



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102388023 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 28

(21) 申请号 201080016082. 9

C07D 401/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 04. 09

C07D 401/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 403/12 (2006. 01)

61/168, 408 2009. 04. 10 US

C07D 403/14 (2006. 01)

61/181, 038 2009. 05. 26 US

C07D 405/14 (2006. 01)

C07D 417/14 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/403 (2006. 01)

2011. 10. 10

A61P 31/22 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07K 5/08 (2006. 01)

PCT/IB2010/000784 2010. 04. 09

(56) 对比文件

(87) PCT国际申请的公布数据

US 20070286842 A1, 2007. 12. 13, 实施例、权

W02010/116248 EN 2010. 10. 14

利要求 1.

CN 1315965 A, 2001. 10. 03, 说明书全文.

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

审查员 施捷

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 T·布兰德尔 P·拉曼

P·里戈利尔 M·西迫索德

O·西米克

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隗永良

(51) Int. Cl.

C07D 209/96 (2006. 01)

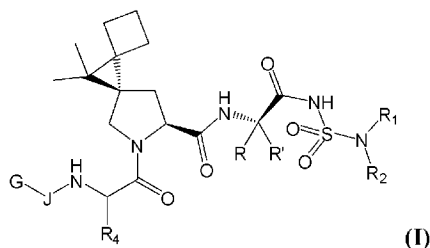
权利要求书2页 说明书134页

(54) 发明名称

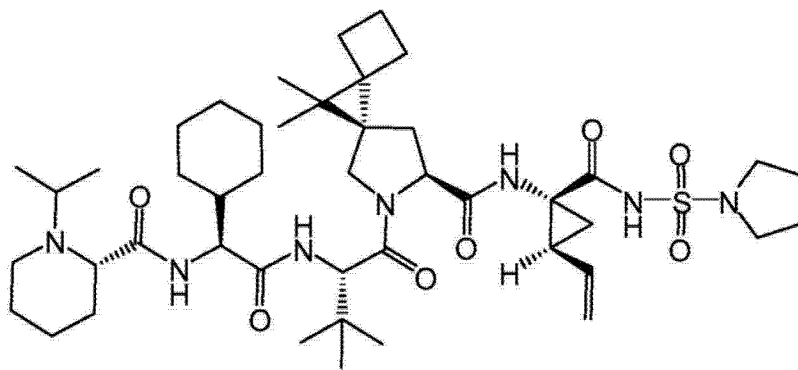
有机化合物和它们的用途

(57) 摘要

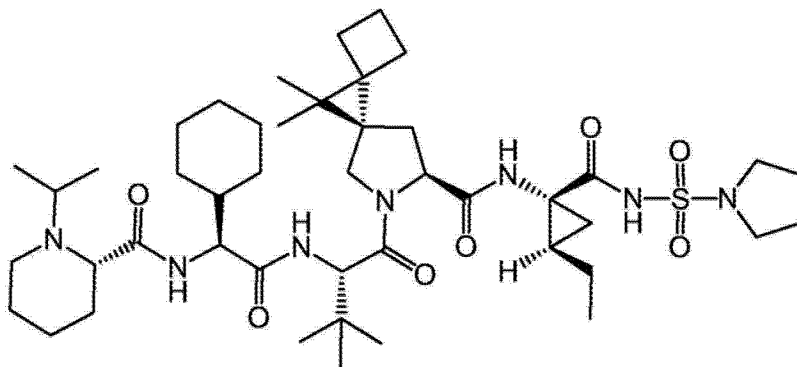
本申请公开了可用于治疗、预防和 / 或改善人疾病特别是 HCV 的式 (I) 的有机化合物。



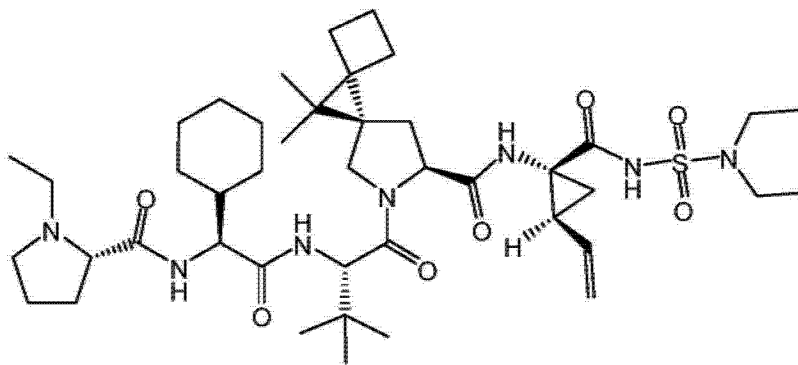
1. 化合物或其药学可接受的盐,所述化合物为



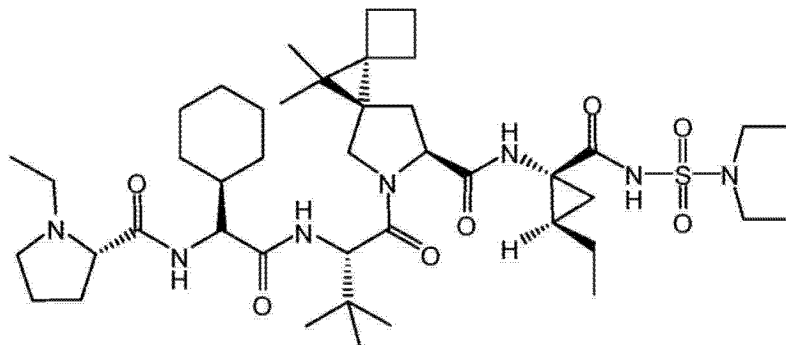
2. 化合物或其药学可接受的盐,所述化合物为



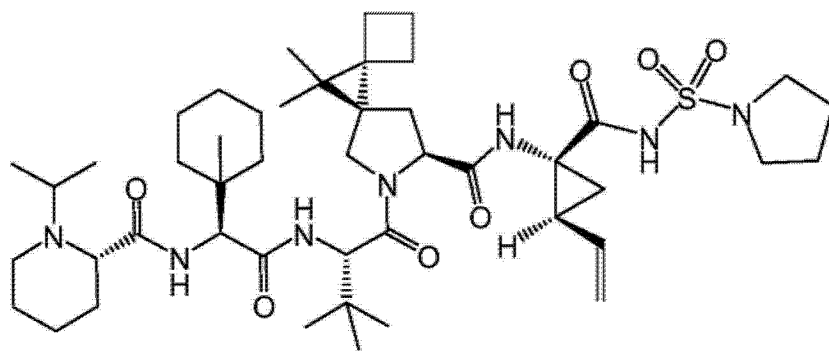
3. 化合物或其药学可接受的盐,所述化合物为



4. 化合物或其药学可接受的盐,所述化合物为



5. 化合物或其药学可接受的盐,所述化合物为



6. 根据权利要求1-5中任何一项的化合物在制备治疗与HCV有关的病症的药物中的用途。

7. 权利要求6的用途,其中与HCV有关的病症选自HCV感染、肝硬化、慢性肝病、肝细胞癌、冷球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、肝纤维化和固有细胞内免疫应答受抑。

8. 根据权利要求1-5中任何一项的化合物在制备用于在个体中治疗、抑制或预防HCV或HIV活性的药物中的用途。

9. 一种组合产品,其包含根据权利要求1-5中任何一项的化合物与药学有效量的另外的调节HCV的化合物。

10. 权利要求9的组合产品,其中所述另外的调节HCV的化合物选自NIM811、ITMN191、MK-7009、TMC435350、Sch503034和VX-950。

11. 权利要求9的组合产品,其中所述另外的调节HCV的化合物是选自利托那韦、酮康唑、醋竹桃霉素、4-甲基吡唑、环孢菌素和氯美噻唑的细胞色素P450单加氧酶抑制剂。

12. 用于治疗与HCV有关的病症的药学可接受的制剂,该制剂包含根据权利要求1-5中任何一项的化合物和药学可接受的赋形剂。

有机化合物和它们的用途

[0001] 背景

[0002] 慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染是一种严重的全球性健康负担,估计全世界有 1.7 亿被感染的人,并且每年另外有 3-4 百万人被感染 (参见例如 World Health Organization Fact Sheet No.164. 2000 年 10 月)。尽管 25% 的新感染是有症状的,但是 60-80% 的患者将发展为慢性肝病,在他们当中估计 20% 将进展为肝硬化,具有 1-4% 的发展为肝细胞癌的年风险 (参见例如 World Health Organization Guide on Hepatitis C. 2002; Pawlotsky, J-M. (2006) 丙型肝炎的治疗:从经验医学到根治 (Therapy of Hepatitis C: From Empiricism to Eradication). Hepatology 43 :S207-S220)。总之,在发达国家中, HCV 对全部肝癌病例的 50-76% 和所有肝移植的三分之二负有责任 (参见例如 World Health Organization Guide on Viral Cancers. 2006)。并且最终, 5-7% 的感染患者将死于 HCV 感染的后果 (参见例如 World Health Organization Guide on Hepatitis C. 2002、)。

[0003] HCV 感染的当前标准疗法是聚乙二醇化干扰素 α (IFN- α) 与利巴韦林联用。然而,最多仅 50% 带有 1 基因型病毒的患者可以用该基于干扰素的疗法成功治疗。此外,干扰素和利巴韦林都能引起明显的副作用,从流行性感冒样症状 (发烧和疲乏)、血液学并发症 (白细胞减少、血小板减少)、神经精神问题 (抑郁、失眠、易激惹)、体重减轻和用干扰素治疗的自身免疫功能障碍 (甲状腺功能减退、糖尿病) 至用利巴韦林治疗的显著溶血性贫血。因此,仍然十分需要更有效和更好耐受的药物。

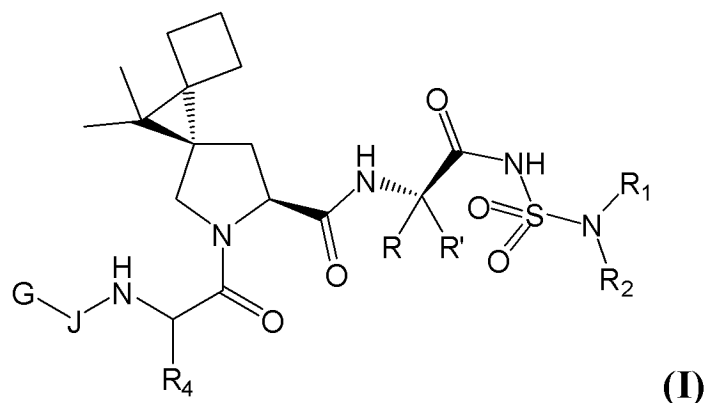
[0004] NS3 是一种大约 70kDa 蛋白质,其具有两个不同的结构域:180 个氨基酸 (AA) 的 N-端丝氨酸蛋白酶结构域和 C-端解链酶 /NTPase 结构域 (AA181 至 631)。由于在蛋白质序列、整个三维结构和催化机制方面的相似性, NS3 蛋白酶被认为是糜蛋白酶家族的成员。HCV NS3 丝氨酸蛋白酶负责多蛋白在 NS3/NS4A、NS4A/NS4B、NS4B/NS5A 和 NS5A/NS5B 接点的蛋白酶解 (参见例如 Bartenschlager, R., L. 等人 (1993) J. Virol. 67 : 3835-3844 ; Grakoui, A. 等人 (1993) J. Virol. 67 : 2832-2843 ; Tomei, L. 等人 (1993) J. Virol. 67 : 4017-4026)。NS4A 是一种 54AA 的大约 6kDa 蛋白质,其为 NS3 的丝氨酸蛋白酶活性的辅因子 (参见例如 Failla, C. 等人 (1994) J. Virol. 68 : 3753-3760 ; Tanji, Y. 等人 (1995) J. Virol. 69 : 1575-1581)。NS3/NS4A 丝氨酸蛋白酶对 NS3/NS4A 接点的自动裂解 (autocleavage) 在分子内发生 (即,顺式),而其它裂解部位在分子间处理 (即,反式)。已经证明 HCV NS3 蛋白酶对病毒复制是至关重要的,因此其为抗病毒化学疗法的一个有吸引力的靶点。

[0005] 仍然需要用于 HCV 感染以及与 HCV 有关的病症的新的治疗和疗法。还需要可用于治疗或预防或改善 HCV 的一种或多种症状的化合物以及需要用于治疗或预防或改善 HCV 的一种或多种症状的方法。此外,需要能够调节 HCV-丝氨酸蛋白酶特别是 HCV NS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶的活性的新化合物,并使用所述化合物治疗、预防或改善 HCV 感染。

[0006] 发明概述

[0007] 在一个方面,本发明提供式 I 化合物:

[0008]



[0009] 及其异构体和药学可接受的盐、水合物和溶剂化物。

[0010] 在一个实施方案中,本发明提供了一种治疗与 HCV 有关的病症的方法,其包括给需要其的个体施用药学可接受的量的本发明的化合物,从而 使得与 HCV 有关的病症被治疗。

[0011] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种治疗 HIV 感染的方法,其包括给需要其的个体施用药学可接受的量的本发明的化合物。

[0012] 在还有另一个实施方案中,本发明提供了一种在需要其的个体中治疗、抑制或预防 HCV 活性的方法,其包括给所述个体施用药学可接受的量的本发明的化合物。在一个实施方案中,本发明的化合物抑制 NS2 蛋白酶、NS3 蛋白酶、NS3 解链酶、NS5a 蛋白和 / 或 NS5b 聚合酶的活性。在另一个实施方案中,NS3 蛋白酶与 NS4A 辅因子之间的相互作用被破坏。在又一个实施方案中,本发明的化合物阻止或改变 HCV 的 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 和 NS5A-NS5B 接点中一个或多个的切断 (severing)。在另一个实施方案中,本发明提供了一种抑制丝氨酸蛋白酶活性的方法,其包括使所述丝氨酸蛋白酶与本发明的化合物接触的步骤。在另一个实施方案中,本发明提供了一种在需要其的个体中治疗、抑制或预防 HCV 活性的方法,其包括给所述个体施用药学可接受的量的本发明的化合物,其中所述化合物与 HCV 生命周期中的任何靶标相互作用。在一个实施方案中,HCV 生命周期的靶标选自 NS2 蛋白酶、NS3 蛋白酶、NS3 解链酶、NS5a 蛋白和 NS5b 聚合酶。

[0013] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种降低需要其的个体的 HCVRNA 负荷的方法,其包括给所述个体施用药学可接受的量的本发明的化合物。

[0014] 在另一个实施方案中,本发明的化合物表现出 HCV 蛋白酶活性。在一个实施方案中,所述化合物是 HCV NS3-4A 蛋白酶抑制剂。

[0015] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种治疗个体的与 HCV 有关的病症的方法,其包括给需要其的个体施用药学可接受的量的本发明的化合物和药学可接受的载体,从而使得与 HCV 有关的病症被治疗。

[0016] 在还有另一个实施方案中,本发明提供了一种治疗与 HCV 有关的病症的方法,其包括给需要其的个体施用药学有效量的本发明的化合物,并组合施用药学有效量的另外的调节 HCV 的化合物,如干扰素或衍生化的 干扰素或者细胞色素 P450 单加氧酶抑制剂,从而使得与 HCV 有关的病症被治疗。在一个实施方案中,另外的调节 HCV 的化合物选自 NIM811、ITMN191、MK-7009、TMC 435350、Sch 503034 和 VX-950。

[0017] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种抑制细胞中丙型肝炎病毒复制的方法,

其包括使所述细胞与本发明的化合物接触。

[0018] 在又一个实施方案中,本发明提供了一种包装的与 HCV 有关的病症的治疗物,其包含本发明的调节 HCV 的化合物和与其一起包装的关于用有效量的所述调节 HCV 的化合物来治疗与 HCV 有关的病症的说明书。

[0019] 在某些实施方案中,与 HCV 有关的病症选自 HCV 感染、肝硬化、慢性肝病、肝细胞癌、冷球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、肝纤维化和固有细胞内免疫应答受抑 (a suppressed innate intracellular immune response)。

[0020] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种治疗需要其的个体的 HCV 感染、肝硬化、慢性肝病、肝细胞癌、冷球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、肝纤维化和 / 或固有细胞内免疫应答受抑的方法,其包括给所述个体施用药学可接受的量的本发明的化合物。

[0021] 在一个实施方案中,所治疗的 HCV 选自任何 HCV 基因型。在另一个实施方案中,所述 HCV 选自 HCV 1、2 和 / 或 3 基因型。

[0022] 本发明的各种实施方案描述在本文中。将能够认识到在每个实施方案中指明的特征可以与其它指明的特征组合,从而提供其它实施方案。

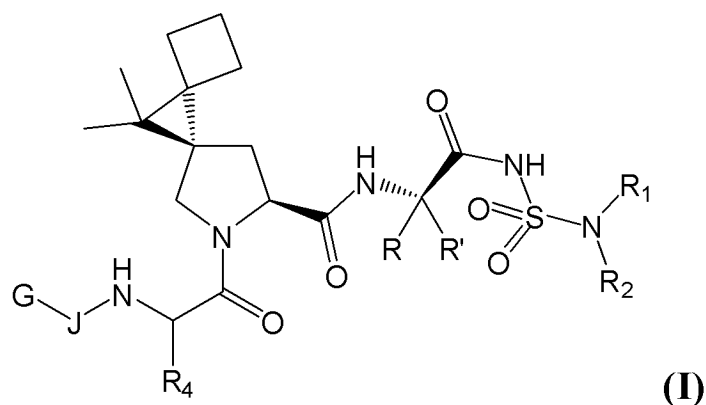
[0023] 本发明的其它方面在下文中进行讨论。

[0024] 发明详述

[0025] 本发明涉及例如肽化合物等化合物和其中间体以及用于治疗 HCV 感染的包含所述化合物的药物组合物。本发明还涉及作为蛋白酶抑制剂、特别是作为丝氨酸蛋白酶抑制剂、更特别是作为 HCV NS3 蛋白酶抑制剂的本发明的化合物或其组合物。所述化合物特别是可用于干扰丙型肝炎病毒的生命周期和用于治疗或预防 HCV 感染或与其有关的生理学疾患。本发明还涉及用本发明的化合物或者其药物组合物或药盒来抑制细胞中的 HCV 复制或用于治疗或预防患者的 HCV 感染的组合治疗方法。

[0026] 某些本发明的化合物包括式 (I) 的那些化合物:

[0027]



[0028] 和其药学可接受的盐和立体异构体;

[0029] 其中

[0030] R 是 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基或 C₃-C₇ 环烷基 C₀-C₄ 烷基;

[0031] R' 是氢或 C₁-C₆ 烷基;或

[0032] R 和 R' 与它们所连接的碳原子一起形成饱和或部分不饱和的 3 至 7 元碳环,所述碳环被 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的基团取代:C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₁-C₄ 烷亚基 (alkylidenyl) 和 C₃-C₇ 环烷基 C₀-C₄ 烷基;

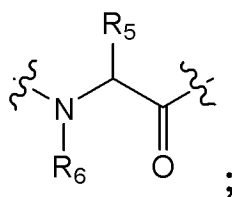
[0033] R_1 和 R_2 独立地是氢或独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_3-C_7 环烷基 C_0-C_2 烷基,其各自被 0、1 或 2 个选自以下的基团取代:卤素和 C_1-C_4 烷基;或

[0034] R_1 和 R_2 与它们所连接的 N 一起形成含有 0、1 或 2 个独立地选自 N、O 或 S 的另外的环杂原子的饱和、不饱和或芳香的杂环,且所述杂环总共含有 4-7 个环原子,所述杂环含有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基: C_1-C_4 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代 C_1-C_4 烷氧基、氨基、单-和二- C_{1-4} 烷基氨基、氨基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷酰基氨基 C_1-C_4 烷基;

[0035] R_4 是 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基或含有 1 或 2 个独立地选自 N、O 或 S 的环杂原子的饱和的 5 或 6 元杂环,其各自被 0-2 个 C_1-C_4 烷基基团取代;

[0036] J 是键或下式的二价基团:

[0037]



[0038] R_5 是 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基或含有 1 或 2 个独立地选自 N、O 或 S 的环杂原子的饱和的 5 或 6 元杂环,其各自被 0-2 个 C_1-C_4 烷基基团取代;

[0039] R_6 是氢或 C_1-C_4 烷基;

[0040] G 是式 $-E-R_7$ 的基团;

[0041] E 是键、 CH_2 、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(R_9)_2C(O)$ 或 $C(O)C(R_9)_2$,

[0042] R_7 选自 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_0-C_2 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 环烷基 C_0-C_2 烷氧基、单-和二- C_{1-6} 烷基氨基、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、单环或二环杂环、和单环或二环芳基,其中每个基团是未取代的或被 1、2 或 3 个 R_8 基团取代,所述每个 R_8 基团独立地选自 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷酰基;或

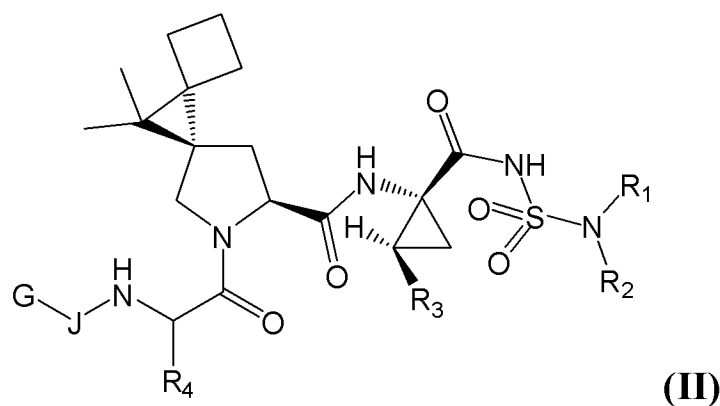
[0043] R_6 和 R_7 与它们所连接的 N 原子一起形成含有 0、1 或 2 个选自 N、O 或 S 的另外的环杂原子的 4-7 元杂环,且所述环被 0、1、2 或 3 个独立地选自下列基团的取代基取代:氧代、 C_1-C_4 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代 C_1-C_4 烷氧基、氨基、单-和二- C_{1-4} 烷基氨基、氨基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷酰基氨基 C_1-C_4 烷基;

[0044] R_9 每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基;

[0045] R_{10} 是 C_1-C_6 烷基、氨基或单-和二- C_{1-6} 烷基氨基;和其药学可接受的盐、水合物和溶剂化物。

[0046] 本发明提供的某些式 I 化合物包括式 (II) 化合物:

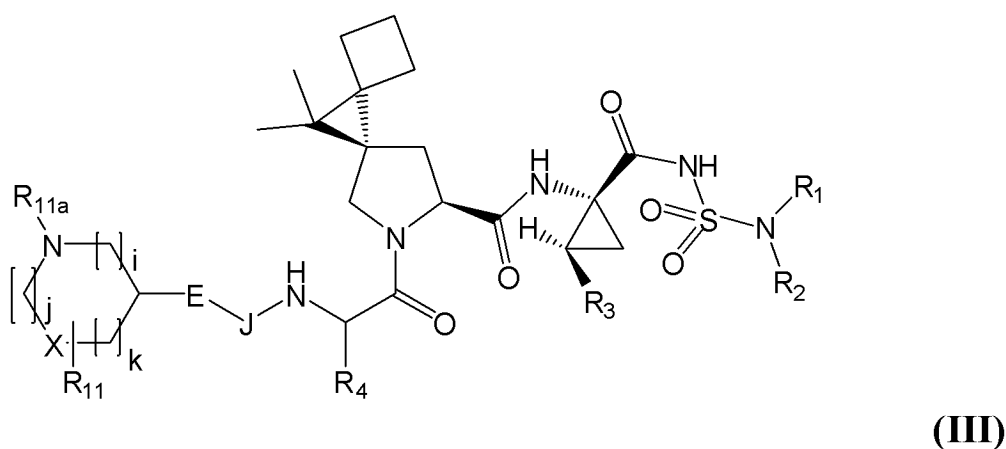
[0047]



