

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880010161.1

[51] Int. Cl.

C07D 209/18 (2006.01)
C07D 209/30 (2006.01)
C07D 209/32 (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01)
C07D 333/60 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101687789A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)

[22] 申请日 2008.2.11

[21] 申请号 200880010161.1

[30] 优先权

[32] 2007.2.12 [33] US [31] 60/889,433

[86] 国际申请 PCT/US2008/053617 2008.2.11

[87] 国际公布 WO2008/100867 英 2008.8.21

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.27

[71] 申请人 因特蒙公司

地址 美国加利福尼亚州

共同申请人 亚雷生物制药股份有限公司

[72] 发明人 利奥尼德·拜格尔曼

布拉德·巴克曼 王光义

亚森卡·马图利克-阿达米克

安蒂察·迪米特罗娃·斯托伊切夫瓦

史蒂文·W·安德鲁斯

肖恩·莫里斯·米夏莱克

P.T.·拉维·拉贾格帕兰

安德鲁·M·弗赖尔

因德拉尼·古纳瓦德纳

权利要求书 15 页 说明书 293 页 附图 11 页

朱莉娅·哈斯 莉莉·黄

马钱德·R·马杜鲁 张 干

卡尔·科森

弗拉基米尔·谢列布里亚内

斯科特·塞韦特

劳伦斯·M·布拉特

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

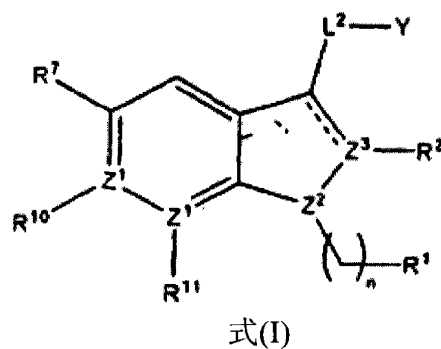
代理人 孟 锐

[54] 发明名称

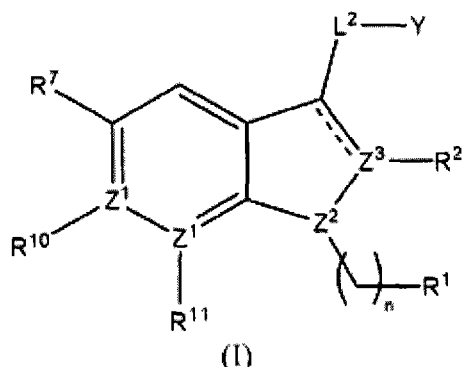
C 型肝炎病毒复制的新颖抑制剂

[57] 摘要

本发明各实施例提供通式 I 化合物以及包含标题化合物的组合物，包括医药组合物。各实施例进一步提供治疗方法，包括治疗 C 型肝炎病毒感染的方法，所述方法通常涉及对有需要的个体投与有效量的标题化合物或组合物。



1、一种具有式 I 结构的化合物：



或其医药上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、或前药，其中：

n 为自 0 至 3 的整数；

R^1 选自由下述组成的群组：H、 $-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基；或者 R^1 不存在且当 Z^2 为 O 或 S 时 n 为 0；

其中如果 R^1 为 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基，那么 n 不为 0；

A^1 和 A^2 独立地选自由任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基组成的群组；

L^1 为氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^5C(O)$ -烷基-、 $-NR^5C(O)CH_2S$ -、 $-NR^5CH_2$ -或不存在；

L^2 为 $-CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}R^{3b}CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}=CR^{3a}$ -、或不存在；

每一 R^{3a} 和每一 R^{3b} 独立地选自由下述组成的群组：H、卤素、羟基、 NH_3^+ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)OR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、及任选地经取代的： C_{1-6} 烷基、环烷基-烷基、杂环基-烷基、杂芳烷基、芳烷基、或芳基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成氧代基；

R^{3a} 和 R^2 一起任选地形成任选地经取代的环烷基或任选地经取代的杂环基；

Y 选自由下述组成的群组：H、卤素、乙炔基、 $-C(O)H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^9$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $1H$ -四唑-5-基、 $1H$ -1,2,4-三唑-5-基、 $1H$ -吡唑-5-基、1,2-二氢-1,2,4-三唑-3-酮-5-基、及 1,2-二氢-吡唑-3-酮-5-基，

其中如果 Y 为 H，那么：

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的芳基，或

R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的：芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基；

R^7 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基；

R^{10} 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、或不存在，或者 R^7 和 R^{10} 一起形成任选地经取代的环或环系统；

R^{11} 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基、或不存在；

每一 Z^1 独立地为 C 或 N；

Z^2 为 CH、N、O、或 S；

Z^3 为 C 或 N；

R^2 选自由下述组成的群组：H、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、及任选地经取代的：烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -烷基、芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳烷基、或杂芳烷基，

其中如果 R^1 不为 $-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 或任选地经取代的：芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳烷基、或 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环基-芳烷基，那么：

R^2 选自由下述组成的群组： $-\text{C}(\text{O})-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{CH}_2$ -(任选地经取代的杂芳基)、和任选地经取代的 $-\text{C}(\text{O})$ -芳烷基，

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的杂芳烷基，

Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 且至少一个 Z^1 为 N，

Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 且 R^{10} 为苯基或 $-\text{O}$ -苄基，

Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 且 R^{11} 为 $-\text{O}$ -(任选地经取代的苯基)，或

Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ， R^7 为 $-\text{O}$ -苄基且 R^{10} 为 $-\text{O}$ -甲基；

R^4 为 H 或任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基；

R^5 和 R^6 各自独立地选自由下述组成的群组：H、CN、及任选地经取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、 $-\text{杂环基}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、或环烷基-烷基，或者 R^5 和 R^6 一起形成任选地经取代的环或环系统；且

R^9 选自由烷基、环烷基、及芳基组成的群组；

限制条件为：

如果 R^1 为吡啶、嘧啶、或喹啉，或者如果 R^1 为蔡且 n 不为 0，那么 Y 不为 CO_2H ；

如果 R^1 为未经取代苯基，那么 Y 不为 $-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t\text{-Bu}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OBn}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{i-Pr})_2$ ；

如果 n 小于 3 且 R^1 为未经取代苯基或未经取代联苯基且 Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，那么 R^2 选自由下述组成的群组： $-\text{C}(\text{O})-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、及任选地经取代的： $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳烷基、或杂芳烷基，或 R^7 为 $-\text{OBn}$ 或

Br;

如果 Y 为 -C(O)OH 且 R^1 为经单一卤素、-SO₂Me、-OCF₃、-OCF₂CF₃、-OCF₂CF₂H、-NC(O)CH₂Br、-Me、-SCH₃、或 -t-Bu 取代的苯基或者 R^1 为与二氧戊环稠合的苯基，那么 R^7 为 -OBn 或 Br;

如果 Y 为 -C(O)OMe 且 R^1 为经单一 Cl 取代的苯基，那么 R^7 为 -OBn;

如果 Y 为 -C(O)OEt 且 R^1 为经单一卤素、-SO₂Me、-NH₂、-OH、-OCH₃、或 -NO₂、或两个 Cl 取代的苯基，那么 R^7 为 -OBn;

如果 Y 为 -C(O)O-(经取代苯基)且 R^1 为经两个 Cl 取代的苯基，那么 R^7 为 -OBn;

如果 Y 为 -C(O)O-烷基-苯基且 R^1 为未经取代苯基或经单一 Br 取代的苯基，那么 R^7 为 -OBn;

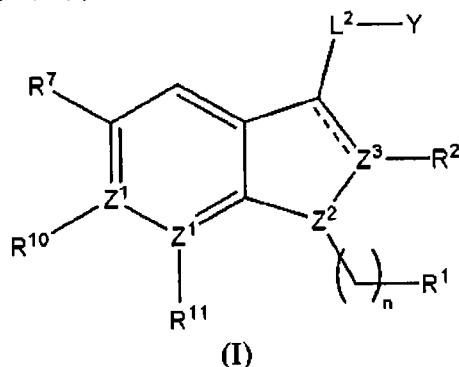
如果 n 为 0 且 R^1 为未经取代苯基或经单一甲基取代的苯基，那么 R^2 选自由下述组成的群组：-C(O)-A¹-L¹-A²、-CH₂-A¹-L¹-A²、-C(O)CH₂-A¹-L¹-A²、及任选地经取代的：-C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基，或 R^7 为 -OBn;

如果 R^1 为 -A¹-L¹-A²、L¹ 为甲氧基、A¹ 为未经取代苯基、A² 为经单一 CF₃ 取代的苯基、且 Y 为 -C(O)OH，那么 R^7 为 -OBn;

如果 R^1 为 -A¹-L¹-A²、L¹ 不存在、A¹ 为苯并呋喃、A² 为噻唑、且 Y 为 -C(O)OH，那么 R^7 为 -OBn; 且

如果 R^1 为 -A¹-L¹-A²、L¹ 为甲氧基或不存在、A¹ 为未经取代苯基、A² 为未经取代苯基、R² 为烷基、且 Y 为 -C(O)O-烷基，那么 R^7 为 -OBn。

2、一种具有式 I 结构的化合物:



或其医药上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、或前药，其中:

n 为自 0 至 3 的整数;

R^1 选自由下述组成的群组: H、-A¹-L¹-A²、及任选地经取代的: 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳烷基、-C(O)-杂芳基、或 -C(O)-杂环基-芳烷基; 或者 R^1 不存在且当 Z² 为 O 或 S 时 n 为 0;

其中如果 R^1 为 -C(O)-芳基、-C(O)-芳烷基、或 -C(O)-杂环基-芳烷基，那么 n 不为 0;

A¹ 和 A² 独立地选自由任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基组成的群组;

L^1 为氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^5C(O)$ -烷基-、 $-NR^5C(O)CH_2S$ -、 $-NR^5CH_2$ -、 $-NR^5$ 或不存在；

L^2 为 $-CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}R^{3b}CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}=CR^{3a}$ -、或不存在；

每一 R^{3a} 和每一 R^{3b} 独立地选自由下述组成的群组：H、卤素、羟基、 NH_3^+ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)OR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^4$ 、及任选地经取代的： C_{1-6} 烷基、环烷基-烷基、杂环基-烷基、杂芳烷基、芳烷基、或芳基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成氧代基；

R^{3a} 和 R^2 一起任选地形成任选地经取代的环烷基或任选地经取代的杂环基；

Y 选自由下述组成的群组：H、卤素、乙炔基、 $-C(O)H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^9$ 、 $-C(O)NHOR^4$ 、 $-C(O)OCH_3OC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-C(O)NHOR^4$ 、 $-C(O)OCH_3OR^4$ 、 $-PO_3H_2$ 、1*H*-四唑-5-基、1*H*-1,2,4-三唑-5-基、1*H*-吡唑-5-基、1,2-二氢-1,2,4-三唑-3-酮-5-基、及 1,2-二氢-吡唑-3-酮-5-基，

其中如果 Y 为 H，那么：

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的芳基，或

R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的：芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基；

R^7 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基；

R^{10} 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CN$ 、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、或不存在，或者 R^7 和 R^{10} 一起形成任选地经取代的环或环系统；

R^{11} 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基、或不存在；

每一 Z^1 独立地为 C 或 N；

Z^2 为 CH、N、O、或 S；

Z^3 为 C 或 N；

R^2 选自由下述组成的群组：H、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 、 $-CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)NHCH_2-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的：烷基、 $-C(O)$ -烷基、芳基、 $-C(O)$ -芳基、芳烷基、 $-C(O)$ -芳烷基、或杂芳烷基，

其中如果 R^1 不为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的：芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基，那么：

R^2 选自由下述组成的群组： $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 、 $-CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、

-CH₂-(任选地经取代的杂芳基)、及任选地经取代的-C(O)-芳烷基,

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的杂芳烷基,

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H 且至少一个 Z¹ 为 N,

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H 且 R¹⁰ 为苯基、经一个或多个氨基取代的苯基、或-O-苄基,

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H 且 R¹¹ 为-O-(任选地经取代的苯基), 或

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H, R⁷ 为-O-苄基且 R¹⁰ 为-O-甲基;

R⁴ 为 H 或任选地经取代的: 烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基、或杂芳烷基;

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自由下述组成的群组: H、CN、及任选地经取代的: C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、杂环基、-杂环基-C(O)OR⁴、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、或环烷基-烷基, 或者 R⁵ 和 R⁶ 一起形成任选地经取代的环或环系统; 且

R⁹ 选自由烷基、环烷基、及芳基组成的群组;

限制条件为:

如果 R¹ 为吡啶、嘧啶、或喹啉, 或者如果 R¹ 为萘且 n 不为 0, 那么 Y 不为 CO₂H;

如果 R¹ 为未经取代苯基, 那么 Y 不为-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)O-t-Bu、-C(O)OBn、-C(O)NMe₂、-C(O)NEt₂、或-C(O)N(i-Pr)₂;

如果 n 小于 3 且 R¹ 为未经取代苯基或未经取代联苯基且 Y 为-C(O)OH, 那么 R² 选自由下述组成的群组: -C(O)-A¹-L¹-A²、-CH₂-A¹-L¹-A²、-C(O)CH₂-A¹-L¹-A²、及任选地经取代的: -C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基, 或 R⁷ 为-OBn、Br、或经一个或多个氨基取代的苯基;

如果 Y 为-C(O)OH 且 R¹ 为经单一卤素、-SO₂Me、-OCF₃、-OCF₂CF₃、-OCF₂CF₂H、-NC(O)CH₂Br、-Me、-SCH₃、或-t-Bu 取代的苯基或者 R¹ 为与二氧戊环稠合的苯基, 那么 R⁷ 为-OBn 或 Br;

如果 Y 为-C(O)OMe 且 R¹ 为经单一 Cl 取代的苯基, 那么 R⁷ 为-OBn;

如果 Y 为-C(O)OEt 且 R¹ 为经单一卤素、-SO₂Me、-NH₂、-OH、-OCH₃、或-NO₂、或两个 Cl 取代的苯基, 那么 R⁷ 为-OBn 或 R¹⁰ 为经一个或多个硝基取代的苯基;

如果 Y 为-C(O)O-(经取代苯基)且 R¹ 为经两个 Cl 取代的苯基, 那么 R⁷ 为-OBn;

如果 Y 为-C(O)O-烷基-苯基且 R¹ 为未经取代苯基或经单一 Br 取代的苯基, 那么 R⁷ 为-OBn;

如果 n 为 0 且 R¹ 为未经取代苯基或经单一甲基取代的苯基, 那么 R² 选自由下述组成的群组: -C(O)-A¹-L¹-A²、-CH₂-A¹-L¹-A²、-C(O)CH₂-A¹-L¹-A²、及任选地经取代的: -C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基, 或 R⁷ 为-OBn;

如果 R¹ 为-A¹-L¹-A²、L¹ 为甲氧基、A¹ 为未经取代苯基、A² 为经单一 CF₃ 取代的苯基、且 Y 为-C(O)OH, 那么 R⁷ 为-OBn;

如果 R¹ 为-A¹-L¹-A²、L¹ 不存在、A¹ 为苯并呋喃、A² 为噻唑、且 Y 为-C(O)OH,

那么 R^7 为 $-OBn$; 且

如果 R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 、 L^1 为甲氧基或不存在、 A^1 为未经取代苯基、 A^2 为未经取代苯基、 R^2 为烷基、且 Y 为 $-C(O)O$ -烷基, 那么 R^7 为 $-OBn$ 。

3、如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^1 为任选地经取代的苯基。

4、如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^1 为任选地经取代的杂芳基。

5、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 。

6、如权利要求 5 所述的化合物, 其中 A^1 和 A^2 为任选地经取代的苯基。

7、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 Y 为 $-C(O)OR^4$ 。

8、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 Y 为 $-C(O)OH$ 。

9、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^7 不为 H 。

10、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^7 选自由下述组成的群组: 卤素、 $-\text{CH}=\text{CH}-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(O)OR^4$ 、及 $-\text{CH}_2\text{NHC}(O)R^4$ 。

11、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^7 为溴或 O -苄基。

12、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^2 为 $-C(O)NR^5R^6$ 。

13、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^2 为任选地经取代的杂芳烷基。

14、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^2 选自由 $-C(O)NHCH_2-A^1-L^1-A^2$ 和 $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 组成的群组。

15、如权利要求 14 所述的化合物, 其中 A^1 和 A^2 为任选地经取代的苯基。

16、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^{10} 不为 H 。

17、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^{10} 选自由下述组成的群组: 卤素、 $-\text{CH}=\text{CH}-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(O)OR^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(O)R^4$ 、任选地经取代的芳基、及任选地经取代的杂芳基。

18、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的芳烷基。

19、如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其所具有的式选自由本说明书中所述表 1 至表 39 中各化合物的式组成的群组。

20、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中所述化合物为前药。

21、一种医药组合物, 其包含如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物及医药上可接受的赋形剂或载剂。

22、一种抑制 NS3/NS4 解旋酶活性的方法, 其包含使 NS3/NS4 解旋酶与如权利要求 1 至 20 中任一权利要求所述的化合物或与如权利要求 21 所述的组合物接触。

23、如权利要求 22 所述的方法, 其中所述接触是在活体内进行。

24、如权利要求 23 所述的方法, 其进一步包含识别患有 C 型肝炎感染的受试者并对所述受试者投与有效量的所述化合物或组合物以治疗所述感染。

25、如权利要求 24 所述的方法, 其中所述接触是离体进行。

26、如权利要求 25 所述的方法，其中达成持续病毒应答。

27、如权利要求 25 所述的方法，其中所述方法进一步包含对所述个体投与有效量的核苷类似物。

28、如权利要求 27 所述的方法，其中所述核苷类似物选自利巴韦林 (ribavirin)、左旋韦林 (levovirin)、韦拉米啉 (viramidine)、L-核苷、及艾沙托立宾 (isatoribine)。

29、如权利要求 24 所述的方法，其中所述方法进一步包含对所述个体投与吡非尼酮 (pirfenidone) 或吡非尼酮类似物，以自约 400 mg 至约 3600 mg 的量每日经口投与。

30、如权利要求 24 所述的方法，其中所述方法进一步包含对所述个体投与有效量的 NS3 蛋白酶抑制剂。

31、如权利要求 24 所述的方法，其中所述方法进一步包含对所述个体投与有效量的 NS5B RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂。

32、如权利要求 24 所述的方法，其中所述方法进一步包含对所述个体投与有效量的肿瘤坏死因子拮抗剂，所述肿瘤坏死因子拮抗剂选自由依那西普 (etanercept)、英利昔单抗 (infliximab)、及阿达木单抗 (adalimumab) 组成的群组。

33、如权利要求 24 所述的方法，其中所述方法进一步包含对所述个体投与有效量的利托那韦 (ritonavir)。

34、如权利要求 24 所述的方法，其中所述方法进一步包含对所述个体投与有效量的干扰素- γ (IFN- γ)。

35、如权利要求 34 所述的方法，其中所述 IFN- γ 是以自约 10 μ g 至约 300 μ g 的量经皮下投与。

36、如权利要求 24 所述的方法，其中所述方法进一步包含对所述个体投与有效量的干扰素- α (IFN- α)。

37、如权利要求 36 所述的方法，其中所述 IFN- α 是 INFERGEN 复合 IFN- α 。

38、如权利要求 24 所述的方法，其进一步包含投与有效量的选自下述的药剂：3'-叠氮胸苷、2',3'-双脱氧肌苷、2',3'-双脱氧胞苷、2,3-双脱氢-2',3'-双脱氧胸苷、双汰芝 (combivir)、阿巴卡韦 (abacavir)、阿的法韦 (adefovir dipoxil)、西多福韦 (cidofovir)、利托那韦、及肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂。

39、如权利要求 1 至 20 中任一权利要求所述的化合物，其为盐。

40、如权利要求 21 所述的医药组合物，其中所述化合物是盐。

41、一种增强 NS3 在溶液中的蛋白酶活性的方法，其包含向所述溶液中添加有效量的清洁剂。

42、如权利要求 41 所述的方法，其中所述清洁剂是 LDAO。

43、如权利要求 42 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

44、如权利要求 42 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的第

二清洁剂：吐温 20 (Tween 20)、曲拉通 X100 (Triton X100)、普朗尼克 F127 (Pluronic F127)、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

45、如权利要求 44 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

46、如权利要求 44 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01% 与 0.10% 之间。

47、如权利要求 41 所述的方法，其中所述增强的 NS3 蛋白酶活性为基础 NS3 蛋白酶活性的至少 200%。

48、一种增强 NS3 在溶液中的解旋酶活性的方法，其包含向所述溶液中添加有效量的清洁剂。

49、如权利要求 48 所述的方法，其中所述清洁剂是 LDAO。

50、如权利要求 49 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

51、如权利要求 49 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的第二清洁剂：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

52、如权利要求 51 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

53、如权利要求 52 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01% 与 0.10% 之间。

54、如权利要求 48 所述的方法，其中所述增强的 NS3 解旋酶活性为基础 NS3 解旋酶活性的至少 200%。

55、一种增强 NS3 在溶液中的蛋白酶活性的方法，其包含向所述溶液中添加有效量的胺氧化物。

56、如权利要求 55 所述的方法，其中所述胺氧化物选自由下述组成的群组：N,N-二甲基己基胺 N-氧化物、N,N-二甲基辛基胺 N-氧化物、N,N-二甲基壬基胺 N-氧化物、N,N-二甲基癸基胺 N-氧化物、及 N,N-二甲基十二烷基胺 N-氧化物。

57、如权利要求 55 所述的方法，其中所述胺氧化物是 LDAO。

58、如权利要求 57 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

59、如权利要求 55 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的清洁剂：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

60、如权利要求 59 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

61、如权利要求 60 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01% 与 0.10% 之间。

62、如权利要求 55 所述的方法，其中所述增强的 NS3 蛋白酶活性为基础 NS3 蛋

白酶活性的至少 200%。

63、一种增强 NS3 在溶液中的解旋酶活性的方法，其包含向所述溶液中添加有效量的胺氧化物。

64、如权利要求 63 所述的方法，其中所述胺氧化物选自由下述组成的群组：N,N-二甲基己基胺 N-氧化物、N,N-二甲基辛基胺 N-氧化物、N,N-二甲基壬基胺 N-氧化物、N,N-二甲基癸基胺 N-氧化物、及 N,N-二甲基十二烷基胺 N-氧化物。

65、如权利要求 63 所述的方法，其中所述胺氧化物是 LDAO。

66、如权利要求 65 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

67、如权利要求 63 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的清洁剂：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡萄糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

68、如权利要求 67 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

69、如权利要求 68 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01% 与 0.10% 之间。

70、如权利要求 63 所述的方法，其中所述增强的 NS3 解旋酶活性为基础 NS3 解旋酶活性的至少 200%。

71、一种测量 NS3 在溶液中的解旋酶活性的方法，其包含：

向所述溶液中添加有效量的清洁剂以增强所述 NS3 的解旋酶活性；

向所述溶液中添加双链寡核苷酸，其中所述寡核苷酸在一条链上包含可检测标记物且在相对链上包含可猝灭来自所述可检测标记物的信号的部分；

使所述 NS3 对所述寡核苷酸解螺旋，导致所述两条链分开；及

测量由所述可检测标记物产生的信号。

72、如权利要求 71 所述的方法，其进一步包含添加与包含所述可检测标记物的所述链互补的捕获寡核苷酸。

73、如权利要求 71 所述的方法，其中所述寡核苷酸的(+)链含有所述可检测标记物且(-)链含有所述猝灭部分。

74、如权利要求 71 所述的方法，其中所述可检测标记物是荧光标记物。

75、如权利要求 74 所述的方法，其中所述荧光标记物是红移染料。

76、如权利要求 75 所述的方法，其中所述红移染料选自由 MR121 和 Atto647 组成的群组且所述猝灭部分是 3 个连续鸟苷残基。

77、如权利要求 76 所述的方法，其中所述猝灭部分进一步包含生物素标记。

78、如权利要求 77 所述的方法，其中向所述溶液中添加可结合所述生物素标记的抗生蛋白链菌素以进一步猝灭由所述可检测标记物产生的所述信号。

79、如权利要求 71 所述的方法，其中所述清洁剂是 LDAO。

80、如权利要求 79 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM

与 1.0 mM 之间。

81、如权利要求 79 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的第二清洁剂：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

82、如权利要求 81 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

83、如权利要求 82 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01% 与 0.10% 之间。

84、如权利要求 71 所述的方法，其中所述增强的 NS3 解旋酶活性是基础 NS3 解旋酶活性的至少 200%。

85、一种测量化合物抑制 NS3 在溶液中的解旋酶活性的能力的方法，其包含：

向所述溶液中添加所述化合物；

向所述溶液中添加有效量的清洁剂以增强所述 NS3 的解旋酶活性；

向所述溶液中添加双链寡核苷酸，其中所述寡核苷酸在一条链上包含可检测标记物且在相对链上包含可猝灭来自所述可检测标记物的信号的部分；

使所述 NS3 对所述寡核苷酸解螺旋，导致所述两条链分开；

测量由所述可检测标记物产生的信号；及

比较所述信号与不存在所述化合物时产生的信号以确定所述化合物抑制 NS3 解旋酶活性的能力。

86、如权利要求 85 所述的方法，其进一步包含添加与包含所述可检测标记物的所述链互补的捕获寡核苷酸。

87、如权利要求 85 所述的方法，其中所述寡核苷酸的(+)链含有所述可检测标记物且(-)链含有所述猝灭部分。

88、如权利要求 85 所述的方法，其中所述可检测标记物是荧光标记物。

89、如权利要求 88 所述的方法，其中所述荧光标记物是红移染料。

90、如权利要求 89 所述的方法，其中所述红移染料选自由 MR121 和 Atto647 组成的群组且所述猝灭部分是 3 个连续鸟苷残基。

91、如权利要求 90 所述的方法，其中所述猝灭部分进一步包含生物素标记。

92、如权利要求 91 所述的方法，其中向所述溶液中添加可结合所述生物素标记的抗生蛋白链菌素以进一步猝灭由所述可检测标记物产生的所述信号。

93、如权利要求 85 所述的方法，其中所述清洁剂是 LDAO。

94、如权利要求 93 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

95、如权利要求 93 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的第二清洁剂：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

96、如权利要求 95 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

97、如权利要求 96 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01% 与 0.10%之间。

98、如权利要求 85 所述的方法，其中所述增强的 NS3 解旋酶活性是基础 NS3 解旋酶活性的至少 200%。

99、一种测量 NS3 在溶液中的 ATP 酶活性的方法，其包含：

向所述溶液中添加有效量的清洁剂以增强所述 NS3 的 ATP 酶活性；

向所述溶液中添加 ATP 底物；

向所述溶液中添加 ADP 特异性抗体；

向所述溶液中添加链接可检测标记物的 ADP；

培育所述溶液以使得 NS3 对所述 ATP 进行脱磷酸化生成 ADP；及

测量结合所述抗体的可检测标记物的量，其中来自所述可检测标记物的信号减少与所述 NS3 的 ATP 酶活性增强有关。

100、如权利要求 99 所述的方法，其中在测量所述可检测标记物的所述信号之前添加终止溶液以终止 NS3 的 ATP 酶活性。

101、如权利要求 99 所述的方法，其中所述可检测标记物是荧光标记。

102、如权利要求 99 所述的方法，其中所述清洁剂是 LDAO。

103、如权利要求 102 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

104、如权利要求 102 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的第二清洁剂：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

105、如权利要求 104 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

106、如权利要求 105 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01%与 0.10%之间。

107、如权利要求 99 所述的方法，其中所述增强的 NS3 ATP 酶活性是基础 NS3 ATP 酶活性的至少 200%。

108、一种测量化合物抑制 NS3 在溶液中的 ATP 酶活性的能力的方法，其包含：

向所述溶液中添加所述化合物；

向所述溶液中添加有效量的清洁剂以增强所述 NS3 的 ATP 酶活性；

向所述溶液中添加 ATP 底物；

向所述溶液中添加 ADP 特异性抗体；

向所述溶液中添加链接可检测标记物的 ADP；

培育所述溶液以使得 NS3 对所述 ATP 进行脱磷酸化生成 ADP；

测量结合所述抗体的可检测标记物的量，其中来自所述可检测标记物的信号减少与所述 NS3 的 ATP 酶活性增强有关；及

比较所述信号与不存在所述化合物时产生的信号以确定所述化合物抑制 NS3 解

旋酶活性的能力。

109、如权利要求 108 所述的方法，其中在测量所述可检测标记物的所述信号之前添加终止溶液以终止 NS3 的 ATP 酶活性。

110、如权利要求 108 所述的方法，其中所述可检测标记物是荧光标记。

111、如权利要求 108 所述的方法，其中所述清洁剂是 LDAO。

112、如权利要求 111 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

113、如权利要求 111 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的第二清洁剂：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

114、如权利要求 113 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

115、如权利要求 114 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01%与 0.10%之间。

116、如权利要求 108 所述的方法，其中所述增强的 NS3 ATP 酶活性是基础 NS3 ATP 酶活性的至少 200%。

117、一种测量 NS3 在溶液中的解旋酶活性的方法，其包含：

向所述溶液中添加有效量的胺氧化物以增强所述 NS3 的解旋酶活性；

向所述溶液中添加双链寡核苷酸，其中所述寡核苷酸在一条链上包含可检测标记物且在相对链上包含可猝灭来自所述可检测标记物的信号的部分；

使所述 NS3 对所述寡核苷酸解螺旋，导致所述两条链分开；及

测量由所述可检测标记物产生的信号。

118、如权利要求 117 所述的方法，其进一步包含添加与包含所述可检测标记物的所述链互补的捕获寡核苷酸。

119、如权利要求 117 所述的方法，其中所述寡核苷酸的(+)链含有所述可检测标记物且(-)链含有所述猝灭部分。

120、如权利要求 117 所述的方法，其中所述可检测标记物是荧光标记物。

121、如权利要求 120 所述的方法，其中所述荧光标记物是红移染料。

122、如权利要求 121 所述的方法，其中所述红移染料选自由 MR121 和 Atto647 组成的群组且所述猝灭部分是 3 个连续鸟苷残基。

123、如权利要求 122 所述的方法，其中所述猝灭部分进一步包含生物素标记。

124、如权利要求 123 所述的方法，其中向所述溶液中添加可结合所述生物素标记的抗生蛋白链菌素以进一步猝灭由所述可检测标记物产生的所述信号。

125、如权利要求 117 所述的方法，其中所述胺氧化物选自由下述组成的群组：N,N-二甲基己基胺 N-氧化物、N,N-二甲基辛基胺 N-氧化物、N,N-二甲基壬基胺 N-氧化物、N,N-二甲基癸基胺 N-氧化物、及 N,N-二甲基十二烷基胺 N-氧化物。

126、如权利要求 117 所述的方法，其中所述胺氧化物是 LDAO。

127、如权利要求 126 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

128、如权利要求 117 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的清洁剂：吐温 20、曲拉通 X 100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡萄糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

129、如权利要求 128 所述的方法，其中添加曲拉通 X 100。

130、如权利要求 129 所述的方法，其中曲拉通 X 100 在所述溶液中的浓度介于 0.01%与 0.10%之间。

131、如权利要求 117 所述的方法，其中所述增强的 NS3 蛋白酶活性是基础 NS3 蛋白酶活性的至少 200%。

132、一种测量化合物抑制 NS3 在溶液中的解旋酶活性的能力的方法，其包含：
向所述溶液中添加所述化合物；

向所述溶液中添加有效量的胺氧化物以增强所述 NS3 的解旋酶活性；

向所述溶液中添加双链寡核苷酸，其中所述寡核苷酸在一条链上包含可检测标记物且在相对链上包含可猝灭来自所述可检测标记物的信号的部分；

使所述 NS3 对所述寡核苷酸解螺旋，导致所述两条链分开；

测量由所述可检测标记物产生的信号；及

比较所述信号与不存在所述化合物时产生的信号以确定所述化合物抑制 NS3 解旋酶活性的能力。

133、如权利要求 132 所述的方法，其进一步包含添加与包含所述可检测标记物的所述链互补的捕获寡核苷酸。

134、如权利要求 132 所述的方法，其中所述寡核苷酸的(+)链含有所述可检测标记物且(-)链含有所述猝灭部分。

135、如权利要求 132 所述的方法，其中所述可检测标记物是荧光标记物。

136、如权利要求 135 所述的方法，其中所述荧光标记物是红移染料。

137、如权利要求 136 所述的方法，其中所述红移染料选自由 MR121 和 Atto647 组成的群组且所述猝灭部分是 3 个连续鸟苷残基。

138、如权利要求 137 所述的方法，其中所述猝灭部分进一步包含生物素标记。

139、如权利要求 138 所述的方法，其中向所述溶液中添加可结合所述生物素标记的抗生蛋白链菌素以进一步猝灭由所述可检测标记物产生的所述信号。

140、如权利要求 132 所述的方法，其中所述胺氧化物选自由下述组成的群组：
N,N-二甲基己基胺 N-氧化物、N,N-二甲基辛基胺 N-氧化物、N,N-二甲基壬基胺 N-氧化物、N,N-二甲基癸基胺 N-氧化物、及 N,N-二甲基十二烷基胺 N-氧化物。

141、如权利要求 132 所述的方法，其中所述胺氧化物是 LDAO。

142、如权利要求 141 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

143、如权利要求 132 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的清洁剂：吐温 20、曲拉通 X 100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

144、如权利要求 143 所述的方法，其中添加曲拉通 X 100。

145、如权利要求 144 所述的方法，其中曲拉通 X 100 在所述溶液中的浓度介于 0.01%与 0.10%之间。

146、如权利要求 132 所述的方法，其中所述增强的 NS3 解旋酶活性是基础 NS3 解旋酶活性的至少 200%。

147、一种测量 NS3 在溶液中的 ATP 酶活性的方法，其包含：

向所述溶液中添加有效量的胺氧化物以增强所述 NS3 的 ATP 酶活性；

向所述溶液中添加 ATP 底物；

向所述溶液中添加 ADP 特异性抗体；

向所述溶液中添加链接可检测标记物的 ADP；

培育所述溶液以使得 NS3 对所述 ATP 进行脱磷酸化生成 ADP；及

测量结合所述抗体的可检测标记物的量，其中来自所述可检测标记物的信号减少与所述 NS3 的 ATP 酶活性增强有关。

148、如权利要求 147 所述的方法，其中在测量所述可检测标记物的所述信号之前添加终止溶液以终止 NS3 的 ATP 酶活性。

149、如权利要求 147 所述的方法，其中所述可检测标记物是荧光标记。

150、如权利要求 147 所述的方法，其中所述胺氧化物选自由下述组成的群组：N,N-二甲基己基胺 N-氧化物、N,N-二甲基辛基胺 N-氧化物、N,N-二甲基壬基胺 N-氧化物、N,N-二甲基癸基胺 N-氧化物、及 N,N-二甲基十二烷基胺 N-氧化物。

151、如权利要求 147 所述的方法，其中所述胺氧化物是 LDAO。

152、如权利要求 151 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

153、如权利要求 147 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的清洁剂：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

154、如权利要求 153 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

155、如权利要求 154 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01%与 0.10%之间。

156、如权利要求 147 所述的方法，其中所述增强的 NS3 ATP 酶活性是基础 NS3 ATP 酶活性的至少 200%。

157、一种测量化合物抑制 NS3 在溶液中的 ATP 酶活性的能力的方法，其包含：

向所述溶液中添加所述化合物；

向所述溶液中添加有效量的胺氧化物以增强所述 NS3 的 ATP 酶活性；

向所述溶液中添加 ATP 底物；

向所述溶液中添加 ADP 特异性抗体；

向所述溶液中添加链接可检测标记物的 ADP；

培育所述溶液以使得 NS3 对所述 ATP 进行脱磷酸化生成 ADP；

测量结合所述抗体的可检测标记物的量，其中来自所述可检测标记物的信号减少与所述 NS3 的 ATP 酶活性增强有关；及

比较所述信号与不存在所述化合物时产生的信号以确定所述化合物抑制 NS3 解旋酶活性的能力。

158、如权利要求 157 所述的方法，其中在测量所述可检测标记物的所述信号之前添加终止溶液以终止 NS3 的 ATP 酶活性。

159、如权利要求 157 所述的方法，其中所述可检测标记物是荧光标记。

160、如权利要求 157 所述的方法，其中所述胺氧化物选自由下述组成的群组：N,N-二甲基己基胺 N-氧化物、N,N-二甲基辛基胺 N-氧化物、N,N-二甲基壬基胺 N-氧化物、N,N-二甲基癸基胺 N-氧化物、及 N,N-二甲基十二烷基胺 N-氧化物。

161、如权利要求 157 所述的方法，其中所述胺氧化物是 LDAO。

162、如权利要求 161 所述的方法，其中所述 LDAO 在所述溶液中的浓度介于 0.1 mM 与 1.0 mM 之间。

163、如权利要求 157 所述的方法，其进一步包含添加选自由下述组成的群组的清洁剂：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。

164、如权利要求 163 所述的方法，其中添加曲拉通 X100。

165、如权利要求 164 所述的方法，其中曲拉通 X100 在所述溶液中的浓度介于 0.01% 与 0.10% 之间。

166、如权利要求 157 所述的方法，其中所述增强的 NS3 ATP 酶活性是基础 NS3 ATP 酶活性的至少 200%。

C 型肝炎病毒复制的新颖抑制剂

相关申请案交叉参考

本申请案主张在 2007 年 2 月 12 日提出申请的美国临时申请案第 60/889,433 号的权益，所述案件全部以引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明涉及用于治疗 C 型肝炎病毒(HCV)感染的化合物、其合成方法、组合物及方法。

背景技术

在美国，C 型肝炎病毒(HCV)感染是最常见的慢性血液传染感染。尽管新感染的人数减少了，但慢性感染造成的负担是巨大的，据疾病控制中心估计，在美国有 3,900,000(1.8%)受感染人员。在美国，慢性肝脏疾病是造成成年人死亡的第十大主导因素且每年可造成大约 25,000 人死亡或大约占有所有死亡人数的 1%。研究表明 40%的慢性肝脏疾病是与 HCV 相关，据估计，每年造成 8,000-10,000 人死亡。与 HCV 有关的末期肝脏疾病是成年人肝脏移植的最常见适应症。

在过去十年期间，慢性 C 型肝炎的抗病毒疗法发展迅速并取得了显著的治疗功效改良。然而，即使使用聚乙二醇化 IFN- α +利巴韦林实施组合疗法，仍有 40%至 50%患者治疗失败，即，为无应答者或复发者。对于此等患者目前尚无有效的替代治疗方式。具体来说，根据肝脏活组织检查患有晚期肝纤维化或肝硬化的患者处于发展成晚期肝脏疾病并发症（包括腹水、黄疸、静脉曲张破裂出血、脑病、及进行性肝脏衰竭）的重大风险以及显著增强的肝细胞癌瘤风险中。

在美国，慢性 HCV 感染的高发病率对于未来慢性肝脏疾病的负担来说具有重要的公共健康意义。得自国家健康和营养检查调查(NHANES III)的数据表明自 20 世纪 60 年代晚期到 20 世纪 80 年代初期新 HCV 感染发生率大幅增加，主要发生在年龄为 20 岁到 40 岁的人员中。据估计，长期承受 HCV 感染（20 年或更长时间）的人员数目在从 1990 年到 2015 期间可翻两番以上，即，从 750,000 到 3,000,000 以上。感染 30 年或 40 年的人员的相对增长数可能会甚至更大。由于患与 HCV 相关的慢性肝脏疾病的风险与感染时程相关且感染长达 20 年以上的人员患肝硬化的风险逐级增加，结果此会在 1965 年到 1985 年期间感染的人员中导致与肝硬化相关的发病率和死亡率大大地增加。

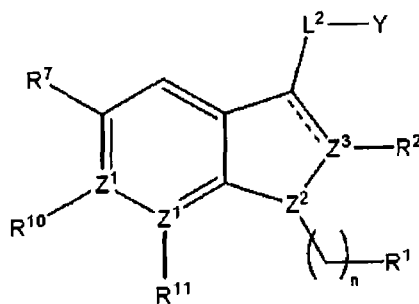
HCV 在黄病毒科家族中是有包膜的正链 RNA 病毒。单链 HCV RNA 基因组的长度为大约 9500 个核苷酸且具有编码含约 3000 个氨基酸的单一大多聚蛋白的单一开放阅读框架(ORF)。在受感染细胞中, 此多聚蛋白在多个位点处经细胞和病毒蛋白酶切割而产生所述病毒的结构和非结构(NS)蛋白。在 HCV 情形中, 成熟非结构蛋白(NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A、及 NS5B)的产生受两种病毒蛋白酶的影响。第一种病毒蛋白酶在所述多聚蛋白的 NS2-NS3 接点处切割。第二种病毒蛋白酶是在 NS3 的 N-末端区域内所含丝氨酸蛋白酶(本文称作“NS3 蛋白酶”)。NS3 蛋白酶介导在所述多聚蛋白中相对于 NS3 位置在下游的位点(即, 位于 NS3 的 C-末端与多聚蛋白的 C-末端之间的位点)处的所有后续切割事件。NS3 蛋白酶在呈顺式(在 NS3-NS4 切割位点处)及呈反式时对残留 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 和 NS5A-NS5B 位点均呈现活性。据信, NS4A 蛋白具有多种功能, 用作 NS3 蛋白酶的辅因子且可能帮助 NS3 和其它病毒复制酶组份进行膜定位。显而易见, 在 NS3 与 NS4A 之间形成复合体为 NS3 介导的处理事件所必需并会增强由 NS3 识别的所有位点处的蛋白水解功效。NS3 蛋白酶还呈现核苷三磷酸酶和 RNA 解旋酶的活性(对应于 RNA 解旋酶活性的蛋白区域在本文中称作“NS3 解旋酶”)。作为复制前的必需步骤, 活性解旋酶对病毒 RNA 解螺旋。据认为, NS3 解旋酶对于拟发生在细胞中的病毒复制来说十分重要且因此抑制 NS3 结构域是治疗人类 HCV 复制的具有吸引力的方法。NS5B 是参与 HCV RNA 复制的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。

文献

贾里纳里 (Gallinari), P. (1998)病毒学杂志 (*Journal of Virology*), 第 6758-6769 页; 吉姆(Kim), J.W.(2003)病毒学杂志(*Journal of Virology*), 第 571-582 页; 陈(Chang), S.C. (2000)病毒学杂志 (*Journal of Virology*), 第 9732-9737 页; 菲利普 (Phillip), S.P. (2002) 欧洲分子生物学组织杂志 (*The EMBO Journal*) 21 (5): 1168-1176; 萨密尔 (Sameer), S.和伟兰卡 (Velankar) (1999)细胞 (*Cell*) 97:75-84.; 塞拉布 (Serebrov), V.自然 (*Nature*) 430:476-480。

发明内容

本发明提供通式(I)化合物



(I)

其中：n 为自 0 至 3 的整数；

R^1 选自由下述组成的群组：H、 $-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基；或者 R^1 不存在且当 Z^2 为 O 或 S 时 n 为 0；

其中如果 R^1 为 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基，那么 n 不为 0；

A^1 和 A^2 独立地选自由任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基组成的群组；

L^1 为氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^5C(O)$ -烷基-、 $-NR^5C(O)CH_2S$ -、 $-NR^5CH_2$ -或不存在；

L^2 为 $-CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}R^{3b}CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}=CR^{3a}$ -、或不存在；

每一 R^{3a} 和每一 R^{3b} 独立地选自由下述组成的群组：H、卤素、羟基、 NH_3^+ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)OR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、及任选地经取代的： C_{1-6} 烷基、环烷基-烷基、杂环基-烷基、杂芳烷基、芳烷基、或芳基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成氧代基；

R^{3a} 和 R^2 一起任选地形成任选地经取代的环烷基或任选地经取代的杂环基；

Y 选自由下述组成的群组：H、卤素、乙炔基、 $-C(O)H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^9$ 、 $-PO_3H_2$ 、1*H*-四唑-5-基、1*H*-1,2,4-三唑-5-基、1*H*-吡唑-5-基、1,2-二氢-1,2,4-三唑-3-酮-5-基、及 1,2-二氢-吡唑-3-酮-5-基，

其中如果 Y 为 H，那么：

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的芳基，或

R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的：芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基；

R^7 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基；

R^{10} 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、或不存在，或者 R^7 和 R^{10} 一起形成任选地经取代的环或环系统；

R^{11} 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基、或不存在；

每一 Z^1 独立地为 C 或 N；

Z^2 为 CH、N、O、或 S；

Z^3 为 C 或 N；

R^2 选自由下述组成的群组：H、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 、 $-CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)NHCH_2-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的：烷

基、-C(O)-烷基、芳基、-C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基，

其中如果 R^1 不为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的：芳基、杂芳基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳烷基、或-C(O)-杂环基-芳烷基，那么：

R^2 选自由下述组成的群组： $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 、 $-\text{CH}_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)\text{CH}_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-\text{CH}_2$ -(任选地经取代的杂芳基)、和任选地经取代的-C(O)-芳烷基，

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的杂芳烷基，

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H 且至少一个 Z^1 为 N，

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H 且 R^{10} 为苯基或-O-苄基，

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H 且 R^{11} 为-O-(任选地经取代的苯基)，或

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H， R^7 为-O-苄基且 R^{10} 为-O-甲基；

R^4 为 H 或任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基；

R^5 和 R^6 各自独立地选自由下述组成的群组：H、CN、及任选地经取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、-杂环基-C(O)OR⁴、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、或环烷基-烷基，或者 R^5 和 R^6 一起形成任选地经取代的环或环系统；且

R^9 选自由烷基、环烷基、及芳基组成的群组；

限制条件为：

如果 R^1 为吡啶、嘧啶、或喹啉，或者如果 R^1 为萘且 n 不为 0，那么 Y 不为 CO₂H；

如果 R^1 为未经取代苯基，那么 Y 不为-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)O-t-Bu、-C(O)OBn、-C(O)NMe₂、-C(O)NEt₂、或-C(O)N(i-Pr)₂；

如果 n 小于 3 且 R^1 为未经取代苯基或未经取代联苯基且 Y 为-C(O)OH，那么 R^2 选自由下述组成的群组： $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 、 $-\text{CH}_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)\text{CH}_2-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的：-C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基，或 R^7 为-OBn 或 Br；

如果 Y 为-C(O)OH 且 R^1 为经单一卤素、-SO₂Me、-OCF₃、-OCF₂CF₃、-OCF₂CF₂H、-NC(O)CH₂Br、-Me、-SCH₃、或-t-Bu 取代的苯基或者 R^1 为与二氧戊环稠合的苯基，那么 R^7 为-OBn 或 Br；

如果 Y 为-C(O)OMe 且 R^1 为经单一 Cl 取代的苯基，那么 R^7 为-OBn；

如果 Y 为-C(O)OEt 且 R^1 为经单一卤素、-SO₂Me、-NH₂、-OH、-OCH₃、或-NO₂、或两个 Cl 取代的苯基，那么 R^7 为-OBn；

如果 Y 为-C(O)O-(经取代苯基)且 R^1 为经两个 Cl 取代的苯基，那么 R^7 为-OBn；

如果 Y 为-C(O)O-烷基-苯基且 R^1 为未经取代苯基或经单一 Br 取代的苯基，那么 R^7 为-OBn；

如果 n 为 0 且 R^1 为未经取代苯基或经单一甲基取代的苯基，那么 R^2 选自由下述组成的群组： $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 、 $-\text{CH}_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)\text{CH}_2-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的：-C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基，或 R^7 为-OBn；

如果 R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 、 L^1 为甲氧基、 A^1 为未经取代苯基、 A^2 为经单一 CF_3 取代的苯基、且 Y 为 $-C(O)OH$ ，那么 R^7 为 $-OBn$ ；

如果 R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 、 L^1 不存在、 A^1 为苯并呋喃、 A^2 为噻唑、且 Y 为 $-C(O)OH$ ，那么 R^7 为 $-OBn$ ；且

如果 R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 、 L^1 为甲氧基或不存在、 A^1 为未经取代苯基、 A^2 为未经取代苯基、 R^2 为烷基、且 Y 为 $-C(O)O$ -烷基，那么 R^7 为 $-OBn$ 。

其它实施例提供具有下列定义的式 I 化合物：

n 为自 0 至 3 的整数；

R^1 选自由下述组成的群组： H 、 $-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、 $-C(O)$ -杂芳基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基；或者 R^1 不存在且当 Z^2 为 O 或 S 时 n 为 0；

其中如果 R^1 为 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基，那么 n 不为 0；

A^1 和 A^2 独立地选自由任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基组成的群组；

L^1 为氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^5C(O)$ -烷基-、 $-NR^5C(O)CH_2S$ -、 $-NR^5CH_2$ -、 $-NR^5$ 或不存在；

L^2 为 $-CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}R^{3b}CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}=CR^{3a}$ -、或不存在；

每一 R^{3a} 和每一 R^{3b} 独立地选自由下述组成的群组： H 、卤素、羟基、 NH_3^+ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)OR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^4$ 及任选地经取代的： C_{1-6} 烷基、环烷基-烷基、杂环基-烷基、杂芳烷基、芳烷基、或芳基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成氧代基；

R^{3a} 和 R^2 一起任选地形成任选地经取代的环烷基或任选地经取代的杂环基；

Y 选自由下述组成的群组： H 、卤素、乙炔基、 $-C(O)H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^9$ 、 $-C(O)NHOR^4$ 、 $-C(O)OCH_3OC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-C(O)NHOR^4$ 、 $-C(O)OCH_3OR^4$ 、 $-PO_3H_2$ 、*1H*-四唑-5-基、*1H*-1,2,4-三唑-5-基、*1H*-吡唑-5-基、1,2-二氢-1,2,4-三唑-3-酮-5-基、及 1,2-二氢-吡唑-3-酮-5-基，

其中如果 Y 为 H ，那么：

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的芳基，或

R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的：芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基；

R^7 选自由下述组成的群组： H 、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基；

R^{10} 选自由下述组成的群组： H 、卤素、 $-CN$ 、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、

或不存在, 或者 R^7 和 R^{10} 一起形成任选地经取代的环或环系统;

R^{11} 选自由下述组成的群组: H、卤素、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、及任选地经取代的: 烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基、或不存在;

每一 Z^1 独立地为 C 或 N;

Z^2 为 CH、N、O、或 S;

Z^3 为 C 或 N;

R^2 选自由下述组成的群组: H、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、及任选地经取代的: 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -烷基、芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳烷基、或杂芳烷基,

其中如果 R^1 不为 $-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 或任选地经取代的: 芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳烷基、或 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环基-芳烷基, 那么:

R^2 选自由下述组成的群组: $-\text{C}(\text{O})-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{CH}_2$ -(任选地经取代的杂芳基)、及任选地经取代的 $-\text{C}(\text{O})$ -芳烷基,

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的杂芳烷基,

Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 且至少一个 Z^1 为 N,

Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 且 R^{10} 为苯基、经一个或多个氨基取代的苯基、或 $-\text{O}$ -苄基,

Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 且 R^{11} 为 $-\text{O}$ -(任选地经取代的苯基), 或

Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, R^7 为 $-\text{O}$ -苄基且 R^{10} 为 $-\text{O}$ -甲基;

R^4 为 H 或任选地经取代的: 烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基、或杂芳烷基;

R^5 和 R^6 各自独立地选自由下述组成的群组: H、CN、及任选地经取代的: C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、 $-\text{杂环基}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、或环烷基-烷基, 或者 R^5 和 R^6 一起形成任选地经取代的环或环系统; 且

R^9 选自由烷基、环烷基、及芳基组成的群组;

限制条件为:

如果 R^1 为吡啶、嘧啶、或喹啉, 或者如果 R^1 为蔡且 n 不为 0, 那么 Y 不为 CO_2H ;

如果 R^1 为未经取代苯基, 那么 Y 不为 $-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t\text{-Bu}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OBn}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{i-Pr})_2$;

如果 n 小于 3 且 R^1 为未经取代苯基或未经取代联苯基且 Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 那么 R^2 选自由下述组成的群组: $-\text{C}(\text{O})-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{A}^1-\text{L}^1-\text{A}^2$ 、及任选地经取代的: $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳烷基、或杂芳烷基, 或 R^7 为 $-\text{OBn}$ 、Br、或经一个或多个氨基取代的苯基;

如果 Y 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 且 R^1 为经单一卤素、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、

-NC(O)CH₂Br、-Me、-SCH₃、或-t-Bu 取代的苯基或者 R¹ 为与二氧戊环稠合的苯基，那么 R⁷ 为-OBn 或 Br；

如果 Y 为-C(O)OMe 且 R¹ 为经单一 Cl 取代的苯基，那么 R⁷ 为-OBn；

如果 Y 为-C(O)OEt 且 R¹ 为经单一卤素、-SO₂Me、-NH₂、-OH、-OCH₃、或-NO₂、或两个 Cl 取代的苯基，那么 R⁷ 为-OBn 或 R¹⁰ 为经一个或多个硝基取代的苯基；

如果 Y 为-C(O)O-(经取代苯基)且 R¹ 为经两个 Cl 取代的苯基，那么 R⁷ 为-OBn；

如果 Y 为-C(O)O-烷基-苯基且 R¹ 为未经取代苯基或经单一 Br 取代的苯基，那么 R⁷ 为-OBn；

如果 n 为 0 且 R¹ 为未经取代苯基或经单一甲基取代的苯基，那么 R² 选自由下述组成的群组：-C(O)-A¹-L¹-A²、-CH₂-A¹-L¹-A²、-C(O)CH₂-A¹-L¹-A²、及任选地经取代的：-C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基，或 R⁷ 为-OBn；

如果 R¹ 为-A¹-L¹-A²、L¹ 为甲氧基、A¹ 为未经取代苯基、A² 为经单一 CF₃ 取代的苯基、且 Y 为-C(O)OH，那么 R⁷ 为-OBn；

如果 R¹ 为-A¹-L¹-A²、L¹ 不存在、A¹ 为苯并呋喃、A² 为噻唑、且 Y 为-C(O)OH，那么 R⁷ 为-OBn；且

如果 R¹ 为-A¹-L¹-A²、L¹ 为甲氧基或不存在、A¹ 为未经取代苯基、A² 为未经取代苯基、R² 为烷基、且 Y 为-C(O)O-烷基，那么 R⁷ 为-OBn。

本发明实施例提供一种抑制 NS3/NS4 解旋酶活性的方法，其包含使 NS3/NS4 解旋酶与本文所揭示化合物接触。

本发明实施例提供一种通过调节 NS3/NS4 解旋酶来治疗肝炎的方法，其包含使 NS3/NS4 解旋酶与本文所揭示化合物接触。

优选实施例提供一种包含优选化合物的医药组合物；及医药上可接受的载剂。

优选实施例提供一种治疗个体 C 型肝炎病毒感染的方法，所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物。

优选实施例提供一种治疗个体肝脏纤维化的方法，所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物。

优选实施例提供一种增强具有 C 型肝炎病毒感染的个体的肝脏功能的方法，所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物。

优选实施例提供一种调节 NS3 活性的方法，其包含使 NS3 蛋白与本文所揭示化合物接触。

优选实施例提供一种通过调节 NS3 解旋酶来治疗肝炎的方法，其包含使 NS3 解旋酶与本文所揭示化合物接触。

附图说明

图 1 绘示描绘 NS3 于各种缓冲液存在时的解旋酶活性的图表。

图 2A 绘示描绘对于各种浓度 NS3 酶来说 NS3 解旋酶活性随着时间变化的图表。

图 2B 绘示描绘解螺旋反应初始速率(RFU/秒)随着 NS3 酶浓度变化的图表。

图 2C 绘示描绘对于各种浓度 NS3 酶来说解螺旋反应初始速率(RFU(平均))随着时间变化的图表。

图 2D 绘示描绘解螺旋反应幅值(最终 RFU)随着酶浓度变化的图表。

图 3 绘示描绘 NS3 解旋酶在包含不同量 $MgCl_2$ 的溶液中的活性的图表。

图 4A 和 4B 绘示描绘 NS3 解旋酶在包含不同量 ATP 的检验中的活性的图表。

图 5A 和 5B 绘示描绘 NS3 解旋酶在包含不同量寡核苷酸底物的检验中的活性的图表。

图 5C 绘示描绘各绘图斜率的图表，其绘示 NS3 解旋酶在包含不同量寡核苷酸底物的检验中的活性随着寡核苷酸底物浓度的变化。

具体实施方式

定义

如本文所用术语“肝纤维化”与“肝脏纤维化”在本文中可互换使用，是指在慢性肝炎感染中可能出现于肝脏中的瘢痕组织生长。

术语“个体”、“宿主”、“受试者”及“患者”在本文中可互换使用且是指哺乳动物，包括但不限于灵长类动物，包括猿类及人类。

如本文所用术语“肝脏功能”是指肝脏的正常功能，包括但不限于合成功能，包括但不限于诸如血清蛋白(例如，白蛋白、凝血因子、碱性磷酸酶、氨基转移酶(例如，丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶)、5'-核苷酶、 γ -谷酰胺基转肽酶等)等蛋白的合成、胆红素的合成、胆固醇的合成、及胆汁酸的合成；肝脏代谢功能，包括但不限于碳水化合物代谢、氨基酸和氮代谢、激素代谢、及脂质代谢；外源药物的解毒；血液动力学功能，包括内脏和门静脉血液动力学；及诸如此类。

如本文所用术语“持续病毒应答”(SVR；也称作“持续应答”或“持久应答”)是指个体对 HCV 感染治疗方案的应答，以血清 HCV 效价计。一般来说，“持续病毒应答”是指在停止治疗后至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月、或至少约 6 个月期间在患者血清中未发现可检测 HCV RNA (例如，少于约 500、少于约 200、或少于约 100 基因组拷贝每毫升血清)。

如本文所用“治疗失败患者”通常是指对先前 HCV 疗法没有产生应答的 HCV 感染患者(称作“非应答者”)或开始对先前疗法有应答但在其中没有维持治疗应答的 HCV 感染患者(称作“复发者”)。先前疗法通常可包括用 IFN- α 单一疗法或 IFN- α 组合疗法进行治疗，其中所述组合疗法可包括投与 IFN- α 和诸如利巴韦林等抗病毒剂。

如本文所用术语“治疗”(“treatment”、“treating”及诸如此类)是指获得期望的药理学及/或生理学效应。该效应可为预防性的(从完全或部分防止疾病或其症状

方面来说)及/或可为治疗性的(从部分或完全治愈疾病及/或可造成所述疾病的不良影响方面来说)。如本文所用“治疗(Treatment)”涵盖哺乳动物(尤其是人类)的任何疾病治疗且包括:(a)防止在可能易患所述疾病但尚未诊断为患有所述疾病的受试者中出现所述疾病;(b)抑制所述疾病,即,阻止其发展;及(c)减轻所述疾病,即,造成所述疾病退行。

术语“个体”、“宿主”、“受试者”及“患者”在本文中可互换使用且是指哺乳动物,包括但不限于鼠类、猿类、人类、哺乳类农场动物、哺乳类体育动物、及哺乳类宠物。

如本文所用术语“I型干扰素受体激动剂”是指任何天然或非天然人类I型干扰素受体配体,所述配体结合所述受体并通过所述受体达成信号转导。I型干扰素受体激动剂包括干扰素,包括天然干扰素、经修饰干扰素、合成干扰素、聚乙二醇化干扰素、包含干扰素和异源蛋白的融合蛋白、改组干扰素;干扰素受体特异性抗体;非肽类化学激动剂;及诸如此类。

如本文所用术语“II型干扰素受体激动剂”是指任何天然或非天然人类II型干扰素受体配体,所述配体结合所述受体并通过所述受体达成信号转导。II型干扰素受体激动剂包括天然人类干扰素- γ 、重组IFN- γ 物种、糖基化IFN- γ 物种、聚乙二醇化IFN- γ 物种、经修饰IFN- γ 物种或变型体IFN- γ 物种、IFN- γ 融合蛋白、所述受体的特异性抗体激动剂、非肽类激动剂、及诸如此类。

如本文所用术语“III型干扰素受体激动剂”是指任何天然或非天然人类IL-28受体(“IL-28R”)配体,所述配体的氨基酸序列由谢帕德(Sheppard)等人阐述,所述配体结合所述受体并通过所述受体达成信号转导。

如本文所用术语“干扰素受体激动剂”是指任何I型干扰素受体激动剂、II型干扰素受体激动剂、或III型干扰素受体激动剂。

如本文所用术语“给药事件”是指对有需要的患者投与抗病毒剂,所述事件可涵盖抗病毒剂自药物配制装置释放一次或多次。因此,如本文所用术语“给药事件”包括但不限于安装连续递送装置(例如,泵或其它控制释放可注射系统);及单次皮下注射继而安装连续递送系统。

如本文所用“连续递送”(例如,在“将药品连续递送给组织”中)意欲指药物到达递送位点的运动,例如,以在选定时段内将期望量的药品供入组织中的方式进入所述组织中,同时在所述选定时段内患者每分钟接收大约相同量的药物。

如本文所用“控制释放”(例如,在“控制药物释放”中)意欲涵盖药品(例如,I型或III型干扰素受体激动剂,例如,IFN- α)以选定或其它可控制速率、间隔及/或量释放,此基本不受使用环境的影响。因此,“控制释放”涵盖但不一定限于基本连续递送及模式化递送(例如,在一段时间内以有规则或无规则时间间隔中断的间歇递送)。

如在药物递送中所用“模式化”或“暂时”意指在预选定时段(例如,与诸如推注有关的时期以外的时段)内以一定模式(通常为基本规则的模式)递送药物。“模式化”

或“暂时”药物递送意欲涵盖以递增、递减、基本恒定或脉动速率或速率范围(例如,每单位时间的药物量或每单位时间的药物调配物体积)递送药物且进一步涵盖连续的或基本连续的或缓慢的递送。

术语“受控药物递送装置”意欲涵盖其中药物或其中所含其它期望药品的释放(例如,速率、释放时间)受所述装置本身控制或取决于所述装置本身且基本不受使用环境的影响或者释放以在使用环境内可再现的速率进行。

如在(例如)“基本连续输注”或“基本连续递送”中所用“基本连续”意欲指药物以在预选定药物递送期内基本无中断的方式递送,其中在所述预选定时期中在任一8小时间隔期间被所述患者接收的药物量不会低至零。而且,“基本连续”药物递送亦可涵盖药物以基本恒定、预选定速率或速率范围(例如,每单位时间的药物量或单位时间的药物调配物体积)递送,所述递送在预选定药物递送期内基本没有中断。

在涉及可随时间变化的生物参数的上下文中所用的“基本稳定状态”意指所述生物参数在一段时程内呈现基本恒定的数值以使得通过随时间变化的生物参数值在所述时程期间的任何8小时时期内界定的曲线下面积(AUC8hr)高于或低于所述生物参数在所述时程期间的8小时时期平均曲线下面积(AUC8hr 平均值)的量不大于约20%或在约20%以下且优选地不大于约15%或在约15%以下,且更优选地不大于约10%或在约10%以下。所述AUC8hr 平均值定义为所述生物参数在整个时程内的曲线下面积(AUC 总值)除以在所述时程内8小时间隔的数目(总值/3天)的商值(q),即, $q = (\text{AUC 总值}) / (\text{总值} / 3 \text{ 天})$ 。举例来说,在药物的血清浓度中,当所述药物在所述时程期间于任何8小时时期内随时间变化的血清浓度曲线下面积(AUC8hr)比所述药物在所述时程内于任何8小时期间的平均血清浓度曲线下面积(AUC8hr 平均值)高或低不大于约20%时,即,当所述AUC8hr 比所述药物血清浓度在所述时程内的AUC8hr 平均值高或低不大于20%时,所述药物的血清浓度在此段时程内维持在基本稳定状态。

本文所用术语“烷基”是指具有1个至20个碳原子的单价直链或具支链原子团,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、及诸如此类。

本文所用术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

本文所用术语“烷氧基”是指经由--O--链接基团共价键结到母体分子的直链或具支链烷基原子团。烷氧基基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基及诸如此类。

本文所用术语“烯基”是指具有2个至20个碳原子且含有一个碳双键的单价直链或具支链原子团,包括但不限于1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、及诸如此类。

本文所用术语“炔基”是指具有2个至20个碳原子且含有一个碳三键的单价直链或具支链原子团,包括但不限于1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、及诸如此类。

本文所用术语“芳基”是指经稠合或未经稠合的同素环状芳香族原子团。芳基基

团的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、并四苯基、及诸如此类。所述芳基可与其它芳基环、杂芳基环、环烷基环、环烯基环、或杂环基环稠合。

本文所用术语“环烷基”是指具有 3 个至 20 个碳原子的饱和脂肪族环系统原子团，包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、环庚基、及诸如此类。所述环烷基可与其它环烷基环、芳基环、杂芳基环、环烯基环、或杂环基环稠合。

本文所用术语“环烯基”是指具有 3 个至 20 个碳原子且在环中具有至少一个碳碳双键的脂肪族环系统原子团。环烯基基团的实例包括但不限于环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、及诸如此类。所述环烯基可与其它环烯基环、芳基环、杂芳基环、环烷基环、或杂环基环稠合。

本文所用术语“多环烷基”是指具有至少两个使用桥头碳或不使用桥头碳稠合的环的饱和脂肪族环系统原子团。多环烷基基团的实例包括但不限于二环[4.4.0]癸烷基、二环[2.2.1]庚烷基、金刚烷基、降冰片基、及诸如此类。

本文所用术语“多环烯基”是指具有至少两个使用桥头碳或不使用桥头碳稠合的环的脂肪族环系统原子团，其中至少一个环具有一个碳碳双键。多环烯基基团的实例包括但不限于降冰片烯基（norbornylenyl）、1,1'-二环戊烯基、及诸如此类。

本文所用术语“多环状烃”是指其中所有环成员均为碳原子的环系统原子团。多环状烃可为芳香族或可含有少于最大非累计双键数目的双键。多环状烃的实例包括但不限于萘基、二氢萘基、茚基、茱基、及诸如此类。

本文所用术语“杂环状”或“杂环基”是指具有至少一个环系统且其中一个或多个环原子不为碳（即，杂原子）的非芳香族环状环系统原子团。杂环状基团的实例包括但不限于吗啉基、四氢呋喃基、二氧戊环基、吡咯啉基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、及诸如此类。所述杂环基可与其它杂环基环、芳基环、杂芳基环、环烷基环、或环烯基环稠合。

本文所用术语“杂芳基”是指维持呈单环或多环芳香系统的杂环状基团，无论一个或多个环在形式上是分别通过三价还是二价杂原子置换一个或多个次甲基及/或亚乙烯基基团而衍生自芳烃。杂芳基基团的实例包括但不限于吡啶基、吡咯基、噁唑基、呋喃基、及诸如此类。所述杂芳基可与其它杂芳基环、芳基环、环烷基环、环烯基环、或杂环基环稠合。

本文所用短语“环或环系统”是指环烷基、环烯基、多环烷基、多环烯基、杂环基、或杂芳基原子团。

本文所用术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指附接到烷基原子团的一个或多个芳基基团。芳基烷基基团的实例包括但不限于苄基、苯乙基、苯丙基、苯丁基、及诸如此类。

本文所用术语“环烷基烷基”是指附接到烷基原子团一个或多个环烷基基团。环烷基烷基的实例包括但不限于环己基甲基、环己基乙基、环戊基甲基、环戊基乙基、及诸如此类。

本文所用术语“杂芳基烷基”或“杂芳烷基”是指附接到烷基原子团的一个或多个杂芳基基团。杂芳基烷基的实例包括但不限于吡啶基甲基、呋喃基甲基、苯硫基乙基、及诸如此类。

本文所用术语“杂环基烷基”是指附接到烷基原子团的一个或多个杂环基基团。杂环基烷基的实例包括但不限于吗啉基甲基、吗啉基乙基、吗啉基丙基、四氢呋喃基甲基、吡咯啉基丙基、及诸如此类。

本文所用术语“芳氧基”是指经由--O--链接基团共价键结到母体分子的芳基原子团。

本文所用术语“烷硫基”是指经由--S--链接基团共价键结到母体分子的直链或具支链烷基原子团。烷氧基基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、正丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基及诸如此类。

本文所用术语“芳硫基”是指经由--S--链接基团共价键结到母体分子的芳基原子团。

本文所用术语“烷基氨基”是指连接一个或多个烷基基团的氮原子团。因此，单烷基氨基是指连接一个烷基基团的氮原子团且二烷基氨基是指连接两个烷基基团的氮原子团。

本文所用术语“氰基氨基”是指连接腈基团的氮原子团。

本文所用术语“氨基甲酰基”是指 RNHCOO- 。

本文所用术语“酮基”和“羰基”是指 C=O 。

本文所用术语“羧基”是指 -COOH 。

本文所用术语“氨磺酰基”是指 $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ 。

本文所用术语“磺酰基”是指 -SO_2- 。

本文所用术语“亚磺酰基”是指 -SO- 。

本文所用术语“硫代羰基”是指 C=S 。

本文所用术语“硫代羧基”是指 CSOH 。

本文所用术语“C-酰胺基”是指 -C(O)NR_2 ，其中每一 R 独立地为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

本文所用术语“N-酰胺基”是指 $\text{-NR}_2\text{C(O)R}$ ，其中每一 R 独立地为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

如本文所用，原子团指示具有单一未配对电子以使得含有所述原子团的物质可共价键结到另一物质上的物质。因此，在此上下文中，原子团不一定为自由基。而是，原子团指示一个较大分子的一个特定部分。术语“原子团(radical)”与术语“基团(group)”可互换使用。

如本文所用，经取代基团源自未经取代母体结构，其中已有一个或多个氢原子换为另一原子或基团。当经取代时，所述经取代基团为一个或多个分别地独立地选自下述的基团： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 杂环烷基(例如，四氢呋喃基)、芳基、芳烷基、杂芳基、卤素(例如，氯、溴、碘和氟)、氰基、羟基、

羟基-C₁-C₆烷基、卤化 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤化 C₁-C₆烷氧基(例如,全卤化 C₁-C₆烷氧基)、芳氧基、氢硫基(巯基)、C₁-C₆烷硫基、芳硫基、单-和二-(C₁-C₆)烷基氨基、季铵盐、氨基(C₁-C₆)烷氧基、羟基(C₁-C₆)烷基氨基、氨基(C₁-C₆)烷硫基、C₁-C₆烷基氨基-C₁-C₆烷基氨基、氰基氨基、硝基、N-氨基甲酰基(例如, -NHC(O)O-叔丁基、-N(环丙基)C(O)O-叔丁基等)、C-氨基甲酸基、酮基(氧基)、羰基、O-羧基(例如, -OC(O)CH₃等)、脲、C-羧基(例如, -C(O)OCH₃、-C(O)O-烷基等)、C₁-C₆-烷基羧基、C-酰胺基(例如, -C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH₂等)、N-酰胺基(例如, -N(CH₃)C(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-N(CH₃)C(O)H、-N(CH₂CH₃)C(O)H等)、C₁-C₆-烷基-OC(O)NH-C₁-C₆-烷基、羟乙酰基、氨基乙酰基、胍基、脒基、氨基磺酰基、磺酰基(例如, C₁-C₆-烷基磺酰基、羟基-C₁-C₆-烷基磺酰基)、磺酰基氨基(例如, C₁-C₆-烷基磺酰基氨基(例如, -N(CH₃)SO₂CH₃))、亚磺酰基、硫代羰基、硫代羧基、及其组合。可形成上述取代基的保护性衍生物的保护基团为所属领域的人员所熟知且可参见诸如格林(Greene)和伍兹(Wuts), 有机合成的保护基团(*Protective Groups in Organic Synthesis*); 约翰威利(John Wiley)和森(Sons): 纽约(New York), 1999等参考文献。每当将取代基阐述为“任选地经取代的”时, 所述取代基可经上述取代基取代。

在所述化合物中可存在不对称碳原子。所有此等同分异构体, 包括非对映异构体和对映异构体以及其混合物均意欲包括于所述化合物的范围内。在某些情形中, 化合物可以互变异构体形式存在。所有互变异构体形式均意欲包括于所述范围内。同样, 当化合物含有烯基或亚烯基基团时, 所述化合物有存在顺式-和反式-同分异构体形式的可能性。本发明涵盖顺式-和反式-同分异构体二者以及顺式-和反式-同分异构体的混合物。因此, 除非在上下文中明确地指明, 否则本文所述及化合物包括所有的上述同分异构体形式。

在本发明实施例中包括各种形式, 包括多晶型物、溶剂化物、水合物、构象异构体、盐、和前药衍生物。多晶型物是一种具有相同化学式但具有不同结构的组合物。溶剂化物是一种通过溶剂化作用(溶剂分子与溶质的分子或离子组合)形成的组合物。水合物是一种通过纳入水形成的化合物。构象异构体是一种构象同分异构体结构。构象异构化是具有相同结构式但若干原子绕一旋转键结呈不同构象(构象异构体)的现象。化合物的盐可借助所属领域人员已知的方法来制备。举例来说, 化合物的盐可通过使适当碱或酸与化学计量当量的所述化合物反应来制备。前药是一种在经历生物转化(化学转化)后呈现其药理效益的化合物。举例来说, 一种前药因此可视为一种含有用于暂时地改变或消除母体分子不期望特性的专门保护基团的药物。因此, 除非在上下文中明确地指明, 否则本文所述化合物包括所有的上述形式。

当提供一个数值范围时, 应理解, 本发明各实施例涵盖所述范围的上限与下限之间的每一中间值以及所述范围内的任一其它指定值或中间值, 除非上下文中明确地指明, 否则精确至下限值单位的十分之一。本发明也涵盖可独立地包括在较小范围内的这些较小范围的上限和下限, 除去任一明确不包括在所述范围内的限值。当所述范围

包括所述限值的一者或两者时，各实施例也包括不包括那些所包括限值两者中的任一者的范围。

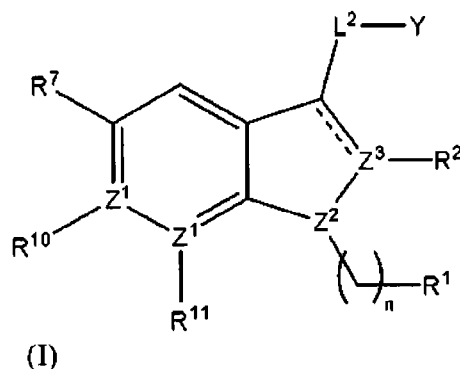
除非另外说明，否则本文所用所有技术和科学术语均具有与所述实施例所属领域的一名普通人员通常所理解的含义相同的含义。尽管任何与那些本文所述者相似或等效的方法和材料也可以用于所述实施例的实践或测试，但现在阐述优选方法和材料。本文所述所用公开案件均以引用的方式并入本文中以揭示和阐述与所述公开案相关联的方法及/或材料。

必须注意：如本文及在随附权利要求书中所用，除非在上下文中明确地指明，否则单数形式“一”、“和”及“所述”均包括复数个指示物。因此，举例来说，当提及“一种方法”时，包括复数个所述方法且当提及“一剂”时包括述及一剂或多剂及其那些所属技术领域人员已知的等效形式，等等。

本发明各实施例提供式 I 化合物以及包含任一式 I 化合物的医药组合物和调配物。标题化合物可用于治疗 HCV 感染和其它病症，如下文所述。

组合物

本发明各实施例提供通式(I)化合物



其中：n 为自 0 至 3 的整数；

R^1 选自由下述组成的群组：H、 $-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基；或者 R^1 不存在且当 Z^2 为 O 或 S 时 n 为 0；

其中如果 R^1 为 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基，那么 n 不为 0；

A^1 和 A^2 独立地选自由任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基组成的群组；

L^1 为氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^5C(O)$ -烷基-、 $-NR^5C(O)CH_2S$ -、 $-NR^5CH_2$ -或不存在；

L^2 为 $-CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}R^{3b}CR^{3a}R^{3b}$ -、 $-CR^{3a}=CR^{3a}$ -、或不存在；

每一 R^{3a} 和每一 R^{3b} 独立地选自由下述组成的群组：H、卤素、羟基、 NH_3^+ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)OR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、及任选地经取代的： C_{1-6} 烷基、环烷基-烷基、杂环基-烷基、杂芳烷基、芳烷基、或芳基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成氧代基；

R^{3a} 和 R^2 一起任选地形成任选地经取代的环烷基或任选地经取代的杂环基；

Y 选自由下述组成的群组：H、卤素、乙炔基、 $-C(O)H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^9$ 、 $-PO_3H_2$ 、1*H*-四唑-5-基、1*H*-1,2,4-三唑-5-基、1*H*-吡唑-5-基、1,2-二氢-1,2,4-三唑-3-酮-5-基、及 1,2-二氢-吡唑-3-酮-5-基，

其中如果 Y 为 H，那么：

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的芳基，或

R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的：芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基；

R^7 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基；

R^{10} 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、或不存在，或者 R^7 和 R^{10} 一起形成任选地经取代的环或环系统；

R^{11} 选自由下述组成的群组：H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基、或不存在；

每一 Z^1 独立地为 C 或 N；

Z^2 为 CH、N、O、或 S；

Z^3 为 C 或 N；

R^2 选自由下述组成的群组：H、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 、 $-CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)NHCH_2-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的：烷基、 $-C(O)$ -烷基、芳基、 $-C(O)$ -芳基、芳烷基、 $-C(O)$ -芳烷基、或杂芳烷基，

其中如果 R^1 不为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的：芳基、杂芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -芳烷基、或 $-C(O)$ -杂环基-芳烷基，那么：

R^2 选自由下述组成的群组： $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 、 $-CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-CH_2$ -(任选地经取代的杂芳基)、和任选地经取代的 $-C(O)$ -芳烷基，

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的杂芳烷基，

Y 为 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)H$ 且至少一个 Z^1 为 N，

Y 为 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)H$ 且 R^{10} 为苯基或 $-O$ -苄基，

Y 为 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)H$ 且 R^{11} 为 $-O$ -(任选地经取代的苯基)，或

Y 为 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)H$ ， R^7 为 $-O$ -苄基且 R^{10} 为 $-O$ -甲基；

R^4 为 H 或任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基；

R^5 和 R^6 各自独立地选自由下述组成的群组：H、CN、及任选地经取代的： C_{1-6}

烷基、C₃₋₇环烷基、杂环基、-杂环基-C(O)OR⁴、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、或环烷基-烷基，或者 R⁵ 和 R⁶ 一起形成任选地经取代的环或环系统；且

R⁹ 选自由烷基、环烷基、及芳基组成的群组；

限制条件为：

如果 R¹ 为吡啶、嘧啶、或喹啉，或者如果 R¹ 为萘且 n 不为 0，那么 Y 不为 CO₂H；

如果 R¹ 为未经取代苯基，那么 Y 不为 -C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)O-t-Bu、-C(O)OBn、-C(O)NMe₂、-C(O)NEt₂、或 -C(O)N(i-Pr)₂；

如果 n 小于 3 且 R¹ 为未经取代苯基或未经取代联苯基且 Y 为 -C(O)OH，那么 R² 选自由下述组成的群组：-C(O)-A¹-L¹-A²、-CH₂-A¹-L¹-A²、-C(O)CH₂-A¹-L¹-A²、及任选地经取代的：-C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基，或 R⁷ 为 -OBn 或 Br；

如果 Y 为 -C(O)OH 且 R¹ 为经单一卤素、-SO₂Me、-OCF₃、-OCF₂CF₃、-OCF₂CF₂H、-NC(O)CH₂Br、-Me、-SCH₃、或 -t-Bu 取代的苯基或者 R¹ 为与二氧戊环稠合的苯基，那么 R⁷ 为 -OBn 或 Br；

如果 Y 为 -C(O)OMe 且 R¹ 为经单一 Cl 取代的苯基，那么 R⁷ 为 -OBn；

如果 Y 为 -C(O)OEt 且 R¹ 为经单一卤素、-SO₂Me、-NH₂、-OH、-OCH₃、或 -NO₂、或两个 Cl 取代的苯基，那么 R⁷ 为 -OBn；

如果 Y 为 -C(O)O-(经取代苯基)且 R¹ 为经两个 Cl 取代的苯基，那么 R⁷ 为 -OBn；

如果 Y 为 -C(O)O-烷基-苯基且 R¹ 为未经取代苯基或经单一 Br 取代的苯基，那么 R⁷ 为 -OBn；

如果 n 为 0 且 R¹ 为未经取代苯基或经单一甲基取代的苯基，那么 R² 选自由下述组成的群组：-C(O)-A¹-L¹-A²、-CH₂-A¹-L¹-A²、-C(O)CH₂-A¹-L¹-A²、及任选地经取代的：-C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基，或 R⁷ 为 -OBn；

如果 R¹ 为 -A¹-L¹-A²、L¹ 为甲氧基、A¹ 为未经取代苯基、A² 为经单一 CF₃ 取代的苯基、且 Y 为 -C(O)OH，那么 R⁷ 为 -OBn；

如果 R¹ 为 -A¹-L¹-A²、L¹ 不存在、A¹ 为苯并呋喃、A² 为噻唑、且 Y 为 -C(O)OH，那么 R⁷ 为 -OBn；且

如果 R¹ 为 -A¹-L¹-A²、L¹ 为甲氧基或不存在、A¹ 为未经取代苯基、A² 为未经取代苯基、R² 为烷基、且 Y 为 -C(O)O-烷基，那么 R⁷ 为 -OBn。

在一些替代实施例中，式 I 化合物具有下列定义：

n 为自 0 至 3 的整数；

R¹ 选自由下述组成的群组：H、-A¹-L¹-A²、及任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳烷基、-C(O)-杂芳基、或 -C(O)-杂环基-芳烷基；或者 R¹ 不存在且当 Z² 为 O 或 S 时 n 为 0；

其中如果 R¹ 为 -C(O)-芳基、-C(O)-芳烷基、或 -C(O)-杂环基-芳烷基，那么 n 不为

0;

A^1 和 A^2 独立地选自由任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基组成的群组;

L^1 为氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^5C(O)-$ 烷基-、 $-NR^5C(O)CH_2S-$ 、 $-NR^5CH_2-$ 、 $-NR^5$ 或不存在;

L^2 为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-CR^{3a}R^{3b}CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-CR^{3a}=CR^{3a}-$ 、或不存在;

每一 R^{3a} 和每一 R^{3b} 独立地选自由下述组成的群组: H、卤素、羟基、 NH_3^+ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)OR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^4$ 及任选地经取代的: C_{1-6} 烷基、环烷基-烷基、杂环基-烷基、杂芳烷基、芳烷基、或芳基, 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成氧代基;

R^{3a} 和 R^2 一起任选地形成任选地经取代的环烷基或任选地经取代的杂环基;

Y 选自由下述组成的群组: H、卤素、乙炔基、 $-C(O)H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^9$ 、 $-C(O)NHOR^4$ 、 $-C(O)OCH_3OC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-C(O)NHOR^4$ 、 $-C(O)OCH_3OR^4$ 、 $-PO_3H_2$ 、*1H*-四唑-5-基、*1H*-1,2,4-三唑-5-基、*1H*-吡唑-5-基、1,2-二氢-1,2,4-三唑-3-酮-5-基、及 1,2-二氢-吡唑-3-酮-5-基,

其中如果 Y 为 H, 那么:

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的芳基, 或

R^1 为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的: 芳基、杂芳基、 $-C(O)-$ 芳基、 $-C(O)-$ 芳烷基、或 $-C(O)-$ 杂环基-芳烷基;

R^7 选自由下述组成的群组: H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的: 烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基;

R^{10} 选自由下述组成的群组: H、卤素、 $-CN$ 、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的: 烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、或不存在, 或者 R^7 和 R^{10} 一起形成任选地经取代的环或环系统;

R^{11} 选自由下述组成的群组: H、卤素、 $-CH=CH-C(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^4$ 、 $-CH_2NHSO_2R^9$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、及任选地经取代的: 烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基、或不存在;

每一 Z^1 独立地为 C 或 N;

Z^2 为 CH、N、O、或 S;

Z^3 为 C 或 N;

R^2 选自由下述组成的群组: H、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)-A^1-L^1-A^2$ 、 $-CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)CH_2-A^1-L^1-A^2$ 、 $-C(O)NHCH_2-A^1-L^1-A^2$ 、及任选地经取代的: 烷基、 $-C(O)-$ 烷基、芳基、 $-C(O)-$ 芳基、芳烷基、 $-C(O)-$ 芳烷基、或杂芳烷基,

其中如果 R^1 不为 $-A^1-L^1-A^2$ 或任选地经取代的: 芳基、杂芳基、 $-C(O)-$ 芳基、 $-C(O)-$

芳烷基、或-C(O)-杂环基-芳烷基，那么：

R^2 选自由下述组成的群组：-C(O)- A^1 - L^1 - A^2 、-CH₂- A^1 - L^1 - A^2 、-C(O)CH₂- A^1 - L^1 - A^2 、-CH₂-(任选地经取代的杂芳基)、及任选地经取代的-C(O)-芳烷基，

至少一个 R^{3a} 或 R^{3b} 为任选地经取代的杂芳烷基，

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H 且至少一个 Z^1 为 N，

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H 且 R^{10} 为苯基、经一个或多个氨基取代的苯基、或-O-苄基，

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H 且 R^{11} 为-O-(任选地经取代的苯基)，或

Y 为-C(O)OH 或-C(O)H， R^7 为-O-苄基且 R^{10} 为-O-甲基；

R^4 为 H 或任选地经取代的：烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基、或杂芳烷基；

R^5 和 R^6 各自独立地选自由下述组成的群组：H、CN、及任选地经取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、-杂环基-C(O)OR⁴、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、或环烷基-烷基，或者 R^5 和 R^6 一起形成任选地经取代的环或环系统；且

R^9 选自由烷基、环烷基、及芳基组成的群组；

限制条件为：

如果 R^1 为吡啶、嘧啶、或喹啉，或者如果 R^1 为蔡且 n 不为 0，那么 Y 不为 CO₂H；

如果 R^1 为未经取代苯基，那么 Y 不为-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)O-t-Bu、-C(O)OBn、-C(O)NMe₂、-C(O)NEt₂、或-C(O)N(i-Pr)₂；

如果 n 小于 3 且 R^1 为未经取代苯基或未经取代联苯基且 Y 为-C(O)OH，那么 R^2 选自由下述组成的群组：-C(O)- A^1 - L^1 - A^2 、-CH₂- A^1 - L^1 - A^2 、-C(O)CH₂- A^1 - L^1 - A^2 、及任选地经取代的：-C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基，或 R^7 为-OBn、Br、或经一个或多个氨基取代的苯基；

如果 Y 为-C(O)OH 且 R^1 为经单一卤素、-SO₂Me、-OCF₃、-OCF₂CF₃、-OCF₂CF₂H、-NC(O)CH₂Br、-Me、-SCH₃、或-t-Bu 取代的苯基或者 R^1 为与二氧戊环耦合的苯基，那么 R^7 为-OBn 或 Br；

如果 Y 为-C(O)OMe 且 R^1 为经单一 Cl 取代的苯基，那么 R^7 为-OBn；

如果 Y 为-C(O)OEt 且 R^1 为经单一卤素、-SO₂Me、-NH₂、-OH、-OCH₃、或-NO₂、或两个 Cl 取代的苯基，那么 R^7 为-OBn 或 R^{10} 为经一个或多个硝基取代的苯基；

如果 Y 为-C(O)O-(经取代苯基)且 R^1 为经两个 Cl 取代的苯基，那么 R^7 为-OBn；

如果 Y 为-C(O)O-烷基-苯基且 R^1 为未经取代苯基或经单一 Br 取代的苯基，那么 R^7 为-OBn；

如果 n 为 0 且 R^1 为未经取代苯基或经单一甲基取代的苯基，那么 R^2 选自由下述组成的群组：-C(O)- A^1 - L^1 - A^2 、-CH₂- A^1 - L^1 - A^2 、-C(O)CH₂- A^1 - L^1 - A^2 、及任选地经取代的：-C(O)-芳基、芳烷基、-C(O)-芳烷基、或杂芳烷基，或 R^7 为-OBn；

如果 R^1 为- A^1 - L^1 - A^2 、 L^1 为甲氧基、 A^1 为未经取代苯基、 A^2 为经单一 CF₃ 取代的

苯基、且 Y 为 -C(O)OH, 那么 R⁷ 为 -OBn;

如果 R¹ 为 -A¹-L¹-A²、L¹ 不存在、A¹ 为苯并呋喃、A² 为噻唑、且 Y 为 -C(O)OH, 那么 R⁷ 为 -OBn; 且

如果 R¹ 为 -A¹-L¹-A²、L¹ 为甲氧基或不存在、A¹ 为未经取代苯基、A² 为未经取代苯基、R² 为烷基、且 Y 为 -C(O)O-烷基, 那么 R⁷ 为 -OBn。

本发明提供一种抑制 NS3 解旋酶活性的方法, 其包括使 NS3 解旋酶与本文所揭示化合物接触。

本发明提供一种通过调节 NS3 解旋酶来治疗肝炎的方法, 其包括使 NS3 解旋酶与本文所揭示化合物接触。

例示性式 I 化合物陈述于表 1 至 39 中且其中所揭示化合物係如下文所示。

优选化合物包括下文所述化合物 100-795。

优选实施例提供一种治疗个体 C 型肝炎病毒感染的方法, 所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物。

优选实施例提供一种治疗个体肝脏纤维化的方法, 所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物。

优选实施例提供一种增强具有 C 型肝炎病毒感染的个体的肝脏功能的方法, 所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物。

本发明各实施例进一步提供包含通式 I 化合物 (包括其盐、酯或其它衍生物) 的组合物, 包括医药组合物。标题医药组合物包含标题化合物及医药上可接受的赋形剂。诸多医药上可接受的赋形剂为所属领域所知且不必具体地论述于本文中。医药上可接受的赋形剂详细地阐述于多个公开文献中, 包括, 举例来说, A. 吉纳罗 (Gennaro) (2000) “雷明顿 (Remington): 制药科学和实践 (The Science and Practice of Pharmacy),” 第 20 版, 利宾各特 (Lippincott), 威廉姆 (Williams) 和威尔金 (Wilkins); 医药剂型和药物递送系统 (Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems) (1999) H.C. 安斯艾尔 (Ansel) 等人编辑, 第 7 版, 利宾各特 (Lippincott), 威廉姆 (Williams) 和威尔金 (Wilkins); 及医药赋形剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients) (2000) A.H. 吉布 (Kibbe) 等人编辑, 第 3 版, 美国医药协会 (Amer. Pharmaceutical Assoc.)。

诸如媒剂、佐剂、载剂或稀释剂等医药上可接受的赋形剂可被公众容易地获得。而且, 诸如 pH 调节剂和缓冲剂、渗透调节剂、稳定剂、润湿剂及诸如此类等医药上可接受的辅助物质可被公众容易地获得。

在许多实施例中, 标题化合物抑制 C 型肝炎病毒 (HCV) NS3 解旋酶的酶活性。可使用任何已知方法来容易地确定标题化合物是否可抑制 HCV NS3 解旋酶。典型方法涉及测定于所述药剂存在时 NS3 解旋酶介导的解螺旋是否受到抑制。在许多实施例中, 与不存在所述化合物时 NS3 的酶活性相比, 标题化合物可抑制至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或至少约 90%、或更多的 NS3 酶活性。

在许多实施例中，标题化合物可抑制具有少于约 50 μM IC_{50} 的 HCV NS3 解旋酶的酶活性，例如，标题化合物可抑制具有少于约 40 μM 、少于约 25 μM 、少于约 10 μM 、少于约 1 μM 、少于约 500 nM、少于约 250 nM、少于约 125 nM、或更小 IC_{50} 的 HCV NS3 解旋酶。

在许多实施例中，标题化合物可抑制 C 型肝炎病毒 (HCV) NS3 解旋酶的酶活性。可使用任何已知方法来容易地确定标题化合物是否可抑制 HCV NS3 解旋酶。在许多实施例中，与不存在所述化合物时 NS3 的酶活性相比，标题化合物可抑制至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或至少约 90%、或更多的 NS3 酶活性。

