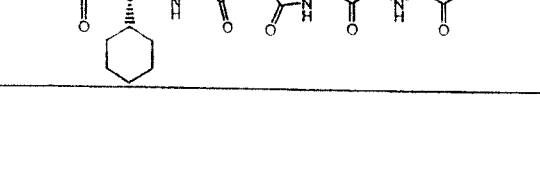
其中 R' 具有至多 3 个独立选自 J₂ 的取代基;

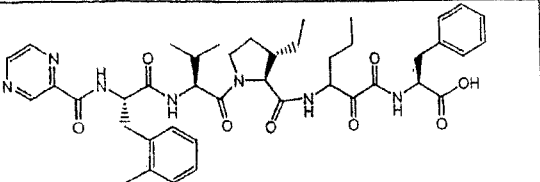
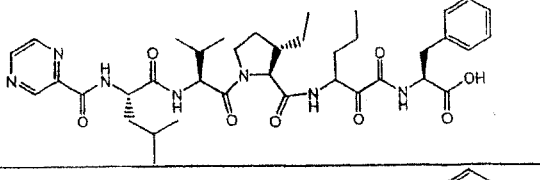
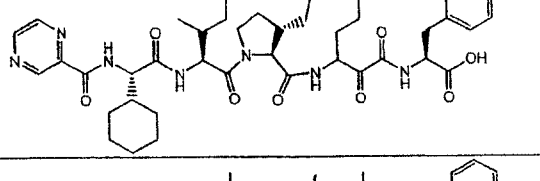
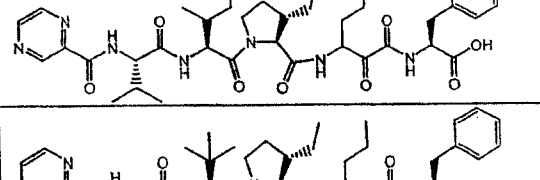
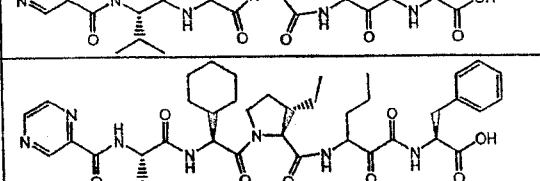
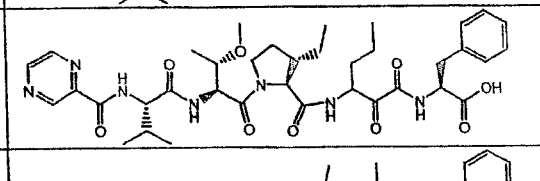
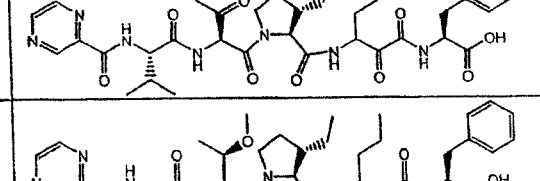
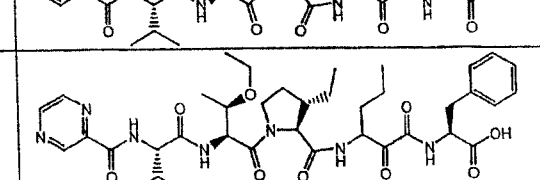
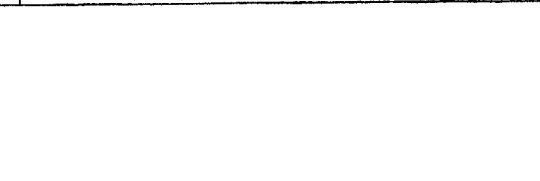
J₂ 是卤素、-OR'、-OC(O)N(R')₂、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、
 氧代基、硫代基(thioxo)、1,2-亚甲二氧基、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、
 -SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)CH₂C(O)R'、
 -C(S)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、
 -C(S)N(R')₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、-N(R')N(R')COR'、
 -N(R')N(R')C(O)OR'、-N(R')N(R')CON(R')₂、-N(R')SO₂R'、
 -N(R')SO₂N(R')₂、-N(R')C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-N(R')C(S)R'、
 -N(R')C(O)N(R')₂、-N(R')C(S)N(R')₂、-N(COR')COR'、-N(OR')R'、
 -CN、-C(=NH)N(R')₂、-C(O)N(OR')R'、-C(=NOR')R'、-OP(O)(OR')₂、
 -P(O)(R')₂、-P(O)(OR')₂ 或 -P(O)(H)(OR') (例如 WO 03/087092 第 22
 页上式 II 化合物)。

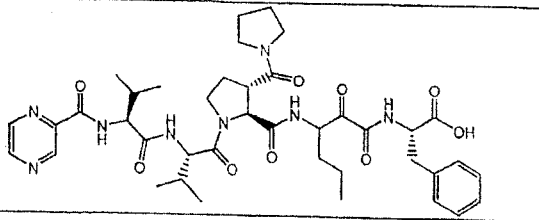
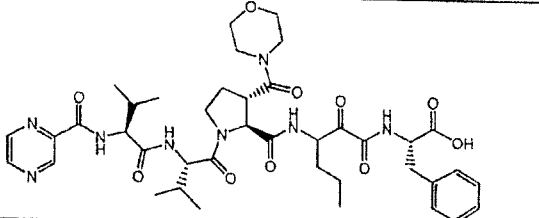
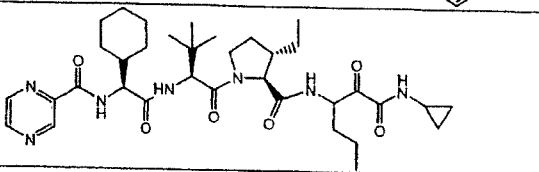
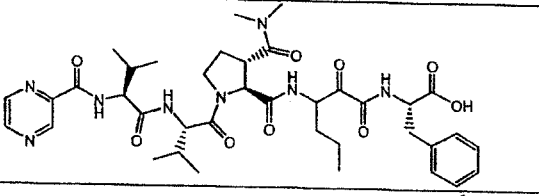
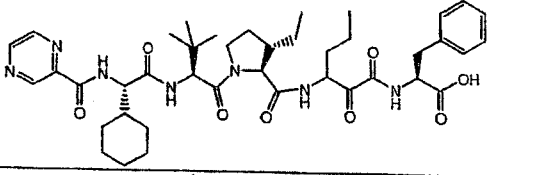
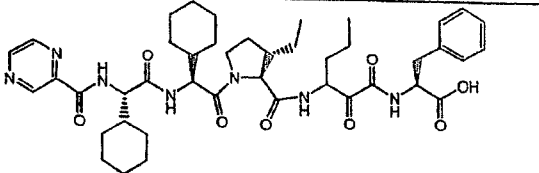
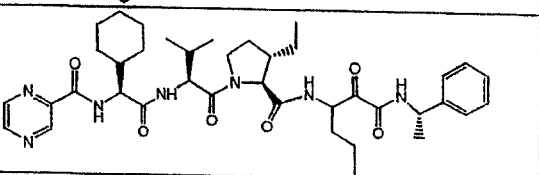
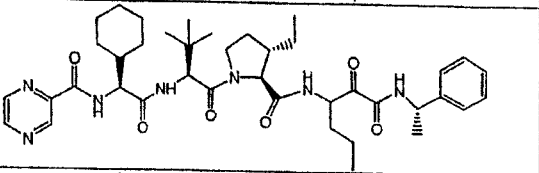
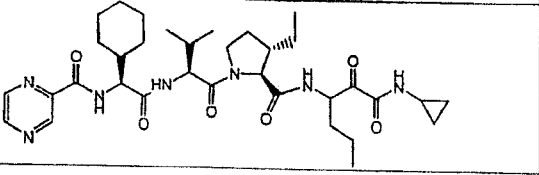
按照式 I 化合物的另一种优选实施方式, 该化合物是:

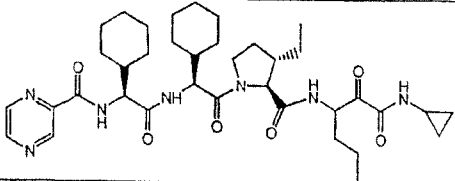
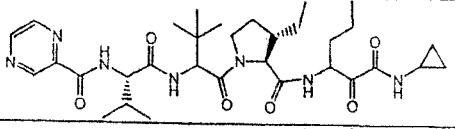
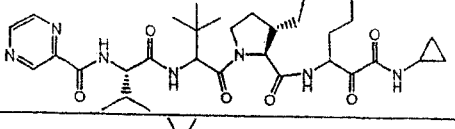
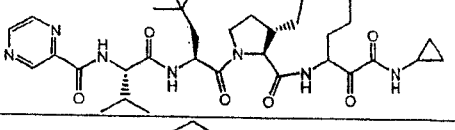
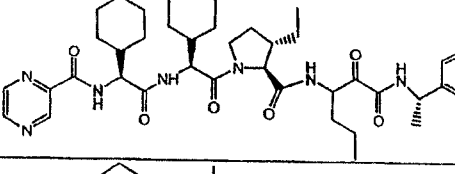
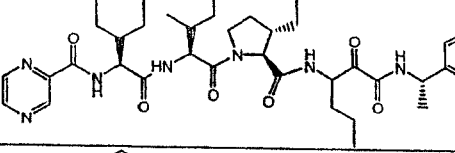
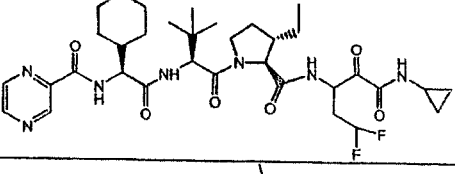
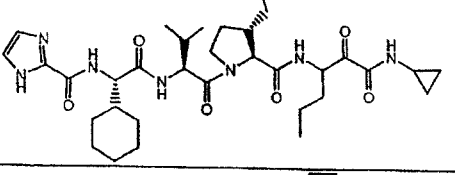
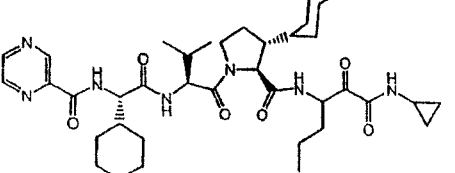
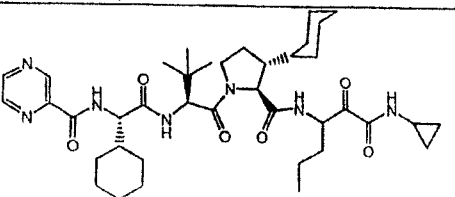
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

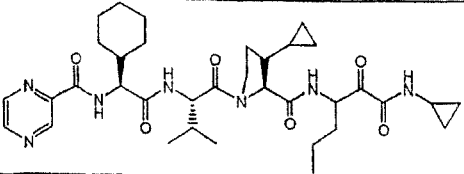
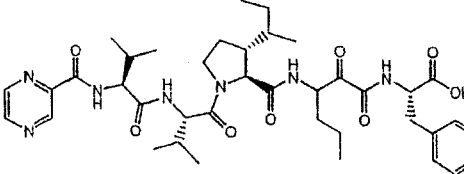
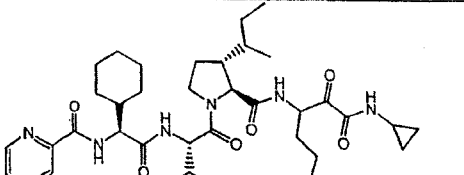
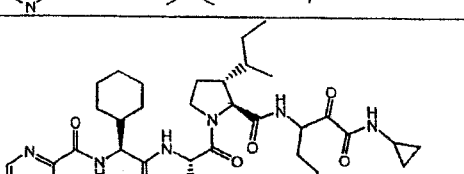
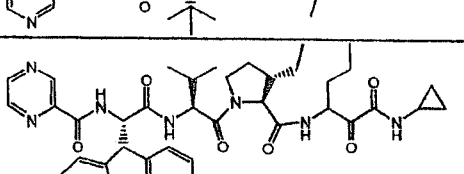
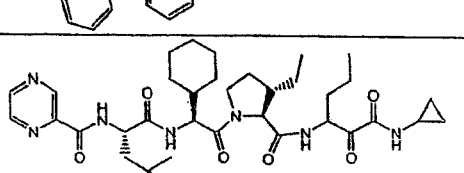
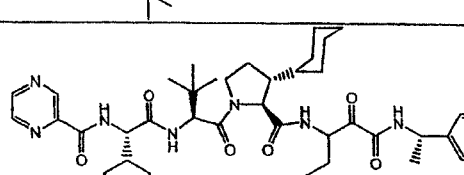
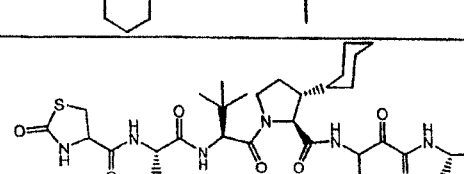
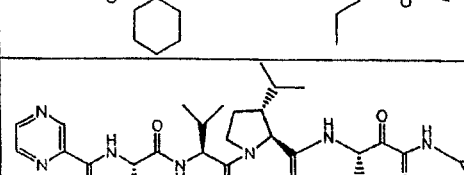
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

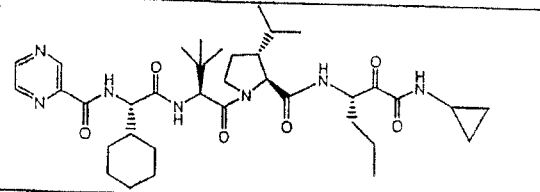
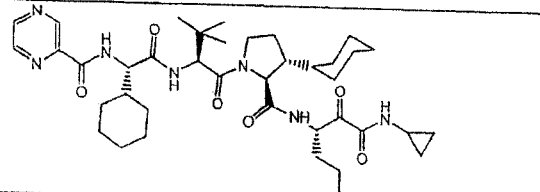
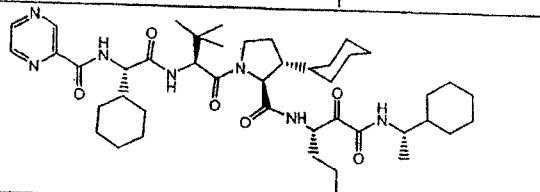
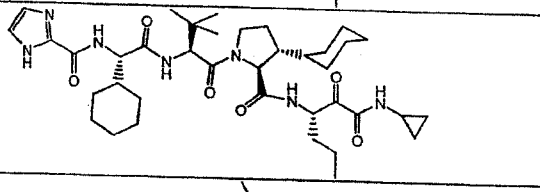
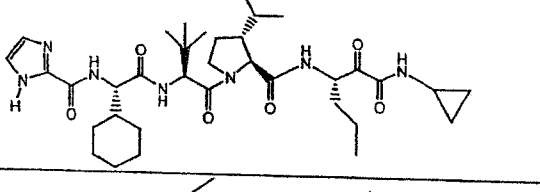
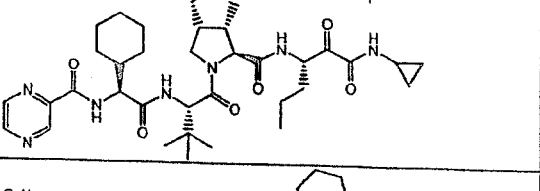
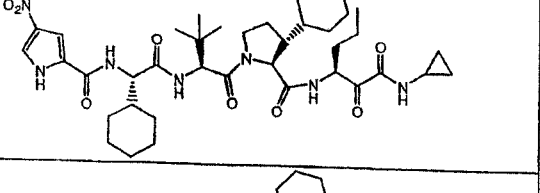
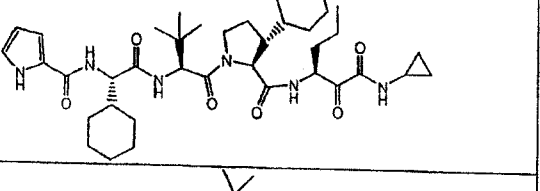
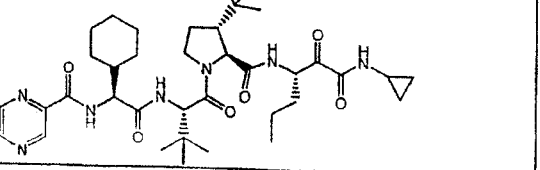
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