[0048] 其中 R_3 是 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烯基。

[0049] 本发明提供的某些其它式 I 或式 II 化合物包括式 (III) 化合物：

[0050]



[0051] 和其药学可接受的盐和立体异构体；

[0052] 其中

[0053] X 不存在或选自 NR^{11a} 或氧；

[0054] i 和 k 独立地选自整数 0、1、2、3 和 4；

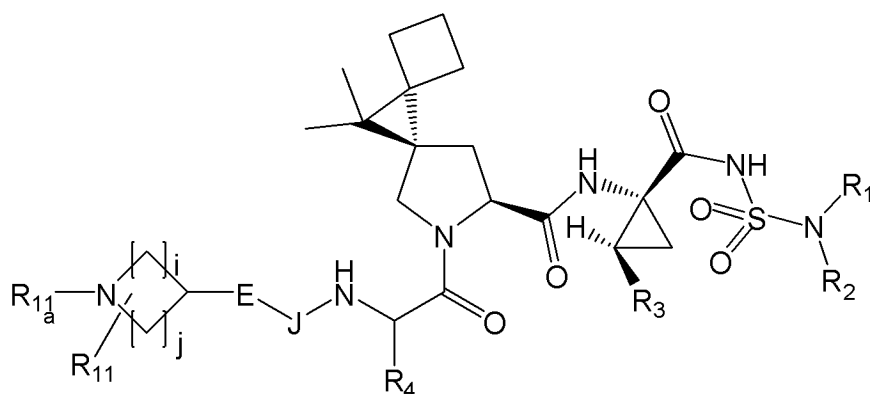
[0055] j 是选自 1、2、3 和 4 的整数，其中当 X 不存在时 $i+j+k$ 的和小于或等于 5 且大于或等于 2，且当 X 是氧时 $i+j+k$ 的和小于或等于 4 且大于或等于 1；

[0056] R^{11} 代表 0 至 3 个基团，所述基团每次出现时各独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、单-和二- C_{1-4} 烷基氨基、羟基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；且

[0057] R^{11a} 每次出现时独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。

[0058] 本发明提供的某些式 I、II 或 III 化合物包括式 (IV) 化合物：

[0059]



(IV)

[0060] 和其药学可接受的盐和立体异构体；

[0061] 其中

[0062] i 是选自 0、1、2、3 和 4 的整数；

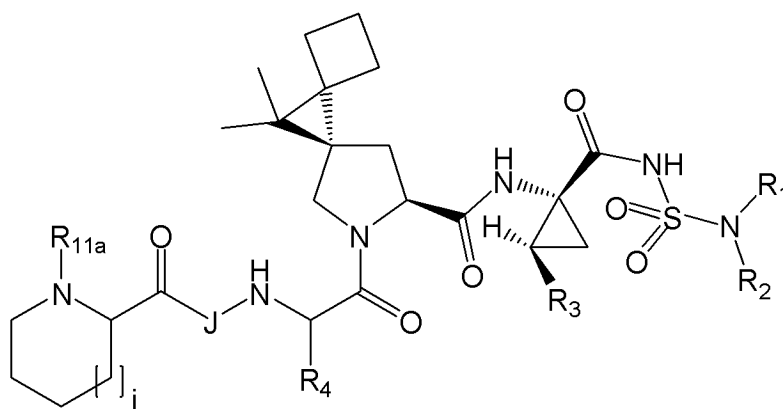
[0063] j 是选自 1、2、3 和 4 的整数，其中 $i+j$ 的和小于或等于 5 且大于或等于 2；

[0064] R^{11} 代表 0 至 3 个基团，所述基团每次出现时独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、单-和二- C_{1-4} 烷基氨基、羟基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；且

[0065] R^{11a} 每次出现时独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。

[0066] 本发明提供的某些其它式 I、II、III 或 IV 化合物包括式 (V) 化合物：

[0067]



(V)

[0068] 和其药学可接受的盐和立体异构体；

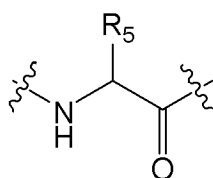
[0069] 其中

[0070] i 是 0 或 1；且

[0071] R^{11a} 是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0072] 在本发明提供的某些式 I、II、III、IV 或 V 化合物中，基团 J 是下式的二价基团：

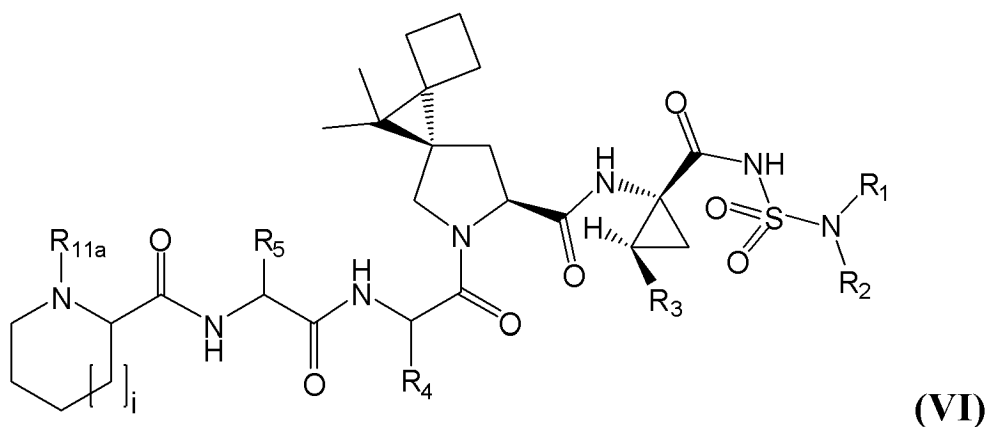
[0073]



[0074] 其中 R_5 是 C_1 - C_6 烷基、 C_4 - C_7 环烷基或含有 1 或 2 个独立地选自 N、O 或 S 的环杂原子的饱和的 5 或 6 元杂环,其各自被 0-2 个 C_1 - C_4 烷基基团取代。

[0075] 本发明提供的某些其它式 I、II、III、IV 或 V 化合物包括式 (VI) 化合物:

[0076]



[0077] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、环丙基甲基和卤代 C_1 - C_4 烷基,或 R_1 、 R_2 和它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基环、哌啶基环或吗啉基环。在某些其它式 VI 化合物中, R_1 和 R_2 是乙基- d_5 ,或 R_1 、 R_2 和它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基- d_8 ;

[0078] R_3 是乙基或乙烯基;

[0079] R_4 和 R_5 独立地选自叔丁基、环己基、1-甲基-环己基、四氢吡喃-4-基和 1-甲基-四氢吡喃-4-基;

[0080] R_{11a} 选自 C_1 - C_4 烷基,或 R_{11a} 是乙基、异丙基、乙基- d_5 或异丙基- d_5 ;且

[0081] i 是 0 或 1。

[0082] 在本发明提供的某些式 I、II、III、IV 或 V 化合物中,基团 R_4 和 R_5 独立地选自叔丁基、环己基、1-甲基-环己基、四氢吡喃-4-基和 1-甲基-四氢吡喃-4-基。

[0083] 本发明提供的某些式 I、II、III、IV 或 V 化合物包括如下的那些化合物,其中 R_1 和 R_2 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_7 环烷基 C_0 - C_2 烷基,或 R_1 和 R_2 与它们所连接的 N 一起形成含有 0、1 或 2 个独立地选自 N、O 或 S 的另外的环杂原子的饱和、不饱和或芳香的杂环,且所述杂环总共含有 4-7 个环原子,所述杂环含有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基: C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、单-和二- C_{1-4} 烷基氨基、氨基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷酰基氨基 C_1 - C_4 烷基。

[0084] 本发明提供的某些式 I、II、III、IV 或 V 化合物包括如下的那些化合物,其中 R_1 和 R_2 独立地选自 C_1 - C_4 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和环丙基甲基;或 R_1 、 R_2 和它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基环、哌啶基环或吗啉基环。在某些其它式 I、II、III、IV 或 V 化合物中, R_1 和 R_2 独立地选自甲基、乙基、乙基- d_5 、丙基、异丙基、异丙基- d_7 或叔丁基;或 R_1 、 R_2 和它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基环或 8-氘代-吡咯烷基环,

[0085] 本发明提供的某些式 I 化合物包括如下的那些化合物,其中 R 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 环烷基 C_0 - C_2 烷基;

[0086] R' 是氢或 C_1 - C_4 烷基;或

[0087] R 和 R' 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环,其被 0 或 1 个选自以下的基团

取代： C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基、亚甲基和 C_3-C_6 环烷基 C_0-C_2 烷基。

[0088] 在本发明提供的某些式 III、IV 或 V 化合物中，基团 R_{11a} 选自 C_1-C_4 烷基和全氘代 C_1-C_4 烷基。另外其它式 III、IV 或 V 化合物包括其中 R_{11a} 选自乙基、乙基- d_5 、异丙基和异丙基- d_7 的那些化合物。

[0089] 本发明的化合物（包括其药学可接受的盐，以及其对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物）的优选的实施方案提供在实施例 1-19、表 A 和表 B 中，并还被认为是“本发明的化合物”。某些优选的本发明的化合物包括但不限于：

[0090] (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺；

[0091] (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺；

[0092] (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺；

[0093] (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺；

[0094] (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(哌啶-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺；

[0095] (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺；

[0096] (5R,8S)-7-[(2S)-2-([环己基[(吡啶-4-基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺；

[0097] (5R)-7-[(2S)-2-[(N-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)-3-甲基-L-缬氨酰]氨基]-2-[(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺；

[0098] (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-乙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺；和

[0099] (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯

烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺。

[0100] 使用下面举例说明部分所述的 HCV NS3-4A 蛋白酶和萤光素酶-HCV 复制子测定法,发现本发明的化合物在 HCV 抑制方面表现出范围为 0.1 至大于 100nM 或者 0.5 至 30nM 的 IC_{50} 值,包括例如范围为 0.5 至 10nM 或更低的 IC_{50} 值。

[0101] 在某些实施方案中,本发明的化合物进一步的特征在于作为 HCV(包括哺乳动物 HCV,尤其是包括人 HCV)的调节剂。在一个优选的实施方案中,本发明的化合物是 HCV 抑制剂。

[0102] 术语“与 HCV 有关的状态”或“与 HCV 有关的病症”包括与 HCV 的活性有关的病症和状态(例如,疾病状态),例如,个体的 HCV 感染。与 HCV 有关的状态包括 HCV-感染、肝硬化、慢性肝病、肝细胞癌、冷球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、肝纤维化和固有细胞内免疫应答受抑。

[0103] 与 HCV 有关的状态常常与 HCV 的 NS3 丝氨酸蛋白酶有关,该酶在将 HCV 多蛋白加工成较小的功能蛋白的多个步骤中起作用。NS3 蛋白酶与 NS4A 蛋白(一种增强酶活性的重要辅因子,认为其有助于将 HCV 固定到内质网中)形成杂二聚体复合物。NS3 首先自动催化 NS3-NS4A 接点水解,然后在 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 和 NS5A-NS5B 交叉点上分子间裂解 HCV 多蛋白。该过程与个体的 HCV 复制有关。抑制或调节 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B 蛋白中一种或多种的活性将抑制或调节个体的 HCV 复制,从而预防或治疗与 HCV 有关的状态。在一个特定的实施方案中,所述与 HCV 有关的状态与 NS3 蛋白酶的活性有关。在另一个特定的实施方案中,所述与 HCV 有关的状态与 NS3-NS4A 杂二聚体复合物的活性有关。

[0104] 在一个实施方案中,本发明的化合物是 NS3/NS4A 蛋白酶抑制剂。在另一个实施方案中,本发明的化合物是 NS2/NS3 蛋白酶抑制剂。

[0105] 不受理论束缚,认为本发明的化合物对上面蛋白质-蛋白质相互作用的破坏将干扰 NS3 蛋白酶的病毒多蛋白处理并从而干扰病毒复制。

[0106] 与 HCV 有关的病症还包括 HCV 依赖性疾病。HCV 依赖性疾病包括例如依赖于至少一种 HCV 病毒株的活性或失调(misregulation)或者与至少一种 HCV 病毒株的活性或失调有关的任何疾病或病症。

[0107] 本发明包括上述与 HCV 有关的病症的治疗,但是本发明并不受所述化合物发挥其预期的疾病治疗功能的方式的限制。本发明包括以使得出现治疗例如 HCV 感染的治疗的任何方式治疗本文所述的疾病。

[0108] 在一个相关的实施方案中,本发明的化合物可用于治疗与 HIV 有关的疾病以及 HIV 感染和 AIDS(获得性免疫缺陷综合征)。

[0109] 在某些实施方案中,本发明提供了任何本发明的化合物的药物组合物。在一个相关的实施方案中,本发明提供了任何本发明的化合物和任何这些化合物的药学可接受的载体或赋形剂的药物组合物。在某些实施方案中,本发明包括作为新化学实体的化合物。

[0110] 在一个实施方案中,本发明包括包装的与 HCV 有关的病症的治疗物。所述包装的治疗物包括本发明的化合物和与其一起包装的关于将有效量的本发明的化合物用于预期用途的说明书。

[0111] 本发明的化合物适合作为对于与 HCV 有关的病症的治疗特别有效的药物组合物

中的活性剂。各种实施方案中的药物组合物具有药学有效量的本发明的活性剂以及其它药学可接受的赋形剂、载体、填充剂、稀释剂等。本文所用的措辞“药学有效量”表示为实现治疗结果、尤其是抗-HCV 作用、例如抑制 HCV 病毒增殖或者实现任何其它与 HCV 有关的疾病的治疗结果而必须施用于宿主或施用于宿主的细胞、组织或器官的量。

[0112] 在一个实施方案中,用本发明的化合物治疗的疾病包括例如 HCV 感染、肝硬化、慢性肝病、肝细胞癌、冷球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、肝纤维化和固有细胞内免疫应答受抑。

[0113] 在另一些实施方案中,本发明提供了一种抑制 HCV 活性的方法。该方法包括使细胞与任何本发明的化合物接触。在一个相关的实施方案中,该方法进一步提供了以有效地选择性抑制 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B 蛋白中一种或多种的活性的量存在的所述化合物。在另一个相关的实施方案中,该方法提供了以有效地减少个体的 HCV RNA 负荷的量存在的所述化合物。

[0114] 在另一些实施方案中,本发明提供了任何本发明的化合物在制备用于治疗个体的 HCV 感染的药物中的用途。

[0115] 在另一些实施方案中,本发明提供了一种制备药物的方法,其包括对任何本发明的化合物进行配制以用于治疗个体。

[0116] 定义

[0117] 术语“治疗”包括减少或减轻与所治疗的状态、病症或疾病有关的或由所治疗的状态、病症或疾病造成的至少一种症状。在某些实施方案中,治疗包括诱导 HCV 被抑制的状态,然后活化调节 HCV 的化合物,其又将减少或减轻与所治疗的与 HCV 有关的状态、病症或疾病有关的或由所治疗的与 HCV 有关的状态、病症或疾病造成的至少一种症状。例如,治疗可减少病症的一种或多种症状或者完全根除该病症。

[0118] 术语“个体”包括能罹患或已患有与 HCV 有关的病症的生物体,例如原核生物和真核生物。个体的实例包括哺乳动物例如人、狗、牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、兔、大鼠和转基因非人动物。在某些实施方案中,个体是人,例如患有与 HCV 有关的病症和本文所述的疾病或病症例如 HCV 感染、具有罹患与 HCV 有关的病症和本文所述的疾病或病症例如 HCV 感染的风险或者可能能罹患与 HCV 有关的病症和本文所述的疾病或病症例如 HCV 感染的人。在另一个实施方案中,个体是细胞。

[0119] 措辞“调节 HCV 的化合物”、“HCV 调节剂”或“HCV 抑制剂”是指调节例如抑制或改变 HCV 活性的化合物。类似地,“NS3/NS4A 蛋白酶抑制剂”或“NS2/NS3 蛋白酶抑制剂”是指调节例如抑制或改变这些蛋白酶彼此的相互作用的化合物。调节 HCV 的化合物的实例包括式 I 或其子式化合物以及实施例 1-19、表 A 和表 B 的化合物(包括其药学可接受的盐以及其对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物)。

[0120] 此外,所述方法包括给个体施用有效量的本发明的调节 HCV 的化合物,例如式 I 或式 III 以及表 A 的调节 HCV 的化合物(包括其盐,例如其药学可接受的盐以及其对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物)。

[0121] 除非另外特别指出,在文中没有明确定义的取代基的名称通过命名末端部分的官能团随后朝向连接点命名邻近的官能团来得到。例如取代基“芳基烷基氧基羰基”指基团(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

[0122] 应当理解,在上面定义的所有取代的基团中,通过用进一步的取代基连至它们自

身定义取代基获得的聚合物不包括在本文中。在此类情况下,此类取代的最大数为 3。例如用两个其它取代的芳基基团连续取代的取代芳基基团限于 - 取代的芳基 - (取代的芳基) - 取代的芳基。

[0123] 类似地,应当理解上面的定义不欲包括不可能的取代模式(例如被 5 个氟基团取代的甲基)。此类不可能的取代模式是本领域技术人员众所周知的。

[0124] 术语“烷基”包括饱和的脂族基团,包括直链烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)、支链烷基(异丙基、叔丁基、异丁基等)、环烷基(脂环族基团)(环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)、被烷基取代的环烷基和被环烷基取代的烷基。此外,其中 x 是 1-5 且 y 是 2-10 的措辞“ C_x-C_y 烷基”表示特定碳范围的特定烷基(直链或支链的)。例如,措辞 C_1-C_4 烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、异丁基和仲丁基。此外,术语 C_{3-6} 环烷基包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。如下面所讨论的那样,这些烷基以及环烷基可进一步被取代。“ C_0-C_n 烷基”是指共价单键(C_0)或具有 1 至 n 个碳原子的烷基;例如“ C_0-C_4 烷基”是指共价单键或 C_1-C_4 烷基;“ C_0-C_8 烷基”是指共价单键或 C_1-C_8 烷基。在一些情况中,具体给出了烷基的取代基。例如,“ C_1-C_4 羟基烷基”是指具有至少一个羟基取代基的 C_1-C_4 烷基。

[0125] “亚烷基”是指二价的如上所定义的烷基。 C_0-C_4 亚烷基是共价单键或具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基; C_0-C_6 亚烷基是共价单键或具有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。

[0126] “环烷基”是包含一个或多个饱和和 / 或部分饱和的环(其中所有环成员均是碳)的基团,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、十氢 - 萘基、八氢 - 茛基和前述基团的部分饱和的变型如环己烯基。环烷基不包括芳族环或杂环。某些环烷基是 C_3-C_8 环烷基,其中该基团包含具有 3 至 8 个环成员的单环。“(C_3-C_8 环烷基) C_0-C_4 烷基”是通过共价单键或 C_1-C_4 亚烷基连接的 C_3-C_8 环烷基。

[0127] 此外,烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等)既包括“未被取代的烷基”又包括“被取代的烷基”,后者是指具有代替烃骨架的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基基团,其使得分子发挥其预期功能。

[0128] 术语“被取代的”用来描述具有代替分子中一个或多个原子例如 C、O 或 N 上的氢的取代基的基团。该类取代基可包括例如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基(phosphate)、磷酸根合(phosphonato)、次磷酸根合(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、氢硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基(sulfate)、烷基亚磺酰基、磺酸根合(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、吗啉代、酚、苄基、苯基、哌嗪、环戊烷、环己烷、吡啶、5H-四唑、三唑、哌啶或者芳族或杂芳族部分(moiety)。

[0129] 本发明的取代基的另一些实例包括但不限于选自以下的部分:直链或支链烷基(优选 C_1-C_5)、环烷基(优选 C_3-C_8)、烷氧基(优选 C_1-C_6)、烷硫基(优选 C_1-C_6)、烯基(优选 C_2-C_6)、炔基(优选 C_2-C_6)、杂环基、碳环基、芳基(例如苯基)、芳氧基(例如苯氧基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯氧基烷基)、芳基乙酰胺酰基

(arylacetamidoyl)、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基和芳基羰基或其它该类酰基、杂芳基羰基或杂芳基、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$ (例如 $-\text{NH}_2$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CN}$ (例如 $-\text{CN}$)、 $-\text{NO}_2$ 、卤素 (例如 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{C}(\text{卤素})_3$ (例如 $-\text{CF}_3$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CH}_2(\text{卤素})$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{CNH})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CHO}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{0-3}\text{R}'$ (例如 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OCH}_3$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (例如 $-\text{SH}$ 和 $-\text{SCH}_3$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OH}$ (例如 $-\text{OH}$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{COR}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}$ (被取代的或未被取代的苯基)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基})$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CO}_2\text{R}'$ (例如 $-\text{CO}_2\text{H}$) 或 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OR}'$ 基团,或者任何天然存在的氨基酸的侧链;其中 R' 和 R'' 各自独立地是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基。该类取代基可包括例如卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基 (包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基 (包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、肟基、氢硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基或者芳族或杂芳族部分。在某些实施方案中,羰基部分 ($\text{C}=\text{O}$) 可被肟部分进一步衍生化,例如,醛部分可以被衍生化为其肟 ($-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$) 类似物。本领域技术人员应当理解的是,如果适宜,在烃链上取代的部分本身可被取代。例如,环烷基可进一步例如被上述取代基取代。“芳烷基”部分是被芳基取代的烷基 (例如苯基甲基 (即苄基))。

[0130] 术语“烯基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基类似但是包含至少一个双键的不饱和脂族基团。

[0131] 例如,术语“烯基”包括直链烯基 (例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)、支链烯基、环烯基 (脂环族基团) (环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基)、被烷基或烯基取代的环烯基和被环烷基或环烯基取代的烯基。术语烯基进一步包括包含代替烃骨架中的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子的烯基。在某些实施方案中,直链或支链烯基在骨架中具有 6 个或更少的碳原子 (例如,对于直链而言 C_2-C_6 ,对于支链而言 C_3-C_6)。同样,环烯基在其环结构中可具有 3-8 个碳原子,更优选在环结构中具有 5 或 6 个碳。术语 C_2-C_6 包括含有 2 至 6 个碳原子的烯基。

[0132] 此外,术语烯基既包括“未被取代的烯基”又包括“被取代的烯基”,后者是指具有代替烃骨架中的一个或多个碳上的氢的取代基的烯基基团。该类取代基可包括例如烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基 (包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基 (包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、氢硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。

[0133] 术语“炔基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基类似但是包含至少一个三键的不饱和脂族基团。

[0134] 例如,术语“炔基”包括直链炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等)、支链炔基和被环烷基或环烯基取代的炔基。术语炔基进一步包括包含代替烃骨架中的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子的炔基。在某些实施方案中,直链或支链炔基在其骨架中具有6个或更少的碳原子(例如,对于直链而言为 C_2-C_6 ,对于支链而言为 C_3-C_6)。术语 C_2-C_6 包括含有2至6个碳原子的炔基。