在许多实施例中，标题化合物可抑制 HCV 病毒复制。举例来说，与不存在所述化合物时的 HCV 病毒复制相比，标题化合物可抑制至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或至少约 90%、或更多的 HCV 病毒复制。可使用所属领域已知的方法来确定标题化合物是否可抑制 HCV 病毒复制，包括活体外病毒复制检验。

治疗肝炎病毒感染

本文所述方法和组合物通常可用于治疗 HCV 感染。

可通过病毒负载减少、血清转变时间缩短(在患者血清中不可检测到病毒)、对疗法的持续病毒应答速率提高、在临床结果中的发病率或死亡率减少、或其它疾病应答指标来确定标题方法是否可有效地治疗 HCV 感染。

一般来说，式 I 化合物和（任选地）一种或多种额外抗病毒剂的有效量是有效地减少病毒负载或达成对疗法持续病毒应答的量。

可通过测量病毒负载或通过测量与 HCV 感染有关的参数（包括但不限于肝脏纤维化、血清转氨酶含量升高、及肝脏坏死性炎症活性）来确定标题方法是否可有效地治疗 HCV 感染。肝脏纤维化的指标具体地论述于下文中。

所述方法涉及投与有效量的式 I 化合物，任选地与有效量的一种或多种额外抗病毒剂组合投与。在一些实施例中，式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂的有效量是有效地将病毒效价降低至不可检测程度的量，例如，至约 1000、至约 5000、至约 500、至约 1000 或至约 100、至约 500 基因组拷贝/mL 血清。在一些实施例中，式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂的有效量是有效地将病毒负载减少至低于 100 基因组拷贝/mL 血清的量。

在一些实施例中，式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂的有效量是可在个体血清中有效地达成 1.5-log、2-log、2.5-log、3-log、3.5-log、4-log、4.5-log、或 5-log 病毒效价降低的量。

在许多实施例中，式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂的有效量是有效地达成持续病毒应答的量，例如，在停止治疗后至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月、或至少约 6 个月期间于患者血清中检

测不到或基本检测不到 HCV RNA (例如, 少于约 500、少于约 400、少于约 200, 或少于约 100 基因组拷贝每毫升血清)。

如上文所述, 可通过测量诸如肝脏纤维化等与 HCV 感染有关的参数来确定标题方法是否可有效地治疗 HCV 感染。在下文中详细地论述确定肝脏纤维化程度的方法。在一些实施例中, 肝脏纤维化的血清标记物含量表明肝脏纤维化程度。

作为一个非限制性实例, 使用标准检验测量血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)的含量。一般来说, 少于约 45 国际单位的 ALT 含量被视为正常的。在一些实施例中, 式 I 化合物及(任选地)一种或多种额外抗病毒剂的有效量是可有效地将 ALT 含量减少至少于约 45 IU/ml 血清的量。

式 I 化合物及(任选地)一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是与未经治疗个体或经安慰剂治疗个体的肝脏纤维化标记物血清含量相比可有效地将所述标记物含量减少至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、或至少约 80% 或更多的量。测量血清标记物的方法包括基于免疫学的方法, 例如, 酶联免疫吸附检验(ELISA)、放射免疫检验及诸如此类, 使用给定血清标记物的特异性抗体。

在许多实施例中, 式 I 化合物和额外抗病毒剂的有效量是协同量。如本文所用, 式 I 化合物和额外抗病毒剂的“协同组合”或“协同量”是与可从仅仅加合性地组合下述来预计或期望的治疗结果递增改良相比可更有效地治疗性或预防性地治疗 HCV 感染的组合剂量: (i) 当以与单一疗法相同的剂量投与时, 式 I 化合物的治疗性或预防性益处和(ii) 当以与单一疗法相同的剂量投与时额外抗病毒剂的治疗性或预防性益处。

在一些实施例中, 选择量的式 I 化合物和选择量的额外抗病毒剂在用于疾病的组合疗法中时有效但所述选择量的式 I 化合物及/或所述选择量的额外抗病毒剂在用于所述疾病的单一疗法中时无效。因此, 本发明各实施例涵盖(1)其中选择量的额外抗病毒剂在用于疾病的组合疗法中时增强选择量的式 I 化合物的治疗益处的治疗方案, 其中所述选择量的额外抗病毒剂在用于所述疾病的单一疗法中并不提供治疗益处; (2)其中选择量的式 I 化合物在用于疾病的组合疗法中时增强选择量的额外抗病毒剂的治疗益处的治疗方案, 其中所述选择量的式 I 化合物在用于所述疾病的单一疗法中时并不提供治疗益处; 及(3)其中选择量的式 I 化合物及选择量的额外抗病毒剂在用于疾病的组合疗法中时提供治疗益处的治疗方案, 其中所述选择量的式 I 化合物与选择量的额外抗病毒剂各自在分别用于所述疾病的单一疗法中时并不提供治疗益处。如本文所用“协同有效量”的式 I 化合物和额外抗病毒剂及其语法等效的表述形式应理解为包括上述(1)-(3)中任一者所涵盖的任何治疗方案。

肝纤维化

本发明各实施例提供治疗肝纤维化(包括由 HCV 感染造成的或与之相关的若干肝纤维化形式)的方法, 通常涉及投与治疗量的式 I 化合物及(任选地)一种或多种

额外抗病毒剂。有效量的式 I 化合物（与或不与一种或多种额外抗病毒剂一起）以及给药方案陈述于下文中。

可通过用于测量肝脏纤维化和肝脏功能的许多公认技术中的任何一种来确定用式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂治疗是否可有效地减少肝脏纤维化。通过分析肝脏活组织检查试样来确定肝脏纤维化减少。肝脏活组织检查分析包含对两个主要部分的评估：评估坏死性炎症的“等级”，其作为严重性和进行中疾病活动的量度；以及评估纤维化损伤与器质或血管重构的“阶段”，其可反应长期疾病的进程。参见，例如，布朗特（Brunt）(2000)肝脏病学（Hepatology）. 31:241-246；及 METAVIR (1994) 肝脏病学（Hepatology）20:15-20。根据肝脏活组织检查分析来指定评分。存在可提供肝纤维化程度和严重程度的定量评估的许多标准化评分系统。这些包括 METAVIR、诺达尔（Knodel）、舒德（Scheuer）、路德维格（Ludwig）、和伊沙克（Ishak）评分系统。

METAVIR 评分系统是基于肝脏活组织检查各种特征的分析，包括肝纤维化（门静脉肝纤维化、中央小叶肝纤维化、和肝硬化）；坏死（麦片状和小叶状坏死、嗜酸性收缩、和气球样变性）；炎症（肝门束炎症、门静脉集合淋巴结、和门静脉炎症散布）；胆管变化；及诺达尔（Knodel）指数（门静脉周围坏死、小叶状坏死、门静脉炎症、肝纤维化、和总体疾病活性的评分）。在 METAVIR 系统中每一阶段的界定如下：评分：0，无肝纤维化；评分：1，肝门束星状增大但无间隔形式；评分：2，肝门束增大且有稀少间隔形成；评分：3，有许多间隔但无肝硬化；及评分：4，肝硬化。

诺达尔（Knodel's）评分系统（也称为肝炎活性指数）是基于四个组织学特征类别的评分来划分样本：I. 门静脉周围及/或桥接坏死；II. 小叶内变性和局灶性坏死；III. 门静脉炎症；及 IV. 肝纤维化。在诺达尔（Knodel）分期系统中，评分如下：评分：0，无肝纤维化；评分：1，轻度肝纤维化（纤维门静脉扩张）；评分：2，中度肝纤维化；评分：3，严重肝纤维化（桥接肝纤维化）；及评分：4，肝硬化。评分愈高，则肝脏组织损害愈严重。诺达尔（Knodel）(1981)肝脏病学（Hepatology）. 1:431。

在舒德（Scheuer）评分系统中，评分如下：评分：0，无肝纤维化；评分：1，纤维肝门束增大；评分：2，门静脉周围或门静脉-门静脉有间隔，但无完整体系结构；评分：3，肝纤维化和体系结构变形，但无明显的肝硬化；评分：4，很可能有或肯定有肝硬化。舒德（Scheuer）(1991)肝脏病学杂志（J. Hepatology）13:372。

伊沙克（Ishak）评分系统阐述于伊沙克（Ishak）(1995)肝脏病学杂志（J. Hepatology）. 22:696-699 中。0 期，无肝纤维化；1 期，某些门管区的纤维化扩大，有或无短纤维间隔；2 期，大部分门管区的纤维化扩大，有或无短纤维间隔；3 期，大部分门管区的纤维化扩大且偶有门静脉-门静脉（P-P）桥接；4 期，门管区的纤维化扩大且有明显的桥接（P-P）以及门静脉-中心静脉（P-C）桥接；5 期，明显的桥接（P-P 及/或 P-C）且偶有结节（不完全肝硬化）；6 期，很可能有或肯定有肝硬化。

也可借助蔡-普氏（Child-Pugh）评分系统来测量和评估抗纤维化疗法的益处，所

述蔡-普氏评分系统包含基于在血清胆红素含量、血清白蛋白含量、凝血酶原时间、腹水的存在和严重程度、及脑病的存在和严重程度方面的异常的多元点系统 (multicomponent point system)。根据这些参数异常的存在和严重程度, 可将患者划入严重程度递增的三个类别的临床疾病之一中: A、B、或 C。

在一些实施例中, 式 I 化合物及 (任选地) 一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是根据治疗前和治疗后肝脏活组织检查可使纤维化阶段改变 1 个或多个单位的量。在特定实施例中, 治疗有效量的式 I 化合物及 (任选地) 一种或多种额外抗病毒剂在 METAVIR、诺达尔 (Knodell)、舒德 (Scheuer)、路德维格 (Ludwig)、及伊沙克 (Ishak) 评分系统中可使肝脏纤维化减少至少一个单位。

也可使用肝脏功能二级或间接指数评价式 I 化合物的治疗功效。也可通过基于肝脏纤维化的胶原及/或血清标记物特定染色的计算机化半自动形态测定评估来衡量肝脏纤维化量化程度以指示标题治疗方法的功效。肝脏功能的二级指数包括但不限于血清转氨酶含量、凝血酶原时间、胆红素、血小板计数、门静脉压力、白蛋白含量、及蔡-普氏评分评估。

式 I 化合物及 (任选地) 一种或多种额外抗病毒剂的有效量是与未经治疗个体或经安慰剂治疗个体的肝脏功能指数相比可有效地使肝脏功能指数增加至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、或至少约 80%、或更多的量。所属领域的技术人员能够使用标准检验方法容易地测量所述肝脏功能指数, 其中许多检验方法可购得且在临床环境中经常使用。

也可测量肝脏纤维化血清标记物以指示标题治疗方法的功效。肝脏纤维化的血清标记物包括但不限于透明质酸、N-末端前胶原 III 肽、IV 型胶原的 7S 结构域、C-末端前胶原 I 肽、和层粘连蛋白。肝脏纤维化的额外生物化学标记物包括 α -2-巨球蛋白、触珠蛋白、 γ 球蛋白、载脂蛋白 A、及 γ 谷氨酰转肽酶。

式 I 化合物及 (任选地) 一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是与未经治疗个体或经安慰剂治疗个体的肝脏纤维化标记物的血清含量相比可有效地使所述标记物含量减少至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、或至少约 80%、或更多的量。所属领域的技术人员能够使用标准检验方法容易地测量所述肝脏纤维化血清标记物, 其中许多可购得且在临床环境中经常使用。测量血清标记物的方法包括基于免疫学的方法, 例如, 酶联免疫吸附检验 (ELISA)、放射免疫检验及诸如此类, 使用给定血清标记物的特异性抗体。

肝脏储备功能的定量测试也可用于评估干扰素受体激动剂和吡非尼酮 (或吡非尼酮类似物) 的治疗功效。这些包括: 吲哚花青绿清除率 (ICG)、半乳糖消除能力 (GEC)、氨基比林呼吸试验 (ABT)、安替比林 (antipyrine) 清除率、单乙基甘油二甲基苯胺 (MEG-X) 清除率、及咖啡因清除率。

如本文所用“与肝脏硬化有关的并发症”是指一种作为失代偿性肝脏疾病后遗症，即，或在肝脏纤维化发展后或作为肝脏纤维化发展结果的病症，且包括但不限于形成腹水、静脉曲张破裂出血、门静脉高血压、黄疸、进行性肝脏功能不足、脑病、肝细胞癌瘤、需要肝脏移植的肝脏衰竭、及与肝脏相关的死亡率。

式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是与未经治疗个体或经安慰剂治疗个体相比可有效地将与肝脏硬化有关的病症发病率（例如，个体会发展成可能性）减少至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、或至少约 80%、或更多的量。

所属领域的技术人员可容易地确定用式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂进行治疗是否可有效地减少与肝脏硬化有关的病症发病率。

肝脏纤维化减少，肝脏功能增强。因此，本发明实施例提供用于增强肝脏功能的方法，通常涉及投与治疗有效量的式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂。肝脏功能包括但不限于诸如血清蛋白（例如，白蛋白、凝血因子、碱性磷酸酶、氨基转移酶（例如，丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶）、5'-核苷酶、 γ -谷酰胺基转肽酶等）等蛋白的合成、胆红素的合成、胆固醇的合成、及胆汁酸的合成；肝脏代谢功能，包括但不限于碳水化合物代谢、氨基酸和氮代谢、激素代谢、及脂质代谢；外源药物的解毒；血液动力学功能，包括内脏和门静脉血液动力学；及诸如此类。

所属领域的技术人员使用公认的肝脏功能试验可容易地确定肝脏功能是否增强。因此，诸如白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、胆红素、及诸如此类等肝脏功能的标记物合成可通过使用标准免疫学和酶促检验测量这些标记物在血清中的含量来评估。可使用标准方法通过门静脉楔压及/或抵抗来测量内脏循环和门静脉血液动力学。可通过测量氨在血清中的含量来测量代谢功能。

可通过使用标准免疫学和酶促检验来测量由肝脏正常分泌的血清蛋白的含量来确定所述蛋白是否在正常范围内。所属领域的技术人员知道所述血清蛋白的正常范围。下列是非限制性实例。丙氨酸转氨酶的正常含量是约 45 IU 每毫升血清。天冬氨酸转氨酶的正常范围是自约 5 个至约 40 个单位每升血清。使用标准检验测量胆红素。正常胆红素含量通常少于约 1.2 mg/dL。使用标准检验测量血清白蛋白含量。血清白蛋白的正常含量是在自约 35 至约 55 g/L 的范围内。使用标准检验测量凝血酶原时间的延长。正常凝血酶原时间是比对照长不足约 4 秒。

式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是可有效地将肝脏功能增强至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或更大的量。举例来说，式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是可有效地将肝脏功能血清标记物的高含量减少至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或更多的量或者是可有效地将肝脏功能血清标记物的含量

减少到在正常范围内的量。式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量也是可有效地将肝脏功能血清标记物的低含量增加至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或更多的量或者是可有效地将肝脏功能血清标记物的含量增加到在正常范围内的量。

剂量、调配物、及投与途径

在标题方法中，可使用任一能够达成期望治疗效果的方便方式对宿主投与活性药剂（例如，式 I 化合物及（任选地）一种或多种额外抗病毒剂）。因此，所述药剂可纳入各种用于治疗性投药的调配物中。更具体来说，本发明各实施例的药剂可通过与适当的医药上可接受的载剂或稀释剂组合来调配成医药组合物且可以固体、半固体、液体或气体形式调配成各种制剂，例如，片剂、胶囊、粉剂、颗粒、软膏、溶液、栓剂、注射剂、吸入剂和气溶胶。

调配物

可使用熟知的试剂和方法来调配上述活性药剂。组合物可与医药上可接受的赋形剂一起以调配物提供。诸多医药上可接受的赋形剂为所属领域所知且不必具体地论述于本文中。医药上可接受的赋形剂详细地阐述于多个公开文献中，包括，举例来说，A. 吉纳罗（Gennaro）(2000) “雷明顿（Remington）：制药科学和实践（The Science and Practice of Pharmacy），”第 20 版，利宾各特（Lippincott），威廉姆（Williams）和威尔金（Wilkins）；医药剂型和药物递送系统（Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems）(1999) H.C. 安斯艾尔（Ansel）等人编辑，第 7 版，利宾各特（Lippincott），威廉姆（Williams）和威尔金（Wilkins）；及医药赋形剂手册（Handbook of Pharmaceutical Excipients）(2000) A.H. 吉布（Kibbe）等人编辑，第 3 版，美国医药协会（Amer. Pharmaceutical Assoc.）。

诸如媒剂、佐剂、载剂或稀释剂等医药上可接受的赋形剂可被公众容易地获得。而且，诸如 pH 调节剂和缓冲剂、渗透调节剂、稳定剂、润湿剂及诸如此类等医药上可接受的辅助物质可被公众容易地获得。

在一些实施例中，在水性缓冲液中调配药剂。适宜水性缓冲液包括但不限于乙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐缓冲液，浓度在自约 5 mM 至约 100 mM 之间变化。在一些实施例中，水性缓冲液包括提供等渗溶液的试剂。所述试剂包括但不限于氯化钠及糖，例如，甘露糖醇、葡萄糖、蔗糖及诸如此类。在一些实施例中，所述水性缓冲液进一步包括诸如聚山梨醇酯 20 或 80 等非离子型表面活性剂。任选地，所述调配物可进一步包括防腐剂。适宜防腐剂包括但不限于苄基醇、酚、氯丁醇、苯扎氯铵、及诸如此类。在许多情形中，所述调配物在约 4°C 下储存。调配物也可以冻干，在此情形中，所述调配物通常包括诸如蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、甘露糖醇、及诸如此类等冷冻保护剂。冻干调配物即使在环境温度下也可以长期储存。

因此，可以各种方式达成药剂投与，包括经口、口腔、直肠、非直肠、腹膜腔内、皮内、皮下、肌内、经皮、气管内等投与。在许多实施例中，藉由推注（例如，皮下

推注、肌内推注、及诸如此类)进行投药。

本发明各实施例的医药组合物可经口、非直肠或通过植入型药囊投与。优选地，经口投与或通过注射投与。

可使用标准方法和装置(例如，针和注射器、皮下注射口递送系统、及诸如此类)来完成本发明各实施例的医药组合物的皮下投与。参见，例如，美国专利第 3,547,119 号、第 4,755,173 号、第 4,531,937 号、第 4,311,137 号、及第 6,017,328 号。用于经由皮下注射口对患者投与本发明各实施例医药组合物的所述注射口与装置的组合在本文中称作“皮下注射口递送系统”。在许多实施例中，通过使用针和注射器推注递送来实现皮下投与。

在医药剂型中，所述药剂可以其医药上可接受的盐形式投与或者其也可以单独使用或与其它医药活性化合物适当地联合以及组合使用。下列方法和赋形剂仅仅是例示性的而非以任一方式对本发明加以限制。

对于口服制剂来说，所述药剂可单独使用或与适当添加剂组合使用以制造片剂、粉剂、颗粒或胶囊，举例来说，与诸如乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉等习用添加剂组合使用；与诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶等粘合剂组合使用；与诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧基甲基纤维素钠等崩解剂组合使用；与诸如滑石粉或硬脂酸镁等润滑剂组合使用；且如果需要，那么可与稀释剂、缓冲剂、湿润剂、防腐剂和矫味剂组合使用。

可通过将所述药剂溶于、悬浮于或乳化于诸如植物油或其它类似油、合成脂肪酸甘油酯、高级脂肪酸或丙二醇的酯等水性或非水性溶剂中来将所述药剂调配成若干注射制剂；且如果需要，那么可与诸如助溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂及防腐剂等习用添加剂一起使用。

而且，所述药剂可通过与诸如乳化基质或水溶性基质等各种基质混合来制成栓剂。本发明各实施例的化合物可通过栓剂经直肠投与。所述栓剂可包括诸如可可脂、碳蜡和聚乙二醇等媒剂，所述媒剂在体温下熔化但在室温下呈固体。

可提供诸如糖浆、酏剂、及悬浮液等经口或直肠投与的单位剂型，其中每一剂量单位(例如，茶匙容量、大汤匙容量的片剂或栓剂)含有包含一种或多种抑制剂的预定量组合物。类似地，用于注射或静脉内投与的单位剂型可包含所述抑制剂的组合物，作为存于无菌水、生理盐水或另一医药上可接受的载剂中的溶液。

如本文所用术语“单位剂型”是指适用作人类和动物受试者的单位剂量的物理离散单元，每一单元含有预定量的本发明各实施例化合物，所述化合物的量计算为足以与医药上可接受的稀释剂、载剂或媒剂联合产生期望效果。关于本发明各实施例的新颖单位剂型的具体说明取决于所采用特定化合物及拟达成的效果以及在宿主中与每一化合物有关的药物动力学。

诸如媒剂、佐剂、载剂或稀释剂等医药上可接受的赋形剂可被公众容易地获得。而且，诸如 pH 调节剂和缓冲剂、渗透调节剂、稳定剂、润湿剂及诸如此类等医药上

可接受的辅助物质可被公众容易地获得。

其它抗病毒或抗纤维化药剂

如上文所论述, 在一些实施例中, 可通过投与 NS3 抑制剂(为式 I 化合物)及(任选地)一种或多种额外抗病毒剂来实施标题方法。

在一些实施例中, 所述方法进一步包括投与一种或多种干扰素受体激动剂。干扰素受体激动剂如上文所述。

在其它实施例中, 所述方法进一步包括投与吡非尼酮或吡非尼酮类似物。吡非尼酮和吡非尼酮类似物如上文所述。

适用于组合疗法的额外抗病毒剂包括但不限于核苷酸和核苷类似物。非限制性实例包括叠氮胸苷(AZT) (齐多夫定 (zidovudine))及其类似物和衍生物; 2',3'-双脱氧肌苷(DDI) (去羟肌苷 (didanosine))及其类似物和衍生物; 2',3'-双脱氧胞苷(DDC) (双脱氧胞苷)及其类似物和衍生物; 2',3'-双脱氢-2',3'-双脱氧胸苷(D4T) (司他夫定 (stavudine))及其类似物和衍生物; 双汰芝 (combivir); 阿巴卡韦 (abacavir); 阿的法韦 (adefovir dipoxil); 西多福韦 (cidofovir); 利巴韦林; 利巴韦林类似物; 及诸如此类。

在一些实施例中, 所述方法进一步包括投与利巴韦林。可从 ICN 医药公司(科斯塔梅莎 (Costa Mesa), 加利福尼亚 (Calif)) 购得的利巴韦林, 1- β -D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺阐述于默克索引 (Merck Index), 化合物编号 8199, 第 11 版中。其制造和调配物阐述于美国专利第 4,211,771 号中。一些实施例还涉及利巴韦林衍生物的使用(参见, 例如, 美国专利第 6,277,830 号)。所述利巴韦林可以胶囊或片剂形式经口投与或以相同或不同投与形式及以相同或不同途径作为干扰素受体激动剂投与。当然, 本发明涵盖可获得的两种药物的其它投与类型, 诸如使用鼻喷雾、经皮、静脉内、使用栓剂、使用持续释放剂型等。任何投与形式只要可在不破坏活性成份的情况下递送适当剂量均可起作用。

在一些实施例中, 所述方法进一步包括投与利托那韦。可从雅培 (Abbott Laboratories) 获得的利托那韦, 10-羟基-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1-[2-(1-甲基乙基)-4-噻唑基]-3,6-二氧代基-8,11-双(苯基甲基)-2,4,7,12-四氮杂十三烷-13-酸 5-噻唑基甲酯 [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]是一种人类免疫缺陷病毒蛋白酶的抑制剂以及经常参与治疗分子在人体中肝脏代谢的细胞色素 P450 3A 和 P450 2D6 肝脏酶的抑制剂。鉴于其对细胞色素 P450 3A 的强抑制作用及对细胞色素 P450 2D6 的抑制剂作用, 利托那韦可以低于正常治疗剂量的剂量与其它病毒酶抑制剂组合以达成第二病毒酶抑制剂的治疗效果同时减少所需剂量单元的量、给药频率或减少所需剂量单元量和投药频率。NS-3 解旋酶抑制剂是一种病毒酶抑制剂。

也可以利用低剂量利托那韦共投与来补偿药物相互作用, 所述药物相互作用往往会减少被 CYP3A 代谢的病毒酶抑制剂的含量。利托那韦的结构、合成、制造和调配物阐述于美国专利第 5,541,206 号、美国专利第 5,635,523 号、美国专利第 5,648,497 号、美国专利第 5,846,987 号及美国专利第 6,232,333 号中。利托那韦可以胶囊或片剂

或口服溶液形式或以相同或不同投与形式及以相同或不同途径作为 NS-3 抑制剂化合物投与。当然，本发明涵盖可获得的两种药物的其它投与类型，诸如使用鼻喷雾、经皮、静脉内、使用栓剂、使用持续释放剂型等。任何投与形式只要可在不破坏活性成份的情况下递送适当剂量均可起作用。

在一些实施例中，额外抗病毒剂可在整个 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间投与。在其它实施例中，所述额外抗病毒剂在与 NS3 抑制剂化合物治疗时段重叠的时段内投与，例如，所述额外抗病毒剂治疗可在开始 NS3 抑制剂化合物治疗之前开始且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束之前结束；所述额外抗病毒剂治疗可在开始 NS3 抑制剂化合物治疗之后开始且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束之后结束；所述额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始之后开始且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束之前结束；或所述额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始之前开始且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束之后结束。

治疗方法单一疗法

本文所述 NS3 抑制剂化合物可用于 HCV 疾病的急性或慢性疗法。在许多实施例中，将所述 NS3 抑制剂化合物投与一段约 1 天至约 7 天、或约 1 周至约 2 周、或约 2 周至约 3 周、或约 3 周至约 4 周、或约 1 个月至约 2 个月、或约 3 个月至约 4 个月、或约 4 个月至约 6 个月、或约 6 个月至约 8 个月、或约 8 个月至约 12 个月、或至少 1 年的时间，且可投与更长的时段。所述 NS3 抑制剂化合物可以每日 5 次、每日 4 次、每日三次 (tid)、每日二次 (bid)、每日一次 (qd)、隔日一次 (qod)、每周两次 (biw)、每周三次 (tiw)、每周四次 (qw)、隔周一次 (qow)、每月三次、或每月一次投与。在其它实施例中，所述 NS3 抑制剂化合物可以连续输注方式投与。

在许多实施例中，本发明各实施例的 NS3 抑制剂化合物经口投与。

结合上文所述用于治疗患者 HCV 疾病的方法，如本文所述 NS3 抑制剂化合物可以自约 0.01 mg 至约 100 mg/kg 患者体重/日的剂量每日分 1 个至 5 个分剂量投与患者。在一些实施例中，所述 NS3 抑制剂化合物可以自约 0.5 mg 至约 75 mg/kg 患者体重/日的剂量每日分 1 个至 5 个分剂量投与。

可与载剂材料组合以产生剂型的活性成份量可视拟治疗宿主和特定投药模式而变化。典型医药制剂可含有自约 5%至约 95%的活性成份(w/w)。在其它实施例中，医药制剂可含有自约 20%至约 80%的活性成份。

所属领域的技术人员会容易地认识到：剂量水平可随着特定 NS3 抑制剂化合物、症状严重程度及受试者对副作用的易感性而变化。给定 NS3 抑制剂化合物的优选剂量可由所属领域的技术人员使用各种方式来容易地确定。优选方式在于可测量给定干扰素受体激动剂的生理学效能。

在许多实施例中，投与多个 NS3 抑制剂化合物剂量。举例来说，NS3 抑制剂化合物可以每月一次、每月两次、每月三次、隔周一次(qow)、每周一次(qw)、每周两次(biw)、每周三次(tiw)、每周四次、每周五次、每周六次、隔日一次(qod)、每日一次(qd)、每

日两次(qid)、或每日三次(tid)投与, 历经一段自约 1 天至约 1 周、自约 2 周至约 4 周、自约 1 个月至约 2 个月、自约 2 个月至约 4 个月、自约 4 个月至约 6 个月、自约 6 个月至约 8 个月、自约 8 个月至约 1 年、自约 1 年至约 2 年、或自约 2 年至约 4 年、或更长的时间。

利巴韦林的组合疗法

在一些实施例中, 所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的利巴韦林的组合疗法。利巴韦林可以约 400 mg、约 800 mg、约 1000 mg、或约 1200 mg/日的剂量投与。

一个实施例提供经改造以包括在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间对患者共投与治疗有效量的利巴韦林的任一上文所述方法。

另一实施例提供经改造以包括在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间对患者经口共投与约 800 mg 至约 1200 mg 利巴韦林/日的任一上文所述方法。在另一实施例中, 任一上文所述方法可经改造以包括在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间对患者经口共投与(a) 1000 mg 利巴韦林/日, 当患者具有少于 75 kg 的体重时或(b) 1200 mg 利巴韦林/日, 当患者具有大于或等于 75 kg 的体重时, 其中利巴韦林的每日剂量任选地可分成 2 个剂量。

左旋韦林的组合疗法

在一些实施例中, 所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的左旋韦林的组合疗法。左旋韦林通常以自约 30 mg 至约 60 mg、自约 60 mg 至约 125 mg、自约 125 mg 至约 200 mg、自约 200 mg 至约 300 gm、自约 300 mg 至约 400 mg、自约 400 mg 至约 1200 mg、自约 600 mg 至约 1000 mg、或自约 700 至约 900 mg 每日、或约 10 mg/kg 体重/日的量范围投与。在一些实施例中, 左旋韦林在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间以约 400、约 800、约 1000、或约 1200 mg/日的剂量经口投与。

韦拉米啶的组合疗法

在一些实施例中, 所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的韦拉米啶的组合疗法。韦拉米啶通常以自约 30 mg 至约 60 mg、自约 60 mg 至约 125 mg、自约 125 mg 至约 200 mg、自约 200 mg 至约 300 gm、自约 300 mg 至约 400 mg、自约 400 mg 至约 1200 mg、自约 600 mg 至约 1000 mg、或自约 700 至约 900 mg 每日的量范围、或以约 10 mg/kg 体重/日投与。在一些实施例中, 韦拉米啶在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间以约 800 或约 1600 mg/日的剂量经口投与。

利托那韦的组合疗法

在一些实施例中, 所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的利托那韦的组合疗法。利托那韦通常以自约 50 mg 至约 100 mg、自约 100 mg 至约 200 mg、自约 200 mg 至约 300 mg、自约 300 mg 至约 400 mg、自约 400 mg 至约 500 mg、或自约 500 mg 至约 600 mg 的量范围投与, 每日两次。在一些实施例中, 利托那韦在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间以约 300 mg、或约 400 mg、或约 600 mg 的剂

量经口投与，每日两次。

α -葡糖苷酶抑制剂的组合疗法

适宜 α -葡糖苷酶抑制剂包括上述亚氨基糖中的任一种，包括如在美国专利公开案第 2004/0110795 号中所揭示亚氨基糖的长烷基链衍生物；与内质网有关的 α -葡糖苷酶的抑制剂；膜结合 α -葡糖苷酶的抑制剂；米格列醇（miglitol）(Glyset®)及其活性衍生物和类似物；及阿卡波糖（acarbose）(Precose®)及其活性衍生物和类似物。

在许多实施例中，所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的 α -葡糖苷酶抑制剂的组合疗法，投与时段为约 1 天至约 7 天、或约 1 周至约 2 周、或约 2 周至约 3 周、或约 3 周至约 4 周、或约 1 个月至约 2 个月、或约 3 个月至约 4 个月、或约 4 个月至约 6 个月、或约 6 个月至约 8 个月、或约 8 个月至约 12 个月、或至少 1 年，且可投与更长的时段。

α -葡糖苷酶抑制剂可以每日 5 次、每日 4 次、tid (每日三次)、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow、每月三次、或每月一次投与。在其它实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂以连续输注方式投与。

在许多实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂经口投与。

结合用于黄病毒感染治疗、HCV 感染治疗、及由 HCV 感染造成的肝脏纤维化治疗的上文所述方法，所述方法提供包含对患者投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的 α -葡糖苷酶抑制剂的组合疗法，投与剂量为自约 10 mg/日至约 600 mg/日（分成若干分剂量），例如，自约 10 mg/日至约 30 mg/日、自约 30 mg/日至约 60 mg/日、自约 60 mg/日至约 75 mg/日、自约 75 mg/日至约 90 mg/日、自约 90 mg/日至约 120 mg/日、自约 120 mg/日至约 150 mg/日、自约 150 mg/日至约 180 mg/日、自约 180 mg/日至约 210 mg/日、自约 210 mg/日至约 240 mg/日、自约 240 mg/日至约 270 mg/日、自约 270 mg/日至约 300 mg/日、自约 300 mg/日至约 360 mg/日、自约 360 mg/日至约 420 mg/日、自约 420 mg/日至约 480 mg/日、或自约 480 mg 至约 600 mg/日。

在一些实施例中，所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的 α -葡糖苷酶抑制剂的组合疗法，投与剂量为约 10 mg，每日三次。在一些实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂以约 15 mg 剂量投与，每日三次。在一些实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂以约 20 mg 剂量投与，每日三次。在一些实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂以约 25 mg 剂量投与，每日三次。在一些实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂以约 30 mg 剂量投与，每日三次。在一些实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂以约 40 mg 剂量投与，每日三次。在一些实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂以约 50 mg 剂量投与，每日三次。在一些实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂以约 100 mg 剂量投与，每日三次。在一些实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂以约 75 mg/日至约 150 mg/日的剂量投与，分成 2 个或 3 个分剂量，其中个体重 60 kg 或更轻。在一些实施例中， α -葡糖苷酶抑制剂是以约 75 mg/日至约 300 mg/日的剂量投与，分成 2 个或 3 个分剂量，其中个体重 60 kg 或更重。

可与载剂材料组合以产生剂型的活性成份(例如， α -葡糖苷酶抑制剂)的量可视拟

治疗宿主及特定投与模式而变化。典型医药制剂可含有自约 5%至约 95%的活性成份(w/w)。在其它实施例中,医药制剂可含有自约 20%至约 80%的活性成份。

所属领域的技术人员会容易地认识到:剂量水平可随着特定 α -葡糖苷酶抑制剂、症状严重程度及受试者对副作用的易感性而变化。给定 α -葡糖苷酶抑制剂的优选剂量可由所属领域的技术人员使用各种方式来容易地确定。典型方式在于可测量给定活性药剂的生理学效能。

在许多实施例中,投与多个 α -葡糖苷酶抑制剂剂量。举例来说,所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的 α -葡糖苷酶抑制剂的组合疗法,投与频率为每月一次、每月两次、每月三次、隔周一次(qow)、每周一次(qw)、每周两次(biw)、每周三次(tiw)、每周四次、每周五次、每周六次、隔日一次(qod)、每日一次(qd)、每日两次(qid)、或每日三次(tid),投与时间为自约 1 天至约 1 周、自约 2 周至约 4 周、自约 1 个月至约 2 个月、自约 2 个月至约 4 个月、自约 4 个月至约 6 个月、自约 6 个月至约 8 个月、自约 8 个月至约 1 年、自约 1 年至约 2 年、或自约 2 年至约 4 年、或更长。

胸腺素- α 的组合疗法

在一些实施例中,所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的胸腺素- α 的组合疗法。胸腺素- α (Zadaxin™)通常通过皮下注射投与。胸腺素- α 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间可以 tid、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow、每月三次、每月一次、基本连续地或连续地投与。在许多实施例中,胸腺素- α 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间以每周两次投与。胸腺素- α 的有效剂量范围是自约 0.5 mg 至约 5 mg,例如,自约 0.5 mg 至约 1.0 mg、自约 1.0 mg 至约 1.5 mg、自约 1.5 mg 至约 2.0 mg、自约 2.0 mg 至约 2.5 mg、自约 2.5 mg 至约 3.0 mg、自约 3.0 mg 至约 3.5 mg、自约 3.5 mg 至约 4.0 mg、自约 4.0 mg 至约 4.5 mg、或自约 4.5 mg 至约 5.0 mg。在特定实施例中,胸腺素- α 是分若干剂量(包含 1.0 mg 或 1.6 mg 的量)投与。

胸腺素- α 可在自约 1 天至约 1 周、自约 2 周至约 4 周、自约 1 个月至约 2 个月、自约 2 个月至约 4 个月、自约 4 个月至约 6 个月、自约 6 个月至约 8 个月、自约 8 个月至约 1 年、自约 1 年至约 2 年、或自约 2 年至约 4 年、或更长的时间范围内投与。在一个实施例中,胸腺素- α 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间投与。

干扰素的组合疗法

在许多实施例中,所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的干扰素受体激动剂的组合疗法。在一些实施例中,在本文所述治疗方法中共投与式 I 化合物与 I 型或 III 型干扰素受体激动剂。适用于本文的 I 型干扰素受体激动剂包括任一干扰素- α (IFN- α)。在某些实施例中,所述干扰素- α 是聚乙二醇化干扰素- α 。在某些其它实施例中,所述干扰素- α 是复合干扰素,诸如 INFERGEN®干扰素 α con-1。在又一些实施例中,所述干扰素- α 是单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合干扰素。

IFN- α 的有效剂量范围是自约 3 μ g 至约 27 μ g、自约 3 MU 至约 10 MU、自约 90 μ g

至约 180 μg 、或自约 18 μg 至约 90 μg 。Infergen®复合 IFN- α 的有效剂量包括约 3 μg 、约 6 μg 、约 9 μg 、约 12 μg 、约 15 μg 、约 18 μg 、约 21 μg 、约 24 μg 、约 27 μg 、或约 30 μg 药物/剂。IFN- α 2a 和 IFN- α 2b 的有效剂量范围是从 3,000,000 单位(MU)至 10 MU/剂。PEGASYS®聚乙二醇化 IFN- α 2a 的有效剂量包含约 90 μg 至 270 μg 、或约 180 μg 药物/剂的量。PEG-INTRON®聚乙二醇化 IFN- α 2b 的有效剂量包含约 0.5 μg 至 3.0 μg 药物/kg 体重/剂。聚乙二醇化复合干扰素(PEG-CIFN)的有效剂量包含约 18 μg 至约 90 μg 、或自约 27 μg 至约 60 μg 、或约 45 μg CIFN 氨基酸重量/剂的 PEG-CIFN 量。单 PEG (30 kD, 线性)-基化 CIFN 的有效剂量包含约 45 μg 至约 270 μg 、或约 60 μg 至约 180 μg 、或约 90 μg 至约 120 μg 药物/剂的量。IFN- α 可以每日一次、隔日一次、每周一次、每周三次、隔周一次、每月三次、每月一次、基本连续地或连续地投与。

在许多实施例中, I 型或 III 型干扰素受体激动剂及/或 II 型干扰素受体激动剂可投与一段约 1 天至约 7 天、或约 1 周至约 2 周、或约 2 周至约 3 周、或约 3 周至约 4 周、或约 1 个月至约 2 个月、或约 3 个月至约 4 个月、或约 4 个月至约 6 个月、或约 6 个月至约 8 个月、或约 8 个月至约 12 个月、或至少 1 年的时间且可投与更长的时间。投药方案可包括 tid、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow、每月三次、或每月一次投与。一些实施例提供上文所述方法中的任一种, 其中通过推注递送对患者经皮下投与期望剂量的 IFN- α , qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、或每月一次; 或通过基本连续地或连续地递送每日对患者经皮下投药, 持续期望的治疗时程。在其它实施例中, 可实践上文所述方法中的任一种, 其中通过推注递送对患者经皮下投与期望剂量的聚乙二醇化 IFN- α (PEG-IFN- α), qw、qow、每月三次、或每月一次, 持续期望的治疗时程。

在其它实施例中, 在本发明各实施例的治疗方法中共投与 NS3 抑制剂化合物和 II 型干扰素受体激动剂。适用于本文的 II 型干扰素受体激动剂包括任何干扰素- γ (IFN- γ)。

IFN- γ 的有效剂量范围可为自约 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 通常为自约 1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 视患者个头大小而定。此活动是基于 10^6 个国际单位(U)每 50 μg 蛋白。IFN- γ 可以每日一次、隔日一次、每周三次、或基本连续地或连续地投与。

在相关具体实施例中, IFN- γ 是以自约 25 μg 至约 500 μg 、自约 50 μg 至约 400 μg 、或自约 100 μg 至约 300 μg 的单位剂型投与个体。在相关具体实施例中, 所述剂量为约 200 μg IFN- γ 。在许多相关实施例中, 投与 IFN- γ 1b。

当所述剂量为 200 μg IFN- γ /剂时, IFN- γ 量/体重(假定体重范围是自约 45 kg 至约 135 kg)是在自约 4.4 μg IFN- γ /kg 体重至约 1.48 μg IFN- γ /kg 体重的范围内。

受试个体的体表面积范围通常为自约 1.33 m^2 至约 2.50 m^2 。因此, 在许多实施例中, IFN- γ 的剂量范围是自约 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。举例来说, IFN- γ 的剂量范围是自约 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$

至约 110 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 110 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 130 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、自约 130 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、或自约 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。在一些实施例中, 所述剂量组范围是自约 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。在其它实施例中, 所述剂量组范围是自约 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。

在一些实施例中, I 型或 III 型干扰素受体激动剂是在第一给药方案中投与, 然后实施第二给药方案。I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第一给药方案(也称作“诱导治疗方案”)通常涉及投与较高剂量的 I 型或 III 型干扰素受体激动剂。举例来说, 在 Infergen® 复合 IFN- α (CIFN)情形中, 所述第一给药方案包含以约 9 μg 、约 15 μg 、约 18 μg 、或约 27 μg 投与 CIFN。所述第一给药方案可能涵盖单一给药事件、或至少两次或更多次给药事件。I 型或 III 型干扰素受体激动剂的所述第一给药方案可以每日一次、隔日一次、每周三次、隔周一次、每月三次、每月一次、基本连续地或连续地投与。

I 型或 III 型干扰素受体激动剂的所述第一给药方案在第一时期内投与, 此时期可为至少约 4 周、至少约 8 周、或至少约 12 周。

I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第二给药方案(也称作“维持剂量”)通常涉及投与少量 I 型或 III 型干扰素受体激动剂。举例来说, 在 CIFN 情形中, 第二给药方案包含以至少约 3 μg 、至少约 9 μg 、至少约 15 μg 、或至少约 18 μg 的剂量投与 CIFN。第二给药方案可涵盖单一给药事件、或至少两次或更多次给药事件。

I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第二给药方案可以每日一次、隔日一次、每周三次、隔周一次、每月三次、每月一次、基本连续地或连续地投与。

在一些实施例中, 其中实施 I 型或 III 型干扰素受体激动剂的“诱导”/“维持”给药方案, 包括“初免”剂量的 II 型干扰素受体激动剂(例如, IFN- γ)。在这些实施例中, 在开始 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗之前, 持续一段自约 1 天至约 14 天、自约 2 天至约 10 天、或自约 3 天至约 7 天的时间投与 IFN- γ 。此时段称作“初免”阶段。

在这些实施例的一些中, 在 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗的整个时期内持续 II 型干扰素受体激动剂治疗。在其它实施例中, 所述 II 型干扰素受体激动剂治疗在 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗结束之前中止。在这些实施例中, II 型干扰素受体激动剂的总治疗时间(包括“初免”阶段)为自约 2 天至约 30 天、自约 4 天至约 25 天、自约 8 天至约 20 天、自约 10 天至约 18 天、或自约 12 天至约 16 天。在又一些实施例中, 所述 II 型干扰素受体激动剂治疗是在 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗开始时中止。

在其它实施例中, 所述 I 型或 III 型干扰素受体激动剂在单一给药方案中投与。举例来说, 在 CIFN 情形中, CIFN 的剂量通常在自约 3 μg 至约 15 μg 或自约 9 μg 至约 15 μg 的范围内。所述剂量的 I 型或 III 型干扰素受体激动剂通常以每日一次、隔日一次、每周三次、隔周一次、每月三次、每月一次、或基本连续地投与。所述剂量的 I 型或 III 型干扰素受体激动剂是在一段时间内投与, 此段时间可为(例如)从至少约

24 周至至少约 48 周或更长。

在一些实施例中,其中实施 I 型或 III 型干扰素受体激动剂的单一给药方案,包括“初免”剂量的 II 型干扰素受体激动剂(例如, IFN- γ)。在这些实施例中,在开始 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗之前,持续一段自约 1 天至约 14 天、自约 2 天至约 10 天、或自约 3 天至约 7 天的时间投与 IFN- γ 。此时段称作“初免”阶段。在这些实施例的一些中,在 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗的整个时期内持续 II 型干扰素受体激动剂治疗。在其它实施例中,所述 II 型干扰素受体激动剂治疗在 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗结束之前中止。在这些实施例中,II 型干扰素受体激动剂的总治疗时间(包括“初免”阶段)为自约 2 天至约 30 天、自约 4 天至约 25 天、自约 8 天至约 20 天、自约 10 天至约 18 天、或自约 12 天至约 16 天。在又一些实施例中,II 型干扰素受体激动剂治疗是在 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗开始时中止。

在额外实施例中,在本文所述方法中于期望的治疗时程内共投与 NS3 抑制剂化合物、I 型或 III 型干扰素受体激动剂及 II 型干扰素受体激动剂。在一些实施例中,在本文所述方法中于期望的治疗时程内共投与 NS3 抑制剂化合物、干扰素- α 及干扰素- γ 。

在一些实施例中,本发明提供使用有效量的 I 型或 III 型干扰素受体激动剂、II 型干扰素受体激动剂及 NS3 抑制剂化合物治疗患者 HCV 感染的方法。一些实施例提供使用有效量的 IFN- α 、IFN- γ 及 NS3 抑制剂化合物治疗患者 HCV 感染的方法。一个实施例提供一种使用有效量的复合 IFN- α 、IFN- γ 及 NS3 抑制剂化合物治疗患者 HCV 感染的方法。

一般来说,提供剂量比率为 1 μg C1FN: 10 μg IFN- γ 的适用于本发明各实施例方法的有效量的复合干扰素(C1FN)和 IFN- γ ,其中 C1FN 和 IFN- γ 两者均为未经聚乙二醇化及未经糖基化物质。

在一个实施例中,本发明提供经改造以在患者 HCV 感染治疗中使用有效量的 INFERGEN®复合 IFN- α 和 IFN- γ 的任何上文所述方法,其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 INFERGEN®(包含约 1 μg 至约 30 μg 药物/剂的 INFERGEN®量,以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与)以及投与一定剂量的 IFN- γ (包含约 10 μg 至约 300 μg 药物/剂的 IFN- γ 量,以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 INFERGEN®复合 IFN- α 和 IFN- γ 的任何上文所述方法,其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 INFERGEN®(包含约 1 μg 至约 9 μg 药物/剂的 INFERGEN®量,以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与)以及投与一定剂量的 IFN- γ (包含约 10 μg 至约 100 μg 药物/剂的 IFN- γ 量,以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 INFERGEN® 复合 IFN- α 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 INFERGEN® (包含约 1 μg 药物/剂的 INFERGEN® 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 IFN- γ (包含约 10 μg 至约 50 μg 药物/剂的 IFN- γ 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 INFERGEN® 复合 IFN- α 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 INFERGEN® (包含约 9 μg 药物/剂的 INFERGEN® 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 IFN- γ (包含约 90 μg 至约 100 μg 药物/剂的 IFN- γ 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 INFERGEN® 复合 IFN- α 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 INFERGEN® (包含约 30 μg 药物/剂的 INFERGEN® 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 IFN- γ (包含约 200 μg 至约 300 μg 药物/剂的 IFN- γ 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- α 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的聚乙二醇化复合 IFN- α (PEG-CIFN) (包含约 4 μg 至约 60 μg CIFN 氨基酸重量/剂的 PEG-CIFN 量, 以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与) 以及投与一定总周剂量的 IFN- γ (包含约 30 μg 至约 1,000 μg 药物/周的量, 分若干分剂量以 qd、qod、tiw、biw、或基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- α 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的聚乙二醇化复合 IFN- α (PEG-CIFN) (包含约 18 μg 至约 24 μg CIFN 氨基酸重量/剂的 PEG-CIFN 量, 以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与) 以及投与一定总周剂量的 IFN- γ (包含约 100 μg 至约 300 μg 药物/周的量, 分若干分剂量, 以 qd、qod、tiw、biw、或基本连续地或连续地经皮下投与)。

一般来说, 提供剂量比率为 1,000,000 单位(MU) IFN- α 2a 或 2b 或 2c : 30 μg IFN- γ 的适用于本发明各实施例方法的有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ , 其中 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 两者均为未经聚乙二醇化及未经糖基化物质。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 IFN- α 2a、2b 或 2c (包含约 1 MU 至约 20 MU 药物/剂的 IFN- α 2a、2b 或 2c 量, 以 qd、qod、tiw、biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 IFN- γ (包含约 30 μ g 至约 600 μ g 药物/剂的 IFN- γ 量, 以 qd、qod、tiw、biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 IFN- α 2a、2b 或 2c (包含约 3 MU 药物/剂的 IFN- α 2a、2b 或 2c 量, 以 qd、qod、tiw、biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 IFN- γ (包含约 100 μ g 药物/剂的 IFN- γ , 以 qd、qod、tiw、biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 IFN- α 2a、2b 或 2c (包含约 10 MU 药物/剂的 IFN- α 2a、2b 或 2c 量, 以 qd、qod、tiw、biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 IFN- γ (包含约 300 μ g 药物/剂的 IFN- γ , 以 qd、qod、tiw、biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 PEGASYS®聚乙二醇化 IFN- α 2a 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 PEGASYS® (包含约 90 μ g 至约 360 μ g 药物/剂的 PEGASYS®量, 以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与) 以及投与一定总周剂量的 IFN- γ (包含约 30 μ g 至约 1,000 μ g 药物/周, 分若干分剂量以 qd、qod、tiw、或 biw、或基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 PEGASYS®聚乙二醇化 IFN- α 2a 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 PEGASYS® (包含约 180 μ g 药物/剂的 PEGASYS®量, 以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与) 以及投与一定总周剂量的 IFN- γ (包含约 100 μ g 至约 300 μ g 药物/周, 分若干分剂量以 qd、qod、tiw、biw、或基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 PEG-INTRON®聚乙二醇化 IFN- α 2b 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 PEG-INTRON® (包含约 0.75 μ g 至约 3.0 μ g 药物/千克体重/剂的 PEG-INTRON®量, 以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与) 以及投与一定总周剂量的 IFN- γ (包含约 30 μ g 至约 1,000 μ g 药物/周的量, 分若干分剂量投与, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 PEG-INTRON® 聚乙二醇化 IFN- α 2b 和 IFN- γ 的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 PEG-INTRON® (包含约 1.5 μg 药物/千克体重/剂的 PEG-INTRON® 量, 以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与) 以及投与一定总周剂量的 IFN- γ (包含约 100 μg 至约 300 μg 药物/周的量, 分若干分剂量以 qd、qod、tiw、或 biw、或基本连续地或连续地经皮下投与)。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法; 及如下治疗方案: 9 μg INFERGEN® 复合 IFN- α , 以 qd 或 tiw 经皮下投与; 及利巴韦林, 以 qd 经口投与, 其中治疗时程为 48 周。在此实施例中, 对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林, 且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法; 及如下治疗方案: 9 μg INFERGEN® 复合 IFN- α , 以 qd 或 tiw 经皮下投与; 50 μg Actimmune® 人类 IFN- γ 1b, 以 tiw 经皮下投与; 及利巴韦林, 以 qd 经口投与, 其中治疗时程为 48 周。在此实施例中, 对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林, 且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法; 及如下治疗方案: 9 μg INFERGEN® 复合 IFN- α , 以 qd 或 tiw 经皮下投与; 100 μg Actimmune® 人类 IFN- γ 1b, 以 tiw 经皮下投与; 及利巴韦林, 以 qd 经口投与, 其中治疗时程为 48 周。在此实施例中, 对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林, 且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法; 及如下治疗方案: 9 μg INFERGEN® 复合 IFN- α , 以 qd 或 tiw 经皮下投与; 及 50 μg Actimmune® 人类 IFN- γ 1b, 以 tiw 经皮下投与, 其中治疗时程为 48 周。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法; 及如下治疗方案: 9 μg INFERGEN® 复合 IFN- α , 以 qd 或 tiw 经皮下投与; 及 100 μg Actimmune® 人类 IFN- γ 1b, 以 tiw 经皮下投与, 其中治疗时程为 48 周。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法; 及如下治疗方案: 9 μg INFERGEN® 复合 IFN- α , 以 qd 或 tiw 经皮下投与; 25 μg Actimmune® 人类 IFN- γ 1b, 以 tiw 经皮下投与; 及利巴韦林, 以 qd 经口投与, 其中治疗时程为 48 周。在此实施例中, 对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林, 且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法; 及如下治疗方案: 9 μg INFERGEN® 复合 IFN- α , 以 qd 或 tiw

经皮下投与；200 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：9 µg INFERGEN®复合 IFN-α，以 qd 或 tiw 经皮下投与；及 25 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与，其中治疗时程为 48 周。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：9 µg INFERGEN®复合 IFN-α，以 qd 或 tiw 经皮下投与；及 200 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与，其中治疗时程为 48 周。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：100 µg 单 PEG(30 kD，线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：100 µg 单 PEG(30 kD，线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；50 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：100 µg 单 PEG(30 kD，线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；100 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：100 µg 单 PEG(30 kD，线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；及 50 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与，其中治疗时程为 48 周。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：100 µg 单 PEG(30 kD，线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；及 100 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与，其中治疗时程为 48 周。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：150 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：150 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；50 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：150 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；100 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：150 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；及 50 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与，其中治疗时程为 48 周。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：150 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；及 100 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与，其中治疗时程为 48 周。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：200 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：200 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；50 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：200 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；100 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与；及利巴韦林，以 qd 经口投与，其中治疗时程为 48 周。在此实施例中，对重量少于 75 kg 的个体投与 1000 mg 量的利巴韦林，且对重量为 75 kg 或更重的个体投与 1200 mg。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：200 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；及 50 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与，其中治疗时程为 48 周。

一个实施例提供经改造以包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂的任何上文所述方法；及如下治疗方案：200 µg 单 PEG(30 kD, 线性)-基化复合 IFN-α，以每 10 天一次或 qw 经皮下投与；及 100 µg Actimmune®人类 IFN-γ 1b，以 tiw 经皮下投与，其中治疗时程为 48 周。

涉及投与 NS3 抑制剂、I 型干扰素受体激动剂(例如，IFN-α)及 II 型干扰素受体激动剂(例如，IFN-γ)的任何上文所述方法可通过投与有效量的 TNF-α 拮抗剂(例如，除吡非尼酮或吡非尼酮类似物外的 TNF-α 拮抗剂)来扩展。适用于所述组合疗法的例示性非限制性 TNF-α 拮抗剂包括 ENBREL®、REMICADE®、及 HUMIRA™。

一个实施例提供一种在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 ENBREL®、有效量的 IFN-α、有效量的 IFN-γ 及有效量的 NS3 抑制剂的方法，其包含在期望治疗时程内对患者投与一定剂量的 ENBREL®，包含自约 0.1 µg 至约 23 mg/剂、自约 0.1 µg 至约 1 µg、自约 1 µg 至约 10 µg、自约 10 µg 至约 100 µg、自约 100 µg 至约 1 mg、自约 1 mg 至约 5 mg、自约 5 mg 至约 10 mg、自约 10 mg 至约 15 mg、自约 15 mg 至约 20 mg、或自约 20 mg 至约 23 mg 的 ENBREL®量，以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或隔月一次、或每天基本连续地或连续地经皮下投与。

一个实施例提供一种在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 REMICADE®、有效量的 IFN-α、有效量的 IFN-γ、及有效量的 NS3 抑制剂的方法，其包含在期望治疗时程内对患者投与一定剂量的 REMICADE®，包含自约 0.1 mg/kg 至约 4.5 mg/kg、自约 0.1 mg/kg 至约 0.5 mg/kg、自约 0.5 mg/kg 至约 1.0 mg/kg、自约 1.0 mg/kg 至约 1.5 mg/kg、自约 1.5 mg/kg 至约 2.0 mg/kg、自约 2.0 mg/kg 至约 2.5 mg/kg、自约 2.5 mg/kg 至约 3.0 mg/kg、自约 3.0 mg/kg 至约 3.5 mg/kg、自约 3.5 mg/kg 至约 4.0 mg/kg、或自约 4.0 mg/kg 至约 4.5 mg/kg/剂的 REMICADE®量，以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或隔月一次、或每天基本连续地或连续地经静脉内投与。

一个实施例提供一种在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 HUMIRA™、有效量的 IFN-α、有效量的 IFN-γ 及有效量的 NS3 抑制剂的方法，其包含在期望治疗时程内对患者投与一定剂量的 HUMIRA™，包含自约 0.1 µg 至约 35 mg、自约 0.1 µg 至约 1 µg、

自约 1 μg 至约 10 μg 、自约 10 μg 至约 100 μg 、自约 100 μg 至约 1 mg、自约 1 mg 至约 5 mg、自约 5 mg 至约 10 mg、自约 10 mg 至约 15 mg、自约 15 mg 至约 20 mg、自约 20 mg 至约 25 mg、自约 25 mg 至约 30 mg、或自约 30 mg 至约 35 mg/剂的 HUMIRA™ 量，以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或隔月一次、或每天基本连续地或连续地经皮下投与。

吡非尼酮组合疗法

在许多实施例中，所述方法提供包含投与如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的吡非尼酮或吡非尼酮类似物的组合疗法。在一些实施例中，在本发明实施例的治疗方法中共投与 NS3 抑制剂化合物、一种或多种干扰素受体激动剂、及吡非尼酮或吡非尼酮类似物。在某些实施例中，共投与 NS3 抑制剂化合物、I 型干扰素受体激动剂及吡非尼酮(或吡非尼酮类似物)。在其它实施例中，共投与 NS3 抑制剂化合物、I 型干扰素受体激动剂、II 型干扰素受体激动剂及吡非尼酮(或吡非尼酮类似物)。适用于本文的 I 型干扰素受体激动剂包括诸如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α con-1 等任何 IFN- α 及诸如聚乙二醇干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b 等聚乙二醇化 IFN- α 's 以及诸如单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合干扰素等聚乙二醇化复合干扰素。适用于本文的 II 型干扰素受体激动剂包括任何干扰素- γ 。

在一段自约 1 天至约 1 周、自约 2 周至约 4 周、自约 1 个月至约 2 个月、自约 2 个月至约 4 个月、自约 4 个月至约 6 个月、自约 6 个月至约 8 个月、自约 8 个月至约 1 年、自约 1 年至约 2 年、或自约 2 年至约 4 年、或更长的时间范围内，吡非尼酮或吡非尼酮类似物可以每月一次、每月两次、每月三次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次、每日一次、或分若干个日剂量（在从每日一次至每日 5 次的范围内）投与。

吡非尼酮或特定吡非尼酮类似物的有效剂量包括在自约 5 mg/kg/日至约 125 mg/kg/日范围内的基于体重的剂量或约 400 mg 至约 3600 mg/日、或约 800 mg 至约 2400 mg/日、或约 1000 mg 至约 1800 mg/日、或约 1200 mg 至约 1600 mg/日的固定剂量，每日分 1 个至 5 个分剂量经口投与。适用于治疗纤维化疾病的吡非尼酮和特定吡非尼酮类似物的其它剂量和调配物阐述于美国专利第 5,310,562 号、第 5,518,729 号、第 5,716,632 号、及第 6,090,822 号中。

一个实施例提供经改造以在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程期间对患者共投与治疗有效量的吡非尼酮或吡非尼酮类似物的任何上文所述方法。

TNF- α 拮抗剂的组合疗法

在许多实施例中，所述方法提供包含投与有效量的如上文所述 NS3 抑制剂化合物及有效量的 TNF- α 拮抗剂的组合疗法，所述组合疗法用于治疗 HCV 感染。

TNF- α 拮抗剂的有效剂量是介于 0.1 μg 至 40 mg/剂之间，例如，自约 0.1 μg 至约 0.5 μg /剂、自约 0.5 μg 至约 1.0 μg /剂、自约 1.0 μg /剂至约 5.0 μg /剂、自约 5.0 μg 至约 10 μg /剂、自约 10 μg 至约 20 μg /剂、自约 20 μg /剂至约 30 μg /剂、自约 30 μg /剂

至约 40 µg /剂、自约 40 µg /剂至约 50 µg /剂、自约 50 µg /剂至约 60 µg /剂、自约 60 µg /剂至约 70 µg /剂、自约 70 µg 至约 80 µg /剂、自约 80 µg /剂至约 100 µg /剂、自约 100 µg 至约 150 µg /剂、自约 150 µg 至约 200 µg /剂、自约 200 µg /剂至约 250 µg /剂、自约 250 µg 至约 300 µg /剂、自约 300 µg 至约 400 µg /剂、自约 400 µg 至约 500 µg /剂、自约 500 µg 至约 600 µg /剂、自约 600 µg 至约 700 µg /剂、自约 700 µg 至约 800 µg /剂、自约 800 µg 至约 900 µg /剂、自约 900 µg 至约 1000 µg /剂、自约 1 mg 至约 10 mg /剂、自约 10 mg 至约 15 mg /剂、自约 15 mg 至约 20 mg /剂、自约 20 mg 至约 25 mg /剂、自约 25 mg 至约 30 mg /剂、自约 30 mg 至约 35 mg /剂、或自约 35 mg 至约 40 mg /剂。

在一些实施例中，TNF- α 拮抗剂的有效剂量是以 mg/kg 体重表示。在这些实施例中，TNF- α 拮抗剂的有效剂量是自约 0.1 mg/kg 体重至约 10 mg/kg 体重，例如，自约 0.1 mg/kg 体重至约 0.5 mg/kg 体重、自约 0.5 mg/kg 体重至约 1.0 mg/kg 体重、自约 1.0 mg/kg 体重至约 2.5 mg/kg 体重、自约 2.5 mg/kg 体重至约 5.0 mg/kg 体重、自约 5.0 mg/kg 体重至约 7.5 mg/kg 体重、或自约 7.5 mg/kg 体重至约 10 mg/kg 体重。

在许多实施例中，TNF- α 拮抗剂是在约 1 天至约 7 天、或约 1 周至约 2 周、或约 2 周至约 3 周、或约 3 周至约 4 周、或约 1 个月至约 2 个月、或约 3 个月至约 4 个月、或约 4 个月至约 6 个月、或约 6 个月至约 8 个月、或约 8 个月至约 12 个月、或至少 1 年的时期内投与且可投与更长的时间。TNF- α 拮抗剂可以 tid、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow、每月三次、每月一次、基本连续地或连续地投与。

在许多实施例中，投与多剂 TNF- α 拮抗剂。举例来说，TNF- α 拮抗剂是在自约 1 天至约 1 周、自约 2 周至约 4 周、自约 1 个月至约 2 个月、自约 2 个月至约 4 个月、自约 4 个月至约 6 个月、自约 6 个月至约 8 个月、自约 8 个月至约 1 年、自约 1 年至约 2 年、或自约 2 年至约 4 年、或更长的时段范围内以每月一次、每月两次、每月三次、隔周一次(qow)、每周一次(qw)、每周两次(biw)、每周三次(tiw)、每周四次、每周五次、每周六次、隔日一次(qod)、每日一次(qd)、每日两次(bid)、或每日三次(tid)、基本连续地或连续地投与。

TNF- α 拮抗剂与 NS3 抑制剂通常以独立的调配物投与。TNF- α 拮抗剂与 NS3 抑制剂可在基本同时投与或彼此间隔约 30 分钟、约 1 小时、约 2 小时、约 4 小时、约 8 小时、约 16 小时、约 24 小时、约 36 小时、约 72 小时、约 4 天、约 7 天、或约 2 周投与。

一个实施例提供一种在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 TNF- α 拮抗剂及有效量的 NS3 抑制剂的方法，其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂，包含自约 0.1 µg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量，以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与。

一个实施例提供一种在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 ENBREL®及有效量的 NS3 抑制剂的方法，其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定

剂量的 ENBREL®, 包含自约 0.1 µg 至约 23 mg /剂、自约 0.1 µg 至约 1 µg、自约 1 µg 至约 10 µg、自约 10 µg 至约 100 µg、自约 100 µg 至约 1 mg、自约 1 mg 至约 5 mg、自约 5 mg 至约 10 mg、自约 10 mg 至约 15 mg、自约 15 mg 至约 20 mg、或自约 20 mg 至约 23 mg 的 ENBREL®量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或隔月一次、或每天基本连续地或连续地经皮下投与。

一个实施例提供一种在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 REMICADE®和有效量的 NS3 抑制剂的方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 REMICADE®, 包含自约 0.1 mg/kg 至约 4.5 mg/kg、自约 0.1 mg/kg 至约 0.5 mg/kg、自约 0.5 mg/kg 至约 1.0 mg/kg、自约 1.0 mg/kg 至约 1.5 mg/kg、自约 1.5 mg/kg 至约 2.0 mg/kg、自约 2.0 mg/kg 至约 2.5 mg/kg、自约 2.5 mg/kg 至约 3.0 mg/kg、自约 3.0 mg/kg 至约 3.5 mg/kg、自约 3.5 mg/kg 至约 4.0 mg/kg、或自约 4.0 mg/kg 至约 4.5 mg/kg/剂的 REMICADE®量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或隔月一次、或每天基本连续地或连续地经静脉内投与。

一个实施例提供一种在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 HUMIRA™和有效量的 NS3 抑制剂的方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 HUMIRA™, 包含自约 0.1 µg 至约 35 mg、自约 0.1 µg 至约 1 µg、自约 1 µg 至约 10 µg、自约 10 µg 至约 100 µg、自约 100 µg 至约 1 mg、自约 1 mg 至约 5 mg、自约 5 mg 至约 10 mg、自约 10 mg 至约 15 mg、自约 15 mg 至约 20 mg、自约 20 mg 至约 25 mg、自约 25 mg 至约 30 mg、或自约 30 mg 至约 35 mg/剂的 HUMIRA™量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或隔月一次、或每天基本连续地或连续地经皮下投与。

胸腺素-α 的组合疗法

在许多实施例中, 所述方法提供包含投与有效量的如上文所 NS3 抑制剂化合物述与有效量的胸腺素-α 的组合疗法, 所述组合疗法用于治疗 HCV 感染。

胸腺素-α 的有效剂量是在自约 0.5 mg 至约 5 mg 的范围内, 例如, 自约 0.5 mg 至约 1.0 mg、自约 1.0 mg 至约 1.5 mg、自约 1.5 mg 至约 2.0 mg、自约 2.0 mg 至约 2.5 mg、自约 2.5 mg 至约 3.0 mg、自约 3.0 mg 至约 3.5 mg、自约 3.5 mg 至约 4.0 mg、自约 4.0 mg 至约 4.5 mg、或自约 4.5 mg 至约 5.0 mg。在特定实施例中, 胸腺素-α 是以包含 1.0 mg 或 1.6 mg 量在内的剂量投与。

一个实施例提供一种在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 ZADAXIN™胸腺素-α 和有效量的 NS3 抑制剂的方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 ZADAXIN™, 包含自约 1.0 mg 至约 1.6 mg /剂的量, 以每周两次经皮下投与。

TNF-α 拮抗剂与干扰素的组合疗法

一些实施例提供一种治疗具有 HCV 感染的个体的 HCV 感染的方法, 所述方法包含投与有效量的 NS3 抑制剂及有效量的 TNF-α 拮抗剂及有效量的一种或多种干扰素。

一个实施例提供经改造以在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法,其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 IFN- γ , 包含约 10 μg 至约 300 μg 药物/剂的 IFN- γ 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天基本连续地或连续地经皮下投与; 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂, 包含自约 0.1 μg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与。

一个实施例提供经改造以在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法,其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 IFN- γ (包含约 10 μg 至约 100 μg 药物/剂的 IFN- γ 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法,其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一 IFN- γ 总周剂量 (包含约 30 μg 至约 1,000 μg 药物/周的量, 分若干分剂量以 qd、qod、tiw、biw 或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法,其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一 IFN- γ 总周剂量 (包含约 100 μg 至约 300 μg 药物/周的量, 分若干分剂量以 qd、qod、tiw、biw 或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

一个实施例提供经改造以在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 INFERGEN® 复合 IFN- α 和 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法,其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 INFERGEN® (包含约 1 μg 至约 30 μg 药物/剂的 INFERGEN® 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

一个实施例提供经改造以在治疗患者 HCV 感染中使用有效量的 INFERGEN® 复合 IFN- α 和 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法,其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 INFERGEN® (包含约 1 μg 至约 9 μg 药物/剂的 INFERGEN® 量, 以 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μg

至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- α 与有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的聚乙二醇化复合 IFN- α (PEG-CIFN) (包含约 4 μ g 至约 60 μ g CIFN 氨基酸重量/剂的 PEG-CIFN 量, 以 qw、qow、每月三次或每月一次经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μ g 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- α 与有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的聚乙二醇化复合 IFN- α (PEG-CIFN) (包含约 18 μ g 至约 24 μ g CIFN 氨基酸重量/剂的 PEG-CIFN 量, 以 qw、qow、每月三次或每月一次经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μ g 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 与有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c (包含约 1 MU 至约 20 MU 药物/剂的 IFN- α 2a、2b 或 2c 量, 以 qd、qod、tiw、biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μ g 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 与有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c (包含约 3 MU 药物/剂的 IFN- α 2a、2b 或 2c 量, 以 qd、qod、tiw、biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μ g 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 与有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c (包含约 10 MU 药物/剂的 IFN- α 2a、2b 或 2c 量, 以 qd、qod、tiw、biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与) 以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂 (包含自约 0.1 μ g 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量, 以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与)。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 PEGASYS®聚乙二醇化 IFN- α 2a 与有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法, 其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 PEGASYS® (包含约 90 μ g 至约 360 μ g 药物/剂的 PEGASYS®量, 以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与) 以及

投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂（包含自约 0.1 μg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量，以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与）。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 PEGASYS®聚乙二醇化 IFN- α 2a 与有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法，其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 PEGASYS®（包含约 180 μg 药物/剂的 PEGASYS®量，以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与）以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂（包含自约 0.1 μg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量，以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与）。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 PEG-INTRON®聚乙二醇化 IFN- α 2b 与有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法，其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 PEG-INTRON®（包含约 0.75 μg 至约 3.0 μg 药物/千克体重/剂的 PEG-INTRON®量，以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与）以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂（包含自约 0.1 μg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量，以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与）。

另一实施例提供经改造以在患者病毒感染治疗中使用有效量的 PEG-INTRON®聚乙二醇化 IFN- α 2b 与有效量的 TNF- α 拮抗剂的任何上文所述方法，其包含在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内对患者投与一定剂量的 PEG-INTRON®（包含约 1.5 μg 药物/千克体重/剂的 PEG-INTRON®量，以 qw、qow、每月三次、或每月一次经皮下投与）以及投与一定剂量的 TNF- α 拮抗剂（包含自约 0.1 μg 至约 40 mg/剂的 TNF- α 拮抗剂量，以 qd、qod、tiw、或 biw、或每天基本连续地或连续地经皮下投与）。

其它抗病毒剂的组合疗法

诸如 HCV NS3 解旋酶抑制剂等其它药剂也是组合疗法的有吸引力的药物且预期可用于本文所述组合疗法。诸如 Heptazyme™等核酶及与 HCV 蛋白序列互补且可抑制病毒核蛋白表达的硫代磷酸寡核苷酸也适用于本文所述组合疗法。

在一些实施例中，额外抗病毒剂是在用本文所述 NS3 抑制剂化合物治疗的整个过程中投与且并与所述治疗时期同时开始及同时结束。在其它实施例中，所述额外抗病毒剂在与 NS3 抑制剂化合物治疗时段重叠的时段内投与，例如，所述额外抗病毒剂治疗可在开始 NS3 抑制剂化合物治疗之前开始且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束之前结束；所述额外抗病毒剂治疗可在开始 NS3 抑制剂化合物治疗之后开始且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束之后结束；所述额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始之后开始且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束之前结束；或者所述额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始之前开始且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束之后结束。

所述 NS3 抑制剂化合物可与一种或多种额外抗病毒剂一起投与(即，以不同调配物同时投与；以相同调配物同时投与；以不同调配物且在约 48 小时内、在约 36 小时内、在约 24 小时内、在约 16 小时内、在约 12 小时内、在约 8 小时内、在约 4 小时内、

在约 2 小时内、在约 1 小时内、在约 30 分钟内或在约 15 分钟内或在更短时间内投与)。

作为非限制性实例，以 IFN- α 治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α 治疗方案代替标题 IFN- α 治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α ，包含 100 μg 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α 治疗方案代替标题 IFN- α 治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α ，包含 150 μg 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α 治疗方案代替标题 IFN- α 治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α ，包含 200 μg 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 INFERGEN®干扰素 α con-1 治疗方案代替标题 IFN- α 治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 9 μg 药物/剂的量，每日一次或每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 INFERGEN®干扰素 α con-1 治疗方案代替标题 IFN- α 治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 15 μg 药物/剂的量，每日一次或每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- γ 治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- γ 治疗方案代替标题 IFN- γ 治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 25 μg 药物/剂的量，每周三次投与经皮下。

作为非限制性实例，以 IFN- γ 治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- γ 治疗方案代替标题 IFN- γ 治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 50 μg 药物/剂的量，每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- γ 治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- γ 治疗方案代替标题 IFN- γ 治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 100 μg 药物/剂的量，每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD,

线性)-基化复合 IFN- α , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 50 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 TNF 拮抗剂治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 TNF 拮抗剂治疗方案代替标题 TNF 拮抗剂治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的选自由下述组成的群组的 TNF 拮抗剂: (a) 依那西普, 以 25 mg 药物/剂的量每周两次经皮下投药; (b) 英利昔单抗, 以 3 mg 药物/千克体重/剂的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与; 或(c) 阿达木单抗, 以 40 mg 药物/剂的量每周一次或每 2 周一次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α , 包含 150 μg 药物/剂的量, 每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 50 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α , 包含 150 μg 药物/剂的量, 每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α , 包含 200 μg 药物/剂的量, 每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 50 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD,

线性)-基化复合 IFN- α , 包含 200 μg 药物/剂的量, 每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1, 包含 9 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 25 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1, 包含 9 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 50 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1, 包含 9 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1, 包含 9 μg 药物/剂的量, 每日一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 25 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1, 包含 9 μg 药物/剂的量, 每日一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 50 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1, 包含 9 μg 药物/剂的量, 每日一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干

扰素 α con-1, 包含 15 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 25 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN® 干扰素 α con-1, 包含 15 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 50 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN® 干扰素 α con-1, 包含 15 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN® 干扰素 α con-1, 包含 15 μg 药物/剂的量, 每日一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 25 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN® 干扰素 α con-1, 包含 15 μg 药物/剂的量, 每日一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 50 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 IFN- γ 组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN® 干扰素 α con-1, 包含 15 μg 药物/剂的量, 每日一次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周一次, 每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与; (b)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂: (i)依那西普, 以 25 mg 的量每周两次经皮下投与, (ii)英利昔单抗, 以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与, 或(iii)阿达木单抗, 以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α ，包含 100 μ g 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 50 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α ，包含 150 μ g 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 50 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α ，包含 150 μ g 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 100 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α ，包含 200 μ g 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 50 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α ，包含 200 μ g 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 100 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 9 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 25 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量，每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 9 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 50 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 9 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 100 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 9 μ g 药物/剂的量，每日一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 25 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 9 μ g 药物/剂的量，每日一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 50 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 9 μ g 药物/剂的量，每日一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 100 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 15 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 25 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 15 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 50 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 15 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 100 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 15 μ g 药物/剂的量，每日一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 25 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 15 μ g 药物/剂的量，每日一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 50 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 、IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1，包含 15 μ g 药物/剂的量，每日一次经皮下投与；(b)投与一定剂量的 IFN- γ ，包含 100 μ g 药物/剂的量，每周三次经皮下投与；及(c)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD，线性)-基化复合 IFN- α ，包含 100 μ g 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与；及(b)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与，或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD，线性)-基化复合 IFN- α ，包含 150 μ g 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与；及(b)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的单 PEG (30 kD，线性)-基化复合 IFN- α ，包含 200 μ g 药物/剂的量，每周一次、每 8 天一次、或每 10 天一次经皮下投与；及(b)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂：(i)依那西普，以 25 mg 的量每周两次经皮下投与，(ii)英利昔单抗，以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与或(iii)阿达木单抗，以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例，以 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案：在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的

INFERGEN®干扰素 α con-1, 包含 9 μg 药物/剂的量, 每日一次与或每周三次经皮下投; 及(b)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂: (i)依那西普, 以 25 mg 的量每周两次经皮下投与, (ii)英利昔单抗, 以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与, 或(iii)阿达木单抗, 以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- α 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 INFERGEN®干扰素 α con-1, 包含 15 μg 药物/剂的量, 每日一次与或每周三次经皮下投; 及(b)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂: (i)依那西普, 以 25 mg 的量每周两次经皮下投与, (ii)英利昔单抗, 以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与, 或(iii)阿达木单抗, 以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 25 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂: (i)依那西普, 以 25 mg 的量每周两次经皮下投与, (ii)英利昔单抗, 以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与, 或(iii)阿达木单抗, 以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 50 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂: (i)依那西普, 以 25 mg 的量每周两次经皮下投与, (ii)英利昔单抗, 以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与, 或(iii)阿达木单抗, 以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例, 以 IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案代替标题 IFN- γ 与 TNF 拮抗剂组合治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内(a)投与一定剂量的 IFN- γ , 包含 100 μg 药物/剂的量, 每周三次经皮下投与; 及(b)投与一定剂量的选自下述的 TNF 拮抗剂: (i)依那西普, 以 25 mg 的量每周两次经皮下投与, (ii)英利昔单抗, 以 3 mg 药物/千克体重的量在此后第 0 周、第 2 周和第 6 周及每 8 周一次经静脉内投与, 或(iii)阿达木单抗, 以 40 mg 的量每周一次或隔周一次经皮下投与。

作为非限制性实例, 包括单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α 治疗方案的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗方案代替单 PEG (30

kD, 线性)-基化复合 IFN- α 治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的聚乙二醇干扰素 α -2a, 包含 180 μ g 药物/剂的量, 每周一次经皮下投与。

作为非限制性实例, 包括单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α 治疗方案的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗方案代替单 PEG (30 kD, 线性)-基化复合 IFN- α 治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的聚乙二醇干扰素 α -2a, 包含 1.0 μ g 至 1.5 μ g 药物/千克体重/剂的量, 每周一次或两次经皮下投与。

作为非限制性实例, 任何上文所述方法可经改造以包括在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的利巴韦林, 包含 400 mg、800 mg、1000 mg 或 1200 mg 药物的量, 每日经口投与, 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

作为非限制性实例, 任何上文所述方法可经改造以包括在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内投与一定剂量的利巴韦林, 含有(i)对于具有小于 75 kg 体重的患者来说, 每日经口投与的量为 1000 mg 药物或(ii)对于具有大于或等于 75 kg 体重的患者来说, 每日经口投与的量为 1200 mg 药物, 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

作为非限制性实例, 任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 NS3 抑制剂治疗方案代替标题 NS3 抑制剂治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内每日经口投与一个剂量 (0.01 mg 至 0.1 mg 药物/千克体重), 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

作为非限制性实例, 任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 NS3 抑制剂治疗方案代替标题 NS3 抑制剂治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内每日经口投与一个剂量 (0.1 mg 至 1 mg 药物/千克体重), 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

作为非限制性实例, 任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 NS3 抑制剂治疗方案代替标题 NS3 抑制剂治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内每日经口投与一个剂量 (10 mg 至 100 mg 药物/千克体重), 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

作为非限制性实例, 任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 NS3 抑制剂治疗方案代替标题 NS3 抑制剂治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内每日经口投与一个剂量 (0.1 mg 至 1 mg 药物/千克体重), 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

作为非限制性实例, 以 NS5B 抑制剂治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 NS5B 抑制剂治疗方案代替标题 NS5B 抑制剂治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内每日经口投与一个剂量 (0.01 mg 至 0.1 mg 药物/千克体重), 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

作为非限制性实例, 以 NS5B 抑制剂治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 NS5B 抑制剂治疗方案代替标题 NS5B 抑制剂治疗方案: 在期望的

NS3 抑制剂化合物治疗时程内每日经口投与一个剂量(0.1 mg 至 1 mg 药物/千克体重), 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

作为非限制性实例, 以 NS5B 抑制剂治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 NS5B 抑制剂治疗方案代替标题 NS5B 抑制剂治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内每日经口投与一个剂量(1 mg 至 10 mg 药物/千克体重), 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

作为非限制性实例, 以 NS5B 抑制剂治疗方案为特征的任何上文所述方法可经改造以用包含下述的 NS5B 抑制剂治疗方案代替标题 NS5B 抑制剂治疗方案: 在期望的 NS3 抑制剂化合物治疗时程内每日经口投与一个剂量(10 mg 至 100 mg 药物/千克体重), 任选地以两个或更多个分剂量/日投与。

患者识别

在某些实施例中, 在治疗 HCV 患者中所用药物疗法的特定治疗方案依据由患者呈现出的某些疾病参数来选择, 诸如初始病毒负载、患者 HCV 感染的基因型、肝脏病史及/或患者肝脏纤维化阶段。

因此, 一些实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法, 其中标题方法经改造以在 48 周时程内治疗治疗失败的患者。

其它实施例提供用于治疗 HCV 的任何上文所述方法, 其中标题方法经改造以治疗非应答患者, 其中所述患者接受 48 周治疗历程。

其它实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法, 其中标题方法经改造以治疗复发患者, 其中所述患者接受 48 周治疗历程。

其它实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法, 其中标题方法经改造以治疗感染 HCV 基因型 1 的未经治疗患者, 其中所述患者接受 48 周治疗历程。

其它实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法, 其中标题方法经改造以治疗感染 HCV 基因型 4 的未经治疗患者, 其中所述患者接受 48 周治疗历程。

其它实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法, 其中标题方法经改造以治疗感染 HCV 基因型 1 的未经治疗患者, 其中所述患者具有高病毒负载(HVL), 其中“HVL”是指大于 2×10^6 HCV 基因组拷贝/mL 血清的 HCV 病毒负载, 其中所述患者接受 48 周治疗历程。

一个实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法, 其中标题方法经改造以包括如下步骤: (1)识别具有晚期肝脏纤维化或肝脏纤维化处于严重阶段的患者, 如通过 3 或 4 诺达尔(Knodell)评分测量的且随后(2)对所述患者施用标题方法药物疗法, 持续一段约 24 周至约 60 周、或约 30 周至约 1 年、或约 36 周至约 50 周、或约 40 周至约 48 周、或至少约 24 周、或至少约 30 周、或至少约 36 周、或至少约 40 周、或至少约 48 周、或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法, 其中标题方法经改造以包括如下步骤: (1)识别具有晚期肝脏纤维化或肝脏纤维化处于严重阶段的患者, 如

通过 3 或 4 诺达尔(Knodell)评分测量的且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续约 40 周至约 50 周、或约 48 周的时期。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 1 感染且初始病毒负载大于 2,000,000 病毒基因组拷贝/ml 患者血清的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 24 周至约 60 周、或约 30 周至约 1 年、或约 36 周至约 50 周、或约 40 周至约 48 周、或至少约 24 周、或至少约 30 周、或至少约 36 周、或至少约 40 周、或至少约 48 周、或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 1 感染且初始病毒负载大于 2,000,000 病毒基因组拷贝/ml 患者血清的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 40 周至约 50 周、或约 48 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 1 感染且初始病毒负载大于 2,000,000 病毒基因组拷贝/ml 患者血清且无肝脏纤维化或肝脏纤维化处于早期阶段(如通过 0、1、或 2 的诺达尔(Knodell)评分测量的)的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 24 周至约 60 周、或约 30 周至约 1 年、或约 36 周至约 50 周、或约 40 周至约 48 周、或至少约 24 周、或至少约 30 周、或至少约 36 周、或至少约 40 周、或至少约 48 周、或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 1 感染且初始病毒负载大于 2,000,000 病毒基因组拷贝/ml 患者血清且无肝脏纤维化或肝脏纤维化处于早期阶段(如通过 0、1、或 2 的诺达尔(Knodell)评分测量的)的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 40 周至约 50 周、或约 48 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 1 感染且初始病毒负载小于或等于 2,000,000 病毒基因组拷贝/ml 患者血清的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 20 周至约 50 周、或约 24 周至约 48 周、或约 30 周至约 40 周、或长达约 20 周、或长达约 24 周、或长达约 30 周、或长达约 36 周、或长达约 48 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 1 感染且初始病毒负载小于或等于 2,000,000 病毒基因组拷贝/ml 患者血清的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 20 周至约 24 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 1 感染且初始病毒负载小于或等于 2,000,000

病毒基因组拷贝/ml 患者血清的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 24 周至约 48 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 2 或 3 感染的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 24 周至约 60 周、或约 30 周至约 1 年、或约 36 周至约 50 周、或约 40 周至约 48 周、或至少约 24 周、或至少约 30 周、或至少约 36 周、或至少约 40 周、或至少约 48 周、或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 2 或 3 感染的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 20 周至约 50 周、或约 24 周至约 48 周、或约 30 周至约 40 周、或长达约 20 周、或长达约 24 周、或长达约 30 周、或长达约 36 周、或长达约 48 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 2 或 3 感染的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 20 周至约 24 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 2 或 3 感染的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段至少约 24 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有 HCV 基因型 1 或 4 感染的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 24 周至约 60 周、或约 30 周至约 1 年、或约 36 周至约 50 周、或约 40 周至约 48 周、或至少约 24 周、或至少约 30 周、或至少约 36 周、或至少约 40 周、或至少约 48 周、或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有特征为 HCV 基因型 5、6、7、8 和 9 中任一种的 HCV 感染的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段约 20 周至约 50 周的时间。

另一实施例提供用于治疗 HCV 感染的任何上文所述方法,其中标题方法经改造以包括如下步骤:(1)识别具有特征为 HCV 基因型 5、6、7、8 和 9 中任一种的 HCV 感染的患者且随后(2)对所述患者施用标题方法药物治疗法,持续一段至少约 24 周及长达约 48 周的时期。

适用于治疗的受试者

可对经诊断具有 HCV 感染的个体施用任何上文治疗方案。可对先前 HCV 感染治疗失败的个体(“治疗失败患者”,包括非应答者和复发者)施用任何上文治疗方案。

在许多实施例中,在临床上诊断为经 HCV 感染的个体尤其令人感兴趣。感染 HCV 的个体识别为在其血液中具有 HCV RNA 及/或在其血清中具有抗-HCV 抗体。所述个

体包括抗-HCV ELISA-阳性个体及重组免疫印迹检验(RIBA)呈阳性的个体。所述个体还可以,但不一定具有高血清 ALT 含量。

在临床上诊断为感染 HCV 的个体包括未经治疗个体(例如,先前未经受 HCV 治疗的个体,尤其是那些先前未接受基于 IFN- α 及/或基于利巴韦林的疗法的个体)及先前 HCV 治疗失败的个体(“治疗失败”患者)。治疗失败患者包括非应答者(即,先前 HCV 治疗(例如,先前 IFN- α 单一疗法、先前 IFN- α 与利巴韦林组合疗法、或先前聚乙二醇化 IFN- α 与利巴韦林组合疗法)并未明显地或充分地降低 HCV 效价的个体);及复发者(即,先前经 HCV 治疗的个体,例如,接受先前 IFN- α 单一疗法、先前 IFN- α 与利巴韦林组合疗法、或先前聚乙二醇化 IFN- α 与利巴韦林组合疗法且 HCV 效价降低但接下来又升高的个体)。

在令人感兴趣的特定实施例中,个体具有至少约 10^5 、至少约 5×10^5 、或至少约 10^6 、或至少约 2×10^6 HCV 基因组拷贝每毫升血清的 HCV 效价。所述患者可感染任一 HCV 基因型(基因型 1,包括 1a 和 1b、2、3、4、6 等及亚型(例如,2a、2b、3a 等)),尤其是诸如 HCV 基因型 1 及特定 HCV 亚型和准种等难以治疗的基因型感染。

由于慢性 HCV 感染而呈现严重纤维化或早期肝硬化(非代偿失调性 Child's-Pugh A 级或更轻肝硬化)、或后晚期肝硬化(代偿失调性 Child's-Pugh B 级或 C 级肝硬化)的 HCV-阳性个体(如上文所述)及在经基于 IFN- α 疗法的抗病毒治疗之前呈现病毒血或不能够耐受基于 IFN- α 疗法或具有针对所述疗法的禁忌症候的 HCV-阳性个体(如上文所述)也是令人感兴趣的。在令人感兴趣的特定实施例中,依据 METAVIR 评分系统处于 3 期或 4 期肝脏纤维化的 HCV-阳性个体适合用本文所述方法进行治疗。在其它实施例中,适合用各实施例方法进行治疗的个体是具有呈现临床表现的代偿失调性肝硬化的患者,包括具有极晚期肝脏硬化的患者,包括那些等待肝脏移植的患者。在又一些实施例中,适合用本文所述方法进行治疗的个体包括具有轻度肝纤维化的患者,包括那些具有早期肝纤维化的患者(在 METAVIR、路德维格(Ludwig)、及舒德(Scheuer)评分系统中,处于 1 期及 2 期或者在伊沙克(Ishak)评分系统中处于 1 期、2 期、或 3 期)。

检验

尽管目前存在可测量 NS3 的蛋白酶、解旋酶和 ATP 酶活性的检验,但与检测任何酶活性的底物相比 NS3 在溶液中的低活性需要更大的酶浓度。纳入所述高酶浓度的检验往往会混乱地抑制,产生过多错误的阳性结果。业内目前需要可以足够灵敏性及特异性检测 NS3 蛋白酶活性、解旋酶活性和 ATP 酶活性的检验。在一些实施例中,这些检验可用于检测受到抑制性化合物(包括本文所揭示化合物)抑制的 NS3 蛋白酶、解旋酶及 ATP 酶活性。

在一些实施例中,将具有增强解旋酶活性的 NS3 酶纳入标准解旋酶检验中以测量解旋酶活性。在标准解旋酶检验中纳入具有增强解旋酶活性的 NS3 酶可增强测量 NS3 酶解旋酶活性的检验的灵敏性及/或特异性。

在一些实施例中，将具有增强蛋白酶活性的 NS3 酶纳入标准蛋白酶检验中以测量所述蛋白酶活性。在标准蛋白酶检验中纳入具有增强蛋白酶活性的 NS3 酶可增强测量 NS3 酶蛋白酶活性的检验的灵敏性及/或特异性。

在一些实施例中，将具有增强 ATP 酶活性的 NS3 酶纳入标准 ATP 酶检验中以测量所述 ATP 酶活性。在标准 ATP 酶检验中纳入具有增强 ATP 酶活性的 NS3 酶可增强测量 NS3 酶 ATP 酶活性的检验的灵敏性及/或特异性。

在一个实施例中，向所述 NS3 中添加胺氧化物以改良所述解旋酶活性。在一些实施例中，所述胺氧化物选自由下述组成的群组：月桂基(二甲基)-胺氧化物(LDAO)、N,N-二甲基己基胺 N-氧化物、N,N-二甲基辛基胺 N-氧化物、N,N-二甲基壬基胺 N-氧化物、N,N-二甲基癸基胺 N-氧化物、及 N,N-二甲基十二烷基胺 N-氧化物。在一个优选实施例中，使用 LDAO。在一些实施例中，向含有 NS3 的溶液中添加 LDAO，其中 LDAO 在溶液中的最终浓度为约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约下述两者之间：0.01 mM、0.02 mM、0.03 mM、0.04 mM、0.05 mM、0.06 mM、0.07 mM、0.08 mM、0.09 mM、0.10 mM、0.12 mM、0.14 mM、0.16 mM、0.18 mM、0.20 mM、0.3 mM、0.4 mM、0.5 mM、0.6 mM、0.7 mM、0.8 mM、0.9 mM、1.0 mM、1.5 mM、及/或 20. mM。