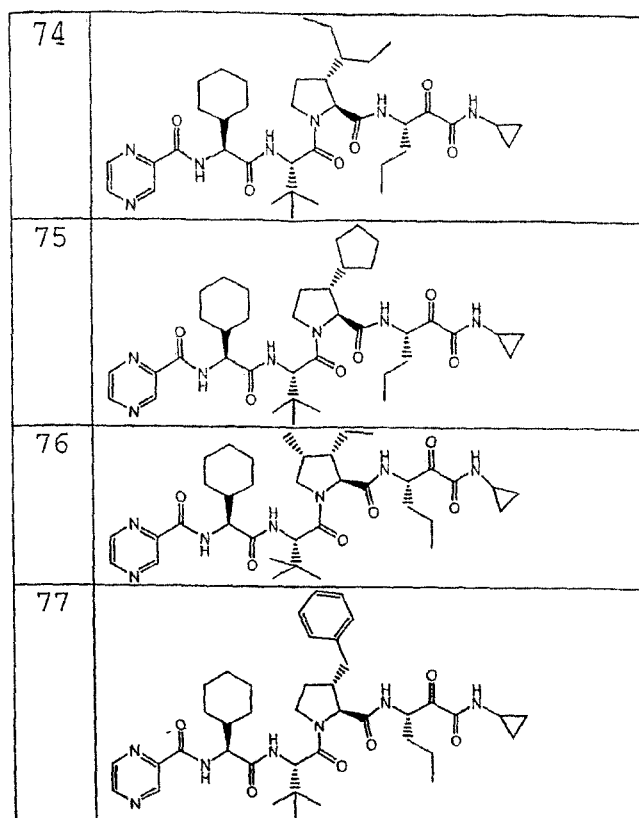
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	



本发明化合物可以含有一个或多个不对称碳原子，因而可以存在外消旋物与外消旋混合物、单一的对映体、非对映体混合物和单独的非对映体。这些化合物的所有这类异构体形式都明确包括在本发明中。每个立体碳可以是 R 或 S 构型。

在另一种实施方式中，本发明化合物具有如化合物 1 - 77 所描绘的结构和立体化学。

上面所引用的任意实施方式、包括上述那些实施方式可以组合形成优选的本发明实施方式。

正如可以为技术人员所领会的，所示合成流程不打算穷举所有可以合成本申请所描述和要求保护的化合物的手段。其他将为普通有机化学人员所显而易见的等价流程可以作为替代选择用于合成如下通用流程所述分子的各个部分。另外，上述各个合成步骤可以按照交替顺序或级别进行，以得到所需的化合物。其他将为普通有机化学人员所显而易见的等价流程可以作为替代选择用于合成如下通用流程和后续制备例所述分子的各个部分。

用在下列流程、制备例和实施例中的缩写有：

DCM: 二氯甲烷

THF: 四氢呋喃
DMF: N,N-二甲基甲酰胺
EtOAc: 乙酸乙酯
AcOH: 乙酸
NMM: N-甲基吗啉
NMP: N-甲基吡咯烷酮
EtOH: 乙醇
t-BuOH: 叔丁醇
Et₂O: 二乙醚
DMSO: 二甲基亚砷
DCCA: 二氯乙酸
DIEA: 二异丙基乙胺
MeCN: 乙腈
TFA: 三氟乙酸
DBU: 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DEAD: 偶氮二羧酸二乙酯
HOBT: 1-羟基苯并三唑水合物
HOAt: 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
EDC: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
Boc: 叔丁氧羰基
Boc₂O: 二碳酸二叔丁酯
Cbz: 苄氧羰基
Cbz-Cl: 氯甲酸苄基酯
Fmoc: 9-芴基甲氧羰基
SEM: 甲硅烷基乙氧基甲基
TBAF: 四丁基氟化铵
Chg: 环己基甘氨酸
t-BG: 叔丁基甘氨酸
mCBPA: 3-氯过氧苯甲酸

DAST: (二乙氨基)三氟化硫

TEMPO: 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶氧基自由基

PyBrOP: 三(吡咯烷基)溴磷六氟磷酸盐

TBTU 或 HATU: 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐

DMAP: 4-二甲氨基吡啶

AIBN: 2, 2'-偶氮双异丁腈

rt 或 RT: 室温

ON: 过夜

ND: 未测定

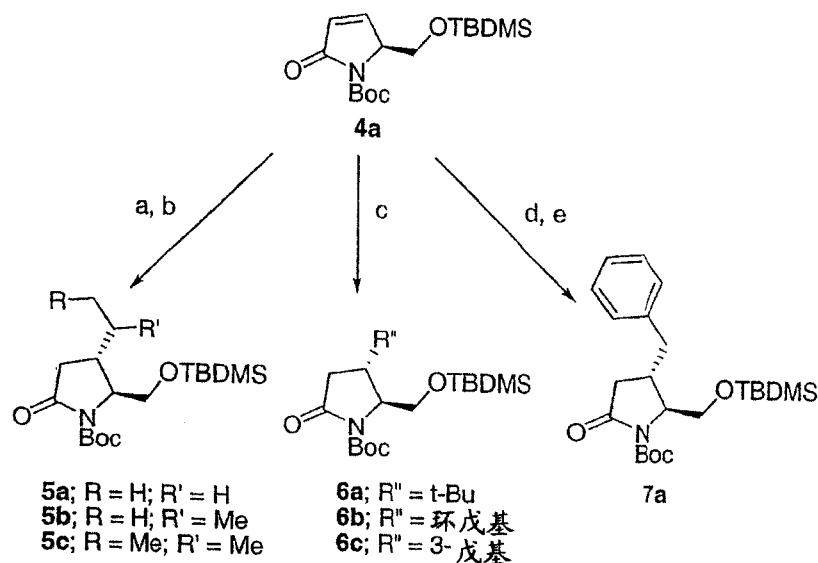
MS: 质谱

LC: 液相色谱

通用合成方法

本发明化合物一般可以借助本领域技术人员已知的方法加以制备。下列流程 1-6 阐述本发明化合物的合成途径。其他将为普通有机化学人员所显而易见的等价流程可以作为替代选择用于合成如下通用流程和后续制备例所述分子的各个部分。

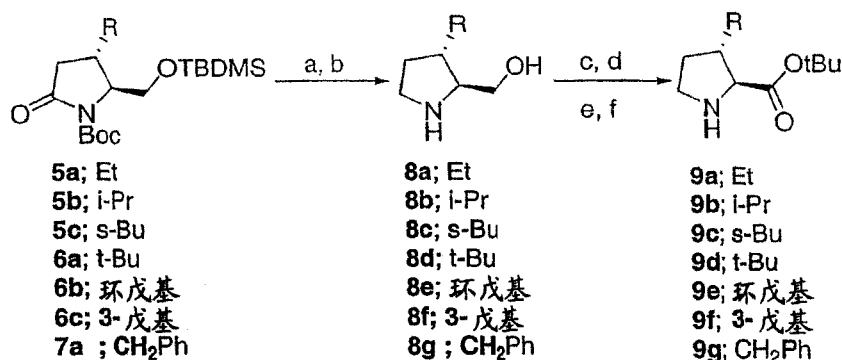
流程 1



流程 1. (a) 2-乙烯基, 2-丙烯基或 2-丁烯基-MgBr, CuBr. DMS, 醚, -20°C , 然后 TMSCl, -78°C (65%, 73%, 84%); (b) 10% Pd-C, H_2 , 1 大气压, EtOH (90%, 92%, 89%); (c) $\text{R}''\text{ZnBr}$, THF, -30°C , BF_3OEt_2