[0135] 此外,术语炔基既包括“未被取代的炔基”又包括“被取代的炔基”,后者是指具有代替其烃骨架中的一个或多个碳上的氢的取代基的炔基基团。该类取代基可包括例如烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸根合、次膦酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、氢硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、亚磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。

[0136] 如现有技术中通常理解的那样,术语“胺”或“氨基”应被理解为广泛适用于分子、部分或官能团,可以是伯、仲或叔胺或氨基。术语“胺”或“氨基”包括其中氮原子与至少一个碳、氢或杂原子共价键合的化合物。该术语例如包括但不限于“烷基氨基”、“芳基氨基”、“二芳基氨基”、“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”、“芳基氨基烷基”、“烷氨基烷基”、“酰胺基”、“酰氨基”和“氨基羰基”。术语“烷基氨基”包括其中氮与至少一个另外的烷基键合的基团和化合物。术语“二烷基氨基”包括其中氮原子与至少两个另外的烷基键合的基团。术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括其中氮分别与至少一个或两个芳基键合的基团。术语“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”是指与至少一个烷基和至少一个芳基键合的氨基。术语“烷氨基烷基”是指与还与烷基键合的氮原子键合的烷基、烯基或炔基。

[0137] 术语“酰胺基”、“酰氨基”或“氨基羰基”包括含有与羰基或硫羰基的碳键合的氮原子的化合物或基团。该术语包括“烷氨基羰基”或“烷基氨基羰基”(其包括与键合至羰基的氨基键合的烷基、烯基、芳基或炔基)。其包括芳基氨基羰基和芳基羰基氨基(其包括与和羰基或硫羰基的碳键合的氨基键合的芳基或杂芳基部分)。术语“烷氨基羰基”、“烯基氨基羰基”、“炔基氨基羰基”、“芳基氨基羰基”、“烷基羰基氨基”、“烯基羰基氨基”、“炔基羰基氨基”和“芳基羰基氨基”均包括在术语“酰胺基”中。酰胺基还包括脒基(氨基羰基氨基)和氨基甲酸酯基(氧基羰基氨基)。

[0138] 术语“芳基”包括可包含0至4个杂原子的芳族基团,包括5-和6-元芳族单环基团,例如苯基、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、**噁唑**、异**噁唑**、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。此外,术语“芳基”还包括多环芳基,例如,三环芳基、二环芳基,例如萘、苯并**噁唑**、苯并二**噁唑**、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧基苯基、喹啉、异喹啉、蒽基、菲基、萘啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、去氮杂嘌呤(deazapurine)或吲哚。那些在环结构中具有杂原子的芳基也可称为“芳基杂环”、“杂环”、“杂芳基”或“杂芳族基团”。芳族环可在一个或多个环位置上被上述该类取代基取代,所述取代基例如烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、

羧酸酯基、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、磷酸酯基、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、脒基、亚氨基、氢硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。芳基也可以与脂环族环或非芳族的杂环稠合或桥连从而形成多环（例如四氢萘）。

[0139] 本文所列举的某些芳基是 C₆-C₁₀ 芳基 C₀-C₈ 烷基 (即, 其中包含至少一个芳族环的 6-至 10- 元碳环基团通过共价单键或 C₁-C₈ 亚烷基进行连接的基团)。该类基团包括例如苯基和茚满基以及其中前述任何一种基团通过 C₁-C₈ 亚烷基、优选通过 C₁-C₄ 亚烷基进行连接的基团。通过共价单键或 C₁-C₆ 亚烷基连接的苯基被称为苯基 C₀-C₆ 烷基 (例如苄基、1- 苄基 - 乙基、1- 苄基 - 丙基和 2- 苄基 - 乙基)。

[0140] 本文所用的术语杂芳基表示在各环中具有至多 7 个原子的稳定的单环或二环，其中至少一个环是芳族的并且包含 1 至 4 个选自 O、N 和 S 的杂原子。在该定义范围内的杂芳基包括但不限于：吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、异噻吩基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、四氢噻吩。如下面杂环的定义那样，“杂芳基”也应被理解为包括任何含氮杂芳基的 N-氧化物衍生物。在其中杂芳基取代基是二环的并且一个环是非芳族的或者不包含杂原子的情况中，应当理解的是分别通过芳族环或通过包含杂原子的环进行连接。

[0141] 本文所用的术语“杂环”或“杂环基”意指包含 1 至 4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5- 至 10- 元芳族或非芳族杂环, 并且包括二环基团。因此, “杂环基”包括上述杂芳基以及其二氢和四氢类似物。“杂环基”的另一些实例包括但不限于下面的基团: 苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并 噁唑基、呋唑基、呋啉基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基 (indolazinyl)、吲哚基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异 噁唑基、萘啶基 (naphthpyridinyl)、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异 噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4- 二 噁烷基、六氢氮杂 萘基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2- 酮基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并 噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异 噁唑基、二氢异噻唑基、二氢 噁二唑基、二氢 噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基, 以及其 N- 氧化物。杂环基取代基可以通过碳原子或通过杂原子进行连接。

[0142] “杂环 C₀-C₈ 烷基”是通过共价单键或 C₁-C₈ 亚烷基进行连接的杂环基团。(4-至 7-元杂环)C₀-C₈ 烷基是通过共价单键或具有 1 至 8 个碳原子的亚烷基进行连接的具有 4 至

7 个环成员的杂环基团（例如单环的或二环的）。“（6- 元杂芳基） C_0-C_6 烷基”是指通过直连键或 C_1-C_6 烷基进行连接的杂芳基。

[0143] 术语“酰基”包括含有酰基（ CH_3CO- ）或羰基的化合物和基团。术语“被取代的酰基”包括其中一个或多个氢原子被例如烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸根合、次膦酸根合、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、脒基、亚氨基、氢硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分代替的酰基。

[0144] 术语“酰基氨基”包括其中酰基部分与氨基键合的部分。例如，该术语包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基。

[0145] 术语“烷氧基”包括与氧原子共价连接的被取代的和未被取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基，并且可包括环状基团如环戊氧基。被取代的烷氧基的实例包括卤代烷氧基。烷氧基可以被诸如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸根合、次膦酸根合、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、脒基、亚氨基、氢硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分等基团取代。被卤素取代的烷氧基的实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基等。

[0146] 术语“羰基”或“羧基”包括含有与和氧原子形成的双键连接的碳的化合物和部分以及其互变异构形式。含有羰基的部分的实例包括醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酸酐等。术语“羧基部分”或“羰基部分”是指诸如其中烷基与羰基共价键合的“烷基羰基”、其中烯基与羰基共价键合的“烯基羰基”、其中炔基与羰基共价键合的“炔基羰基”、其中芳基与羰基共价连接的“芳基羰基”等基团。此外，该术语还指其中一个或多个杂原子与羰基部分共价键合的基团。例如，该术语包括例如氨基羰基部分（其中氮原子与羰基的碳键合，例如酰胺）、氨基羰基氧基部分（其中氧和氮原子均与羰基的碳键合）（例如也被称为“氨基甲酸酯基”）等部分。此外，也包括氨基羰基氨基（例如脲类）以及与杂原子（例如氮、氧、硫等以及碳原子）键合的羰基的其它组合。此外，杂原子可进一步被一个或多个烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、酰基等部分取代。

[0147] 术语“硫代羰基”或“硫代羧基”包括含有与和硫原子形成的双键连接的碳的化合物和部分。术语“硫代羰基部分”包括与羰基部分类似的部分。例如，“硫代羰基”部分包括其中氨基与硫代羰基的碳原子键合的氨基硫代羰基，此外，其它硫代羰基部分包括氧基硫代羰基（氧与碳原子键合）、氨基硫代羰基氨基等。

[0148] 术语“醚”包括含有与两个不同的碳原子或杂原子键合的氧的化合物 或部分。例如，该术语包括“烷氧基烷基”，其是指与和另一个烷基共价键合的氧原子共价键合的烷基、

烯基或炔基。

[0149] 术语“酯”包括含有与和羰基的碳键合的氧原子键合的碳原子或杂原子的化合物和部分。术语“酯”包括烷氧基羧基如甲氧基羧基、乙氧基羧基、丙氧基羧基、丁氧基羧基、戊氧基羧基等。烷基、烯基或炔基如上文所定义。

[0150] 术语“硫醚”包括含有与两个不同的碳原子或杂原子键合的硫原子的化合物和部分。硫醚的实例包括但不限于烷硫基烷基、烷硫基烯基和烷硫基炔基。术语“烷硫基烷基”包括具有与和烷基键合的硫原子键合的烷基、烯基或炔基的化合物。类似地，术语“烷硫基烯基”和“烷硫基炔基”是指其中烷基、烯基或炔基与和炔基共价键合的硫原子键合的化合物或部分。

[0151] 术语“羟基”包括具有 $-OH$ 或 $-O^-$ 的基团。

[0152] 术语“卤素”包括氟、溴、氯、碘等。术语“全卤代”一般是指其中所有氢均被卤素原子代替的部分。

[0153] 术语“杂原子”包括除碳或氢以外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧、硫和磷。

[0154] 应当理解的是，上述所有本发明的化合物将根据需要进一步包括毗连原子之间的价键和 / 或氢以满足各原子的化合价。即，可以添加价键和 / 或氢原子以为下列类型的各种原子提供下列总价键数：碳：四个价键；氮：三个价键；氧：两个价键；硫：两个价键。

[0155] “任选地被取代的”基团是未被取代的或者在一个或多个可用位置、通常 1、2、3、4 或 5 个位置上被一个或多个氢以外的合适的基团（其可相同或不同）取代。措辞“被 0 至 X 个取代基取代”（其中 X 是可能取代基的最大数目）也表示任选的取代。某些任选地被取代的基团被 0 至 2、3 或 4 个独立选择的取代基取代（即，是未被取代的或者被至多所述的最多数目的取代基取代）。

[0156] 还应当注意的是，一些本发明的化合物的取代基包括异构的环结构。因此，应当理解的是，除非另有说明，否则在本发明的范围内包括特定取代基的结构异构体。例如，术语“四唑”包括四唑、2H-四唑、3H-四唑、4H-四唑和 5H-四唑。

[0157] 如文中所用，术语“异构体”指具有相同的分子式但具有不同的原子排列和构型的不同化合物。还如文中所用，术语“光学异构体”或“立体异构体”涉及对于给定的本发明的化合物可能存在的任何不同立体异构构型，并包括几何异构体。应当理解，取代基可能连接在碳原子的手性中心。因此，本发明包括所述化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋物。“对映异构体”是互为不可重叠的镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的 1 : 1 混合物是“外消旋的”混合物。在适当时，该术语用于表示外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子但互相不为镜像的立体异构体。根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统指定绝对立体化学。当化合物是纯对映异构体时，每个手性碳处的立体化学可以用 R 或 S 标明。绝对构型未知的拆分的化合物可以根据它们在钠 D 线波长旋转平面偏振光的方向（右旋或左旋的）指定 (+) 或 (-)。本文描述的某些化合物含有一个或多个不对称中心，因此可以产生根据绝对立体化学可被限定为 (R)- 或 (S)- 的对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式。本发明意欲包括所有此类可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式和中间的混合物。光学活性 (R)- 和 (S)- 异构体可以采用手性合成元或手性试剂制备或者采用常规技术拆分。如果化合物含有双键，取代基可以是 E 或 Z 构型。如果化合物含有

二取代的环烷基,则环烷基取代基可能具有顺式或反式构型。还意欲包括所有的互变异构形式。

[0158] 如文中所用,术语“药学可接受的盐”指保留本发明的化合物的生物学效力和性质的盐,且其通常不是生理学上或其它方面所不希望的。在许多情况中,由于存在氨基和/或羧基基团或与其相似的基团,本发明的化合物能够形成酸和/或碱盐。

[0159] 药学可接受的酸加成盐可以与无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴化物、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、chlorthophyllonate、柠檬酸盐、乙二磺酸盐(ethandisulfonate)、富马酸盐、葡庚酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘化物/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0160] 可以由其衍生得到盐的无机酸包括例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0161] 可以由其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、羟乙酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。药学可接受的碱加成盐可以与无机和有机碱形成。

[0162] 可以由其衍生得到盐的无机碱包括例如钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌、铜等;特别优选的是铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0163] 可以由其衍生得到盐的有机碱包括例如伯、仲和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环胺、碱性离子交换树脂等,特别是例如异丙胺、苄星(benzathine)、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0164] 本发明的药学可接受的盐可以通过常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。通常,此类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计算量的适当碱(例如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计算量的适当酸反应来制备。此类反应通常在水或有机溶剂或两者的混合物中进行。通常,当可用时,非水介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。其它适当的盐的列表可见于例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985);和 Stahl 和 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002) 中。

[0165] 本发明包括所有药学可接受的同位素标记的本发明的化合物,即式(I)化合物,其中(1)一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数与自然通常可见的原子质量或质量数不同的原子所替换,和/或(2)一个或多个原子的同位素比与天然存在的比例不同。

[0166] 适于包含在本发明的化合物中的同位素的示例包括以下元素的同位素:氢,例如 ^2H 和 ^3H ;碳,例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;氯,例如 ^{36}Cl ;氟,例如 ^{18}F ;碘,例如 ^{123}I 和 ^{125}I ;氮,例如 ^{13}N 和 ^{15}N ;氧,例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ;磷,例如 ^{32}P ;和硫,例如 ^{35}S 。

[0167] 某些同位素标记的式(I)化合物,例如引入放射性同位素的那些,可用于药物和/

或底物组织分布研究。放射性同位素氚（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）尤其可用于这一目的，因为它们易于引入并有现成的检测手段。

[0168] 用重同位素例如氘即 ^2H 取代可提供由更高的代谢稳定性产生的某些治疗益处，例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求，因此在某些情况下可能是优选的。用正电子发射同位素例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 取代可用于正电子发射断层摄影术（PET）研究，用于检测底物受体占据。

[0169] 同位素标记的式（I）化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术制备，或通过与随附的实施例和制备例中所述的那些类似的方法采用适当的同位素标记的试剂代替之前使用的非标记的试剂来制备。

[0170] 根据本发明的药学可接受的溶剂化物包括其中结晶的溶剂可以被同位素取代（例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO）的那些。

[0171] 含有能够充当氢键的供体和 / 或受体的基团的本发明的化合物即式（I）化合物可能能够与适当的共晶形成物（formers）形成共晶。这些共晶可以由式（I）化合物通常已知的共晶形成方法来制备。所述方法包括研磨、加热、共升华、共熔或在溶液中使式（I）化合物与共晶形成物在结晶条件下接触并分离由此形式的共晶。适当的共晶形成物包括描述在 WO 2004/078163 中的那些。因此本发明还提供包含式（I）化合物的共晶。

[0172] 如文中所用，术语“药学可接受的载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣材料、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂（例如抗菌剂、抗真菌剂）、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等和其组合，其对本领域技术人员而言是已知的（例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版 Mack Printing Company, 1990, 第 1289-1329 页）。除了其与活性成分不相容以外，在治疗或药物组合物中考虑使用任何常规载体。

[0173] 术语本发明的化合物的“治疗有效量”指引起个体生物学或医学响应的本发明的化合物的量，所述响应例如降低或抑制酶或蛋白质活性或改善症状、缓解疾患、减慢或延迟疾病进展或预防疾病等。在一个非限制性实施方案中，术语“治疗有效量”指如下的本发明的化合物的量，当将其施用至个体时其有效地（1）至少部分缓解、抑制、预防和 / 或改善（i）由 NS3/NS4 丝氨酸蛋白酶活性介导的疾患或病症或疾病；或（2）降低或抑制 NS3 丝氨酸蛋白酶的活性；或（3）降低或抑制编码 NS3 丝氨酸蛋白酶的至少一种病毒的复制。在另一个非限制性实施方案中，术语“治疗有效量”指如下的本发明的化合物的量，当施用至细胞或组织或非细胞生物材料或培养基中时，其有效地至少部分降低或抑制病毒载量和 / 或病毒复制。在上面的对于 NS3 蛋白酶阐明的术语“治疗有效量”的含义还以相同方式适用于任何其它相关的蛋白质 / 肽 / 酶，例如 NS2 蛋白酶、NS3 蛋白酶、NS3 解链酶、NS5a 蛋白和 / 或 NS5b 聚合酶等。

[0174] 如文中所用，术语“个体”指动物。优选地，所述动物是哺乳动物。个体还指例如灵长类（例如人类）、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在优选的实施方案中，所述个体是灵长动物。在另一优选的实施方案中，所述个体是人。

[0175] 如文中所用，术语“抑制”指降低或抑制给定疾患、症状或病症或疾病或者显著降低生物学活性或过程的基线活性。

[0176] 如文中所用，术语“治疗”任何疾病或病症在一个实施方案中指改善所述疾病或病

症（即减慢或停止或减低所述疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一实施方案中，“治疗”指缓解或改善至少一种身体参数包括不可被患者辨别的那些。在另外的一个实施方案中，“治疗”指在身体上（例如可辨别的症状的稳定）、生理学上（例如身体参数的稳定）或在其两者上调节疾病或病症。在另外的一个实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发展或进展。

[0177] 如文中所用，如果个体将在生物学、医学或生活质量方面从治疗受益，则个体“需要”治疗。

[0178] 如文中所用，在本发明中（尤其在权利要求中）使用的术语“一个”、“一种”、“所述”和类似的术语被理解为包括单数和复数，除非文中另外特别指出或根据上下文明显矛盾。

[0179] 本文中描述的所有方法可以任何适当的顺序进行，除非文中另外特别指出或根据上下文明显矛盾。本文提供的任何和所有示例或示例性语言（如“例如”）的使用仅旨在更好地阐明本发明，而不对要求保护的本发明的范围进行任何限制。

[0180] 本发明的化合物的任何不对称原子（例如碳等）可以以外消旋或对映体富集的例如 (R)-、(S)- 或 (R,S)- 构型存在。在某些实施方案中，每个不对称原子在 (R)- 或 (S)- 构型上具有至少 50% 对映体过量、至少 60% 对映体过量、至少 70% 对映体过量、至少 80% 对映体过量、至少 90% 对映体过量、至少 95% 对映体过量或至少 99% 对映体过量。在具有不饱和键的原子上的取代基可能，如果存在的话，以顺式-(Z)- 或反式-(E) 形式存在。

[0181] 因此，如本文中所用，本发明的化合物可以是可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式，例如基本上纯的几何（顺式或反式）异构体、非对映异构体、光学异构体（对映体）、外消旋物或其混合物。

[0182] 可以基于组分的物理化学差异将任何得到的异构体混合物分离为纯或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋物，例如通过色谱法和 / 或分步结晶分离。

[0183] 任何得到的终产物或中间体的外消旋物可以通过已知方法拆分为光学对映体，例如分离其与光学活性酸或碱获得的非对映异构的盐，并释放光学活性的酸性或碱性化合物。具体来讲，因此，例如通过与光学活性的酸形成的盐的分步结晶，碱性部分可用于将本发明的化合物拆分为它们的光学对映体，所述光学活性的酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对甲苯酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。还可以通过手性色谱法例如高效液相色谱法 (HPLC) 采用手性吸附剂拆分外消旋的产物。

[0184] 本发明的化合物还可以以游离形式、其盐或其前药衍生物形式获得。

[0185] 当在同一分子中同时存在碱性基团和酸性基团时，本发明的化合物还可形成内盐，例如两性离子型分子。

[0186] 本发明还提供本发明的化合物的前药，其在体内转化为本发明的化合物。前药是活性或非活性的化合物，将前药施用到个体后，通过体内生理作用例如水解、代谢等将其化学修饰为本发明的化合物。与制备和使用前药有关的适合性和技术是本领域技术人员众所周知的。在概念上，可将前药分为两种非排他的类别：生物前体前药和载体前药。参见 The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。通常，生物前体前药是无活性的或与相应的活性药物化合物相比具有低活性的化合物，其含有一个或多个保护基团并通过代谢或溶剂解转化为活性形式。活性药物

形式和任何释放的代谢产物应当具有可接受的低毒性。

[0187] 载体前药是含有例如改善摄取和 / 或定位递送至作用位点的转运部分的药物化合物。对于此类载体前药要求：药物部分和转运部分间的连接是共价键，该前药是无活性的或比药物化合物活性低，且任何释放的转运部分是可接受的非毒性的。对于其中转运部分用于增强摄取的前药，转运部分的释放通常应当是快速的。在其它情况中，需要利用提供慢释放的部分，例如某些聚合物或其它部分，例如环糊精类。载体前药可以例如用于改善一种或多种下列性质：增加亲脂性、增加药理作用的持续时间、增加位点特异性、降低毒性和副反应和 / 或药物制剂方面的改善（例如稳定性、水溶性、抑制不希望的器官感觉或物理化学性质）。例如，可以通过 (a) 用亲脂性羧酸（例如具有至少一个亲脂性部分的羧酸）酯化羟基或 (b) 用亲脂性醇（例如具有至少一个亲脂性部分的醇，例如脂肪族醇）酯化羧酸基团来增加亲脂性。

[0188] 示例性前药例如是游离的羧酸的酯类和硫醇的 S- 酰基衍生物和醇类或酚类的 O- 酰基衍生物，其中酰基如文中所定义的含义。优选的是通过在生理条件下溶剂分解为母体羧酸的可逆的药学可接受的酯衍生物，例如低级烷基酯类、环烷基酯类、低级烯基酯类、苄基酯类、单 - 或二 - 取代的低级烷基酯类，例如 □ - (氨基、单 - 或二 - 低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基) - 低级烷基酯类、□ - (低级烷酰基氧基、低级烷氧基羰基或二 - 低级烷基氨基羰基) - 低级烷基酯类，例如本领域中常规使用的新戊酰氧基甲基酯等等。此外，胺已经被掩蔽为芳基羰基氧基甲基取代的衍生物，其通过体内的酯酶断裂释放出游离的药物和甲醛 (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989))。此外，包含酸性的 NH 基团例如咪唑、酰亚胺、吡啶等等的药物已用 N- 酰基氧基甲基基团掩蔽 (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。羟基基团已掩蔽为酯类和醚类。EP 039,051 (Sloan 和 Little) 公开曼尼希碱异羟肟酸前药、它的制备和使用。

[0189] 此外，本发明的化合物（包括其盐）也能以其水合物的形式得到，或包含用于其结晶的其它溶剂。

[0190] 在另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含本发明的化合物和药学可接受的载体。药物组合物可以被配制用于特定的施用途径，例如口服施用、胃肠外施用和直肠施用等。此外，本发明的药物组合物可以被制备为固体形式包括胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂，或制备为液体形式包括溶液剂、混悬剂或乳剂。可以将药物组合物进行常规制药操作例如灭菌，和 / 或药物组合物可以含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅助剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0191] 典型地，药物组合物是片剂和明胶胶囊，其包含活性成分以及

[0192] a) 稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘氨酸；

[0193] b) 润滑剂，例如硅石、滑石粉、硬脂酸、其镁盐或钙盐和 / 或聚乙二醇；对于片剂还包含

[0194] c) 粘合剂，例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要的话

[0195] d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾合剂；和 / 或

[0196] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0197] 片剂可以根据本领域已知的方法进行薄膜包衣或肠包衣。

[0198] 用于口服施用的适当的组合物包含在片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊或糖浆剂或酞剂形式中的有效量的本发明的化合物。用于口服使用的组合物根据制备药物组合物的领域中已知的任何方法制备,此类组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质,以提供美观、可口的药物制剂。片剂含有活性成分以及与其混合的无毒性的适于制备片剂的药学可接受的赋形剂。这些赋形剂例如是惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂是未包衣的或用已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,因此在更长的时间内提供持续的作用。例如,可以使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂可以以硬明胶胶囊提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或以软明胶胶囊提供,其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0199] 某些可注射组合物是等渗水溶液或混悬液,栓剂有利地由脂肪性乳液或混悬液制备。所述组合物可以被灭菌和/或含有辅助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,它们还可以含有其它有治疗价值的物质。所述组合物可以分别根据常规的混合、制粒或包衣方法来制备,且含有约 0.1-75%或约 1-50%的活性成分。