在另一实施例中，向含有 NS3 的溶液中添加至少一种清洁剂以改良所述解旋酶活性。在一些实施例中，所述清洁剂选自由下述组成的群组：LDAO、吐温 20(Tween 20)、曲拉通 X100(Triton X100)、普朗尼克 F127(Pluronic F127)、CHAPS、β-辛基葡萄糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。在一个优选实施例中，添加 LDAO。在一个较为优选实施例中，向含有 NS3 和 LDAO 的溶液中添加至少一种额外清洁剂。在一些实施例中，所述额外清洁剂选自由下述组成的群组：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、β-辛基葡萄糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。表 A 表示于 LDAO 和至少一种额外清洁剂存在时、及于不存在 LDAO 及存在至少一种其它清洁剂时的 NS3 解旋酶活性。

表 A: 于存在清洁剂且存在 LDAO 或不存在 LDAO 时的 NS3 解旋酶活性				
+LDAO 0.6 mM	清洁剂	浓度	斜率[mP/min]	活性[%]
	对照	对照	0.38	100
	吐温 20	0.020%	1.36	358
	吐温 20	0.075%	1.13	297
	曲拉通 X100	0.020%	1.51	397
	曲拉通 X100	0.075%	1.19	313
	普朗尼克 F127	0.020%	1.14	300
	普朗尼克 F127	0.075%	1.29	339
	对照	对照	0.61	100

	CHAPS	0.020%	0.77	126
	CHAPS	0.075%	1.16	190
	β -辛基葡萄糖苷	0.020%	0.45	74
	β -辛基葡萄糖苷	0.075%	0.38	62
	月桂基麦芽糖苷	0.05 mM	-0.8	131
	月桂基麦芽糖苷	0.2 mM	-	
			1.23	202
	N-月桂酰基肌氨酸	0.05 mM	0.53	87
	N-月桂酰基肌氨酸	0.2 mM	0.28	46
	十六烷基三甲基溴化铵	0.05 mM	0.24	-39
	十六烷基三甲基溴化铵	0.2 mM	0.74	121
无 LDAO	吐温 20	0.020%	0.39	103
	吐温 20	0.075%	0.28	74
	曲拉通 X100	0.020%	0.25	66
	曲拉通 X100	0.075%	-0.2	53
	普朗尼克 F127	0.020%	0.48	126
	普朗尼克 F127	0.075%	0.59	155

在一个实施例中，向所述 NS3 中添加胺氧化物以改良所述蛋白酶活性。在一些实施例中，所述胺氧化物选自由下述组成的群组：月桂基(二甲基)-胺氧化物(LDAO)、N,N-二甲基己基胺 N-氧化物、N,N-二甲基辛基胺 N-氧化物、N,N-二甲基壬基胺 N-氧化物、N,N-二甲基癸基胺 N-氧化物、及 N,N-二甲基十二烷基胺 N-氧化物。在一个优选实施例中，使用 LDAO。在一些实施例中，向含有 NS3 的溶液中添加 LDAO，其中 LDAO 在溶液中的最终浓度是约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约下述两者之间：0.01 mM、0.02 mM、0.03 mM、0.04 mM、0.05 mM、0.06 mM、0.07 mM、0.08 mM、0.09 mM、0.10 mM、0.12 mM、0.14 mM、0.16 mM、0.18 mM、0.20 mM、0.3 mM、0.4 mM、0.5 mM、0.6 mM、0.7 mM、0.8 mM、0.9 mM、1.0 mM、1.5 mM、及/或 2.0 mM。

在另一实施例中，向含有 NS3 的溶液中添加至少一种清洁剂以改良所述蛋白酶活性。在一些实施例中，所述清洁剂选自由下述组成的群组：LDAO、吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡萄糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。在一个优选实施例中，添加 LDAO。在一个较为优选实施例中，向含有 NS3 和 LDAO 的溶液中添加至少一种额外清洁剂。在一些实施例中，所述额外清洁剂选自由下述组成的群组：吐温 20、曲拉通 X100、普朗尼克 F127、CHAPS、 β -辛基葡萄糖苷、月桂基麦芽糖苷、N-月桂酰基肌氨酸、及十六烷基三甲基溴化铵。在另一实施例中，可向含有 NS3 的溶液中添加盐、溶剂和稳定剂以改良其蛋白

酶活性。

在一个实施例中,所述 NS3 解旋酶检验可在解旋酶浓度为约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约上述两者之间时进行: 0.001 nM、0.01 nM、0.1 nM、0.2 nM、0.3 nM、0.4 nM、0.5 nM、0.6 nM、0.7 nM、0.8 nM、0.9 nM、1.0 nM、1.1 nM、1.2 nM、1.3 nM、1.4 nM、1.5 nM、1.6 nM、1.7 nM、1.8 nM、1.9 nM、2.0 nM、2.1 nM、2.2 nM、2.3 nM、2.4 nM、2.5 nM、2.6 nM、2.7 nM、2.8 nM、2.9 nM、3.0 nM、3.1 nM、3.2 nM、3.3 nM、3.4 nM、3.5 nM、3.6 nM、3.7 nM、3.8 nM、3.9 nM、4.0 nM、4.1 nM、4.2 nM、4.3 nM、4.4 nM、4.5 nM、4.6 nM、4.7 nM、4.8 nM、4.9 nM、5.0 nM、5.2 nM、5.4 nM、5.6 nM、5.8 nM、6.0 nM、6.2 nM、6.4 nM、6.6 nM、6.8 nM、7.0 nM、7.2 nM、7.4 nM、7.6 nM、7.8 nM、8.0 nM、8.2 nM、8.4 nM、8.6 nM、8.8 nM、9.0 nM、9.2 nM、9.4 nM、9.6 nM、9.8 nM、10.0 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、及 100 nM。在一个优选实施例中,在解旋酶浓度为 5 nM 时进行解旋酶检验。

在一个实施例中,所述 NS3 解旋酶检验是在向检验缓冲液中添加 Tris 以使其在所述检验缓冲液中的最终浓度为约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约下述两者之间时进行: 0.001 mM、0.01 mM、0.1 mM、1 mM、2 mM、3 mM、4 mM、5 mM、6 mM、7 mM、8 mM、9 mM、10 mM、11 mM、12 mM、13 mM、14 mM、15 mM、16 mM、17 mM、18 mM、19 mM、20 mM、21 mM、22 mM、23 mM、24 mM、25 mM、26 mM、27 mM、28 mM、29 mM、30 mM、31 mM、32 mM、33 mM、34 mM、35 mM、36 mM、37 mM、38 mM、39 mM、40 mM、41 mM、42 mM、43 mM、44 mM、45 mM、46 mM、47 mM、48 mM、49 mM、50 mM、52 mM、54 mM、56 mM、58 mM、60 mM、62 mM、64 mM、66 mM、68 mM、70 mM、72 mM、74 mM、76 mM、78 mM、80 mM、82 mM、84 mM、86 mM、88 mM、90 mM、92 mM、94 mM、96 mM、98 mM、100 mM、200 mM、300 mM、400 mM、及 500 mM。在一个优选实施例中,所述 NS3 解旋酶检验是在向检验缓冲液中添加 Tris 以使其在所述检验缓冲液中的最终浓度为 50 mM 时进行。

在一个实施例中,所述 NS3 解旋酶检验是在向检验缓冲液中添加 $MgCl_2$ 以使其在所述检验缓冲液中的最终浓度为约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约下述两者之间时进行: 0.001 mM、0.01 mM、0.1 mM、0.2 mM、0.3 mM、0.4 mM、0.5 mM、0.6 mM、0.7 mM、0.8 mM、0.9 mM、1.0 mM、1.1 mM、1.2 mM、1.3 mM、1.4 mM、1.5 mM、1.6 mM、1.7 mM、1.8 mM、1.9 mM、2.0 mM、2.1 mM、2.2 mM、2.3 mM、2.4 mM、2.5 mM、2.6 mM、2.7 mM、2.8 mM、2.9 mM、3.0 mM、3.1 mM、3.2 mM、3.3 mM、3.4 mM、3.5 mM、3.6 mM、3.7 mM、3.8 mM、3.9 mM、4.0 mM、4.1 mM、4.2 mM、4.3 mM、4.4 mM、4.5 mM、4.6 mM、4.7 mM、4.8 mM、4.9 mM、5.0 mM、5.2 mM、5.4 mM、5.6 mM、5.8 mM、6.0 mM、6.2 mM、6.4 mM、6.6 mM、6.8 mM、7.0 mM、7.2 mM、7.4 mM、7.6 mM、7.8 mM、8.0 mM、8.2 mM、8.4 mM、8.6 mM、8.8 mM、9.0 mM、9.2 mM、9.4 mM、9.6 mM、9.8 mM、10 mM、20 mM、30 mM、

40 mM、及 50 mM。在一个优选实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在向检验缓冲液中添加 MgCl_2 以使其在所述检验缓冲液中的最终浓度为 5 mM 时进行。

在一个实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在 ATP 底物浓度为约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约下述两者之间时进行：0.001 mM、0.01 mM、0.1 mM、0.2 mM、0.3 mM、0.4 mM、0.5 mM、0.6 mM、0.7 mM、0.8 mM、0.9 mM、1.0 mM、1.1 mM、1.2 mM、1.3 mM、1.4 mM、1.5 mM、1.6 mM、1.7 mM、1.8 mM、1.9 mM、2.0 mM、2.1 mM、2.2 mM、2.3 mM、2.4 mM、2.5 mM、2.6 mM、2.7 mM、2.8 mM、2.9 mM、3.0 mM、4.0 mM、5.0 mM、10 mM、25 mM、50 mM、及 100 mM。在一个优选实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在 ATP 底物浓度为 1.5 mM 时进行。

在一个实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在双链寡核苷酸浓度为约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约下述两者之间时进行：0.001 nM、0.01 nM、0.1 nM、1 nM、2 nM、3 nM、4 nM、5 nM、6 nM、7 nM、8 nM、9 nM、10 nM、11 nM、12 nM、13 nM、14 nM、15 nM、16 nM、17 nM、18 nM、19 nM、20 nM、21 nM、22 nM、23 nM、24 nM、25 nM、26 nM、27 nM、28 nM、29 nM、30 nM、31 nM、32 nM、33 nM、34 nM、35 nM、36 nM、37 nM、38 nM、39 nM、40 nM、41 nM、42 nM、43 nM、44 nM、45 nM、46 nM、47 nM、48 nM、49 nM、50 nM、52 nM、54 nM、56 nM、58 nM、60 nM、62 nM、64 nM、66 nM、68 nM、70 nM、72 nM、74 nM、76 nM、78 nM、80 nM、82 nM、84 nM、86 nM、88 nM、90 nM、92 nM、94 nM、96 nM、98 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、及 500 nM。在一个优选实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在双链寡核苷酸浓度为 50 nM 时进行。

在一个实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在捕获链浓度为约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约下述两者之间时进行：0.001 mM、0.01 mM、0.1 mM、10 mM、20 mM、30 mM、40 mM、50 mM、60 mM、70 mM、80 mM、90 mM、100 mM、110 mM、120 mM、130 mM、140 mM、150 mM、160 mM、170 mM、180 mM、190 mM、200 mM、210 mM、220 mM、230 mM、240 mM、250 mM、260 mM、270 mM、280 mM、290 mM、300 mM、310 mM、320 mM、330 mM、340 mM、350 mM、360 mM、370 mM、380 mM、390 mM、400 mM、410 mM、420 mM、430 mM、440 mM、450 mM、460 mM、470 mM、480 mM、490 mM、500 mM、520 mM、540 mM、560 mM、580 mM、600 mM、620 mM、640 mM、660 mM、680 mM、700 mM、720 mM、740 mM、760 mM、780 mM、800 mM、820 mM、840 mM、860 mM、880 mM、900 mM、920 mM、940 mM、960 mM、980 mM、1 M、2 M、3 M、4 M、及 5 M。在一个优选实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在捕获链浓度为 250 nM 时进行。

在一个实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在向检验缓冲液中添加 DTT 以使其在所述检验缓冲液中的最终浓度为约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约下述两者之间时进行：0.001 mM、0.01 mM、0.1 mM、0.2 mM、0.3 mM、0.4 mM、0.5 mM、0.6 mM、0.7 mM、0.8 mM、0.9 mM、1.0 mM、1.1 mM、1.2 mM、1.3 mM、1.4 mM、

1.5 mM、1.6 mM、1.7 mM、1.8 mM、1.9 mM、2.0 mM、2.1 mM、2.2 mM、2.3 mM、2.4 mM、2.5 mM、2.6 mM、2.7 mM、2.8 mM、2.9 mM、3.0 mM、3.1 mM、3.2 mM、3.3 mM、3.4 mM、3.5 mM、3.6 mM、3.7 mM、3.8 mM、3.9 mM、4.0 mM、4.1 mM、4.2 mM、4.3 mM、4.4 mM、4.5 mM、4.6 mM、4.7 mM、4.8 mM、4.9 mM、5.0 mM、5.2 mM、5.4 mM、5.6 mM、5.8 mM、6.0 mM、6.2 mM、6.4 mM、6.6 mM、6.8 mM、7.0 mM、7.2 mM、7.4 mM、7.6 mM、7.8 mM、8.0 mM、8.2 mM、8.4 mM、8.6 mM、8.8 mM、9.0 mM、9.2 mM、9.4 mM、9.6 mM、9.8 mM、10 mM、11 mM、12 mM、13 mM、14 mM、15 mM、16 mM、17 mM、18 mM、19 mM、20 mM、21 mM、22 mM、23 mM、24 mM、25 mM、26 mM、27 mM、28 mM、29 mM、30 mM、40 mM、50 mM、60 mM、70 mM、80 mM、90 mM、及 100 mM。在一个优选实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在向检验缓冲液中添加 DTT 以使其在所述检验缓冲液中的最终浓度为 10 mM 时进行。

在一个实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在向检验缓冲液中添加甘油以使其在所述检验缓冲液中的最终浓度为约、至少、至少约、大于、大于约、介于、介于约下述两者之间时进行：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%、及 40%。在一个优选实施例中，所述 NS3 解旋酶检验是在向检验缓冲液中添加甘油以使其在所述检验缓冲液中的最终浓度为 15% 时进行。

在一些实施例中，采用 ATP 酶检验来分析 NS3 的 ATP 酶活性。用于 HCV NS3 ATP 酶活性的此检验是间接可检测标记物检验原理。在一些实施例中，用于 HCV NS3 ATP 酶活性的所述检验是基于市售检验试剂盒(Transcreener™ Kinase Plus, 贝布鲁克实验室 (Bellbrook Labs), U.S.A.)应用的间接荧光偏振检验原理。在一些实施例中，ATP 底物在 γ -位置经脱磷酸化并因 NS3 ATP 酶活性而转化成 ADP。结果，浓度增加的生成产物 ADP 与经可检测标记物标记的 ADP 示踪分子竞争结合 ADP-特定抗体。在一个优选实施例中，用荧光标记物标记 ADP 示踪分子。

在一些实施例中，在确定培育期后，通过添加终止溶液来对 NS3 ATP 酶实施灭活。因此可以确定 NS3 ATP 酶的潜在抑制剂可将链接可检测标记物的 ADP 示踪剂与抗体结合而捕获来自可检测标记物的信号。荧光偶合的 ADP 示踪剂与抗体结合，产生荧光偏振信号。相比之下，活性 NS3 ATP 酶的存在导致荧光 ADP 示踪剂自抗体移置，产生低荧光偏振信号。

在一个优选实施例中，如在本文所提出实施例中所述具有增强解旋酶活性的 NS3 结合间接荧光检验使用以提供更多关于 NS3 ATP 酶活性特异性及/或灵敏性的结果。

在一个实施例中，采用解旋酶检验来分析 NS3 解旋酶活性。在此检验的若干实施例中，使用双链 DNA 寡核苷酸作为解旋酶解螺旋反应的底物。在一些实施例中，所述双链的一条链包含可检测标记物，其中对置链含有能够猝灭来自可检测标记物的信

号的猝灭部分。在一个优选实施例中，(+) -DNA 链用红移染料（包括但不限于 MR121 和 Att0647）在其 5'-端加以标记。在一个优选实施例中，(-) -DNA 链的 3'-末端由含 3 个紧靠互补(+) -DNA 链染料的鸟苷(“G”)核苷酸的片段组成。荧光染料与鸟苷碱基相互作用导致能量转移并有效地猝灭所发出信号。

在一些实施例中，NS3 解旋酶与在本文所提出实施例中所述寡核苷酸底物一起培育。在一些实施例中，所述 NS3 解旋酶有利于 DNA 双链的 ATP 依赖性解螺旋及分离两条单链。在一个优选实施例中，添加“捕获”DNA 单链以防止离散 DNA 链再退火。在一些实施例中，“捕获”寡核苷酸与(-) -DNA 链互补。在其它实施例中，“捕获”寡核苷酸与(+) DNA 链互补。

在一些实施例中，鸟苷残基的所述“G” -猝灭效应由于含有鸟苷残基的 DNA 链 3'-末端经生物素额外标记而进一步扩大。此改造有利于完整双链与抗生蛋白链菌素紧密结合，所述抗生蛋白链菌素在一些实施例中包含于终止溶液中。因此，所述染料靠近抗生蛋白链菌素，导致来自红移染料的信号受到进一步猝灭。

检验实例 1

为了识别可产生高度 HCV NS3/4a 蛋白酶活性的反应条件，分析若干添加剂以确定其对反应速率的影响。所用基础缓冲液是 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 含有 15%甘油。所用基于 FRET 的检验底物（序列：Ac-DE-Dap(QXL520)-EE-Abu-ψ-[COO]-AS-Cys(5-FAMsp)-NH₂)是从 Anaspec 公司(圣何塞 (San Jose), CA)获得。所用 NS4a 接替肽(KGSVVIVGRILSGRK)是从中西生物技术 (Midwest Biotech) (费希尔 (Fishers), IN)获得。所用 NS3 酶是源自 HCV 基因型 1b-K2040 的基准野生型全长酶。使用 0.5 μM 底物在基础缓冲液中的 NS3 催化水解反应速率作为参考。研究不同浓度添加剂对反应速率的影响且数据概述于下表 B 中。

表 B

所测试添加剂	所测试添加剂的浓度	结论
DTT	0、1、10 和 30 mM	10 和 30 mM DTT 改良活性.
β-ME	0、1、10 和 100 mM	活性改良很少
TCEP	0、0.5 和 1 mM	对活性不利
LDAO	0、0.06 和 0.6 mM	LDAO 在 0.6 mM 下活性显著升高(~ 10 倍)
CHAPS	0、0.2 和 2 mM	CHAPS 在 2 mM 下活性增强
β-OG	0、0.5 和 5 mM	无活性改良
吐温-20	0、1.2 和 12 μM	在 12 μM 下活性改良
曲拉通 X-100	0、6 和 60 μM	在 12 μM 下活性改良
NaCl	0、100 和 500 mM	NaCl 对活性不利
NS4a 肽	0、2.5、25、250 和 2500 μM	在 25 和 2500 μM 下活性最佳

发现产生最大蛋白酶活性的组成为

50 mM Tris-HCl, pH 7.5

15%甘油

0.6 mM LDAO

10mM DTT

25 μ M NS4a 肽

检验实例 2

分析各种检验条件以确定对 NS3 解旋酶活性的影响。使用双链 DNA 寡核苷酸作为解旋酶解螺旋反应的底物来测量解旋酶活性。所述双链的(+)链包含荧光团 FAM 和(-)链, 所述(-)链含有在与双链接触时能够猝灭来自 FAM 的信号猝灭部分黑洞猝灭(BHQ-1)。所述 NS3 解旋酶在各种下文所述检验条件下与寡核苷酸底物一起培育, 有利于 DNA 双链的 ATP-依赖性解螺旋和两条单链的分离。添加“捕获”DNA 单链以防止离散 DNA 链再退火。测量来自 FAM 的荧光信号以确定 NS3 活性度。

各种缓冲条件

使用各种缓冲条件同时改变酶浓度来分析解旋酶活性。开始, 使用解旋酶或蛋白酶缓冲液的标准储存液。所述储存解旋酶缓冲液含有 25mM MOPS, pH 7.0, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.005% 曲拉通 X-100。所述储存蛋白酶缓冲液含有 50 mM Tris, pH 7.5, 0.6 mM LDAO 及 15%甘油。使用各种浓度的酶并添加补充有 Mg、DTT、及/或 LDAO 的储存缓冲液来分析解旋酶检验。图 1 绘示所述酶于各种缓冲液存在时的解旋酶活性。

优化分析的结构揭露补充有 1.5 mM $MgCl_2$ 和 10 mM DTT 的储存蛋白酶缓冲液产生最佳的解旋酶活性结果, 其次是补充有 $MgCl_2$ 的储存蛋白酶缓冲液。下一最佳结果是使用补充有 LDAO 和 DTT 的解旋酶缓冲液达成, 其次是补充有 LDAO 的解旋酶缓冲液。单独的解旋酶缓冲液提供对照并显示最低的 NS3 解旋酶活性。

各种量的酶

使用各种浓度的全长野生型(WT FL) NS3 酶来分析解旋酶活性。按照上文所述, 于补充有 1.5 mM $MgCl_2$ 和 10 mM DTT 的蛋白酶缓冲液存在时实施解旋酶检验。图 2A-2D 绘示于各种浓度 NS3 酶存在时的 NS3 解旋酶检验结果。图 2A 绘示随时间变化的相对荧光单元(RFU)。图 2B 绘示随着酶浓度变化的解螺旋反应的初始速率(RFU/秒)。图 2C 绘示随着时间变化的解螺旋反应的初始速率(RFU (平均值))。图 2D 测量随着酶浓度变化的解螺旋反应的幅值(通过最终 RFU 测量)。

各种量的 $MgCl_2$

使用存于检验缓冲液中的各种浓度的 $MgCl_2$ 来分析 NS3 的解旋酶活性。按照下文所述测量解旋酶活性, 其中反应物是由下述构成: 1 nM WT FL NS3 酶、50 nM 寡核苷酸底物、250 nM 捕获寡核苷酸、300 μ M ATP, 存于含有补充有 10 mM DTT 的蛋白酶缓冲液的检验缓冲液中。向检验缓冲液中添加各种量的 $MgCl_2$ 以评价最佳 $MgCl_2$ 浓度。分析浓度为 10 mM、5 mM、2.5 mM、1.25、.625 mM、.313 mM、及 0 mM 的 $MgCl_2$ 。图 3 绘示 $MgCl_2$ 优化评估的结果。

各种量的 ATP

使用存于检验缓冲液中的各种浓度的 ATP 分析 NS3 的解旋酶活性。按照下文所述测量解旋酶活性，其中反应物是由下述构成：1 nM WT FL NS3 酶、50 nM 寡核苷酸底物、250 nM 捕获寡核苷酸、300 μ M ATP，存于含有补充有 1.5 mM MgCl_2 和 10 mM DTT 的蛋白酶缓冲液的检验缓冲液中。向检验缓冲液中添加各种量的 ATP 以评价最佳 ATP 浓度。分析浓度为 10 mM、5 mM、2.5 mM、1.25 mM、.625 mM、.313 mM、.156 mM、.078 mM 及 0 mM 的 ATP。图 4A 和 4B 绘示 ATP 优化评估的结果。

各种量的双链寡核苷酸底物

使用存于检验缓冲液中的各种浓度的双链寡核苷酸底物分析 NS3 的解旋酶活性。按照下文所述测量解旋酶活性，其中反应物是由 1 nM WT FL NS3 酶、300 μ M ATP 构成，存于含有补充有 1.5 mM MgCl_2 和 10 mM DTT 的蛋白酶缓冲液的检验缓冲液中。向检验缓冲液中添加各种量的双链寡核苷酸底物以评价最佳寡核苷酸底物浓度。分析浓度为 200 nM、100 nM、50 nM、25 nM、12.5 nM、6.25 nM、3.13 nM、1.56 nM、及 0 mM 的双链寡核苷酸底物。图 5A 至 C 绘示 ATP 优化评估的结果。

作为所述优化的结果，形成最佳检验条件，其包括 5 nM 酶、50 mM Tris pH 7.5、0.6 mM LDAO、5 mM MgCl_2 、1.5 mM ATP、50 nM 双链寡核苷酸底物、250 nM 捕获链、10 mM DTT 及 15% 甘油。使用最佳检验条件观测的解螺旋速率(k_{obs})为 0.02 min^{-1} 。

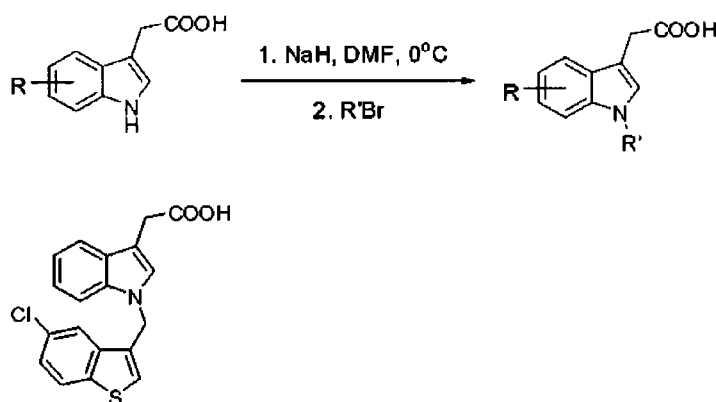
NS3 抑制剂的制备

方法

可按照每一节段所示程序和反应图来制备下列各节段的 HCV 解旋酶抑制剂。在合成中所用某些化合物和中间体已经阐述于其它地方。在每一下列 NS3 抑制剂制备节段中的编号意指仅适于特定节段且不应诠释为其它节段的相同编号或与其它节段的相同编号混淆。

NS3 抑制剂的制备：第 I 节段

反应图 1



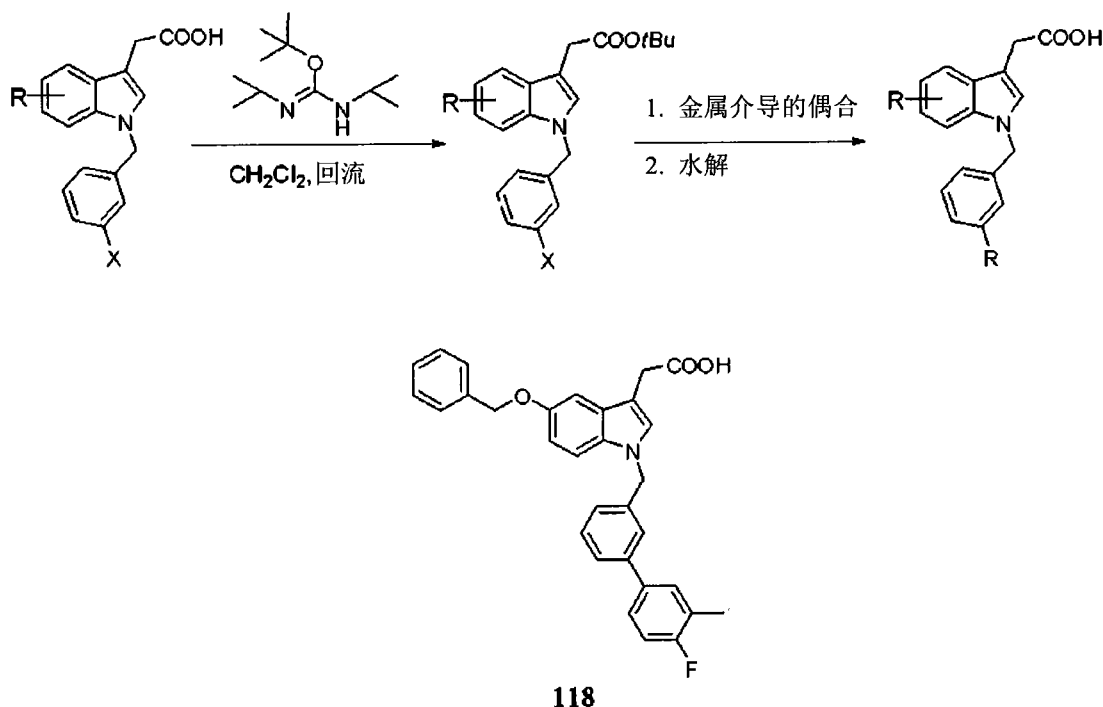
121

2-(1-((5-氯苯并[B]噻吩-3-基)甲基)-1H-吲哚-3-基)乙酸

在 0°C 下向吲哚-3-乙酸(100 mg, 0.57 mmol)存于 1ml DMF 的混合物中添加氢化钠

(60%存于矿物油中的分散液, 54.8 mg, 1.37 mmol)。将所述混合物在 0℃ 下搅拌 30 min。添加 3-(溴甲基)-5-氯苯并[b]噻吩(179 mg, 0.79 mmol)并继续搅拌 1 小时。用冰水猝灭所述反应物。将所得混合物用 Et₂O (Et = 乙基)洗涤三次且随后用 1N HCl 酸化水性溶液。用 EtOAc (3x)萃取浑浊混合物且有机萃取物用 1N HCl (3x)洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥且浓缩。通过将粗制产物与 Et₂O 一起研磨获得白色粉末状期望产物 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吲哚-3-基)乙酸, 产量 64 mg。APCI(阴性) 354.0 (M-1)。

反应图 2



2-(5-(苄氧基)-1-((4'-氟-3'-甲基联苯-3-基)甲基)-1H-吲哚-3-基)乙酸

步骤 1: 2-(5-(苄氧基)-1-(3-溴苄基)-1H-吲哚-3-基)乙酸叔丁基酯的制备

将 2-(5-(苄氧基)-1-(3-溴苄基)-1H-吲哚-3-基)乙酸(0.69 g, 1.5 mmol)存于 10 mL DCM 中的混合物置于 100 mL 圆底烧瓶中。随后添加 N,N'-二异丙基甲脒酸叔丁基酯(0.46 g, 2.3 mmol)。将所述混合物加热至回流。所述溶液自澄清淡黄色变为浑浊白色。在 2 小时后, 再添加 N,N'-二异丙基甲脒酸叔丁基酯(0.46 g, 2.3 mmol)且回流 1 小时并在室温下静置过夜。次日, 再添加 N,N'-二异丙基氨基甲酸叔丁基酯(0.46 g, 2.3 mmol)并回流 6 小时。使反应物冷却至室温。过滤出白色固体且用二氯甲烷洗涤。将所述混合物浓缩成褐色油状物并通过色谱柱纯化, 用己烷至 5:1 己烷/EtOAc 洗脱以获得期望产物澄清油状 2-(5-(苄氧基)-1-(3-溴苄基)-1H-吲哚-3-基)乙酸叔丁基酯(0.68 g, 产率为 88%)。

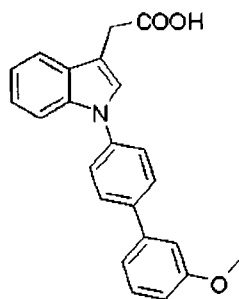
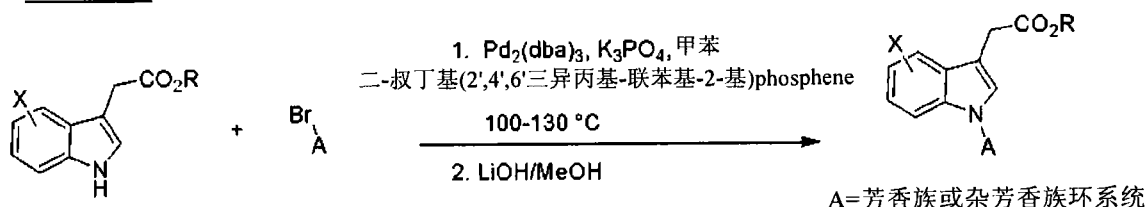
步骤 2: 2-(5-(苄氧基)-1-((4'-氟-3'-甲基联苯-3-基)甲基)-1H-吲哚-3-基)乙酸叔丁基酯的制备

向在密封试管中的 2-(5-(苄氧基)-1-(3-溴苄基)-1H-吲哚-3-基)乙酸叔丁基酯(100

mg, 0.20 mmol)和 4-氟-3-甲基苯基硼酸(30 mg, 0.20 mmol)存于 DME (4 mL)和 2 M Na_2CO_3 水溶液(2 mL)的混合物的脱气溶液中添加肆(三苯基膦)钯(11.4 mg, 0.010 mmol)。将所述反应混合物在回流下搅拌过夜。用乙酸乙酯和水稀释所述反应混合物。分离有机层, 水性层用 EtOAc (2X)萃取且经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过色谱柱分离纯化残留物, 用己烷至 10% EtOAc/Hex 洗脱以获得产物 2-(5-(苄氧基)-1-((4'-氟-3'-甲基联苯-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸叔丁基酯(80 mg, 产率为 76%)。

步骤 3: 2-(5-(苄氧基)-1-((4'-氟-3'-甲基联苯-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸的制备
向在烧瓶中的 2-(5-(苄氧基)-1-((4'-氟-3'-甲基联苯-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.0075 mmol)中添加 2 mL 10% TFA/ CH_2Cl_2 溶液(TFA = 三氟乙酸)。将所述混合物在室温下搅拌过夜。移除溶剂。随后通过哈里逊 (Horizon) 反相柱纯化残留物, 用 10%~85% CH_3CN /水洗脱以获得期望产物 2-(5-(苄氧基)-1-((4'-氟-3'-甲基联苯-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(26 mg, 产率为 73%)。APCI(阴性) 478.1 (M-1)。

反应图 3



144

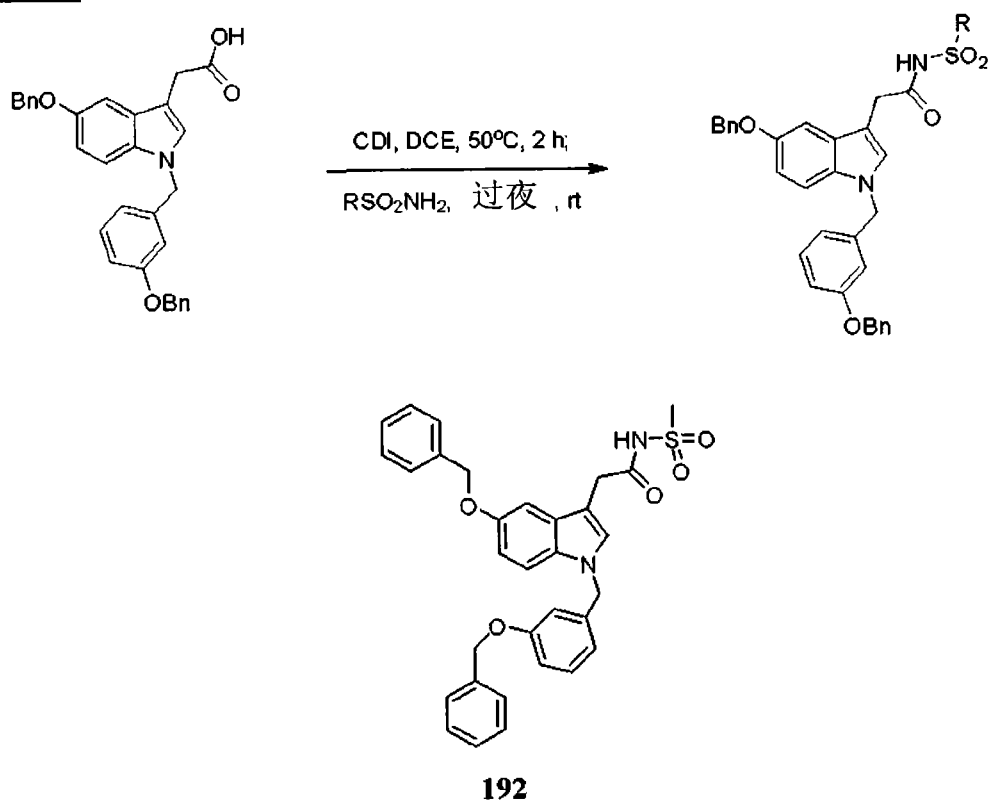
2-(1-(3'-甲氧基联苯-4-基)-1H-吡啶-3-基)乙酸

步骤 1: 2-(1-(3'-甲氧基联苯-4-基)-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯的制备

向密封试管中填装 2-(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(210 mg, 10 mmol)、4'-溴-3-甲氧基联苯基(326 mg, 1.24 mmol)、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-联苯-2-基)phosphine(33 mg, 0.078 mmol)、磷酸钾(307 mg, 1.45 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (24mg, 0.026 mmol)存于 2mL 甲苯中的混合物。向所述系统中通入 N_2 , 10 min, 随后加热至 108°C , 16 小时。将所述反应物冷却回至室温并用 EtOAc 稀释。所述混合物经由硅藻土过滤并浓缩。通过 Biotage 纯化粗制产物, 用 20:1 至 10:1 Hex/EtOAc 洗脱以获得期望产物 2-(1-(3'-甲氧基联苯-4-基)-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(300 mg, 产率为 75%)。APCI(阴性) 356.1 (M-1)。

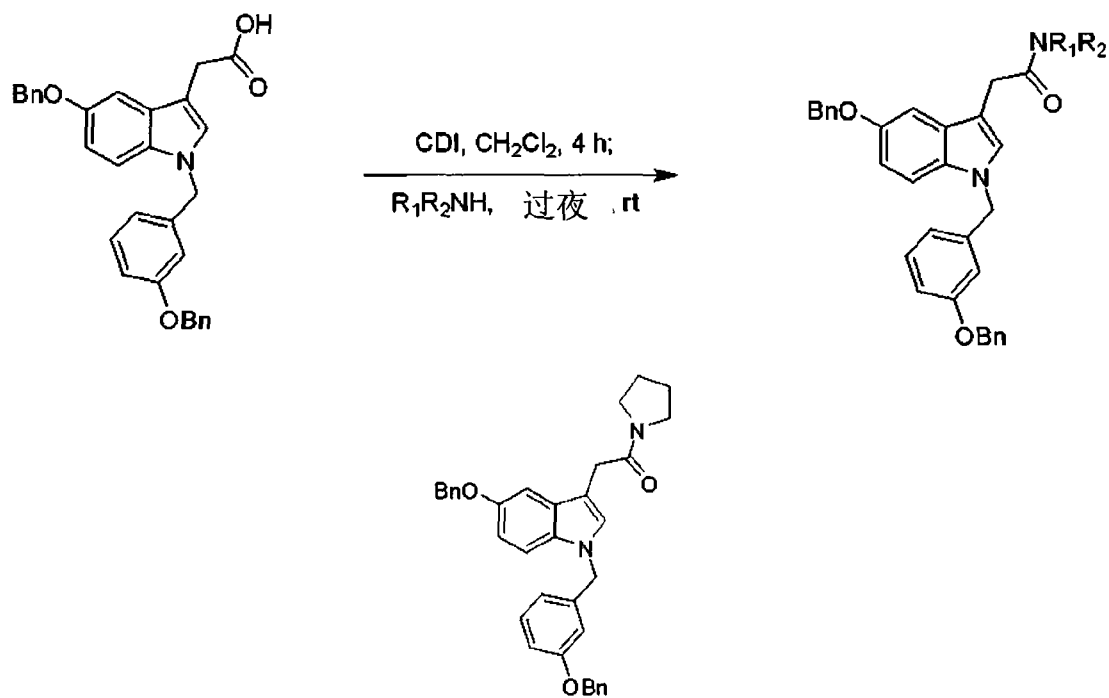
步骤 2: 2-(1-(3'-甲氧基联苯-4-基)-1H-吡啶-3-基)乙酸的制备

将 2-(1-(3'-甲氧基联苯-4-基)-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(100 mg, 0.26 mmol)溶于 2mL 1:1 THF/MeOH (THF = 四氢呋喃, Me = 甲基)中。添加氢氧化锂水合物(44 mg, 1.1 mmol)并将所述反应物在室温下搅拌 3 小时。蒸发溶剂。添加水并添加几滴 1N NaOH。所述混合物随后用 Et₂O (3X)萃取且丢弃 Et₂O 萃取物。水性层随后用 1N HCl 酸化并用 EtOAc (3X)萃取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥。通过自 EtOAc/Hex 结晶获得产物以获得黄色固体(65 mg, 产率为 70%)。

反应图 4**2-(5-(苄氧基)-1-(3-(苄氧基)苄基)-1H-吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺**

将酸(10 mg, 0.021 mmol)存于 1,2-二氯乙烷(0.5 mL)中的溶液添加至 1,1'-羰基二咪唑(4.5 mg, 0.027 mmol)中并在 50°C 下搅拌。在 2 h 后, 向其中添加甲烷磺酰胺(2.4 mg, 0.025 mmol)、DBU (6.4 mg, 0.042 mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型 TLC 纯化部分反应混合物。LCMS (APCI)⁺, m/z 553.3 (M-H), Rt = 3.03 min。

反应图 5

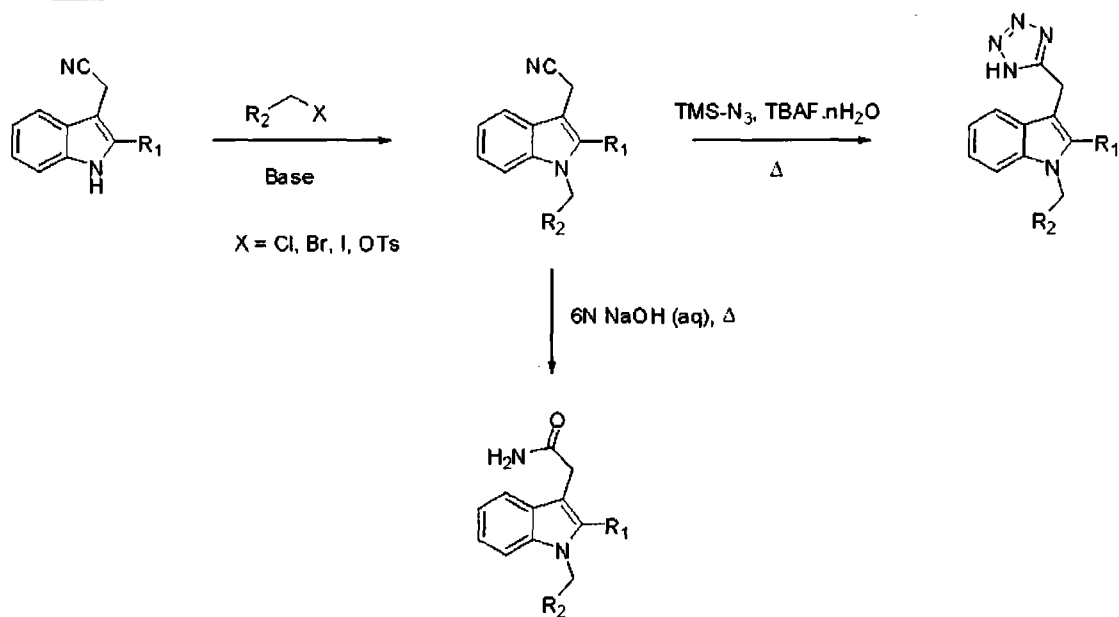


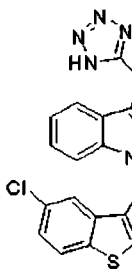
184

2-(5-(苄氧基)-1-(3-(苄氧基)苄基)-1H-吲哚-3-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙酮

将酸(50 mg, 0.105 mmol)存于二氯甲烷(1.0 mL)中的溶液添加至 1,1'-羰基二咪唑(23.75 mg, 0.146 mmol)中并在室温下搅拌。在 4 h 后, 向其中添加环戊基胺(8.2 mg, 0.12 mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型 TLC 纯化部分反应混合物。LCMS (APCI)⁺, m/z 529.2 (M-H)。

反应图 6





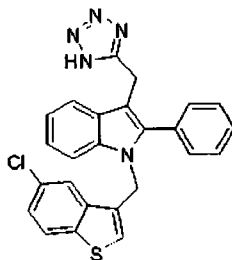
202

步骤 1: 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙腈的制备

在 0℃ 下, 向 2-(1H-吡啶-3-基)乙腈(300mg, 1.92 mmol)存于 THF (6 mL)的溶液中添加 NaHMDS 存于 THF (1.92 mL, 1.92 mmol)中的 1.0 M 溶液并将反应物在 0℃ 下搅拌 5 分钟且随后添加 3-(溴甲基)-5-氯苯并[b]噻吩(502 mg, 1.92 mmol)。使所述反应物升温至室温过夜。用 EtOAc (20 mL)稀释所述反应物且用 1N HCl (aq)洗涤有机部分。水性相用盐水洗涤、经干燥(MgSO₄)且在真空中移除溶剂。通过硅胶柱纯化残留物, 用 5:1 己烷/EtOAc 洗脱。随后通过 PLC 进一步纯化此材料, 用二氯甲烷(DCM)洗脱且色谱分离带在 R_f 0.45 处, 提供黄色油状 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙腈(180 mg, 产率为 28%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.65-7.03 (m, 8H), 5.46 (s, 2H)。

步骤 2: 3-((1H-四唑-5-基)甲基)-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶的制备

向 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙腈(100 mg, 0.297 mmol)存于 DCM (2 mL)的溶液中添加 TMSN₃ (0.119 mL, 0.891 mmol)和 TBAF·3H₂O (46.8 mg, 0.148 mmol)。将所述反应物在密封试管中于 120℃ (外部温度)下搅拌 15 h。在真空中浓缩所述反应混合物并通过 PLC 纯化残留物, 用 2:1 DCM/EtOAc 洗脱。分离得灰白色固体状 3-((1H-四唑-5-基)甲基)-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶(14mg, 产率为 12%)。检测到 MS APCI (-) *m/z* 380。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45-7.03 (m, 7H), 5.56 (s, 2H), 4.42 (s, 2H)。



204

步骤 1: 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-苯基-1H-吡啶-3-基)乙腈的制备

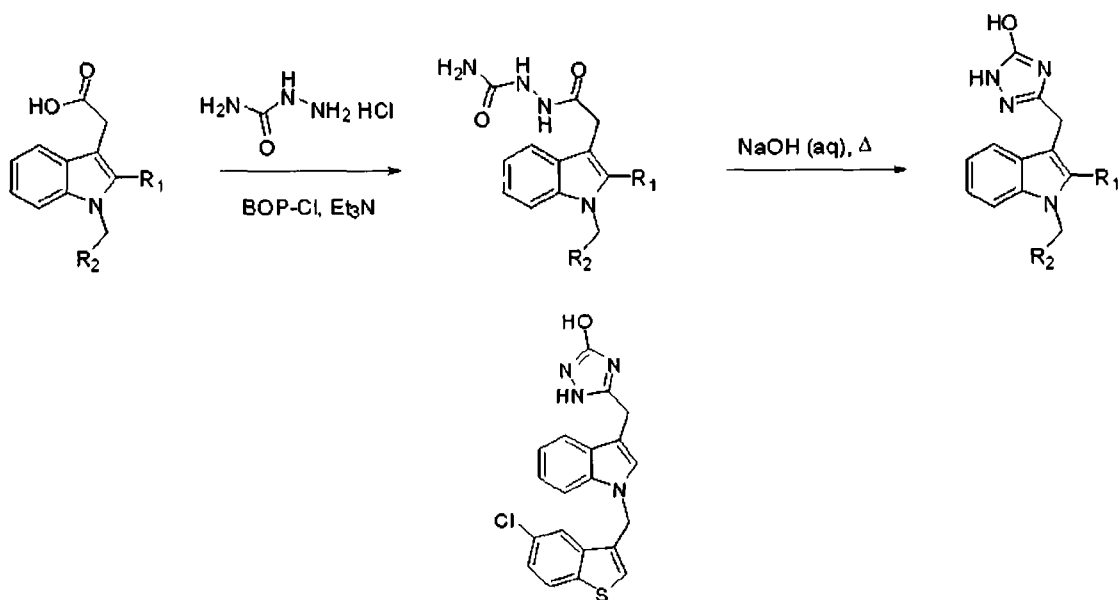
在 0℃ 下经 2 min 向 2-(2-苯基-1H-吡啶-3-基)乙腈(500mg, 2.15 mmol)存于 THF (20 mL)的溶液中缓慢地添加 NaHMDS (2.15 mL, 2.15 mmol)。随后一次性添加 3-(溴甲基)-5-氯苯并[b]噻吩(563 mg, 2.15 mmol)。将所述反应物经 4 h 升温至室温。添加水(20

mL)且过滤出米色固体并干燥。将所述固体与 DCM 一起研磨同时加热并进行超声波处理, 过滤并干燥。分离出米色固体状 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-苯基-1H-吡啶-3-基)乙腈(404mg, 45%)。检测到 MS APCI (+) m/z 413。

步骤 2: 3-((1H-四唑-5-基)甲基)-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-苯基-1H-吡啶的制备

向 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-苯基-1H-吡啶-3-基)乙腈(150 mg, 0.363 mmol)中添加 TBAF·3H₂O (57.3 mg, 0.182 mmol)和 TMSN₃ (0.146 mL, 1.09 mmol)。添加甲苯(0.1 mL)并将所述反应物在 120℃下加热 15 h。在冷却后, 添加 1N HCl (aq)。过滤出固体并与 DCM 一起研磨。获得期望的米色固体状 3-((1H-四唑-5-基)甲基)-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-苯基-1H-吡啶(124 mg, 产率为 74.9%)。检测到 MS APCI (-) m/z 454。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.99-6.97 (m, 13H), 5.55 (s, 2H), 4.28 (s, 2H)。

反应图 7



212

步骤 1: 1-(2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酰基)氨基脒的制备

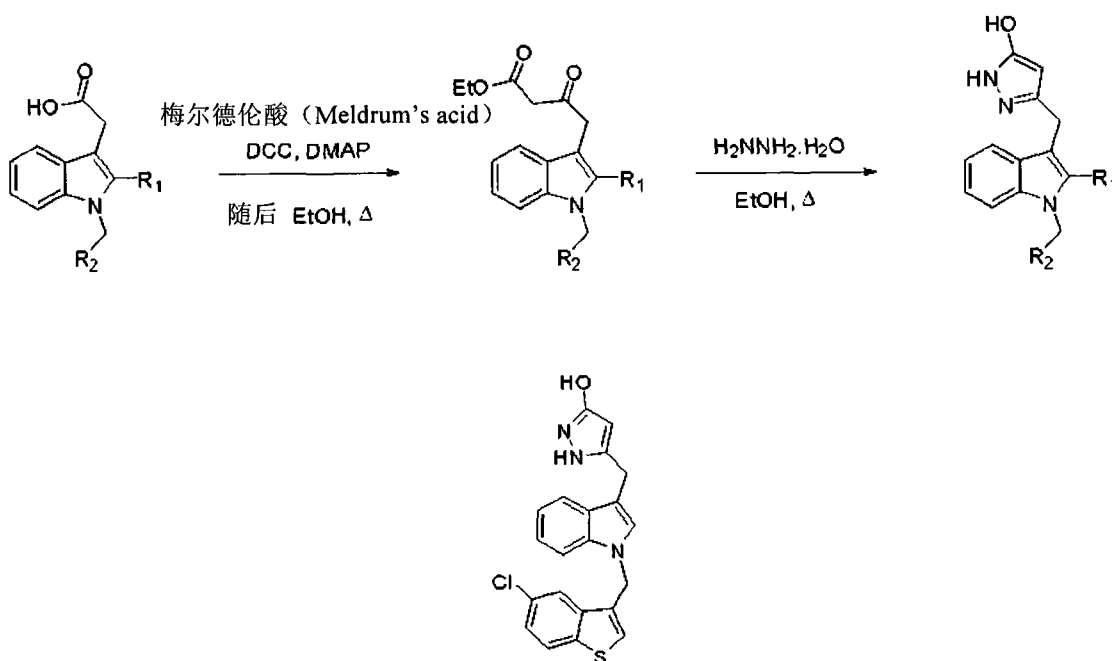
向 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(165mg, 0.464 mmol)存于 DCM (5 mL)的溶液中添加 BOP-Cl (118 mg, 0.464 mmol)并将反应物在室温下搅拌 5 mins。随后添加三乙胺(0.0776 mL, 0.556 mmol), 继而添加氨基脒盐酸盐(51.7 mg, 0.464 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌过夜。过滤所述反应物并在真空中浓缩滤液。通过 PLC 纯化残留物, 用 9:1 DCM/MeOH 洗脱。分离得淡米色固体状 1-(2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酰基)氨基脒(130mg, 产率为 67.9%)。检测到 MS APCI (-) m/z 411。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86-7.08 (m, 9H), 5.57 (s, 2H), 3.71 (s, 2H)。

步骤 2: 5-((1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-

醇的制备

将 1-(2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酰基)氨基脒(125 mg, 0.303 mmol)存于 1N NaOH (aq) (10 mL)中的溶液在回流下加热 3 h。添加 1N HCl (aq) 以酸化所述反应混合物(pH 1)并用 DCM (2 x 40 mL)萃取粗制产物。合并有机部分用盐水洗涤、经干燥(MgSO₄)并在真空中移除溶剂。将所述米色固体与醚一起研磨并过滤出固体以获得淡米色固体状 5-((1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇(23mg, 产率为 19.2%)。检测到 MS APCI (-) *m/z* 393。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.2 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.04-7.03 (m, 9H), 5.64 (s, 2H), 3.83(s, 2H)。

反应图 8



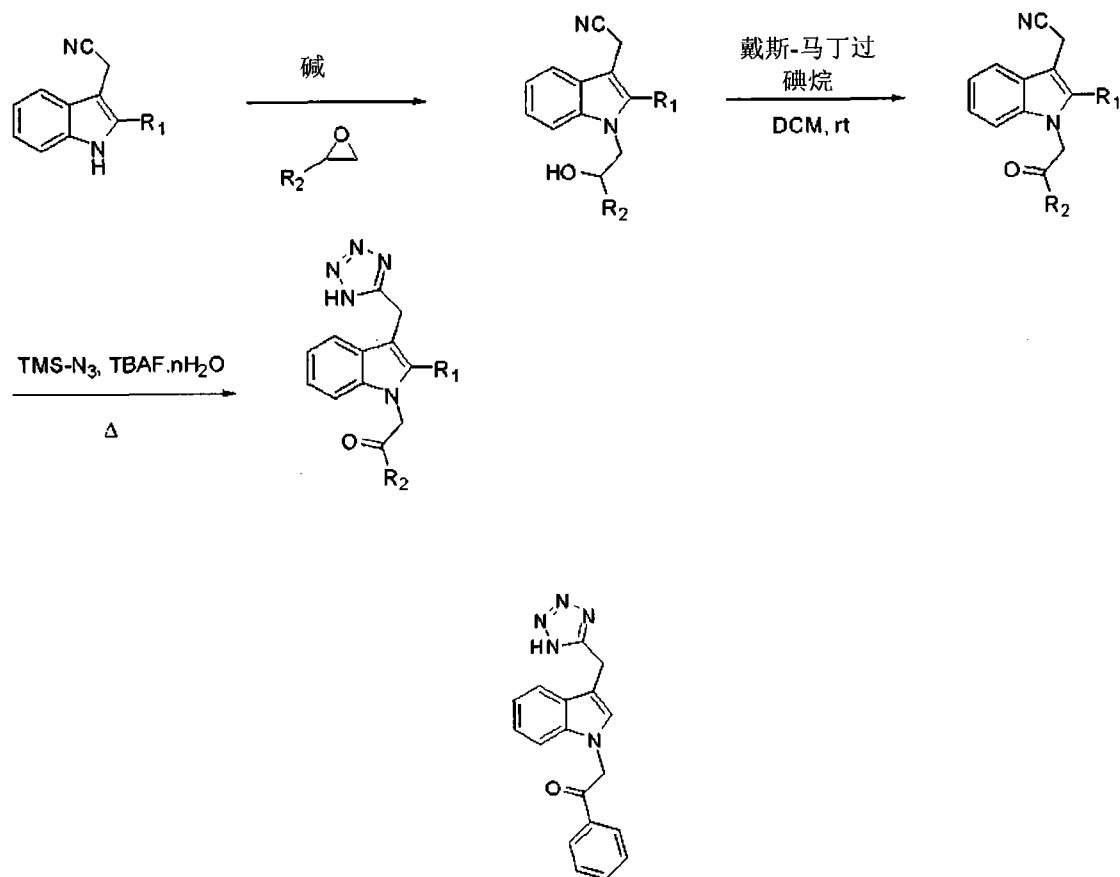
213

3-((1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-5-醇

向 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(329mg, 0.925 mmol)存于 DCM(10 mL)的溶液中添加 DCC (191 mg, 0.925 mmol)和 DMAP (5.65 mg, 0.0462 mmol)并将所述反应物在室温下搅拌 5 min。添加 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(133 mg, 0.925 mmol)并将反应物在室温下搅拌 15 h。过滤出白色沉淀物(DCU)并在真空中浓缩滤液。向此粗制 4-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-3-酮基丁酸乙酯(200 mg, 0.4696 mmol)存于 EtOH (10 mL)的混合物中添加单水合肼(0.02278 ml, 0.4696 mmol)并将所述反应物在回流下加热 6 h。在真空中浓缩所述反应物。通过 PLC 纯化残留物, 用 9:1 DCM/MeOH 洗脱。色谱分离带在 *R_f* 0.3 处, 获得米色固体状 3-((1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-5-醇(4 mg, 产率为 2.163%)。检测到 MS APCI (-) *m/z* 392。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86-7.02 (m, 10H), 5.55 (s,

2H), 4.00 (s, 2H)。

反应图 9



214

步骤 1: 2-(1-(2-羟基-2-苯基乙基)-1H-吡啶-3-基)乙腈的制备

在 0℃ 下向 2-(1H-吡啶-3-基)乙腈(2.00 g, 12.81 mmol)存于 DMF (20 mL)的溶液中添加 NaHMDS (12.81 ml, 12.81 mmol)。将反应物在 0℃ 下搅拌 5 mins 且随后一次性添加 2-苯基环氧乙烷(1.460 ml, 12.81 mmol)。将所述反应物在室温下继续搅拌 15 h。添加饱和 NaHCO₃ (aq)且有机部分用 EtOAc (50 mL)萃取。有机层用盐水洗涤、经干燥 (MgSO₄)且在真空中移除溶剂。通过硅胶塞纯化残留物, 用 DCM (R_f 0.18)洗脱以获得黄色油状产物, 其在静置时结晶。分离得黄色结晶固体状 2-(1-(2-羟基-2-苯基乙基)-1H-吡啶-3-基)乙腈(1.46g, 产率为 41.26%)。检测到 MS APCI (+) *m/z* 259 (-H₂O)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56-7.06 (m, 10H), 4.98 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.87 (s, 2H)。

步骤 2: 2-(3-((1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-1-苯基乙醇的制备

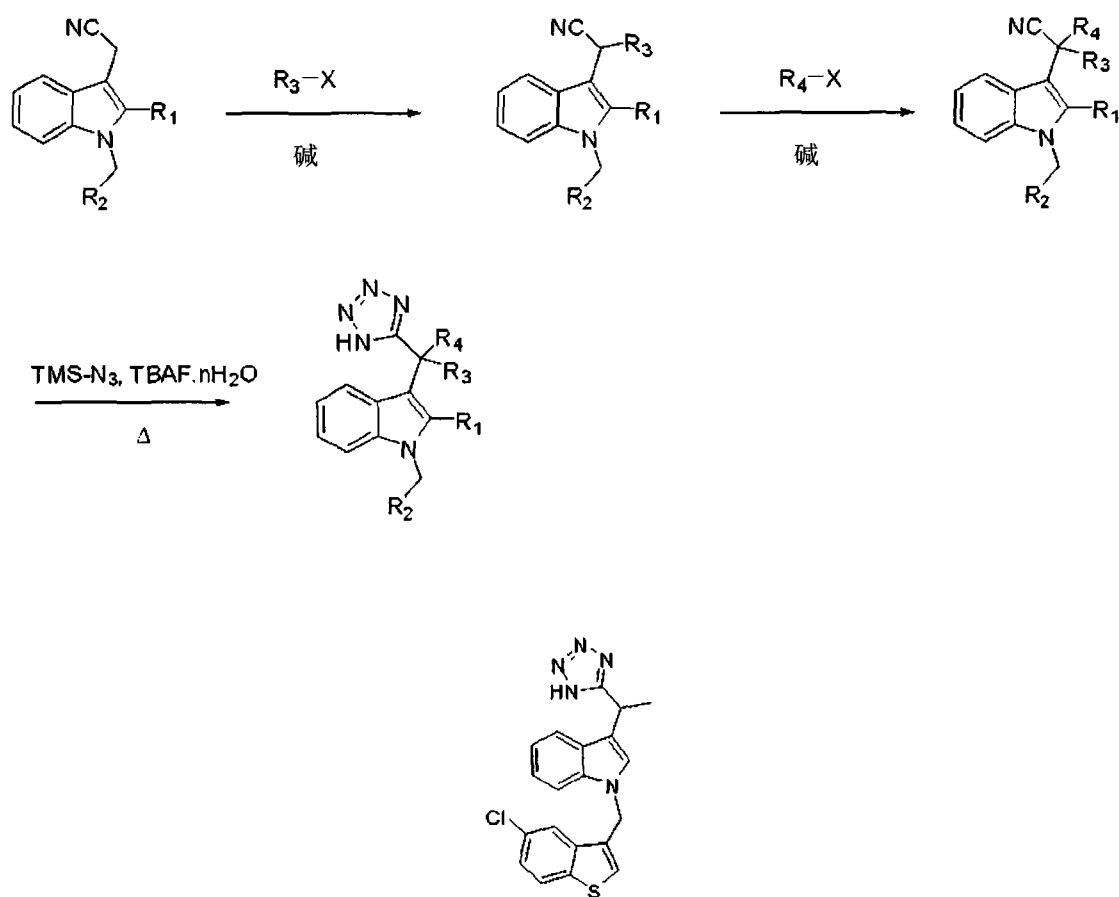
向 2-(1-(2-羟基-2-苯基乙基)-1H-吡啶-3-基)乙腈(200 mg, 0.7238 mmol)中添加叠氮基三甲基硅烷(0.2909 mL, 2.171 mmol)和 N,N,N-三丁基-N-氟丁-1-胺三水合物(114.2 mg, 0.3619 mmol)。将所述反应物在密封试管中于 120℃ 下搅拌 15 h。在真空中浓缩反应混合物并通过硅胶塞纯化残留物, 用 9:1 DCM/MeOH 洗脱, R_f 0.3。(产物含有 TBAF)。

将残留物溶于 1N NaOH (aq) 中, 用醚洗涤且用 1N HCl (aq) 中和水性相。用醚(20 mL)萃取产物。有机层用盐水洗涤、经干燥(MgSO₄)并在真空中移除溶剂。随后自 MeOH 结晶出产物。分离得浅黄色结晶固体状 2-(3-((1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-1-苯基乙醇(61 mg, 产率为 26.39%)。检测到 MS APCI (-) *m/z* 318。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39-6.99 (m, 10H), 5.01 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.31 (m, 2H)。

步骤 3: 2-(3-((1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-1-苯基乙醇的制备

向 2-(3-((1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-1-苯基乙醇(20mg, 0.063 mmol)存于 DCM(5 mL)的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(29 mg, 0.069 mmol)并将反应物在室温下搅拌 2 h。所述反应物用 DCM (20 mL)稀释并用饱和 NaHCO₃ (aq)洗涤。有机层用盐水洗涤、经干燥(MgSO₄)并在真空中移除溶剂。通过 PLC 纯化残留物, 用 9:1 DCM/MeOH (R_f 0.4)洗脱以获得白色固体状 2-(3-((1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-1-苯基乙醇(12 mg, 产率为 60%)。检测到 MS APCI (-) *m/z* 316。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13-7.03 (m, 10H), 5.79 (s, 2H), 4.46 (s, 2H)。

反应图 10

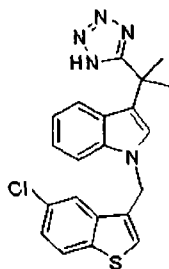


215

3-(1-(1H-四唑-5-基)乙基)-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶

在-78℃下向 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙腈(125mg, 0.371

mmol)存于 THF (3 mL)的溶液中添加 NaHMDS (0.371 mL, 0.371 mmol)存于 THF 的 1.0 M 溶液并将所述反应物在-78℃下搅拌 10 mins。随后一次性添加碘甲烷(0.0231 mL, 0.371 mmol)并将所述反应物在-78℃下搅拌 10 min, 最后经 15 h 升温至室温。添加 EtOAc (30 mL)并用 1N HCl (aq)猝灭所述反应物。有机层用盐水洗涤、经干燥(MgSO₄)并在真空中移除溶剂。通过 PLC 纯化褐色残留物, 用 1:1 己烷/DCM 洗脱。在 R_f 0.6 处的色谱分离带含有 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙腈与 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙腈的混合物。向此含有 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙腈(90 mg, 0.257 mmol)的混合物中添加 TMSN₃ (0.206 ml, 1.54 mmol)和 TBAF·3H₂O (40.5 mg, 0.128 mmol)。将所述反应物于 120℃下搅拌 15h。在真空中浓缩反应混合物并通过矽胶塞纯化残留物, 用 2:1 DCM/EtOAc 洗脱, R_f 0.15。随后通过 PLC 纯化残留物, 用 9:1 DCM/MeOH 洗脱。在残留物自 MeOH 结晶后自在 R_f 0.5 处的色谱分离带分离得灰白色固体状 3-(1-(1H-四唑-5-基)乙基)-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶(4 mg, 产率为 3.96%)。检测到 MS APCI (-) *m/z* 392。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.87-6.99 (m, 9H), 5.59 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 1.84 (d, *J*=7.0 Hz, 2H)。



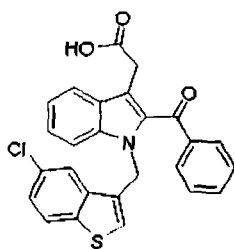
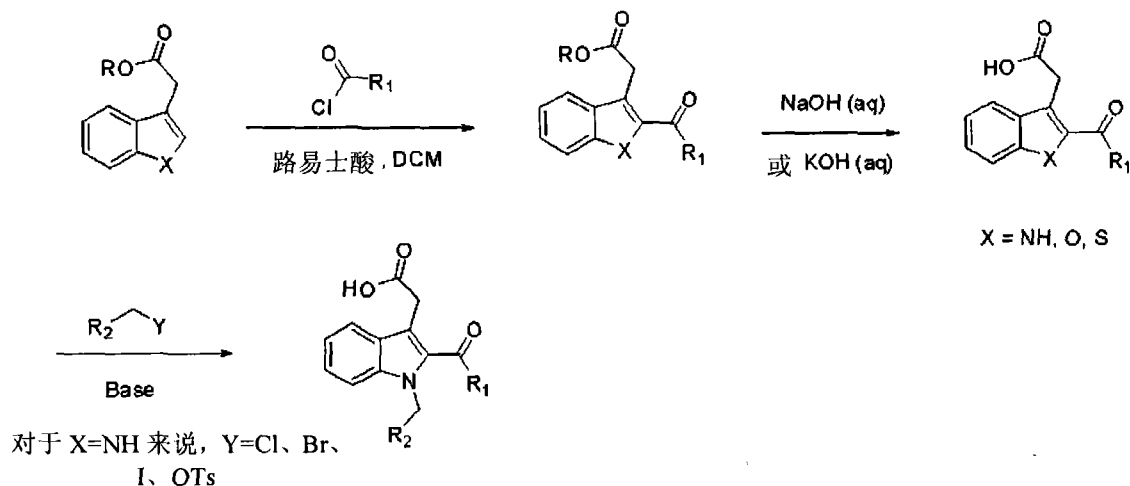
216

3-(2-(1H-四唑-5-基)丙-2-基)-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶

在-78℃下, 向 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙腈(125mg, 0.371 mmol)存于 THF (3 mL)的溶液中添加 NaHMDS (0.371 mL, 0.371 mmol)存于 THF 中的 1.0 M 溶液并将所述反应物在-78℃下搅拌 10 mins。随后一次性添加碘甲烷(0.0231 mL, 0.371 mmol)并将所述反应物在-78℃下搅拌 10 mins, 随后经 15 h 升温至室温。添加 EtOAc (30 mL)并用 1N HCl (aq)猝灭所述反应物。有机层用盐水洗涤、经干燥(MgSO₄)并在真空中移除溶剂。通过 PLC 纯化褐色残留物, 用 1:1 己烷/DCM 洗脱。在 R_f 0.6 处的色谱分离带含有 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙腈与 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙腈的混合物。向此含有 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙腈(90mg, 0.257 mmol)的混合物中添加 TMSN₃ (0.206 ml, 1.54 mmol)和 TBAF·3H₂O (40.5 mg, 0.128 mmol)。将所述反应物在 120℃下搅拌 15h。在真空中浓缩反应混合物并通过矽胶塞纯化残留物, 用 2:1 DCM/EtOAc 洗脱, R_f 0.15。随后通过 PLC 纯化残留物, 用 9:1 DCM/MeOH 洗脱。也是通过 PLC 自在 R_f 0.4 处的色谱分离带分离得白色固体状 3-(2-(1H-四唑-5-基)丙-2-

基)-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶(3 mg, 产率为 2.87%) (NMR-3, MS-3)。检测到 MS APCI (-) m/z 406。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88-6.91 (m, 9H), 5.62 (s, 2H), 1.91 (s, 6H)。

反应图 11



217

步骤 1: 2-(2-苯甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯的制备

在 0°C 下向 2-(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(1.00 g, 4.920 mmol)存于 1:1 v/v THF/DMF (6 mL)的溶液中添加 ZnCl_2 (2.012 g, 14.76 mmol)和苯甲酰氯(0.5711 mL, 4.920 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌 14 h。所述反应物用 DCM (20 mL)稀释且混合物用 1N HCl (aq)洗涤。有机层用饱和 NaHCO_3 (aq)、盐水洗涤, 经干燥(MgSO_4)并在真空中移除溶剂。产物在浓缩时结晶。将结晶固体与醚(20 mL)一起研磨并过滤出米色固体。获得米色固体状 2-(2-苯甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(840mg, 产率为 55.55%)。检测到 MS APCI (+) m/z 308。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (brs, 1H), 7.82-7.16 (m, 9H), 4.12 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.22 (m, 3H)。

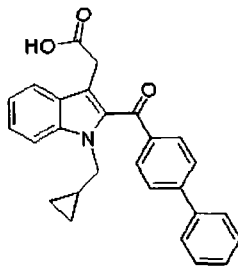
步骤 2: 乙基 2-(2-苯甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙酸的制备

向 2-(2-苯甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(797mg, 2.59 mmol)存于 THF/MeOH (1:1 v/v) (10 mL)的溶液中添加 2N KOH (8 mL)并将反应物在室温下搅拌 4 h。添加醚(20 mL)并分离各层。用浓 HCl 将水性层酸化至 pH1。用醚(20 mL)萃取粗制产物且萃取物用盐水洗涤、经干燥(MgSO_4)且在真空中移除溶剂。将残留物与醚一起研磨且过滤出淡黄

色固体并干燥。获得浅黄色固体状 2-(2-苯甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙酸(590 mg, 产率为 81.5%)。检测到 MS APCI (-) m/z 278。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.13 (brs, 1H), 11.56 (brs, 1H), 7.71-7.05 (m, 9H), 3.75 (s, 2H)。

步骤 3: 2-(2-苯甲酰基-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸的制备

在 -78°C 下, 向 2-(2-苯甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙酸(100 mg, 0.3581 mmol)存于 DMF (4 mL)的溶液中添加 NaHMDS 存于 THF (0.7161 ml, 0.7161 mmol)中的 1.0 M 溶液。将所述反应物在 -78°C 下搅拌 4 mins, 最后添加 3-(溴甲基)-5-氯苯并[b]噻吩(93.65 mg, 0.3581 mmol)。将所述反应物经 15 h 升温至室温。添加 1N HCl (aq) (10 mL)并用醚(20 ml)萃取粗制产物。醚层用盐水洗涤且经干燥(MgSO_4)。在真空中移除溶剂。通过 PLC 纯化残留物, 用 9:1 DCM/MeOH 洗脱。Rf 0.45。在 Rf 0.45 处色谱分离带获得淡黄色/绿色固体状 2-(2-苯甲酰基-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(6 mg, 产率为 3.643%)。检测到 MS APCI (-) m/z 459。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80-6.68 (m, 13H), 5.53 (s, 2H), 3.77 (s, 2H)。



218

步骤 1: 2-(2-(联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯的制备

在 0°C 下向 2-(1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(2.00 g, 9.841 mmol)存于 1:1 v/v THF/DMF (6 mL)的溶液中添加 ZnCl_2 (4.024 g, 29.52 mmol)和联苯-4-羰基氯(2.132 g, 9.841 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌 14 h。所述反应物用 DCM (20 mL)稀释且混合物经由玻璃烧结漏斗过滤。用 DCM (50 mL)洗涤残留物。用 1N HCl(aq)洗涤固体残留物同时进行超声波处理以破碎结块。通过冷 MeCN 研磨米色固体。含有产物的滤液开始固化。此固体自热乙腈(15 mL)结晶。获得两种收获物以得到淡黄色固体状 2-(2-(联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(1.57g, 产率为 41.61%)。检测到 MS APCI (+) m/z 384。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (brs, 1H), 7.92-7.19 (m, 13H), 4.12 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.21 (m, 3H)。

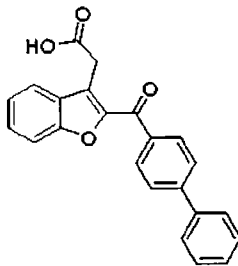
步骤 2: 2-(2-(联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸的制备

向 2-(2-(联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(1.50 g, 3.912 mmol)存于 THF/MeOH (1:1 v/v) (10 mL)的溶液中添加 2N KOH (10 mL)并将反应物在室温下搅拌 4 h。添加醚(20 mL)并分离各层。用浓 HCl 将水性相酸化至 pH 1。用醚(20 mL)萃取粗制产物且萃取物用盐水洗涤、经干燥(MgSO_4)且在真空中移除溶剂。将残留物与醚一起研磨且过滤出淡黄色固体并干燥。获得淡黄色固体状 2-(2-(联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸

(1.105 g, 产率为 79.48%)。检测到 MS APCI (-) m/z 354。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.21 (brs, 1H), 11.66 (s, 1H), 7.88-7.12 (m, 13H), 3.88 (s, 2H)。

步骤 3: 2-(2-(联苯基羰基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸的制备

在 -78°C 下向 2-(2-(联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(150mg, 0.4221 mmol)存于 DMF (4 ml)的溶液中添加 NaHMDS 存于 THF (0.8442 mL, 0.8442 mmol)的 1.0 M 溶液。将所述反应物在 -78°C 下搅拌 4 mins, 随后添加(溴甲基)环丙烷(0.04093 ml, 0.4221 mmol)。将所述反应物经 15 h 升温至室温。添加 1N HCl (aq) (10 mL)并用醚(20 mL)萃取粗制产物。醚层用盐水洗涤且经干燥(MgSO_4)。在真空中移除溶剂并通过 PLC 纯化残留物, 用 9:1 DCM/MeOH 洗脱。在 R_f 0.5 处的色谱分离带含有产物和杂质。此黄色胶状残留物通过自乙腈(3 mL)结晶来纯化。获得淡黄色结晶固体状 2-(2-(联苯基羰基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(35 mg, 产率为 20.25%)。检测到 MS APCI (-) m/z 409。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.2 (brs, 1H), 7.87-7.15 (m, 13H), 4.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。



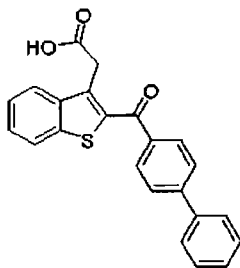
223

步骤 1: 2-(2-(联苯基羰基)苯并呋喃-3-基)乙酸乙酯的制备

在室温下向 2-(苯并呋喃-3-基)乙酸乙酯(200 mg, 0.9793 mmol)存于 DCM(6 mL)的溶液中添加联苯-4-羰基氯(212.2 mg, 0.9793 mmol)和 SnCl_4 (0.3438 mL, 2.938 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌 15 h。所述反应物用 DCM (20 mL)稀释且用 1N HCl (aq) (20 mL)、1N NaOH (aq)和盐水洗涤。在干燥(MgSO_4)后, 于真空中移除溶剂。材料自醚结晶以得到白色固体状 2-(2-(联苯基羰基)苯并呋喃-3-基)乙酸乙酯(186mg, 产率为 49.41%)。

步骤 2: 2-(2-(联苯基羰基)苯并呋喃-3-基)乙酸的制备

向 2-(2-(联苯基羰基)苯并呋喃-3-基)乙酸乙酯(150mg, 0.390 mmol)存于 1:1 v/v THF/MeOH (8 mL)的溶液中添加 15% KOH 水溶液(0.5 mL)和水(0.5 mL)并将反应物在室温下搅拌 1 h。添加醚(20 mL)和水(20 mL)并分离各层。用浓 HCl 将水性相酸化至 pH1 且过滤出所形成白色沉淀并干燥。获得白色固体状 2-(2-(联苯基羰基)苯并呋喃-3-基)乙酸(127 mg, 产率为 91.3%)。检测到 MS APCI (-) m/z 356。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.55 (brs, 1H), 8.17-7.43 (m, 13H), 4.17 (s, 2H)。



224

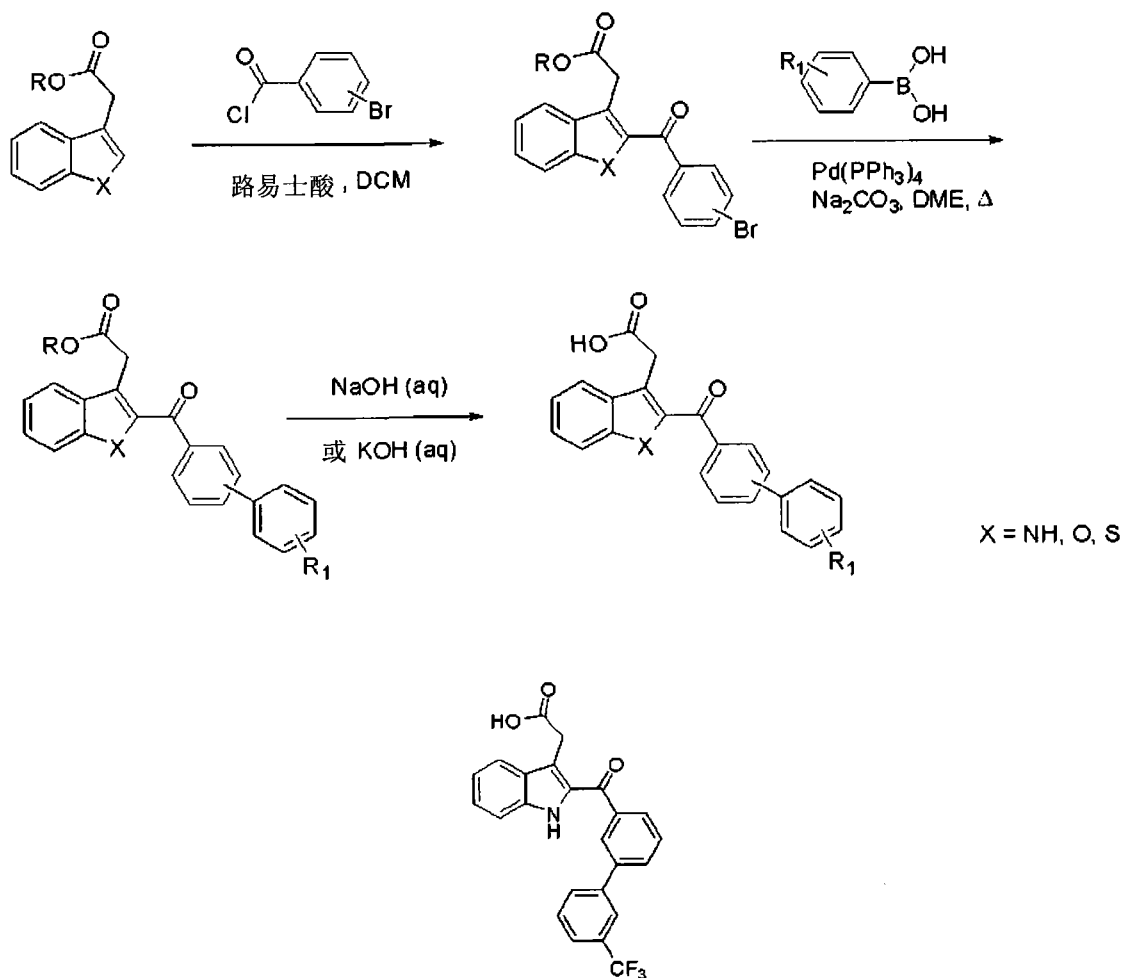
步骤 1: 2-(2-(联苯基羰基)苯并[b]噻吩-3-基)乙酸甲酯的制备

在室温下向 2-(苯并[b]噻吩-3-基)乙酸甲酯(1.000 g, 4.848 mmol)存于 DCM(6 mL)的溶液中添加联苯-4-羰基氯(1.050 g, 4.848 mmol)和 SnCl_4 (1.702 mL, 14.54 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌 15 h。所述反应物用 DCM (20 mL)稀释并用 1N HCl (aq) (20 mL)、1N NaOH (aq)和盐水洗涤。在干燥(MgSO_4)后,于真空中移除溶剂。通过矽胶塞纯化材料,用 DCM 洗脱, Rf 0.2。自 MeOH 结晶材料以得到淡米色结晶固体状 2-(2-(联苯基羰基)苯并[b]噻吩-3-基)乙酸甲酯(395 mg, 产率为 21.08%)。

步骤 2: 2-(2-(联苯基羰基)苯并[b]噻吩-3-基)乙酸的制备

向 2-(2-(联苯基羰基)苯并[b]噻吩-3-基)乙酸甲酯(380mg, 0.983 mmol)存于 THF/MeOH (1:1 v/v) (10 mL)的溶液中添加 15% w/v KOH (0.5 mL)并将反应物在室温下搅拌 4 h。添加水(15 mL)和醚(20 mL)并分离各层。用浓 HCl 将水性相酸化至 pH 1。沉淀出产物并过滤,用水冲洗并干燥。获得白色固体状 2-(2-(联苯基羰基)苯并[b]噻吩-3-基)乙酸(260mg, 产率为 71.0%)。检测到 MS APCI (-) m/z 372。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.47 (brs, 1H), 8.09-7.46 (m, 13H), 4.13 (s, 2H)。

反应图 12



225

步骤 1: 2-(2-(3-溴苯甲酰基)-1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯的制备

在室温下向 2-(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯(18.600 g, 91.519 mmol)存于 DCM(180 mL)的溶液中添加 3 Å 分子筛、3-溴苯甲酰氯(20.085 g, 91.519 mmol)和 ZnCl_2 (37.421 g, 274.56 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌 15 h。所述反应物用 DCM (150 mL)稀释且用 1N HCl (aq) (200 mL)和盐水洗涤。在干燥(MgSO_4)后,于真空中移除溶剂。通过硅胶纯化褐色油状物,用 DCM 洗脱以得到黄色油状 2-(2-(3-溴苯甲酰基)-1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯(21.15 g, 产率为 59.833%),其在静置几天后结晶成米色固体。检测到 MS APCI (+) m/z 386/388。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 7.87-7.12 (m, 8H), 4.03 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.13 (m, 3H)。

步骤 2: 2-(2-(3'-(三氟甲基)联苯基羰基)-1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯的制备

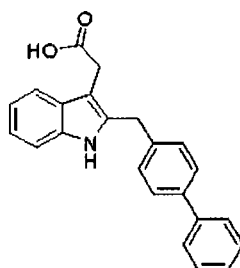
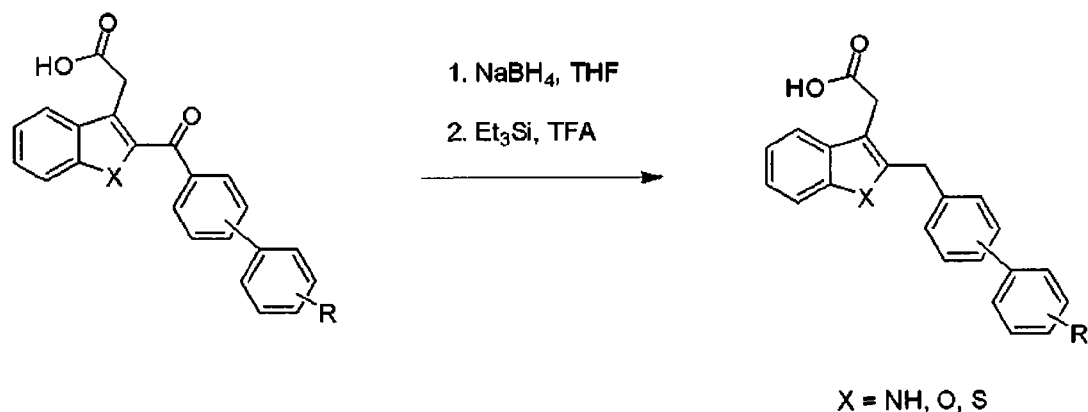
向 2-(2-(3-溴苯甲酰基)-1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯(200mg, 0.518 mmol)、 Na_2CO_3 (165 mg, 1.55 mmol)和 3-(三氟甲基)苯基硼酸(148 mg, 0.777 mmol)中添加 DME (6 mL)、水 (1 mL)并通过通入氮 5 min 来对所述混合物实施脱气。随后添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29.9 mg, 0.0259 mmol)并将密封试管在 90°C(外部温度)下加热 14 h。添加 DCM (20 mL)且用饱和 NaHCO_3 (aq)洗涤所述混合物。分离各层且有机相经干燥(MgSO_4)。在真空中移除溶

剂。通过 PLC 纯化粗制残留物, 用 DCM 洗脱。在 R_f 0.4 处的色谱分离带得到黄色油状 2-(2-(3'-(三氟甲基)联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(201mg, 产率为 86.0%)。检测到 MS APCI (-) m/z 450。

步骤 3: 2-(2-(3'-(三氟甲基)联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸的制备

向 2-(2-(3'-(三氟甲基)联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸乙酯(201mg, 0.445 mmol)存于 THF/MeOH (1:1 v/v) (10 mL) 的溶液中添加 20% w/v KOH (0.5 mL) 和水(1 mL)并将反应物在室温下搅拌 4 h。添加醚(20 mL)并分离各层。用浓 HCl 将水性相酸化至 pH 1。结晶出产物并滤出且干燥。获得黄色结晶固体状 2-(2-(3'-(三氟甲基)联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(160 mg, 产率为 84.9%)。检测到 MS APCI (-) m/z 422。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 11.7 (s, 1H), 8.06-7.11 (m, 12H), 3.85 (s, 2H)。

反应图 13

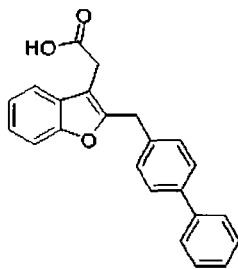


295

2-(2-(联苯-4-基甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸

向 2-(2-(联苯基羰基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(100mg, 0.281 mmol)存于 THF (4 mL) 的溶液中添加 NaBH_4 (10.6 mg, 0.281 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌 3 h。用醚(20 mL)稀释所述反应物并添加 1N HCl (aq)。分离各层且有机相用盐水洗涤。在干燥(MgSO_4)后, 在真空中移除溶剂。向此材料存于三乙基硅烷(0.44709 ml, 2.7992 mmol)的悬浮液中添加 TFA (3 mL)。将所述反应物在室温下搅拌 15 h。在真空中浓缩所述反应混合物并通过与甲苯共沸蒸馏(两次)来移除过量 TFA。将残留物与醚一起研磨并过滤出固体。在真空中浓缩滤液并通过 PLC 纯化, 用 9:1 DCM/MeOH 洗脱以得到黄色胶状 2-(2-(联

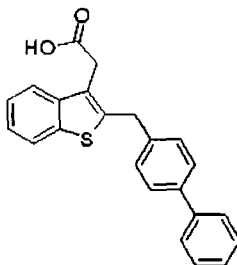
苯-4-基甲基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(6 mg, 产率为 6.2785%)。检测到 MS APCI (-) m/z 340。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.12 (m, 13H), 4.16 (s, 2H), 3.79 (s, 2H)。



305

2-(2-(联苯-4-基甲基)苯并呋喃-3-基)乙酸

向 2-(2-(联苯基羰基)苯并呋喃-3-基)乙酸(75mg, 0.21 mmol)存于 THF (4 mL)的溶液中添加 NaBH₄ (8.0 mg, 0.21 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌 2 h。所述反应物用 DCM (20 mL)稀释并添加 1N HCl (aq)。分离各层且有机相用盐水洗涤。在干燥(MgSO₄)后, 在真空中移除溶剂。向此材料(72mg, 0.2115 mmol)的溶液中添加三乙基硅烷(0.3379 mL, 2.115 mmol)和 TFA (1 mL)。将所述反应物在室温下搅拌 3 h。在真空中浓缩反应混合物且通过与甲苯共沸蒸馏(两次)来移除过量 TFA。通过 PLC 纯化残留物, 用 9:1 DCM/MeOH 洗脱以得到白色结晶固体状 2-(2-(联苯-4-基甲基)苯并呋喃-3-基)乙酸(48 mg, 产率为 66.27%)。检测到 MS APCI (-) m/z 341。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.19 (m, 13H), 4.16 (s, 2H), 3.69 (s, 2H)。

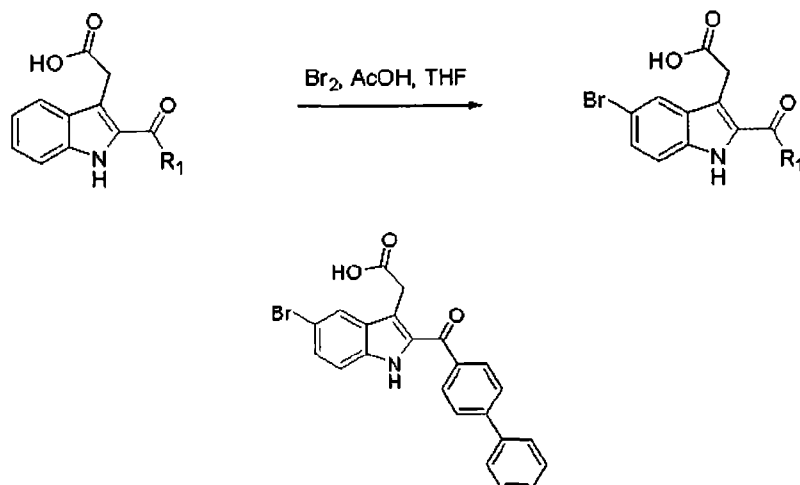


306

2-(2-(联苯-4-基甲基)苯并噻吩-3-基)乙酸

向 2-(2-(联苯基羰基)苯并[b]噻吩-3-基)乙酸(75mg, 0.20 mmol)存于 THF (4 mL)的溶液中添加 NaBH₄ (7.6 mg, 0.20 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌 2 h。所述反应物用 DCM (20 mL)稀释并添加 1N HCl (aq)。分离各层且有机相用盐水洗涤。在干燥(MgSO₄)后, 在真空中移除溶剂。向此材料(72mg, 0.2020 mmol)的溶液中添加三乙基硅烷(0.3226 mL, 2.020 mmol)和 TFA (1 mL)。将所述反应物在室温下搅拌 3 h。在真空中浓缩所述反应混合物并通过与甲苯共沸蒸馏(两次)来移除过量 TFA。残留物自甲苯结晶以得到白色结晶固体状 2-(2-(联苯-4-基甲基)苯并噻吩-3-基)乙酸(27 mg, 产率为 37.29%)。检测到 MS APCI (-) m/z 357。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.42 (brs, 1H), 7.78-7.27 (m, 13H), 4.25 (s, 2H), 3.88 (s, 2H)。

