



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101784549 A

(43) 申请公布日 2010. 07. 21

(21) 申请号 200880018710. X

蒂莫西·克尔彻 迈克尔·莱昂

(22) 申请日 2008. 05. 02

王彬

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

60/915, 896 2007. 05. 03 US

60/957, 630 2007. 08. 23 US

61/015, 644 2007. 12. 20 US

代理人 沈锦华

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2009. 12. 03

C07D 487/04 (2006. 01)

C08H 1/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61K 31/407 (2006. 01)

A61P 31/12 (2006. 01)

PCT/US2008/062552 2008. 05. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02008/137779 EN 2008. 11. 13

(71) 申请人 因特蒙公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 亚雷生物制药股份有限公司

(72) 发明人 劳伦斯·M·布拉特 潘林

斯科特·塞韦特

史蒂文·W·安德鲁斯

皮埃尔·马丁 安德烈亚斯·舒马赫

利奥尼德·拜格尔曼 刘建伟

凯文·孔德罗斯基 江育童

罗伯特·考斯 阿普里尔·肯尼迪

权利要求书 22 页 说明书 199 页 附图 3 页

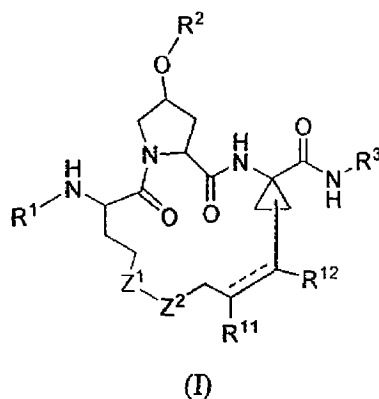
(54) 发明名称

丙型肝炎病毒复制的新颖大环抑制剂

(57) 摘要

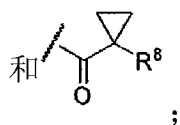
实施例提供通式 I 的大环化合物, 以及包含本发明化合物的组合物, 包括医药组合物。实施例另外提供治疗方法, 包括治疗丙型肝炎病毒感染的方法和/或治疗肝纤维化的方法, 所述方法一般涉及对有需要的个体投与有效量的本发明化合物或组合物。

1. 一种具有式 I 结构的化合物：

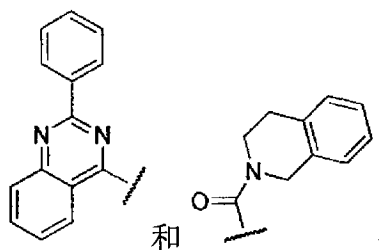
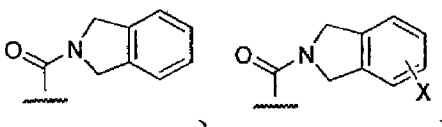


或其医药学上可接受的盐或前药,其中：

R^1 选自由以下组成的群组：经取代芳基、经取代杂芳基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^7$



R^2 选自由以下组成的群组：烷基、 $-C(O)-$ 烷基、



R^3 选自由 $-OR^9$ 和 $-SO_2R^{10}$ 组成的群组；

R^4 选自由烷基、杂环基和芳基组成的群组；

R^5 为烷基,并且 R^6 选自由烷基和芳烷基组成的群组,或 R^5 与 R^6 一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；

R^7 为经卤素取代一次或多次的苯基；

R^8 选自由 $-CF_3$ 和甲基组成的群组；

R^9 选自由以下组成的群组：氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基；

R^{10} 选自由以下组成的群组：任选经烷氧基或烯基取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、经取代杂芳基和 ；

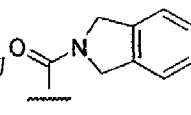
R^{11} 和 R^{12} 各为氢或连同其所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基；

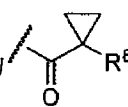
X 为卤素并且存在 1 到 4 次；且

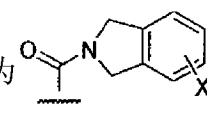
Z^1 和 Z^2 独立地选自由 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 和 $-O-$ 组成的群组,前提是 Z^1 和 Z^2 中至少一个为 $-CH_2-$ ；

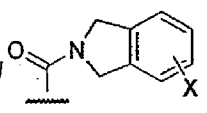
前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为烷基,并且 R^3 为 $-SO_2-$ 环丙基,则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 叔

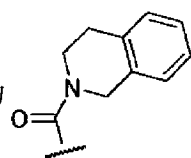
丁基；

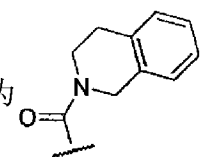
前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢并且 R^2 为 , 则 R^3 为经卤素双取代的 $-SO_2-$ 苯

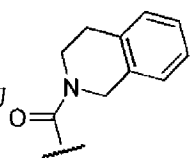
基或经卤素双取代的 $-SO_2-$ 噻吩,或 R^1 为  其中 R^8 为 $-CF_3$;

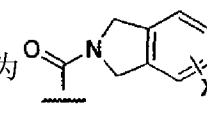
前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为 $-SO_2-$ 环丙基,则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 叔丁基、 $-C(O)O-$ 卤烷基或 $-C(O)O-$ 环戊基;

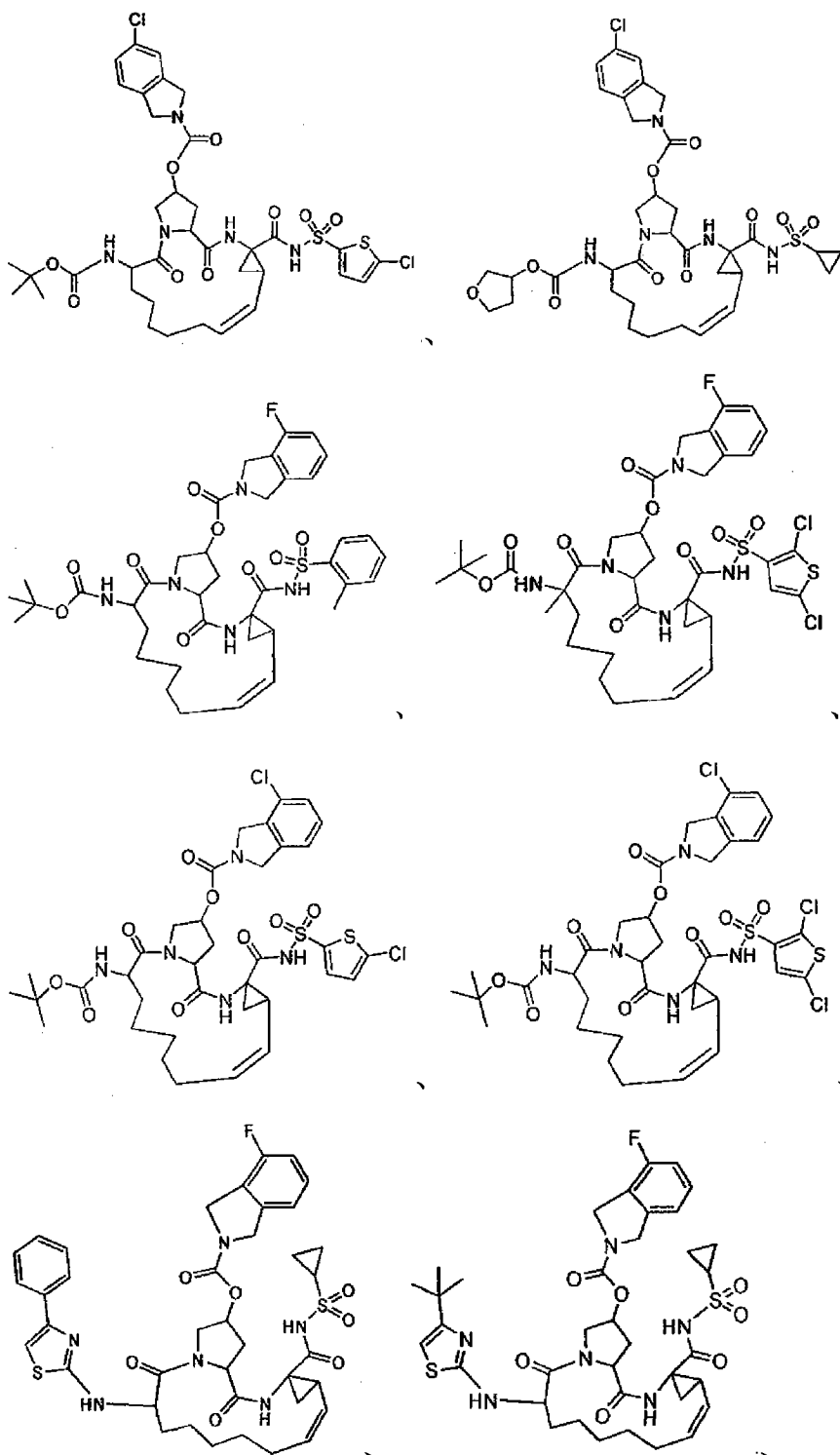
前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为经取代 $-SO_2-$ 杂芳基,则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 环戊基;

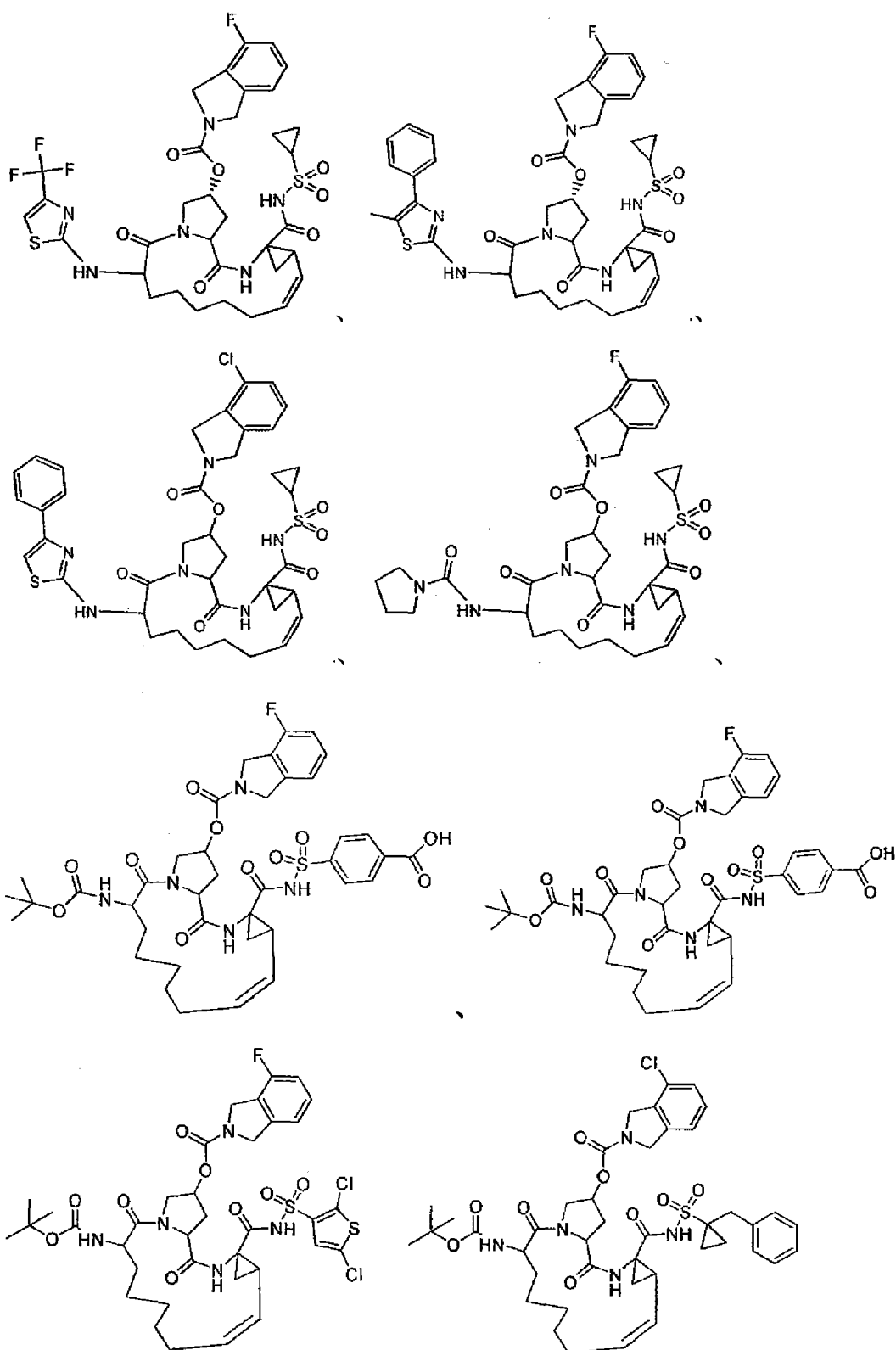
前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为 $-SO_2-$ 环丙基,则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 烷基或 $-C(O)O-$ 杂环基;

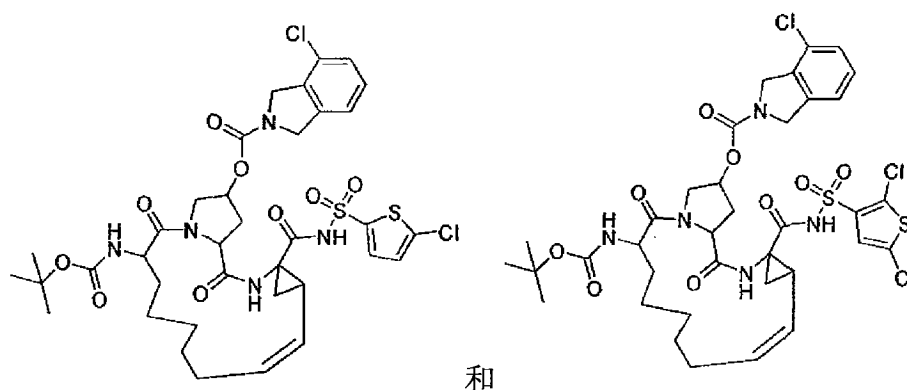
前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为 $-SO_2-$ 烷基或任选取代的 $-SO_2-$ 芳基,则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 环烷基;

前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为任选取代的 $-SO_2-$ 苯基,则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 叔丁基;

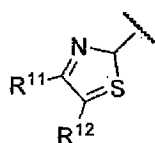
前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为经烷氧基或烯基取代的 $-SO_2-$ 烷基,则 R^1 为 $-C(O)O-$ 叔丁基并且 X 为 F ;且
前提是式 (I) 化合物不是选自由以下组成的群组:







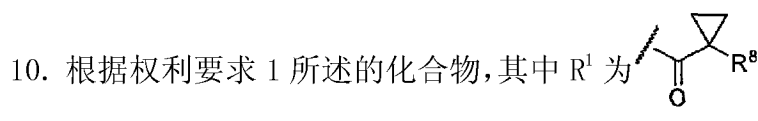
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 为 $-C(O)OR^4$ 。
3. 根据权利要求2所述的化合物,其中 R^4 选自烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和苯基组成的群组。
4. 根据权利要求2所述的化合物,其中 R^4 为叔丁基。
5. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 具有以下结构:



其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的群组,或 R^{11} 与 R^{12} 一起形成环烷基,前提是 R^{11} 和 R^{12} 中至少一个不为氢。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自以下组成的群组:氢;烷基;任选经卤素、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 中的一个或多个取代的苯基;任选经一个或多个卤素取代的吡啶;和苯并噻唑;或 R^{11} 与 R^{12} 一起形成环戊基,前提是 R^{11} 和 R^{12} 中至少一个不为氢。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 为 $-C(O)NR^5R^6$ 。
8. 根据权利要求7所述的化合物,其中 R^5 为甲基并且 R^6 为烷基或苯甲基。
9. 根据权利要求7所述的化合物,其中 R^5 与 R^6 一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基,其选自N-吗啉基、任选经一个或多个卤素取代的N-杂环基和N-异吡啶基组成的群组。



10. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 为
11. 根据权利要求10所述的化合物,其中 R^8 为 $-CF_3$ 或甲基。
12. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 为经一个或多个卤素取代的苯基。
13. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 为 $-C(O)R^7$ 。
14. 根据权利要求13所述的化合物,其中 R^7 选自经一个或多个卤素取代的苯基组成的群组。
15. 根据权利要求1至14中任一权利要求所述的化合物,其中 R^3 为 $-OR^9$ 。
16. 根据权利要求15所述的化合物,其中 R^9 选自以下组成的群组:氢、任选经羟基取代的烷基、苯基和任选经 $-CF_3$ 取代的苯甲基。
17. 根据权利要求1至14中任一权利要求所述的化合物,其中 R^3 为 $-SO_2R^{10}$ 。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物, 其中 R^{10} 选自由以下组成的群组: 烷基; 任选经甲基、卤素、羧基、 CF_3 和烷氧基中的一个或多个取代的苯基; 和经烷基和卤素中的一个或多个取代的噻吩。

19. 根据权利要求 17 所述的化合物, 其中 R^{10} 为环丙基。

20. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物, 其中:

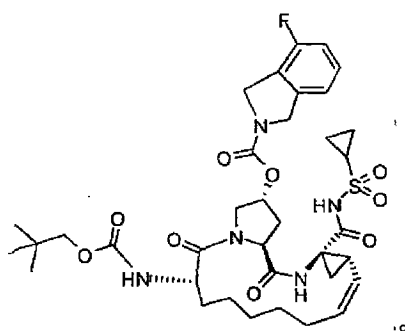
R^{10} 选自由以下组成的群组: 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基和经取代杂芳基;

R^{11} 和 R^{12} 各为氢; 且

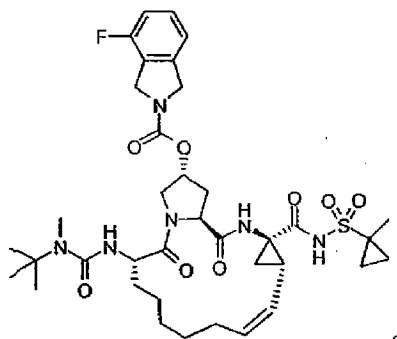
Z^2 为 $-CH_2-$ 。

21. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其式选自由如本说明书中所述的化合物编号 101-907 的式组成的群组。

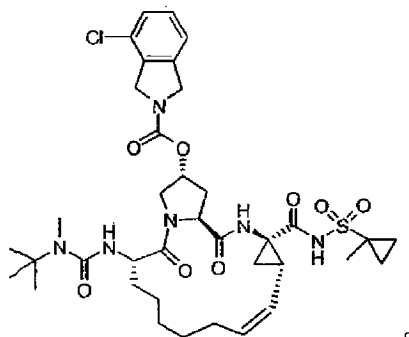
22. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下式:



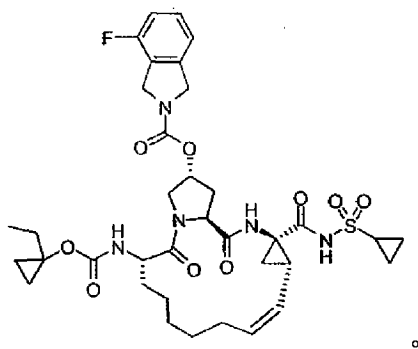
23. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下式:



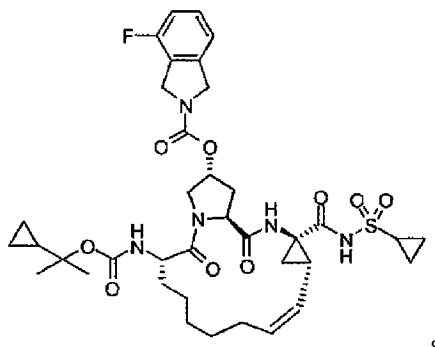
24. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下式:



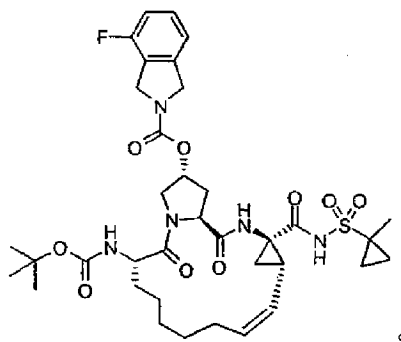
25. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下式:



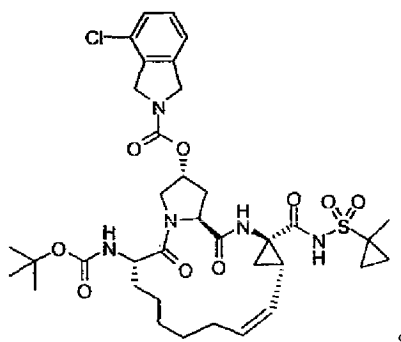
26. 根据权利要求 1 所述的化合物,其具有下式:



27. 根据权利要求 1 所述的化合物,其具有下式:



28. 根据权利要求 1 所述的化合物,其具有下式:



29. 一种医药组合物,其包含医药学上可接受的赋形剂和根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物。

30. 一种抑制 NS3/NS4 蛋白酶活性的方法,其包含使 NS3/NS4 蛋白酶与根据权利要求 1 至 28 中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求 29 所述的组合物接触。

31. 根据权利要求 30 所述的方法,其中所述接触是在体内 (in vivo) 进行。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其另外包含鉴别感染丙型肝炎的受试者,并对所述受试者投与有效治疗所述感染的量的所述化合物。

33. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的核苷类似物。

34. 根据权利要求 33 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- 核苷和艾沙托立宾 (isatoribine)。

35. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的人免疫缺陷病毒 1 蛋白酶抑制剂。

36. 根据权利要求 35 所述的方法,其中所述蛋白酶抑制剂为利托那韦 (ritonavir)。

37. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述方法另外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。

38. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的干扰素 - γ (IFN- γ)。

39. 根据权利要求 38 所述的方法,其中所述 IFN- γ 经皮下投与约 10 μ g 到约 300 μ g 的量。

40. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的干扰素 - α (IFN- α)。

41. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述 IFN- α 为以每 8 天 1 次到每 14 天 1 次的给药间隔投与的单聚乙二醇化复合 IFN- α 。

42. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述 IFN- α 为以每 7 天 1 次的给药间隔投与的单聚乙二醇化复合 IFN- α 。

43. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述 IFN- α 为干复津 (INFERGEN) 复合 IFN- α 。

44. 根据权利要求 32 所述的方法,其另外包含投与有效量的选自以下的药剂: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、可比韦 (combivir)、阿巴卡韦 (abacavir)、阿德福韦酯 (adefovir dipoxil)、西多福韦 (cidofovir) 和肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂。

45. 根据权利要求 32 所述的方法,其中实现持续病毒应答。

46. 根据权利要求 30 所述的方法,其中所述接触是离体 (ex vivo) 进行。

47. 一种治疗个体的肝纤维化的方法,所述方法包含对所述个体投与有效量的根据权利要求 1 至 28 中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求 29 所述的组合物。

48. 根据权利要求 47 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的核苷类似物。

49. 根据权利要求 48 所述的方法,其中所述核苷类似物选自利巴韦林、左旋韦林、韦拉米啉、L- 核苷和艾沙托立宾。

50. 根据权利要求 47 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的人免疫缺陷病毒 1 蛋白酶抑制剂。

51. 根据权利要求 50 所述的方法,其中所述蛋白酶抑制剂为利托那韦。

52. 根据权利要求 47 所述的方法,其中所述方法另外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。

53. 根据权利要求 47 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的干扰素 - γ (IFN- γ)。

54. 根据权利要求 53 所述的方法,其中所述 IFN- γ 经皮下投与约 10 μ g 到约 300 μ g 的量。

55. 根据权利要求 47 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的干扰素- α (IFN- α)。

56. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述 IFN- α 为以每 8 天 1 次到每 14 天 1 次的给药间隔投与的单聚乙二醇化复合 IFN- α 。

57. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述 IFN- α 为以每 7 天 1 次的给药间隔投与的单聚乙二醇化复合 IFN- α 。

58. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述 IFN- α 为干复津复合 IFN- α 。

59. 根据权利要求 47 所述的方法,其另外包含投与有效量的选自以下的药剂: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、可比韦、阿巴卡韦、阿德福韦酯、西多福韦和肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂。

60. 一种增强感染丙型肝炎病毒的个体的肝功能的方法,所述方法包含对所述个体投与有效量的根据权利要求 1 至 28 中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求 29 所述的组合物。

61. 根据权利要求 60 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的核苷类似物。

62. 根据权利要求 61 所述的方法,其中所述核苷类似物选自利巴韦林、左旋韦林、韦拉米啉、L-核苷和艾沙托立宾。

63. 根据权利要求 60 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的人免疫缺陷病毒 1 蛋白酶抑制剂。

64. 根据权利要求 63 所述的方法,其中所述蛋白酶抑制剂为利托那韦。

65. 根据权利要求 60 所述的方法,其中所述方法另外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。

66. 根据权利要求 60 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的干扰素- γ (IFN- γ)。

67. 根据权利要求 66 所述的方法,其中所述 IFN- γ 经皮下投与约 10 μ g 到约 300 μ g 的量。

68. 根据权利要求 60 所述的方法,其中所述方法另外包含对所述个体投与有效量的干扰素- α (IFN- α)。

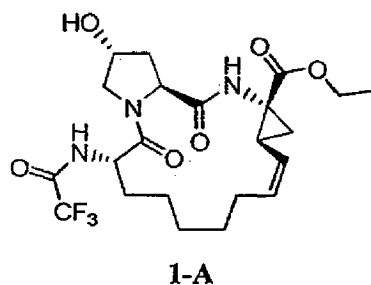
69. 根据权利要求 68 所述的方法,其中所述 IFN- α 为以每 8 天 1 次到每 14 天 1 次的给药间隔投与的单聚乙二醇化复合 IFN- α 。

70. 根据权利要求 68 所述的方法,其中所述 IFN- α 为以每 7 天 1 次的给药间隔投与的单聚乙二醇化复合 IFN- α 。

71. 根据权利要求 68 所述的方法,其中所述 IFN- α 为干复津复合 IFN- α 。

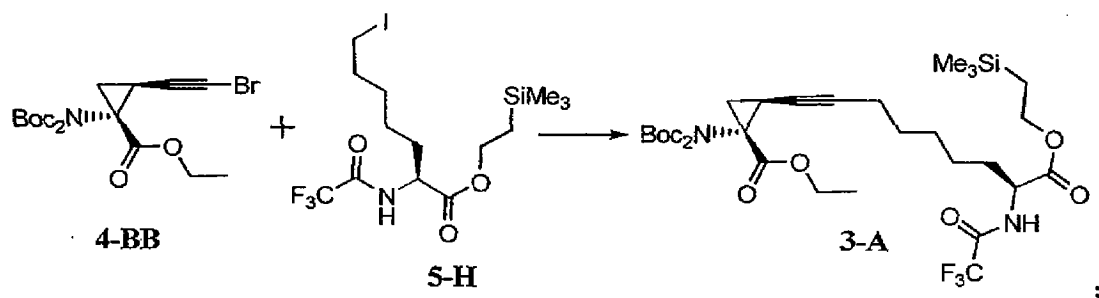
72. 根据权利要求 71 所述的方法,其另外包含投与有效量的选自以下的药剂:3'-叠氮胸苷、2',3'-双脱氧肌苷、2',3'-双脱氧胞苷、2',3'-双脱氢-2',3'-双脱氧胸苷、可比韦、阿巴卡韦、阿德福韦酯、西多福韦和肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂。

73. 一种合成具有以下结构的化合物的方法:

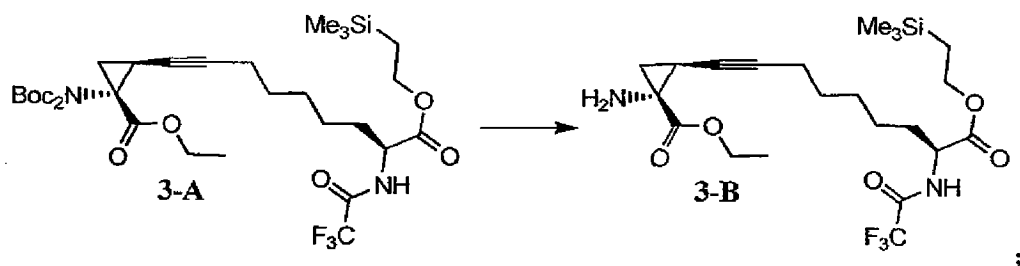


其包含：

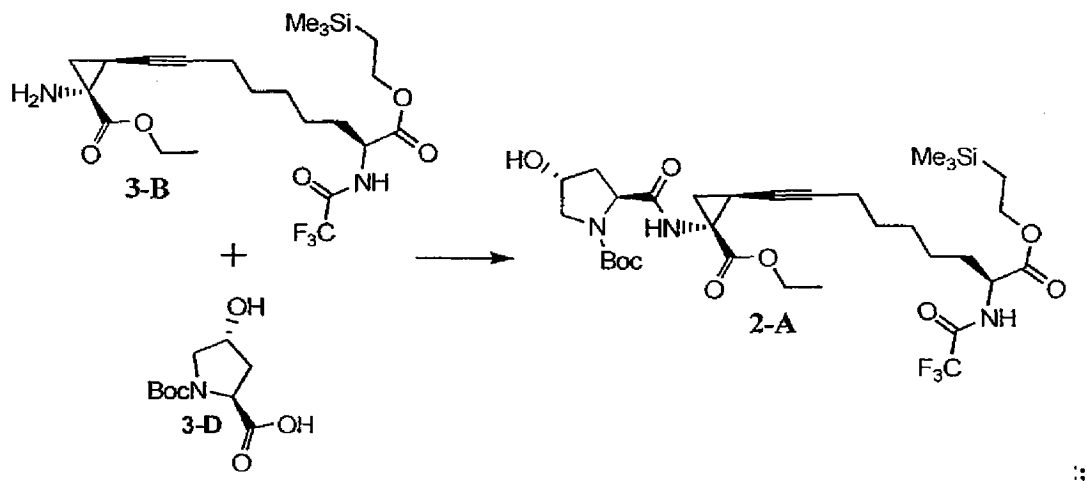
(a) 使式 4-BB 化合物与式 5-H 化合物偶合，以提供式 3-A 化合物：



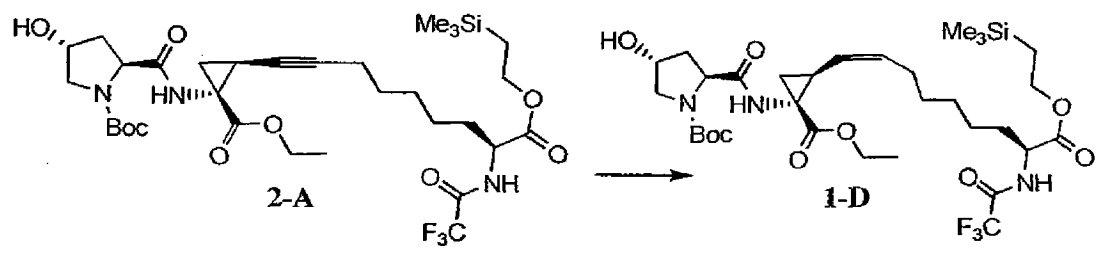
(b) 使式 3-A 化合物去保护，以提供式 3-B 化合物：



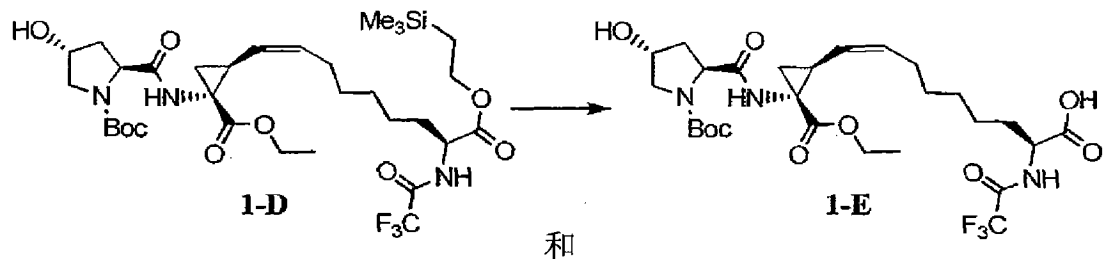
(c) 使式 3-B 化合物与 Boc-L- 羟脯氨酸 (3-D) 偶合，以提供式 2-A 化合物：



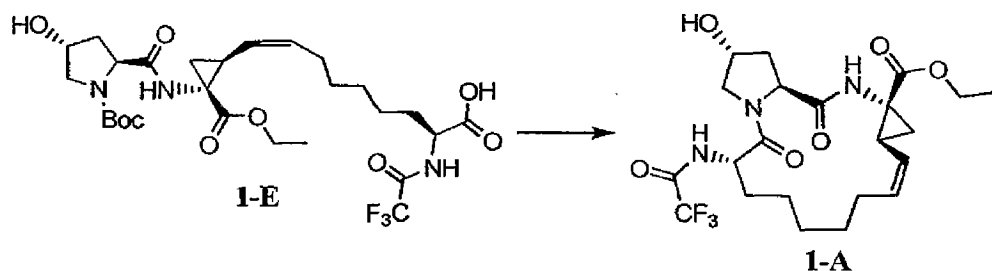
(d) 将式 2-A 化合物氢化，以提供式 1-D 化合物：



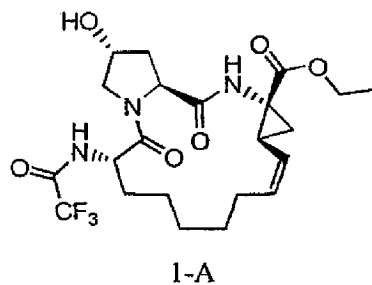
(e) 使式 1-D 化合物去保护, 以提供式 1-E 化合物:



(f) 转化式 1-E 化合物, 以提供式 1-A 化合物:

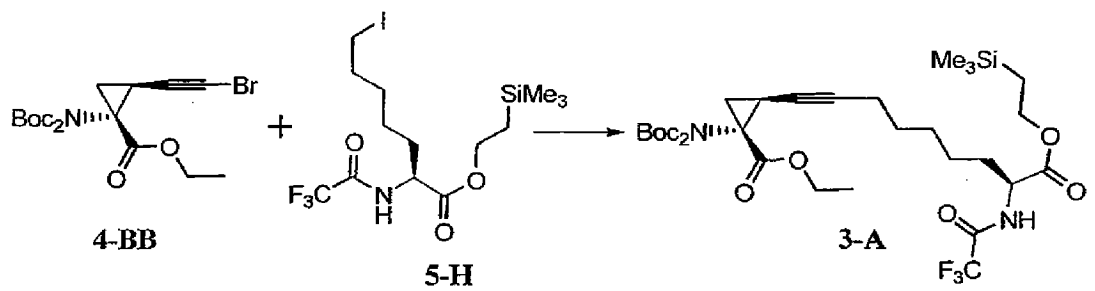


74. 一种合成具有以下结构的化合物的方法:

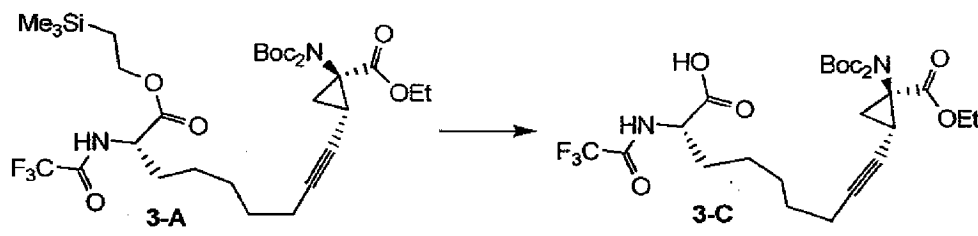


其包含:

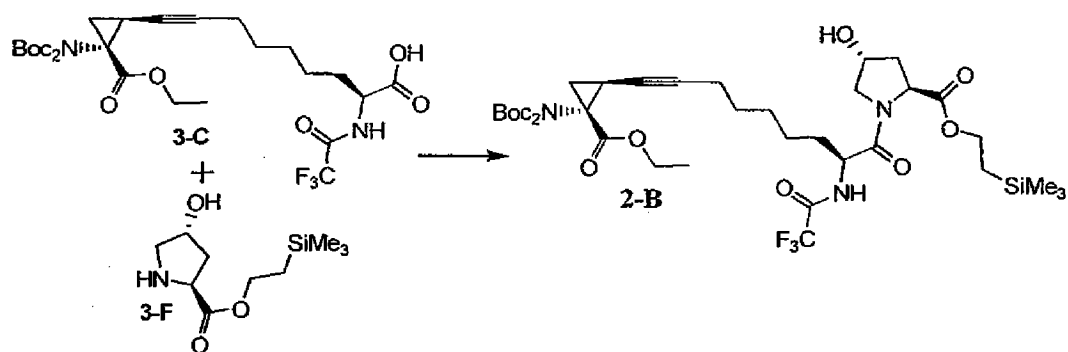
(a) 使式 4-BB 化合物与式 5-H 化合物偶合, 以提供式 3-A 化合物:



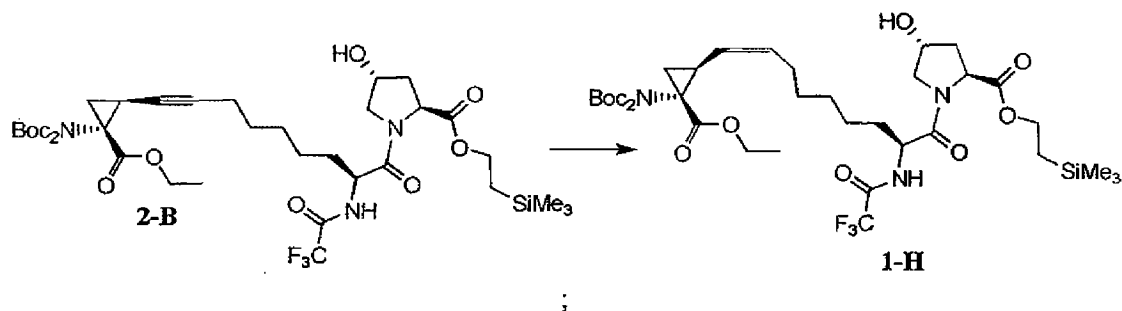
(b) 使式 3-A 化合物去保护, 以提供式 3-C 化合物:



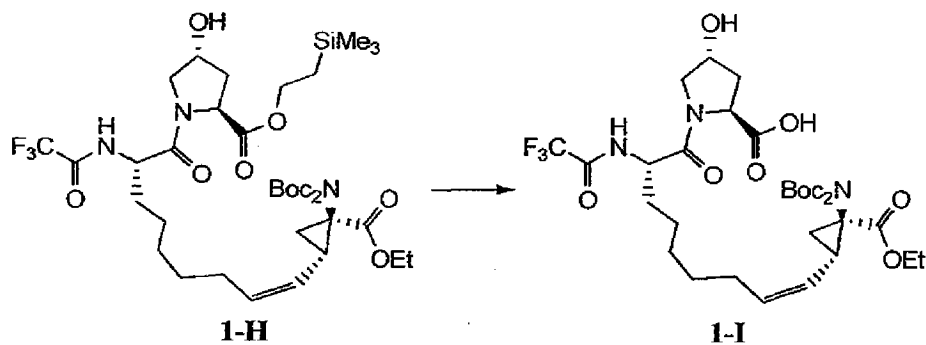
(c) 使式 3-C 化合物与式 3-F 化合物偶合, 以提供式 2-B 化合物:



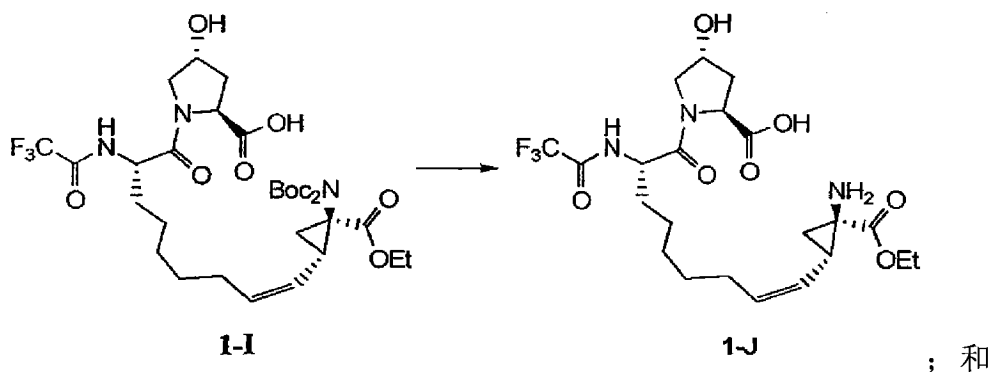
(d) 将式 2-B 化合物氢化, 以提供式 1-H 化合物:



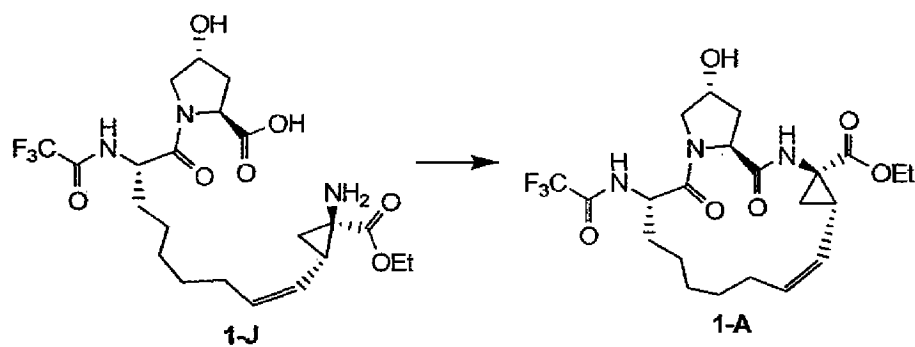
(e) 使式 1-H 化合物去保护, 以提供式 1-I 化合物:



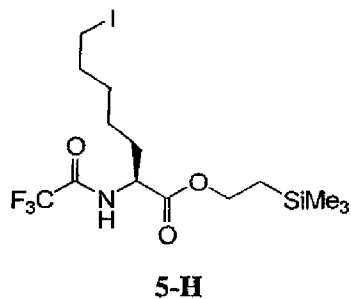
(f) 使式 1-I 化合物去保护, 以提供式 1-J 化合物:



(g) 将式 1-J 化合物环化, 以提供式 1-A 化合物:

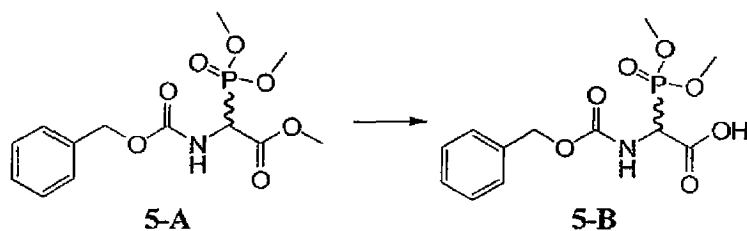


75. 一种合成具有以下结构的化合物的方法：

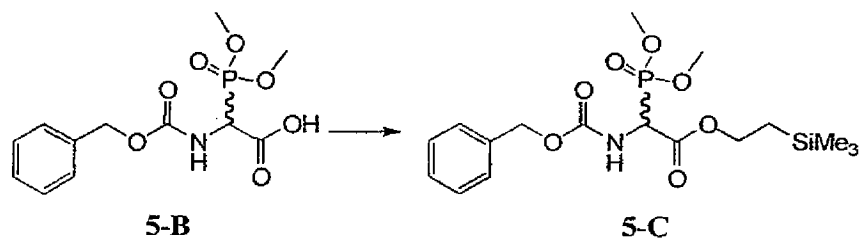


其包含：

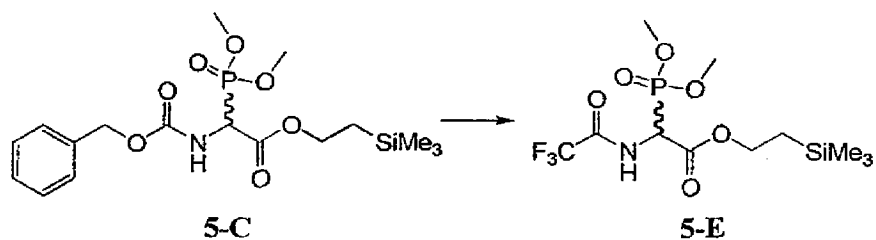
(a) 将式 5-A 化合物皂化, 以提供式 5-B 化合物：



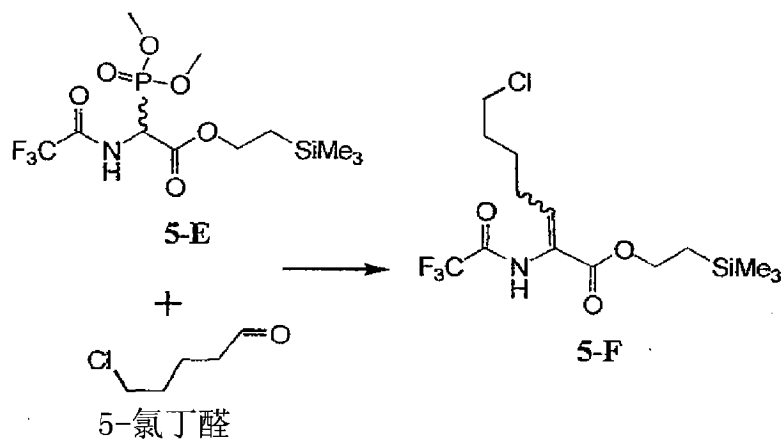
(b) 将式 5-B 化合物酯化, 以提供式 5-C 化合物：



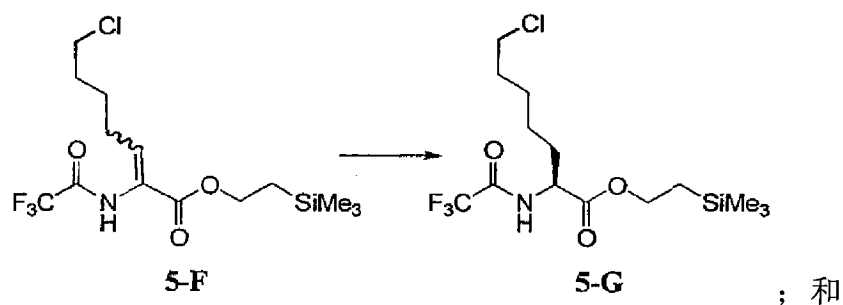
(c) 转化式 5-C 化合物, 以提供式 5-E 化合物：



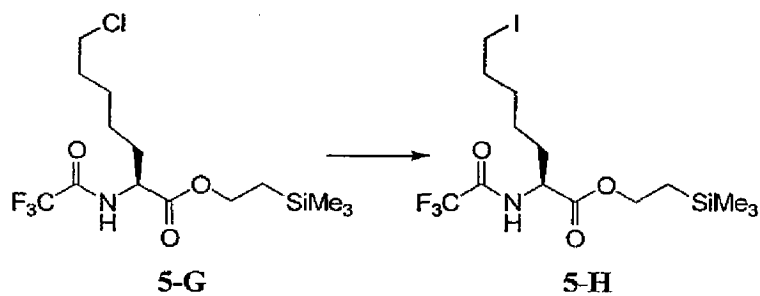
(d) 使式 5-E 化合物与 5-氯丁醛耦合, 以提供式 5-F 化合物：



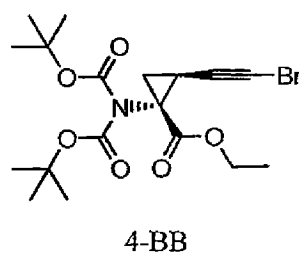
(e) 将式 5-F 化合物还原, 以提供式 5-G 化合物:



(f) 转化式 5-G 化合物, 以提供式 5-H 化合物:

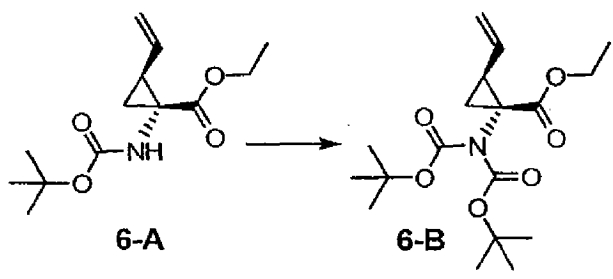


76. 一种合成具有以下结构的化合物的方法:

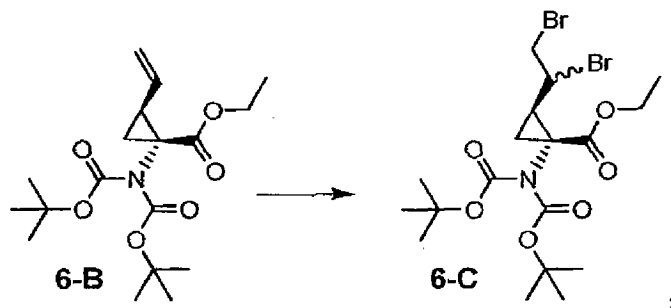


其包含:

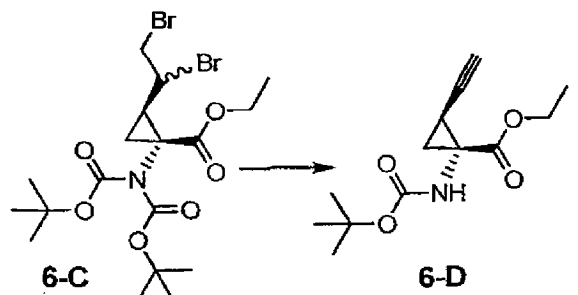
(a) 保护式 6-A 化合物, 以提供式 6-B 化合物:



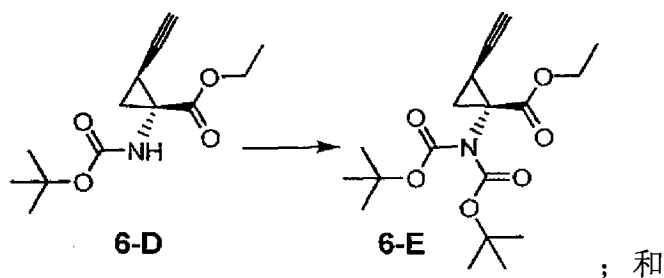
(b) 将式 6-B 化合物溴化, 以提供式 6-C 化合物:



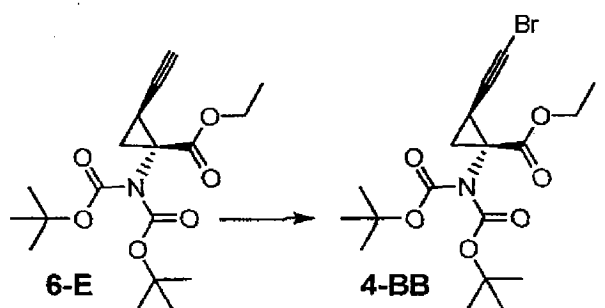
(c) 转化式 6-C 化合物, 以提供式 6-D 化合物:



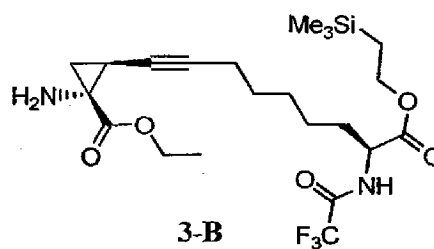
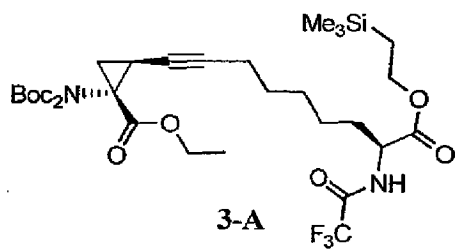
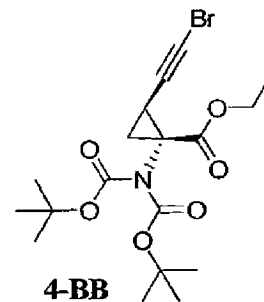
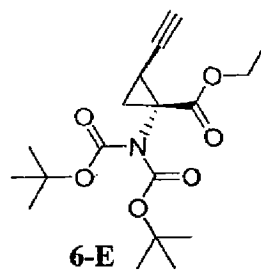
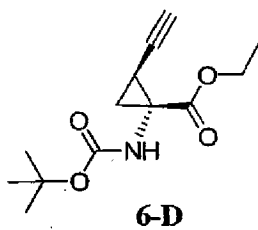
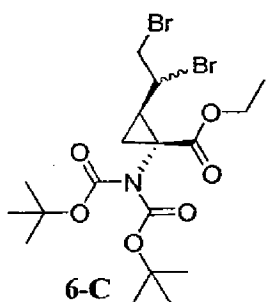
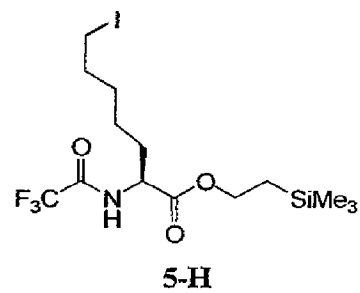
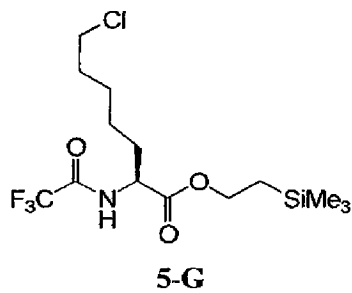
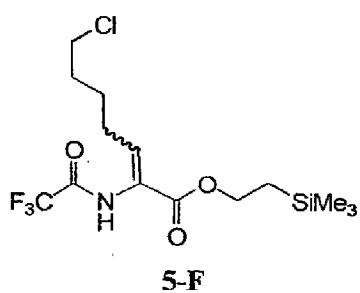
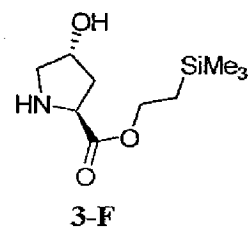
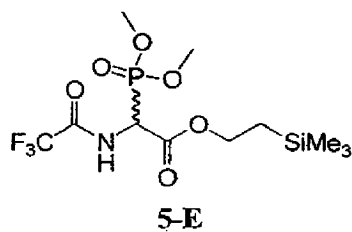
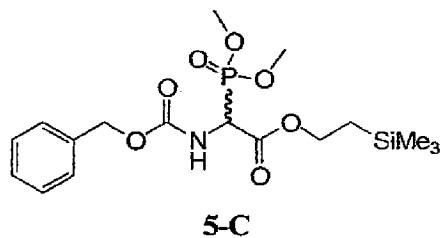
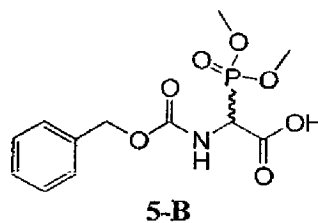
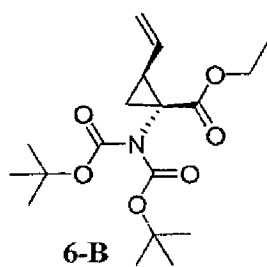
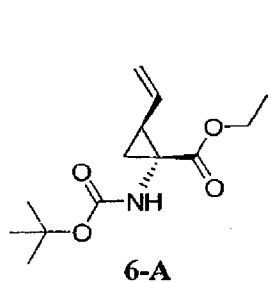
(d) 保护式 6-D 化合物, 以提供式 6-E 化合物:

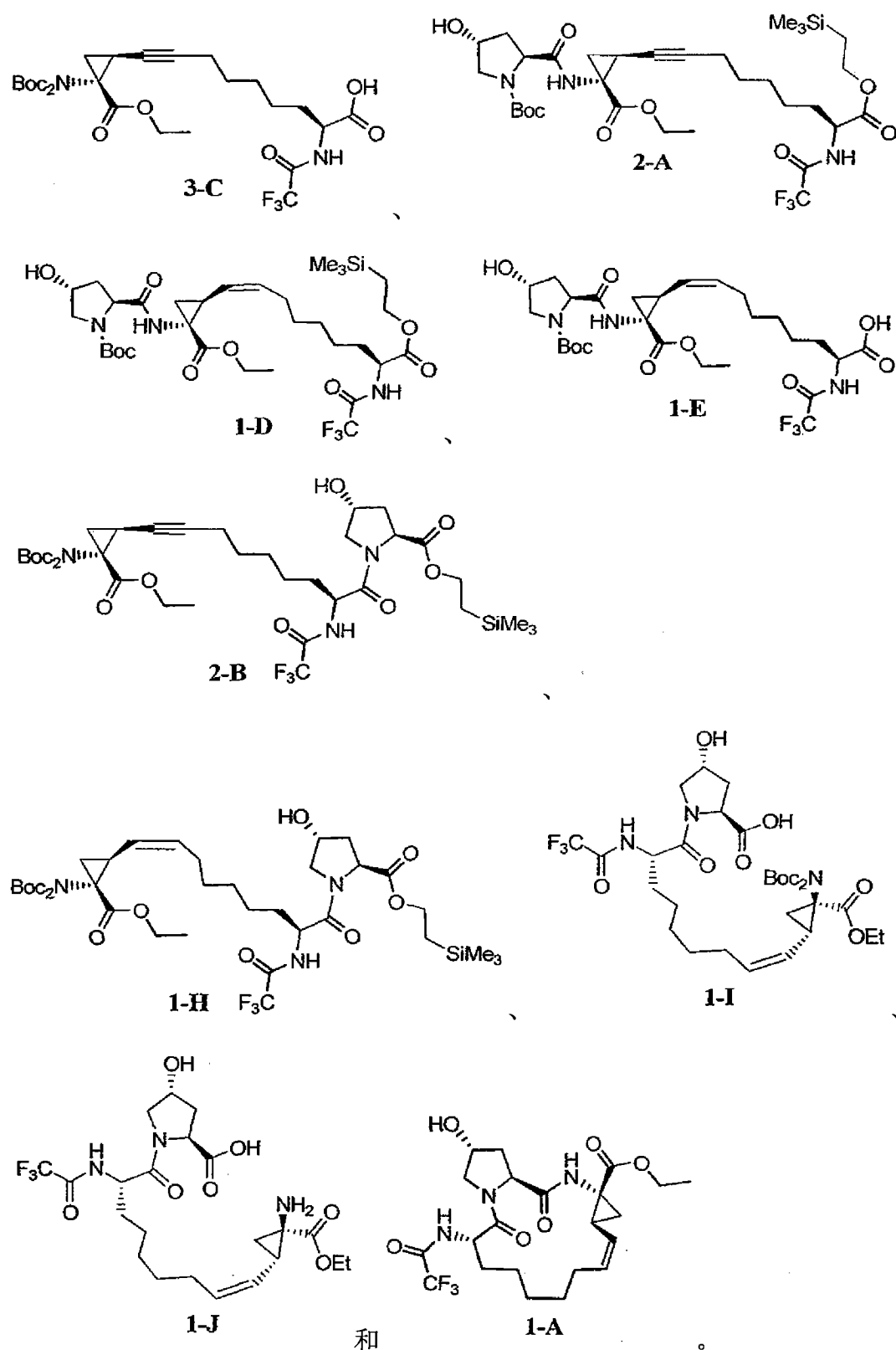


(e) 将式 6-E 化合物溴化, 以提供式 4-BB 化合物:

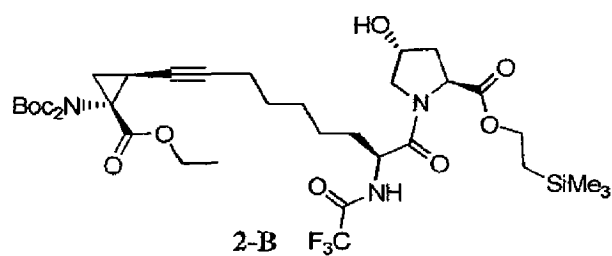
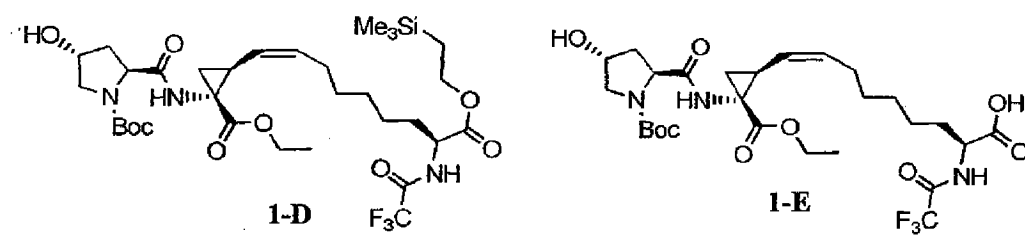
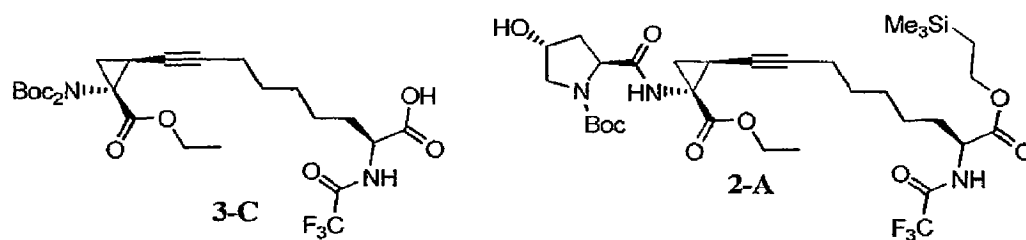
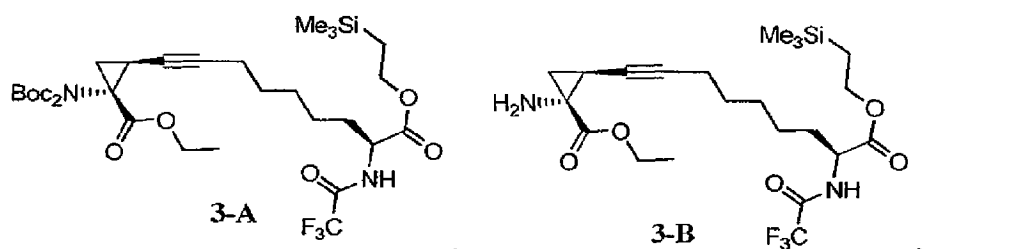
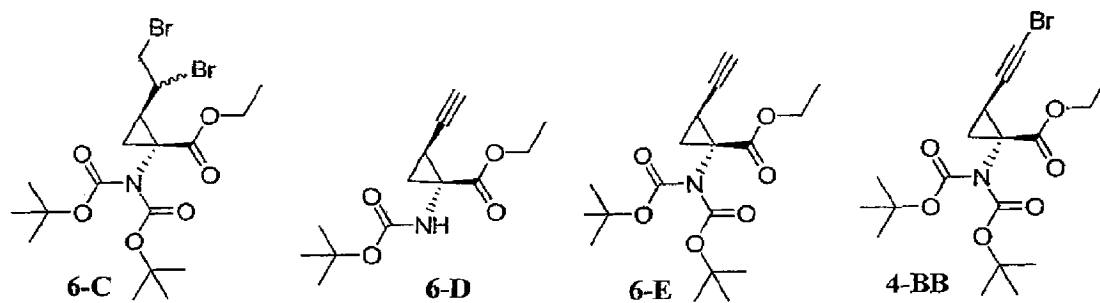
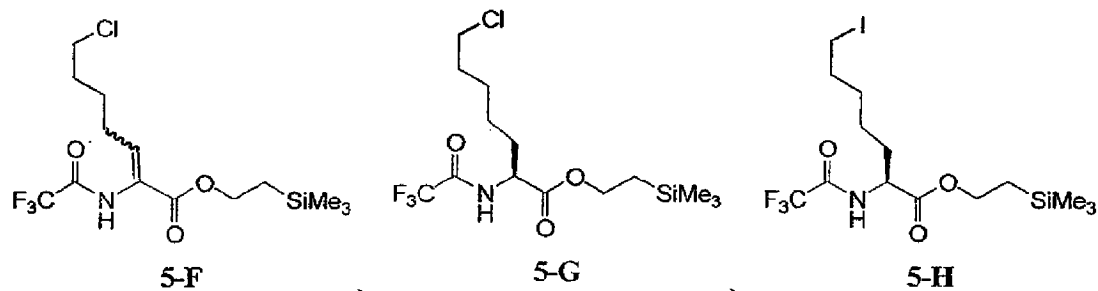


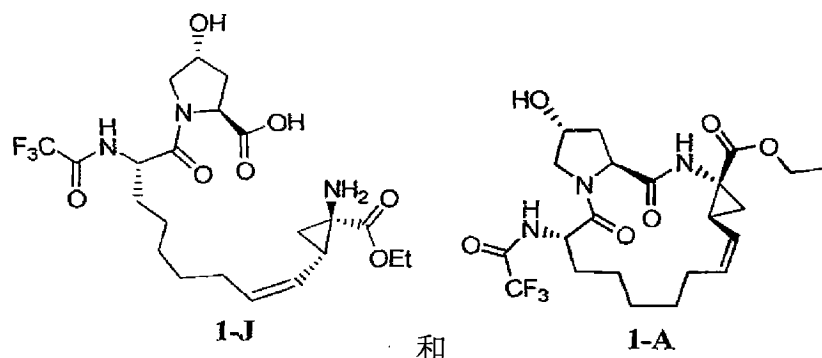
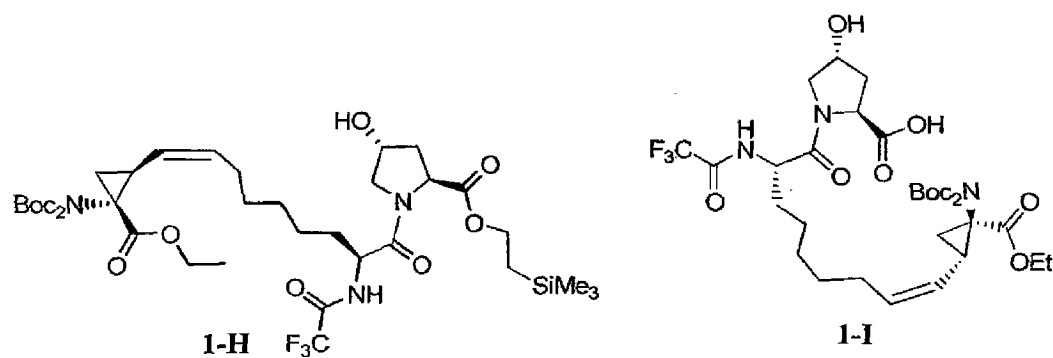
77. 一种化合物, 其选自由以下组成的群组:



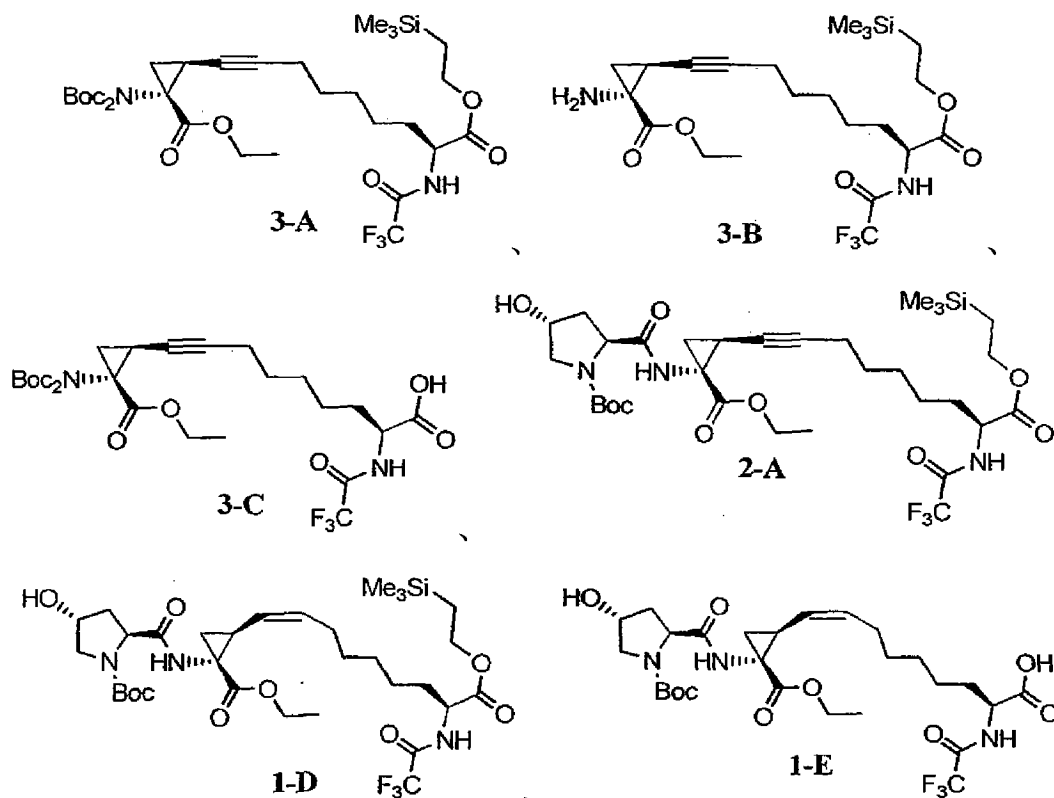


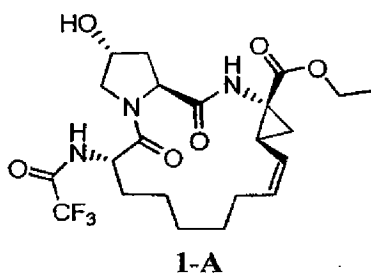
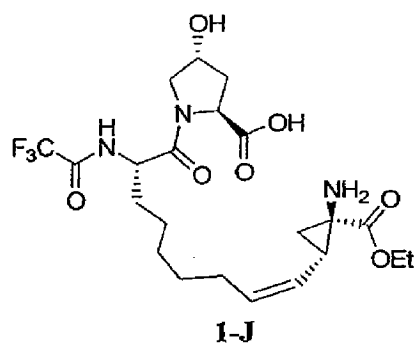
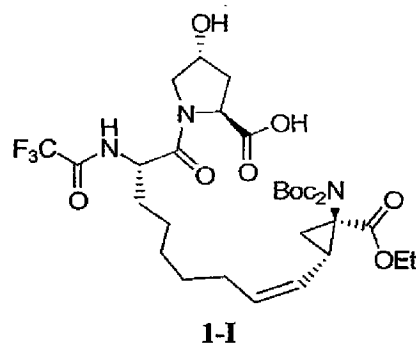
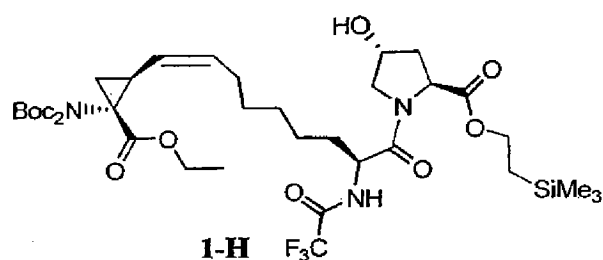
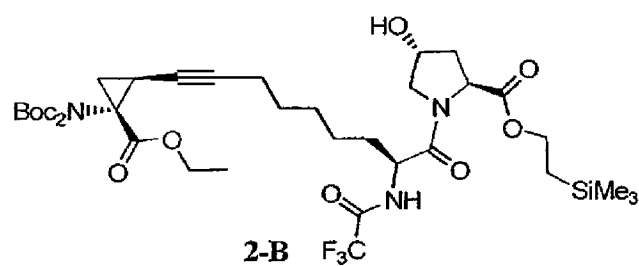
78. 一种化合物,其选自由以下组成的群组:





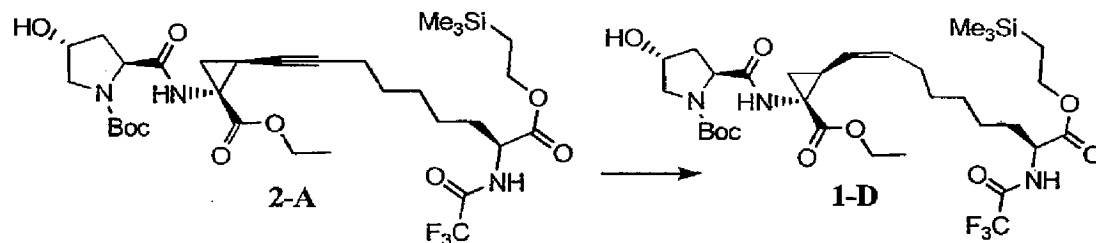
79. 一种化合物,其选自由以下组成的群组:



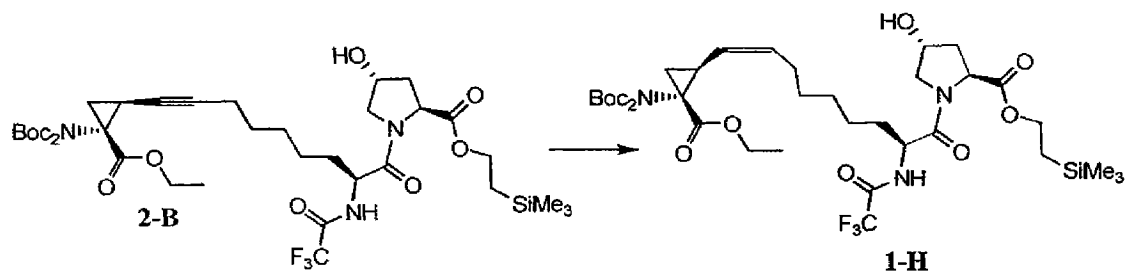


和

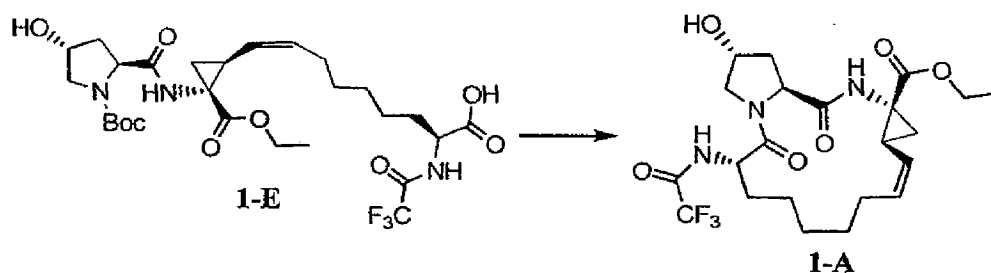
80. 一种化学合成方法,其包含将式 2-A 化合物氢化以提供式 1-D 化合物:



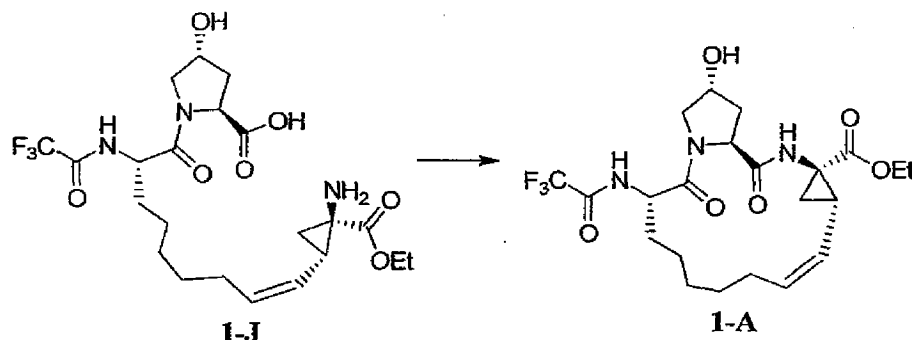
81. 一种化学合成方法,其包含将式 2-B 化合物氢化以提供式 1-H 化合物:



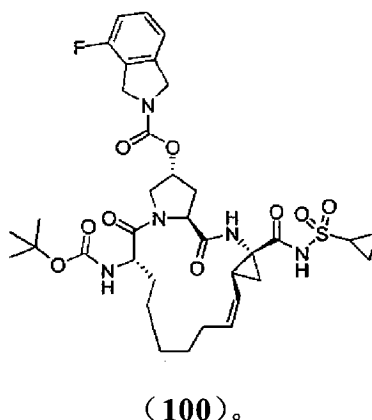
82. 一种化学合成方法,其包含转化式 1-E 化合物以提供式 1-A 化合物:



83. 一种化学合成方法,其包含将式 1-J 化合物环化以提供式 1-A 化合物:



84. 一种投与丙型肝炎病毒 (HCV) 感染抑制剂的方法,其包含对患者投与有效量的化合物 100、或其医药学上可接受的盐、酯或前药,其中所述投与是与所述患者的食物消费结合进行:



85. 根据权利要求 84 所述的方法,其中所述投与化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药包含对所述患者经口投与医药组合物,其中所述医药组合物包含化合物 100、或其医药学上可接受的盐、酯或前药。

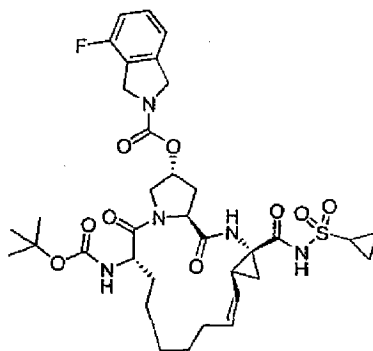
86. 根据权利要求 84 或 85 所述的方法,其中所述患者的食物消费有效提供化合物 100 或其活性代谢物的某一血浆浓度-时间曲线下面积(单一剂量后 AUC_{0-inf} 或稳态下 AUC_{0-24}),所述血浆浓度-时间曲线下面积比所述投药不与所述患者的食物消费结合服用时的面积高。

87. 根据权利要求 84 至 86 中任一权利要求所述的方法,其中所述患者的食物消费实质上与所述化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药的投与同时进行。

88. 根据权利要求 84 至 87 中任一权利要求所述的方法,其包含投与化合物 100 的钠盐。

89. 一种投与丙型肝炎病毒 (HCV) 感染抑制剂的方法,其包含:

对患者投与有效量的化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药:



(100); 和

向所述患者提供信息,所述信息包含所述化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药的投与应伴随食物消费进行。

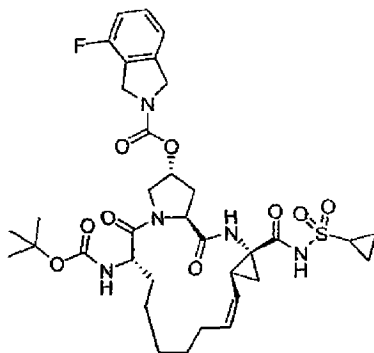
90. 根据权利要求 89 所述的方法,其中所述投与化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药包含对所述患者经口投与医药组合物,其中所述医药组合物包含化合物 100、或其医药学上可接受的盐、酯或前药。

91. 根据权利要求 90 所述的方法,其中所述医药组合物包含化合物 100 的医药学上可接受的盐。

92. 根据权利要求 91 所述的方法,其中所述化合物 100 的医药学上可接受的盐为化合物 100 的钠盐。

93. 一种分配口服剂型的方法,其包含:

分配医药组合物,其中所述医药组合物包含化合物 100、或其医药学上可接受的盐、酯或前药:



(100); 和

同时分配信息,所述信息包含所述医药组合物的投与应伴随食物消费进行。

94. 根据权利要求 93 所述的方法,其中所述投与化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药包含对所述患者经口投与医药组合物,其中所述医药组合物包含化合物 100、或其医药学上可接受的盐、酯或前药。

95. 根据权利要求 94 所述的方法,其中所述医药组合物包含化合物 100 的医药学上可接受的盐。

96. 根据权利要求 95 所述的方法,其中所述化合物 100 的医药学上可接受的盐为化合物 100 的钠盐。

丙型肝炎病毒复制的新颖大环抑制剂

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本申请案主张 2007 年 5 月 3 日申请的美国临时申请案第 60/915,896 号、2007 年 8 月 23 日申请的美国临时申请案第 60/957,630 号和 2007 年 12 月 20 日申请的美国临时申请案第 61/015,644 号的权益,所述专利都是以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及治疗丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染的化合物、其合成方法、治疗丙型肝炎病毒感染的组合物和治疗丙型肝炎病毒感染的方法。

背景技术

[0004] 在美国,丙型肝炎病毒 (HCV) 感染是最常见的慢性血源性感染。尽管新感染的数量已有所下降,但慢性感染的负荷仍相当大,据疾病控制中心 (Centers for Disease Control) 估计,在美国有 390 万人 (1.8%) 受感染。在美国,慢性肝病是成人死亡的第十大主导原因,并且每年会引起约 25,000 人死亡,或占全部死亡人数的约 1%。研究表明,40% 的慢性肝病与 HCV 相关,每年导致近 8,000-10,000 人死亡。HCV 相关的末期肝病是成人肝移植最常见的病症。

[0005] 在过去十年里,针对慢性丙型肝炎的抗病毒疗法已迅速发展,而且治疗功效也得到明显改进。然而,即使利用使用聚乙二醇化干扰素- α (pegylated IFN- α) 与利巴韦林 (ribavirin) 的组合疗法,仍有 40% 到 50% 的患者治疗失败,即为无应答者或复发者。目前,对这些患者尚无有效的替代治疗方案。具体来说,经肝活检患有晚期肝纤维化或晚期肝硬化的患者发展包括腹水、黄疸、静脉曲张出血、脑病和进行性肝衰竭在内的晚期肝病并发症的风险很大,并且肝细胞癌的风险显著增加。