[0200] 用于经皮施用的适当组合物包含有效量的本发明的化合物和载体。载体包括用于助于穿过宿主的皮肤的可吸收的药理学上可接受的溶剂。例如,经皮装置为绑带形式,其包含背衬部件、含有所述化合物以及任选的载体的贮库、任选的用于以受控和预定速度在延长的时段内将化合物递送至宿主的皮肤的控速屏障和将装置固定至皮肤的手段。

[0201] 用于局部施用例如至皮肤、眼和粘膜的适当组合物包括水溶液剂、混悬剂、软膏剂、乳剂、凝胶剂或可喷雾的制剂,例如通过气雾等递送。此类局部递送系统特别适用于阴道施用,例如用于预防 HCV 感染。它们可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0202] 本发明还提供包含作为活性成分的本发明的化合物的无水药物组合物和剂型,因为水可能加快某些化合物的降解。

[0203] 本发明的无水药物组合物和剂型可以采用无水或低含水成分以及低水分或低湿度条件来制备。无水药物组合物可以被制备和贮存,以使得维持其无水性质。因此,优选采用已知防止暴露于水的材料包装无水组合物,从而它们可以被包括在适当的药盒中。适当的包装的实例包括但不限于密封箔、塑料、单位剂量容器(例如小瓶)、泡罩包装和条带包装。

[0204] 本发明还提供包含一种或多种降低作为活性成分的本发明的化合物的分解速度的物质的药物组合物和剂型。此类物质在文中称为“稳定剂”,其包括但不限于抗氧化剂例如抗坏血酸、pH 缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0205] 本发明的药物组合物或组合可以在用于约 50-70kg 的个体的约 1-1000mg 活性成分、或约 1-500mg 或约 1-250mg 或约 1-150mg 或约 0.5-100mg 或约 1-50mg 活性成分的单位剂量中。化合物、药物组合物或其组合的治疗有效剂量取决于个体的种类、体重、年龄和个体情况、被治疗的病症或疾病或其严重程度。普通的医师、临床医生或兽医可以容易地确定

每一活性成分预防、治疗或抑制病症或疾病的进展所必需的有效量。

[0206] 上面所述的剂量性质可有利地采用哺乳动物例如小鼠、大鼠、狗、猴或离体器官、组织和其制备物在体外和体内测试中来证实。本发明的化合物可以以溶液例如优选水溶液形式在体外施用,和例如作为混悬剂或水溶液经肠、胃肠外、优选静脉内来体内施用。体外剂量可以为约 10^{-3} 至 10^{-9} 摩尔浓度。体内的治疗有效量可以取决于施用途径在约 0.1-500mg/kg 或约 1-100mg/kg 间变化。

[0207] 根据本发明的化合物的活性可以用体外和体内方法包括但不限于下文提供的方法来评价。

[0208] 在一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含式 (I) 化合物和另外的治疗剂。任选地,药物组合物可以包含如上所述的药学可接受的赋形剂。

[0209] 在一个实施方案中,本发明提供药盒 (kit),其包含两种或更多种各独立的药物组合物,其中至少一种药物组合物含有式 (I) 化合物。在一个实施方案中,所述药盒包含用于分别容纳所述组合物的工具,例如容器、分开的瓶或分开的箔盒。此类药盒的一个示例是泡罩包装,其通常用于包装片剂、胶囊等。

[0210] 本发明的药盒可用于施用不同的剂型,例如口服和胃肠外,以不同的给药周期施用各独立的组合物,或用于各独立的组合物相互间的剂量调整。为了有助于顺从,本发明的药盒通常包含给药说明。

[0211] 在本发明的组合治疗中,本发明的化合物和其它治疗剂可以由相同或不同的生产商制备和 / 或配制。此外,本发明的化合物和其它治疗剂可以在如下情况被集合在组合治疗中:(i) 在将组合产品呈现给医师前(例如在包含本发明的化合物和其它治疗剂的药盒的情况下);(ii) 在施用前不久由医师自己(或在医师的指导下);(iii) 例如在本发明的化合物和其它治疗剂的连续施用期间由患者自己。

[0212] 因此,本发明提供式 (I) 化合物用于治疗由 NS3 蛋白酶活性介导的疾病或疾患包括但不限于选自 HCV、HIV 等等的病毒感染的用途,其中该药物被制备用于与另外的治疗剂一起施用。本发明还提供另外的治疗剂用于治疗由 NS3 蛋白酶活性介导的疾病或疾患的用途,其中该药物与式 (I) 化合物一起施用。

[0213] 本发明还提供用于治疗由 NS3 蛋白酶活性介导的疾病或疾患的方法中的式 (I) 化合物,其中将式 (I) 化合物被配制用于与另外的治疗剂一起施用。本发明还提供用于治疗由 NS3 蛋白酶活性介导的疾病或疾患的方法中的另外的治疗剂,其中将所述另外的治疗剂配制用于与式 (I) 化合物一起施用。本发明还提供用于治疗由 NS3 蛋白酶活性介导的疾病或疾患的方法中的式 (I) 化合物,其中式 (I) 化合物与另外的治疗剂一起施用。本发明还提供用于治疗由 NS3 蛋白酶活性介导的疾病或疾患的方法中的另外的治疗剂,其中所述另外的治疗与式 (I) 化合物一起施用。

[0214] 本发明还提供式 (I) 化合物用于治疗病毒感染的用途,其中患者之前(例如在 24 小时内)已经用另外的治疗剂治疗。本发明还提供另外的治疗剂用于治疗病毒的用途,其中患者之前(例如在 24 小时内)已经用式 (I) 化合物治疗。

[0215] 在一个实施方案中,所述另外的治疗剂选自:

[0216] 本发明的化合物也可以与用于治疗个体的与 HCV 有关的病症的其它物质例如是或不是式 I 化合物的另外的调节 HCV 的化合物组合使用。

[0217] 术语“组合”意指位于一个剂量单位形式中的固定组合或用于组合施用的套盒(kit of parts),其中本发明的化合物和组合伙伴可以被同时独立地施用或者在一定时间间隔内分别施用,所述时间间隔尤其使得组合伙伴表现出合作的作用,例如协同作用,或其任何组合。

[0218] 例如,被全部引入本文作为参考的WO 2005/042020描述了许多HCV抑制剂与细胞色素P450(“CYP”)抑制剂的组合。可以将改善相关NS3/4A蛋白酶药动力学的任何CYP抑制剂与本发明的化合物组合使用。这些CYP抑制剂包括但不限于利托那韦(WO 94/14436,将其全部引入本文作为参考)、酮康唑、醋竹桃霉素、4-甲基吡唑、环孢菌素、NIM811、氯美噻唑、西咪替丁、伊曲康唑、氟康唑、咪康唑、氟伏沙明、氟西汀、奈法唑酮、舍曲林、茚地那韦、奈非那韦、安泼那韦、福沙那韦、沙奎那韦、洛匹那韦、地拉夫定、红霉素、VX-944和VX-497。优选的CYP抑制剂包括利托那韦、酮康唑、醋竹桃霉素、4-甲基吡唑、环孢菌素、NIM811和氯美噻唑。

[0219] 测量化合物抑制CYP活性的能力的方法是已知的(参见例如US 6,037,157和Yun等人Drug Metabolism & Disposition,第21卷,第403-407页(1993);将其引入本文作为参考)。例如,可以将待评估的化合物与0.1、0.5和1.0mg蛋白质/ml或其它适宜浓度的人肝微粒体(例如可商购获得的特征化的混合肝微粒体)一起在存在产生NADPH的系统的情况下孵育0、5、10、20和30分钟或其它适宜的时间。对照孵育可以在不存在肝微粒体的情况下进行0和30分钟(一式三份)。对样品进行分析以确定化合物的存在。将用产生线性化合物代谢速率的孵育条件作为进一步研究的指导。可以用本领域已知的实验来确定化合物代谢的动力学(K_m 和 V_{max})。可以测定化合物的消失速率并按照Michaelis-Menten动力学用Lineweaver-Burk, Eadie-Hofstee 或非线性回归分析对数据进行分析。

[0220] 然后可进行代谢抑制实验。例如,可以将化合物(一个浓度, $< K_m$)与混合人肝微粒体一起在不存在或存在CYP抑制剂(如利托那韦)的情况下在以上确定的条件下进行孵育。如应意识到的那样,对照孵育应包含与用CYP抑制剂的孵育相同浓度的有机溶剂。可以对样品中的化合物浓度进行定量并且可以测定母体化合物的消失速率,将该速率表示为对照活性的百分比。

[0221] 用于评估本发明的化合物和CYP抑制剂共同施用对个体的影响的方法也是已知的(参见例如US2004/0028755;将其引入本文作为参考)。在本发明中可以用任何该类方法来测定组合的药动力学影响。然后可选择将从本发明的治疗获益的个体。

[0222] 因此,本发明的一个实施方案提供了施用CYP3A4抑制剂和本发明的化合物的方法。本发明的另一个实施方案提供了施用同工酶3A4(“CYP3A4”)、同工酶2C19(“CYP2C19”)、同工酶2D6(“CYP2D6”)、同工酶1A2(“CYP1A2”)、同工酶2C9(“CYP2C9”)或同工酶2E1(“CYP2E1”)的抑制剂的方法。在其中蛋白酶抑制剂是VX-950(或其立体异构体)的实施方案中,CYP抑制剂优选地抑制CYP3A4。

[0223] 如应意识到的那样,在人体内广泛观察到CYP3A4活性。因此,预期本发明涉及同工酶3A4的抑制的实施方案适用的患者广泛。

[0224] 因此,本发明提供了其中将CYP抑制剂与本发明的化合物在相同的剂型中或在各独立的剂型中一起施用的方法。

[0225] 本发明的化合物(例如式I或其子式的化合物)可以作为唯一的成分被施用或者

与其它抗病毒剂、尤其是对抗 HCV 的活性剂组合或交替施用。在组合疗法中,两种或更多种物质的有效剂量被一起施用,而在交替或顺序步骤疗法中,各物质的有效剂量被连续或顺序施用。一般而言,与交替治疗相比通常优选组合疗法,因为组合疗法同时诱导对病毒的多重胁迫。所给予的剂量将取决于药物的吸收、灭活和排泄速率以及其它因素。应当注意的是,剂量还将根据待减轻的病症的严重程度而变化。还应理解的是,对于任何特定的个体而言,应根据个体的需要和施用组合物或监督组合物施用的人的专业判断来随时调整具体的剂量方案和时间表。可通过将所述化合物与第二种和也许第三种抗病毒化合物组合或交替施用来延长、增加或恢复药物对病毒感染的功效,所述第二种或第三种抗病毒化合物在耐药病毒中诱导与主要药物导致的基因突变不同的基因突变。或者,可通过该类组合或交替疗法来改变药物的药动学、生物分布或其它参数。

[0226] 实施本发明的方法所需的日剂量将根据例如所用的本发明的化合物、宿主、施用方式、所治疗的病症的严重程度而变化。优选的日剂量范围约为 1 至 50mg/kg/天,为单剂量或多个分剂量。用于患者的合适的日剂量例如 1 至 20mg/kg 口服 (p. o) 或静脉内 (i. v) 的级别。用于口服施用的合适的单位剂型包含约 0.25 至 10mg/kg 活性成分例如式 I 或其子式的化合物以及一种或多种药学可接受的稀释剂或载体。剂型中共同物质的量可以变化很大,例如 0.00001 至 1000mg/kg 活性成分。

[0227] 所用的共同物质的日剂量将根据例如所用的化合物、宿主、施用方式和所治疗的病症的严重程度而变化。例如,拉米夫定可以以 100mg 的日剂量进行施用。聚乙二醇化干扰素可以以两百万至一千万 IU、更优选五百万至一千万 IU、最优选八百万至一千万 IU 的总周剂量每周一次至三次、优选每周一次地被胃肠外施用。因为可使用不同种类的共用物质,所以量可以变化很大,例如,每天 .0001 至 5,000mg/kg。

[0228] 目前治疗丙型肝炎的标准护理是聚乙二醇化干扰素 α 与利巴韦林的组合,其推荐剂量对于 I 基因型患者而言为 1.5 μ g/kg/wk 聚乙二醇化干扰素 α -2b 或 180 μ g/wk 聚乙二醇化干扰素 α -2a 加 1,000 至 1,200mg/天利巴韦林治疗 48 周,或者对于 2/3 基因型患者而言则是加 800mg/天利巴韦林治疗 24 周。

[0229] 本发明的化合物(例如式 I 或其子式的化合物)和本发明的共用物质可以通过任何常规途径施用,特别是肠内例如口服施用,例如以饮用溶液、片剂或胶囊的形式施用,或者胃肠外施用,例如以可注射溶液或混悬剂的形式胃肠外施用。某些优选的药物组合物可以例如 UK 2,222,770A 中所述的以微乳为基础的那些。

[0230] 本发明的化合物(例如式 I 或其子式的化合物)与其它药物(共用物质)一起施用,所述其它药物例如是具有抗病毒活性、尤其是抗黄病毒科 (Flaviviridae) 活性、最尤其是抗 HCV 活性的药物,例如干扰素,例如干扰素 α -2a 或干扰素 α -2b,例如 Intron^R A、Roferon^R、Avonex^R、Rebif^R 或 Betaferon^R,或与水溶性聚合物或与人白蛋白结合的干扰素,例如 albuferon; 抗病毒剂,例如利巴韦林、拉米夫定、US 专利 6,812,219 和 WO 2004/002422A2(将其内容全部引入本文作为参考)中所公开的化合物、HCV 或其它黄病毒科病毒编码因子如 NS3/4A 蛋白酶、解链酶或 RNA 聚合酶的抑制剂或该类抑制剂的前药,抗纤维化药,例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼;免疫调节剂,例如麦考酚酸、其盐或前药,例如麦考酚酸钠或麦考酚酸莫酯;或 S1P 受体激动剂,例如 FTY720 或其任选地被磷酸化的类似物,例如在 EP627406A1、EP778263A1、EP1002792A1、W002/18395、W002/76995、

WO 02/06268、JP2002316985、W003/29184、W003/29205、W003/62252 和 W003/62248(将其公开内容均全部引入本文作为参考) 中所公开的那些。

[0231] 干扰素与水溶性聚合物的轭合物尤其是包括与聚环氧烷均聚物如聚乙二醇 (PEG) 或聚丙二醇、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物及其嵌段共聚物的轭合物。作为以聚环氧烷为基础的聚合物的替代选择, 可以使用有效的非抗原材料如葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮类、聚丙烯酰胺类、聚乙烯醇类、以碳水化合物为基础的聚合物等。US 专利 4, 766, 106、4, 917, 888、欧洲专利 申请 023698、欧洲专利申请 0510356 和国际专利申请 WO 95/13090 中对该类干扰素-聚合物轭合物进行了描述, 将这些文献的公开内容全部引入本文作为参考。因为聚合物修饰充分降低抗原反应, 所以外来干扰素无需是完全自体同源的。用于制备聚合物轭合物的干扰素可以由哺乳动物提取物制得, 如人、反刍动物或牛干扰素, 或者可以重组制备。优选干扰素与聚乙二醇的轭合物, 其也被称为聚乙二醇化干扰素。

[0232] 尤其优选的干扰素轭合物是聚乙二醇化 α -干扰素类, 例如聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b; 聚乙二醇化复合干扰素或聚乙二醇化精制干扰素- α 产品。聚乙二醇化干扰素- α -2a 例如在欧洲专利 593, 868(将其全部引入本文作为参考) 中有描述, 其是可商购获得的, 例如以商品名 **PEGASYS**[®] (霍夫曼-拉罗氏公司 (Hoffmann-La Roche)) 商购获得。聚乙二醇化干扰素- α -2b 例如在欧洲专利 975, 369(将其全部引入本文作为参考) 中有描述, 其是可商购获得的, 例如以商品名 **PEG-INTRON A**[®] (先灵葆雅公司 (Schering Plough)) 商购获得。聚乙二醇化复合干扰素在 WO 96/11953(将其全部引入本文作为参考) 中有描述。优选的聚乙二醇化 α -干扰素是聚乙二醇化干扰素- α -2a 和聚乙二醇化干扰素- α -2b。还优选聚乙二醇化复合干扰素。

[0233] 另一些优选的共用物质是干扰素的融合蛋白, 例如干扰素- α -2a、干扰素- α -2b 的融合蛋白; 各自与另外的蛋白融合的复合干扰素或精制干扰素- α 产品。如 US 专利 6, 973, 322 和国际出版物 W002/60071、W005/003296 和 W005/077042(人类基因组科学公司 (Human Genome Sciences)) 中所述, 某些优选的融合蛋白包含干扰素 (例如干扰素- α -2b) 和白蛋白。优选的与人白蛋白轭合的干扰素是 Albuferon(人类基因组科学公司)。

[0234] 与亲环素 (cyclophilin) 强力结合但是不具有免疫抑制性的环孢菌素类包括在 US 专利 5, 767, 069 和 5, 981, 479 中所述的那些环孢菌素, 将其引入本文作为参考。MeIle⁴-环孢菌素 (即 NIM811) 和 Debio-025 (Debiopharm) 是优选的非免疫抑制性环孢菌素。在 W02006039668(西尼克斯公司 (Scynexis)) 和 W02006038088(迪博制药公司 (Debiopharm SA)) 中描述了某些其它环孢菌素衍生物, 将其引入本文作为参考。当环孢菌素在混合淋巴细胞反应 (MLR) 中具有不高于环孢菌素 A 的 5%、优选不高于 2% 的活性时, 认为环孢菌素是非免疫抑制性的。T. Meo 在 "Immunological Methods", L. Lefkovits 和 B. Peris 编辑, Academic Press, N. Y. 第 227-239 页 (1979) 中对混合淋巴细胞反应进行了描述。将来自 Balb/c 小鼠 (雌性, 8-10 周龄) 的脾细胞 (0.5×10^6) 与 0.5×10^6 个辐射 (2000 rads) 或丝裂霉素 C 处理的来自 CBA 小鼠 (雌性, 8-10 周龄) 的脾细胞一起共孵育 5 天。辐射处理的同种基因的细胞在 Balb/c 脾细胞中诱导增殖反应, 可以通过向 DNA 中掺入标记的前体来对其进行测量。因为刺激物细胞是辐射处理的 (或丝裂霉素 C 处理的), 因此它们对 Balb/c 细胞无增殖反应, 但是保留了其抗原性。将在 MLR 中测得的供试化合物的

IC₅₀ 与在平行实验中测得的环孢菌素 A 的 IC₅₀ 进行比较。此外,非免疫抑制性环孢菌素类缺乏抑制 CN 和下游 NF-AT 途径的能力。[MeIle]⁴- 环孢菌素是一种用于本发明的优选的非免疫抑制性亲环素-结合环孢菌素。

[0235] 利巴韦林 (1-β-D-呋喃核糖基-1-β-D-三唑-3-甲酰胺) 是一种以商品名病毒唑 (Virazole) 销售的不诱导干扰素的合成广谱抗病毒核苷类似物 (The Merck Index, 第 11 版, 编辑: Budavar, S, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, 第 1304 页, 1989)。美国专利 3,798,209 和 RE29,835 (将其全部引入本文作为参考) 公开并要求保护了利巴韦林。利巴韦林在结构上与鸟嘌呤核苷相似,具有对抗包括黄病毒科在内的多种 DNA 和 RNA 病毒的体外活性 (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000)。

[0236] 利巴韦林使 40% 的患者血清氨基转移酶水平降至正常,但是其不降低 HCV-RNA 的血清水平 (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000)。因此,利巴韦林单独使用时在降低病毒 RNA 水平方面无效。此外,利巴韦林还具有显著的毒性,并且已知其诱发贫血。利巴韦林未被批准用作对抗 HCV 的单一疗法;其被批准与干扰素 α-2a 或干扰素 α-2b 组合使用用于治疗 HCV。

[0237] 另外的优选的组合是本发明的化合物 (例如式 I 或其任何子式的化合物) 与非免疫抑制性亲环素-结合环孢菌素、与麦考酚酸、其盐或前药和 / 或与 S1P 受体激动剂例如 FTY720 的组合。

[0238] 可用于组合或交替治疗的化合物的另一些实例包括:

[0239] (1) 干扰素,包括干扰素 α 2a 或 2b 和聚乙二醇化 (PEG) 干扰素 α 2a 或 2b,例如:

[0240] (a) Intron- **A®**, 干扰素 α-2b (先灵公司 (Schering Corporation), Kenilworth, NJ);

[0241] (b) PEG- **Intron®**, 培干扰素 α-2b (先灵公司, Kenilworth, NJ);

[0242] (c) **Roferon®**, 重组干扰素 α-2a (霍夫曼-拉罗氏公司, Nutley, NJ);

[0243] (d) **Pegasys®**, 培干扰素 α-2a (霍夫曼-拉罗氏公司, Nutley, NJ);

[0244] (e) **Berefor®**, 可获得的干扰素 α 2 (勃林格殷格翰制药公司 (Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc.), Ridgefield, CT);

[0245] (f) **Sumiferon®**, 精制的天然 α 干扰素混合物 (住友公司 (Sumitomo), 日本)

[0246] (g) **Wellferon®**, 类淋巴母细胞干扰素 α n1 (葛兰素史克公司 (GlaxoSmithKline));

[0247] (h) **Infergen®**, 复合 α 干扰素 (因特莫恩制药公司 (InterMune Pharmaceuticals, Inc.), Brisbane, CA);

[0248] (i) **Alferon®**, 天然 α 干扰素的混合物 (干扰素科学公司 (Interferon Sciences) 和普渡制药公司 (Purdue Frederick Co.), CT);

[0249] (j) **Viraferon®**;

[0250] (k) 来自阿目金公司 (Amgen, Inc.), Newbury Park, CA 的复合 α 干扰素,

[0251] 干扰素的其它形式包括: 干扰素 β、γ、τ 和 ω, 如雪兰诺公司 (Serono) 的 Rebif (干扰素 β 1a)、沃根公司 (Viragen) 的 Omniferon (天然干扰素)、阿斯-雪兰诺公司 (Ares-Serono) 的 REBIF (干扰素 β-1a)、生物医药公司 (BioMedicines) 的 ω 干扰素; 埃

玛瑞罗生物技术公司 (Amarillo Biosciences) 的口服干扰素 α ; 与水溶性聚合物或与人白蛋白铎合的干扰素, 例如, Albuferon (人类基因组科学公司), 一种抗病毒剂、复合干扰素、羊或牛干扰素 - τ 。

[0252] 干扰素与水溶性聚合物的铎合物尤其是包括与聚环氧烷均聚物如聚乙二醇 (PEG) 或聚丙二醇、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物及其嵌段共聚物的铎合物。作为以聚环氧烷为基础的聚合物的替代选择, 可以有效使用非抗原材料如葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮类、聚丙烯酰胺类、聚乙烯醇类、以碳水化合物为基础的聚合物等。因为聚合物修饰充分降低抗原反应, 所以外来干扰素无需是完全自体同源的。用于制备聚合物铎合物的干扰素可以由哺乳动物提取物制得, 如人、反刍动物或牛干扰素, 或者可以重组制备。优选干扰素与聚乙二醇的铎合物, 其也被称为聚乙二醇化干扰素。