反应图 14

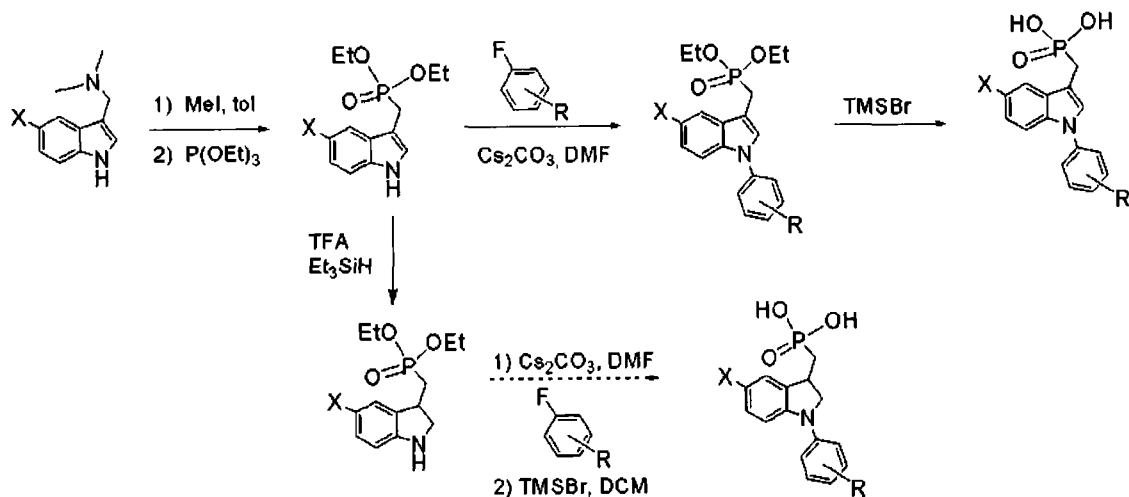


312

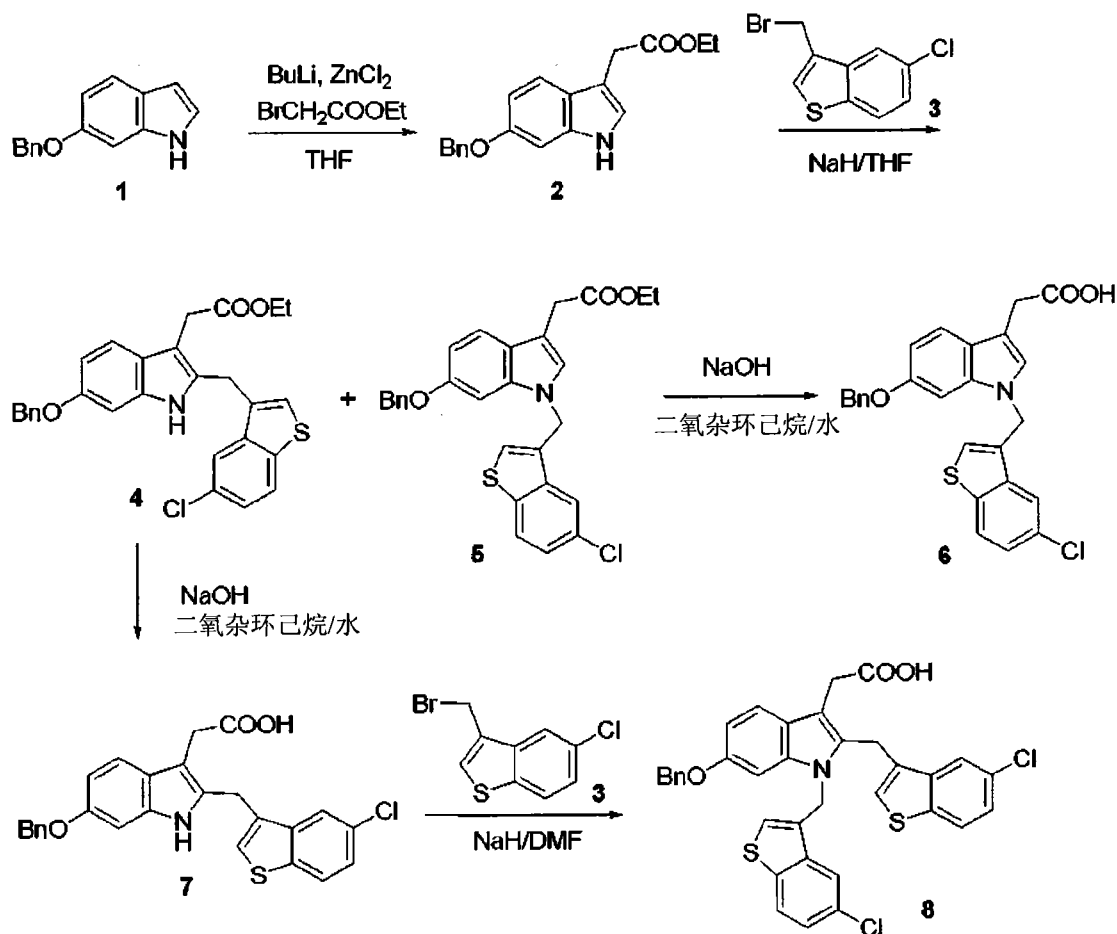
2-(2-(联苯基羰基)-5-溴-1H-吲哚-3-基)乙酸

向 2-(2-(联苯基羰基)-1H-吲哚-3-基)乙酸(50mg, 0.141 mmol)存于 AcOH (4 mL)的溶液中添加溴(0.00721 mL, 0.141 mmol)。将所述反应物密封并在室温下搅拌 14 h。添加水(15 mL)并用醚(20 mL)萃取粗制产物。醚层用盐水洗涤、经干燥(MgSO₄)且在真空中移除溶剂。将粗制产物与 MeOH 一起研磨以移除少量杂质。获得米色固体状 2-(2-(联苯基羰基)-5-溴-1H-吲哚-3-基)乙酸(45 mg, 产率为 73.6%)。检测到 MS APCI (-) *m/z* 432/434。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91-7.40 (m, 12H), 3.93 (s, 2H)。

反应图 15



反应图 16



化合物 2 的合成

在 0℃ 下于氩气氛中向 6-苄氧基吲哚(1, 5.0 g, 22.39 mmol)存于 THF (40 mL)的经搅拌溶液中添加丁基锂(1.6 M, 存于己烷中, 15.4 mL, 24.63 mmol)。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 30 min。添加氯化锌(1.0 M, 存于醚中, 24.6 mL)。将所得混合物升温至室温并搅拌 2 h。逐滴添加溴乙酸乙酯(3.0 mL, 26.87 mmol)并将所得反应混合物在室温下搅拌 2 天。将混合物浓缩、用乙酸乙酯稀释、用盐水洗涤、经干燥(Na_2SO_4)且浓缩至干燥。进行硅胶色谱分离, 用存于己烷中的 3-4% 乙酸乙酯洗脱, 得到 3.1 g 浅褐色固体状化合物 2。

化合物 4 和 5 的合成

在 0℃ 下于氩气氛中将化合物 2 (309 mg, 1.0 mmol)存于 THF (2 mL)中的溶液添加至氢化钠(60%, 存于矿物油中, 44 mg, 1.1 mmol)存于 THF (4 mL)的经搅拌混合物中。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 15 min。添加存于 THF (1 mL)中的化合物 3 (288 mg, 1.0 mmol)。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 2 h 且在室温下过夜。所述混合物用乙酸乙酯稀释、用盐水洗涤两次、经干燥(Na_2SO_4)并浓缩至干燥。实施硅胶色谱分离, 用存于 DCM-己烷(1:1)中的 1-2% 乙酸乙酯洗脱, 得到 69 mg 化合物 4 和 56 mg 化合物 5, 二者均为白色固体。

化合物 6 的合成

将化合物 **5** (50 mg) 的溶液溶于二氧杂环己烷(3 mL)和水(1 mL)中。添加氢氧化钠(2.0 M, 1 mL)。将所得混合物在室温下搅拌 2 h, 用 2N HCl 酸化至 pH 3 并浓缩。使残留物在 DCM 与盐水之间分配。有机相经干燥(Na_2SO_4)并浓缩。自 DCM-己烷结晶, 获得 44 mg 白色固体状化合物 **6**。

化合物 **7** 的合成

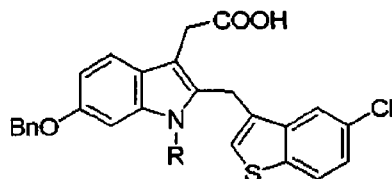
使用与对化合物 **6** 所述者相似的程序, 对化合物 **4** (62 mg) 实施水解以得到灰色固体状化合物 **7** (56 mg)。

化合物 **8** 的合成

在 0°C 下于氩气氛中将氢化钠(60%, 10 mg, 0.25 mmol)添加至 DMF-共蒸发化合物 **7** (48 mg, 1.0 mmol) 存于 DMF (1 mL) 的经搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 10 min。添加化合物 **3** (34 mg, 0.13 mmol) 存于 DMF(0.3 mL) 中的混合物。将所得混合物在 0°C 下搅拌 2 h。在正常处理后, 对残留物实施硅胶色谱分离, 用 2% 三乙胺和 2-2.5% 甲醇存于 DCM 中的混合物洗脱以得到 18 mg 灰白色固体状化合物 **8**。

化合物 **9-15** 的合成

使用与对化合物 **8** 所述者相似的程序, 制备如下文所示化合物 **9-15**。



9 R = Me

10 R = Et

11 R = 烯丙基

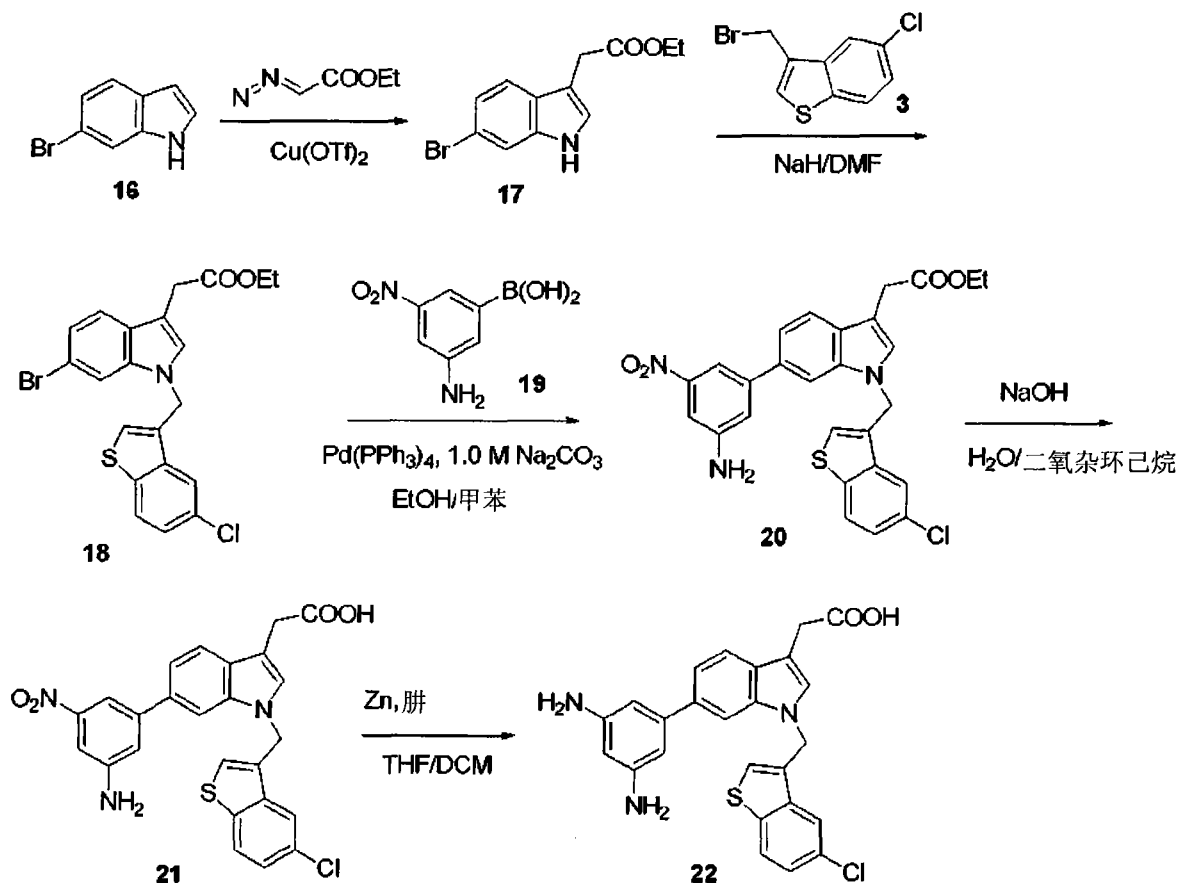
12 R = 4-硝基苯基

13 R = 2-甲基-4-硝基苯基

14 R = 环丙基甲基

15 R = 苄基

反应图 17



化合物 17 的合成

在氩气氛中将三氟甲磺酸铜(362 mg, 1.0 mmol)添加至 6-溴吲哚(16, 3.92 g, 20 mmol)存于 DCM(100 mL)的溶液中并将所得悬浮液冷却至 0℃。经 30 min 分若干份缓慢地添加重氮基乙酸乙酯(26 mmol, 2.7 mL)。将所述混合物在 0℃至室温下搅拌 1 h, 随后在室温下过夜, 用水洗涤一次、经干燥(Na_2SO_4)并浓缩。实施快速硅胶色谱分离, 用 DCM-己烷(4:1 至 5:1)洗脱, 获得淡褐色残留物。在相同条件下进行二次色谱分离, 得到 2.11 g 淡黄色油状化合物 17。

化合物 18 的合成

在 0℃下于氩气氛中将化合物 17 (430 mg, 1.52 mmol)存于 DMF (2.5 mL)中的混合物添加至氢化钠(60%, 1.60 mmol, 64 mg)存于 DMF (1 mL)的悬浮液中。将所述混合物在 0℃下搅拌 15 min。添加 3-溴甲基-5-氯苯并噻吩(3, 437 mg, 1.67 mmol)存于 DMF (1.5 mL)中的混合物。将所述反应混合物在 0℃下搅拌 1.5 h。在正常处理后, 对粗制物进行硅胶色谱分离, 用 DCM/己烷(1:2 至 1:1)洗脱以得到 294 mg 无色泡沫状期望化合物 18。

化合物 20 的合成

将化合物 18 (185 mg, 0.4 mmol)、化合物 19 (146 mg, 0.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18.6 mg, 0.016 mmol)和碳酸钠(1.0 M, 0.8 mL)的混合物于 82-84℃下在氩气氛中搅拌过夜。所述混合物用乙酸乙酯稀释、用盐水洗涤四次、经干燥(Na_2SO_4)并浓缩。实施硅胶色谱分

离，用 DCM 洗脱，得到 121 mg 淡黄色固体状化合物 **20**。

化合物 **21** 的合成

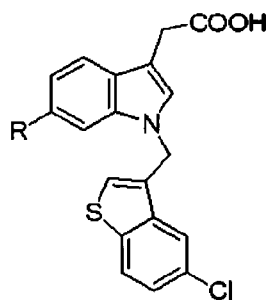
将化合物 **20** (119 mg) 的溶液溶于二氧杂环己烷(5 mL)和 THF (5 mL) 中。添加氢氧化钠(1.0 M, 0.6 mL)和水(1.9 mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜且随后浓缩。添加水并用 2 N HCl 将所述混合物酸化至 pH 3。过滤出沉淀并用水洗涤三次且在真空中干燥以得到 96 mg 黄色固体状化合物 **21**。

化合物 **22** 的合成

将肼(65%, 3 mL)添加至化合物 **21** (182 mg) 和锌粉(800 mg) 存于甲醇(9 mL) 和 THF (12 mL) 的经搅拌混合物中。将所得混合物在室温下在氩气氛中搅拌 4 h。过滤出固体并用 THF 和甲醇(1:1) 的混合物洗涤。蒸发滤液。用硅胶将残留物纯化 2 次，用 2% 三乙胺和 5-6% 甲醇存于 DCM 中的混合物洗脱。用硅胶将产物纯化一次以上，用 5-15% 甲醇存于 DCM 中的混合物洗脱以得到 49 mg 浅黄色固体状化合物 **22**。

化合物 **23-26** 的合成

使用与对化合物 **22** 所述者相似的程序，制备如下文所示化合物 **23-26**。



23R=乙炔基

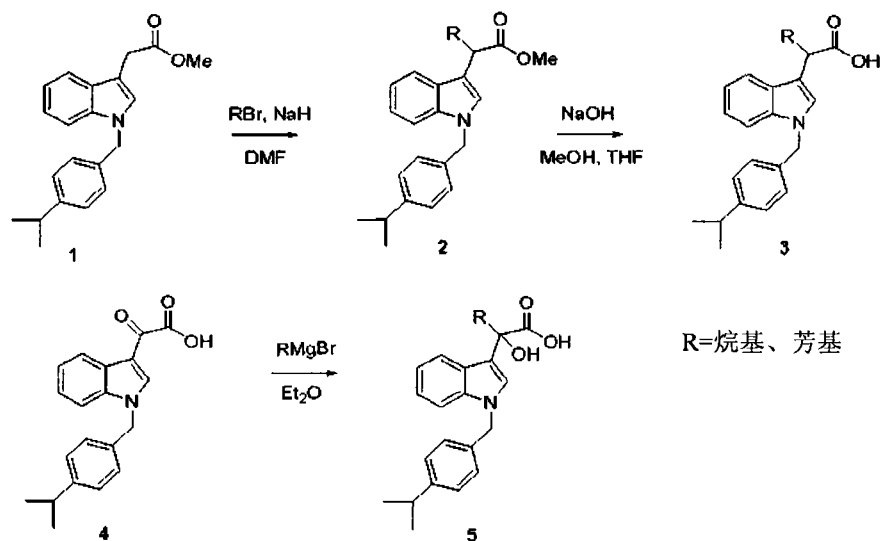
24R=苯基

25R=3-氨基苯基

26R=呋喃-2-基

反应图 18

用于制备 α -烷基(芳基)吲哚-3-乙酸衍生物的一般合成反应图阐述于下文反应图 18 中并分别通过下列关于化合物 **3** (R = 苄基) 与化合物 **5** (R = 苄基) 合成的阐述来例示。



α -苄基-N-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-乙酸(3)的合成

将 *N*-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-乙酸 **1** (0.2 g, 0.5 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中并在冰浴中冷却所述溶液。添加 NaH (22 mg 60% 存于油中的分散液, 0.55 mmol) 并将所述反应混合物在 0°C 下搅拌 10 min。逐滴添加苄基溴 (65 μ L, 0.55 mmol) 存于 DMF (1 mL) 中的混合物并将所述反应混合物在室温下搅拌 30 min。添加 NH_4Cl 水溶液, 继而用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤、经干燥 (MgSO_4) 并蒸发至干燥。实施硅胶色谱柱分离, 使用 10% EtOAc 存于己烷中的混合物洗脱, 提供 **2** (R = 苄基) (80 mg, 33%)。

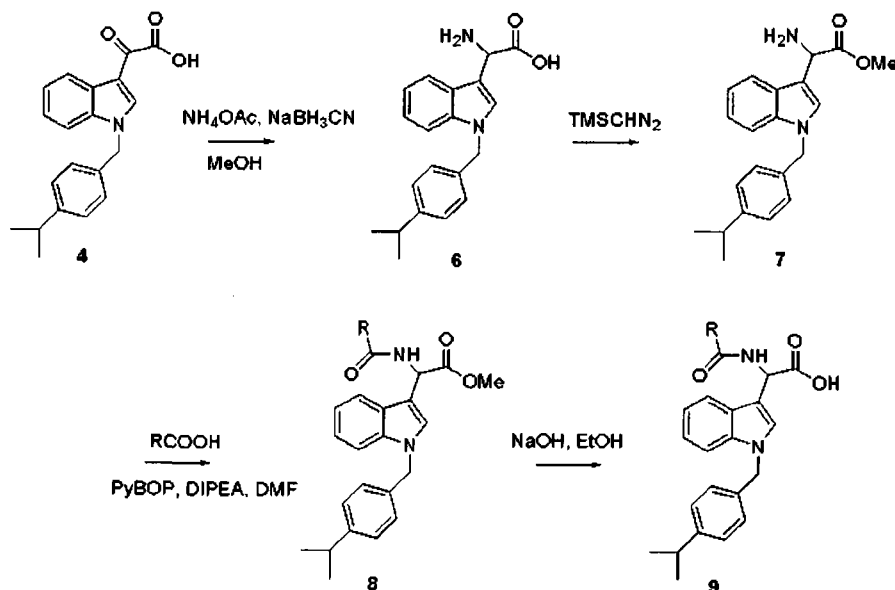
向上述材料 (70 mg, 0.14 mmol) 存于 MeOH (2 mL) 和 THF (1 mL) 的溶液中添加 1N NaOH (2 mL) 并将所述反应混合物在 RT 下搅拌 3 小时。添加 Dowex 50WX8 (pyr^+ 形式) 以中和所述反应混合物。随后过滤出离子交换剂并将滤液蒸发至干燥。用硅胶柱对残留物实施色谱分离, 使用 MeOH 存于 DCM 中的 2-4% 梯度进行洗脱以获得 **3** (25 mg, 37%)。

α -苄基, α -羟基-N-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-乙酸(5)的合成

将 *N*-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-乙醛酸 **4** (0.16 g, 0.5 mmol) 溶于 THF (2.5 mL) 中并在干冰-丙酮浴中冷却所述溶液。逐滴添加苄基溴化镁 (1.74 mL, 19% 存于 THF 中的溶液, 1.5 mmol) 并将所述反应混合物在室温下搅拌 2 小时。用 2N HCl 猝灭所述反应物达 pH 2-3 并用 EtOAc 萃取。有机层经干燥 (MgSO_4) 并蒸发至干燥。实施色谱柱分离纯化, 使用 MeOH 存于 DCM 中的 1-2% 梯度于 0.5% TEA 存在时进行洗脱, 提供 **5** (86 mg, 42%)。

反应图 19

用于制备 α -氨基吲哚-3-乙酸衍生物的一般合成反应图阐述于下文反应图 19 中并通过下列关于化合物 **9** (R = 咪唑-4-基) 合成的阐述来例示。



α -(咪唑-4-羧基)氨基-*N*-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-乙酸(9)的合成

向 *N*-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-乙醛酸 **4** (1.05 g, 3.27 mmol) 存于 MeOH 的溶液中添加 NH_4OAc (2.53 g, 32 mmol)、 NaBH_3CN (0.6 g, 9.6 mmol) 及粉状分子筛 $4\text{\AA}$ (1 g)。将所述反应混合物在回流下加热 16 小时、过滤并在真空中浓缩。使残留物在 2N HCl 与 EtOAc 之间分配, 有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO_4)并在真空中浓缩。实施硅胶色谱柱分离, 使用 20% 甲醇存于 DCM (4% NH_4OH) 中的混合物进行洗脱, 提供 **6** (0.3 g, 19%)。

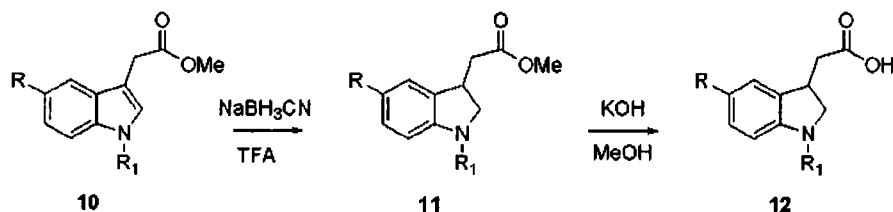
将 α -氨基酸 **6** 溶于 MeOH (2 ml) 和 DCM (4 ml) 中并逐滴添加 TMSCHN_2 (0.63 ml, 存于己烷中的 2 N 溶液, 1.25 mmol)。将所述反应混合物在 RT 下搅拌 30 min 且蒸发至干燥以提供 **7**。此材料无未经纯化即可用于下一步骤。

将酯 **7** 溶于 DMF (2 ml) 中, 添加 PyBOP (198 mg, 0.38 mmol) 和 DIPEA (109 μM , 0.63 mmol), 继而添加咪唑-4-甲酸 (42 mg, 0.38 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时, 随后使其在 H_2O 与 EtOAc 之间分配。有机层用 H_2O 洗涤, 经干燥(MgSO_4)并蒸发至干燥。实施硅胶色谱柱分离, 使用 MeOH 存于 DCM (1% TEA) 中的 2-4% 梯度进行洗脱, 提供 **8** (60 mg, 56%)。

将化合物 **8** (50 mg, 0.12 mmol) 溶于 EtOH (2 mL) 中并添加 1N NaOH (2 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 30 min 且随后用 Dowex 50X8 (pyr^+ 形式) 中和。过滤出离子交换剂并将滤液蒸发至干燥以提供标题化合物 **9** (30 mg, 63%)。

反应图 20

用于制备二氢吲哚-3-乙酸衍生物的一般合成反应图阐述于下文反应图 20 中并通过下列关于化合物 **12** ($\text{R} = \text{Br}$, $\text{R}_1 = \text{对-硝基甲苯甲酰基}$) 合成的阐述来例示。



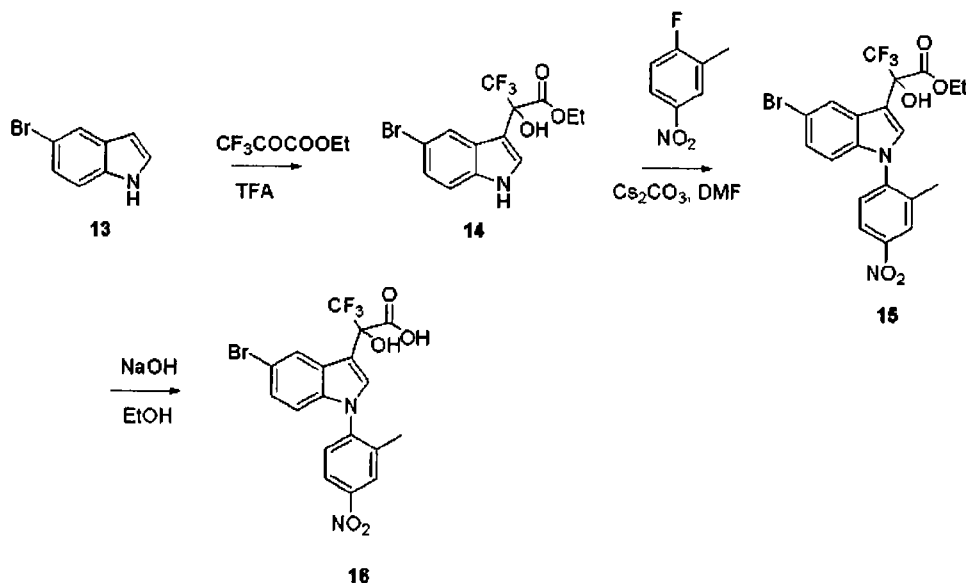
5-溴-N-1-(对-硝基甲苯甲酰基)二氢吲哚-3-乙酸(12)的合成

将 5-溴-N-1-对-硝基甲苯甲酰基-吲哚-3-乙酸甲酯 **10** (0.2 g, 0.5 mmol) 与 TFA (3 mL) 的混合物冷却至 0℃ 并逐份添加 NaBH₃CN (314 mg, 5 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 随后倾注于 NaHCO₃ 水溶液中并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水(2 x)、H₂O (2 x) 洗涤, 经干燥(MgSO₄)并蒸发成糖浆。实施硅胶色谱柱分离, 使用 10% EtOAc 存于己烷中的混合物进行洗脱, 产生 **11** (140 mg, 70%)。

将二氢吲哚 **11** (130 mg, 0.32 mmol) 溶于 EtOH (1 mL)、THF (1 mL) 与 1N NaOH (1 mL) 的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 随后用 Dowex 50X8 (pyr⁺形式) 中和。过滤出离子交换剂并将滤液蒸发至干燥以提供 **12** (90 mg, 72%)。

反应图 21

用于制备 2-羟基-2-(吲哚-3-基)-3,3,3-三氟丙酸衍生物的一般合成反应图阐述于下文反应图 21 中并通过下列关于化合物 **16** 合成的阐述来例示。



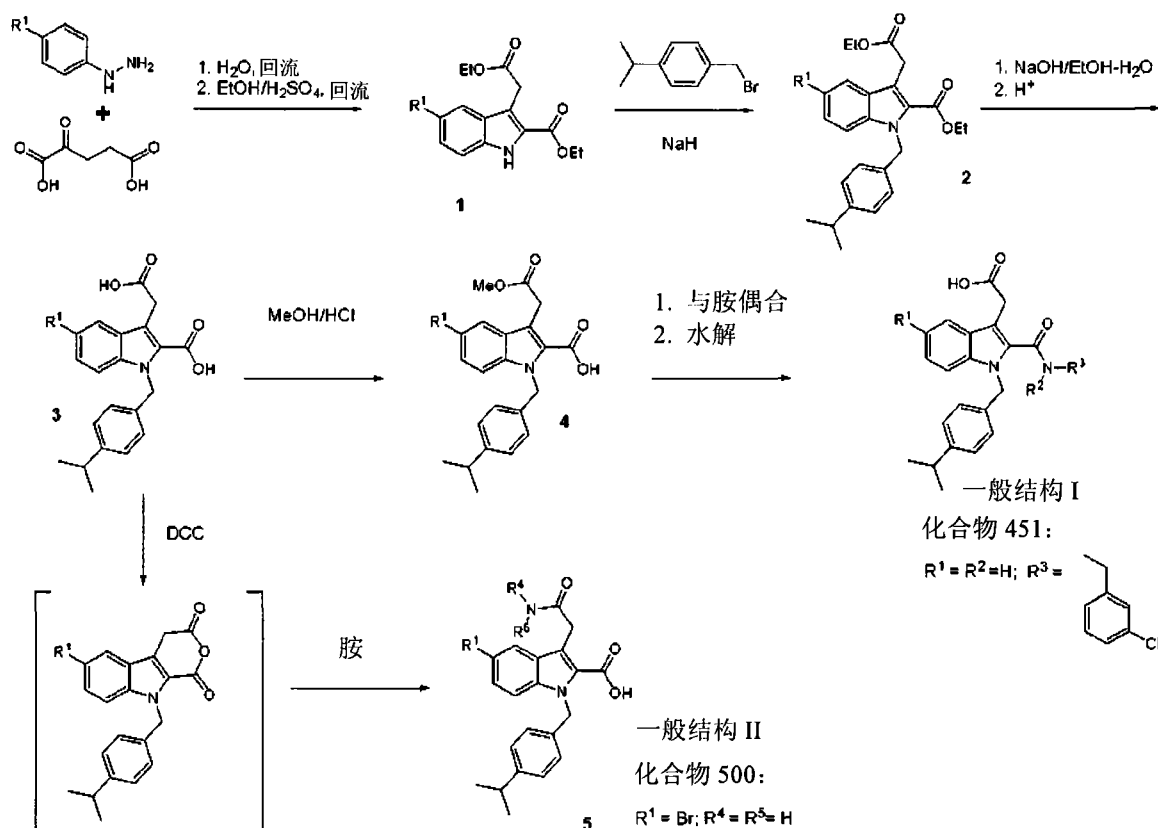
2-羟基-2-[5-溴-(N-1-对-硝基甲苯甲酰基)吲哚-3-基]-3,3,3-三氟丙酸(16)

将吲哚 **14** (0.73 g, 2 mmol, 依据阿比德 (Abid), M.和托罗 (Torok), B. 高级合成催化剂 (*Adv. Synth. Catal.*) **2005**, 347, 1797 自 **13** 合成) 溶于 DMF (15 mL) 中并添加 Cs₂CO₃ (1.49 g, 4.57 mmol) 和 2-氟-5-硝基甲苯 (0.34 g, 2.2 mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时, 随后在室温下保持过夜。添加 H₂O, 用 EtOAc 萃取混合物且有机层经干燥(MgSO₄)。在移除溶剂后对残留物实施硅胶色谱柱分离, 使用 DCM 存于 EtOAc 中的 30-60% 梯度进行洗脱以提供 **15** (0.65 g, 65%)。

向 **15** (100 mg, 0.2 mmol) 存于二氧杂环己烷(1 mL)的溶液中添加 1N NaOH (1 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时且随后用 Dowex 50X8 (pyr⁺形式)中和。过滤出离子交换剂, 将滤液在真空中蒸发至干燥并通过硅胶柱纯化残留物。使用 1% MeOH 存于 DCM(1% TEA)中的混合物进行洗脱, 提供标题化合物 **16** (65 mg, 69%)。

反应图 22

用于制备 2-氨基甲酰基吲哚-3-乙酸(下文所示一般结构 **I**)及 2-羧基吲哚-3-乙酰胺(下文所示一般结构 **II**)解旋酶抑制剂的合成反应图阐述于下文反应图 22 中。所述合成是基于在药物化学杂志 (J. Med. Chem.) 1991, 34, 1283-1292 中的公开文献及其它文献并通过下列关于化合物 451 和 500 合成的阐述来例示。



2-乙氧基羰基-1H-吲哚-3-乙酸乙酯(1, $R^1 = H$)

将盐酸苯肼(14.5 g, 100 mmol)、 α -酮戊二酸(22g, 150 mmol)和水(300 mL)的混合物回流 2 小时。将所述反应混合物冷却并用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤、经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。将残留物溶于乙醇(500 mL)中, 小心地添加浓硫酸(75 mL)并将所得混合物回流 20 小时。在低压下移除乙醇并使残留物在乙酸乙酯与水之间分配。有机层相继用水及碳酸氢钠洗涤且随后经 $MgSO_4$ 干燥。通过色谱分离(15-20%乙酸乙酯-己烷)分离目标双酯。产量 13.6g (63%)

2-乙氧基羰基-1-(4-异丙基苄基)-1H-吲哚-3-乙酸乙酯(2, $R^1 = H$)

在 0℃ 下向化合物 **1**, $R^1 = H$ (13.6g, 49.5 mmol) 存于 DMF 的溶液中添加氢化钠 (2.18g, 60% 存于矿物油中的悬浮液, 54.4 mmol)。在 -20℃ 下将所述混合物搅拌 15 min

并添加 4-异丙基苄基溴(10.2 mL, 59.4 mmol)。将反应混合物在-20 - -10℃下搅拌 1 小时, 同时用固体氯化铵猝灭所述反应混合物并使其在水与乙酸乙酯之间分配。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。通过实施色谱柱分离(5-10%乙酸乙酯-己烷)来分离标题产物。产量 16.8 g (83%)。

2-羧基-1-(4-异丙基苄基)-1H-吡啶-3-乙酸(3, R¹ = H)

向双-酯 **2**, R¹ = H (16.8g, 41 mmol)存于乙醇(200 mL)的溶液中添加氢氧化钠(2N, 100 mL)并将所述反应物在 60℃下搅拌 1 小时。在冷却至室温后, 将反应混合物蒸发成固体, 将所述固体溶于水中。用盐酸将所述溶液酸化至 pH 3 并过滤出所形成固体, 用水洗涤并自甲醇重结晶。产量 13.7g (95%)。

2-羧基-1-(4-异丙基苄基)-1H-吡啶-3-乙酸甲酯(4, R¹ = H)

向双酸 **3**, R¹ = H (13.7g, 39mmol)存于甲醇(200mL)的悬浮液中添加 HCl 的二氧杂环己烷溶液(4M, 20 mL)。将所述悬浮液在室温下搅拌 2 小时, 蒸发并在真空中干燥。产量: 14.1 g, 100%。

2-(3-氯苄基氨基甲酰基)-1-(4-异丙基苄基)-1H-吡啶-3-乙酸(代表性化合物 451)。

向上述酸 **4**, R¹ = H (50 mg, 0.14 mmol)存于 DCM(2 mL)的溶液中相继添加 HOBt (19 mg, 0.14 mmol)及 DCC (0.14 mL, 1 M 存于 DCM 中的溶液)。将反应混合物搅拌 15 min 同时添加 3-氯苄基胺(0.038 mL, 0.3 mmol)并将所述反应混合物搅拌 1 小时。过滤出沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并相继用 0.1 N HCl、水和饱和碳酸氢钠洗涤滤液。有机相经硫酸镁干燥并蒸发。通过使用 2%乙酸乙酯存于 DCM 中的混合物的色谱柱分离来分离标题化合物。产量 70 mg (100%)。

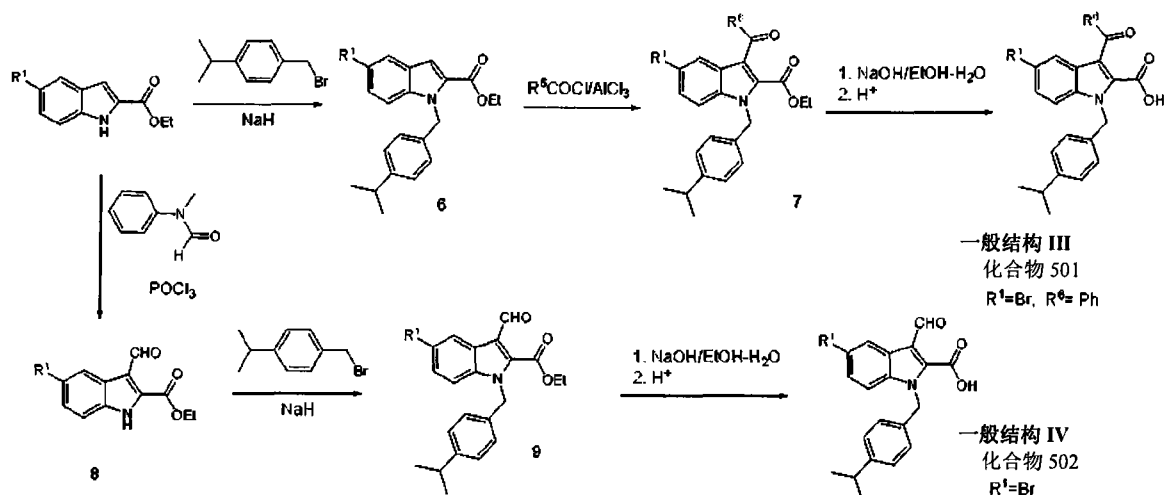
向此酯(70 mg, 0.14 mmol)存于二氧杂环己烷(2 mL)的溶液中添加 2 N 盐酸并将所述反应物在 90℃下加热 2 小时。在真空中蒸发有色反应混合物并与甲苯-乙醇混合物(3:1)共蒸发两次。通过使用 5-10% MeOH-DCM 的色谱柱分离来分离标题化合物。产量: 20 mg (29%)。

5-溴-2-羧基(4-异丙基苄基)-1H-吡啶-3-乙酰胺(代表性化合物 500)

向双-酸 **3**, R¹ = Br 存于 DCM (2 mL)的溶液中添加 DCC 并将所述混合物在室温下搅拌 3 小时且随后用氨(0.3 mL 0.5M DCM 溶液, 1.5 mmol)处理。在再搅拌 1 小时后, 用乙酸乙酯稀释所述反应混合物, 过滤出沉淀并相继用 0.1 N 盐酸和水洗涤滤液。有机溶液经硫酸镁干燥并蒸发。通过使用 10-15%甲醇 DCM 的色谱柱分离来分离标题化合物。产量: 25 mg (58%)。

反应图 23

用于制备具有一般结构 **III** 和 **IV** 的化合物的合成反应图阐述于下文反应图 23 中。通过下列关于化合物 501 和 502 合成的阐述来例示所述合成:



5-溴-1-(4-异丙基苄基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(6, $R^1 = \text{Br}$)

在 0℃ 下向市售 5-溴-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(804 mg, 3 mmol)存于 DMF (10 mL) 的溶液中添加氢化钠(144 mg, 作为 60% 矿物油悬浮液, 3.6 mmol)。在搅拌 15 min 后, 添加 4-异丙基苄基溴(0.68 ml, 4 mmol)并将反应物在室温下搅拌 1 小时。在用固体氯化铵猝灭后, 使所述反应物在水与乙酸乙酯之间分配, 分离有机相, 经硫酸镁干燥并蒸发。通过使用 5-10% 乙酸乙酯-己烷的色谱柱分离来分离标题化合物。产量 1.21 g (100%)。

3-苯甲酰基-5-溴-1-(4-异丙基苄基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(7, $R^1 = \text{Br}$)

用无水氯化铝(85 mg, 0.64 mmol)和苯甲酸酐(108 mg, 0.48 mmol)处理吲哚 6 ($R^1 = \text{Br}$, 128 mg, 0.32 mmol)存于二氯乙烷中的溶液。在室温下搅拌过夜后, 所述混合物用 DCM 稀释、相继用水及饱和碳酸氢钠洗涤。此有机溶液经硫酸钠干燥并蒸发。通过使用 10-15% 醚-己烷的色谱柱分离来分离目标化合物。产量: 30 mg (19%)。

3-苯甲酰基-5-溴-1-(4-异丙基苄基)-1H-吲哚-2-甲酸(化合物 501)

用氢氧化锂(2 N, 0.2 mL)处理化合物 7 ($R^1 = \text{Br}$) (30 mg, 0.06 mmol)存于乙醇(2 mL)中的溶液。在搅拌 30 min 后, 反应混合物用 2 N 盐酸酸化至 pH 3 并蒸发。通过使用 5-10% MeOH-DCM 的色谱柱分离来分离目标化合物。产量 26 mg (92%)。

5-溴-3-甲酰基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(8, $R^1 = \text{Br}$)

将磷酰氯(0.73 mL, 8 mmol)与 N-甲基甲酰苯胺(0.98 mL, 8 mmol)混合在一起并在室温下搅拌 15 min。向此混合物中添加 5-溴-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(1.072 g, 4 mmol)存于二氯乙烷(15 mL)中的溶液并使反应在 80℃ 下进行 2 小时。在冷却至室温后, 将此反应混合物逐滴添加至乙酸钠(5 g)存于水(10 mL)的溶液中以提供目标化合物沉淀。过滤出此固体, 相继用水及冷甲醇洗涤并在真空中干燥。产量 1.06 g (89%)。

5-溴-3-甲酰基-(4-异丙基苄基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(9, $R^1 = \text{Br}$)

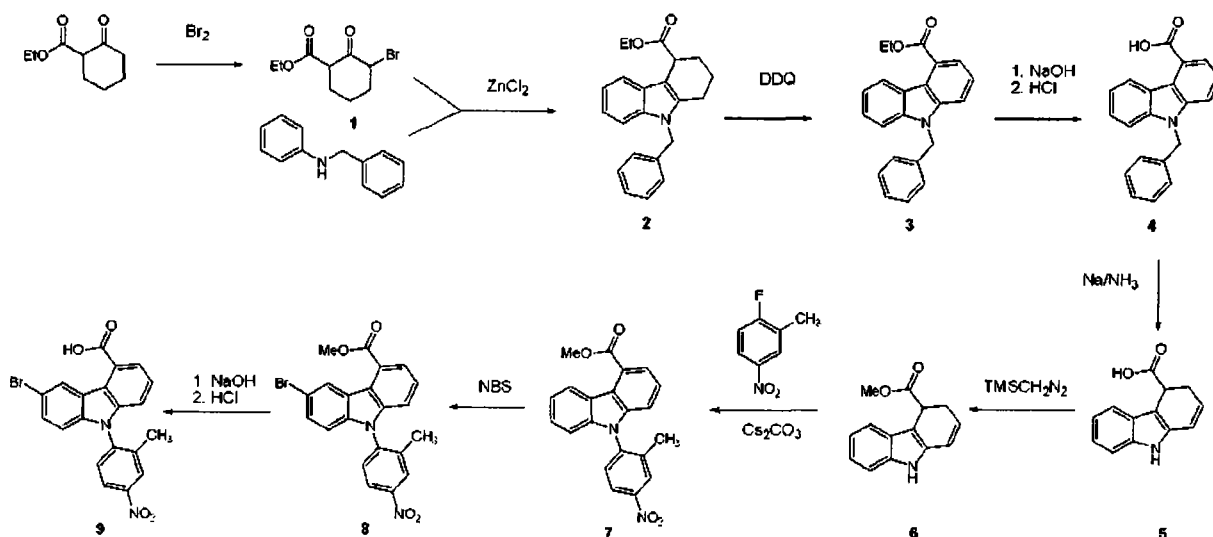
在标准苄基化条件下使用氢化钠和 4-异丙基苄基溴存于 DMF 中的混合物自吲哚 8 制备化合物 9。通过使用 5-10% 乙酸乙酯-己烷的色谱柱分离来分离目标化合物。产量: 51%。

5-溴-3-甲酰基-(4-异丙基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸(化合物 502)

在室温下使用 2 N 氢氧化锂的乙醇-水溶液对酯 **9** ($R^1 = \text{Br}$) (50 mg) 实施水解。在标准萃取处理后, 通过使用 5-10% MeOH-DCM 的色谱柱分离来分离目标化合物。产量: 35 mg (76%)。

反应图 24

吡啶衍生物的制备.



3-溴-2-酮基环己烷甲酸乙酯(1) (药物化学杂志 (J. Med. Chem.) 2005. 48, 第 8045-8054 页)

向 2-酮基环己烷甲酸乙酯(25 g, 0.15 mol) 存于二乙醚(50 mL) 的经搅拌 0℃ 溶液中逐滴添加溴(7.7 mL, 0.15 mol)。在 0℃ 下搅拌 15 min 且随后在室温下 1.5 h 后, 将反应混合物小心地倾注于经搅拌饱和碳酸钠水溶液中且随后用乙酸乙酯萃取。合并有机层经硫酸镁干燥并蒸发以得到淡黄色油状溴酮 **1**。产量 37 g (99%)。

9-苄基-1,2,3,4-四氢吡啶-4-甲酸乙酯(2) (德国专利 DE 2 127 352)

将苄基苄基胺(4.42 g, 24 mmol) 与酮基酯 **1** 的混合物在 35℃ 下搅拌 3 天。向此褐色混合物中添加无水氯化锌(4 g) 并将所述反应混合物在 125-130℃ 下搅拌 1 小时。在冷却至室温后, 使深色反应混合物在水与乙酸乙酯之间分配。分离有机层; 水相再用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取物用 2 N HCl 和水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发。通过色谱柱分离使用 30 至 40% 乙酸乙酯-己烷分离四氢吡啶 **2**。产量: 2.21 g (66%)。

9-苄基吡啶-4-甲酸乙酯(3)

将四氢吡啶 **2** (500 mg, 1.50 mmol) 与 DDQ (1.14 g, 5.02 mmol) 存于邻-二甲苯(15 mL) 中的溶液在 120℃ 下搅拌 1 h。经冷却反应混合物经由硅藻土过滤并蒸发。在 40% DCM-己烷中实施色谱柱分离后, 吡啶 **3** 作为灰白色结晶材料分离出。产量: 420 mg (84%)。

9-苄基吡啶-4-甲酸(4)

用氢氧化钠(2 M, 2 mL) 处理酯 **3** (420 mg, 1.28 mmol) 存于乙醇(5 mL) 中的溶液。在

80℃下搅拌 1 h 后, 在真空中移除溶剂并使残留物溶于水中。在添加 2 N HCl 达 pH 3 后, 通过标准萃取处理并随后自乙酸乙酯-己烷混合物(2:1)结晶来分离酸 4。产量 300 mg (78%)。

3,4-二氢吡唑-4-甲酸(5)

在-50℃下向酸 4 (250 mg, 0.83 mmol)中添加液氨(大约 10 mL)继而添加钠(53 mg, 2.3 mmol)。将深色溶液在相同温度下搅拌 45 min。同时用固体氯化铵猝灭所述反应物并蒸馏出氨。将深色残留物溶于水中并用 1 N HCl 将溶液酸化至 pH 3。在正常萃取处理后, 相继通过实施色谱柱分离(3% MeOH-DCM)以及自 DCM-己烷(1:1)结晶来分离酸 5。产量 70 mg (40%)。

3,4-二氢吡唑-4-甲酸甲酯(6)

在 0℃下向酸 5 (50 mg, 0.25 mmol)存于甲醇(1 mL)的溶液中添加三甲基甲硅烷基重氮基甲烷, 作为存于 THF (1.25 ml, 2.5 mmol)中的 2 M 溶液。将反应混合物在 0℃下搅拌 30 min 并蒸发以留下粗制酯 6, 其未经任何额外纯化即可用于下一步骤。

9-(2-甲基-4-硝基苯基)吡唑-4-甲酸甲酯(7)

向来自先前步骤的酯存于 DMF (5 mL)的溶液中添加 3-硝基-5-氟甲苯 (98 mg, 0.5 mmol)和无水碳酸铯(244 mg, 0.75 mmol)并将所述反应混合物在 35℃下搅拌过夜。使所得深色混合物在水与乙酸乙酯之间分配且有机层用盐水洗涤并经硫酸镁干燥。实施色谱柱分离纯化(5%乙酸乙酯-己烷), 提供黄色油状标题产物。产量 80 mg (89%, 两步)。

6-溴-9-(2-甲基-4-硝基苯基)吡唑-4-甲酸甲酯(8)

在 0℃下, 向吡唑 7 (80 mg, 0.22 mmol)存于 DCM(2 mL)和乙酸(2 mL)的溶液中添加 NBS (46 mg, 0.26 mmol)。将所述反应物在相同温度下搅拌 1 小时并倾注于经搅拌饱和碳酸氢钠溶液中。用 DCM 萃取产物。有机溶液经硫酸镁干燥并蒸发以得到溴吡唑 8, 其未经任何额外纯化即可用于下一步骤。产量 80 mg (83%)。

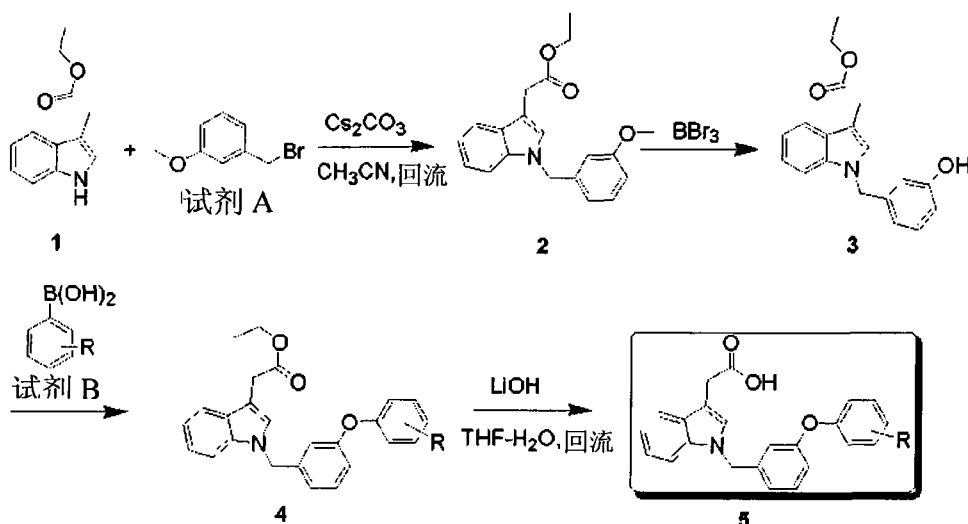
6-溴-9-(2-甲基-4-硝基苯基)吡唑-4-甲酸(9)

在 80℃下使用存于乙醇(2 mL)中的氢氧化钠(2 M, 1 mL)对酯 8 (80 mg, 0.18 mmol)实施水解 1 h。蒸发溶剂并使残留物溶于水中。添加 2M HCl 达 pH 3 并用乙酸乙酯萃取产物。有机溶液经硫酸镁干燥并蒸发。自 DCM 结晶, 得到白色固体状酸 9。产量 60 mg (78%)。

吡唑衍生物的制备阐述于反应图 25 至反应图 35 中。

反应图 25

吡唑衍生物的制备.



化合物 2 的制备

将化合物 1 (2.03 g, 1 当量)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(2.00 g, 1 当量)和 Cs_2CO_3 (4.88 g, 1.5 当量)存于 CH_3CN (20 mL)中的混合物加热至回流约 8 h。通过 TLC 追踪所述反应。在所述反应完成后, 将反应混合物冷却至室温, 过滤出固体, 在低压下移除溶剂并通过色谱柱纯化粗制产物以得到 2.20 g 化合物 2 (产率为 68%)。

化合物 3 的制备

将化合物 2 (2.20 g, 1 当量)溶于无水二氯甲烷(10 mL)中。在冰冷条件下向此混合物中添加三溴化硼(3 当量)并将所述反应混合物在室温下搅拌 14 小时。随后向所述反应混合物中添加 1 N 氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯(2 x 300 mL)萃取反应混合物。有机层用盐水洗涤且随后经无水 Na_2SO_4 干燥。在低压下移除溶剂并通过色谱柱纯化粗制物以得到 1.68 g 化合物 3 (产率为 80%)。

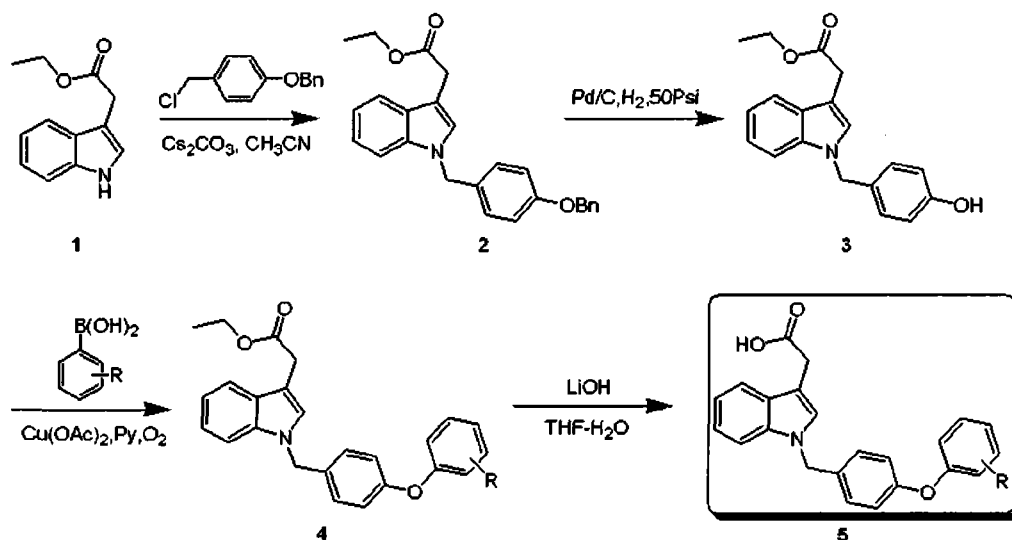
化合物 4 的制备

将化合物 3 (1 当量)、试剂 B (2-3 当量)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.3 当量)、吡啶(5 当量)、吡啶 N-氧化物(1.0 当量)和 4 Å 分子筛存于二氯甲烷(5ml/1 mmol 化合物 3)中的混合物于室外在室温下搅拌过夜。通过 TLC 监测反应且当发现反应完成后, 用碳酸氢钠水溶液洗涤反应物, 通过 CH_2Cl_2 萃取并通过制备型 TLC 分离粗制物以得到化合物 4。

化合物 5 的制备

将化合物 4(1 当量)溶于 $\text{THF-H}_2\text{O}$ (3:1, 4 ml)中并向所述混合物中添加 LiOH (5 当量)。将所述混合物加热至 70-80°C 同时搅拌过夜。通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 用 2M HCl 将所述混合物酸化至 pH 2-3, 随后用反应物体积的乙酸乙酯(EA)萃取 3 次, 用盐水洗涤。合并各有机层, 随后移除溶剂且通过制备型 TLC 纯化目标产物。

反应图 26



化合物 2 的制备

将化合物 1 (2.68 g, 1 当量)、1-苄氧基-4-氯甲基-苯(4.0 g, 1 当量)和 Cs₂CO₃ (6.43 g, 1.5 当量)存于 CH₃CN (30 mL)中的混合物加热至回流约 12 h。在冷却后过滤出固体，在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 3.0 g 化合物 2 (产率为 57%)。

化合物 3 的制备

于 Pd/C (280 mg)存在时在 50 Psi 初始 H₂ 中于 40-50℃下将化合物 2 (1.4 g,)在 MeOH/EtOAc (8:1)中氢化约 4 h。随后过滤出触媒，在真空中移除溶剂以提供 0.86 g 化合物 3 (产率为 79%)，其未经进一步纯化即可用于下一步骤中。

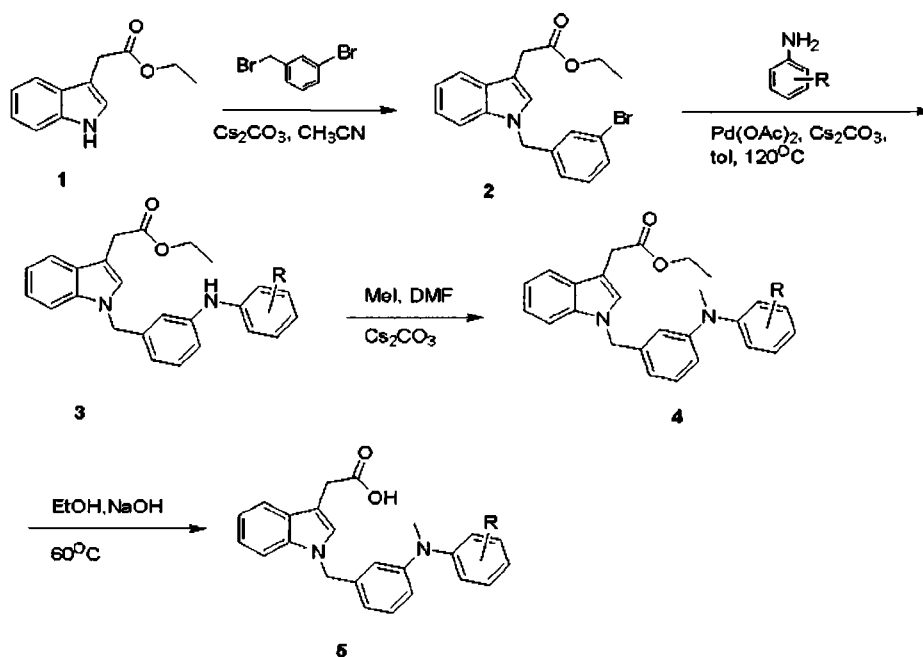
化合物 4 的制备

将化合物 3 (1 当量)、硼酸(2-3 当量)、Cu(OAc)₂(1.3 当量)、吡啶(5 当量)、吡啶 N-氧化物(1.0 当量)和分子筛 4 Å 存于二氯甲烷(5 mL/1 mmol 化合物 3)中的混合物于室外在室温下搅拌 14-36 h。通过 TLC 和 LC-MS 监测反应。在反应完成后，向所述反应混合物中添加饱和碳酸氢钠。分离有机层并用 CH₂Cl₂ 萃取水性层。合并有机层用盐水洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过制备型 TLC 纯化粗制物以得到粗制化合物 4。

化合物 5 的制备

在室温下，向化合物 4 (1 当量)存于 THF-H₂O (3:1, 4 ml)的溶液中添加 LiOH (5 当量)。将所述混合物加热至 70-80℃过夜。在冷却后，用 2M HCl 将反应混合物酸化至 pH 2-3。用 EtOAc 萃取水性部分。合并有机层用盐水洗涤、干燥并浓缩。通过制备型 TLC 纯化所得粗制物以得到纯净化合物 5。

反应图 27



化合物 2 的制备

将化合物 1 (1 当量)、1-溴甲基-4-溴苯(1 当量)和 Cs_2CO_3 (1.5 当量)存于 CH_3CN (5 mL/l)中的混合物加热至回流约 12 h。在冷却后过滤出固体，在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到化合物 2。

化合物 3 的制备

在 110°C 下于氮气氛围中搅拌化合物 2(1 当量)、苯基-胺(1.5 当量)和碳酸铯(2 当量)存于甲苯(5 mL/1 mmol 试剂 2)中的混合物，随后添加乙酸铯和 xanphos (4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽)。将所述混合物在所述温度下搅拌过夜并通过 TLC 监测。通过制备型-TLC (PE/EA=5:1)分离化合物 3。

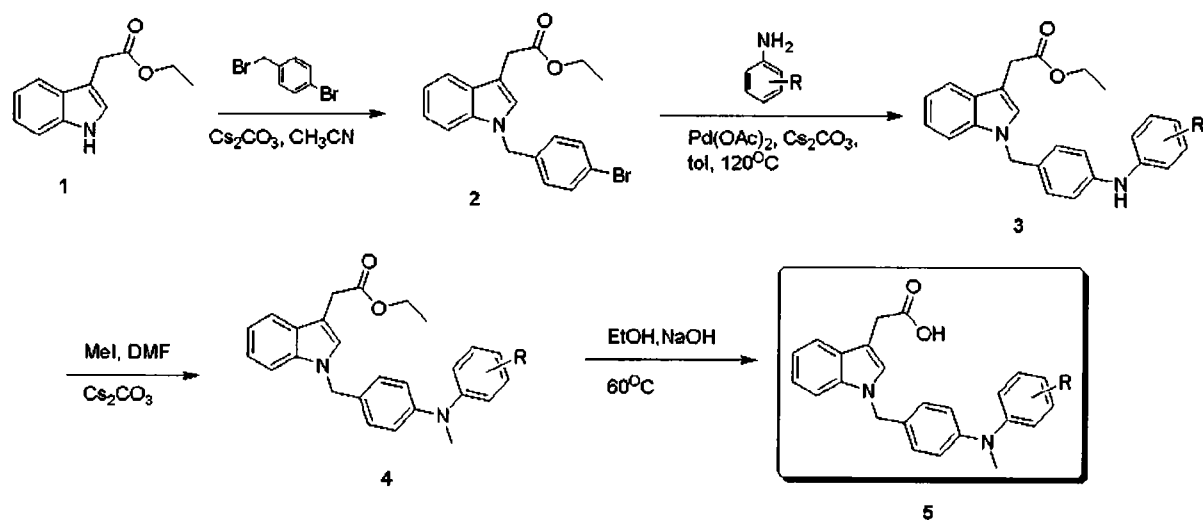
化合物 4 的制备

将化合物 3 (1 当量)、 Cs_2CO_3 和碘甲烷(3 当量)存于 DMF 中的混合物在室温下搅拌过夜。通过 TLC 监测反应。当初始材料耗尽时，所述混合物用 EtOAc 萃取、用饱和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、在真空中浓缩并通过制备型-TLC (PE/EA=5:1)分离目标产物。

化合物 5 的制备

于室外在 50°C 下搅拌化合物 4 (1 当量)和 NaOH (3 当量)存于甲醇中的混合物。通过 TLC 监测反应。当初始材料耗尽时，经冷却混合物用 EtOAc 萃取、用饱和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、在真空中浓缩并通过制备型-TLC (PE/ EtOAc =1: 1)分离目标产物。

反应图 28



化合物 2 的制备

将化合物 **1** (1 当量)、1-溴甲基-4-溴苯(1 当量)和 Cs_2CO_3 (1.5 当量)存于 CH_3CN (5 mL/l)中的混合物加热至回流约 12 h。在冷却后过滤出固体，在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到化合物 **2**。

化合物 3 的制备

在 110°C 下于氮气氛围中搅拌化合物 **2** (1 当量)、苯基-胺(1.5 当量)和碳酸铯(2 当量)存于甲苯(5 mL/1 mmol 试剂 **2**)中的混合物，随后添加乙酸钯和 xanphos。将所述混合物在所述温度下搅拌过夜并通过 TLC 监测。通过制备型-TLC (PE/EtOAc=5:1)分离化合物 **3**。

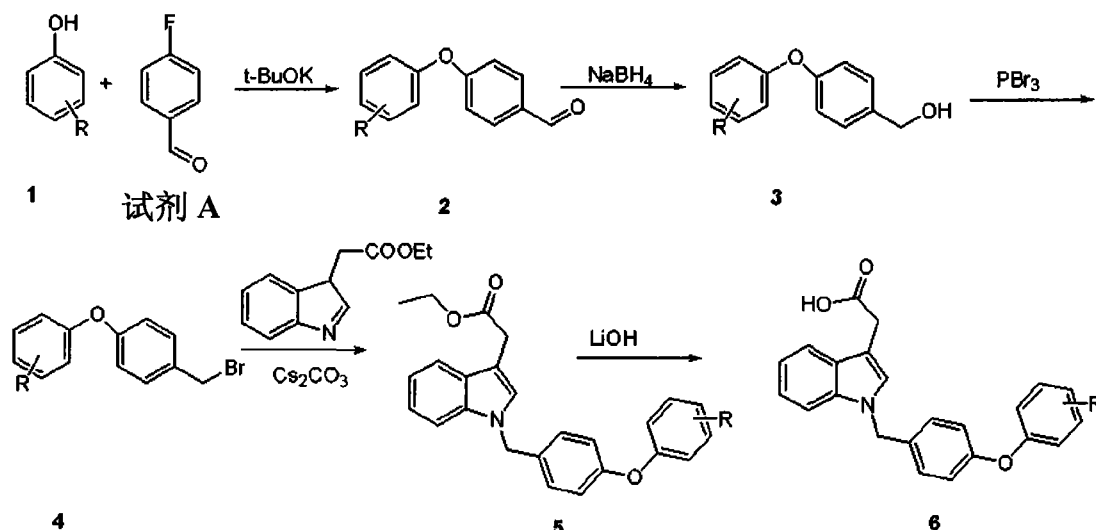
化合物 4 的制备

将化合物 **3** (1 当量)、 Cs_2CO_3 和碘甲烷(3 当量)存于 DMF 中的混合物在室温下搅拌过夜。通过 TLC 监测反应。当初始材料耗尽时，所述混合物用 EtOAc 萃取、用盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、在真空中浓缩并通过制备型-TLC(PE/EA=5:1)分离目标产物。

化合物 5 的制备

在 50°C 下于室外搅拌化合物 **4** (1 当量)和 NaOH (3 当量)存于甲醇中的混合物。通过 TLC 监测反应。当初始材料耗尽时，经冷却混合物用 EtOAc 萃取、用饱和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、在真空中浓缩并通过制备型-TLC(PE/EtOAc=1:1)分离目标产物。

反应图 29



化合物 2 的制备

将化合物 1 (100 mg, 1 当量)、t-BuOK (114.8mg, 1.5 当量)存于 DMA (10 mL)中的混合物在 150℃下搅拌 0.5 小时, 随后添加试剂 A (124.03 mg, 1.5 当量)。将所得混合物在 150℃下再搅拌 2 小时。通过 TLC 检测反应, 在反应完成后, 用水和 EtOAc 稀释混合物并用 EtOAc 萃取。合并各有机层, 在低压下移除溶剂, 通过制备型 TLC 纯化粗制物以得到 140 mg 化合物 2 (产率为约 50%)。

化合物 3 的制备

将化合物 2 (100 mg, 1 当量)溶于 THF-EtOH (1:2.5) 3.5 mL 中并将所述溶液冷却至 0℃, 添加 NaBH₄ (14.4 mg, 1 当量)。将所述混合物升温至室温并搅拌约 2 小时。通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 将溶液倾注于 25%冷 NH₄OAc 水溶液中。随后用 EtOAc 萃取所述混合物。合并各有机层并通过无水 Na₂SO₄ 干燥。在低压下移除溶剂且通过制备型 TLC 纯化粗制物以得到 100 mg 化合物 3 (产率为约 90%)。

化合物 4 的制备

将化合物 3 (100 mg, 1 当量)溶于干燥 THF (2 mL)中。将所述溶液冷却至 0℃, 随后逐滴添加 PBr₃。在添加 PBr₃ 后, 将所述混合物升温至室温并搅拌约 4 小时。通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 将溶液倾注于冷饱和 NaHCO₃ 水溶液中。随后用 EtOAc 萃取所述混合物。合并各有机层且通过无水 Na₂SO₄ 干燥。在低压下移除溶剂并藉由制备型-TLC 纯化产物。获得 50 mg 化合物 4 (产率为约 40%)。

化合物 5 的制备

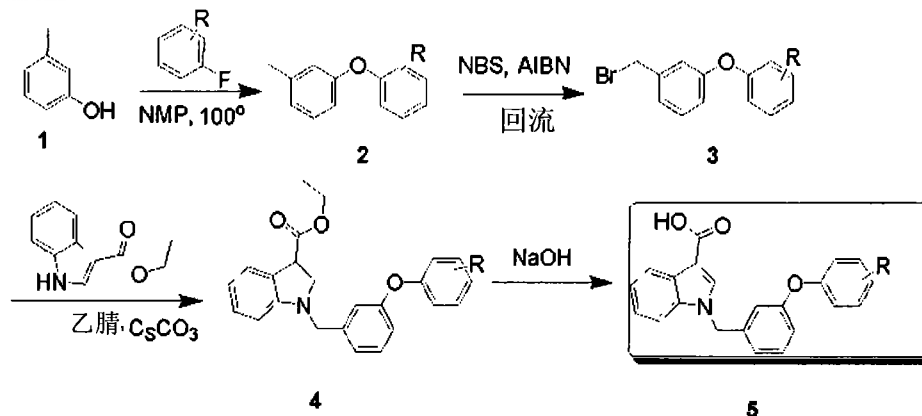
将化合物 4 (50 mg, 1 当量)、(1H-吲哚-3-基)乙酸乙酯(33.8 mg, 1.1 当量)和 Cs₂CO₃ (73.1 mg, 1.5 当量)存于 CH₃CN (5 mL)中的混合物加热至回流约 12 h。在冷却后过滤出固体, 在低压下移除溶剂且通过制备型 TLC 纯化粗制物以得到 60 mg 化合物 6 (产率为约 70%)。

化合物 6 的制备

随后将化合物 5 (60 mg, 1 当量)溶于 THF-H₂O(3:1,4ml)中, 添加 LiOH (5 当量),

将所述混合物加热至 70-80℃ 并搅拌过夜。通过 TLC 监测反应。当反应完成时, 使用 2M HCl 将所述混合物酸化至 pH 2-3, 使用 EtOAc 萃取 3 次, 用盐水洗涤。合并各有机层且通过无水 Na₂SO₄ 干燥并移除溶剂且通过制备型 TLC 纯化目标产物。

反应图 30



化合物 2 的制备

将化合物 1 (1.08 g, 1 当量)、1-氟-2,4-双(三氟甲基)苯(2.32 g, 1 当量)和 K₂CO₃ (1.5 g, 1.1 当量)存于 NMP (20 mL)中的混合物加热至 100℃, 约 8 h。在冷却后过滤出固体, 通过 EtOAc/H₂O 萃取所述滤液, 浓缩各有机层, 通过色谱柱纯化产物以得到 2.56 g 化合物 2 (产率为 80%)。

化合物 3 的制备

将化合物 2 (2.56 g, 1 当量)溶于 CCl₄ 中, 随后添加 NBS(1.70 g, 1.2 当量)和 AIBN(64 mg, 0.05 当量)。在反应完成后, 浓缩反应混合物, 通过色谱柱纯化产物以得到 2.71 g 化合物 3 (产率为 85%)。

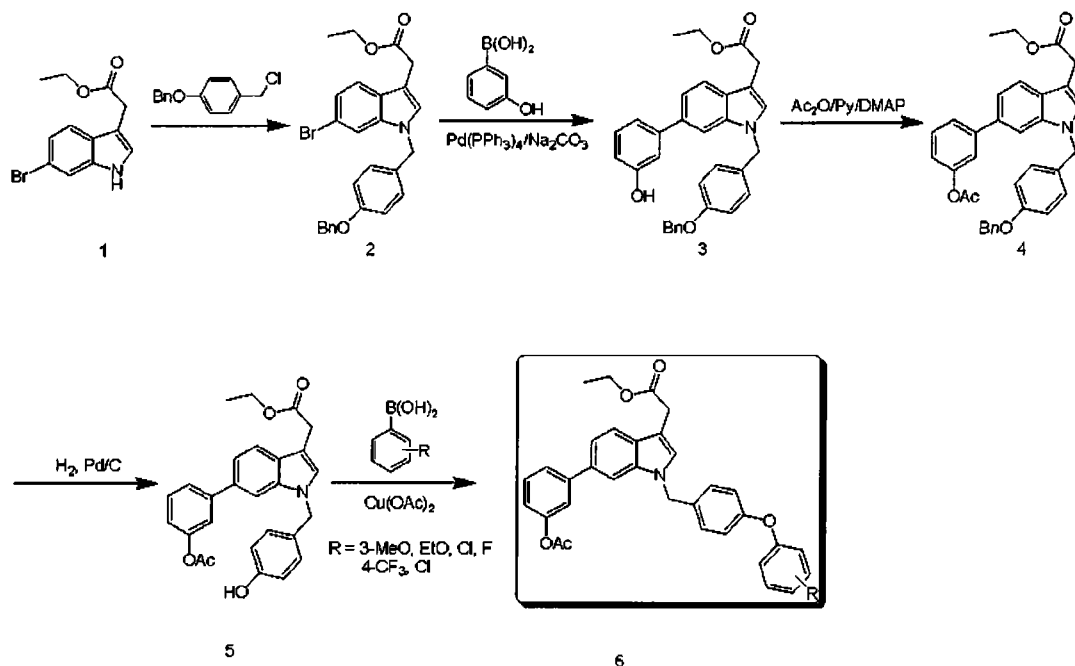
化合物 4 的制备

将化合物 3 (2.71 g, 1 当量)、1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1.28 g, 1 当量)和 Cs₂CO₃ (2.64 g, 1.2 当量)存于 CH₃CN (20 mL)中的混合物加热至回流约 8 h。在冷却至室温后, 过滤出固体, 在低压下移除溶剂, 并通过色谱柱纯化粗制物以得到 2.41 g 化合物 4 (产率为 70%)。

化合物 5 的制备

将化合物 4(1 当量)溶于 THF-H₂O (3:1, 4 mL)中并向所述混合物中添加 NaOH (3 当量)。随后将所述混合物加热至 70-80℃ 并搅拌过夜。通过 TLC 监测反应。当反应完成时, 使用 2M HCl 将所述混合物酸化至 pH 3-4, 随后使用 EtOAc 萃取 3 次, 用盐水洗涤。合并各有机层, 随后移除溶剂并通过制备型-TLC 纯化目标产物(产率为 90%)。

反应图 31A



化合物 2 的制备

将化合物 1 (5 g, 1 当量)、1-苄氧基-4-氯甲基-苯(4.54 g, 1.2 当量)和 Cs_2CO_3 (8.67 g, 1.5 当量)存于 CH_3CN (50 mL)中的混合物加热至回流约 12 h。在冷却后过滤出固体，在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 6.0 g 化合物 2 (产率为 70%)。

化合物 3 的制备

将化合物 2 (3.0 g, 1 当量)、3-羟基苯基硼酸(2.2 g, 2 当量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (363.2 mg, 0.1 当量)、 Na_2CO_3 水溶液(1.67 g, 2.5 当量)存于 1:1 甲苯-EtOH 中的混合物在氮保护下加热至回流，通过 TLC 检测所述反应，在反应完成后，过滤出固体，在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化产物以得到 1.95 g 化合物 3 (产率为 63%)。

化合物 4 的制备

将化合物 3 (1.95 g)溶于吡啶(10 mL)中，随后添加乙酸酐(1.62 g, 5 当量)、二甲基-吡啶-4-基-胺(532 mg, 1.1 当量)，在室温下搅拌所得混合物，通过 TLC 检测所述反应。在反应完成后，在低压下移除吡啶。通过色谱柱纯化产物以得到 1.4 g 化合物 4 (产率为 66%)。

化合物 5 的制备

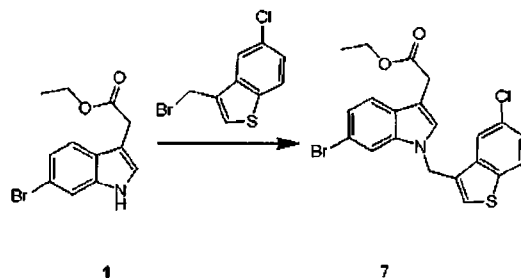
于 Pd/C (320 mg)存在时在 50 Psi 初始 H_2 中于 40-50°C 下将化合物 4 (1.6 g)在 MeOH/EtOAc (8:1)中氢化约 4 h。随后过滤出触媒，在真空中移除溶剂以提供 0.89 g 化合物 5 (产率为 79%)，其未经进一步纯化即可用于下一步骤中。

化合物 6 的制备

在室温下于室外将化合物 5 (1 当量)、硼酸(2-3 当量)、 Cu(OAc)_2 (1.3 当量)、吡啶 (5 当量)、吡啶 N-氧化物(1.0 当量)和分子筛 4Å 存于二氯甲烷(5ml/1 mmol 化合物 3)中的混合物搅拌 14-36 h。通过 TLC 和 LC-MS 监测反应。在反应完成后，向反应混合物中添加碳酸氢钠水溶液。分离有机层并用 CH_2Cl_2 萃取水性层。合并有机层用盐水洗

涤、经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过制备型 TLC 纯化粗制物以得到纯净化合物 **6**。

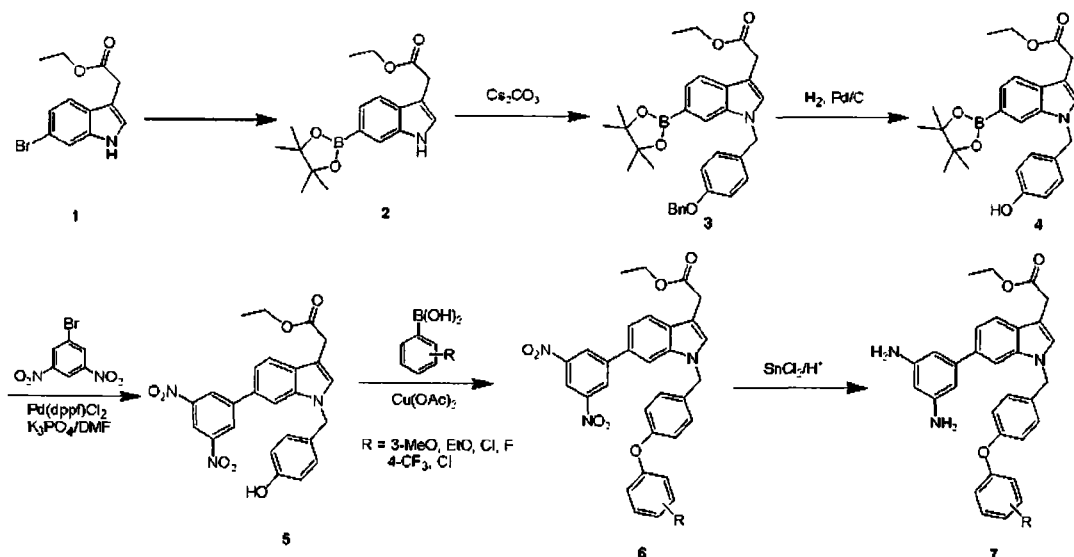
反应图 31B



化合物 7 的制备

将化合物 **1** (5 g, 1 当量)、3-(溴甲基)-5-氯苯并[b]噻吩(5.5 g, 1.2 当量)和 Cs_2CO_3 (8.67 g, 1.5 当量)存于 CH_3CN (50 mL)中的混合物加热至回流约 2-3 h。在冷却后过滤出固体，在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 4.0 g 化合物 **7** (产率为 50%)。

反应图 32



化合物 2 的制备

将化合物 **1** (15 g, 1 当量)、双(戊酰)二硼(29.9 g, 2 当量)、KOAc (18 g, 3.4 当量, Ac = 乙酰基)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.81 g, 0.1 当量, dppf = 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)存于 N,N -二甲基甲酰胺中的混合物在氮保护下加热至 80°C ，通过 TLC 检测反应。在反应完成后，过滤出固体，在低压下移除溶剂。通过色谱柱分离纯化产物。获得 16.1 g 化合物 **2** (产率为 92%)。

化合物 3 的制备

将化合物 **2** (22 g, 1 当量)、1-苄氧基-4-氯甲基-苯(17.05 g, 1.2 当量)和 Cs_2CO_3 (32.6 g, 1.5 当量)存于 CH_3CN (500 mL)中的混合物加热至回流约 12 h。在冷却后过滤出固体，在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 14.7 g 化合物 **3** (产率为 43%)。

化合物 4 的制备

于 Pd/C (5.0 g)存在时在 50 Psi 初始 H_2 中于 40-50°C下将化合物 3 (25 g)在 MeOH/EtOAc (8:1)中氢化约 4 h。随后过滤出触媒,在真空中移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 14 g 化合物 4 (产率为 67.1%)。

化合物 5 的制备

将化合物 4 (3.0 g, 1 当量)、1-溴-3,5-二硝基-苯(4.2 g, 2.5 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (984 mg, 0.2 当量)、无水 K₃PO₄ (3.65 g, 2.5 当量)存于 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在氮保护下加热至 80°C, 通过 TLC 检测所述反应。在反应完成后,过滤出固体,在低压下移除溶剂。通过制备型-HPLC 纯化产物以得到 1.7 g 化合物 5 (产率为 53%)。

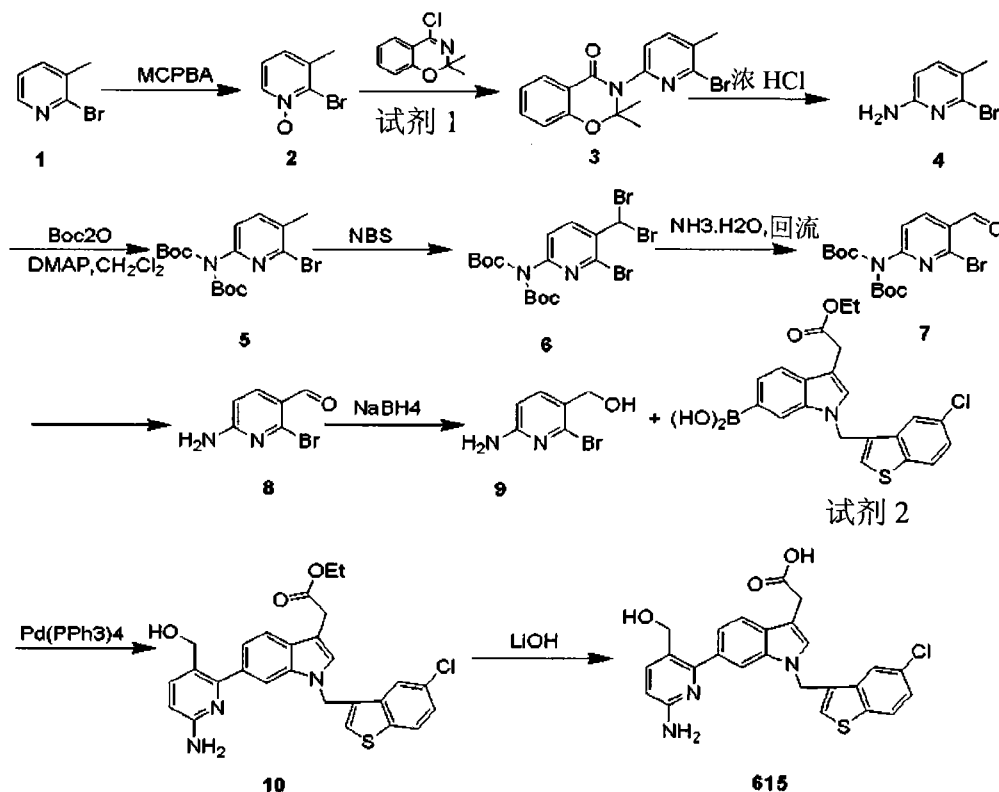
化合物 6 的制备

于室外在室温下将化合物 5 (1 当量)、硼酸(2-3 当量)、Cu(OAc)₂(1.3 当量)、吡啶 (5 当量)、吡啶 N-氧化物和分子筛 4 Å 存于二氯甲烷(5 mL/1 mmol 化合物 5)中的混合物搅拌 14-36 h。通过 TLC 和 LC-MS 监测反应。在反应完成后,向反应混合物中添加碳酸氢钠水溶液。分离有机层并用 CH₂Cl₂ 萃取水性层。合并有机层用盐水洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过色谱柱纯化粗制物以得到纯净化合物 6。

化合物 7 的制备

将化合物 6 溶于乙醇和二氯甲烷(1:1)中,随后添加浓盐酸(3mL/1 mmol 化合物 6)和 SnCl₂ (5.6 当量),将所得混合物加热至 50°C, 2 h。通过 TLC 监测反应。在反应完成后,向反应混合物中添加碳酸氢钠水溶液。分离有机层并用 EtOAc 萃取水性层。合并有机层用盐水洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过制备型-HPLC 纯化粗制物以得到最终产物(碱性条件)。

反应图 33



化合物 2 的制备

在室温下搅拌化合物 1 (20 g, 1 当量)、间-氯过氧苯甲酸(40.2 g, 2 当量)存于二氯甲烷中的混合物, 通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 用硫代硫酸钠水溶液猝灭所述混合物, 随后在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 19.3 g 化合物 2 (产率为 88%)。

化合物 3 的制备

将化合物 2 (33.6g, 2 当量)、试剂 1 (17.7 g, 1 当量)存于二氯甲烷中的混合物加热至回流, 通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 15.7 g 化合物 3 (产率为 50.6%)。

化合物 4 的制备

将化合物 3 (5.0 g)溶于 50 mL 浓 HCl 中, 将所得混合物加热至回流 12 h, 通过 TLC 和 LCMS 监测反应。在反应完成后, 将混合物浓缩, 用 NaHCO₃ 水溶液中和, 用 CHCl₃ 萃取 3 次。合并有机层用盐水洗涤、经无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩以得到 2.1 g 化合物 4。产物未经进一步纯化即可用于下一步骤中(产率为 50.6%)。

化合物 5 的制备

将化合物 4 (2.0 g)、二碳酸二叔丁基酯(9.34 g, 4 当量)和二甲基-吡啶-4-基-胺(1.31 g, 1 当量)溶于二氯甲烷中, 在室温下搅拌所得混合物, 通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 2.4 g 化合物 5 (产率为 58.5%)。

化合物 6 的制备

将化合物 5 (100 mg, 1 当量)溶于 CCl₄ 中, 随后添加 N-溴琥珀酰亚胺(NBS, 48.1 g, 1.1 当量)和 AIBN (4.58 mg, 0.1 当量)。将所得混合物加热至回流 1 h, 随后再添加 4.0 当量 NBS 和 0.4 当量 AIBN, 将反应混合物回流过夜, 通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 在低压下移除溶剂, 以得到化合物 6 (110 mg)。最终产物未经进一步纯化即可用于下一步骤中(产率为 78.6%)。

化合物 7 的制备

将化合物 6 (2.5 g)溶于 25 mL 乙醇和 10 mL NH₃-H₂O 中, 随后将所得混合物加热至回流。通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 将所述混合物倾注于 1N HCl 中同时搅拌, 添加 NaHCO₃ 水溶液以调节至 pH = 7, 随后用乙酸乙酯萃取所述溶液。合并有机层用盐水洗涤、经无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩以得到化合物 7。最终产物未经进一步纯化即可用于下一步骤中。

化合物 8 的制备

将化合物 7 溶于氯化氢气体(甲醇)中并在室温下搅拌, 通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 向反应混合物中添加 NaHCO₃ 水溶液以调节至 pH >7, 随后用乙酸乙酯萃取溶液。合并有机层用盐水洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩以得到化合物 8。最终产物未经进一步纯化即可用于下一步骤中。

化合物 9 的制备

将化合物 8 (400 mg, 1 当量)溶于 THF-MeOH (4:1) 10 mL 中。将所述混合物冷却至 0℃并添加 NaBH₄ (76 mg, 1 当量)。随后将反应混合物升温至室温并再搅拌 2 h。通过 TLC 监测反应,在反应完成后,将所述混合物倾注于 NH₄OAc 水溶液中,用乙酸乙酯萃取。合并有机层用盐水洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 320 mg 化合物 9 (产率为 79%)。

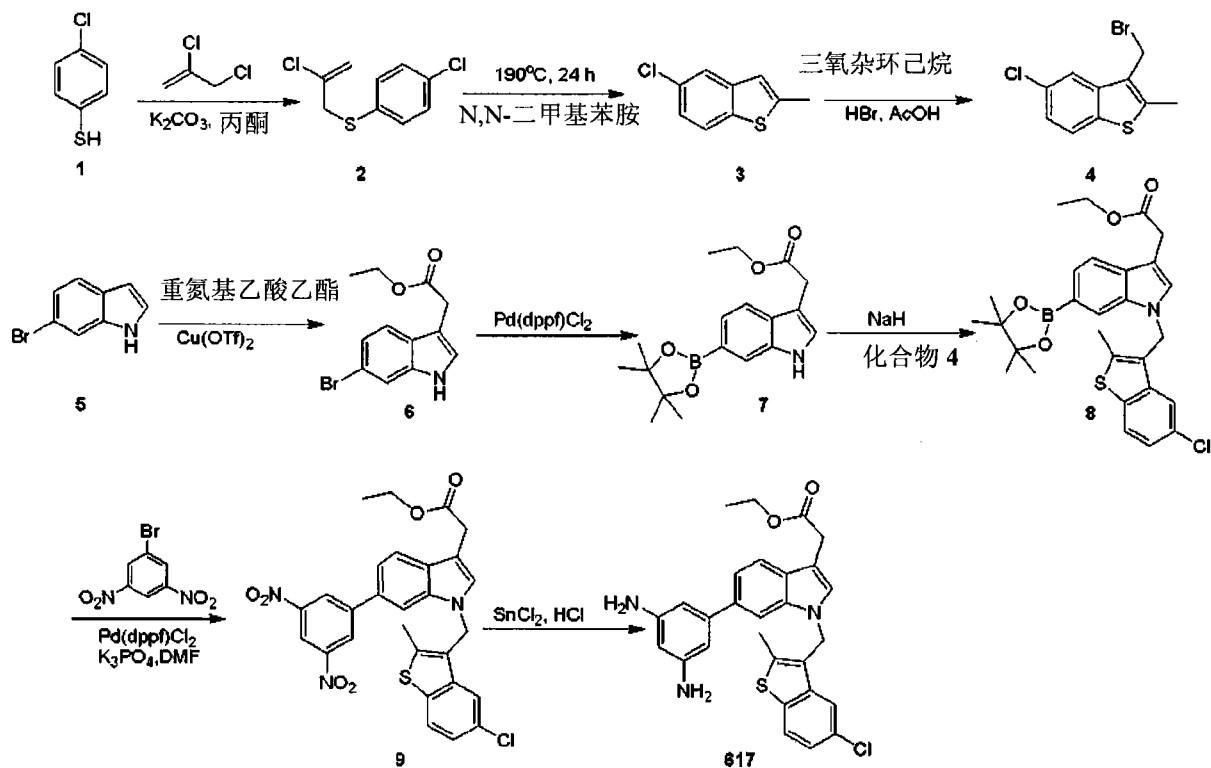
化合物 10 的制备

将化合物 9 (200 mg, 1 当量)、试剂 2 (845.8 g, 2 当量)、Pd(PPh₃)₄ (115.3mg, 0.1 当量)、Na₂CO₃ 水溶液(264.9 g, 2.5 当量)存于 1:1 甲苯-EtOH 中的混合物在氮保护下加热至回流,通过 TLC 检测所述反应。在反应完成后,过滤出固体,在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化产物以得到 500 mg 化合物 10 (含有 PPh₃)。

化合物 615 的制备

在室温下向化合物 10 (500 mg, 1 当量)存于 THF-H₂O (3:1, 4 ml)的溶液中添加 LiOH (5 当量)。将所述混合物加热至 70-80℃过夜。在冷却至室温后,用 2M HCl 将反应混合物酸化至 pH 5-6。用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层用盐水洗涤、干燥并浓缩。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 200 mg 纯净化合物 615。

反应图 34



化合物 2 的制备

向 4-氯苯硫酚(10.0 g, 69.4 mmol)存于丙酮(200 mL)的溶液中相继添加 K₂CO₃

(19.2 g, 138.8 mmol)及 2,3-二氯丙烯(7.6 g, 69.4 mmol)。将所得溶液加热至 60℃, 1 h, 随后冷却至室温。在减压下移除丙酮以得到粗制残留物, 将所述粗制残留物溶于乙酸乙酯(100 mL)中并用水(100 mL)洗涤。随后用乙酸乙酯(6 x 20 mL)萃取水性层。合并有机层经干燥、过滤并蒸发至干燥以得到化合物 2 (14.0 g, 92%)。