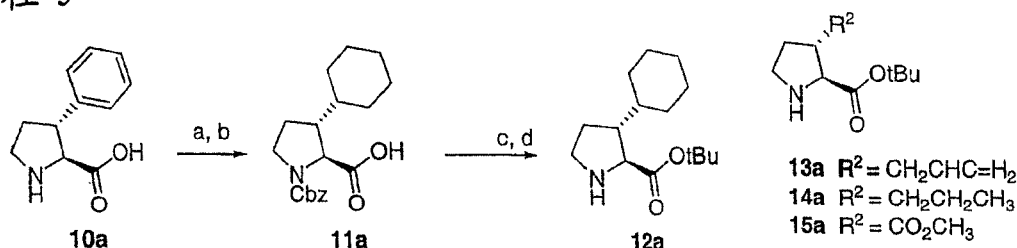
然后 TMSCl (64%, 40%, 37%); (d) $\text{PhCH}(\text{Li})\text{SPh}$, BuLi, TMEDA, -78°C (45%); (e) Ra-Ni , 丙酮/水 (1:1), 回流, 12h (83%).

流程 2



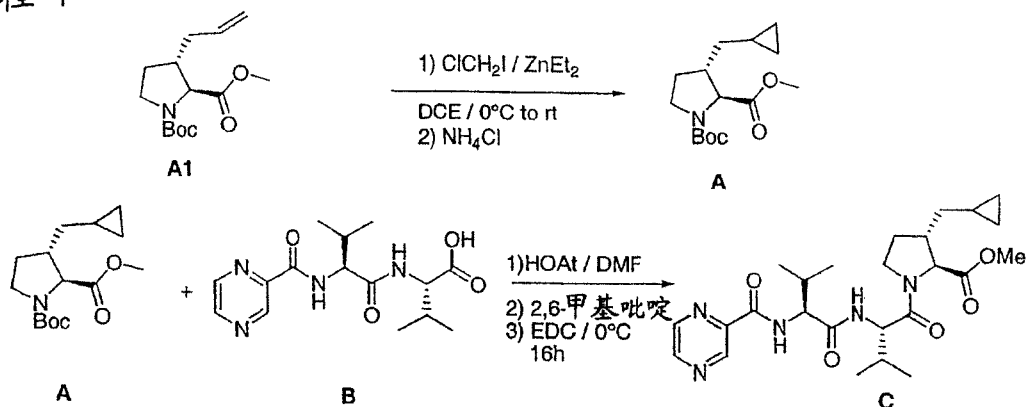
流程 2. (a) HCl 气, EtOAc, -20°C (80%–90%); (b) LAH, THF, 回流 (85%–90%); (c) CbzCl, K_2CO_3 , THF:H₂O (1:1) (60%–85%); (d) Jones, 丙酮, (70%–80%); (e) 异丁烯, H_2SO_4 cat., DCM (67%–85%); (f) 10% Pd-C, H_2 , 1 大气压, EtOAc (90%–95%).

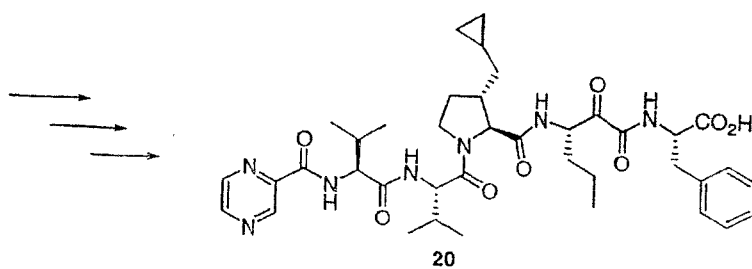
流程 3



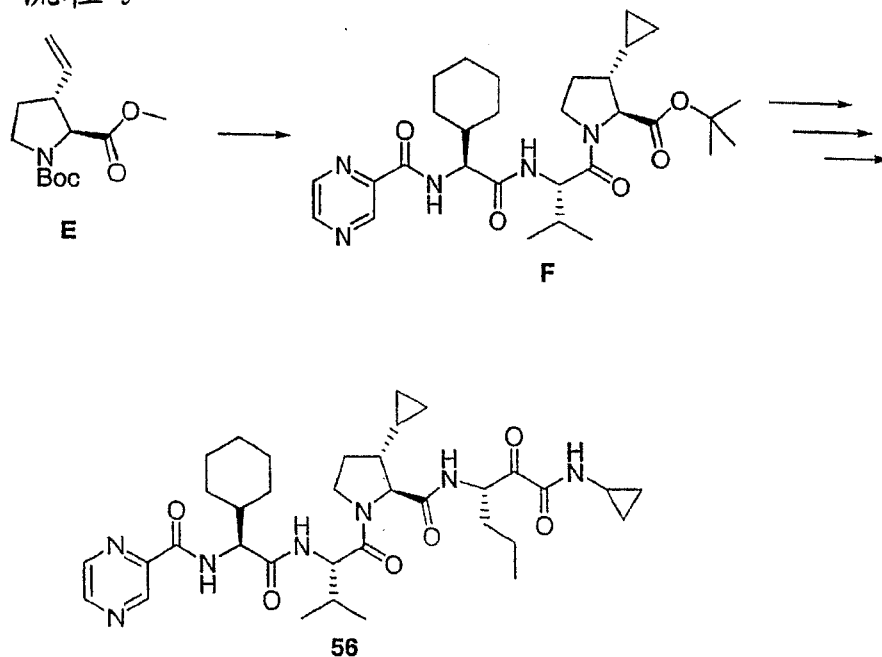
流程 3. (a) PtO_2 , EtOH/AcOH/H₂O (7/2/1), H_2 , 50psi; (b) CbzCl, Na_2CO_3 , 丙酮:H₂O (1:1) (90%, 两步); (c) 异丁烯, H_2SO_4 cat., CH_2Cl_2 ; (d) 10% Pd-C, H_2 , 1 大气压, EtOH (84%, 两步).

流程 4

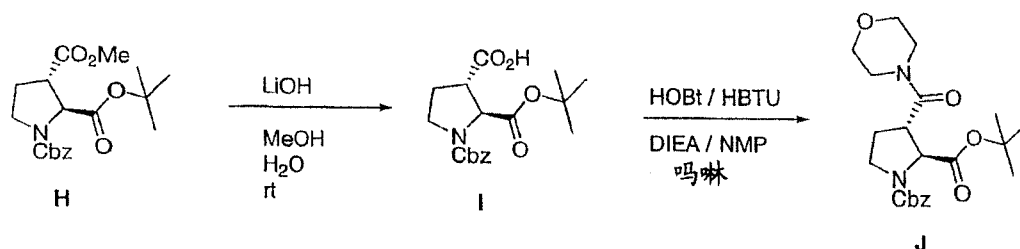




流程 5



流程 6



上述流程 1 - 6 提供制备本发明化合物的合成途径。很多起始性脯氨酸衍生物可以在商业上购自本领域已知的化学供应商。中间体 A1 可以按照 J. Med. Chem. 39, p. 2367 (1996) 所述工艺制备。