[0253] (2) 利巴韦林, 如来自威朗制药公司 (Valeant Pharmaceuticals, Inc.), Costa Mesa, CA) 的利巴韦林 (1- β -D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺); 来自先灵公司, Kenilworth, NJ 的 **Rebetol®** 和来自霍夫曼-拉罗切公司, Nutley, NJ 的 **Copegus®**; 和正在进行研制的新利巴韦林类似物如威朗制药公司的 Levovirin 和 Viramidine,

[0254] (3) 在使用 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物的反相 HPLC 测定法中表现出相关抑制作用的噻唑烷衍生物 (Sudo K. 等人, Antiviral Research, 1996, 32, 9-18), 尤其是具有被长烷基链取代的融合的肉桂酰部分的化合物 RD-1-6250、RD46205 和 RD46193;

[0255] (4) 在 Kakiuchi N. 等人 J. FEBS Letters 421, 217-220; Takeshita N. 等人 Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246 中鉴定的噻唑烷类和 N-苯甲酰苯胺类;

[0256] (5) 从链霉菌属 (Streptomyces sp.) 发酵培养肉汤分离出来的在 SDS-PAGE 和放射自显影测定法中对蛋白酶具有活性的菲醌 (phenanthrenequinone), Sch 68631 (Chu M. 等人, Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232) 和由真菌灰黄青霉菌 (Penicillium griseofulvum) 分离出来的在闪烁亲近测定法中表现出活性的 Sch 351633 (Chu M. 等人, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952);

[0257] (6) 蛋白酶抑制剂。

[0258] 实例包括以底物为基础的 NS3 蛋白酶抑制剂 (Attwood 等人, Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等人, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; Attwood 等人, Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, 德国专利公开物 DE19914474; Tung 等人, Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease; PCT WO 98/17679), 包括 α 酮酰胺类 (alpha-ketoamides) 和胍基脲类, 并且正在对以亲电体如硼酸和磷酸酯为末端的抑制剂 (Llinas-Brunet 等人, Hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT W099/07734) 进行研究。

[0259] 也正在研究以非底物为基础的 NS3 蛋白酶抑制剂如 2,4,6-三羟基-3-硝基-苯甲酰胺衍生物 (Sudo K. 等人, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238643-647; Sudo K. 等人 Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186), 包括 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者在酰胺上被 14 碳链取代, 后者具有对-苯氧基苯基。

[0260] Sch 68631 (一种菲醌) 是一种 HCV 蛋白酶抑制剂 (Chu M 等人, Tetrahedron Letters 37: 7229-7232, 1996)。在相同的作者给出的另一个实例中, 由真菌灰黄青霉菌分

离出来的 Sch 351633 被鉴定为蛋白酶抑制剂 (Chu M. 等人, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952)。已经通过以大分子的 eglin c 为基础设计选择性抑制剂获得了对 HCV NS3 蛋白酶的毫微摩尔效力。由水蛭分离出来的 eglin c 是多种丝氨酸蛋白酶如灰色链霉菌 (*S. griseus*) 蛋白酶 A 和 B、 ∇ -胰凝乳蛋白酶、糜蛋白酶 (chymase) 和枯草杆菌蛋白酶的强抑制剂。Qasim M. A. 等人, Biochemistry 36:1598-1607, 1997。

[0261] 公开了用于治疗 HCV 的蛋白酶抑制剂的 US 专利包括例如: Spruce 等人的 US 专利 6,004,933 (将其全部引入本文作为参考), 其公开了一类用于抑制 HCV 肽链内切酶 2 的半胱氨酸蛋白酶抑制剂; Zhang 等人的 US 专利 5,990,276 (将其全部引入本文作为参考), 其公开了丙型肝炎病毒 NS3 蛋白酶的合成抑制剂; Reyes 等人的 US 专利 5,538,865 (将其全部引入本文作为参考)。在科瓦斯国际公司 (Corvas International, Inc.) 的 WO 02/008251 以及先灵公司的 WO 02/08187 和 WO 02/008256 (将其全部引入本文作为参考) 中公开了作为 HCV 的 NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂的肽类。在勃林格殷格翰公司的 US 专利 6,534,523、6,410,531 和 6,420,380 以及百时美施贵宝公司 (Bristol Myers Squibb) 的 WO 02/060926 (将其全部引入本文作为参考) 中公开了三肽类 HCV 抑制剂。在先灵公司的 WO 02/48172 (将其引入本文作为参考) 中公开了作为 HCV 的 NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂的二芳基肽类。在先灵公司的 WO 02/18198 和百时美施贵宝公司的 WO 02/48157 (将其全部引入本文作为参考) 中公开了作为 HCV 的 NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂的咪唑烷酮类。沃特制药公司 (Vertex Pharmaceuticals) 的 WO 98/17679 和百时美施贵宝公司的 WO 02/48116 也公开了 HCV 蛋白酶抑制剂 (将其全部引入本文作为参考)。

[0262] HCV NS3-4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂, 包括勃林格殷格翰公司的 BILN2061、沃特制药公司的 VX-950、先灵葆雅公司的 SCH 6/7、TMC-435350 (Tibotec/Johnson&Johnson) 和目前处于临床前研究的其它化合物;

[0263] 以底物为基础的 NS3 蛋白酶抑制剂, 包括 α 酮酰胺类和胍基脲类, 和以亲电体如硼酸或磷酸酯为末端的抑制剂; 以非底物为基础的 NS3 蛋白酶抑制剂, 如 2,4,6-三羟基-3-硝基-苯甲酰胺衍生物, 包括 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者在酰胺上被 14 碳链取代, 后者具有对-苯氧基苯基; 和 Sch68631, 一种菲醌, 一种 HCV 蛋白酶抑制剂。

[0264] 由真菌灰黄青霉菌分离出来的 Sch 351633 被鉴定为蛋白酶抑制剂。由水蛭分离出来的 eglin c 是多种丝氨酸蛋白酶如灰色链霉菌蛋白酶 A 和 B、 α -胰凝乳蛋白酶、糜蛋白酶和枯草杆菌蛋白酶的强抑制剂。

[0265] US 专利 6004933 (将其全部引入本文作为参考) 公开了一类抑制 HCV 肽链内切酶 2 的半胱氨酸蛋白酶抑制剂; HCV NS3 蛋白酶的合成抑制剂 (pat)、三肽类 HCV 抑制剂 (pat)、二芳基肽类如 HCV 的 NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂 (pat)、作为 HCV 的 NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂的咪唑烷酮类 (pat)。

[0266] 噻唑烷类和 N-甲苯酰苯胺类 (ref)。在使用 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物的反相 HPLC 测定法中表现出相关抑制作用的噻唑烷衍生物, 尤其是具有被长烷基链取代的稠合肉桂酰部分的化合物 RD-16250、RD46205 和 RD46193

[0267] HCV NS5A 抑制剂包括百时美施贵宝公司的 BMS-790052 和目前正在临床前研究的其它化合物。

[0268] 从链霉菌属发酵培养肉汤分离出来的在 SDS-PAGE 和放射自显影测定法中对蛋白

酶具有活性的菲醌, Sch 68631 和由真菌灰黄青霉菌分离出来的在闪烁亲近测定法中表现出活性的 Sch 351633。

[0269] (7)HCV NS5B RNA- 依赖性 RNA 聚合酶的核苷或非核苷抑制剂, 如在 WO 2004/002422A2(将其全部引入本文作为参考) 中公开的 2'-C- 甲基-3'-O-L- 缬氨酸酯呋喃核糖基胞嘧啶(艾顿尼可斯制药公司 (Idenix))、R803(锐吉公司 (Rigel))、JTK-003(日本烟草公司 (Japan Tobacco))、HCV-086(维若药业 (ViroPharma)/ 惠氏公司 (Wyeth)) 和目前正在进行临床前研究的其它化合物;

[0270] 胶霉毒素 (ref) 和天然产品浅蓝菌素;

[0271] 2'- 氟核苷类;

[0272] 在 WO 02/057287A2、WO 02/057425A2、WO 01/90121、WO 01/92282 和 US 专利 6, 812, 219 中公开的其它核苷类似物, 将这些文献的公开内容全部引入本文作为参考。

[0273] 艾顿尼可斯制药公司在国际公布 WO 01/90121 和 WO 01/92282(将其全部引入本文作为参考) 中公开了支链核苷类在治疗黄病毒类(包括 HCV) 和瘟疫病毒属 (pestiviruses) 中的用途。具体而言, 在艾顿尼可斯制药公司的公布文本中公开了一种治疗人和其它宿主动物的丙型肝炎感染(和黄病毒类及瘟疫病毒属) 的方法, 其包括单独施用或与其它抗病毒剂组合施用有效量的生物学活性的 1', 2', 3' 或 4' - 分支的 B-D 或 B-L 核苷类或其药学可接受的盐或前药, 所述活性物质任选处于药学可接受的载体中。在 US 专利 6, 395, 716 和 6, 875, 751(将其各自引入本文作为参考) 中描述了某些优选的生物学活性的 1', 2', 3' 或 4' 分支的 B-D 或 B-L 核苷类, 包括 Telbivudine。

[0274] 公开了某些核苷类似物用于治疗丙型肝炎病毒的用途的另一些专利申请包括: 生物化学制药公司 (BioChem Pharma, Inc.) (现在是希雷生物化学有限公司 (Shire Biochem, Inc.)) 申请的 PCTCA00/01316(WO 01/32153; 2000 年 11 月 3 日提交) 和 PCT/CA01/00197(WO 01/60315; 2001 年 2 月 19 日提交); 默克公司 (Merck&Co., Inc.) 申请的 PCT/US02/01531(WO02/057425; 2002 年 1 月 18 日提交) 和 PCT/US02/03086(WO 02/057287; 2002 年 1 月 18 日提交); 拉罗切公司申请的 PCT/EP01/09633(WO 02/18404; 2001 年 8 月 21 日公开); 和法玛塞有限公司 (Pharmasset, Ltd.) 的 PCT 公开号 WO 01/79246(2001 年 4 月 13 日提交)、WO 02/32920(2001 年 10 月 18 日提交) 和 WO 02/48165(将其内容全部引入本文作为参考)。

[0275] 埃默里大学 (Emory University) 的标题为“2'-Fluoronucleosides”的 PCT 公开号 WO 99/43691(将其全部引入本文作为参考) 公开了某些 2'- 氟核苷用于治疗 HCV 的用途。

[0276] Eldrup 等 人 (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research(2003 年 4 月 27 日, Savannah, GA)) 描述了用于抑制 HCV 的 2'- 修饰的核苷类的构效关系。

[0277] Bhat 等 人 (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae, 2003(Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International conference on Antiviral Research(2003 年 4 月 27 日, Savannah, GA); 第 A75 页) 描述了作为 HCV RNA 复制的潜在抑制剂的核苷类似物的合成和药动学性质。作者报道了 2'- 修饰的核苷类在以细胞为基础的复制子测定法中表现出强抑制活性。

[0278] Olsen 等人 (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (2003 年 4 月 27 日, Ga) 第 A76 页) 也描述了 2'-修饰的核苷类对 HCV RNA 复制的影响。

[0279] (8) 核苷酸聚合酶抑制剂和胶霉菌素 (Ferrari R. 等人 Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654) 和天然产品浅蓝菌素 (Lohmann V. 等人 Virology, 1998, 249, 108-118);

[0280] (9) HCV NS3 解链酶抑制剂, 如维若药业的 VP_50406 和来自沃特制药公司的化合物。其它解链酶抑制剂 (Diana G.D. 等人, Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C, US 专利 5,633,358 (将其全部引入本文作为参考); Diana G.D. 等人, Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554);

[0281] (10) 与病毒的 5' 非编码区域 (NCR) 中的序列 (Alt M. 等人, Hepatology, 1995, 22, 707-717) 或包含 NCR 的 3' 末端的核苷酸 326-348 和位于 HCV RNA 的核心编码区域中的核苷酸 371-388 (Alt M. 等人, Archives of Virology, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. 等人, Journal of Cellular Physiology, 199, 181, 251-257) 互补的反义硫代磷酸酯寡聚脱氧核苷酸 (S-ODN); 如艾斯制药 (Isis Pharm)/ 依兰公司 (Elan) 的 ISIS 14803、哈瑞顿公司 (Hybridon) 的反义磷酸酯寡聚脱氧核苷酸、AVI 生物制药公司 (AVI bioPharma) 的反义磷酸酯寡聚脱氧核苷酸,

[0282] (11) IRES 依赖性翻译的抑制剂 (Ikeda N 等人, Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, 日本专利公开物 JP-08268890; Kai Y 等人, Prevention and treatment of viral diseases, 日本专利公开物 JP-10101591); 如艾斯制药/ 依兰公司的 ISIS 14803、安那迪公司 (Anadys) 的 IRES 抑制剂、依莫索公司 (Immusol) 的 IRES 抑制剂、PTC 治疗剂公司 (PTC Therapeutics) 的靶向 RNA 化学

[0283] (12) 核酶, 如耐受核酸酶的核酶 (Maccjak, D. J. 等人, Hepatology 1999, 30, 摘要 995) 和 Barber 等人的 US 专利 6,043,077 以及 Draper 等人的 US 专利 5,869,253 和 5,610,054 (将其全部引入本文作为参考) 中所涉及的那些, 例如, RPI 的 HEPTAZYME

[0284] (13) 针对 HCV 基因组的 siRNA

[0285] (14) 任何其它机理的 HCV 复制抑制剂如 VP50406 维若药业/ 惠氏公司提供的抑制剂、来自阿基利奥公司 (Achillion), Arrow 的抑制剂

[0286] (15) HCV 生命周期中其它靶标 (包括病毒进入、装配和成熟) 的抑制剂

[0287] (16) 免疫调节剂如 IMPDH 抑制剂、麦考酚酸、其盐或前药、麦考酚酸钠或麦考酚酸莫酯、或 Merimebodib (VX-497); 胸腺素 α -1 (Zadaxin, 塞克隆制药公司 (SciClone)); 或 S1P 受体激动剂, 例如 FTY720 或其任选地被磷酸化的类似物。

[0288] (17) 抗纤维化剂, 如 N- 苯基-2- 嘧啶- 胺衍生物、伊马替尼 (Gleevec)、来自因德维斯制药公司 (Indevus) 的 IP-501 和来自因特莫恩制药公司的干扰素 γ 1b

[0289] (18) 因特塞尔公司 (InterCell)、Epimmune/Genecor、麦瑞克斯公司 (Merix)、瑞派公司 (Tripep) 的治疗疫苗 (Chron-VacC)、阿万特公司 (Avant) 的免疫疗法 (Therapore)、塞莱西公司 (CellExSys) 的 T 细胞疗法、STL 的单克隆抗体 XTL-002、安那迪公司的 ANA 246 和 ANA 246,

[0290] (19) 其它各种化合物, 包括 1-氨基-烷基环己烷类 (Gold 等人的 US 专利 6, 034, 134)、烷基脂类 (Chojkier 等人的 US 专利 5, 922, 757)、维生素 E 和其它抗氧化剂 (Chojkier 等人的 US 专利 5, 922, 757)、金刚烷胺、胆汁酸类 (Ozeki 等人的 US 专利 5, 846, 99964)、N-(膦酰基乙酰基)-L- 天冬氨酸 (Diana 等人的 US 专利 5, 830, 905)、苯二甲酰胺类 (Diane 等人的 US 专利 5, 633, 388)、聚腺苷酸衍生物 (Wang 等人的 US 专利 5, 496, 546)、2' 3' - 二脱氧肌苷 (Yarchoan 等人的 US 专利 5, 026, 687)、苯并咪唑类 (Colacino 等人的 US 专利 5, 891, 874)、植物提取物 (Tsai 等人的 US 专利 5, 837, 257、Omer 等人的 US 专利 5, 725, 859 和 US 专利 6, 056, 961) 和哌啶类 (Diana 等人的 US 专利 5, 830, 905); 将其公开内容全部引入本文作为参考。还有角鲨烯、telbivudine、N-(膦酰基乙酰基)-L- 天冬氨酸、苯二甲酰胺类、聚腺苷酸衍生物、糖基化抑制剂和阻断病毒感染造成的细胞损伤的非特异性细胞保护剂。

[0291] (20) 用于治疗 HCV 的目前处于临床前或临床研究的任何其它化合物, 包括白介素 -10 (先灵 - 葆雅)、Endo Labs Solvay 的 AMANTADINE (Symmetrel)、艾顿制药公司 (Idun Pharma) 的脱天蛋白酶抑制剂 IDN-6556、车恩公司 (Chiron) 的 HCV/MF59、NABI 的 CIVACIR (丙型肝炎免疫球蛋白)、玛西姆公司 (Maxim) 的 CEPLANE (二盐酸组胺)、艾顿制药公司的 IDN-6556、图拉瑞公司 (Tularik) 的 T67 (一种 β -微管蛋白抑制剂)、革新基因技术公司 (Innogenetics) 的针对 E2 的治疗疫苗、藤泽卫生公司 (Fujisawa Helathcare) 的 FK788、IdB1016 (Siliphos, 口服水飞蓟素 - 磷脂酰基胆碱 phytosome)、特麦瑞斯公司 (Trimeris) 的融合抑制剂、免疫技术公司 (Immtech) 的 Dication、阿斯仑医疗公司 (Aethlon Medical) 的 hemopurifier、联合疗法公司 (United Therapeutics) 的 UT 231B。

[0292] (21) 安那迪公司研制的 TLR7 (tol1 样受体) 的嘌呤核苷类似物拮抗剂, 例如, Isotorabine (ANA245) 及其前药 (ANA975), 在欧洲申请 EP348446 和 EP636372、国际出版物 W003/045968、W005/121162 和 W005/25583 以及 US 专利 6/973322 中对其进行了描述, 将这些文献各自引入作为参考。

[0293] (22) 基因实验室 (Genelabs) 研制的并且在国际出版物 W02004/108687、W02005/12288 和 W02006/076529 中进行了描述的非核苷抑制剂, 将这些文献各自引入作为参考。

[0294] (23) 可以与本发明的化合物组合使用的其它共用物质 (例如, 非免疫调节化合物或免疫调节化合物) 包括但不限于在 WO 02/18369 和 W02008021927A2 (例如 BMS-790052) 中指出的那些, 将所述化合物的结构引入本文作为参考。

[0295] 本发明的方法还包括施用其它组分, 所述其它组分包括选自以下的另外的物质: 免疫调节剂; 抗病毒剂; HCV 蛋白酶的抑制剂; HCV 生命周期中其它靶标的抑制剂; CYP 抑制剂; 或其组合。

[0296] 因此, 在另一个实施方案中, 本发明提供了一种方法, 其包括施用本发明的化合物和其它抗病毒剂, 优选抗 HCV 剂。该类抗病毒剂包括但不限于: 免疫调节剂如 α 、 β 和 δ 干扰素、聚乙二醇化衍生的干扰素 -a 化合物和胸腺素; 其它抗病毒剂, 如利巴韦林、金刚烷胺和 telbivudine; 丙型肝炎蛋白酶的其它抑制剂 (NS2-NS3 抑制剂和 NS3-NS4A 抑制剂); HCV 生命周期中其它靶标的抑制剂, 包括解链酶、聚合酶和金属蛋白酶抑制剂; 内部核糖体进入的抑制剂; 广谱病毒抑制剂, 如 IMPDH 抑制剂 (例如, 美国专利 5, 807, 876、6, 498, 178、

6, 344, 465、6, 054, 472、WO 97/40028、WO98/40381、WO 00/56331 的化合物和麦考酚酸及其衍生物,并且包括但不限于 VX-497、VX-148 和 / 或 VX-944) ;或上述任何物质的组合。

[0297] 根据前面所述,本发明的又一个方面提供了:

[0298] • 药物组合,其包含 a) 为本发明的化合物的第一种物质,例如式 I 或其任何子式的化合物,和 b) 共用物质,例如上面所定义的第二种药物物质。

[0299] • 如上面所定义的方法,其包括将治疗有效量的本发明的化合物例如式 I 或其任何子式的化合物和共用物质例如上面所定义的第二种药物物质共同施用,例如并行 (concomitantly) 或顺序施用。

[0300] 本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”等包括将所选择的治疗剂施用于单一患者,并且包括其中所述物质不必须通过相同施用途径或同时施用的治疗方案。固定组合也包括在本发明的范围内。与仅应用其药理学活性成分之一的单一疗法相比,施用本发明的药物组合产生有益作用,例如协同治疗作用。

[0301] 本发明的组合的各组分可以被分别施用、一起施用或以其任何组合的形式施用。正如从业者所意识到的那样,干扰素的剂量通常以 IU 为单位 (例如,约 4 百万 IU 至约一千两百万 IU)。

[0302] 如果另外的活性剂选自其它 CYP 抑制剂,则所述方法将因此使用两种或更多种 CYP 抑制剂。各组分可以以一种或多种剂型进行施用。各剂型可以以任何次序被施用于患者。

[0303] 本发明的化合物和任何另外的物质可以被配制在独立的剂型中。或者,为了降低施用于患者的剂型数,本发明的化合物和任何另外的物质可以被一起配制在任何组合中。例如,本发明的抑制剂化合物可以被配制在一种剂型中,所述另外的物质可以被一起配制在另外的剂型中。任何独立的剂型可以同时或在不同的时间被施用。

[0304] 或者,本发明的组合物包含本文所述的另外的物质。各组分可以存在于独立的组合物、组合组合物或单个组合物中。

[0305] 在与 HCV 有关的病症中的用途

[0306] 本发明的化合物具有有价值的药理学性质,可用于治疗疾病。在某些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗与 HCV 有关的病症,例如,作为药物来治疗 HCV 感染。

[0307] 如果没有另外说明,在适宜和有利时,术语“用途”分别包括本发明下列实施方案中的任何一种或多种:在治疗与 HCV 有关的病症中的用途;在制备用于治疗这些疾病的药物组合物中的用途,例如,在制备药物中的用途;使用本发明的化合物治疗这些疾病的方法;用于治疗这些疾病的含有本发明的化合物的药物制剂;和用于治疗这些疾病的本发明的化合物。所治疗的疾病并且因此对于本发明的化合物的用途是优选的,特别是选自与 HCV 有关的病症,包括对应于 HCV- 感染的那些疾病,以及依赖于 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B 蛋白或者 NS3-NS4A、NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 或 NS5A-NS5B 复合物中的一种或多种的活性的那些疾病。术语“用途”进一步包括足以用作示踪剂或标签的与 HCV 蛋白结合的本文的组合物的实施方案,从而当与荧光物 (fluor) 或标记物偶联或被制备为放射活性的时,可用作研究试剂或用作诊断剂或显像剂。

[0308] 在某些实施方案中,本发明的化合物用于治疗与 HCV 有关的疾病,本发明的化合物被用作任何一种或多种 HCV 的抑制剂。预期一种用途可能是抑制一种或多种 HCV 病毒株

的治疗。

[0309] 测定法

[0310] 可以用本领域中可获得的许多测定法来测量 HCV 活性的抑制。在 Anal Biochem. 1996240(1):60-7 中可以找到该类测定法的实例;将其全部引入作为参考。在下面的实验部分中也对测量 HCV 活性的测定法进行了描述。

[0311] 合成操作

[0312] 本发明的化合物是用本领域技术人员已知的操作由通常可获得的化合物制备的,所述操作非限制性地包括下列情况中的任何一种或多种:

[0313] 在本文的范围内,除非在上下文中另有说明,否则只有不是本发明的化合物特定的所需终产物的组成部分的易于除去的基团被称为“保护基”。用这类保护基对官能团进行保护、保护基本身以及其裂解反应例如在标准参考著作中有描述,所述标准参考著作例如:Science of Synthesis:Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation.Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 德国.2005.41627 页(URL:http://www.science-of-synthesis.com(电子版,48 卷));J.F.W.McOmie,“Protective Groups in Organic Chemistry”,Plenum Press,伦敦和纽约,1973,T.W.Greene 和 P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,Wiley,纽约,1999,“The Peptides”;第3卷(编辑:E.Gross 和 J.Meienhofer),Academic Press,伦敦和纽约,1981,“Methoden der organischen Chemie”(有机化学方法),Houben Weyl,第4版,第15/I 卷,Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974,H.-D.Jakubke 和 H.Jeschkeit,“**Aminosäuren, Peptide, Proteine**”(氨基酸,肽,蛋白质),Verlag Chemie,Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982,和 Jochen Lehmann,“Chemie der Kohlenhydrate:Monosaccharide und Derivate”(碳水化合物化学:单糖和衍生物),Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。保护基的特征在于它们可以容易地(即,不发生不希望的继发反应)被除去,例如通过溶剂解、还原、光解或在生理条件下(例如通过酶解)被除去。

[0314] 可以用本身已知的方式将根据本发明可获得的异构体的混合物分离成单个异构体;可以例如通过多相溶剂混合物之间进行分配、重结晶和/或色谱分离(例如在硅胶上进行色谱分离)或通过例如使用反相柱的中压液相色谱法来分离非对映异构体,可以例如通过用光学纯的成盐试剂形成盐并对可如此获得的非对映异构体混合物进行分离(例如利用分级结晶或通过使用光学活性柱材料的色谱法进行分离)来分离外消旋物。

[0315] 可以根据标准方法例如使用色谱法、分配法、(重)结晶等来对中间体和终产物进行后处理和/或纯化。

[0316] 一般方法条件

[0317] 一般而言,下列内容适用于整个本公开物中所述的所有方法。

[0318] 用于合成本发明的化合物的方法步骤可以在本身已知的反应条件(包括具体提及的那些条件)下、在不存在或通常在存在溶剂或稀释剂(包括例如对所用试剂而言是惰性的且可溶解所用试剂的溶剂或稀释剂)的情况下、在不存在或存在催化剂、缩合剂或中和剂(例如离子交换剂,如阳离子交换剂,例如 H⁺ 形式)的情况下、根据反应和/或反应物的性质在降低的、正常的或升高的温度(例如约 -100℃ 至约 190℃,包括例如约 -80℃ 至约 150℃,例如 -80 至 -60℃、室温、-20 至 40℃ 或回流温度)下、在大气压力下或在密闭容器

中、当适宜时在加压下、和 / 或在惰性气氛例如氩气或氮气气氛下进行。

[0319] 在反应的所有阶段,所形成的异构体的混合物可被分离成单个异构体,例如非对映异构体或对映异构体,或者分离成任何所需的异构体混合物,例如外消旋物或非对映异构体的混合物,例如用与 Science of Synthesis :Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation.Georg Thieme Verlag, Stuttgart,德国.2005 中所述的方法类似的方法进行分离。

[0320] 除非在方法的描述中另有说明,否则可从其中选择适用于任何特定反应的那些溶剂的溶剂包括具体提及的那些溶剂,或者例如水;酯类,如低级链烷酸低级烷基酯,例如乙酸乙酯;醚类,如脂肪族醚,例如乙醚,或环状醚,例如四氢呋喃或二噁烷;液体芳族烃类,如苯或甲苯;醇类,如甲醇、乙醇或 1- 或 2- 丙醇;腈类,如乙腈;卤化烃类,如二氯甲烷或氯仿;酰胺类,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;碱类,如杂环氮碱类,例如吡啶或 N- 甲基吡咯烷-2- 酮;羧酸酐类,如低级链烷酸酐,例如乙酸酐;环状、直链或支链烃类,如环己烷、己烷或异戊烷;或这些溶剂的混合物,例如水溶液。该类溶剂混合物也可用于后处理,例如通过色谱法或分配进行的后处理。

[0321] 化合物(包括其盐)也可以以水合物的形式获得,或者其晶体可以例如包括结晶所用的溶剂。可能存在不同的晶形。

[0322] 本发明还涉及其中如下形式的方法:其中可在方法的任何步骤以中间体形式获得的化合物被用作起始材料并且进行剩余的方法步骤,或者其中起始材料在反应条件下形成或以衍生物的形式例如以被保护的形式或盐形式被使用,或者可按照本发明的方法获得的化合物在方法条件下生成并且被进一步原位处理。

[0323] 本发明的举例说明

[0324] 用下面的实施例进一步对本发明进行阐述,不应将其理解为对本发明的进一步限制。在这些测定法中证明的功效是对在个体体内的功效的预测。

[0325] 通用合成方法

[0326] 用于合成本发明的化合物的所有起始材料、构件块、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂均是可商购获得的或者可用本领域普通技术人员已知的有机合成方法制得的(Houben-Weyl 第 4 版,1952,Methods of Organic Synthesis,Thieme,第 21 卷)。此外,本发明的化合物还可如下面实施例所示的那样用本领域普通技术人员已知的有机合成方法来制备。

[0327] 缩写列表

[0328] Ac 乙酰基

[0329] ACN 乙腈

[0330] AcOEt/EtOAc 乙酸乙酯

[0331] AcOH 乙酸

[0332] aq 含水的

[0333] Ar 芳基

[0334] Bn 苄基

[0335] Bu 丁基(nBu = 正丁基, tBu = 叔丁基)

[0336] CDI 羰基二咪唑

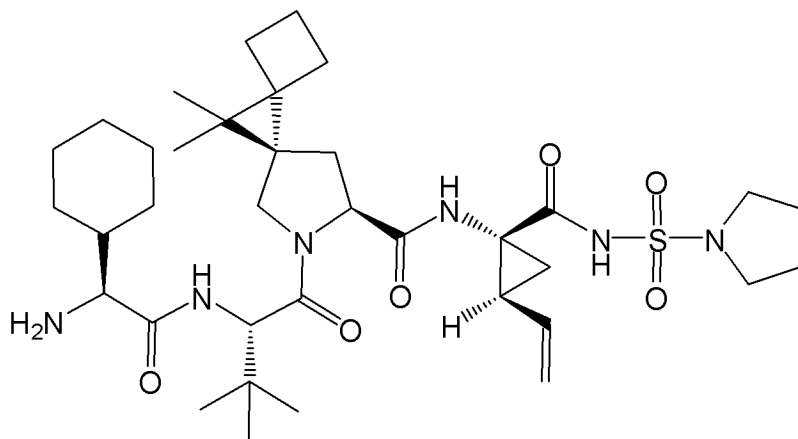
[0337]	CH ₃ CN	乙腈
[0338]	DBU	1,8- 二氮杂二环 [5. 4. 0]- 十一碳 -7- 烯
[0339]	DCE	1,2- 二氯乙烷
[0340]	DCM	二氯甲烷
[0341]	DIPEA	N- 乙基二异丙基胺
[0342]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0343]	DMF	N, N' - 二甲基甲酰胺
[0344]	DMSO	二甲基亚砷
[0345]	EI	电喷雾电离
[0346]	Et ₂ O	乙醚
[0347]	Et ₃ N	三乙胺
[0348]	Ether	乙醚
[0349]	EtOH	乙醇
[0350]	FC	快速色谱
[0351]	h	小时
[0352]	HATU	六氟磷酸 O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-N, N, N' N' - 四甲
[0353]		基脒 翁
[0354]	HBTU	六氟磷酸 O-(苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脒 翁
[0355]	HCl	盐酸
[0356]	HOBt	1- 羟基苯并三唑
[0357]	HPLC	高效液相色谱
[0358]	H ₂ O	水
[0359]	L	升
[0360]	LC-MS	液相色谱质谱
[0361]	Me	甲基
[0362]	MeI	碘甲烷
[0363]	MeOH	甲醇
[0364]	mg	毫克
[0365]	min	分钟
[0366]	mL	毫升
[0367]	MS	质谱
[0368]	Pd/C	钯碳
[0369]	PG	保护基
[0370]	Ph	苯基
[0371]	Prep	制备型
[0372]	Rf	前沿比
[0373]	RP	反相
[0374]	Rt	保留时间
[0375]	rt	室温

- [0376] SiO₂ 硅胶
- [0377] TBAF 氟化四丁基铵
- [0378] TEA 三乙胺
- [0379] TFA 三氟乙酸
- [0380] THF 四氢呋喃
- [0381] TLC 薄层色谱
- [0382] HPLC 法：
- [0383] 方法 A：
- [0384] HPLC
- [0385] 仪器：Agilent 系统
- [0386] 柱：Zorbax eclipse XDB-C18, 1.8 微米., 2.1x 50mm, 流速 1mL/min
- [0387] 溶剂：CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H), H₂O(0.1% CF₃CO₂H)
- [0388] 梯度：0-0.8min:10-95% CH₃CN, 0.8-1.2min:95% CH₃CN, 1.2-1.6min 95% 至 10% CH₃CN
- [0389] 方法 A2：
- [0390] HPLC
- [0391] 仪器：Agilent 系统
- [0392] 柱：MN Nucleosil C18HD CC70, 4 微米, 2.1x 50mm, 流速 1mL/min
- [0393] 溶剂：CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H), H₂O(0.1% CF₃CO₂H)
- [0394] 梯度：0-6min:20-100% CH₃CN, 6-7.5min:100% CH₃CN, 7.5-8.0min 100-20% CH₃CN
- [0395] 方法 A3：
- [0396] HPLC
- [0397] 仪器：Agilent 系统
- [0398] 柱：Agilent Eclipse, 1.8 微米., 4.6x 50mm, 流速 1mL/min
- [0399] 溶剂：CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H), H₂O(0.1% CF₃CO₂H)
- [0400] 梯度：0-6min:20-100% CH₃CN, 6-7.5min:100% CH₃CN, 7.5-8.0min 100-20% CH₃CN
- [0401] 方法 A4：
- [0402] LCMS
- [0403] 仪器：Agilent 系统
- [0404] 柱：Inertsil C8-3; 3.0x30mm; 3 μm 粒度, 流速 2mL/min
- [0405] 溶剂：CH₃CN, H₂O(5mM 甲酸铵)
- [0406] 梯度：0-1.7min:5-95% CH₃CN, 保持 0.3min, 2-2.1min 95-5% CH₃CN
- [0407] 方法 A5：
- [0408] LCMS
- [0409] 仪器：Agilent 系统
- [0410] 柱：Inertsil ODS-3; 3.0x30mm; 3 μm 粒度, 流速 2mL/min
- [0411] 溶剂：CH₃CN, H₂O(5mM 甲酸铵)

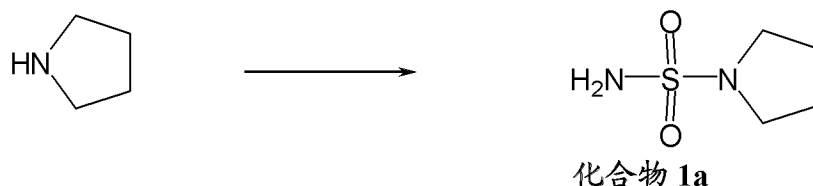
- [0412] 梯度 :0-1.7min :20-95% CH₃CN,保持 0.3min,2-2.1min 95-20% CH₃CN
- [0413] 方法 A6 :
- [0414] LCMS
- [0415] 仪器 :Agilent 系统
- [0416] 柱 :Waters Atlantis dC18 ;4.6x150mm ;5 μ m 粒度,流速 1.41mL/min
- [0417] 溶剂 :CH₃CN(0.07% TFA), H₂O(0.1% TFA)
- [0418] 梯度 :0-19min :5-95% CH₃CN,保持 0.8min
- [0419] 方法 B :
- [0420] HPLC
- [0421] 仪器 :Agilent 系统
- [0422] 柱 :Waters Symmetry C18,3.5 微米.,2.1x 50mm,流速 0.6mL/min
- [0423] 溶剂 :CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H), H₂O(0.1% CF₃CO₂H)
- [0424] 梯度 :0-3.5min :20-95 % CH₃CN,3.5-5min :95 % CH₃CN,5.5-5.55min 95 % 至 20% CH₃CN
- [0425] 方法 C :
- [0426] HPLC
- [0427] 仪器 :Agilent 系统
- [0428] 柱 :MN Nucleosil C18HD CC70,4 微米.,流速 0.6mL/min
- [0429] 溶剂 :CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H), H₂O(0.1% CF₃CO₂H)
- [0430] 梯度 :0-3.5min :20-95 % CH₃CN,3.5-5min :95 % CH₃CN,5.5-5.55min 95 % 至 20% CH₃CN,5.55-6min 20% CH₃CN
- [0431] 方法 D :
- [0432] HPLC
- [0433] 仪器 :Agilent 系统
- [0434] 柱 :Waters SunFire,2.5 微米.,3x 30mm,流速 1.4mL/min
- [0435] 溶剂 :CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H), H₂O(0.1% CF₃CO₂H)
- [0436] 梯度 :0-2.5min :10-98 % CH₃CN,2.5-3.2min :98 % CH₃CN,3.2-3.21min 98 % 至 10% CH₃CN,3.21-3.25min 10% CH₃CN
- [0437] 方法 E :
- [0438] LCMS
- [0439] 仪器 :Agilent 系统
- [0440] 柱 :Waters SunFire,2.5 微米.,3x 30mm,流速 1.4mL/min
- [0441] 溶剂 :CH₃CN(0.1% HCO₂H), H₂O(0.1% HCO₂H)
- [0442] 梯度 :0-2.5min :10-98 % CH₃CN,2.5-3.2min :98 % CH₃CN,3.2-3.21min 98 % 至 10% CH₃CN,3.21-3.25min 10% CH₃CN
- [0443] 方法 F :
- [0444] LCMS
- [0445] 仪器 :Agilent 系统
- [0446] 柱 :Waters SunFire,2.1x 50mm,流速 0.6mL/min

- [0447] 溶剂:CH₃CN(0.1% HCO₂H), H₂O(0.1% HCO₂H)
- [0448] 梯度:0-2.5min:10-98% CH₃CN, 2.5-3.2min:98% CH₃CN, 3.2-3.21min 98% 至 10% CH₃CN, 3.21-3.25min 10% CH₃CN
- [0449] 方法 G:
- [0450] LCMS
- [0451] 仪器:Agilent 系统
- [0452] 柱:卤代 C18, 2.7 微米., 2.1x 30mm, 流速 1.1mL/min
- [0453] 溶剂:CH₃CN(0.1% HCO₂H), H₂O(0.1% HCO₂H)
- [0454] 梯度:0-2min:5-95% CH₃CN, 2-2.6min:95% CH₃CN, 2.6-2.65min 95% 至 5% CH₃CN, 2.65-3min 5% CH₃CN
- [0455] 方法 H:
- [0456] LCMS
- [0457] 仪器:Agilent 系统
- [0458] 柱:YMC ODS, 2.5 微米., 2.1x 50mm, 流速 0.6mL/min
- [0459] 溶剂:CH₃CN(0.1% HCO₂H), H₂O(0.1% HCO₂H)
- [0460] 梯度:0-3.5min:20-95% CH₃CN, 3.5-5.5min:95% CH₃CN, 5.5-5.55min 95% 至 20% CH₃CN, 5.55-6min 20% CH₃CN
- [0461] 方法 I:
- [0462] LCMS
- [0463] 仪器:Agilent 系统
- [0464] 柱:Waters Atlantis, 2.1x 30mm, 流速 0.6mL/min
- [0465] 溶剂:CH₃CN(0.1% HCO₂H), H₂O(0.1% HCO₂H)
- [0466] 梯度:0-2.5min:20-95% CH₃CN, 2.5-4.5min:95% CH₃CN, 4.5-4.55min 95% 至 20% CH₃CN, 4.55-5min 20% CH₃CN
- [0467] 方法 I2:
- [0468] LCMS
- [0469] 仪器:Agilent 系统
- [0470] 柱:Waters Atlantis, 2.1x 30mm, 流速 0.6mL/min
- [0471] 溶剂:CH₃CN(0.1% HCO₂H), H₂O(0.1% HCO₂H)
- [0472] 梯度:0-2.5min:5-95% CH₃CN, 2.5-4.5min:95% CH₃CN, 4.5-4.55min 95% 至 5% CH₃CN, 4.55-5min 5% CH₃CN
- [0473] 方法 I3:
- [0474] LCMS
- [0475] 仪器:Agilent 系统
- [0476] 柱:Waters Atlantis, 3.0 微米., 2.1x 30mm, 流速 0.6mL/min
- [0477] 溶剂:CH₃CN(0.1% HCO₂H), H₂O(0.1% HCO₂H)
- [0478] 梯度:0-3.5min:20-95% CH₃CN, 3.5-4.5min:95% CH₃CN, 4.5-4.55min 95% 至 20% CH₃CN, 4.55-5min 20% CH₃CN
- [0479] 方法 J:

- [0480] MS
- [0481] 仪器:Agilent 系统
- [0482] 方法:流动进样
- [0483] 检测器:API-ES, 正 / 负
- [0484] 方法 K:
- [0485] 制备型 HPLC
- [0486] 仪器:Gilson 系统
- [0487] 柱:Waters C18ODB, 5 微米, 50x 19mm
- [0488] 溶剂:CH₃CN(0.1% HCO₂H); H₂O(0.1% HCO₂H)
- [0489] 方法 L:
- [0490] 制备型 HPLC
- [0491] 仪器:Gilson
- [0492] 柱:Sun-Fire 制备 C180BD 5 微米, 柱 19x 50mm(流速 20mL/min) 或 柱 30x 100mm(流速 40mL/min)
- [0493] 溶剂:CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H) 和 H₂O(0.1% CF₃CO₂H)
- [0494] 梯度:0-20min:5-100% CH₃CN
- [0495] 方法 M:
- [0496] UPLC-MS
- [0497] 仪器:Waters
- [0498] 柱:Waters Atlantis, 2.1x 30mm, 流速 0.6mL/min
- [0499] 溶剂:CH₃CN(0.1% HCO₂H), H₂O(0.1% HCO₂H)
- [0500] 梯度:0-2.5min:20-95% CH₃CN, 2.5-4.5min:95% CH₃CN, 4.5-4.55min 95% 至 20% CH₃CN, 4.55-5min 20% CH₃CN
- [0501] 中间体 I 的制备:
- [0502]



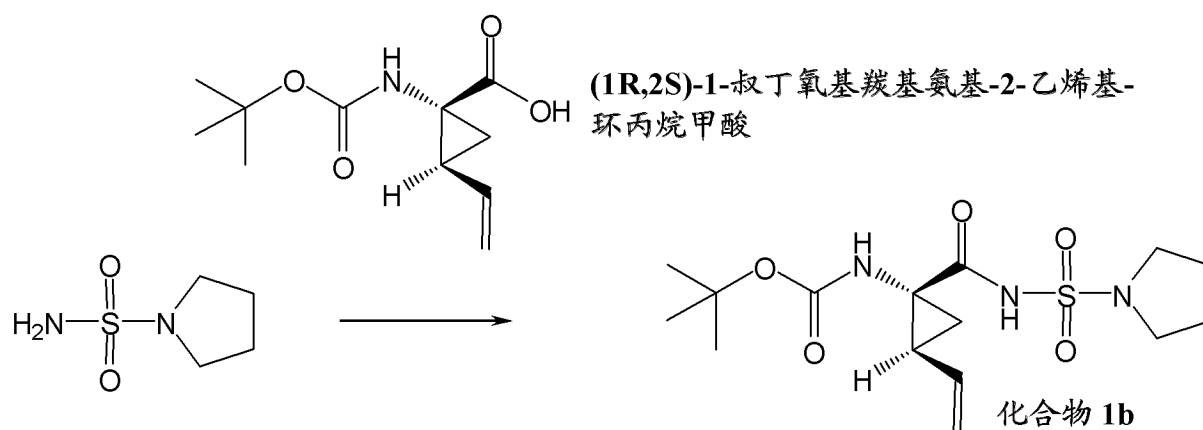
- [0503] 中间体 I
- [0504] 步骤 1a:
- [0505]



[0506] 将根据 Winum 等人 (Organic Letters 2001,3,2241) 的方法制备的 N-(叔丁氧基羰基)-N-[4-(二甲基亚胺基)-1,4-二氢吡啶-1-基磺酰基]氨基化物 (3g ;9.955mmol) 的 DCM(24mL) 混悬液用吡咯烷 (0.864mL ;10.453mmol) 处理,并在室温下搅拌 24h。将反应混合物通过 FC 硅胶色谱分离 (洗脱液 :CH₂Cl₂/EtOAc 100 : 1),得到 [N-(叔丁氧基羰基)]-吡咯烷-1-磺酰胺。TLC :Rf(DCM/EtOAc 100 : 1) = 0.40。将 [N-(叔丁氧基羰基)]-吡咯烷-1-磺酰胺 (57.09g ;223mmol) 的 DCM(450mL) 溶液用 TFA(120mL ;1.56mol) 处理,并在室温下搅拌 7h。将反应混合物真空浓缩,并将残留的油状物用异丙醚研磨。将得到的粉末用异丙醚洗涤,并在高真空下干燥得到化合物 1a。TLC :Rf(DCM/EtOAc 50 : 1) = 0.10。

[0507] 步骤 1b :

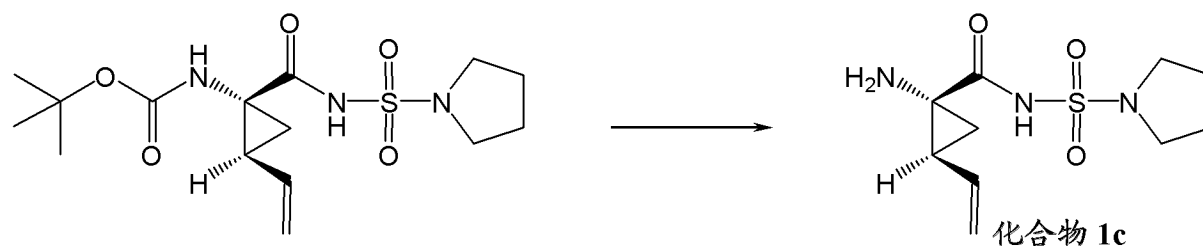
[0508]



[0509] 将根据 WO2000/09558 所述的方法制备的 (1R,2S)-1-叔丁氧基羰基氨基-2-乙烯基-环丙烷甲酸 (8.24g ;36.3mmol) 的 THF(160mL) 溶液用 CDI(9.09g ;54.4mmol) 处理,并加热回流 1h。将得到的反应混合物冷却至室温并用化合物 1a(7.62g ;50.8mmol) 处理,然后用 DBU(8.28g ;54.4mmol) 处理。室温下 16h 后将反应混合物浓缩,将残留物容纳在 DCM 中,并用饱和 KHSO₄ 水溶液洗涤 (3x)。将水相用 DCM 萃取,将有机物合并,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。将残留物通过硅胶色谱分离 (洗脱液 :己烷 /EtOAc 4 : 1) 得到化合物 1b。LCMS (方法 F) Rt = 3.21min ;MS (方法 J) :M/z = 358[M-1]

[0510] 步骤 1c :

[0511]