化合物 3 的制备

将化合物 2 (6.0 g, 27.3 mmol)溶于 N,N-二甲基苯胺(60 mL)中并加热至 190℃ 24 h, 随后冷却至室温。向所述反应混合物中添加 300 mL 叔丁基甲基醚(TBME), 随后用 2 M HCl (300mL)洗涤所述反应混合物。有机层经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发以得到粗制残留物。通过色谱柱(己烷)纯化粗制物以得到化合物 3 (3.5 g, 70%)。

化合物 4 的制备

向 AcOH (60 滴)存于 HBr (48%存于 H_2O 中的混合物) (40 mL)的溶液中添加 2-甲基-5-氯苯并噻吩(4 g, 21.8 mmol), 继而添加三氧杂环己烷(3.5 g, 39 mmol)和十六烷基三甲基氯化铵(160mg, 0.4 mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌 12 h, 随后用水(50 mL)稀释所述反应混合物并过滤。残留物用水(2x50 mL)洗涤、经空气干燥以得到白色固体状标题化合物 4 (5.8 g, 96%)。

化合物 6 的制备

在氮气氛围中向 6-溴吲哚(5.0 g, 25.5 mmol)存于二氯甲烷(50 mL)的溶液中添加 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (923 mg, 2.55 mmol)并将所得悬浮液冷却至 0℃, 缓慢地添加重氮基乙酸乙酯存于二氯甲烷(20 mL)中的混合物。在将反应物于室温下搅拌 12 h 后, 用 60 mL 水洗涤所得混合物、分离有机层、干燥、过滤并蒸发以得到粗制残留物, 通过 HPLC-色谱柱纯化所述粗制物以得到化合物 6 (1.9 g, 26%)。

化合物 7 的制备

将化合物 1 (15 g, 1 当量)、双(戊酰)二硼(29.9 g, 2 当量)、KOAc (18 g, 3.4 当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.81 g, 0.1 当量)存于 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在氮保护下加热至 80℃, 通过 TLC 检测所述反应。在反应完成后, 过滤出固体, 在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化粗制物以得到化合物 7 (16.1 g, 92%)。

化合物 8 的制备

在 0℃下向 NaH (60%, 存于矿物油中) (800mg, 20.0 mmol)存于 DMF (40 mL)的悬浮液中添加化合物 7 (6.0 g, 18.2 mmol)存于 DMF (40 mL)中的溶液。将所得溶液在 0℃下搅拌 10 min, 随后添加苯并噻吩(5.8 g, 21.1 mmol)存于 DMF (40 mL)中的溶液。将所得溶液在 0℃下搅拌 3 h。通过 TLC 追踪反应。在反应完成后, 所述反应物用 EtOAc (400 mL)和 2M HCl (100 mL)稀释。有机层经分离并用盐水洗涤、随后经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发以得到粗制残留物。通过 HPLC-色谱柱纯化粗制物以得到化合物 8 (4.0 g, 42%)。

化合物 9 的制备

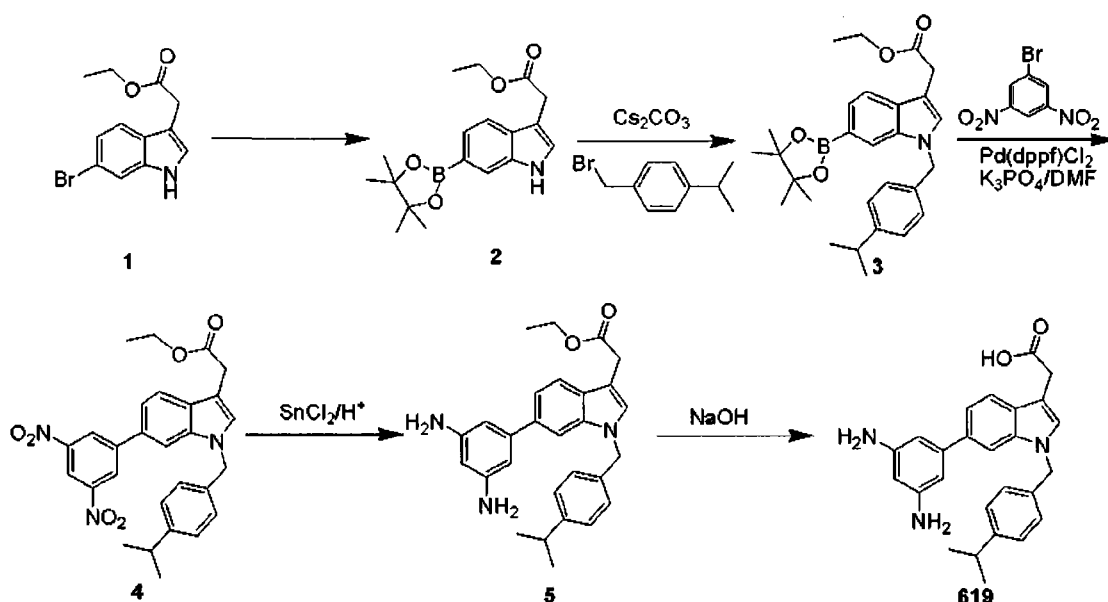
向化合物 8 (2.0 g, 3.8 mmol)存于 DMF (20 mL)的溶液中添加二氯化钪(II)二苯基

膦基二茂铁(1.0 g, 50 重量%), 继而添加磷酸钾(2.5 g, 11.8mmol)和 1-溴-3,5-二硝基-苯(1.9 g, 7.76 mmol)。将所得溶液加热至 75℃ 2 h, 随后冷却至室温并用 EtOAc (200 mL) 稀释。此溶液用 1M HCl (100 mL) 洗涤, 随后将水性层萃取至 EtOAc (400mL) 中。合并有机层用盐水洗涤, 经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发以得到粗制残留物。通过色谱柱(10% 二氯甲烷/石油醚)纯化粗制物以得到淡黄色固体状标题化合物 **9** (0.9 g, 43%)。

化合物 617 的制备

向化合物 **9** (2.0 g, 3.55 mmol) 存于 EtOH (100 mL) 和 EtOAc (50 mL) 的溶液中添加浓 HCl (10.5 mL) 和 SnCl_2 (6.7 g, 35.5 mmol)。将所得悬浮液在 50℃ 下搅拌 3 小时。在反应完成后, 将反应混合物冷却至室温, 添加 Na_2CO_3 以中和所述酸, 经由硅藻土过滤固体并蒸发滤液。通过 HPLC-色谱柱(碱性条件)纯化粗制残留物以得到化合物 **617** (1.0 g, 56%)。

反应图 35



化合物 2 的制备

将化合物 **1** (15 g, 1 当量)、双(戊酰)二硼(29.9 g, 2 当量)、KOAc (18 g, 3.4 当量)、 Pd(dppf)Cl_2 (3.81 g, 0.1 当量) 存于 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在氮保护下加热至 80℃。通过 TLC 检测所述反应。在反应完成后, 过滤出固体, 在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化产物以得到 16.1 g 化合物 **2** (产率为 92%)。

化合物 3 的制备

将化合物 **2** (2.0g, 1 当量)、1-溴甲基-4-异丙基-苯(1.3 g, 1.2 当量)和 Cs_2CO_3 (3.0 g, 1.5 当量) 存于 CH_3CN (30 mL) 中的混合物加热至回流约 12 h。在冷却后过滤出固体, 在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 1.0 g 化合物 **3** (产率为 35%)。

化合物 4 的制备

将化合物 **3** (1.0 g, 1 当量)、1-溴-3,5-二硝基-苯 (1.3g, 2.5 当量)、 Pd(dppf)Cl_2 (500mg)、无水 K_3PO_4 (1.1 g, 2.5 当量) 存于 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在氮保护下加

热至 80℃。通过 TLC 检测所述反应。在反应完成后, 过滤出固体, 在低压下移除溶剂。通过制备型-HPLC 纯化产物以得到 0.5 g 化合物 4 (产率为 53%)。

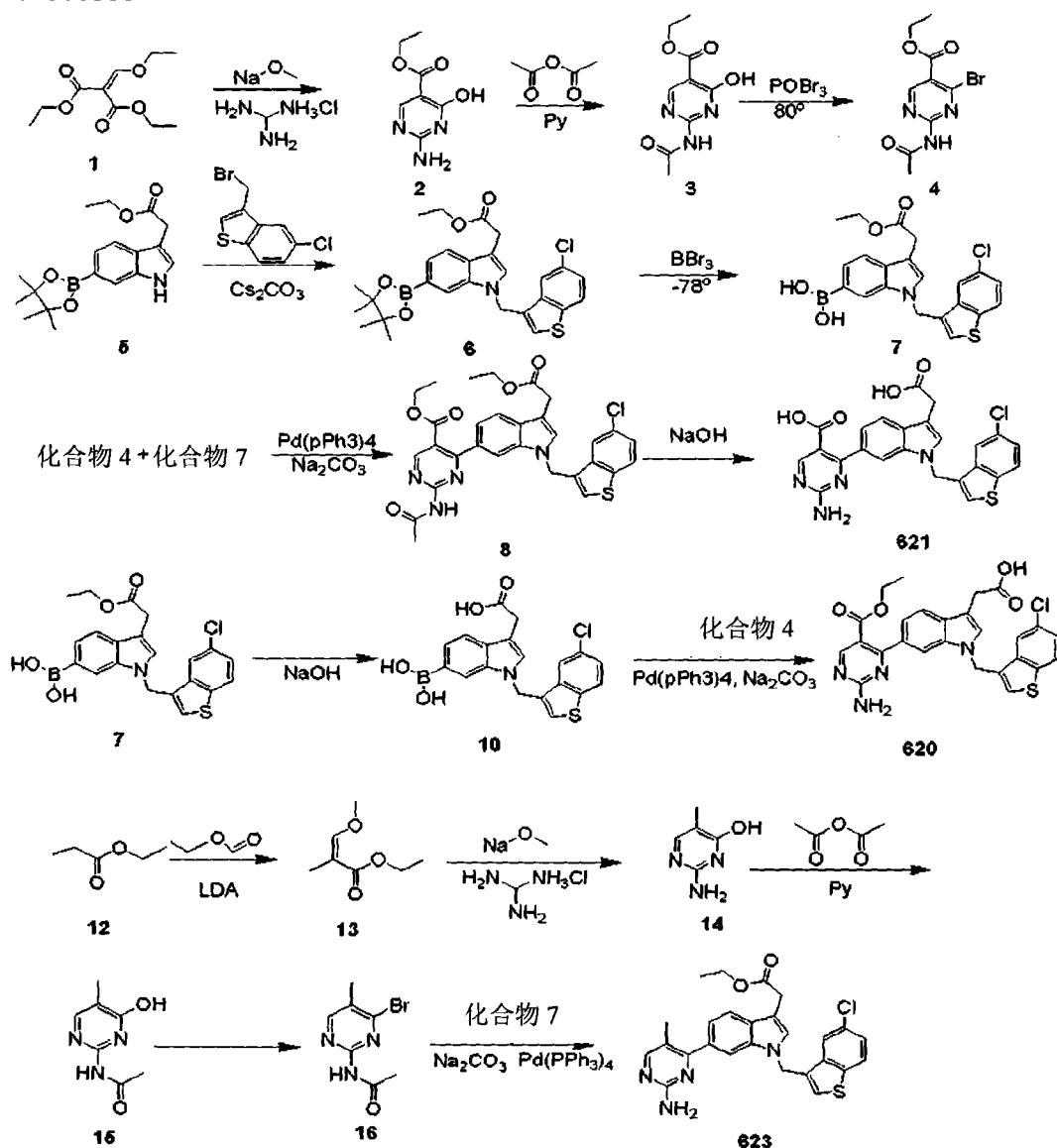
化合物 5 的制备

将化合物 5 溶于乙醇和二氯甲烷(1:1, 5mL/mmol 化合物 5)中, 随后添加盐酸 (3 mL/1 mmol 化合物 5)和 SnCl_2 (5.6 当量)。将所得混合物加热至 50℃ 2 h。通过 TLC 监测反应。在反应完成后, 向反应混合物中添加碳酸氢钠以中和酸。过滤出固体, 浓缩溶剂。通过制备型-HPLC (碱性条件)纯化粗制物。

化合物 619 的制备

在室温下向化合物 5 (1 当量)存于 EtOH- H_2O (3:1, 4 ml)的溶液中添加 NaOH (5 当量)。将所述混合物加热至 70-80℃过夜。在冷却后, 用 2M HCl 将反应混合物酸化至 pH 2-3。用 EtOAc 萃取水性部分。合并有机层用盐水洗涤、干燥并浓缩。通过制备型-TLC 纯化所得粗制物以得到纯净化合物 619。

反应图 36



化合物 2 的制备

将化合物 1 (21 g, 1 当量)、胍(9.7g, 1 当量)、甲醇钠(5.4g, 1 当量)存于甲醇中的混合物加热至 60℃, 通过 TLC 检测所述反应, 在反应完成后, 用 HCl 中和溶剂。发现沉淀, 随后过滤出产物、干燥以得到 16 g 化合物 2 (产率为 87%)。

化合物 3 的制备

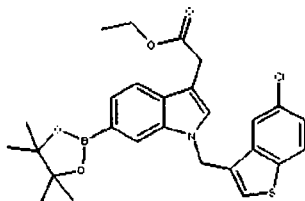
将化合物 2 (18g, 1 当量)、乙酸酐(20g, 2 当量)和 Py (10 g)的混合物加热至回流约 3 h。在冷却后过滤出固体以得到 20 g 粗制化合物 3 (产率为 90%)。

化合物 4 的制备

将化合物 3 (5 g,)存于 POBr₃ (20 g)中的混合物在氮保护下加热至 80℃, 通过 TLC 检测所述反应。在反应完成后, 将混合物倾注于冰水中, 随后用 Na₂CO₃ 中和溶剂, 随后用 EtOAc 萃取。通过色谱柱纯化产物以得到 2.5 g 化合物 4 (产率为 53%)。

化合物 6 的制备

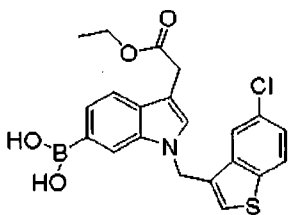
将化合物 5 (2. g, 1 当量)、2-(溴甲基)-5-氯苯并[b]噻吩(4.0 g, 1 当量)和 Cs₂CO₃ (6.43 g, 1.5 当量)存于 CH₃CN (30 mL)的混合物加热至回流约 5 h。在冷却后过滤出固体, 在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到 3.0 g 化合物 6 (产率为 56%)。



MS-ESI: $m/z = 510[M+1]^+$

化合物 7 的制备

在氮保护下向化合物 6 (3 g,)存于无水 DCM(5mL)的混合物中添加 BBr₃(2 g)随后将温度保持在-78℃下, 通过 TLC 检测所述反应。在反应完成后, 将混合物倾注于冰水中, 随后用 Na₂CO₃ 中和溶剂, 随后用 EtOAc 萃取。通过色谱柱纯化产物以得到 2.5 g 化合物 7 (产率为 50%)。



MS-ESI: $m/z = 428[M+1]^+$

化合物 8 的制备

将化合物 4 (286 mg, 1 mmol)、化合物 7 (427 mg, 1 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.1 mmol)和 Na₂CO₃ (50 mg)存于 DMF 中的混合物加热至 60℃, 通过 TLC 检测反应。在反应完成后, 过滤所述混合物并用 EtOAc 萃取, 随后通过制备型-HPLC 纯化以得到 20 mg 化合物 8 (产率为 10%)。

化合物 621 的制备

使化合物 **8** (50 mg)和 NaOH (30 mg)存于 EtOH 中的混合物回流, 在反应完成后, 通过制备型-HPLC 纯化反应混合物以得到 20 mg 化合物 **621** (50%)。

化合物 **10** 的制备

使化合物 **7** (200 mg)和 NaOH (100 mg)的混合物在 EtOH 中回流, 在反应完成后, 用 HCl 中和反应混合物, 通过制备型-HPLC 纯化反应混合物以得到 180 mg 化合物 **10** (90%)。

化合物 **620** 的制备

将化合物 **4** (286 mg, 1 mmol)、化合物 **10** (400 mg, 1 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.1 mmol)和 Na₂CO₃ (50 mg)存于 DMF 中的混合物加热至 60℃并通过 TLC 检测反应。在反应完成后, 过滤所述混合物并用 EtOAc 萃取, 随后通过制备型-HPLC 纯化以得到 50 mg 化合物 **620** (产率为 30%)。

化合物 **13** 的制备

将二异丙基胺(22 ml)与 THF (100 ml)的混合物保持在-78℃下, 随后添加正丁基锂 (1.6M, 48 mL)。在 3 h 后, 添加化合物 **12** (5.6 mL)、甲酸乙酯(4.8mL)和 K₂CO₃ (13 g)的混合物。随后添加丙酮(30 mL), 并将反应混合物倾注于水中且用 EtOAc 萃取。浓缩 EtOAc 层且通过色谱柱纯化以得到 3 g 化合物 **13** (产率为 50%)。

化合物 **14** 的制备

将化合物 **13** (3 g, 1 当量)、胍(9.7 g, 1 当量)、甲醇钠(5.4 g, 1 当量)存于甲醇中的混合物加热至 60℃并通过 TLC 检测反应。在反应完成后, 用 HCl 中和溶剂。过滤出沉淀, 随后干燥以得到 16 g 化合物 **14** (产率为 87%)。

化合物 **15** 的制备

将化合物 **14** (1g, 1 当量)、乙酸酐(5g,)和吡啶(3 g)的混合物加热至回流约 3 h。在冷却后浓缩反应混合物, 通过色谱柱纯化粗制物以得到 400 mg 化合物 **3** (产率为 30%)。

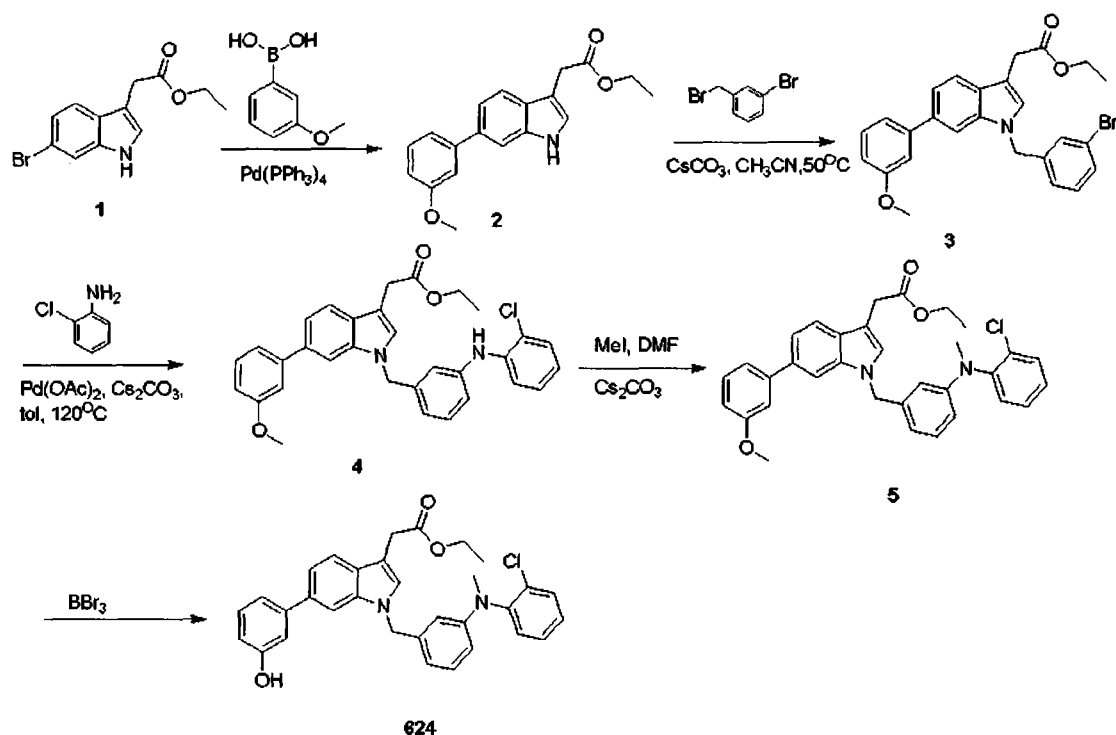
化合物 **16** 的制备

在氮保护下将化合物 **15** (400 mg)存于 POBr₃ (3 g)中的混合物加热至 80℃, 通过 TLC 检测反应。在反应完成后, 将混合物倾注于冰水中, 随后用 Na₂CO₃ 中和溶剂并用 EA 萃取, 通过色谱柱纯化产物以得到 200 g 化合物 **16** (产率为 37%)。

化合物 **623** 的制备

将化合物 **16** (200 mg, 0.86 mmol)、化合物 **7** (427 mg, 1 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.1 mmol)和 Na₂CO₃ (50 mg)存于 DMF 中的混合物加热至 60℃并通过 TLC 检测反应。在反应后, 过滤混合物且随后用 EtOAc 萃取, 随后通过制备型-HPLC 纯化以得到 30 mg 化合物 **623** (产率为 6.5%)。

反应图 37



化合物 2 的制备

在氮保护下将化合物 1 (4.0 g, 1 eq)、(4.3 g, 2 eq)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1.6 g, 0.1 eq)、 Na_2CO_3 水溶液(3.7 g, 2.5 eq)存于 1:1 甲苯-乙醇中的混合物加热至回流, 通过 TLC 检测反应。在反应完成后, 过滤出固体, 在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化产物且获得 3.6 g 化合物 2 (产率为 63%)。

化合物 3 的制备

将化合物 2(1 当量)、1-溴甲基-4-溴苯(1 当量)和 Cs_2CO_3 (1.5 当量)存于 CH_3CN (5 mL/1)中的混合物加热至回流约 12 h。在冷却后过滤出固体, 在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化所得粗制物以得到化合物 3。

化合物 4 的制备

在 110°C 下于氮气氛围中搅拌化合物 3 (1 当量)、苯基-胺(1.5 当量)和碳酸铯(2 当量)存于甲苯(5 mL/1 mmol 试剂 2)中的混合物, 随后添加乙酸铯和 xanphos。将所述混合物在所述温度下搅拌过夜并通过 TLC 监测。通过制备型-TLC (PE/EA=5:1)分离化合物 4。

化合物 5 的制备

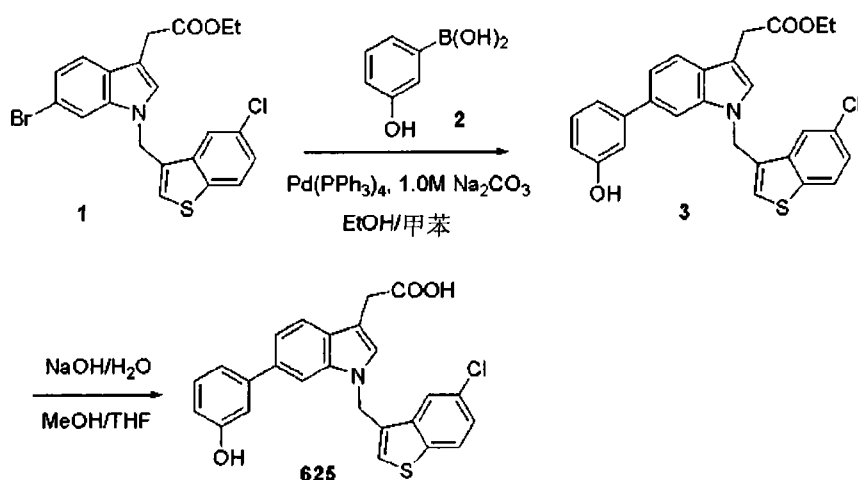
将化合物 4 (1 当量)、 Cs_2CO_3 和碘甲烷(3 当量)存于 DMF 中的混合物在室温下搅拌过夜。通过 TLC 监测反应。当初始材料耗尽时, 所述混合物用 EtOAc 萃取、用饱和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、在真空中浓缩并通过制备型-TLC (PE/EA=5:1)分离目标产物。

化合物 624 的制备

将化合物 5 (1 当量)溶于无水二氯甲烷(5 mL/mmol 化合物 5)中。在冰冷条件下向

此混合物中添加三溴化硼(3 当量)并将所述整体在室温下搅拌 14 小时。随后向反应混合物中添加 1 N 氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取所述整体。有机层用盐水洗涤且随后经无水 Na_2SO_4 干燥。在低压下移除溶剂。通过色谱柱纯化粗制物以得到化合物 **624**。

反应图 38

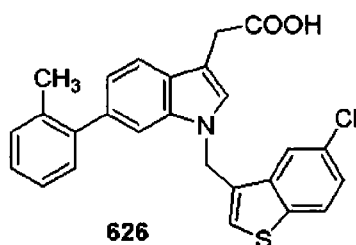


化合物 **625** 的合成

将化合物 **1** (139 mg, 0.3 mmol)、化合物 **2** (83 mg, 0.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17.4 mg, 0.015 mmol)和碳酸钠(1.0 M, 0.75 mL)的混合物在 82°C 下于氩气氛中搅拌过夜。所述混合物用乙酸乙酯稀释、用盐水洗涤四次、经干燥(Na_2SO_4)并浓缩。实施硅胶色谱分离,用存于 DCM 中的 1-5% EtOAc 洗脱,得到 84 mg 无色固体状化合物 **3**。

将化合物 **3** (71 mg)溶于 MeOH (4 mL)和 THF (1 mL)中并添加氢氧化钠(1.0 M, 0.6 mL)和水(1.9 mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜、用 2N HCl 酸化至 pH 2 且随后浓缩。添加水并过滤出所得沉淀且用水洗涤三次。自 DCM 重结晶,得到 57 mg 暗淡琥珀色固体状化合物 **625**; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.67 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.01 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.22 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 12.24 (s, 1H)。

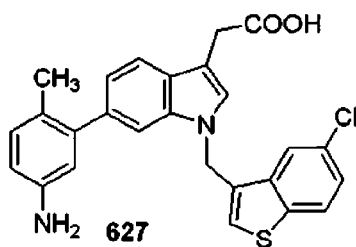
化合物 **626** 的合成



使用与对化合物 **625** 所述者相似的程序,自化合物 **1** (46 mg, 0.1 mmol)和 2-甲基苯硼酸(27 mg, 0.2 mmol)制备化合物 **626** (30 mg); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.21 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.41 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H),

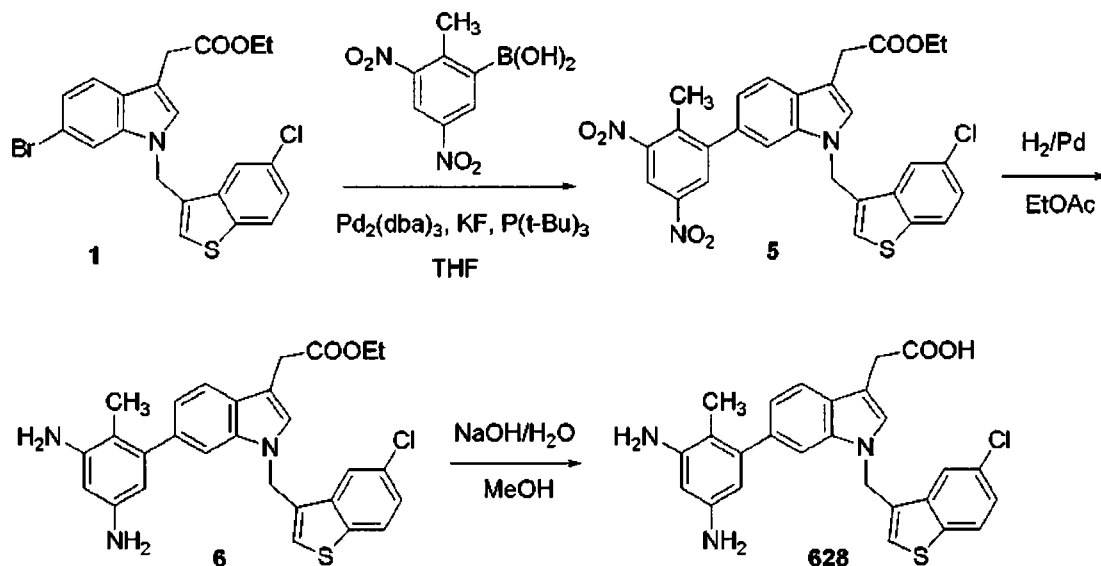
8.02 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 12.24 (s, 1H)。

化合物 627 的合成



使用与对化合物 625 所述者相似的程序，自化合物 1 (46 mg, 0.1 mmol) 和 2-甲基-5-氨基苯硼酸频哪醇酯 (28 mg 0.12 mmol) 制备化合物 627 (52 mg); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.25 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.95-7.05 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 9.5$ Hz, 4H), 7.40 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 9.9 (bs, 2H), 12.2 (bs, 1H)。

反应图 39



化合物 628 的合成

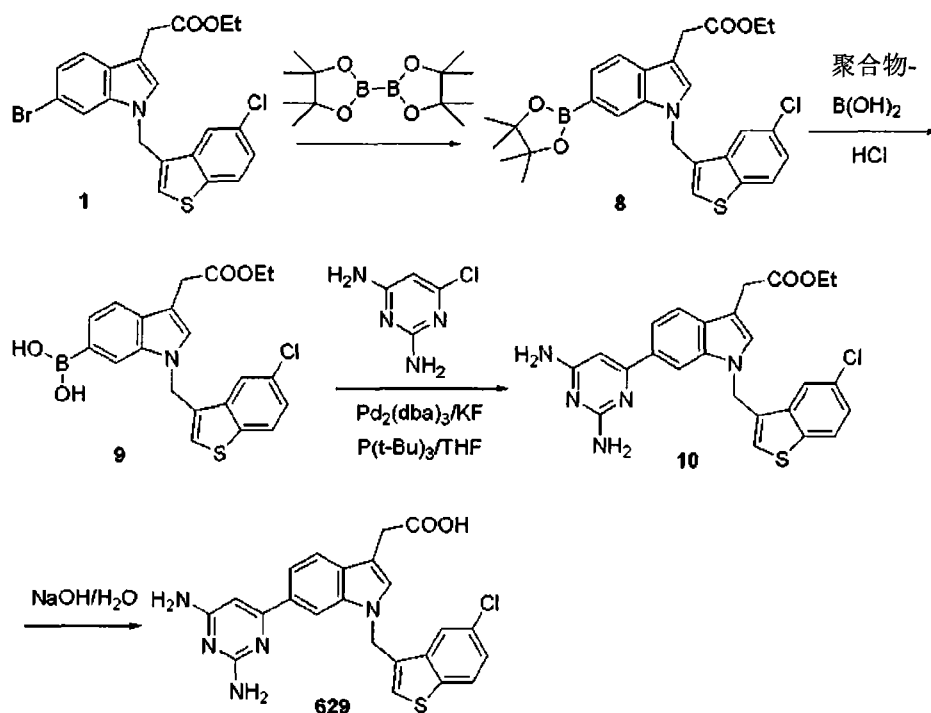
将化合物 1 (92 mg, 0.2 mmol)、2-甲基-3,5-二硝基苯硼酸 (68 mg 0.3 mmol)、氟化钾 (58 mg, 1.0 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg) 和三(叔丁基)膦 (0.2 M, 存于 THF 中, 0.02 mL, 0.004 mmol) 存于 THF (1 mL) 中的反应混合物在氩气氛中于室温下搅拌过夜。所述混合物用乙酸乙酯稀释、过滤、用盐水洗涤三次、经干燥(Na_2SO_4)并浓缩。实施硅胶色谱分离, 用 DCM/己烷 (1:3 至 3:1) 洗脱, 得到 98 mg 黄色固体状化合物 5。

通过在室温下用氢气 (55 psi) 在 10% Pd/C 上方实施催化氢化 4 h 来还原存于 EtOAc (40 mL) 中的化合物 5 (100 mg)。实施硅胶色谱分离, 用存于 DCM 中的 1.5-3% MeOH 洗脱, 得到 55 mg 化合物 6。

将化合物 6 (52 mg) 存于 MeOH (3 mL)、水 (0.5 mL) 和 2 N NaOH (0.2 mL) 中的溶液在室温下于氩气氛中搅拌 2 天。所述溶液经浓缩、用 2 N HCl 酸化至 pH 2、用水稀释

且浓缩至约 1 mL。过滤出沉淀、用水充分洗涤且在真空中干燥以得到 52 mg 暗淡黄色固体状化合物 **628**; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.84 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H)。

反应图 40



化合物 **629** 的合成

将化合物 **1** (2.16 g, 4.68 mmol)、KOAc (1.59 g, 16.2 mmol)、双(戊酰)二硼(1.37 g, 5.38 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (191 mg, 0.23 mmol)的混合物在 80°C 下搅拌过夜。所述混合物用 EtOAc 稀释、经硅藻土垫过滤、用 EtOAc 充分洗涤。所述滤液用盐水洗涤四次、经干燥(Na_2SO_4)并浓缩。实施硅胶色谱分离, 用 DCM-己烷(2:1)洗脱, 得到 1.84 g 泡沫状化合物 **8**。

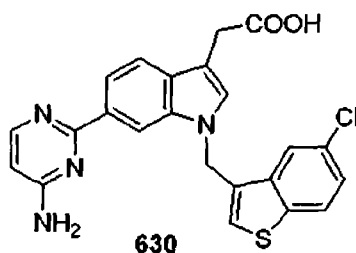
将化合物 **8** (0.82 g, 1.6 mmol)和结合聚合物的硼酸(1-2 mmol/g, 8.0 g)存于乙腈(35 mL)和 1.0 N HCL (3.5 mL)中的混合物在室温下搅拌 24 h。过滤出聚合物试剂且将滤液浓缩至干燥。实施硅胶色谱分离, 用存于 DCM 中的 1-2% MeOH 洗脱, 得到 0.41 g 白色固体状化合物 **9**。

将化合物 **9** (43 mg, 0.1 mmol)、4-氯-2,6-二氨基嘧啶(22 mg, 0.15 mmol)、KF (20 mg, 0.33 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.2 mg, 0.01 mmol)和 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (0.2 M, 存于 DMF, 0.09 mL)的混合物在 80°C 下于氩气氛中搅拌 3 天。所述混合物用 DCM 稀释、过滤并浓缩。实施硅胶色谱分离, 用存于 DCM 中的 5-8% MeOH 洗脱, 得到 19 mg 化合物 **10**。

将化合物 **10** (19 mg)存于 MeOH (2 mL)和 1 N NaOH (0.5 mL)中的溶液搅拌过夜、

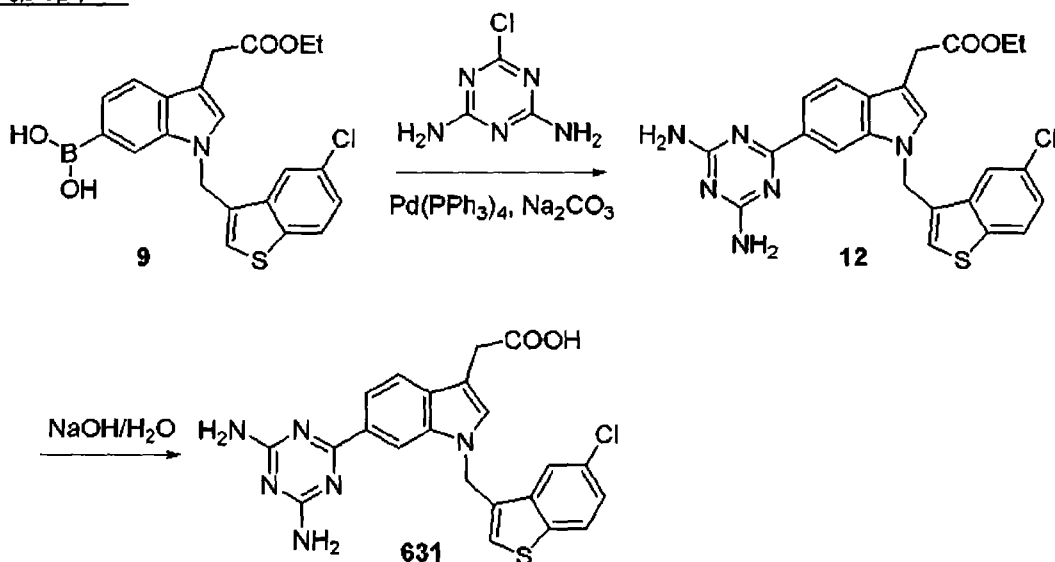
用更多的水洗涤且浓缩以移除 MeOH。用 AcOH 酸化所述水溶液且过滤所得沉淀并用水充分洗涤以得到 8.1 mg 暗淡黄色固体状化合物 **629**: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.68 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.84 (bs, 2H), 6.22 (bs, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=10.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=10.5$, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H)。

化合物 **630** 的合成



使用与对化合物 **629** 所述者相似的程序, 自化合物 **9** (86 mg, 0.2 mmol) 和 4-氨基-2-氯嘧啶 (38.8 mg 0.3 mmol) 制备化合物 **630** (27 mg): ^1H NMR (TEA 盐, DMSO- d_6) δ 0.90 (t, $J=9.0$ Hz, 7.1H), 2.43 (q, $J=9.0$ Hz, 4.8H), 3.62 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.26 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.74 (bs, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=10.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=10.5$, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H)。

反应图 41

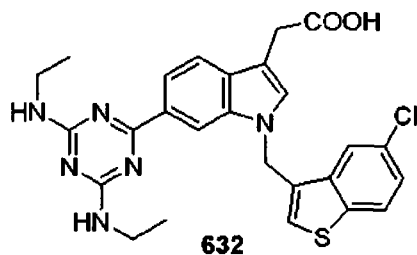


化合物 **631** 的合成

将化合物 **9** (86 mg, 0.2 mmol)、氯二氨基三嗪 (44 mg, 0.3 mmol)、碳酸钠 (1 M, 0.5 mL) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24 mg, 0.02 mmol) 存于 DMF (1.2 mL) 中的混合物在氩气氛中于 82°C 下搅拌 2 天。蒸发溶剂且用 MeOH 和 DCM 的混合物萃取残留物。实施硅胶色谱分离, 用存于 DCM 中的 5-7% MeOH 洗脱, 得到 47 mg 化合物 **12**, 用 NaOH/ H_2O 水解所述化合物 **12** 以得到灰白色固体状化合物 **631** (31 mg); ^1H NMR (DMSO- d_6 + D_2O) δ 3.69 (s,

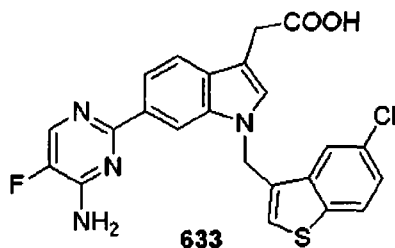
2H), 5.70 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.40(dd, $J=11.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H)。

化合物 632 的合成



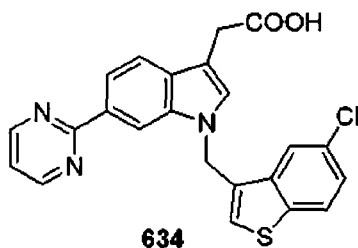
使用与对化合物 631 所述者相似的程序, 自化合物 9 (43 mg, 0.2 mmol)和氯二(乙基氨基)三嗪(30 mg, 0.15 mmol)制备化合物 632 (18 mg); ^1H NMR (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.13 (t, $J=9.0$ Hz, 6H), 3.37 (q, $J=9.0$ Hz, 4H), 3.69 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.34-7.70 (m, 4H), 7.81-7.95 (m, 2H), 7.99 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H)。

化合物 633 的合成

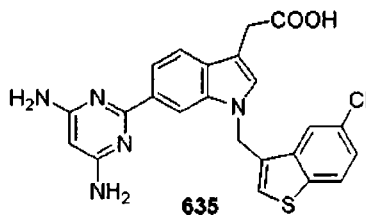


使用与对化合物 631 所述者相似的程序, 自化合物 9 (64 mg, 0.2 mmol)和 4-氨基-2-氯-5-氟嘧啶(33 mg 0.225 mmol)制备灰白色固体状化合物 633 (21 mg); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.67 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=10.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.59 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=10.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.35 (s, 1H)。

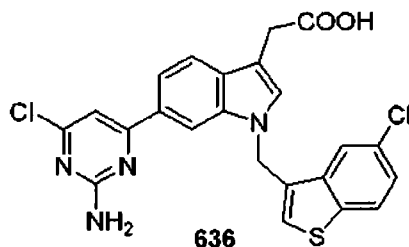
化合物 634 的合成



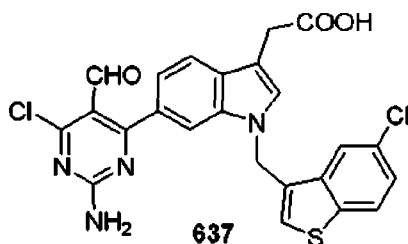
使用与对化合物 631 所述者相似的程序, 自化合物 9 (64 mg, 0.2 mmol)和 2-溴嘧啶(36 mg 0.225 mmol)制备暗淡黄色固体状化合物 634 (41 mg); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.82 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.15 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=10.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=10.5, 1.5$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.80 (d, $J=6.0$ Hz, 2H)。

化合物 635 的合成

使用与对化合物 **631** 所述者相似的程序, 自化合物 **9** (86 mg, 0.2 mmol) 和 2-溴-4,6-二氨基嘧啶(57 mg 0.3 mmol) 制备暗淡黄色固体状化合物 **635** (15 mg); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.62 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.97 (s, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H)。

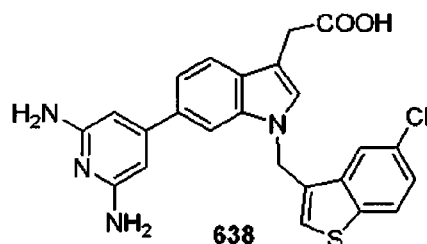
化合物 636 的合成

使用与对化合物 **631** 所述者相似的程序, 自化合物 **9** (64 mg, 0.15 mmol) 和 2-氨基-4,6-二氯嘧啶(37 mg 0.225 mmol) 制备暗淡黄色固体状化合物 **636** (16 mg); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.65 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H)。

化合物 637 的合成

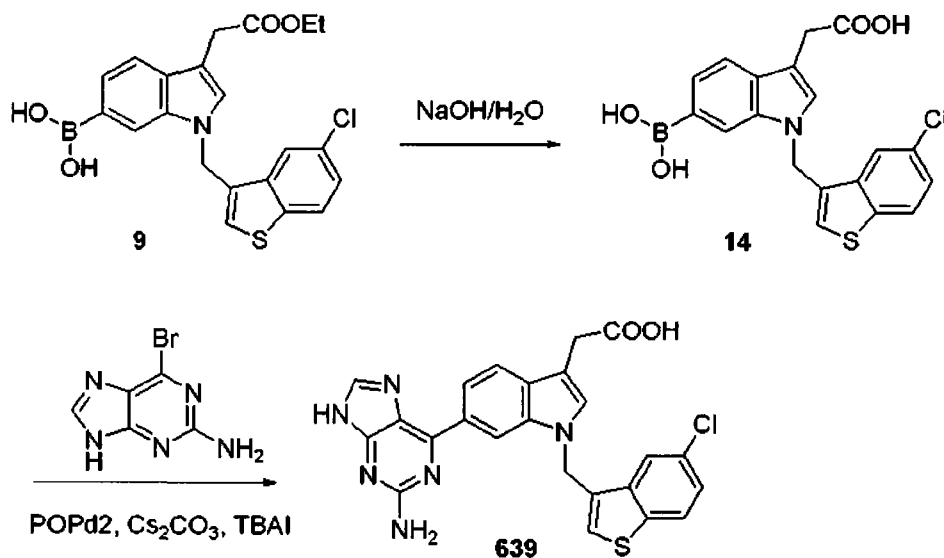
使用与对化合物 **631** 所述者相似的程序, 自化合物 **9** (86 mg, 0.2 mmol) 和 2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰基嘧啶(58 mg 0.3 mmol) 制备暗淡黄色固体状化合物 **637** (18 mg); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.69 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.33 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (bs, 2H), 7.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, J = 21.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H)。

化合物 638 的合成



使用与对化合物 **631** 所述者相似的程序,自化合物 **9** (86 mg, 0.2 mmol)和 4-溴-2,6-二氨基吡啶(56.4 mg 0.3 mmol)制备暗淡黄色固体状化合物 **638** (26 mg); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.66 (s, 2H), 5.36 (bs, 4H), 5.70 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.23 (d, $J=10.0$ 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.56 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 9.65 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H)。

反应图 42

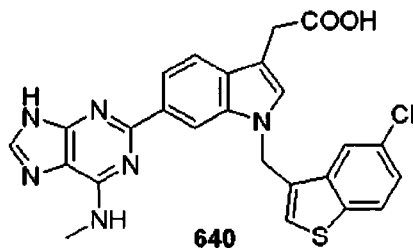


化合物 **639** 的合成

向化合物 **9** (0.47 g)存于甲醇、1,4-二氧杂环己烷和水的混合物中的溶液中添加氢氧化钠(1 N, 1 mL)。将所得溶液在室温下搅拌 4 h, 用 2 N HCl 酸化至 pH 3 且浓缩至干燥。实施硅胶色谱分离, 用存于 DCM 中的 3-5% MeOH 洗脱, 得到 0.41 g 无色泡沫状化合物 **14**。

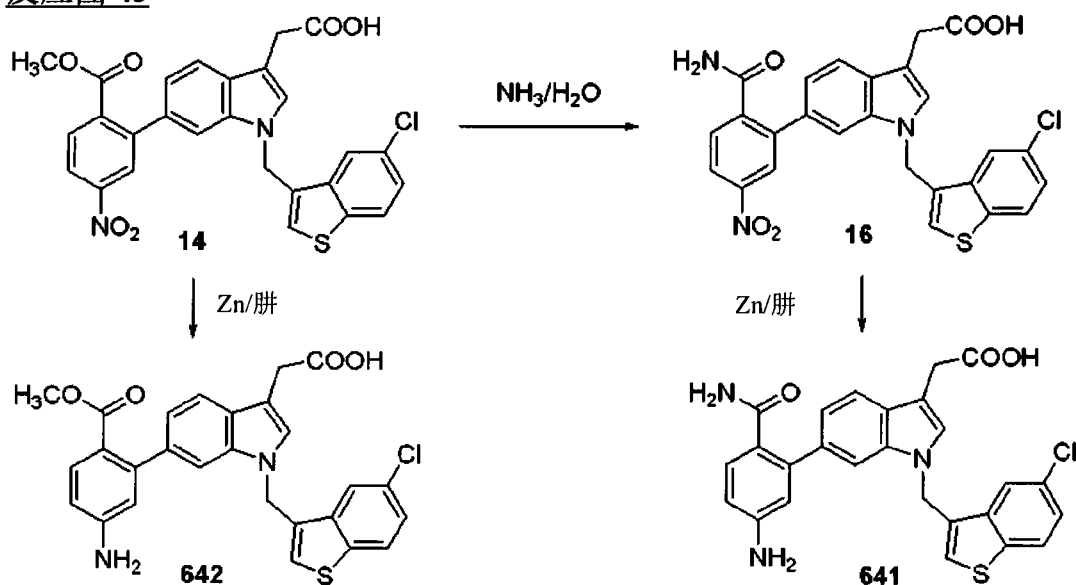
使用大功率 Biotage 微波反应器将化合物 **14** (55 mg, 0.136 mmol)、6-溴嘌呤(41.5 mg, 0.192 mmol)、碳酸铯(2.0 M, 0.19 mL, 0.38 mmol)、POPd₂ (0.1 M, 存于 DMF 中, 0.077 mL, 0.0077 mmol)和 TBAI (3.7 mg, 0.01 mmol)存于 DMF (1 mL)和水(0.19 mL)的混合物在 150℃下加热 3 h。所述混合物用 AcOH 酸化并浓缩。实施硅胶色谱分离, 用 2% TEA 和 10-15% MeOH 存于 DCM 中的混合物洗脱, 得到 31 mg **639** 的 TEA 盐。实施二次硅胶色谱分离, 用存于 DCM 中的 10-15% MeOH 洗脱, 得到 13 mg 黄色固体状化合物 **639**。

化合物 **640** 的合成



使用与对化合物 **639** 所述者相似的程序，自化合物 **14** (65 mg, 0.16 mmol) 和 2-氯-6-甲基氨基嘌呤(59 mg 0.32 mmol)制备化合物 **640** (6 mg)。

反应图 43

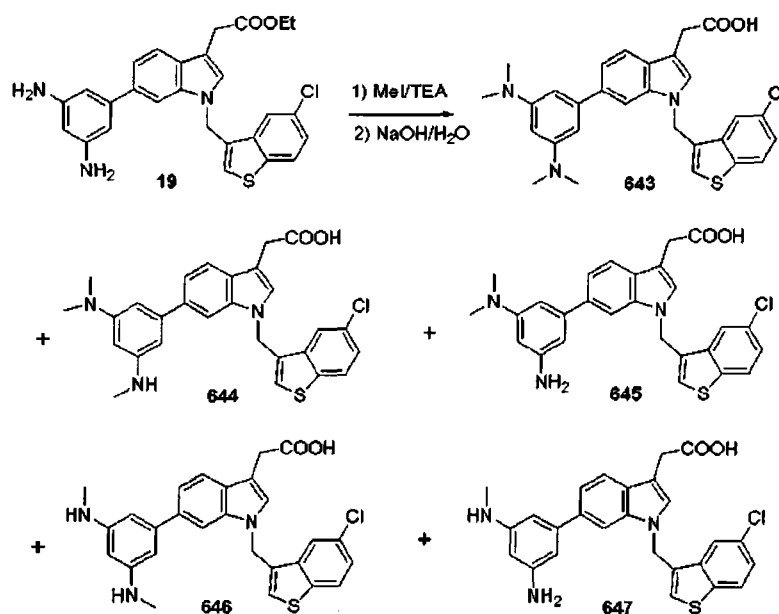


化合物 **641** 和 **642** 的合成

将化合物 **14** (70 mg) 存于饱和氨水溶液(40 mL)中的溶液在室温下静置 2 天且随后浓缩至干燥。实施硅胶色谱分离，用存于 DCM 中的 3-5% MeOH 洗脱，得到 34 mg 化合物 **16**。向化合物 **16** (23 mg) 存于 MeOH (2 mL) 和 THF (1.5 mL) 的溶液中依次添加锌粉(135 mg)和 65% 肼(0.5 mL)。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。过滤出锌粉且浓缩滤液。向残留物中添加水，随后用 2 N HCl 酸化所述残留物达 pH 2。过滤出沉淀，用水洗涤且在真空中干燥以得到 14.3 mg 淡黄色固体状化合物 **641**；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.61 (s, 2H), 5.41 (s, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.50 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.99 (d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.41 (dd, *J*= 10.5, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 8.01 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 12.2 (bs, 1H)。

使用与对化合物 **641** 所述者相似的程序，自化合物 **14** (36 mg) 制备白色固体状化合物 **642** (19 mg)；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.34 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 5.83 (bs, 2H), 6.47 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J*= 10.5, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*= 10.0, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (d, *J*= 10.5, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*= 10.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*= 10.5 Hz, 1H), 12.2 (bs, 1H)。

反应图 44



化合物 643、644、645、646 和 647 的合成

将化合物 **19** (80 mg, 0.163 mmol)、MeI (0.26 mL) 和 TEA (0.136 mL, 0.98 mmol) 存于 THF (2 mL) 中的溶液在 45℃ 下搅拌 2 天并浓缩。实施硅胶色谱分离, 用存于 DCM-己烷(1:1) 中的 EtOAc 洗脱, 得到 5 种不同的产物: 6 mg **643** 的酯、11 mg **644** 的酯、4 mg **645** 的酯、8 mg **646** 的酯和 8 mg **647** 的酯。在室温下用存于 MeOH/二氧杂环己烷/H₂O 中的氢氧化钠水解所述酯以分别得到 **643**、**644**、**645**、**646** 和 **647**, 均为暗淡褐色固体。

化合物 **643** 的 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.90 (s, 12H), 3.45 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H)。

化合物 **644** 的 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.69 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 5.4 (bs, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H)。

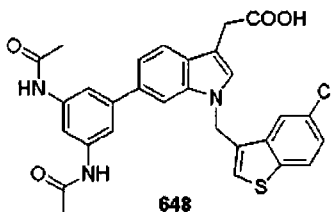
化合物 **645** 的 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.86 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.94 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H)。

化合物 **646** 的 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.66 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 5.3 (bs, 2H), 5.68 (s, 2H), 5.71 (t, 1H), 6.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 10.5 Hz, 1.5, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.96 (d, *J* =

2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H)。

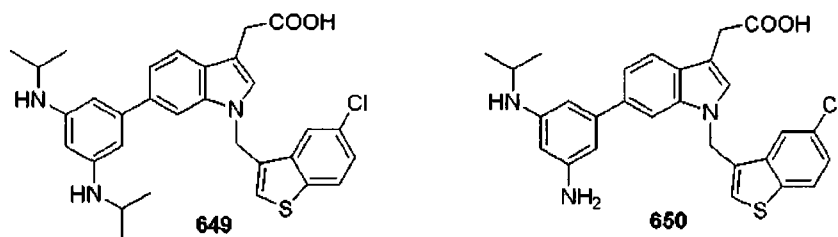
化合物 **647** 的 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.64 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 10.5 Hz, 1H)。

化合物 **648** 的合成



将化合物 **19** (75 mg, 0.15 mmol)、乙酸酐(0.043 mL)和吡啶(0.073 mL)存于 DCM(2 mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。添加更多的乙酸酐(0.2 mL)和吡啶(2 mL)并将所述混合物搅拌 3 h 且浓缩。实施硅胶色谱分离, 用存于 DCM 中的 2-5% MeOH 洗脱, 得到 69 mg 二-N-乙酰基产物, 用存于 MeOH/H₂O 中的氢氧化钠水解所述产物以得到灰白色固体状化合物 **648**; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.03 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.23(d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.60 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 9.96 (s, 2H)。

化合物 **649** 和 **650** 的合成



将化合物 **19** (159 mg, 0.165 mmol)、2-溴丙烷(0.79 mL)和 TEA (0.29 mL)存于 THF (2 mL)和二氧杂环己烷(3 mL)中的混合物在 60℃下搅拌 3 天并浓缩。实施硅胶色谱分离, 用存于 DCM-己烷(1:1)中的 5-20% EtOAc 洗脱, 得到两种不同的产物(13 mg **649** 的酯和 57 mg **650** 的酯), 用存于 MeOH、二氧杂环己烷和水中的 NaOH 洗脱所述产物以分别得到化合物 **649** 和 **650**, 二者均为暗淡褐色固体。

化合物 **649**: ^1H NMR (DMSO- d_6 + D₂O) δ 1.08 (d, J = 7.5 Hz, 12H), 3.46 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H)。

化合物 **650**: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.11 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 3.49 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.9-7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H)。

反应图 45

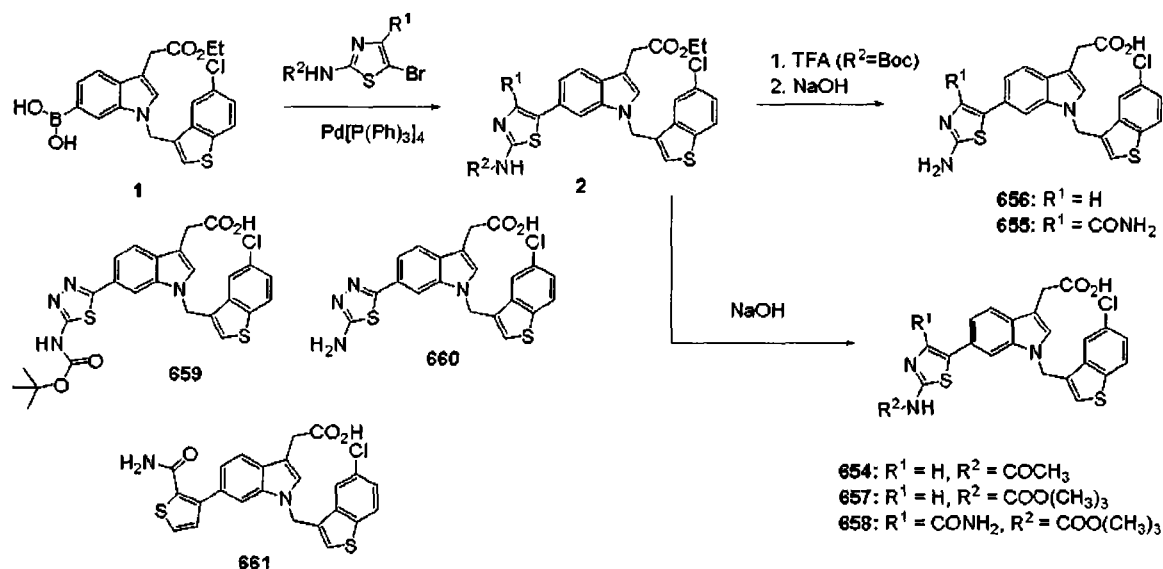
2H), 7.28 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H)。

化合物 **652**: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.55 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.5 (br), 7.23 (dd, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H)。

化合物 **653**: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.63 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 11.48 (s, 1H)。

反应图 46

阐述在 6 位具有 5-元杂环的吡啶抑制剂的合成。



依据上文一般反应图按照下文对化合物 **656** 和化合物 **657** 所述制备标题化合物：

将经取代吡啶 6-硼酸 **1** (220 mg, 0.514 mmol)、N-Boc 保护的 2-氨基-5-溴噻唑 (287 mg, 1.03 mmol)、甲苯 (5 ml)、1 M 碳酸钠 (1.54 ml) 和 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ 的混合物在氩气氛中于 80°C 下搅拌过夜。在冷却后，过滤出不溶性材料并使滤液在饱和碳酸氢钠与乙酸乙酯之间分配。有机相被分离、经硫酸镁干燥并在真空下蒸发。通过使用 3-7% 乙酸乙酯-DCM 的色谱柱分离来纯化残留物以提供受完全保护的中间体 **2** ($R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Boc}$), 40 mg (13%)。 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 3.67 (s, 2H), 4.01 (q, 2H), 5.63 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 11.4 (br. s, 1H)。

化合物 **657**: 将化合物 **2** (15 mg, 0.026 mmol) 溶于乙醇 (2 ml) 和二氧杂环己烷 (1 ml) 中。向所述混合物中添加 2 N 氢氧化钠 (0.1 ml) 并在 40°C 下实施水解 2 小时。蒸发反应混合物；将残留物溶于水中并添加 2 N 盐酸 (0.1 ml)。用乙酸乙酯萃取所述化合物并通

过自 DCM 沉淀来分离。产量 10 mg (69%)。¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ : 1.42 (s, 9H), 3.61 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 11.4 (br. s, 1H), 12.2 (br. s, 1H)。

化合物 **654**: 作为化合物 **657** 合成。¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ : 2.12 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 12.0 (br. s, 1H), 12.2 (br. s, 1H)。

化合物 **658**: 以与化合物 **657** 相似的方式合成。¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ : 1.49 (s, 9H), 3.66 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.20-7.23 (s 和 dd, 2H), 7.40-7.43 (s 和 dd, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 11.6 (br. s, 1H), 12.2 (br. s, 1H)。

化合物 **659**: 以与化合物 **657** 类似的方式合成。¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ : 1.50 (s, 9H), 3.69 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 11.9 (br. s, 1H)。

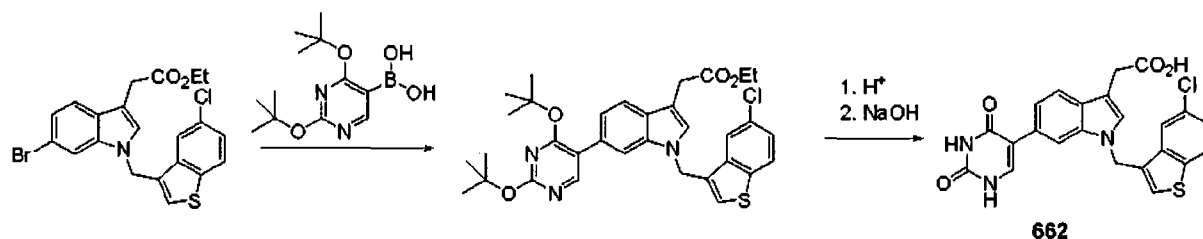
化合物 **656**: 向化合物 **2** (12 mg, 0.021 mmol) 存于 DCM (0.5 ml) 的溶液中相继添加三乙基甲硅烷基 (0.05 ml) 及 TFA (0.2 ml)。在 3 小时后在室温下用甲苯 (5 ml) 稀释所述反应混合物且在真空中蒸发。重复与甲苯共蒸发一次以上以提供白色固体状自由氨基中间体。按照上文所述将自由氨基中间体水解成标题化合物并通过使用 5-20% MeOH-DCM 的色谱柱分离来分离出白色泡沫状产物。产量 6 mg (63%)。¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ : 3.62 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 12.2 (br. s, 1H)。

化合物 **655**: 作为化合物 **656** 合成且作为三乙胺盐分离出。¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ : 0.94 (t, 9H), 2.46 (q, 6H), 3.61 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.04 (br. s, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.17 (br. s, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.03 (d, 1H)。

化合物 **660**: 以与化合物 **656** 相似的方式合成。¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ : 3.67 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 12.2 (br. s, 1H)。

化合物 **661**: 依据一般反应图合成。¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ : 3.67 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.61 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 12.2 (br. s, 1H)。

反应图 47

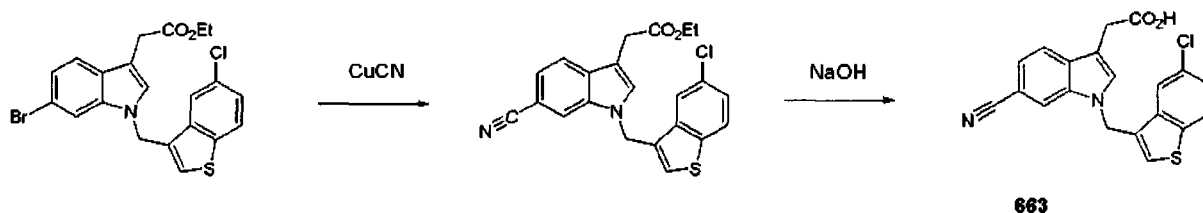


化合物 662 的合成

将初始溴吲哚(151 mg, 0.33 mmol)、硼酸(187 mg, 0.65 mmol)、乙醇(2 ml)、甲苯(2ml)、1 M 碳酸钠(0.7 ml)和 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (10 mg)的混合物在氩气氛中于 80°C 下搅拌过夜。在习用萃取处理后,通过使用 2-3%乙酸乙酯-DCM 的色谱柱分离来分离产物。产量 180 mg (91%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ : 1.47 (s, 9H); 1.58 (s, 9H), 3.75 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.28 (s, 1H)。

向来自上文的经保护化合物(100 mg, 0.165 mmol)存于甲醇(3 ml)和 THF (2 ml)的溶液中添加盐酸(6N, 0.5 ml)并将所述混合物在 30°C 下搅拌 2 小时。过滤出固体并将其重新悬浮于乙醇(2 ml)中。添加氢氧化钠(2N, 0.4 ml)并在 40°C 下实施水解 1 小时。将所得溶液在真空中浓缩、溶于少量水中且用 2 N 盐酸酸化至 $\text{pH}\sim 3$ 。过滤出固体状 **662**, 用水洗涤且在真空中干燥。产量 30 mg (39%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ : 3.64 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 11.09 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 12.21 (br. s, 1H)。

反应图 48



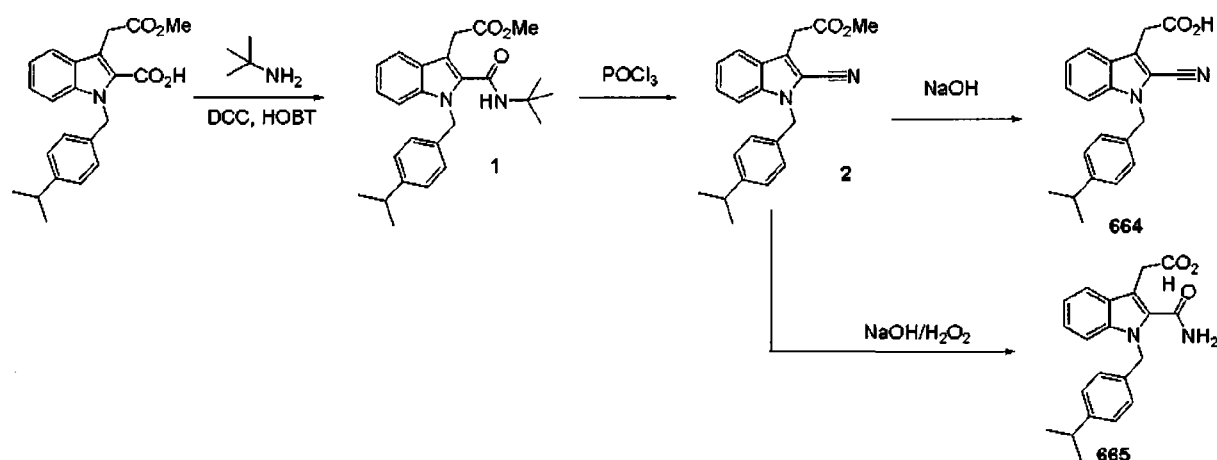
化合物 663 的合成

将初始溴吲哚(462.8 mg, 1 mmol)、氰化铜(723 mg, 8 mmol)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(2 ml)的混合物在 145°C 下加热过夜。在冷却至室温后,使反应物在 10%氨与乙酸乙酯之间分配,过滤出无机固体且有机相被分离出、经硫酸镁干燥并蒸发。通过色谱柱分离(60 -100% DCM-己烷)继而自乙酸乙酯-己烷结晶来分离氰基酯中间体。产量: 294 mg (72%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ : 1.15 (t, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.26 (s, 1H)。

使用标准程序分离酯中间体(50 mg, 0.122 mmol)以提供 **663**, 通过使用 5% MeOH-DCM 的色谱柱分离来分离。产量 45 mg (97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ : 3.71 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H),

7.98 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.3 (br. s, 1H)。

反应图 49



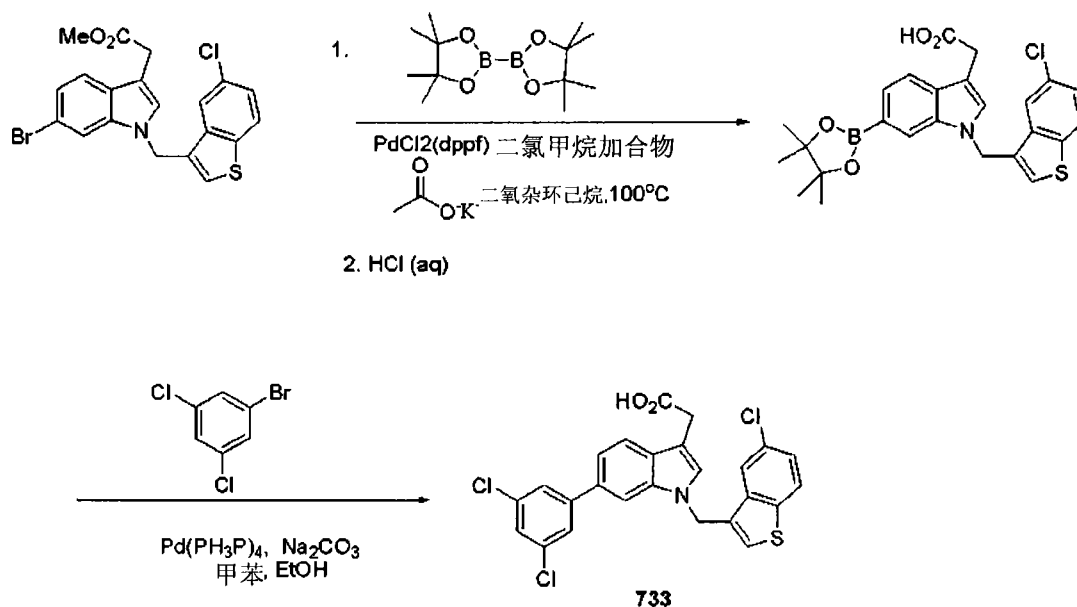
化合物 664 和 665 的合成

向初始酸(365 mg, 1 mmol)存于 DCM(4 ml)的溶液中添加叔丁基胺(0.26 ml, 2.5 mmol), 继而添加 HOBT (2 ml 0.5 M 存于 THF 中的溶液)和 DCC (1 ml 1M THF 溶液)。在室温下搅拌 2 小时及常用萃取处理后, 通过使用 10-15%乙酸乙酯-己烷的色谱柱分离来分离酰胺 **1**。产量 360 mg (86%)。向此材料(360 mg, 0.86 mmol)存于苯(3 ml)的溶液中添加 POCl₃ (0.42 ml, 4.6 mmol)且反应在 85℃下进行 4 小时。在冷却后, 用乙酸乙酯稀释所述反应混合物、用饱和碳酸氢钠洗涤、经硫酸镁干燥并蒸发。实施色谱柱分离 (DCM 至 2% EtOAc-DCM)提供白色固体状腈 **2**。产量 260 mg (87%)。¹H-NMR (DMSO-d₆), δ: 1.13 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.81-2.84 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H)。

按照标准程序水解化合物 **2** (40 mg, 0.116 mmol)以提供 32 mg (83%) **664**。¹H-NMR (DMSO-d₆), δ: 1.13 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 12.2 (br.s, 1H)。

另一选择为, 将化合物 **2** (65 mg, 0.188 mmol)溶于乙醇(2 ml)中且在 40℃下用 2N NaOH (0.2 ml)水解 30 min。在酯基团水解完成后, 添加过氧化氢(30%, 0.2 ml)且使反应在相同温度下继续进行 3 小时。相继实施常用萃取处理及色谱柱分离(10%-20% MeOH 存于 DCM 中的混合物), 提供白色固体状 **665**。产量 30 mg (45%)。¹H-NMR (DMSO-d₆), δ: 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 8.2 (br. s, 1H), 12.68 (br. s, 1H)。

反应图 50



步骤 1: 甲基 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸

在 100 mL 圆底烧瓶中, 将 6-溴-1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吲哚-3-基)乙酸酯(6.685 mL, 0.6685 mmol)悬浮于二氧杂环己烷(6 mL)中。向此悬浮液中添加 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(220.7 mg, 0.8691 mmol)、乙酸钾(196.8 mg, 2.006 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 二氯甲烷加合物(16.50 mg, 0.02006 mmol)。向此反应物中通入氮并将反应混合物加热至 90°C , 20 小时。

通过在 EtOAc 中稀释来处理反应物且用饱和 Na_2CO_3 洗涤, 随后通过硅胶柱纯化, 使用 6:1 Hex/ EtOAc $\rightarrow$ 4:1 Hex/ EtOAc 的梯度洗脱以提供黄色油状甲基 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸(0.316 g, 0.673 mmol, 95%)。

步骤 2: 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-6-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸酯

向 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-6-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸甲酯(0.227 g, 0.471 mmol)存于 2 mL THF 的溶液中添加 2N HCl (2.36 mL, 4.71 mmol)并将所得混合物在 40°C 下搅拌 40 小时以提供黄色油状 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-6-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸酯。

步骤 3: 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-6-(3,5-二氯苯基)-1H-吲哚-3-基)乙酸 (733)

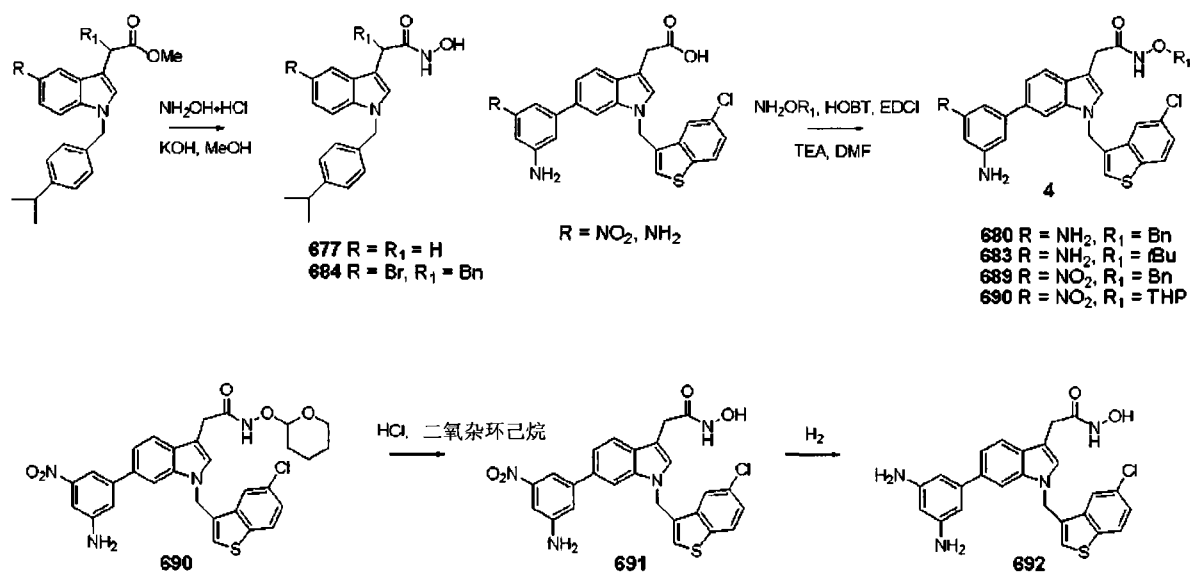
向 2-(1-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-6-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸(44.1 mg, 0.09428 mmol)和 1-溴-3,5-二氯苯(21.30 mg, 0.09428 mmol)存于甲苯(2 mL)的溶液中添加 Na_2CO_3 (0.2357 mL, 0.4714 mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.447 mg, 0.004714 mmol)。向所述溶液中添加 0.5 mL EtOH 以助于溶解。在通入 N_2 后, 将反应

混合物加热至 90℃, 过夜。

随后用 2N HCl 酸化所述反应物并用 EtOAc (3x) 萃取。合并各有机物且用盐水洗涤、用 MgSO₄ 干燥且浓缩成淡褐色-橙色固体。在 CH₂Cl₂ 和 Et₂O 中稀释此固体且通过过滤收集所得固体以提供 **733** (15.8 mg, 产率为 33.46%)。检测到 MS APCI (+) *m/z* 497.8。

反应图 51

按照吲哚乙酸抑制剂生物电子等排体置换反应来合成吲哚异羟肟酸。用于制备异羟肟酸衍生物的一般合成反应图阐述于反应图 51 且通过关于化合物 **677** (R = R₁ = H) 和化合物 **692** 合成的阐述来例示。



N-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-甲烷异羟肟酸(**677**)的合成

向甲基 N-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-乙酸(64 mg, 0.2 mmol)存于甲醇(2 ml)的经搅拌溶液中添加羟基胺盐酸盐(56 mg, 0.8 mmol), 继而添加 5 M KOH 存于甲醇(0.2 ml)中的混合物。将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。过滤出沉淀并在低压下移除溶剂。使残留物在乙酸乙酯与 1N HCl 之间分配, 有机层用水洗涤、经干燥(MgSO₄)且在低压下浓缩。自 DCM 结晶, 提供 **677** (25 mg)。通过硅胶柱对母液进行色谱分离, 使用甲醇存于 DCM 中的 1-4% 梯度洗脱以再提供 10 mg **677** (总产量 55%)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.13 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.96-7.59 (m, 9H), 8.76 (s, 1H), 10.61 (s, 1H)。

3-(四氢吡喃基氧基氨基甲酰基甲基)-6-(3-氨基-5-硝基苯基)-N-1-((5-Cl-苯并噻吩-3-基)甲基)吲哚(**690**)和 6-(3-氨基-5-硝基苯基)-N-1-((5-Cl-苯并噻吩-3-基)甲基)吲哚-3-甲烷异羟肟酸(**692**)的合成

将 6-(3-氨基-5-硝基苯基)-N-1-((5-Cl-苯并噻吩-3-基)甲基)吲哚-3-乙酸(98. mg, 0.2 mmol)溶于 DMF (4 ml)中且向此溶液中添加 HOBt 水合物(33 mg, 0.24 mmol)、TEA (34 μL, 0.24 mmol)和 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟基胺(28 mg, 0.24 mmol)。在冰浴中冷却所述

混合物且添加 EDAC (46 mg, 0.24 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 随后用乙酸乙酯稀释并用水萃取。有机层用水洗涤、经干燥(MgSO₄)且在低压下浓缩。通过硅胶柱实施色谱分离, 使用乙酸乙酯存于己烷中的 25-50%梯度洗脱, 提供 **690** (56 mg, 47%)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.21 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 3.44 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.71(s, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.23-8.02 (m, 11H), 11.19 (s, 1H)。

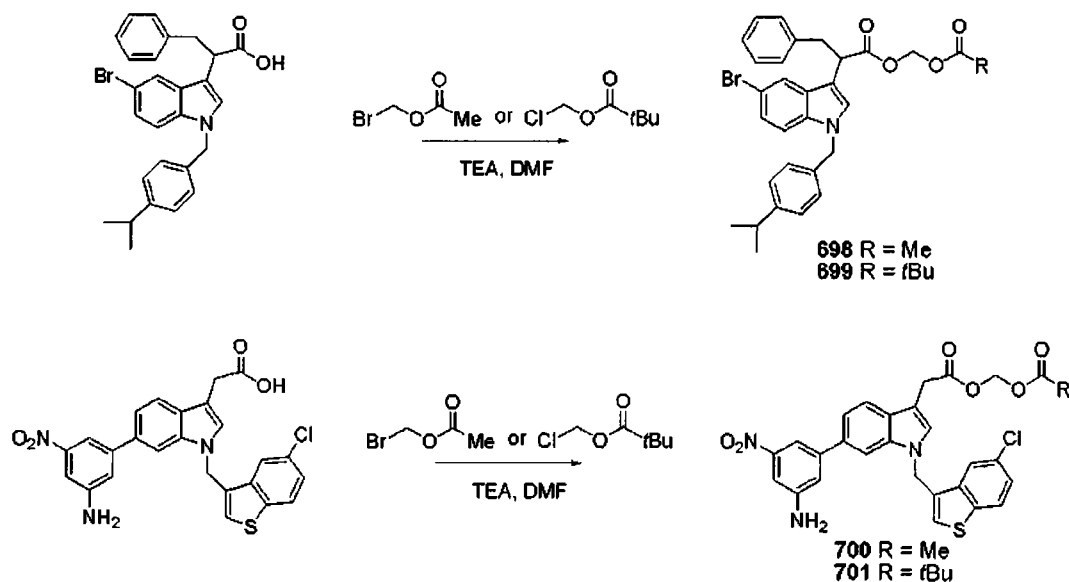
将化合物 **690** (50 mg, 0.08 mmol)溶于存于二氧杂环己烷(4 ml)和甲醇(2 ml)的 4N HCl 中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 随后蒸发至干燥且与甲醇共蒸发两次。自甲醇结晶, 提供 **691** (35 mg, 81%)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.38 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 7.28-8.02 (m, 13H), 10.59 (s, 1H)。

将化合物 **691** (30 mg, 0.06 mmol)悬浮于甲醇(4 ml)中且于 10% Pd-C 催化剂(25 mg)存在时在 30 psi 下氢化过夜。过滤出催化剂且在低压下移除溶剂以提供 **692** (25 mg, 83%)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.42 (m), 5.67 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.19-8.02 (m, 10H), 10.59 (s, 1H)。

反应图 52

利用在活体内不能穿过细胞膜的前药来递送药物。诸如乙酰基氧基甲基(AOM)和新戊酰基氧基甲基(POM)等前药部分经历受细胞酶催化的水解解离, 因此释放活性成份。

用于制备吲哚 3-乙酸抑制剂的乙酰基氧基甲基(AOM)和新戊酰基氧基甲基(POM)前药的一般合成反应图阐述于反应图 52 中且通过关于化合物 **698** 和 **701** 合成的阐述来例示。



乙酰基氧基甲基 5-溴-α-苄基-N-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-乙酸(**698**)的合成

向 5-溴-α-苄基-N-1-(对-异丙基苄基)吲哚-3-乙酸(95 mg, 0.2 mmol)存于 DMF (5 ml)的溶液中添加 TEA (56 μL, 0.4 mmol)和乙酸溴甲基酯(25 μL, 0.26 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜且随后用乙酸乙酯稀释并用 NH₄Cl 水溶液萃取。有机层用盐水洗

涤、经干燥(MgSO_4)并蒸发至干燥。实施硅胶色谱柱分离,使用乙酸乙酯存于己烷中的 20-30%梯度洗脱,提供 **698** (80 mg, 83%)。 ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.58 (dd, 2H), 6.95-7.72 (m, 13H)。

新戊酰基氧基甲基 6-(3-氨基-5-硝基苯基)-N-1-((5-Cl-苯并噻吩-3-基)甲基)吡啶-3-乙酸(**701**)的合成

向 6-(3-氨基-5-硝基苯基)-N-1-((5-Cl-苯并噻吩-3-基)甲基)吡啶-3-乙酸(98 mg, 0.2 mmol)存于 DMF (5 ml)的溶液中添加 TEA (56 μL , 0.4 mmol)和新戊酸氯甲酯(38 μL , 0.26 mmol)。将反应混合物在 55 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 10 小时,随后用乙酸乙酯稀释并用 NH_4Cl 水溶液萃取。有机层用水洗涤、经干燥(MgSO_4)并蒸发至干燥。通过硅胶柱实施色谱分离,使用乙酸乙酯存于己烷中的 25-30%梯度洗脱,提供 **701** (50 mg, 42%)。 ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 0.99 (s, 9H), 3.83 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 7.22-8.02 (m, 11H)。

化合物 **670** 至 **674** 按照反应图 19 合成且化合物 **686** 至 **688** 按照反应图 4 合成。

化合物 **670**: ^1H NMR δ 2.24 (s, 3H), 5.88 (d, 1H), 7.11-8.41 (m, 13 H), 9.04 (d, 1H), 12.89 (宽 s, 1H)。

化合物 **672**: (2 种立体异构体的混合物) ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.7-2.4 (m, 7H), 3.24 (m, 1H), 3.673 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.66 (d, 1H), 7.11 - 8.40 (m, 8H)。

化合物 **674**: ^1H NMR δ 1.67-1.97 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.43-3.74 (m, 1H), 5.61 (d, 1H), 7.10-8.79 (m, 12 H), 12.79 (宽 s, 1H)。

化合物 **675**: ^1H NMR δ 3.63 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.80 (宽 s, 4H), 5.81 (t, 1H), 6.15 (d, 2H), 7.16-7.50 (m, 4H)。

化合物 **676**: ^1H NMR δ 3.65 (s, 2H), 4.85 (宽 s, 4H), 5.41 (s, 2H), 5.79 (t, 1H), 6.08 (s, 2H), 7.15-7.54 (m, 9H)。

化合物 **678**: (TEA^+ 盐): δ ^1H NMR δ 0.95 (t, 3H), 3.61 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.22-7.99 (m, 9H)。

化合物 **679**: ^1H NMR δ 3.64 (s, 2H), 4.85 (宽 s, 4H), 5.67 (s, 2H), 5.81 (t, 1H), 6.12 (d, 2H), 7.17-8.00 (m, 9H)。

化合物 **680**: ^1H NMR δ 3.40 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.77 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.80 (t, 1H), 6.11 (d, 2H), 7.30-8.05 (m, 13 H), 11.22 (宽 s, 1H)。

化合物 **682**: ^1H NMR δ 3.04 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 7.12-8.05 (m, 11H), 9.89 (宽 s, 2H), 12.24 (宽 s, 1H)。

化合物 **683**: ^1H NMR δ 1.06 (s, 9H), 3.40 (s, 2H), 4.70 (宽 s, 4H), 5.64 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 7.16-8.02 (m, 8H), 10.47 (宽 s, 1H)。

化合物 **684**: ^1H NMR δ 1.11 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.01-7.45 (m, 12 H), 7.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)。

化合物 **686**: $^1\text{H NMR } \delta$ 0.83 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.01-7.46 (m, 12H), 7.82 (s, 1H), 11.74 (s, 1H)。

化合物 **688**: $^1\text{H NMR } \delta$ 0.93-1.04 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 7.17-8.02 (m, 8H)。

化合物 **693**: $^1\text{H NMR } \delta$ 3.86 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.02-8.11 (m, 4H), 8.74 (s, 1H)。

化合物 **694**: $^1\text{H NMR } \delta$ 2.79 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.60 (t, 1H), 5.60 (s, 2H), 7.09-8.01 (m, 8H)。

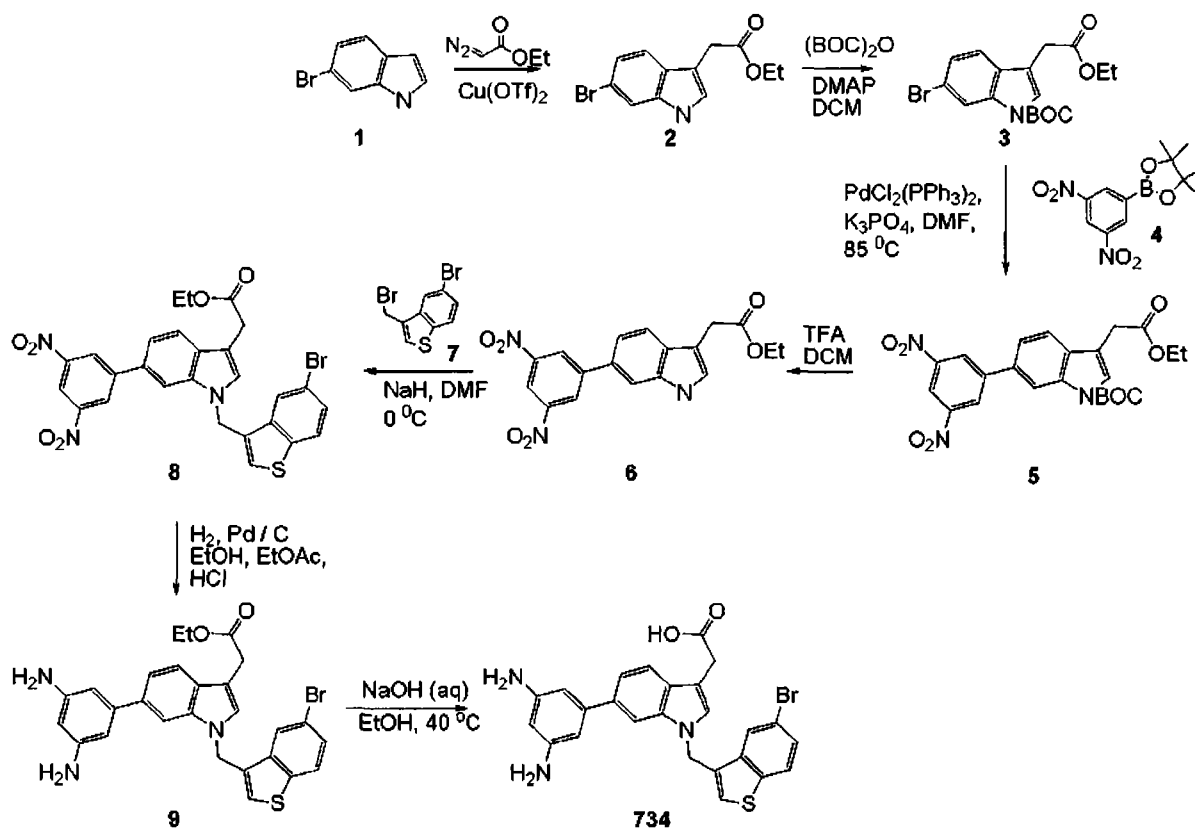
化合物 **695**: $^1\text{H NMR } \delta$ 1.45-1.92 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.30-8.02 (m, 9H)。

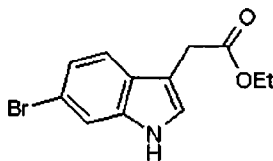
化合物 **699**: $^1\text{H NMR } \delta$ 0.82 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.56 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 6.95-7.73 (m, 13H)。

化合物 **700**: $^1\text{H NMR } \delta$ 2.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 7.23-8.02 (m, 11H)。

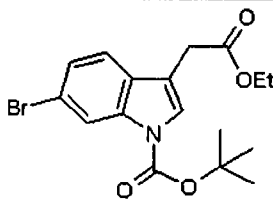
反应图 53

用于制备解旋酶抑制剂的一般合成反应图阐述于反应图 53 且通过关于化合物 **734** 合成的阐述来例示。

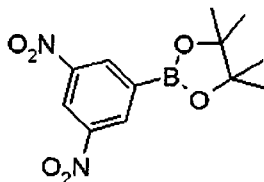


(6-溴-1H-吲哚-3-基)-乙酸乙酯(2)的合成**2**

在氮气氛围中向 6-溴吲哚 **1** (7.4 g, 37.8 mmol) 存于 DCM (135 mL) 的经搅拌溶液添加三氟甲磺酸铜(II) (683 mg, 1.89 mmol) 且在冰浴中冷却所述混合物(内部温度 5℃)。经 70 min 添加重氮基乙酸乙酯(5.16 mL, 49.1 mmol, *d* 1.085) 存于 DCM (50 mL) 的溶液中, 产生氮气。将所述反应物缓慢地升温至室温并搅拌 16 h。所述反应物用 DCM (180 mL) 稀释且用水(350 mL)洗涤。有机相经干燥(Na_2SO_4)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 20% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到褐色油状标题化合物 **2** (5.6 g, 53%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.17 (br s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.19 (t, 3H)。

6-溴-3-乙氧基羰基甲基-吲哚-1-甲酸叔丁基酯(3)的合成**3**

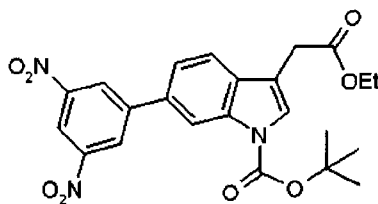
向吲哚 **2** (7.9 g, 27.9 mmol) 存于 THF (130 mL) 的经搅拌溶液中添加 Boc 酸酐(12.8 mL, 55.9 mmol, *d* 0.95), 继而添加 DMAP (5.11 g, 41.9 mmol)。将所述反应物在室温下搅拌 2 h 且随后蒸发 THF。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 10% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到淡黄色油状标题化合物 **3** (8.2 g, 77%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.29 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.19 (t, 3H)。

2-(3,5-二硝基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷(4)的合成**4**

将 2,4-二硝基碘苯(2.00 g, 6.8 mmol)、双频哪醇基-二硼(2.59 g, 10.2 mmol)、乙酸钾(2.00 g, 20.4 mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (500 mg, 0.6 mmol) 和 DMF (22 mL) 填装到烧瓶中并将所述混合物在氮气氛围中于 85℃ 下搅拌 1 h。添加更多的 Pd(dppf) Cl_2 (100 mg, 0.12

mmol)且继续在 85℃下再搅拌 2 h。将所述混合物冷却至 rt, 用 EtOAc (300 mL)稀释且用水(300 mL)洗涤。水性相随后用另外 EtOAc 部分(2 x 100 mL)萃取。合并有机相用水(2 x 50 mL)、盐水(25 mL)洗涤、经干燥(Na_2SO_4)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 20% EtOAc 存于庚烷中的混合物)继而自庚烷重结晶来纯化粗制物以得到白色固体状标题化合物 **4** (685 mg, 34%)。 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (t, 1H), 8.83 (d, 2H), 1.29 (s, 12H)。

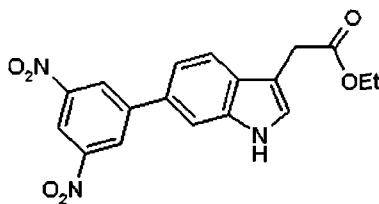
6-(3,5-二硝基-苯基)-3-乙氧基羰基甲基-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(5)的合成