[0006] 在美国,慢性 HCV 感染的高流行性对于慢性肝病的未来负荷具有重要的公共健康影响。美国国家健康和营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) 的数据表明,从 20 世纪 60 年代后期到 20 世纪 80 年代早期,新 HCV 感染的比率出现极大增加,尤其见于年龄在 20 到 40 岁的人。据估计,从 1990 年到 2015 年,长期感染 HCV 达 20 年或更长时间的人数可能增加到 4 倍多,即从 750,000 增加到超过 3,000,000。感染 30 或 40 年的人增加的比例甚至会更高。由于 HCV 相关慢性肝病的风险与感染持续时间相关,并且感染超过 20 年的人肝硬化的风险进行性增加,因此这导致在 1965 年-1985 年间受感染患者的肝硬化相关发病率和死亡率实质性增加。

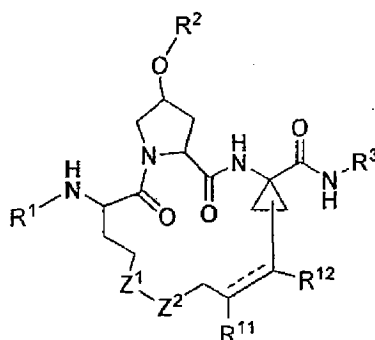
[0007] HCV 是有包膜的黄病毒 (Flaviviridae) 科正链 RNA 病毒。单链 HCV RNA 基因组长度为约 9500 个核苷酸并且具有编码约 3000 个氨基酸的单一大多聚蛋白的单一开放阅读框 (ORF)。在感染细胞中,这一多聚蛋白在多个位点处经细胞和病毒蛋白酶裂解,而产生病毒的结构和非结构 (NS) 蛋白。在 HCV 的情况下,成熟非结构蛋白 (NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的产生受两种病毒蛋白酶的影响。第一种病毒蛋白酶在多聚蛋白的 NS2-NS3 接合处裂解。第二种病毒蛋白酶为 NS3 的 N 末端区内所含的丝氨酸蛋白酶 (在本文中称为

“NS3 蛋白酶”)。NS3 蛋白酶介导多聚蛋白中处于 NS3 位置下游的位点(即,在 NS3 的 C 末端与多聚蛋白 C 末端之间的位点)的所有后续裂解事件。NS3 蛋白酶在 NS3-NS4 裂解位点展现顺式活性,而对于剩余 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 和 NS5A-NS5B 位点展现反式活性。人们认为 NS4A 蛋白起多种作用,即充当 NS3 蛋白酶的辅因子,和可能辅助 NS3 和其它病毒复制酶组件的膜定位。显然,NS3 介导的加工事件需要 NS3 与 NS4A 之间复合物的形成,并且这一形成将增强由 NS3 识别的所有位点的蛋白水解效率。NS3 蛋白酶还展现核苷三磷酸酶和 RNA 解旋酶活性。NS5B 为涉及 HCV RNA 复制的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。

发明内容

[0008] 本发明实施例提供通式 I 化合物:

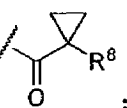
[0009]



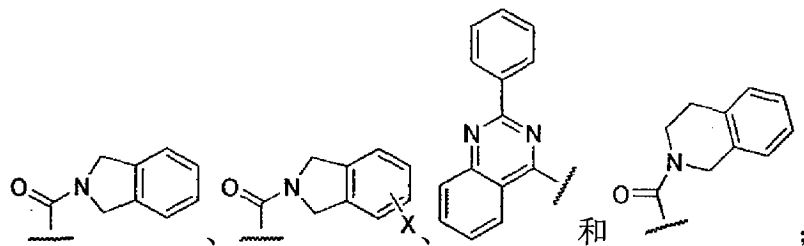
(I)

[0010] 或其医药学上可接受的盐或前药,其中:

[0011] R^1 选自由以下组成的群组:经取代芳基、经取代杂芳基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)$

NR^5R^6 、 $-C(O)R^7$ 和  ;

[0012] R^2 选自由以下组成的群组:烷基、 $-C(O)-$ 烷基、



[0013] R^3 选自由 $-OR^9$ 和 $-SO_2R^{10}$ 组成的群组;

[0014] R^4 选自由烷基、杂环基和芳基组成的群组;

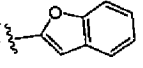
[0015] R^5 为烷基,并且 R^6 选自由烷基和芳烷基组成的群组,或 R^5 与 R^6 一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;

[0016] R^7 为经卤素取代一次或多次的苯基;

[0017] R^8 选自由 $-CF_3$ 和甲基组成的群组;

[0018] R^9 选自由以下组成的群组:氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基;

[0019] R^{10} 选自由以下组成的群组:任选经烷氧基或烯基取代的烷基、任选取代的芳基、

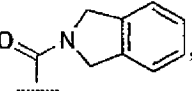
任选取代的芳烷基、经取代杂芳基和 ;

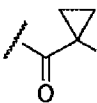
[0020] R^{11} 和 R^{12} 各为氢或连同其所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基;

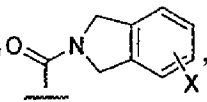
[0021] X 为卤素并且存在 1 到 4 次;且

[0022] Z^1 和 Z^2 独立地选自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 和 $-\text{O}-$ 组成的群组,前提是 Z^1 和 Z^2 中至少一个为 $-\text{CH}_2-$;

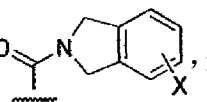
[0023] 前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为烷基,并且 R^3 为 $-\text{SO}_2-$ 环丙基,则 R^1 不为 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 叔丁基;

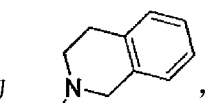
[0024] 前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢并且 R^2 为 , 则 R^3 为经卤素双取代

的 $-\text{SO}_2-$ 苯基或经卤素双取代的 $-\text{SO}_2-$ 噻吩,或 R^1 为 , 其中 R^8 为 $-\text{CF}_3$;

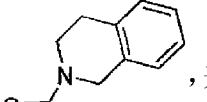
[0025] 前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为 $-\text{SO}_2-$ 环丙基,则 R^1

不为 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 卤烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 环戊基;

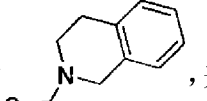
[0026] 前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为经取代的 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基,则 R^1 不为 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 环戊基;

[0027] 前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为 $-\text{SO}_2-$ 环丙基,则 R^1

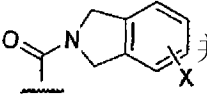
不为 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环基;

[0028] 前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为 $-\text{SO}_2-$ 烷基或任选取

代的 $-\text{SO}_2-$ 芳基,则 R^1 不为 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 环烷基;

[0029] 前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为任选取代的 $-\text{SO}_2-$ 苯

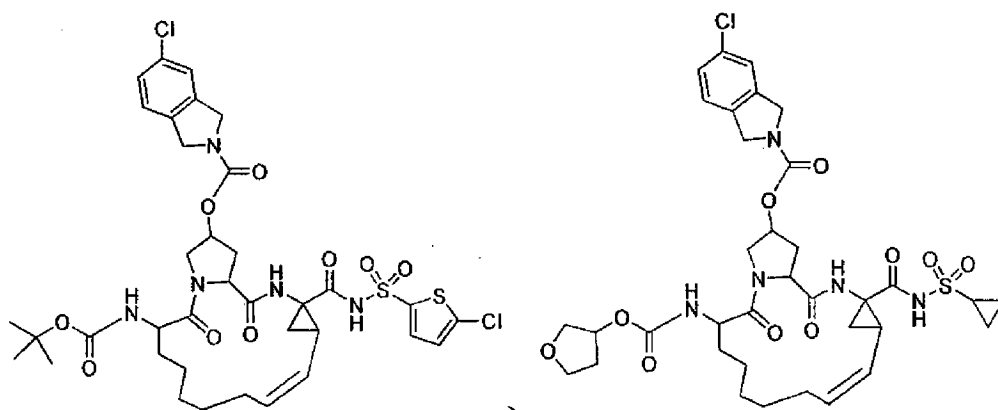
基,则 R^1 不为 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 叔丁基;

[0030] 前提是,如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为经烷氧基或烯基取代

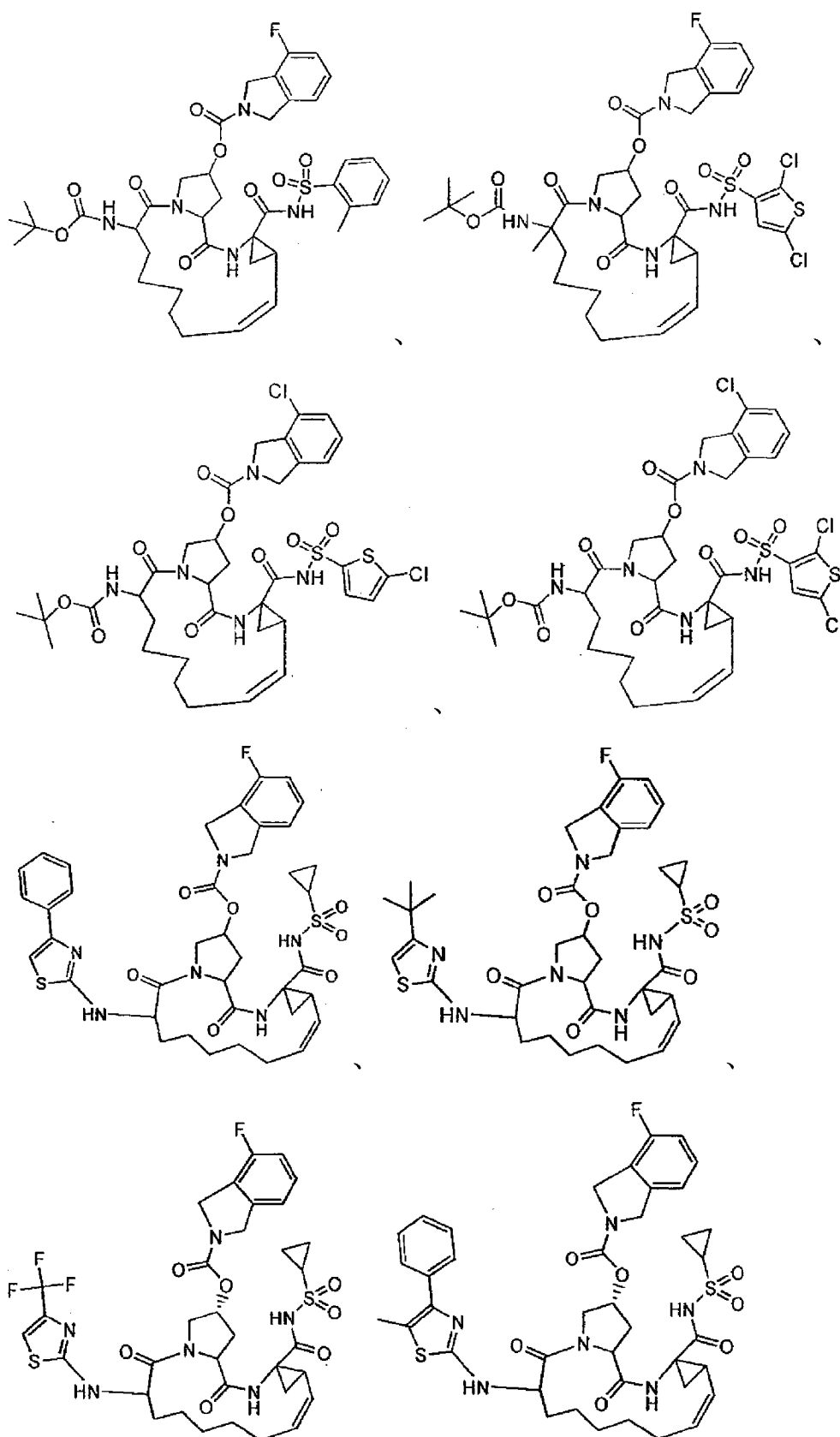
的 $-\text{SO}_2-$ 烷基,则 R^1 为 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 叔丁基并且 X 为 F;且

[0031] 前提是式 (I) 化合物不是选自由以下组成的群组;

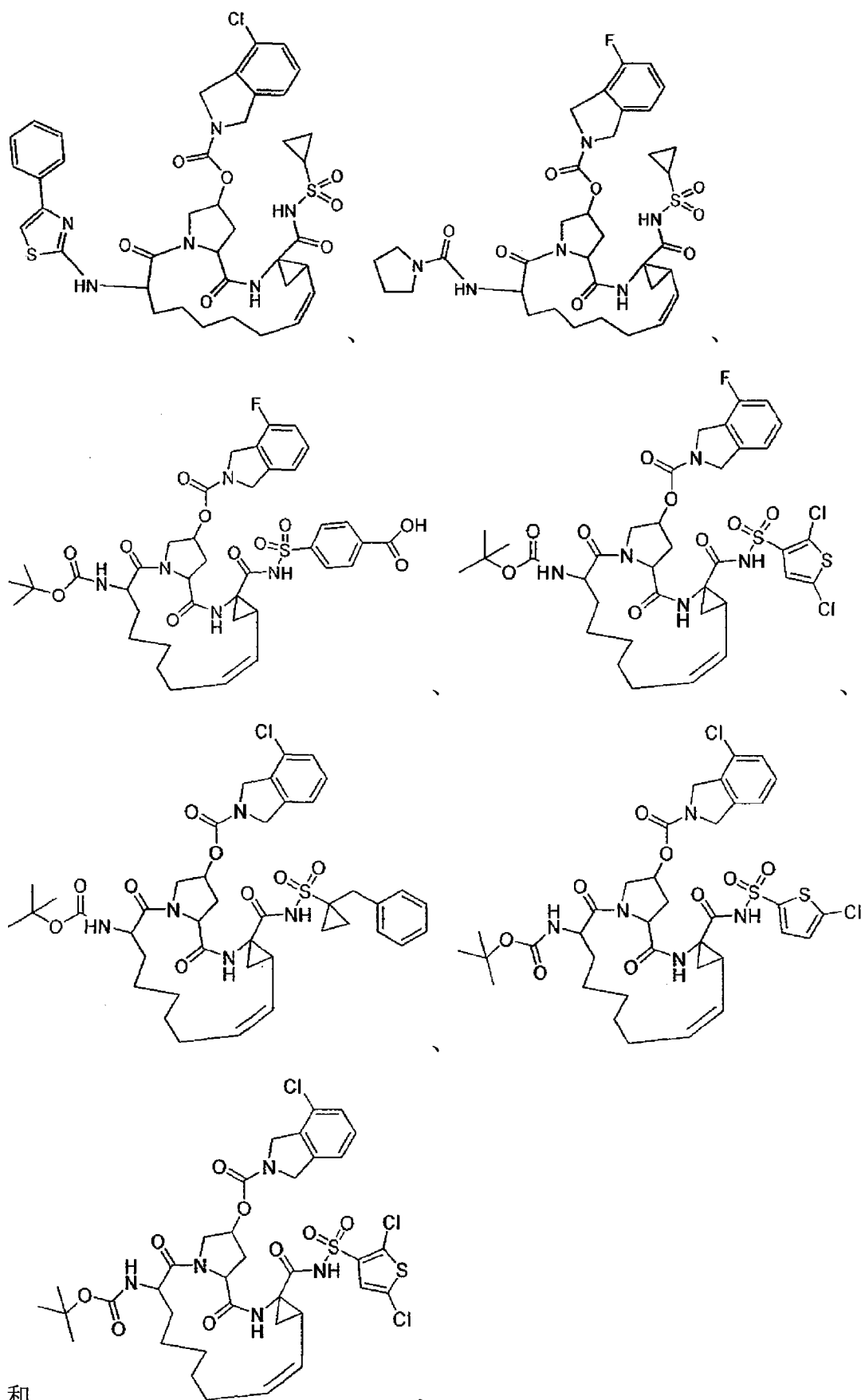
[0032]



[0033]



[0034]



[0035] 本发明实施例提供一种抑制 NS3/NS4 蛋白酶活性的方法,其包含使 NS3/NS4 蛋白酶与本文所揭示的化合物接触。

[0036] 本发明实施例提供一种通过调节 NS3/NS4 蛋白酶来治疗肝炎的方法,其包含使 NS3/NS4 蛋白酶与本文所揭示的化合物接触。

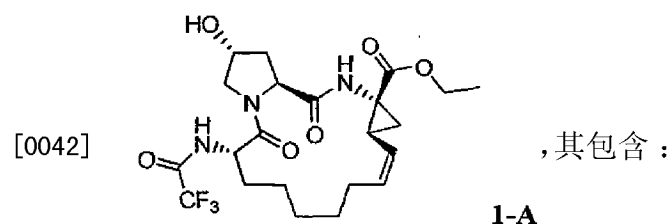
[0037] 优选实施例提供一种医药组合物,其包含:a) 优选化合物;和 b) 医药学上可接受的载剂。

[0038] 优选实施例提供一种治疗个体的丙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。

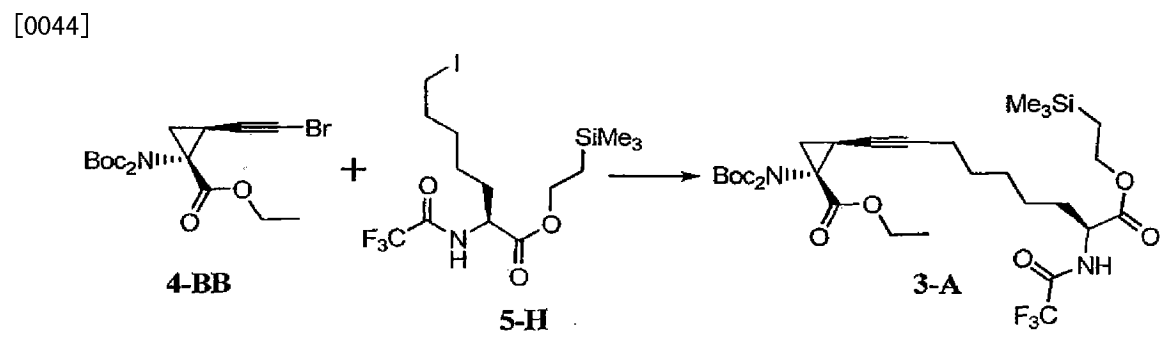
[0039] 优选实施例提供一种治疗个体的肝纤维化的方法,所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物。

[0040] 优选实施例提供一种增强感染丙型肝炎病毒的个体的肝功能的方法,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。

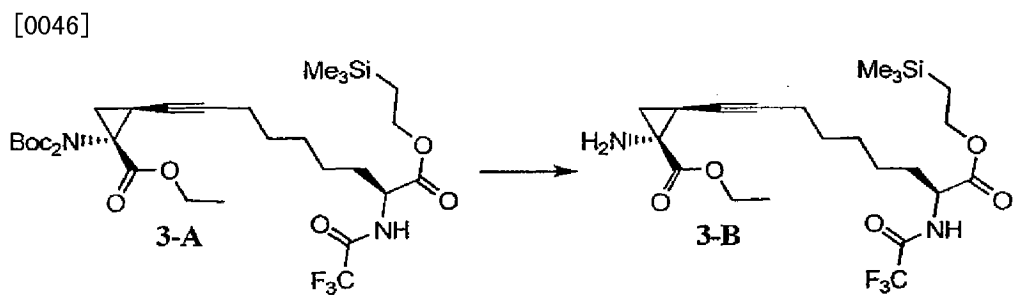
[0041] 本发明实施例还提供一种合成具有以下结构的化合物的方法:



[0043] (a) 使式 4-BB 化合物与式 5-H 化合物偶合,以提供式 3-A 化合物:

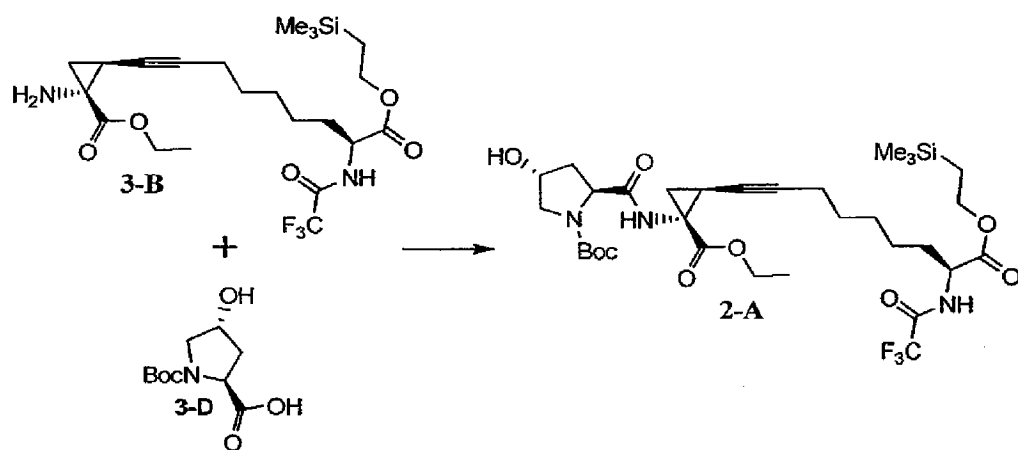


[0045] (b) 使式 3-A 化合物去保护,以提供式 3-B 化合物:



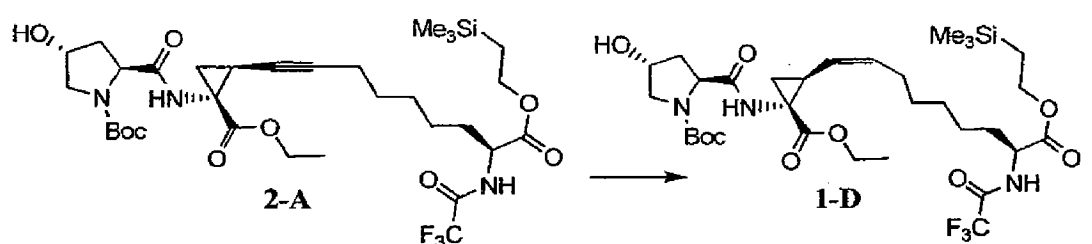
[0047] (c) 使式 3-B 化合物与 Boc-L- 羟脯氨酸 (3-D) 偶合,以提供式 2-A 化合物:

[0048]



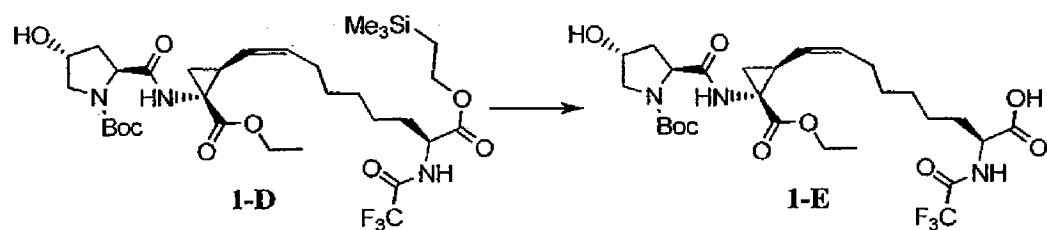
[0049] (d) 将式 2-A 化合物氢化, 以提供式 1-D 化合物:

[0050]



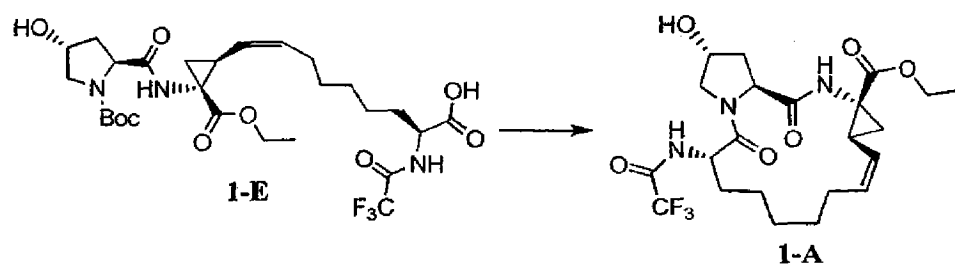
[0051] (e) 使式 1-D 化合物去保护, 以提供式 1-E 化合物:

[0052]



[0053] (f) 转化式 1-E 化合物, 以提供式 1-A 化合物:

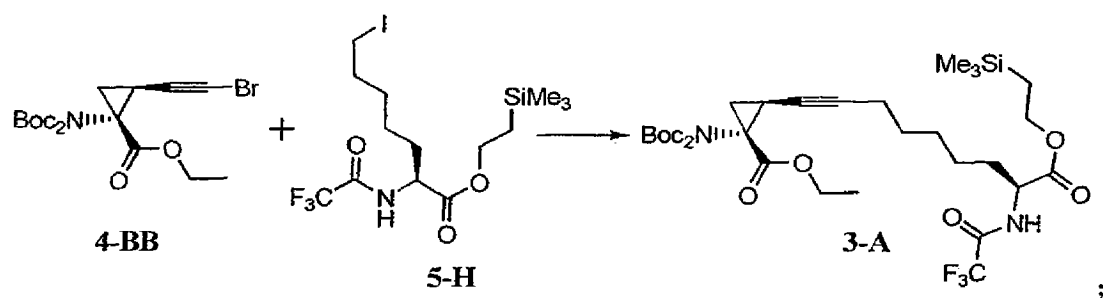
[0054]



[0055] 本发明实施例还提供另一合成化合物 1-A 的方法, 其包含:

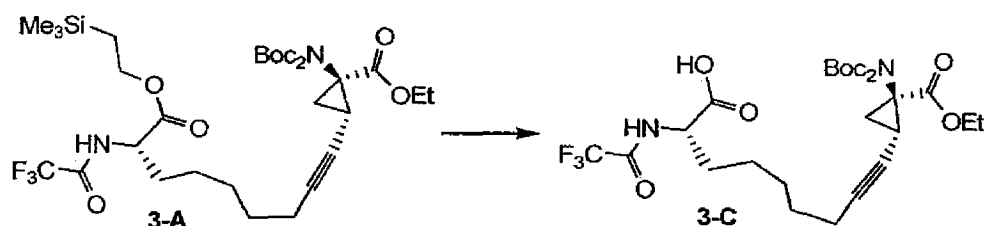
[0056] (a) 使式 4-BB 化合物与式 5-H 化合物偶合, 以提供式 3-A 化合物:

[0057]



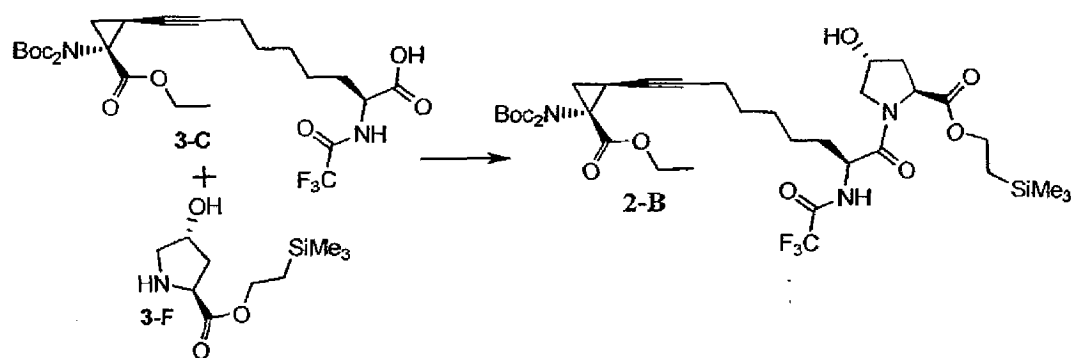
[0058] (b) 使式 3-A 化合物去保护, 以提供式 3-C 化合物:

[0059]



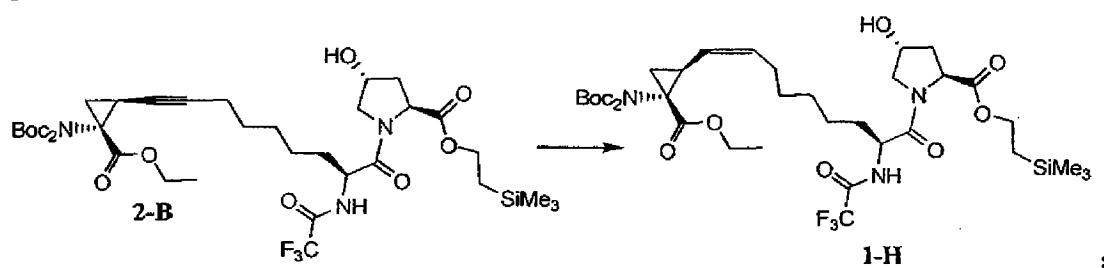
[0060] (c) 使式 3-C 化合物与式 3-F 化合物偶合, 以提供式 2-B 化合物:

[0061]



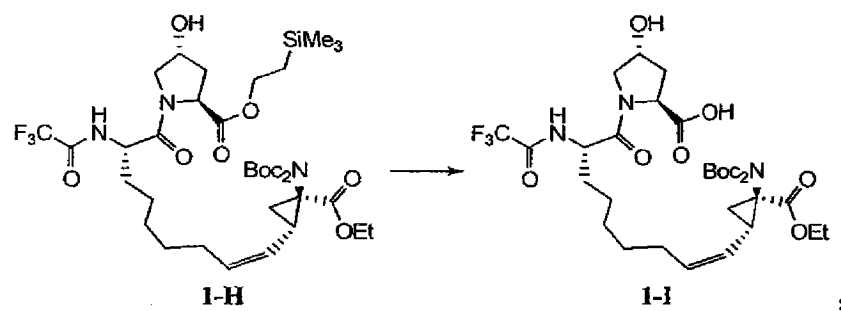
[0062] (d) 将式 2-B 化合物氢化, 以提供式 1-H 化合物:

[0063]



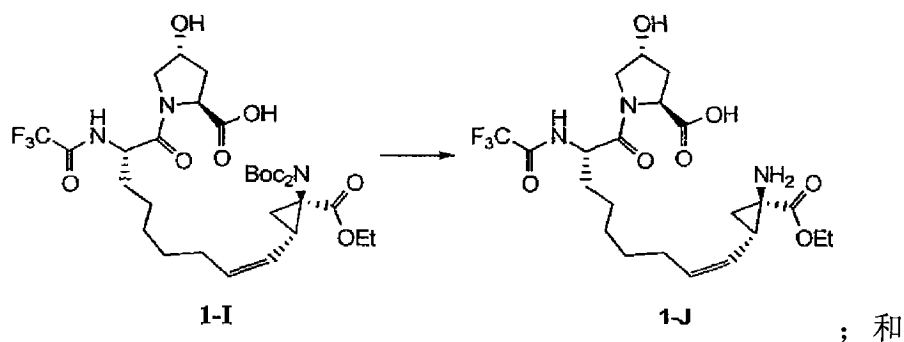
[0064] (e) 使式 1-H 化合物去保护, 以提供式 1-I 化合物:

[0065]



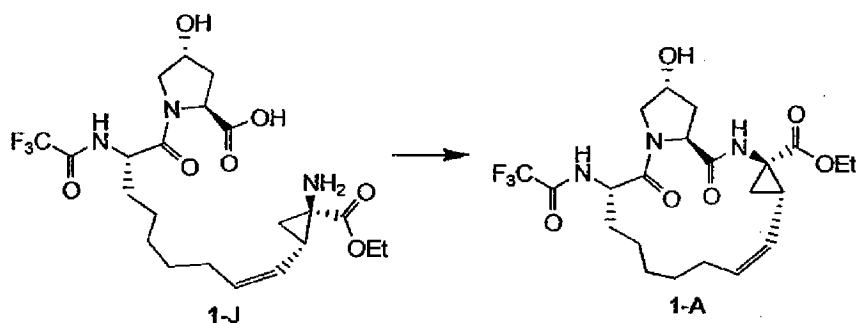
[0066] (f) 使式 1-I 化合物去保护, 以提供式 1-J 化合物:

[0067]



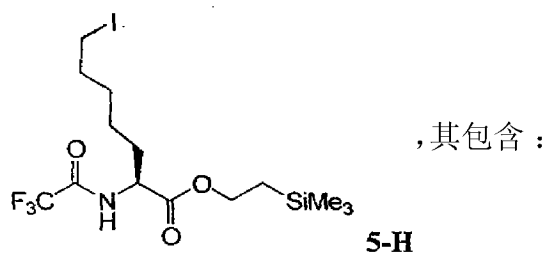
[0068] (g) 将式 1-J 化合物环化, 以提供式 1-A 化合物:

[0069]



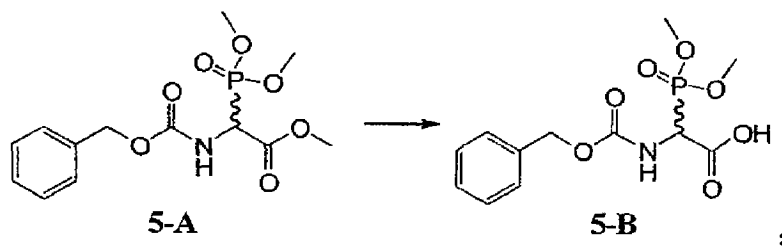
[0070] 本发明实施例提供一种合成具有以下结构的化合物的方法:

[0071]



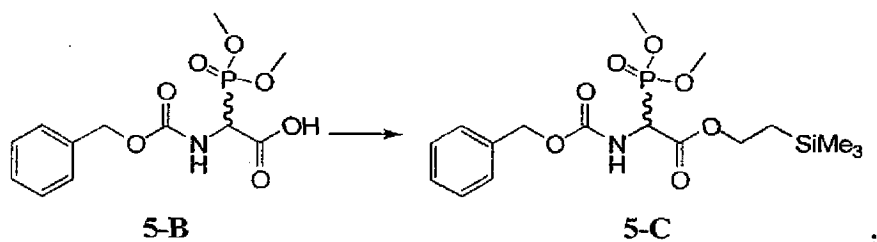
[0072] (a) 将式 5-A 化合物皂化, 以提供式 5-B 化合物:

[0073]



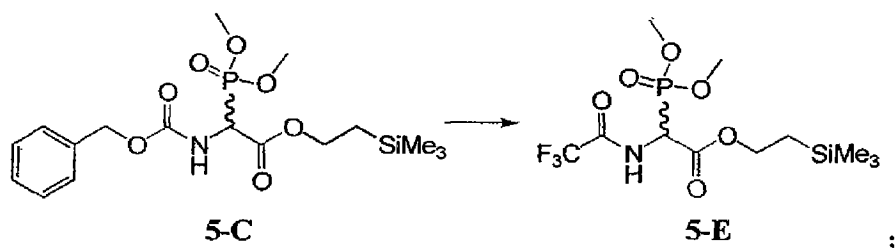
[0074] (b) 将式 5-B 化合物酯化, 以提供式 5-C 化合物:

[0075]



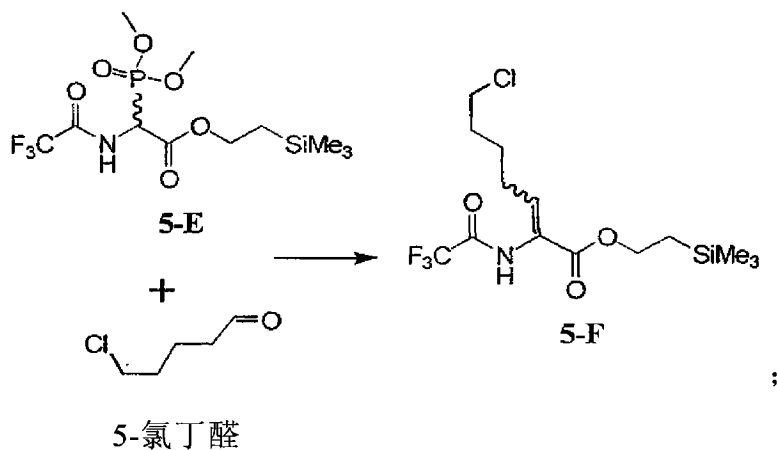
[0076] (c) 转化式 5-C 化合物, 以提供式 5-E 化合物:

[0077]



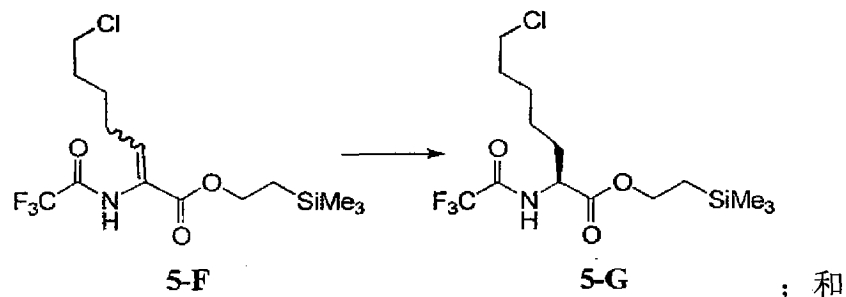
[0078] (d) 使式 5-E 化合物与 5-氯丁醛耦合, 以提供式 5-F 化合物:

[0079]



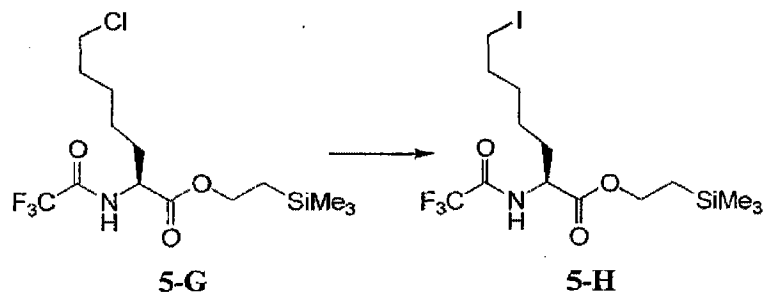
[0080] (e) 将式 5-F 化合物还原, 以提供式 5-G 化合物:

[0081]



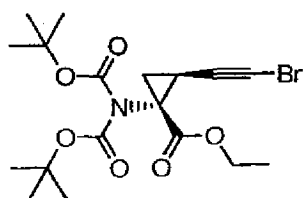
[0082] (f) 转化式 5-G 化合物, 以提供式 5-H 化合物:

[0083]



[0084] 本发明实施例提供一种合成具有以下结构的化合物的方法:

[0085]



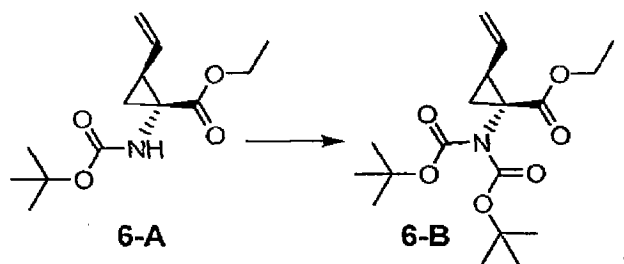
, 其包含 :

4-BB

[0086]

(a) 保护式 6-A 化合物, 以提供式 6-B 化合物 :

[0087]

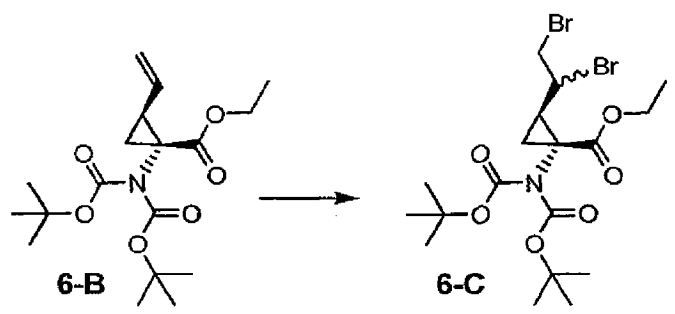
**6-A****6-B**

;

[0088]

(b) 将式 6-B 化合物溴化, 以提供式 6-C 化合物 :

[0089]

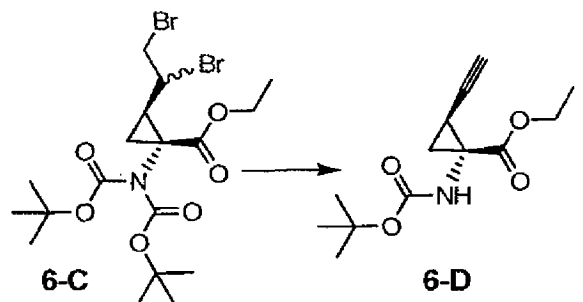
**6-B****6-C**

;

[0090]

(c) 转化式 6-C 化合物, 以提供式 6-D 化合物 :

[0091]

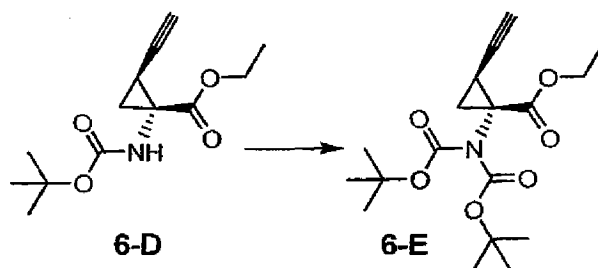
**6-C****6-D**

;

[0092]

(d) 保护式 6-D 化合物, 以提供式 6-E 化合物 :

[0093]

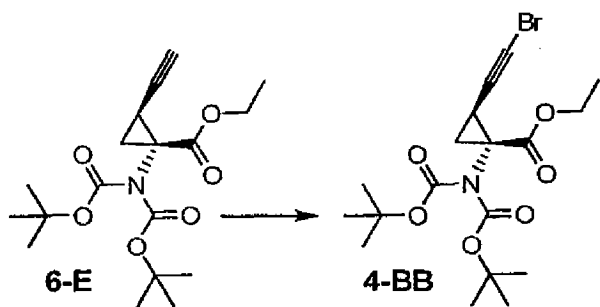
**6-D****6-E**

; 和

[0094]

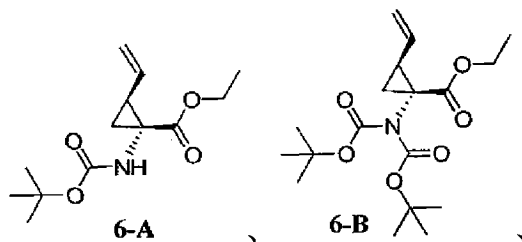
(e) 将式 6-E 化合物溴化, 以提供式 4-BB 化合物 :

[0095]

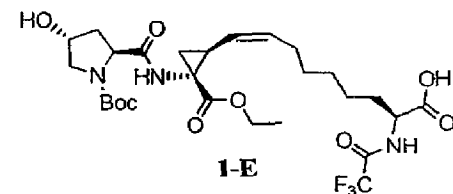
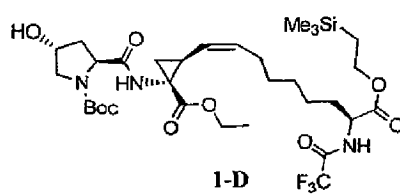
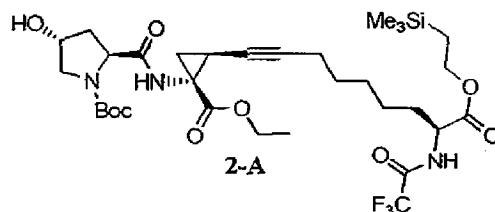
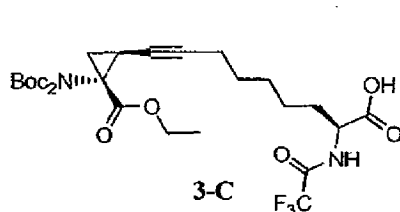
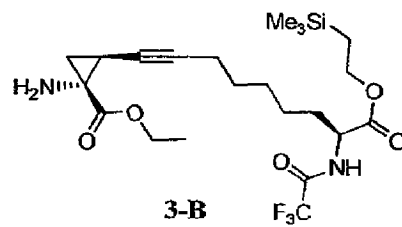
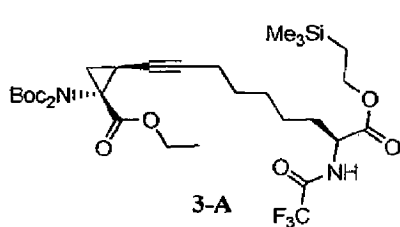
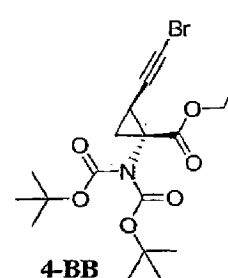
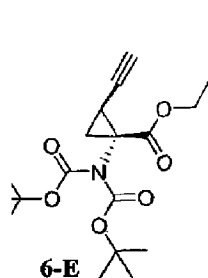
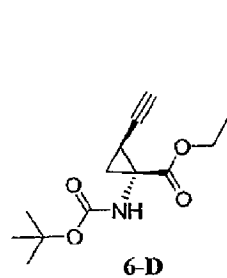
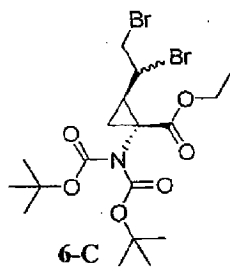
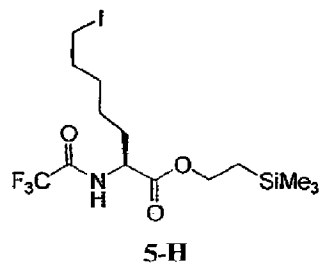
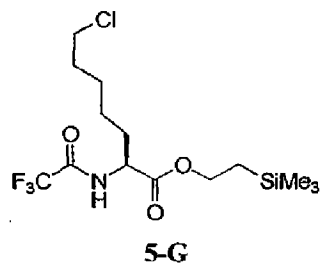
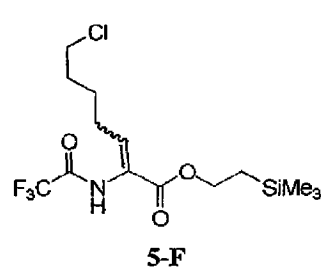
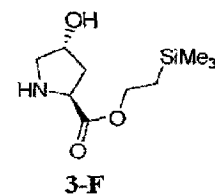
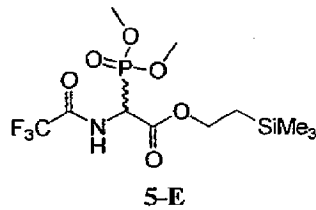
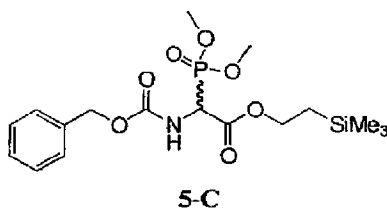
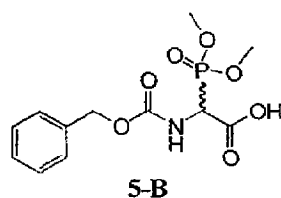


[0096] 本发明实施例提供一种选自由以下组成的群组的化合物：

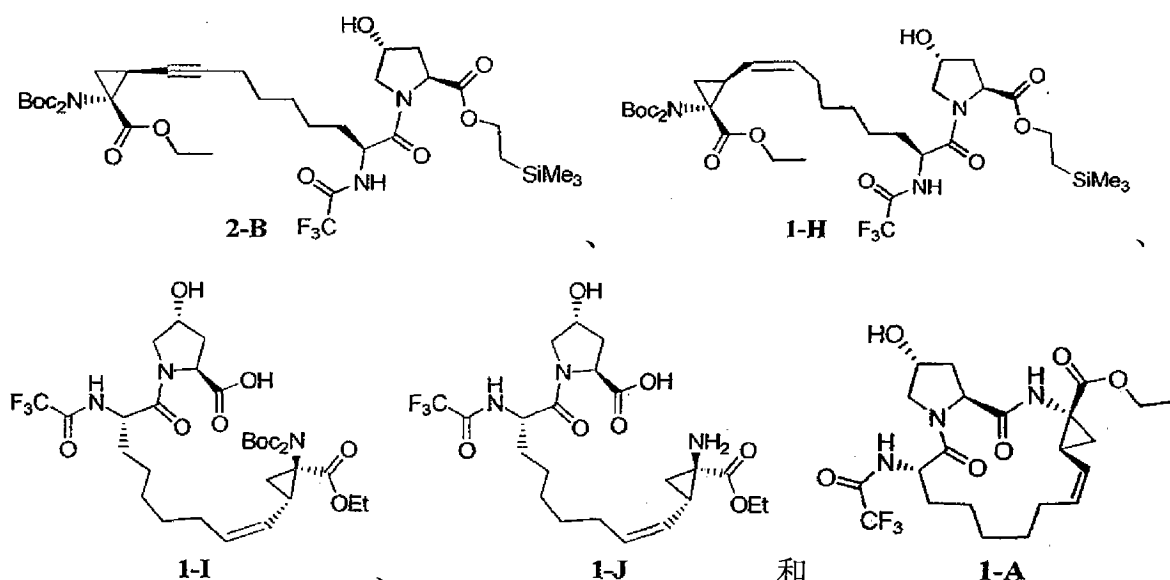
[0097]



[0098]

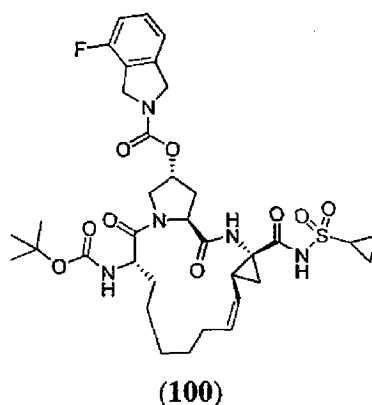


[0099]



[0100] 本发明实施例提供一种投与丙型肝炎病毒 (HCV) 感染抑制剂的方法,其包含对患者投与有效量的化合物 100,或其医药学上可接受的盐、酯或前药,其中所述投与是与患者的食物消费结合进行:

[0101]



[0102] 本发明实施例提供一种投与丙型肝炎病毒 (HCV) 感染抑制剂的方法,其包含对患者投与有效量的化合物 100,或其医药学上可接受的盐、酯或前药,以及向所述患者提供信息,所述信息包含所述化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药的投与应伴随食物消费进行。

[0103] 本发明实施例还提供一种分配口服剂型的方法,其包含分配医药组合物,其中所述医药组合物包含化合物 100,或其医药学上可接受的盐、酯或前药;以及同时分配信息,所述信息包含所述医药组合物的投与应伴随食物消费进行。

附图说明

[0104] 图 1 显示浓度 - 时间曲线下面积 (AUC_{0-inf}) 的箱线图,其中个别估计值重叠并利用进食状态分层。

[0105] 图 2 为在空腹状态下使用 100、200、400、800、1600mg 药物以及在进食状态下使用 400 和 1600mg 药物的平均 AUC_{0-inf} 的图。

[0106] 图 3 为在空腹状态下使用 100、200、400、800、1600mg 药物以及在进食状态下使用

400 和 1600mg 药物的平均最大药物浓度 ($C_{\max}$) 的图。

具体实施方式

[0107] 定义

[0108] 如本文所使用,常用有机缩写定义如下:

- | | | |
|--------|--|---------------------------------------|
| [0109] | Ac | 乙酰基 |
| [0110] | Ac ₂ O | 乙酸酐 |
| [0111] | aq. | 水溶液 |
| [0112] | Bn | 苯甲基 |
| [0113] | Bz | 苯甲酰基 |
| [0114] | BOC 或 Boc | 叔丁氧羰基 |
| [0115] | Bu | 正丁基 |
| [0116] | cat. | 催化 |
| [0117] | Cbz | 苯甲氧羰基 |
| [0118] | CDI | 1,1'-羰基二咪唑 |
| [0119] | Cy (c-C ₆ H ₁₁) | 环己基 |
| [0120] | °C | 以摄氏度为单位的温度 |
| [0121] | DBU | 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯 |
| [0122] | DCE | 1,2-二氯乙烷 |
| [0123] | DCM | 二氯甲烷 |
| [0124] | DIEA | 二异丙基乙胺 |
| [0125] | DMA | 二甲基乙酰胺 |
| [0126] | DME | 二甲氧基乙烷 |
| [0127] | DMF | N,N'-二甲基甲酰胺 |
| [0128] | DMSO | 二甲亚砜 |
| [0129] | Et | 乙基 |
| [0130] | EtOAc | 乙酸乙酯 |
| [0131] | g | 克 |
| [0132] | h | 小时 |
| [0133] | HATU | 六氟磷酸 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 |
| [0134] | HOBT | N-羟基苯并三唑 |
| [0135] | iPr | 异丙基 |
| [0136] | LCMS | 液相色谱-质谱 |
| [0137] | LDA | 二异丙基氨基锂 |
| [0138] | mCPBA | 间氯过氧苯甲酸 |
| [0139] | MeOH | 甲醇 |
| [0140] | MeCN | 乙腈 |
| [0141] | mL | 毫升 |
| [0142] | MTBE | 甲基叔丁基醚 |

- [0143] NH_4OAc 乙酸铵
[0144] PG 保护基
[0145] Pd/C 钯 / 活性碳
[0146] ppt 沉淀
[0147] RCM 关环复分解反应
[0148] rt 室温
[0149] sBuLi 仲丁基锂
[0150] TEA 三乙胺
[0151] TCDI 1,1' - 硫羰基二咪唑
[0152] Tert, t 叔
[0153] TFA 三氟乙酸
[0154] THF 四氢呋喃
[0155] TLC 薄层色谱
[0156] TMEDA 四甲基乙二胺
[0157] μL 微升

[0158] 如本文所使用,术语“肝脏纤维化 (hepatic fibrosis)”在本文中可与“肝纤维化 (liverfibrosis)”互换使用,指的是可在慢性肝炎感染情况下发生的肝中瘢痕组织生长。

[0159] 术语“个体”、“宿主”、“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,并且指哺乳动物,包括(但不限于)灵长类动物,包括猿和人类。

[0160] 如本文所使用,术语“肝功能”是指正常肝功能,包括(但不限于)合成功能,包括(但不限于)合成蛋白质(例如血清蛋白,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 - 谷氨酰转肽酶等)、合成胆红素、合成胆固醇和合成胆汁酸;肝代谢功能,包括(但不限于)碳水化合物代谢、氨基酸和氮代谢、激素代谢和脂质代谢;外来药物的解毒;血液动力学功能,包括内脏和门脉血液动力学;等。

[0161] 如本文所使用,术语“持续病毒应答”(SVR,也称为“持续应答”或“持久应答”)是指就血清 HCV 滴度来说,个体对 HCV 感染的治疗方案的应答。一般来说,“持续病毒应答”是指在治疗停止后至少约 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 个月的时间内在患者的血清中未发现可检测的 HCV RNA(例如,每毫升血清小于约 500、小于约 200 或小于约 100 个基因组拷贝)。

[0162] 如本文中使用的,“治疗失败患者”通常是指对先前 HCV 疗法不产生应答的感染 HCV 的患者(称为“无应答者”),或最初对先前疗法产生应答、但治疗应答在其中未得到保持的感染 HCV 的患者(称为“复发者”)。先前疗法通常可包括用 IFN- α 单药疗法或 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 和抗病毒剂(例如利巴韦林)。

[0163] 如本文所使用,术语“治疗”等是指获得所需药理学和/或生理学作用。所述作用就完全或部分防止疾病或其症状来说可为预防性的,和/或就部分或完全治愈疾病和/或由所述疾病引起的不利影响来说可为治疗性的。如本文所使用,“治疗”涵盖对于哺乳动物、尤其是人类的疾病的任何治疗,并且包括:(a) 防止易患疾病但尚未诊断出患有所述疾病的受试者出现疾病;(b) 抑制疾病,即阻滞其发展;和(c) 减轻疾病,即使疾病消退。

[0164] 术语“个体”、“宿主”、“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,并且指哺乳动物,包括(但不限于)鼠类、猿、人类、哺乳动物型农场动物、哺乳动物型运动动物和哺乳动物型宠物。

[0165] 如本文所使用,术语“I 型干扰素受体激动剂”是指人类 I 型干扰素受体的任何天然存在或非天然存在的配体,其与受体结合并经由受体引起信号转导。I 型干扰素受体激动剂包括干扰素,包括天然存在的干扰素、经修饰干扰素、合成干扰素、聚乙二醇化干扰素、包含干扰素和外源蛋白的融合蛋白、经改组干扰素;对干扰素受体具特异性的抗体;非肽化学激动剂等。

[0166] 如本文所使用,术语“II 型干扰素受体激动剂”是指人类 II 型干扰素受体的任何天然存在或非天然存在的配体,其与受体结合并经由受体引起信号转导。II 型干扰素受体激动剂包括天然人类干扰素- γ 、重组 IFN- γ 种类、糖基化 IFN- γ 种类、聚乙二醇化 IFN- γ 种类、经修饰或变异 IFN- γ 种类、IFN- γ 融合蛋白、对所述受体具特异性的抗体激动剂、非肽激动剂等。

[0167] 如本文所使用,术语“III 型干扰素受体激动剂”是指人类白细胞介素-28(IL-28)受体 α (“IL-28R”)的任何天然存在或非天然存在的配体,所述 IL-28R 的氨基酸序列描述于谢帕德(Sheppard)等人(见下文)中,所述配体与受体结合并经由受体引起信号转导。

[0168] 如本文所使用,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。

[0169] 如本文所使用,术语“给药事件”是指对有需要的患者投与抗病毒剂,所述事件可涵盖药物配发装置中抗病毒剂的一次或多次释放。因此,如本文所使用,术语“给药事件”包括(但不限于)安装连续传递装置(例如泵或其它控释注射系统);和单次皮下注射后安装连续传递系统。

[0170] 如本文所使用,“连续传递”(例如在“对组织连续传递物质”的情形中)意思是指以使所需量的物质在所选时间段内传递到组织中的方式,使药物移动到传递部位(例如组织中),其中患者在所选时间段内每分钟接受大约相同量的药物。

[0171] 如本文所使用,“控释”(例如在“受控药物释放”的情形中)意思涵盖以所选或另外可控制的速率、间隔和/或量释放物质(例如 I 型或 III 型干扰素受体激动剂,例如 IFN- α),其实质上不受使用环境的影响。因此,“控释”涵盖(但不必限于)实质上连续的传递和模式化传递(例如在以规律或不规律时间间隔中断的时间内间歇传递)。

[0172] 如在药物传递的情形中所使用,“模式化”或“暂时性”意思是在预先选择的时间段内(例如除与(例如)团注(bolus injection)相关的时间外),以一定模式、通常实质上规律的模式传递药物。“模式化”或“暂时性”药物传递意思涵盖以增加、降低、实质上恒定或脉动的速率或速率范围(例如每单位时间的药物量,或在单位时间内药物调配物的体积)传递药物,并且另外涵盖连续或实质上连续或者长程的传递。

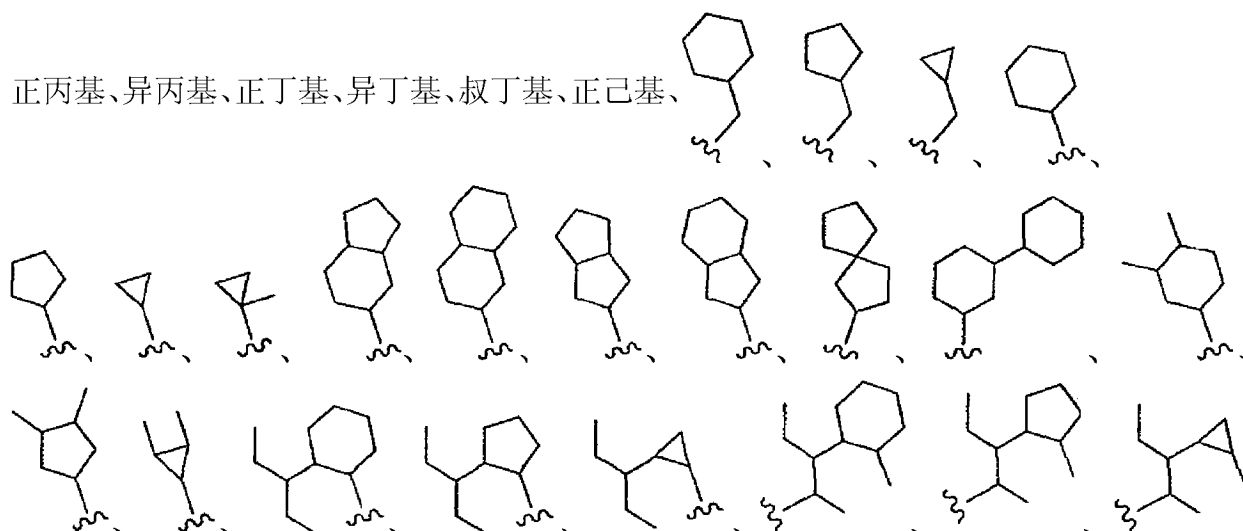
[0173] 术语“受控药物传递装置”意思涵盖装置中所含的药物或其它所需物质的释放(例如释放速率、时机)由装置本身控制或由装置本身决定并且实质上不受使用环境影响,或者以在使用环境内可重现的速率释放的任何装置。

[0174] 如例如“实质上连续输注”或“实质上连续传递”的情形中所使用,“实质上连续”意思是指在预先选择的药物传递时间内以实质上不中断的方式传递药物,其中在预先选择

的时间内的任何 8 小时时间间隔期间患者所接受的药物量从未降到零。此外,“实质上连续”药物传递还可涵盖在预先选择的药物传递时间内实质上不中断的以实质上恒定的预先选择的速率或速率范围(例如每单位时间的药物量,或在单位时间内药物调配物的体积)传递药物。

[0175] 如在可随时时间变化的生物参数的情形中所使用,“实质上稳定的状态”意思是,生物参数在一段时程内展现实质上恒定的值,以致在所述时程内的任何 8 小时时间中由随时间变化的所述生物参数值所界定的曲线下面积(AUC8hr)不超过在所述时程内 8 小时时间中生物参数的平均曲线下面积(AUC8hr 平均值)的约 20%以上或约 20%以下,并且优选不超过约 15%以上或约 15%以下,并且更优选不超过约 10%以上或约 10%以下。AUC8hr 平均值定义为整个时程内生物参数的曲线下面积(AUC 总)除以所述时程内 8 小时时间间隔的数量(总天数/3 天)的商(q),即 $q = (\text{AUC 总}) / (\text{总天数} / 3 \text{ 天})$ 。举例来说,在药物血清浓度的情形中,当时程内任何 8 小时时间中药物的血清浓度曲线下面积(AUC8hr)不超过所述时程内 8 小时时间中药物血清浓度平均曲线下面积(AUC8hr 平均)的约 20%以上或约 20%以下,即时程内药物血清浓度的 AUC8hr 不超过 AUC8hr 平均值的 20%以上或 20%以下时,药物的血清浓度在所述时程中保持实质上稳定的状态。

[0176] 如本文所使用,术语“烷基”是指完全饱和烃的基团,包括(但不限于)甲基、乙基、



等。举例来说,如本文所使用,术语“烷基”包括由以下通式定义的完全饱和烃的基团:不含环状结构的直链或支链完全饱和烃的通式为 C_nH_{2n+2} ;含有一个环的完全饱和烃的通式为 C_nH_{2n} ;含有两个环的完全饱和烃的通式为 $C_nH_{2(n-1)}$;含有三个环的饱和烃的通式为 $C_nH_{2(n-2)}$ 。

[0177] 本文使用的术语“卤基”是指氟基、氯基、溴基或碘基。

[0178] 本文使用的术语“烷氧基”是指通过 $-O-$ 键联与母体分子共价键结的直链或支链烷基。烷氧基的实例包括(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、叔丁氧基等。

[0179] 本文所使用的术语“烯基”是指含有碳双键的具有 2 到 20 个碳原子的单价直链或支链基团,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-丁烯基等。

[0180] 本文使用的术语“炔基”是指含有碳三键的具有 2 到 20 个碳原子的单价直链或支链基团,包括(但不限于)1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。

[0181] 本文使用的术语“芳基”是指具有一个环或多个稠合环的同素环芳香族基团。芳基的实例包括（但不限于）苯基、萘基、联苯基、菲基、并四苯基（naphthacenyl）等。

[0182] 本文使用的术语“环烷基”是指具有 3 到 20 个碳原子的饱和脂肪族环系统基团，包括（但不限于）环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。

[0183] 本文使用的术语“环烯基”是指具有 3 到 20 个碳原子并且在环中具有至少一个碳碳双键的脂肪族环系统基团。环烯基的实例包括（但不限于）环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。

[0184] 本文使用的术语“多环烷基”是指具有至少两个以桥头碳稠合或不以桥头碳稠合的环的饱和脂肪族环系统基团。多环烷基的实例包括（但不限于）双环 [4.4.0] 癸基、双环 [2.2.1] 庚基、金刚烷基（adamantyl）、降冰片基（norbornyl）等。

[0185] 本文使用的术语“多环烯基”是指具有至少两个以桥头碳稠合或不以桥头碳稠合的环并且其中至少一个环具有碳碳双键的脂肪族环系统基团。多环烯基的实例包括（但不限于）降冰片烯基（norbornylenyl）、1,1'-双环戊烯基等。

[0186] 本文使用的术语“多环烃”是指所有环成员都为碳原子的环系统基团。多环烃可为芳香族或可含有小于最大数量的非累积双键。多环烃的实例包括（但不限于）萘基、二氢萘基、茛基、茛基等。

[0187] 本文使用的术语“杂环”或“杂环基”是指具有至少一个非芳香族环并且其中一个或多个环原子不为碳（即为杂原子）的环状环系统基团。单环“杂环”或“杂环基”部分是非芳香族。双环“杂环”或“杂环基”部分包括一个非芳香族环，其中至少一个杂原子存在于所述非芳香族环中。杂环基的实例包括（但不限于）吗啉基、四氢呋喃基、二氧戊环基、吡咯烷基、噁唑基、吡喃基、吡咯基、异吡啶等。

[0188] 本文使用的术语“杂芳基”是指一个或多个环原子不为碳（即为杂原子）的具有一个环或多个稠合环的芳香族环系统基团。在稠环系统中，一个或多个杂原子可能只存在于一个环中。杂芳基的实例包括（但不限于）苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、吡啶基等。

[0189] 本文使用的术语“杂原子”是指例如氧、硫和氮。

[0190] 本文使用的术语“芳烷基”是指一个或多个芳基附接至烷基。芳烷基的实例包括（但不限于）苯甲基、苯乙基、苯丙基、苯丁基等。

[0191] 本文使用的术语“环烷基烷基”是指一个或多个环烷基附接至烷基。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、环戊基乙基等。

[0192] 本文使用的术语“杂芳烷基”是指一个或多个杂芳基附接至烷基。杂芳烷基的实例包括（但不限于）吡啶基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基等。

[0193] 本文使用的术语“杂环烷基”是指一个或多个杂环基附接至烷基。杂环烷基的实例包括（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、吡咯烷基丙基等。

[0194] 本文使用的术语“芳氧基”是指通过 --O-- 键联与母体分子共价键结的芳基。

[0195] 本文使用的术语“烷硫基”是指通过 --S-- 键联与母体分子共价键结的直链或支链烷基。烷硫基的实例包括（但不限于）甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、正丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基等。

[0196] 本文使用的术语“芳硫基”是指通过 $-S-$ 键联与母体分子共价键结的芳基。

[0197] 本文使用的术语“烷基氨基”是指连接有一个或多个烷基的氨基。因此，单烷基氨基是指连接有一个烷基的氨基，而二烷基氨基是指连接有两个烷基的氨基。

[0198] 本文使用的术语“氰基氨基”是指连接有腈基的氨基。

[0199] 本文使用的术语“氨甲酰基”是指 $RNHC(=O)-$ 。

[0200] 本文使用的术语“酮基”和“羰基”是指 $C=O$ 。

[0201] 本文使用的术语“羧基”是指 $-COOH$ 。

[0202] 本文使用的术语“氨磺酰基”是指 $-SO_2NH_2$ 。

[0203] 本文使用的术语“磺酰基”是指 $-SO_2-$ 。

[0204] 本文使用的术语“亚磺酰基”是指 $-SO-$ 。

[0205] 本文使用的术语“硫羰基”是指 $C=S$ 。

[0206] 本文使用的术语“硫羧基”是指 $CSOH$ 。

[0207] 如本文所使用，基团表示具有单个未配对电子的物质，以致含有所述基团的物质可与另一物质共价键结。因此，在本文中，基团不必为游离基团。相反，基团表示一个较大分子的特定部分。术语“基团”可与术语“基团 (group)”互换使用。

[0208] 如本文所使用，经取代基团是由未经取代的母体结构得到，其中一个或多个氢原子已交换为另一原子或基团。当经取代时，取代基为一个或多个个别且独立地选自以下基团的基团： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基（任选经卤基、烷基、烷氧基、羧基、卤烷基、 CN 、 $-SO_2-$ 烷基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 取代）、 C_3-C_6 杂环烷基（例如四氢呋喃基）（任选经卤基、烷基、烷氧基、羧基、 CN 、 $-SO_2-$ 烷基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 取代）、芳基（任选经卤基、烷基、烷氧基、羧基、 CN 、 $-SO_2-$ 烷基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 取代）、杂芳基（任选经卤基、烷基、烷氧基、羧基、 CN 、 $-SO_2-$ 烷基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 取代）、卤基（例如氯基、溴基、碘基和氟基）、氰基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、芳氧基、硫氢基（巯基）、卤基（ C_1-C_6 ）烷基、 C_1-C_6 烷硫基、芳硫基、单-和二-（ C_1-C_6 ）烷基氨基、季铵盐、氨基（ C_1-C_6 ）烷氧基、羟基（ C_1-C_6 ）烷基氨基、氨基（ C_1-C_6 ）烷硫基、氰基氨基、硝基、氨甲酰基、酮基（氧基）、羰基、羧基、羟乙酰基、甘氨酸基、胍基、脒基、氨磺酰基、磺酰基、亚磺酰基、硫羰基、硫羧基和其组合。所属领域技术人员已知可形成上述取代基的保护性衍生物的保护基，并且可见于例如格林斯 (Greene) 和伍兹 (Wuts)，有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis)；约翰威立出版公司 (John Wiley and Sons)；纽约 (New York)，1999 等参考文献中。在将取代基描述为“任选取代”之处，所述取代基可经上述取代基取代。

[0209] 所述化合物中可存在不对称碳原子。所有所述异构体（包括非对映异构体和对映异构体）以及其混合物都打算包括在所述化合物的范围内。在某些情况下，化合物可以互变异构形式存在。所有互变异构形式都打算包括在所述范围内。同样，当化合物含有烯基或亚烯基时，有可能存在化合物的顺式和反式异构形式。涵盖顺式和反式异构体以及顺式与反式异构体的混合物。因此，除非本文另作明确规定，否则本文中提及的化合物包括所有上述异构形式。

[0210] 多种形式都包括在实施例 中，包括多晶型物、溶剂化物、水合物、构象体 (conformer)、盐和前药衍生物。多晶型物是化学式相同、但结构不同的组合物。溶剂化物是由溶剂化（溶剂分子与溶质分子或离子相结合）形成的组合物。水合物是通过并入水而形

成的化合物。构象体是为构象异构体的结构。构象异构是分子具有相同结构式但关于旋转键的原子构象不同（构象体）的现象。化合物的盐可利用所属领域技术人员已知的方法制备。举例来说，可通过使适当碱或酸与化学计量当量的化合物反应来制备化合物的盐。前药为在展现其药理学作用之前经历生物转化（化学变换）的化合物。举例来说，可由此将前药视作含有专用保护基的药物，所述专用保护基以临时方式使用以改变或消除母体分子中不合需要的特性。因此，除非本文另作清楚规定，否则本文中提及的化合物包括所有上述形式。

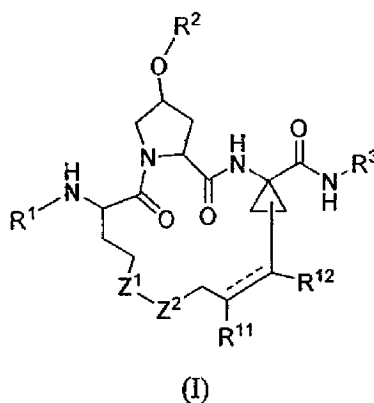
[0211] 当提供一个值范围时，应了解介于所述范围的上限与下限之间的每一居中值（除非上下文另外明确规定，否则精确到下限单位的十分之一）和所述范围内的任何其它所述值或居中值都涵盖在实施例内。这些较小范围的上限和下限可独立地包括在所述较小范围中，且也涵盖于本发明内，这要看规定范围中任何被特别排除的界限。当规定范围包括其中一个界限或两个界限都包括时，排除所包括的任一界限或两个界限的范围也包括在实施例中。

[0212] 除非另作定义，否则本文使用的所有科技术语都具有与实施例所属领域技术人员通常所了解相同的含义。尽管也可将与本文所述的方法和材料类似或相同的任何方法和材料用于实施例的实践或测试中，但现仅对优选方法和材料进行描述。本文所提及的所有公开案都是以引用的方式并入本文中，以揭示和描述与所引用的公开案相关的方法和/或材料。

[0213] 必须注意，除非本文另作清楚规定，否则如本文和随附权利要求书中所使用，单数形式“一”和“所述”包括多个参考物。因此，例如提及“一方法”包括多种所述方法，并且提及“一剂量”包括提及一个或多个所属领域技术人员已知的剂量和其等效量等。

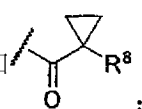
[0214] 本发明实施例提供式 I 化合物，以及包含任一式 I 化合物的医药组合物和调配物。如下文所论述，本发明化合物可用于治疗 HCV 感染和其它病症。实施例提供一种具有式 I 结构的化合物：

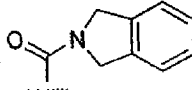
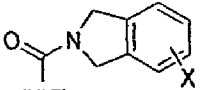
[0215]

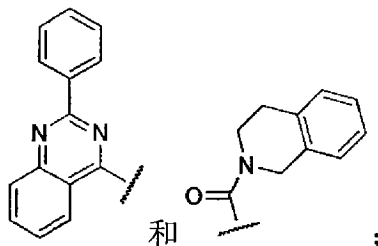


[0216] 或其医药学上可接受的盐或前药，其中：

[0217] R^1 选自由以下组成的群组：经取代芳基、经取代杂芳基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)$

NR^5R^6 、 $-C(O)R^7$ 和 ；

[0218] R^2 选自由以下组成的群组：烷基、 $-C(O)-$ 烷基、、、



[0219] R^3 选自由 $-OR^9$ 和 $-SO_2R^{10}$ 组成的群组；

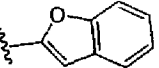
[0220] R^4 选自由烷基、杂环基和芳基组成的群组；

[0221] R^5 为烷基，并且 R^6 选自由烷基和芳烷基组成的群组，或 R^5 与 R^6 一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；

[0222] R^7 为经卤素取代一次或多次的苯基；

[0223] R^8 选自由 $-CF_3$ 和甲基组成的群组；

[0224] R^9 选自由以下组成的群组：氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基；

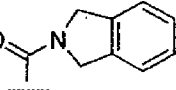
[0225] R^{10} 选自由以下组成的群组：任选经烷氧基或烯基取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、经取代杂芳基和 ；

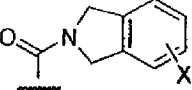
[0226] R^{11} 和 R^{12} 各为氢或连同其所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基；

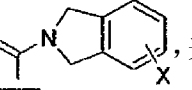
[0227] X 为卤素并且存在 1 到 4 次；且

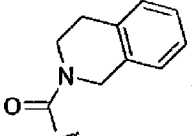
[0228] Z^1 和 Z^2 独立地选自由 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 和 $-O-$ 组成的群组，前提是 Z^1 和 Z^2 中至少一个为 $-CH_2-$ ；

[0229] 前提是，如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢， R^2 为烷基，并且 R^3 为 $-SO_2-$ 环丙基，则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 叔丁基；

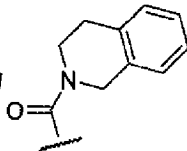
[0230] 前提是，如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢并且 R^2 为 ，则 R^3 为经卤素双取代的 $-SO_2-$ 苯基或经卤素双取代的 $-SO_2-$ 噻吩，或 R^1 为  R^8 ，其中 R^8 为 $-CF_3$ ；

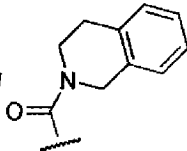
[0231] 前提是，如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢， R^2 为 ，并且 R^3 为 $-SO_2-$ 环丙基，则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 叔丁基、 $-C(O)O-$ 卤烷基或 $-C(O)O-$ 环戊基；

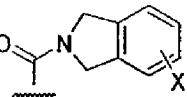
[0232] 前提是，如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢， R^2 为 ，并且 R^3 为经取代 $-SO_2-$ 杂芳基，则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 环戊基；

[0233] 前提是，如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢， R^2 为 ，并且 R^3 为 $-SO_2-$ 环丙基，则 R^1

不为 $-C(O)O-$ 烷基或 $-C(O)O-$ 杂环基；

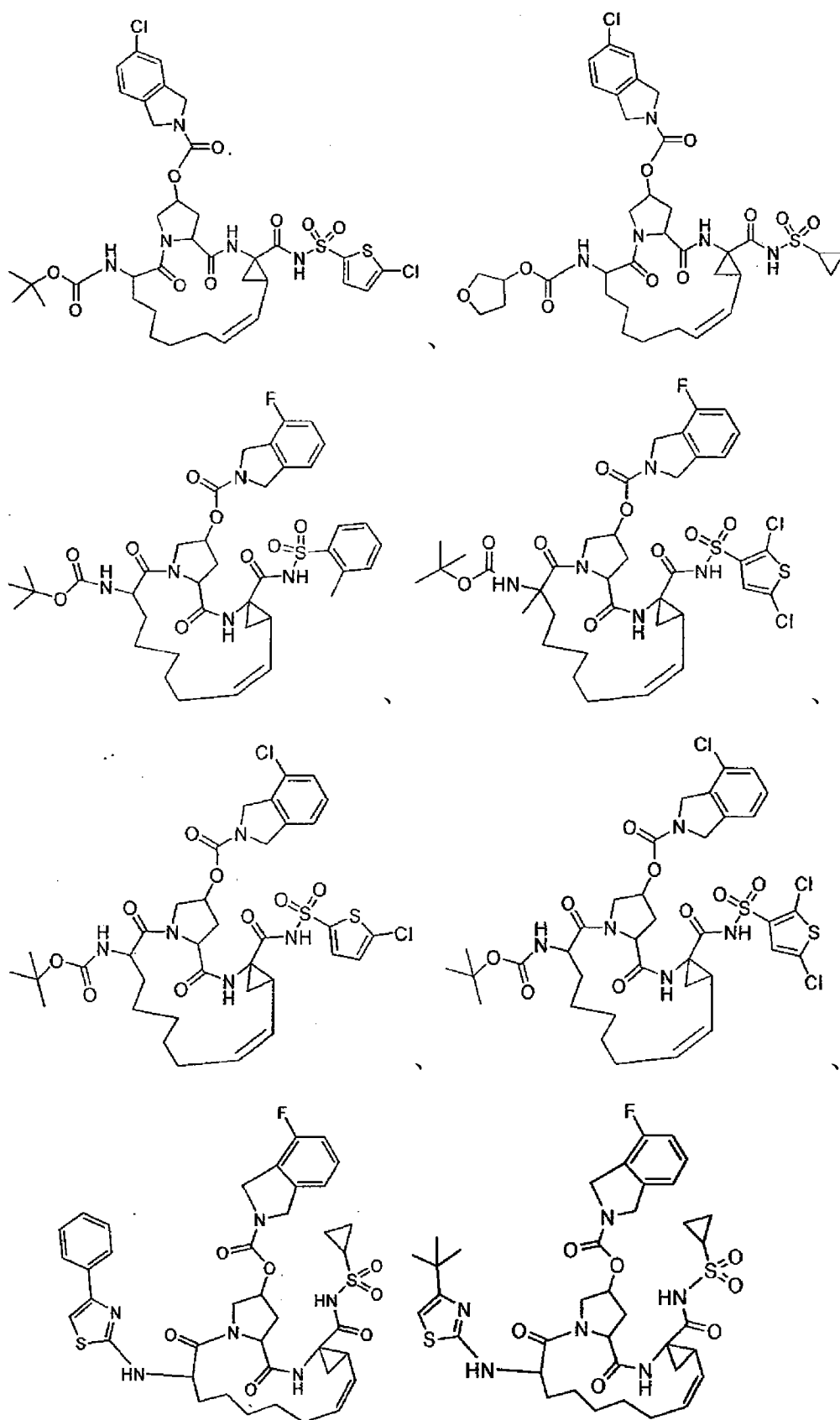
[0234] 前提是, 如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为 $-SO_2-$ 烷基或任选取代的 $-SO_2-$ 芳基, 则 R^1 不为 $-C(O)O$ 环烷基；

[0235] 前提是, 如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为任选取代的 $-SO_2-$ 苯基, 则 R^1 不为 $-C(O)O-$ 叔丁基；