尽管下面描绘和描述某些示范性实施方式，不过将被领会到的是

本发明化合物可以按照上面一般描述的方法加以制备，使用普遍可为本领域普通技术人员获得的适当原料。

本发明的另一种实施方式提供包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐的组合物。按照另一种实施方式，式 I 化合物的含量有效降低样品或患者中的病毒负载，其中所述病毒编码病毒生活周期所必需的丝氨酸蛋白酶，该组合物还包含药学上可接受的载体。

如果在这些组合物中采用本发明化合物的药学上可接受的盐，那么这些盐优选地是从无机或有机酸和碱衍生的。在这类酸盐中包括如下：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱盐包括铵盐；碱金属盐，例如钠和钾盐；碱土金属盐，例如钙和镁盐；有机碱盐，例如二环己胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺盐；和氨基酸盐，例如精氨酸、赖氨酸的盐等。

而且，碱性含氮基团可以被一些试剂季铵化，所述试剂例如低级烷基卤化物，例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸酯，例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯；长链卤化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物，例如苄基和苯乙基的溴化物以及其他等等。由此得到水或油可溶性或可分散性产物。

用在本发明组合物和方法中的化合物还可以通过添加适当的官能团加以修饰，以增强选择性生物学性质。这类修饰是本领域已知的，包括增加进入给定生物系统（例如血液、淋巴系统、中枢神经系统）的生物渗透性、增加口服生物利用度、增加溶解度以便注射给药、改变代谢和改变排泄速率。

可以用在这些组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白（例如人血清白蛋白）、缓冲物质（例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾）、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质，例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

按照另一种实施方式，将本发明的组合物配制成对哺乳动物给药的形式。在另一种实施方式中，将本发明的组合物配制成对人类给药的形式。

本发明的这类药物组合物可以被口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入药库给药。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、伤口内与颅内注射或输注技术。在另一种实施方式中，组合物是口服或静脉内给药的。

本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性混悬剂。这些混悬剂可以按照本领域已知的技术、利用适合的分散或润湿剂和悬浮剂加以配制。无菌的可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂，例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液和等渗的氯化钠溶液。另外，无菌的不挥发油也经常被用作溶剂或悬浮介质。为此，可以采用任何温和的不挥发油，包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸、例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，它们是天然的药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，尤其是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液剂或混悬剂还可以含有长链醇稀释剂或分散剂，例如羧甲基纤维素或相似的分散剂，它们普遍用于配制药学上可接受的剂型，包括乳剂和混悬剂。出于制剂的目的，还可以使用其他常用的表面活性剂，例如吐温类、司盘类，和其他乳化剂或生物利用度增强剂，它们普遍用在药学上可接受的固体、液体或其他剂型的制造中。

在约 0.01 与约 100mg/kg 体重每天、优选在约 0.5 与约 75mg/kg 体重每天的本文所述蛋白酶抑制剂化合物的剂量水平可用于单一疗法，用于预防和治疗抗病毒、确切为抗-HCV 介导的疾病。通常，本发明药物组合物将每天给药约 1 至约 5 次，或者作为替代选择以连续输注方式给药。这类给药可以用作慢性或急性疗法。可以与载体材料组合形成单一剂型的活性成分量将因所治疗的宿主和特定的给药方式而异。典型的制备物将含有约 5%至约 95%活性化合物(w/w)。在另一种实施方式中，这类制备物含有约 20%至约 80%活性化合物。

当本发明组合物包含式 I、II、III 或 IV 化合物与一种或多种另外的治疗或预防剂的组合时，该化合物和该另外的药物的剂量水平都应当是在单一疗法制度中正常给药剂量的 10 至 100%，在另一种实施方式中约 10 至 80%。

本发明药物组合物可以按任意口服可接受的剂型口服给药，包括但不限于胶囊剂、片剂、水性混悬剂或溶液剂。在口服片剂的情况下，常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂，例如硬脂酸镁。就按胶囊剂型口服给药而言，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服需要水性混悬剂时，活性成分是与乳化和悬浮剂联用的。如果需要的话，还可以加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

作为替代选择，本发明药物组合物可以按栓剂形式直肠给药。它们可以这样制备，将药物与适合的无刺激性赋形剂混合，所述赋形剂在室温下是固体，但是在直肠温度下是液体，因此将在直肠内融化，释放药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

本发明药物组合物还可以被局部给药，尤其当治疗靶包括容易为局部用药接近的区域或器官时，包括眼、皮肤或下部肠道的疾病。适合的局部制剂容易根据每种这些区域或器官加以制备。

下部肠道的局部用药可以按直肠栓剂（见上）或适合的灌肠剂进行。还可以使用局部透皮贴剂。

就局部用药而言，可以将药物组合物配制成适合的软膏剂，其中含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性组分。用于本发明化合物

局部给药的载体包括但不限于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。作为替代选择，可以将药物组合物配制成适合的洗剂或霜剂，其中含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

就眼用而言，可以将药物组合物配制成在等渗的经过 pH 调节的无菌盐水中的微粉化混悬剂，或者优选为在等渗的经过 pH 调节的无菌盐水中的溶液，其中含有或没有防腐剂，例如苯扎氯铵。作为替代选择，就眼用而言，可以将药物组合物配制成软膏剂，例如凡士林。

本发明药物组合物还可以借助鼻气雾剂或吸入给药。这类组合物是按照药物制剂领域熟知的技术制备的，可以制成在盐水中的溶液剂，其中采用苯甲醇或其他适合的防腐剂、增强生物利用度的吸收增强剂、碳氟化合物和/或其他常规的增溶或分散剂。

在另一种实施方式中，药物组合物被配制成口服给药。

在一种实施方式中，本发明组合物另外包含另一种活性剂，包括细胞色素 P-450 抑制剂。这类细胞色素 P-450 抑制剂包括但不限于利托那韦。

在另一种实施方式中，本发明组合物另外包含另一种抗病毒剂，优选为抗-HCV 剂。这类抗病毒剂包括但不限于免疫调节剂，例如 α -、 β -与 γ -干扰素、聚乙二醇化的干扰素- α 化合物和胸腺素；其他抗病毒剂，例如利巴韦林、金刚烷胺和替比夫定；其他丙型肝炎蛋白酶抑制剂（NS2-NS3 抑制剂和 NS3-NS4A 抑制剂）；HCV 生活周期中其他靶抑制剂，包括但不限于螺旋酶与聚合酶抑制剂；内部核糖体入口抑制剂；广谱病毒抑制剂，例如 IMPDH 抑制剂（例如 VX-497 和其他公开在美国专利 5,807,876 与 6,498,178 中的 IMPDH 抑制剂、霉酚酸及其衍生物）；或任意上述的组合；细胞色素 P-450 抑制剂，例如利托那韦；或者任意上述的组合。

如果必要的话，一旦患者的条件有所改善，可以给以本发明化合

物、组合物或组合的维持剂量。随后，可以根据症状减少给药的剂量或频率或者剂量与频率至已改善的条件得以保留的水平，当症状已经减轻至所需水平，应当停止治疗。不过，一旦疾病症状有任何复发，患者可能需要在长期基础上接受间歇性治疗。

还应当理解的是，任意特定患者的具体剂量和治疗制度将依赖于多种因素，包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、主治医师的判断和所治疗的特定疾病的严重性。活性成分的量也将依赖于特定的所述化合物和组合物中另外抗病毒剂的存在与否与属性。

按照另一种实施方式，本发明提供治疗被病毒感染的患者的方法，该病毒是以病毒性编码的丝氨酸蛋白酶为特征的，该蛋白酶是病毒生活周期所必需的，该方法对所述患者给以药学上可接受的本发明组合物。在另一种实施方式中，本发明方法用于治疗患有 HCV 感染的患者。这类治疗可以完全根除病毒感染或者减少其严重性。在另一种实施方式中，本发明方法用于治疗患有 HCV 感染的患者，其中该患者是人类。