5

用氮对吡啶 **3** (2.0 g, 5.2 mmol)、硼酸酯 **4** (2.3 g, 7.9 mmol)、磷酸三钾(3.3 g, 15.7 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (110 mg, 0.16 mmol)存于 DMF (40 mL)中的经搅拌混合物实施脱气 5 min 且随后在 85℃下加热 2 h。将所述反应物冷却至室温, 用 EtOAc (100 mL)稀释并用 10% (w/v)柠檬酸水溶液(150 mL)洗涤。用 EtOAc (3 x 150 mL)萃取水性相。合并有机相经干燥(MgSO_4)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 10% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到黄色固体状标题化合物 **5** (2.0 g, 81%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 8.91 (t, 1H), 8.76 (d, 2H), 8.50 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.22 (t, 3H)。

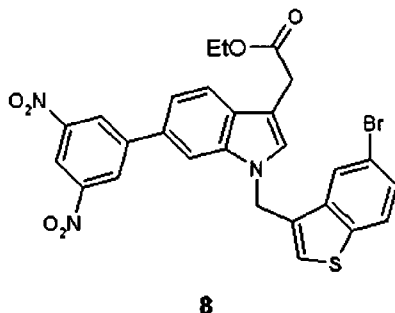
[6-(3,5-二硝基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸乙酯(6)的合成



6

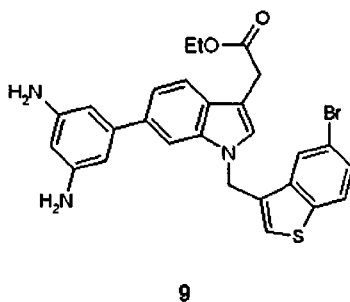
向 Boc-吡啶 **5** (2 g, 4.2 mmol)存于 DCM (40 mL)的经搅拌溶液中添加 TFA (22 mL)并将所述反应物在室温下搅拌 2 h。随后蒸发溶剂且使残留物与庚烷和 DCM 的混合物共沸。随后将其悬浮于 DCM(5 mL)和庚烷(30 mL)中且将所述混合物加热至回流。将所述混合物冷却至室温并过滤, 丢弃所收集得固体。滤液经蒸发, 溶于 EtOAc (100 mL)中且用饱和 NaHCO_3 (100 mL)洗涤。在添加 NaHCO_3 时形成沉淀, 因此, 用 EtOAc (5 x 250 mL)萃取水性相直至所有沉淀都溶解。合并有机相经干燥(MgSO_4)、过滤并蒸发以得到黄褐色固体状标题化合物 **6** (1.3 g, 83%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.97 (t, 1H), 8.81 (d, 2H), 8.35 (br s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.29 (t, 3H)。

[1-(5-溴-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-6-(3,5-二硝基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(8)
的合成



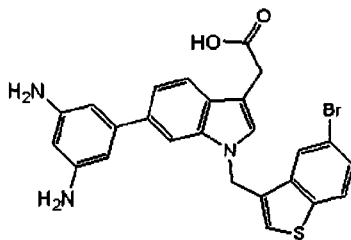
在 0℃下向吲哚 **6** (50 mg, 0.14 mmol)存于 DMF (2 mL)的经搅拌溶液添加氢化钠 (60%, 存于油中, 6 mg, 0.15 mmol)存于 DMF (1.5 mL)中的悬浮液并将所述反应物在 0℃下搅拌 10 min。在 0℃下添加烷基溴 **7** (41 mg, 0.14 mmol)存于 DMF (1.5 mL)中的溶液并经 4 h 将反应物升温至室温。所述反应物用 EtOAc (5 mL)稀释且用 10% (w/v)柠檬酸水溶液(2x8 mL)洗涤。随后用 EtOAc (2 x 10 mL)萃取水性相且合并有机相经干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 20% EtOAc 存于庚烷中的混合物), 继而与庚烷一起研磨纯化粗制物以得到黄色固体状标题化合物 **8** (20 mg, 25%)。¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 8.94 (t, 1H), 8.75 (d, 2H), 7.87 - 7.73 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.28 (t, 3H)。

[1-(5-溴-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-6-(3,5-二氨基-苯基)-1 H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(9)
的合成



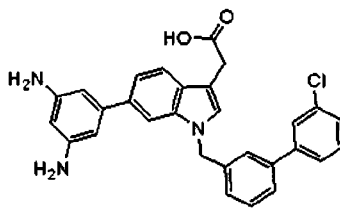
使二硝基化合物 **8** (20 mg, 0.034 mmol)部分溶于 EtOH (10 mL)中同时加热且随后冷却至室温。所述混合物随后用浓 HCl (0.5 mL)及 10%碳载钯(5 mg)处理且在氢气氛围中搅拌 1 h 40 min。所述反应物经由硅藻土过滤、用 EtOH (20 mL)洗涤且蒸发滤液以得到乳色固体状标题化合物 **9** (17 mg, 64%)。MS m/e 535 (M⁺+1)。

[1-(5-溴-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-6-(3,5-二氨基-苯基)-1 H-吲哚-3-基]-乙酸(734)的
合成

**734**

在室温下向乙酯 **9** (17 mg, 0.028 mmol) 存于 EtOH (3 mL) 的经搅拌溶液中添加 2 M NaOH (112 μ l, 0.22 mmol) 并将所述反应物在 40 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 h。将所述反应物冷却至室温并蒸发溶剂。将残留物溶于水(pH 8)中并用 EtOAc (2 mL) 萃取。随后用 1 M HCl 将所述水溶液的 pH 调节至 pH 5 且用 EtOAc (3x2 mL) 萃取所述溶液。来自酸性萃取物的合并有机相经干燥(MgSO₄)、过滤且蒸发溶剂。通过色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 1 - 10% MeOH 存于 DCM 中的混合物)纯化粗制物以得到乳色固体状标题化合物 **734** (3 mg, 21%)。¹H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.36 (d, 2H 部分交换), 6.03 (s, 1H 部分交换), 5.48 (s, 2H), 3.59 (s, 2H)。MS m/e 506, 508 (M⁺+1)。

化合物 **709** 的合成

**709**

通过按照在反应图 53 中所述程序实施吲哚 **6** (200 mg, 0.42 mmol) 与 3-溴苄基溴 (104 mg, 0.42 mmol) 的烷基化反应来制备橙色固体状[1-(3-溴-苄基)-6-(3,5-二硝基-苄基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(**10**) (43 mg, 19%)。MS m/e 538, 540 (M⁺+1)。

用氮对芳基溴 **10** (43 mg, 0.08 mmol)、3-氯苯基硼酸(19 mg, 0.12 mmol)、磷酸三钾(51 mg, 0.24 mmol)和 PdCl₂(dppf) (20 mg, 0.03 mmol) 存于 DMF (2 mL) 中的混合物实施脱气 2 min 且随后在 75 $^{\circ}$ C 下加热 1.5 h。将所述反应物冷却至室温、用 EtOAc 稀释(8 mL)且用 10% (w/v) 柠檬酸水溶液(10 mL)洗涤。随后用 EtOAc (3 x 10 mL) 萃取水性相且合并有机相经干燥(Na₂SO₄)、过滤并蒸发。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 10% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到黄色油状[1-(3'-氯-联苯-3-基甲基)-6-(3,5-二硝基-苄基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(**11**) (35 mg, 77%)。MS m/e 570, 572 (M⁺+1)。

随后按照在反应图 53 中所述程序对化合物 **11** 实施氢化和皂化来获得化合物 **709**。¹H NMR (MeOH, 360 MHz) δ 7.48 - 7.01 (m, 12H), 5.28 (s, 2H), 3.63 (s, 2H)。MS m/e 482, 484 (M⁺+1)。

通过反应图 53 合成额外化合物:

化合物 **702**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.98 (d, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 4H), 7.25 - 7.53 (m, 3H), 6.72 (d, 2H 部分交换), 6.56 (d, 1H 部分交换), 5.66 (s, 2H), 3.75 (s, 2H)。MS m/e 443 ($M^+ + 1$)。

化合物 **703**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.34 (s, 2H 部分交换), 6.02 (s, 1H, 部分交换), 5.56 (s, 2H), 3.55 (s, 2H)。MS m/e 453 ($M^+ + 1$)。

化合物 **704**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.96 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 3H), 6.30 (d, 2H 部分交换), 6.02 (s, 1H 部分交换), 5.45 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。MS m/e 437 ($M^+ + 1$)。

化合物 **705**: ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ 8.06 (dd, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 6.76 (s, 2H 部分交换), 6.42 (s, 1H 部分交换), 5.70 (s, 2H), 3.67 (s, 2H)。MS m/e 446 ($M^+ + 1$)。

化合物 **706**: ^1H NMR (MeOH, 360 MHz) δ 7.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.88 (s, 2H 部分交换), 6.53 (s, 1H 部分交换), 5.52 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。MS m/e 453 ($M^+ + 1$)。

化合物 **707**: ^1H NMR (MeOH, 360 MHz) δ 7.65 (d, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.38 (s, 2H 部分交换), 6.08 (s, 1H 部分交换), 5.37 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。MS m/e 476, 478 ($M^+ + 1$)。

化合物 **708**: ^1H NMR (MeOH, 360 MHz) δ 7.74 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.84 (s, 2H)。MS m/e 445 ($M^+ + 1$)。

化合物 **710**: ^1H NMR (MeOH, 360 MHz) δ 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.45 (s, 2H 部分交换), 6.13 (s, 1H 部分交换), 5.63 (s, 2H), 3.69 (s, 2H)。MS m/e 462, 464 ($M^+ + 1$)。

化合物 **791**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 8.85 (br s, 1H), 8.05 - 7.78 (br m, 4H), 7.62 - 7.53 (br m, 3H), 7.39 - 7.30 (br m, 2H), 5.69 (br s, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.75 (br s, 2H), 2.88 (br s, 3H), 1.17 (t, 3H)。MS m/e 465 ($M^+ + 1$)。

化合物 **792**: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.95 (t, 1H), 8.76 (d, 2H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.28 (t, 3H)。

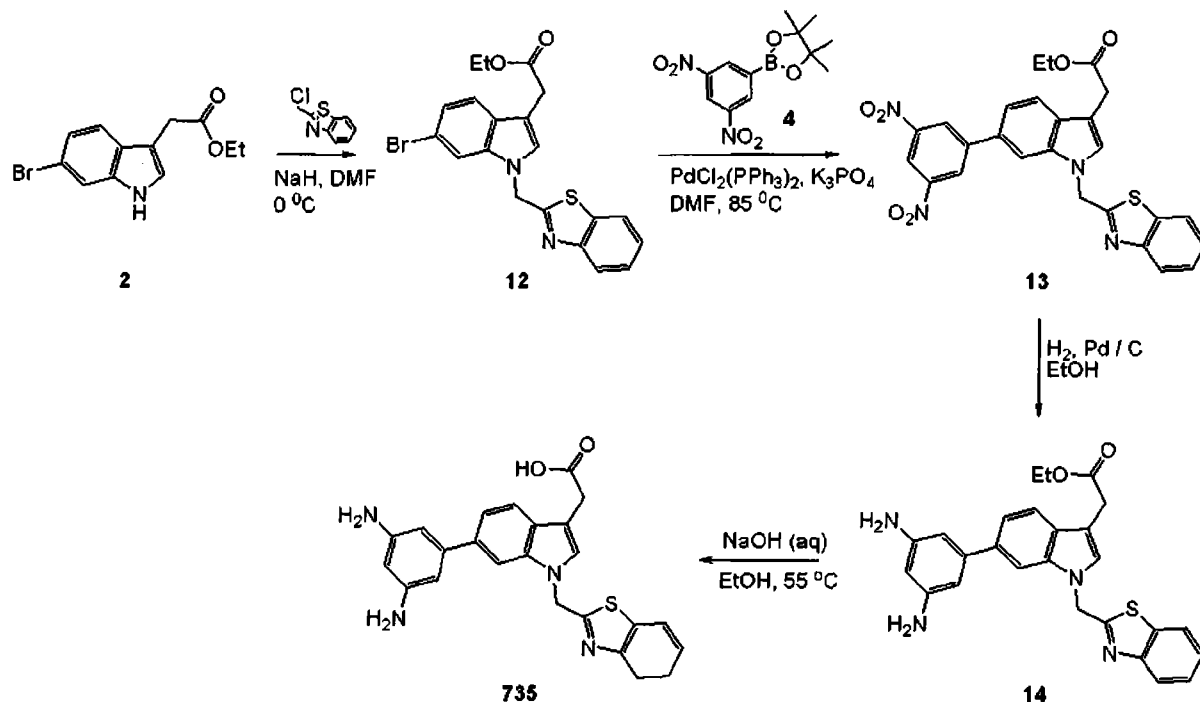
化合物 **793**: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.94 (t, 1H), 8.75 (d, 2H), 7.83 - 7.68 (m, 3H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.30 (t, 3H)。MS m/e 551 ($M^+ + 1$)。

化合物 **794**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (1H, obs), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.31 - 6.28 (m, 2H), 5.94 - 5.91 (m,

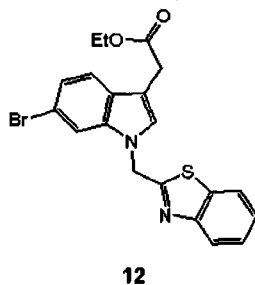
1H), 5.74 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.53 (br s, 4H), 1.20 (t, 3H)。MS m/e 491, 493 ($M^+ + 1$)。

反应图 54

用于制备解旋酶抑制剂的另一一般途径阐述于反应图 54 中且通过关于化合物 **735** 合成的阐述来例示。

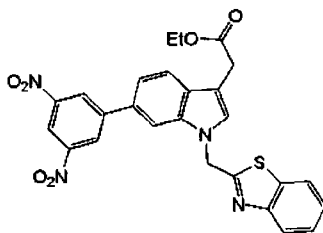


(1-苯并噻唑-2-基甲基-6-溴-1H-吲哚-3-基)-乙酸乙酯(12)的合成



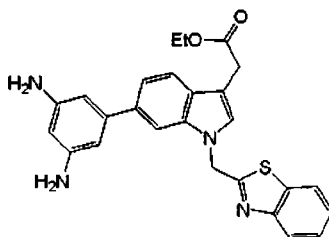
在 0°C 下向氢化钠(60%，存于油中，28 mg, 0.70 mmol)存于 DMF (3 mL) 的悬浮液中经 5 min 逐滴添加吲哚 **2** (180 mg, 0.64 mmol) 存于 DMF (1 mL) 中的溶液。将反应混合物在 0°C 下搅拌 5 min 且随后添加 2-(溴甲基)-1,3-苯并噻唑(160 mg, 0.70 mmol) 存于 DMF (1 mL) 中的混合物并将所述反应物在 0°C 下搅拌 10 min。将反应混合物倾注于饱和 NaHCO_3 中并用 EtOAc (4x10 mL) 萃取。合并有机相用水(2 x 5 mL)和盐水(5 mL)洗涤、经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过实施色谱柱分离(硅胶，洗脱剂 25% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到褐色油状吲哚化合物 **12** (130 mg, 48%)。MS m/e 429, 431 ($M^+ + 1$)。

([1-苯并噻唑-2-基甲基-6-(3,5-二硝基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(13)的合成

**13**

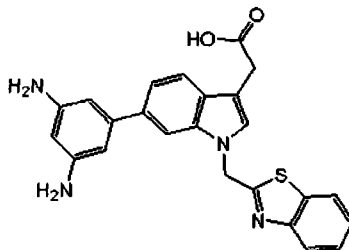
用氮对吲哚 **12** (58 mg, 0.14 mmol)、硼酸酯 **4** (59 mg, 0.20 mmol)、磷酸三钾(85 mg, 0.40 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (30 mg, 0.04 mmol)存于 DMF (2 mL)中的混合物实施脱气 5 min 且随后在 85℃下加热 1 h。将所述反应物冷却至室温、用 EtOAc (15 mL)稀释且用 10% (w/v)柠檬酸水溶液(2x5 mL)洗涤。随后用 EtOAc (3 x 10 mL)萃取合并水性相。合并有机相用水(5 mL)、盐水(5 mL)洗涤、经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 17-25% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到褐色固体状二硝基化合物 **13** (28 mg, 52%)。MS m/e 517 ($M^+ + 1$)。

[1-苯并噻唑-2-基甲基-6-(3,5-二氨基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(**14**)的合成

**14**

将二硝基化合物 **13** (33 mg, 0.072 mmol)溶于 EtOH (8 mL)中同时加热且随后冷却至室温。随后用 10%碳载钯(7 mg)和浓 HCl (8 滴)处理所述混合物且在氢气氛围中搅拌 2 h。所述溶液经由硅藻土过滤、用 EtOH (25 mL)洗涤且将滤液蒸发成油状残留物。将残留物溶于 EtOAc (15 mL)中且用饱和 NaHCO_3 (15 mL)洗涤。水性相随后用另外 EtOAc 部分(3x10 mL)萃取且合并有机相用水(5 mL)、盐水(5 mL)洗涤、经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 17-25% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到褐色油状酯 **14** (12 mg, 42%)。MS m/e 457 ($M^+ + 1$)。

[1-苯并噻唑-2-基甲基-6-(3,5-二氨基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸(**735**)的合成

**735**

向酯 **14** (12 mg, 0.42 mmol)存于 EtOH (3 mL)的经搅拌溶液中添加 2 M NaOH (0.5 mL, 1 mmol)且将所述溶液在 55℃下搅拌 4 h。蒸发 EtOH, 残留物用水(5 mL)稀释, 用

1 M HCl 和固体 NaHCO_3 调节至 pH 5 并用 EtOAc (3 x 10 mL) 萃取。合并有机相用盐水 (5 mL) 洗涤、经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 5% MeOH 存于 DCM 中的混合物)来纯化粗制物以得到灰白色固体状标题化合物 **735** (1.7 mg, 11%)。 ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 8.05 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 6.52 (d, 1H 部分交换), 6.21 (s, 2H 部分交换), 5.91 (s, 2H), 3.84 (s, 2H)。MS m/e 429 ($\text{M}^+ + 1$)。

通过反应图 54 合成额外化合物:

化合物 **711**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.44 - 7.73 (m, 9H), 7.28 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.31 (q, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.39 (t, 3H)。

化合物 **712**: ^1H NMR (MeOD, 250 MHz) δ 7.94 (d, 1H), 7.24 - 7.68 (m, 14H), 7.02 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.15 (t, 3H)。MS m/e 532 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **713**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.78 (d, 1H), 7.16- 7.76 (m, 11H), 6.84 (s, 1H), 6.32 (s, 2H 部分交换), 6.08 (s, 1H 部分交换), 5.34 (s, 2H), 3.52 (s, 2H)。MS m/e 504 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **714**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 8.90 (s, 1H), 8.65 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 8H), 7.00 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.14 (t, 3H)。

化合物 **715**: ^1H NMR (MeOD, 250 MHz) δ 7.93 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.28 - 7.48 (m, 8H), 6.95 (s, 1H), 6.43 (s, 2H, 部分交换), 6.19 (s, 1H 部分交换), 5.57 (s, 2H), 3.63 (s, 2H)。MS m/e 538, 540 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **716**: ^1H NMR (DMSO, 250 MHz) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (t, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 5H), 6.81 (s, 2H 部分交换), 6.45 (s, 4H, 部分交换), 6.15 (s, 2H 部分交换), 5.96 (s, 2H 部分交换), 5.61 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.67 (s, 2H) [5,6-和 4,5-同分异构体的 1:1 混合物]。MS m/e 496 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **717**: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.28 (t, 3H)。MS m/e 560 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **718**: ^1H NMR (MeOD, 250 MHz) δ 7.96 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 6H), 7.12 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.20 (t, 3H)。MS m/e 540 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **719**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.85 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 4H), 6.36 (s, 2H 部分交换), 6.10 (s, 1H 部分交换), 5.51 (s, 2H), 3.64 (s, 2H)。MS m/e 512 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **720**: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.79 (d, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.72 (s,

2H), 3.00 (q, 2H), 1.34 (t, 3H), 1.22 (t, 3H)。

化合物 **721**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.78 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.50 (s, 2H 部分交换), 6.17 (s, 1H 部分交换) 5.48 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.00 (q, 2H), 1.26 (t, 3H)。MS m/e 490, 492 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **722**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.63 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (s, 2H 部分交换) 6.20 (s, 1H 部分交换), 5.56 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 2H)。MS m/e 492, 494 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **723**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 8.27 (d, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.53 (m, 3H), 6.69 (s, 2H 部分交换), 6.39 (s, 1H 部分交换), 5.82 (s, 2H), 3.98 (s, 2H)。MS m/e 480 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **724**: ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ 7.60 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.63 (s, 2H)。MS m/e 496 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **725**: ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ 7.95 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.70 (s, 2H)。MS m/e 462 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **726**: ^1H NMR (MeOD, 250 MHz) δ 7.61 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.52 (s, 2H 部分交换), 6.22 (s, 2H, 部分交换), 5.63 (s, 2H), 3.79 (s, 2H)。MS m/e 480, 482 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **727**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 6.85 (s, 2H 部分交换), 6.84 (s, 2H 部分交换), 6.69 (s, 1H 部分交换), 6.36 (s, 1H, 部分交换), 5.93 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 2H) [4-和 6-同分异构体的 1:1 混合物]。MS m/e 462, 464 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **728**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.78 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.50 (s, 2H 部分交换), 6.07 (s, 1H 部分交换), 5.42 (s, 2H), 3.62 (s, 2H)。MS m/e 462, 464 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **775**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) 5,6-同分异构体: δ 7.87 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.09 (m, 2H) 3.65 (s, 2H), 1.19 (t, 3H)。4,5-同分异构体: δ 7.65 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 1.19 (t, 3H) [5,6-与 4,5-同分异构体的 3:2 混合物]。MS m/e 497, 499 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **776**: ^1H NMR (DMSO, 250 MHz) 5,6-同分异构体: δ 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 - 7.16 (m, 5H), 6.09 - 5.79 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 3.64 (s, 2H)。4,5-同分异构体: δ 8.03 (d, 1H), 7.63 - 7.16 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.09 - 5.91 (m, 3H), 5.77 (s, 2H), 3.66 (s, 2H)。[5,6-与 4,5-同分异构体的 2:1 混合物]。MS m/e 496 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **777**: ^1H NMR (MeOH, 360 MHz) δ 7.67 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, 1H),

7.38 (s, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)。

化合物 **778**: ^1H NMR (MeOH, 360 MHz) δ 7.65 (d, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.38 (s, 2H 部分交换), 6.08 (s, 1H 部分交换) 5.37 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。MS m/e 476, 478 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **779**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.16 (t, 3H)。MS m/e 498-500 ($\text{M}^+ + 2$)。

化合物 **780**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.50 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.48 (s, 2H)。MS m/e 467, 469 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **782**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.65 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.70 (s, 2H)。MS m/e 434, 436, 438 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **783**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.63 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 3H), 7.34 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.76 (s, 2H)。m/e 453, 455 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **784**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.73 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.63 (s, 2H)。MS m/e 434, 436 (M^+)。

化合物 **785**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.61 (s, 2H)。MS m/e 434, 436, (M^+)。

化合物 **786**: ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ 12.3 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.71 (s, 2H)。

化合物 **787**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 8.23 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.09 (d, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.66 (s, 2H)。MS m/e 496, 498 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **788**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.93 (d, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (s, 2H 部分交换), 6.18 (s, 1H 部分交换) 5.50 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)。MS m/e 494, 496 ($\text{M}^+ + 1$)。

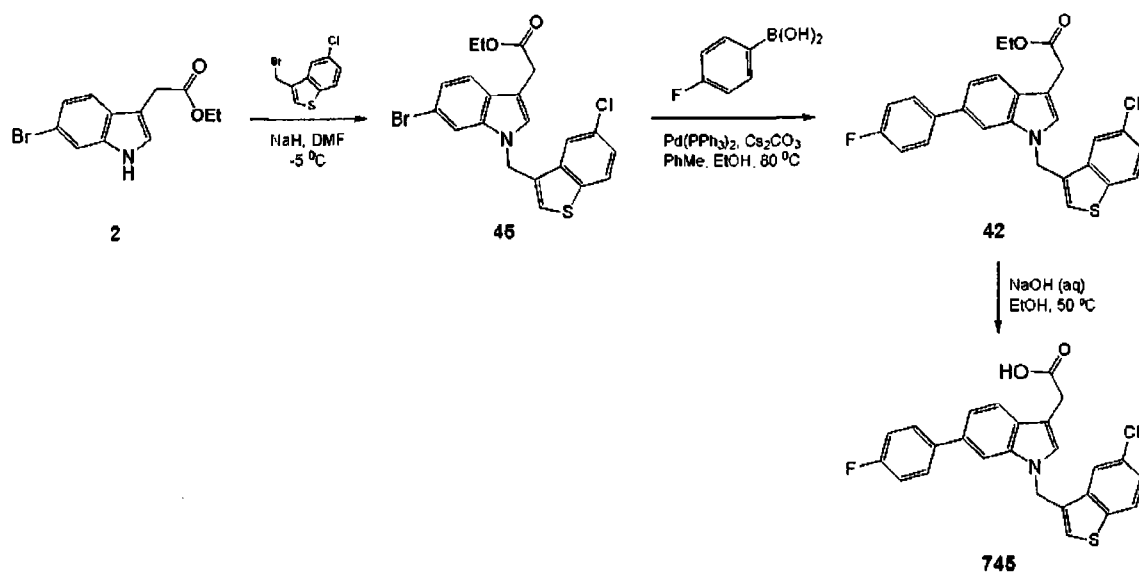
化合物 **789**: ^1H NMR (MeOD 含有 CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.24 (s, 2H)。MS m/e 381, 383 ($\text{M}^+ + 1$)。

化合物 **790**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.92 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.71 (s, 3H)。MS m/e 370, 372 ($\text{M}^+ + 1$)。

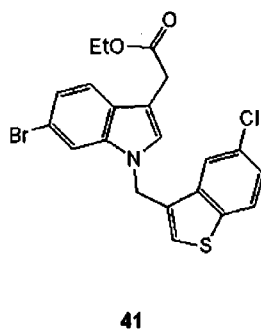
反应图 55

用于制备解旋酶抑制剂的另一一般途径阐述于反应图 55 中且通过关于化合物 **736**

合成的阐述来列示。



[6-溴-1-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(41)的合成



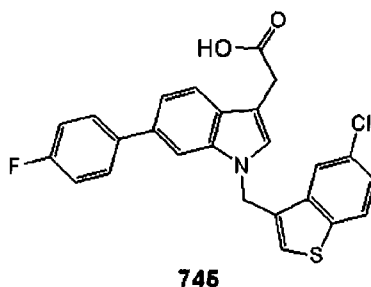
在-5℃下向吲哚 **2** (1.0 g, 3.5 mmol)存于 DMF (35 mL)的经搅拌溶液中经 3 分钟逐份添加氢化钠(60%，存于油中，156 mg, 3.9 mmol)。随后经 10 min 逐滴添加 3-溴甲基-5-氯苯并噻吩(926 mg, 3.5 mmol)存于 DMF (15 mL)中的溶液并将所述反应物在-5℃至 5℃下搅拌 1 h 30 min。所述反应物用水(30 mL)稀释且随后用 10% (w/v)柠檬酸水溶液制成酸性。用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取水性溶液且合并有机相用盐水(100 mL)洗涤、经干燥(MgSO₄)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶，洗脱剂 10% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到褐色油状标题化合物 **41** (1.07 g, 65%)。¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 7.80 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.41 (d, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.74 (d, 2H), 1.25 (t, 3H)。

[1-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-6-(4-氟-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(42)的合成

用氮对吲哚 **41** (73 mg, 0.16 mmol)、4-氟苯基硼酸(34 mg, 0.24 mmol)、碳酸铯(166 mg, 0.49 mmol)和 Tetrakis Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0.016 mol)存于 EtOH (1 mL)和甲苯 (2 mL)中的经搅拌混合物实施脱气 1 min 且随后在 80℃下加热 1 h 30 min。将所述反应物冷却至室温且经由硅藻土过滤，用 EtOAc (20 mL)洗涤。滤液经蒸发且通过实施色谱柱

分离(硅胶,洗脱剂 30%庚烷存于 DCM 中的混合物)来纯化粗制物以得到白色固体状标题化合物 **42** (29 mg, 37%)。¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 7.79 (d, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.28 (t, 3H)。

1-[1-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-6-(4-氟-苯基)-1H-吲哚-3-基]-丙-2-酮(745)的合成



在室温下向乙酯 **42** (29 mg, 0.061 mmol)存于 EtOH (7 mL)的经搅拌溶液中添加 2 M NaOH (152 μ l, 0.30 mmol)并将所述反应物在 50°C 下搅拌 2 h。将所述反应物冷却至室温且蒸发溶剂。将残留物悬浮于水(3 mL)中且用 1 M HCl 酸化至 pH 1。所述混合物随后经过滤且在真空中干燥固体以得到淡黄色固体状目标化合物 **745** (22 mg, 81%)。¹H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.88 (d, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.77 (s, 2H)。MS m/e 450, 452 (M⁺+1)。

通过反应图 55 合成额外化合物:

化合物 **746**: ¹H NMR (MeOD, 250 MHz) δ 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 2H)。MS m/e 484, 486 (M⁺+1)。

化合物 **747**: ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ 7.68 (d, 1H), 7.63 (t, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 5.37 (d, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)。MS m/e 484, 486 (M⁺+1)。

化合物 **748**: ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ 7.70 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 5.42 (d, 2H), 3.78 (s, 5H)。MS m/e 484, 486 (M⁺+1)。

化合物 **749**: ¹H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.70 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 4H), 7.28 - 7.13 (m, 7H), 5.45 (s, 2H), 3.64 (s, 2H)。MS m/e 432, 434 (M⁺+1)。

化合物 **750**: ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ 8.03 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)。MS m/e 446, 448 (M⁺+1)。

化合物 **751**: ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ 8.04 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 5.74 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。MS m/e 446, 448 (M⁺+1)。

化合物 **752**: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.36 -

7.23 (m, 5H), 7.06 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。MS m/e 446, 448 ($M^+ + 1$)。

化合物 **753**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.85 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 5H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 5.62 (s, 2H), 3.79 (s, 2H)。MS m/e 466, 468 ($M^+ + 1$)。

化合物 **754**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.89 (m, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 5H), 7.42 - 7.25 (m, 5H), 5.65 (s, 2H), 3.80 (s, 2H)。MS m/e 466, 468 ($M^+ + 1$)。

化合物 **755**: ^1H NMR (DMSO, 250 MHz) δ 8.03 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.69 (s, 2H)。MS m/e 457, 459 ($M^+ + 1$)。

化合物 **756**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.86 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.37 (dt, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.85 (s, 2H)。MS m/e 457, 459 ($M^+ + 1$)。

化合物 **757**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.80 (d, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 6H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.86 (s, 2H)。MS m/e 457, 459 ($M^+ + 1$)。

化合物 **758**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.87 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 5H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.81 (s, 2H)。MS m/e 450, 452 ($M^+ + 1$)。

化合物 **759**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.84 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 6H), 7.30 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)。MS m/e 450, 452 ($M^+ + 1$)。

化合物 **760**: ^1H NMR (MeOD, 250 MHz) δ 7.73 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 6H), 7.98 (dd, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.67 (s, 2H)。MS m/e 462, 464 ($M^+ + 1$)。

化合物 **761**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 8.11 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.74 (t, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 5H), 5.90 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。MS m/e 503, 505 ($M^+ + 1$)。

化合物 **762**: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.89 (dd, 1H), 7.83 - 7.62 (m, 4H), 7.55 - 7.31 (m, 5H), 7.20 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 3.82 (s, 2H)。MS m/e 475, 477 ($M^+ + 1$)。

化合物 **763**: ^1H NMR (MeOD, 250 MHz) δ 8.15 (d, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 6H), 7.48 (t, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 3.61 (s, 2H)。MS m/e 475, 477 ($M^+ + 1$)。

化合物 **764**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 8.50 (br s, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (br s, 3H), 5.68 (s, 2H), 3.73 (s, 2H)。MS m/e 433, 435 ($M^+ + 1$)。

化合物 **765**: ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ 12.25 (br s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.71 (s, 2H), 1.47 (br s, 2H), 3.66 (s, 2H)。MS m/e 447, 449 ($M^+ + 1$)。

化合物 **766**: ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ 12.29 (br s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.03 (m,

2H), 7.84 (d, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.66 (s, 3H)。MS m/e 489, 491 ($M^+ + 1$)。

化合物 **767**: ^1H NMR (DMSO, 250 MHz) δ 12.24 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.67 (s, 2H)。MS m/e 490, 492 ($M^+ + 1$)。

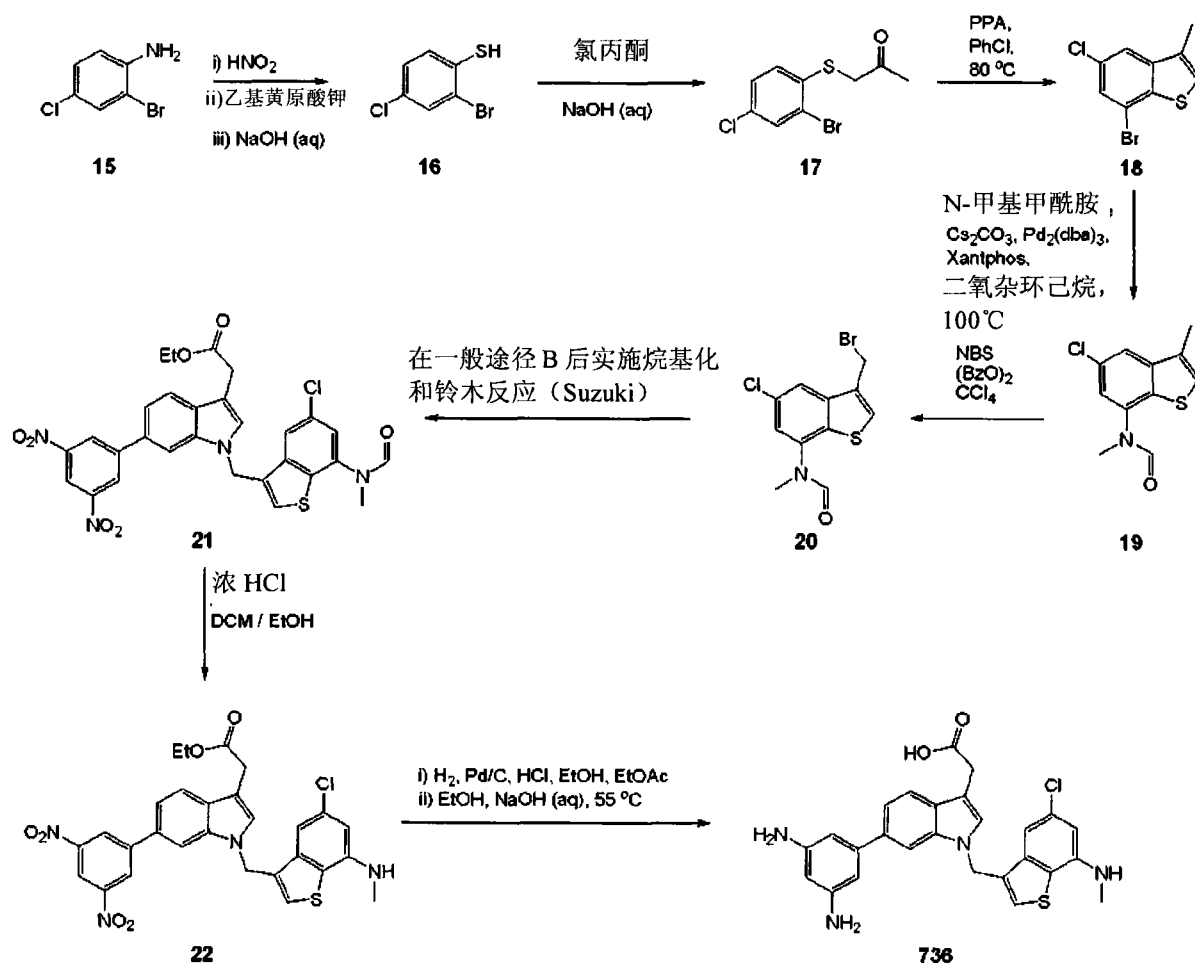
化合物 **768**: ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ 12.26 (br s, 1H), 9.09 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.61 - 7.41 (m, 6H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.76 (s, 3H)。MS m/e 489, 491 ($M^+ + 1$)。

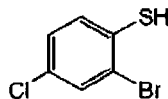
化合物 **769**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 3.68 (s, 2H)。MS m/e 490, 492 ($M^+ + 1$)。

化合物 **770**: ^1H NMR (MeOD 含有 CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.70 (d, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 5H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。MS m/e 446, 448 ($M^+ + 1$)。

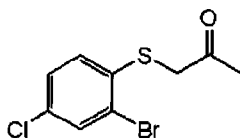
反应图 56

用于制备解旋酶抑制剂的另一一般途径阐述于反应图 56 且通过关于化合物 **736** 合成的阐述来例示。

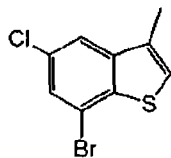


2-溴-4-氯-苯硫醇(16)的合成**16**

用浓 HCl (40 mL)处理 2-溴-4-氯苯胺 15 (28.0 g, 136 mmol)存于水(90 mL)中的悬浮液且将所述混合物在冰中冷却。经 45 min 逐滴添加亚硝酸钠(10.3 g, 150 mmol)存于水(30 mL)中的溶液。在 75℃下将所得重氮盐溶液经 1 h 分若干份添加至乙基黄原酸钾(38.0 g, 236 mmol)存于水(100 mL)的经搅拌溶液中。在此温度下继续搅拌直至不再产生氮(约 1 h)。将反应混合物冷却且用 DCM (3 x 100 mL)萃取粗制黄原酸酯。合并有机相经蒸发、溶于 EtOH (120 mL)中且添加氢氧化钾(40 g, 714 mmol)存于水(40 mL)中的溶液。将所述溶液回流过夜, 蒸发 EtOH 且用 DCM (3 x 100 mL)萃取所述混合物。合并有机层经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发以得到黄色油状苯硫酚化合物 **16** (25.2 g, 83%)。MS m/e 221 223 225 (M^- -1) (阴离子电子喷雾)。

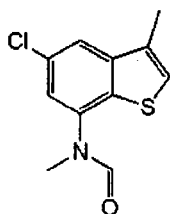
1-(2-溴-4-氯-苯基硫基)-丙-2-酮(17)的合成**17**

向 NaOH (4.6 g, 114 mmol)存于水(250 mL)的经搅拌溶液中添加苯硫酚 **16** (25.0 g, 112 mmol)。随后添加氯丙酮(10.5 g, 114 mmol)且将所得浑浊溶液搅拌 3.5 h, 随后用 DCM (3 x 100 mL)萃取。合并有机相用盐水(50 mL)洗涤、经干燥(Na_2SO_4)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 16-33% TBME 存于庚烷中的混合物)纯化粗制物以得到黄色油状硫醚化合物 **17** (14.5 g, 46%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.56 (d, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

7-溴-5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩(18)的合成**18**

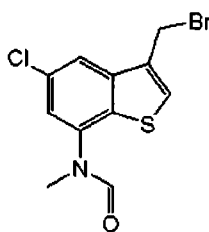
将硫醚 **17** (5.0 g, 19 mmol)存于氯苯(125 mL)中的溶液添加至聚磷酸(PPA, 18.0 g)中并将所述混合物在 80℃下搅拌 48 h。将所述混合物冷却且随后倾注于水(400 mL)中。所述混合物用固体碳酸钠碱化且用 DCM (3 x 100 mL)萃取。合并有机相用盐水(50 mL)洗涤、经干燥(Na_2SO_4)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 100% 庚烷)纯化粗制物以得到白色固体状溴化物化合物 **18** (2.3 g, 64%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.2 (s, 3H)。

N-(5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-7-基)-N-甲基-甲酰胺(19)的合成

**19**

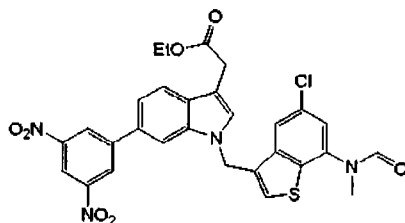
将溴化物 **18** (1.0 g, 5.5 mmol)、N-甲基甲酰胺(390 mg, 6.6 mmol)、碳酸铯(2.7 g, 8.2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0.11 mmol)和 Xantphos (95 mg, 0.16 mmol)填装至烧瓶中。添加二氧杂环己烷(30 mL)并用氮对所述混合物进行短暂地脱气,然后在氮气氛围中回流 16 h。将所述混合物冷却至室温、用 DCM (100 mL)稀释且用水(2x5 mL)和盐水(10 mL)洗涤。有机相经干燥(Na₂SO₄)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 20% EtOAc 存于庚烷中的混合物)纯化粗制物以得到白色固体状甲基苯并噻吩化合物 **19** (580 mg, 44%)。¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

N-(3-溴甲基-5-氯-苯并[b]噻吩-7-基)-N-甲基-甲酰胺(20)的合成

**20**

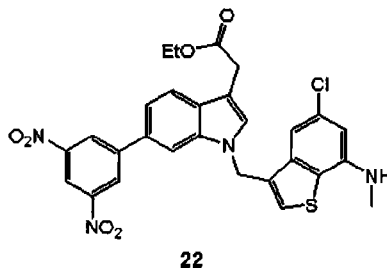
向甲基苯并噻吩 **19** (640 mg, 2.7 mmol)存于四氯化碳(10 mL)的经搅拌溶液中添加 N-溴琥珀酰亚胺(472 mg, 2.7 mmol)和过氧化苯甲酰(70%, 存于水中, 20 mg, 0.083 mmol)并将所述混合物在 85℃下于氮气氛围中搅拌 4 h。添加更多的 N-溴琥珀酰亚胺(80 mg, 0.45 mmol)和过氧化苯甲酰(20 mg, 0.083 mmol)并再继续加热 1 h。在冷却后, 蒸发溶剂并通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 25-33% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到白色固体状溴化物化合物 **20** (695 mg, 82%)。¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.33 (s, 3H)。

[1-[5-氯-7-(甲酰基-甲基-氨基)-苯并[b]噻吩-3-基甲基]-6-(3,5-二硝基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(21)的合成

**21**

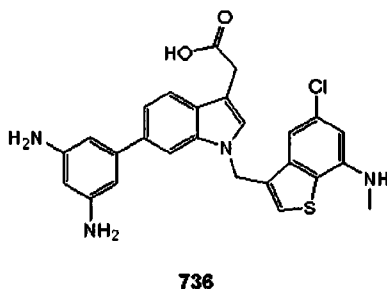
通过按照在反应图 54 中所述程序实施吲哚 **6** 与溴化物 **20** 的烷基化反应继而实施铃木偶合反应 (Suzuki coupling) 来制备甲酰胺化合物 **21**。MS m/e 607 ($M^+ + 1$)。

[1-[5-氯-7-(甲基-氨基)-苯并[b]噻吩-3-基甲基]-6-(3,5-二硝基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸乙酯(**22**)的合成



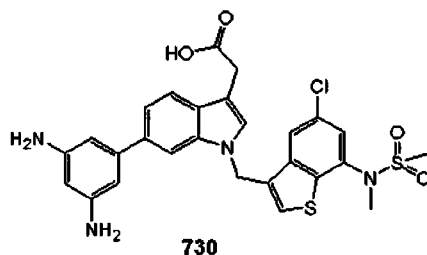
向甲酰胺 **21** (200 mg, 0.33 mmol) 存于 DCM (4 mL) 和 EtOH (4 mL) 的经搅拌溶液中添加 HCl (2 mL) 并将所述橙色溶液搅拌 60 h。随后蒸发溶剂且用 EtOAc (15 mL) 和饱和 NaHCO₃ (5 mL) 萃取残留物。用 EtOAc (3 x 15 mL) 萃取水性相且合并有机相经干燥 (Na₂SO₄)、过滤并蒸发以得到橙色油状二硝基化合物 **22** (200 mg, 定量产量)。MS m/e 579, 581 ($M^+ + 1$)。

[1-[5-氯-7-(甲基-氨基)-苯并[b]噻吩-3-基甲基]-6-(3,5-二氨基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸(**736**)的合成



将二硝基化合物 **22** (60 mg, 0.103 mmol) 悬浮于 EtOH (8 mL) 和 EtOAc (4 mL) 中同时加热并冷却至室温。随后用 10% 碳载钯 (10 mg) 和浓 HCl (4 滴) 处理所述混合物且在氢气氛围中搅拌 2 h。所述溶液经由硅藻土过滤、用 EtOH (25 mL) 洗涤且蒸发滤液。向粗制残留物存于 EtOH (6 mL) 和水 (1 mL) 的溶液中添加 4 M NaOH (1 mL, 4 mmol) 并将所述反应物在 55°C 下搅拌 2 h。蒸发 EtOH 且残留物用水 (5 mL) 稀释, 用 1 M HCl 和固体 NaHCO₃ 调节至 pH 5 并用 EtOAc (3 x 10 mL) 萃取。合并有机相用盐水 (5 mL) 洗涤、经干燥 (Na₂SO₄)、过滤且蒸发溶剂。将所述固体悬浮于含有几滴 MeOH 的 CHCl₃ (5 mL) 中。小心地倾倒入液体且在真空中干燥残留固体以得到白色固体状化合物 **736** (20 mg, 40%)。¹H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.36 (m, H 部分交换), 6.02 (s, H 部分交换), 5.41 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.80 (s, 3H)。MS m/e 491, 493 ($M^+ + 1$)。

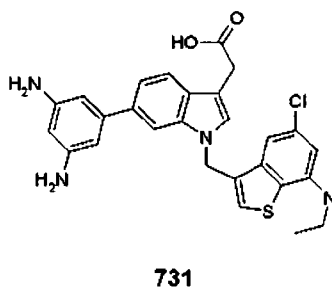
化合物 **730** 的合成



将胺 **22** (40 mg, 0.07 mmol) 溶于 DCM (2 mL) 和吡啶 (1 mL) 的混合物中并添加 4 Å 分子筛。添加过量甲烷磺酰氯 (100 - 200 μ l) 并将所述混合物在室温下搅拌 60 h。所述混合物用 DCM (20 mL) 稀释且过滤以移除分子筛。随后蒸发溶剂并通过实施色谱柱分离 (硅胶, 洗脱剂 25% EtOAc 存于庚烷中的混合物) 来纯化粗制物以得到黄色固体状 [1-[5-氯-7-(甲烷磺酰基-甲基-氨基)-苯并[b]噻吩-3-基甲基]-6-(3,5-二硝基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸乙酯 (**23**) (32 mg, 70%)。MS m/e 679 ($M^+ + 23$)。

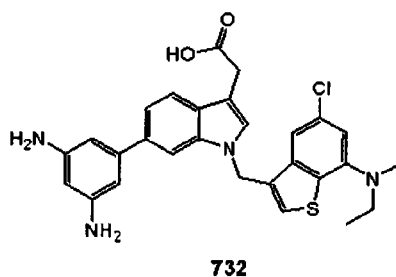
随后通过依据在反应图 53 中所述程序对 **23** 实施氢化和皂化以获得化合物 **730**。通过 HPLC 实施纯化。 ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (2xs, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 6.91 (s, 2H 部分交换), 6.57 (s, 1H 部分交换), 5.66 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。MS m/e 569, 571 ($M^+ + 1$)。

化合物 **731** 的合成



依据在反应图 56 中所述程序使用 N-乙基甲酰胺自 **18** 合成 [1-[5-氯-7-(乙基-氨基)-苯并[b]噻吩-3-基甲基]-6-(3,5-二硝基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸乙酯 (**24**)。MS m/e 593 ($M^+ + 1$)。随后通过依据在反应图 54 中所述程序对 **24** 实施氢化和皂化来获得目标化合物 **731**。 ^1H NMR (MeOD 含有 CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.51 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.44 (s, 2H 部分交换), 6.35 (s, 1H 部分交换), 6.03 (s, 1H 部分交换) 5.41 (2H), 3.65 (s, 2H), 3.20 (q, 2H obs), 1.24 (t, 3H)。MS m/e 505, 507 ($M^+ + 1$)。

化合物 **732** 的合成



在-10℃下搅拌 3 M 硫酸水溶液(28 μ L, 0.084 mmol)和 12.3 M 甲醛水溶液(16.4 μ L, 0.20 mmol)的混合物。向经冷却混合物中添加胺 **24** (40 mg, 0.068 mmol)和硼氢化钠(9 mg, 0.24 mmol)存于 THF (1.5 mL)中的悬浮液并搅拌所述反应物直至完全转化成产物, 如通过 LCMS 所监测。添加饱和 NaHCO_3 (4 mL)并用 EtOAc (4x4 mL)萃取所述混合物。合并有机相经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发以得到粗制产物, 通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 25% EtOAc 存于庚烷中的混合物)纯化所述粗制产物以得到橙色固体状[1-[5-氯-7-(乙基-甲基-氨基)-苯并[b]噻吩-3-基甲基]-6-(3,5-二硝基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸乙酯(**25**) (28 mg, 68%)。MS m/e 607 ($M^+ + 1$)。

随后通过依据在反应图 54 中所述程序对 **25** 实施氢化和皂化以获得化合物 **732**。通过实施色谱柱分离(反相硅胶(C18), 洗脱剂 0-70% MeOH 存于水中的混合物)来实施纯化。 ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.75 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (s, 2H 部分交换), 6.31 (s, 1H 部分交换), 5.72 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.45 (q, 2H obs), 3.05 (s, 3H), 1.30 (t, 3H)。MS m/e 519, 521 ($M^+ + 1$)。

通过反应图 56 合成的额外化合物包括下列:

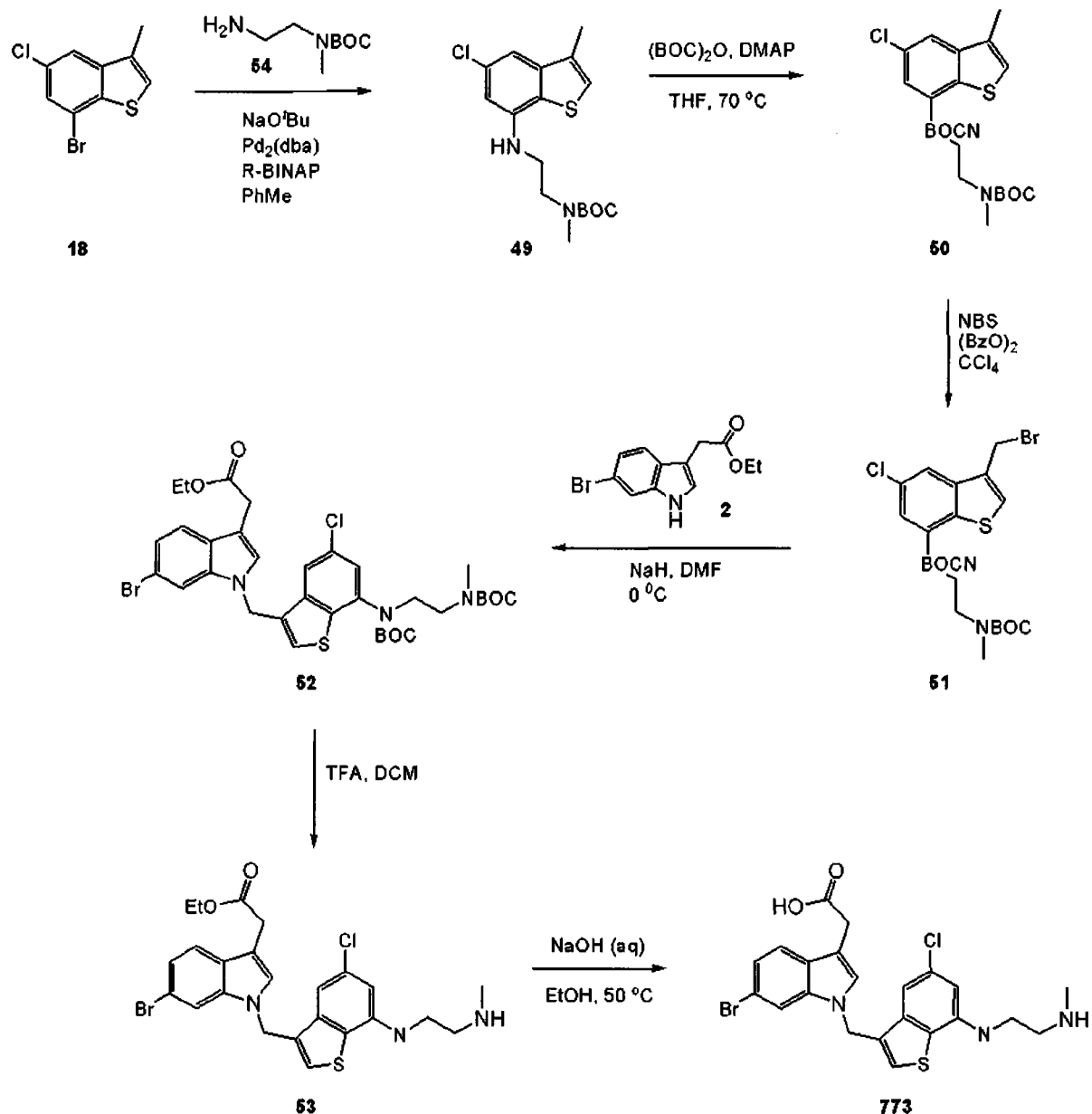
化合物 **729**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.35 (s, 3H)。MS m/e 519, 521 ($M^+ + 1$)。

化合物 **771**: ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.08 (t, 3H)。MS m/e 534, 535 ($M^+ + 1$)。

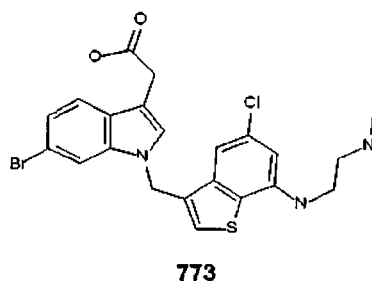
化合物 **772**: ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.15 (q, 2H), 1.19 (s, 3H)。MS m/e 478, 480 ($M^+ + 1$)。

反应图 57

用于制备解旋酶抑制剂的另一一般途径阐述于反应图 57 中且通过关于化合物 **773** 合成的阐述来列示。



化合物 **773** 的合成



将芳基溴 **18** (500 mg, 2.74 mmol)、 R-BINAP (90 mg, 0.14 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 3.33 mmol)、胺 **54** (565 mg, 3.27 mmol)和叔丁醇钠(445 mg, 4.64 mmol)存于甲苯(20 mL)的经搅拌混合物在 100°C 下加热 18 h。随后将所述反应物冷却至室温且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 20% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得

到油状标题化合物 **49** (704 mg, 73%)。MS m/e 355, 357 ($M^+ + 1$)。以与在药物化学杂志 (*J. Med. Chem.*), 2000, 43, 3099 中所述方式相似的方式制备在此合成中所用(2-氨基-乙基)-甲基-氨基甲酸叔丁基酯 **54**。

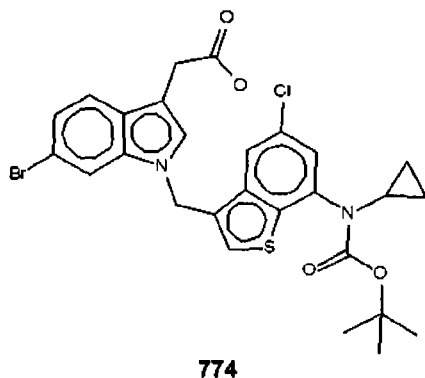
向胺 **49** (704 mg, 1.99 mmol) 存于 THF (4 mL) 的经搅拌溶液中添加 Boc 酸酐 (433 mg, 1.99 mmol) 和 DMAP (242 mg, 1.99 mmol) 并将所述反应物在 70°C 下加热 6 h。随后将所述反应物冷却至室温且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 17% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到油状标题化合物 **50** (760 mg, 84%)。MS m/e 477, 479 ($M^+ + 23$)。

通过按照在反应图 58 中所述程序对甲基苯并噻吩 **50** (370 mg, 0.82 mmol) 实施溴化来制备油状化合物 **51** (225 mg, 71%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.79 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 3.45 (br m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.42 - 1.25 (br m, 18H)。

通过按照在一般途径 B 中所述程序对吡啶 **2** (120 mg, 0.42 mmol) 与烷基溴化物 **51** (225 mg, 0.42 mmol) 实施烷基化反应来制备油状化合物 **52** (135 mg, 43%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.28 - 6.96 (m, 5H), 5.40 (s, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.44 (br s, 1H), 2.88 (br s, 1H), 1.65 (br s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.42 - 1.24 (br m, 21 H)。

向 Boc 胺 **52** (60 mg, 0.08 mmol) 存于 DCM (5 mL) 的经搅拌溶液中添加 TFA (1 mL) 并将所述反应物在室温下搅拌 3 h。随后蒸发溶剂并将残留物溶于 DCM (10 mL) 中。有机溶液用饱和 NaHCO_3 (10 mL)、盐水 (10 mL) 洗涤、经干燥(NaSO_4)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 0.1% Et_3N 和 10% MeOH 存于 DCM 中的混合物)纯化粗制物以得到油状标题化合物 **53** (28 mg, 64%)。MS m/e 535, 537 ($M^+ + 1$)。随后通过依据在反应图 54 中所述程序对 **53** 实施皂化来获得目标化合物 **773**。 ^1H NMR (DMSO , 360 MHz) δ 7.67 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.95 (bm, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.85 (t, 2H) (两个信号隐藏在溶剂峰下)。MS m/e 507, 509 ($M^+ + 1$)。

化合物 **774** 的合成



通过按照在反应图 54 中所述程序实施吡啶 **2** (268 mg, 0.95 mmol) 与(3-溴甲基-5-

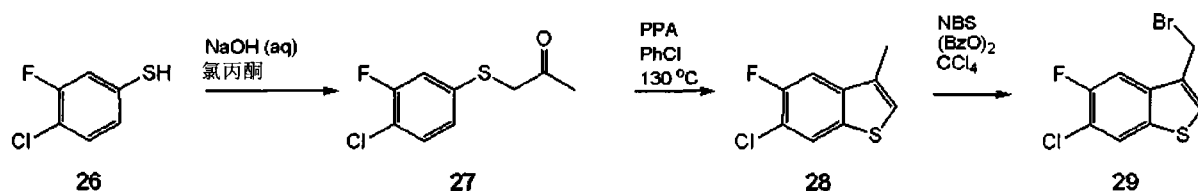
氯-苯并[b]噻吩-7-基)-环丙基-氨基甲酸叔丁基酯(396 mg, 0.95 mmol) (使用环丙基胺和一般途径 E 自 **18** 合成)的烷基化反应来制备油状化合物 **55** (100 mg, 17%)。MS m/e 639 - 643 ($M^+ + 23$)。随后通过依据在反应图 54 中所述程序对 **55** 实施皂化来获得目标化合物 **774**。¹H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.02 (五重峰, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.72 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)。MS m/e 613, 615 ($M^+ + 23$)。

苯并噻吩合成

在通过反应图 53-57 制备所述化合物中所用烷基溴化物的合成阐述于反应图 58、反应图 59 和反应图 60 中。

反应图 58

制备溴苯并噻吩的一般途径阐述于反应图 58 且通过关于化合物 **29** 合成的阐述来列示。



向氢氧化钠(270 mg, 6.8 mmol)存于水(15 mL)的经搅拌溶液中添加 3-氯-4-氟苯硫酚 **26** (1.00 g, 6.2 mmol)。添加氯丙酮(0.49 mL, 6.15 mmol, d 1.161)并将所得浑浊溶液搅拌 3.5 h, 随后用 DCM (10 mL then 2x5 mL)萃取。合并有机相用盐水(5 mL)洗涤、经干燥($MgSO_4$)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 0 - 7% EtOAc 存于庚烷中的混合物)纯化粗制物以得到无色油状 1-(3-氯-4-氟-苯基硫基)-丙-2-酮(**27**) (1.1 g, 83%)。¹H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz,) δ 7.43 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。

将硫醚 **27** (1.08 g, 4.94 mmol)存于氯苯(30 mL)中的溶液添加至 PPA (4 mL)中并将所述两相混合物在 130 °C 下于氮气氛围中搅拌 16 h。将所述混合物冷却至室温并过滤出氯苯层。将 PPA 层与水(50 mL)一起搅拌且用 DCM (3 x 25 mL)萃取所得溶液。合并有机相(包括氯苯)用饱和 $NaHCO_3$ (50 mL)洗涤、经干燥($MgSO_4$)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 100% 庚烷)纯化粗制物以得到白色固体状 6-氯-5-氟-3-甲基-苯并[b]噻吩(**28**) (570 mg, 58%), 其为两区域异构体的大约 1:1 混合物。¹H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz)期望同分异构体 δ 7.85 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 不期望同分异构体 δ 7.66-7.50 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 2.39 (s, 3H)。

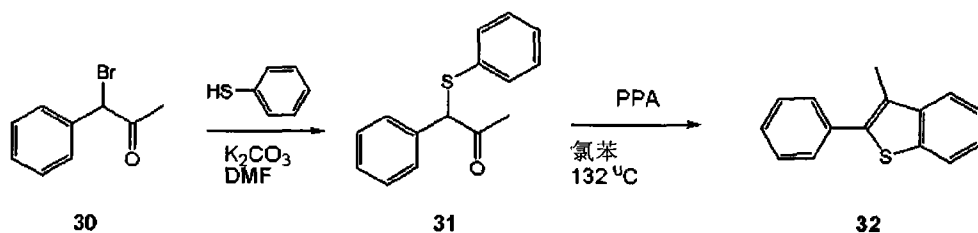
将甲基苯并噻吩 **28** (560 mg, 2.8 mmol)溶于四氯化碳(2 mL)中, 随后添加 N-溴琥珀酰亚胺(500 mg, 2.8 mmol)和过氧化苯甲酰(70%, 小刮勺尖)并将所述溶液在 80 °C 下于氮气氛围中加热 8 h。蒸发溶剂并用庚烷(5x5 mL)萃取残留物。蒸发合并有机萃取物并通过实施色谱柱分离(硅胶, 0-5% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到作

为区域异构体混合物的 3-溴甲基-6-氯-5-氟-苯并[b]噻吩(**29**) (470 mg, 60%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) 期望同分异构体 δ 7.89 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 不期望同分异构体 δ 7.67-7.60 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.67 (s, 2H)。

随后通过反应图 54 合成化合物 **723**。在烷基化步骤后期望 6-氯-5-氟区域异构体从其 4-氯-5-氟区域异构体纯化出来。

反应图 59

用于制备 2-苯基-苯并噻吩的一般合成途径阐述于反应图 59 且通过关于化合物 **32** 合成的阐述来例示。



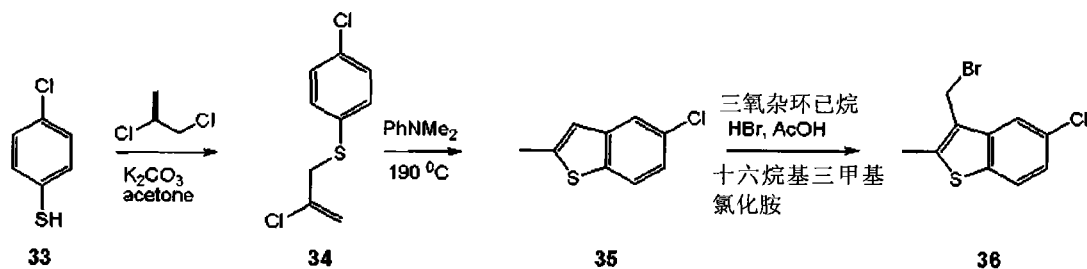
向苯硫酚(241 μL 2.4 mmol, d 1.073)存于 DMF (5 mL)的经搅拌溶液添加碳酸钾 (648 mg, 4.7 mmol)并将所述反应物在室温下搅拌 2 min。随后添加 1-溴-1-苯基-丙-2-酮(**30**) (500 mg, 2.4 mmol)存于 DMF (3 mL)中的溶液且将所述反应物在室温下搅拌过夜。在 18 h 后, 反应完成, 如通过 TLC 所监测, 因此添加水(10 mL)并将所述混合物萃取到 EtOAc (3 x 20 mL)中。合并有机相经干燥(Na_2SO_4)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 5% EtOAc 存于庚烷中的混合物)来纯化粗制物以得到黄色固体状 1-苯基-1-苯基硫基-丙-2-酮(**31**) (172 mg, 30%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.15 - 7.40 (m, 10H), 5.0 (s, 1H), 2.25 (s, 3H)。

以与在四面体对称 (*Tetrahedron Asymmetry*), 1994, 5 (7), 1249 -1268 中所述方式相似的方式制备在上文合成中所用溴-1-苯基-丙-2-酮(**30**)。本文所述其它经取代溴-1-苯基-丙-2-酮也可以相似方式制备。

通过按照在反应图 56 中所述程序对硫醚 **31** (172 mg, 0.71 mmol)实施环化来制备乳色固体状 3-甲基-2-苯基-苯并[b]噻吩(**32**) (113 mg, 71%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.85 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.34 (m, 5H), 2.49 (s, 3H)。

反应图 60

用于制备 2-甲基-苯并噻吩的一般合成途径阐述于反应图 60 且通过关于化合物 **36** 合成的阐述来例示。



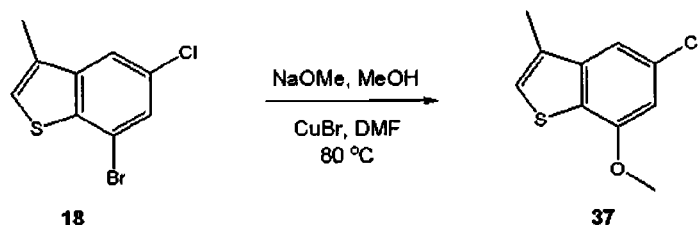
向 4-氯苯硫酚(2.88 g, 20 mmol)存于丙酮(60 mL)的溶液中添加碳酸钾 (5.52 g, 40 mmol), 继而添加 2,3-二氯丙烯 (2.20 g, 20 mmol)。将所得溶液加热至 60℃, 1 h 且随后冷却至室温。蒸发丙酮并将粗制残留物溶于 EtOAc (30 mL)中且用水(30 mL)洗涤。随后用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取水性层。合并有机层经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发以得到白色固体状 1-氯-4-(2-氯-烯丙基硫基)-苯(34) (4.20 g, 96%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.25-7.40 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 3.70 (s, 2H)。

将硫醚 **34** (2.00 g, 9.1 mmol)溶于 N,N-二甲基苯胺(10 mL)中并加热至 190℃, 24 h, 随后冷却至室温。向所述反应混合物中添加 TBME (30 mL), 随后用 2 M HCl (3 x 30 mL)洗涤。有机相经干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发以得到粗制残留物。此残留物自存于庚烷中的 5% DCM 结晶以得到白色针状 5-氯-2-甲基-苯并[b]噻吩(35) (200 mg, 12%)。通过蒸发母液来另外回收到不太纯净的产物 950 mg (57%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.68 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.58 (s, 3H)。

向乙酸(100 μL)存于溴化氢(48%, 存于 H_2O 中, 4 mL)的溶液中添加苯并噻吩 **35** (350 mg, 1.9 mmol), 继而添加三氧杂环己烷(309 mg, 3.4 mmol)和十六烷基三甲基溴化铵(14 mg, 0.04 mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌 5 h。反应混合物随后用水(15 mL)稀释且过滤、用水(2x5 mL)洗涤以得到白色固体状 3-溴甲基-5-氯-2-甲基-苯并[b]噻吩(36) (310 mg, 59%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。

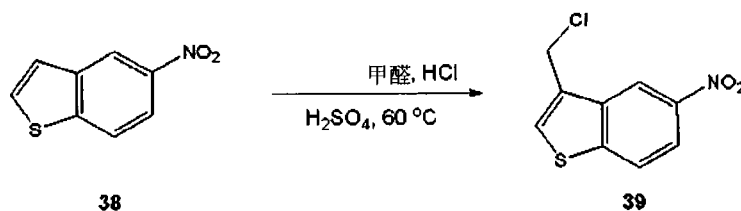
其它苯并噻吩合成

5-氯-7-甲氧基-3-甲基-苯并[b]噻吩(37)



向芳基溴 **18** (600 mg, 2.3 mmol)存于 MeOH (6 mL)和 DMF (55 μL)的经搅拌悬浮液中添加甲醇钠(1.24 g, 23 mmol)并将所述反应物加热至 80℃。添加溴化亚铜(I)(32 mg, 0.23 mmol)并继续在 80℃下搅拌 6 小时。反应混合物变为深蓝色。将所述反应物冷却至室温过夜且随后用 DCM (80 mL)稀释且用水(80 mL)洗涤。用 DCM (2 x 80 mL)萃取绿色水性相且合并有机相经干燥(Na_2SO_4)、过滤且蒸发溶剂。通过实施色谱柱分离(硅胶, 洗脱剂 100%庚烷)纯化粗制物以得到无色油状标题化合物 **37** (346 mg, 71%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.33 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

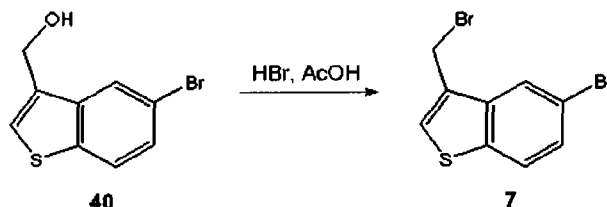
5-硝基-3-氯甲基-苯并[b]噻吩(39)



在 60℃ 下向 5-硝基苯并噻吩 **38** (800 mg, 4.48 mmol)、浓 HCl (1.04 mL) 和甲醛 (30%, 存于水中, 600 μ L) 的经搅拌溶液逐滴添加浓硫酸 (680 μ L)。将所述反应物再加热 24 h 且随后冷却至室温并用水 (5 mL) 稀释。水性混合物用 EtOAc (10 mL) 萃取且用水 (10 mL)、饱和 NaHCO_3 (10 mL) 和水 (10 mL) 洗涤。有机相经干燥 (MgSO_4)、过滤且蒸发溶剂以得到橙色固体状标题化合物 **39** (550 mg, 54%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 8.80 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.91 (s, 2H)。

以与在美国化学会杂志 (*J. Am. Chem. Soc.*), 1935, 57, 1611 中所述方式相似的方式制备在上文合成中所用 5-硝基苯并噻吩 **38**。

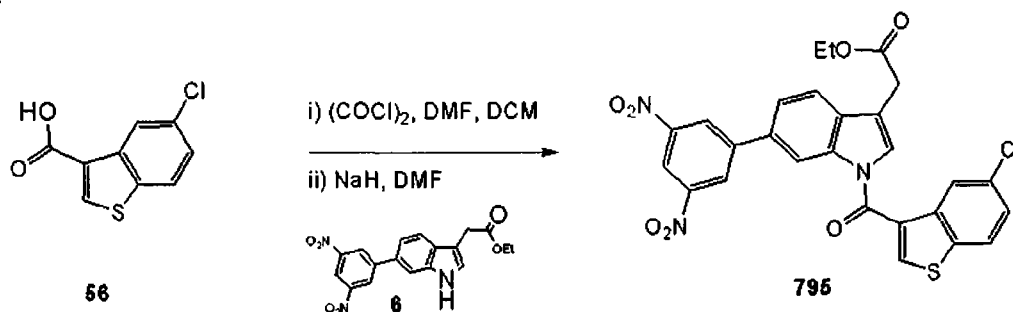
5-溴-3-溴甲基-苯并[b]噻吩(7)



将 5-溴苯并噻吩-3-甲醇 **40** (49 mg, 0.20 mmol) 溶于 33 重量% 溴化氢的乙酸 (2 mL) 溶液中并将所述混合物在室温下搅拌 20 min。所述反应物随后用二乙醚 (3 mL) 稀释且相继用水 (3 mL) 及饱和 NaHCO_3 (2x3 mL) 洗涤。有机相经干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发以得到米色固体状标题化合物 **7** (49 mg, 79%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.04 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 4.71 (s, 2H)。

反应图 61

1-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-羧基)-6-(3,5-二硝基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸乙酯(795)的合成



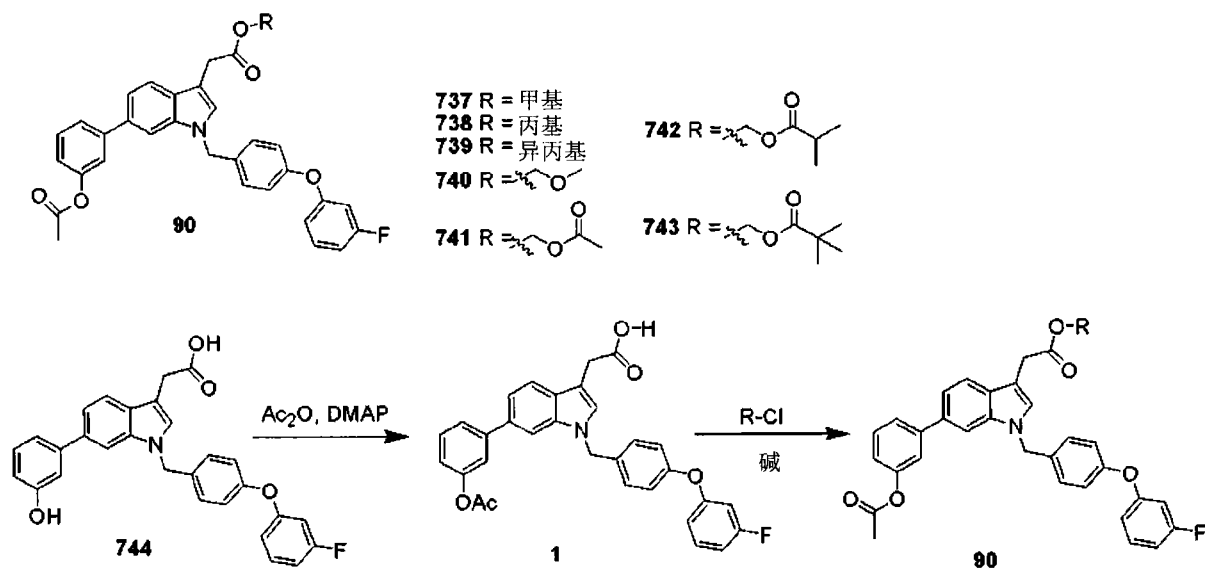
向 5-氯-苯并[b]噻吩-3-甲酸 **56** (58 mg, 0.27 mmol) 存于 DCM (2 mL) 的经搅拌溶液中相继添加 DMF (1 滴) 和草酰氯 (46 μ L, 0.54 mmol, d 1.478) 并将所述反应物在室温下搅拌 2 h 30 min。随后蒸发溶剂以留下粗制酰氯。

在 0℃ 下向氢化钠 (60%, 存于油中, 12 mg, 0.30 mmol) 存于 DMF (1.5 mL) 的经搅

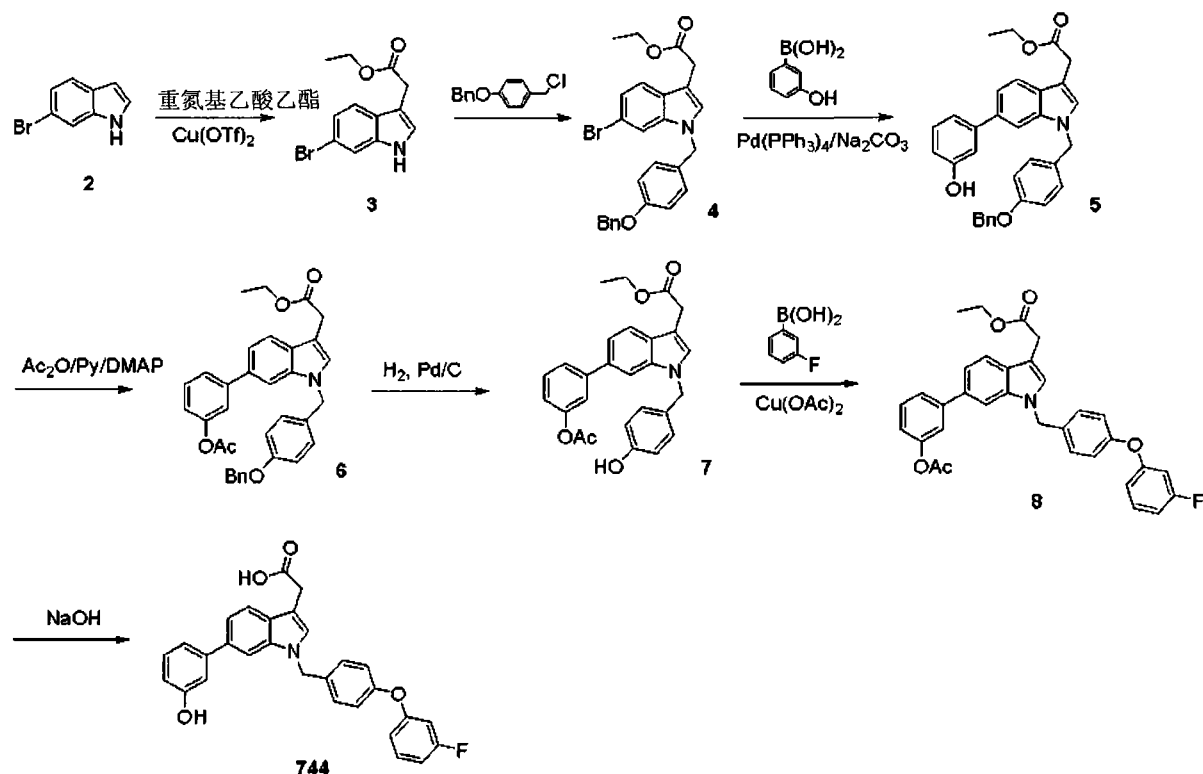
拌溶液中添加吲哚 **6** (100 mg, 0.27 mmol)存于 DMF (2 mL)中的溶液并将所述混合物在 0℃下搅拌 5 min。随后经 5 min 中逐滴添加如上文所制备酰氯存于 DMF (1 mL)中的溶液并将所述反应物在 0 - 8℃下搅拌 2 h。所述反应物随后用 EtOAc 稀释(10 mL)且用 10% (w/v)柠檬酸水溶液(10 mL)洗涤。用 EtOAc (10 mL)萃取水性相且合并有机相经干燥(MgSO₄)、过滤且蒸发溶剂。用无水快速色谱分离(硅胶, 洗脱剂 5-20% EtOAc 存于庚烷中的混合物)纯化粗制物以得到黄色固体状标题化合物 **795** (30 mg, 20%)。¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 9.03 (t, 1H), 8.90 - 8.83 (m, 3H), 8.20 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.29 (t, 3H)。

反应图 62

可通过反应图 62 合成吲哚目标化合物 **744** 的 7 种酯前药, 化合物 **737-743**。



化合物 **744** 的合成如下文所示:



使用任何所述反应图合成的额外化合物列示于下表“具活性实例”部分中。

实例 A: HCV 解旋酶促进的 FRET 检验

通过向在 384-孔康思达 (Costar) 聚丙烯板中的 18 μL DMSO 中添加 6 μL 10 mM 所述化合物的溶液来将测试化合物稀释到 2.5 mM。在所述板中使用 DMSO 作为稀释剂实施系列稀释(2.5x)，将每个孔的 1 μL 溶液转移至新 384-孔康思达 (Costar) 聚丙烯板中。

通过用由 25 mM MOPS (pH 7.0) 和 1.5 mM MgCl_2 、0.005% (v/v) 曲拉通 X-100 构成的检验缓冲液稀释储备溶液来制备含有 100 nM 解旋酶底物、500 nM 解旋酶捕获链(CS)和 600 μM ATP 的 2x 混合物。通过对 FAM-标记寡核苷酸实施退火产生 BHQ-1 标记寡核苷酸来制备储备解旋酶底物，所述标记寡核苷酸两者均以传统方式合成且在 Biosearch Technologies 经 HPLC 纯化。FAM-标记和 BHQ-1 标记寡核苷酸具有下列序列：

5' FAM d(TAGTACCGCCACCCTCAGAACCTTTTTTTTTTTTTTTT) 3' (SEQ ID NO.

1)

3' BHQ-1 (ATCATGGCGGTGGGAGTCTTGG)d 5' (SEQ ID NO. 2)

所述解旋酶捕获链均以传统方式合成且在 Integrated DNA Technologies 处纯化。解旋酶捕获具有下列序列：

5' d(TAGTACCGCCACCCTCAGAACCT) 3' (SEQ ID NO. 3)

在用 NaOH 将 pH 调节至大约 7 的 MilliQ 水中制备 ATP 溶液。ATP 粉末自西格马 (Sigma) (A-7699) 获得。通过 A_{260} (消光系数 = $15,400 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) 测定浓度。

向含有 1 μL 测试化合物的所有板孔中添加 11.5 μL 检验缓冲液。将 5 μL 化合物/

检验缓冲液混合物添加至黑色聚苯乙烯 384-孔 Proxiplate 中。通过用检验缓冲液稀释含有全长 NS3 (1-631) (在艾瑞生物医药 (Array BioPharma) 经纯化) 的酶储备物来制备 4x 酶溶液。将 5 μ L 4x 酶溶液添加至 Proxiplate 中并培育 5 分钟(对于缺少酶的对照孔来说, 使用检验缓冲液代替)。随后向 Proxiplate 的所有孔中添加 10 μ L 2x 底物/CS/ATP 混合物。最终检验条件包括 50 nM 底物、250 nM 捕获链、300 μ M ATP、5 或 6 nM 酶和 2% (v/v) DMSO。使反应在易美逊 (Envision) 上于室温下进行 70 个循环($\sim$ 30 min.)。平板用易美逊(Envision)读取(顶端镜子= FITC; 激发滤光片= FITC 485; 发射滤片= FITC 535)。记录荧光强度, 总时长为 30 分钟。计算所述反应的初始速率且其用于计算 IC_{50} 值。使用 4-参数或 5-参数对数等式实施 IC_{50} 曲线拟合。

实例 B: HCV 解旋酶 TR-FRET 检验

按照在实例 A 中所述制备 DMSO 测试化合物板(用所述化合物存于 DMSO 中的 10 mM 储备溶液开始)。

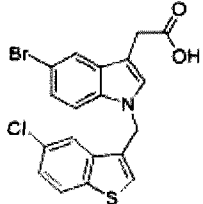
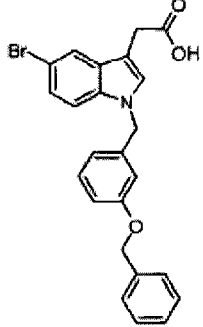
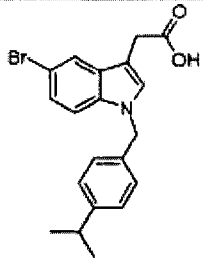
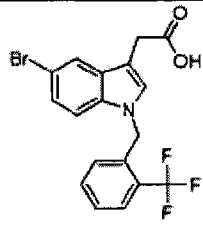
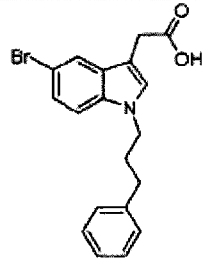
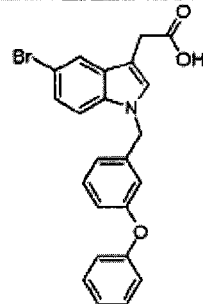
通过用由 25 mM MOPS (pH 7.0) 和 500 μ M $MgCl_2$ 、0.005% (v/v) 曲拉通 X-100 构成的检验缓冲液稀释储备溶液来制备 2x 解旋酶底物/捕获链/ATP 混合物。解旋酶底物是从珀金埃尔默 (PerkinElmer) 公司获得的 TRUPOINT™解旋酶检验试剂。按照珀金埃尔默 (Perkin Elmer) 的说明书册制备底物储备溶液; #AD0166 作为 1 μ M 等份试样保存在-20℃下。捕获链也是从珀金埃尔默 (PerkinElmer) 公司获得的 TRUPOINT™解旋酶检验试剂。按照珀金埃尔默 (Perkin Elmer) 的说明书册制备捕获链储备溶液; #AD0164 作为 15 μ M 等份试样保存在-20℃下。按照在实例 A 中所述制备 ATP 储备溶液。所得混合物含有 8 nM 解旋酶底物、30 nM 捕获链和 200 μ M ATP。

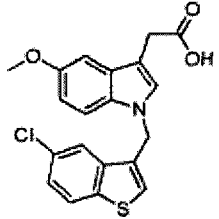
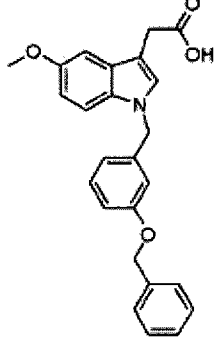
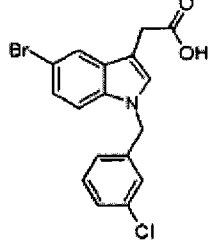
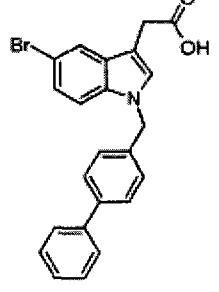
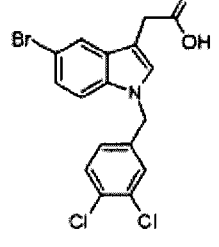
按照在实例 A 中所述向含有 1 μ L 测试化合物的所有板孔中添加 11.5 μ L 检验缓冲液。将 5 μ L 化合物/检验缓冲液混合物添加至白色聚苯乙烯 384-孔 Proxiplate 中。通过用检验缓冲液稀释含有全长 NS3 (1-631) (在艾瑞生物医药 (Array BioPharma) 经纯化) 的酶储备物来制备 4x 酶溶液。将 5 μ L 4x 酶溶液添加至 Proxiplate 中并培育 5 分钟(对于缺少酶的对照孔来说, 使用检验缓冲液代替)。向所有孔中添加 10 μ L 2x 底物/CS/ATP 混合物。最终检验条件包括 4 nM 解旋酶底物、15 nM 解旋酶捕获链、100 μ M ATP、2.5nM 酶和 2% (v/v) DMSO。使反应在易美逊 (Envision) 上于 22℃下进行 25 个循环(即, 动力学读数 $\sim$ 30 min.)。在易美逊 (Envision) 中读取平板(镜子= LANCE/DELFI; 激发滤光片= UV2 (TRF) 320; 发射滤片= Europium 615; 延迟时间 = 60 μ s, 闪烁间时间窗口= 50 μ s, 2000 μ s)。记录荧光强度, 总时长为 30 分钟。计算所述反应的初始速率且其用于测定 IC_{50} 值。使用 4-参数或 5-参数对数等式实施 IC_{50} 曲线拟合。

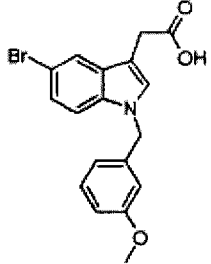
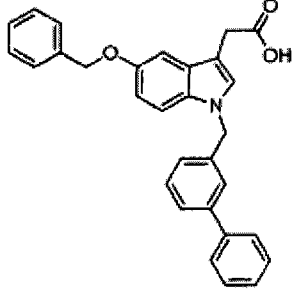
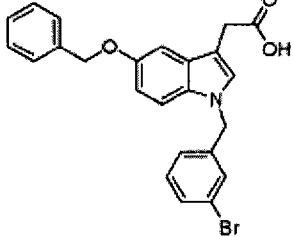
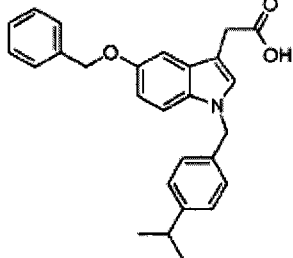
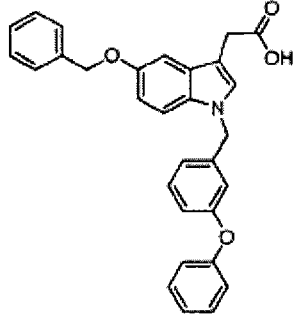
活性实例

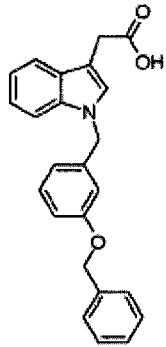
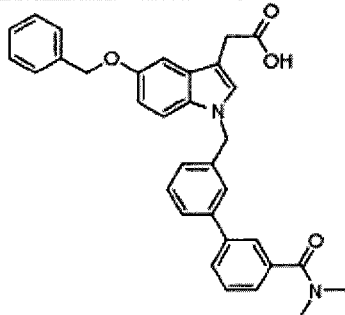
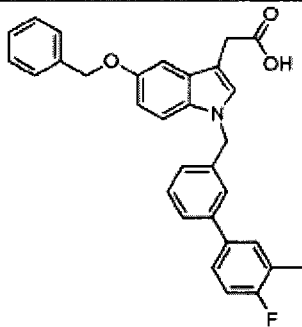
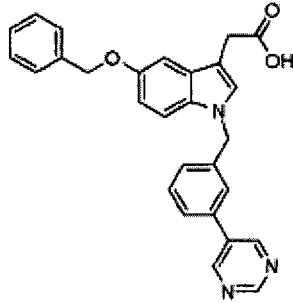
对于在下表中的 IC_{50} 活性来说, A=10 $\sim$ 50 μ M, B<10 μ M, C>50 μ M 及 ND 或 nd= 未确定。

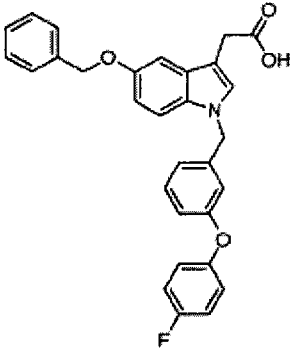
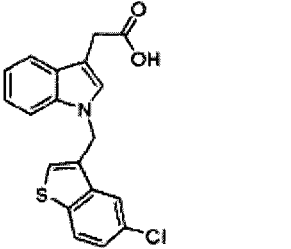
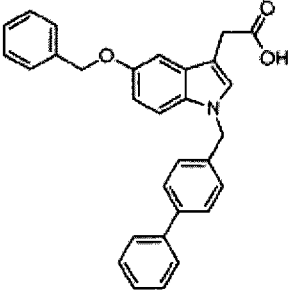
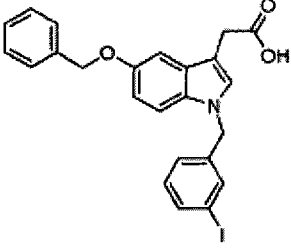
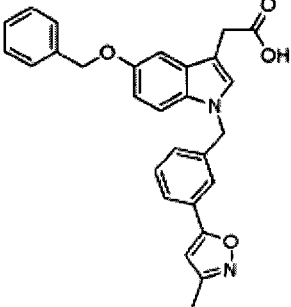
表 1. 使用反应图 1 或反应图 2 制备的化合物实例。

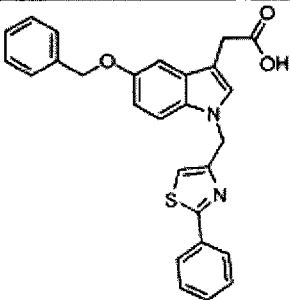
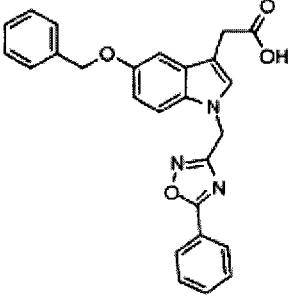
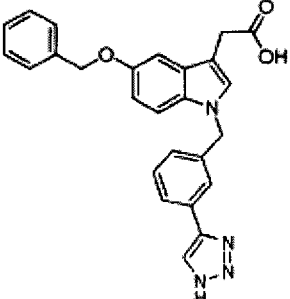
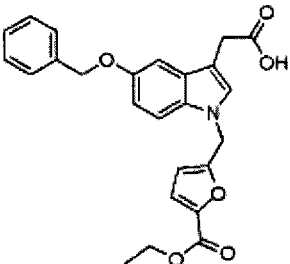
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
100		A	433.9 (阴性 APCI)
101		B	448.1, 450.0 (阴性 APCI)
102		A	384.1, 386.0 (阴性 APCI)
103		A	410.0, 411.9 (阴性 APCI)
104		A	370.2, 372.0 (阴性 APCI)
105		B	434.1, 436.0 (阴性 APCI)

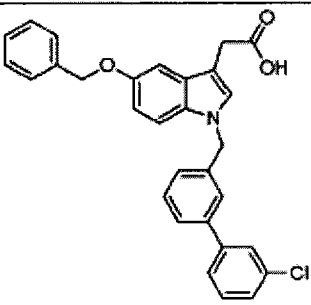
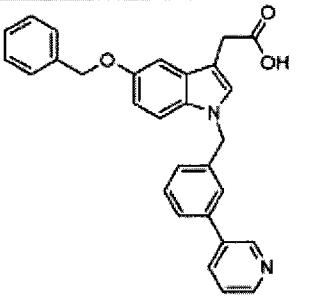
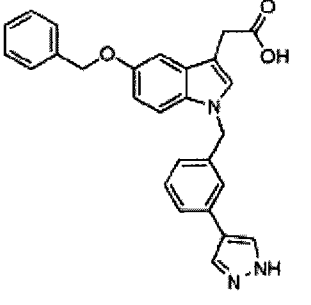
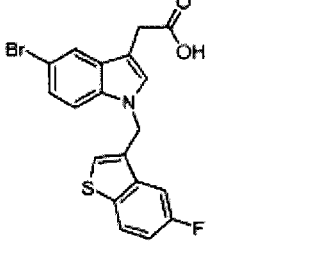
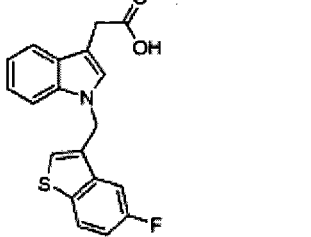
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
106		A	384.0 (阴性 APCI)
107		A	400.0 (阴性 APCI)
108		A	377.9 (阴性 APCI)
109		B	418.0, 419.9 (阴性 APCI)
110		A	411.9 (阴性 APCI)

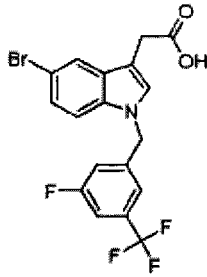
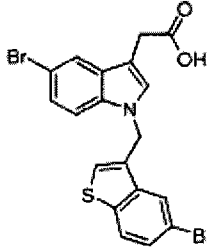
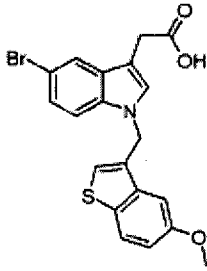
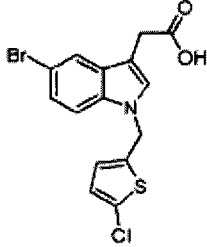
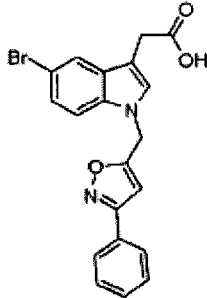
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
111		A	372.0, 374.0 (阴性 APCI)
112		B	446.2 (阴性 APCI)
113		A	448.1, 450.0 (阴性 APCI)
114		A	412.2 (阴性 APCI)
115		B	462.1 (阴性 APCI)

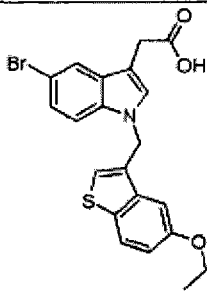
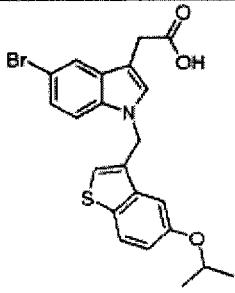
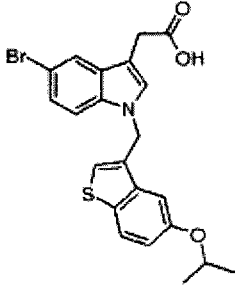
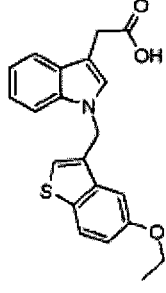
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
116		A	370.2 (阴性 APCI)
117		A	517.2 (阴性 APCI)
118		B	478.1 (阴性 APCI)
119		A	448.1 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
120		B	480.0 (阴性 APCI)
121		A	354.0 (阴性 APCI)
122		B	446.1 (阴性 APCI)
123		B	496.0 (阴性 APCI)
124		A	451.1 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
125		A	453.1 (阴性 APCI)
126		A	438.1 (阴性 APCI)
127		A	437.2 (阴性 APCI)
128		A	432.1 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
129		B	480.3 (阴性 APCI)
130		A	447.2 (阴性 APCI)
131		B	436.2 (阴性 APCI)
132		A	416.0, 417.9 (阴性 APCI)
133		A	338.2 (阴性 APCI)

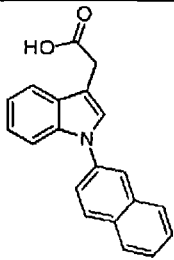
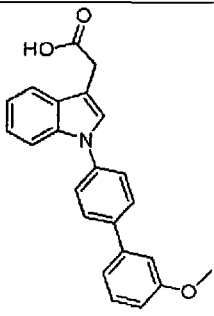
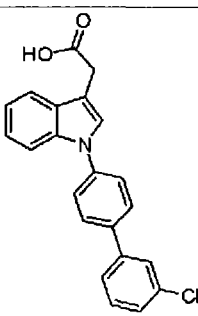
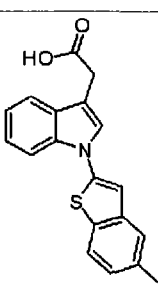
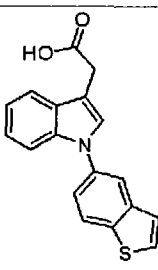
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
134		A	427.9, 429.9 (阴性 APCI)
135		B	477.9 (阴性 APCI)
136		B	428.1, 430.0 (阴性 APCI)
137		A	382.0, 384.0 (阴性 APCI)
138		A	409.1, 411.1 (阴性 APCI)

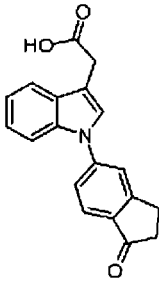
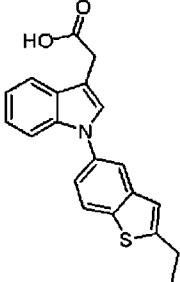
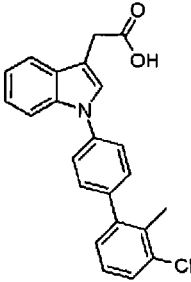
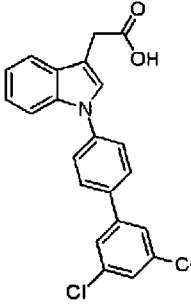
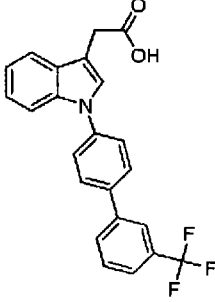
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
139		B	382.0, 384.0 (阴性 APCI)
140		B	456.0, 458.00 (阴性 APCI)
141		A	
142		A	363.7 (阴性 APCI)

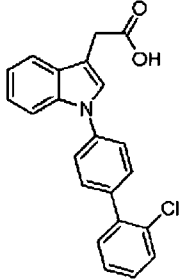
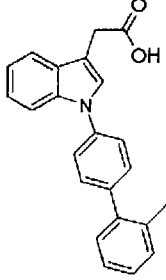
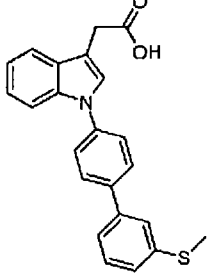
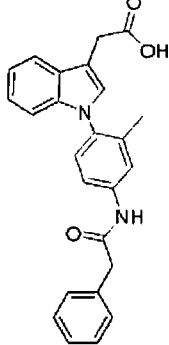
A=10~50μM

B<10μM

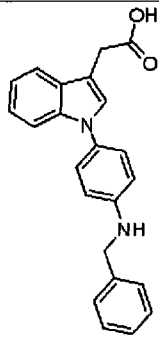
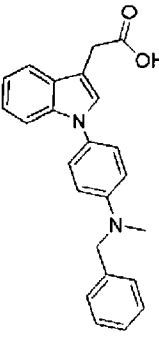
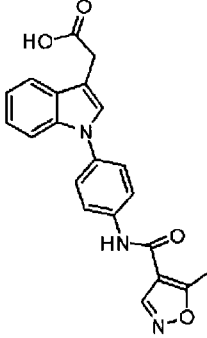
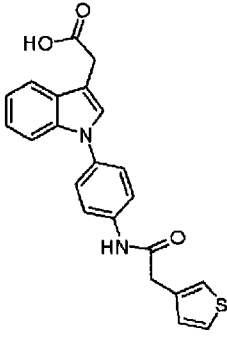
表 2.使用反应图 3 制备的化合物实例.