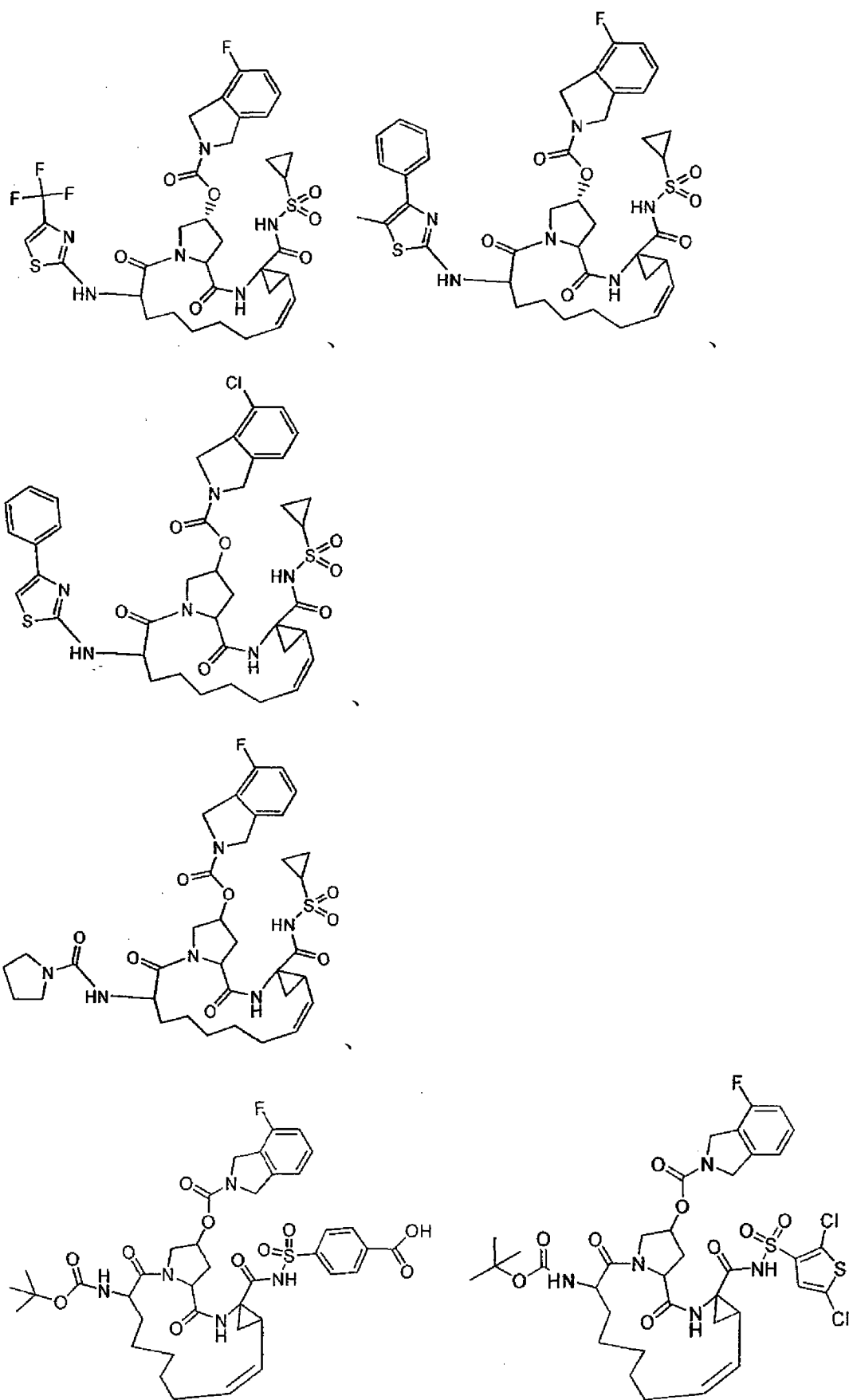
[0236] 前提是, 如果 R^{11} 和 R^{12} 各为氢, R^2 为 , 并且 R^3 为经烷氧基或烯基取代的 $-SO_2-$ 烷基, 则 R^1 为 $-C(O)O-$ 叔丁基并且 X 为 F；且

[0237] 前提是式 (I) 化合物不是选自由以下组成的群组：

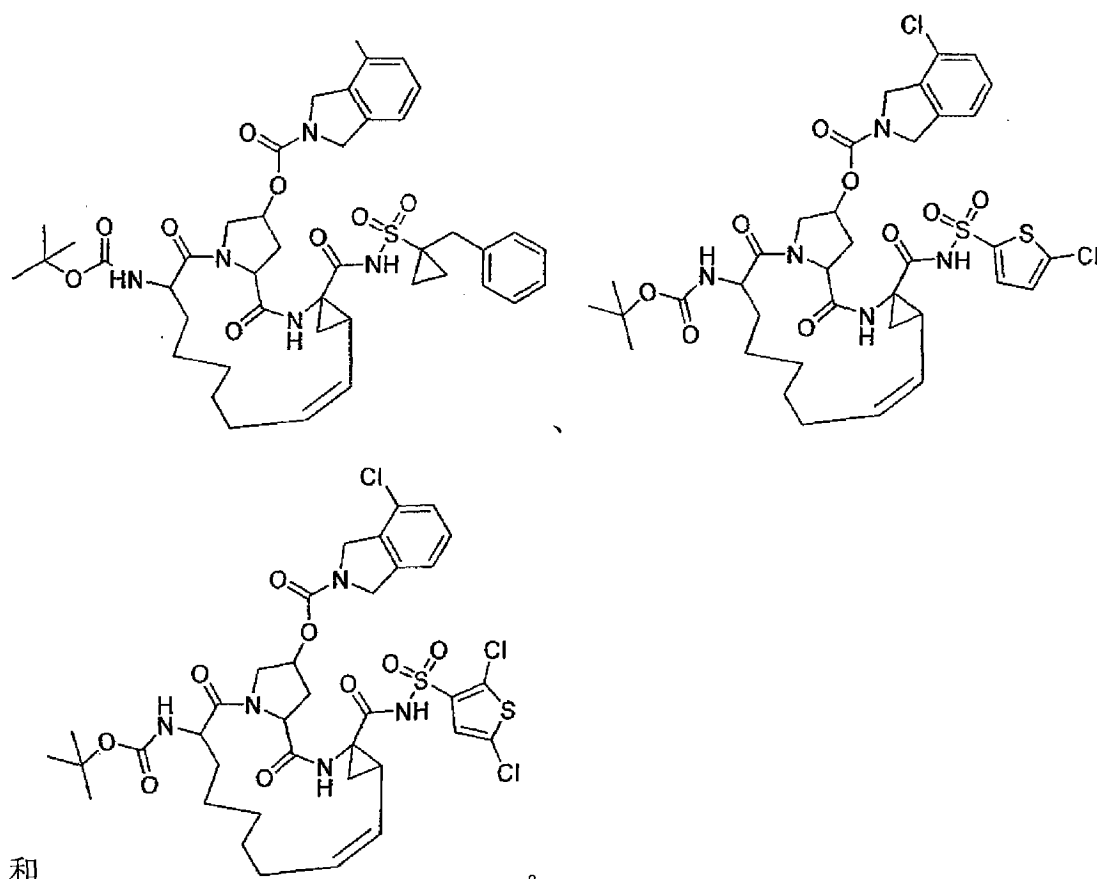
[0238]



[0239]



[0240]



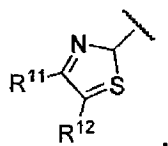
[0241] 在优选实施例中, 实施例提供 R^1 为 $-C(O)OR^4$ 的式 I 化合物。

[0242] 在优选实施例中, 实施例提供 R^1 为 $-C(O)OR^4$ 的式 I 化合物, 其中 R^4 选自自由烷基、四氢呋喃、四氢吡喃和苯基组成的群组。

[0243] 在优选实施例中, 实施例提供 R^1 为 $-C(O)OR^4$ 的式 I 化合物, 其中 R^4 为叔丁基。

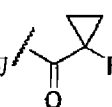
[0244] 在优选实施例中, 实施例提供 R^1 具有以下结构的式 I 化合物:

[0245]



[0246] 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自自由氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的群组, 或 R^{11} 与 R^{12} 一起形成环烷基, 前提是 R^{11} 和 R^{12} 中至少一个不为氢。举例来说, R^{11} 和 R^{12} 可独立地选自自由以下组成的群组: 氢; 烷基; 任选经卤素、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 中的一个或多个取代的苯基; 任选经一个或多个卤素取代的吡啶; 和苯并噻唑; 或 R^{11} 与 R^{12} 可一起形成环戊基, 前提是 R^{11} 和 R^{12} 中至少一个不为氢。

[0247] 在优选实施例中, 实施例提供 R^1 为 $-C(O)NR^5R^6$ 的式 I 化合物。举例来说, 在一些实施例中, R^5 可为甲基并且 R^6 可为烷基或苯甲基。在一些实施例中, R^5 与 R^6 一起可形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基, 其选自自由 N- 吗啉基、任选经一个或多个卤素取代的 N- 杂环基和 N- 异吡啶基组成的群组。

[0248] 在优选实施例中, 实施例提供 R^1 为  的式 I 化合物。举例来说, 在一些实施

例中, R^8 可为 $-CF_3$ 或甲基。

[0249] 在优选实施例中, 实施例提供 R^1 为经一个或多个卤素取代的苯基的式 I 化合物。

[0250] 在优选实施例中, 实施例提供 R^1 为 $-C(O)R^7$ 的式 I 化合物。举例来说, 在一些实施例中, R^7 可选自由经一个或多个卤素取代的苯基组成的群组。

[0251] 在优选实施例中, 实施例提供 R^3 为 $-OR^9$ 的式 I 化合物。举例来说, 在一些实施例中, R^9 可选自由以下组成的群组: 氢、任选经羟基取代的烷基、苯基和任选经 $-CF_3$ 取代的苯甲基。

[0252] 在优选实施例中, 实施例提供 R^3 为 $-SO_2R^{10}$ 的式 I 化合物。举例来说, 在一些实施例中, R^{10} 选自由以下组成的群组: 烷基; 任选经甲基、卤素、羧基、 CF_3 和烷氧基中的一个或多个取代的苯基; 和经烷基和卤素中的一个或多个取代的噻吩。在一些实施例中, R^{10} 可为环丙基。

[0253] 组合物

[0254] 本发明实施例进一步提供包含通式 I 化合物的组合物, 包括医药组合物。

[0255] 本发明医药组合物包含本发明化合物和医药学上可接受的赋形剂。所属领域中已知多种医药学上可接受的赋形剂, 而无需在本文中详细论述。多种出版物中曾详细描述医药学上可接受的赋形剂, 包括例如 A. 杰纳罗 (A. Gennaro) (2000) “雷明顿: 药理学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)”, 第 20 版, 利平科特·威廉斯与威尔金斯出版社 (Lippincott, Williams, & Wilkins); 医药剂型与药物传递系统 (Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems) (1999), H. C. 安塞尔 (H. C. Ansel) 等人编, 第 7 版, 利平科特·威廉斯与威尔金斯出版社; 和医药赋形剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients) (2000) A. H. 肯博 (A. H. Kibbe) 等人编, 第 3 版, 美国医药协会 (Amer. Pharmaceutical Assoc.)。

[0256] 医药学上可接受的赋形剂 (例如媒剂、佐剂、载剂或稀释剂) 易于为公众所用。而且, 医药学上可接受的辅助物质 (例如 pH 值调节剂和缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、润湿剂等) 也易于为公众所用。

[0257] 本发明实施例提供一种抑制 NS3/NS4 蛋白酶活性的方法, 其包含使 NS3/NS4 蛋白酶与本文所揭示的化合物接触。

[0258] 本发明实施例提供一种通过调节 NS3/NS4 蛋白酶来治疗肝炎的方法, 其包含使 NS3/NS4 蛋白酶与本文所揭示的化合物接触。

[0259] 例示性式 I 化合物陈述于表 1-7 以及下文的化合物中。

[0260] 优选的式 I 化合物包括化合物编号 101-907。

[0261] 优选实施例提供一种治疗个体的丙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。

[0262] 优选实施例提供一种治疗个体的肝纤维化的方法, 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。

[0263] 优选实施例提供一种增强感染丙型肝炎病毒的个体的肝功能的方法, 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。

[0264] 在许多实施例中, 本发明化合物抑制丙型肝炎病毒 (HCV) NS3 蛋白酶的酶活性。使用任何已知的方法可容易确定本发明化合物是否抑制 HCV NS3 蛋白酶。典型方法涉及在所

述药剂存在下,确定 HCV 多聚蛋白或包含 NS3 识别位点的其它多肽是否被 NS3 裂解。在许多实施例中,与不存在本发明化合物时 NS3 的酶活性相比,所述化合物将 NS3 的酶活性抑制至少约 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%或更高。

[0265] 在许多实施例中,本发明化合物以小于约 50 μM 的 IC_{50} 抑制 HCV NS3 蛋白酶的酶活性,例如,本发明化合物以小于约 40 μM 、小于约 25 μM 、小于约 10 μM 、小于约 1 μM 、小于约 100nM、小于约 80nM、小于约 60nM、小于约 50nM、小于约 25nM、小于约 10nM 或小于约 1nM 或更低的 IC_{50} 抑制 HCV NS3 蛋白酶。

[0266] 在许多实施例中,本发明化合物抑制丙型肝炎病毒 (HCV) NS3 解旋酶的酶活性。使用任何已知的方法可容易确定本发明化合物是否抑制 HCV NS3 解旋酶。在许多实施例中,与不存在本发明化合物时 NS3 的酶活性相比,所述化合物将 NS3 的酶活性抑制至少约 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%或更高。

[0267] 在许多实施例中,本发明化合物抑制 HCV 病毒复制。举例来说,与不存在本发明化合物时的 HCV 病毒复制相比,所述化合物将 HCV 病毒复制抑制至少约 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%或更高。可使用所属领域已知的方法(包括体外 (invitro) 病毒复制检定)确定本发明化合物是否抑制 HCV 病毒复制。

[0268] 治疗肝炎病毒感染

[0269] 本文所述的方法和组合物通常可用于治疗 HCV 感染。

[0270] 可通过病毒载量的减少、血清转化(在患者血清中无法检测到病毒)时间的减少、对疗法的持续病毒应答的比率的增加、临床结果中发病率或死亡率的降低或者疾病应答的其它指标来确定本发明方法是否对治疗 HCV 感染有效。

[0271] 一般来说,式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的有效量是有效减少病毒载量或实现对疗法的持续病毒应答的量。

[0272] 可通过测量病毒载量或通过测量与 HCV 感染相关的参数(包括(但不限于)肝纤维化、血清转氨酶含量升高和肝的坏死性炎症活动)来确定本发明方法是否对治疗 HCV 感染有效。将于下文中详细论述肝纤维化的指标。

[0273] 所述方法涉及投与有效量的式 I 化合物,且任选与有效量的一种或多种额外抗病毒剂组合。在一些实施例中,式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的有效量是使病毒滴度有效降低到不可检测的水平(例如降低到每毫升血清约 1000 到约 5000 个基因组拷贝、约 500 到约 1000 个基因组拷贝或约 100 到约 500 个基因组拷贝)的量。在一些实施例中,式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的有效量是使病毒载量有效降低到每毫升血清少于 100 个基因组拷贝的量。

[0274] 在一些实施例中,式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的有效量是有效实现个体血清中 1.5-log、2-log、2.5-log、3-log、3.5-log、4-log、4.5-log 或 5-log 的病毒滴度降低的量。

[0275] 在许多实施例中,式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的有效量是有效实现持续病毒应答(例如在疗法停止后至少约 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 个月的时间内在患者的血清中未发现可检测的 HCV RNA 或发现实质上不可检测的 HCV RNA, 例如每毫升血清小于约 500、小于约 400、小于约 200 或小于约 100 个基因组拷贝) 的量。

[0276] 如上文所述, 可通过测量与 HCV 感染相关的参数 (例如肝纤维化) 来确定本发明方法是否对治疗 HCV 感染有效。将于下文中详细论述确定肝纤维化的程度的方法。在一些实施例中, 肝纤维化的血清标志物含量指示肝纤维化的程度。

[0277] 作为一个非限制性实例, 使用标准检定来测量血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的含量。通常, 认为小于约 45 个国际单位的 ALT 含量是正常的。在一些实施例中, 式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的有效量是将 ALT 含量有效降低到每毫升血清小于约 45 个国际单位 (IU) 的量。

[0278] 式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是与未经治疗的个体或经安慰剂治疗的个体的标志物含量相比, 使肝纤维化的标志物血清含量有效降低至少约 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% 或更高的量。测量血清标志物的方法包括使用对指定血清标志物具特异性的抗体进行的基于免疫学的方法, 例如酶联免疫吸附检定 (ELISA)、放射免疫检定等。

[0279] 在许多实施例中, 式 I 化合物和额外抗病毒剂的有效量为协同量。如本文所使用, 式 I 化合物与额外抗病毒剂的“协同组合”或“协同量”是一种组合剂量, 其对于治疗性治疗或预防性治疗 HCV 感染的有效性高于可由以下两项的简单相加性组合而预计或预期的治疗结果的增量性改进: (i) 当投与与单药疗法相同的剂量时式 I 化合物的治疗或预防益处, 和 (ii) 当投与与单药疗法相同的剂量时额外抗病毒剂的治疗或预防益处。

[0280] 在一些实施例中, 所选量的式 I 化合物与所选量的额外抗病毒剂当以组合疗法用于疾病时有效, 但所选量的式 I 化合物和 / 或所选量的额外抗病毒剂当以单药疗法用于疾病时无效。因此, 实施例涵盖 (1) 所选量的额外抗病毒剂当与所选量的式 I 化合物以组合疗法用于疾病时增强所述化合物的治疗益处的方案, 其中所选量的额外抗病毒剂当以单药疗法用于疾病时不提供治疗益处; (2) 所选量的式 I 化合物当与所选量的额外抗病毒剂以组合疗法用于疾病时增强所述抗病毒剂的治疗益处的方案, 其中所选量的式 I 化合物当以单药疗法用于疾病时不提供治疗益处; 和 (3) 所选量的式 I 化合物与所选量的额外抗病毒剂当以组合疗法用于疾病时提供治疗益处的方案, 其中所选量的式 I 化合物与所选量的额外抗病毒剂中每一者当分别以单药疗法用于疾病时不提供治疗益处。如本文所述, 式 I 化合物和额外抗病毒剂的“协同有效量”和其语法等效的词应理解为包括上述 (1)-(3) 中任一者所涵盖的任何方案。

[0281] 纤维化

[0282] 实施例提供治疗肝纤维化 (包括由 HCV 感染引起或与 HCV 感染相关的肝纤维化形式) 的方法, 其一般涉及投与治疗量的式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂。在存在和不存在一种或多种额外抗病毒剂的情况下, 式 I 化合物的有效量以及给药方案将如下文所论述。

[0283] 通过多种用于测量肝纤维化和肝功能的公认技术中的任一种来确定用式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂治疗是否能有效减少肝纤维化。通过分析肝活检

样品来测定肝纤维化的减少。肝活检的分析包含评定两个主要组成部分：坏死性炎症，由作为严重性和正在进行的疾病活动的量度的“等级”评定；和纤维化和实质或血管重塑的病变，由反映长期疾病进展的“时期”评定。例如参看布伦特 (Brunt) (2000) 肝脏病学杂志 (Hepatology) 31:241-246；和麦特韦尔 (METAVIR)，(1994) 肝脏病学杂志 (Hepatology) 20:15-20。根据肝活检的分析赋予得分。存在多种标准化评分系统，其提供对于纤维化程度和严重性的定量评定。这些系统包括麦特韦尔、科诺德 (Knodel)、斯凯悦 (Scheuer)、路德维格 (Ludwig) 和伊萨克 (Ishak) 评分系统。

[0284] 麦特韦尔评分系统是建立在分析肝活检的各种特征的基础之上，包括纤维化（门脉纤维化、小叶中央纤维化和肝硬化）、坏死（碎屑样坏死和小叶坏死、嗜酸性收缩 (acidophilic retraction) 和气球样变性 (ballooning degeneration)、炎症（汇管区炎症 (portal tract inflammation)、门脉淋巴样聚集 (portal lymphoid aggregate) 和门脉炎症分布）、胆管改变和科诺德指数（门脉周坏死 (periportal necrosis)、小叶坏死、门脉炎症、纤维化和整体疾病活动的评分）。麦特韦尔系统中各时期的定义如下：得分：0，无纤维化；得分：1，汇管区星状扩大但不形成隔膜；得分：2，汇管区扩大并形成极少隔膜；得分：3，多个隔膜但未肝硬化；和得分：4，肝硬化。

[0285] 科诺德评分系统（也称为肝炎活动指数）基于组织学特征得分将试样分为四类：I. 门脉周和 / 或桥接坏死；II. 小叶内变性和局灶性坏死；III. 门脉炎症；和 IV. 纤维化。在科诺德分期系统中，得分如下：得分：0，无纤维化；得分：1，轻度纤维化（纤维性门脉扩张）；得分：2，中度纤维化；得分：3，重度纤维化（桥接纤维化）；和得分：4，肝硬化。得分越高，则肝组织损伤越严重。科诺德 (1981) 肝脏病学杂志 1:431。

[0286] 在斯凯悦评分系统中，得分如下：得分：0，无纤维化；得分：1，扩大的纤维化汇管区；得分：2，门脉周或门脉 - 门脉隔膜，但结构完整；得分：3，伴随结构扭曲的纤维化，但无明显肝硬化；得分：4，可能或确定的肝硬化。斯凯悦 (1991) 肝脏病学杂志 13:372。

[0287] 伊萨克评分系统描述于伊萨克 (1995) 肝脏病学杂志 22:696-699 中。0 期，无纤维化；1 期，一些门脉区纤维性扩张，出现或未出现短的纤维性隔膜；2 期，大部分门脉区纤维性扩张，出现或未出现短的纤维性隔膜；3 期，大部分门脉区纤维性扩张，伴随偶发的门脉到门脉 (P-P) 桥接；4 期，门脉区纤维性扩张，伴随明显的桥接 (P-P) 以及门脉 - 中心 (P-C) 桥接；5 期，明显的桥接 (P-P 和 / 或 P-C)，伴随偶发的结节（不完全肝硬化）；6 期，可能或确定的肝硬化。

[0288] 可通过使用乔德 - 普格 (Child-Pugh) 评分系统来测量和评定抗纤维化疗法的益处，所述评分系统包含建立在血清胆红素含量、血清白蛋白含量、凝血酶原时间异常、腹水的存在和严重程度以及脑病的存在和严重程度的基础上的多组分点系统 (multicomponent point system)。根据这些参数异常的存在和严重程度，可将患者归为严重程度递增的三类临床疾病中的一类：A、B 或 C。

[0289] 在一些实施例中，式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是实现基于疗法前和疗法后肝活检的纤维化阶段的一个单位或多个单位改变的量。在特定实施例中，式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量在麦特韦尔、科诺德、斯凯悦、路德维格和伊萨克评分系统中使肝纤维化降低至少一个单位。

[0290] 也可使用肝功能的二级或间接指数来评估用式 I 化合物治疗的功效。还可以测量

基于肝纤维化的胶原和 / 或血清标志物的特异性染色的肝纤维化量化程度的计算机辅助式半自动形态评定 (morphometric computerized semi-automated assessment) 来指示本发明治疗方法的功效。肝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、门脉压力、白蛋白含量和乔德 - 普格得分的评定。

[0291] 式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的有效量是与未经治疗的个体或经安慰剂治疗的个体的肝功能指数相比, 使肝功能指数有效增加至少约 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% 或更高的量。所属领域技术人员使用标准检定方法可容易测量所述肝功能指数, 所述检定方法中有许多在市面有售并且通常用于临床环境中。

[0292] 还可测量肝纤维化的血清标志物以指示本发明治疗方法的功效。肝纤维化的血清标志物包括 (但不限于) 透明质酸盐、III 型前胶原 N 末端肽、IV 型胶原的 7S 域、I 型前胶原 C 末端肽和层粘连蛋白 (laminin)。肝纤维化的其它生化标志物包括 α 2- 巨球蛋白、结合珠蛋白、 γ 球蛋白、载脂蛋白 A 和 γ 谷氨酰转肽酶。

[0293] 式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是与未经治疗的个体或经安慰剂治疗的个体的标志物含量相比, 使肝纤维化的标志物血清含量有效降低至少约 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% 或更高的量。所属领域技术人员使用标准检定方法可容易测量所述肝纤维化血清标志物, 所述检定方法中有许多在市面有售并且通常用于临床环境中。测量血清标志物的方法包括使用对指定血清标志物具特异性的抗体进行的基于免疫学的方法, 例如酶联免疫吸附检定 (ELISA)、放射免疫检定等。

[0294] 也可使用肝功能储备的定量测试来评定用干扰素受体激动剂和吡非尼酮 (pirfenidone) (或吡非尼酮类似物) 治疗的功效。这些测试包括: 吲哚菁绿清除率 (indocyanine green clearance, ICG)、半乳糖消除能力 (galactose elimination capacity, GEC)、氨基比林呼气试验 (aminopyrine breath test, ABT)、安替比林清除率 (antipyrine clearance)、单乙基甘氨酸二甲苯胺 (monoethylglycine-xylylidide, MEG-X) 清除率和咖啡因清除率 (caffeine clearance)。

[0295] 如本文所使用, “与肝硬化相关的并发症” 是指为失代偿性肝病的后遗症 (即在肝纤维化出现后发生并且由肝纤维化出现引起) 的病症, 并且其包括 (但不限于) 出现腹水、静脉曲张出血、门脉高压症、黄疸、进行性肝功能不全、脑病、肝细胞癌、需要肝移植的肝衰竭和与肝相关的死亡率。

[0296] 式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是与未经治疗的个体或经安慰剂治疗的个体相比, 使与肝硬化相关的病症的发病率 (例如个体将发展疾病的可能性) 有效降低至少约 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% 或更高的量。

[0297] 所属领域技术人员可容易确定用式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂治疗是否能有效降低与肝硬化相关的病症的发病率。

[0298] 肝纤维化的减少将使肝功能增强。因此,实施例提供增强肝功能的方法,其一般涉及投与治疗有效量的式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂。肝功能包括(但不限于)合成例如血清蛋白的蛋白质(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 - 谷氨酰转肽酶等)、合成胆红素、合成胆固醇和合成胆汁酸;肝代谢功能,包括(但不限于)碳水化合物代谢、氨基酸和氮代谢、激素代谢和脂质代谢;外来药物的解毒;血液动力学功能,包括内脏和门脉血液动力学;等。

[0299] 所属领域技术人员使用公认的肝功能测试可容易确定肝功能是否增强。因此,可通过使用标准免疫学和酶检定测量血清中例如白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、胆红素等肝功能标志物的含量来评定这些标志物的合成。可使用标准方法通过门脉楔压(portal wedge pressure)和/或阻力来测量内脏循环和门脉血液动力学。可通过测量血清中的氨含量来测量代谢功能。

[0300] 通常由肝分泌的血清蛋白是否在正常范围内可通过使用标准免疫学和酶检定测量所述蛋白质的含量来确定。所属领域技术人员已知所述血清蛋白的正常范围。以下为非限制性实例。丙氨酸转氨酶的正常含量为每毫升血清约 45 个国际单位。天冬氨酸转氨酶的正常范围为每升血清约 5 到约 40 个单位。胆红素是使用标准检定测量。正常胆红素含量通常小于约 1.2mg/dL。血清白蛋白含量是使用标准检定测量。血清白蛋白的正常含量在约 35 到约 55g/L 的范围内。凝血酶原时间的延长是使用标准检定测量。正常的凝血酶原时间比对照时间长不到约 4 秒。

[0301] 式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是使肝功能有效增强至少约 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% 或更高的量。举例来说,式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量是使肝功能血清标志物的较高含量有效降低至少约 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% 或更高或者使肝功能血清标志物的含量降低到正常范围内的量。式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂的治疗有效量也为使肝功能血清标志物的较低含量有效增加至少约 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% 或更高或者使肝功能血清标志物的含量增加到正常范围内的量。

[0302] 剂量、调配物和投药途径

[0303] 在本发明方法中,可使用能够产生所需治疗作用的任何常规方式,将活性剂(例如式 I 化合物和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂)投与宿主。因此,所述药剂可并入多种调配物中以供治疗性投药。更具体地说,可通过与适当的医药学上可接受的载剂或稀释剂组合将实施例的药剂调配成医药组合物,并且可将其调配成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,例如片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、油膏、溶液、栓剂、注射液、吸入剂和气雾剂。

[0304] 调配物

[0305] 可使用众所周知的试剂和方法调配上述活性剂。组合物是以与医药学上可接受的赋形剂的调配物形式提供。所属领域中已知多种医药学上可接受的赋形剂,而无需在本文中详细论述。多种出版物中曾详细描述医药学上可接受的赋形剂,包括例如 A. 杰纳罗(A. Gennaro) (2000) “雷明顿:药学科学与实践(Remington: The Science and Practice

ofPharmacy)”,第20版,利平科特·威廉斯与威尔金斯出版社(Lippincott, Williams, &Wilkins);医药剂型与药物传递系统(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug DeliverySystems)(1999),H.C. 安塞尔(H.C. Ansel)等人编,第7版,利平科特·威廉斯与威尔金斯出版社;和医药赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)(2000) A.H. 肯博(A.H. Kibbe)等人编,第3版,美国医药协会(Amer. Pharmaceutical Assoc.)。

[0306] 医药学上可接受的赋形剂(例如媒剂、佐剂、载剂或稀释剂)易于为公众所用。而且,医药学上可接受的辅助物质(例如pH值调节剂和缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、润湿剂等)也易于为公众所用。

[0307] 在一些实施例中,于水性缓冲液中调配药剂。适当的水性缓冲液包括(但不限于)乙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐缓冲液,其浓度在约5mM到约100mM内变化。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)氯化钠和糖(例如甘露醇、右旋糖、蔗糖等)。在一些实施例中,水性缓冲液另外包括非离子表面活性剂,例如聚山梨醇酯20或80。调配物可任选另外包括防腐剂。适当的防腐剂包括(但不限于)苯甲醇、苯酚、氯丁醇、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)等。在许多情况下,调配物是在约4℃下储存。还可将调配物冻干,在此情况下,其通常包括冷冻保护剂,例如蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、甘露醇等。冻干的调配物可储存较长的时间,甚至在环境温度下也如此。

[0308] 因此,药剂的投与可以各种方式实现,包括经口、口腔、直肠、不经肠、腹膜内、皮内、皮下、肌内、经皮、气管内等投与。在许多实施例中,投药是通过团注进行,例如皮下团注、肌内团注等。

[0309] 实施例的医药组合物可经口、不经肠或经植入的储器投与。优选经口投药或经注射投药。

[0310] 使用标准方法和装置(例如针和注射器、皮下注射口传递系统等)实现实施例医药组合物的皮下投与。例如参看美国专利第3,547,119号、第4,755,173号、第4,531,937号、第4,311,137号和第6,017,328号。皮下注射口与通过所述口对患者投与实施例医药组合物的装置的组合在本文中称为“皮下注射口传递系统”。在许多实施例中,皮下注射是通过用针和注射器进行的团注传递来实现。

[0311] 在医药剂型中,所述药剂可以其医药学上可接受的盐形式投与,或者还可将其单独使用或与其它医药学活性化合物适当联合以及组合而使用。以下方法和赋形剂仅是例示性的而决不是限制性的。

[0312] 对于口服制剂,可将所述药剂单独使用或与适当添加剂组合使用以制得片剂、散剂、颗粒剂或胶囊,所述添加剂例如为常规添加剂,例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉;粘合剂,例如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠;润滑剂,例如滑石粉或硬脂酸镁;和在必要时使用的稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂和调味剂。

[0313] 可通过在水性或非水性溶剂(例如植物油或其它类似油、合成脂肪酸甘油酯、高级脂肪酸酯或丙二醇酯)中溶解、悬浮或乳化所述药剂来将其调配成供注射用的制剂,并且在必要时,使用常规添加剂,例如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂。

[0314] 另外,可通过将所述药剂与多种基质(例如乳化基质或水溶性基质)混合来将其

制成栓剂。实施例的化合物可经由栓剂以经直肠方式投与。栓剂可包括媒剂,例如可可脂、碳蜡 (Carbowax) 和聚乙二醇,其在体温下熔化但在室温下凝固。

[0315] 可提供经口或直肠投药的单位剂型,例如糖浆、酏剂和悬浮液,其中各剂量单位(例如满茶匙、满汤匙、片剂或栓剂)含有预定量的含有一种或多种抑制剂的组合物。类似地,供注射用或静脉内投药的单位剂型可包含无菌水、生理盐水或另一医药学上可接受的载剂中的溶液形式的组合物中的抑制剂。

[0316] 如本文所使用,术语“单位剂型”是指适于作为单剂量 (unitary dosage) 用于人类和动物受试者的物理上不连续的单位,各单位含有经计算足以产生所需作用的量的预定量的实施例化合物与医药学上可接受的稀释剂、载剂或媒剂。实施例中新颖单位剂型的规格视所用特定化合物和待实现的作用以及与各化合物在宿主体内相关的药物动力学而定。

[0317] 医药学上可接受的赋形剂(例如媒剂、佐剂、载剂或稀释剂)易于为公众所用。而且,医药学上可接受的辅助物质(例如 pH 值调节剂和缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、润湿剂等)也易于为公众所用。

[0318] 额外抗病毒剂或抗纤维化剂

[0319] 如上文所论述,在一些实施例中,本发明方法将通过投与 NS3 抑制剂(其为式 I 化合物)和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂来执行。

[0320] 在一些实施例中,所述方法另外包括投与一种或多种干扰素受体激动剂。干扰素受体激动剂于本文中描述。

[0321] 在其它实施例中,所述方法另外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于本文中描述。

[0322] 适用于组合疗法中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)) 以及其类似物和衍生物;2',3'-双脱氧肌苷 (DDI)(地丹诺辛 (didanosine)) 以及其类似物和衍生物;2',3'-双脱氧胞苷 (DDC)(双脱氧胞苷 (dideoxycytidine)) 以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)) 以及其类似物和衍生物;可比韦 (combivir);阿巴卡韦 (abacavir);阿德福韦酯 (adefovir dipoxil);西多福韦 (cidofovir);利巴韦林 (ribavirin);利巴韦林类似物等。

[0323] 在一些实施例中,所述方法另外包括投与利巴韦林。利巴韦林(1-β-D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺)是购自美国加利福尼亚州哥斯大米萨 ICN 医药公司 (ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif.),其描述于默克索引 (Merck Index),化合物第 8199 号,第 19 版中。其制备和调配描述于美国专利第 4,211,771 中。一些实施例还涉及使用利巴韦林的衍生物(例如参看美国专利第 6,277,830 号)。利巴韦林可以胶囊或片剂形式经口投与,或者以与 NS-3 抑制剂化合物相同或不同的投药形式和相同或不同的途径投与。当然,也涵盖使这两种药物可利用的其它投药类型,例如通过鼻喷雾、经皮、静脉内、通过栓剂、通过持续释放剂型投与等。只要能够在不损害活性成分的情况下传递适当剂量,任何投药形式都将起作用。

[0324] 在一些实施例中,所述方法另外包括投与利托那韦 (ritonavir)。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-8,11-双(苯甲基)-2,4,7,12-四氮杂十三-13-酸,5-噻唑基甲酯 [5S-(5R*,8R*,10R*,

11R*)) 购自雅培制药有限公司 (Abbott Laboratories), 是人免疫缺陷病毒蛋白酶以及人体内治疗性分子的肝代谢通常所涉及的细胞色素 P450 3A 和 P450 2D6 肝酶的抑制剂。由于利托那韦对细胞色素 P450 3A 具有强抑制作用并且对细胞色素 P450 2D6 具有抑制作用, 故可将其以低于正常治疗剂量的剂量与其它蛋白酶抑制剂组合, 以降低所需剂量单位数量、给药频率或二者的同时, 达到第二蛋白酶抑制剂的治疗水平。

[0325] 低剂量利托那韦的共投药还可用于补偿倾向于降低由 CYP3A 所代谢的蛋白酶抑制剂的含量的药物相互作用。利托那韦的结构、合成、制备和调配描述于美国专利第 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 号和美国专利第 6, 232, 333 号中。利托那韦可以胶囊或片剂或口服溶液形式经口投与, 或者以与 NS-3 抑制剂化合物相同或不同的投药形式和相同或不同的途径投与。当然, 也涵盖使这两种药物可利用的其它投药类型, 例如通过鼻喷雾、经皮、静脉内、通过栓剂、通过持续释放剂型投与等。只要能够在不损害活性成分的情况下传递适当剂量, 任何投药形式都将起作用。

[0326] 在一些实施例中, 在 NS3 抑制剂化合物治疗的整个过程中投与额外抗病毒剂。在其它实施例中, 将额外抗病毒剂投与一段与 NS3 抑制剂化合物治疗重叠的时间, 例如额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始前开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束前结束; 额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗之后开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束后结束; 额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始后开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束前结束; 或者额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始前开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束后结束。

[0327] 治疗方法

[0328] 单药疗法

[0329] 本文所述的 NS3 抑制剂化合物可用于 HCV 疾病的短程或长程疗法中。在许多实施例中, 投与 NS3 抑制剂化合物持续约 1 天到约 7 天, 或约 1 周到约 2 周, 或约 2 周到约 3 周, 或约 3 周到约 4 周, 或约 1 个月到约 2 个月, 或约 3 个月到约 4 个月, 或约 4 个月到约 6 个月, 或约 6 个月到约 8 个月, 或约 8 个月到约 12 个月, 或至少一年的时间, 并且可投与更长时间段。可将 NS3 抑制剂化合物每天投与 5 次、每天 4 次、每天 3 次 (tid)、每天 2 次 (bid)、每天 1 次 (qd)、每隔一天 1 次 (qod)、每周 2 次 (biw)、每周 3 次 (tiw)、每周 1 次 (qw)、每隔一周 1 次 (qow)、每月 3 次或每月 1 次。在其它实施例中, NS3 抑制剂化合物是以连续输注的方式投与。

[0330] 在许多实施例中, 实施例的 NS3 抑制剂化合物是经口投与。

[0331] 对于治疗患者的 HCV 疾病的上述方法, 可以每天 1 到 5 次分剂量对患者投与每天每千克患者体重约 0.01 毫克到约 100 毫克剂量的如本文所述的 NS3 抑制剂化合物。在一些实施例中, 以每天 1 到 5 次分剂量投与每天每千克患者体重约 0.5 毫克到约 75 毫克剂量的 NS3 抑制剂化合物。

[0332] 可与载体材料组合产生剂型的活性成分的量可视为治疗的宿主和特定投药模式而变化。典型的医药制剂可含有约 5% 到约 95% 活性成分 (w/w)。在其它实施例中, 医药制剂可含有约 20% 到约 80% 活性成分。

[0333] 所属领域技术人员将容易了解, 剂量水平可随具体 NS3 抑制剂化合物、症状的严

重程度和受试者对副作用的易感性而变化。所属领域技术人员通过多种方式可容易测定给定 NS3 抑制剂化合物的优选剂量。优选方式是测量给定干扰素受体激动剂的生理效力。

[0334] 在许多实施例中,投与多剂 NS3 抑制剂化合物。举例来说,将 NS3 抑制剂化合物每月投与 1 次、每月 2 次、每月 3 次、每隔一周 1 次 (qow)、每周 1 次 (qw)、每周 2 次 (biw)、每周 3 次 (tiw)、每周 4 次、每周 5 次、每周 6 次、每隔一天 1 次 (qod)、每天 1 次 (qd)、每天 2 次 (qid) 或每天 3 次 (tid),持续在约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年范围内或更长的时间。

[0335] 与利巴韦林的组合疗法

[0336] 在一些实施例中,所述方法提供组合疗法,其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的利巴韦林。利巴韦林可以每天约 400 毫克、约 800 毫克、约 1000 毫克或约 1200 毫克的剂量投与。

[0337] 一个实施例提供经修改成包括对患者共投与治疗有效量的利巴韦林持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程的持续时间的上述方法中的任一种。

[0338] 另一实施例提供经修改成包括每天经口对患者共投与约 800 毫克到约 1200 毫克利巴韦林持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程的持续时间的上述方法中的任一种。在另一实施例中,上述方法中的任一种可经修改成包括对患者 (a) 每天经口共投与 1000 毫克利巴韦林 (如果患者的体重不到 75 千克);或 (b) 每天经口共投与 1200 毫克利巴韦林 (如果患者的体重大于或等于 75 千克),其中任选将利巴韦林的每日剂量分成 2 剂,持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程的持续时间。

[0339] 与左旋韦林 (levovirin) 的组合疗法

[0340] 在一些实施例中,所述方法提供组合疗法,其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的左旋韦林。左旋韦林通常是以在每天约 30 毫克到约 60 毫克、约 60 毫克到约 125 毫克、约 125 毫克到约 200 毫克、约 200 毫克到约 300 毫克、约 300 毫克到约 400 毫克、约 400 毫克到约 1200 毫克、约 600 毫克到约 1000 毫克或约 700 到约 900 毫克范围内或者每天每千克体重约 10 毫克的量投与。在一些实施例中,左旋韦林是以每天约 400、约 800、约 1000 或约 1200 毫克的剂量经口投与,持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程。

[0341] 与韦拉米啉 (viramidine) 的组合疗法

[0342] 在一些实施例中,所述方法提供组合疗法,其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的韦拉米啉。韦拉米啉通常是以在每天约 30 毫克到约 60 毫克、约 60 毫克到约 125 毫克、约 125 毫克到约 200 毫克、约 200 毫克到约 300 毫克、约 300 毫克到约 400 毫克、约 400 毫克到约 1200 毫克、约 600 毫克到约 1000 毫克或约 700 到约 900 毫克范围内或者每天每千克体重约 10 毫克的量投与。在一些实施例中,韦拉米啉是以每天约 800 或约 1600 毫克的剂量经口投与,持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程。

[0343] 与利托那韦的组合疗法

[0344] 在一些实施例中,所述方法提供组合疗法,其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的利托那韦。利托那韦通常是以每天 2 次在约 50 毫克到约 100 毫克、约 100 毫克到约 200 毫克、约 200 毫克到约 300 毫克、约 300 毫克到约 400 毫克、约 400 毫克到约 500 毫克或约 500 到约 600 毫克范围内的量投与。在一些实施例中,利托那韦是以每

天 2 次约 300 毫克或约 400 毫克或约 600 毫克的剂量经口投与,持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程。

[0345] 与 α -葡萄糖苷酶抑制剂的组合疗法

[0346] 适当的 α -葡萄糖苷酶抑制剂包括上述亚氨基糖中的任一种,包括如美国专利公开案第 2004/0110795 号中所揭示的亚氨基糖的长烷基链衍生物;内质网缔合的 α -葡萄糖苷酶的抑制剂;膜结合的 α -葡萄糖苷酶的抑制剂;米格列醇 (miglitol) (格莱斯特 (Glyse®)), 以及其活性衍生物和类似物;和阿卡波糖 (acarbose) (普雷克斯 (Precos®)), 以及其活性衍生物和类似物。

[0347] 在许多实施例中,所述方法提供组合疗法,其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的 α -葡萄糖苷酶抑制剂,所述 α -葡萄糖苷酶抑制剂投与约 1 天到约 7 天,或约 1 周到约 2 周,或约 2 周到约 3 周,或约 3 周到约 4 周,或约 1 个月到约 2 个月,或约 3 个月到约 4 个月,或约 4 个月到约 6 个月,或约 6 个月到约 8 个月,或约 8 个月到约 12 个月,或至少一年的时间,并且可投与更长时间段。

[0348] 可将 α -葡萄糖苷酶抑制剂每天投与 5 次、每天 4 次、每天 3 次、每天 2 次、每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次。在其它实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是以连续输注的方式投与。

[0349] 在许多实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是经口投与。

[0350] 对于上述治疗黄病毒感染、治疗 HCV 感染和治疗由 HCV 感染所引起的肝纤维化的方法,所述方法提供组合疗法,其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的 α -葡萄糖苷酶抑制剂,所述 α -葡萄糖苷酶抑制剂是以分次剂量以每天约 10 毫克到每天约 600 毫克的剂量投与患者,例如每天约 10 毫克到每天约 30 毫克、每天约 30 毫克到每天约 60 毫克、每天约 60 毫克到每天约 75 毫克、每天约 75 毫克到每天约 90 毫克、每天约 90 毫克到每天约 120 毫克、每天约 120 毫克到每天约 150 毫克、每天约 150 毫克到每天约 180 毫克、每天约 180 毫克到每天约 210 毫克、每天约 210 毫克到每天约 240 毫克、每天约 240 毫克到每天约 270 毫克、每天约 270 毫克到每天约 300 毫克、每天约 300 毫克到每天约 360 毫克、每天约 360 毫克到每天约 420 毫克、每天约 420 毫克到每天约 480 毫克或每天约 480 毫克到每天约 600 毫克。

[0351] 在一些实施例中,所述方法提供组合疗法,其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的 α -葡萄糖苷酶抑制剂,所述 α -葡萄糖苷酶抑制剂是每天三次以约 10 毫克的剂量投与。在一些实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 15 毫克的剂量投与。在一些实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 20 毫克的剂量投与。在一些实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 25 毫克的剂量投与。在一些实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 30 毫克的剂量投与。在一些实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 40 毫克的剂量投与。在一些实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 50 毫克的剂量投与。在一些实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 100 毫克的剂量投与。在一些实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是以两次或三次分剂量以每天约 75 毫克到每天约 150 毫克的剂量投与,其中所述个体重 60 千克或更少。在一些实施例中, α -葡萄糖苷酶抑制剂是以两次或三次分剂量以每天约 75 毫克到每天约 300 毫克的剂量投与,其中所述个体重 60 千克或更多。

[0352] 可与载剂材料组合产生剂型的活性成分（例如 α -葡萄糖苷酶抑制剂）的量可视为治疗的宿主和特定投药模式而变化。典型的医药制剂可含有约 5% 到约 95% 活性成分 (w/w)。在其它实施例中，医药制剂可含有约 20% 到约 80% 活性成分。

[0353] 所属领域技术人员将容易了解，剂量水平可随具体 α -葡萄糖苷酶抑制剂、症状的严重程度和受试者对副作用的易感性而变化。所属领域技术人员通过多种方式可容易测定给定 α -葡萄糖苷酶抑制剂的优选剂量。典型方式是测量给定活性剂的生理效力。

[0354] 在许多实施例中，投与多剂 α -葡萄糖苷酶抑制剂。举例来说，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的 α -葡萄糖苷酶抑制剂，所述 α -葡萄糖苷酶抑制剂是每月投与 1 次、每月 2 次、每月 3 次、每隔一周 1 次 (qow)、每周 1 次 (qw)、每周 2 次 (biw)、每周 3 次 (tiw)、每周 4 次、每周 5 次、每周 6 次、每隔一天 1 次 (qod)、每天 1 次 (qd)、每天 2 次 (qid) 或每天 3 次 (tid)，持续在约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年范围内或更长的时间。

[0355] 与胸腺肽 α (thymosin- α) 的组合疗法

[0356] 在一些实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的胸腺肽- α 。胸腺肽 α (日达仙 (ZadaxinTM)) 通常是通过皮下注射投与。胸腺肽 α 可每天 3 次、每天 2 次、每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次、实质上连续或连续投与，持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程。在许多实施例中，胸腺肽 α 是每周投与 2 次，持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程。胸腺肽 α 的有效剂量在约 0.5 毫克到约 5 毫克的范围内，例如约 0.5 毫克到约 1.0 毫克、约 1.0 毫克到约 1.5 毫克、约 1.5 毫克到约 2.0 毫克、约 2.0 毫克到约 2.5 毫克、约 2.5 毫克到约 3.0 毫克、约 3.0 毫克到约 3.5 毫克、约 3.5 毫克到约 4.0 毫克、约 4.0 毫克到约 4.5 毫克或约 4.5 毫克到约 5.0 毫克。在特定实施例中，胸腺肽 α 是以含有 1.0 毫克或 1.6 毫克量的剂量投与。

[0357] 胸腺肽 α 可投与在约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年的范围内或更长的时间。在一个实施例中，将胸腺肽 α 投与持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程。

[0358] 与干扰素的组合疗法

[0359] 在许多实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的干扰素受体激动剂。在一些实施例中，在本文所述的治疗方法中，将式 I 化合物与 I 型或 III 型干扰素受体激动剂共投与。适用于本文中的 I 型干扰素受体激动剂包括任何干扰素- α (IFN- α)。在某些实施例中，干扰素- α 为聚乙二醇化干扰素- α 。在某些其它实施例中，干扰素- α 为复合干扰素，例如干复津复合干扰素 (INFERGEN[®] interferon alfacon-1)。在其它实施例中，干扰素- α 为单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合干扰素。

[0360] IFN- α 的有效剂量在约 3 微克到约 27 微克、约 3 个百万单位 (MU) 到约 10MU、约 90 微克到约 180 微克或约 18 微克到约 90 微克的范围内。干复津复合干扰素- α 的有效剂量包括每剂约 3 微克、约 6 微克、约 9 微克、约 12 微克、约 15 微克、约 18 微克、约 21 微

克、约 24 微克、约 27 微克或约 30 微克药物。IFN- α 2a 和 IFN- α 2b 的有效剂量在每剂 3 个百万单位 (MU) 到 10MU 的范围内。派罗欣 (PEGASYS®) 聚乙二醇化 IFN- α 2a 的有效剂量含有每剂约 90 微克到 270 微克或为约 180 微克药物的量。佩乐能 (PEG-INTRO®) 聚乙二醇化 IFN- α 2b 的有效剂量含有每剂每千克体重约 0.5 微克到 3.0 微克药物的量。聚乙二醇化复合干扰素 (PEG-CIFN) 的有效剂量含有每剂 PEG-CIFN 约 18 微克到约 90 微克或约 27 微克到约 60 微克或为约 45 微克 CIFN 氨基酸重量的量。单聚乙二醇化 (30kD, 线性) CIFN 的有效剂量含有每剂约 45 微克到约 270 微克或约 60 微克到约 180 微克或约 90 微克到约 120 微克药物的量。IFN- α 可每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 1 次、每周 3 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次、实质上连续或连续投与。

[0361] 在许多实施例中, 将 I 型或 III 型干扰素受体激动剂和 / 或 II 型干扰素受体激动剂投与约 1 天到约 7 天, 或约 1 周到约 2 周, 或约 2 周到约 3 周, 或约 3 周到约 4 周, 或约 1 个月到约 2 个月, 或约 3 个月到约 4 个月, 或约 4 个月到约 6 个月, 或约 6 个月到约 8 个月, 或约 8 个月到约 12 个月, 或至少一年的时间, 并且可投与更长时间段。剂量方案可包括每天 3 次、每天 2 次、每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次投与。一些实施例提供上述方法中的任一种, 其中所需剂量的 IFN- α 是每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次通过团注传递经皮下投与患者, 或者每天通过实质上连续或连续传递经皮下投与患者, 持续所需的治疗持续时间。在其它实施例中, 可实践上述方法中的任一种, 其中所需剂量的聚乙二醇化 IFN- α (PEG-IFN- α) 是每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次通过团注传递经皮下投与患者, 持续所需的治疗持续时间。

[0362] 在其它实施例中, 在实施例的治疗方法中, 将 NS3 抑制剂化合物与 II 型干扰素受体激动剂共投与。适用于本文中的 II 型干扰素受体激动剂包括任何干扰素- γ (IFN- γ)。

[0363] 视患者的体格而定, IFN- γ 的有效剂量可在约 0.5 微克 / 平方米到约 500 微克 / 平方米、通常约 1.5 微克 / 平方米到 200 微克 / 平方米的范围内。此活性是以每 50 微克蛋白质 10^6 个国际单位 (U) 计。IFN- γ 可每日 1 次、每隔一日 1 次、每周 3 次或者实质上连续或连续投与。

[0364] 在相关具体实施例中, IFN- γ 是以约 25 微克到约 500 微克、约 50 微克到约 400 微克或约 100 微克到约 300 微克的单位剂型投与个体。在相关特定实施例中, 剂量为约 200 微克 IFN- γ 。在许多相关实施例中, 投与 IFN- γ 1b。

[0365] 当剂量为每剂 200 微克 IFN- γ 时, 每单位体重 IFN- γ 的量 (假定体重在约 45 千克到约 135 千克的范围内) 在每千克体重约 4.4 微克 IFN- γ 到每千克体重约 1.48 微克 IFN- γ 的范围内。

[0366] 受试个体的体表面积通常在约 1.33 平方米到约 2.50 平方米的范围内。因此, 在许多实施例中, IFN- γ 剂量在约 150 微克 / 平方米到约 20 微克 / 平方米的范围内。举例来说, IFN- γ 剂量在约 20 微克 / 平方米到约 30 微克 / 平方米、约 30 微克 / 平方米到约 40 微克 / 平方米、约 40 微克 / 平方米到约 50 微克 / 平方米、约 50 微克 / 平方米到约 60 微克 / 平方米、约 60 微克 / 平方米到约 70 微克 / 平方米、约 70 微克 / 平方米到约 80 微克 / 平方米、约 80 微克 / 平方米到约 90 微克 / 平方米、约 90 微克 / 平方米到约 100 微克 / 平方米、约 100 微克 / 平方米到约 110 微克 / 平方米、约 110 微克 / 平方米到约 120 微克 / 平方

米、约 120 微克 / 平方米到约 130 微克 / 平方米、约 130 微克 / 平方米到约 140 微克 / 平方米或约 140 微克 / 平方米到约 150 微克 / 平方米的范围内。在一些实施例中,剂量组在约 25 微克 / 平方米到约 100 微克 / 平方米的范围内。在其它实施例中,剂量组在约 25 微克 / 平方米到约 50 微克 / 平方米的范围内。

[0367] 在一些实施例中, I 型或 III 型干扰素受体激动剂是以第一给药方案继之以第二给药方案投与。I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第一给药方案(也称为“诱导方案”)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,在干复津复合 IFN- α (CIFN) 的情况下,第一给药方案包含投与约 9 微克、约 15 微克、约 18 微克或约 27 微克 CIFN。第一给药方案可涵盖单次给药事件或者至少两次或两次以上给药事件。I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第一给药方案可每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次、实质上连续或连续投与。

[0368] 将 I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第一给药方案投与第一时间段,所述时间段可为至少约 4 周、至少约 8 周或至少约 12 周。

[0369] I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第二给药方案(也称为“维持方案”)通常涉及投与较少量的 I 型或 III 型干扰素受体激动剂。举例来说,在 CIFN 的情况下,第二给药方案包含投与至少约 3 微克、至少约 9 微克、至少约 15 微克或至少约 18 微克剂量的 CIFN。第二给药方案可涵盖单次给药事件或者至少两次或两次以上给药事件。

[0370] I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第二给药方案可每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次、实质上连续或连续投与。

[0371] 在一些实施例中,当投与 I 型或 III 型干扰素受体激动剂的“诱导”/“维持”给药方案时,包括 II 型干扰素受体激动剂(例如, IFN- γ)的“启动(priming)”剂量。在这些实施例中,在开始用 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗之前,投与 IFN- γ 持续约 1 天到约 14 天、约 2 天到约 10 天或约 3 天到约 7 天的时间。此时间段称为“启动”期。

[0372] 在一些所述实施例中,在用 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗的整个时期,持续 II 型干扰素受体激动剂治疗。在其它实施例中,在用 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗结束之前,停止 II 型干扰素受体激动剂治疗。在这些实施例中,用 II 型干扰素受体激动剂治疗的总时间(包括“启动”期)为约 2 天到约 30 天、约 4 天到约 25 天、约 8 天到约 20 天、约 10 天到约 18 天或约 12 天到约 16 天。在其它实施例中,在 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗开始之后,即停止 II 型干扰素受体激动剂治疗。

[0373] 在其它实施例中, I 型或 III 型干扰素受体激动剂是以单一给药方案投与。举例来说,在 CIFN 的情况下, CIFN 的剂量通常在约 3 微克到约 15 微克或约 9 微克到约 15 微克的范围内。I 型或 III 型干扰素受体激动剂的剂量通常是每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次、或实质上连续投与。将 I 型或 III 型干扰素受体激动剂的剂量投与一段时间,所述时间段可为例如至少约 24 周到至少约 48 周或更长时间。

[0374] 在一些实施例中,当投与 I 型或 III 型干扰素受体激动剂的单一给药方案时,包括 II 型干扰素受体激动剂(例如 IFN- γ)的“启动”剂量。在这些实施例中,在开始用 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗之前,投与 IFN- γ 持续约 1 天到约 14 天、约 2 天到约 10 天或约 3 天到约 7 天的时间。此时间段称为“启动”期。在一些所述实施例中,在用 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗的整个时期,持续 II 型干扰素受体激动剂治疗。在其它实施

例中,在用 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗结束之前,停止 II 型干扰素受体激动剂治疗。在这些实施例中,用 II 型干扰素受体激动剂治疗的总时间(包括“启动”期)为约 2 天到约 30 天、约 4 天到约 25 天、约 8 天到约 20 天、约 10 天到约 18 天或约 12 天到约 16 天。在其它实施例中,在 I 型或 III 型干扰素受体激动剂治疗开始之后,即停止 II 型干扰素受体激动剂治疗。

[0375] 在其它实施例中,将 NS3 抑制剂化合物、I 型或 III 型干扰素受体激动剂和 II 型干扰素受体激动共投与持续本文所述方法中治疗所需的持续时间。在一些实施例中,将 NS3 抑制剂化合物、干扰素- α 和干扰素- γ 共投与持续本文所述方法中治疗所需的持续时间。

[0376] 在一些实施例中,本发明提供使用有效治疗患者 HCV 感染的量的 I 型或 III 型干扰素受体激动剂、II 型干扰素受体激动剂和 NS3 抑制剂化合物的方法。一些实施例提供使用有效量的 IFN- α 、IFN- γ 和 NS3 抑制剂化合物治疗患者 HCV 感染的方法。一个实施例提供使用有效量的复合 IFN- α 、IFN- γ 和 NS3 抑制剂化合物治疗患者 HCV 感染的方法。

[0377] 一般来说,适用于实施例方法中的复合干扰素(CIFN)和 IFN- γ 的有效量是以 1 微克 CIFN : 10 微克 IFN- γ 的剂量比提供,其中 CIFN 与 IFN- γ 都是未聚乙二醇化并且未糖基化的物质。

[0378] 在一个实施例中,本发明提供经修改成使用有效量的干复津复合 IFN- α 和 IFN- γ 治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂干复津约 1 微克到约 30 微克药物的量的干复津剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 10 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0379] 另一实施例提供经修改成使用有效量的干复津复合 IFN- α 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂干复津约 1 微克到约 9 微克药物的量的干复津剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 10 微克到约 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0380] 另一实施例提供经修改成使用有效量的干复津复合 IFN- α 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂干复津约 1 微克药物的量的干复津剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 10 微克到约 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0381] 另一实施例提供经修改成使用有效量的干复津复合 IFN- α 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含

有每剂干复津约 9 微克药物的量的干复津剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 90 微克到约 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0382] 另一实施例提供经修改成使用有效量的干复津复合 IFN- α 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂干复津约 30 微克药物的量的干复津剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 200 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0383] 另一实施例提供经修改成使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- α 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂聚乙二醇化复合 IFN- α (PEG-CIFN) 约 4 微克到约 60 微克 CIFN 氨基酸重量的量的 PEG-CIFN 剂量,并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 30 微克到约 1000 微克药物的量的 IFN- γ 每周总剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0384] 另一实施例提供经修改成使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- α 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂聚乙二醇化复合 IFN- α (PEG-CIFN) 约 18 微克到约 24 微克 CIFN 氨基酸重量的量的 PEG-CIFN 剂量,并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 100 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- γ 每周总剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0385] 一般来说,适用于实施例方法中的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 的有效量是以 1 个百万单位 (MU) IFN- α 2a 或 2b 或 2c : 30 微克 IFN- γ 的剂量比提供,其中 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 都是未聚乙二醇化并且未糖基化的物质。

[0386] 另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- α 2a、2b 或 2c 约 1MU 到约 20MU 药物的量的 IFN- α 2a、2b 或 2c 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 30 微克到约 600 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0387] 另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- α 2a、2b 或 2c 约 3MU 药物的量的 IFN- α 2a、2b 或 2c 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0388] 另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 治疗患者

病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- α 2a、2b 或 2c 约 10MU 药物的量的 IFN- α 2a、2b 或 2c 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 300 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0389] 另一实施例提供经修改成使用有效量的派罗欣聚乙二醇化 IFN- α 2a 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂派罗欣约 90 微克到约 360 微克药物的量的派罗欣剂量,并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 30 微克到约 1000 微克药物的量的 IFN- γ 每周总剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0390] 另一实施例提供经修改成使用有效量的派罗欣聚乙二醇化 IFN- α 2a 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂派罗欣约 180 微克药物的量的派罗欣剂量,并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 100 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- γ 每周总剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0391] 另一实施例提供经修改成使用有效量的佩乐能聚乙二醇化 IFN- α 2b 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂佩乐能每千克体重约 0.75 微克到约 3.0 微克药物的量的佩乐能剂量,并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 30 微克到约 1000 微克药物的量的 IFN- γ 每周总剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0392] 另一实施例提供经修改成使用有效量的佩乐能聚乙二醇化 IFN- α 2b 和 IFN- γ 治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂佩乐能每千克体重约 1.5 微克药物的量的佩乐能剂量,并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 100 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- γ 每周总剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0393] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂;和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克干复津复合 IFN- α 方案;和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中,对于体重不到 75 千克的个体,利巴韦林是以 1000 毫克的量投与,而对于重 75 千克或更重的个体,则是以 1200 毫克的量投与。

[0394] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂;和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克干复津复合 IFN- α 方案;每周 3 次经皮下投与的 50 微克埃克提蒙 (Actimmun®) 人 IFN- γ 1b;和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中,对于体重不到 75 千克的个体,利巴韦林是以 1000 毫克的量投与,而对于重 75 千克或更重的个体,则是以 1200 毫克的量投与。

[0395] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEON 复合 IFN- α 方案 ;每周 3 次经皮下投与的 100 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b ;和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中,对于体重不到 75 千克的个体,利巴韦林是以 1000 毫克的量投与,而对于重 75 千克或更重的个体,则是以 1200 毫克的量投与。

[0396] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克干复津复合 IFN- α 方案 ;以及每周 3 次经皮下投与的 50 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。

[0397] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克干复津复合 IFN- α 方案 ;以及每周 3 次经皮下投与的 100 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。

[0398] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克干复津复合 IFN- α 方案 ;每周 3 次经皮下投与的 25 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b ;和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中,对于体重不到 75 千克的个体,利巴韦林是以 1000 毫克的量投与,而对于重 75 千克或更重的个体,则是以 1200 毫克的量投与。

[0399] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克干复津复合 IFN- α 方案 ;每周 3 次经皮下投与的 200 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b ;和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中,对于体重不到 75 千克的个体,利巴韦林是以 1000 毫克的量投与,而对于重 75 千克或更重的个体,则是以 1200 毫克的量投与。

[0400] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克干复津复合 IFN- α 方案 ;以及每周 3 次经皮下投与的 25 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。

[0401] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克干复津复合 IFN- α 方案 ;以及每周 3 次经皮下投与的 200 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。

[0402] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案 ;以及每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中,对于体重不到 75 千克的个体,利巴韦林是以 1000 毫克的量投与,而对于重 75 千克或更重的个体,则是以 1200 毫克的量投与。

[0403] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案 ;每周 3 次经皮下投与的 50 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b ;和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种,其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中,对于体重不到 75 千克的个体,利巴韦林是以 1000 毫克的量投与,而对于重 75 千克或更重的个体,则是以 1200 毫克的量投与。

[0404] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂 ;和每

10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 每周 3 次经皮下投与的 300 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 对于体重不到 75 千克的个体, 利巴韦林是以 1000 毫克的量投与, 而对于重 75 千克或更重的个体, 则是以 1200 毫克的量投与。

[0405] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 以及每周 3 次经皮下投与的 50 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

[0406] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 以及每周 3 次经皮下投与的 100 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

[0407] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 以及每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 对于体重不到 75 千克的个体, 利巴韦林是以 1000 毫克的量投与, 而对于重 75 千克或更重的个体, 则是以 1200 毫克的量投与。

[0408] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 每周 3 次经皮下投与的 50 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 对于体重不到 75 千克的个体, 利巴韦林是以 1000 毫克的量投与, 而对于重 75 千克或更重的个体, 则是以 1200 毫克的量投与。

[0409] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 每周 3 次经皮下投与的 100 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 对于体重不到 75 千克的个体, 利巴韦林是以 1000 毫克的量投与, 而对于重 75 千克或更重的个体, 则是以 1200 毫克的量投与。

[0410] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 以及每周 3 次经皮下投与的 50 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

[0411] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 以及每周 3 次经皮下投与的 100 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

[0412] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每

10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 以及每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 对于体重不到 75 千克的个体, 利巴韦林是以 1000 毫克的量投与, 而对于重 75 千克或更重的个体, 则是以 1200 毫克的量投与。

[0413] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 每周 3 次经皮下投与的 50 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 对于体重不到 75 千克的个体, 利巴韦林是以 1000 毫克的量投与, 而对于重 75 千克或更重的个体, 则是以 1200 毫克的量投与。

[0414] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 每周 3 次经皮下投与的 100 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 对于体重不到 75 千克的个体, 利巴韦林是以 1000 毫克的量投与, 而对于重 75 千克或更重的个体, 则是以 1200 毫克的量投与。

[0415] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 以及每周 3 次经皮下投与的 50 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

[0416] 一个实施例提供经修改成包含对感染 HCV 的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案; 以及每周 3 次经皮下投与的 100 微克埃克提蒙人 IFN- γ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

[0417] 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其它 TNF- α 拮抗剂) 来加强涉及投与 NS3 抑制剂、I 型干扰素受体激动剂 (例如 IFN- α) 和 II 型干扰素受体激动剂 (例如 IFN- γ) 的上文所述方法中的任一种。适用于所述组合疗法中的例示性非限制性 TNF- α 拮抗剂包括恩博 (ENBRE[®])、瑞米凯德 (REMICAD[®]) 和复迈 (HUMIRA[™])。

[0418] 一个实施例提供一种使用有效量的恩博、有效量的 IFN- α 、有效量的 IFN- γ 和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法, 其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂恩博约 0.1 微克到约 23 毫克、约 0.1 微克到约 1 微克、约 1 微克到约 10 微克、约 10 微克到约 100 微克、约 100 微克到约 1 毫克、约 1 毫克到约 5 毫克、约 5 毫克到约 10 毫克、约 10 毫克到约 15 毫克、约 15 毫克到约 20 毫克或约 20 毫克到约 23 毫克的量的恩博剂量, 持续所需的治疗持续时间。

[0419] 一个实施例提供一种使用有效量的瑞米凯德、有效量的 IFN- α 、有效量的 IFN- γ 和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法, 其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每

天实质上连续或连续经静脉内投与含有每剂瑞米凯德约 0.1 毫克 / 千克到约 4.5 毫克 / 千克、约 0.1 毫克 / 千克到约 0.5 毫克 / 千克、约 0.5 毫克 / 千克到约 1.0 毫克 / 千克、约 1.0 毫克 / 千克到约 1.5 毫克 / 千克、约 1.5 毫克 / 千克到约 2.0 毫克 / 千克、约 2.0 毫克 / 千克到约 2.5 毫克 / 千克、约 2.5 毫克 / 千克到约 3.0 毫克 / 千克、约 3.0 毫克 / 千克到约 3.5 毫克 / 千克、约 3.5 毫克 / 千克到约 4.0 毫克 / 千克或约 4.0 毫克 / 千克到约 4.5 毫克 / 千克的量的瑞米凯德剂量,持续所需的治疗持续时间。

[0420] 一个实施例提供一种使用有效量的复迈、有效量的 IFN- α 、有效量的 IFN- γ 和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂复迈约 0.1 微克到约 35 毫克、约 0.1 微克到约 1 微克、约 1 微克到约 10 微克、约 10 微克到约 100 微克、约 100 微克到约 1 毫克、约 1 毫克到约 5 毫克、约 5 毫克到约 10 毫克、约 10 毫克到约 15 毫克、约 15 毫克到约 20 毫克、约 20 毫克到约 25 毫克、约 25 毫克到约 30 毫克或约 30 毫克到约 35 毫克的量的复迈剂量,持续所需的治疗持续时间。

[0421] 与吡非尼酮的组合疗法

[0422] 在许多实施例中,所述方法提供组合疗法,其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的吡非尼酮或吡非尼酮类似物。在一些实施例中,在实施例的治疗方法中,将 NS3 抑制剂化合物、一种或多种干扰素受体激动剂和吡非尼酮或吡非尼酮类似物共投与。在某些实施例中,将 NS3 抑制剂化合物、I 型干扰素受体激动剂和吡非尼酮(或吡非尼酮类似物)共投与。在其它实施例中,将 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和吡非尼酮(或吡非尼酮类似物)共投与。适用于本文中的 I 型干扰素受体激动剂包括任何 IFN- α ,例如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干复津复合干扰素和聚乙二醇化 IFN- α (例如聚乙二醇化干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b,和聚乙二醇化复合干扰素,例如单聚乙二醇化(30kD,线性)复合干扰素)。适用于本文中的 II 型干扰素受体激动剂包括任何干扰素- γ 。

[0423] 吡非尼酮或吡非尼酮类似物可每月投与 1 次、每月 2 次、每月 3 次、每周 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 4 次、每周 5 次、每周 6 次、每天 1 次,或者以在每日 1 次到每日 5 次范围内的每日分次剂量投与,持续在约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年的范围内或更长的时间。

[0424] 吡非尼酮或具体吡非尼酮类似物的有效剂量包括以每天 1 到 5 次分次剂量经口投与的在约 5 毫克 / 千克 / 天到约 125 毫克 / 千克 / 天范围内的基于体重的剂量,或者每天约 400 毫克到约 3600 毫克,或每天 800 毫克到约 2400 毫克,或每天约 1000 毫克到约 1800 毫克,或每天约 1200 毫克到约 1600 毫克的固定剂量。适用于治疗纤维化疾病的吡非尼酮和具体吡非尼酮类似物的其它剂量和调配物描述于美国专利第 5,310,562 号、第 5,518,729 号、第 5,716,632 号和第 6,090,822 号中。

[0425] 一个实施例提供经修改成包括对患者共投与治疗有效量的吡非尼酮或吡非尼酮类似物持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需疗程持续时间的上述方法中的任一种。

[0426] 与 TNF- α 拮抗剂的组合疗法

[0427] 在许多实施例中,所述方法提供组合疗法,其包含投与有效量的如上文所述的 NS3 抑制剂化合物与有效量的 TNF- α 拮抗剂的组合疗法以治疗 HCV 感染。

[0428] TNF- α 拮抗剂的有效剂量在每剂 0.1 微克到 40 毫克,例如每剂约 0.1 微克到约 0.5 微克、每剂约 0.5 微克到约 1.0 微克、每剂约 1.0 微克到每剂约 5.0 微克、每剂约 5.0 微克到每剂约 10 微克、每剂约 10 微克到每剂约 20 微克、每剂约 20 微克到每剂约 30 微克、每剂约 30 微克到每剂约 40 微克、每剂约 40 微克到每剂约 50 微克、每剂约 50 微克到每剂约 60 微克、每剂约 60 微克到每剂约 70 微克、每剂约 70 微克到每剂约 80 微克、每剂约 80 微克到每剂约 100 微克、每剂约 100 微克到每剂约 150 微克、每剂约 150 微克到每剂约 200 微克、每剂约 200 微克到每剂约 250 微克、每剂约 250 微克到每剂约 300 微克、每剂约 300 微克到每剂约 400 微克、每剂约 400 微克到每剂约 500 微克、每剂约 500 微克到约 600 微克、每剂约 600 微克到约 700 微克、每剂约 700 微克到约 800 微克、约 800 微克到约 900 微克、每剂约 900 微克到约 1000 微克、每剂约 1 毫克到约 10 毫克、每剂约 10 毫克到约 15 毫克、每剂约 15 毫克到约 20 毫克、每剂约 20 毫克到约 25 毫克、每剂约 25 毫克到约 30 毫克、每剂约 30 毫克到约 35 毫克或约每剂约 35 毫克到约 40 毫克的范围内。

[0429] 在一些实施例中,TNF- α 拮抗剂的有效剂量是以毫克/千克体重表示。在这些实施例中,TNF- α 拮抗剂的有效剂量为约 0.1 毫克/千克体重到约 10 毫克/千克体重,例如约 0.1 毫克/千克体重到约 0.5 毫克/千克体重、约 0.5 毫克/千克体重到约 1.0 毫克/千克体重、约 1.0 毫克/千克体重到约 2.5 毫克/千克体重、约 2.5 毫克/千克体重到约 5.0 毫克/千克体重、约 5.0 毫克/千克体重到约 7.5 毫克/千克体重或者约 7.5 毫克/千克体重到约 10 毫克/千克体重。

[0430] 在许多实施例中,将 TNF- α 拮抗剂投与约 1 天到约 7 天,或约 1 周到约 2 周,或约 2 周到约 3 周,或约 3 周到约 4 周,或约 1 个月到约 2 个月,或约 3 个月到约 4 个月,或约 4 个月到约 6 个月,或约 6 个月到约 8 个月,或约 8 个月到约 12 个月,或至少一年,并且可投与更长时间段。TNF- α 拮抗剂可每天 3 次、每天 2 次、每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次、实质上连续或连续投与。

[0431] 在许多实施例中,投与多剂 TNF- α 拮抗剂。举例来说,将 TNF- α 拮抗剂每月 1 次、每月 2 次、每月 3 次、每隔一周 1 次 (qow)、每周 1 次 (qw)、每周 2 次 (biw)、每周 3 次 (tiw)、每周 4 次、每周 5 次、每周 6 次、每隔一天 1 次 (qod)、每天 1 次 (qd)、每天 2 次 (qid) 或每天 3 次 (tid)、实质上连续或连续投与,持续约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年,或更长的时间。

[0432] 通常将 TNF- α 拮抗剂和 NS3 抑制剂以单独调配物投与。TNF- α 拮抗剂和 NS3 抑制剂可实质上同时投与,或彼此间隔在约 30 分钟内、约 1 小时内、约 2 小时内、约 4 小时内、约 8 小时内、约 16 小时内、约 24 小时内、约 36 小时内、约 72 小时内、约 4 天内、约 7 天内或约 2 周内投与。

[0433] 一个实施例提供一种使用有效量的 TNF- α 拮抗剂和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0434] 一个实施例提供一种使用有效量的恩博和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂恩博约 0.1 微克到约 23 毫克、约 0.1 微克到约 1 微克、约 1 微克到约 10 微克、约 10 微克到约 100 微克、约 100 微克到约 1 毫克、约 1 毫克到约 5 毫克、约 5 毫克到约 10 毫克、约 10 毫克到约 15 毫克、约 15 毫克到约 20 毫克或约 20 毫克到约 23 毫克的量的恩博剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0435] 一个实施例提供一种使用有效量的瑞米凯德和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经静脉内投与含有每剂瑞米凯德约 0.1 毫克/千克到约 4.5 毫克/千克、约 0.1 毫克/千克到约 0.5 毫克/千克、约 0.5 毫克/千克到约 1.0 毫克/千克、约 1.0 毫克/千克到约 1.5 毫克/千克、约 1.5 毫克/千克到约 2.0 毫克/千克、约 2.0 毫克/千克到约 2.5 毫克/千克、约 2.5 毫克/千克到约 3.0 毫克/千克、约 3.0 毫克/千克到约 3.5 毫克/千克、约 3.5 毫克/千克到约 4.0 毫克/千克或约 4.0 毫克/千克到约 4.5 毫克/千克的量的瑞米凯德剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0436] 一个实施例提供一种使用有效量的复迈和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂复迈约 0.1 微克到约 35 毫克、约 0.1 微克到约 1 微克、约 1 微克到约 10 微克、约 10 微克到约 100 微克、约 100 微克到约 1 毫克、约 1 毫克到约 5 毫克、约 5 毫克到约 10 毫克、约 10 毫克到约 15 毫克、约 15 毫克到约 20 毫克、约 20 毫克到约 25 毫克、约 25 毫克到约 30 毫克或约 30 毫克到约 35 毫克的量的复迈剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0437] 与胸腺肽 α 的组合疗法

[0438] 在许多实施例中,所述方法提供组合疗法,其包含投与有效量的如上文所述的 NS3 抑制剂化合物与有效量的胸腺肽 α 的组合疗法以治疗 HCV 感染。

[0439] 胸腺肽 α 的有效剂量在约 0.5 毫克到约 5 毫克,例如约 0.5 毫克到约 1.0 毫克、约 1.0 毫克到约 1.5 毫克、约 1.5 毫克到约 2.0 毫克、约 2.0 毫克到约 2.5 毫克、约 2.5 毫克到约 3.0 毫克、约 3.0 毫克到约 3.5 毫克、约 3.5 毫克到约 4.0 毫克、约 4.0 毫克到约 4.5 毫克或约 4.5 毫克到约 5.0 毫克的范围内。在特定实施例中,胸腺肽 α 是以含有 1.0 毫克或 1.6 毫克量的剂量投与。

[0440] 一个实施例提供一种使用有效量的日达仙 (ZADAXIN™) 胸腺肽 α 和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法,其包含对患者每周 2 次经皮下投与含有每剂约 1.0 毫克到约 1.6 毫克的量的日达仙剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0441] 与 TNF- α 拮抗剂和干扰素的组合疗法

[0442] 一些实施例提供一种治疗感染 HCV 的个体的 HCV 感染的方法,所述方法包含投与有效量的 NS3 抑制剂和有效量的 TNF- α 拮抗剂以及有效量的一种或多种干扰素。

[0443] 一个实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周

2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 10 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0444] 一个实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- γ 约 10 微克到约 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0445] 另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者以分次剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次经皮下投与或实质上连续或连续投与含有每周约 30 微克到约 1,000 微克药物的量的 IFN- γ 每周总剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0446] 另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者以分次剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次经皮下投与或实质上连续或连续投与含有每周约 100 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- γ 每周总剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0447] 一个实施例提供经修改成使用有效量的干复津复合 IFN- α 和 TNF- α 拮抗剂治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂干复津约 1 微克到约 30 微克药物的量的干复津剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0448] 一个实施例提供经修改成使用有效量的干复津复合 IFN- α 和 TNF- α 拮抗剂治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂干复津约 1 微克到约 9 微克药物的量的干复津剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0449] 另一实施例提供经修改成使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- α 和有效量的

TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂聚乙二醇化复合 IFN- α (PEG-CIFN) 约 4 微克到约 60 微克 CIFN 氨基酸重量的量的 PEG-CIFN 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0450] 另一实施例提供经修改成使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- α 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂聚乙二醇化复合 IFN- α (PEG-CIFN) 约 18 微克到约 24 微克 CIFN 氨基酸重量的量的 PEG-CIFN 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0451] 另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- α 2a、2b 或 2c 约 1MU 到约 20MU 药物的量的 IFN- α 2a、2b 或 2c 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0452] 另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- α 2a、2b 或 2c 约 3MU 药物的量的 IFN- α 2a、2b 或 2c 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0453] 另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- α 2a、2b 或 2c 约 10MU 药物的量的 IFN- α 2a、2b 或 2c 剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0454] 另一实施例提供经修改成使用有效量的派罗欣聚乙二醇化 IFN- α 2a 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂派罗欣约 90 微克到约 360 微克药物的量的派罗欣剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0455] 另一实施例提供经修改成使用有效量的派罗欣聚乙二醇化 IFN- α 2a 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一

周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂派罗欣约 180 微克药物的量的派罗欣剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0456] 另一实施例提供经修改成使用有效量的佩乐能聚乙二醇化 IFN- α 2b 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂佩乐能每千克体重约 0.75 微克到约 3.0 微克药物的量的佩乐能剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0457] 另一实施例提供经修改成使用有效量的佩乐能聚乙二醇化 IFN- α 2b 和有效量的 TNF- α 拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种,其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂佩乐能每千克体重约 1.5 微克药物的量的佩乐能剂量,并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天 1 次实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- α 拮抗剂剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

[0458] 与其它抗病毒剂的组合疗法

[0459] 其它药剂(例如 HCV NS3 解旋酶抑制剂)也是有吸引力的组合疗法药物,并且预期可用于本文所述的组合疗法中。与 HCV 蛋白质序列互补并且抑制病毒核心蛋白表达的核酶(例如 Heptazyme™)和硫代磷酸寡核苷酸也适用于本文所述的组合疗法中。

[0460] 在一些实施例中,在用本文所述的 NS3 抑制剂化合物治疗的整个过程中投与额外抗病毒剂,并且治疗时期的开始和结束同时发生。在其它实施例中,将额外抗病毒剂投与一段与 NS3 抑制剂化合物治疗重叠的时间,例如,额外抗病毒剂的治疗在 NS3 抑制剂化合物治疗开始前开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束前结束;额外抗病毒剂的治疗在 NS3 抑制剂化合物治疗后开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束后结束;额外抗病毒剂的治疗在 NS3 抑制剂化合物治疗开始后开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束前结束;或者额外抗病毒剂的治疗在 NS3 抑制剂化合物治疗开始前开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束后结束。

[0461] 可将 NS3 抑制剂化合物与一种或多种额外抗病毒剂一起投与(即,以单独调配物同时;以同一调配物同时;以单独调配物并且在约 48 小时内、约 36 小时内、约 24 小时内、约 16 小时内、约 12 小时内、约 8 小时内、约 4 小时内、约 2 小时内、约 1 小时内、约 30 分钟内或约 15 分钟内或更短时间内投与)。

[0462] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 方案的上述方法中的任一种可修改成用单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 方案替代本发明的 IFN- α 方案,所述单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 方案包含每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0463] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 方案的上述方法中的任一种可修改成用单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 方案替代本发明的 IFN- α 方案,所述单聚乙二醇化