在作为替代选择的实施方式中，本发明方法另外包含对所述患者给以抗病毒剂、优选抗-HCV 剂的步骤。这类抗病毒剂包括但不限于免疫调节剂，例如 α -、 β -与 γ -干扰素、聚乙二醇化的干扰素- α 化合物和胸腺素；其他抗病毒剂，例如利巴韦林和金刚烷胺；其他丙型肝炎蛋白酶抑制剂（NS2-NS3 抑制剂和 NS3-NS4A 抑制剂）；HCV 生活周期中其他靶抑制剂，包括螺旋酶与聚合酶抑制剂；内部核糖体入口抑制剂；广谱病毒抑制剂，例如 IMPDH 抑制剂（例如 VX-497 和其他公开在美国专利 5,807,876 与 6,498,178 中的 IMPDH 抑制剂、霉酚酸及其衍生物）；细胞色素 P-450 抑制剂，例如利托那韦；或者任意上述的组合。

这类另外的活性剂可以作为单一剂型的一部分对所述患者给药，所述剂型包含本发明的化合物和另外的抗病毒剂。作为替代选择，另外的活性剂可以作为多剂型的一部分与本发明化合物分开给药，其中所述另外的活性剂可以在包含本发明化合物的组合物之前、同时或之后给药。

在另一种实施方式中, 本发明提供预处理打算对患者给药的生物物质的方法, 包含使所述生物物质与药学上可接受的包含本发明化合物的组合物接触的步骤。这类生物物质包括但不限于血液及其组分, 例如血浆、血小板、血细胞亚群等; 器官, 例如肾、肝、心、肺等; 精子和卵子; 骨髓及其组分; 和其他所要输注给患者的流体, 例如盐水、葡萄糖等。

按照另一种实施方式, 本发明提供处理有可能与病毒接触的材料的方法, 该病毒是以病毒性编码的丝氨酸蛋白酶为特征的, 该蛋白酶是病毒生活周期所必需的。该方法包含使所述材料与根据本发明的化合物接触的步骤。这类材料包括但不限于手术设备和服装; 实验室设备和服装; 血液收集器具和材料; 和侵入性装置, 例如分流器、移植物固定模等。

在另一种实施方式中, 本发明化合物可以用作实验室工具, 有助于分离病毒性编码的丝氨酸蛋白酶。该方法包含下列步骤: 将本发明化合物附着在固体载体上; 使所述固体载体与含有病毒丝氨酸蛋白酶的样品接触, 接触的条件导致所述蛋白酶与所述固体载体结合; 再从所述固体载体上洗脱所述丝氨酸蛋白酶。在另一种实施方式中, 借助这种方法所分离的病毒丝氨酸蛋白酶是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶。

具体实施方式

为了更充分地理解本发明, 提供下列实施例。这些实施例仅供阐述, 决不被解释为限制发明的范围。

实施例

¹H-NMR 光谱是利用 Bruker AMX 500 仪器在 500MHz 下记录的。质谱样品是在 MicroMass ZQ 或 Quattro II 质谱仪上分析的, 按单一 MS 与电子喷雾电离方式操作。利用流动注射 (FIA) 或色谱法向质谱仪引入样品。全部质谱样品的移动相由乙腈-水混合物组成, 含有 0.2% 甲酸作为改性剂。

本文所用的术语 “R_t (min)” 表示 HPLC 保留时间, 以分钟计, 与化合物有关。所列举的 HPLC 保留时间是从质谱数据或者利用下列方法

获得的:

仪器: Hewlett Packard HP-1050;

柱子: YMC C18 (Cat. No. 326289C46);

梯度/梯度时间: 10-90% CH₃CN/H₂O 历经 9 分钟, 然后 100% CH₃CN 达 2 分钟;

流速: 0.8ml/min;

检测器波长: 215nm 和 245nm。

本文选定化合物的化学命名是利用由 CambridgeSoft Corporations ChemDraw Ultra® 7.0.1 版所提供的命名程序完成的。

实施例 1

吡嗪-2-羧酸(环己基-{1-[2-(1-环丙氨基草酰-丁基氨基甲酰基)-3-异丙基-吡咯烷-1-羧基]-2,2-二甲基-丙基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺(56)

在-20°C 下, 向搅拌着的溴化铜-二甲基硫(9.1g, 44.28mmol)的 100mL 无水醚悬液加入异丙烯基溴化镁.09M (100mL)。搅拌 15 分钟后, 将温度降至-78°C, 加入烯酮 4a (4.0g, 8.86mmol, 按照 JACS, 117, p. 10775, (1995) 工艺制备)的 50mL 醚溶液, 继之以 TMSCl (2.25mL, 18mmol)。将反应混合物在-78°C 下搅拌 1 小时, 用 100mL 氢氧化铵-氯化铵溶液(1:4)猝灭。用醚萃取, 洗涤有机相, 以除去全部铜盐。将醚层用硫酸钠干燥, 在真空中浓缩至油, 进行快速色谱处理(醚-己烷 2:3), 得到 3.5g (73%)所需中间体烯烃。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.8 (d, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.7 (d, 1H); 2.8 (m, 2H); 2.2 (d, 1H); 1.7 (s, 3H); 1.5 (s, 9H); .8 (s, 9H); .1 (s, 3H); .08 (s, 3H) ppm.

在 1 大气压氢下用 10% Pd-C 氢化, 得到 3.5g (100%)所需脯氨酸 5b。

在-20°C 下, 向 5b (3.5g, 6.47mmol)的 50mL 乙酸乙酯溶液通入 HCl 气体达 5 分钟。在-20°C 下搅拌 30 分钟, 然后升温至室温, 搅拌 1 小时。在真空中浓缩至 1.71g (100%)油, 在回流下用 2.5 当量 1M LAH

的 THF 溶液还原 4 小时。冷却，进行 Fieser 操作，得到 1.35g (85%) 所需化合物 8b。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.0 (dd, 1H);
3.6 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.2 (m, 1H); 2.2
(m, 1H); 1.8 (m, 3H); 1.0 (d, 3H); 0.9 (d, 3H) ppm.

在室温下，向碳酸钾(190mg, 1.38mmol)的 4mL 水溶液加入 8b (357mg, 2.5mmol)的 5mL THF 溶液，同时搅拌。将溶液冷却至 -2°C ，滴加 Cbz 氯(.447mL, 3.13mmol)，同时维持温度在 0 至 -2°C 。搅拌另外 15 分钟，倒入水-冰中。水相用盐饱和，分离有机相。进一步用乙酸乙酯萃取是必要的，以萃取全部化合物。合并有机相，用 HCl 5%、水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，在真空中浓缩至 416mg (60%) 苯甲酰化羟甲基吡咯烷中间体。用琼斯 (Jones) 试剂氧化 328mg 该产物，得到 260mg (75%) 脯氨酸中间体。在室温下，在密封容器中，使用催化量的浓硫酸，将上述脯氨酸(260mg, 0.889mmol)用异丁烯的二氯甲烷溶液酯化 48 小时，得到 289mg (96%) 中间体酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ
7.5 (m, 5H); 5.1 (m, 2H); 4.1 (dd, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.5
(m, 1H); 2.1 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.5 (s, 9H); 1.1 (d,
3H); 1.0 (d, 3H) ppm.

在乙酸乙酯中用 10% Pd/C 氢化，得到 290mg (100%) 所需化合物 9b。

在 0°C 下，向 Cbz-叔丁基甘氨酸(271mg, 1.02mmol)的 2mL DCM 溶液加入 EDC (235mg, 1.23mmol)、HOBt (203mg, 1.33mmol)和 DIEA (.534mL, 3.07mmol)。将所得混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟，然后缓慢加入上述氨基酯 9b 的 2mL DCM 溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌 16 小时。浓缩至残余物，重新溶于 EtOAc。连续用 0.5N HCl、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)和在真空中浓缩后可得到所需产物，进行快速色谱处理(20% EtOAc/80%己烷)，得到 480mg (100%) 纯的二肽。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)
 δ 4.2 (d, 2H); 4.0 (t, 1H); 3.5 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 2.8
(m, 2H); 1.5 (s, 9H); 1.1 (s, 9H); 1.0 (d, 3H); 0.9 (d,
3H) ppm.