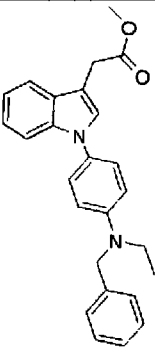
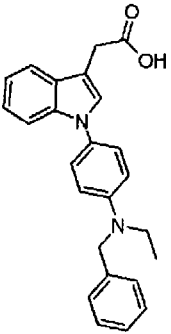
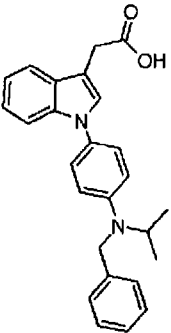
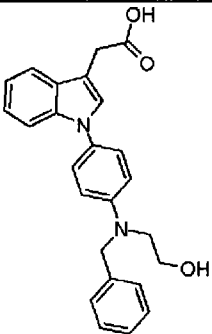
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
143		A	300.0 (阴性 APCI)
144		B	356.1 (阴性 APCI)
145		B	360.0 (阴性 APCI)
146		B	320.0 (阴性 APCI)
147		A	306.0 (阴性 APCI)

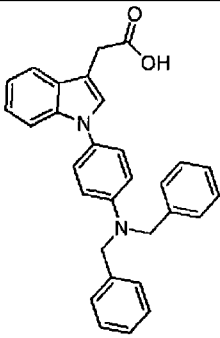
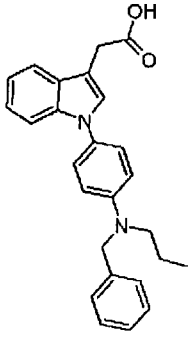
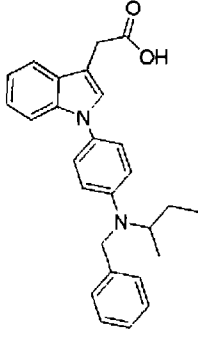
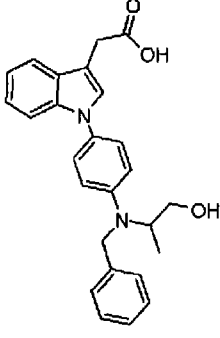
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
148		A	304.09 (阴性 APCI)
149		B	334.0 (阴性 APCI)
150		B	373.9 (阴性 APCI)
151		B	393.9 (阴性 APCI)
152		B	394.0 (阴性 APCI)

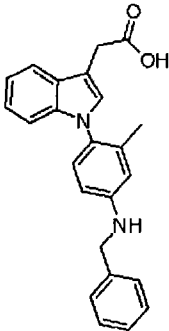
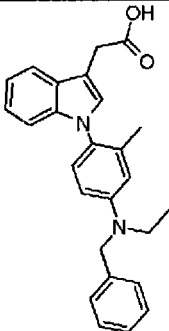
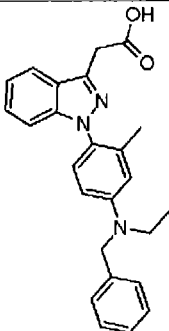
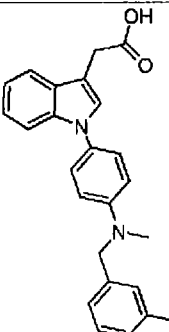
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
153		B	359.9 (阴性 APCI)
154		B	340.0 (阴性 APCI)
155		B	374.1 (阳性 APCI)
156		A	396.7 (阴性 APCI)

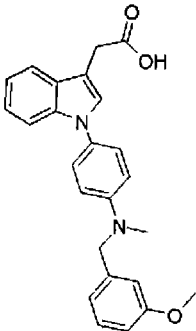
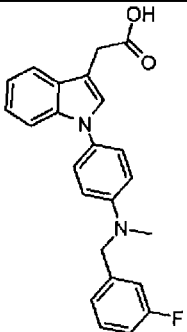
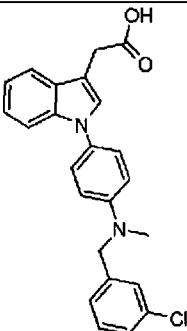
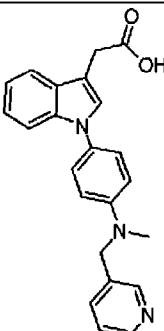
实例	结构	IC ₅₀ 活性	LC/MS
157		A	403.1 (阴性 APCI)
158		A	389.1 (阴性 APCI)
159		A	429.2 (阴性 APCI)
160		A	335.2 (阴性 APCI)

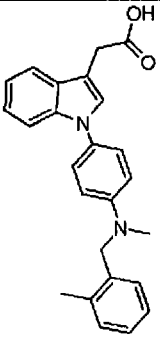
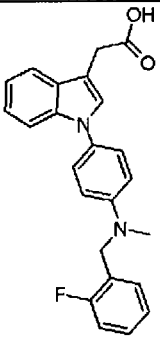
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
161		B	357.0 (阳性 APCI)
162		B	371.0 (阳性 APCI)
163		A	374.3 (阴性 APCI)
164		A	389.3 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
165		A	399.2 (阳性 APCI)
166		B	385.1 (阳性 APCI)
167		B	397.0 (阴性 APCI)
168		A	401.1 (阳性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
169		B	447.2 (阳性 APCI)
170		A	399.1 (阳性 APCI)
171		B	413.2 (阳性 APCI)
172		B	415.2 (阳性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
173		A	371.2 (阳性 APCI)
174		B	399.2 (阳性 APCI)
175		A	400.2 (阳性 APCI)
176		B	385.1 (阳性 APCI)

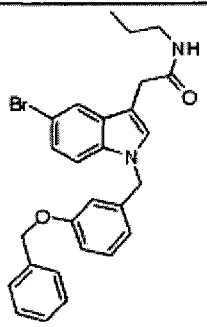
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
177		B	401.2 (阳性 APCI)
178		B	389.1 (阳性 APCI)
179		B	405.1 (阳性 APCI)
180		A	372.2 (阳性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
181		B	385.2 (阳性 APCI)
182		B	389.1 (阳性 APCI)

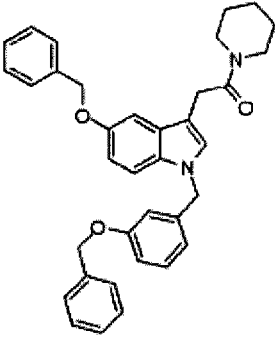
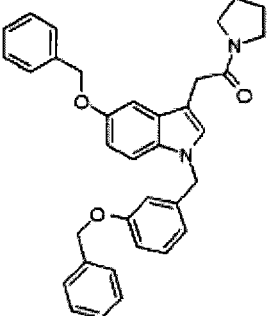
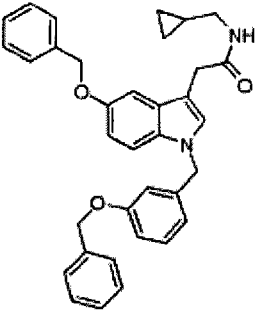
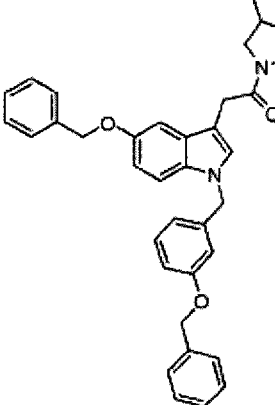
A=10~50 μ M

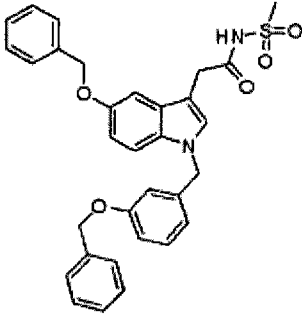
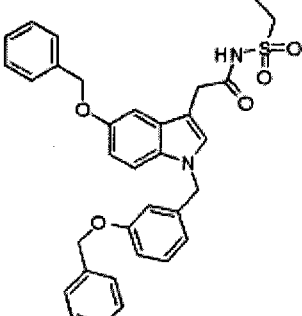
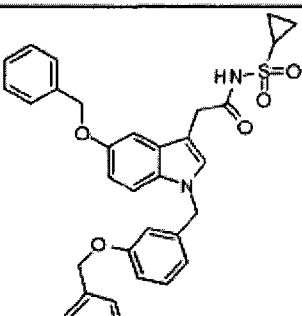
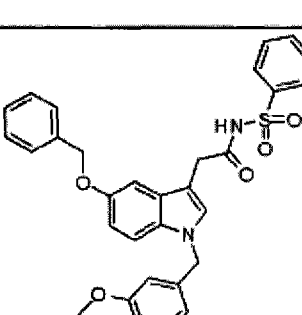
B<10 μ M

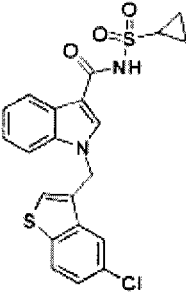
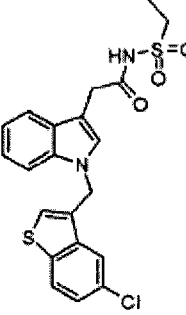
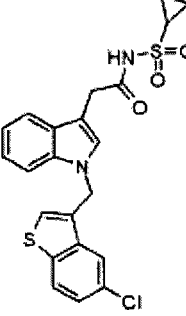
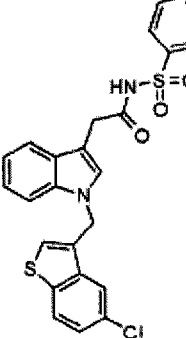
表 3. 使用反应图 4 和反应图 5 制造的化合物实例.

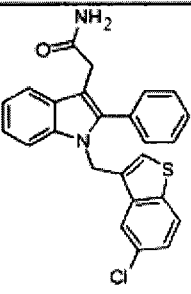
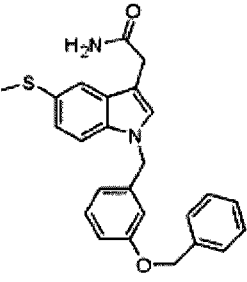
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
183		A	490.2 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
184	<chem>O=C(N1CCCC1)Cc2c[nH]c3cc(Br)ccc3c2Cc4ccc(OCC5=CC=CC=C5)cc4</chem>	A	502.4 (阴性 APCI)
185	<chem>O=C(NC1CC1)Cc2c[nH]c3cc(Br)ccc3c2Cc4ccc(OCC5=CC=CC=C5)cc4</chem>	A	502.9 (阴性 APCI)
186	<chem>CCNC(=O)Cc1c[nH]c2cc(Br)ccc2c1Cc3ccc(OCC4=CC=CC=C4)cc3Cc5ccc(OCC6=CC=CC=C6)cc5</chem>	A	503.8 (阴性 APCI)
187	<chem>CC(C)NC(=O)Cc1c[nH]c2cc(Br)ccc2c1Cc3ccc(OCC4=CC=CC=C4)cc3Cc5ccc(OCC6=CC=CC=C6)cc5</chem>	A	531.6 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
188		A	543.6 (阴性 APCI)
189		A	529.4 (阴性 APCI)
190		A	529.1 (阴性 APCI)
191		A	544.9 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
192		B	553.5 (阴性 APCI)
193		B	567.2 (阴性 APCI)
194		B	580 (阴性 APCI)
195		B	615.3 (阴性 APCI)

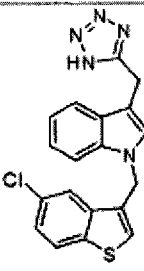
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
196		A	444.1 (阴性 APCI)
197		A	446.2 (阴性 APCI)
198		A	458 (阴性 APCI)
199		A	493.2 (阴性 APCI)

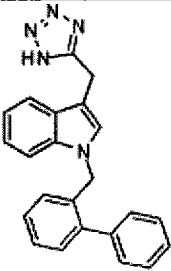
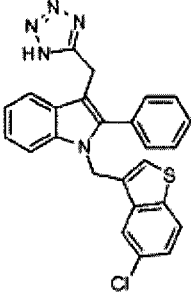
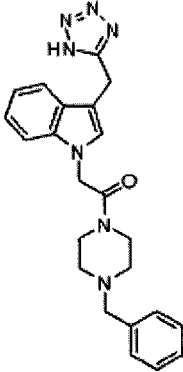
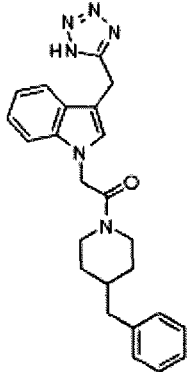
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
200		A	431.1 (阳性 APCI)
201		B	417.8 (阳性 APCI)

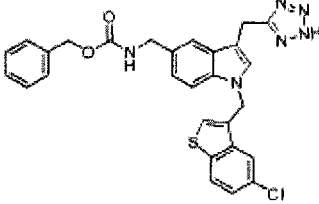
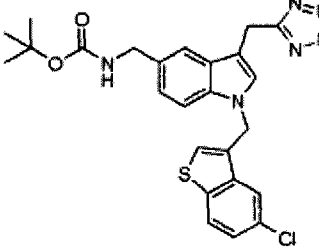
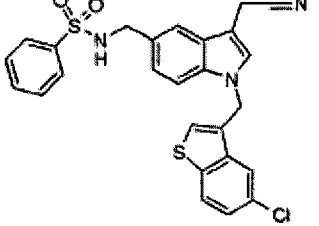
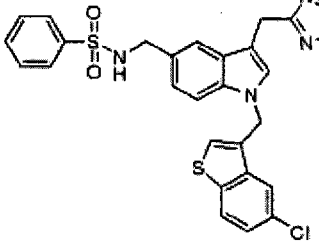
A=10~50μM

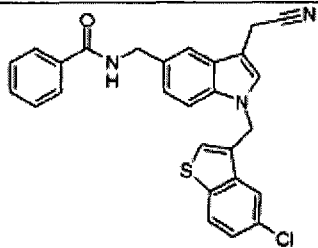
B<10μM

表 4. 在反应图 6 中制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
202		B	378.1 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
203		B	364.2 (阴性 APCI)
204		B	454.1 (阴性 APCI)
205		A	416.2 (阳性 APCI)
206		A	415.2 (阳性 APCI)

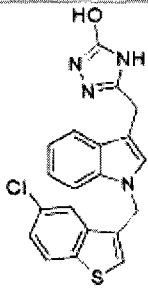
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
207		B	541.1 (阴性 APCI)
208		B	509.1 (阳性 APCI)
209		A	504.3 (阴性 APCI)
210		B	547.3 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
211		A	470.0 (阳性 APCI)

A=10~50μM

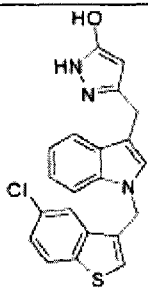
B<10μM

表 5.使用反应图 7 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
212		A	293.2 (阴性 APCI)

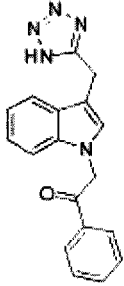
A=10~50μM

表 6.使用反应图 8 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
213		A	392.2 (阴性 APCI)

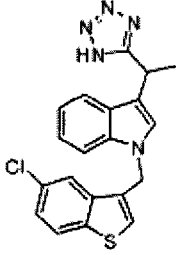
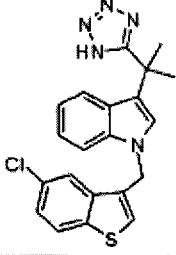
A=10~50μM

表 7.使用反应图 9 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
214		A	316.2 (阴性 APCI)

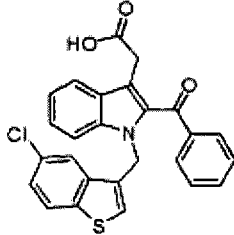
A=10~50μM

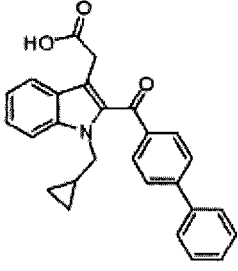
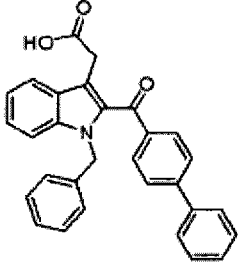
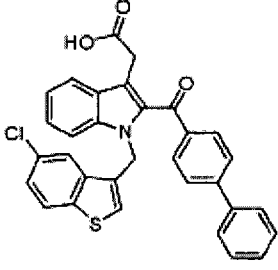
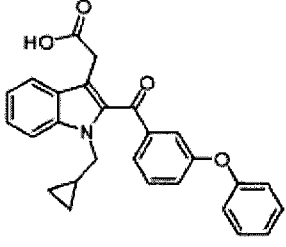
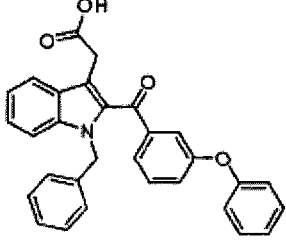
表 8. 使用反应图 10 制造的化合物实例.

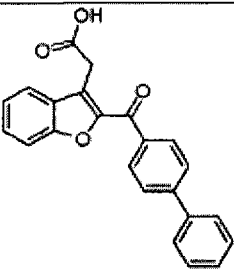
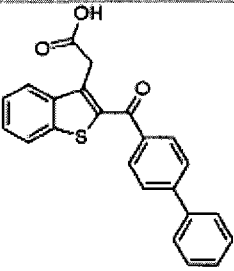
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
215		A	392.3 (阴性 APCI)
216		A	406.3 (阴性 APCI)

A=10~50μM

表 9.使用反应图 11 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
217		B	458.9 (阴性 APCI)

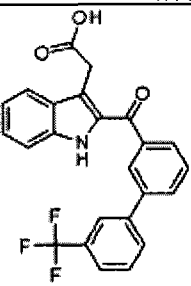
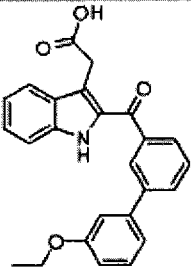
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
218		B	408.9 (阴性 APCI)
219		B	400.0 (阴性 APC-CO2)
220		B	534.1 (阴性 APCI)
221		B	423.5 (阴性 APCI)
222		B	459.7 (阴性 APCI)

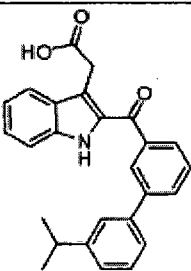
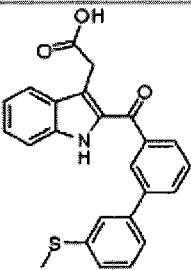
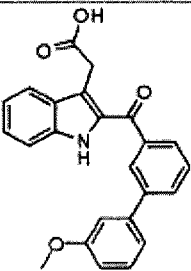
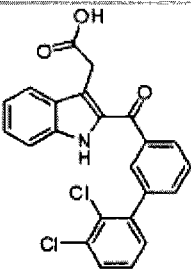
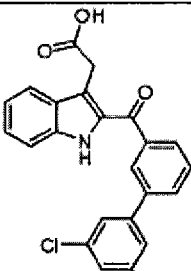
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
223		A	356.0 (阴性 APCI)
224		B	372.1 (阴性 APCI)

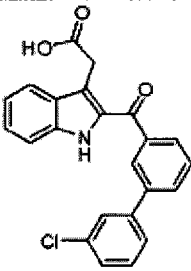
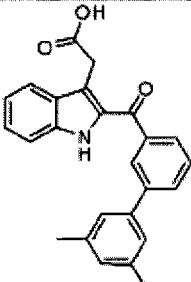
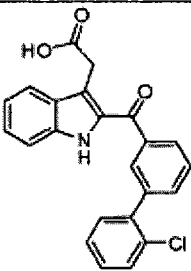
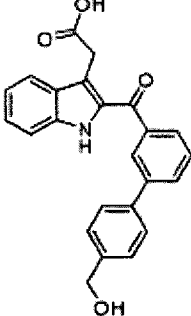
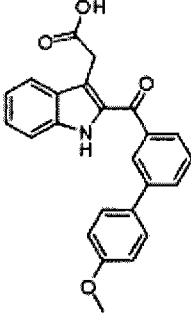
A=10~50μM

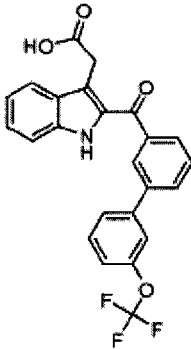
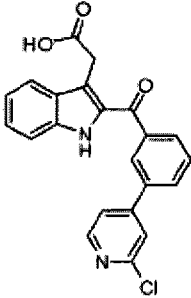
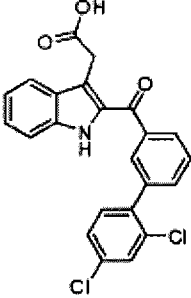
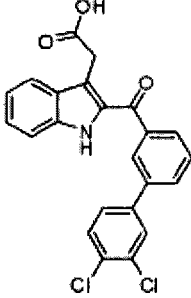
B<10μM

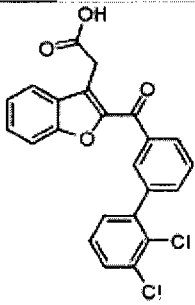
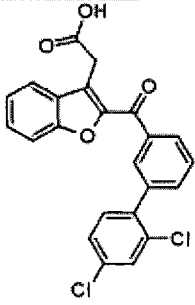
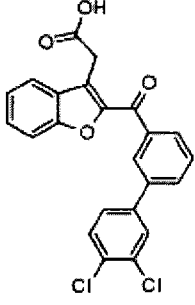
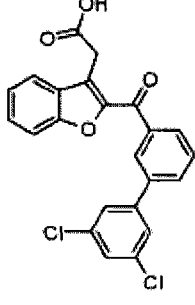
表 10.使用反应图 12 制造的化合物实例.

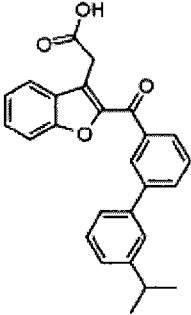
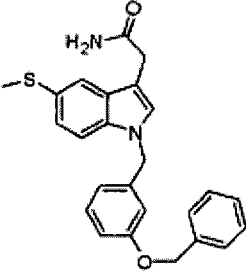
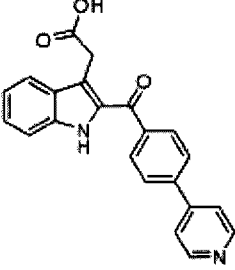
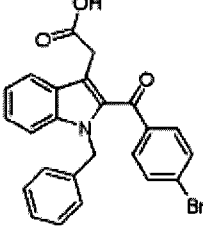
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
225		A	422.3 (阴性 APCI)
226		A	398.3 (阴性 APCI)

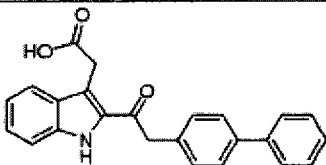
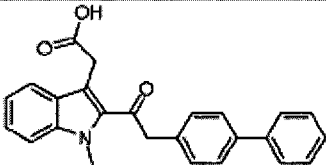
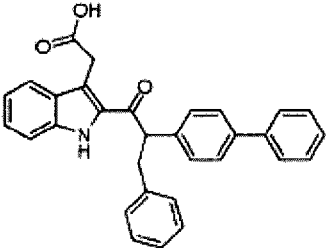
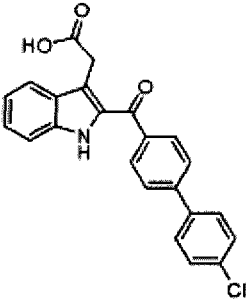
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
227		B	396.3 (阴性 APCI)
228		A	400.2 (阴性 APCI)
229		A	384.3 (阴性 APCI)
230		B	422.2 (阴性 APCI)
231		B	422.2 (阴性 APCI)

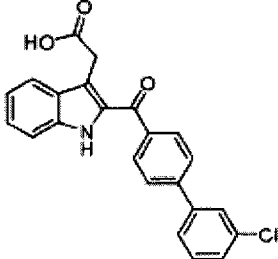
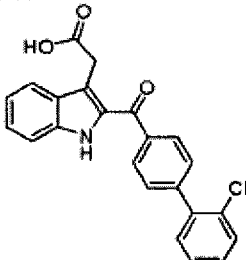
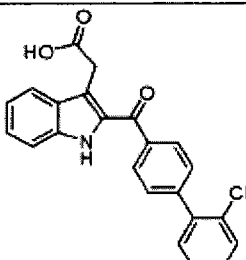
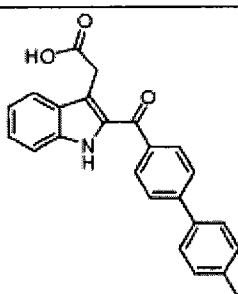
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
232		A	388.2 (阴性 APCI)
233		B	382.3 (阴性 APCI)
234		A	388.2 (阴性 APCI)
235		A	384.2 (阴性 APCI)
236		A	384.2 (阴性 APCI)

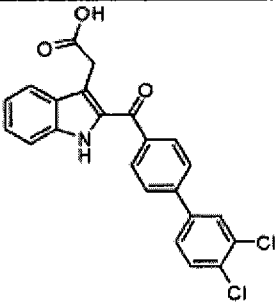
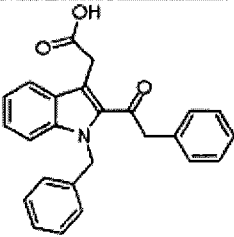
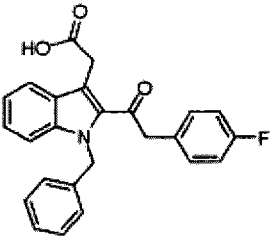
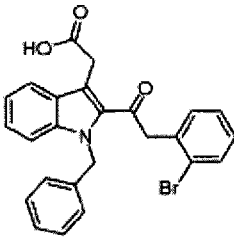
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
237		A	438.2 (阴性 APCI)
238		A	389.2 (阴性 APCI)
239		B	422.1 (阴性 APCI)
240		B	422.2 (阴性 APCI)

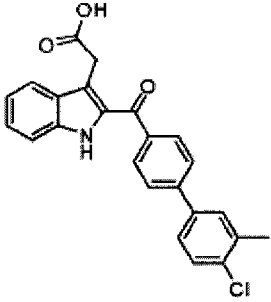
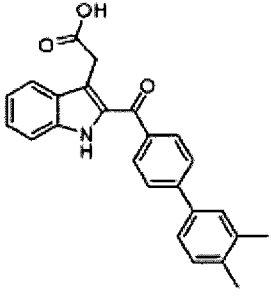
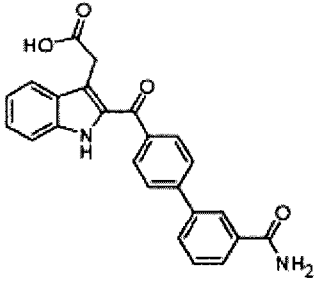
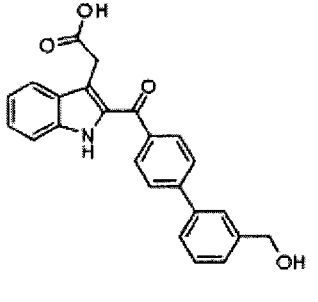
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
241		B	407.1 (阴性 APCI (-H2O))
242		B	407.1 (阴性 APCI (-H2O))
243		B	423.9 (阴性 APCI)
244		B	423.9 (阴性 APCI)

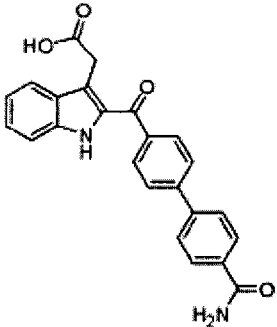
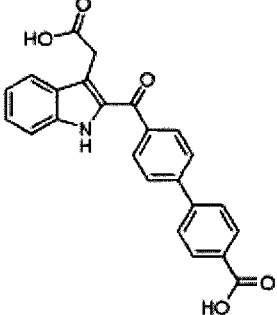
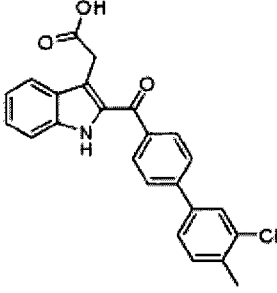
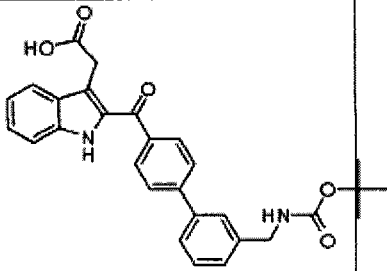
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
245		B	397.7 (阴性 APCI)
246		B	417.8 (阴性 APCI)
247		A	355.2 (阴性 APCI)
248		A	447.5 (阴性 APCI)

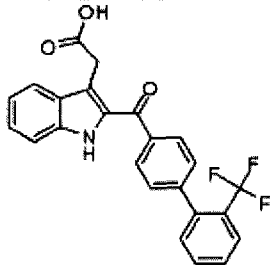
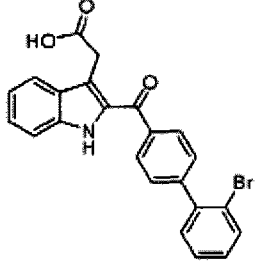
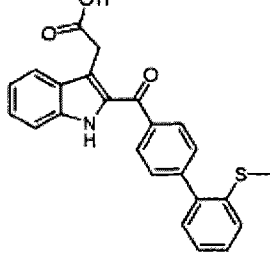
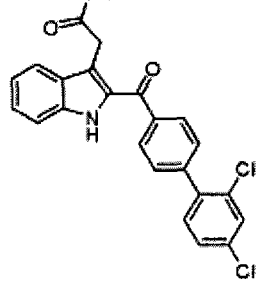
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
249		A	367.2 (阴性 APCI)
250		A	383.1 (阳性 APCI)
251		B	458.5 (阴性 APCI)
252		A	388.1 (阴性 APCI)

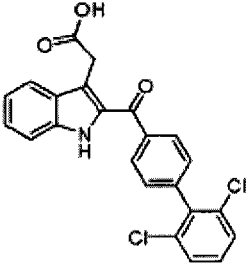
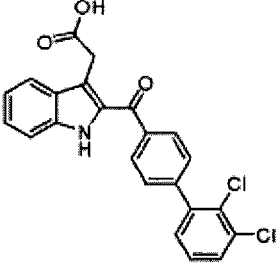
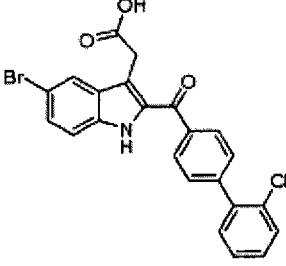
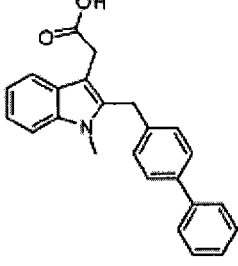
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
253		A	388.0 (阴性 APCI)
254		B	388.1 (阴性 APCI)
255		A	388.0 (阴性 APCI)
256		A	368.1 (阴性 APCI)

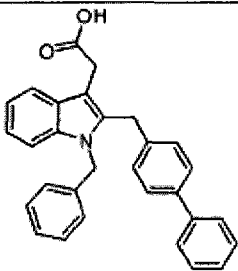
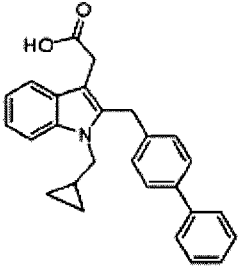
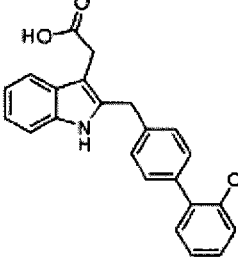
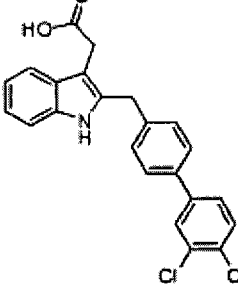
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
257		B	422.1 (阴性 APCI)
258		A	382.2 (阴性 APCI)
259		A	400.2 (阴性 APCI)
260		B	460.3 (阴性 APCI)

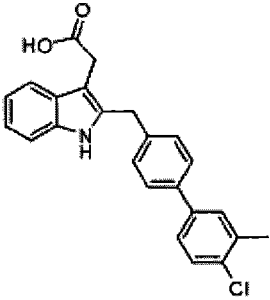
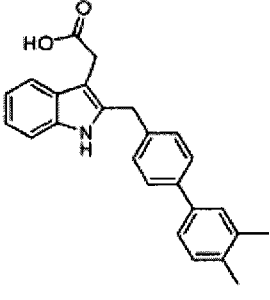
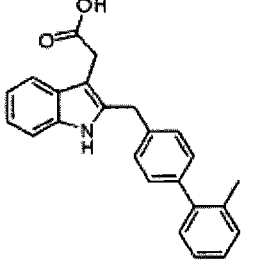
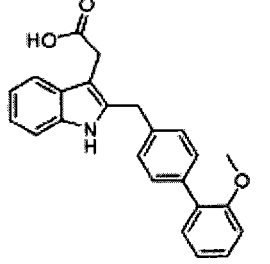
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
261		B	402.1 (阴性 APCI)
262		A	382.2 (阴性 APCI)
263		A	397.2 (阴性 APCI)
264		A	384.2 (阴性 APCI)

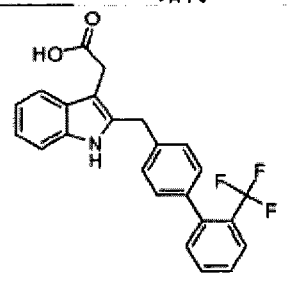
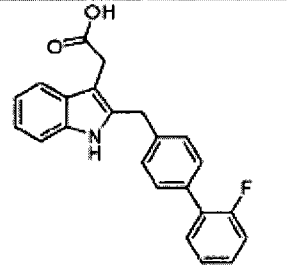
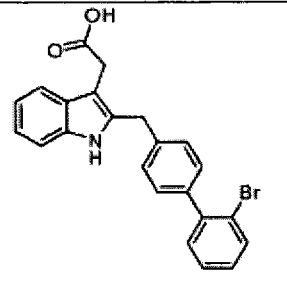
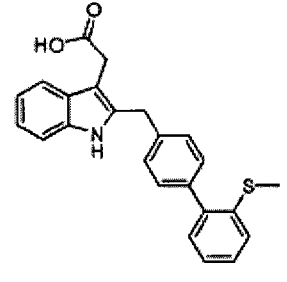
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
265		A	397.2 (阴性 APCI)
266		A	398.2 (阴性 APCI)
267		B	402.3 (阴性 APCI)
268		B	483.3 (阴性 APCI)

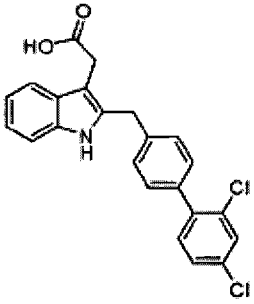
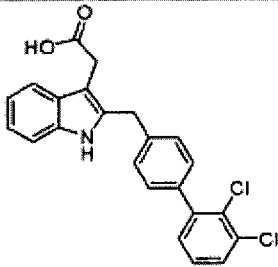
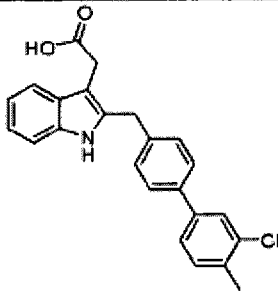
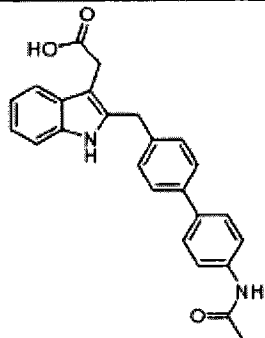
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
269		A	422.2 (阴性 APCI)
270		A	432.1 (阴性 APCI)
271		A	400.2 (阴性 APCI)
272		B	422.1 (阴性 APCI)

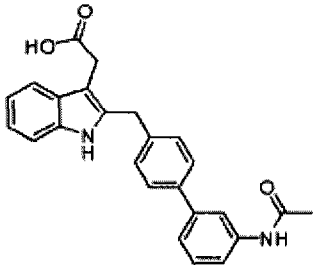
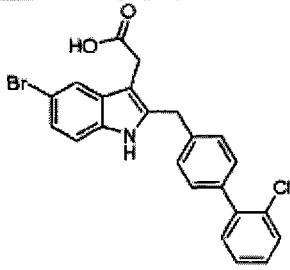
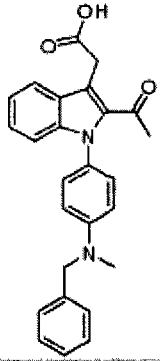
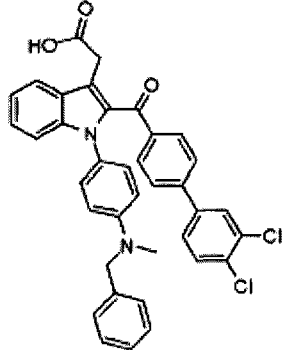
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
273		A	422.1 (阴性 APCI)
274		B	422.1 (阴性 APCI)
275		B	468.0 (阴性 APCI)
276		A	354.5 (阴性 APCI)

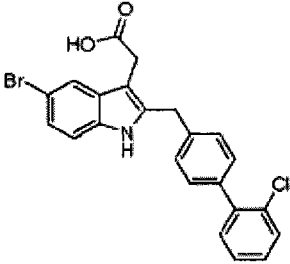
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
277		A	430.4 (阴性 APCI)
278		B	394.3 (阴性 APCI)
279		B	374.0 (阴性 APCI)
280		B	408.0 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
281		B	389.1 (阴性 APCI)
282		B	368.1 (阴性 APCI)
283		A	354.1 (阴性 APCI)
284		A	370.1 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
285		B	408.1 (阴性 APCI)
286		A	358.1 (阴性 APCI)
287		B	418.1 (阴性 APCI)
288		B	386.1 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
289		B	408.0 (阴性 APCI)
290		B	408.0 (阴性 APCI)
291		B	387.9 (阴性 APCI)
292		A	397.0 (阴性 APCI)

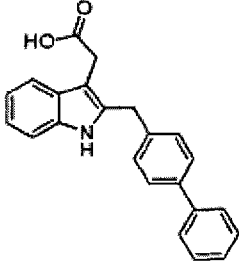
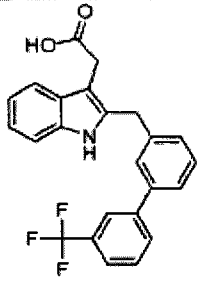
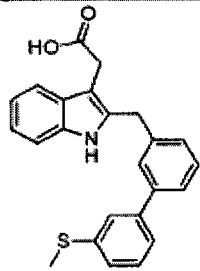
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
293		A	397.1 (阴性 APCI)
294		B	454.0 (阴性 APCI)
737		A	413.7 (阴性 APCI)
738		A	543.1 (阳性 APCI) M-C ₆ H ₅

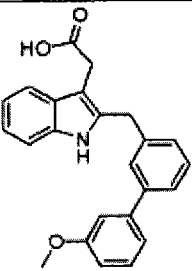
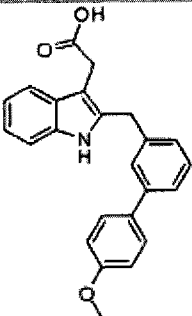
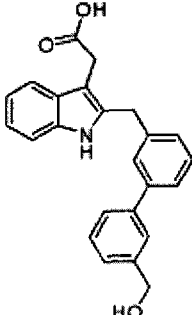
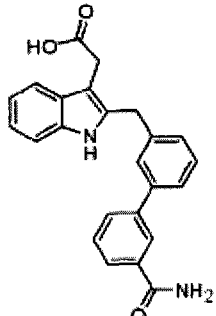
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
739		A	454.3

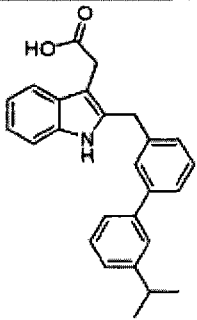
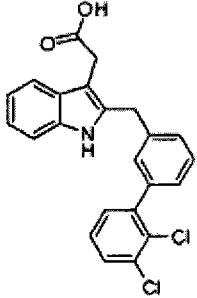
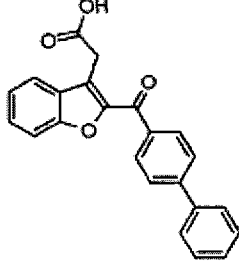
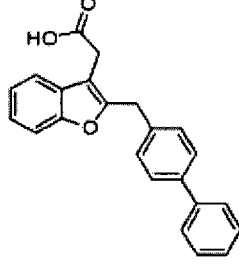
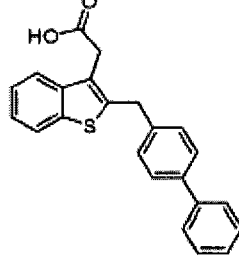
A=10~50μM

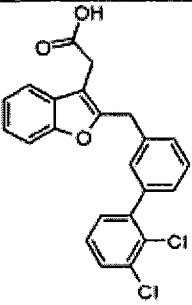
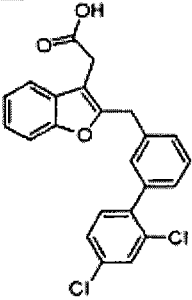
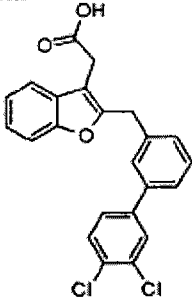
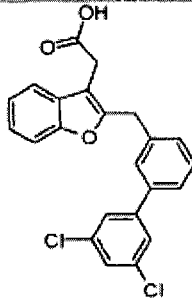
B<10μM

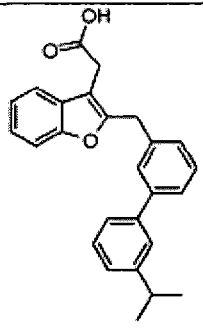
表 11.使用反应图 13 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
295		B	339.7 (阴性 APCI)
296		B	408.1 (阴性 APCI)
297		B	386.1 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
298		B	370.1 (阴性 APCI)
299		B	370.1 (阴性 APCI)
300		B	370.3 (阴性 APCI)
301		A	383.3 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
302		B	382.2 (阴性 APCI)
303		B	408.0 (阴性 APCI)
304		A	356.0 (阴性 APCI)
305		A	341.1 (阴性 APCI)
306		B	357.1 (阴性 APCI)

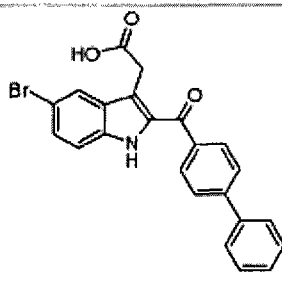
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
307		B	410.9 (阴性 APCI)
308		B	409.0 (阴性 APCI)
309		B	409.0 (阴性 APCI)
310		B	409.1 (阴性 APCI)

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
311		B	383.0 (阴性 APCI)

A=10~50μM

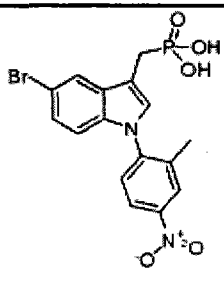
B<10μM

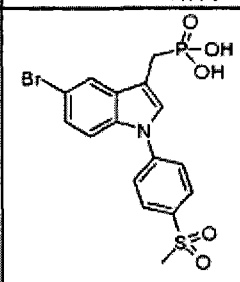
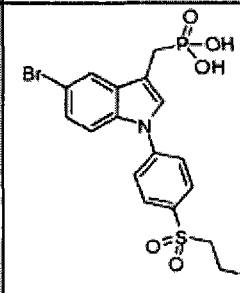
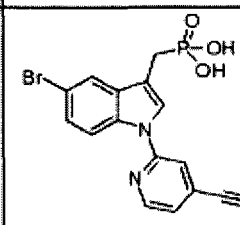
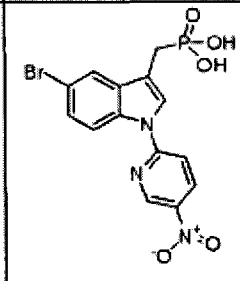
表 12.使用反应图 14 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
312		A	431.7, 433.7 (阴性 APCI)

A=10~50μM

表 13.使用反应图 15 制造的化合物实例.

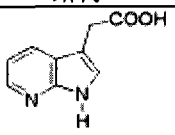
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
313		A	426.9 (阳性 APCI)

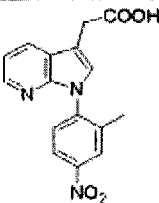
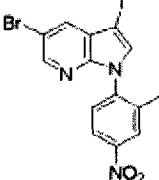
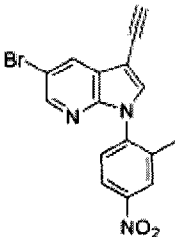
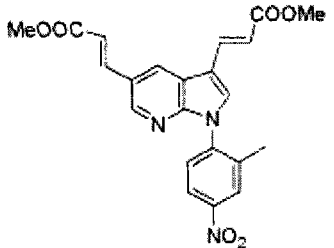
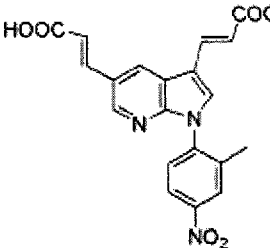
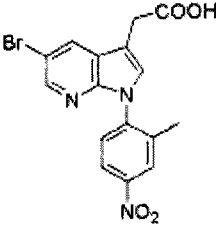
实例	结构	IC50 活性	LC/MS
314		A	444.1 (阴性 APCI)
315		A	476.0 (阳性 APCI)
316		A	393.0 (阴性 APCI)
317		B	409.9, 411.9 (阴性 APCI)

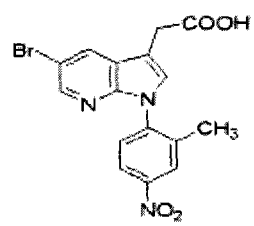
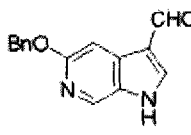
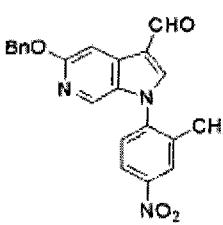
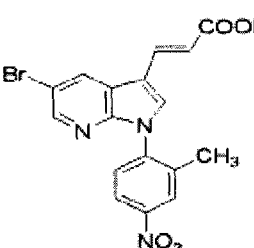
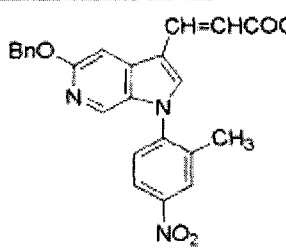
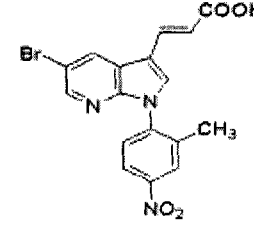
A=10~50μM

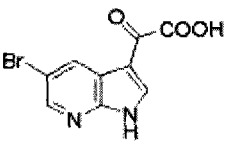
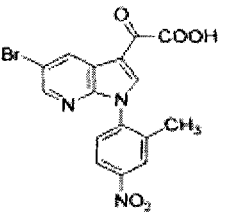
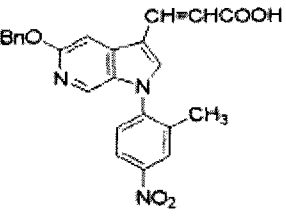
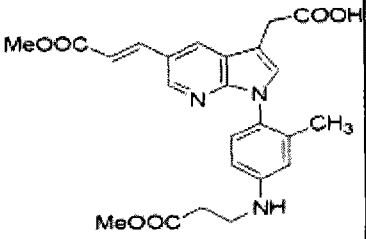
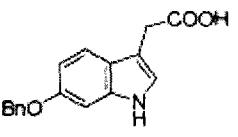
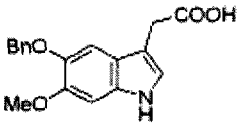
B<10μM

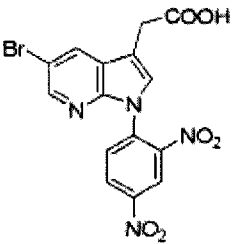
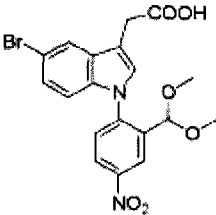
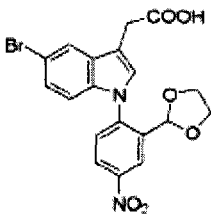
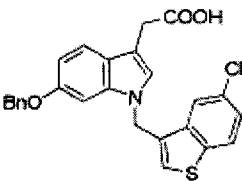
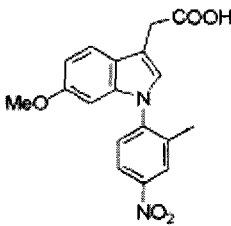
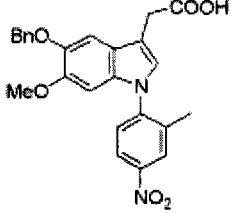
表 14.使用反应图 16 和反应图 17 制造的化合物实例.

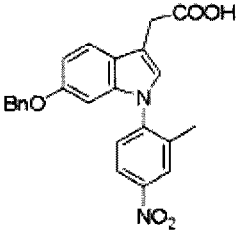
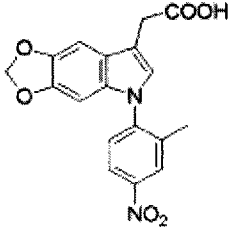
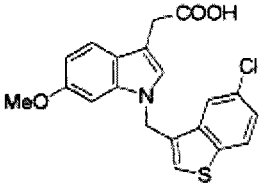
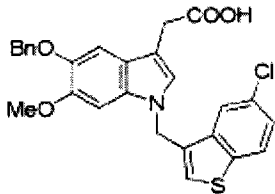
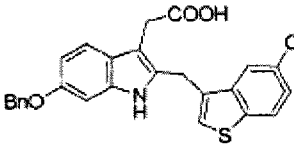
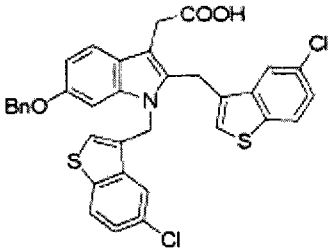
实例	结构	IC50 活性
318		C

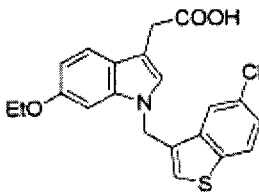
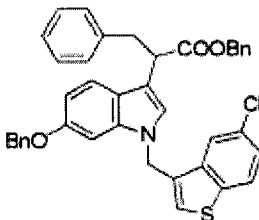
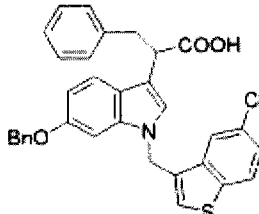
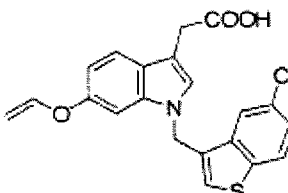
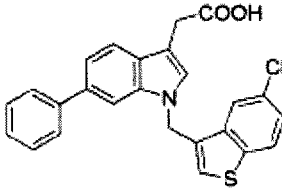
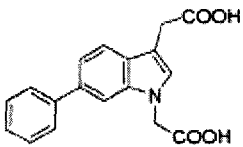
实例	结构	IC50 活性
319		C
320		C
321		C
322		A
323		C
324		C

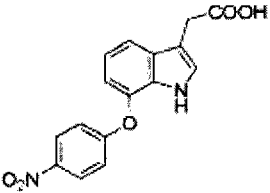
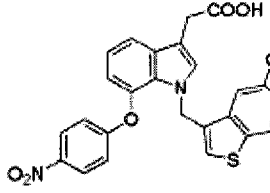
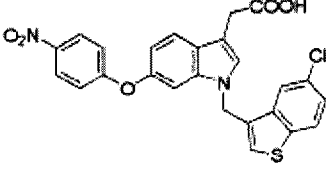
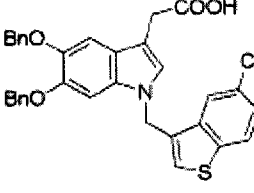
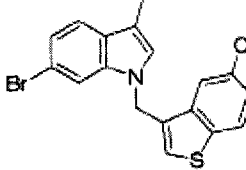
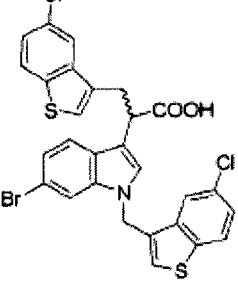
实例	结构	IC50 活性
325		C
326		C
327		C
328		C
329		C
330		C

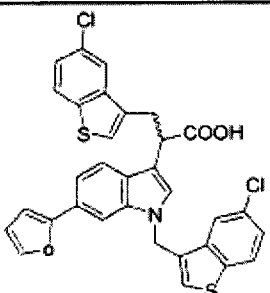
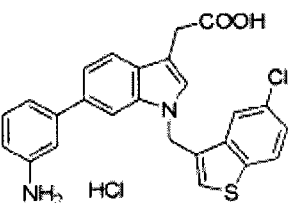
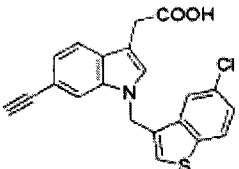
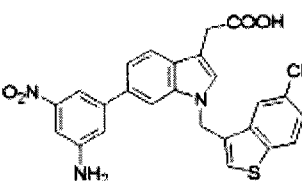
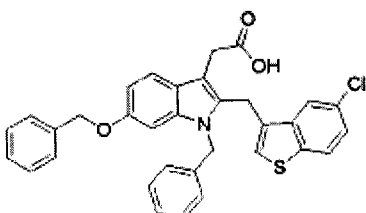
实例	结构	IC50 活性
331		C
332		A
333		C
334		A
335		ND
336		ND

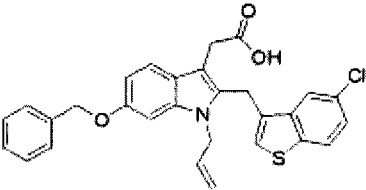
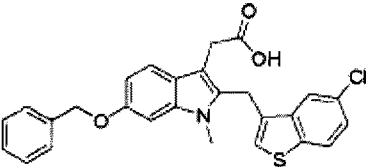
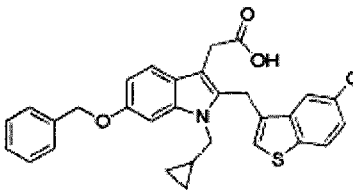
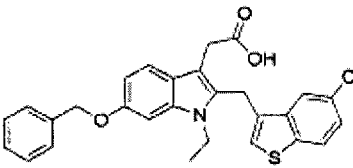
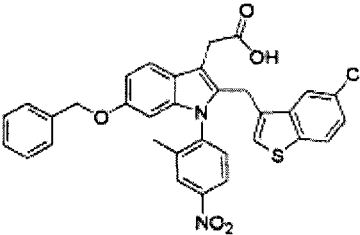
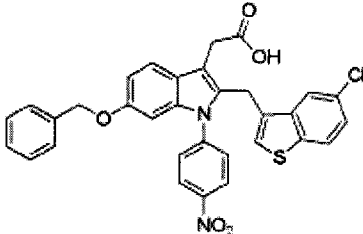
实例	结构	IC50 活性
337		A
338		C
339		A
340		B
341		C
342		A

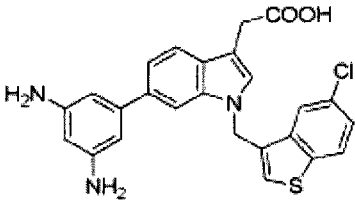
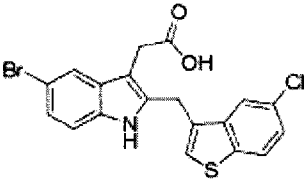
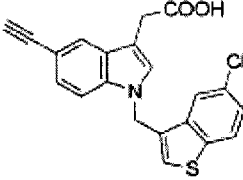
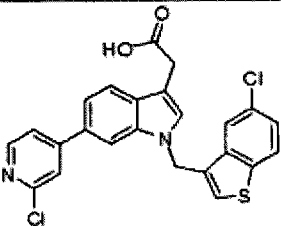
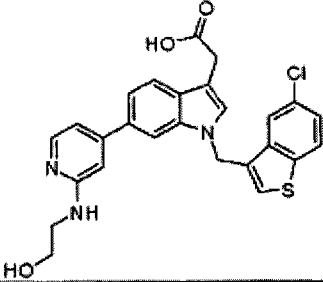
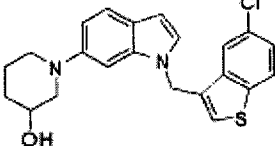
实例	结构	IC50 活性
343		A
344		C
345		A
346		A
347		B
348		B

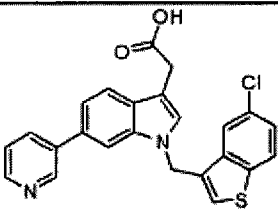
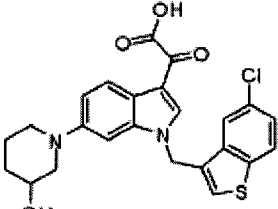
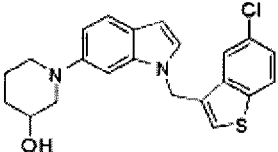
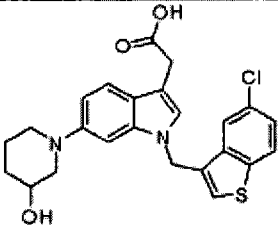
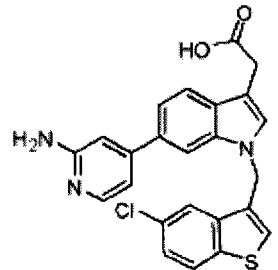
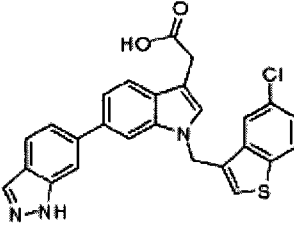
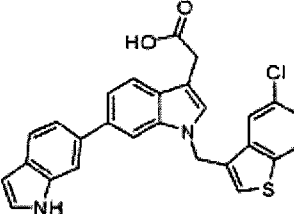
实例	结构	IC50 活性
349		A
350		C
351		B
352		B
353		B
354		C

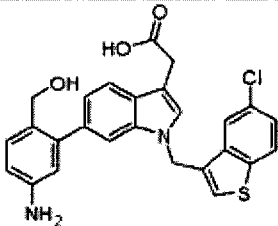
实例	结构	IC50 活性
355		C
356		B
357		B
358		B
359		A
360		B

实例	结构	IC50 活性
361		B
362		B
363		B
364		B
365		B
366		B

实例	结构	IC50 活性
367		B
368		B
369		B
370		B
371		B
372		B

实例	结构	IC50 活性
373		B
374		A
375		ND
740		A
741		B
742		A

实例	结构	IC50 活性
743		A
744		B
745		A
746		A
747		A
748		A
749		A

实例	结构	IC50 活性
750		A

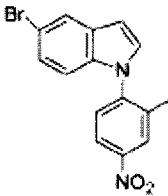
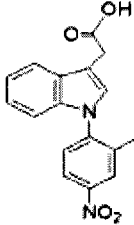
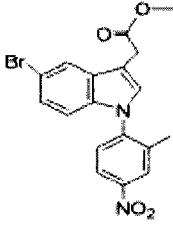
A=10~50μM

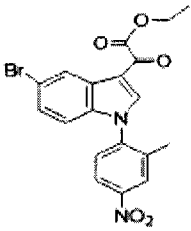
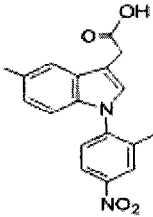
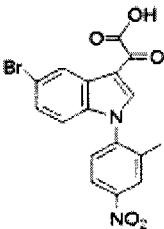
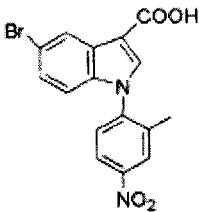
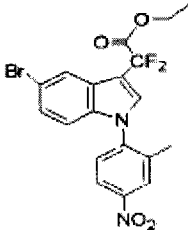
B<10μM

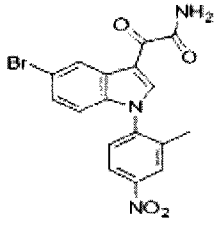
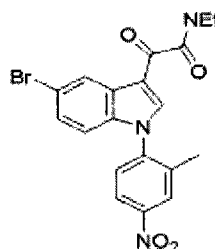
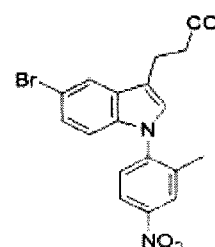
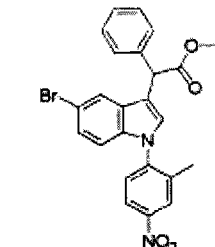
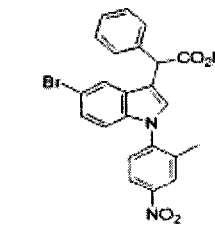
C>50μM

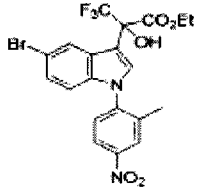
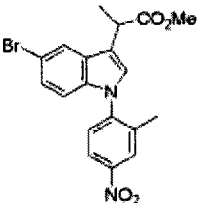
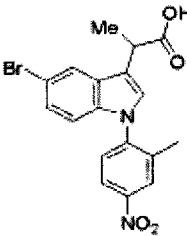
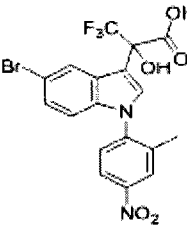
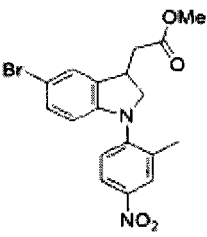
ND=未确定

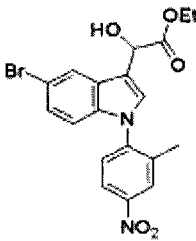
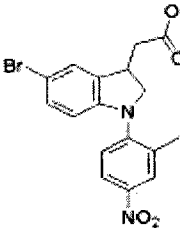
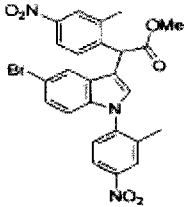
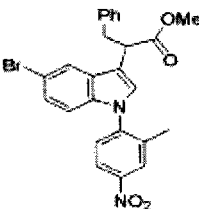
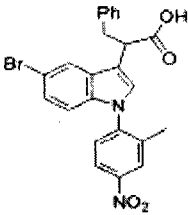
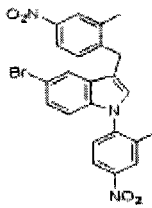
表 15. 使用反应图 18、反应图 19、反应图 20 和反应图 21 制造的化合物实例.

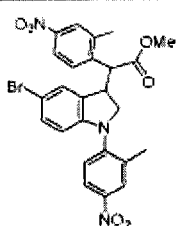
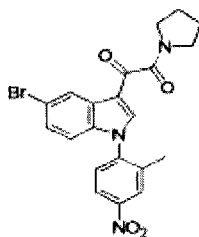
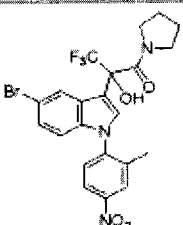
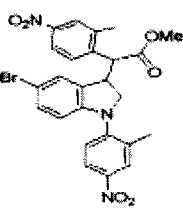
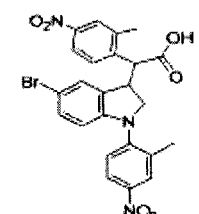
实例	结构	IC50 活性
376		C
377		C
378		C

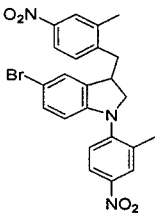
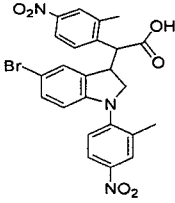
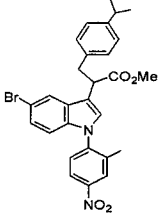
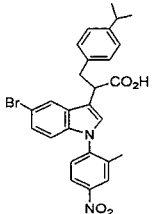
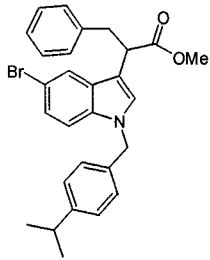
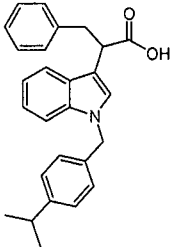
实例	结构	IC50 活性
379		A
380		C
381		A
382		C
383		A

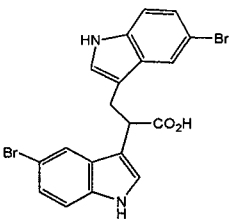
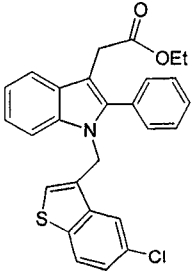
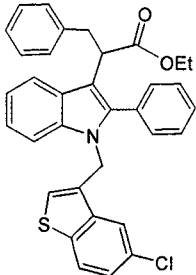
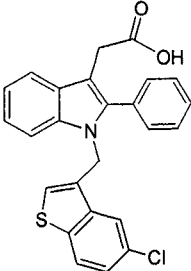
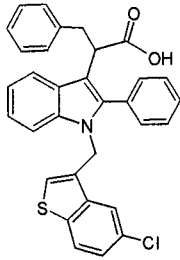
实例	结构	IC50 活性
384		C
385		C
386		A
387		A (C, 第二测试)
388		B

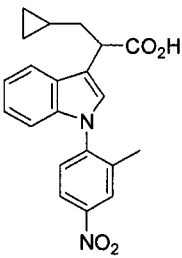
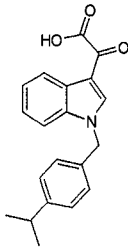
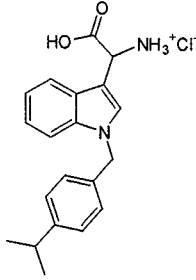
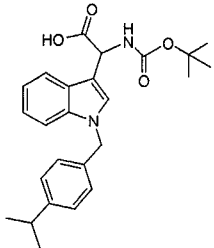
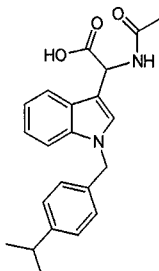
实例	结构	IC50 活性
389		C
390		C
391		A
392		B
393		A

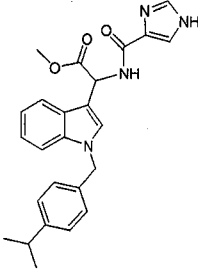
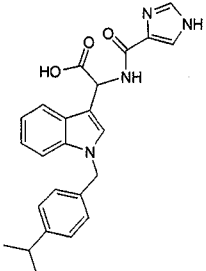
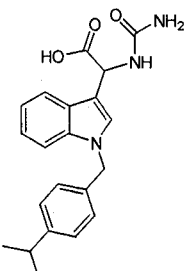
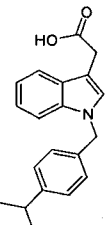
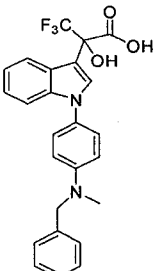
实例	结构	IC50 活性
394		C
395		A
396		B
397		C
398		B
399		A

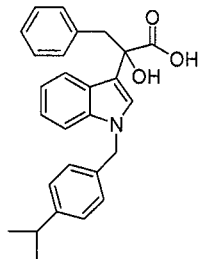
实例	结构	IC50 活性
400		A
401		C
402		C
403		> 20
404		A

实例	结构	IC50 活性
405		A
406		A
407		C
408		A
409		C
410		B

实例	结构	IC50 活性
411		A
412		C
413		C
414		B
415		B

实例	结构	IC50 活性
416		A
417		A
418		C
419		A
420		A

实例	结构	IC50 活性
421		C
422		A
423		A
424		A
425		B

实例	结构	IC50 活性
426		ND

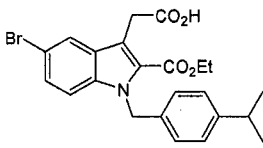
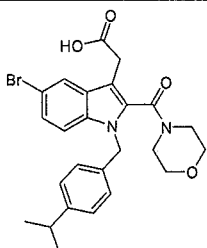
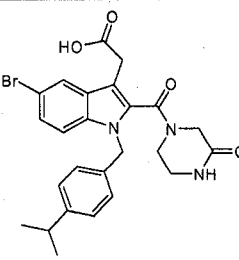
A=10~50 μ M

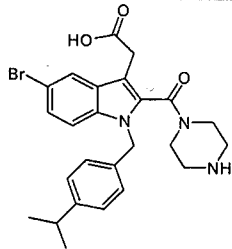
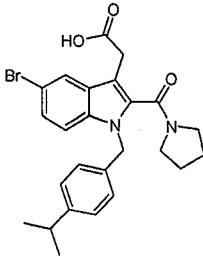
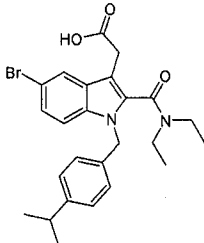
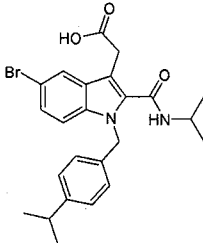
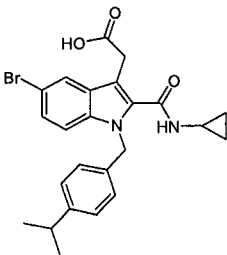
B<10 μ M

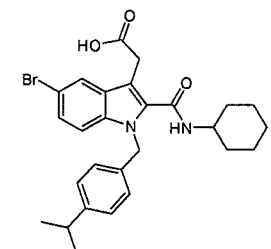
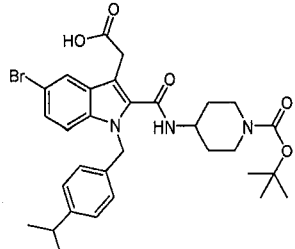
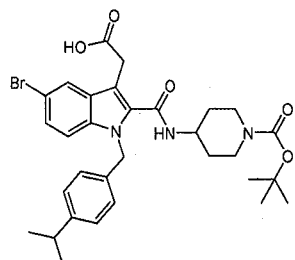
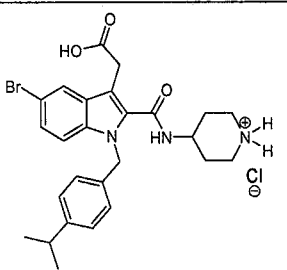
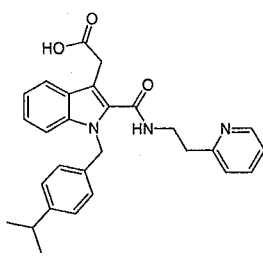
C>50 μ M

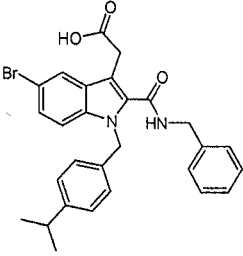
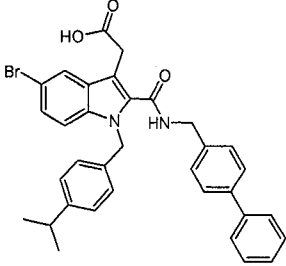
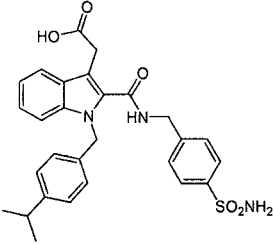
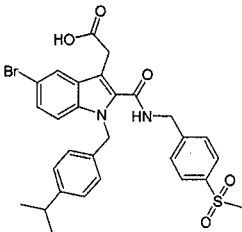
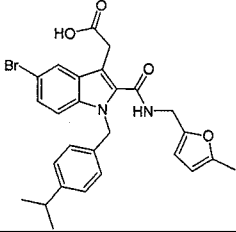
ND=未确定

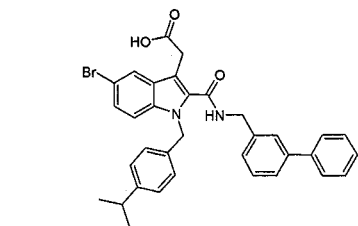
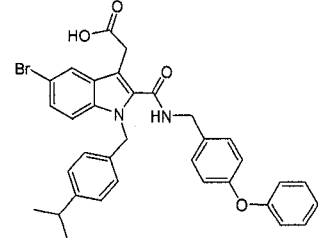
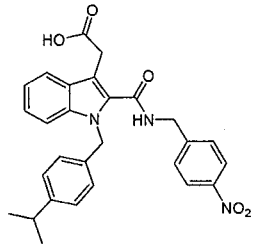
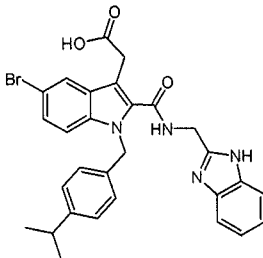
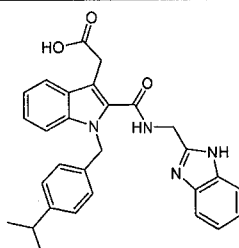
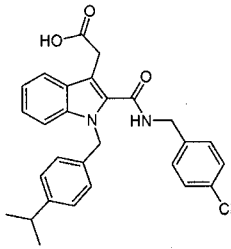
表 16.使用反应图 22 和反应图 23 制造的化合物实例。

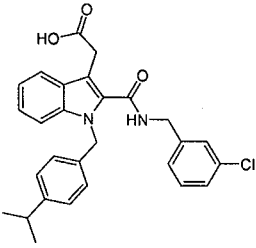
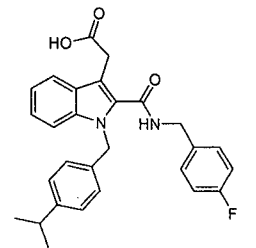
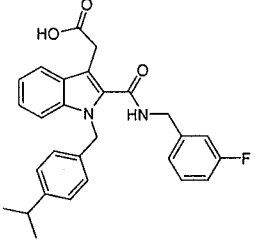
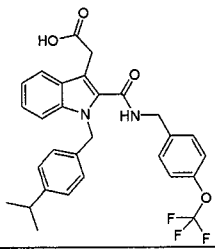
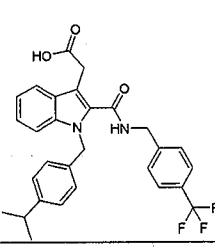
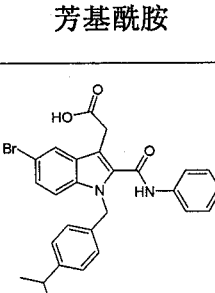
实例	结构	IC50 活性
	2-酯	
427		A
	三级酰胺	
428		C
429		C

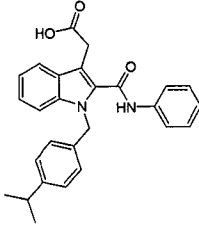
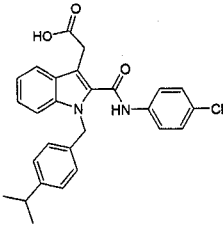
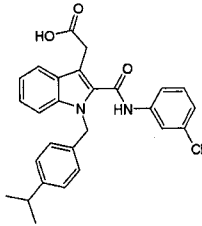
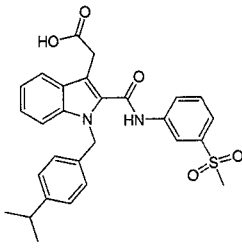
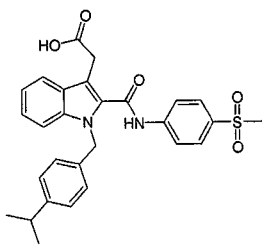
实例	结构	IC50 活性
430		C
431		A
432		A
	单烷基酰胺	
433		A
434		A

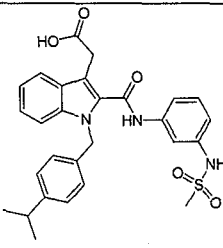
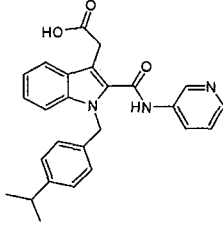
实例	结构	IC50 活性
435		A
436		B
437		B
438		A
439		A
	苄基酰胺	

实例	结构	IC50 活性
440		A
441		A
442		A
443		B
444		A

实例	结构	IC50 活性
445		B
446		B
447		B
448		B
449		B
450		B

实例	结构	IC50 活性
451		B
452		B
453		B
454		B
455		B
	芳基酰胺	
456		B

实例	结构	IC50 活性
457		ND
458		ND
459		ND
460		B
461		B

实例	结构	IC ₅₀ 活性
462		B
463		A

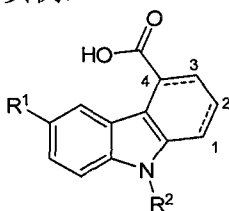
A=10~50μM

B<10μM

C>50μM

ND=未确定

表 17. 使用反应图 24 制造的化合物实例。



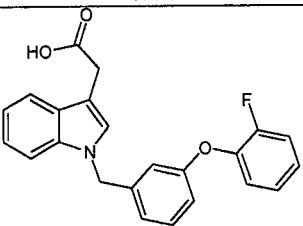
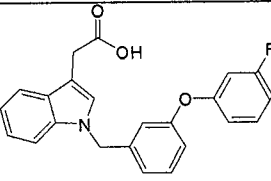
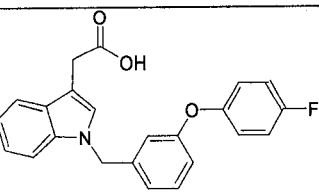
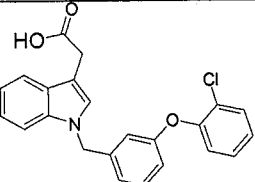
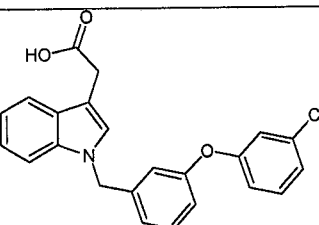
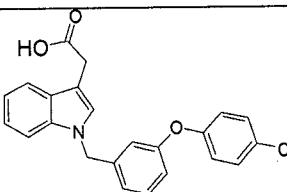
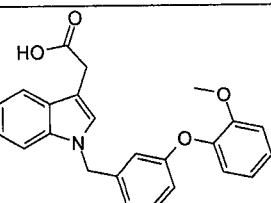
Example	R ¹	R ²	1,2-3,4	IC ₅₀ Activity
464	H	CH ₂ Ph	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C
465	H	CH ₂ Ph	CH=CH-CH=CH	C
466	H	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C
467	H	H	CH=CH-CH=CH	C
468	H	H	CH=CH-CH ₂ -CH ₂	C
469	H	2-Me-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C
470	H	2-Me-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	CH=CH-CH=CH	C
471	Br	2-Me-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	CH=CH-CH=CH	A

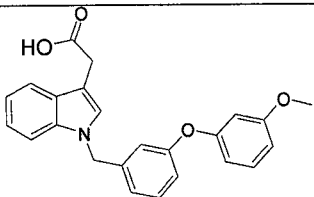
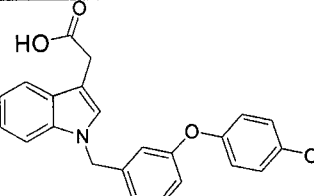
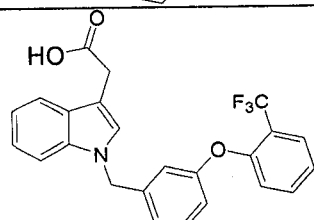
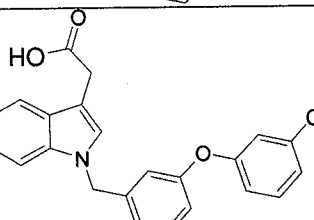
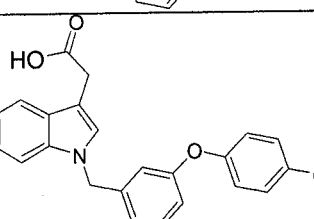
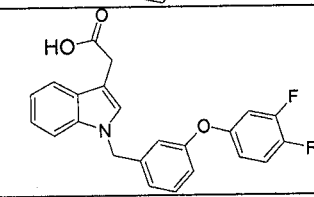
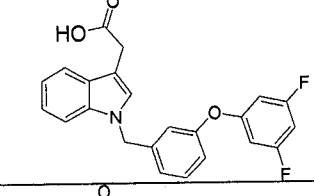
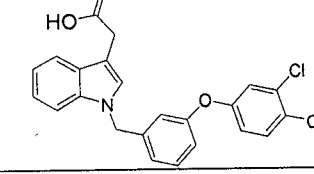
A=10~50μM

B<10μM

C>50μM

表 18. 使用反应图 25 制造的化合物实例。

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
472		B	376[M+1] ⁺
473		B	376[M+1] ⁺
474		B	376[M+1] ⁺
475		B	392[M+1] ⁺
476		B	392[M+1] ⁺
477		B	392[M+1] ⁺
478		A	388 [M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
479		A	388 [M+1] ⁺
480		B	388 [M+1] ⁺
481		B	426[M+1] ⁺
482		B	426[M+1] ⁺
483		B	426[M+1] ⁺
484		B	394[M+1] ⁺
485		A	394[M+1] ⁺
486		B	427[M+1] ⁺