(30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案包含每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量, 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0464] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 方案的上述方法中的任一种可修改成用单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案替代本发明的 IFN- α 方案, 所述单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 方案包含每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量, 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0465] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 方案的上述方法中的任一种可修改成用干复津复合干扰素方案替代本发明的 IFN- α 方案, 所述干复津复合干扰素方案包含每天 1 次或每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量, 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0466] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 方案的上述方法中的任一种可修改成用干复津复合干扰素方案替代本发明的 IFN- α 方案, 所述干复津复合干扰素方案包含每天 1 次或每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量, 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0467] 作为非限制性实例, 包括 IFN- γ 方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- γ 方案替代本发明的 IFN- γ 方案, 所述 IFN- γ 方案包含每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂量, 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0468] 作为非限制性实例, 包括 IFN- γ 方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- γ 方案替代本发明的 IFN- γ 方案, 所述 IFN- γ 方案包含每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量, 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0469] 作为非限制性实例, 包括 IFN- γ 方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- γ 方案替代本发明的 IFN- γ 方案, 所述 IFN- γ 方案包含每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量, 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0470] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案, 所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含: (a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量; 和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0471] 作为非限制性实例, 包括 TNF 拮抗剂方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 TNF 拮抗剂方案替代本发明的 TNF 拮抗剂方案, 所述 TNF 拮抗剂方案包含投与选自自由以下组成的群组的 TNF 拮抗剂剂量: (a) 每周 2 次经皮下投与的每剂 25 毫克药物的量的依那西普 (etanercept); (b) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每剂每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美 (infliximab); 或 (c) 每周 1 次或每 2 周 1 次经皮下投与的每剂 40 毫克药物的量的阿达木单抗 (adalimumab); 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0472] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修

改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0473] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0474] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0475] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0476] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0477] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0478] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0479] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0480] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0481] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0482] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0483] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0484] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0485] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0486] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂

量 ;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0487] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0488] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案替代本发明的 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案,所述 IFN- α 和 IFN- γ 组合方案包含:(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0489] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量;(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0490] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量;(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0491] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量;(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0492] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中

的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 剂量;(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和(c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或(iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0493] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 剂量;(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和(c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或(iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0494] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 剂量;(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和(c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或(iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0495] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和(c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或(iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0496] 作为非限制性实例,包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和(c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i)

每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0497] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含: (a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量; (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量; 和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量: (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0498] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含: (a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量; (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂量; 和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量: (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0499] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含: (a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量; (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量; 和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量: (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0500] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含: (a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量; (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量; 和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量: (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0501] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含: (a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量; (b) 每周 3 次经皮

下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂量 ;和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 :
(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗 ;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0502] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量 ; (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量 ; 和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 : (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗 ;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0503] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量 ; (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量 ; 和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 : (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗 ;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0504] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量 ; (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂量 ; 和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 : (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗 ;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0505] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量 ; (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量 ; 和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 : (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗 ;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0506] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每天

1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量 ; (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量 ; 和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 : (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗 ; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0507] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量 ; 和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 : (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗 ; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0508] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量 ; (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 : (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗 ; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0509] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇化 (30kD, 线性) 复合 IFN- α 剂量 ; 和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 : (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经静脉内投与的 40 毫克剂量的阿达木单抗 ; 持续达用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0510] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每天 1 次或每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的干复津复合干扰素剂量 ; 和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量 : (i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普, (ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美, 或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗 ; 持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0511] 作为非限制性实例, 包括 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案, 所述 IFN- α 和 TNF 拮抗剂组合方案包含 : (a) 每天 1 次或每周 3 次经皮下投与含有每剂 15

微克药物的量的干复津复合干扰素剂量;和(b)投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或(iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0512] 作为非限制性实例,包括 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和(b)投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或(iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0513] 作为非限制性实例,包括 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和(b)投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或(iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0514] 作为非限制性实例,包括 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案替代本发明的 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案,所述 IFN- γ 和 TNF 拮抗剂组合方案包含:(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- γ 剂量;和(b)投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量:(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普,(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周一次经静脉内投与的每千克体重 3 毫克药物的量的因福利美,或(iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗;持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0515] 作为非限制性实例,包括单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 方案的上述方法中的任一种可修改成用聚乙二醇化干扰素 α -2a 方案替代单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 方案,所述聚乙二醇化干扰素 α -2a 方案包含每周 1 次经皮下投与含有每剂 180 微克药物的量的聚乙二醇化干扰素 α -2a 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0516] 作为非限制性实例,包括单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 方案的上述方法中的任一种可修改成用聚乙二醇化干扰素 α -2b 方案替代单聚乙二醇化(30kD,线性)复合 IFN- α 方案,所述聚乙二醇化干扰素 α -2b 方案包含每周 1 次或 2 次经皮下投与含有每剂每千克体重 1.0 微克到 1.5 微克药物的量的聚乙二醇化干扰素 α -2b 剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0517] 作为非限制性实例,上述方法中的任一种可修改成包括任选每天以两次或两次以上分剂量,每天经口投与含有 400 毫克、800 毫克、1000 毫克或 1200 毫克药物的量的利巴韦林剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0518] 作为非限制性实例,上述方法中的任一种可修改成包括任选每天以两次或两次以

上分剂量,投与含有以下量的利巴韦林剂量:(i) 对于体重不到 75 千克的患者,每天经口投与的 1000 毫克药物量;或(ii) 对于体重大于或等于 75 千克的患者,每天经口投与的 1200 毫克药物量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0519] 作为非限制性实例,上述方法中的任一种可修改成用一种 NS3 抑制剂方案替代本发明的 NS3 抑制剂方案,所述 NS3 抑制剂方案包含任选每天以两次或两次以上分剂量,每天经口投与每千克体重 0.01 毫克到 0.1 毫克药物的剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0520] 作为非限制性实例,上述方法中的任一种可修改成用一种 NS3 抑制剂方案替代本发明的 NS3 抑制剂方案,所述 NS3 抑制剂方案包含任选每天以两次或两次以上分剂量,每天经口投与每千克体重 0.1 毫克到 1 毫克药物的剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0521] 作为非限制性实例,上述方法中的任一种可修改成用一种 NS3 抑制剂方案替代本发明的 NS3 抑制剂方案,所述 NS3 抑制剂方案包含任选每天以两次或两次以上分剂量,每天经口投与每千克体重 1 毫克到 10 毫克药物的剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0522] 作为非限制性实例,上述方法中的任一种可修改成用一种 NS3 抑制剂方案替代本发明的 NS3 抑制剂方案,所述 NS3 抑制剂方案包含任选每天以两次或两次以上分剂量,每天经口投与每千克体重 10 毫克到 100 毫克药物的剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0523] 作为非限制性实例,包括 NS5B 抑制剂方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 NS5B 抑制剂方案替代本发明的 NS5B 抑制剂方案,所述 NS5B 抑制剂方案包含任选每天以两次或两次以上分剂量,每天经口投与每千克体重 0.01 毫克到 0.1 毫克药物的剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0524] 作为非限制性实例,包括 NS5B 抑制剂方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 NS5B 抑制剂方案替代本发明的 NS5B 抑制剂方案,所述 NS5B 抑制剂方案包含任选每天以两次或两次以上分剂量,每天经口投与每千克体重 0.1 毫克到 1 毫克药物的剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0525] 作为非限制性实例,包括 NS5B 抑制剂方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 NS5B 抑制剂方案替代本发明的 NS5B 抑制剂方案,所述 NS5B 抑制剂方案包含任选每天以两次或两次以上分剂量,每天经口投与每千克体重 1 毫克到 10 毫克药物的剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0526] 作为非限制性实例,包括 NS5B 抑制剂方案的上述方法中的任一种可修改成用一种 NS5B 抑制剂方案替代本发明的 NS5B 抑制剂方案,所述 NS5B 抑制剂方案包含任选每天以两次或两次以上分剂量,每天经口投与每千克体重 10 毫克到 100 毫克药物的剂量,持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

[0527] 患者鉴别

[0528] 在某些实施例中,用于治疗 HCV 患者的药物疗法的具体方案是根据患者所显现的某些疾病参数选择,例如初始病毒载量、患者 HCV 感染的基因型、患者的肝组织学和 / 或肝纤维化的阶段。

[0529] 因此,一些实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成对治疗失败患者进行达 48 周持续时间的治疗。

[0530] 其它实施例提供用于 HCV 的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成治疗无应答患者,其中所述患者接受 48 周的疗程。

[0531] 其它实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成治疗复发患者,其中所述患者接受 48 周的疗程。

[0532] 其它实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成治疗感染 HCV 基因型 1 的未治疗患者,其中所述患者接受 48 周的疗程。

[0533] 其它实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成治疗感染 HCV 基因型 4 的未治疗患者,其中所述患者接受 48 周的疗程。

[0534] 其它实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成治疗感染 HCV 基因型 1 的未治疗患者,其中所述患者具有高病毒载量 (HVL),其中“HVL”是指每毫升血清大于 2×10^6 个 HCV 基因组拷贝的 HCV 病毒载量,并且其中所述患者接受 48 周的疗程。

[0535] 一个实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别如由 3 分或 4 分的科诺德得分所测量的患有晚期或重度肝纤维化的患者;和随后(2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 24 周到约 60 周,或约 30 周到约 1 年,或约 36 周到约 50 周,或约 40 周到约 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。

[0536] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别由 3 分或 4 分的科诺德得分所测量的患有晚期或重度肝纤维化的患者,和随后(2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 40 周到约 50 周或者约 48 周的时间。

[0537] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 1 并且初始病毒载量为每毫升患者血清大于两百万个病毒基因组拷贝的患者;和随后(2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 24 周到约 60 周,或约 30 周到约 1 年,或约 36 周到约 50 周,或约 40 周到约 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。

[0538] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 1 并且初始病毒载量为每毫升患者血清大于两百万个病毒基因组拷贝的患者,和随后(2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 40 周到约 50 周或者约 48 周的时间。

[0539] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法经修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 1 并且初始病毒载量为每毫升患者血清大于两百万个病毒基因组拷贝并且如由 0、1 分或 2 分的科诺德得分所测量的无肝纤维化或患有早期肝纤维化的患者;和随后(2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 24 周到约 60 周,或约 30 周到约 1 年,或约 36 周到约 50 周,或约 40 周到约 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。

[0540] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 1 并且初始病毒载量为每毫升患者血清大于两百万

个病毒基因组拷贝并且如由 0、1 分或 2 分的科诺德得分所测量的无肝纤维化或患有早期肝纤维化的患者,和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 40 周到约 50 周或者约 48 周的时间。

[0541] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 1 并且初始病毒载量为每毫升患者血清小于或等于两百万个病毒基因组拷贝的患者;和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 20 周到约 50 周,或约 24 周到约 48 周,或约 30 周到约 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。

[0542] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 1 并且初始病毒载量为每毫升患者血清小于或等于两百万个病毒基因组拷贝的患者,和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 20 周到约 24 周的时间。

[0543] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 1 并且初始病毒载量为每毫升患者血清小于或等于两百万个病毒基因组拷贝的患者,和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 24 周到约 48 周的时间。

[0544] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 2 或 3 的患者;和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 24 周到约 60 周,或约 30 周到约 1 年,或约 36 周到约 50 周,或约 40 周到约 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。

[0545] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 2 或 3 的患者;和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 20 周到约 50 周,或约 24 周到约 48 周,或约 30 周到约 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。

[0546] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 2 或 3 的患者,和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 20 周到约 24 周的时间。

[0547] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 2 或 3 的患者,和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达至少约 24 周的时间。

[0548] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染 HCV 基因型 1 或 4 的患者;和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 24 周到约 60 周,或约 30 周到约 1 年,或约 36 周到约 50 周,或约 40 周到约 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。

[0549] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染以 HCV 基因型 5、6、7、8 和 9 中任一种为特征的 HCV 的患者,和随后 (2) 对患者投与本发明方法的药物治疗法达约 20 周到约 50 周的时间。

[0550] 另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种,其中本发明方法修改成包括以下步骤:(1) 鉴别感染以 HCV 基因型 5、6、7、8 和 9 中任一种为特征的 HCV 的患者,和随后(2) 对患者投与本发明方法的药物疗法达至少约 24 周且长达约 48 周的时间。

[0551] 适于治疗的受试者

[0552] 上述治疗方案中的任一种可投与已诊断出感染 HCV 的个体。可将上述治疗方案中的任一种投与先前的 HCV 感染治疗已失败的个体(“治疗失败患者”,包括无应答者和复发者)。

[0553] 在许多实施例中,临床上诊断为感染 HCV 的个体特别值得关注。感染 HCV 的个体是鉴别为其血液中具有 HCV RNA 和/或其血清中具有抗 HCV 抗体。所述个体包括抗 HCV ELISA 阳性个体和具有阳性重组免疫印迹检定(RIBA)的个体。所述个体还可能(但非必需)具有高血清 ALT 含量。

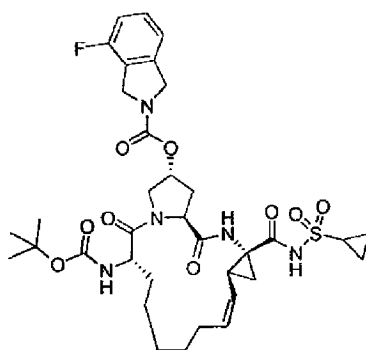
[0554] 临床上诊断为感染 HCV 的个体包括未治疗个体(例如先前未治疗 HCV 的个体,尤其先前未接受基于 IFN- α 和/或基于利巴韦林的疗法的个体)和先前的 HCV 治疗失败的个体(“治疗失败”患者)。治疗失败患者包括无应答者(即,先前的 HCV 治疗未显著或未充分降低 HCV 滴度的个体,所述先前治疗例如为先前 IFN- α 单药疗法、先前 IFN- α 与利巴韦林组合疗法或先前聚乙二醇化 IFN- α 与利巴韦林组合疗法);和复发者(即,先前治疗过 HCV 的个体,例如接受先前 IFN- α 单药疗法、先前 IFN- α 与利巴韦林组合疗法或者先前聚乙二醇化 IFN- α 与利巴韦林组合疗法的个体,其 HCV 滴度已降低而随后增加)。

[0555] 在相关的特定实施例中,个体具有每毫升血清至少约 10^5 、至少约 5×10^5 或至少约 10^6 或者至少约 2×10^6 个 HCV 基因组拷贝的 HCV 滴度。患者可能感染任何 HCV 基因型(基因型 1(包括 1a 和 1b)、2、3、4、6 等,和亚型(例如 2a、2b、3a 等)),尤其是难以治疗的基因型,例如 HCV 基因型 1 和特定 HCV 亚型和准种(quasispecies)。

[0556] 还值得关注的是因慢性 HCV 感染而展现重度纤维化或早期肝硬化(非失代偿性,乔德-普格(Child's-Pugh)A 类或更低)或更晚期的肝硬化(失代偿性,乔德-普格 B 类或 C 类)的 HCV 阳性个体(如上文所述),和尽管之前用基于 IFN- α 的疗法进行抗病毒治疗但仍患病毒血症的个体,或者不能耐受基于 IFN- α 的疗法的个体,或者对所述疗法具有禁忌的个体。在相关的特定实施例中,根据麦特韦尔评分系统患有 3 期或 4 期肝纤维化的 HCV 阳性个体适于用本文所述的方法治疗。在其它实施例中,适于用实施例方法治疗的个体是患有具有临床表现的失代偿性肝硬化的患者,包括患有深度晚期肝硬化的患者,包括等待肝移植的患者。在其它实施例中,适于用本文所述的方法治疗的个体包括患有较轻程度纤维化的患者,包括患有早期纤维化(在麦特韦尔、路德维格和斯凯悦评分系统中为 1 期和 2 期;或者在伊萨克评分系统中为 1 期、2 期或 3 期)的患者。

[0557] 化合物 100 和前体化合物

[0558]



(100)

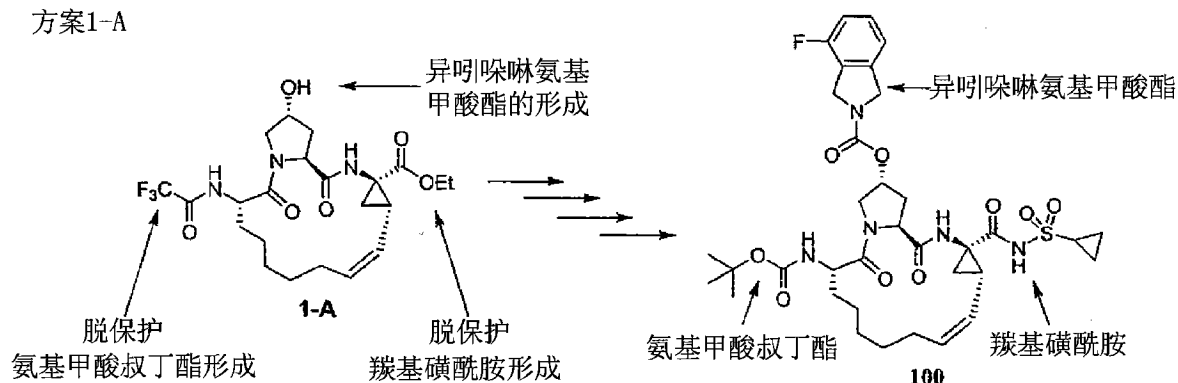
[0559] 化合物 100 可用于治疗丙型肝炎感染。化合物 100 可降低病毒载量；增加对疗法的持续病毒应答率；并且降低临床结果中的发病率或死亡率。化合物 100 可用于治疗肝纤维化（包括由 HCV 感染引起或与 HCV 感染相关的肝纤维化形式），其一般涉及投与治疗量的化合物 100 和任选使用的一种或多种额外抗病毒剂。化合物 100 可与利巴韦林、左旋韦林、韦拉米啉、利托那韦、 α -葡糖苷酶抑制剂、胸腺肽- α 、干扰素、吡非尼酮、TNF- α 拮抗剂、TNF- α 拮抗剂与干扰素、和其它抗病毒剂组合来用于治疗丙型肝炎感染以及治疗肝纤维化。

[0560] 化合物 100 是一种合成大环分子。化合物 100 的获得依赖于有效合成方法的开发。因此，一些实施例包括合成化合物 100 的新颖方法。

[0561] 化合物 100 的前体

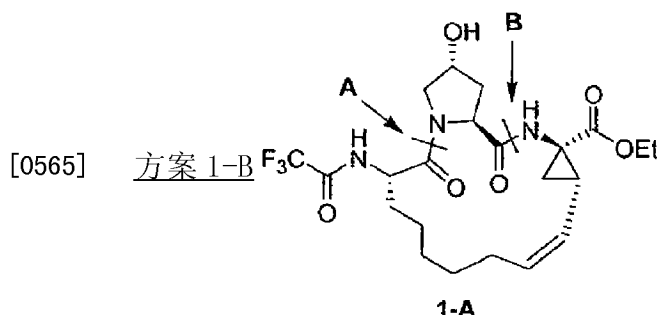
[0562]

方案1-A



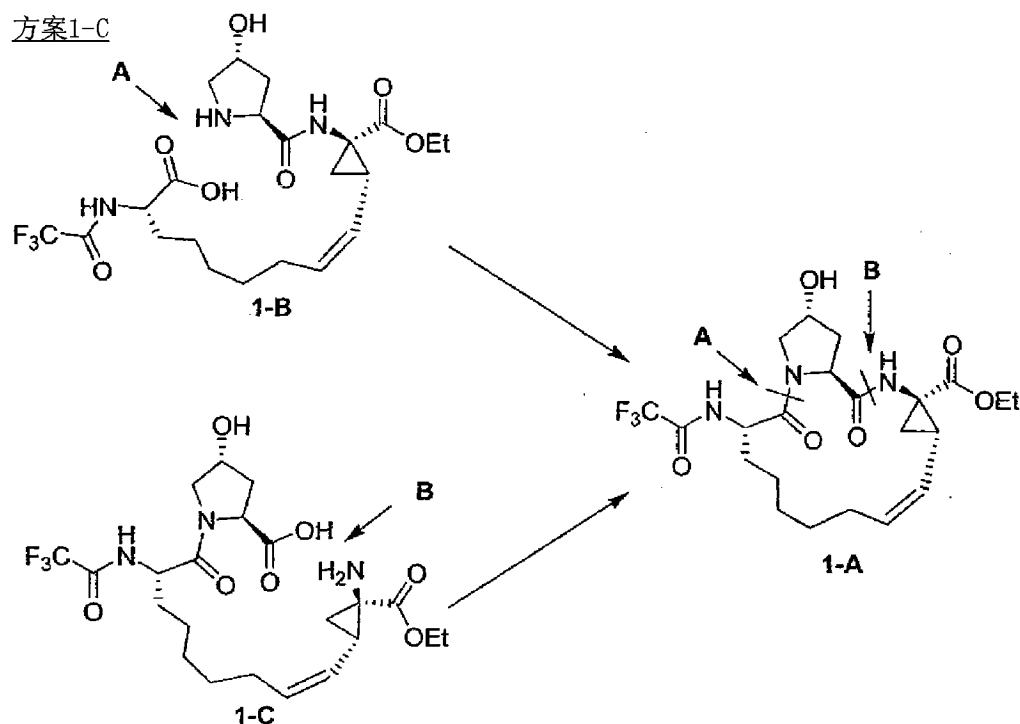
[0563] 可将大环 1-A 视为方案 1-A 中所示化合物 100 的重要前体。异吲哚啉氨基甲酸酯形成、氨基甲酸叔丁酯转化和羰基磺酰胺转化可按任何次序完成，以提供化合物 100。在一些实施例中，可在合成顺序中首先形成异吲哚啉氨基甲酸酯。举例来说，可先并入异吲哚啉氨基甲酸酯，随后并入氨基甲酸叔丁酯，最后并入羰基磺酰胺。在一些实施例中，可在合成顺序中首先形成氨基甲酸叔丁酯。举例来说，可先并入氨基甲酸叔丁酯，随后形成异吲哚啉氨基甲酸酯，最后并入羰基磺酰胺。氨基甲酸叔丁酯和羰基磺酰胺的形成可分别在于适当条件下去除三氟乙酰基保护基和水解乙基酯之后完成。举例来说，可通过在无水乙醇中用化学计算量的乙醇盐处理化合物 1-A 来去除三氟乙酰基，从而提供游离胺。随后，对所述胺进行 BOC 保护可提供一种中间物，由所述中间物，遵循 2005 年 3 月 29 日申请的美国专利申请案第 11/093884 号（以全文引用的方式并入本文中）中所揭示的方法，可获得化合物 100。

[0564] 可通过大环内酰胺化反应 (macrolactamization reaction) 形成化合物 1-A 的大环。内酰胺的酰胺键可能形成在化合物 1-A 的两个不同位置: 位置 A 和位置 B, 如方案 1-B 中箭头所示。



[0566] 预期可通过羧酸与胺之间的偶合形成化合物 1-A 的大环, 如方案 1-C 中所示。可预期, 可以利用偶合剂活化化合物 1-B 的羧酸, 随后经活化的羧酸自身可与环状仲胺缩合, 从而提供化合物 1-A。以类似方式, 可以利用偶合剂活化化合物 1-C 的羧酸, 随后经活化的羧酸自身可与伯胺缩合, 从而提供式 1-A 的化合物。就实用性而言, 可利用经保护或未经保护的胺活化羧酸; 如果胺经保护, 则可在原位脱除胺的保护基, 随后可进行经活化羧酸与游离胺之间的反应, 从而提供所需的式 1-A 大环内酰胺。

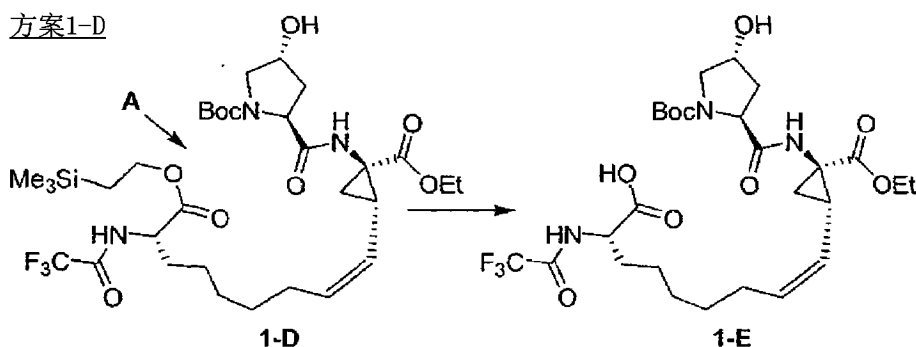
[0567]



[0568] 可由三甲基硅烷基乙基酯 1-D, 通过裂解硅烷基保护基, 来合成与化合物 1-B 相关的羧酸 1-E, 如方案 1-D 中所示。举例来说, 可利用 TBAF 裂解硅烷基保护基, 提供羧酸 1-E。

[0569]

方案1-D



[0570] 可通过两个途径将羧酸 1-E 转变成大环 1-A, 如方案 1-E 中所示。

[0571] 途径 1:

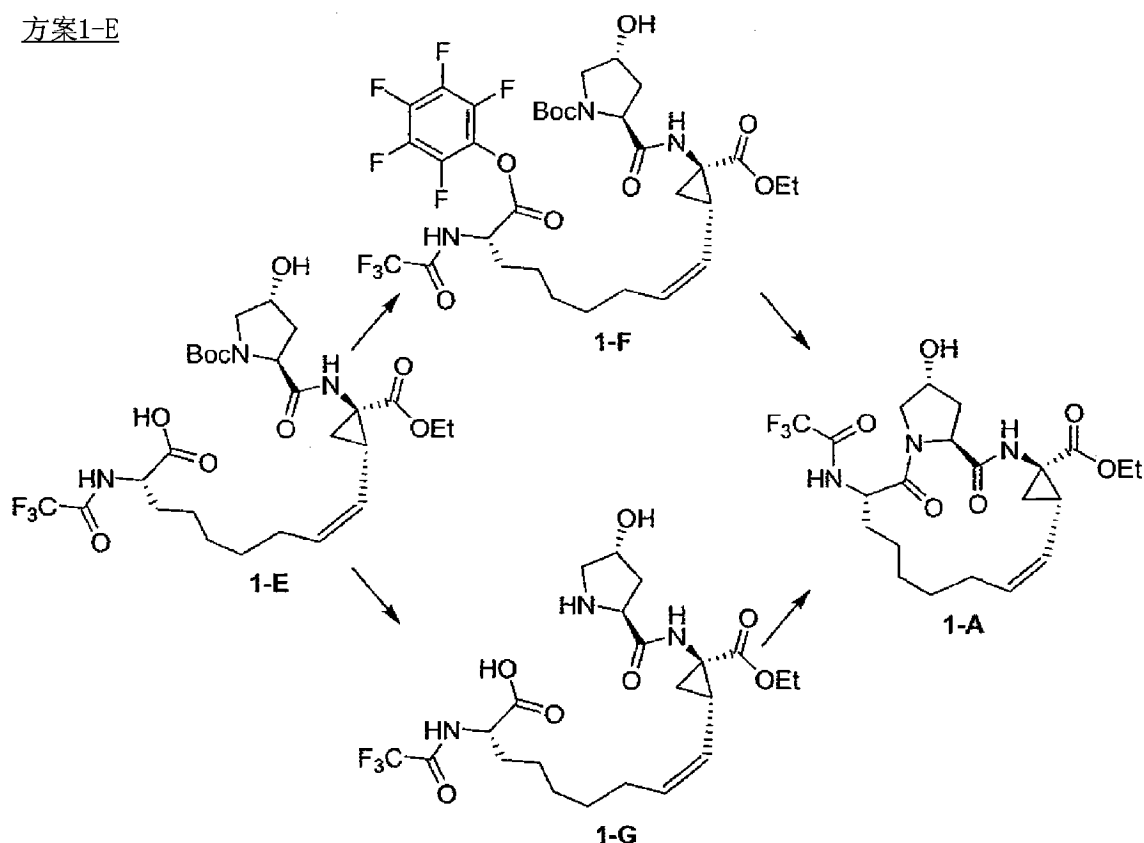
[0572] 在典型实施例中, 可将羧酸 1-E 转变成活性酯, 例如 PFP 酯 1-F。随后, 可去除 Boc 保护基并施加环化条件, 从而提供大环 1-A。或者, 可将羧酸 1-E 转变成酰氯、混合酸酐、酰基碳酸酯等。随后, 可去除 Boc 保护基并施加环化条件, 从而提供大环 1-A。

[0573] 途径 2:

[0574] 在典型实施例中, 可在酸性条件下去除 1-E 的 Boc 保护基, 随后在适当条件下添加偶合剂, 从而提供大环 1-A。举例来说, 可在醚溶剂中, 利用盐酸 (例如盐酸 - 二噁烷) 去除 Boc 保护基, 提供盐酸盐形式的胺 1-G, 随后可在适当条件下添加偶合剂, 从而提供大环 1-A。举例来说, 可将 1-G 的盐酸盐溶解于极性非质子性溶剂 (例如 DMF) 中, 随后用偶合剂 (例如 TBTU、HATU、HBTU、PyBOP、PyBrOP 等) 处理, 提供大环 1-A。应了解, 其它偶合条件也可能适用于此系统。举例来说, 可使用例如氯甲酸酯 (例如氯甲酸异丙酯)、酰氯 (例如特戊酰氯)、光气等效物 (例如 CDI)、碳化二亚胺 (例如 EDAC) 以及存在 HOBT 的碳化二亚胺、N-羟基琥珀酰亚胺、PFP 等偶合剂替代 HATU。

[0575]

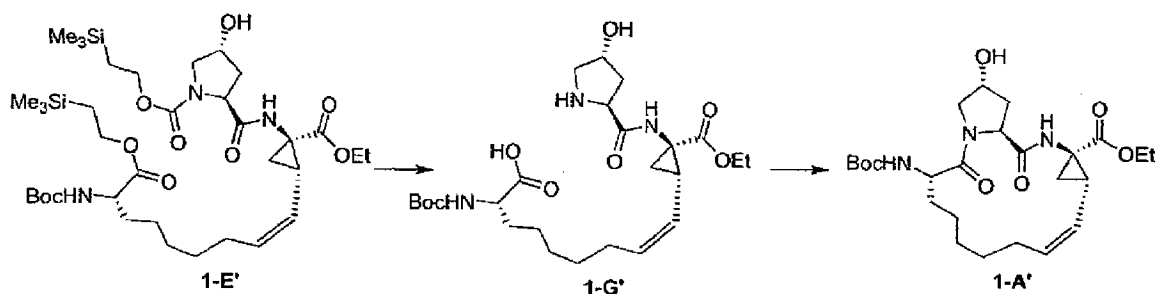
方案1-E



[0576] 在一些实施例中,还可预期替代性保护基策略来提供与式 1-A 化合物相关的化合物。举例来说,可由式 1-E' 化合物,利用两步骤合成方案,合成式 1-A' 化合物,如方案 1-F 中所示。可利用 TBAF 裂解硅烷基保护基,提供羧酸 1-G', 随后可在适当条件下添加偶合剂,从而提供大环 1-A'。举例来说,可将胺 1-G' 溶解于极性非质子性溶剂(例如 DMF)中,随后用偶合剂(例如 TBTU、HATU、HBTU、PyBOP、PyBrOP、存在 HOBT 的 EDAC-HCl、存在 HOBT 的 DCC 等)处理,提供大环 1-A'。

[0577] 方案 1-F

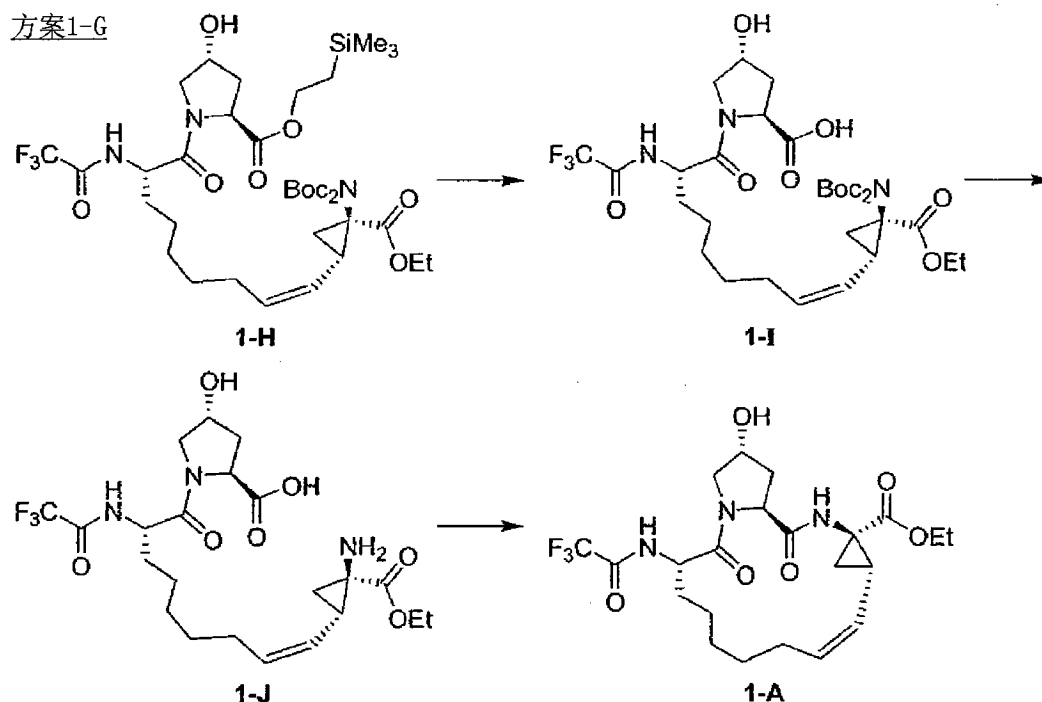
[0578]



[0579] 在一些实施例中,可由与化合物 1-C 相关的式 1-H 的 BisBoc 保护化合物,利用两步骤方案,合成式 1-A 化合物,如方案 1-G 中所示。举例来说,在一个实施例中,可利用 TBAF 裂解式 1-H 化合物中的三甲基硅烷基乙基酯,提供式 1-I 的羧酸。随后,可去除 Boc 保护基,提供式 1-J 化合物。举例来说,在一些实施例中,可在醚溶剂中,利用盐酸(例如盐酸-二噁烷)去除 Boc 保护基,提供胺 1-J 的盐酸盐。可利用适当偶合剂处理式 1-J 化合物,提供式 1-A 化合物。举例来说,可将 1-J 的盐酸盐溶解于极性非质子性溶剂(例如 DMF)中,随后用偶合剂(例如 TBTU、HATU、HBTU、PyBOP、PyBrOP 等)处理,提供大环 1-A。应了解,其它

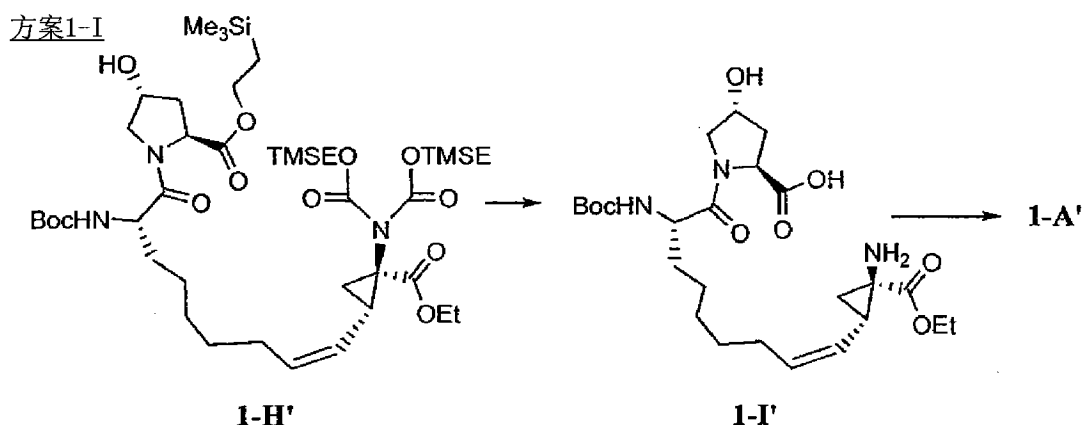
偶合条件也可能适用于此系统。举例来说,可使用例如氯甲酸酯(例如氯甲酸异丙酯)、酰氯(例如特戊酰氯)、光气等效物(例如 CDI)、碳化二亚胺(例如 EDAC-HCl) 以及存在 HOBT 的碳化二亚胺、N- 羟基琥珀酰亚胺、PFP 等偶合剂替代 HATU。

[0580]



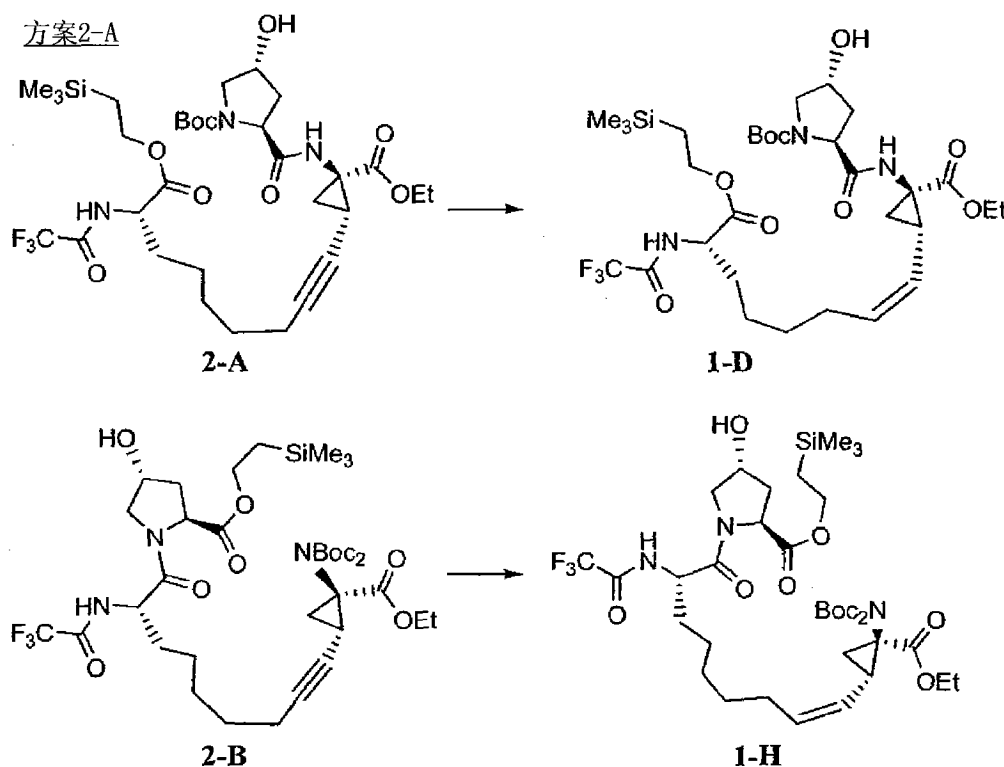
[0581] 在一些实施例中,还可预期替代性保护基策略来提供与化合物 1-A 相关的化合物。举例来说,可由式 1-H' 化合物,利用两步骤合成方案,合成式 1-A' 化合物,如方案 1-I 中所示。可利用 TBAF 裂解硅烷基保护基,提供羧酸 1-I',随后可在适当条件下添加偶合剂,从而提供大环 1-A'。举例来说,可将胺 1-I' 溶解于极性非质子性溶剂(例如 DMF)中,随后用偶合剂(例如 TBTU、HATU、HBTU、PyBOP、PyBrOP、存在 HOBT 的 EDAC-HCl、存在 HOBT 的 DCC 等)处理,提供大环 1-A'。

[0582]



[0583] 在一些实施例中,可通过还原碳碳三键来合成化合物 1-D 和化合物 1-H,如方案 2-A 所示。

[0584]



[0585] 在例示性实施例中,可在催化剂上,利用氢气还原式 2-A 化合物中的三键。用于将三键选择性氢化成双键的典型催化剂为林德拉催化剂 (Lindlar catalyst) (Pd/CaCO_3 :Pb 中毒)、存在喹啉的林德拉催化剂、存在喹啉的 Pd/CaCO_3 、存在喹啉的 Pd/BaSO_4 、存在吡啶的 Pd/CaCO_3 、存在吡啶的 Pd/BaSO_4 等。举例来说,在典型实施例中,可在喹啉存在下,在 Pd/BaSO_4 上利用氢气还原化合物 2-A 中的三键。

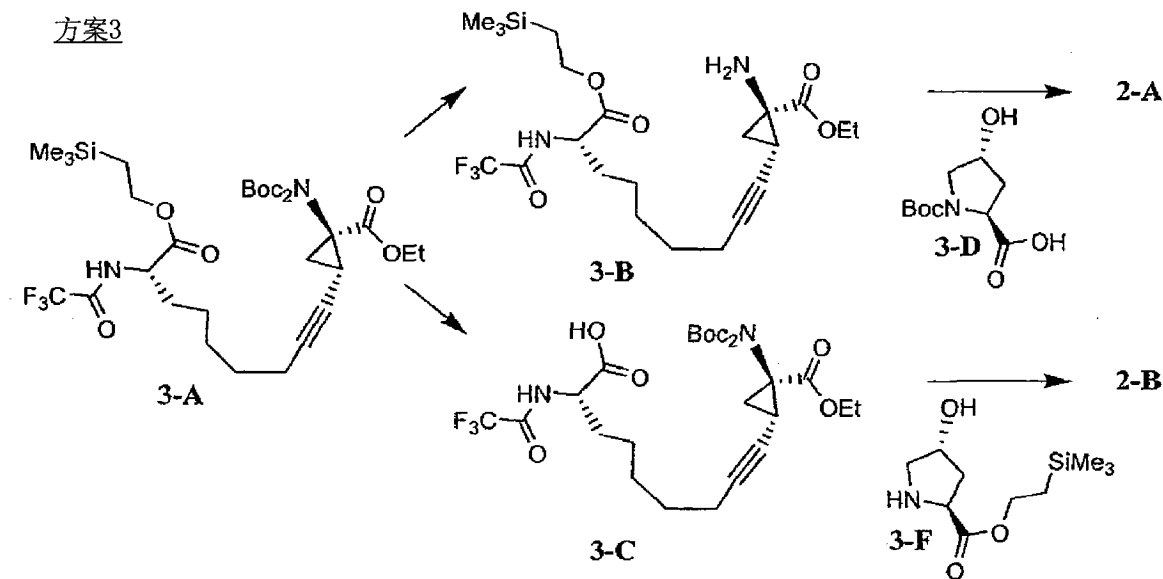
[0586] 在例示性实施例中,可在催化剂上,利用氢气还原化合物 2-B 中的三键。用于将三键选择性氢化成双键的典型催化剂为林德拉催化剂 (Pd/CaCO_3 :Pb 中毒)、存在喹啉的林德拉催化剂、存在喹啉的 Pd/CaCO_3 、存在喹啉的 Pd/BaSO_4 、存在吡啶的 Pd/CaCO_3 、存在吡啶的 Pd/BaSO_4 等。举例来说,在典型实施例中,可在喹啉存在下,在 Pd/BaSO_4 上利用氢气还原化合物 2-B 中的三键。

[0587] 在一些实施例中,可使用常用中间物 3-A,利用两步骤程序合成式 2-A 的三肽以及式 2-B 的三肽。

[0588] 在例示性实施例中,可由邻位经保护的式 3-A 二肽合成式 2-A 的三肽。在一个实施例中,可将 Boc 保护基裂解,提供化合物 3-B。举例来说,在典型实施例中,可在醚溶剂中,利用盐酸 (例如盐酸-二噁烷) 去除 Boc 保护基,提供胺 3-B 的盐酸盐。可在适当条件下,用 N-Boc 4-羟基脯氨酸处理胺 3-B 的盐酸盐,提供化合物 2-A。举例来说,可将 3-B 的盐酸盐溶解于极性非质子性溶剂 (例如 DMF) 中,随后用 N-Boc 4-羟基脯氨酸和偶合剂 (例如 TBTU、HATU、HBTU、PyBOP、PyBrOP 等) 处理,提供大环 1-A。在典型实施例中,可将 3-B 溶解于 DMF 中,随后在 DIEA 存在下,用 N-Boc 4-羟基脯氨酸和 HATU 处理。应了解,其它偶合条件也可能适用于此系统。举例来说,可使用例如氯甲酸酯 (例如氯甲酸异丙酯)、酰氯 (例如特戊酰氯)、光气等效物 (例如 CDI)、碳化二亚胺 (例如 EDAC-HCl) 以及存在 HOBT 的碳化二亚胺、N-羟基琥珀酰亚胺、PFP 等偶合剂替代 HATU。另外,为了优化产率,可改变偶合剂和底物的添加次序。

[0589] 在例示性实施例中,可由邻位经保护的式 3-A 二肽合成式 2-B 的三肽。在一个实施例中,可将硅烷基保护基裂解,提供式 3-C 的化合物。举例来说,在典型实施例中,可在醚溶剂中,利用 TBAF (例如 THF 中的 TBAF) 去除硅烷基保护基,提供羧酸 3-C。可在适当条件下,使羧酸 3-C 与硅烷基保护的 4-羟基脯氨酸 (3-E) 反应,提供化合物 2-B。举例来说,可用 DMF 作为溶剂,利用羧酸 3-C 和偶合剂 (例如 TBTU、HATU、HBTU、PyBOP、PyBrOP 等) 处理 3-E 的盐酸盐,提供三肽 2-B。在典型实施例中,可将 3-E 的盐酸盐溶解于 DMF 中,随后在 DIEA 存在下,用羧酸 3-C 和 HATU 处理。应了解,其它偶合条件也可能适用于此系统。举例来说,可使用例如氯甲酸酯 (例如氯甲酸异丙酯)、酰氯 (例如特戊酰氯)、光气等效物 (例如 CDI)、碳化二亚胺 (例如 EDAC-HCl) 以及存在 HOBt 的碳化二亚胺、N-羟基琥珀酰亚胺、PFP 等偶合剂替代 HATU。另外,为了优化产率,可改变偶合剂和底物的添加次序。

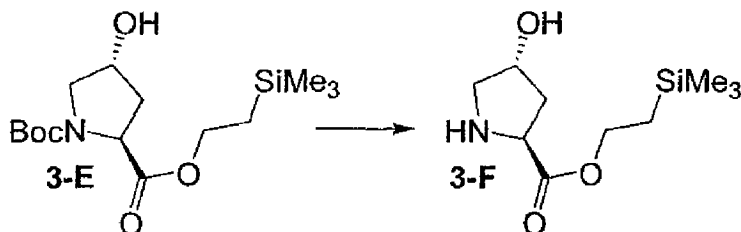
[0590]



[0591] 在一些实施例中,如方案 3-A 中所示,可由式 3-E 化合物合成式 3-F 化合物。举例来说,可在醚溶剂中,用酸处理式 3-E 化合物,提供式 3-F 化合物。在典型实施例中,可在二噁烷中用盐酸处理式 3-E 化合物,提供式 3-F 化合物。

[0592] 方案 3-A

[0593]

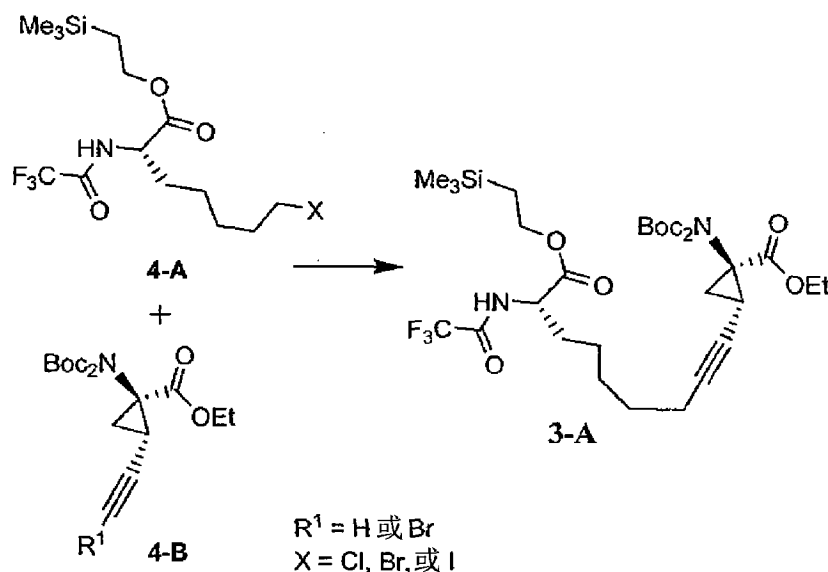


[0594] 在一些实施例中,可使用式 4-A 的烷基卤化物和式 4-B 的炔合成化合物 3-A,如方案 4 中所示。在一些实施例中,可将烷基卤化物 4-A 转变成有机金属化合物,随后在催化剂存在下与炔 4-B 偶合。在典型实施例中,可将 X 为 I 的烷基卤化物 4-A 转变成有机锌化合物,随后在 CuLi 络合物存在下与 R¹ 为溴的炔 4-B 偶合。举例来说,可将 X 为 I 的烷基卤化物 4-A 添加到 THF 中的锌粉中,得到有机锌中间物,接着可将所述有机锌中间物转移到 CuLi-络合物溶液 (由 CuCN 和 LiCl 在 THF 中形成) 中。可在较低温度下,用 R¹ 为溴的炔

4-B 处理有机锌-铜络合物,并使反应进行直到完成,待反应完成后,可分离出式 3-A 化合物。

[0595] 方案 4

[0596]

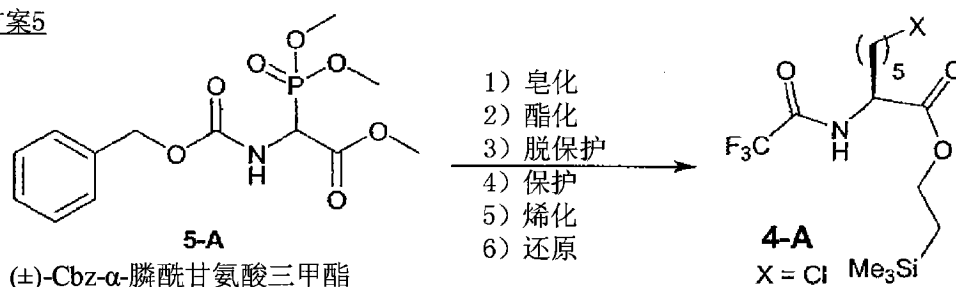


[0597] 在一些实施例中,可用碱使 R^1 为氢的炔 4-B 的末端氢经受脱质子化,随后在适当条件下用烷基卤化物 4-A 烷基化。举例来说,所述碱可为 K_2CO_3 、 CS_2CO_3 、LDA、LiHMDS、KHMDS、 $iPrMgX$ 、 $EtMgX$ 、 $PhMgX$ 、 Et_2Zn 、 $BuLi$ 、 $sec-BuLi$ 、 NaH 、 KH 等。此外,在一些实施例中,可使用付的研究组 (Fu group) 所开发的条件,实现钯催化的 R^1 为氢的炔 4-B 的烷基化 (埃克哈特 (Eckhardt) 和付 (Fu) "烷基亲电子试剂的交叉偶合中卡宾配体的第一次应用:未活化烷基溴化物和碘化物的菌头反应 (The First Applications of Carbene Ligands in Cross-Couplings of Alkyl Electrophiles: Sonogashira Reactions of Unactivated Alkyl Bromides and Iodides)" 美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc), 2003, 125, 13642-13643), 所述文献以全文引用的方式并入本文中。

[0598] 在一些实施例中,可由 (±)-Cbz-α-磷酸甘氨酸三甲酯 5-A 利用六步骤程序合成烷基卤化物 4-A, 如方案 5 中所示。

[0599]

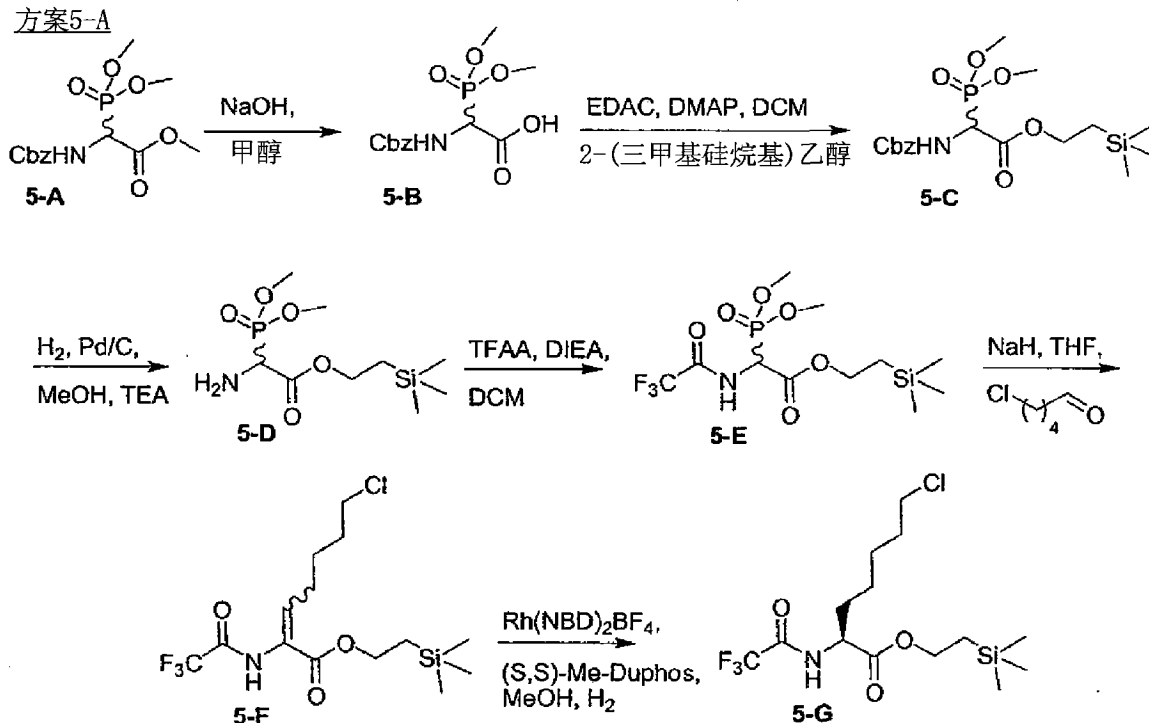
方案 5



[0600] 在典型实施例中,如方案 5-A 中所示的六步骤合成可以良好的总产率和高对映体过量提供所需烷基卤化物 4-A, 其中 X 为氯。可使用碱水溶液皂化羧酸酯 5-A。举例来说,在典型实施例中,可使用在 MeOH 中的 NaOH 水溶液皂化羧酸酯 5-A, 并酸化,以提供羧酸 5-B。可使用 2-(三甲基硅烷基)乙醇和适当偶合条件,将羧酸 5-B 转变成硅烷基酯 5-C。举例来说,在典型实施例中,可使用 2-(三甲基硅烷基)乙醇,并利用 EDAC 和 DMAP 在二氯甲烷中将

羧酸 5-B 转变成硅烷基酯 5-C。随后可去除硅烷基酯 5-C 中的 Cbz 保护基,得到氨基酯 5-D。在典型实施例中,可通过氢解去除硅烷基酯 5-C 中的 Cbz 保护基。举例来说,可在 TEA 存在下,在氢气气氛下,使用 10% Pd/C 并利用甲醇作为溶剂来完成氢解。随后可保护氨基酯 5-D 的游离胺,得到三氟乙酰基酰胺 5-E。在典型实施例中,可在 DIEA 存在下,使用 TFAA 在二氯甲烷中将游离胺转变成三氟乙酰基酰胺。随后,三氟乙酰基酰胺 5-E 可与 5-氯戊醛缩合,得到 α, β -不饱和氨基酯 5-F。在典型实施例中,可用 NaH 在 THF 中处理三氟乙酰基酰胺 5-E,随后可小心地添加甲苯中的 5-氯戊醛(通过用 DIBALH 还原 5-氯戊酸甲酯而制备),得到 α, β -不饱和氨基酯 5-F。可通过均相氢化产生烷基卤化物 5-G 的立体中心(stereogenic center)。在一个实施例中,可使用 Rh-(S,S)-Me-Duphos 作为催化剂并使用甲醇作为溶剂,通过氢化产生烷基卤化物 5-G 的立体中心。举例来说,通过使用 Rh(NBD)₂BF₄ 作为铑源并使用 (S,S)-Me-Duphos 作为手性配体,在甲醇中氢化 5-F,可分离出烷基卤化物 5-G,产率 99% 并且对映体过量 (ee) 99%。在一些实施例中,可在氢化反应中使用替代性阳离子和中性铑催化剂。举例来说,可为 Rh(COD)₂BF₄、Rh(COD)₂SO₃CF₃、Rh(NBD)₂SO₃CF₃、[Rh(COD)Cl]₂、[Rh(NBD)Cl]₂ 等。在一些实施例中,可在氢化反应中使用阳离子和中性铱催化剂。举例来说,可为 Ir(COD)₂BF₄、Ir(COD)₂SO₃CF₃、Ir(NBD)₂SO₃CF₃、[Ir(COD)Cl]₂、[Ir(NBD)Cl]₂ 等。在一些实施例中,可在氢化反应中使用替代性手性配体。举例来说,所述手性配体可为 ((S,S,R,R)-TANGPHOS、BINAP、(R,R)-DiPAMP、(S,S)-DiPAMP、DIOP、(R)-MeO-BIPHEP、(R,R)-Et-BPE、(S,S)-Et-BPE、(R,R)-Me-BPE、(S,S)-Me-BPE、SEGPPOS 等。可在不对称氢化反应中使用上文未列出的所属领域众所周知的其它配体和金属催化剂。

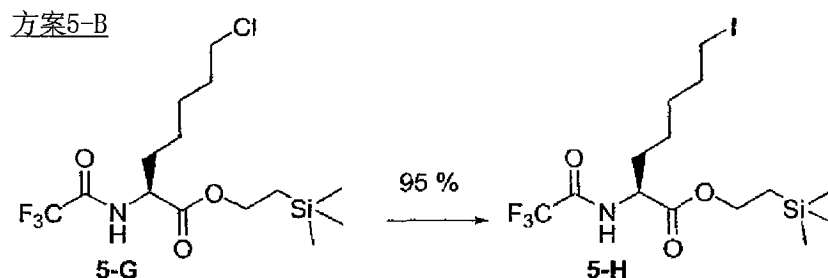
[0601]



[0602] 在一些实施例中,可使用芬克尔斯坦反应(Finkelstein reaction),将烷基卤化物 5-G(X 为 Cl 的 4-A) 转变成烷基卤化合物 5-H(X 为 I 的 4-A)。举例来说,可在丙酮中将烷基卤化物 5-G 与 NaI 一起加热,得到烷基卤化物 5-H(柯雷(Corey)和赫勒(Hellal),

“合成耐用 PGI₂ 类似物 ZK 96480 (西卡普鲁斯特) 的关键中间物的有效催化立体选择性途径 (An Efficient Catalytic Stereoselective Route to a Key Intermediate for the Synthesis of the Long-Lived PGI₂ Analog ZK 96480 (Cicaprost™))”, 四面体通讯 (Tetrahedron Lett.), 1997, 43, 7511-7514, 所述文献以全文引用的方式并入本文中。

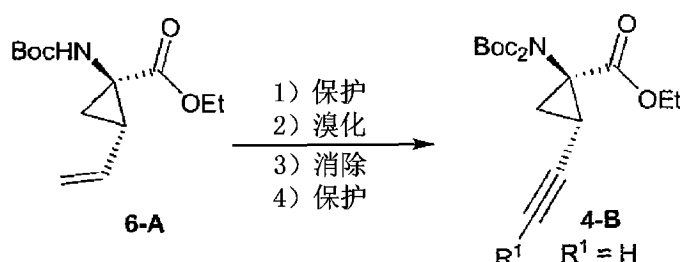
[0603]



[0604] 可由根据比利欧 (Beaulieu) 等人的方法 (比利欧 (Beaulieu) 等人, “(1R, 2S)-1-氨基-2-乙烯基环丙烷甲酸的乙烯基-ACCA 衍生物的合成: 制备丙型肝炎病毒 NS3 蛋白酶抑制剂的关键中间物 (Synthesis of (1R, 2S)-1-Amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic Acid Vinyl-ACCA) Derivatives: Key Intermediates for the Preparation of Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease),” 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 2005, 70 (15), 5869-5879, 以全文引用的方式并入本文中) 制备的 6-A, 利用四步骤方案合成 R¹ 为氢的中间物 4-A, 如方案 6 中所示。

[0605] 方案 6

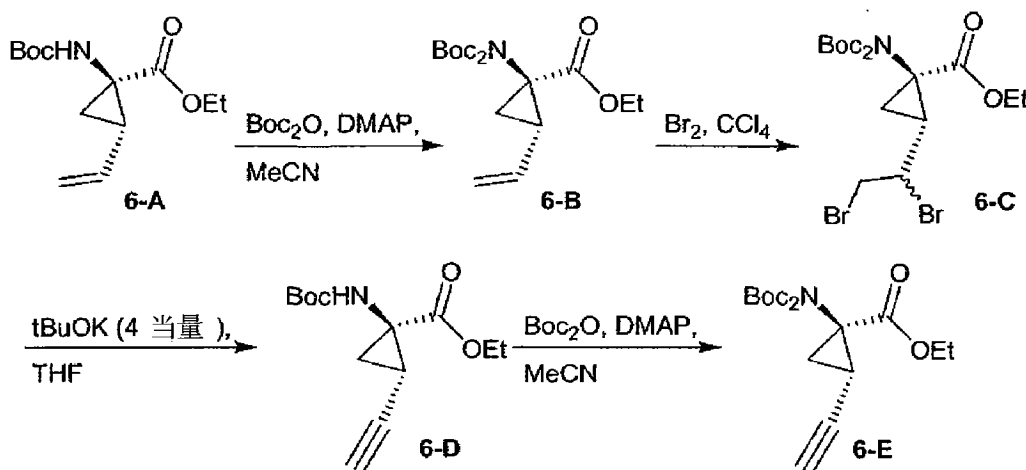
[0606]



[0607] 在典型实施例中, 如方案 6-A 中所示的四步骤合成可以良好总产率提供所需炔 6-E (R¹ 为氢的 4-B)。在一个实施例中, 可将单-Boc 保护的氨基酯 6-A 转变成双-Boc 保护的氨基酯 6-B。在典型实施例中, 可用 Boc₂O 和 DMAP 处理在 MeCN 中的单-Boc 保护的氨基酯 6-A, 得到双-Boc 保护的氨基酯 6-B。举例来说, 可将 Boc₂O (3 当量) 和 DMAP (0.3 当量) 添加到 6-A 的 MeCN 溶液中, 得到双-Boc 保护的氨基酯 6-B。在一些实施例中, 可用 Br₂ 处理双-Boc 保护的氨基酯 6-B, 得到二溴化物 6-C。在典型实施例中, 可在 CCl₄ 中用 Br₂ 处理双-Boc 保护的氨基酯 6-B, 得到二溴化物 6-C。在一些实施例中, 可用碱处理二溴化物 6-C, 得到单-Boc 保护的炔 6-D。举例来说, 所述碱可为 tert-BuOK。在典型实施例中, 可用 tert-BuOK (4 当量于 THF 中) 处理二溴化物 6-C 的 THF 溶液, 得到单-Boc 保护的炔 6-D。在典型实施例中, 可用 Boc₂O 和 DMAP 处理溶解于 MeCN 中的单-Boc 保护的炔 6-D, 得到双-Boc 保护的炔 6-E。举例来说, 可将 Boc₂O (3 当量) 和 DMAP (0.2 当量) 添加到 6-A 的 MeCN 溶液中, 以高产率得到双-Boc 保护的炔 6-E (R¹ 为氢的 4-B)。

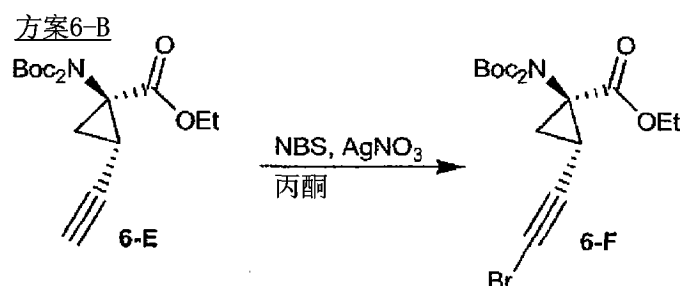
[0608] 方案 6-A

[0609]



[0610] 在一些实施例中,可进一步将末端炔 6-E 转变成炔基溴 6-F (R^1 为溴的 4-B)。在典型实施例中,如方案 6-B 中所示,可将 NBS 和 $AgNO_3$ 添加到 6-E 的丙酮溶液中,得到炔基溴 6-F (R^1 为溴的 4-B) (尤 (Yoo) 等人,“铑催化的炔基卤化物分子内 [4+2] 环加成 (Rhodium-Catalyzed Intramolecular [4+2] Cycloadditions of Alkynyl Halides),”有机化学通讯 (Org. Lett.), 2005, 7 (26), 5853-5856), 所述文献以全文引用的方式并入本文中。

[0611]



[0612] 投与丙型肝炎病毒 (HCV) 感染抑制剂的方法

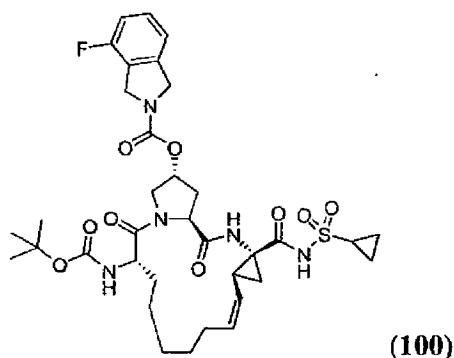
[0613] 在健康志愿者中进行化合物 100 的渐增型单药剂量浓度 (single ascending dose, SAD) 研究。化合物 100 是在有和无食物的情况下作为单药疗法投与。评定单次剂量化合物 100 的安全性和药物动力学曲线。

[0614] 观察所有剂量组中化合物 100 的血浆含量,并且在投与单次剂量后,所有剂量组都良好耐受。与在无食物的情况下投与化合物 100 时的情形相比较,当将化合物 100 与食物一起投与时,观察到较高的预期暴露。

[0615] 2005 年 12 月 1 日公开的美国专利公开案第 2005-0267018-A1 号是以引用的方式并入本文中,并特别用于提供对本文所用各种术语的描述。

[0616] 一个实施例提供一种投与丙型肝炎病毒 (HCV) 感染抑制剂的方法,其包含对患者投与有效量的化合物 100,或其医药学上可接受的盐、酯或前药,其中所述投与是与患者的食物消费结合进行。

[0617]



[0618] 在一些实施例中,可通过经口投与包含化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药的医药组合物,来投与化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药。在一些实施例中,医药组合物包含化合物 100 的医药学上可接受的盐。在一些实施例中,化合物 100 的医药学上可接受的盐为钠盐。

[0619] 如图 1 中所示,当化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药的投与是结合患者的食物消费进行时,化合物 100 或其活性代谢物的血浆浓度-时间曲线下面积(单一剂量后 AUC_{0-inf} 或稳态下 AUC_{0-24}) 增加。患者的食物消费能有效提供比所述投药未结合患者的食物消费进行时高的 AUC_{0-inf} 或 AUC_{0-24} 。在一些实施例中,患者的食物消费实质上与化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药的投与同时进行。

[0620] 另一实施例提供一种投与丙型肝炎病毒(HCV)感染抑制剂的方法,其包含对患者投与有效量的化合物 100,或其医药学上可接受的盐、酯或前药,以及向所述患者提供信息,所述信息指示所述化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药的投与应伴随食物消费进行。在一些实施例中,可通过经口投与包含化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药的医药组合物,来投与化合物 100 或其医药学上可接受的盐、酯或前药。在一些实施例中,医药组合物包含化合物 100 的医药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述医药学上可接受的盐可为钠盐。

[0621] 另一实施例提供一种分配口服剂型的方法,其包含分配医药组合物,其中所述医药组合物包含化合物 100,或其医药学上可接受的盐、酯或前药;以及同时分配所述医药组合物的投与应伴随食物消费进行的信息。

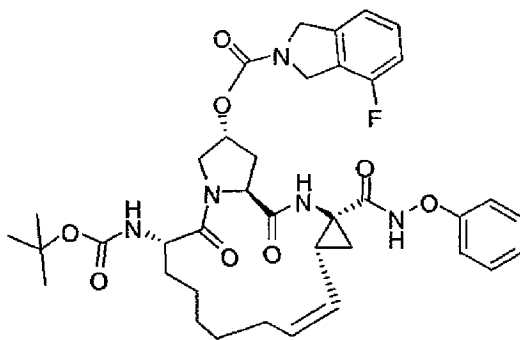
[0622] 实例

[0623] NS3 抑制剂的制备

[0624] 可根据以下各部分中所示的程序和方案制备各部分中的 HCV 蛋白酶抑制剂。以下制备 NS3 抑制剂的各部分中的编号仅指那一具体部分,而不应理解为其它部分中的相同编号或与其它部分中的相同编号混淆。

[0625] 实例 1

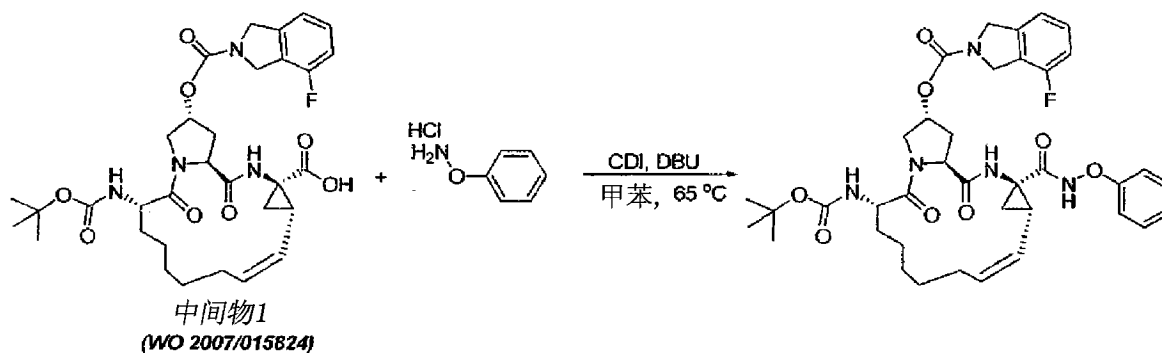
[0626]



[0627] 化合物 101

[0628] 如以下方案中所示,制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-5,16-二氧代-14a-(苯氧基氨甲酰基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 101:

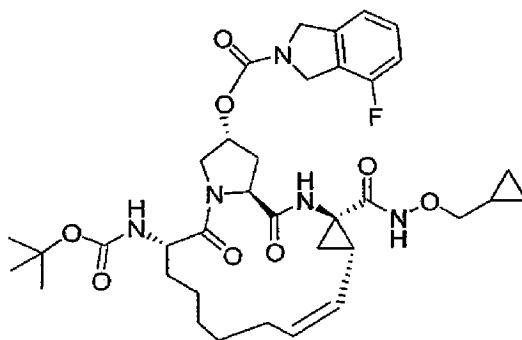
[0629]



[0630] 在 65℃ 下,将甲苯中的中间物 1(0.050g,0.078mmol)、1,1'-羰基二咪唑(0.0181g,0.111mmol) 搅拌 2 小时。添加 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.036mL,0.24mmol) 和 O-苯基羟胺盐酸盐(0.017g,0.12mmol),并在 65℃ 下将反应物搅拌 18 小时,随后添加水(5mL),并用饱和 KHSO₄ 酸化反应物,直到 pH 值达到 3-4。用 EtOA(20mL) 萃取混合物,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。去除溶剂后,利用色谱法纯化残余物,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-5,16-二氧代-14a-(苯氧基氨甲酰基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五-2-基酯,化合物 101(0.027g,47%)。MS:计算值:719.3;实验值:[M+H]⁺ 720.1。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 11.52(s,1H),8.78 & 8.76(s,1H),7.17(m,1H),7.13(m,2H),7.08-7.30(m,3H),6.99(m,3H),5.45(m,1H),5.28(s,1H),5.18(m,1H),4.62(s,4H),4.41(m,1H),4.25(m,1H),3.92(m,1H),3.84(m,1H),2.77(m,1H),2.35(m,2H),2.11(m,1H),1.02-1.73(m,20H)。

[0631] 实例 2

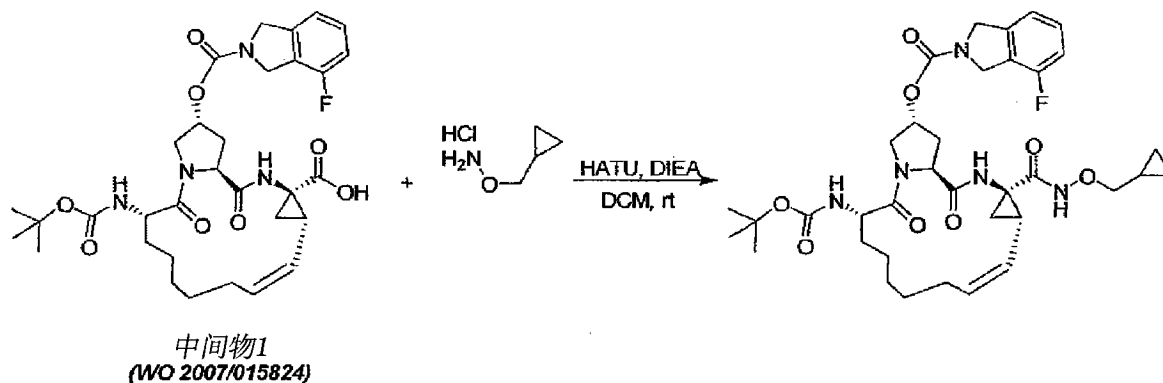
[0632]



[0633] 化合物 102

[0634] 如以下方案中所示,制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4- 氟异吲哚啉-2- 甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(环丙基甲氧基氨甲酰基)-5,16- 二氧化-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a- 十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a][1,4] 二氮杂环十五烯-2- 基酯,化合物 102:

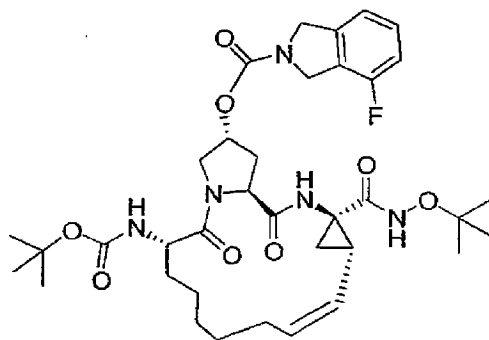
[0635]



[0636] 在室温下,向 DMF (3mL) 中的中间物 1 (0.075g, 0.119mmol)、O-(环丙基甲基)羟胺盐酸盐 (0.016g, 0.18mmol) 和六氟磷酸 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 (0.0454g, 0.119mmol) 中添加二异丙基乙胺 ($d = 0.742\text{g/mL}$) (0.052mL, 0.30mmol)。在室温下,将反应物搅拌 2 小时,添加水 (5mL) 并用饱和 KHSO_4 酸化,直到 $\text{pH} = 3 \sim 4$ 。用乙醚 (20mL) 萃取混合物,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。去除溶剂后,利用色谱法纯化残余物,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4- 氟异吲哚啉-2- 甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(环丙基甲氧基氨甲酰基)-5,16- 二氧化-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a- 十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a][1,4] 二氮杂环十五烯-2- 基酯,化合物 102 (0.042g, 61%)。MS: 计算值: 697.4; 实验值: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 698.1。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.62 (s, 1H), 8.63 & 8.61 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.02-7.18 (m, 3H), 5.47 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.62 & 4.61 (s, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.00-1.68 (m, 21H), 0.44 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。

[0637] 实例 3

[0638]

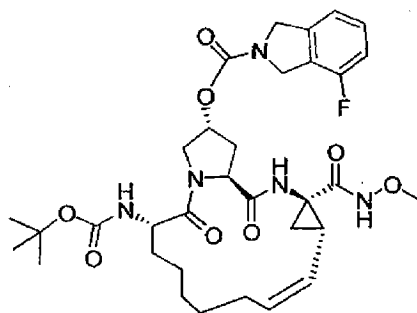


[0639] 化合物 103

[0640] 以与实例 2 中关于化合物 102 所述类似的方式,但使用 O-叔丁基-羟胺盐酸盐替代 O-(环丙基甲基)羟胺盐酸盐,来制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(叔丁氧基氨甲酰基)-6-(叔丁氧羰基氨基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 103。MS:计算值:699.4;实验值:[M-H]⁺ 698.4。¹H NMR(400MHz, DMSO-d⁶) 10.03(s, 1H), 8.87 & 8.84(s, 1H), 7.37(m, 1H), 7.10-7.20(m, 3H), 5.49(m, 1H), 5.29(s, 1H), 5.29(m, 1H), 4.67(s, 4H), 4.46(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.71(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.27(m, 2H), 2.09(m, 1H), 1.04-1.68(m, 29H)。

[0641] 实例 4

[0642]

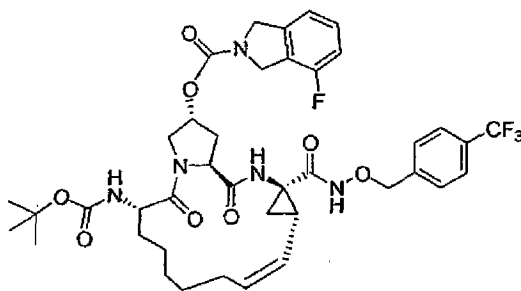


[0643] 化合物 104

[0644] 以与实例 2 中关于化合物 102 所述类似的方式,但使用 O-甲基羟胺盐酸盐替代 O-(环丙基甲基)羟胺盐酸盐,来制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(甲氧基氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 104。MS:计算值:657.3;实验值:[M-H]⁺ 656.3。¹H NMR(400MHz, DMSO-d⁶) 10.75(s, 1H), 8.63 & 8.61(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.09-7.20(m, 3H), 5.46(m, 1H), 5.29(s, 1H), 5.23(m, 1H), 4.67 & 4.66(s, 4H), 4.40(m, 1H), 4.29(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.67(m, 1H), 3.53(s, 3H), 2.64(m, 1H), 2.31(m, 2H), 2.10(m, 1H), 1.07-1.69(m, 20H)。

[0645] 实例 5

[0646]



[0647] 化合物 105

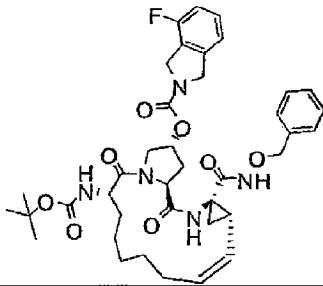
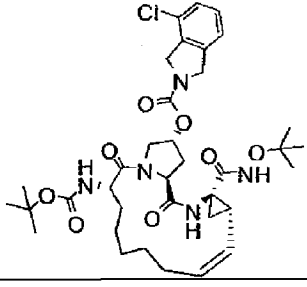
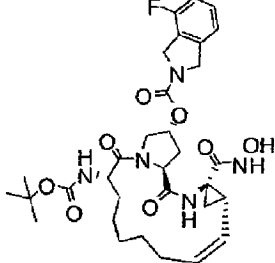
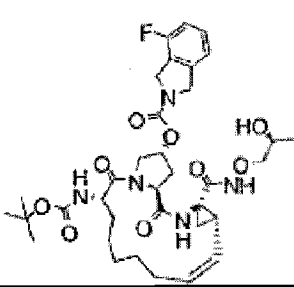
[0648] 以与实例 3 中关于化合物 102 所述类似的方式,但使用 0-(4-(三氟甲基)苯基)羟胺替代 0-(环丙基甲基)羟胺盐酸盐,来制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-5,16-二氧化-14a-(4-(三氟甲基)苯甲氧基氨基酰基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 105。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.86 (s, 1H), 8.69 & 8.67 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.09-7.21 (m, 3H), 5.47 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.67 & 4.66 (s, 4H), 4.39 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.07-1.66 (m, 20H)。

[0649] 表 1:使用实例程序 1-3 制备的其它化合物实例

[0650]

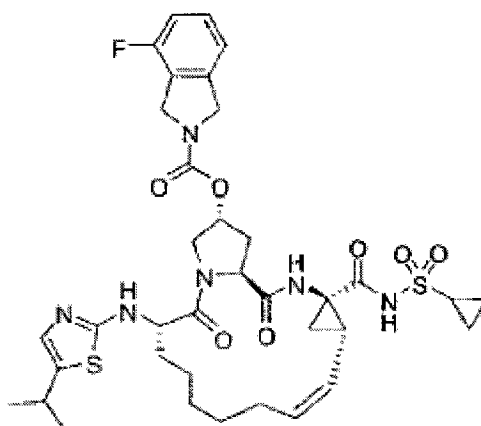
化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
106		(APCI+) m/z 688 (M+1)	3

[0651]

107		(APCI+) m/z 734 (M+1)	3
108		(APCI+) m/z 717 (M+1)	1
109		(APCI+) m/z 632 (M-1)	1
110		(APCI+) m/z 702 (M+1)	3

[0652] 实例 6

[0653]