如上所述除去二肽的 Cbz 基团,使所得氨基酯二肽与 Cbz-环己基甘氨酸偶联,如下步所示。

在 0°C 下,向 Cbz-环己基甘氨酸(289mg, 1mmol)的 2mL DCM 溶液加入 EDC (228mg, 1.19mmol)、HOBt (190mg, 1.29mmol)和 DIEA (.517mL, 2.97mmol)。将所得混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟,然后缓慢加入上述氨基酯的 2mL DCM 溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌 16 小时。浓缩至残余物,重新溶于 EtOAc。连续用 0.5N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)和在真空中浓缩后,得到所需产物,进行快速色谱处理(20% EtOAc/80%己烷),得到 556mg (90%)纯的三肽。如上所述除去三肽的 Cbz 基团,使所得氨基酯三肽与 1,4-吡嗪羧酸偶联,如下步所示。

向 1,4-吡嗪羧酸(110mg, .891mmol)的 2mL DCM 溶液加入 PyBrOP (457mg, .98mmol)和 DIEA (.465mL, 2.67mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 15 分钟,然后缓慢加入上述氨基酯的 2mL DCM 溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌 16 小时。浓缩至残余物,重新溶于 EtOAc。连续用 0.5N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)和在真空中浓缩后,得到所需产物,进行快速色谱处理(50% EtOAc/50%己烷),得到 410mg (79%)纯的封端三肽,具有一致的 ¹H NMR (CDCl₃)。

将封端三肽(410mg, 0.688mmol)的叔丁基用 TFA-DCM 的 1:1 混合物在室温下裂解 45 分钟,在真空中浓缩。使所得氨基酯三肽与羟基酰胺偶联,如下步所示。

在 0°C 下,向搅拌着的上述封端三肽酸的 6mL 无水 DMF 溶液加入 PyBOP (376mg, .722mmol)继之以 NMM (.226mL, 2.06mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后缓慢加入羟基酰胺(168mg, .758mmol)的 .226mL NMM 溶液。将偶联反应搅拌 16 小时,用乙酸乙酯稀释,连续用水(3x)、柠檬酸 10%、水和盐水洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),在真空中浓缩。快速色谱处理(2.5% MeOH/97.5%乙酸乙酯),得到 362mg 羟基酰胺四肽,用 Dess-Ma 室温 in 高碘烷试剂(650mg, 1.53mmol)与

叔丁醇(.65mL)的 5mL DCM 溶液在室温下氧化 3 小时。将反应混合物用硫代硫酸钠 1M 溶液(2mL)猝灭,搅拌,直至明显分开两相。将有机层用另外 5mL DCM 稀释,用 10%碳酸钾水溶液(5mL)洗涤(3x),干燥(Na_2SO_4),在真空中浓缩。经过快速色谱处理(2.5% MeOH/97.5% 乙酸乙酯),得到 270mg 酮基酰胺四肽 56。LCMS $M+H = 706.42$, $M-H = 704.42$ 。保留时间(10-90% MeCN- H_2O , 含有 .1% TFA, 历经 9 分钟) 7.73-8.81min. LCMS $M+H = 682.2$ 。

实施例2

3-叔丁基-2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-5-氧代-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(6a)

在 -30°C 下,历经 5 分钟将叔丁基溴化锌的 0.5M THF 溶液(3.7mL, 1.83mmol)加入到烯酮 4a (280mg, 0.85mmol)的 THF 溶液中,其中含有 BF_3OEt_2 (350 μL , 2.75mmol)和 TMSCl (465 μL)。将不均匀混合物在 -30°C 下搅拌 3.5 小时,然后用饱和 NH_4Cl 溶液猝灭。用醚萃取(3x),合并萃取液,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩。经过快速色谱处理(10%乙酸乙酯-己烷),得到 210mg (64%) 6a。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.9 (s, 1H); 3.8 (dd, 1H); 3.5 (d, 1H); 2.8 (dd, 1H); 2.3 (d, 1H); 1.9 (d, 1H); 1.4 (s, 9H); 0.9 (s, 18H); 0.1 (s, 3H); 0.05 (s, 3H) ppm.

实施例3

3-苄基-2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-5-氧代-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(7a)

在 -78°C 下,向正丁基锂(5.5mL, 0.0086mol)与 THF 的混合物加入 TMEDA 和苄基苯基硫(1.91g, 0.0095mol)。无色溶液变为淡黄色。在 -78°C 下搅拌 15 分钟后,滴加吡咯烷酮 4 (2.4g, 0.0073mol)的 10mL THF 溶液。加入完成后,将反应混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时。用饱和 NH_4Cl 溶液猝灭反应,使混合物升温至室温,倒入水中。将醚混合物用乙醚萃取,有机相用盐水洗涤,干燥,在真空中浓缩。快速色谱处理

(20%乙酸乙酯-己烷)得到 1.69g (45%)所需中间体。在回流着的丙酮-水(1:1)中用 16.9g Ra-Ni 还原 12 小时, 色谱处理(2%丙酮-氯仿)后得到 1.11g (83%)所需化合物 7。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

7.3 (m, 5H); 3.8 (m, 2H); 3.7 (d, 1H); 2.7-2.9 (m, 3H);

2.1 (m, 2H); 1.5 (s, 9H); 1.7 (s, 9H); 0.1 (s, 6H) ppm.

实施例 4

吡嗪-2-羧酸({1-[3-苄基-2-(1-环丙氨基草酰-丁基氨基甲酰基)-吡咯烷-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基氨基甲酰基}-环己基-甲基)-酰胺 (65)

如上流程 1 所述制备, 从中间体 7a 开始, 得到化合物 65, 具有一致的分析数据。保留时间(10-90% MeCN- H_2O , 含有 .1% TFA, 历经 6 分钟) = 8.0-9.2min. LCMS M+H = 730.2

实施例 5

3-环己基-吡咯烷-2-羧酸叔丁基酯(12a)

在乙醇/乙酸/水(7/2/1)中, 在 50psi 氢下, 将 3-苄基脯氨酸 10a 用催化性氧化铂氢化 18 小时, 定量得到 3-环己基脯氨酸。按照实施例 1 步骤 3 的苯甲酰化和酯化方法制备化合物 12a。

实施例 6

3-环丙基甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-叔丁基酯 2-甲基酯(A)

在圆底烧瓶中, 将烯丙基脯氨酸(358mg, 1.33mmol)的无水 DCE 溶液冷却至 0°C, 经由注射器缓慢加入二乙基锌的己烷溶液 15% (5.5mL, 6.63mmol)。向该溶液滴加氯碘甲烷(967 μL , 13.3mmol)。将溶液在 0°C 下搅拌 20 分钟, 升温至室温, 搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0°C, 用饱和 NH_4Cl 溶液猝灭, 剧烈搅拌 10 分钟。用二氯甲烷萃取, 用硫酸钠干燥, 在真空中浓缩。经过色谱处理(20%乙酸乙酯-己烷), 得到 65mg (17%)所需产物 A。

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 3.8 (s, 1H); 3.7 (s, 3H); 3.6-3.4 (m, 2H); 2.4

(m, 1H); 2.3 (m, 1H); 1.3 (m, 3H); 0.8 (m, 1H); 0.5 (m,

2H); 0.2 (m, 2H) ppm.