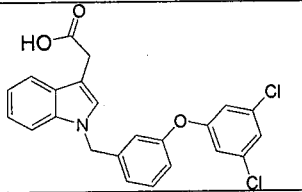
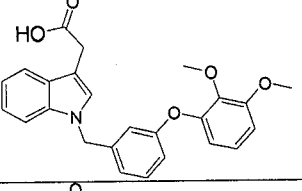
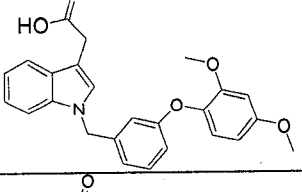
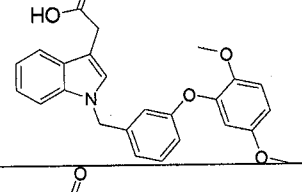
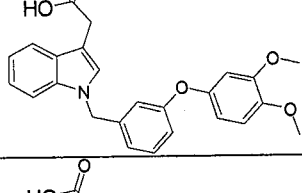
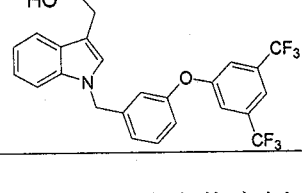
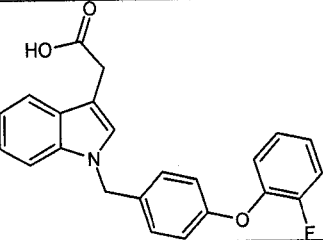
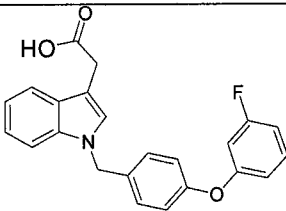
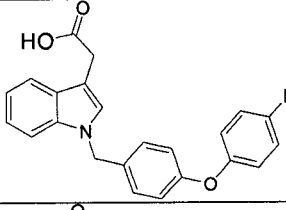
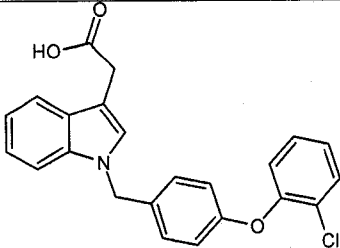
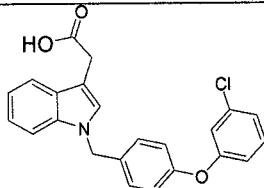
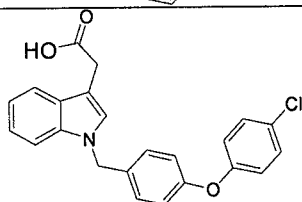
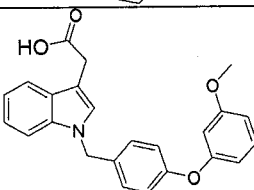
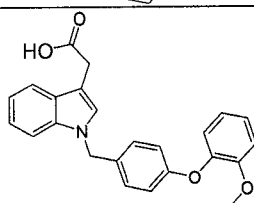
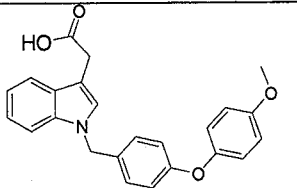
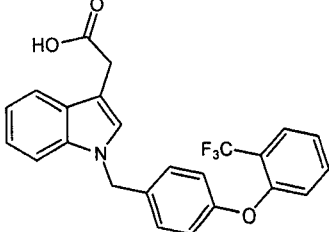
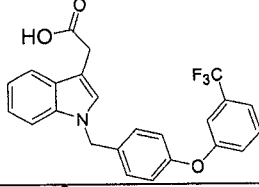
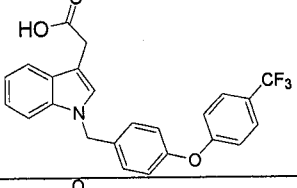
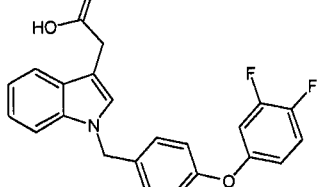
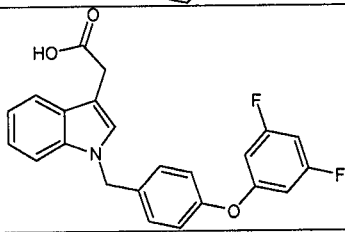
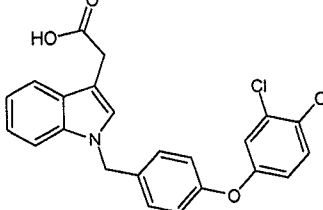
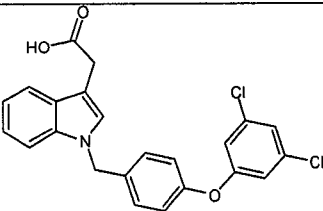
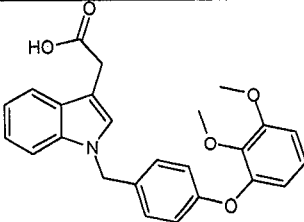
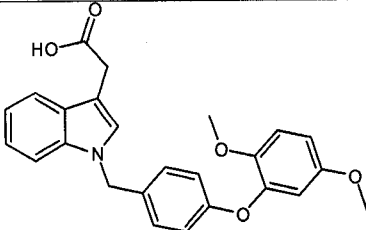
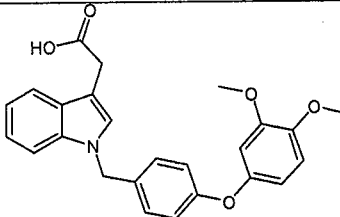
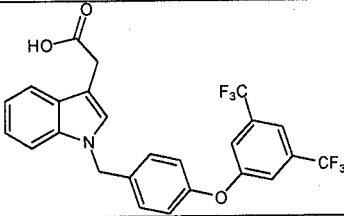
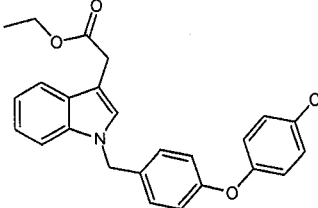
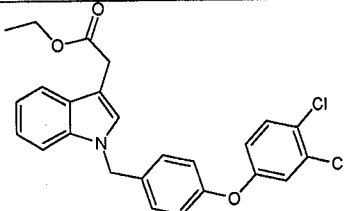
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
487		B	427[M+1] ⁺
488		B	418[M+1] ⁺
489		A	418[M+1] ⁺
490		A	418[M+1] ⁺
491		A	418[M+1] ⁺
492		B	494[M+1] ⁺

表 19. 使用反应图 26 制造的化合物实例。

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
493		B	376[M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
494		B	376[M+1] ⁺
495		B	376[M+1] ⁺
496		B	392[M+1] ⁺
497		B	392.1[M+1] ⁺
498		B	392[M+1] ⁺
499		A	388.1[M+1] ⁺
500		B	388.4[M+1] ⁺

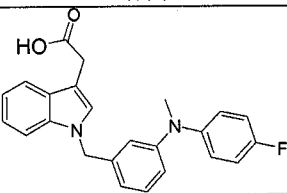
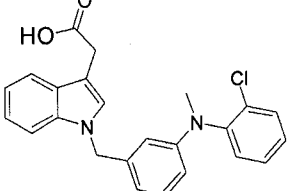
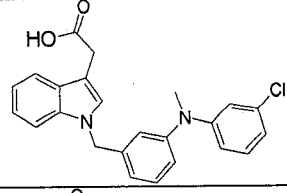
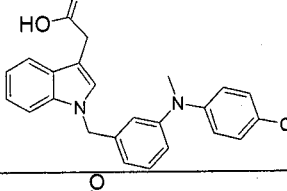
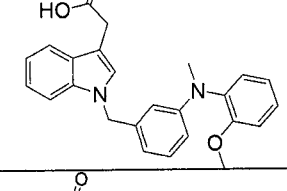
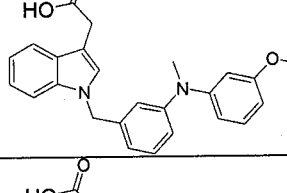
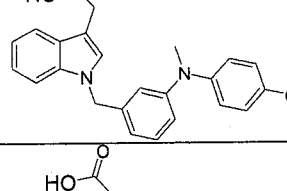
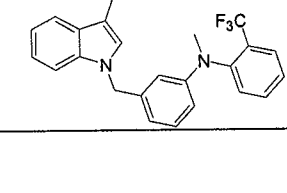
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
501		B	388.1[M+1] ⁺
502		B	426.1[M+1] ⁺
503		B	426.1[M+1] ⁺
504		B	426[M+1] ⁺
505		B	394[M+1] ⁺
506		B	394[M+1] ⁺
507		B	427[M+1] ⁺

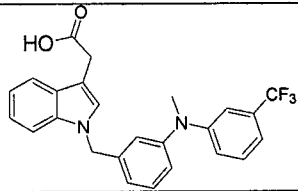
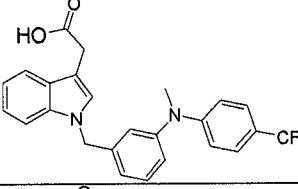
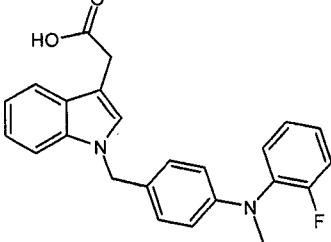
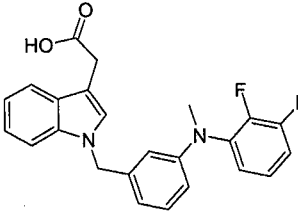
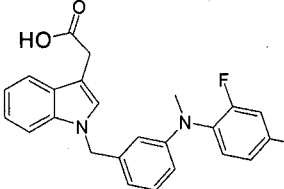
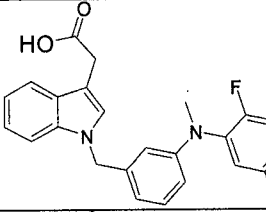
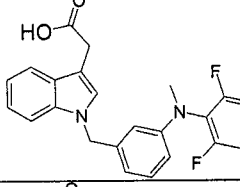
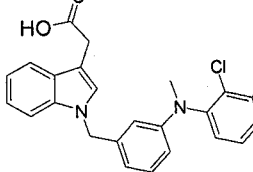
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
508		B	427[M+1] ⁺
509		B	418[M+1] ⁺
510		B	418[M+1] ⁺
511		B	418[M+1] ⁺
512		B	494[M+1] ⁺
513			420.9[M+1] ⁺
514			455.3[M+1] ⁺

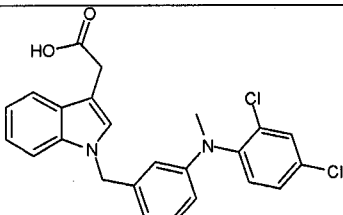
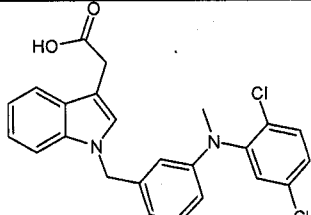
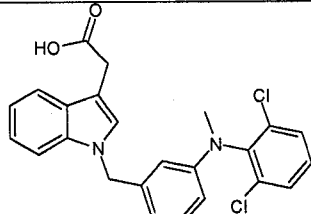
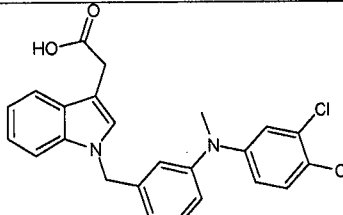
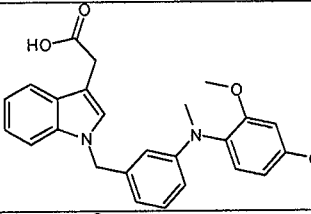
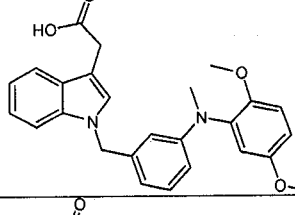
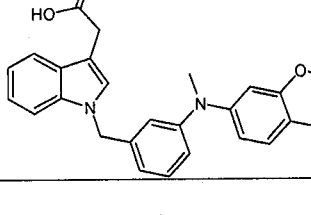
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
515		B	455.3[M+1] ⁺
516		A	454[M+1] ⁺
517		A	522.4[M+1] ⁺
518		B	376[M+1] ⁺
519			404[M+1] ⁺

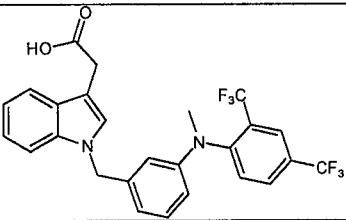
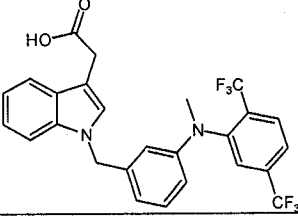
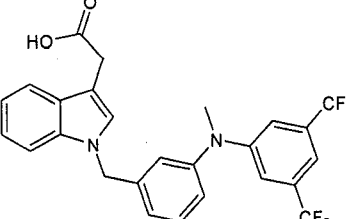
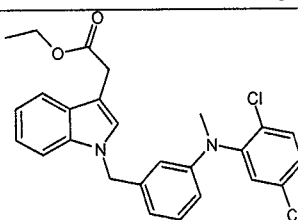
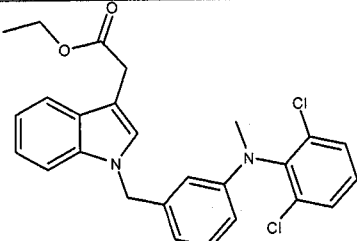
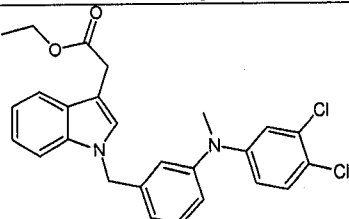
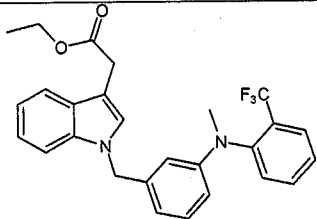
表 20.使用反应图 27 制造的化合物实例。

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
520		B	389.4[M+1] ⁺
521		B	389.4[M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
522		B	389.4[M+1] ⁺
523		B	405.9[M+1] ⁺
524		B	405.9[M+1] ⁺
525		B	405.9[M+1] ⁺
526		A	401.4[M+1] ⁺
527		B	401.4[M+1] ⁺
528		B	401.4[M+1] ⁺
529		B	439.4[M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
530		B	439.4[M+1] ⁺
531		B	439.4[M+1] ⁺
532			389.4[M+1] ⁺
533		B	407.4[M+1] ⁺
534		A	407.4[M+1] ⁺
535		A	407.4[M+1] ⁺
536		A	407.4[M+1] ⁺
537		B	440.3[M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
538		B	440.3[M+1] ⁺
539		B	440.3[M+1] ⁺
540		B	440.3[M+1] ⁺
541		B	440.3[M+1] ⁺
542		B	431.5[M+1] ⁺
543		B	431.5[M+1] ⁺
544		B	431.5[M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
545		A	507.4[M+1] ⁺
546		B	507.4[M+1] ⁺
547		B	507.4[M+1] ⁺
548		B	468.3[M+1] ⁺
549			468.3[M+1] ⁺
550		C	468.3[M+1] ⁺
551			467.5[M+1] ⁺

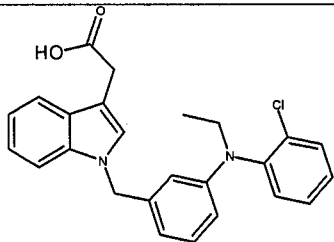
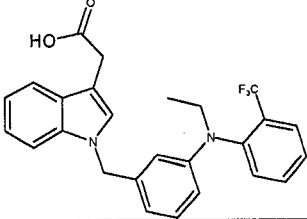
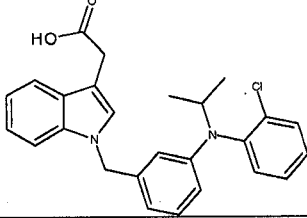
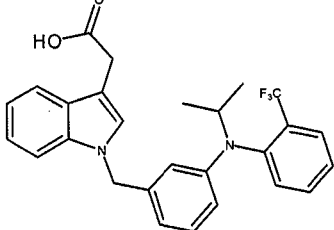
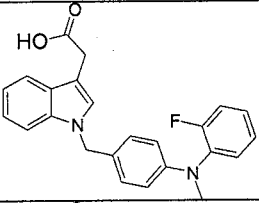
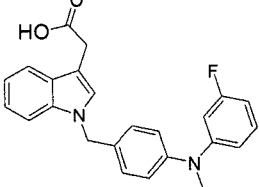
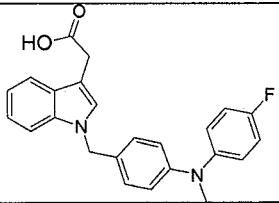
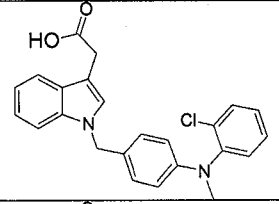
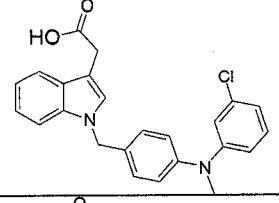
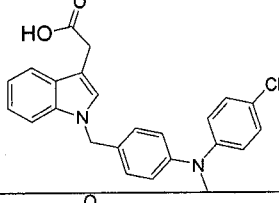
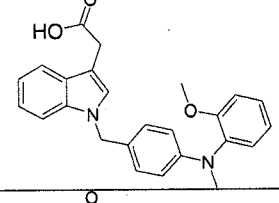
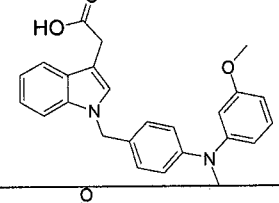
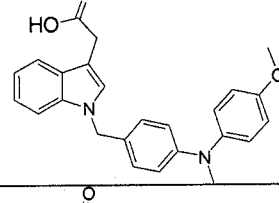
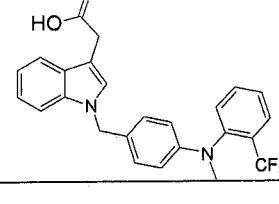
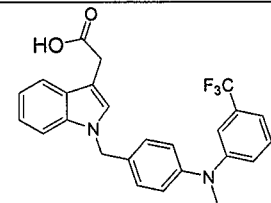
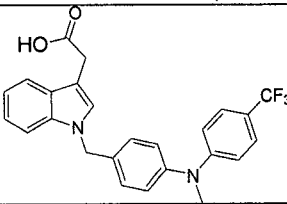
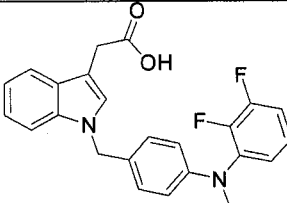
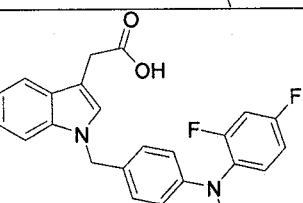
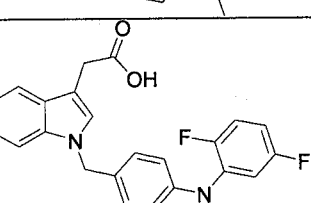
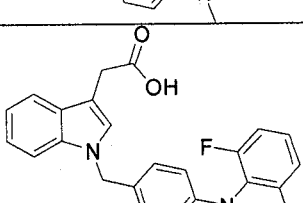
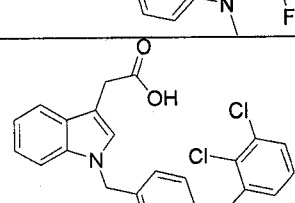
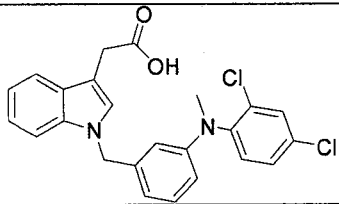
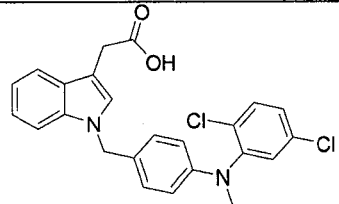
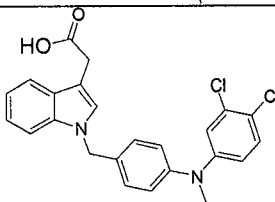
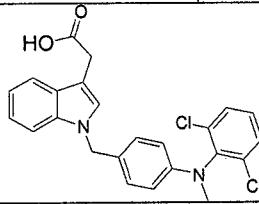
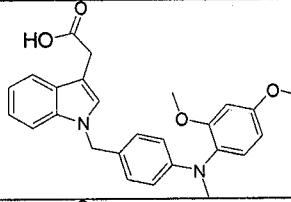
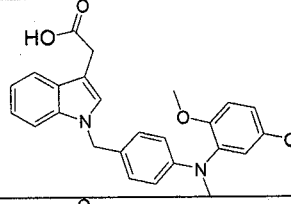
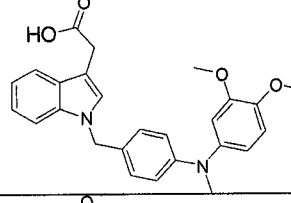
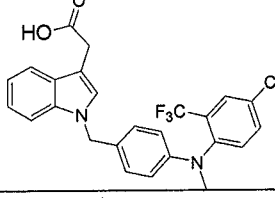
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
552		B	419.9[M+1] ⁺
553		A	453.4[M+1] ⁺
554		B	433[M+1] ⁺
555		B	467[M+1] ⁺

表 21.使用反应图 28 制造的化合物实例。

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI m/z
556			389.4[M+1] ⁺
557		B	389.4[M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI m/z
558		A	389.4[M+1] ⁺
559		B	405.9[M+1] ⁺
560		B	405.9[M+1] ⁺
561		B	405.9[M+1] ⁺
562		A	401.4[M+1] ⁺
563		B	401.4[M+1] ⁺
564		B	401.4[M+1] ⁺
565		B	439.4[M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI m/z
566		B	439.4[M+1] ⁺
567		B	439.4[M+1] ⁺
568		B	407.1[M+1] ⁺
569		B	407.2[M+1] ⁺
570		B	407.2[M+1] ⁺
571		A	407.2[M+1] ⁺
572		B	440[M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI m/z
573		B	440[M+1] ⁺
574		B	440[M+1] ⁺
575		B	440[M+1] ⁺
576		B	440.3[M+1] ⁺
577		A	431.2[M+1] ⁺
578		B	431.2[M+1] ⁺
579		A	431.2[M+1] ⁺
580		B	507.1[M+1] ⁺

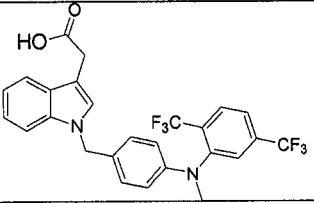
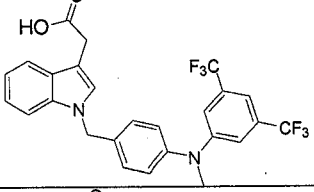
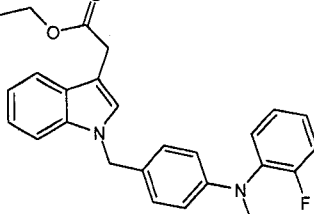
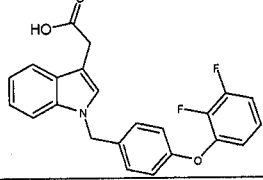
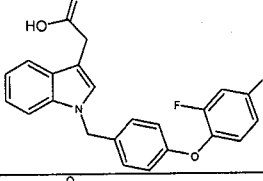
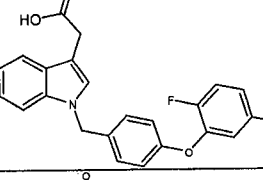
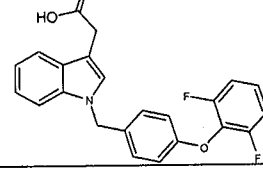
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI m/z
581		B	507.1[M+1] ⁺
582		B	507.1[M+1] ⁺
583		A	417.4[M+1] ⁺

表 22.使用反应图 29 制造的化合物实例。

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
584		B	394.3[M+1] ⁺
585		B	394.3[M+1] ⁺
586		B	394.3[M+1] ⁺
587		B	394.3[M+1] ⁺

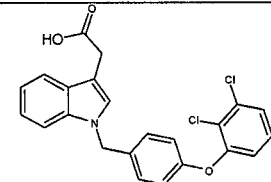
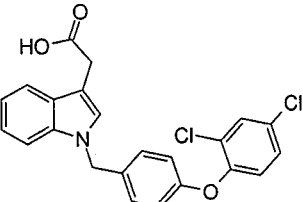
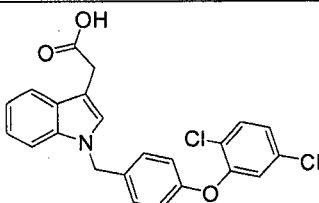
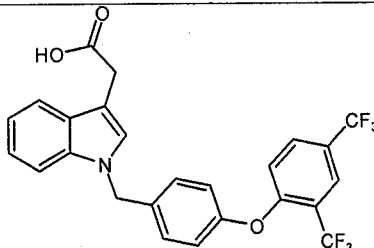
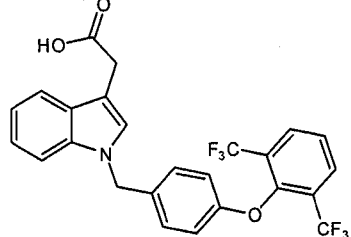
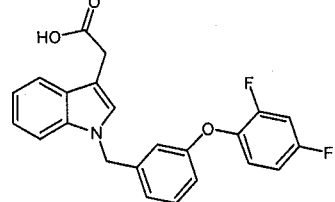
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
588		B	427[M+1] ⁺
589		B	427.1[M+1] ⁺
590		B	427.3[M+1] ⁺

表 23. 使用反应图 30 制造的化合物实例。

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
591		B	494[M+1] ⁺
592		A	494[M+1] ⁺
593		B	394[M+1] ⁺

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
594		B	394[M+1] ⁺
595		B	427[M+1] ⁺
596		B	427[M+1] ⁺
597		B	494[M+1] ⁺
598		B	480[M+1] ⁺
599		A	427[M+1] ⁺
600		A	427[M+1] ⁺

表 24.使用反应图 31 制造的化合物实例。

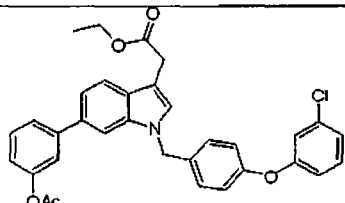
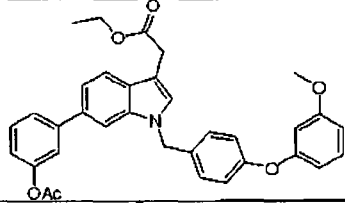
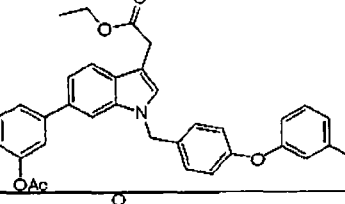
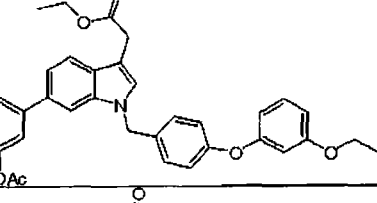
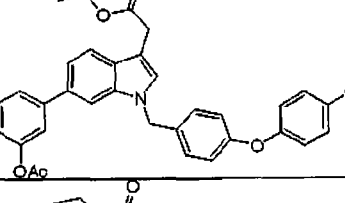
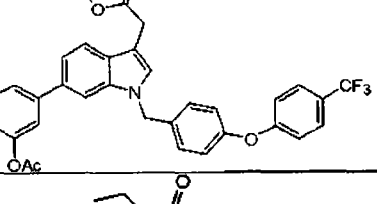
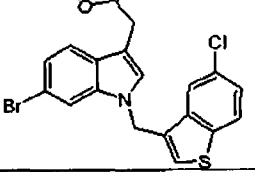
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
601		C	555.0[M+1] ⁺
602		A	550[M+1] ⁺
603		C	538[M+1] ⁺
604		C	564[M+1] ⁺
605		C	555[M+1] ⁺
606		A	588[M+1] ⁺
607			463[M+1] ⁺

表 25.使用反应图 32 制造的化合物实例.

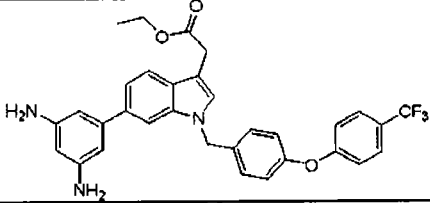
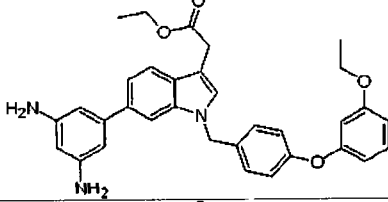
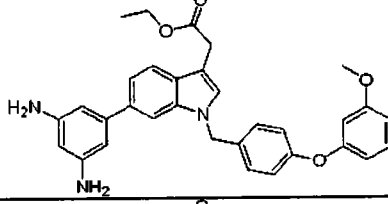
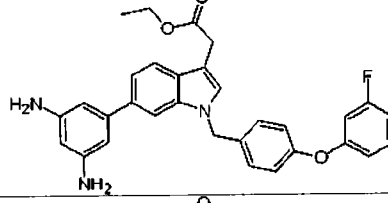
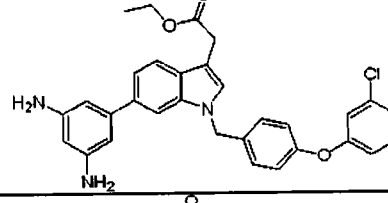
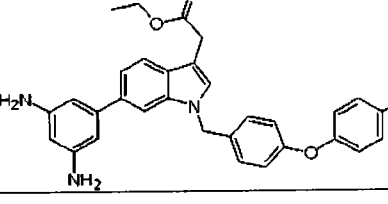
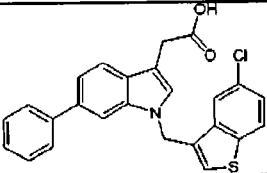
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
608		A	560[M+1] ⁺
609		A	536[M+1] ⁺
610		A	522[M+1] ⁺
611			510[M+1] ⁺
612		B	527[M+1] ⁺
613		A	526[M+1] ⁺

表 26.使用反应图 33 制造的化合物实例。

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
614		B	432[M+1] ⁺

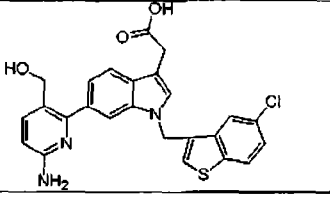
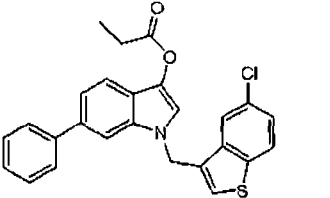
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI:m/z
615		A	478[M+1] ⁺
616		C	446[M+1] ⁺

表 27.使用反应图 34 制造的化合物实例.

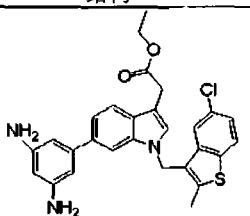
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
617		B or C	505.0[M+1] ⁺

表 28.使用反应图 35 制造的化合物实例.

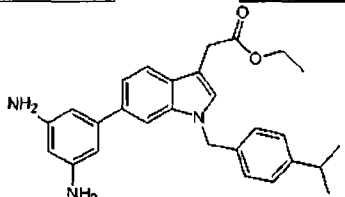
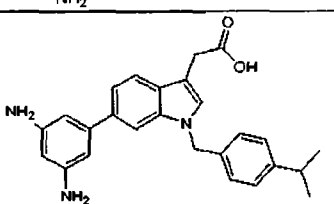
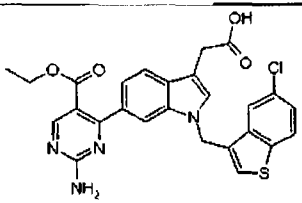
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
618			442[M+1] ⁺
619		B	414.5[M+1] ⁺

表 29.使用反应图 36 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
620			521[M+1] ⁺

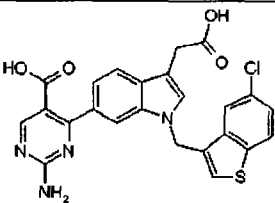
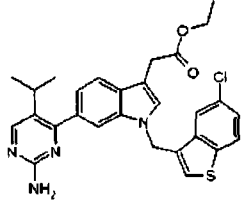
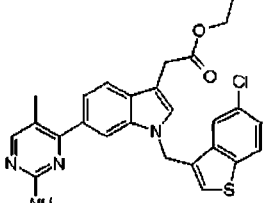
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
621		C	493[M+1] ⁺
622			520[M+1] ⁺
623			492[M+1] ⁺

表 30.使用反应图 37 制造的化合物实例.

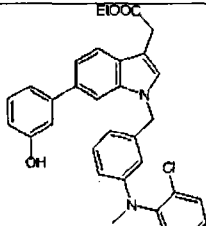
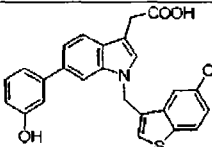
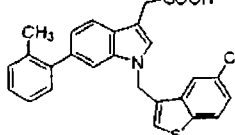
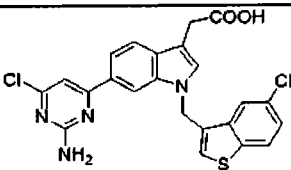
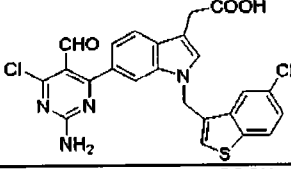
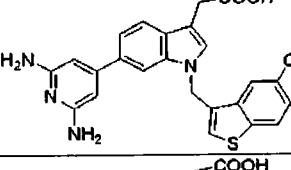
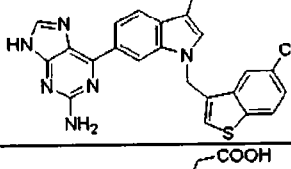
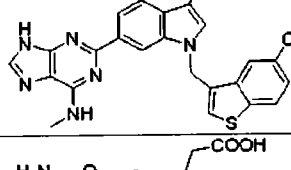
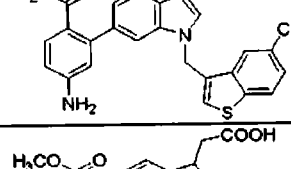
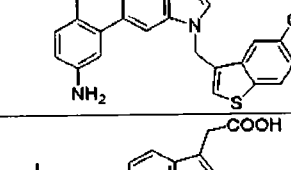
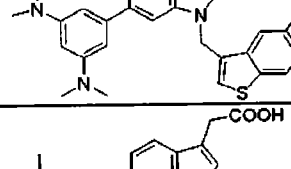
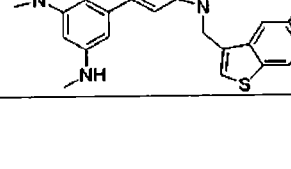
实例	结构	IC50 活性	MS-ESI: m/z
624		A	526[M+1] ⁺

表 31.使用反应图 38-45 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性
625		B
626		B

实例	结构	IC50 活性
627		B
628		B
629		B
630		B
331		B
632		B
633		A
634		na
635		A

实例	结构	IC50 活性
636		B
637		B
638		A
639		A
640		B
641		A
642		B
643		na
644		na

实例	结构	IC50 活性
645		na
646		B
647		B
648		B
649		B
650		B
651		C
652		A
653		A

表 32.使用反应图 46-49 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性
654		B
655		A
656		A
657		B
658		B
659		A
660		A
661		A

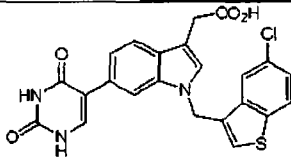
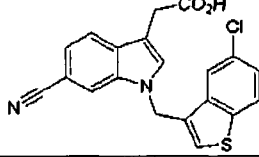
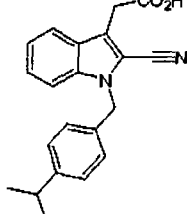
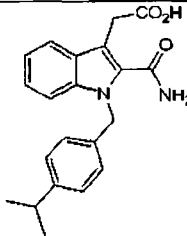
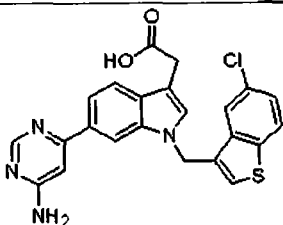
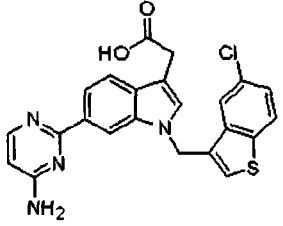
实例	结构	IC50 活性
662		A
663		A
664		A
665		A

表 33.使用反应图 50 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	LC/MS
666		A	4447.0 (阳性 APCI)
667		A	447.0 (阳性 APCI)

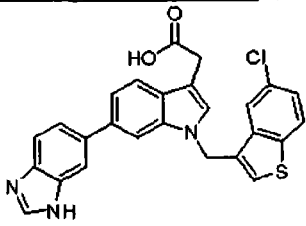
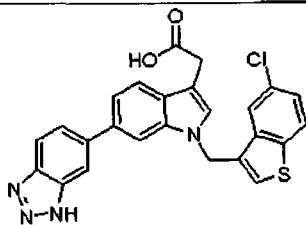
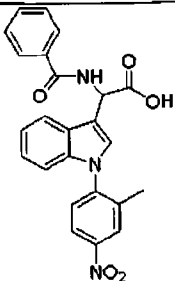
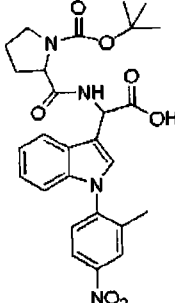
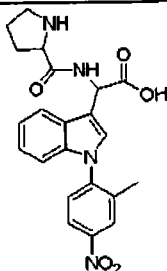
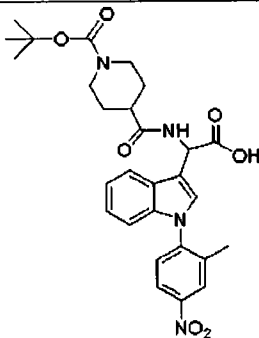
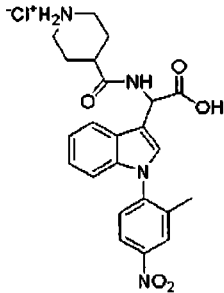
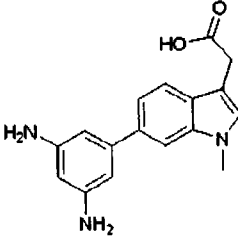
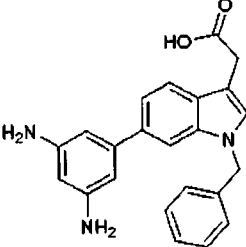
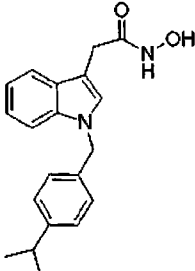
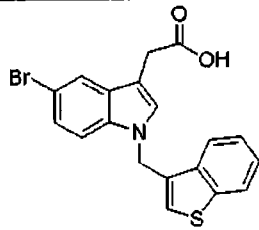
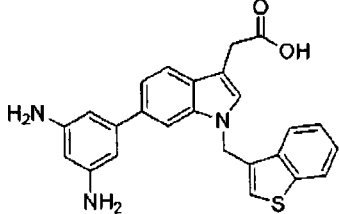
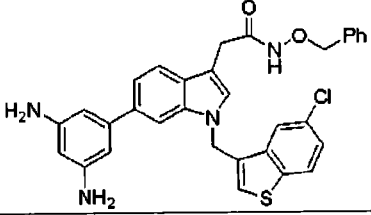
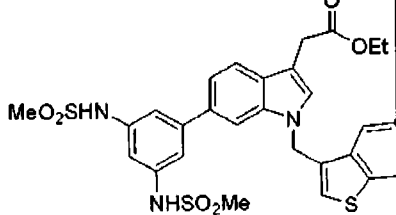
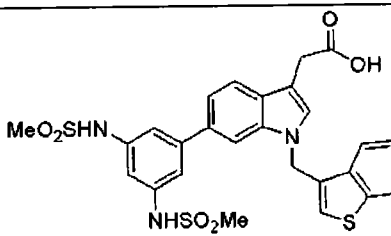
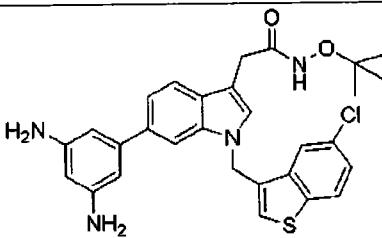
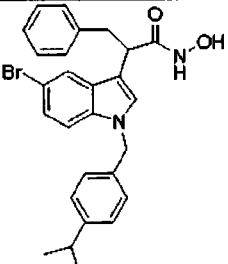
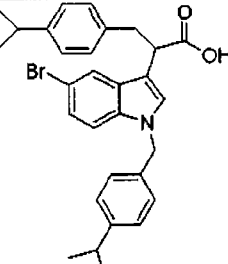
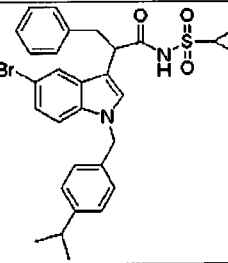
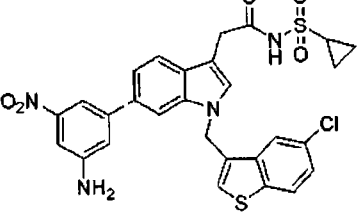
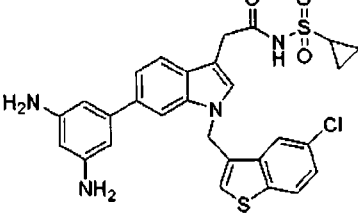
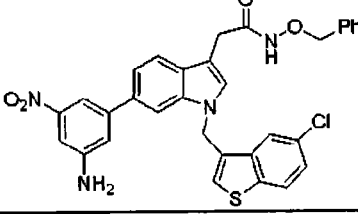
668		A	470.1 (阳性 APCI)
669		A	473.4 (阳性 APCI)

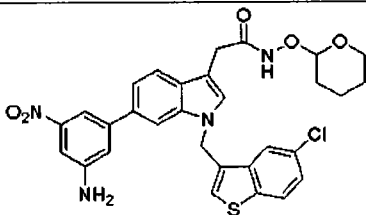
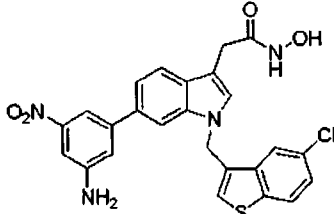
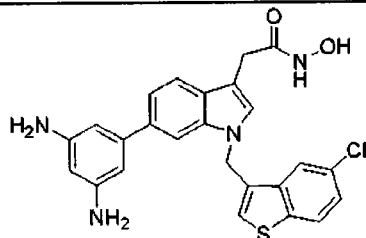
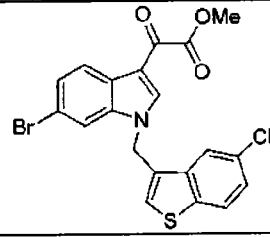
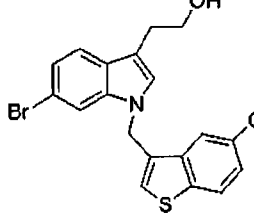
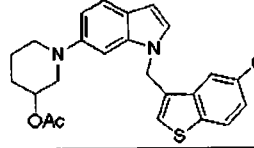
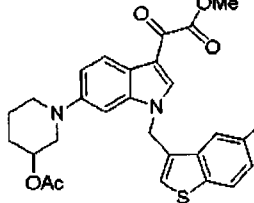
表 34.使用反应图 51-52 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性
670		A
671		A
672		C

实例	结构	IC50 活性
673		A
674		C
675		C
676		A
677		A

实例	结构	IC50 活性
678		A
679		B
680		B
681		C
682		B
683		A

实例	结构	IC50 活性
684		B
685		B
686		B
687		B
688		B
689		C

实例	结构	IC50 活性
690		C
691		A
692		A
693		C
694		C
695		A
696		A

实例	结构	IC50 活性
697		C
698		
699		
700		
701		

表 35.使用反应图 53 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
734		A	阐述于反应图 53 中

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
702		A	化合物 39
703		A	市售 5-氰基苯并噻吩, 反应图 60
791		A	有市售
704		C	有市售
792		C	市售 3-甲基苯并噻吩, 反应图 58
705		B	市售 3-甲基苯并噻吩, 反应图 58
706		A	有市售

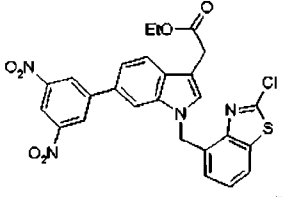
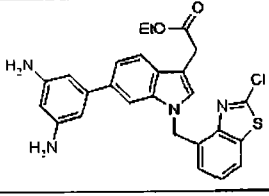
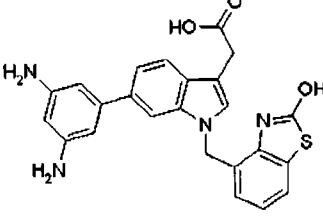
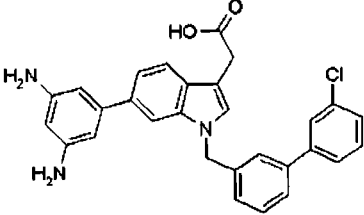
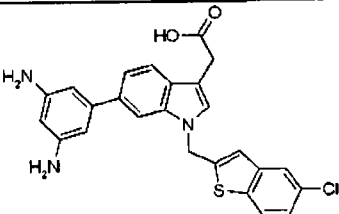
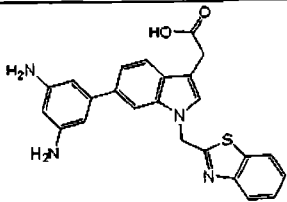
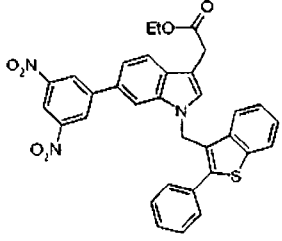
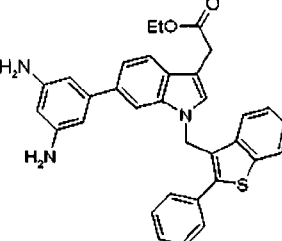
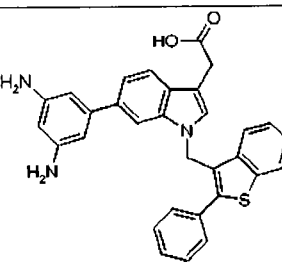
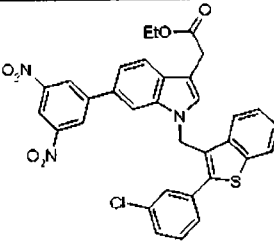
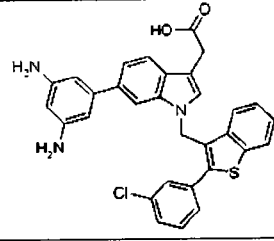
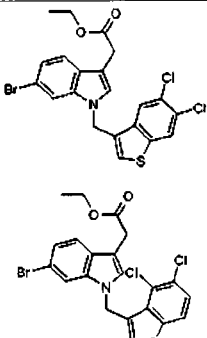
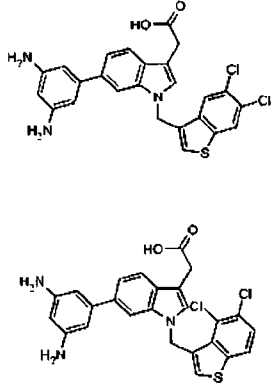
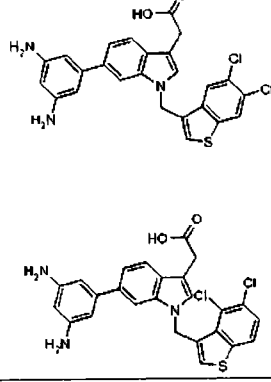
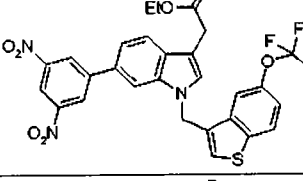
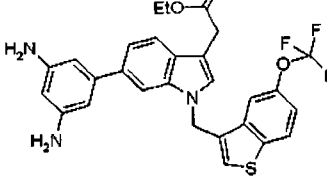
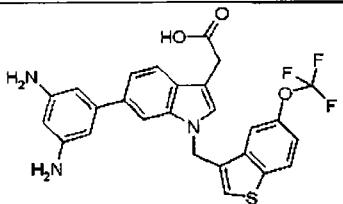
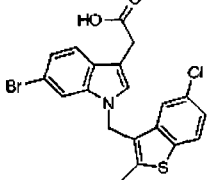
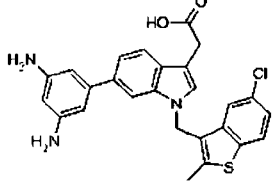
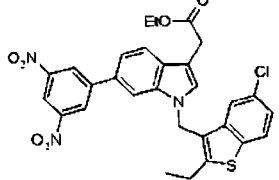
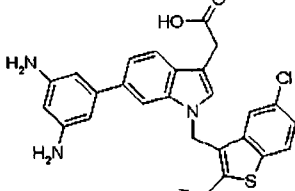
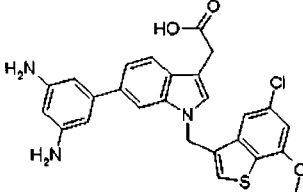
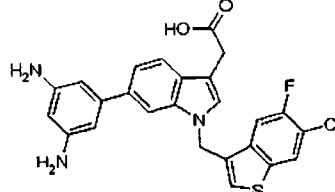
实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
793		A	市售 2-氯苯并噻唑
794		A	市售 2-氯苯并噻唑
708		A	市售 2-氯苯并噻唑
709		A	市售溴苄基溴
710		B	化合物 35, 反应图 58

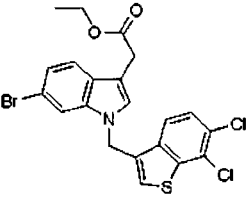
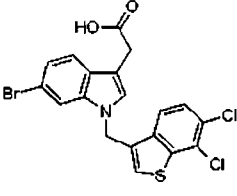
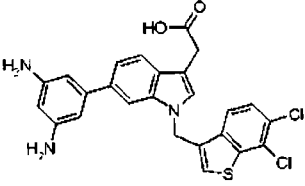
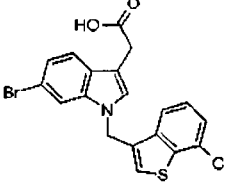
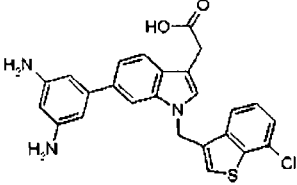
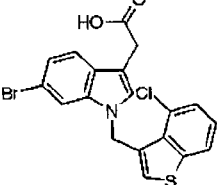
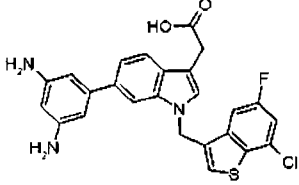
表 36.使用反应图 54 制造的化合物实例.

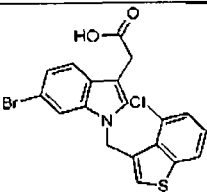
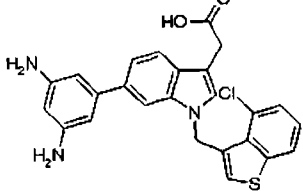
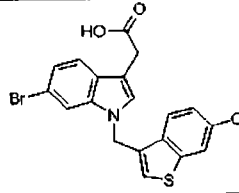
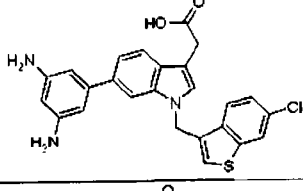
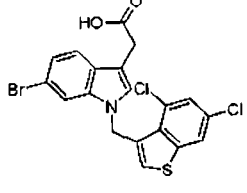
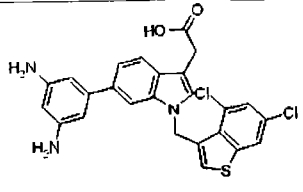
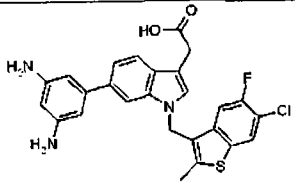
实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
735		C	阐述于反应图 54 中

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
711		A	反应图 59
712		B	反应图 59
713		B	反应图 59
714		A	反应图 59
715		B	反应图 59

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
775		C	反应图 58
716		A	反应图 58
776		A	反应图 58
717		A	反应图 58
718		A	反应图 58

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
719		A	反应图 58
777		A	反应图 60
778		B	反应图 60
720		C	合成通讯 (<i>synthetic commun.</i>), 1998, 28, 3479-3490
721		B	合成通讯 (<i>synthetic commun.</i>), 1998, 28, 3479-3490
722		A	化合物 39
723		B	反应图 58

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
779		C	反应图 58
780		C	反应图 58
724		A	反应图 58
782		C	反应图 58
725		A	反应图 58
783		A	反应图 58
726		B	反应图 58

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
784		C	反应图 58
727		B	反应图 58
785		C	反应图 58
728		B	反应图 58
786		C	反应图 58
787		A	反应图 58
788		B	反应图 60

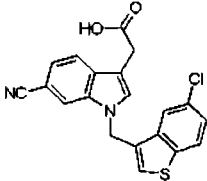
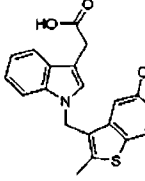
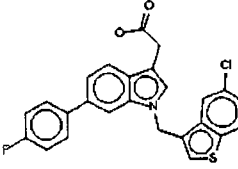
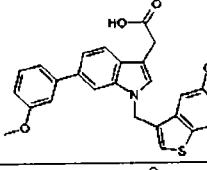
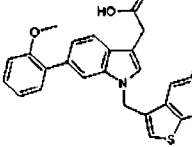
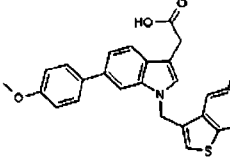
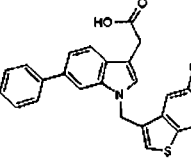
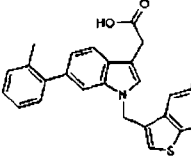
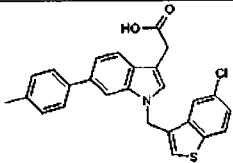
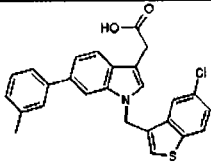
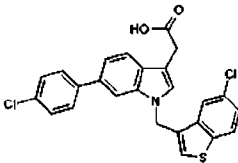
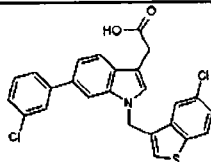
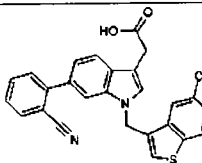
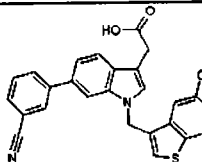
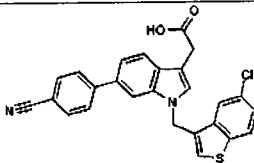
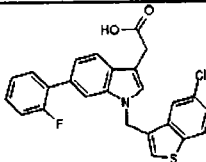
实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
789		A	市售苯并噻唑， 使用反应图 53 合成的吡啶
790		C	反应图 60

表 37.使用反应图 55 制造的化合物实例.

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
745		C	反应图 55
746		C	有市售
747		C	有市售
748		C	有市售
749		C	有市售
750		A	有市售

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
751		C	有市售
752		A	有市售
753		C	有市售
754		C	有市售
755		C	有市售
756		A	有市售
757		A	有市售
758		C	有市售

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
759		C	有市售
760		A	有市售
761		A	有市售
762		C	有市售
763		A	有市售
764		A	有市售
765		B	有市售
766		A	有市售（使用 3-氨基苯基硼酸）
767		A	有市售（使用 3-氨基苯基硼酸）

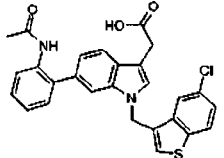
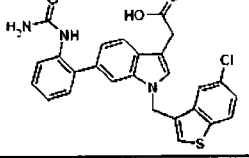
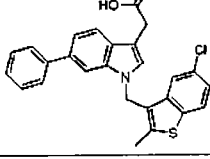
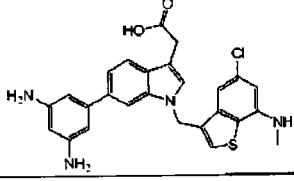
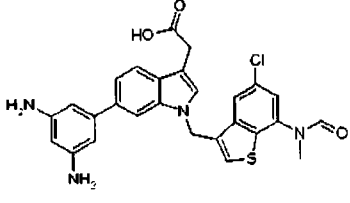
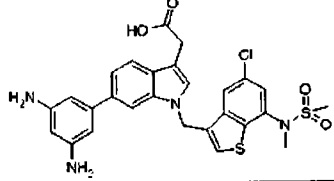
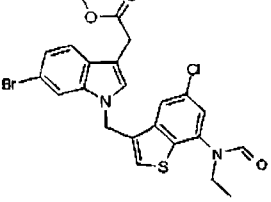
实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
768		A	有市售（使用 2-氨基苯基硼酸）
769		C	有市售（使用 2-氨基苯基硼酸）
770		B	反应图 60

表 38. 使用反应图 56、反应图 57 和反应图 61 制造的化合物实例。

实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
736			阐述于反应图 56 中
729		A	通过反应图 54 对化合物 21 实施氢化和皂化。借助 HPLC，高 pH 方法实施纯化。
730		A	反应图 56
771		C	反应图 56

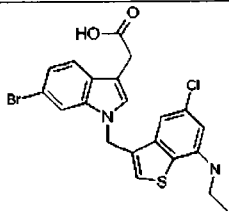
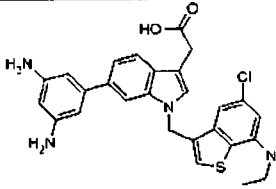
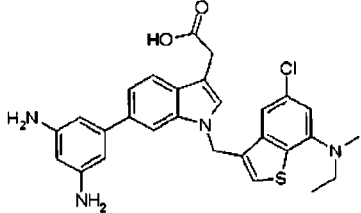
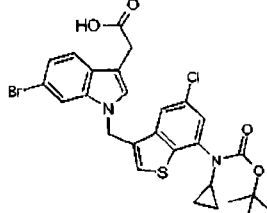
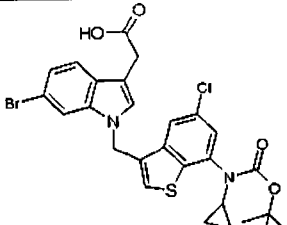
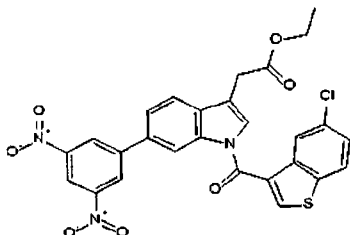
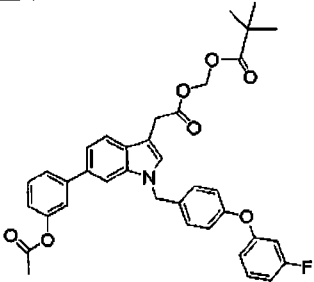
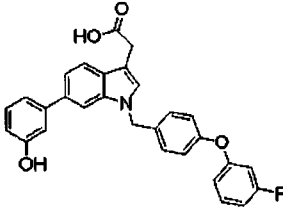
实例	结构	IC50 活性	烷基溴的合成途径
772		C	反应图 56
731		B	化合物 24
732		B	化合物 25
773		C	反应图 57
774		B	反应图 57
795		C	有市售

表 39.使用反应图 62 制造的化合物实例.

实例	结构
737	
738	
739	
740	
741	
742	

实例	结构
743	
744	

结论

已经研发出 HCV NS3 解旋酶的强效小分子抑制剂。

尽管本发明参照其具体实施例进行阐述，但所属领域的技术人员应理解可实施各种改变并可用若干等效物替代而不背离本发明的真正精神和范围。另外，可做出许多修改以使特定情况、材料、物质组成、方法、方法的一个或多个步骤适应本发明的目的、精神及范围。所有这些修改形式均欲涵盖于随附权利要求书的范围中。

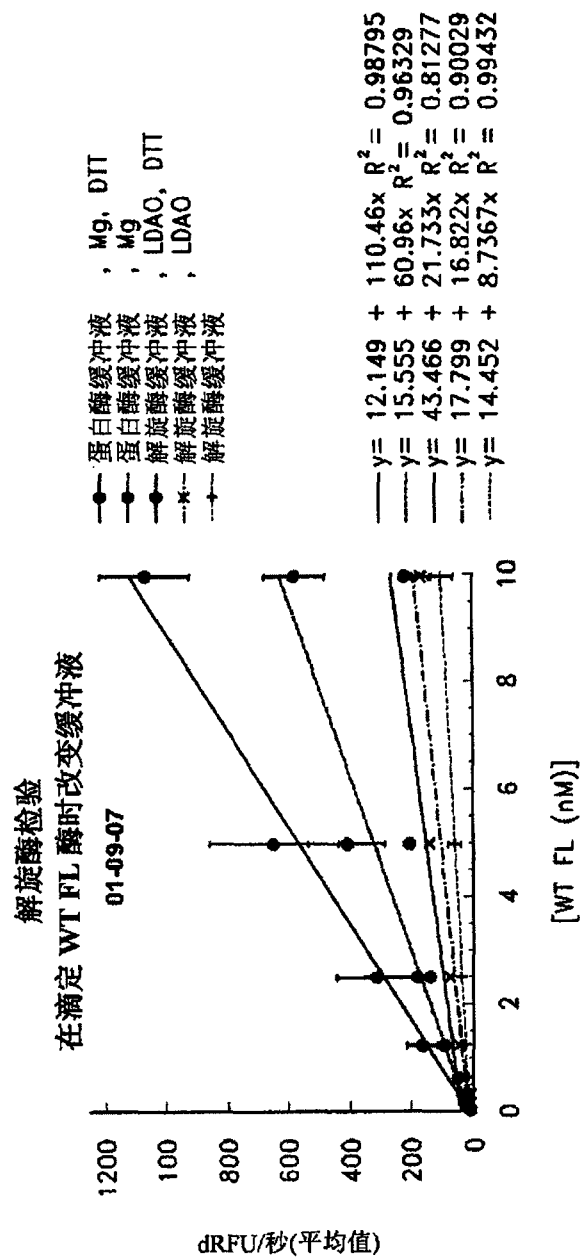


图 1

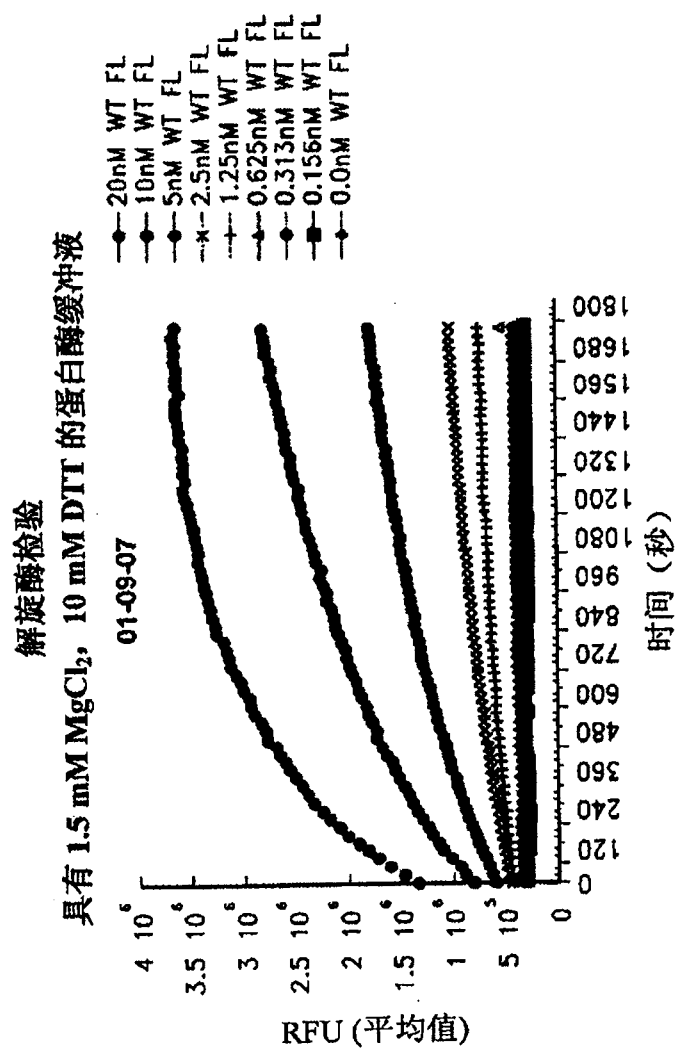


图 2A

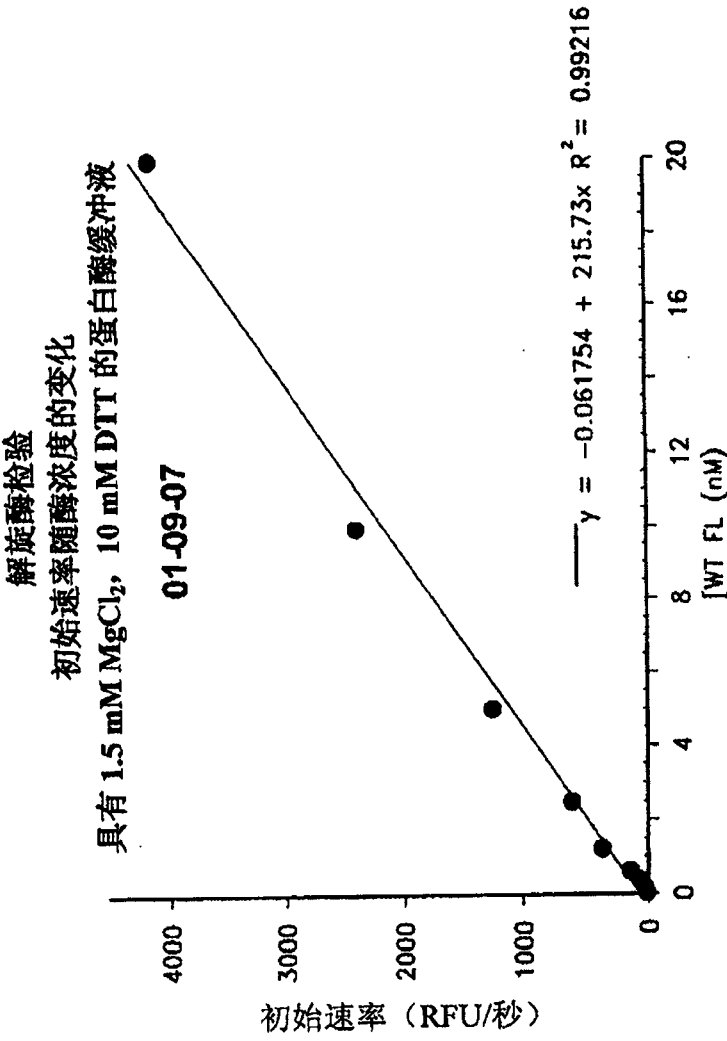


图 2B

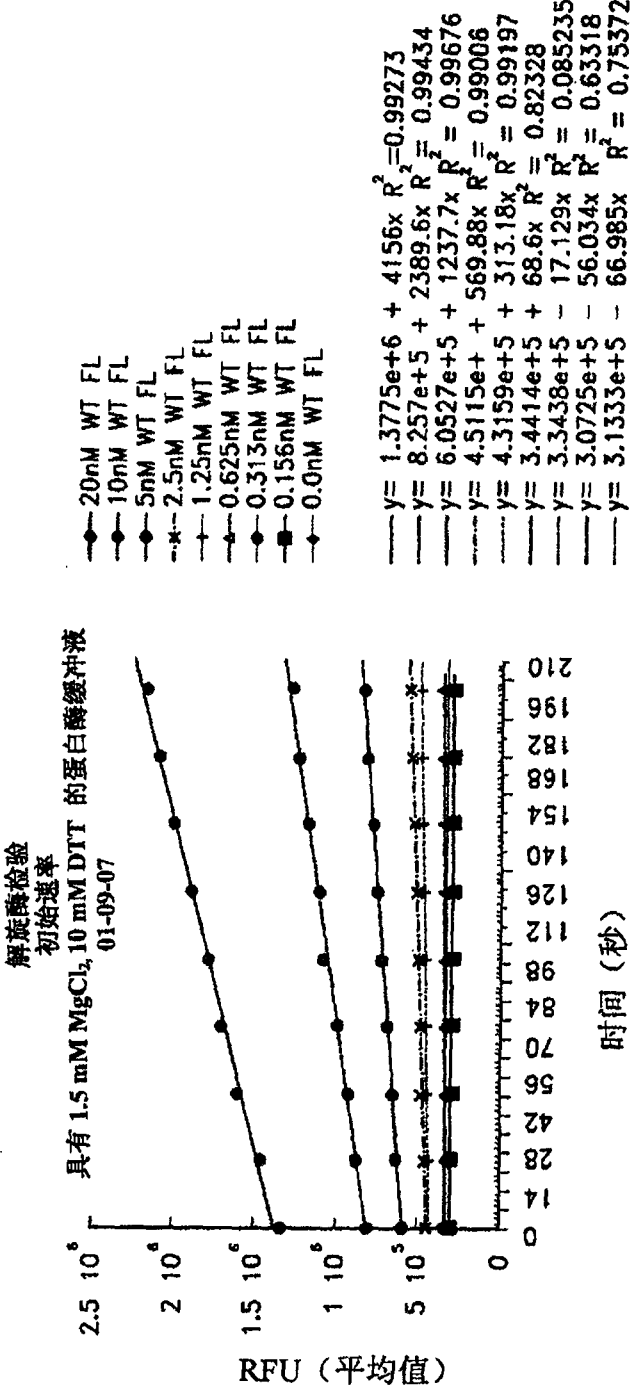


图 2C

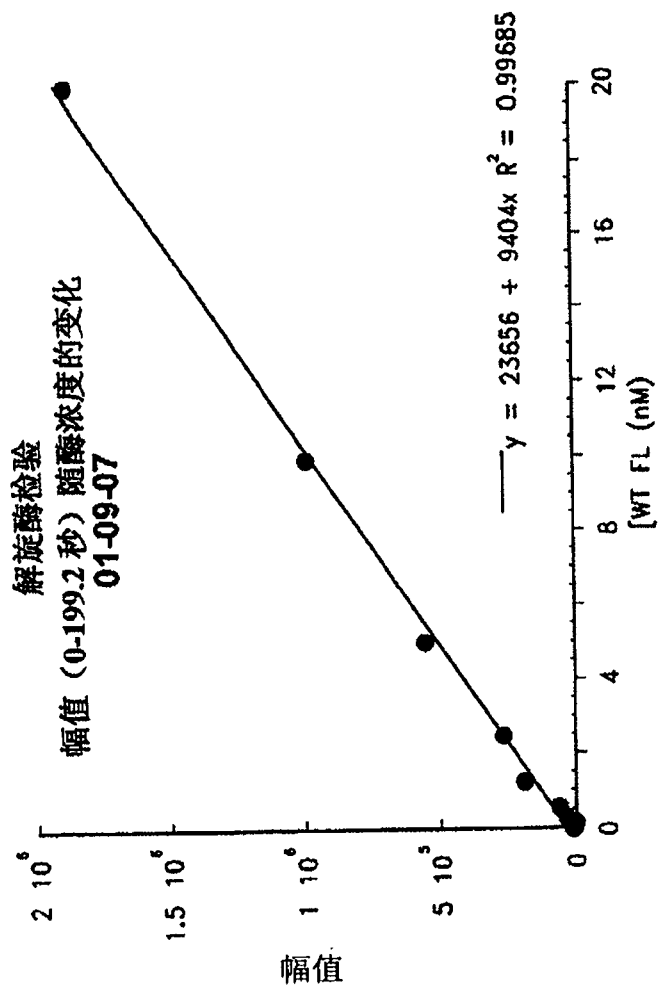


图 2D

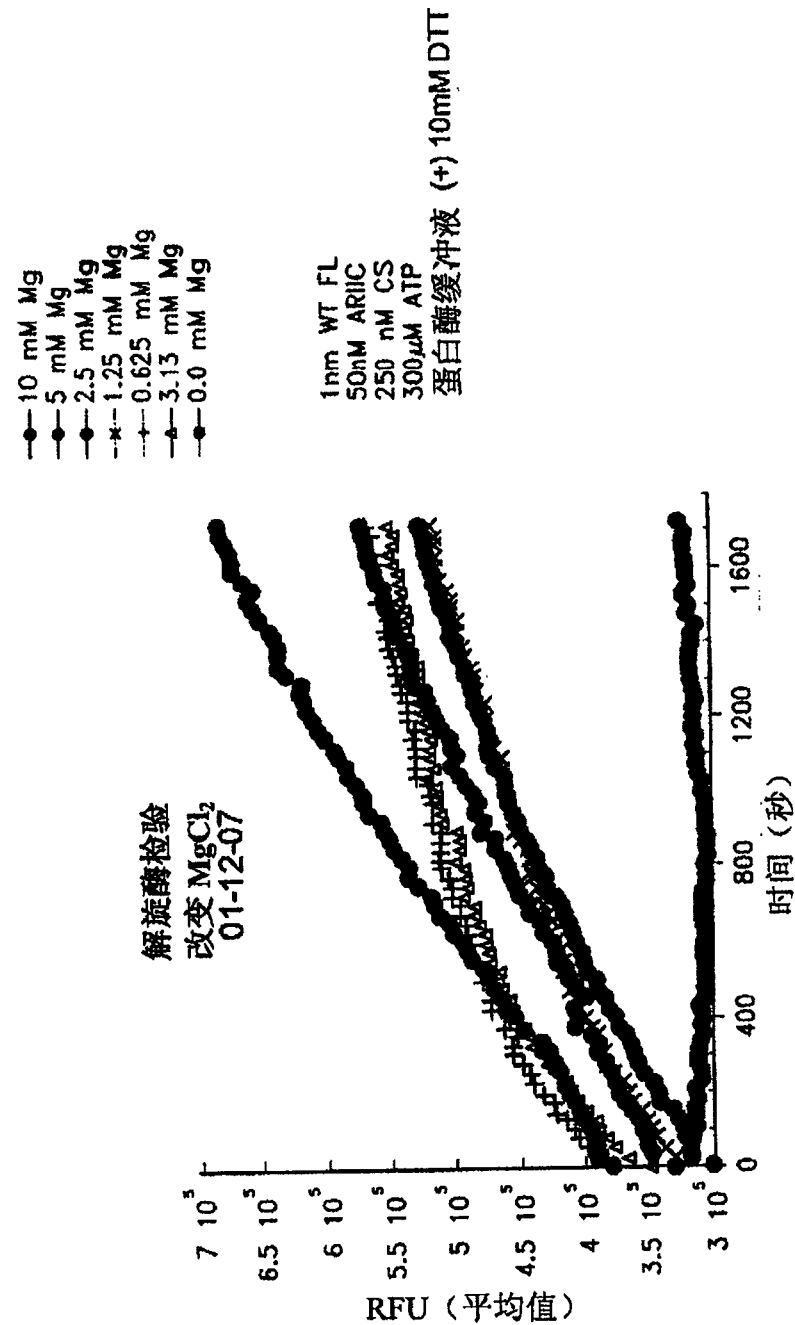


图 3

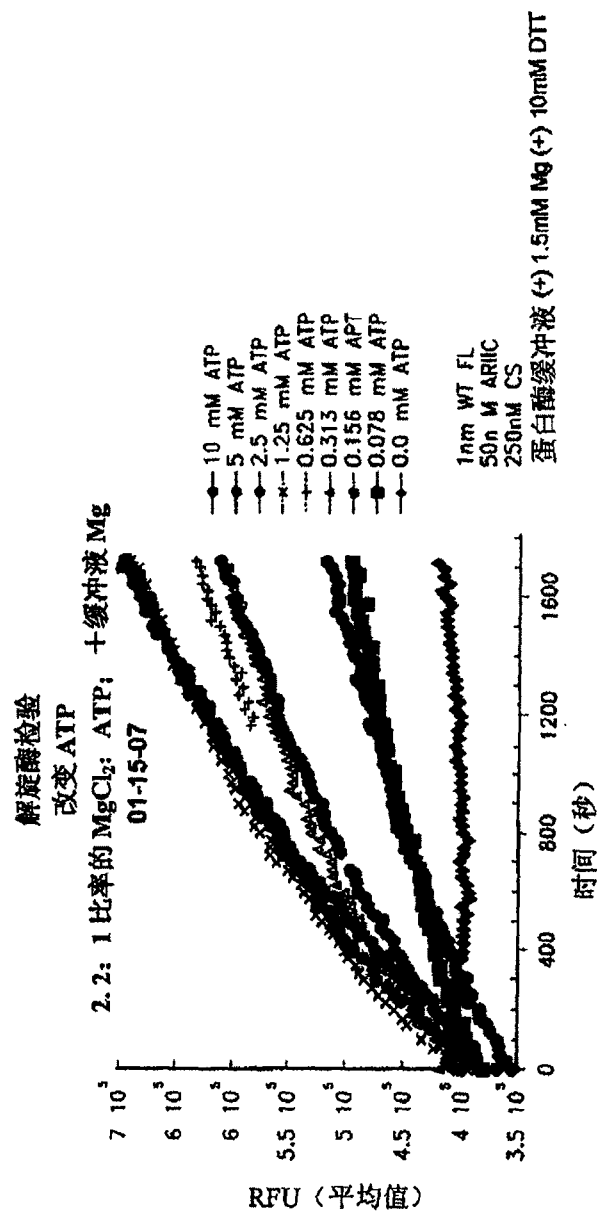


图 4A

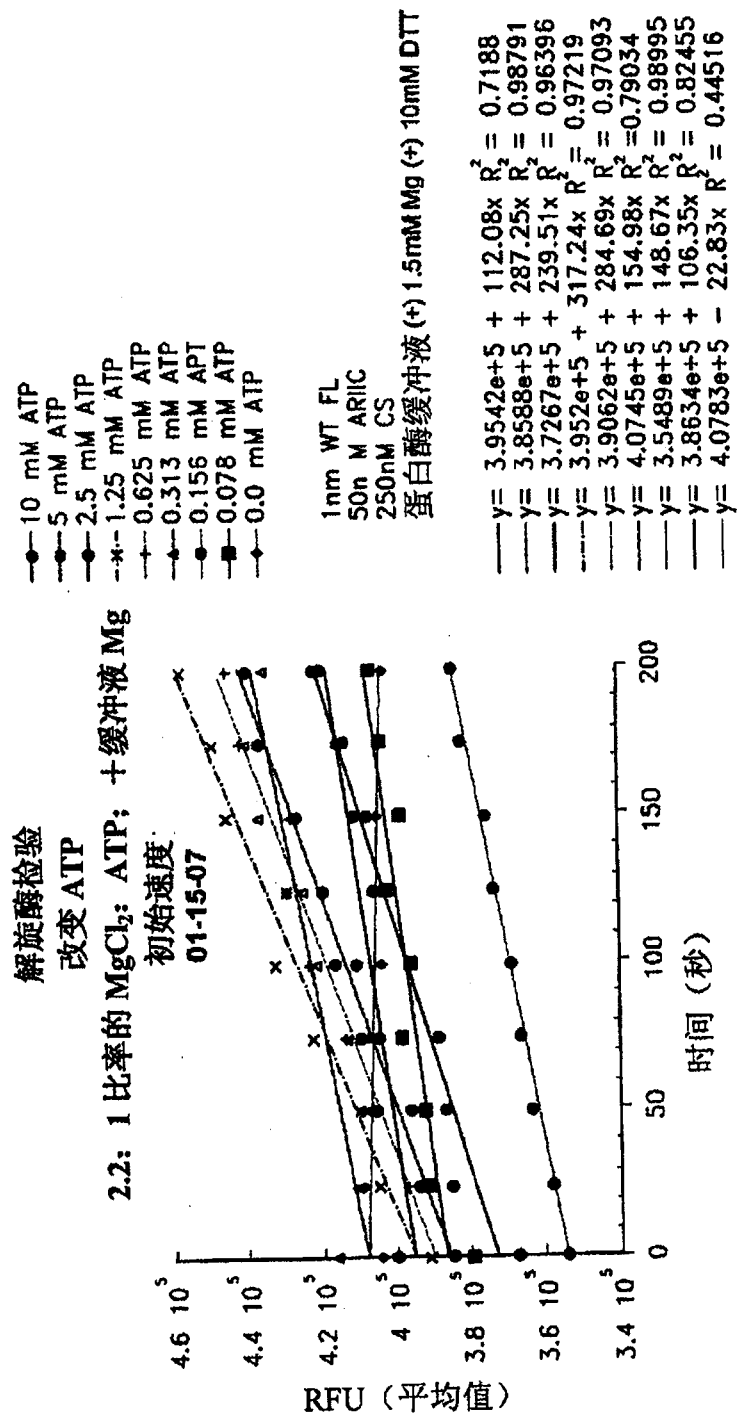


图 4B

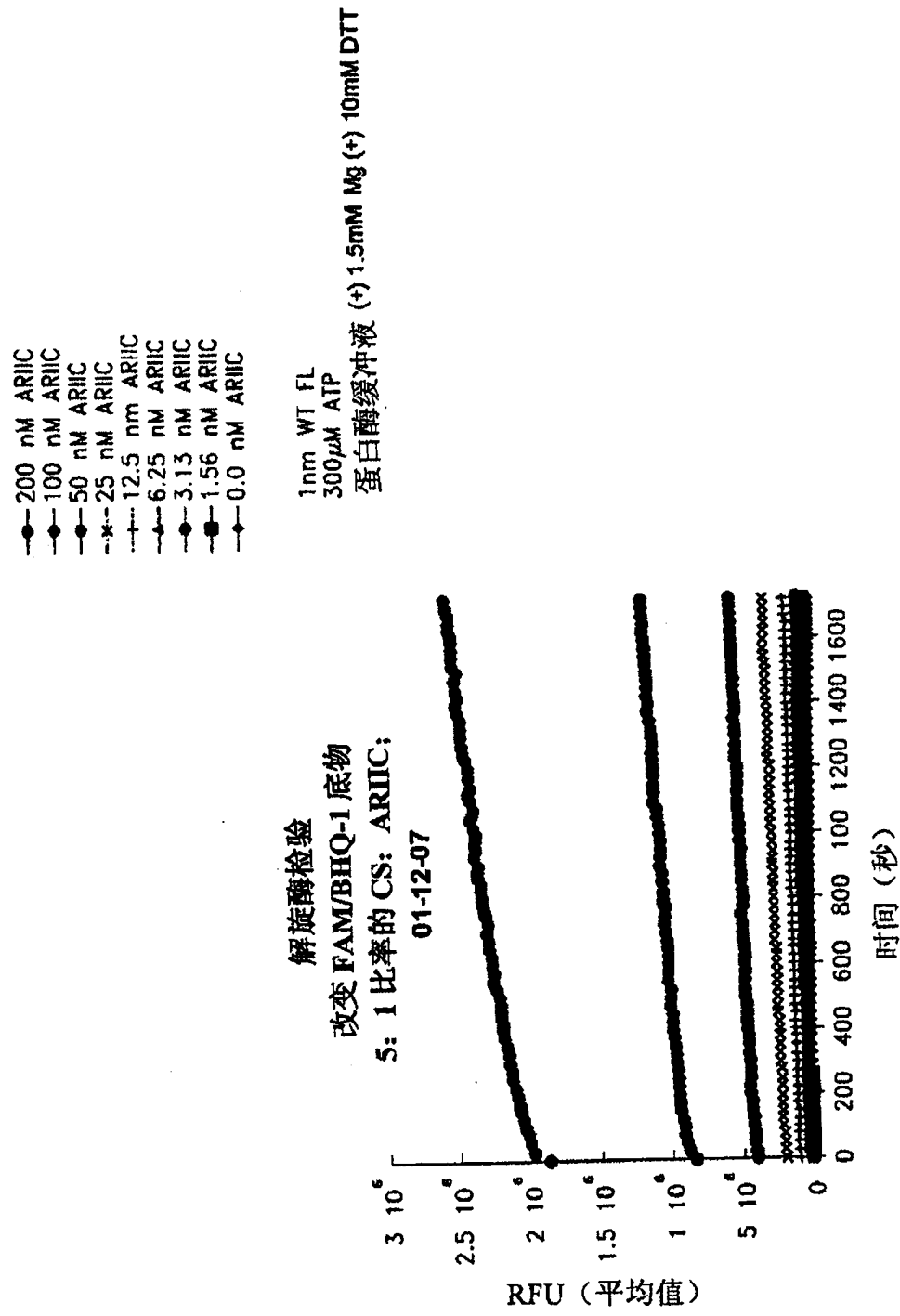


图 5A

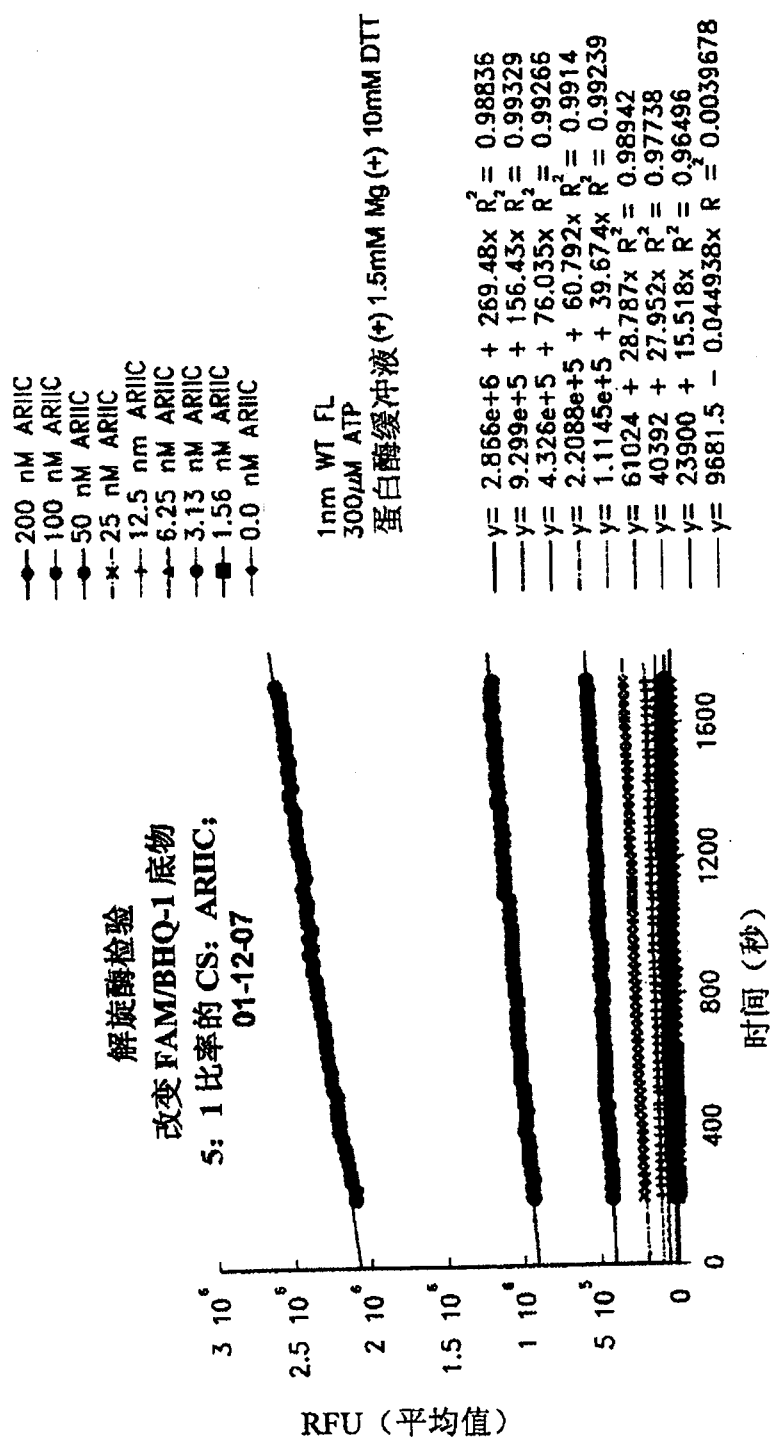


图 5B

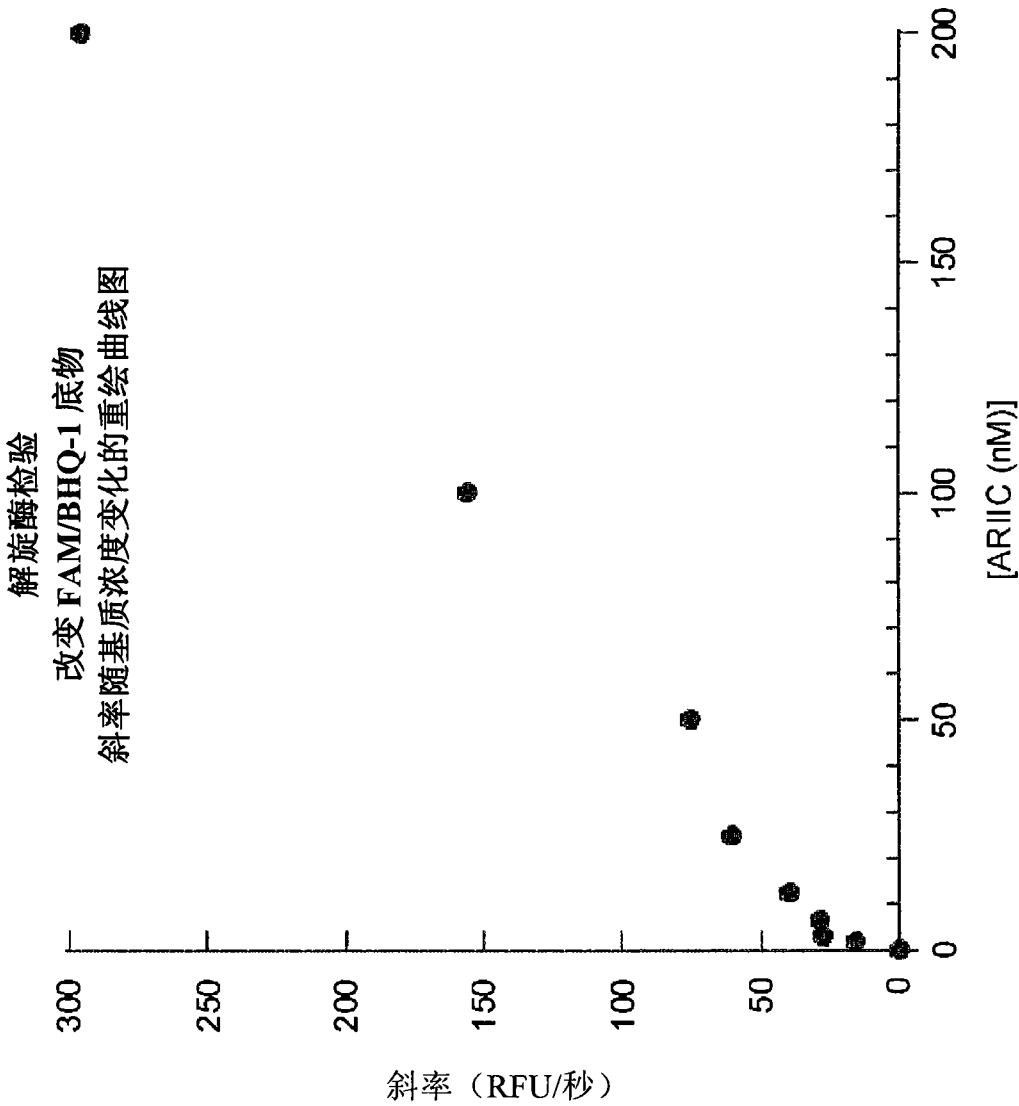


图 5C