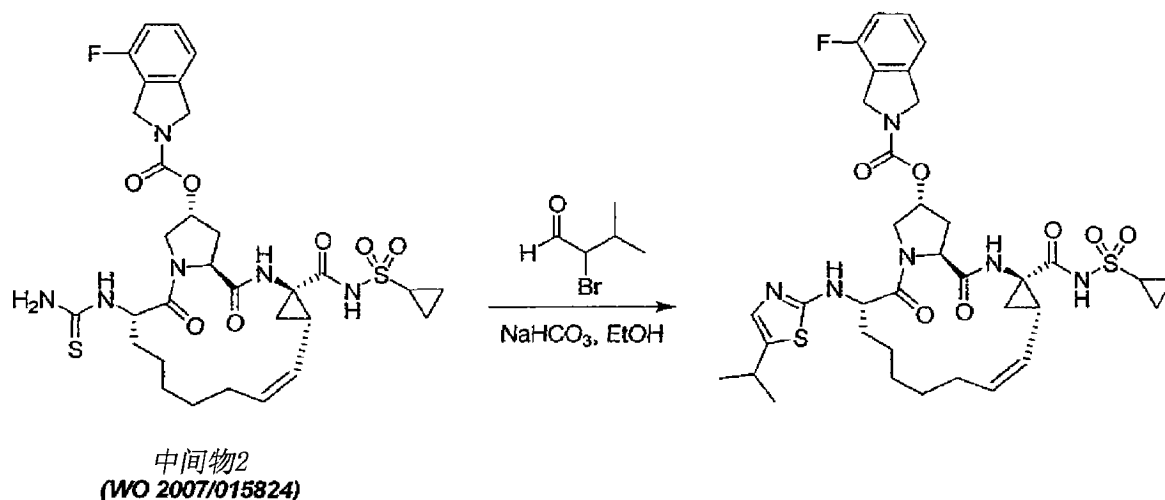


[0654] 化合物 201

[0655] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-6-(5-异丙基噻唑-2-基氨基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯 -2- 基酯, 化合物 201:

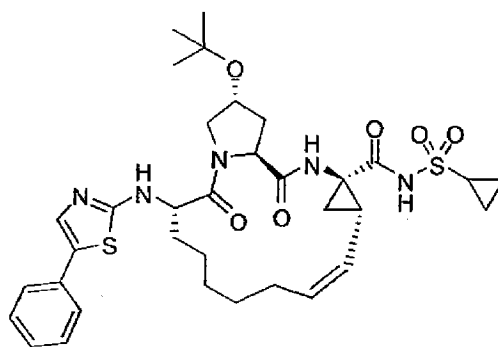
[0656]



[0657] 在装备有搅拌棒的 4mL 小瓶中, 将 2- 溴 -3- 甲基丁醛 (110mg, 0.434mmol) 和中间物 2 (150mg, 0.217mmol) 和 NaHCO_3 (182mg, 2.17mmol) 混合于 1mL EtOH 中。密封并在搅拌下加热到 100℃ 持续 20 分钟。接着, 将反应物冷却到室温, 并且再装入 2- 溴 -3- 甲基丁醛 (110mg, 0.434mmol), 密封并加热到 100℃ 持续 10 分钟, 随后在真空中浓缩, 并利用反相色谱法 (百特吉 SP4 (Biotage SP4)) 纯化。接着在己烷中湿磨所得白色固体, 并过滤, 得到白色固体状 (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-4- 氟异吲哚啉 -2- 甲酸 14a- (环丙基磺酰基氨基甲酰基)-6- (5- 异丙基噻唑 -2- 基氨基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯 -2- 基酯, 化合物 201 (98mg, 0.13mmol, 产率 60%)。LCMS (APCI-) m/z 755.3 (MH)。

[0658] 实例 7

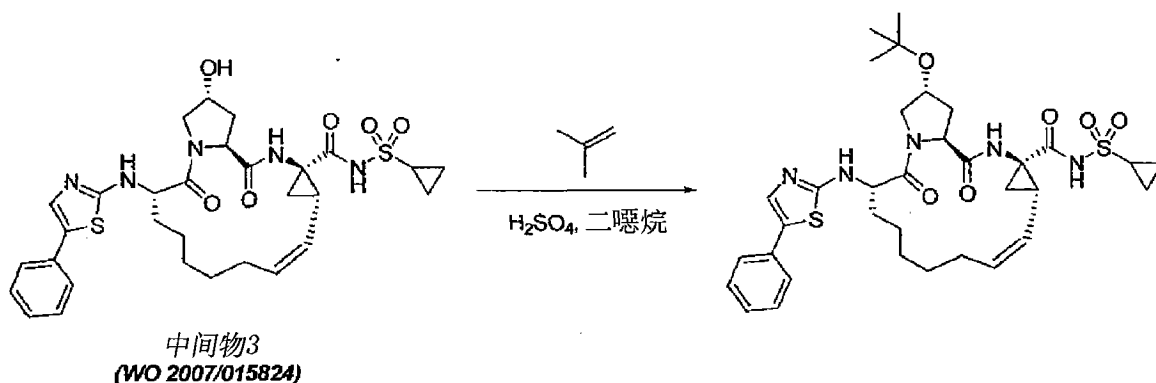
[0659]



[0660] 化合物 202

[0661] 如下制备 (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2- 叔丁氧基 -N- (环丙基磺酰基)-5, 16- 二氧代 -6- (5- 苯基噻唑 -2- 基氨基)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯 -14a- 甲酰胺, 化合物 202:

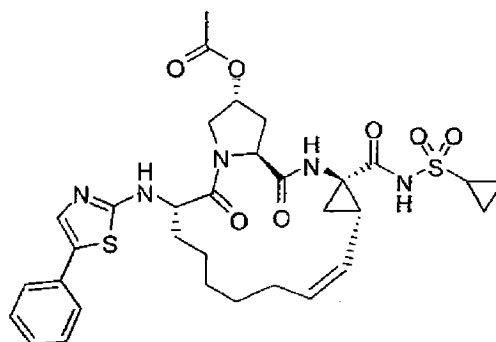
[0662]



[0663] 在具有搅拌棒的 2mL 高压反应容器中,向二噁烷 (0.5mL) 中的中间物 3 (22mg, 0.035mmol) 中添加 H_2SO_4 (0.0004mL, 0.007mmol)。将所得混合物冷却到 -78°C ,并将 2-甲基丙-1-烯吹入小瓶中,直到约 0.1mL 2-甲基丙-1-烯沉淀于小瓶中。将反应物密封,并在室温下搅拌 48 小时,随后再冷却到 -78°C 并打开,使 2-甲基丙-1-烯蒸发掉。在真空中浓缩后,利用反相色谱法纯化反应物,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-2-叔丁氧基-N-(环丙基磺酰基)-5,16-二氧化-6-(5-苯基噻唑-2-基氨基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-14a-甲酰胺,化合物 202 (2mg, 0.0029mmol, 产率 8.3%)。LCMS (APCI-) m/z 682.4 (MH-)。

[0664] 实例 8

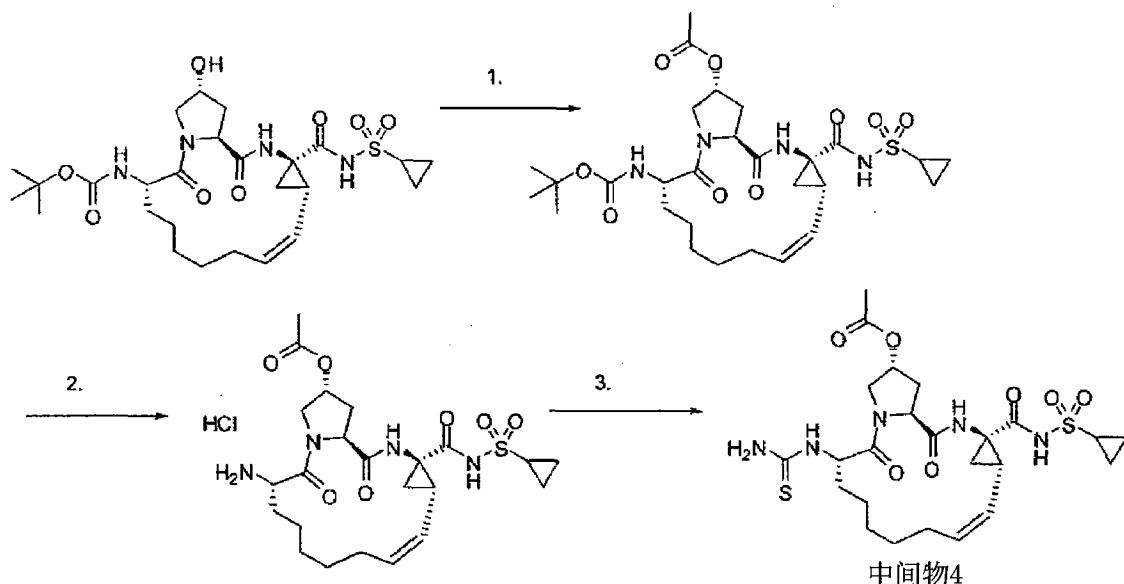
[0665]



[0666] 化合物 203

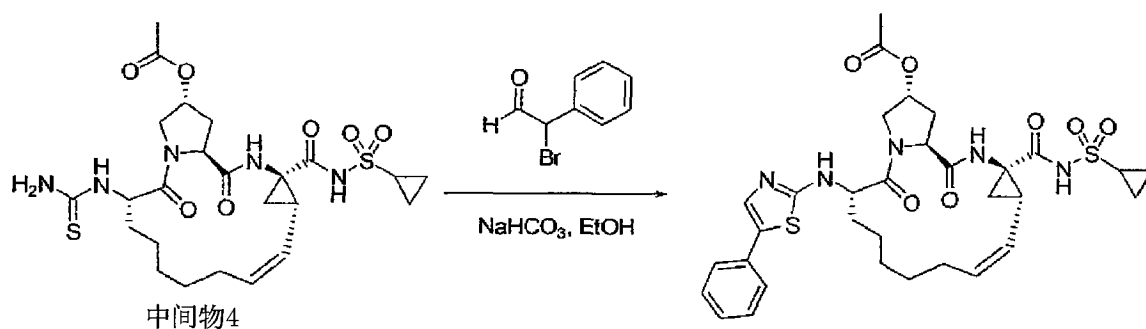
[0667] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-乙酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化-6-(5-苯基噻唑-2-基氨基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 203:

[0668]



[0669] 1. 乙酰氯 (1.2eq)、吡啶 (15eq), 于 THF 中, 室温下 3 小时, 59%。2. 4M HCl/ 二噁烷 (15eq), 30 分钟, 100% 3. (a) 三乙胺 (5eq)、硫羰基二咪唑 (1.5eq), 在 THF 中, 1 小时, 室温 (b) 氨 (约 10eq, 鼓泡), 1 小时, 室温, 65%。

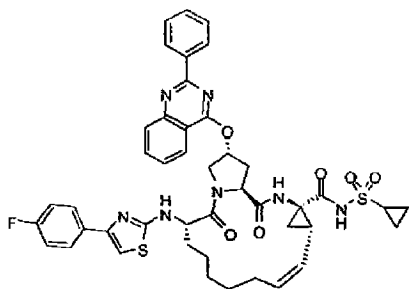
[0670]



[0671] 将中间物 4 (70mg, 0.12mmol) 溶解于 1mL EtOH 中, 并向此溶液中添加 NaHCO_3 (103mg, 1.23mmol) 和 2-溴-2-苯基乙醛 (61mg, 0.31mmol), 并且将所得混合物加热到 100℃ 持续 10 分钟。在真空中浓缩反应物, 并利用反相色谱法纯化, 得到白色固体状 (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-乙酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5, 16-二氧化-6-(5-苯基噻唑-2-基氨基)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五烯-2-基酯, 化合物 203 (50mg, 0.075mmol, 产率 61%)。LCMS (APCI-) m/z 668.4 (MH)。

[0672] 实例 9

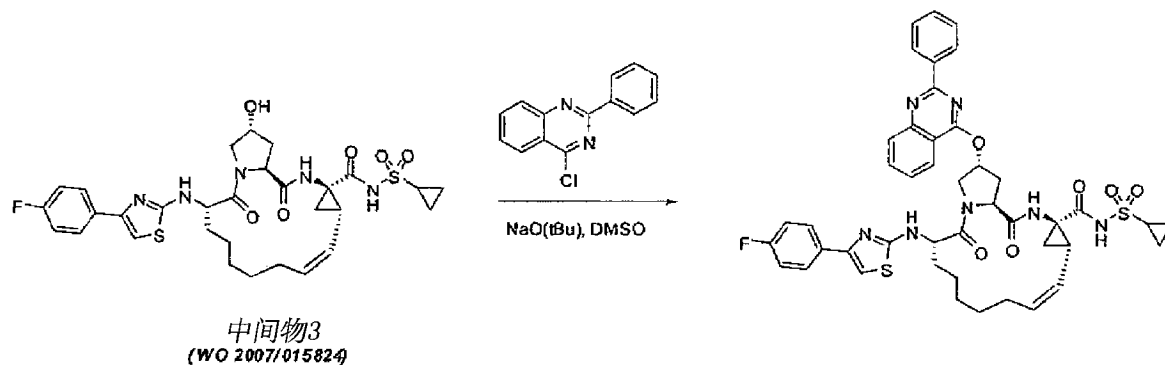
[0673]



[0674] 化合物 204

[0675] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(环丙基磺酰基)-6-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨基)-5,16-二氧代-2-(2-苯基喹唑啉-4-基氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-14a-甲酰胺,化合物 204:

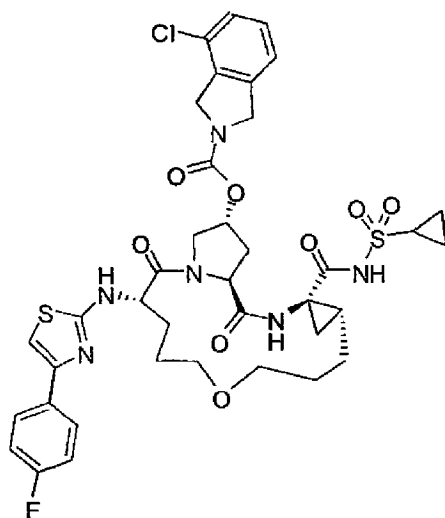
[0676]



[0677] 在室温下,向中间物 3(10mg,0.0155mmol)的二甲亚砜(0.16mL)溶液中一次性添加 tBuONa(4.46mg,0.0465mmol)。将反应物搅拌 30 分钟,添加 4-氯-2-苯基喹唑啉(4.03mg,0.0163mmol)并在室温下将反应物搅拌过夜。随后用冰柠檬酸(10%水溶液)中止反应并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层合并,并用柠檬酸和盐水洗涤,随后干燥(Na_2SO_4)。利用反相柱色谱法(25 到 95% MeCN/水)纯化粗物质,得到白色固体状产物。LCMS(APCI+) m/z 850.2(MH^+)。

[0678] 实例 10

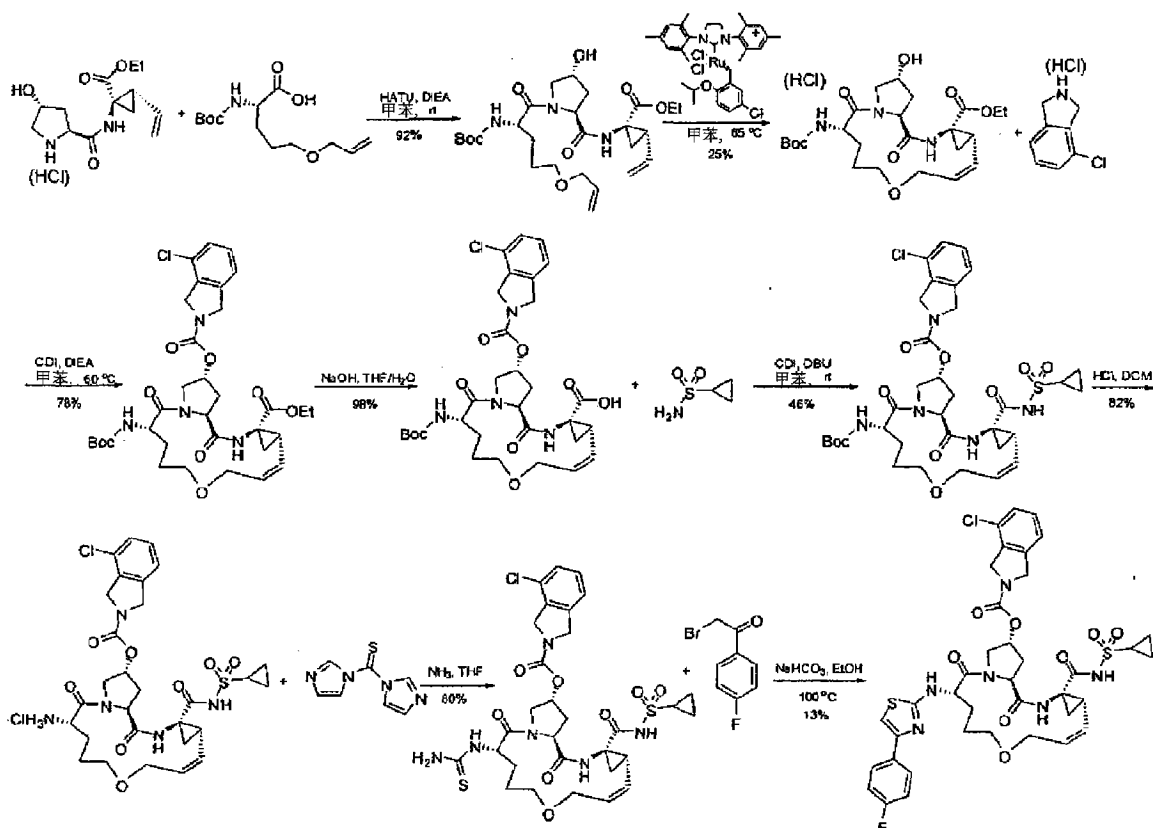
[0679]



[0680] 化合物 246

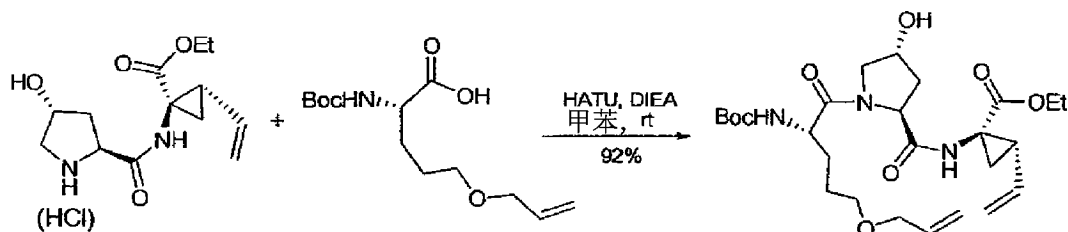
[0681] 如以下方案中所示,制备标题化合物 (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨甲酰基)-6-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨基)-5,16-二氧代十六氢-1H-环丙烷[e]吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 246:

[0682]



[0683] 步骤1:合成(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-5-(烯丙氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)戊酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)-2-乙烯基环丙烷甲酸乙酯

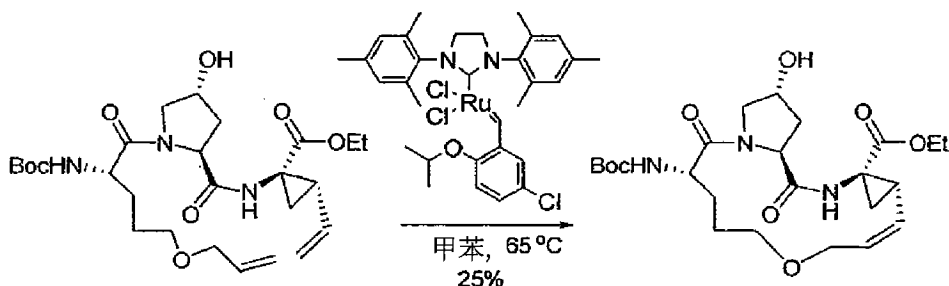
[0684]



[0685] 0℃下,向甲苯(36mL)和MeCN(4mL)中的(1R,2S)-乙基-1-((2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)-2-乙烯基环丙烷甲酸酯盐酸盐(W02005095403)(2.44g,7.76mmol)、(S)-5-(烯丙氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)-戊酸(W02004094452)(2.02g,7.39mmol)和六氟磷酸2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲(3.09g,8.13mmol)中添加二异丙基乙胺(2.58mL,14.78mmol)。将反应物升温到室温,并在室温下搅拌1小时。添加乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)。分离有机层,并用盐水洗涤,用硫酸钠干燥。去除溶剂后,利用色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到白色蜡状固体状(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-5-(烯丙氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)戊酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)-2-乙烯基环丙烷甲酸乙酯(3.55g,92%)。MS:计算值:523;实验值:[M+H]⁺524。

[0686] 步骤2:合成(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-羟基-5,16-二氧化-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯

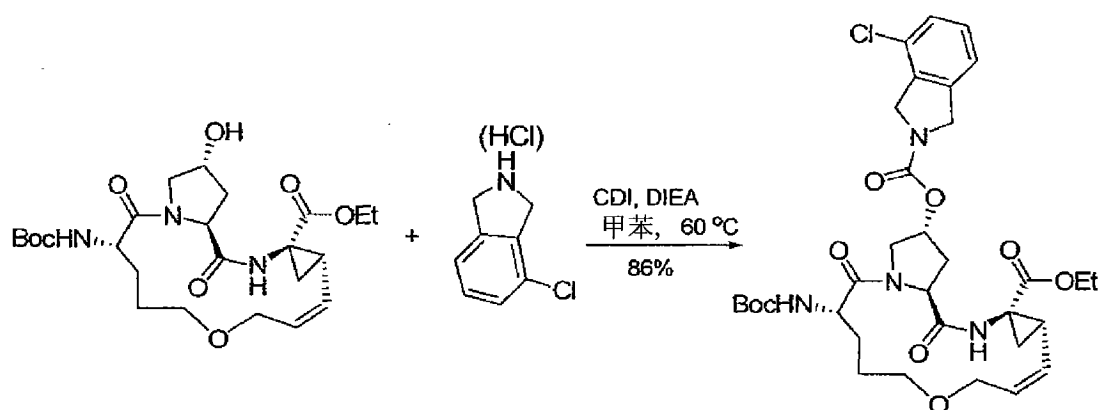
[0687]



[0688] 在室温下, 通过将氮气流鼓泡通过甲苯 (750mL) 中的 (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-5-(烯丙氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)戊酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)-2-乙烯基环丙烷甲酸乙酯 (3.55g, 6.78mmol) 持续 1 小时, 来使反应物脱气。将 (5-氯-2-异丙氧基苯亚甲基)(1,3-二(2,4,6-三甲苯基)咪唑烷-2-基)氯化钌(V) (0.090g, 0.14mmol) 添加到所述混合物中, 并将混合物加热到 68°C (油浴), 并且在此温度下搅拌 4 小时。去除溶剂后, 利用色谱法 (乙酸乙酯: MeOH = 40 : 1) 纯化残余物, 得到灰白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-羟基-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯 (0.84g, 25%)。MS: 计算值: 495; 实验值: $[M+H]^+$ 496。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.48-5.60 (m, 2H), 5.10 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.13 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0689] 步骤 3: 合成 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吲哚啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯

[0690]

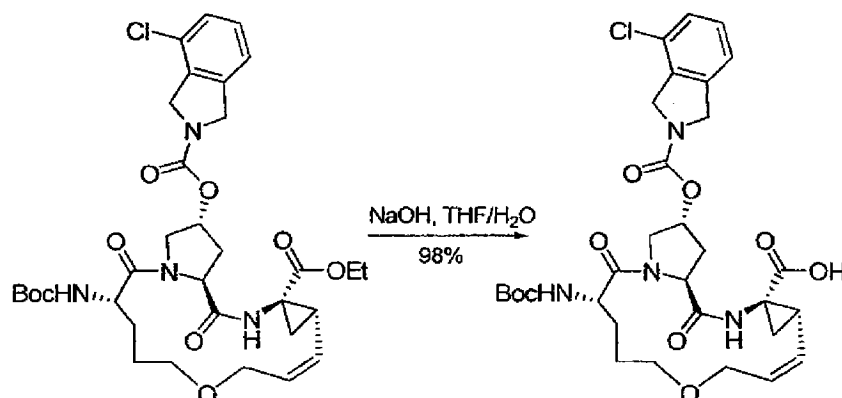


[0691] 向甲苯 (5mL) 中的 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-羟基-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯 (0.30g, 0.61mmol) 中一次性添加 1,1'-羰基二咪唑 (0.12g, 0.73mmol)。在室温下将反应物搅拌 3 小时。随后向反应物中依次添加 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.53mL, 3.0mmol) 和 4-氯异吲哚啉盐酸盐 (0.15g, 0.79mmol)。在 60°C 下将反应物搅拌 3 小时。去除溶剂。使残余物在乙酸乙酯 (20mL) 与饱和碳酸氢钠溶液之间分配。分离有机层, 并用硫酸钠干燥。去除溶剂后, 利用色

谱法 (己烷:乙酸乙酯 = 1 : 3) 纯化残余物, 得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吲哚啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯 (0.18g,86%)。MS:计算值:674.3;实验值:[M+H]⁺ 675.1。

[0692] 步骤4:合成 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吲哚啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸

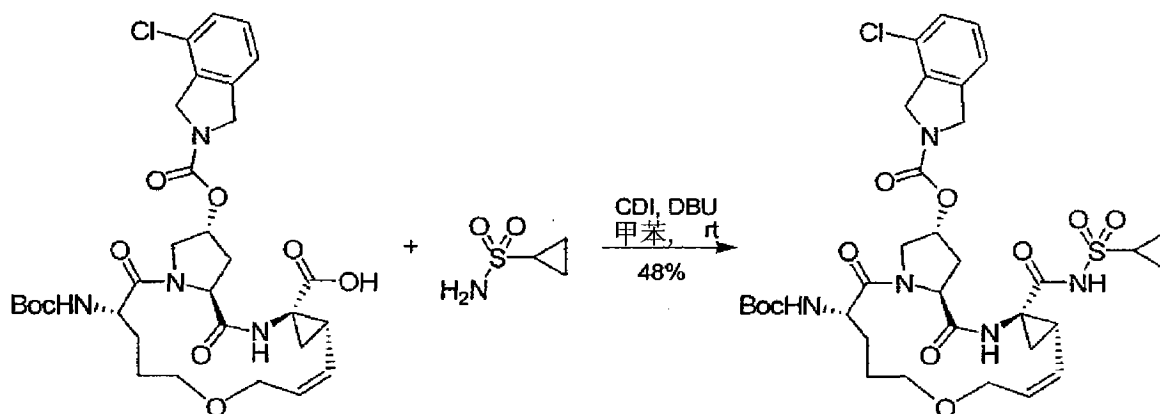
[0693]



[0694] 向 THF (6mL) 中的 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吲哚啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯 (0.32g,0.47mmol) 中添加 0.4N NaOH 溶液 (2.96mL,1.18mmol)。在室温下将反应物搅拌 3 天。添加水 (5mL) 和乙醚 (15mL)。分离水层,并利用饱和硫酸氢钾溶液酸化到 pH = 2 ~ 3。用 EtOAc (15mL) 萃取水层 2 次,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。去除溶剂后,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吲哚啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸 (0.30g,98%)。MS:计算值:646.2;实验值:[M+H]⁺647.1。

[0695] 步骤5:合成 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯

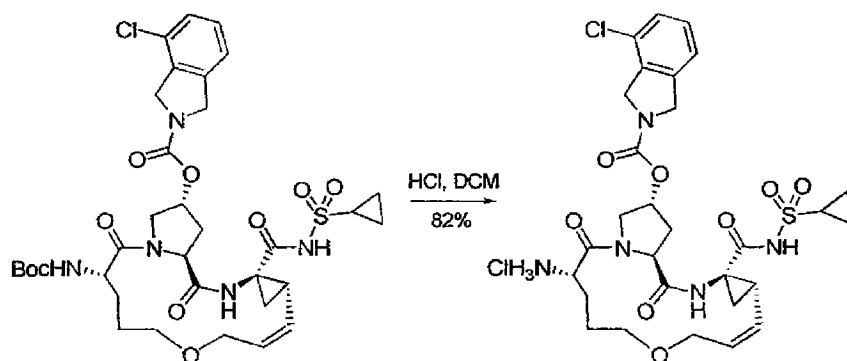
[0696]



[0697] 在室温下,向甲苯(3mL)中的(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吲哚啉-2-羧基氧基)-5,16-二氧化-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸(0.30g,0.46mmol)中添加1,1'-羰基二咪唑(0.097g,0.60mmol)。在60℃下将反应物搅拌3小时。添加环丙烷磺酰胺(0.084g,0.69mmol),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.14mL,0.92mmol)。接着在室温下将反应物搅拌17小时。添加水(5mL)并用饱和硫酸氢钾酸化,直到pH=2~3。用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。去除溶剂后,利用色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到白色固体状(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(环丙基磺酰基氨基)-5,16-二氧化-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯(0.16g,46%)。MS:计算值:749.3;实验值:[M+H]⁺750.0。

[0698] 步骤6:合成(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸6-氨基-14a-(环丙基磺酰基氨基)-5,16-二氧化-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[e]吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯盐酸盐

[0699]

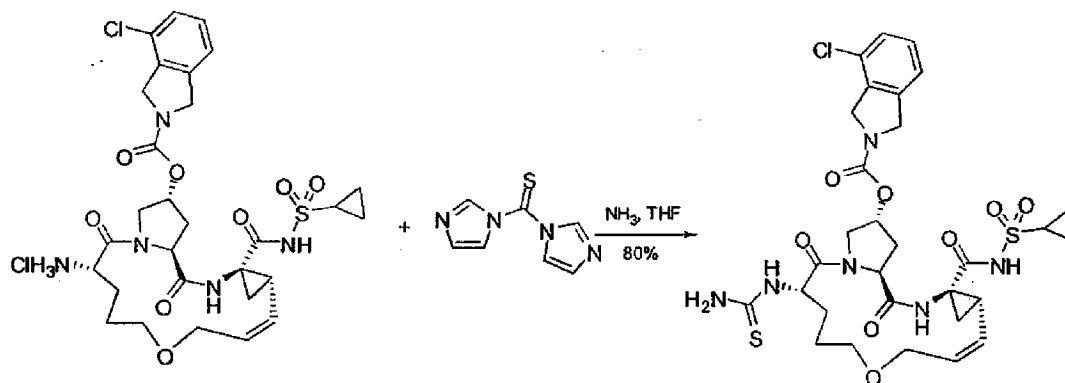


[0700] 向DCM(5mL)中的(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸14a-(环丙基磺酰基氨基)-5,16-二氧化-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(e)吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯(0.12g,0.16mmol)中添加二噁烷中的HCl(0.24mL,0.96mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3天。

去除溶剂,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 6-氨基-14a-(环丙基磺酰基氨甲酰基)-5,16-二氧化代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷 [e] 吡咯并 [2,1-i] [1,7,10] 氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯盐酸盐 (0.090g,82%)。

[0701] 步骤7:合成 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨甲酰基)-5,16-二氧化代-6-硫脲基-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷 [e] 吡咯并 [2,1-i] [1,7,10] 氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯

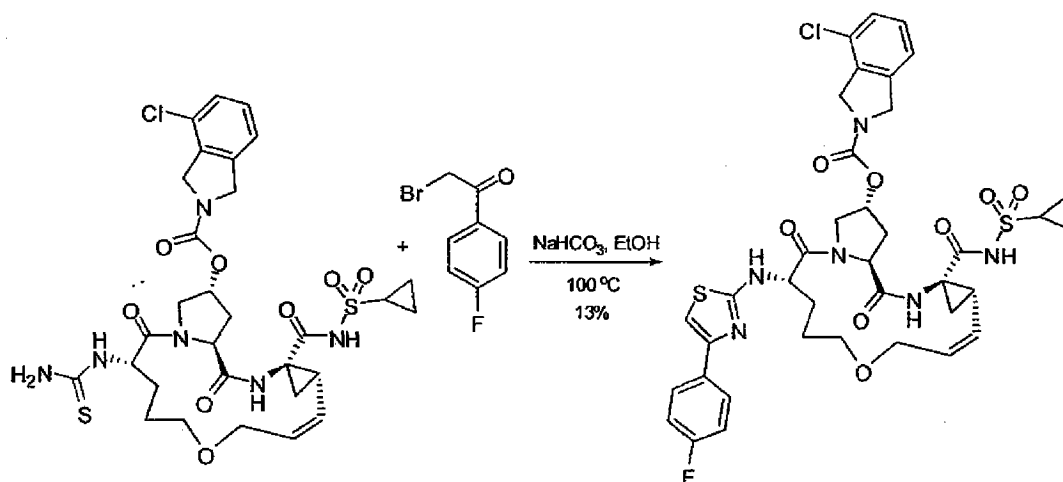
[0702]



[0703] 向 THF (10mL) 中的 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 6-氨基-14a-(环丙基磺酰基氨甲酰基)-5,16-二氧化代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷 [e] 吡咯并 [2,1-i] [1,7,10] 氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯盐酸盐 (0.090g,0.13mmol) 和三乙胺 (d = 0.726g/mL) (0.037mL,0.26mmol) 中添加二 (1H-咪唑-1-基) 甲硫酮 (0.035g,0.20mmol)。在室温下将反应物搅拌 3 小时。用 NH₃ 鼓泡 15 分钟并密封。将其在室温下搅拌 40 分钟。添加水 (5mL) 并用饱和硫酸氢钾酸化,直到 pH = 2 ~ 3。用乙酸乙酯 (20mL) 萃取混合物,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。去除溶剂后,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨甲酰基)-5,16-二氧化代-6-硫脲基-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷 [e] 吡咯并 [2,1-i] [1,7,10] 氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯 (0.074g,80%)。

[0704] 步骤8:合成 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨甲酰基)-6-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨基)-5,16-二氧化代-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷 [e] 吡咯并 [2,1-i] [1,7,10] 氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯

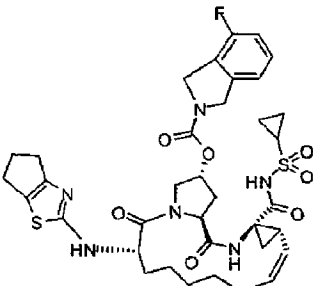
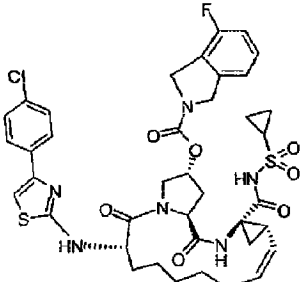
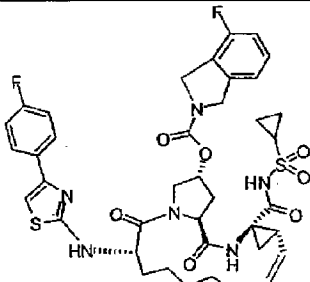
[0705]



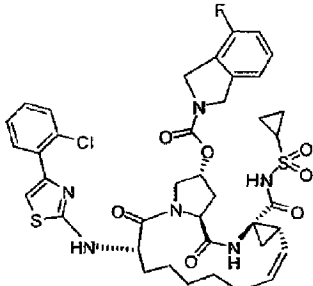
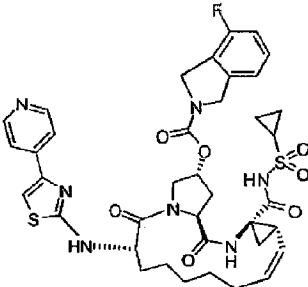
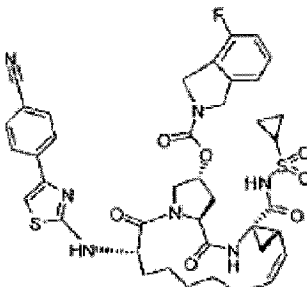
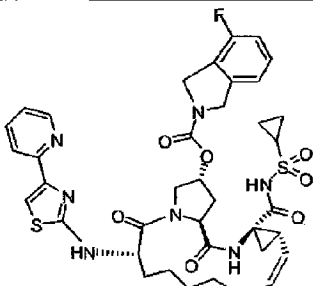
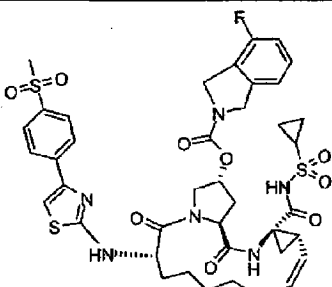
[0706] 将 EtOH(2mL) 中的 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化-6-硫脒基-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[e]吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯(0.074g,0.10mmol)、NaHCO₃(0.044g,0.52mmol) 和 2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(0.034g,0.16mmol) 密封,并加热到 100℃持续 5 分钟。去除溶剂。添加水(5mL)并用饱和硫酸氢钾酸化,直到 pH = 2 ~ 3。用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。去除溶剂后,利用色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到白色固体状(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-6-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨基)-5,16-二氧化-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[e]吡咯并[2,1-i][1,7,10]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 246(0.011g,13%)。MS: 计算值:826.2;实验值:[M+H]⁺827.1。

[0707] 表 2:使用实例程序 6-9 制备的其它化合物实例

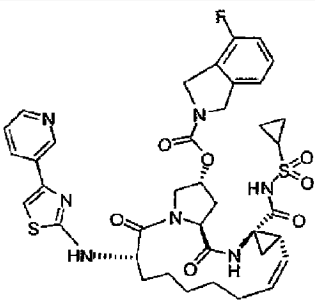
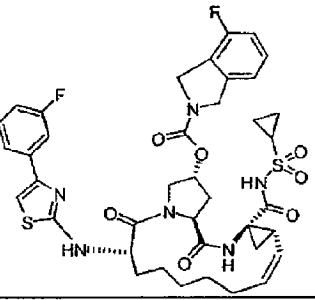
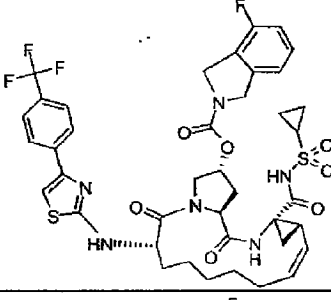
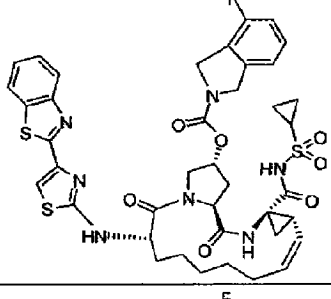
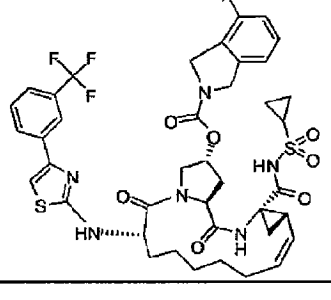
[0708]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
206		(APCI-) m/z 753 (M-1)	6
207		(APCI-) m/z 823 (M-1)	6
208		(APCI-) m/z 807 (M-1)	6

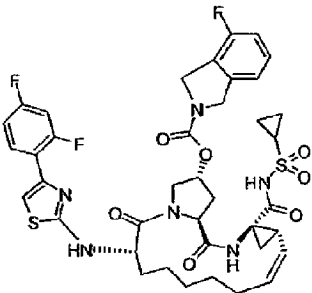
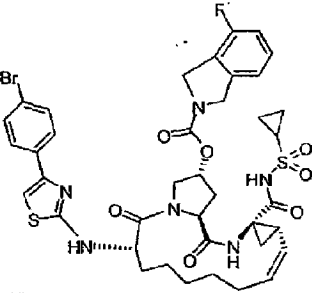
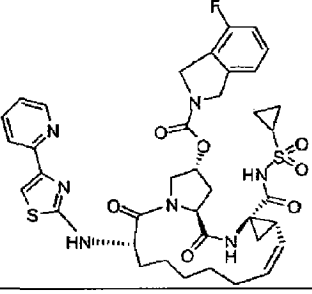
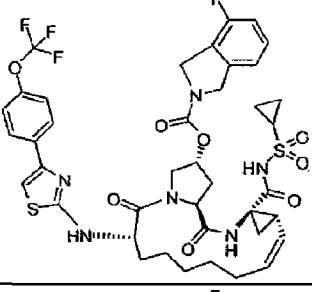
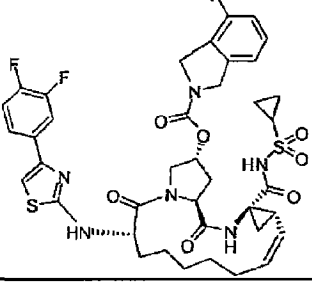
[0709]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
209		(APCI-) m/z 823 (M-2)	6
210		(APCI-) m/z 790 (M-1)	6
211		(APCI-) m/z 814 (M-1)	6
212		(APCI-) m/z 790 (M-1)	6
213		(APCI-) m/z 868 (M-1)	6

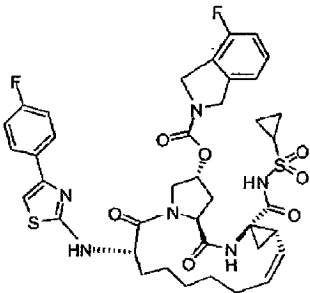
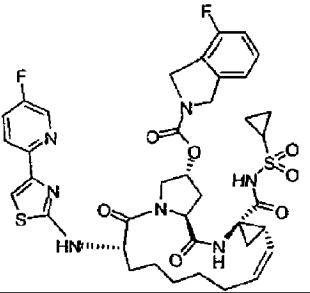
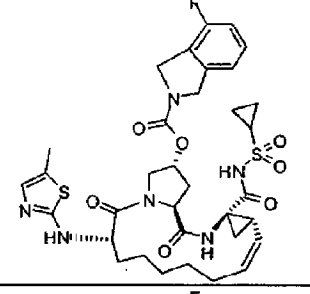
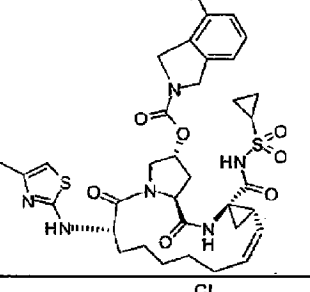
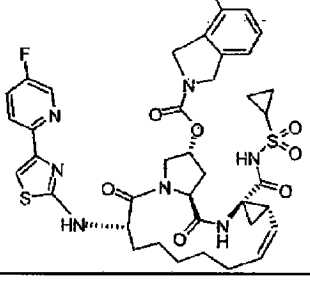
[0710]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
214		(APCI-) m/z 790 (M-1)	6
215		(APCI-) m/z 808 (M-0)	6
216		(APCI-) m/z 857 (M-1)	6
217		(APCI-) m/z 846 (M-1)	6
218		(APCI-) m/z 858 (M-0)	6

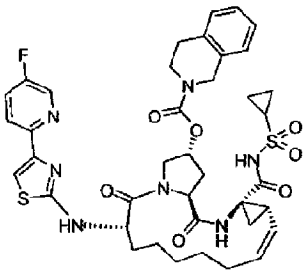
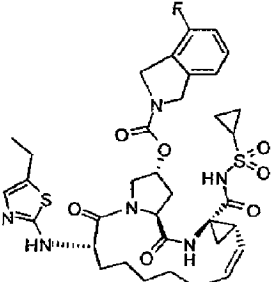
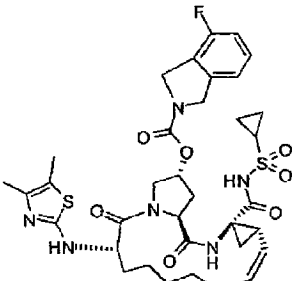
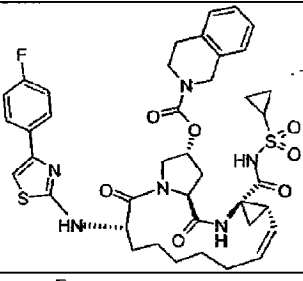
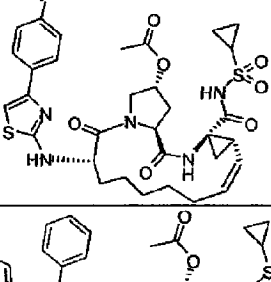
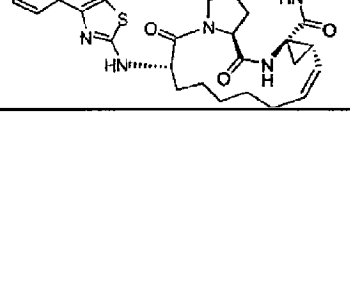
[0711]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
219		(APCI-) m/z 825 (M-1)	6
220		(APCI-) m/z 869 (M-0)	6
221		(APCI-) m/z 790 (M-1)	6
222		(APCI-) m/z 873 (M-0)	6
223		(APCI-) m/z 825 (M-1)	6

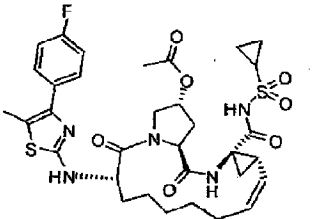
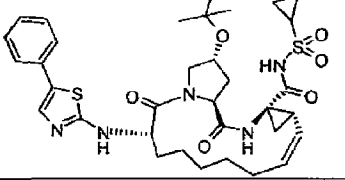
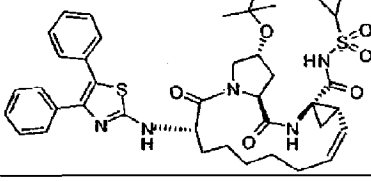
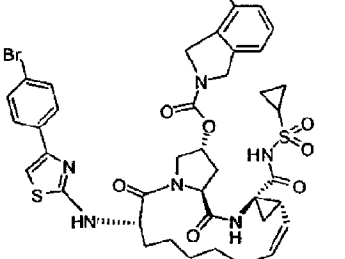
[0712]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
224		(APCI-) m/z 807 (M-1)	6
225		(APCI-) m/z 808 (M-1)	6
226		(APCI-) m/z 727 (M-1)	6
227		(APCI-) m/z 727 (M-1)	6
228		(APCI-) m/z 824 (M-2)	6

[0713]

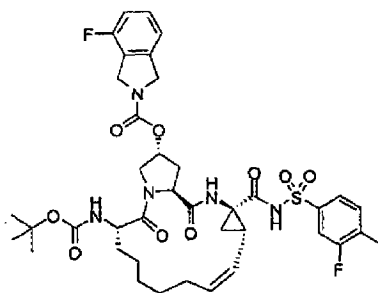
化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
229		(APCI-) m/z 804 (M-1)	6
230		(APCI-) m/z 741 (M-1)	6
231		(APCI-) m/z 741 (M-1)	6
232		(APCI-) m/z 803 (M-1)	6
233		(APCI-) m/z 686 (M-1)	8
235		(APCI-) m/z 744 (M-1)	6

[0714]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
239		(APCI-) m/z 700 (M-1)	8
241		(APCI-) m/z 682 (M-1)	7
242		(APCI-) m/z 759 (M-0)	7
243		(APCI-) m/z 869 (M-0)	6

[0715] 实例 11

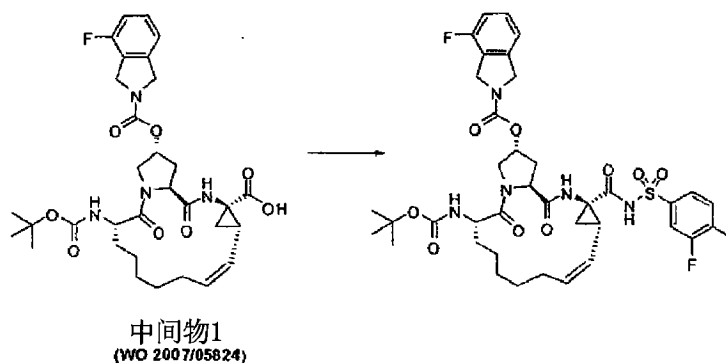
[0716]



[0717] 化合物 301

[0718] 如以下方案中所示, 制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4- 氟异吲哚啉-2- 甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(3- 氟-4- 甲基苯基磺酰基氨基甲酰基)-5,16- 二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a- 十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2- 基酯, 化合物 301:

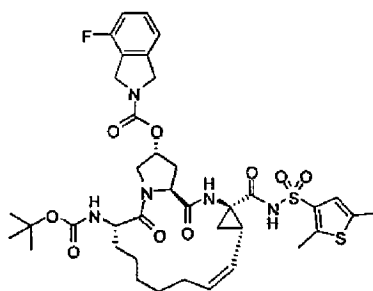
[0719]



[0720] 将中间物 1 (50mg, 0.080mmol) 溶解于 0.4mL 无水 THF 中, 随后一次性添加 1, 1'-羰基二咪唑 (14mg, 0.088mmol), 并在室温下将反应物搅拌 3 小时, 随后依次添加苯磺酰胺 (18mg, 0.12mmol) 和 DBU (18mg, 0.12mmol), 并在 50℃ 下将反应物加热 2 小时。完成后, 利用反相柱色谱法 (洗脱剂=水中的 5% 到 85% MeCN) 直接纯化反应混合物, 得到白色固体状 (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(3-氟-4-甲基苯基磺酰基氨基甲酰基)-5, 16-二氧化-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五烯-2-基酯, 化合物 301 (38mg, 产率 60%)。

[0721] 实例 12

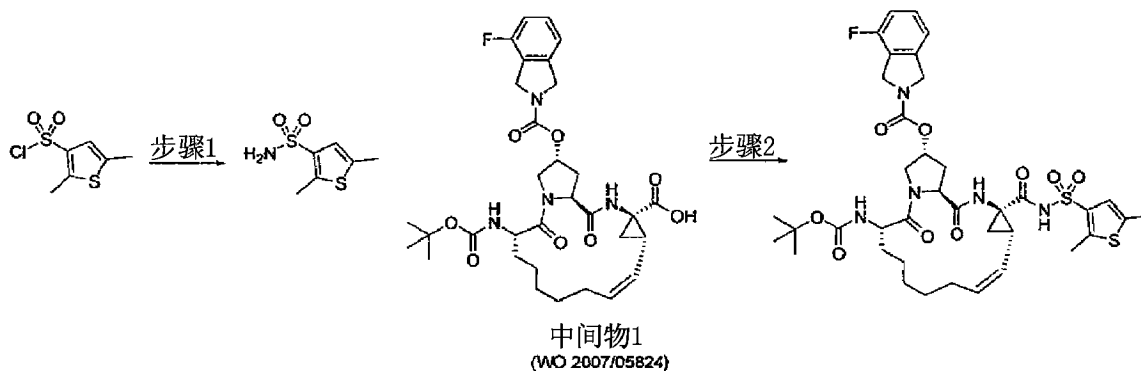
[0722]



[0723] 化合物 302

[0724] 如以下方案中所示, 制备 (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(2, 5-二甲基噻吩-3-基磺酰基氨基甲酰基)-5, 16-二氧化-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五烯-2-基酯, 化合物 302:

[0725]



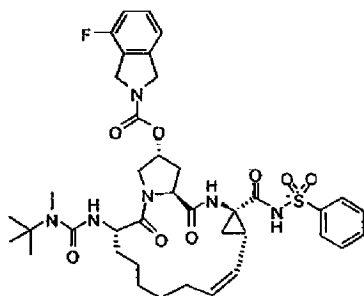
[0726] 步骤 1: 将无水 THF (20mL) 冷却到 0℃, 并使用气体分散管, 用无水氨气通过鼓泡

10 分钟使其饱和。经 15 分钟向所述溶液中逐滴添加无水 THF (2.5mL) 中的 2,5-二甲基噻吩-3-磺酰氯 (530mg, 2.5mmol) (在添加期间, 立即形成白色沉淀)。添加后, 在 0℃ 下将反应混合物搅拌 1 小时, 并用干燥氮气冲洗 10 分钟。用等体积的己烷稀释冲洗过的混合物, 用活性炭处理, 并使其滤过覆盖有 MgSO_4 层的硅藻土 (Celite) 塞。浓缩溶液, 得到白色固体。将固体溶解于无水 Et_2O 中, 并使其滤过覆盖有 MgSO_4 层的硅藻土垫。浓缩 Et_2O 溶液, 得到白色固体状 2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺 (449mg, 94%)。 $^1\text{HMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.39(s, 3H), 2.63(s, 3H), 4.85(br s, 2H), 6.94(s, 1H)。

[0727] 步骤 2: 在氮气气氛下, 向羰基二咪唑 (19.5mg, 0.12mmol) 的无水 THF (1.0mL) 溶液中添加中间物 1, 并在室温下将混合物搅拌 15 小时。依次添加二甲基噻吩-3-磺酰胺 (23.0mg, 0.12mmol) 和 DBU (22.9, 0.15mmol), 并在 60℃ 下将混合物搅拌 7 小时。将混合物冷却到室温, 并蒸发 THF。用 Et_2O (2mL) 和 1M HCl (3mL) 处理残余物, 并搅拌两相混合物, 直到两个层变均匀。取出 Et_2O 层, 并用 Et_2O 萃取剩余水层。用 H_2O 和饱和 NaCl 水溶液洗涤合并的 Et_2O 萃取液。用 MgSO_4 干燥溶液, 并使其滤过覆盖有 MgSO_4 层的硅胶塞 (EtOAc 洗脱)。浓缩溶液, 得到白色固体状粗产物, 在 SiO_2 柱 (CH_2Cl_2 , 25%、50%、100% EtOAc /己烷分级梯度洗脱) 上纯化, 得到纯 (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(2,5-二甲基噻吩-3-基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2-基酯, 化合物 302, 46mg, 57%。MS(apci-) 800.4 (M-1)。

[0728] 实例 13

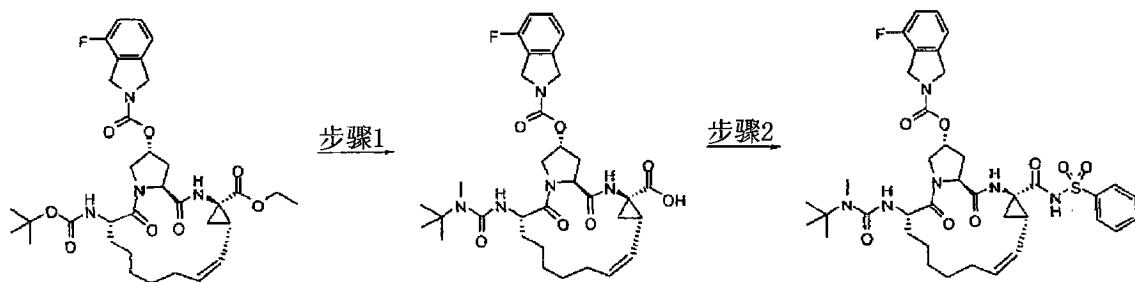
[0729]



[0730] 化合物 303

[0731] 如以下方案中所示, 制备标题化合物 (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(3-叔丁基-3-甲基脒基)-5,16-二氧化-14a-(苯基磺酰基氨基甲酰基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2-基酯, 化合物 303:

[0732]



[0733] 步骤 1 :a) 4N HCl (二噁烷) ;b) TEA、THF、CDI ;c) tBu (Me) NH ;d) LiOH, THF : MeOH : 水。

[0734] 步骤 2 :e) CDI、THF ;f) PhSO₂NH₂、DBU

[0735] 步骤 1 :合成 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-叔丁基-3-甲基脒基)-2-(4-氟异吲哚啉-2-羰氧基)-5,16-二氧化-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-14a-甲酸。

[0736] a) 在室温下,首先用 4N HCl (二噁烷) (20mL) 脱除大环酯 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氟异吲哚啉-2-羰氧基)-5,16-二氧化-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯 (1.9g, 2.89mmol) 的保护基,持续 4 小时。

[0737] b) 去除溶剂后,将白色固体残余物溶解于 30mL THF 中,并用三乙胺 (1.21mL, 8.68mmol) 处理。三乙胺处理后,得到白色悬浮液。

[0738] c) 在室温下,向游离碱胺悬浮液中一次性添加 1,1'-羰基二咪唑 (0.704g, 4.34mmol) 并搅拌 4 小时,随后一次性添加甲基-叔丁基胺 (1.73mL, 14.5mmol)。在室温下搅拌过夜后,浓缩反应物。将浓稠残余物再悬浮于 150mL EtOAc 中,并用 1N HCl (2×100mL)、水和盐水 (各 100mL) 洗涤,并干燥 (Na₂SO₄),得到 1.85g 十分干净的白色泡沫状固体状粗产物。

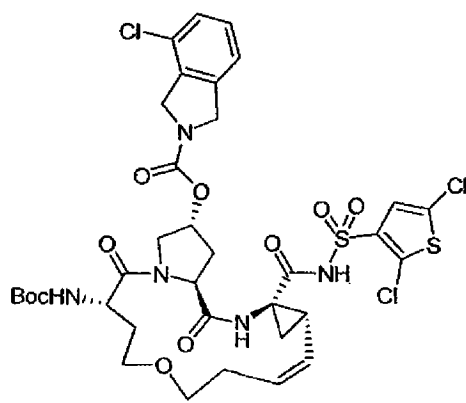
[0739] d) 将前一步骤的粗产物 (1.85g, 2.76mmol) 溶解于 THF/MeOH/水混合溶剂 (2 : 2 : 1v/v, 27mL) 中,随后一次性添加 LiOH·H₂O (0.348g, 8.29mmol)。在室温下将反应物搅拌过夜。去除溶剂后,将固体残余物再溶解于 150mL 水中,并用乙醚 (100mL) 洗涤。随后用 1N HCl 将水层酸化到 pH ~ 2,并用 EtOAc (100mL) 萃取 3 次。用水、盐水洗涤合并的有机层,并干燥 (Na₂SO₄)。去除溶剂,得到白色玻璃状固体状所需产物 1.58g。其足够纯以致无需进一步纯化,即可直接用于下一偶合步骤中。

[0740] 步骤 2 :合成 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(3-叔丁基-3-甲基脒基)-5,16-二氧化-14a-(苯基磺酰基氨基甲酰基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 303。

[0741] 将步骤 1 的粗产物 (50mg, 0.078mmol) 溶解于 0.4mL 来自 DriSolve 的 THF 中,随后一次性添加 1,1'-羰基二咪唑 (14mg, 0.086mmol) 并在室温下将反应物搅拌 3 小时。随后依次添加苯磺酰胺 (18mg, 0.12mmol) 和 DBU (18mg, 0.12mmol),并在 50℃ 下将反应物加热 2 小时。完成后,利用反相色谱法 (洗脱剂 = 水中的 5% 到 85% MeCN) 直接纯化反应混合物,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 6-(3-叔丁基-3-甲基脒基)-5,16-二氧化-14a-(苯基磺酰基氨基甲酰基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 303 (25mg, 产率 41%)。

[0742] 实例 14

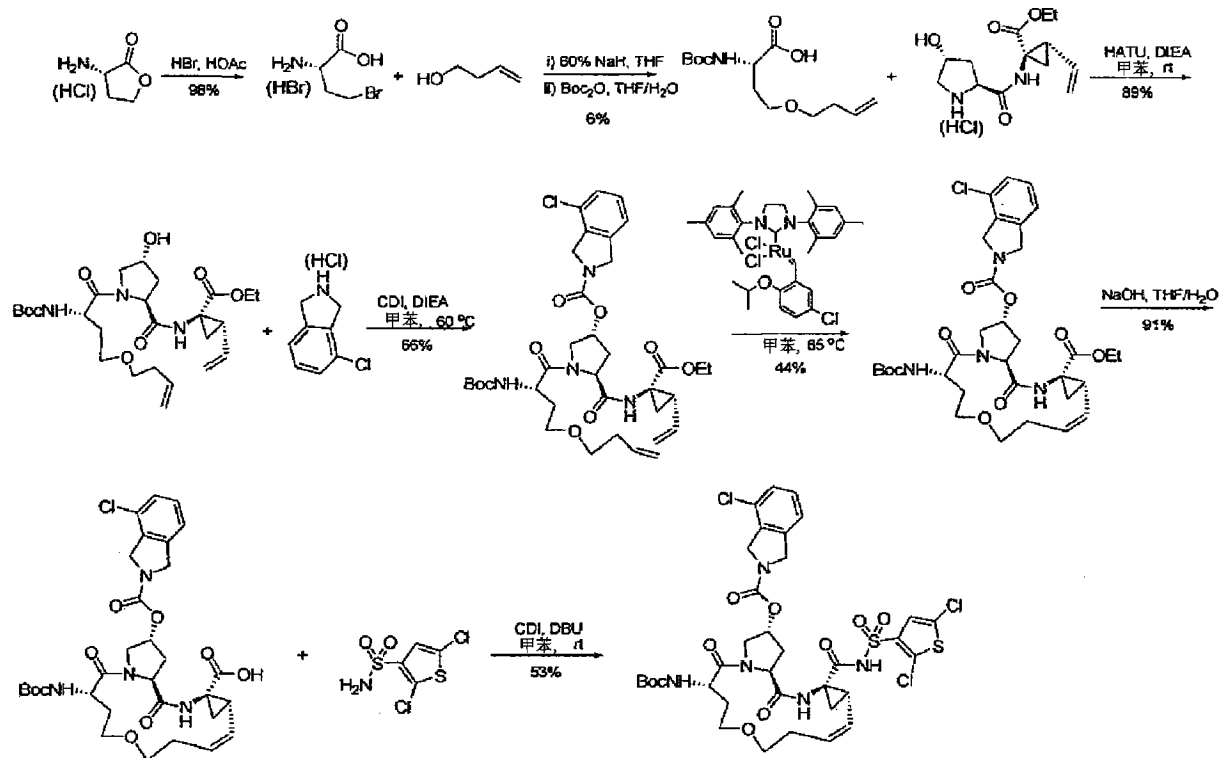
[0743]



[0744] 化合物 322

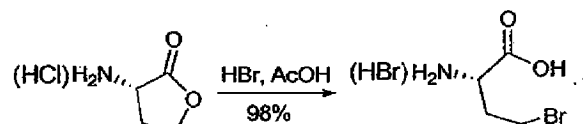
[0745] 如以下方案中所示,制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4- 氯异吲哚啉-2- 甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(2,5- 二氯噻吩-3- 基磺酰基氨基甲酰基)-5,16- 二氧代-2,3,5,6,7,8,11,13a,14,14a,15,16,16a- 十四氢-1H- 环丙烷 [j] 吡咯并 [1,2-f] [1,6,9] 氧杂二氮杂环十五烯-2- 基酯,化合物 322:

[0746]



[0747] 步骤 1:合成 (S)-2- 氨基-4- 溴丁酸氢溴酸盐

[0748]

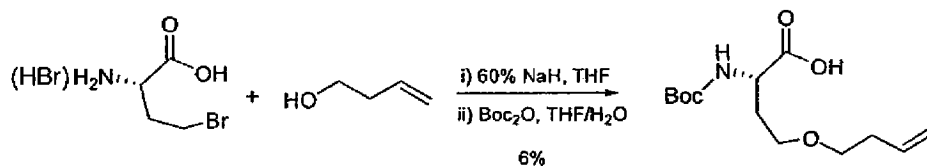


[0749] 在 65℃ 下,将 58mL 的 30% (w/w)HBr 的 AcOH 溶液中的 (S)-3- 氨基二氢吡喃-2(3H)- 酮盐酸盐 (10.30g, 74.87mmol) 搅拌 30 小时。在减压下去除溶剂,并将所得固体悬浮于 MTBE (200mL) 中,并搅拌 30 分钟。通过过滤收集固体,并用 MTBE (200mL) 洗涤,并且干燥,得到白色固体状 (S)-2- 氨基-4- 溴丁酸氢溴酸盐 (19.33g, 98%)。¹H NMR (400MHz,

DMSO- d^6) : δ 8.37 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.33 (m, 2H)。

[0750] 步骤2:合成(S)-4-(丁-3-烯基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)-丁酸

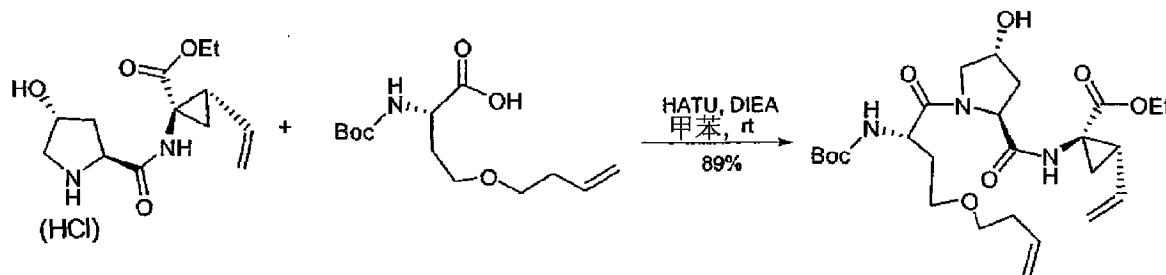
[0751]



[0752] 向 THF (50mL) 中的丁-3-烯-1-醇 (98.2mL, 1140mmol) 中分数份添加 NaH (27.4g, 685mmol)。当停止放出氢气时,一次性添加 (S)-2-氨基-4-溴丁酸氢溴酸盐 (15g, 57mmol)。在室温下将反应物搅拌 3 天。添加水 (100mL) 并去除所有溶剂。添加水 (200mL) 并用乙醚 (400mL) 萃取。将水层酸化到 pH = 3, 并用 EtOAc (200mL) 萃取 2 次, 用硫酸钠干燥。去除溶剂后, 利用色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 纯化残余物, 得到浅黄色油状的 (S)-4-(丁-3-烯基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)-丁酸 (1.0g, 6%)。MS: 计算值: 273; 实验值: $[M-H]^+$ 272。 1H NMR (400MHz, DMSO- d^6) δ 12.44 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

[0753] 步骤3:合成(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-4-(丁烯基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)-2-乙烯基环丙烷甲酸乙酯

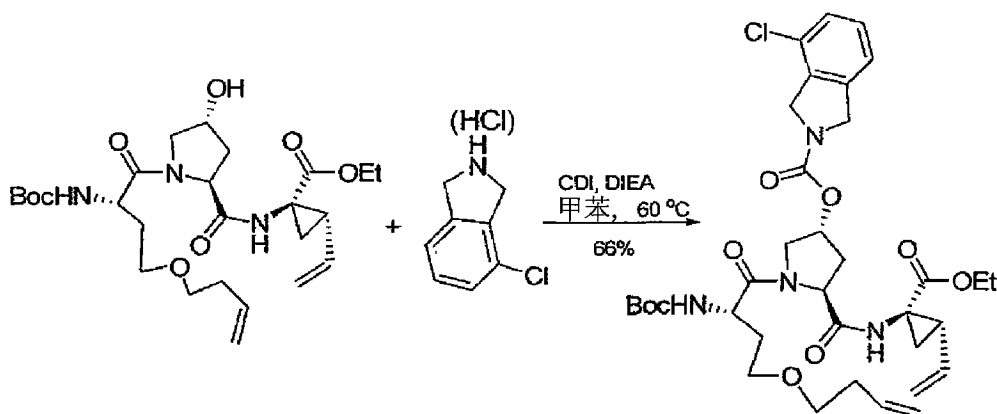
[0754]



[0755] 0℃下,向甲苯 (18mL) 和 MeCN (2mL) 中的 (1R,2S)-乙基-1-((2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)-2-乙烯基环丙烷甲酸酯盐酸盐 (W02005095403) (1.21g, 3.84mmol)、(S)-4-(丁-3-烯基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)-丁酸 (1.00g, 3.66mmol) 和六氟磷酸 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 (1.53g, 4.03mmol) 中添加二异丙基乙胺 (1.28mL, 4.03mmol)。将反应物升温到室温,并在室温下搅拌 1 小时。添加乙酸乙酯 (30mL) 和水 (20mL)。分离有机层,并用盐水洗涤,用硫酸钠干燥。去除溶剂后,利用色谱法 (乙酸乙酯) 纯化残余物,得到白色蜡状固体状 (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-4-(丁烯基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)-2-乙烯基环丙烷甲酸乙酯 (1.7g, 89%)。MS: 计算值: 523; 实验值: $[M+H]^+$ 524。

[0756] 步骤4:合成(3R,5S)-4-氯异吡啶啉-2-甲酸 1-((S)-4-(丁-3-烯基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰基)-5-((1R,2S)-1-(乙氧羰基)-2-乙烯基环丙基氨甲酰基)吡咯烷-3-基酯

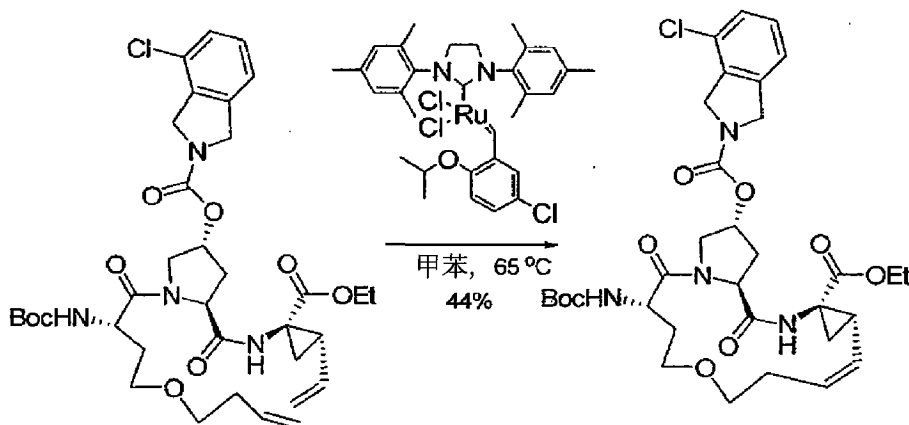
[0757]



[0758] 向 THF (20mL) 中的 (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-4-(丁烯基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)-2-乙烯基环丙烷甲酸乙酯 (0.55g, 1.1mmol) 中一次性添加 1,1'-羰基二咪唑 (0.204g, 1.26mmol)。在室温下将反应物搅拌 3 小时。随后向反应物中依次添加 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.92mL, 5.3mmol) 和 4-氯异吲哚啉盐酸盐 (0.258g, 1.37mmol)。在 50℃ 下将反应物搅拌 18 小时。去除溶剂。使残余物在乙酸乙酯 (20mL) 与饱和碳酸氢钠溶液之间分配。分离有机层,并用硫酸钠干燥。去除溶剂后,利用色谱法 (己烷:乙酸乙酯=1:3) 纯化残余物,得到白色固体状 (3R,5S)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 1-((S)-4-(丁-3-烯基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰基)-5-((1R,2S)-1-(乙氧羰基)-2-乙烯基环丙基氨甲酰基)吡咯烷-3-基酯 (0.49g, 66%)。MS: 计算值: 702.3; 实验值: $[M+H]^+$ 703.1。

[0759] 步骤 5: 合成 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吲哚啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧化-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(j) 吡咯并 [1,2-f] [1,6,9] 氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯

[0760]

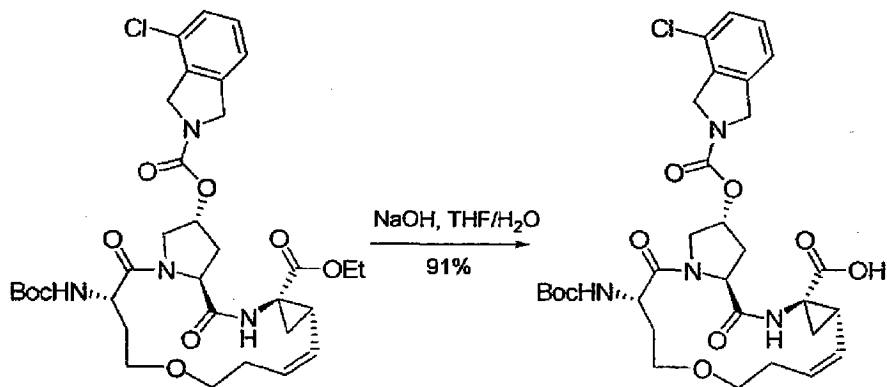


[0761] 在室温下,通过使氮气流鼓泡通过甲苯 (130mL) 中的 (3R,5S)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 1-((S)-4-(丁-3-烯基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰基)-5-((1R,2S)-1-(乙氧羰基)-2-乙烯基环丙基氨甲酰基)吡咯烷-3-基酯 (0.49g, 0.70mmol) 持续 1 小时,来使反应物脱气。将 (5-氯-2-异丙氧基苯亚甲基)(1,3-二(2,4,6-三甲苯基)咪唑烷-2-基)氯化钌(V) (0.0090g, 0.014mmol) 添加到所述混合物中,并将混合物加热到 68℃ (油浴),并且在此温度下搅拌 3 小时。去除溶剂后,利用色谱法 (乙酸乙酯) 纯化残余物,得到灰白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异

吡咯并[2,1-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯(0.21g, 44%)。MS:计算值:674.3;实验值:[M+H]⁺675.0。

[0762] 步骤6:合成(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吡咯啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(j)吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸

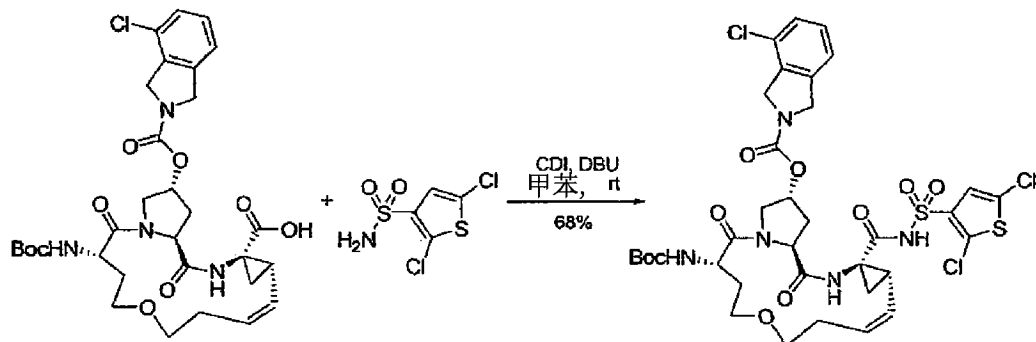
[0763]



[0764] 向 THF(2mL) 中的 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吡咯啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(j)吡咯并[2,1-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸乙酯(0.205g, 0.304mmol) 中添加 0.4N NaOH 水溶液(1.90mL, 0.76mmol)。在室温下将反应物搅拌 3 天。添加水(5mL)和乙醚(15mL)。分离水层,并利用饱和硫酸氢钾溶液酸化到 pH = 2~3。用 EtOAc(15mL) 萃取水层 2 次,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。去除溶剂后,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吡咯啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷(j)吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸(0.179g, 91%)。MS:计算值:646.2;实验值:[M+H]⁺647.0。

[0765] 步骤7:合成(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吡咯啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(2,5-二氯噻吩-3-基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯

[0766]

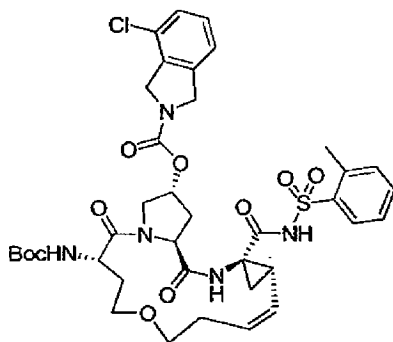


[0767] 在室温下,向甲苯(3mL)中的 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-氯异吡咯啉-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,

15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-14a-甲酸(0.030g,0.046mmol)中添加1,1'-羰基二咪唑(0.011g,0.065mmol)。在60℃下将反应物搅拌3小时。依次添加2,5-二氯噻吩-3-磺酰胺(0.019g,0.083mmol)和DBU(0.012mL,0.083mmol)。接着在室温下将反应物搅拌17小时。添加水(5mL)并用饱和硫酸氢钾酸化,直到pH=2~3。用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。去除溶剂后,利用色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到白色固体状(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(2,5-二氯噻吩-3-基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物322(0.021g,53%)。MS:计算值:859.1;实验值:[M+H]⁺860.0。

[0768] 实例 15

[0769]

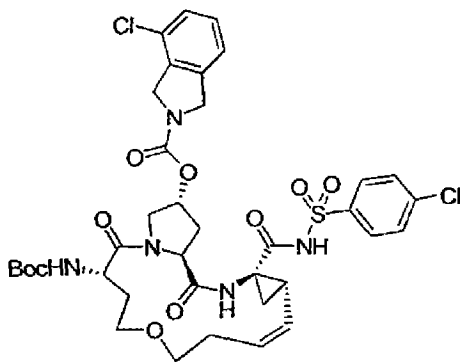


[0770] 化合物 321

[0771] 以与关于实例 14 化合物 321 所述类似的方式,但使用 2-甲基苯磺酰胺替代 2,5-二氯噻吩-3-磺酰胺,来制备标题化合物(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸6-(叔丁氧羰基氨基)-5,16-二氧化-14a-(邻甲苯基磺酰基氨基甲酰基)-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯。MS:计算值:799.3;实验值:[M+H]⁺799.7。

[0772] 实例 16

[0773]



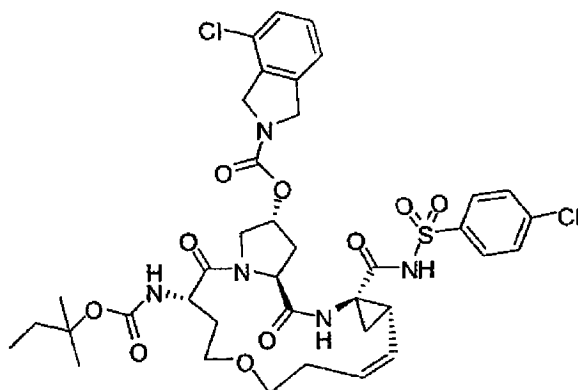
[0774] 化合物 324

[0775] 以与关于实例 14 化合物 322 类似的方式,但使用 4-氯苯磺酰胺替代 2,5-二氯噻吩-3-磺酰胺,来制备标题化合物(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(4-氯苯基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化-2,3,5,6,7,8,10,

11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 324。MS:计算值:819.2;实验值:[M-H]⁺818.2。

[0776] 实例 17

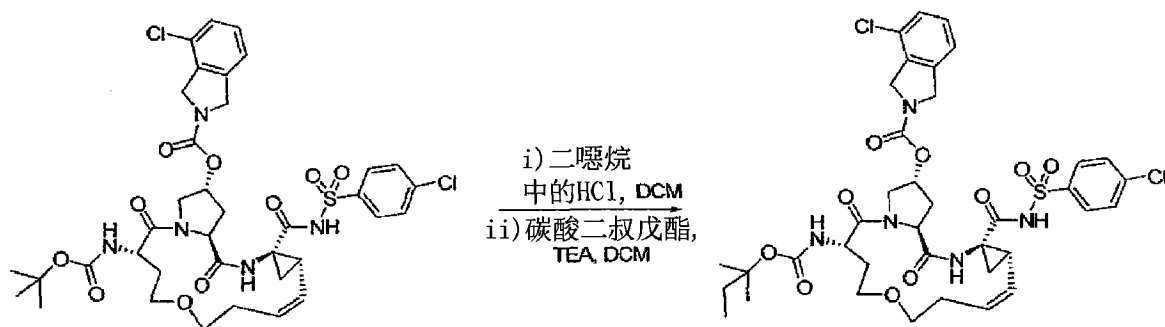
[0777]



[0778] 化合物 325

[0779] 如以下方案中所示,制备标题化合物 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 14a-(4-氯苯基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-6-(叔戊氧羰基氨基)-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 325:

[0780]



[0781] 向 DCM(4mL) 中的 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 6-(叔丁氧羰基氨基)-14a-(4-氯苯基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯 (0.075g,0.091mmol) 中添加二噁烷中的 HCl (0.183mL,0.73mmol)。在室温下将反应物搅拌 25 小时。去除溶剂,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 6-氨基-14a-(4-氯苯基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯盐酸盐 (0.069g,99.7%)。

[0782] 向 DCM(4mL) 中的 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 6-氨基-14a-(4-氯苯基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯盐酸盐 (0.069g,0.091mmol) 和碳酸二叔戊酯 (0.034g,0.14mmol) 中添加三乙胺 (d = 0.726g/mL) (0.038mL,0.27mmol)。在室温下将反应物搅拌数小时。添加水 (5mL) 并用饱和硫酸氢钾酸化,直到 pH = 2 ~ 3。用乙酸乙酯 (20mL) 萃取混合物,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。去

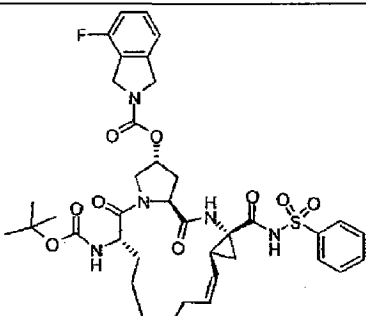
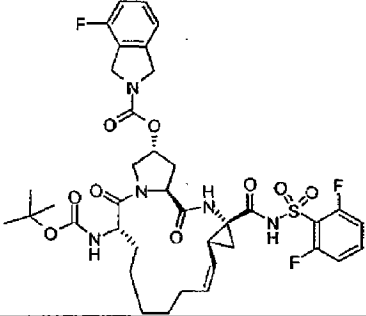
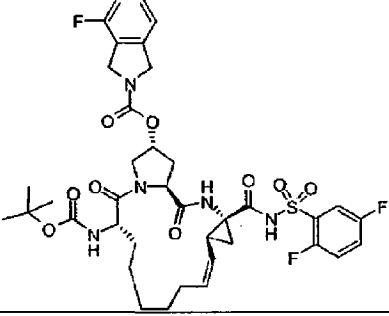
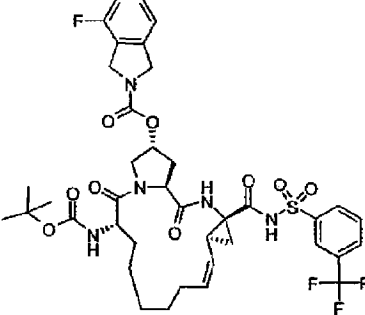
除溶剂后,利用色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到白色固体状(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 14a-(4-氯苯基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化-6-(叔戊氧羰基氨基)-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氢-1H-环丙烷[j]吡咯并[1,2-f][1,6,9]氧杂二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 325(0.052g,68%)。MS:计算值:833.2;实验值:[M-H]⁺832.3。