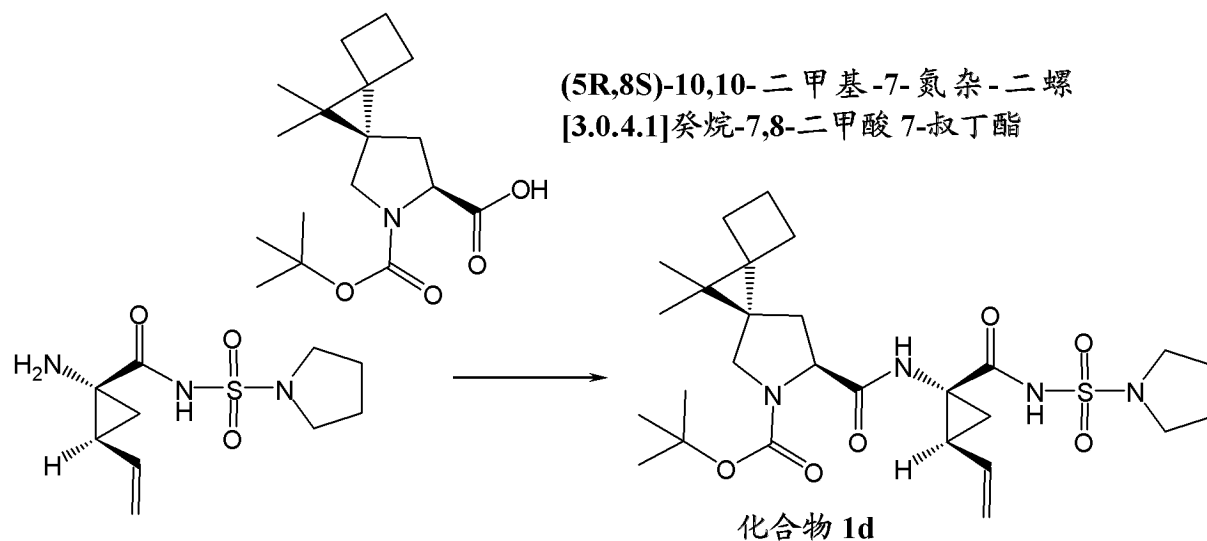


[0512] 在室温下将化合物 1b(7.84g ;21.81mmol) 用 4N HCl 的二氧六环 (84mL) 处理。

1.5h 后,将反应混合物高真空下浓缩得到为其盐酸盐的化合物 1c。LCMS(方法 E)Rt = 1.10min;MS(方法 J):M/z = 260[M+1]

[0513] 步骤 1d:

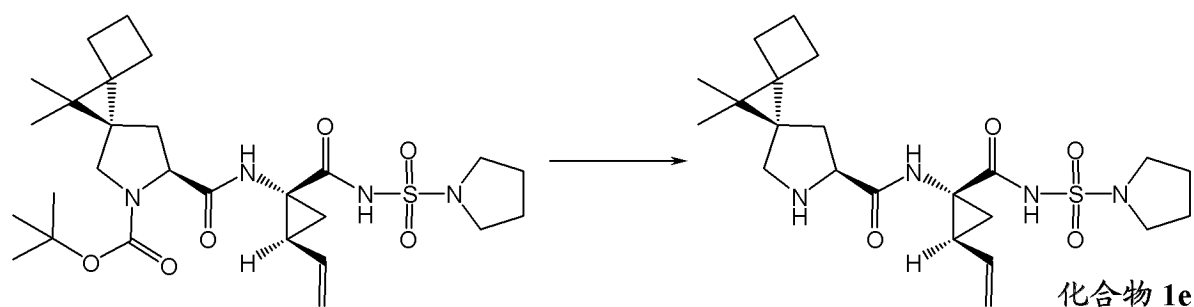
[0514]



[0515] 根据待审的国际专利申请 PCT/EP08/063460 的 113 页第 12 行至 114 页第 7 行提供的方法制备 (5R,8S)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-7,8-二甲酸 7-叔丁酯,将该文件明确引入作为参考。将化合物 1c 盐酸盐(1.363g;4.01mmol)和 (5R,8S)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-7,8-二甲酸 7-叔丁基酯(1.24g;4.01mmol)的 DMF(20mL)溶液用 DIPEA(2.745mL;16.03mmol)处理,冷却至 0℃并用 HBTU(1.9g;5.01mmol)处理。将反应混合物在 0℃下搅拌 1h 并在室温下搅拌 19h,在水和 EtOAc 间分配:将有机物连续地用饱和 KHSO₄ 水溶液、NaCO₃ 水溶液和水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。将残留物通过硅胶色谱分离(洗脱液:DCM/MeOH 50:1),得到化合物 1d。TLC:R_f(DCM/MeOH 98:2) = 0.28;MS(方法 J):M/z = 549[M-1]

[0516] 步骤 1e:

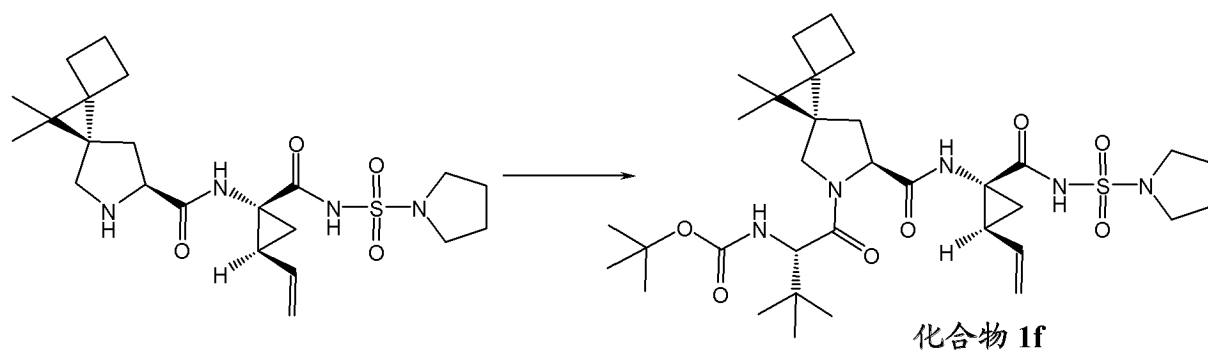
[0517]



[0518] 根据步骤 1c 所述的方法由化合物 1d(0.296g;0.537mmol)得到化合物 1e 盐酸盐。TLC:R_f(DCM/MeOH 9:1) = 0.48;MS(方法 J):M/z = 451[M+1]

[0519] 步骤 1f:

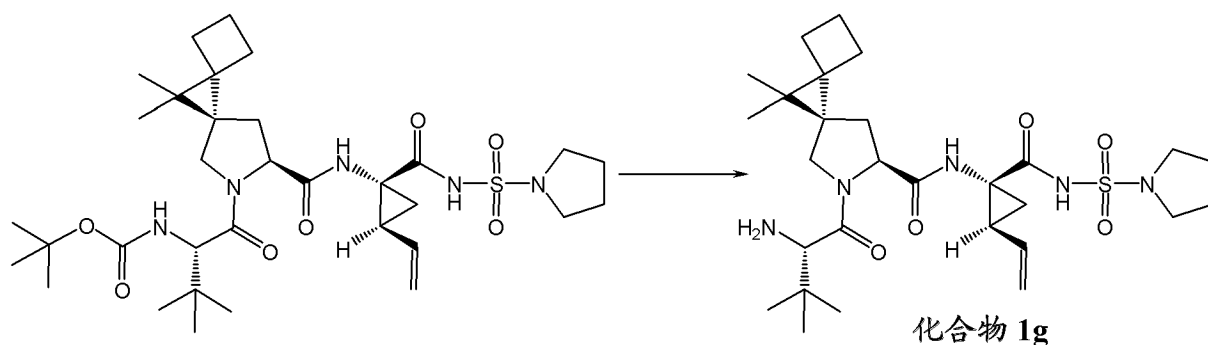
[0520]



[0521] 将化合物 1e (0.287g ; 0.536mmol) 和 BOC-L- 叔亮氨酸 (0.248g ; 1.072mmol) 的 DCM (15mL) 溶液冷却至 0℃ 并用 DIPEA (0.46mL ; 2.68mmol) 和 HATU (0.611g ; 1.608mmol) 处理。将反应混合物室温下搅拌 20h, 真空下浓缩, 并将残留物通过制备型 HPLC 纯化 (方法 K)。后处理 (后处理 2 = 将流份用 NaHCO₃ 处理并浓缩 ; 将残留物在水和 EtOAc 间分配, 并用 EtOAc 萃取 ; 合并有机物, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩) 后, 得到化合物 1f。TLC : R_f (DCM/MeOH 96 : 4) = 0.70 ; MS (方法 J) : M/z = 662 [M-1]

[0522] 步骤 1g :

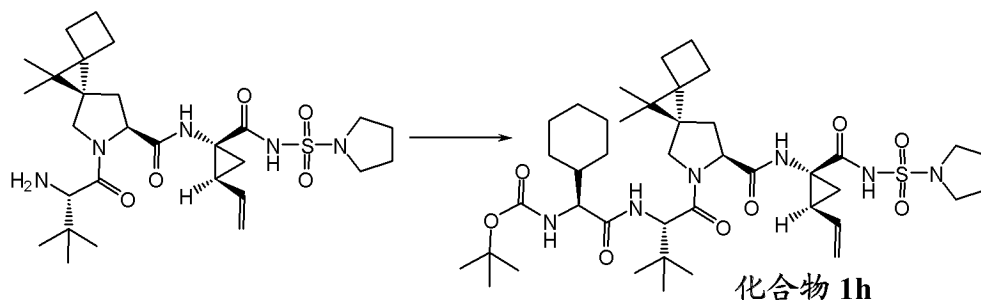
[0523]



[0524] 根据步骤 1c 所述的方法由化合物 1f (0.204g ; 0.307mmol) 得到化合物 1g 盐酸盐。TLC : R_f (DCM/MeOH 9 : 1) = 0.39 ; MS (方法 J) : M/z = 564 [M+1]

[0525] 步骤 1h :

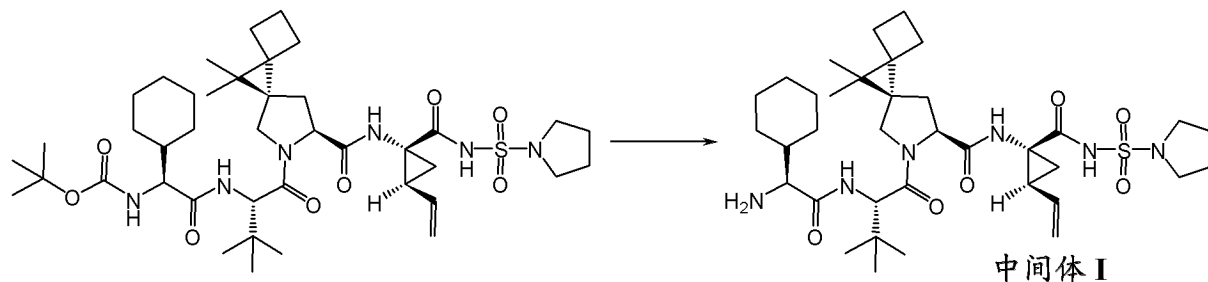
[0526]



[0527] 将化合物 1g (1.845g ; 3.07mmol) 和 BOC-L- 环己基甘氨酸 (1.582g ; 6.15mmol) 的 DCM (65mL) 溶液冷却至 0℃ 并用 DIPEA (2.68mL ; 15.37mmol) 处理然后 HATU (3.51g ; 9.22mmol) 处理。在室温下 16h 后, 将反应混合物在 DCM 和 1N HCl 间分配, 将有机物用饱和 NaHCO₃ 水溶液萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过制备型 HPLC (方法 K) 纯化, 然后经后处理 (后处理 2), 获得化合物 1h。LC-MS (方法 E) : R_t = 3.18min ; M/z = 826 [M+Na]

[0528] 步骤 1i :

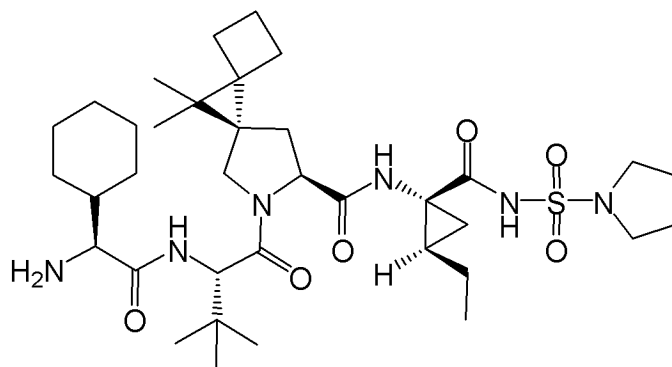
[0529]



[0530] 根据步骤 1c 所述的方法由化合物 1h (1.64g ; 2.042mmol) 得到中间体 I 盐酸盐。
LC-MS (方法 E) : $R_t = 1.95\text{min}$; $M/z = 703[M+1]$

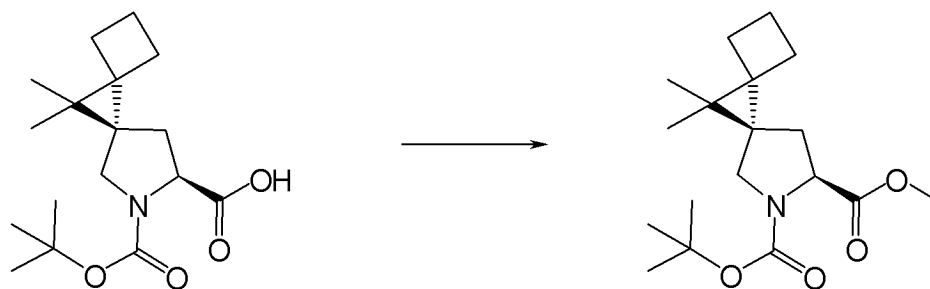
[0531] 中间体 II 的制备 :

[0532]



[0533] 步骤 2a :

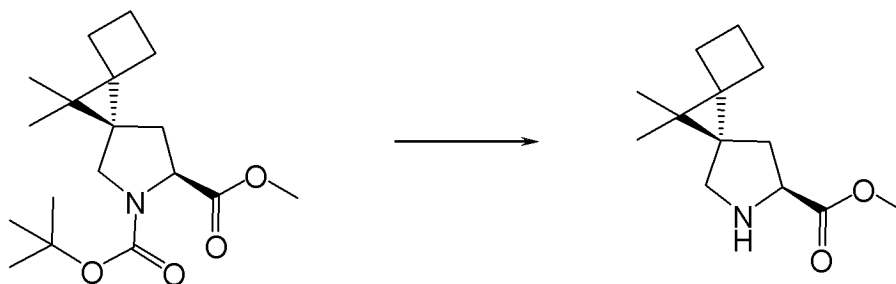
[0534]



[0535] 将 (5R,8S)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺 [3.0.4.1] 癸烷-7,8-二甲酸 7-叔丁酯 (32.84g ; 106mmol) 的 DMF (1L) 溶液用 K_2CO_3 (22.00g ; 159mmol) 处理, 然后用碘甲烷 (9.93mL ; 159mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 18h, 真空下浓缩。将得到的残留物在水和 EtOAc 间分配并用 EtOAc 萃取。将有机物合并, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过硅胶色谱分离 (洗脱液 DCM/ 乙醚 120 : 1) 得到化合物 2a。TLC : R_f (DCM/ 乙醚 120 : 1) = 0.22 ; MS (方法 J) : $M/z = 346[M+Na]$

[0536] 步骤 2b :

[0537]

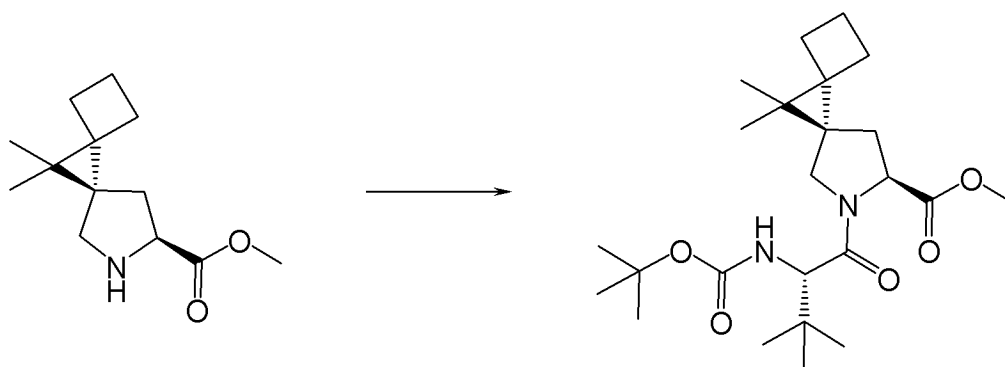


化合物 2b

[0538] 根据步骤 1c 所述的方法由化合物 2a (6.3g ;19.48mmol) 得到化合物 2b 盐酸盐。
MS(方法 J) :M/z = 224[M+1]

[0539] 步骤 2c :

[0540]

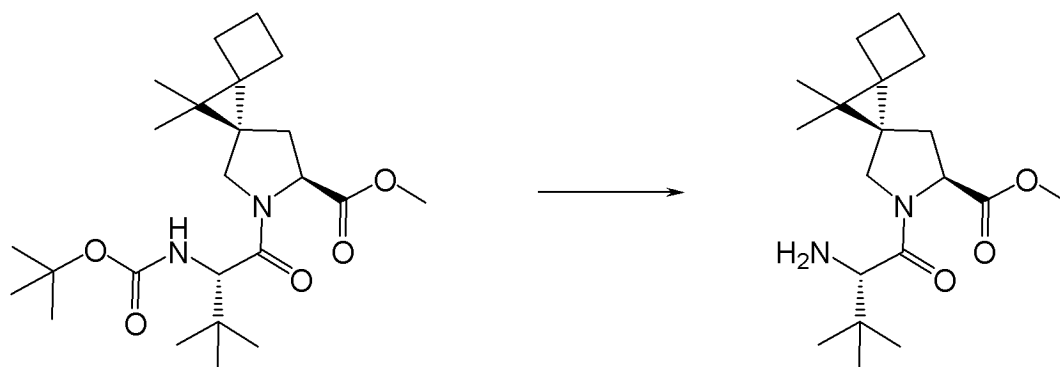


化合物 2c

[0541] 根据步骤 1f 所述的方法,随后进行硅胶色谱分离(洗脱液环己烷/EtOAc 1 : 1),由化合物 2b 盐酸盐 (7.33g ;27.93mmol),得到化合物 2c。TLC :Rf(己烷/EtOAc 4 : 1) = 0.37 ;MS(方法 J) :M/z = 437[M+1]

[0542] 步骤 2d :

[0543]

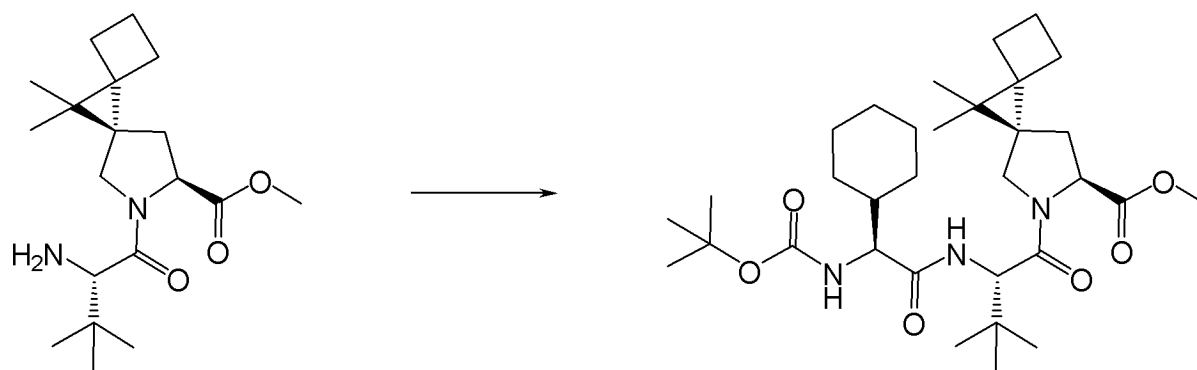


化合物 2d

[0544] 根据步骤 1c 所述的方法由化合物 2c (10.55g ;24.16mmol) 得到化合物 2d 盐酸盐。
TLC :Rf(DCM/MeOH 95 : 5) = 0.39 ;MS(方法 J) :M/z = 337 [M+1]

[0545] 步骤 2e :

[0546]

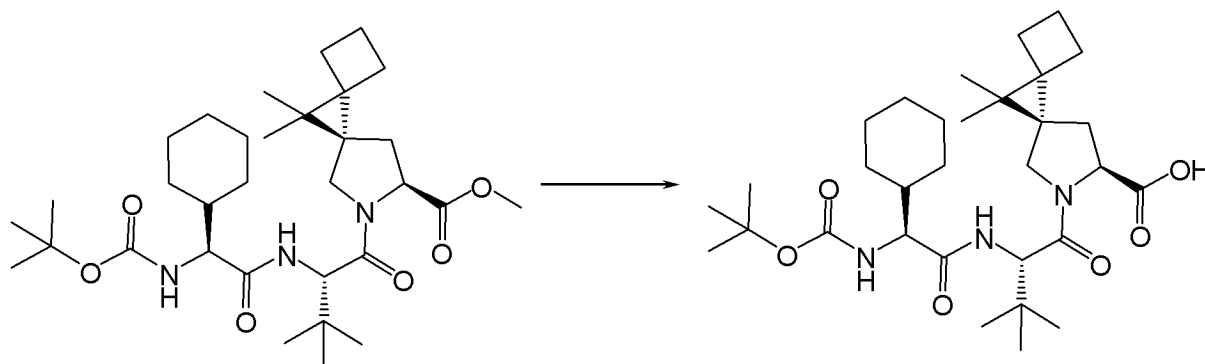


化合物 2e

[0547] 根据步骤 1h 所述的方法由化合物 2d (0.2 g ; 0.456 mmol) 得到化合物 2e。LC-MS (方法 G) : $R_t = 2.21 \text{ min}$; $M/z = 598 [M+Na]$

[0548] 步骤 2f :

[0549]

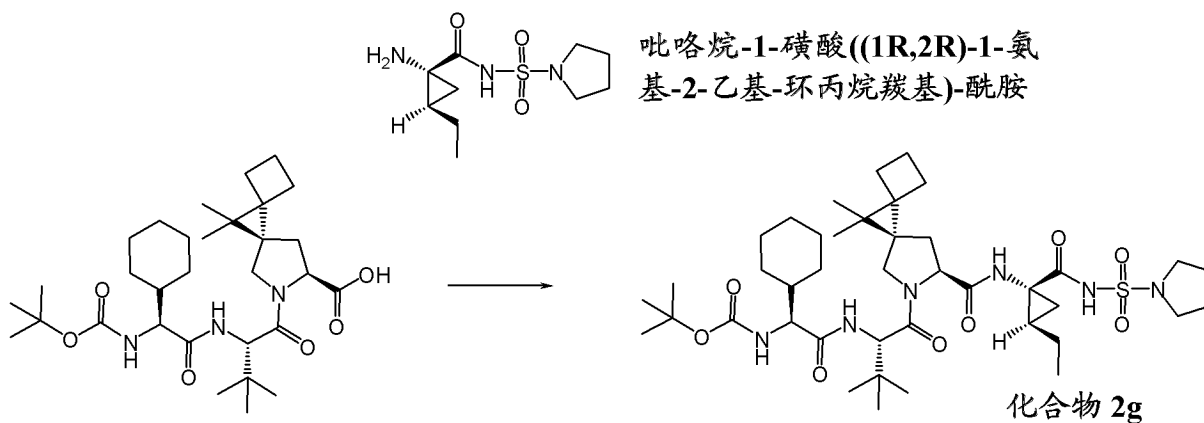


化合物 2f

[0550] 将化合物 2e (1.136 g ; 1.973 mmol) 和 LiOH·H₂O (0.09 g ; 2.17 mmol) 的 THF/MeOH/水 (6 mL ; 2 : 1 : 1) 的混合物在室温下搅拌 16 h。将反应混合物在水和 EtOAc 间分配。将水相用 1N HCl 酸化并用 EtOAc 萃取。将有机物合并, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩得到残留物, 其通过硅胶色谱分离 (DCM/MeOH 100% 至 9 : 1) 获得化合物 2f。LC-MS (方法 G) : $R_t = 1.99 \text{ min}$; $M/z = 562 [M+1]$