实施例 7

3-环丙基甲基-1-(3-甲基-2-{3-甲基-2-[(吡嗪-2-羰基)-氨基]-丁酰氨基}-丁酰基)-吡咯烷-2-羧酸甲基酯(C)

三肽 C 是这样制备的, 使用 EDC/HOAt 偶联环丙基甲基脯氨酸 A (41mg, 0.16mmol) 与封端二肽 B (52mg, 0.16mmol), 经过色谱处理 (1:1 乙酸乙酯-己烷) 后得到 60mg (77%) 所需三肽 C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.4 (s, 1H);

8.8 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.2 (d, 1H); 6.5 (d, 1H); 4.6

(t, 1H); 4.5 (t, 1H); 4.2 (m, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.7 (m,

2H); 2.3 (m, 4H); 2.2 (m, 2H); 1.5 (s, 12H); 1.3 (m, 2H);

1.0 (m, 2H); 0.5 (m, 2H) ppm.

实施例 8

2-(3-{[3-环丙基甲基-1-(3-甲基-2-{3-甲基-2-[(吡嗪-2-羰基)-氨基]-丁酰氨基}-丁酰基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基}-2-氧代-己酰氨基)-3-苯基-丙酸(D)

如实施例 1 制备。保留时间 (10-90% MeCN- H_2O , 含有 .1% TFA, 历经 6 分钟) = 7.55-7.78min. LCMS M+H = 748.3.

实施例 9

HCV 复制子细胞测定方案

将含有丙型肝炎病毒 (HCV) 复制子的细胞供养在含有 10% 胎牛血清 (FBS)、0.25mg/ml G418 与适当添加物的 DMEM (培养基 A) 中。

第 1 天, 将复制子单细胞层用胰蛋白酶: EDTA 混合物处理, 除去, 然后将培养基 A 稀释至最终浓度为 100,000 细胞/ml。将含有 10,000 细胞的 100 μl 平板接种在 96 孔组织培养平板的每孔内, 在 37 $^\circ\text{C}$ 组织培养恒温箱内培养过夜。

第 2 天, 将化合物的 100% DMSO 溶液连续稀释在含有 2% FBS、0.5% DMSO 与适当添加物的 DMEM (培养基 B) 中。在全部系列稀释液中, DMSO 的最终浓度保持在 0.5%。

除去复制子单细胞层上的培养基, 然后加入含有各种浓度化合物的培养基 B。向其他孔加入没有任何化合物的培养基 B, 作为没有化合

物的对照。

在 37°C 组织培养恒温箱内，将细胞与化合物或 0.5% DMSO 在培养基 B 中温育 48 小时。在 48 小时温育期结束时，除去培养基，将复制子单细胞层用 PBS 洗涤一次，在 RNA 提取之前贮存在 -80°C 下。

使含有经过处理的复制子单细胞层的培养平板融化，向每孔中的细胞加入固定量的另一种 RNA 病毒，例如牛病毒性腹泻病毒 (BVDV)。立即向细胞加入 RNA 提取试剂（例如来自 RNeasy 试剂盒的试剂），以避免 RNA 的降解。按照厂商的指导提取总 RNA，并略加修饰以提高提取效率和一致性。最后，洗脱总的细胞 RNA，包括 HCV 复制子 RNA，贮存在 -80°C 下直至进一步加工。

利用两套特异性引物和探针，建立 Taqman 实时室温-PCR 量化测定法。一套用于 HCV，另一套用于 BVDV。向 PCR 反应物加入来自经过处理的 HCV 复制子细胞的总 RNA 提取物，在同一 PCR 孔内量化 HCV 和 BVDV 的 RNA。基于每孔中的 BVDV RNA 水平标记实验性失败并排除在外。按照在同一 PCR 平板中得到的标准曲线计算每孔中的 HCV RNA 水平。计算由化合物处理所带来的 HCV RNA 水平抑制或降低的百分率，使用 DMSO 或没有化合物的对照作为 0% 抑制。从任意给定化合物的滴定曲线计算 IC_{50} （观察到 HCV RNA 水平被抑制 50% 时的浓度）。

实施例 10

HCV Ki 测定方案

用于分离 5AB 底物和产物的 HPLC Microbore 法

底物: NH_2 -Glu-Asp-Val-Val-(α)Abu-Cys-Ser-Met-Ser-Tyr-COOH

在 DMSO w/0.2M DTT 中制备 20mM 5AB 储备溶液（或者你选择的浓度）。以等分试样贮存在 -20°C 下。

缓冲液: 50mM HEPES, pH 7.8; 20%甘油; 100mM NaCl。

总测定体积为 100 μ l。

	X1 (μ l)	测定中的浓度
缓冲液	86.5	见上
5mM KK4A	0.5	25 μ M
1M DTT	0.5	5mM
DMSO 或抑制剂	2.5	2.5% v/v
50 μ M tNS3	0.05	25nM
250 μ M 5AB (初始)	20	25 μ M

将缓冲液与 KK4A、DTT 和 tNS3 合并；将 78 μ l 该溶液分配在 96 孔平板的每孔内，在 30 $^{\circ}$ C 下温育约 5-10 分钟。

向每孔加入 2.5 μ l 适当浓度的供试化合物的 DMSO 溶液（单独的 DMSO 供对照），在 30 $^{\circ}$ C 下温育 15 分钟。

加入 20 μ l 250 μ M 5AB 底物引发反应（25 μ M 浓度等于或略低于 5AB 的 K_m ），在 30 $^{\circ}$ C 下温育 20 分钟。

加入 25 μ l 10% TFA 终止反应。

将 120 μ l 等分试样转移至 HPLC 小瓶。

借助下列方法从底物和 KK4A 中分离 SMSY 产物。

Microbore 分离法

仪器使用：Agilent 1100

脱气器 G1322A

二元泵 G1312A

自动进样器 G1313A

柱恒温室 G1316A

二极管矩阵检测器 G1315A

柱子：

Phenomenex Jupiter; 5 微米 C18; 300 埃; 150 x 2mm; P/00F-4053-B0

柱恒温：40 $^{\circ}$ C

注射体积：100 μ l

溶剂 A = HPLC 级水 + 0.1% TFA

溶剂 B = HPLC 级乙腈 + 0.1% TFA

时间 (min)	%B	流速 (ml/min)	最大压力
0	5	0.2	400
12	60	0.2	400
13	100	0.2	400
16	100	0.2	400
17	5	0.2	400

终止时间: 17min

运行后时间: 10min

下表 5 描绘某些本发明化合物的 IC_{50} 数据。

Ki 从 $0.5\mu M$ 至 $>1\mu M$ 的化合物被指定为 A。Ki 从 $0.5\mu M$ 至 $0.1\mu M$ 的化合物被指定为 B。Ki 低于 $0.1\mu M$ 的化合物被指定为 C。 IC_{50} 从 $1\mu M$ 至 $>10\mu M$ 的化合物被指定为 A。 IC_{50} 从 $1\mu M$ 至 $0.5\mu M$ 的化合物被指定为 B。 IC_{50} 低于 $0.5\mu M$ 的化合物被指定为 C。ND 表示没有数据

表 1:

化合物	Ki	IC_{50}
5	C	ND
15	B	ND
16	B	ND
19	B	ND
20	B	ND
22	B	ND
25	B	ND
26	C	ND
27	C	ND
28	C	ND
29	C	ND
30	B	ND
31	C	ND
32	B	ND
33	B	ND

35	A	ND
36	B	ND
39	C	B
41	A	C
42	C	ND
43	B	ND
44	B	B
45	A	ND
46	B	ND
50	B	ND
51	B	ND
52	C	C
53	B	ND
54	B	A
55	C	B
56	B	ND
57	C	ND
60	ND	A
62	C	B
63	C	B
64	B	A
65	C	B
66	B	B
67	A	A
68	C	C
69	C	C
71	C	A
72	C	B
73	B	A
74	B	A
75	B	A
76	B	A
77	B	A