[0783] 表3:使用实例程序 11-17 制备的其它化合物实例。

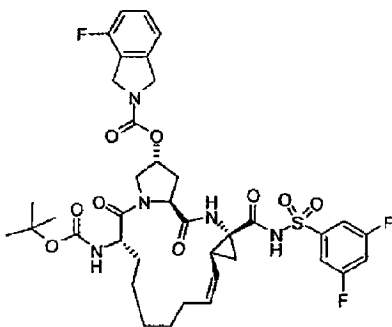
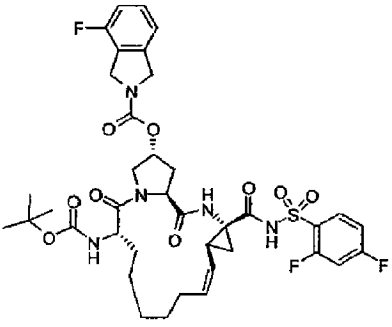
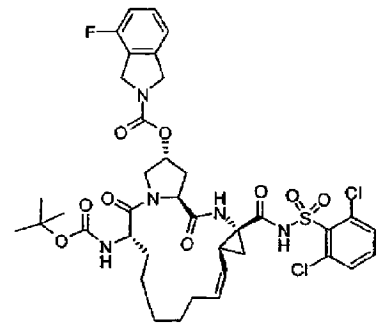
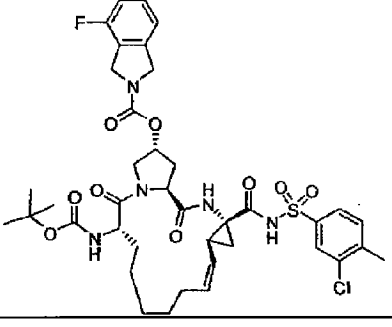
[0784]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
-----	----	------	--------

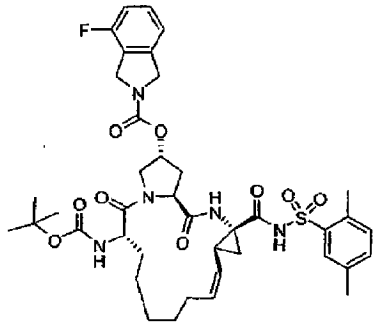
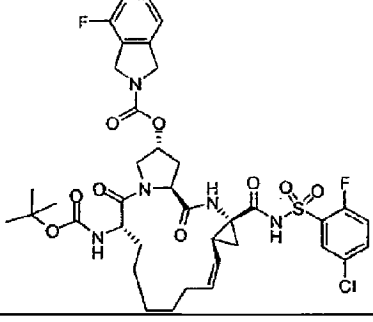
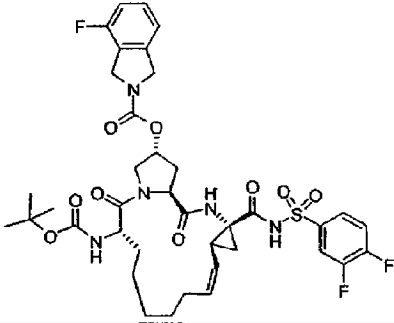
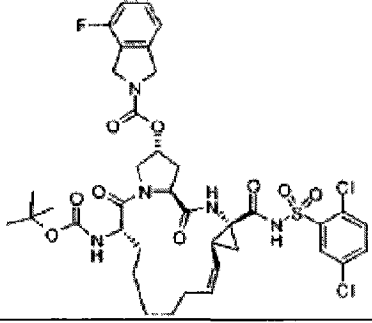
[0785]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
305		(APCI-) m/z 766.4 (M-1)	11
306		(APCI-) m/z 802.3 (M-1)	11
307		(APCI-) m/z 802.7 (M-1)	11
308		(APCI-) m/z 834.3 (M-1)	11

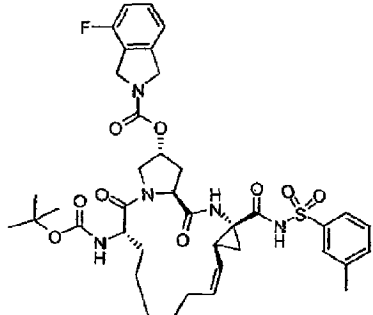
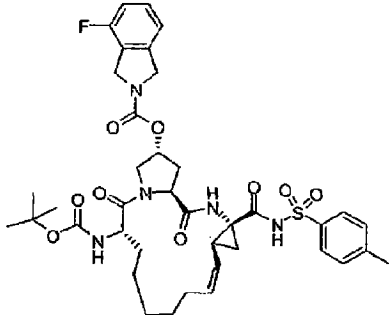
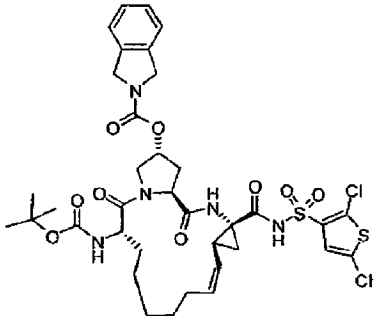
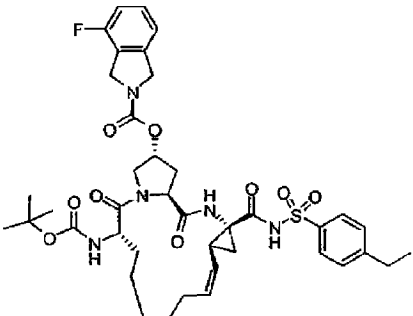
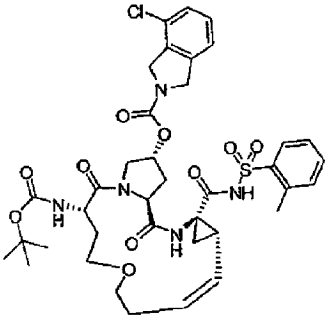
[0786]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
309		(APCI-) m/z 802.7 (M-1)	11
310		(APCI-) m/z 802.4 (M-1)	11
311		(APCI-) m/z 834.2 (M-2)	11
312		(APCI-) m/z 814.4 (M-2)	11

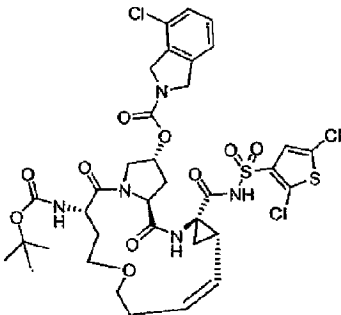
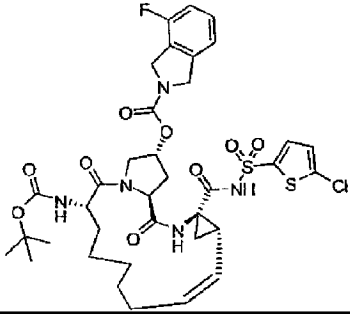
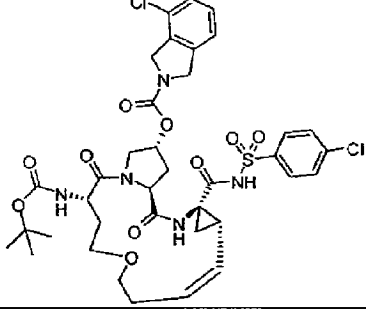
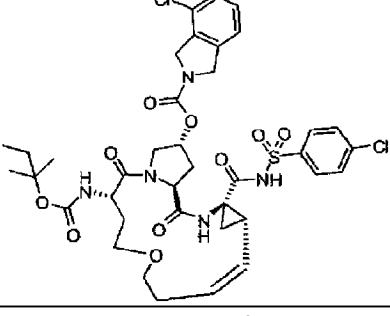
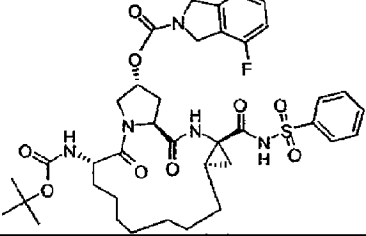
[0787]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
313		(APCI-) m/z 794.4 (M-1)	11
314		(APCI-) m/z 818.3 (M-2)	11
315		(APCI-) m/z 802.3 (M-1)	11
316		(APCI-) m/z 834.4 (M-2)	11

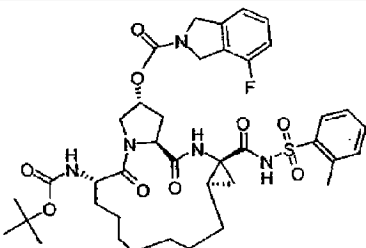
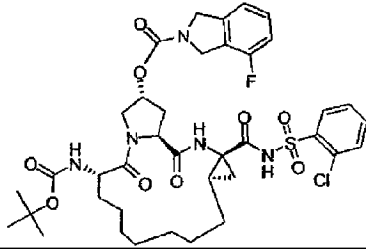
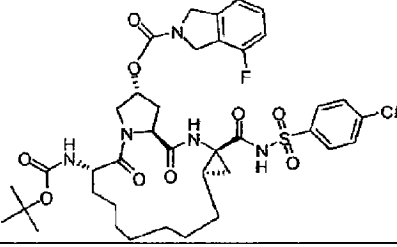
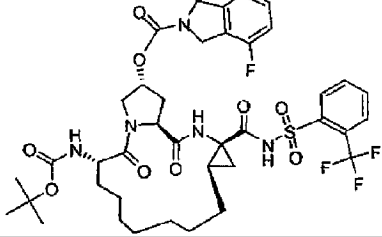
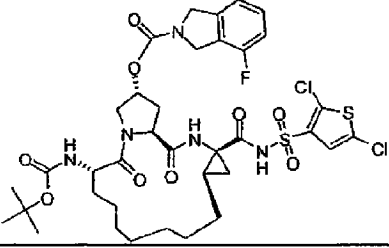
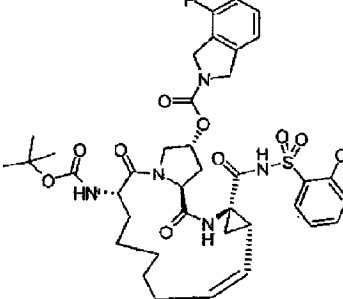
[0788]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
317		(APCI-) m/z 780.4 (M-1)	11
318		(APCI-) m/z 780.4 (M-1)	11
319		(APCI-) m/z 822.3 (M-2)	11
320		(APCI-) m/z 794.4 (M-1)	11
321		(APCI-) m/z 199.7 (M+1)	11

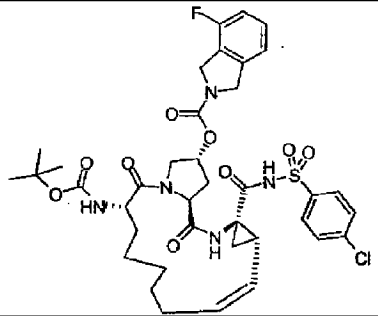
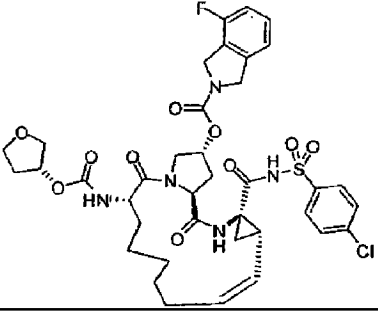
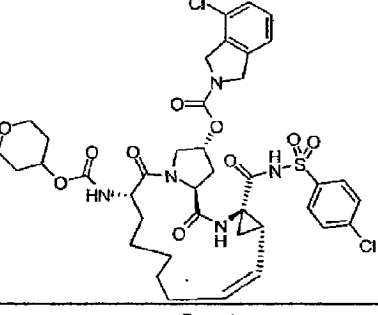
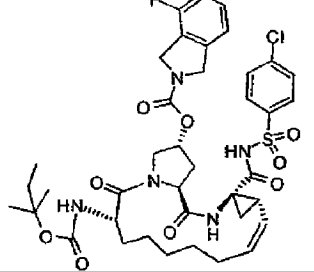
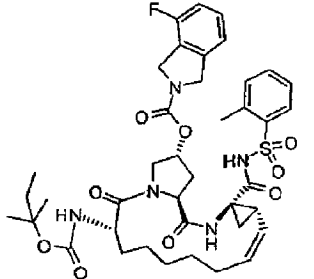
[0789]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
322		(APCI-) m/z 861.8 (M+1)	12
323		(APCI-) m/z 807.9 (M+1)	12
324		(APCI-) m/z 818.2 (M-1)	11
325		(APCI-) m/z 832.3 (M-1)	13, 随后 22
326		(APCI-) m/z 670.3 (M-Boc+1)	14

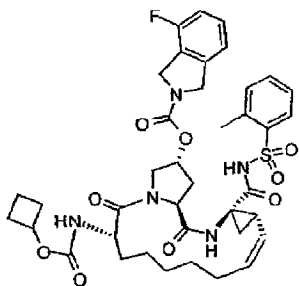
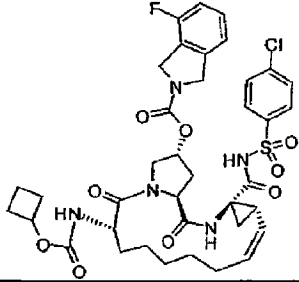
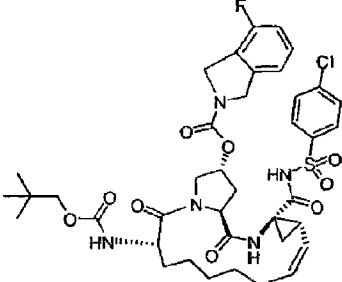
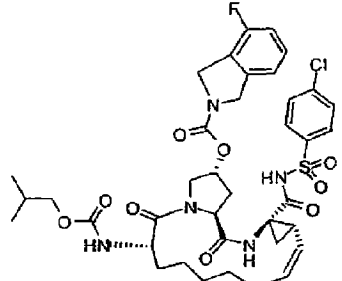
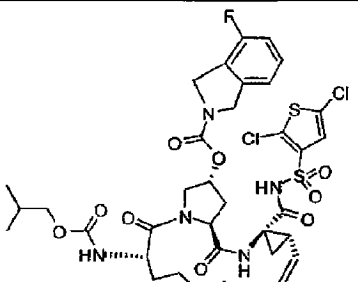
[0790]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
327		(APCI-) m/z 684.3 (M-Boc+1)	14
328		(APCI-) m/z 704.2 (M-Boc+1)	14
329		(APCI-) m/z 704.2 (M-Boc+1)	14
330		(APCI-) m/z 738.3 (M-Boc+1)	14
331		(APCI-) m/z 744.2 (M-Boc+1)	14
332		(APCI+) m/z 702 (M-Boc)	11

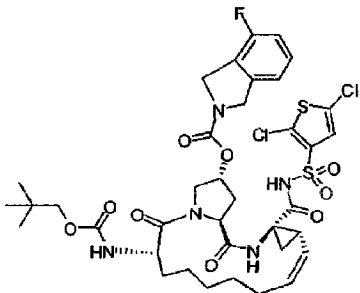
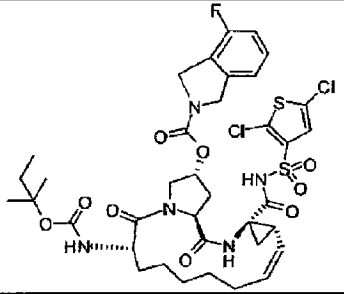
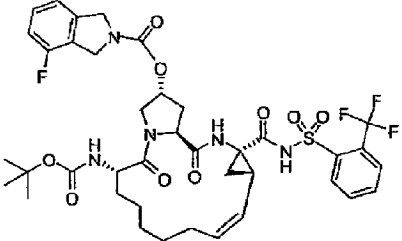
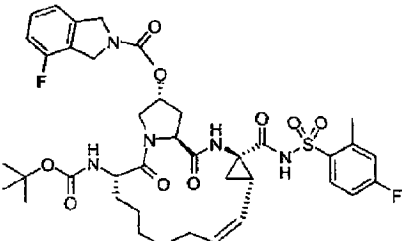
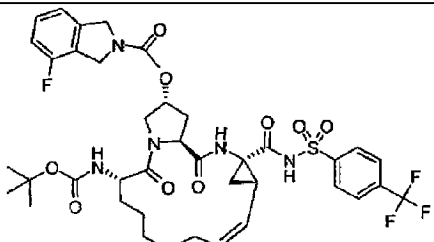
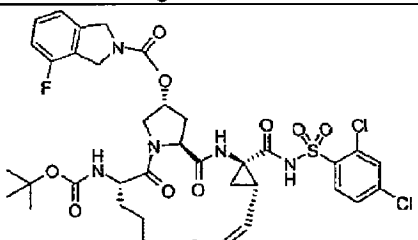
[0791]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
333		(APCI+) m/z 702 (M-Boc)	11
334		(APCI-) m/z 814 (M-2)	11, 随后 14
335		(APCI-) m/z 844 (M-2)	11, 随后 13
336		(APCI-) m/z 814 (M-2)	11, 随后 22
337		(APCI-) m/z 794 (M-1)	11, 随后 22

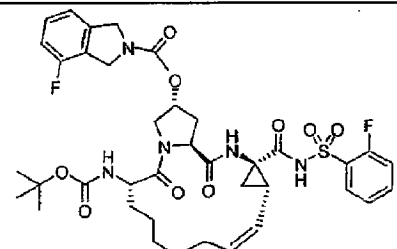
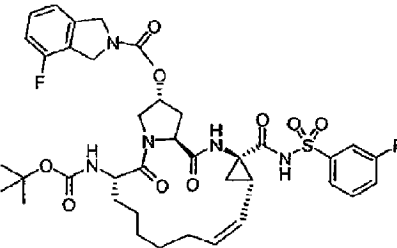
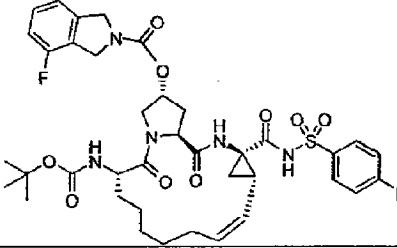
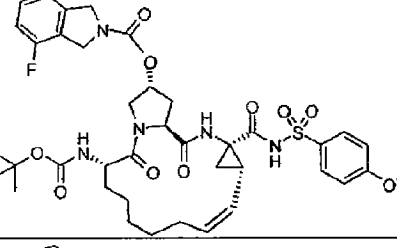
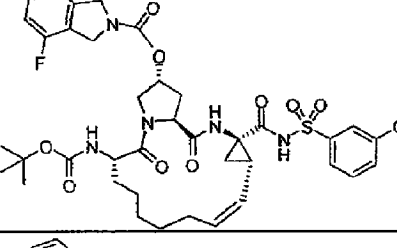
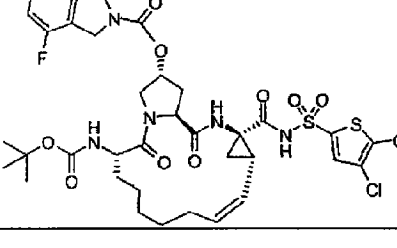
[0792]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
338		(APCI-) m/z 778 (M-1)	11, 随后 23
339		(APCI-) m/z 798 (M-2)	11, 随后 23
340		(APCI-) m/z 814 (M-2)	11, 随后 23
341		(APCI-)m/z 800 (M-2)	11, 随后 21
342		(APCI-) m/z 840 (M-2)	12, 随后 21

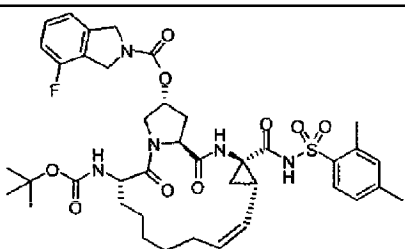
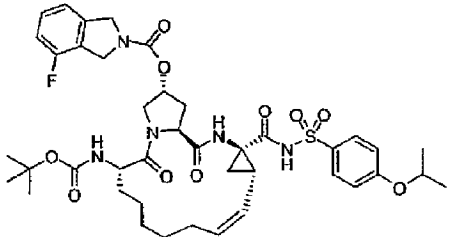
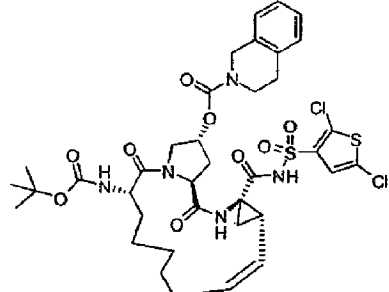
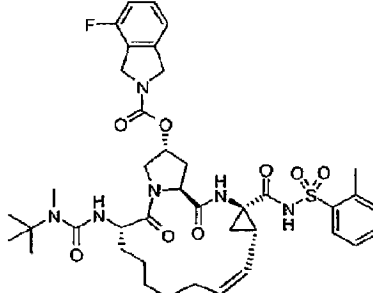
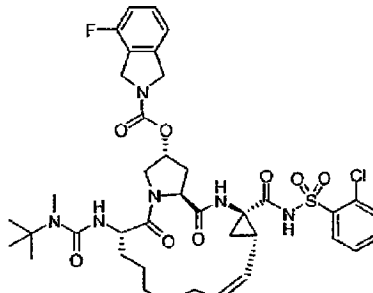
[0793]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
343		(APCI-) m/z 854 (M-2)	12, 随后 23
344		(APCI-) m/z 854 (M-2)	12, 随后 22
345		(APCI-) m/z 834.4 (M-1)	11
346		(APCI-) m/z 798.4 (M-1)	11
347		(APCI-) m/z 834.4 (M-1)	11
348		(APCI-) m/z 834.3 (M-1)	11

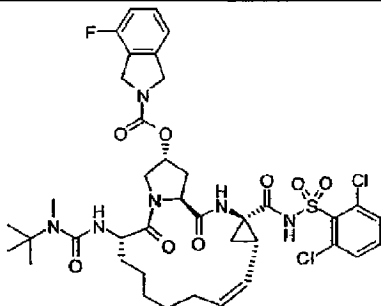
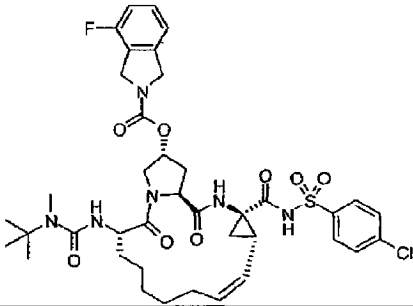
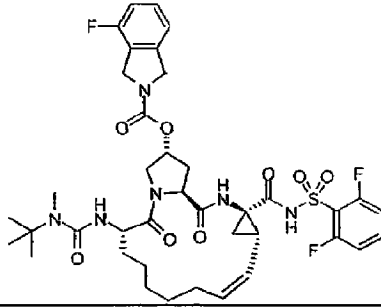
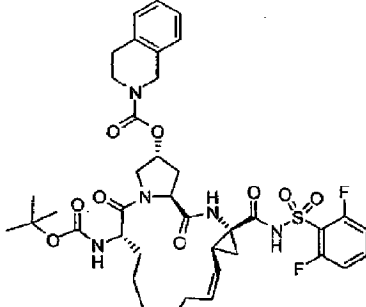
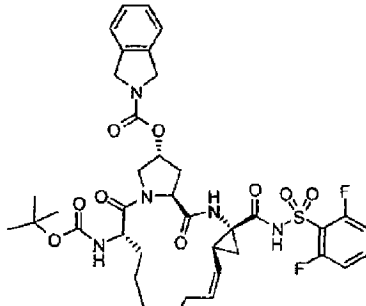
[0794]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
349		(APCI-) m/z 784.4 (M-1)	11
350		(APCI-) m/z 784.4 (M-1)	11
351		(APCI-) m/z 784.4 (M-1)	11
352		(APCI-) m/z 796.4 (M-1)	11
353		(APCI-) m/z 800.4 (M-1)	11
354		(APCI-) m/z 840.3 (M-1)	12

[0795]

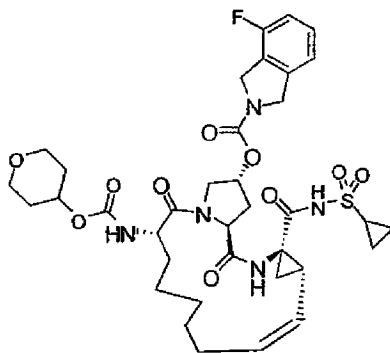
化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
355		(APCI-) m/z 794.4 (M-1)	11
356		(APCI-) m/z 824.4 (M-1)	11
357		(APCI+) m/z 738.1(M-Boc)	12
358		(APCI+) m/z 796.2 (MH+)	13
359		(APCI+) m/z 816.2 (MH+)	13

[0796]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
360		(APCI+) m/z 849.3 (M)	13
361		(APCI+) m/z 815.2 (M)	13
362		(APCI+) m/z 818.2 (MH+)	13
363		(APCI-) m/z 798.4 (M-1)	11
364		(APCI-) m/z 784.2 (M-1)	11

[0797] 实例 18:

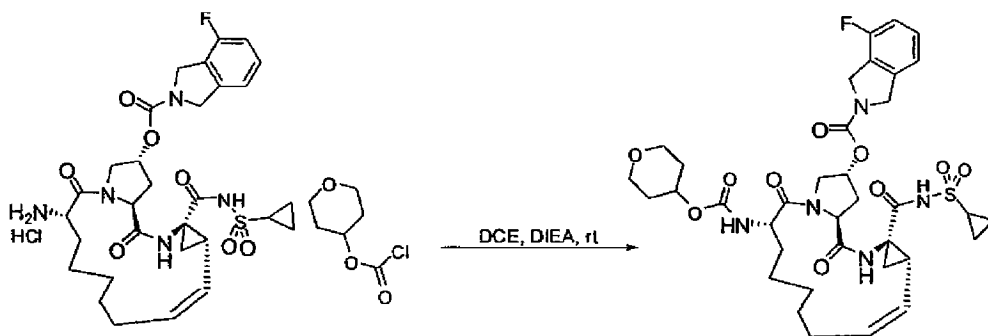
[0798]



[0799] 化合物 401

[0800] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-6-((四氢-2H-吡喃-4-基氧基)羰基氨基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 401:

[0801]

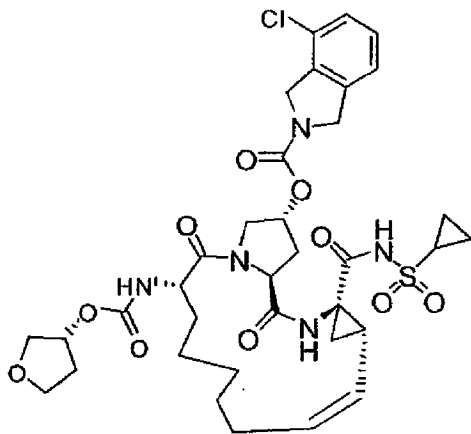


[0802] 向大环胺盐酸盐(其合成描述于本申请文件其它部分中)(200mg,0.229mmol)的无水 DCE 溶液(1.5mL)中添加二异丙基乙胺(0.209mL,1.20mmol)并在冰水浴上冷却混合物。逐滴添加氯甲酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(其合成描述于以下部分中)(74mg,0.45mmol),并使所得混合物升温到室温。在室温下搅拌 16 小时后,用 EtOAc(10mL)稀释反应混合物,并用 1N HCl、水和盐水洗涤溶液,随后用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。利用制备型 TLC(洗脱剂=DCM 中的 3% MeOH)纯化残余物,得到奶油色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-6-((四氢-2H-吡喃-4-基氧基)羰基氨基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 401(14.7mg,产率 64%)。

[0803] LCMS(APCI-)m/z 758(M-1)。

[0804] 实例 19:

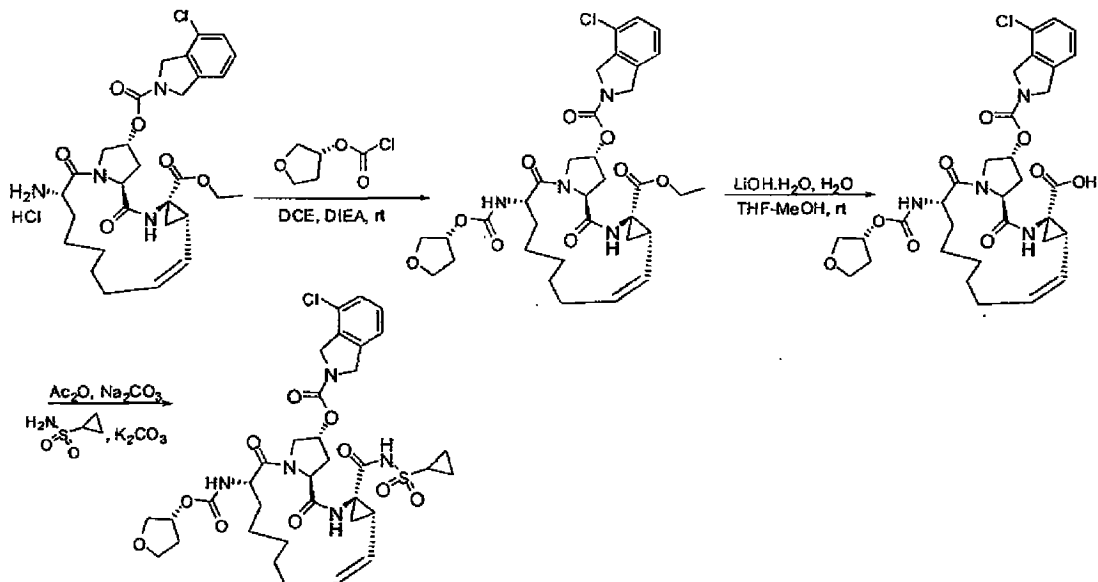
[0805]



[0806] 化合物 402

[0807] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化代-6(((R)-四氢呋喃-3-基氧基)羰基氨基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 402:

[0808]



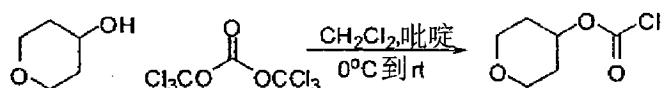
[0809] 将 (R)-氯甲酸四氢呋喃-3-基酯 (其合成描述于以下部分中) (74mg, 0.49mmol) 逐滴添加到冰水浴冷却的大环胺盐酸盐乙酯盐 (其合成描述于本申请文件其它部分中) (200mg, 0.328mmol) 和二异丙基乙胺 (0.229mL, 1.31mmol) 于无水 DCE (1.5mL) 中的溶液中, 并使其升温到室温。搅拌 16 小时后, 用 EtOAc (10mL) 稀释反应混合物, 用 1N HCl 和盐水洗涤, 随后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。接着在无水 THF (2mL) 和 MeOH (1mL) 中搅拌粗油状物, 并向此溶液中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (41mg, 0.98mmol) 于水 (1mL) 中的溶液, 并在室温下将混合物搅拌 16 小时。用 EtOAc (10mL) 稀释混合物, 并用 1N HCl、水和盐水洗涤, 随后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到棕褐色泡沫状物 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氯异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化代-6(((R)-四氢呋喃-3-基氧基)羰基氨基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯, 化合物 402。LCMS (APCI+) m/z 659 (M^+)。

[0810] 用乙酸酐 (0.03mL, 0.32mmol) 和 Na_2CO_3 (81mg, 0.76mmol) 处理大环羧酸 (167mg,

0.253mmol) 于无水 THF (2.5mL) 中的溶液,并在 40℃ 下将所得混合物加热 16 小时。接着添加 K_2CO_3 (175mg, 1.27mmol), 并在 40℃ 下将混合物搅拌 30 分钟,随后添加环丙烷磺酰胺 (46mg, 0.38mmol)。使反应温度增加到 60℃,并将混合物搅拌 16 小时。将混合物冷却到室温,用 EtOAc (10mL) 和水 (5mL) 稀释,并搅拌 10 分钟,并且分离各层。接着用 1N HCl、水和盐水洗涤有机层,随后用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。利用制备型 TLC (洗脱剂 = DCM 中的 3% MeOH) 纯化残余物,得到白色固体状标题产物 (83mg, 产率 43%)。LCMS (APCI+) m/z 762 (M^+)。

[0811] 可如下所示,利用氯甲酸四氢-2H-吡喃-4-基酯的制备,例示说明上述氨基甲酸酯形成步骤中所用的氯甲酸酯衍生物的合成:

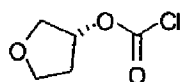
[0812]



[0813] 向四氢-2H-吡喃-4-醇 (1.77g, 17mmol) 于无水 CH_2Cl_2 (50mL) 中在冰水浴中冷却的溶液中逐滴添加三光气 (2.02g, 6.79mmol) 和吡啶 (1.37mL, 17mmol) 于无水 CH_2Cl_2 (30mL) 中的溶液。使混合物升温到室温,并搅拌 2 小时。随后在室温下蒸发溶剂,并将残余物再悬浮于 EtOAc (100mL) 中,并搅拌 30 分钟。过滤悬浮液,并在 30℃ 下去除溶剂,得到淡黄色液体状标题产物 (2.41g, 产率 86%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.0-5.1 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.88 (m, 2H)。所述液体具有足够纯度,因而不经过进一步纯化即直接用于下一氨基甲酸酯形成步骤中。

[0814] 也利用类似方式制备 (R)-氯甲酸四氢呋喃-3-基酯:

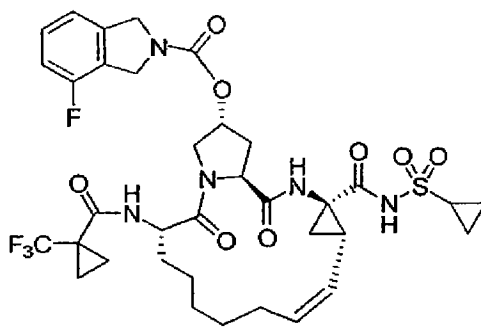
[0815]



[0816] 澄清无色液体 (3g, 产率 88%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.84-4.02 (m, 5H), 2.14-2.3 (m, 2H)。

[0817] 实例 20

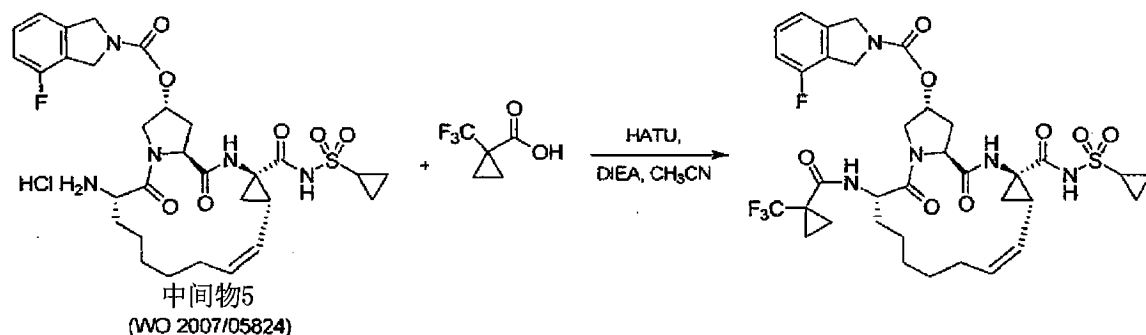
[0818]



[0819] 化合物 403

[0820] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-6-(1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 403:

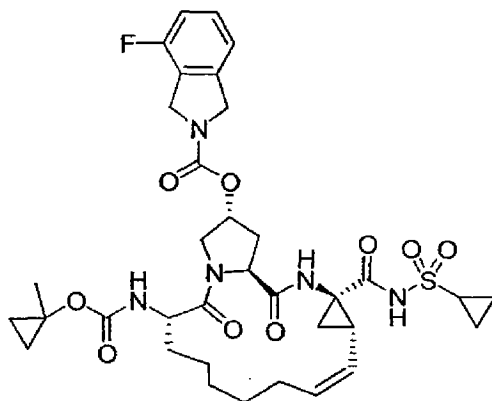
[0821]



[0822] 在室温下,向中间物 5(35mg,0.052mmol)、六氟磷酸 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲(29.9mg,0.078mmol)和 1-(三氟甲基)环丙烷甲酸(12mg,0.078mmol)的 MeCN 溶液(0.20mL)中添加二异丙基乙胺(27 μ L,0.16mmol)。在室温下搅拌 16 小时后,利用柱色谱法直接纯化反应混合物,得到白色固体状(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧代-6-(1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 403(19mg,产率 49%)。LCMS(APCI+)m/z 768.2(MH⁺)。

[0823] 实例 21

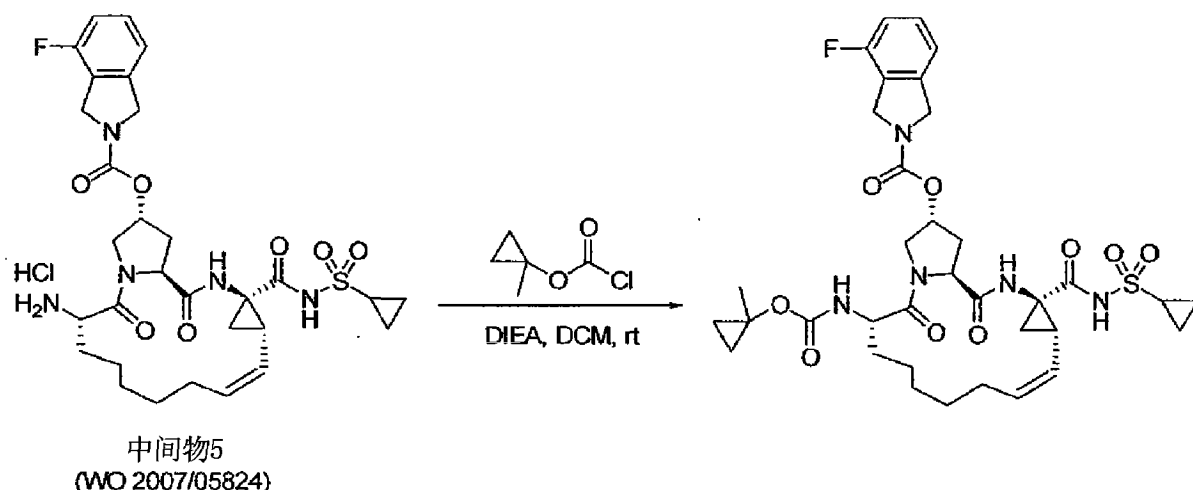
[0824]



[0825] 化合物 404

[0826] 如下制备(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-6-((1-甲基环丙氧基)羰基氨基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 404:

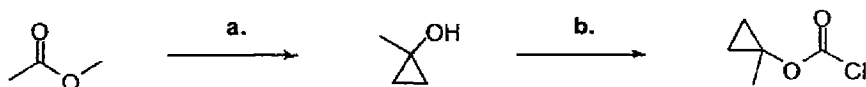
[0827]



[0828] 在室温下,将氯甲酸 1-甲基环丙酯(其合成描述于以下部分中)(0.10g, 0.75mmol)的 DCM 溶液逐滴添加到大环胺盐酸盐(其合成描述于本申请文件其它部分中)(0.1g, 0.15mmol)溶液中,随后逐滴添加二异丙基乙胺(0.13mL, 0.75mmol)。搅拌过夜后,用 EtOAc 稀释反应混合物,用 1N HCl 和盐水洗涤,随后用 Na_2SO_4 干燥。利用反相色谱法(洗脱剂=水中的 5 到 85% MeCN)处理粗油状物,得到白色玻璃状固体状终产物。LCMS (APCI+) m/z 730.1 (MH^+)。

[0829] 可如下所示,利用氯甲酸 1-甲基环丙酯和 1-甲基环丙醇的制备,例示说明上述氨基甲酸酯形成步骤中所用的 α -取代环丙醇和其氯甲酸酯衍生物的合成:

[0830]



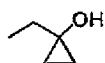
[0831] a. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 10mol%、 EtMgBr 、乙醚,室温。b. 光气,甲苯

[0832] a. 在室温下,经 1 小时向经搅拌的乙酸甲酯(1.98mL, 25.0mmol)和 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.754mL, 2.50mmol)于乙醚(80mL)中的溶液中缓慢添加乙醚(总体积 60mL)中的乙基溴化镁(17.5mL, 52.4mmol),并持续搅拌 10 分钟。为了处理,将反应混合物倒入冰冷的 10% H_2SO_4 水溶液(250mL)中,并用乙醚(100mL)萃取水层 3 次。用水、盐水(各 100mL)洗涤合并的有机层,并用 Na_2SO_4 干燥,并去除溶剂。通过蒸馏获得澄清无色液体状 1-甲基环丙醇产物。

[0833] b. 在冰浴中冷却光气的 20% 甲苯溶液(7.2mL, 14mmol),随后逐滴添加甲苯(2mL)中的 1-甲基环丙醇(0.3g, 1.4mmol)。去除冰浴,并在室温下将反应物搅拌过夜。浓缩反应物,将其再溶解于 DCM 中,并再次浓缩。不经进一步纯化,即将此含有氯甲酸 1-甲基环丙酯的溶液直接用于下一氨基甲酸酯形成步骤中。

[0834] 利用类似方式,制备以下 α -取代环丙醇-用相应烷基酯取代上述步骤 a. 中的乙酸甲酯:

[0835]



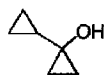
[0836] 乙基环丙醇,澄清无色液体, b. p. = 30-33°C (30 毫巴 (mbar))。

[0837]



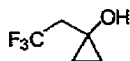
[0838] 异丙基环丙醇, 澄清无色液体, b. p. = 35-37°C (28 毫巴)。

[0839]



[0840] 双(环丙)-1-醇, 澄清无色液体, b. p. = 48-50°C (28 毫巴)。

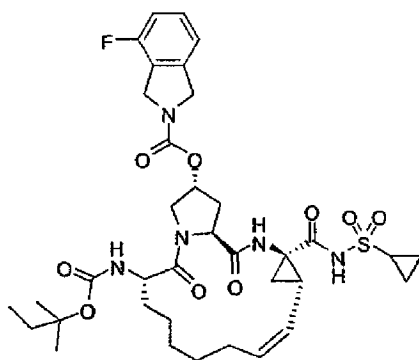
[0841]



[0842] 1-(2,2,2-三氟乙基)环丙醇, 澄清无色液体, b. p. = 35°C (40 毫巴)。

[0843] 实例 22

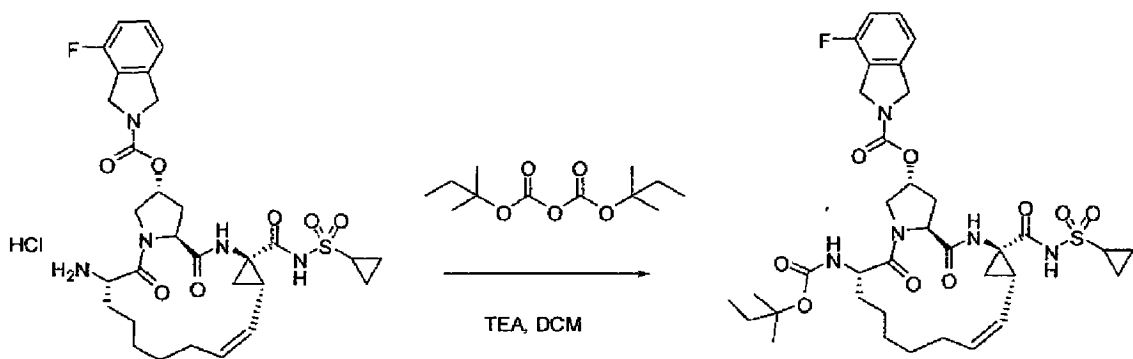
[0844]



[0845] 化合物 405

[0846] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化-6-(叔戊氧羰基氨基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯, 化合物 405:

[0847]



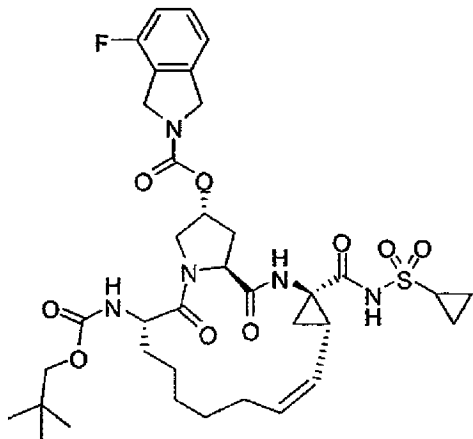
中间物5
WO 2007/05824

[0848] 在室温下, 将 2mL 二氯甲烷中的中间物 5 (200mg, 0.299mmol)、三乙胺 (d = 0.726g/mL) (0.17mL, 1.2mmol)、二碳酸二叔戊酯 (0.15mL, 0.60mmol) 搅拌 15 分钟。在真空中浓缩反应物, 并利用反相色谱法 (百特吉 SP4) 纯化, 得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-5,16-二氧化-6-(叔

戊氧羰基氨基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 405(126mg,0.169mmol,产率 56%)。LCMS(APCI-)m/z 744.4(MH⁺)。

[0849] 实例 23

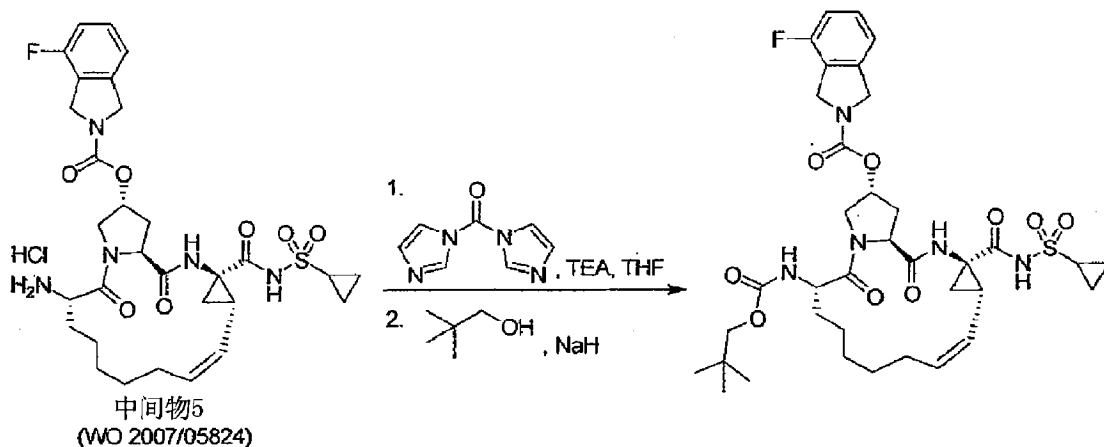
[0850]



[0851] 化合物 406

[0852] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-6-(新戊氧羰基氨基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 406:

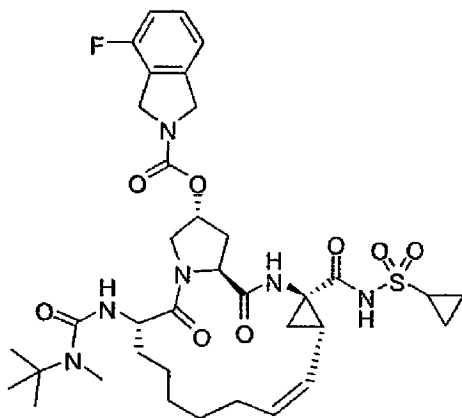
[0853]



[0854] 向 1.5mL THF 中的中间物 5(165mg,0.247mmol) 中依次添加三乙胺 (0.17mL, 1.2mmol)、1,1'-羰基二咪唑 (52mg,0.32mmol)、2,2-二甲基丙-1-醇 (435mg,4.94mmol) 和矿物油中的 60% NaH(24mg,0.74mmol)。在室温下将反应物搅拌 80 分钟,浓缩,并利用反相色谱法(百特吉 SP4)纯化,得到 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-6-(新戊氧羰基氨基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯,化合物 406(90mg,0.12mmol,产率 49%)。LCMS(APCI-)m/z 745.2(MH⁺)。

[0855] 实例 24

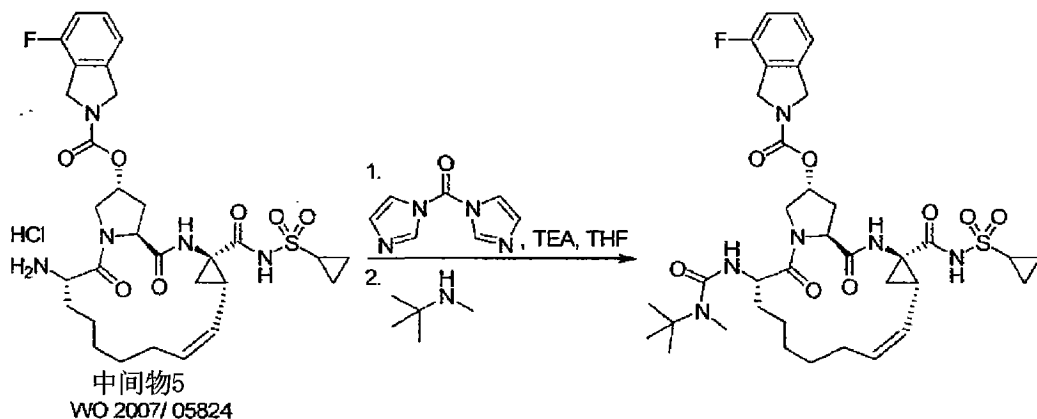
[0856]



[0857] 化合物 407

[0858] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4- 氟异吲哚啉-2- 甲酸 6-(3- 叔丁基-3- 甲基脒基)-14a-(环丙基磺酰基氨甲酰基)-5,16- 二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a- 十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2- 基酯, 化合物 407:

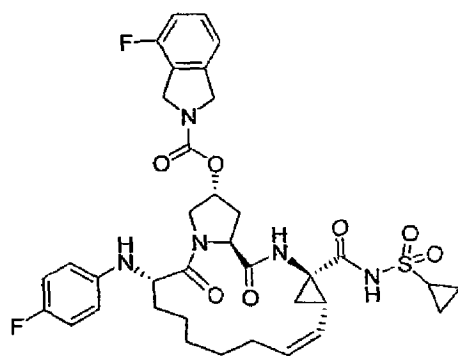
[0859]



[0860] 在室温下, 将 1.0mL THF 中的中间物 5(60mg, 0.090mmol)、三乙胺 (0.063mL, 0.45mmol) 和 1,1'- 羰基二咪唑 (29mg, 0.18mmol) 搅拌 2 小时。向此混合物中添加 N,2- 二甲基丙-2- 胺 (0.086mL, 0.72mmol), 并在室温下搅拌过夜。随后浓缩反应物, 并利用反相色谱法纯化, 得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4- 氟异吲哚啉-2- 甲酸 6-(3- 叔丁基-3- 甲基脒基)-14a-(环丙基磺酰基氨甲酰基)-5,16- 二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a- 十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a] [1,4] 二氮杂环十五烯-2- 基酯, 化合物 407 (23mg, 0.031mmol, 产率 35%)。

[0861] 实例 25

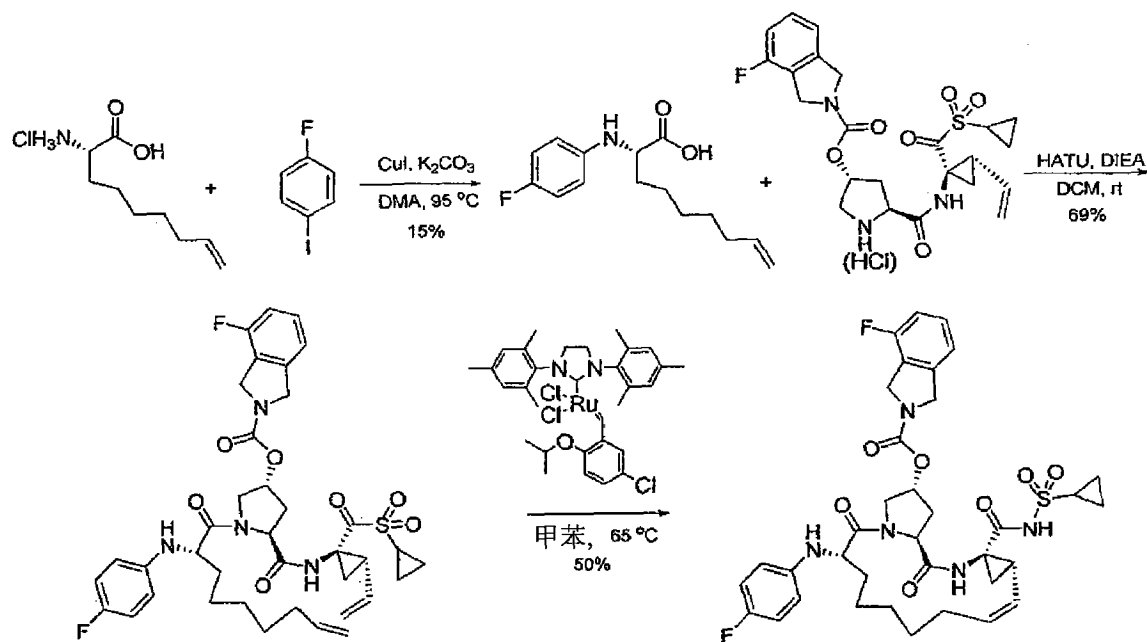
[0862]



[0863] 化合物 245

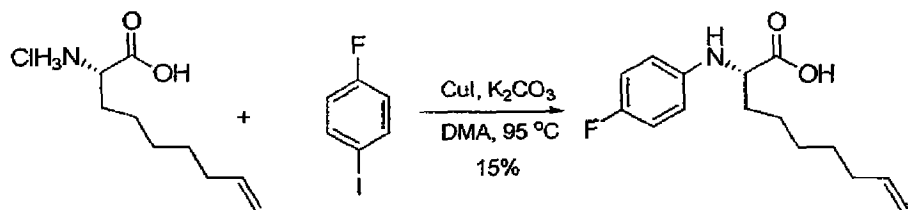
[0864] 如下制备 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基氨基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙烷[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-2-基酯, 化合物 245:

[0865]



[0866] 步骤 1:合成 (S)-2-(4-氟苯基氨基)壬-8-烯酸

[0867]

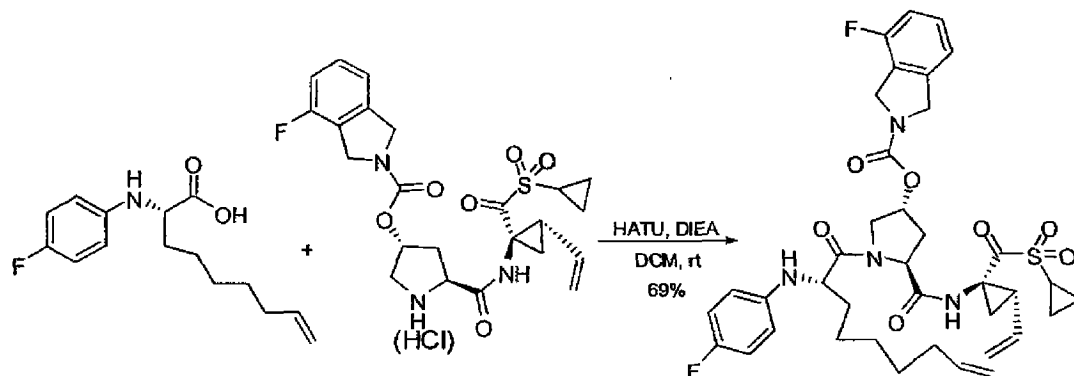


[0868] 在 90℃下,将 DMA(4mL) 中的 (S)-2-氨基壬-8-烯酸盐盐酸盐 (0.300g,1.44mmol)、 K_2CO_3 (0.299g,2.17mmol)、碘化铜 (I) (0.028g,0.144mmol) 和 1-氟-4-碘苯 (0.18mL,1.59mmol) 加热 24 小时。添加水 (10mL) 和 Et_2O (20mL)。分离水相,并用饱和 $KHSO_4$ 酸化到 $pH = 3 \sim 4$,并用 $EtOAc : Et_2O = 1 : 1$ (40mL) 萃取,用硫酸钠干燥。去除溶剂后,利用色谱法 (己烷:乙酸乙酯 = 2 : 1) 纯化残余物,得到浅黄色油状的 (S)-2-(4-氟苯基氨基)

壬-8-烯酸 (0.058g, 15%)。MS: 计算值: 265.2; 实验值: $[M+H]^+$ 266.1。

[0869] 步骤 2: 合成 (3R, 5S)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 5-((1R, 2S)-1-(环丙基磺酰基羰基)-2-乙烯基环丙基氨甲酰基)-1-((S)-2-(4-氟苯基氨基)壬-8-烯酰基)吡咯烷-3-基酯

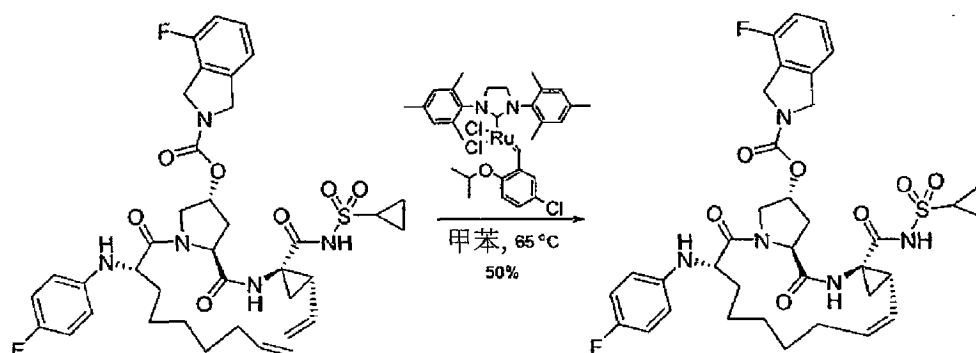
[0870]



[0871] 向 DCM (5mL) 中的 (3R, 5S)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 5-((1R, 2S)-1-(环丙基磺酰基羰基)-2-乙烯基环丙基氨甲酰基)吡咯烷-3-基酯盐酸盐 (0.127g, 0.235mmol) (W02007015824A2)、(S)-2-(4-氟苯基氨基)壬-8-烯酸 (0.052g, 0.20mmol) 和 HATU (0.075g, 0.20mmol) 中添加 DIEA ($d = 0.742\text{g/mL}$) (0.034mL, 0.20mmol)。在室温下将反应物搅拌 20 小时。添加水 (5mL) 并用饱和 KHSO_4 酸化, 直到 $\text{pH} = 3 \sim 4$ 。用 DCM (20mL) 萃取混合物, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。去除溶剂后, 利用色谱法 (乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到白色固体状 (3R, 5S)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 5-((1R, 2S)-1-(环丙基磺酰基羰基)-2-乙烯基环丙基氨甲酰基)-1-((S)-2-(4-氟苯基氨基)壬-8-烯酰基)吡咯烷-3-基酯 (0.102g, 69%)。MS: 计算值: 753.3; 实验值: $[M+H]^+$ 754.2。

[0872] 步骤 3: 合成 (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨甲酰基)-6-(4-氟苯基氨基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五烯-2-基酯 (447)

[0873]

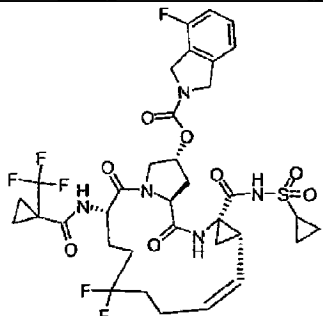


[0874] 在室温下, 通过使 N_2 流鼓泡通过甲苯 (130mL) 中的 (3R, 5S)-4-氟异吲哚啉-2-甲酸 5-(((1R, 2S)-1-(环丙基磺酰基羰基)-2-乙烯基环丙基)氨甲酰基)-1-((S)-2-(4-氟苯基氨基)壬-8-烯酰基)吡咯烷-3-基酯 (0.100g, 0.133mmol) (0.0010M) 持续 1 小时, 来使反应物脱气。将 (5-氯-2-异丙氧基苯亚甲基)(1,3-二(2,4,6-三甲苯基)咪唑烷-2-基)氯化钌(V) (0.0018g, 0.0027mmol) 添加到所述混合物中, 并将混合物加热到 68°C (油浴), 并且在此温度下搅拌 1 小时。去除溶剂。去除溶剂后, 利用色谱法纯化残

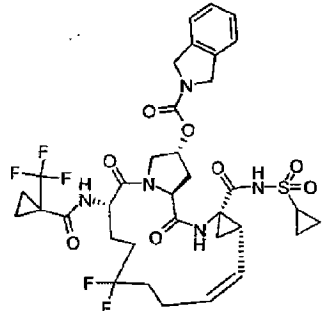
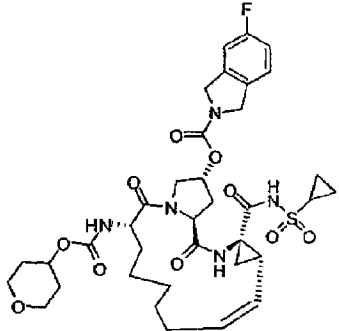
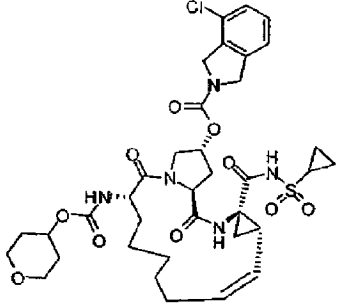
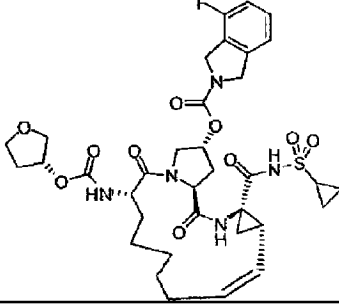
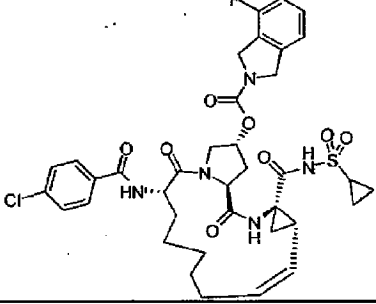
余物,得到白色固体状 (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-4- 氟异吲哚啉 -2- 甲酸 14a-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-6-(4- 氟苯基氨基)-5,16- 二氧代 -1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a- 十六氢环丙烷 [e] 吡咯并 [1,2-a][1,4] 二氮杂环十五烯 -2- 基酯,化合物 447 (0.048g, 50%)。MS :计算值 :725.3 ;实验值 : $[M-H]^+$ 724.4。

[0875] 表 4 :使用实例程序 18-25 制备的其它化合物实例

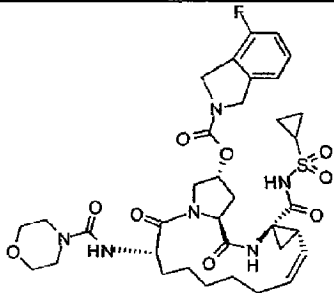
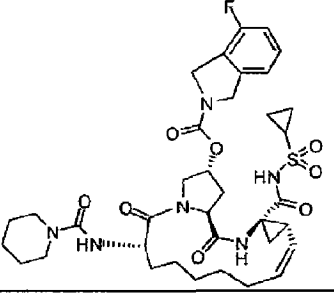
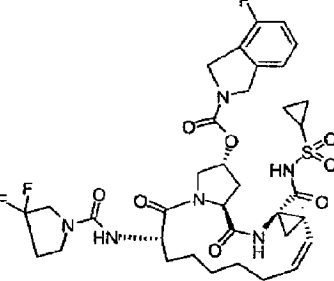
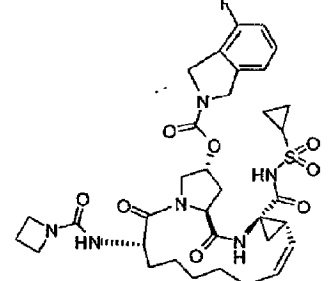
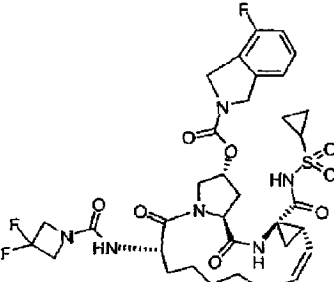
[0876]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
408		(APCI-) m/z 804.2 (M+1)	20

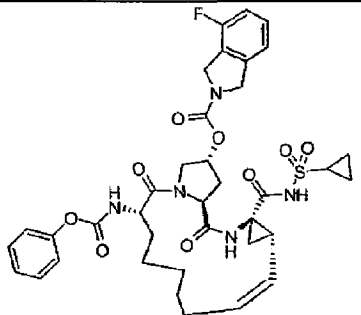
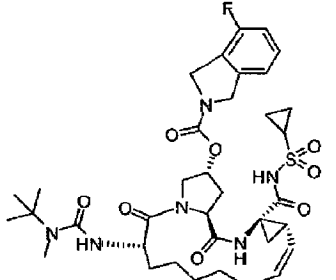
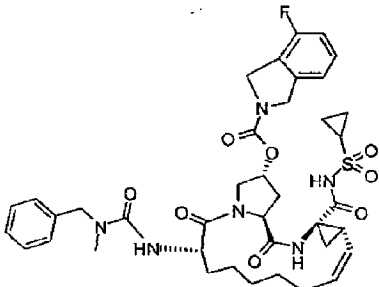
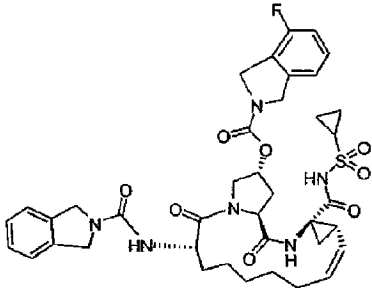
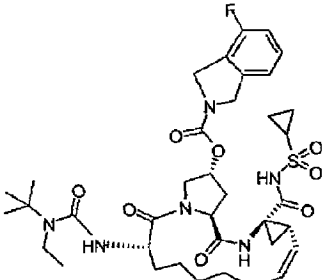
[0877]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
409		(APCI-) m/z 786.2 (M+1)	20
410		(APCI-) m/z 758.2 (M+1)	18
411		(APCI-) m/z 775.2 (M+1)	18
412		(APCI-) m/z 744 (M-1)	19
413		(APCI-) m/z 768 (M-2)	20

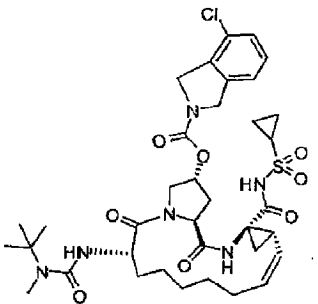
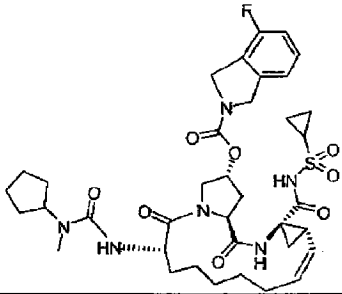
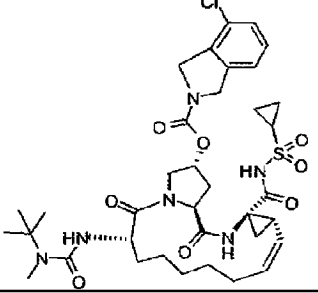
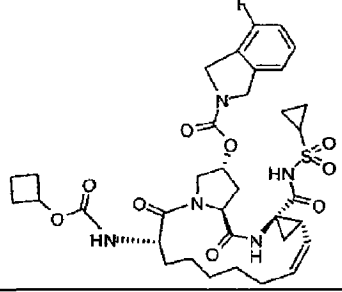
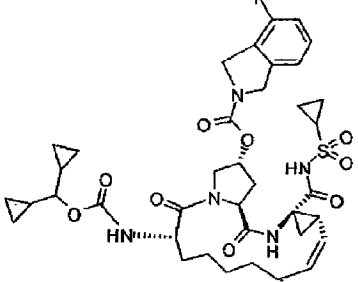
[0878]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
414		(APCI-) m/z 743 (M-1)	24
415		(APCI-) m/z 741 (M-1)	24
416		(APCI-) m/z 763 (M-1)	24
417		(APCI-) m/z 713 (M-1)	24
418		(APCI-) m/z 749 (M-1)	24

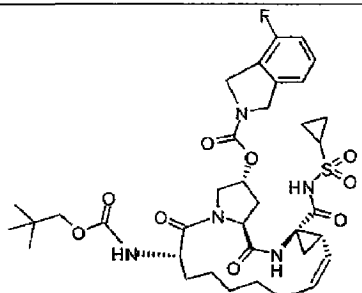
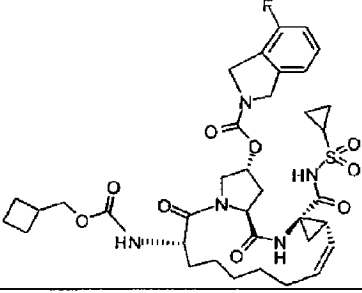
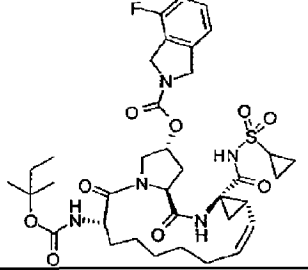
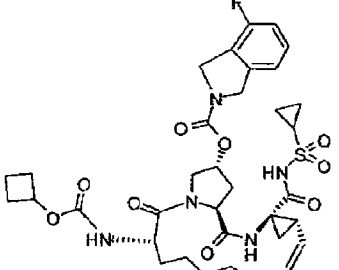
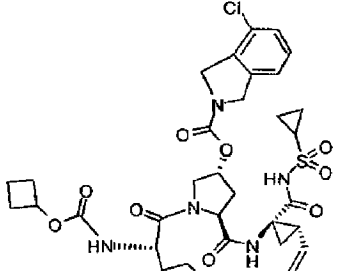
[0879]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
419		(APCI-) m/z 750 (M-1)	
420		(APCI-) m/z 743 (M-1)	24
421		(APCI-) m/z 777 (M-1)	24
422		(APCI-) m/z 775 (M-1)	24
423		(APCI-) m/z 757 (M-1)	24

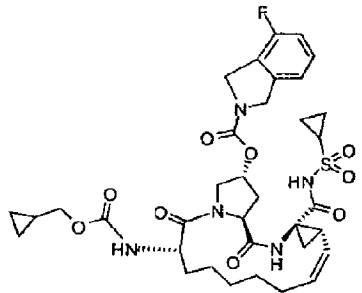
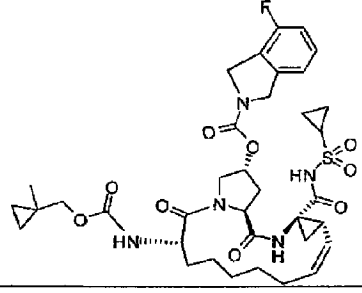
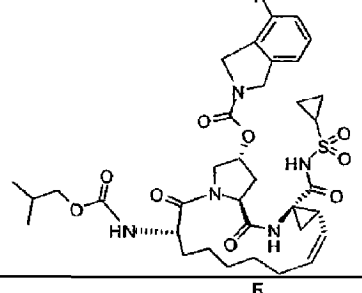
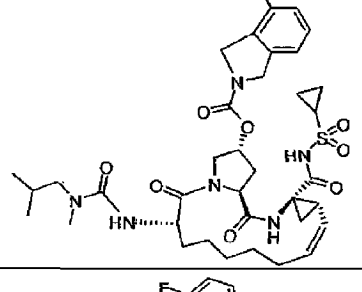
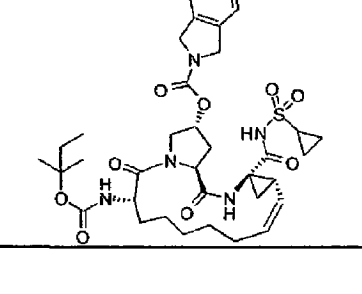
[0880]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
424		(APCI-) m/z 759 (M-2)	24
425		(APCI-) m/z 755 (M-1)	24
426		(APCI-) m/z 759 (M-2)	24
427		(APCI-) m/z 728 (M-1)	21
428		(APCI-) m/z 768 (M-1)	23

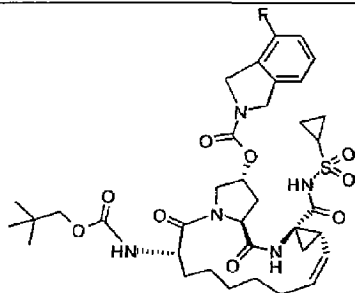
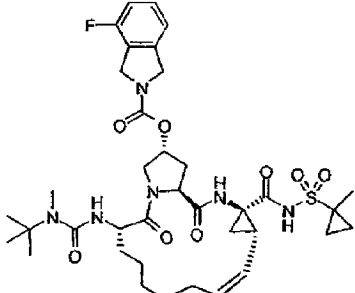
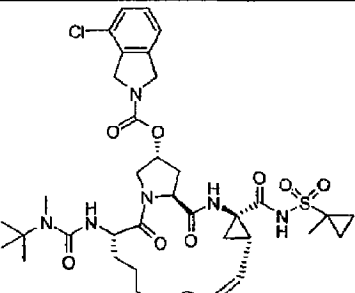
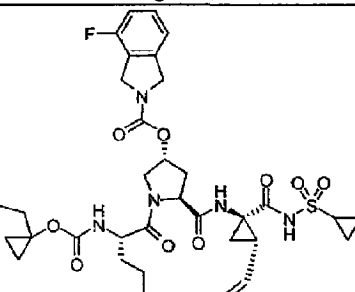
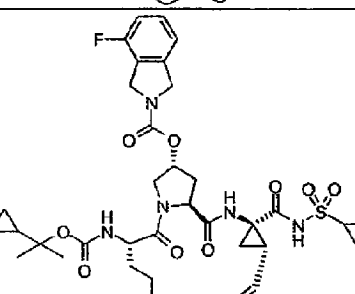
[0881]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
429		(APCI-) m/z 745 (M-0)	23
430		(APCI-) m/z 743 (M-0)	23
431		(APCI-) m/z 744 (M-1)	22
432		(APCI-) m/z 728 (M-1)	23
433		(APCI-) m/z 745 (M-1)	23

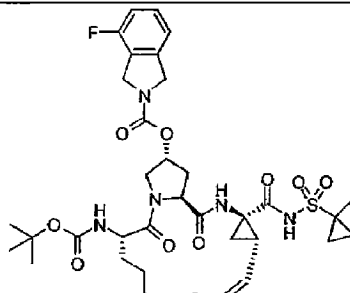
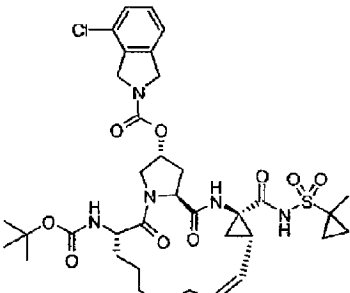
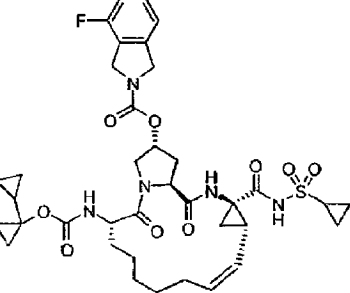
[0882]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
434		(APCI-) m/z 728 (M-1)	23
435		(APCI-) m/z 742 (M-1)	23
436		(APCI-) m/z 730 (M-1)	21
437		(APCI-) m/z 743 (M-1)	24
438		(APCI-) m/z 744 (M-1)	22

[0883]

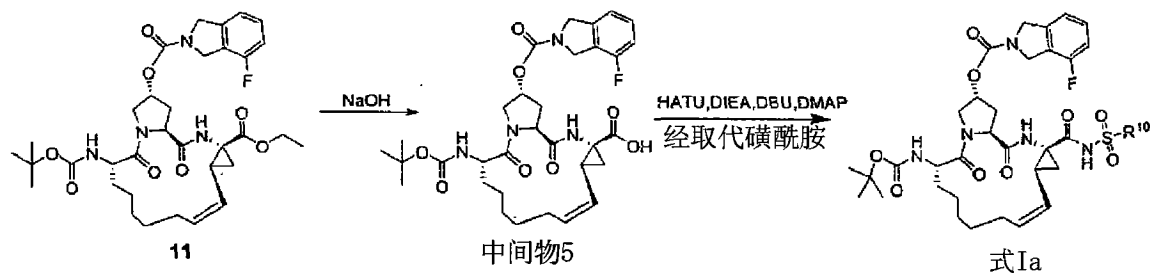
化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
439		(APCI-) m/z 744 (M-1)	23
440		(APCI+) m/z 759.4 (MH+)	24
441		(APCI+) m/z 775.2 (MH+)	24
442		(APCI+) m/z 743.3 (M)	21
443		(APCI+) m/z 757.3 (M)	21

[0884]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
444		(APCI+) m/z 646.3 (MH-Boc)	21
445		(APCI-) m/z 760.4 (M-1)	21
446		(APCI+) m/z 756.3 (MH+)	21

[0885] 实例 26

[0886]



[0887] 制备式 Ia 的通用程序

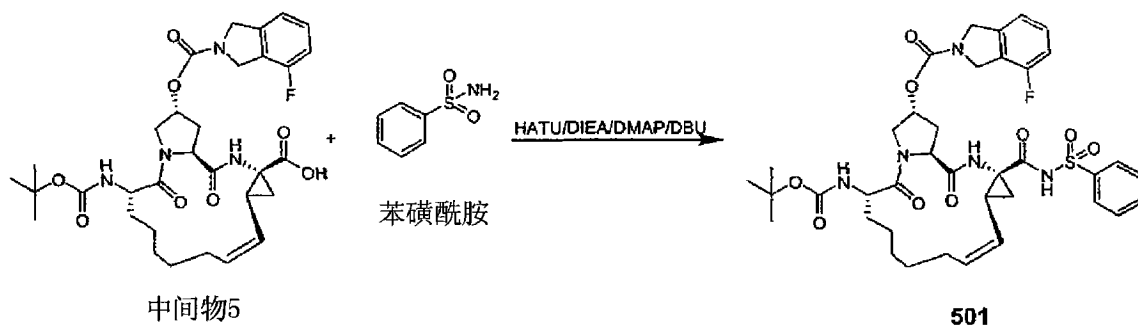
[0888] 将化合物 11 (1eq.) 溶解于甲苯 (5% w/w) 中。利用较低真空, 在 30 ~ 35℃ 下将所得溶液浓缩到 50%。装入乙醇以将溶液稀释到 8%, 利用真空, 在 30 ~ 35℃ 下浓缩到 50%。经 1 小时将 NaOH 水溶液 (12eq. 20%) 添加到 50% 的中间物 5 于乙醇中的溶液中, 在 5 ~ 10℃ 下搅拌 4 ~ 5 小时。在 5 ~ 10℃ 下添加浓盐酸持续 1 小时, 直到 pH 值为 3-4。添加乙酸乙酯 (30eq.) 和 H₂O (52eq.), 并且再搅拌 30 分钟。过滤溶液, 并用水 (16eq.) 将湿滤饼洗涤 2 次, 并用 MTBE (0.1eq.) 洗涤 2 次。在室温下经真空干燥, 得到白色固体状中间物 5, 不经进一步纯化即使用。

[0889] 在 N₂ 气氛下, 向中间物 5 (1eq.) 于无水 DMF (对于中间物 5, 0.05mol/L) 中的溶液中添加 HATU (2eq.) 和 DIEA (4eq.), 并搅拌 1 小时。随后添加磺酰胺 (2eq.)、DMAP (4eq.) 和

DBU(4eq.),并在室温下将混合物搅拌过夜。利用 LCMS 监测反应,并且当发现反应完成时,用乙酸乙酯稀释,用 AcONa 缓冲液、5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,浓缩并利用制备型 HPLC 纯化,得到式 Ia 化合物。

[0890] 如上文所述,使用中间物 5 和经取代磺酰胺 (R^{10} -磺酰胺),制备不同的式 Ia 化合物(具有不同 R^{10})。本文所用苯磺酰胺和经取代苯磺酰胺是市售的。使用美国专利第 6,350,764 号中所述的方法制备经取代苯甲基磺酰胺。使用美国专利第 5,866,568 号中所述的方法制备经取代吡啶基磺酰胺。使用美国专利第 6,342,610 号中所述的方法制备经取代呋喃磺酰胺。使用医药化学杂志(J. Med. Chem.)1992,35,3012-3016 中所述的方法制备经取代噻吩磺酰胺。使用医药化学杂志(J. Med. Chem.)1997,40,2276-2286 中所述的方法制备苯并呋喃磺酰胺。

[0891]

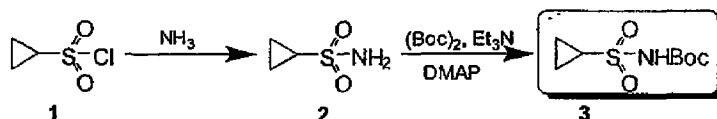


[0892] 使用上述方案,形成白色固体状化合物 501(产率 43%)。MS-ESI : m/z = 768 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0893] 实例 27

[0894] 合成新的磺酰胺

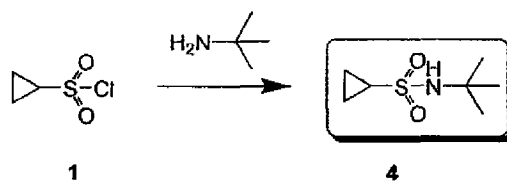
[0895]



[0896] 制备化合物 3:在氮气下,将化合物 1(10g,71mmol)溶解于无水 DCM(150mL)中。在 -78°C ,使 NH_3 鼓泡通过所得溶液持续 15 分钟,随后使其升温到室温,并搅拌 3 小时。过滤前,浓缩滤液,得到 8.2g 白色固体状化合物 2(产率 95%)。

[0897] 将化合物 2(4g,33mmol)悬浮于含有 Et_3N (5mL,36.3mmol)和 DMAP(0.4g,3.3mmol)的无水 DCM(100mL)中。搅拌下,经 5 分钟逐滴添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (8.3g,38mmol)于无水 DCM(50mL)中的溶液。5 小时后,在真空中浓缩溶液,并用 EtOAc (300mL)和 1N HCl 处理残余物。依次用水(40mL)和盐水(40mL)洗涤 EtOAc 层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,留下固体。与己烷(30mL)一起加热,冷却到室温,并过滤,得到 6.8g 白色固体状化合物 3(产率 93%)。

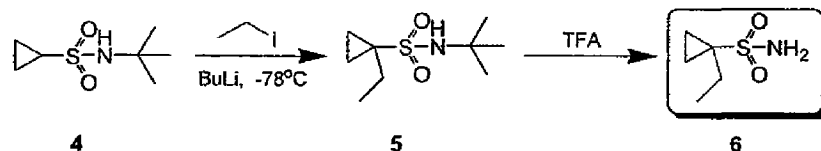
[0898]



[0899] 制备化合物 4:将叔丁基胺(42.8mol,3.12g,4.5mL)溶解于 THF(40mL)中。将溶

液冷却到 -20°C ，并缓慢添加化合物 1 (21.4mmol, 3g, 2.6mL)。使反应混合物升温到室温，并搅拌 24 小时。过滤混合物并在真空中浓缩滤液。将残余物溶解于 DCM (100mL) 中，用 1N HCl (20mL)、 H_2O (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤，随后用 Na_2SO_4 干燥。过滤溶液，并在真空中浓缩得到浅黄色固体，由己烷结晶，得到 3.6g 白色固体状化合物 4 (产率 95%)。

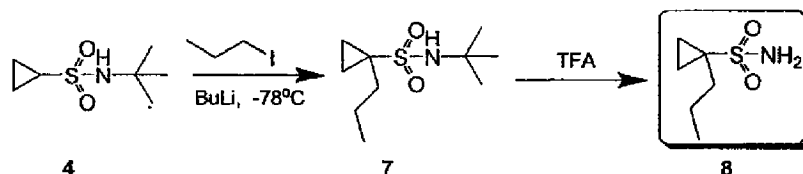
[0900]



[0901] 制备化合物 6：在 -78°C 下，在 N_2 下向化合物 4 (1g, 5.64mmol) 于无水 THF (30mL) 中的溶液中添加 n-BuLi 溶液 (2.5M 己烷溶液, 5.64mL, 14.1mmol)。使反应混合物经 2.5 小时时间升温到室温，随后再冷却到 -78°C 。添加 EtI (1.32g, 8.46mmol)，并使反应混合物经 3 小时时间升温到 -10°C 。用饱和 NH_4Cl (20mL) 溶液中止混合物反应，并用 EtOAc (30mL) 萃取 3 次。用盐水 (20mL) 洗涤有机萃取液，用 MgSO_4 干燥，过滤并在真空中浓缩，得到黄色油状物，利用硅胶纯化，得到 0.58g 黄色固体状化合物 5 (产率 50%)。

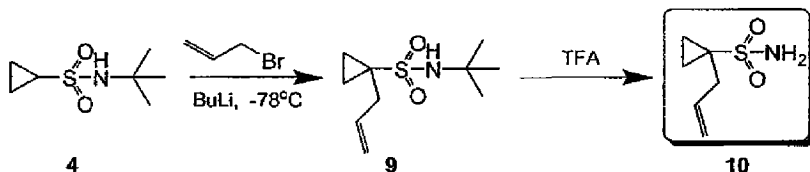
[0902] 向化合物 5 (0.58g, 2.82mmol) 于无水 DCM (15mL) 中的溶液中添加 TFA (15mL)。将溶液搅拌过夜，随后在真空中浓缩所得溶液，并用热己烷 (5mL) 处理残余物，结晶，得到 0.4g 白色固体状化合物 6 (产率 93%)。

[0903]



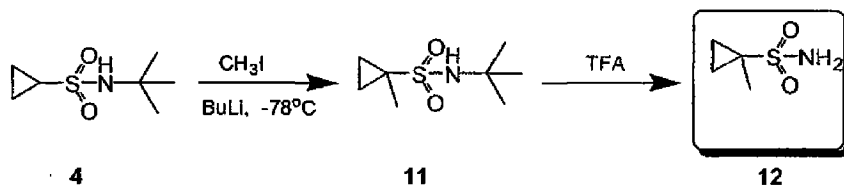
[0904] 制备化合物 8：遵循关于制备化合物 5 类似的通用程序，制备化合物 7，并且产率为 65%。遵循关于制备化合物 6 类似的通用程序，制备化合物 8，并且产率为 92%。

[0905]



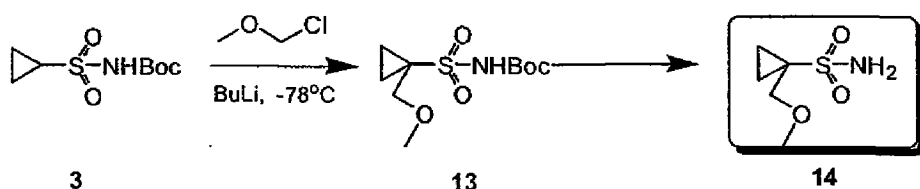
[0906] 制备化合物 10：遵循关于制备化合物 5 类似的通用程序，制备化合物 9，并且产率为 56%。遵循关于制备化合物 6 类似的通用程序，制备化合物 10，并且产率为 90%。

[0907]



[0908] 制备化合物 12：遵循关于制备化合物 5 类似的通用程序，制备化合物 11，并且产率为 70%。遵循关于制备化合物 6 类似的通用程序，制备化合物 12，并且产率为 90%。

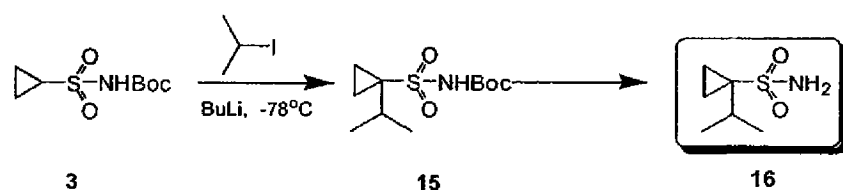
[0909]



[0910] 制备化合物 14: 向化合物 3 (1g, 4.5mmol) 溶解于 THF (30mL) 中冷却到 -78°C 的溶液中添加正丁基锂 (4.5mL, 11.25mmol, 2.5M 己烷溶液) 并将反应混合物搅拌 1 小时。向此溶液中添加纯氯甲基甲基醚 (0.4mL, 5.24mmol) 溶液, 并使混合物缓慢升温到室温过夜。使用 1N HCl 水溶液将溶液的 pH 值调到 3, 随后用乙酸乙酯萃取 4 次 (各份 50mL)。干燥 (Na_2SO_4) 合并的萃取液, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 利用硅胶纯化, 得到 0.83g 黄色固体状化合物 4 (产率 70%)。

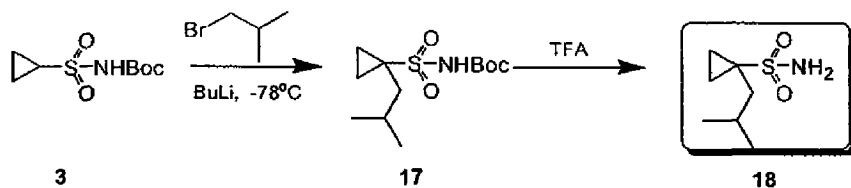
[0911] 遵循关于制备化合物 6 类似的通用程序, 制备化合物 14, 并且产率为 94%。

[0912]



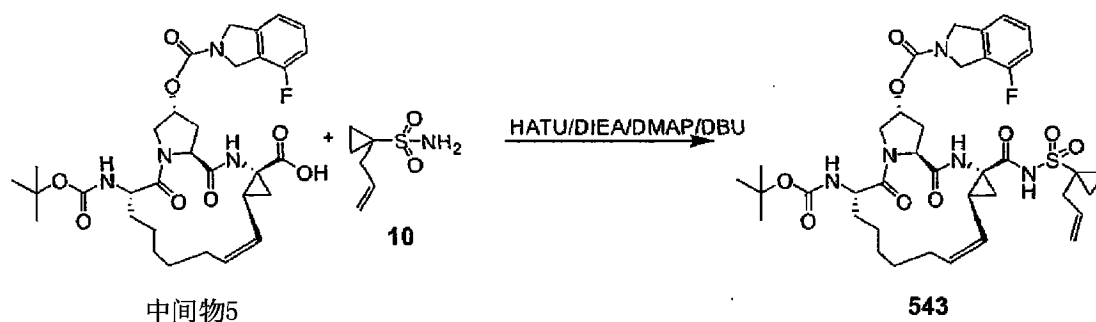
[0913] 制备化合物 16: 遵循关于制备化合物 11 类似的通用程序, 制备化合物 15, 并且产率为 30%。遵循关于制备化合物 6 类似的通用程序, 制备化合物 16, 并且产率为 93%。

[0914]



[0915] 制备化合物 18: 遵循关于制备化合物 11 类似的通用程序, 制备化合物 17, 并且产率为 30%。遵循关于制备化合物 6 类似的通用程序, 制备化合物 18, 并且产率为 93%。

[0916]



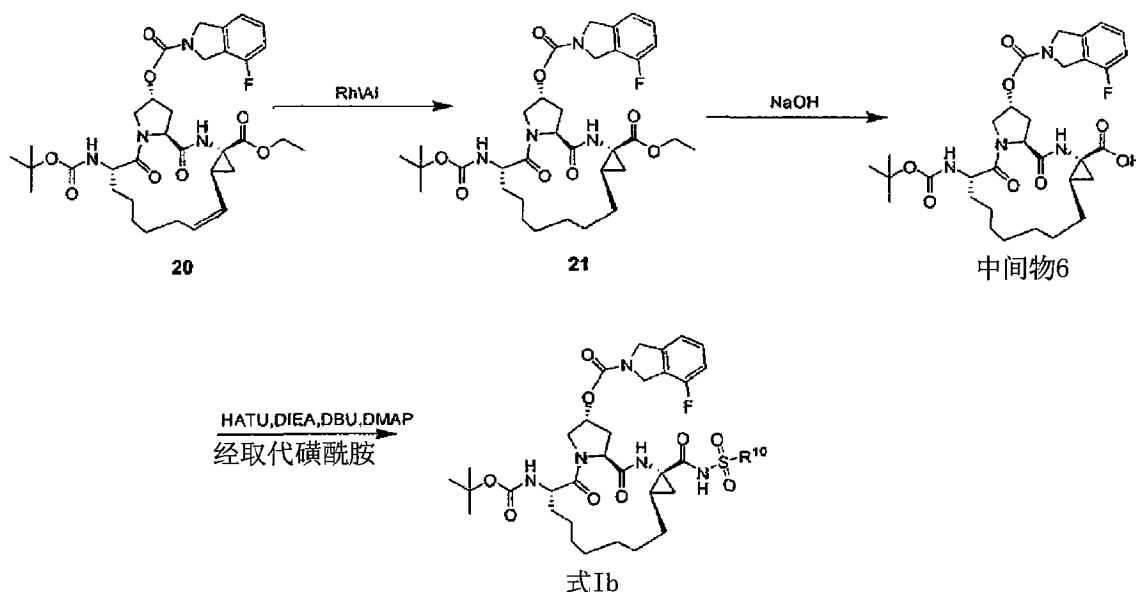
[0917] 制备化合物 543: 在 N_2 气氛下, 向中间物 5 (150mg, 0.24mmol) 于无水 DMF (5mL) 中的溶液中, 添加 HATU (120mg, 0.316mmol)、DIEA (0.15mL, 0.96mmol), 并在室温下将混合物搅拌 1.5 小时。随后添加碘酰胺 (77mg, 0.48mmol)、DMAP (120mg, 0.96mmol) 和 DBU (0.14mL, 0.96mmol), 并在室温下将混合物搅拌过夜。通过添加 EtOAc (20mL) 中止反应, 并用 NaOAc 缓冲水溶液 (pH 4, $2 \times 15\text{mL}$)、5% NaHCO_3 水溶液 (15mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 有机层, 过滤并浓缩, 得到残余物, 利用制备型 HPLC 纯化, 得到 55mg 白色固体状化合物

543 (产率 30%)。MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 772。

[0918] 实例 28:

[0919] 制备式 Ib 的通用程序

[0920]

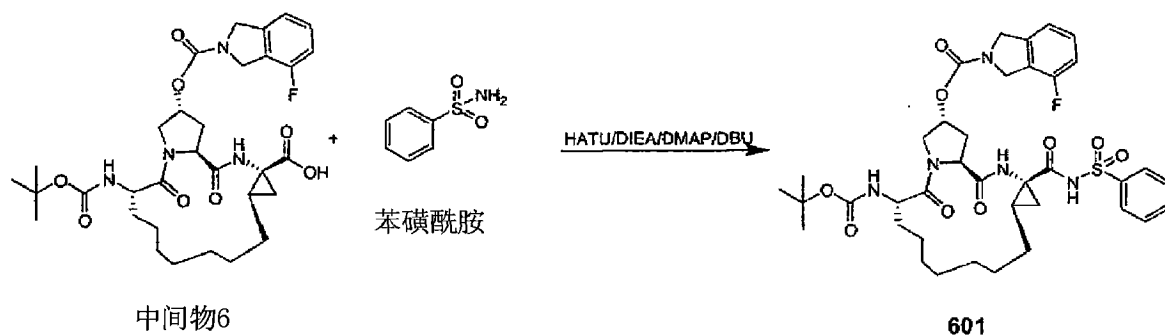


[0921] 向乙酸乙酯 (对于化合物 1, 0.5%, w/v%) 中的化合物 20 (1eq) 和 Rh/Al (5%) (0.1eq) 中充入 1atm 氢气, 并搅拌 16 小时。过滤去除催化剂。将 H₂O (对于化合物 20, 20 重量当量) 和饱和硫酸氢钾 (对于化合物 20, 10 重量当量) 添加到滤液中, 并搅拌 10 分钟。分离有机相, 并用硫酸钠干燥。去除溶剂, 利用制备型 HPLC 纯化残余物, 得到化合物 21。

[0922] 制备中间物 6: 将化合物 21 (1eq.) 溶解于甲苯 (5% w/w%) 中。利用较低真空, 在 30 ~ 35℃ 下将所得溶液浓缩到 50%。装入乙醇以将溶液稀释到 8%, 利用真空, 在 30 ~ 35℃ 下浓缩到 50%。经 1 小时将 NaOH 水溶液 (12eq. 20%) 添加到 50% 的化合物 1 于乙醇中的溶液中, 在 5 ~ 10℃ 下搅拌 4 ~ 5 小时。在 5 ~ 10℃ 下添加浓盐酸持续 1 小时, 直到 pH 值为 3-4。添加乙酸乙酯 (30eq.) 和 H₂O (52eq.), 再搅拌 30 分钟。过滤并用水 (16eq.) 将湿滤饼洗涤 2 次, 并用 MTBE (0.1eq.) 洗涤 2 次。在室温下经真空干燥, 得到白色固体状中间物 6, 不经进一步纯化即使用。

[0923] 制备式 Ib: 在 N₂ 气氛下, 向中间物 6 (1eq.) 于无水 DMF (对于中间物 6, 0.05mol/L) 中的溶液中, 添加 HATU (2eq.)、DIEA (4eq.)。将其在室温下搅拌 1 小时, 随后添加经取代磺酰胺 (2eq.)、DMAP (4eq.) 和 DBU (4eq.)。在室温下将其搅拌过夜。利用 LCMS 监测反应, 并且当发现反应完成时, 用乙酸乙酯稀释混合物, 并用 AcONa 缓冲液、5% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 并用 MgSO₄ 干燥, 浓缩并利用制备型 HPLC 纯化, 得到式 Ib 化合物。

[0924]



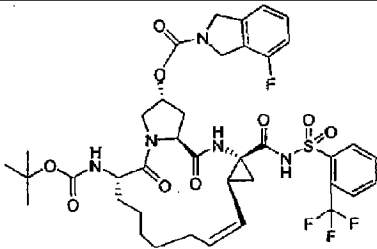
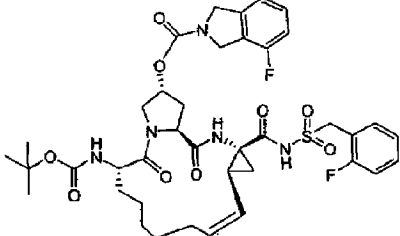
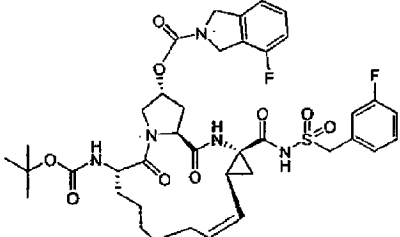
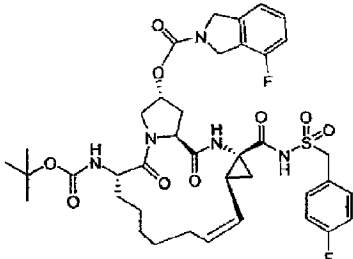
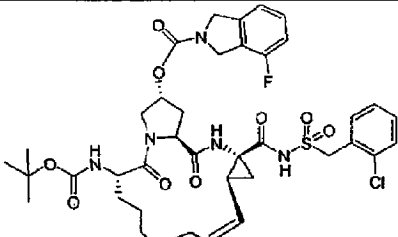
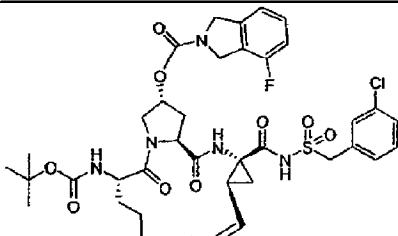
[0925] 使用上文所述的通用方法,通过使中间物 6 与苯磺酰胺反应,来制备化合物 601。形成白色固体状化合物 601(产率 52%)。MS-ESI; $m/z = 770[M+1]^+$ 。

[0926] 表 5:使用实例程序 26 和 28 制备的其它化合物实例

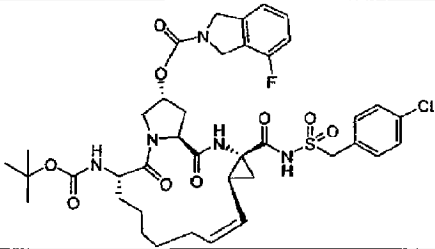
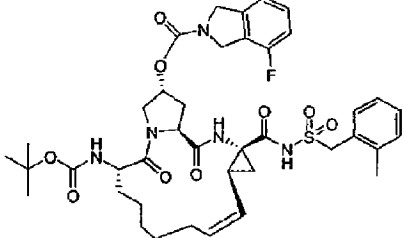
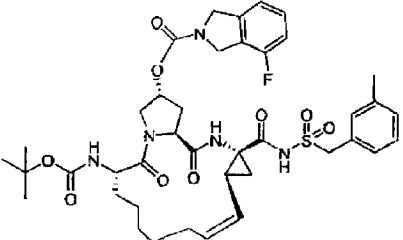
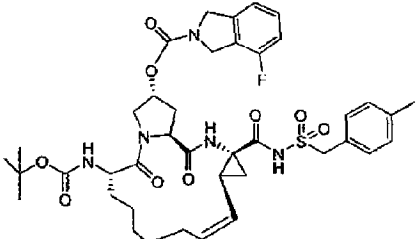
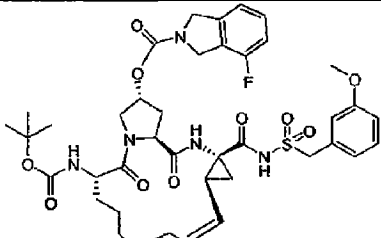
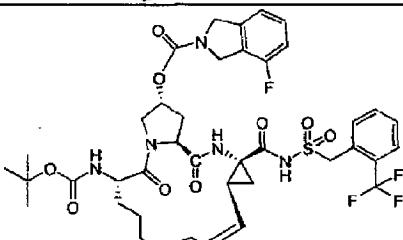
[0927]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
503		MS-ESI: $m/z=802$ $[M+1]^+$	26
504		MS-ESI: $m/z=802$ $[M+1]^+$	26

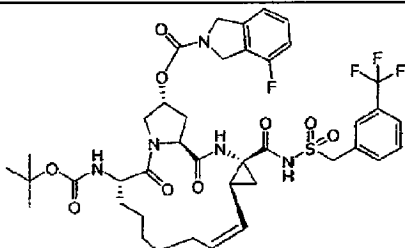
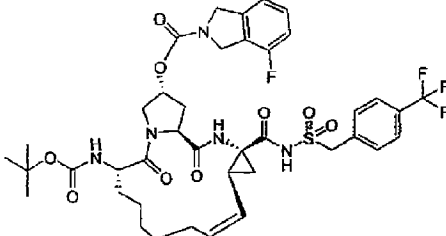
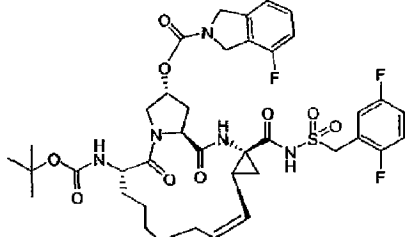
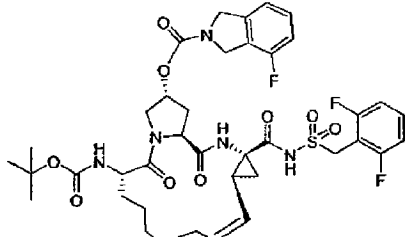
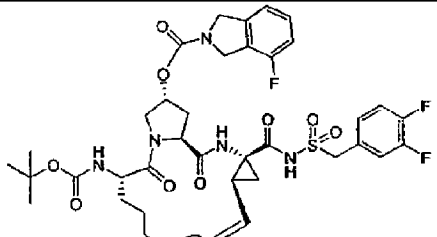
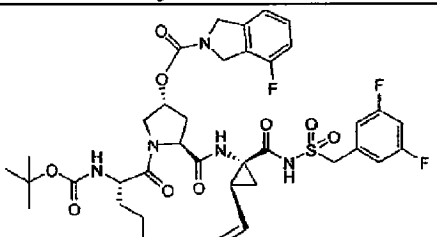
[0928]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
505		MS-ESI: $m/z=836$ $[M+1]^+$	26
507		MS-ESI: $m/z=800$ $[M+1]^+$	26
508		MS-ESI: $m/z=800$ $[M+1]^+$	26
509		MS-ESI: $m/z=800$ $[M+1]^+$	26
510		MS-ESI: $m/z=816$ $[M+1]^+$	26
511		MS-ESI: $m/z=816$ $[M+1]^+$	26

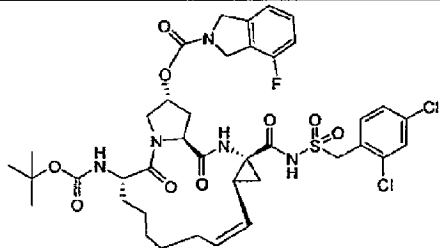
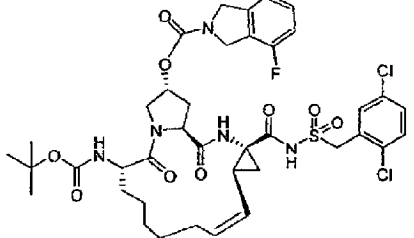
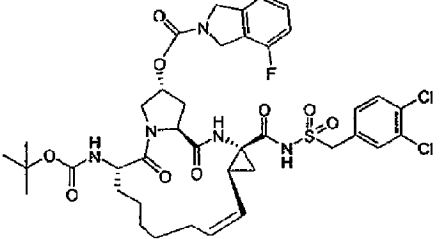
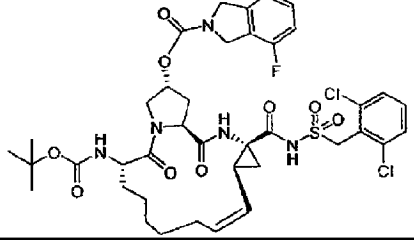
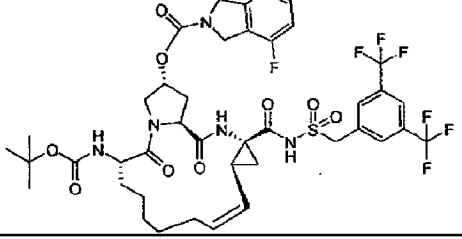
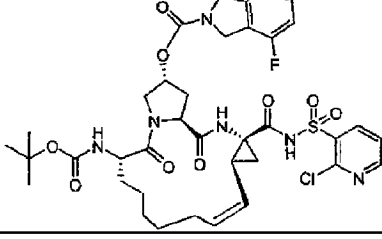
[0929]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
512		MS-ESI: $m/z=816$ $[M+1]^+$	26
513		MS-ESI: $m/z=796$ $[M+1]^+$	26
514		MS-ESI: $m/z=796$ $[M+1]^+$	26
515		MS-ESI: $m/z=796$ $[M+1]^+$	26
516		MS-ESI: $m/z=812$ $[M+1]^+$	26
517		MS-ESI: $m/z=853$ $[M+1]^+$	26

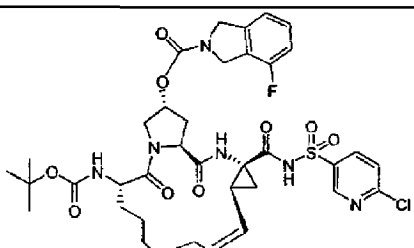
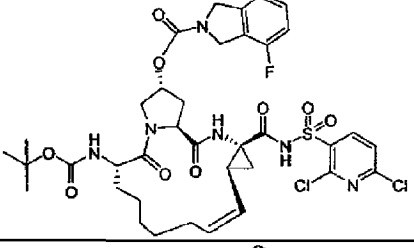
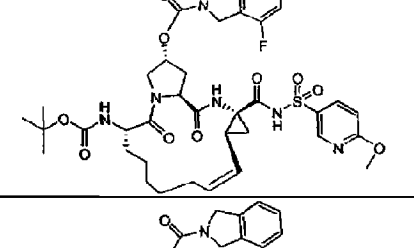
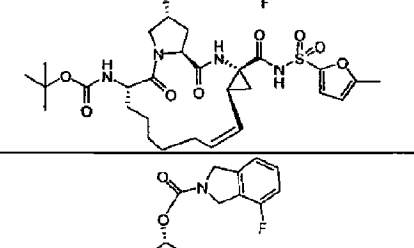
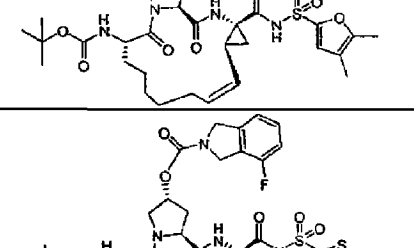
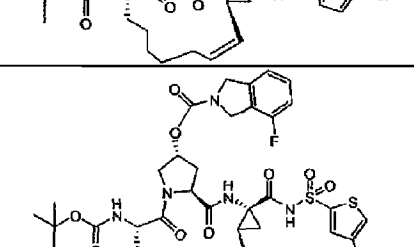
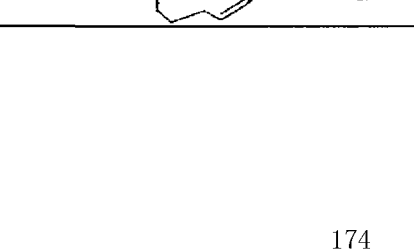
[0930]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
518		MS-ESI: $m/z=850$ $[M+1]^+$	26
519		MS-ESI: $m/z=850$ $[M+1]^+$	26
520		MS-ESI: $m/z=818$ $[M+1]^+$	26
521		MS-ESI: $m/z=818$ $[M+1]^+$	26
522		MS-ESI: $m/z=818$ $[M+1]^+$	26
523		MS-ESI: $m/z=818$ $[M+1]^+$	26

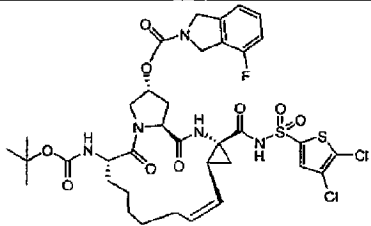
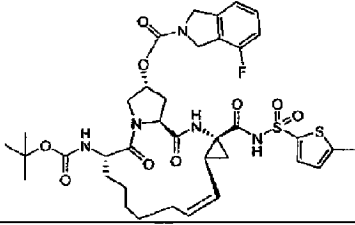
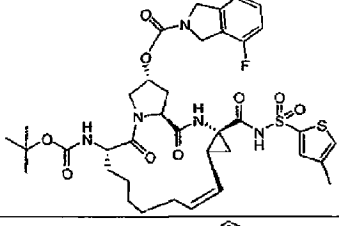
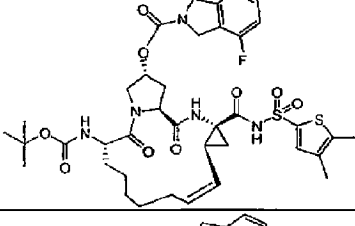
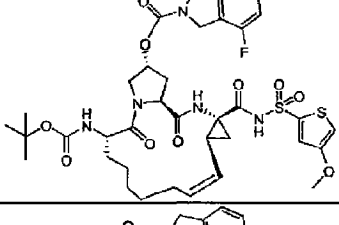
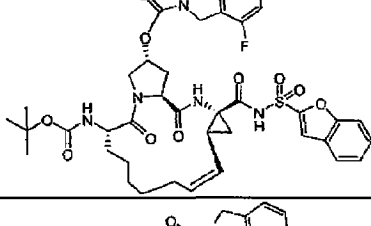
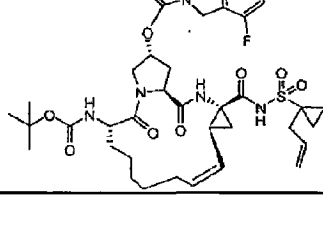
[0931]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
524		MS-ESI: m/z=850 [M+1] ⁺	26
525		MS-ESI: m/z=850 [M+1] ⁺	26
526		MS-ESI: m/z=850 [M+1] ⁺	26
527		MS-ESI: m/z=850 [M+1] ⁺	26
528		MS-ESI: m/z=918 [M+1] ⁺	26
529		MS-ESI: m/z=803 [M+1] ⁺	26

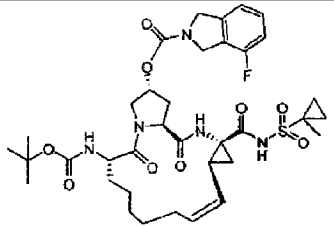
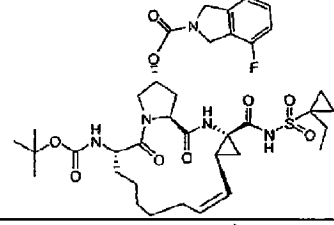
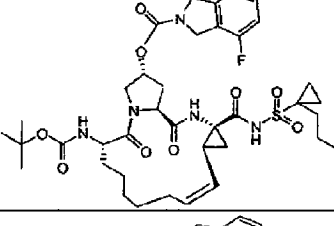
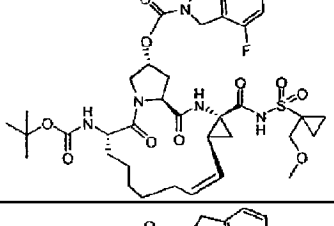
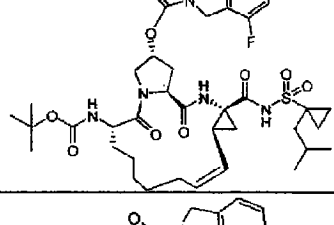
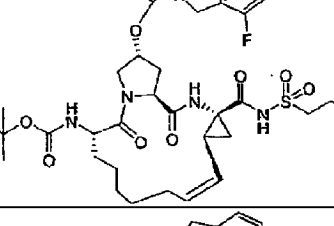
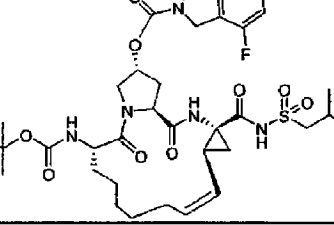
[0932]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
530		MS-ESI: $m/z=803$ $[M+1]^+$	26
531		MS-ESI: $m/z=837$ $[M+1]^+$	26
532		MS-ESI: $m/z=799$ $[M+1]^+$	26
533		MS-ESI: $m/z=772$ $[M+1]^+$	26
534		MS-ESI: $m/z=786$ $[M+1]^+$	26
535		MS-ESI: $m/z=808$ $[M+1]^+$	26
536		MS-ESI: $m/z=808$ $[M+1]^+$	26

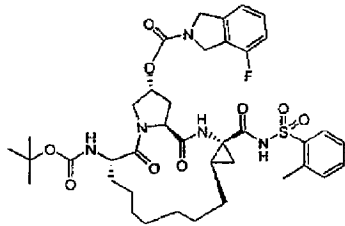
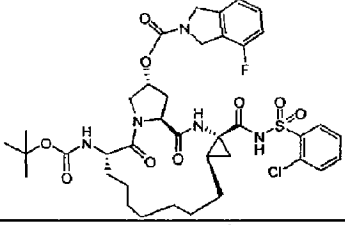
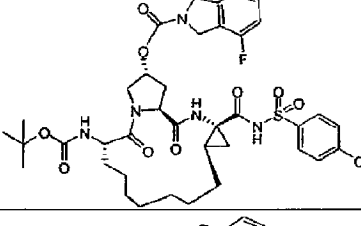
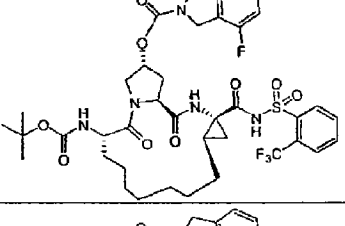
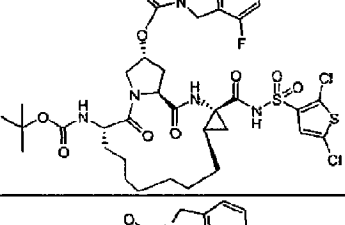
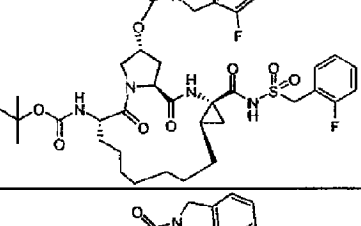
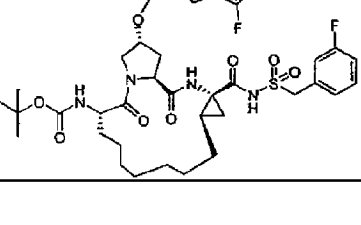
[0933]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
537		MS-ESI: $m/z=842$ $[M+1]^+$	26
538		MS-ESI: $m/z=788$ $[M+1]^+$	26
539		MS-ESI: $m/z=788$ $[M+1]^+$	26
540		MS-ESI: $m/z=802$ $[M+1]^+$	26
541		MS-ESI: $m/z=804$ $[M+1]^+$	26
542		MS-ESI: $m/z=808$ $[M+1]^+$	26
544		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 746.3	27

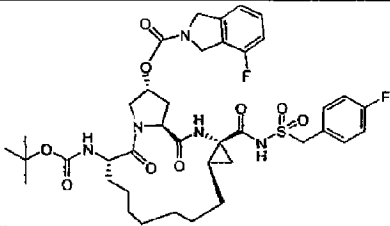
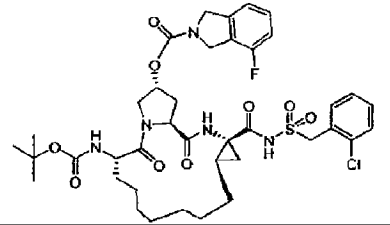
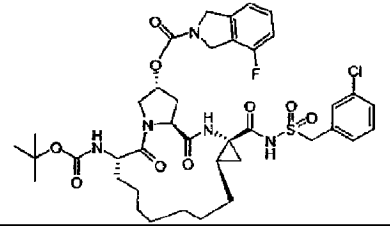
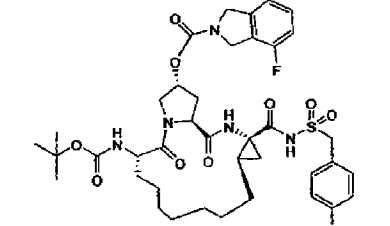
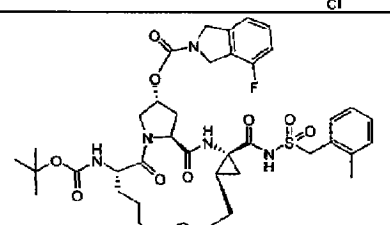
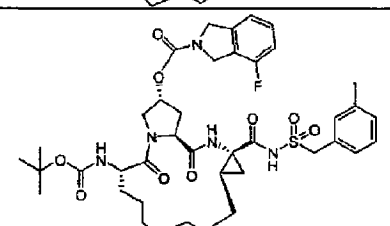
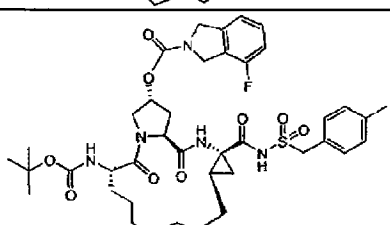
[0934]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
545		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 760.3	27
546		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 774.4	27
547		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 776.3	27
548		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 788.4	27
549		MS-ESI: m/z=774.4 [M+1] ⁺	27
550		MS-ESI: m/z=734.3 [M+1] ⁺	27
551		MS-ESI: m/z=748.3 [M+1] ⁺	27

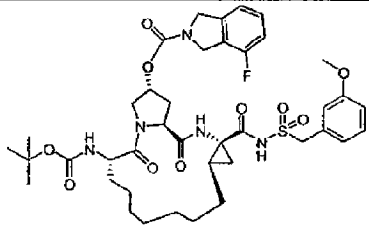
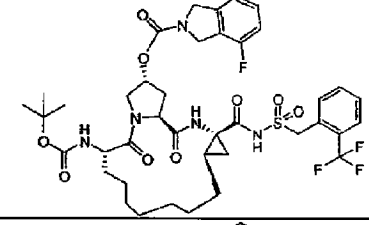
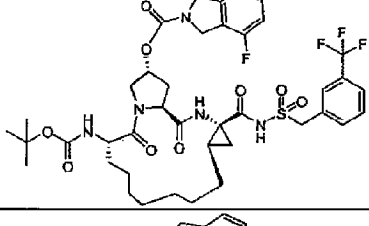
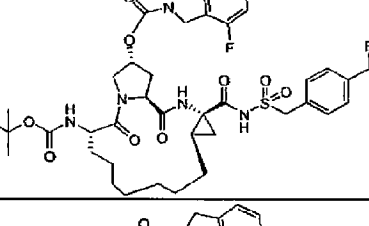
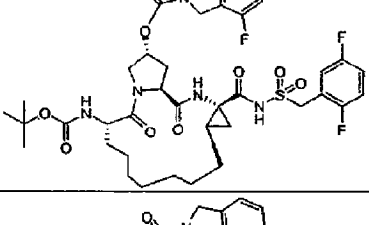
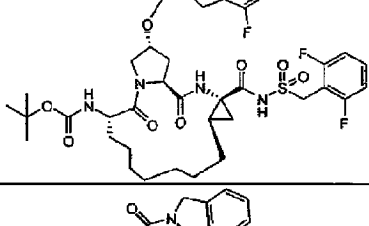
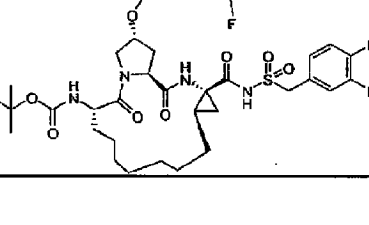
[0935]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
602		MS-ESI: m/z=784 [M+1] ⁺	28
603		MS-ESI: m/z=804 [M+1] ⁺	28
604		MS-ESI: m/z=804 [M+1] ⁺	28
605		MS-ESI: m/z=838 [M+1] ⁺	28
606		MS-ESI: m/z=844 [M+1] ⁺	28
607		MS-ESI: m/z=802 [M+1] ⁺	28
608		MS-ESI: m/z=802 [M+1] ⁺	28

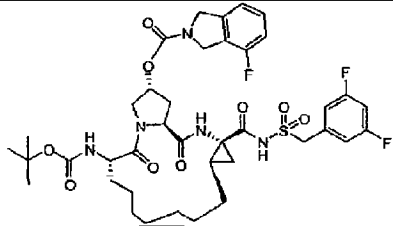
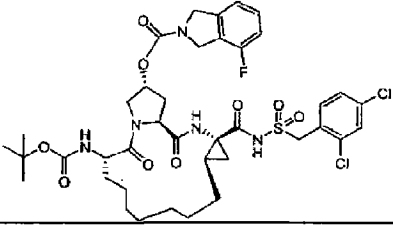
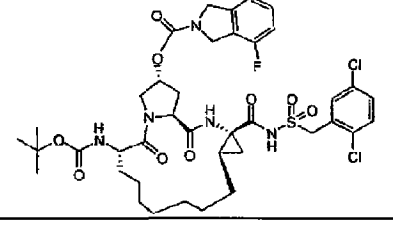
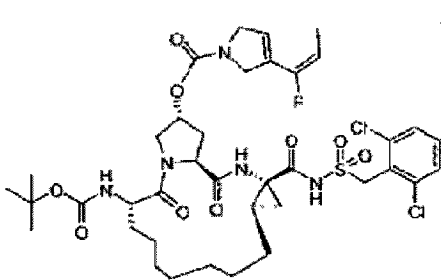
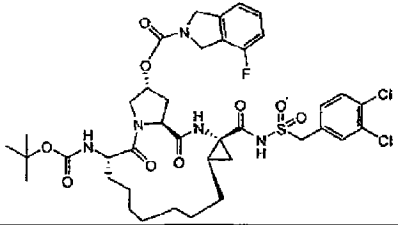
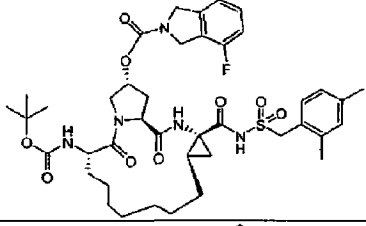
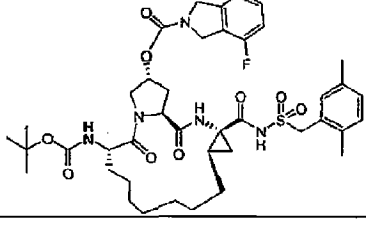
[0936]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
609		MS-ESI: $m/z=802$ $[M+1]^+$	28
610		MS-ESI: $m/z=818$ $[M+1]^+$	28
611		MS-ESI: $m/z=818$ $[M+1]^+$	28
612		MS-ESI: $m/z=818$ $[M+1]^+$	28
613		MS-ESI: $m/z=798$ $[M+1]^+$	28
614		MS-ESI: $m/z=798$ $[M+1]^+$	28
615		MS-ESI: $m/z=798$ $[M+1]^+$	28

[0937]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
616		MS-ESI: $m/z=814$ $[M+1]^+$	28
617		MS-ESI: $m/z=852$ $[M+1]^+$	28
618		MS-ESI: $m/z=852$ $[M+1]^+$	28
619		MS-ESI: $m/z=852$ $[M+1]^+$	28
620		MS-ESI: $m/z=820$ $[M+1]^+$	28
621		MS-ESI: $m/z=820$ $[M+1]^+$	28
622		MS-ESI: $m/z=820$ $[M+1]^+$	28

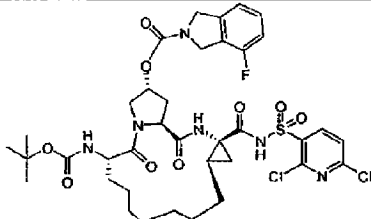
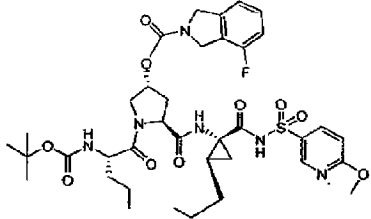
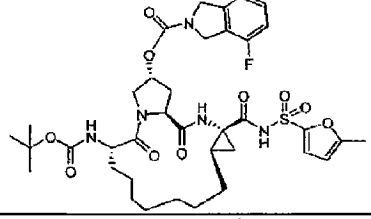
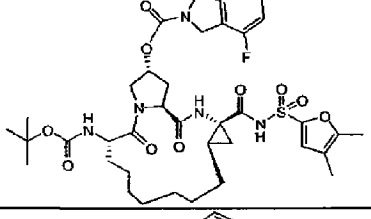
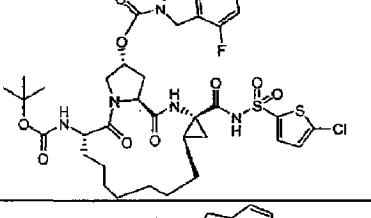
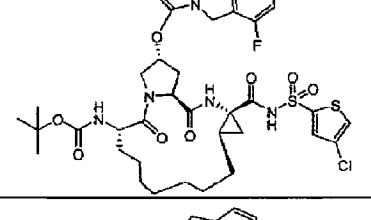
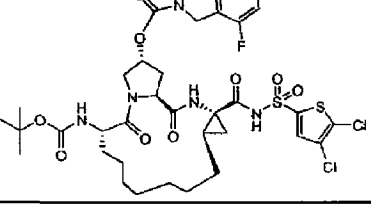
[0938]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
623		MS-ESI: $m/z=820$ $[M+1]^+$	28
624		MS-ESI: $m/z=852$ $[M+1]^+$	28
625		MS-ESI: $m/z=852$ $[M+1]^+$	28
626		MS-ESI: $m/z=852$ $[M+1]^+$	28
627		MS-ESI: $m/z=852$ $[M+1]^+$	28
628		MS-ESI: $m/z=813$ $[M+1]^+$	28
629		MS-ESI: $m/z=812$ $[M+1]^+$	28

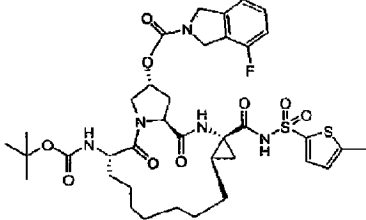
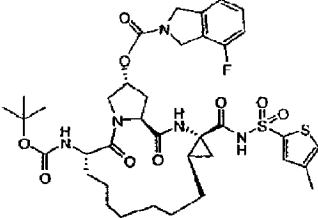
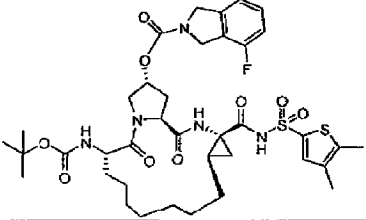
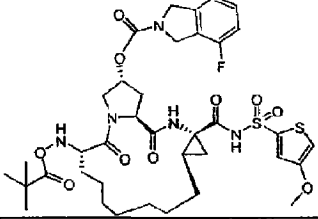
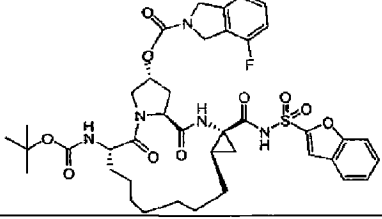
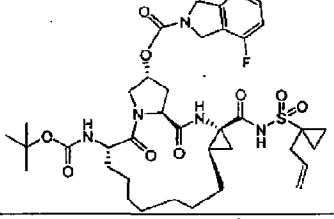
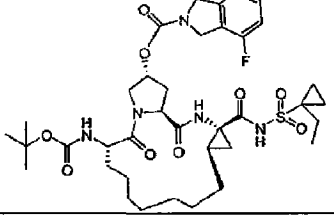
[0939]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
630		MS-ESI: m/z=812 [M+1] ⁺	28
631		MS-ESI: m/z=844 [M+1] ⁺	28
632		MS-ESI: m/z=843 [M+1] ⁺	28
633		MS-ESI: m/z=920 [M+1] ⁺	28
634		MS-ESI: m/z=920 [M+1] ⁺	28
635		MS-ESI: m/z=805 [M+1] ⁺	28
636		MS-ESI: m/z=805 [M+1] ⁺	28

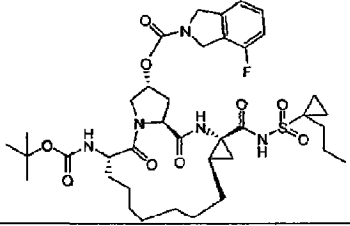
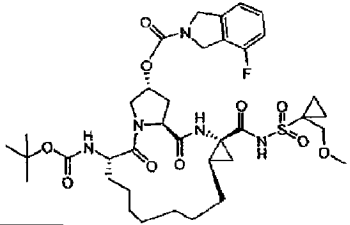
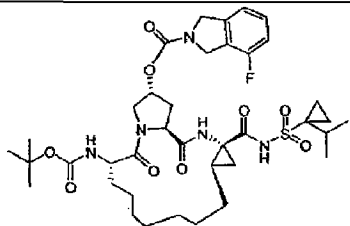
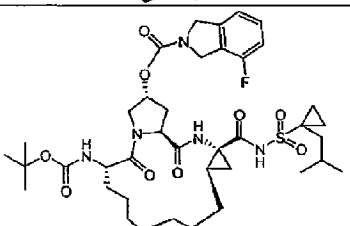
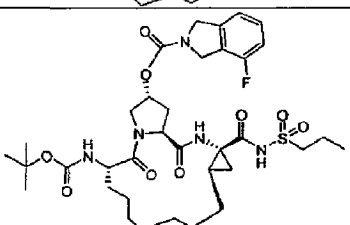
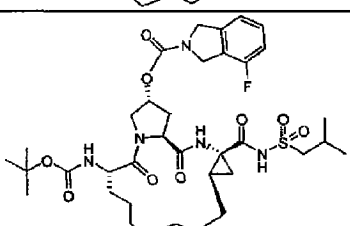
[0940]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
637		MS-ESI: $m/z=839.2$ $[M+1]^+$	28
638		MS-ESI: $m/z=801$ $[M+1]^+$	28
639		MS-ESI: $m/z=744$ $[M+1]^+$	28
640		MS-ESI: $m/z=788$ $[M+1]^+$	28
641		MS-ESI: $m/z=810$ $[M+1]^+$	28
642		MS-ESI: $m/z=810$ $[M+1]^+$	28
643		MS-ESI: $m/z=845$ $[M+1]^+$	28

[0941]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
644		MS-ESI: $m/z=790$ $[M+1]^+$	28
645		MS-ESI: $m/z=791$ $[M+1]^+$	28
646		MS-ESI: $m/z=804$ $[M+1]^+$	28
647		MS-ESI: $m/z=806$ $[M+1]^+$	28
648		MS-ESI: $m/z=810$ $[M+1]^+$	28
649		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 774.4	28
650		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 762.4	28

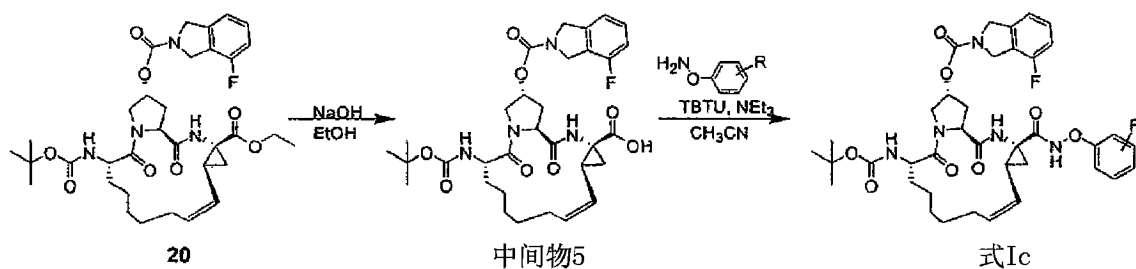
[0942]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
651		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 776.4	28
652		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 778.3	28
653		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 776.4	28
654		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 790.4	28
655		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 736.3	28
656		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 750.3	28

[0943] 实例 29

[0944] 制备式 Ic 的通用程序

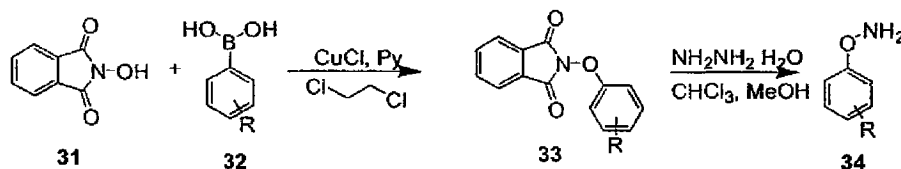
[0945]



[0946] 将化合物 20 (1eq.) 溶解于甲苯 (5w/w%) 中。利用较低真空, 在 30 ~ 35℃ 下将所得溶液浓缩到 50%。装入乙醇以将溶液稀释到 8%, 利用真空, 在 30 ~ 35℃ 下浓缩到 50%。经 1 小时将 NaOH 水溶液 (12eq. 20%) 添加到 50% 的化合物 20 于乙醇中的溶液中, 在 5 ~ 10℃ 下搅拌 4 ~ 5 小时。在 5 ~ 10℃ 下添加浓盐酸持续 1 小时, 直到 pH 值为 3-4。添加乙酸乙酯 (30eq.) 和 H₂O (52eq.), 再搅拌 30 分钟。过滤并用水 (16eq.) 将湿滤饼洗涤 2 次, 并用 MTBE (0.1eq.) 洗涤 2 次。在室温下经真空干燥, 得到白色固体状中间物 5, 不经进一步纯化即使用。

[0947] 制备式 Ic: 在 N₂ 气氛下, 向中间物 5 (1eq.) 于无水 CH₃CN (对于中间物 5, 0.05mol/L) 中的溶液中添加经取代羟胺 (2eq.)、NEt₃ (4eq.)。在室温下将其搅拌 0.5 小时, 随后添加 TBTU (2eq.)。添加 TBTU 后, 再在室温下搅拌 1 小时。利用 LCMS 监测反应, 并且当发现反应完成时, 用乙酸乙酯稀释, 用 HCl (2N)、5% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并利用制备型 HPLC 纯化, 得到式 Ic 化合物。

[0948]

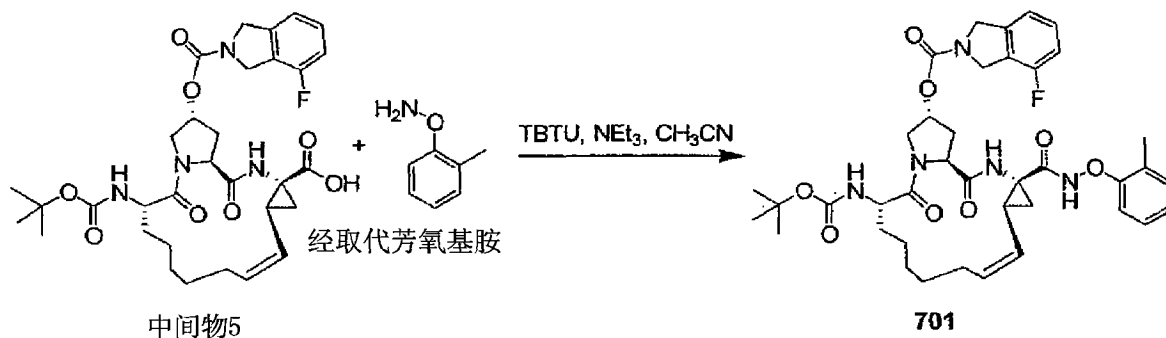


[0949] R = CH₃, Cl, F, CH₃O, CF₃, Ph

[0950] 制备经取代羟胺: 向烧瓶中装入 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (1mmol)、CuCl (1mmol)、新活化的 4 埃分子筛 (约 250mg) 和 R-取代苯基硼酸 (2.0mmol)。依次添加 1,2-二氯乙烷 (5mL) 和吡啶 (90 μL, 1.1mmol), 得到浅褐色悬浮液。松松地加上盖子, 以致反应悬浮液对空气敞开, 并在室温下搅拌, 直到利用分析型 RP-HPLC 检测到反应完成 (随着反应进行, 混合物由褐色变为翠绿色)。完成后 (约 48 小时), 将混合物吸附到硅胶上, 并浓缩成粉末。二氧化硅快速色谱纯化 (己烷中 25% EtOAc) 得到白色固体状 N-芳氧基邻苯二甲酰亚胺 33。

[0951] 制备芳氧基胺 (34): 将单水合肼 (0.40mL, 8.2mmol) 缓慢添加到 N-芳氧基邻苯二甲酰亚胺 33 (652mg, 2.73mmol) 于 10% MeOH/CHCl₃ (25mL) 中的溶液中, 并在室温下搅拌反应物。反应完成后 (TLC 监测, 12 小时), 无色反应溶液中出现白色沉淀 (酞嗪)。使反应混合物通过硅胶塞, 用 30% EtOAc/己烷洗涤。去除 EtOAc/己烷, 得到浅黄色油状物。

[0952]

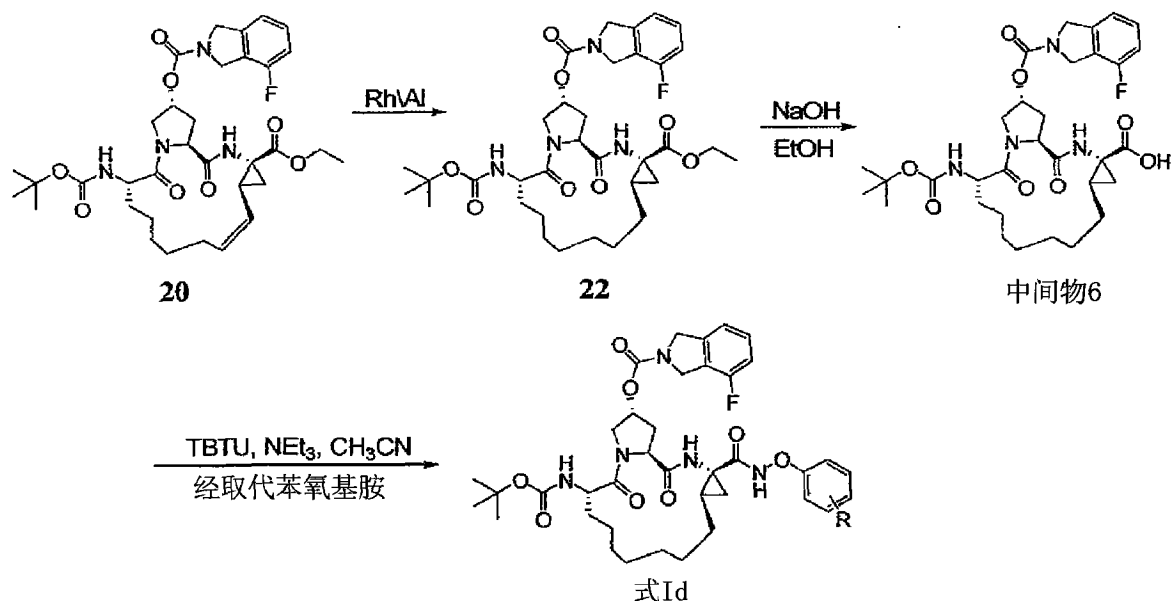


[0953] 使用上文所述的方法, 通过使中间物 5 与经取代芳氧基胺反应, 来制备化合物 701。形成白色固体 (产率 37%)。MS-ESI : m/z = 734 [M+1]⁺。

[0954] 实例 30

[0955] 制备式 Id 的通用程序

[0956]

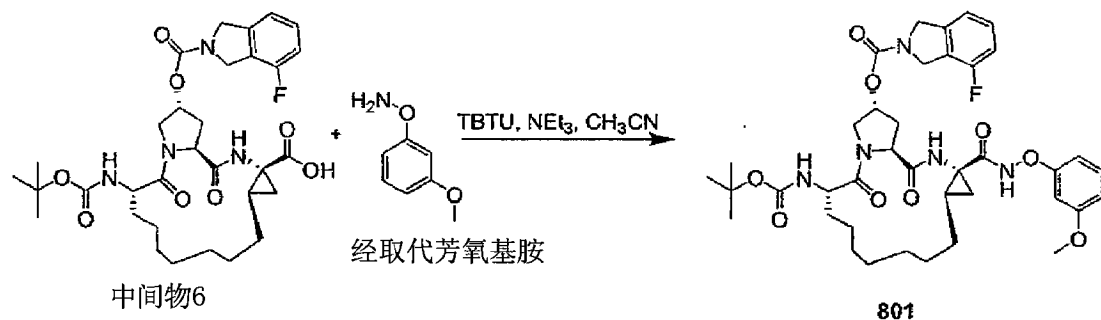


[0957] 向乙酸乙酯（对于化合物 1, 0.5%, w/v%）中的化合物 20 (1eq) 和 Rh/Al (5%) (0.1eq) 中充入 1atm 氢气, 并搅拌 16 小时。过滤去除催化剂。将 H_2O (对于化合物 20, 20 重量当量) 和饱和硫酸氢钾 (对于化合物 20, 10 重量当量) 添加到滤液中, 并搅拌 10 分钟。分离有机相, 并用硫酸钠干燥。去除溶剂, 利用制备型 HPLC 纯化残余物。

[0958] 制备中间物 6: 将化合物 22 (1eq.) 溶解于甲苯 (5w/w%) 中。利用较低真空, 在 30 ~ 35°C 下将所得溶液浓缩到 50%。添加乙醇以将溶液稀释到 8%, 并利用真空, 在 30 ~ 35°C 下将溶液浓缩到 50%。经 1 小时将 NaOH 水溶液 (12eq. 20%) 添加到 50% 的化合物 22 于乙醇中的溶液中, 在 5 ~ 10°C 下搅拌 4 ~ 5 小时。在 5 ~ 10°C 下添加浓盐酸持续 1 小时, 直到 pH 值为 3-4。添加乙酸乙酯 (30eq.) 和 H_2O (52eq.), 再搅拌 30 分钟。过滤混合物, 并用水 (16eq.) 将湿滤饼洗涤 2 次, 并用 MTBE (0.1eq.) 洗涤 2 次。在室温下经真空干燥, 得到白色固体状中间物 6, 不经进一步纯化即使用。

[0959] 制备式 Id: 在 N_2 气氛下, 向中间物 6 (1eq.) 于无水 CH_3CN (对于中间物 6, 0.05mol/L) 中的溶液中添加经取代芳氧基胺 (2eq.)、 NEt_3 (4eq.), 并在室温下搅拌 0.5 小时。添加 TBTU (2eq.) 后, 在室温下再将其搅拌 1 小时。利用 LCMS 监测反应, 并且当发现反应完成时, 用乙酸乙酯稀释, 用 HCl (2N)、5% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并利用制备型 HPLC 纯化, 得到式 Id 化合物。

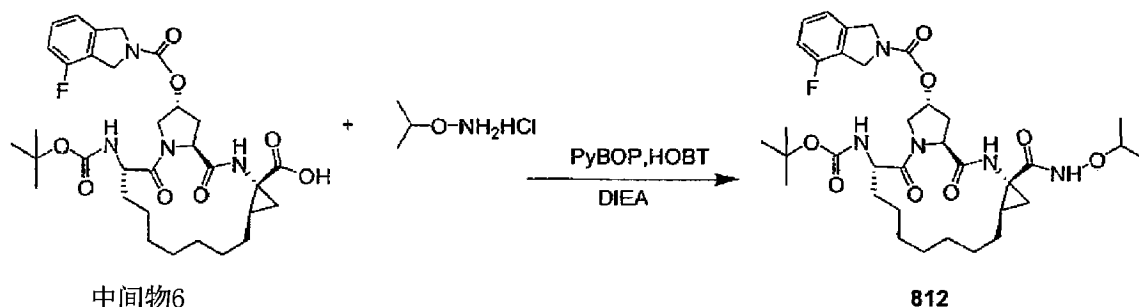
[0960]



[0961] 使用上文所述的方法,通过使中间物 6 与经取代芳氧基胺反应,来制备化合物 801。形成白色固体(产率 32%)。MS-ESI : $m/z = 752[M+1]^+$ 。

[0962] 实例 31

[0963]



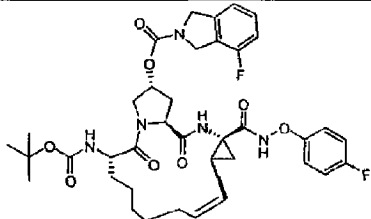
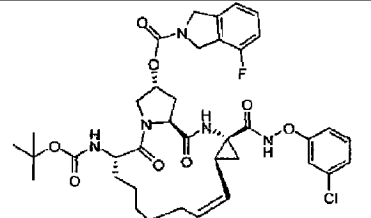
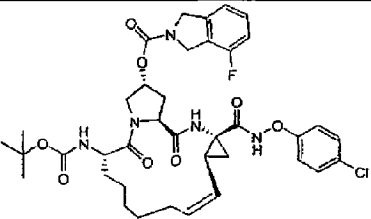
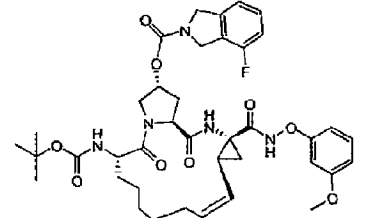
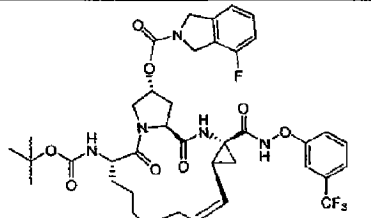
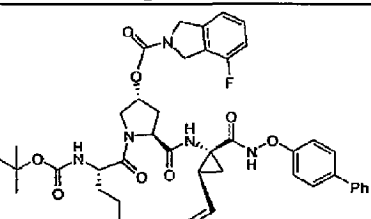
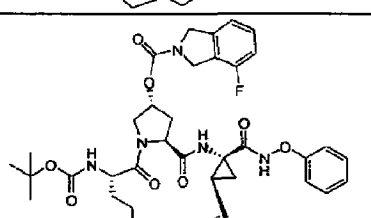
[0964] 在室温下,向中间物 6(150mg,0.24mmol)于 5mL 无水 DMF 中的溶液中添加 PyBOP(185mg,0.36mmol)、HOBT(54.6mg,0.36mmol)。在同一温度下将所得混合物搅拌 2 小时。随后将 O-苯基羟胺盐酸盐(66.1mg,0.60mmol)和 DIEA(138.2mg,1.0mmol)添加到混合物中,并在室温下搅拌过夜。通过添加水(20mL)中止反应,用乙酸乙酯(15mL)萃取 3 次,用盐水洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,浓缩得到残余物,利用制备型 HPLC 纯化,得到 46.7mg 白色固体状化合物 812(产率 28.3%)。MS(ESI) $m/e(M+H^+)$ 688.3。

[0965] 表 6:使用实例程序 29-31 制备的其它化合物实例

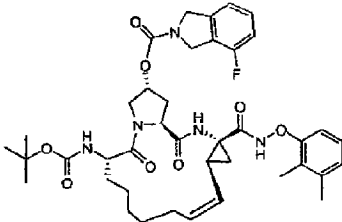
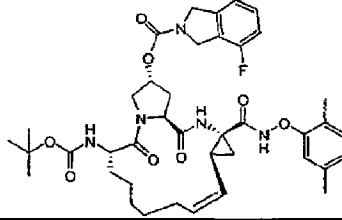
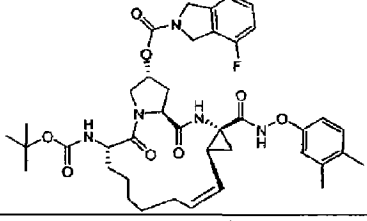
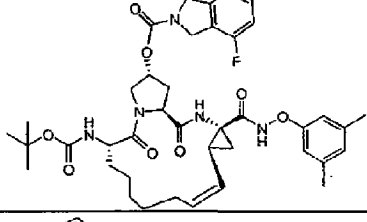
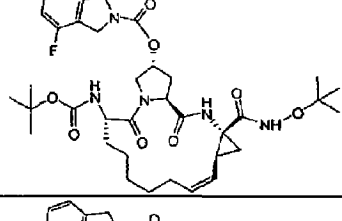
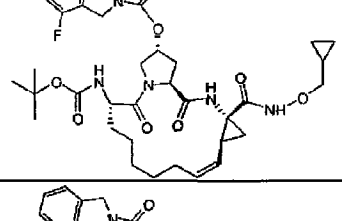
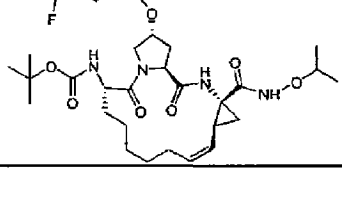
[0966]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
702		MS-ESI: $m/z=734$ $[M+1]^+$	29
703		MS-ESI: $m/z=738$ $[M+1]^+$	29
704		MS-ESI: $m/z=738$ $[M+1]^+$	29

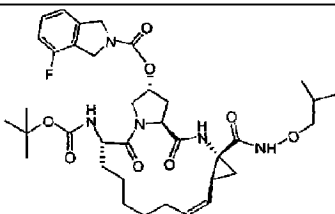
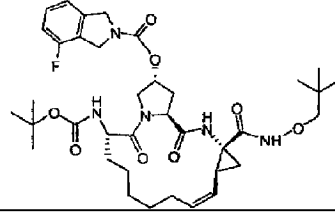
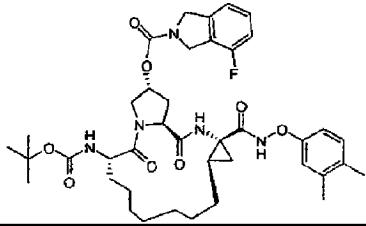
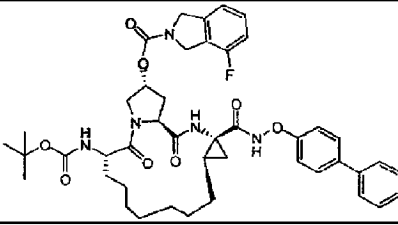
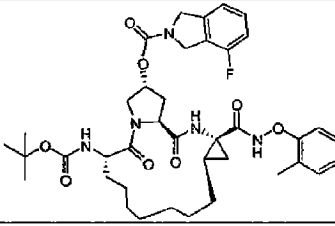
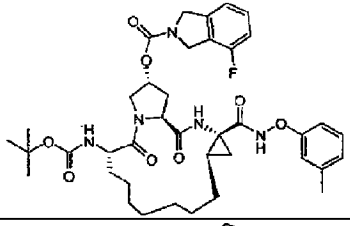
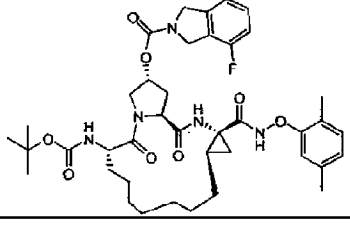
[0967]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
705		MS-ESI: $m/z=738$ $[M+1]^+$	29
706		MS-ESI: $m/z=754$ $[M+1]^+$	29
707		MS-ESI: $m/z=754$ $[M+1]^+$	29
708		MS-ESI: $m/z=750$ $[M+1]^+$	29
709		MS-ESI: $m/z=788$ $[M+1]^+$	29
710		MS-ESI: $m/z=796$ $[M+1]^+$	29
711		MS-ESI: $m/z=720$ $[M+1]^+$	29

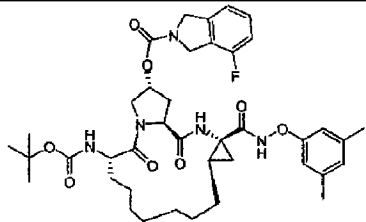
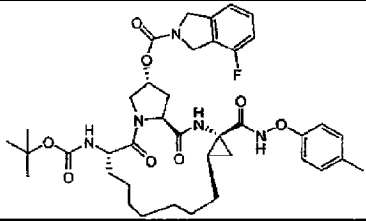
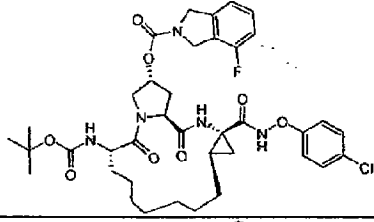
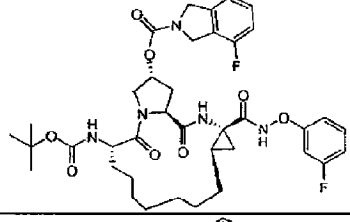
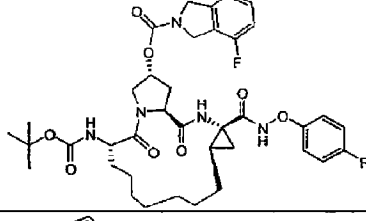
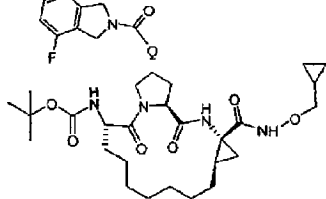
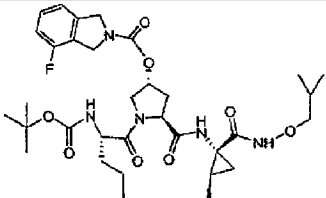
[0968]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
712		MS-ESI: $m/z=748 [M+1]^+$	29
713		MS-ESI: $m/z=748 [M+1]^+$	29
714		MS-ESI: $m/z=748 [M+1]^+$	29
715		MS-ESI: $m/z=748 [M+1]^+$	29
716		MS (ESI) $m/e (M+H^+)$ 700.3	29
717		MS (ESI) $m/e (M+H^+)$ 698.3	29
718		MS (ESI) $m/e (M+H^+)$ 686.3	29

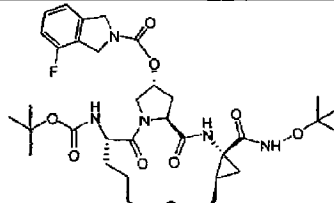
[0969]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
719		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 700.2	29
720		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 714.3	29
802		MS-ESI: m/z=750 [M+1] ⁺	30
803		MS-ESI: m/z=798 [M+1] ⁺	30
804		MS-ESI: m/z=736 [M+1] ⁺	30
805		MS-ESI: m/z=736 [M+1] ⁺	30
806		MS-ESI: m/z=750 [M+1] ⁺	30

[0970]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
807		MS-ESI: $m/z=750$ $[M+1]^+$	30
808		MS-ESI: $m/z=736$ $[M+1]^+$	30
809		MS-ESI: $m/z=756$ $[M+1]^+$	30
810		MS-ESI: $m/z=740$ $[M+1]^+$	30
811		MS-ESI: $m/z=740$ $[M+1]^+$	30
813		MS (ESI) $m/e (M+H^+)$ 700.2	31
814		MS (ESI) $m/e (M+H^+)$ 702.3	31

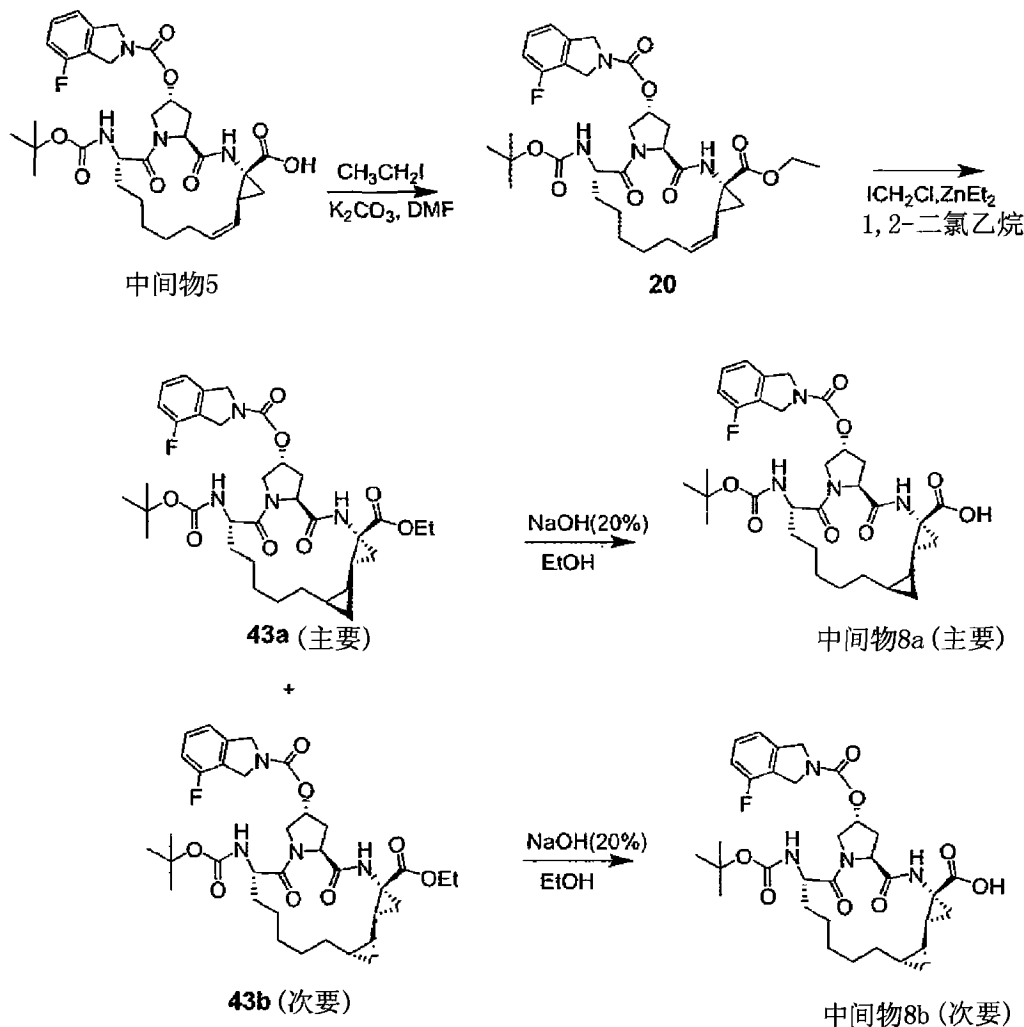
[0971]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
815		MS (ESI) m/e (M+H ⁺) 702.2	31

[0972] 实例 32:

[0973] 制备环丙烷环酸的通用程序

[0974]



[0975] 在氮气气氛下,在 K_2CO_3 (0.86g, 6.25mmol) 存在下,于室温下搅拌中间物 5 (1g, 5.6mmol) 于 DMF (35mL) 中的混合物。将碘乙烷 (2.0g, 12.5mmol) 滴加到混合物系统中。搅拌 5 小时后,用水稀释反应混合物,用乙酸乙酯萃取。干燥油层后获得化合物 20, 过滤并蒸发,得到纯白色固体,并且产率为 88.5%。MS (ESI) m/e (M+H⁺) 657.2。

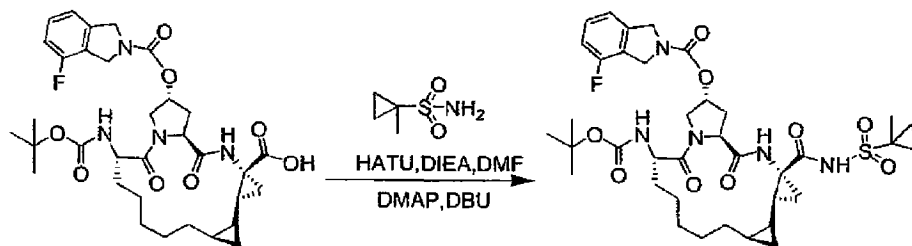
[0976] 环化程序:将二乙基锌 (1.25g, 10.3mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的混合物冷却到 -5℃。将氯碘甲烷滴加到系统中后,将反应混合物搅拌 25 分钟。在 -5℃ 下,一次性添加溶解于二氯甲烷 (7.5mL) 中的化合物 20 (0.9g, 1.4mmol), 并在此条件下搅拌 1 小时,随后在 5 ~ 10℃ 下搅拌 4-5 小时。向所得混合物中装入 NH_4Cl (水溶液) 并用 DCM 萃取,干燥,浓

缩,利用制备型HPLC纯化。获得两种异构体43a和43b,并且其产率分别为31.4%和6.3%。其具有相同质量,MS(ESI) m/e ($M+H^+$)671.1。

[0977] 合成中间物8a和8b的程序:将化合物3(470mg,0.37mol)于乙醇(6mL)中的混合物冷却到5-10℃,并将氢氧化钠(1.5mL,6.3mol/L)滴加到系统中。在5-10℃下,将所得混合物搅拌4-5小时,并利用LCMS监测。在5-10℃下,将浓盐酸装入混合物中,直到PH=3~4。用乙酸乙酯萃取混合物,干燥,浓缩并利用制备型HPLC纯化后,得到中间物8a(主要)和8b(次要)。MS(ESI) m/e ($M+H^+$)643.1。

[0978] 实例33:

[0979]



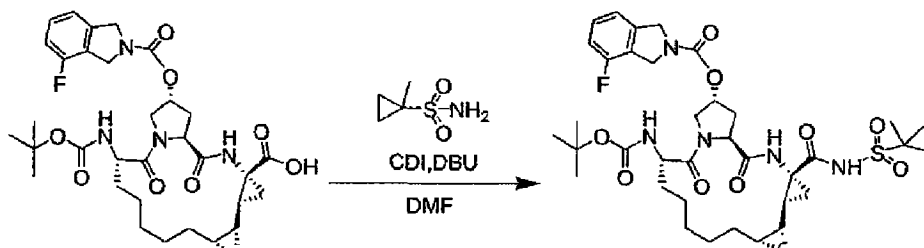
中间物8a

901

[0980] 在20℃下,向中间物8a(100mg,0.16mmol)于4mL无水DMF中的溶液中添加HATU(118mg,0.3mmol)、DIEA(0.11mL,0.6mmol)。在同一温度下将所得混合物搅拌1小时。添加甲基环丙基磺酰胺(85.6mg,0.6mmol)、DMAP(76.1mg,0.6mmol)和DBU(0.1mL,0.6mmol)后,在20℃下将所得混合物搅拌过夜。通过添加EtOAc(20mL)中止反应,并用NaOAc缓冲水溶液(pH 4,2×15mL)、5% NaHCO₃水溶液(15mL)和盐水(20mL)洗涤。干燥(Na₂SO₄)有机层,过滤并浓缩,得到残余物,利用制备型HPLC纯化,得到14.6mg白色固体状化合物901(产率12.4%)。MS(ESI) m/e ($M+H^+$)760.3

[0981] 实例34:

[0982]



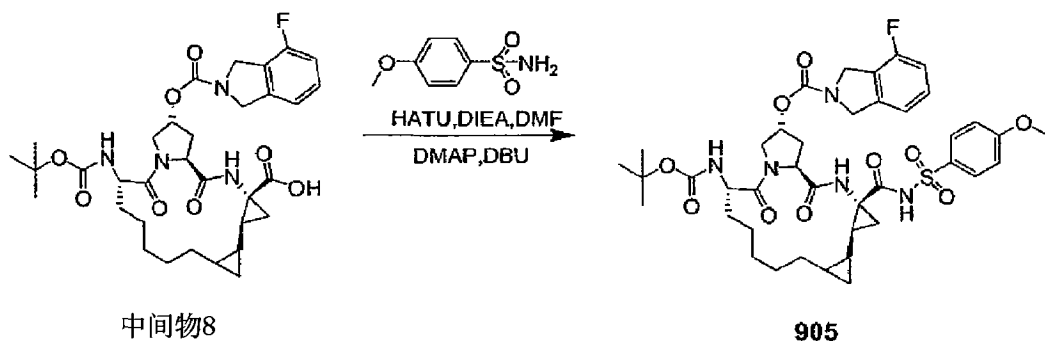
中间物8b

903

[0983] 在25℃下,向中间物8b(50mg,0.078mmol)于无水DCM(3mL)中的溶液中添加CDI(55mg,0.34mmol)。在同一温度下将所得混合物搅拌1小时,随后添加甲基环丙基磺酰胺(15.8mg,0.117mmol)和DBU(0.018mL,0.117mmol)。在25℃下将所得混合物搅拌过夜。将其浓缩得到残余物,利用制备型HPLC纯化,得到10.6mg白色固体状化合物903(产率17.9%)。MS(ESI) m/e ($M+H^+$)760.2。

[0984] 实例35:

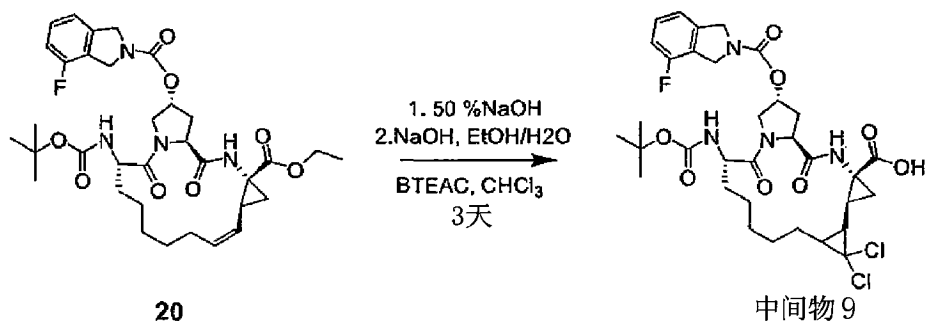
[0985]



[0986] 根据实例 26 的实验程序制备化合物 905。分离出白色固体状纯产物。产率 = 30.3%。MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 782.3。

[0987] 实例 35：

[0988]



[0989] 在 0 到 5℃ 下, 将 NaOH 水溶液 (50%, 30mL) 分数份添加到化合物 20 (5g, 7.6mmol) 和 BTEAc (苯甲基三乙基氯化铵) (1.2g, 6.2mmol) 于氯仿 (30mL) 中冷却的溶液中。将容器密封, 并在环境温度下将其搅拌 3 天。用 H_2O 稀释反应混合物并用 DCM 萃取 3 次。在真空中浓缩合并的有机物, 并利用制备型 HPLC (酸性柱) 纯化, 得到 0.65g 化合物酯。将 NaOH (0.3g, 7.5mmol) 添加到酯 (0.3g, 0.4mmol) 于 10mL EtOH 和 3mL H_2O 中的溶液中, 并在室温下搅拌 20 小时。

[0990] 在真空中浓缩反应混合物, 并在 0℃ 用稀盐酸酸化到 $PH = 3-4$, 并用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机物, 并浓缩, 得到 0.2g 白色固体状中间物 9 (产率 11.6%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 7.31 (q, $J = 7.6Hz$), 7.16 (d, $J = 7.6Hz$, 1H), 7.06 (t, 8.4Hz, 1H), 6.97 (br, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.33 (br, 1H), 4.17 (t, $J = 7.6Hz$), 3.85 (br, 1H), 2.2 (br, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (t, $J = 08.8Hz$), 1.62 (br, 4H), 3.48-1.22 (br, 11H), 1.05 (d, 14.8Hz, 9H)。LC-MS: 纯度: 96.2%, MS: m/e 733 ($M+Na^+$), 611 ($M-Boc+H$)。

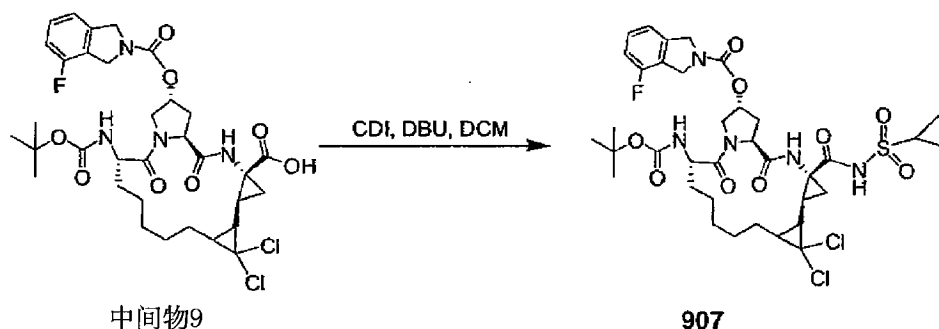
[0991] 表 7: 使用实例程序 33 和 35 制备的其它化合物实例

[0992]

化合物	结构	质谱数据	所用实例程序
902		MS-ESI: $m/z=746.1$ $[M+1]^+$	33
904		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 746.2	34
906		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 734.2	35

[0993] 实例 36:

[0994]



[0995] 向中间物 9 (70mg, 0.1mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中添加 CDI (32mg, 2mmol)。在室温下将所得混合物搅拌 1 小时, 随后添加环丙基磺酰胺 (30mg, 0.25mmol) 和 DBU (0.1mL, 6eq), 在室温下将所得混合物再搅拌 12 小时, 并利用 LCMS 监测反应。反应完成后, 去除溶剂并利用制备型 HPLC 纯化粗品, 得到白色固体状纯化合物 (907)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.79 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.23 (br, 1H), 5.4 (s, 1H), 5.05 (br, 1H), 4.78-4.54 (m, 4H), 4.52-4.85 (m, 2H), 4.19 (br, 1H), 3.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.9-1.65 (m, 3H), 1.68-1.3 (m, 13H), 1.27 (d, 10.4Hz, 9H), 1.18 (m, 1H), 1.01 (m, 1H) 产率 = 22%。Lc-Ms: 纯度 96.9%, MS: $m/z = 714[M-Boc+1]^+$, 836.1 ($M+Na$)。

[0996] 实例 37:

[0997] 表 8: NS3-NS4 活性的实例

[0998]

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
101	D	D	106	C	D
102	D	D	107	B	D
103	D	D	108	D	D
104	B	D	109	B	D
105	A	D	110	D	D

[0999]

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
201	D	D	221	D	D
202	C	D	222	D	D
203	B	D	223	D	D
204	D	D	224	D	D
205	D	D	225	D	D
206	C	D	226	D	D
207	D	D	227	D	D
208	D	D	228	D	D
209	D	D	229	D	D
210	D	D	230	D	D
211	D	D	231	D	D
212	D	D	232	D	D
213	D	D	233	C	D

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
214	D	D	235	C	D
215	D	D	239	C	D
216	D	D	241	C	D
217	D	D	242	B	D
218	D	D	243	D	D
219	D	D	246	D	C
220	D	D			

[1000]

[1001]

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
301	D	D	333	D	D
302	D	D	334	D	D
303	D	D	335	C	D
304	D	D	336	D	D
305	D	D	337	D	D
306	C	D	338	D	D
306	C	D	339	D	D
307	D	D	340	D	D
308	D	D	341	D	D
309	D	D	342	D	D
310	D	D	343	D	D

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
311	C	D	344	D	D
312	C	D	345	D	D
313	D	D	346	D	D
314	D	D	347	D	D
315	D	D	348	D	D
316	D	D	349	D	D
317	D	D	350	D	D
318	D	D	351	D	D
319	D	D	352	D	D
320	D	D	353	D	D
321	D	D	354	C	D
322	D	D	355	D	D
323	D	D	356	D	D
324	D	D	357	C	C
325	D	D	358	D	D
326	D	D	359	D	D
327	D	D	360	C	D
328	D	D	361	D	D
329	D	D	362	C	D
330	D	D	363	B	D

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
331	D	D	364	C	D
332	D	D			
化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
401	D	D	425	D	D
402	D	D	426	D	D
403	D	D	427	D	D
404	D	D	428	C	D
405	D	D	429	D	D
406	D	D	430	D	D
407	D	D	431	D	D
408	D	D	432	D	D
409	D	D	433	D	D
410	C	D	434	D	D
411	D	D	435	D	D
412	D	D	436	D	D
413	D	D	437	D	D
414	C	D	438	C	D
415	D	D	439	D	D
416	C	D	440	D	D
417	D	D	441	D	D

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
418	D	D	442	D	D
419	C	D	443	D	D
420	D	D	444	D	D
421	D	D	445	D	D
422	C	D	446	D	D
423	D	D	447	D	D
424	D	D			

[1002]

[1003]

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
501	D	D	528	A	D
503	n. a.	n. a.	529	D	D
504	n. a.	n. a.	530	n. a.	D
505	n. a.	n. a.	531	n. a.	D
507	D	D	532	n. a.	D
508	C	D	533	D	D
509	C	D	534	C	D
510	D	D	535	n. a.	D
511	D	D	536	D	D
512	D	D	537	C	D
513	n. a.	D	538	D	D

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
514	C	D	539	D	D
515	D	D	540	n. a.	D
516	n. a.	D	541	D	D
517	C	D	542	C	D
518	C	D	543	D	D
519	C	D	544	D	D
520	D	D	545	D	D
521	D	D	546	D	D
522	C	D	547	D	D
523	C	D	548	D	D
524	C	D	549	D	D
525	C	D	550	D	D
526	C	D	551	D	D
527	D	D			

[1004]

[1005]

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
601	D	D	629	D	D
602	D	D	630	n. a.	D
603	D	D	631	n. a.	D
604	D	D	632	C	D

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
605	D	D	633	n. a.	D
606	D	D	634	n. a.	D
607	n. a.	D	635	n. a.	D
608	n. a.	D	636	n. a.	D
609	n. a.	D	637	C	D
610	n. a.	D	638	D	D
611	n. a.	D	639	C	D
612	n. a.	D	640	n. a.	D
613	D	D	641	n. a.	D
614	n. a.	D	642	n. a.	D
615	n. a.	D	643	n. a.	D
616	n. a.	D	644	n. a.	D
617	n. a.	D	645	D	D
618	n. a.	D	646	n. a.	D
619	n. a.	D	647	n. a.	D
620	n. a.	D	648	C	D
621	n. a.	D	649	D	D
622	n. a.	D	650	D	D
623	n. a.	D	651	D	D
624	n. a.	D	652	D	D

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
625	n. a.	D	653	D	D
626	n. a.	D	654	D	D
627	n. a.	D	655	D	D
628	n. a.	D	656	D	D

[1006]

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
701	n. a.	D	711	B	D
702	B	D	712	B	D
703	B	D	713	B	D
704	B	D	714	B	D
705	n. a.	D	715	B	D
706	n. a.	D	716	n. a.	D
707	B	D	717	n. a.	D
708	B	D	718	D	D
709	B	D	719	D	D
710	B	D	720	D	D
化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
801	B	D	809	B	D
802	B	D	810	B	D
803	B	D	811	B	D

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
804	n. a.	D	812	D	D
805	B	D	813	D	D
806	B	D	814	D	D
807	B	D	815	D	D
808	B	D			

[1007]

[1008]

化合物	EC ₅₀	IC ₅₀	化合物	EC ₅₀	IC ₅₀
901	D	D	905	B	D
902	D	D	906	n. a.	D
903	D	D	907	n. a.	C
904	D	D			

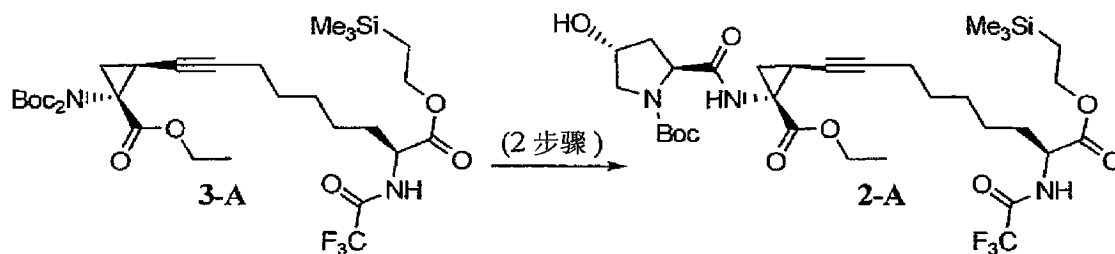
[1009] A 表示 EC₅₀ 或 IC₅₀ 在 10 与 50 μ M 之间[1010] B 表示 EC₅₀ 或 IC₅₀ 在 1 与 10 μ M 之间[1011] C 表示 EC₅₀ 或 IC₅₀ 在 0.1 与 1 μ M 之间[1012] D 表示 EC₅₀ 或 IC₅₀ 小于 0.1 μ M

[1013] 制备化合物 100 的前体

[1014] 实例 38:

[1015] 合成化合物 2-A

[1016]



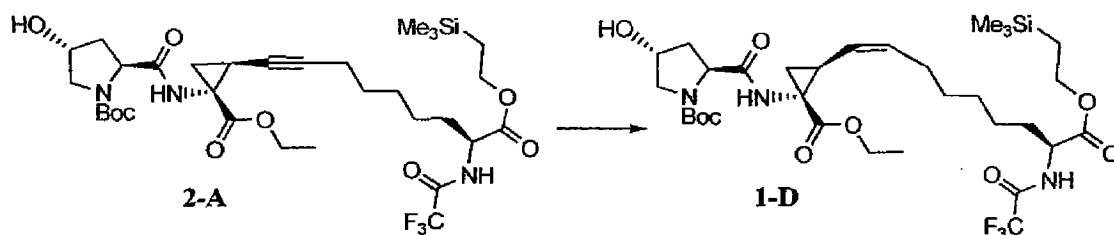
[1017] 用 HCl/ 二噁烷 (4M, 6mL) 处理化合物 3-A (0.510g, 0.74mmol), 随后将所得混合物搅拌 3 小时。去除溶剂, 随后将 DCM 添加到残余物中并共蒸发, 接着重复此过程。将残余物放于高真空下持续 2 小时, 以去除残余溶剂。将所得盐酸盐溶解于 DMF (3mL) 中, 并将

Boc-L-羟基脯氨酸 (0.185g, 0.80mmol) 添加到正在搅拌的混合物中。将混合物冷却到 0℃, 并添加六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒 (HATU, 0.304g, 0.8mmol) 和二异丙基乙胺 (DIEA, 140 μL)。在 0℃ 下搅拌 30 分钟后, 再添加 DIEA (280 μL) 并去除冷却浴。在室温下将混合物搅拌过夜, 随后蒸发溶剂, 得到残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯中。随后用 1N 硫酸、1N 碳酸氢钠溶液和盐水 (各 2 次) 洗涤有机溶液, 随后干燥 (Na₂SO₄)。通过过滤去除固体, 并在减压下去除溶剂。利用快速色谱法 (20g 二氧化硅, 乙酸乙酯) 纯化后, 获得黄色残余物化合物 2-A (0.336g, 产率 64%)。

[1018] 实例 39:

[1019] 合成化合物 1-D

[1020]



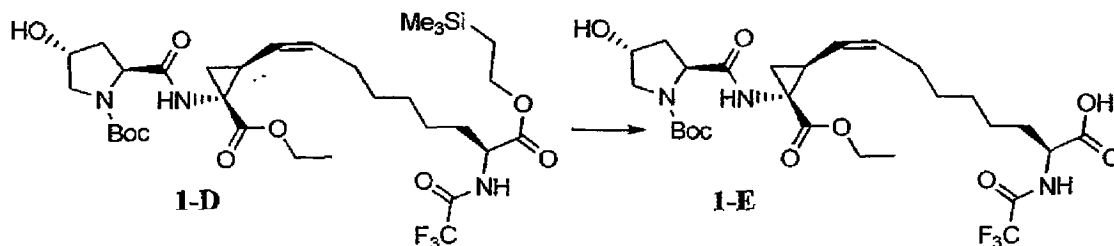
[1021] 程序

[1022] 将化合物 2-A (1.68g, 2.38mmol) 溶解于含有 5% Pd/BaSO₄ (1.68g) 的乙酸乙酯 (1.2L) 中, 随后在惰性气氛下添加喹啉 (10% 于 THF 中, 400 μL)。将不均匀混合物放于氢气 (1 巴) 下, 并在室温下搅拌 6 小时。随后将混合物放于惰性气氛下, 随后通过过滤去除催化剂, 并用乙酸乙酯漂洗。用 1N 盐酸 (2 次)、水和盐水洗涤合并的滤液。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤并在减压下去除溶剂。获得黄色残余物化合物 1-D (1.7g, 定量产率)。注意: 发现反应物浓度很重要, 这是因为化合物 2-A 被大量吸附到 5% Pd/BaSO₄ 催化剂上。需要小心监测 (LC-MS) 反应, 以确保完全转变并且避免过度氢化。随后通过水性处理充分去除喹啉。

[1023] 实例 40:

[1024] 合成化合物 1-E

[1025]



[1026] 反应:

[1027]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 1-D	1.70 g	2.38	707.87	1
B	TBAF 的 THF 溶液 1M	4.76 ml	4.76		2
C	THF	50 ml			

[1028] 程序

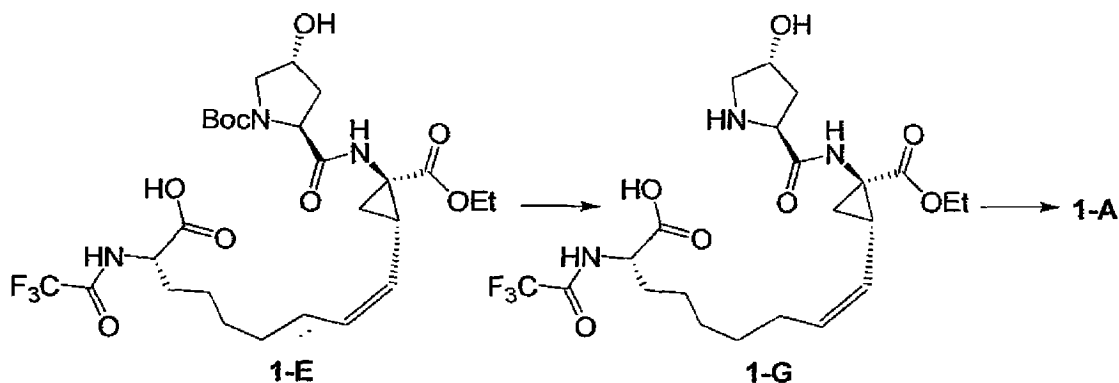
[1029] 将化合物 1-D (1.70g, 2.38mmol) 溶解于 THF (50mL) 中, 并将所得溶液冷却到 0℃。以约 1mL/min 的速率向冷却的溶液中添加四丁基氟化铵 (TBAF, 1M 的 THF 溶液, 4.76mL) (TBAF 在 5 分钟内添加)。将所得混合物缓慢升温到室温, 并搅拌 20 小时。20 小时后, 用乙酸乙酯 (200mL) 稀释混合物。用水、1N 盐酸 (50mL)、水和盐水洗涤合并的有机溶液。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 通过过滤移出固体, 并在真空下去除溶剂, 得到黄色泡沫状产物 1-E (定量产率)。

	量	产率
[1030] 理论	1.44 g	100%
经分离	1.44 g	定量

[1031] 实例 41:

[1032] 合成化合物 1-A

[1033]



[1034] 反应:

[1035]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 1-E	180 mg	0.296	607.63	1
B	HCl 的二噁烷溶液 4M	3 ml			
C	HATU	570 mg	1.5	380.4	5
D	DMF	150 mL+			
		150mL			
E	DIEA (d=0.755)	77 μL + 520 μL	0.3 + 3	129.25	1.5 + 10

[1036] 程序:

[1037] 裂解 Boc 基团

[1038] 在室温下, 将化合物 1-E 与 HCl 的二噁烷溶液一起搅拌 2 小时, 随后蒸发至干, 得到化合物 1-G 的盐酸盐, 在真空下再干燥所述盐 20 分钟。

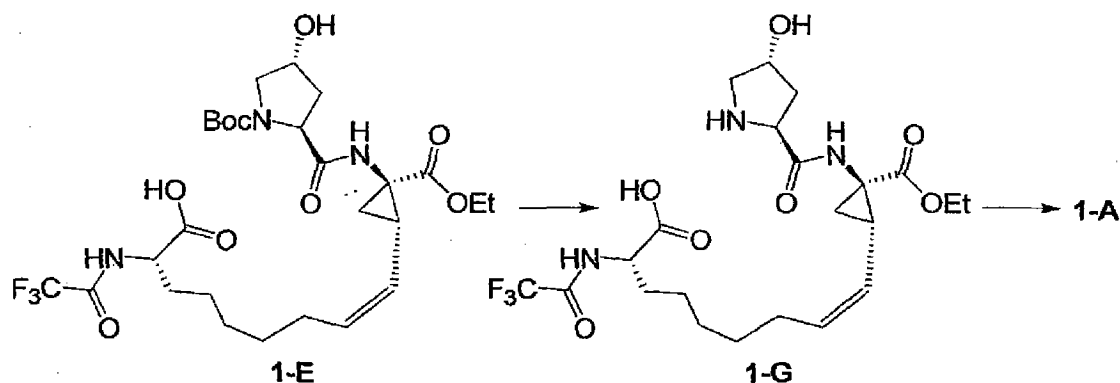
[1039] 环化

[1040] 将化合物 1-G 的盐酸盐和 DIEA (77 μL) 一起溶解于 DMF (150mL) 中。在 5 小时内将此溶液逐滴添加到 HATU (570mg) 和 DIEA (520 μL) 于 DMF (150mL) 中经搅拌的溶液中。将混合物搅拌 60 小时, 随后蒸发溶剂, 得到残余物粗产物 1-A。将残余物溶解于乙酸乙酯中, 并用 1N 硫酸、1N 碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 随后干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下去除溶剂, 快速色谱法 (15g 二氧化硅, 乙酸乙酯) 后得到浅黄色残余物 1-A (104mg), 其仍含有副产物 (m/z

= 208)。从 NMR 计算出产量为 73mg。

[1041] 化合物 1-A 的替代性合成

[1042]



[1043] 反应：

[1044]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 1-E	600 mg	0.988	607	1
B	HCl 的二噁烷溶液 4M	10 mL			
[1045]					
C	EDAC	947 mg	4.94	191.71	5
D	DMF	1000 mL			
E	DIEA (d=0.755)	0.25 mL+ 0.25 mL	1.48 + 1.48	129.25	1.5 + 1.5

[1046] 程序：

[1047] 裂解 Boc 基团

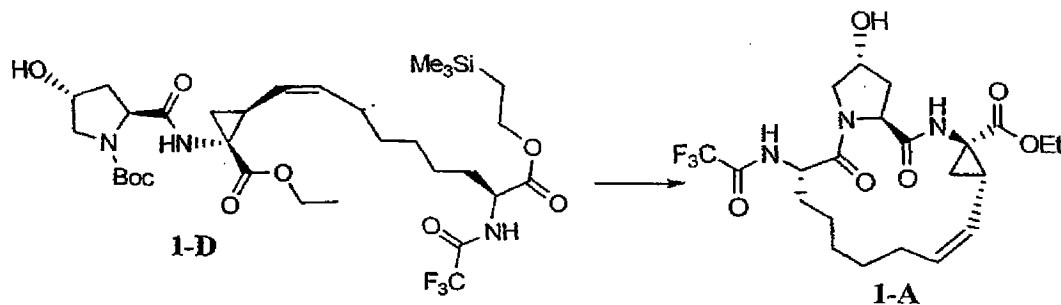
[1048] 在室温下,将化合物 1-E 与 HCl 的二噁烷溶液一起搅拌 2 小时,随后蒸发至干,得到化合物 1-G 的盐酸盐,在真空下再干燥所述盐 20 分钟。

[1049] 环化

[1050] 将化合物 1-G 的盐酸盐和 DIEA (250 μ L) 一起溶解于 DMF (500mL) 中。在 5 小时内将此溶液逐滴添加到 EDAC (0.947g) 和 DIEA (250 μ L) 于 DMF (500mL) 中经搅拌的溶液中。将混合物搅拌 20 小时,随后蒸发。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并用 1N 盐酸、1N 碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,随后干燥 (Na_2SO_4),并蒸发,得到 273mg 褐色泡沫状化合物 1-A。快速色谱法 (50g 二氧化硅,乙酸乙酯) 后,获得白色泡沫状产物化合物 1-A (0.126g, 产率 26%)。

[1051] 化合物 1-A 的替代性合成

[1052]



[1053] 反应：

[1054]

	材料	量	μmol	Mw	当量
	裂解 TMSE 酯				
A	化合物 1-D	294 mg	416	707.87	1
B	TBAF 的 THF 溶液 1M	832 μL	832		2
C	THF	4 mL			
	形成 PFP 酯				
D	五氟苯酚	383 mg	2080	184.06	5
E	EDAC	96 mg	500	191.71	1.2
F	DMAP	10 mg	80	122.17	0.2

[1055]

G	DCM	10 mL			
	裂解 Boc 基团				
H	HCl 的二噁烷溶液 4M	3 mL			
	环化				
I	CHCl_3	5+ 10 mL			
J	1 N NaHCO_3 水溶液	5 mL			

[1056] 程序：

[1057] 裂解 TMSE 酯

[1058] 将化合物 1-D 溶解于 THF (4mL) 中, 并冷却到 0°C , 随后在 1 分钟内添加 TBAF (1M 的 THF 溶液)。将所得混合物搅拌 20 小时, 并缓慢升温到室温。添加乙酸乙酯 (30mL)。随后用水、0.1N 盐酸 (5mL)、水和盐水洗涤混合物, 随后干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发, 在真空下再干燥 1 小时后, 得到式 1-E 的游离酸, 不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1059] 形成 PFP 酯

[1060] 将式 1-E 化合物与五氟苯酚和 DMAP 一起溶解于 DCM (10mL) 中。将溶液冷却到 -20°C , 随后一次性添加 EDAC。将混合物缓慢升温到室温过夜。在减压下去除溶剂, 并在真空下再干燥 PFP 酯 1-F 1 小时。不经进一步纯化, 即将 PFP 酯 1-F 产物用于下一步骤中。

[1061] 裂解 Boc 基团

[1062] 向 PFP 酯 1-F 中添加 HCl 的二噁烷溶液 (3mL)。在室温下将混合物搅拌 3 小时。在减压下去除溶剂, 随后与氯仿共蒸发 2 次, 并在真空下再干燥 1 小时。所得胺直接用于下一步骤。

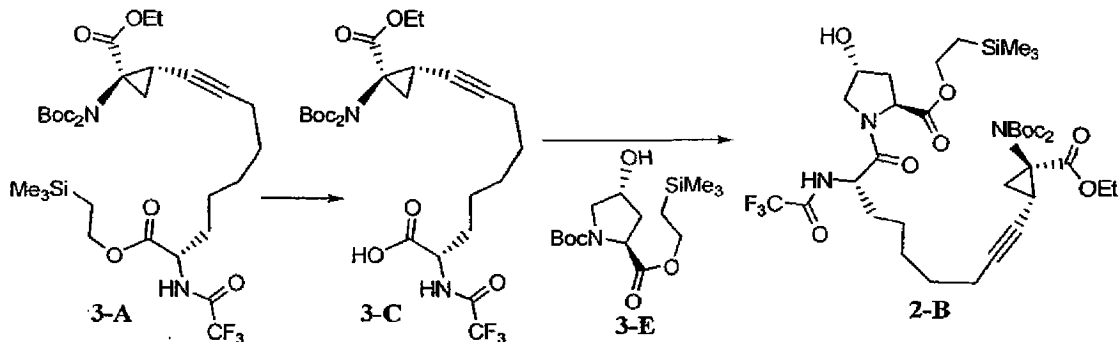
[1063] 环化

[1064] 将来自 Boc 裂解步骤的胺溶解于氯仿 (50mL) 中, 并逐滴添加 (1 小时) 到用力搅拌的氯仿 (100mL) 和 1N 碳酸氢钠的混合物中。将混合物再搅拌 4 小时。分离有机层和水层, 并用氯仿萃取水层 2 次。蒸发合并的有机层。将残余物溶解于乙酸乙酯中, 并用 1N 硫酸、水、1N 碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 随后干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发。快速色谱法 (15g 二氧化硅, 乙酸乙酯) 后, 获得无色树脂状大环产物 1-A (0.020g, 产率 10%)。

[1065] 实例 42:

[1066] 合成化合物 2-B

[1067]



[1068] 反应：

[1069]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 3-A	560 mg	0.808	692.85	1
B	HCl 的二噁烷溶液 4M	5 mL	20		
C	化合物 3-E	295 mg	0.890	331.49	1.1
D	DIEA (d. 0.755)	460 μ L (160 + 300)	2.7	129.25	3.3
E	HATU	308 mg	0.810	380.4	1
F	DMF	5 mL			
G	DIEA (d. 0.755)	300 μ L	1.8	129.25	3.3
H	TBAF 的 THF 溶液 (1M)	1.62 mL	1.62		2
I	THF	10 mL			

[1070] 程序：

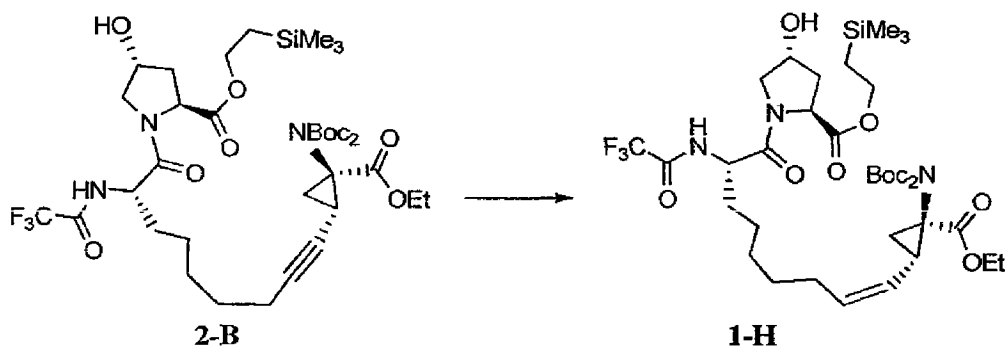
[1071] 将化合物 3-A 溶解于 THF (10mL) 中, 并冷却到 0℃, 随后在 2 分钟内添加 TBAF (1M 的 THF 溶液)。将所得混合物搅拌 20 小时, 并缓慢升温到室温。用乙酸乙酯 (100mL) 稀释混合物, 随后用 1N 硫酸、水和盐水洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。在减压下去除有机溶剂, 得到黄色树脂状的相应游离酸 3-C (定量产率, 480mg)。

[1072] 在单独烧瓶中, 将 HCl 的二噁烷溶液添加到 3-E 中。将混合物搅拌 3 小时。在减压下去除溶剂, 随后与 DCM 共蒸发 2 次, 并在真空下干燥 1 小时, 得到 3-F 的盐酸盐。向所得盐酸盐 3-F 中添加上文制备的游离酸 3-C、DIEA (160 μ L) 和 DMF (5mL)。将溶液冷却到 0℃, 随后添加 HATU 和 DIEA (300 μ L)。30 分钟后, 再添加 DIEA (300 μ L) 并在室温下将混合物搅拌过夜。随后在减压下去除溶剂, 得到粗品 2-B, 随后将其溶解于乙酸乙酯中。用 1N 硫酸、1N 碳酸氢钠溶液和盐水 (各 2 次) 洗涤乙酸乙酯溶液, 随后用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。快速色谱法 (20g 二氧化硅, 乙酸乙酯) 后, 获得黄色树脂状产物 2-B (350mg, 产率 54%)。

[1073] 实例 43:

[1074] 合成化合物 1-H

[1075]



[1076] 反应：

[1077]

	材料	量	μmol	Mw	当量
A	化合物 2-B	340 mg	62	805.97	1
B	Pd/BaSO ₄ 5%	340 mg			100 w%
C	THF 中的 10%喹啉	350 μL			
D	乙酸乙酯	1.2 L			

[1078] 程序：

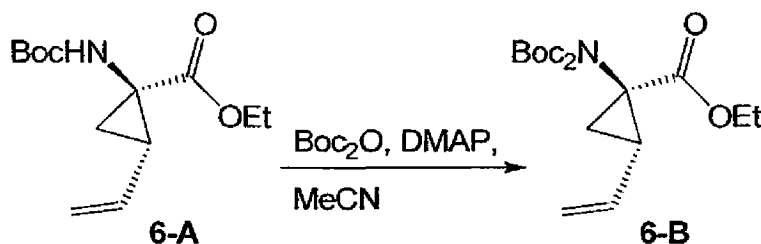
[1079] 在 1 巴氢气压力和室温下,使用 5% Pd/BaSO₄ 和喹啉 (10% 于 THF 中) 在乙酸乙酯中氢化化合物 2-B,持续 6 小时。通过过滤去除催化剂,并用乙酸乙酯洗涤。用 1N 盐酸 (2 次)、水和盐水洗涤合并的滤液,随后用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。获得黄色树脂状烯烃 1-H (0.345g, 定量产率)。

[1080] 注意:发现稀释度很重要,这是因为起始物质大量吸附于催化剂上。需要小心监测 (LC-MS) 反应,以确保完全转变并且避免过度氢化。随后通过水性处理充分去除喹啉。

[1081] 实例 44:

[1082] 合成化合物 6-B

[1083]



[1084] 反应：

[1085]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 6-A	51 g	200	255.32	1
B	Boc ₂ O	131 g	600	218.25	3
C	DMAP	4.9 g	40	122.17	0.2
D	CH ₃ CN	600 mL			

[1086] 程序：

[1087] 将化合物 6-A 溶解于乙腈 (500mL) 中,随后将 DMAP 添加到黄色溶液中。在 40 分钟内缓慢而小心地添加 Boc₂O 的乙腈溶液 (100mL)。出现气体的稳定蒸发,并且溶液变深成

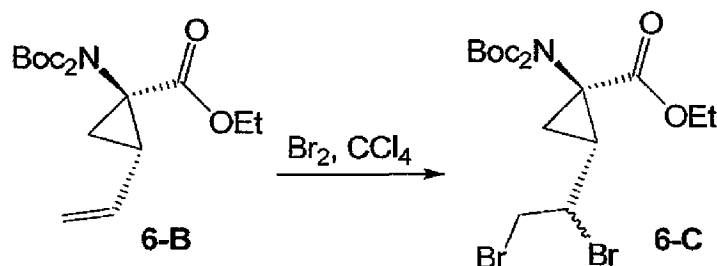
为褐色。将混合物加热到 50℃ 持续 20 小时。当发现转变完成时（利用 TLC 监测），蒸发挥发性物质。将残余物溶解于乙酸乙酯中。用水和盐水洗涤含有溶解的残余物的有机溶剂，随后用 MgSO_4 干燥并蒸发溶剂。获得褐色油状产物 6-B，其仍含有大部分添加的 DMAP。

[1088] 注意：为了成功进行下一反应得到化合物 6-C，不能去除 DMAP。可分离出粗产物 6-B 使用。

[1089] 实例 45：

[1090] 合成化合物 6-C

[1091]



[1092] 反应：

[1093]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 6-B 粗品（约 85%）	9.50 g	22.7	355.43	1
B	Br_2 （溶解于 CCl_4 中；1 mol/L）	22.7 mL	22.7	159.81	1
C	CCl_4	140 mL			

[1094] 程序：

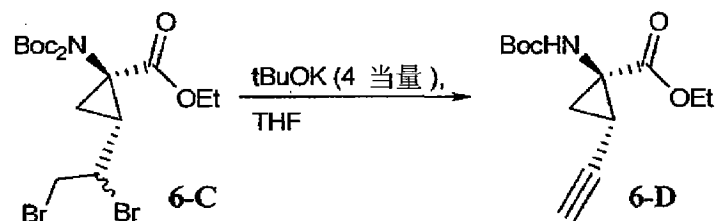
[1095] 将粗化合物 6-B 溶解于 CCl_4 (140mL) 中并冷却到 0℃。在 80 分钟内逐滴添加溴的 CCl_4 溶液。转变不完全（利用 $^1\text{H-NMR}$ 监测）。再在 30 分钟内添加 5mL Br_2 溶液，并在 0℃ 下再搅拌 20 分钟。用 DCM (200mL) 和硫代硫酸钠水溶液 (160mL, 0.1M) 稀释溶液，并将所得混合物搅拌 20 分钟。分离各层。用水和盐水洗涤有机层，随后用 MgSO_4 干燥并蒸发。在 0℃ 下，由乙醇 / 水 (20mL / 逐滴添加数毫升) 结晶粗二溴化物 6-B。用冷水洗涤米黄色晶体，随后在真空下干燥过夜。

[1096] 注意：最好利用质子 NMR 监测反应。母液仍含有产物，但未进一步优化纯化。获得差向异构体混合物形式的二溴化物 6-B (9.34g, 产率 80%)。

[1097] 实例 46：

[1098] 合成化合物 6-D

[1099]



[1100] 反应：

[1101]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 6-C	12.0 g	23.5	515.24	1
B	tBuOK 的 THF 溶液 1M	94 mL	94	112.22	4
C	THF	120 mL			

[1102] 程序：

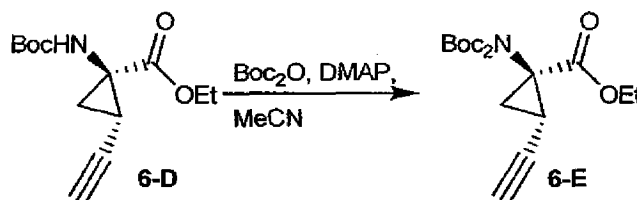
[1103] 将二溴化物 6-C 溶解于 THF (120mL) 中。将略带混浊的溶液冷却到 0℃, 随后一次性添加 KOtBu 溶液 (94mL, 4 当量, 于 THF 中)。30 分钟后, ¹H-NMR 指示转变完成。再将混合物搅拌 40 分钟 (NMR 测量的时间)。添加乙酸 (5.8mL), 随后蒸发挥发性物质 (35℃ 水浴)。将残余物溶解于 TBME (600mL) 中, 随后用水 (300mL) 和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并蒸发。将粗产物 6-D 溶解于少量 DCM 中, 并经由二氧化硅垫, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 (2/1) 作为洗脱剂过滤。获得褐色油状产物 6-D (5.47g, 产率 92%)。

[1104] 注意: 还可能将起始物质添加到碱中。发现 4 当量是实现指定转变所必需的。

[1105] 实例 47:

[1106] 合成化合物 6-D

[1107]



[1108] 反应：

[1109]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 6-D	5.1 g	20.1	253.3	1
B	Boc ₂ O	13.7 g	60.3	218.25	3
C	DMAP	0.73 g	6	122.17	0.3
D	CH ₃ CN	120 mL			

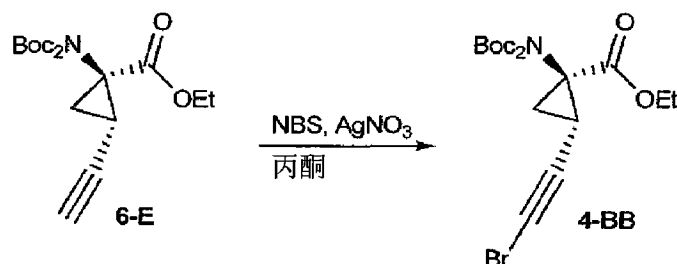
[1110] 程序：

[1111] 将化合物 6-D 溶解于乙腈 (120mL) 中, 随后将 DMAP (0.73g, 6mmol) 添加到黄色溶液中。随后, 在 5 分钟内分数小份小心添加 Boc₂O (13.7g, 60mmol)。出现气体的稳定放出, 并且溶液变深成为褐色。将混合物加热到 50℃ 持续 20 小时。当发现转变完成时 (利用 ¹H-NMR 监测), 蒸发挥发性物质, 并将残余物干燥 1 小时。利用快速色谱法 (200g 二氧化硅), 使用庚烷 / 乙酸乙酯 (3/1) 作为洗脱剂纯化粗产物 6-E。获得黄色油状产物 6-E (6.6g, 产率 93%)。

[1112] 实例 48:

[1113] 合成化合物 4-BB

[1114]



[1115] 反应：

[1116]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 6-E	10.6 g	30.0	353.42	1
B	NBS	5.34 g	30.0	177.99	1
C	AgNO ₃	510 mg	3	169.87	0.1
D	丙酮	300 mL			

[1117] 程序：

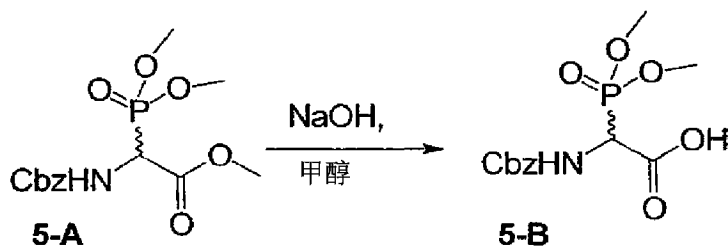
[1118] 在 20℃ 下，向化合物 6-E 的丙酮溶液中添加 AgNO₃ (0.510g, 3mmol) 和 NBS (5.34g, 30mmol)。在暗处搅拌混合物 90 分钟。完成转变（利用 ¹H-NMR 监测）后，蒸发溶剂（水浴温度 < 40℃）。将乙醚 / 庚烷混合物 (9/1, 50mL) 添加到残余物中，并在 4℃ 保持 1 小时。滤出固体，并用数毫升乙醚 / 庚烷 (9/1) 洗涤。将滤液蒸发到一半体积，并再在 4℃ 保持 2 小时。再次通过过滤移出沉淀并用乙醚 / 庚烷 (1/1) 洗涤。蒸发滤液（水浴温度 < 40℃）得到黄色油状溴化物 4-BB (13.1g, 定量)，将其直接用于偶合反应中。

[1119] 注意：在冰箱中于氩气下溴化物 4-BB 仅储存数小时，这是因为它似乎对热相当不稳定。

[1120] 实例 49：

[1121] 合成化合物 5-B

[1122]



[1123] 反应：

[1124]

	反应	量	mmol	Mw	当量
A	Cbz-Phosgly-OMe (5-A)	66.2 g	200	331.26	1
B	1 N 氢氧化钠	200 mL	200		1
C	MeOH/水 9/1	400 mL			

[1125] 程序：

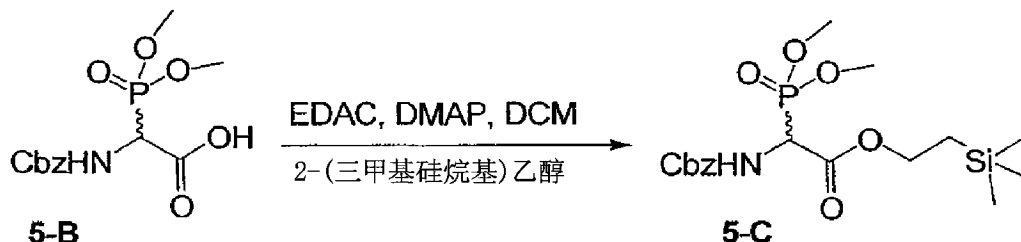
[1126] 在室温下，将化合物 5-A 溶解于 MeOH/ 水 (9/1, 400mL) 中，随后在 1 小时内逐滴添加 1N 氢氧化钠，并将混合物再搅拌 30 分钟。转变完成后，在减压下去除甲醇。用 1N 硫酸

将剩余水溶液酸化到 pH ~ 1, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。用盐水洗涤合并的有机层, 随后用 MgSO_4 干燥, 并蒸发。真空下干燥白色固体羧酸 5-B (63.1g, 产率 99%)。

[1127] 实例 50:

[1128] 合成化合物 5-C

[1129]



[1130] 反应:

[1131]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	Cbz-Phosgly-OH (5-B)	30.0 g	94.6	317.24	1
B	三甲基硅烷基-乙醇(d = 0.825)	14.3 mL	100	118.25	1.06
C	DMAP	1.22 g	9.5	122.17	0.1
D	EDAC	19.2	100	191.70	1.06
E	DCM	200 mL			

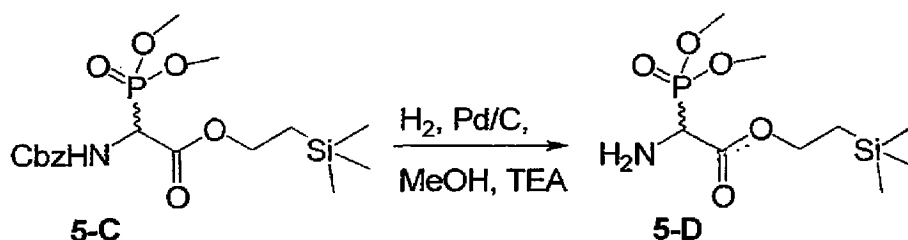
[1132] 程序:

[1133] 将 Cbz-Phosgly-OH (5-B)、三甲基硅烷基-乙醇 (14.3mL, 100mmol) 和 DMAP (1.22g, 9.5mmol) 于 DCM (200mL) 中的混合物冷却到 -15°C, 随后一次性添加 EDAC (19.2g, 100mmol)。在 5 小时内使混合物升温到室温, 并展现完全转变 (HPLC, LC-MS)。蒸发挥发性物质, 并将粗酯 5-C 溶解于乙酸乙酯中。随后用 1N 硫酸、1N 碳酸氢钠溶液和盐水 (各 2 次) 洗涤乙酸乙酯溶液, 随后用 Na_2SO_4 干燥并蒸发, 得到无色油状的硅烷基酯 5-C (37.4g, 产率 95%)。

[1134] 实例 51:

[1135] 合成化合物 5-D

[1136]



[1137] 反应:

[1138]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	Cbz-Phosgly-OTMSE (5-C)	27.5 g	66	417.48	1
B	MeOH	300 mL			
C	三乙胺	0.7 g	6.9	101.19	0.1
D	10% Pd/C	0.7 g			约 2.5%
E	H_2				

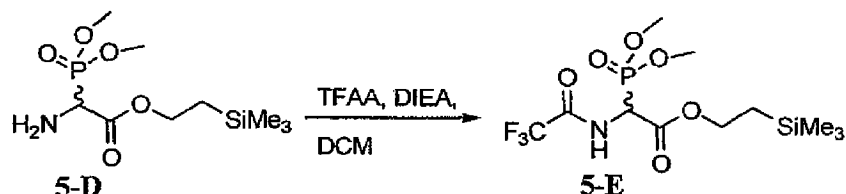
[1139] 程序：

[1140] 将 Cbz-Phosgly-OTMSE(5-C, 27.5g) 溶解于 MeOH(300mL) 中,并在室温下,在 1 巴 H_2 下,于 TEA 存在下使用 10% Pd/C 作为催化剂氢化 30 分钟。通过过滤去除催化剂,并用 MeOH 漂洗。蒸发滤液至干。获得浅黄色油状产物 5-D(18.4g,产率 99%),并在氩气下储存于 $-18^{\circ}C$ 。

[1141] 实例 52:

[1142] 合成化合物 5-E

[1143]



[1144] 反应：

[1145]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	H-PhosGly-OTMSE(5-D)	18.41 g	65	283.34	1
B	DIEA d = 0.755	12.3 mL	71.5	129.25	1.1
C	TFAA d=1.511	9.0 mL	65	210.03	1
D	CH ₂ Cl ₂	300 mL			

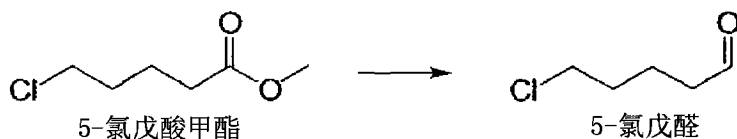
[1146] 程序：

[1147] 将 H-PhosGly-OTMSE(5-D, 18.41g, 65mmol) 溶解于 DCM(300mL) 中,并冷却到 $0^{\circ}C$, 随后添加 DIEA(12.3mL, 71.5mmol), 随后在 20 分钟内逐滴添加 TFAA(9.0mL, 65mmol)。在 $0^{\circ}C$ 下将混合物搅拌 1 小时,随后在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物溶解于乙酸乙酯中,并用水洗涤 3 次。用乙酸乙酯萃取合并的水层。用盐水洗涤合并的有机层,随后用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发,得到白色结晶固体状产物 5-E(22.0g,产率 89%)。

[1148] 实例 53:

[1149] 合成 5-氯戊醛

[1150]



[1151] 反应：

[1152]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	5-Cl-戊酸甲酯	3.5 mL	23.6	150.61	1
B	DIBALH 1 mol/L 于甲苯中	30 mL	30	(142.22)	1.27
C	甲苯	130 mL			

[1153] 程序：

[1154] 将 5-氯戊酸甲酯的甲苯溶液(130mL)冷却到 $-78^{\circ}C$,随后在 1 小时内逐滴添加

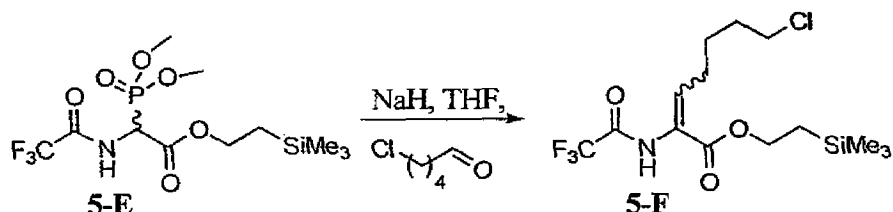
DIBALH(30mL, 30mmol)。在 -78°C 下再搅拌 3 小时后, 通过逐滴添加 6N 盐酸 (50mL) 中止反应。使混合物升温到室温。分离各层, 随后用水洗涤有机层 2 次, 干燥 (Na_2SO_4) 并部分蒸发。分离出在甲苯中呈澄清无色液体状的 5-氯戊醛 (利用 NMR, 49%)。在 4°C 于氩气下储存产物溶液, 而不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1155] 注意: 按比例增加的较低产率 (达到 50%), 保持温度低于 -60°C 直到中止。在不同实验中获得浓度不同的产物溶液。

[1156] 实例 54:

[1157] 合成化合物 5-F

[1158]



[1159] 反应:

[1160]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 5-E	4.89 g	13	379.35	1
B	NaH (60 %)	(520 mg)	13	24	1
C	5-氯戊醛 16%于甲苯中	(9.80 g)	13	120.58	1
D	THF	160mL			

[1161] 程序:

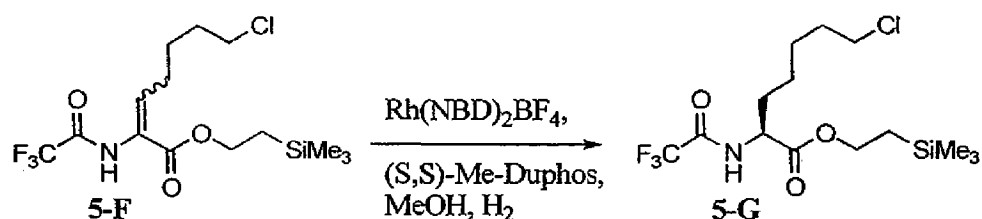
[1162] 将化合物 5-E 的 THF 溶液 (50mL) 冷却到 0°C 。在 15 分钟内, 分数小份添加氢化钠 (520mg, 60%, 13mmol)。搅拌 30 分钟, 在 20 分钟内逐滴添加 5-氯戊醛 (16%于甲苯中) 于 THF (30mL) 中的溶液。使混合物在 3 小时内缓慢升温到室温。蒸发挥发性物质并将残余物溶解于乙酸乙酯中。用水 (2 次) 和盐水洗涤乙酸乙酯溶液, 随后干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 得到黄色油状的 α, β -不饱和酯 5-F。此粗产物含有 (Z) : (E) $\sim 5 : 1$ (NMR), 并利用快速色谱法 (180g 二氧化硅), 使用庚烷 / 乙酸乙酯 (4/1) 作为洗脱剂纯化, 得到纯化的 α, β -不饱和酯 5-F (4.70g, 产率 97%)。

[1163] 注意: 无需分离双键异构体而用于下一步骤。

[1164] 实例 55:

[1165] 合成化合物 5-G

[1166]



[1167] 反应:

[1168]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 5-F	9.7 g	26	373.88	1
B	Rh(NBD) ₂ BF ₄	48.3 mg	0.13	374.00	0.005
C	(S,S)-Me-duphos	41.7 mg	0.136	306.37	0.0053
D	MeOH 分析纯 (puriss p.a.)	75 mL			

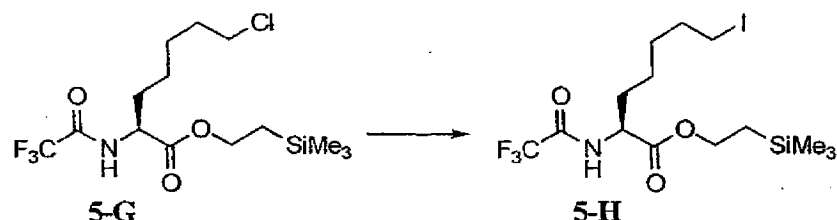
[1169] 程序：

[1170] 在 25℃ 下，在 Rh(NBD)₂BF₄ 和 (S,S)-Me-Duphos 存在下于 MeOH(1 巴 H₂) 中氢化 α, β-不饱和酯 5-F 21 小时，此后完全转变。GC 分析表明对于所需 (S)-对映异构体，对映异构体过量 > 99%。使混合物滤过 HyFlo 硅藻土垫。蒸发溶剂，并经由二氧化硅垫，使用乙酸乙酯/庚烷 (1/1) 过滤残余物，得到 5-G (4.70g, 产率 97%, ee > 99%)。

[1171] 实例 56：

[1172] 合成化合物 5-H

[1173]



[1174] 反应：

[1175]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 5-G	3.48 g	9.1	375.89	1
B	NaI	4.1 g	27.3	149.90	3
C	丙酮	20 mL			

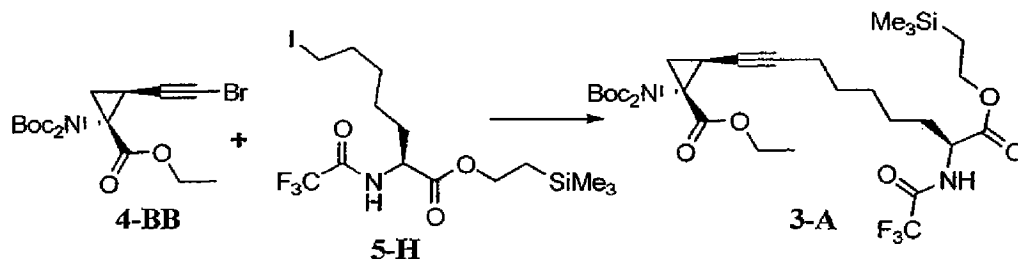
[1176] 程序：

[1177] 使化合物 5-G 和 NaI (4.1g, 27.3mmol) 在丙酮 (20mL) 中回流 20 小时 (利用 ¹HNMR 监测完成)。蒸发溶剂，随后将 DCM(100mL) 添加到残余物中。通过过滤去除固体，并用 DCM 洗涤。蒸发合并的滤液，得到浅褐色油状的碘化合物 5-H (4.02g, 产率 95%)。

[1178] 实例 57：

[1179] 合成化合物 3-A

[1180]



[1181] 反应：

[1182]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	化合物 4-BB	13.1 g	30.0	432.32	1
B	化合物 5-H	14.0 g	30.0	467.35	1
C	Zn (粉末)	7.40 g	113	65.39	3.75
D	THF				
E	1,2-二溴-乙烷(d=2.18)	430 μ L	5	187.89	
F	TMS-Cl (d=0.859)	220 μ L	1.72	108.64	
G	CuCN	2.68 g	30.0	89.56	
H	LiCl	2.54 g	60.0	42.38	

[1183] 程序：

[1184] 称取锌粉放入 250mL 三颈烧瓶中,并利用加热(热风枪)交替地在真空和氩气下反复干燥。冷却到室温后,添加 THF (50mL) 和二溴乙烷,并将混合物加热到 80℃持续 40 分钟。将混合物冷却到室温,随后添加 TMS-Cl (三甲基氯硅烷)。用力搅拌 30 分钟后,在 2 分钟内添加碘化物 5-H (14.0g, 30.0mmol) 的 THF 溶液。将所得混合物搅拌约 2 到 3 小时,直到转变成 Zn-有机基 (Zn-organyl) 显示完成(利用 ^1H NMR 监测, MeOH 中止样品)。

[1185] 注意:如果转变不完全,则超声波处理可为有益的。由于发生武兹偶合 (Wurtz-coupling),故须避免加热。

[1186] 在小心从过量的 Zn 倾析或经由双头针 (double-tip needle) 转移后,将 Zn-有机基溶液直接用于下一步骤。

[1187] 在进行上述制备的同时,称取 CuCN 和 LiCl 放入 500mL 三颈烧瓶中,并在真空下于 150℃干燥 2 小时。冷却到室温后,添加 THF (75mL)。10 分钟后 CuLi 络合物溶解。将所得含有 CuLi 络合物的溶液冷却到 -25℃。5 分钟内逐滴添加 Zn-有机基的溶液。在 -20℃下搅拌 15 分钟后,将混合物冷却到 -78℃。

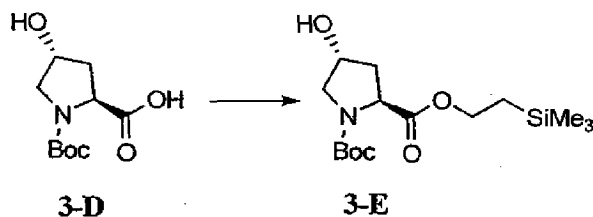
[1188] 在 30 分钟内逐滴添加新制的溴-乙炔 4-BB (13.1g, 30.0mmol) 于 THF (30mL) 中的溶液。使混合物缓慢升温到室温过夜。

[1189] 用乙酸乙酯 (1L) 稀释所得澄清褐色混合物,并用水洗涤 2 次。由于形成大量无机固体,故难以分离各层。用乙酸乙酯反萃取合并的水相 3 次。用水和盐水洗涤合并的有机层,随后干燥 (MgSO_4) 并蒸发,得到褐色油状的 3-A (粗品, 25g)。通过在 50g 二氧化硅 (庚烷/乙酸乙酯 1/1) 上过滤来纯化所述 3-A。收集所有含有产物的部分,并利用快速色谱法 (600g 二氧化硅, 庚烷:乙酸乙酯; 9/1 到 4/1) 纯化。获得黄色油状产物 3-A (5.50g, 产率 26%)。

[1190] 实例 58:

[1191] 合成化合物 3-E

[1192]



[1193] 反应：

[1194]

	材料	量	mmol	Mw	当量
A	Boc-4-反-羟基-(L)-脯氨酸(3-D)	4.62 g	20	231.25	1
B	三甲基硅烷基-乙醇(d = 0.825)	3.6 mL	25	118.25	1.25
C	DMAP	305 mg	2.5	122.17	0.125
D	EDAC	3.83 g	20	191.70	1
E	DCM	20 mL			
F	CuCl	20 mg	0.2	99.00	0.1

[1195] 程序：

[1196] 将 Boc-4-反-羟基-(L)-脯氨酸(3-D)、三甲基硅烷基-乙醇(3.6mL, 25mmol)、DMAP(0.305g, 2.5mmol) 和 CuCl(0.020g, 0.2mmol) 于 DCM(20mL) 中的混合物冷却到 -15℃ 并搅拌 30 分钟, 随后一次性添加 EDAC(3.83g, 20mmol)。使混合物在 5 小时内升温到室温, 并且再搅拌过夜。蒸发溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中。随后用 1N 硫酸、1N 碳酸氢钠溶液和盐水(各 2 次)洗涤乙酸乙酯溶液, 随后干燥(Na₂SO₄)并蒸发。快速色谱法(200g 二氧化硅, 庚烷: 乙酸乙酯; 2/1)后获得无色油状的产物 3-E(5.41g, 产率 86%)。

[1197] 药物动力学研究

[1198] 实例 59：

[1199] 期中, 将不知情数据用于涉及食物影响的药物动力学(PK)研究。除 400mg 的组之外, 各剂量下研究 8 个受试者(在空腹状态下投与 100、200 或 800mg 化合物 100 钠盐的单次剂量, 所述化合物 100 钠盐可在本文中称为 ITMN-191)。在 400mg 的组中, 10 个受试者在空腹和进食两种条件下接受单一 400mg 剂量的 ITMN-191, 并且在给药之间具有 5 天的清洗期(washout period)。在 100mg 的组中, 在给药前 1 小时内以及给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、18、24、32 和 48 小时对受试者取样。对于随后各组, 在给药前 1 小时内以及给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、18、24 和 32 小时对受试者取样。将名义上(非实际)的取样时间用于分析。在固相萃取后, 使用液相色谱-串联质谱法(LC/MS/MS, 利用 API 4000 质谱仪)分析 PK 样品。定量的上限和下限(ULOQ 和 LLOQ)分别为 100ng/mL 和 0.01ng/mL。

[1200] 使用非房室方法(使用 Microsoft Excel®实施)计算药物动力学参数的估计值。利用目测对数浓度-时间图选出终末相(三个可检测观察值的最小值)来确定半衰期。使用所选终末相观察值的线性回归, 将消除速率常数计算为回归线的负斜率, 并将半衰期计算为 2 的自然对数除以消除速率常数。

[1201] 构建房室模型以拟合仅 400mg 进食组的 PK 数据。使用以 Adapt 5 实施的加权非线性回归, 将候选 PK 模型与血浆数据拟合。(1, 2) 单独拟合各受试者的数据, 总共 10 条拟合曲线。根据“节俭准则(Rule of Parsimony)”, 基于赤池信息标准(Akaike's Information Criterion), 完成模型辨识。(3, 4)

[1202] 使用拟合参数来计算血浆和肝中预计的稳态 AUC₀₋₂₄ 和积分平均稳态浓度(C_{avg})。已知在各种动物物种中所见的可变性, 考虑三种假定的肝与血浆比率(LPR): 8 比 1、30 比 1 和 100 比 1。在大鼠中所见的 LPR 约为 8 : 1, 在狗类中的 LPR 约为 25-40 : 1, 而在猴类中的 LPR 约为 80-125 : 1。如目前为止在动物研究中所见, 假设血浆和肝的浓度-时间曲线近似平行。

[1203] 使用 ADAPT 5, 使用个别受试者拟合的参数以及两个不同的给药方案 800mg Q12H 和 500mg Q8H (给药达到稳态), 产生模拟血浆曲线。除模拟浓度外, 还计算使预计的血浆和肝浓度保持高于 EC90 (14.1nM 或 10.6ng/mL) 的给药间隔百分比以及预计的肝中谷浓度与 EC90 的比率。

[1204] 通过各组分层的非房室 PK 参数估计值的汇总统计提供于下表 9 中。根据 $AUC_{0-\infty}$, ITMN-191 的药物动力学似乎在 100-800mg 的剂量范围内呈线性。在进食条件下投与各剂量的影响似乎有三方面: 1) 达到最大药物浓度的时间 (T_{max}) 延迟; 2) 最大药物浓度 (C_{max}) 降低; 和 3) $AUC_{0-\infty}$ 增加。空腹与进食条件之间 $AUC_{0-\infty}$ 的中值改变百分比为 26%, 并且 10 个受试者中有 8 个在进食条件下的 $AUC_{0-\infty}$ 增加。这一差异足以看作与吸收不等价的空腹和进食状态在进食条件下明显改善。

[1205] 表 9: 通过给药组分层的所选 ITMN-191 PK 参数的中值 (第 25- 第 75 个百分点)

[1206]

剂量	N	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
100 mg	8	20.4 (17.3 - 26.6)	14.7 (13.2-34.9)	0.75 (0.5-1.25)	1.78 (1.61-2.24)
200 mg	8	36.8 (28.4-45.1)	30.2 (25.0-52.5)	0.75 (0.5-1.13)	1.49 (1.42- 1.63)
400 mg (空腹)	10	81.0 (66.7 - 95.8)	63.8 (45.6-95.1)	1 (0.5-1.88)	1.53 (1.34-1.65)
400 mg (进食)	10	113 (77.9-170)	56.6 (31.0-98.4)	2.5 (1.25-3.75)	1.74 (1.40-2.08)
800 mg	8	194 (140-289)	216 (126-414)	0.5 (0.5 - 0.5)	1.91 (1.77-1.99)

[1207] 使用三房室模型 (一个吸收、两个分配), 利用一级吸收和消除, 获得与数据的最稳健拟合。原始浓度与时间的关系图的检查表明, 简单的单相一级吸收模型可能不完全适合拟合数据, 因此对各受试者允许多达 3 个吸收相。不进行关于相数的先验假设 (priori assumption); 使用观察数据与 AIC 的拟合来指导选择单相、两相或三相吸收。

[1208] 总的说来, 获得数据的优良拟合。对于个别曲线, 拟合数据对观察数据的 r^2 值在 0.966 到 1.00 的范围内。所选房室 PK 参数的汇总统计提供于下表 10 中。为达到充分拟合, 2 个受试者仅需要一个吸收相, 5 个需要两个吸收相而 3 个需要三个吸收相。

[1209] 表 10: 400mg (进食) 组 ($n = 10$) 的房室 PK 参数的汇总统计

[1210]

	CLt/F (L/hr)	Vc/F (L)	Vss/F (L)	$T_{1/2,z}$ (hr)
中值	3800	1975	2948	1.53
第 25 个百分点	2301	1235	2464	0.971
第 75 个百分点	5306	4429	4936	2.21

[1211] PK 模拟预计在稳态下的极少积累。由每日总剂量分层的稳态 AUC_{0-24} 的汇总统计提供于表 11 中。

[1212] 表 11: 各种多剂量方案 ($n = 10$) 的中值 (第 25 个 - 第 75 个百分点) 预计 AUC_{0-24}

	方案	稳态 $AUC_{0-24}(ng \cdot hr/mL)$
[1213]	100 mg Q12H	53.5(37.7-86.9)
	200 mg Q12H	107(75.4-174)
	400mg Q12H	214(151 -174)
	500 mg Q8H	402 (283 - 652)
	800 mg Q12H	428 (302 - 695)

[1214] 通过模拟稳态下的血浆浓度曲线,可能预计肝中的 ITMN-191 浓度,随后将其作为病毒敏感性的指标。预计肝浓度保持高于 EC90 (时间% > EC90) 的给药间隔百分比和预计的肝中谷浓度与 EC90 的比率 (C 谷, 肝 /EC90) 的汇总统计提供于表 12 中。

[1215] 表 12 :中值 (第 25 个 - 第 75 个百分点) 预计 ITMN-191 药物动力学指标值 (n = 10)

[1216]

方案	LPR	时间%>EC90	C 谷, 肝/EC90
800 mg Q12H	8:1	63.8(52.7-79.1)	0.334(0.0201-0.481)
	30:1	94.8(68.1-100)	1.25(0.0755-1.80)
	100:1	100(82.2-100)	4.18(0.251-6.01)
500 mg Q8H	8:1	82.4(70.9-100)	0.861 (0.220-2.70)
	30:1	100(94.0-100)	3.23(0.824-10.1)
	100:1	100(100-100)	10.8(2.75-33.8)

[1217] 还检查预计的 C_{avg} 。甚至在所考虑的较低方案中,与 EC90 相比, C_{avg} 仍较高。举例来说,所预计的 200mg Q12H 方案的 $C_{avg}/EC90$ 的第 25 个、第 50 个和第 75 个百分点为 2.3、3.3 和 5.3 (对于 LPR 为 8 : 1); 9、12 和 20 (对于 LPR 为 30 : 1); 以及 29、41 和 66 (对于 LPR 为 100 : 1)。

[1218] 由于终末半衰期很短 (在大部份受试者中为 1-2 小时),故预计在 8 或 12 小时给药间隔时与多剂量相关的积累是可忽略的。因此,在投与单剂量后暴露的估计值 (AUC_{0-inf} 和 C_{max}) 与在投与多剂量后所见的暴露估计值极为接近。

[1219] 实例 60

[1220] 10 个受试者在空腹和进食两种条件下接受单一 1600mg 剂量的 ITMN-191,并且在给药之间具有 5 天的清洗期。对于各条件,在给药前 1 小时内以及给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、18、24 和 32 小时对受试者取样。使用非房室方法计算药物动力学参数估计值。利用目测对数浓度 - 时间图选出终末相 (三个可检测观察值的最小值) 来确定半衰期 ($t_{1/2}$)。使用所选终末相观察值的线性回归,将消除速率常数计算为负斜率,并将半衰期计算为 2 的自然对数除以消除速率常数。

[1221] 1600mg 组的结果展示于下表 13 中。个别估计值重叠的 AUC_{0-inf} 的箱线图提供于图 1 中。在进食条件下投与各剂量的影响似乎有三方面:1) 达到最大药物浓度的时间 (T_{max}) 延迟;2) 最大药物浓度 (C_{max}) 降低;和 3) 浓度 - 时间曲线下面积 (AUC_{0-inf}) 增加。空腹与进食条件之间 AUC_{0-inf} 的中值改变百分比为 54%,并且 10 个受试者中有 10 个在进食条件下的 AUC_{0-inf} 增加。这一差异足以看作与吸收不等价的空腹和进食状态在进食条件下明显改善。

[1222] 此外,曾在 100-800mg 的剂量范围内所见的药物动力学的线性 (参看实例 59) 不

再存在。当将 800mg 组（分别为 194ng*hr/mL 和 216ng/mL）与 1600mg 空腹组（分别为 737 和 685）的中值 AUC_{0-inf} 和 Cmax 值相比较时,可见 3-4 倍增加,而非通常所预期的 2 倍增加。图 2 和 3 展现在进食与空腹两种条件下在各种剂量水平下的平均 AUC_{0-inf} 和 Cmax 值,并且观察到类似趋势。

[1223] 由 AUC_{0-inf} 和 Cmax 发现所述结果的事实表明,非线性是归因于生物利用度过程（例如,可饱和首过代谢）,这与清除机制相对。

[1224] 表 13 :1600mg 组的非房室药物动力学参数估计值

[1225]

受试者	空腹				进食			
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng•hr/mL)	t1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng•hr/mL)	t1/2 (hr)
BB	0.5	909	652	1.69	0.5	346	806	1.82
CQ	0.5	822	720	3.57	0.5	760	1133	2.70
EJ	2.5	442	779	4.02	1.5	493	1174	3.48
HZ	0.5	892	890	3.10	1.5	1510	1895	3.00
IK	0.5	225	360	2.30	2.5	381	583	2.01
RF	0.5	548	529	1.89	4	199	939	2.65
SC	1	214	507	1.89	4	100	583	1.80

[1226]

SU	0.5	1000	907	2.16	2	444	1116	3.35
ZL	0.5	860	809	2.27	1	592	1225	2.16
ZN	0.5	305	753	1.91	4	454	1209	2.63
平均值		622	691	2.48		528	1066	2.56
SD		309	178	0.802		392	380	0.605
中值	0.5	685	737	2.21	1.75	449	1125	2.64
最小值	0.5	214	360	1.69	0.5	100	583	1.80
最大值	2.5	1000	907	4.02	4	1510	1895	3.48
几何平均值		538.2	667	2.38		422	1007	2.50
调和平均值		452.8	639	2.29		326	949	2.43

[1227] 结论

[1228] 已开发出有效的 HCV NS3 蛋白酶小分子抑制剂。

[1229] 尽管已参考本发明的具体实施例描述本发明,但所属领域技术人员应了解,可在不偏离本发明的真实精神和范围的情况下进行多种改变并且可进行等效内容的取代。此外,可进行许多修改以使特定情形、材料、物质组合物、方法、方法步骤与本发明的目的、精神和范围相适应。预期所有所述修改都在随附权利要求书的范围内。

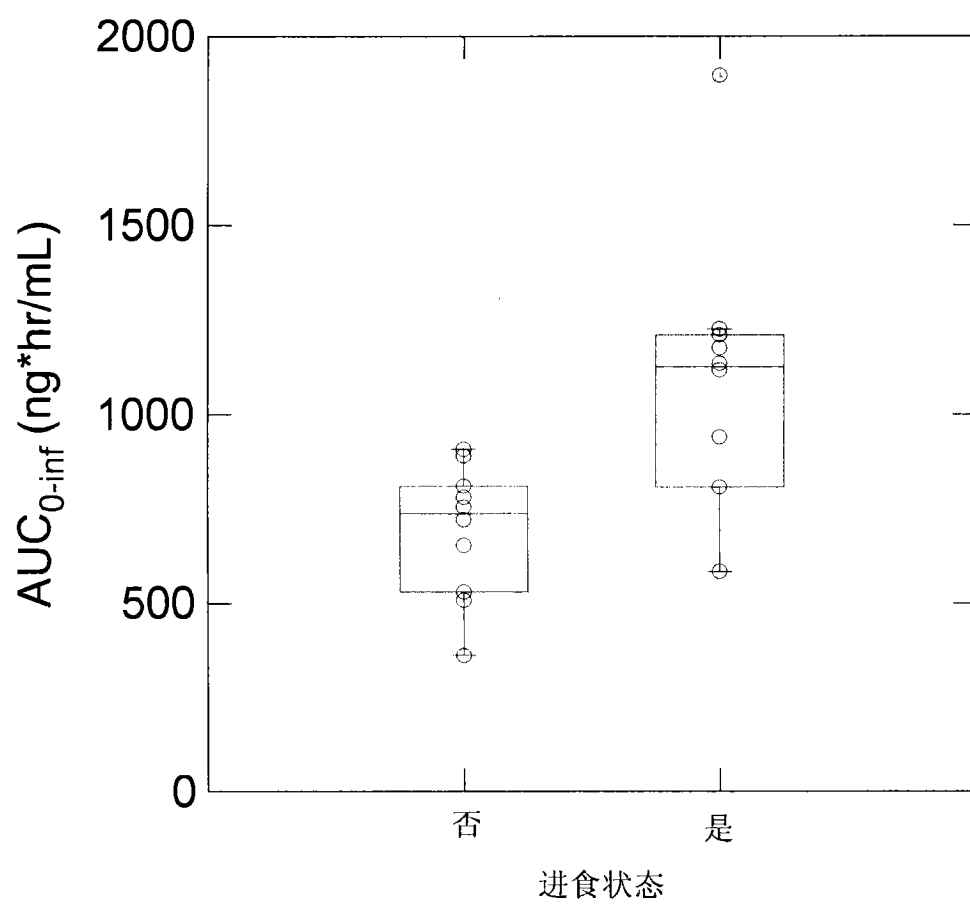


图 1

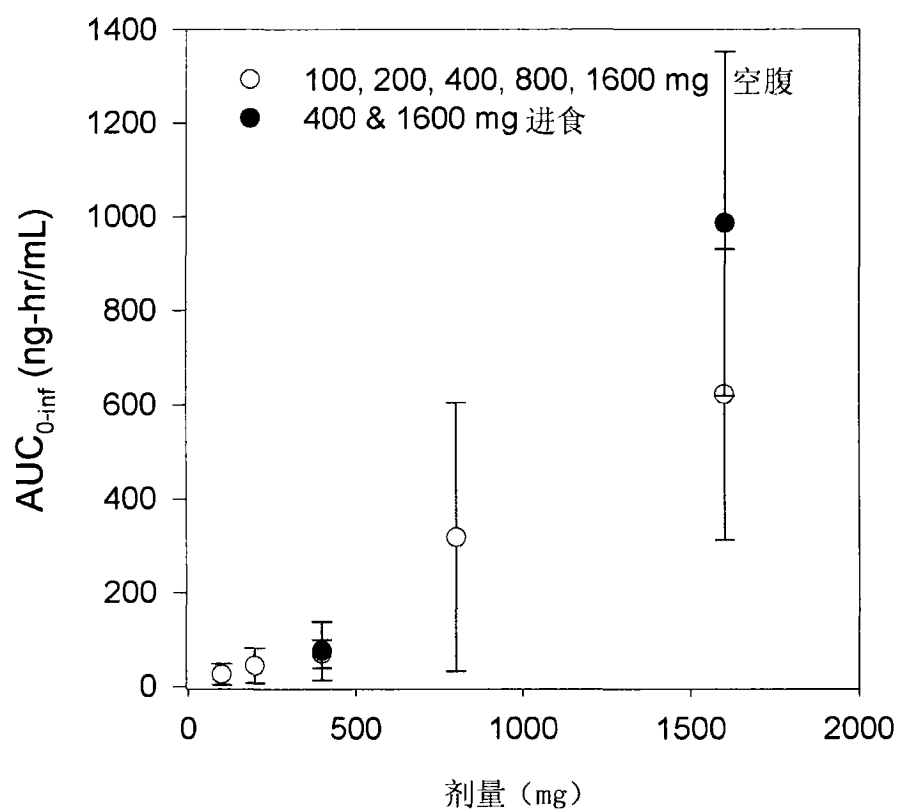


图 2

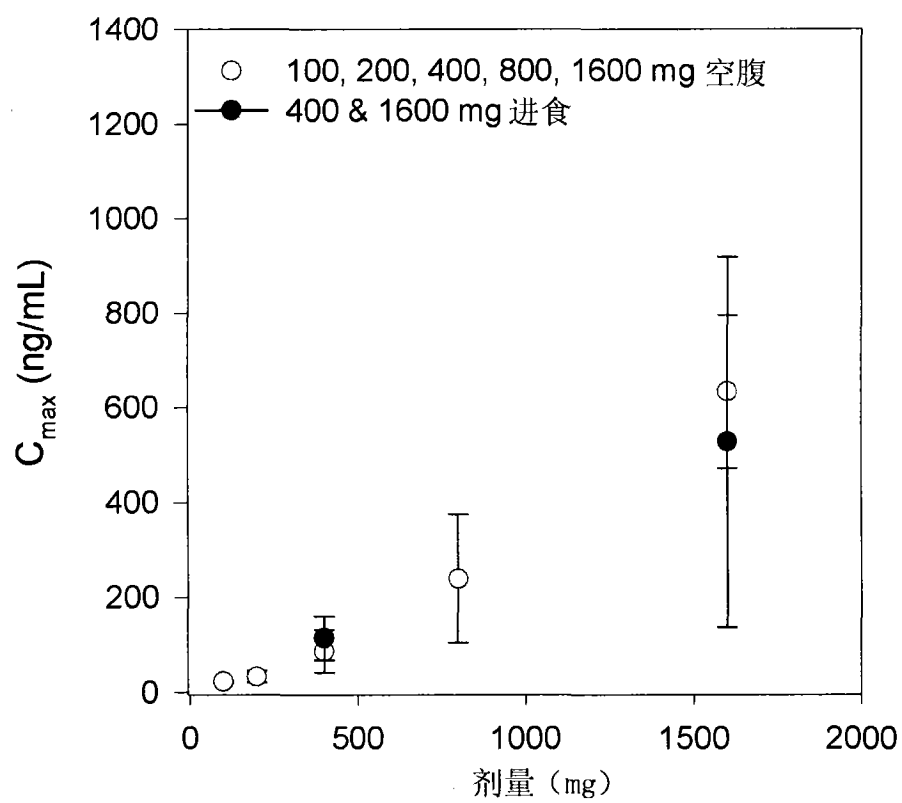


图 3