[0551] 步骤 2g :

[0552]



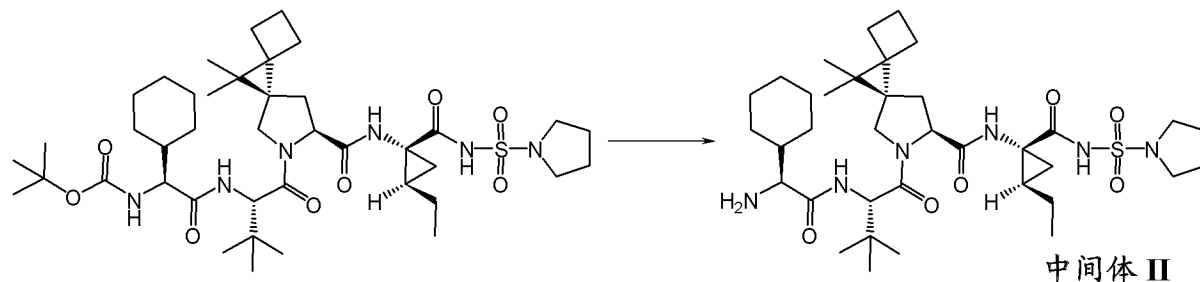
化合物 2g

[0553] 将化合物 2f (0.050 g ; 0.089 mmol) 和吡咯烷-1-磺酸((1R,2R)-1-氨基-2-乙基

基-环丙烷羰基)-酰胺 (0.030g ;0.093mmol) 的 DCM(2mL) 溶液冷却至 0℃ 并用 DIPEA(0.078mL ;0.445mmol) 和 HATU(0.102g ;0.267mmol) 处理。将反应混合物室温下搅拌 2h, 在 DCM 和 1N HCl 间分配。将有机物用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空下浓缩得到残留物, 其通过制备型 HPLC 纯化。后处理 (后处理 2) 后, 得到化合物 2g。LC-MS (方法 G) :Rt = 2.25min ;M/z = 828[M+Na]

[0554] 步骤 2h :

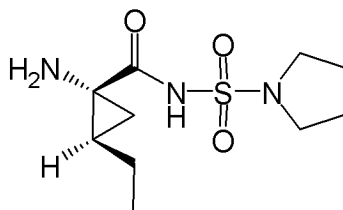
[0555]



[0556] 根据步骤 1c 所述的方法由化合物 2g(0.02g ;0.025mmol) 得到中间体 II 盐酸盐。LC-MS (方法 G) :Rt = 1.59min ;M/z = 706[M+1]

[0557] 中间体 III 的制备 :吡咯烷-1-磺酸 ((1R,2R)-1-氨基-2-乙基-环丙烷羰基)-酰胺 :

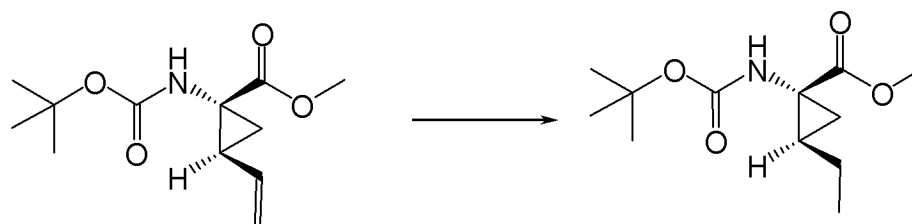
[0558]



中间体 III

[0559] 步骤 3a :

[0560]



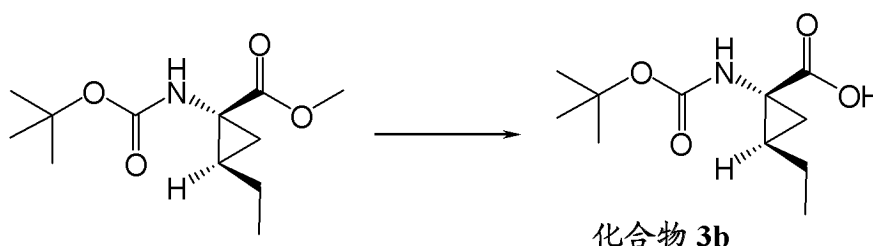
(1R,2S)-1-叔丁氧基羰基氨基-2-乙烯基-环丙烷甲酸甲酯

化合物 3a

[0561] 将根据 W020009558 所述的方法制备的 (1R,2S)-1-叔丁氧基羰基氨基-2-乙烯基-环丙烷甲酸甲酯 (60.16g ;249mmol) 的 2L EtOH 溶液在 RT、H₂ 下用 Rh-Al₂O₃ (5g) 催化进行氢化。完成后, 将催化剂过滤并将溶液在高真空下浓缩获得化合物 3a。MS (方法 J) : M/z = 266[M+Na]

[0562] 步骤 3b :

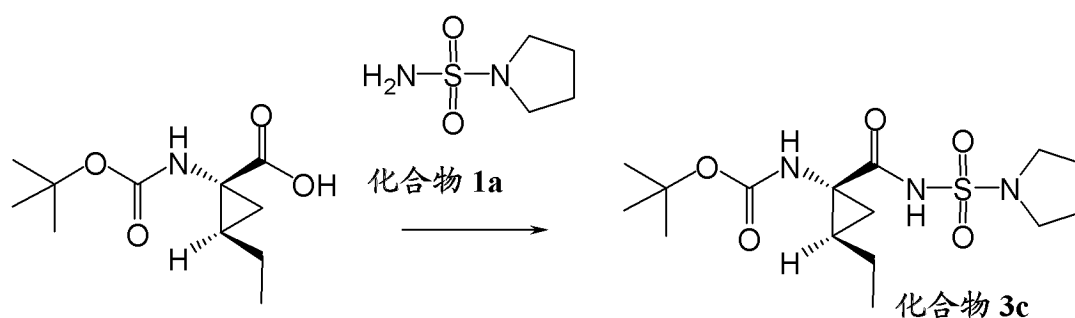
[0563]



[0564] 将化合物 3a(10g ;41.1mmol) 和 LiOH·H₂O(5.17g ;123mmol) 的 THF/MeOH/ 水 (440mL ;2 : 1 : 1) 混合物在室温下搅拌 20h。将反应混合物浓缩。将得到的水相用 EtOAc 洗涤,冷却至 5℃,用 6N HCl 酸化,并用 EtOAc 萃取。将有机物合并,用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩得到残留物,其从环己烷中结晶获得化合物 3b。LC-MS(方法 G) :Rt = 1.40min ;M/z = 252 [M+Na]

[0565] 步骤 3c :

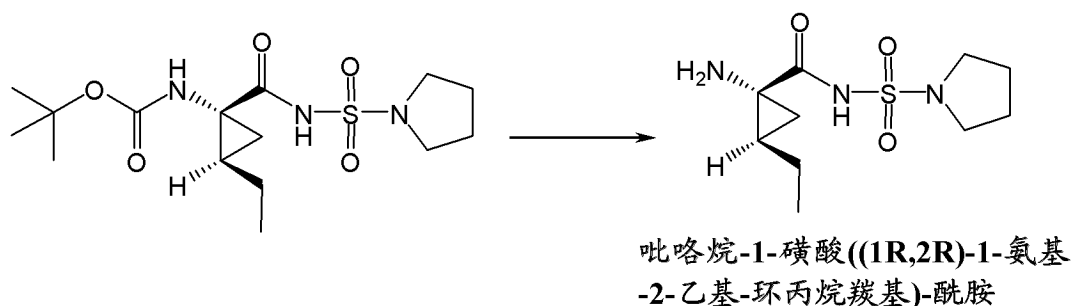
[0566]



[0567] 根据步骤 1b 所述的方法由化合物 3b(5g ;21.81mmol) 得到化合物 3c。LC-MS(方法 D) :Rt = 1.91min ;M/z = 360 [M-1]

[0568] 步骤 3d :

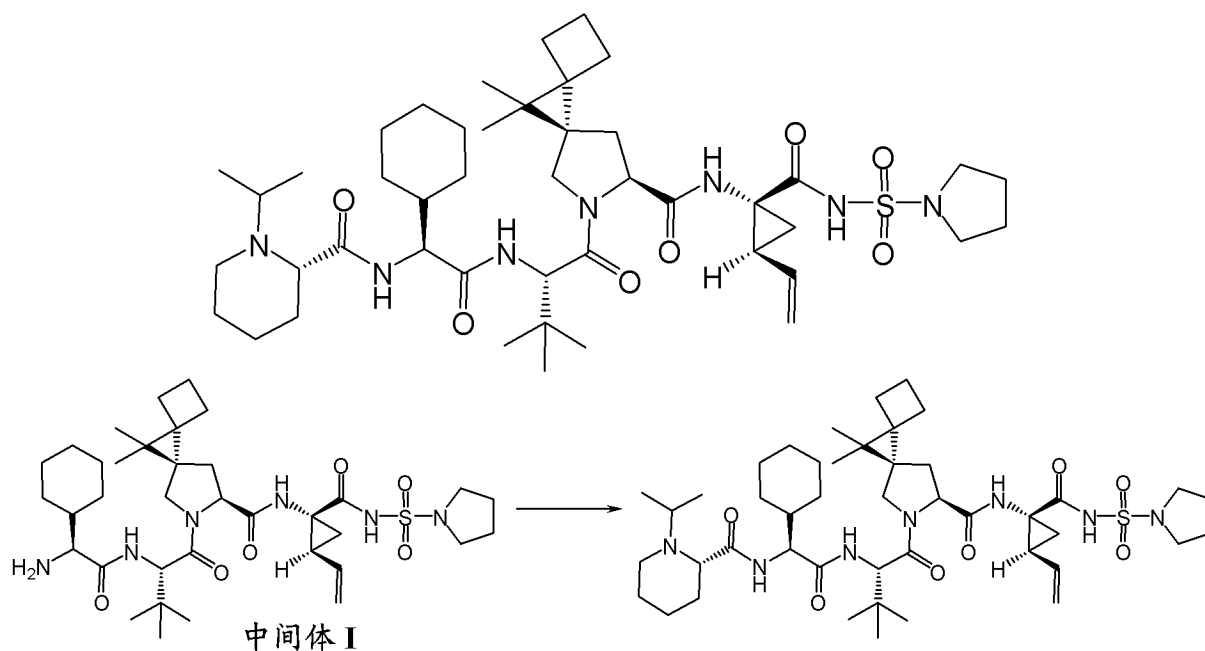
[0569]



[0570] 根据步骤 1c 所述的方法由化合物 3c(4.602g ;12.73mmol) 得到吡咯烷-1-磺酸((1R,2R)-1-氨基-2-乙基-环丙烷羧基)-酰胺盐酸盐。LC-MS(方法 E) :Rt = 1.06min ;M/z = 262 [M+1]

[0571] 实施例 1 :化合物 13

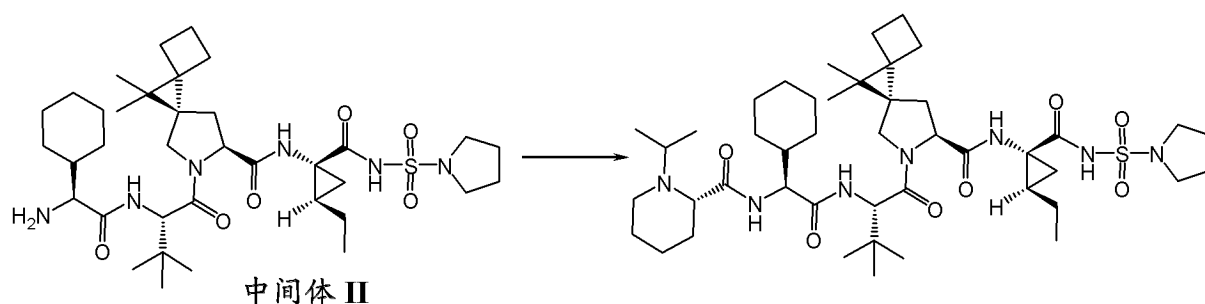
[0572]



[0573] 将(S)-1-异丙基-哌啶-2-甲酸(1.39g;8.11mmol)的DMF(150mL)混悬液用HATU(3.86g;10.14mmol)和DIPEA(3.54mL;20.29mmol)处理并在RT下搅拌。将得到的溶液用中间体I盐酸盐(5g;6.76mmol)处理并在RT、氩气下搅拌1h。将反应混合物容纳在EtOAc中,用水洗涤。将水相用EtOAc萃取。将有机物合并,用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩得到棕色油状物。通过硅胶FC纯化(洗脱液:环己烷至环己烷/丙酮3:2)获得化合物1,为泡沫状物。TLC:R_f(环己烷/丙酮3:2)=0.23;LC-MS(方法E):M/z=856[M+1];HPLC(方法D):R_t=2.13min;1H-NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ(ppm)=10.2(s,1H),9.6(bs,1H),8.9(d,1H),8.8(s,1H),8.0(d,1H),5.5(dt,1H),5.2(d,1H),5.1(d,1H),4.55(d,1H),4.35(t,1H),4.15(t,1H),4.05(t,1H),3.4-3.65(m,5H),3.3(m,4H),3.1(m,2H),2.85(bs,1H),2.5(t,1H),2.15(m,1H),0.9-2.0(m,42H),0.85(s,3H),0.8(s,3H)。

[0574] 实施例2:化合物34

[0575]



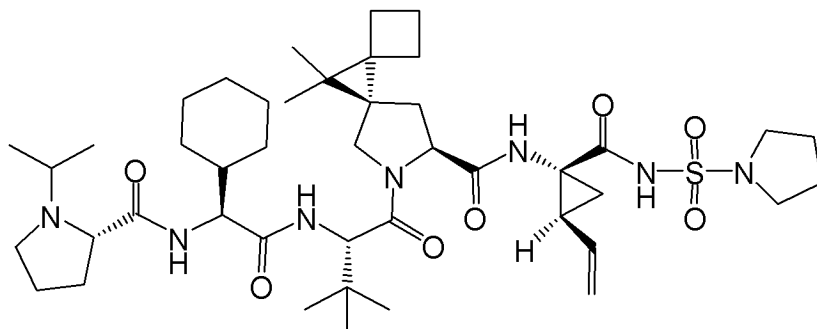
[0576] 根据制备化合物1所述的方法由中间体II(0.28g;0.378mmol),得到化合物2盐酸盐。HPLC(方法B):R_t=3.70min;MS(方法J)M/z=858[M+1]

[0577] 1H-NMR(400MHz, 甲醇-d₄):δ(ppm)=8.4(d,1H),4.75(d,1H),4.3(d,1H),4.2(t,1H),3.95(bs,1H),3.4-3.7(m,9H),3.0(m,1H),2.15(m,1H),1.05-2.1(m,43H),1.05(s,9H),0.9(s,3H),0.95(s,3H)。

[0578] 用类似的方法制备下列化合物:

[0579] 实施例3:化合物15

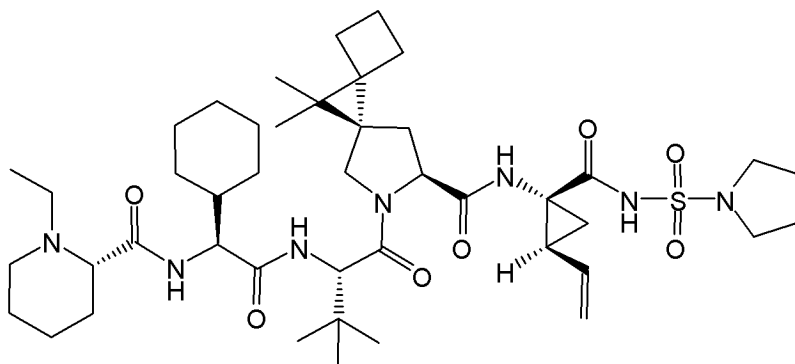
[0580]



[0581] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.2 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.9-2.0 (m, 32H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

[0582] 实施例 4 : 化合物 37

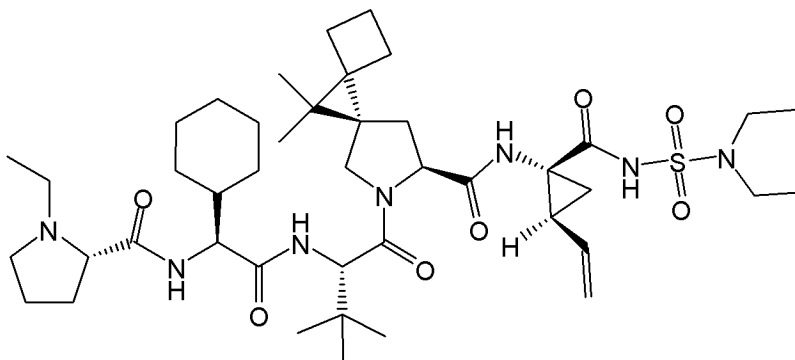
[0583]



[0584] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 甲醇- d_4) : δ (ppm) = 8.4 (d, 1H), 5.75 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.35-3.7 (m, 7H), 2.9-3.3 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.1-2.1 (m, 35H), 1.05 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

[0585] 实施例 5 : 化合物 63

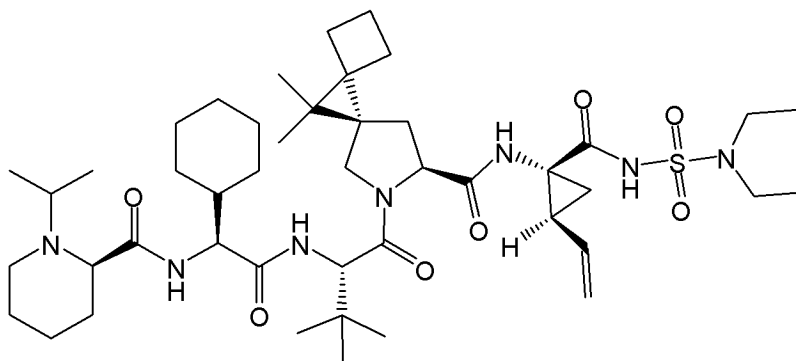
[0586]



[0587] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.1 (bs, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.5-1.95 (m, 17H), 1.25 (t, 1H), 0.9-1.15 (m, 24H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

[0588] 实施例 6 : 化合物 65

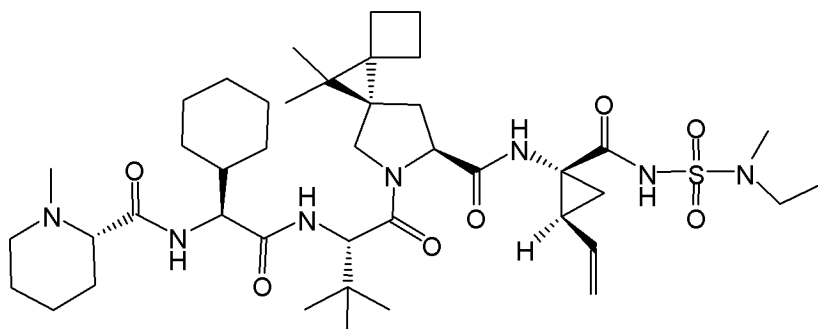
[0589]



[0590] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm) = 10.15 (s, 1H), 9.5 (t, 1H), 8.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 5.55 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.3 (m, 5H), 2.9 (bs, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.0–2.0 (m, 34H), 1.1 (t, 6H), 1.0 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

[0591] 实施例 7 : 化合物 93

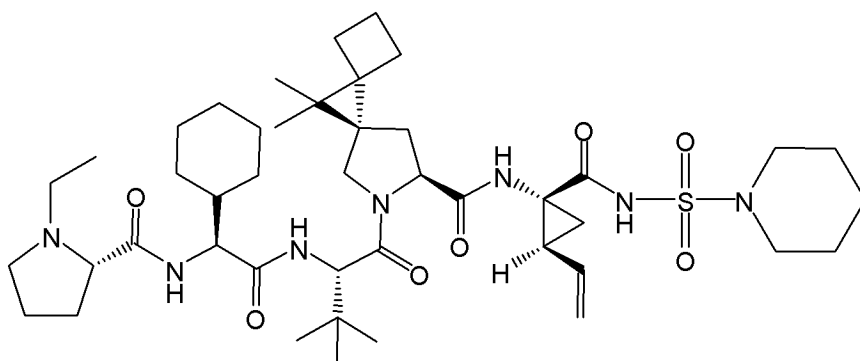
[0592]



[0593] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.05–2.0 (m, 28H), 1.05 (t, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

[0594] 实施例 8 : 化合物 95

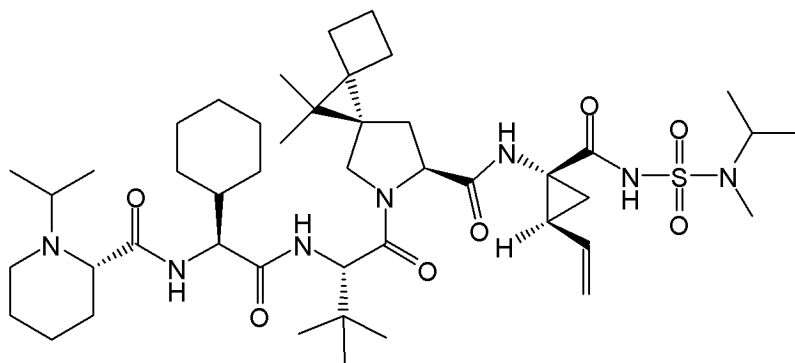
[0595]



[0596] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.7 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.0–3.5 (m, 8H), 0.75–2.5 (m, 28H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

[0597] 实施例 9 : 化合物 108

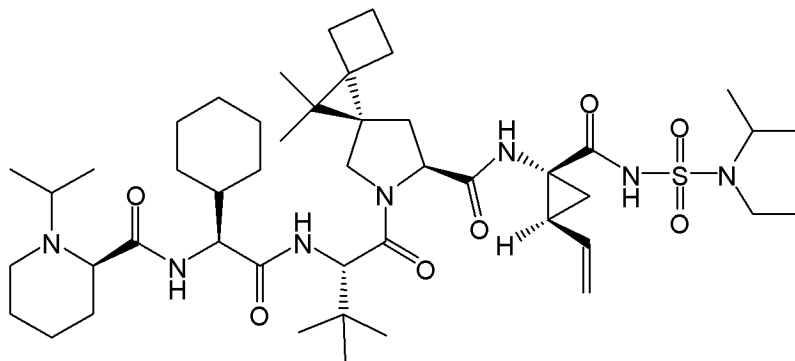
[0598]



[0599] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 6.0 (dt, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.0–2.0 (m, 34H), 1.05 (t, 6H), 1.0 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

[0600] 实施例 10 : 化合物 120

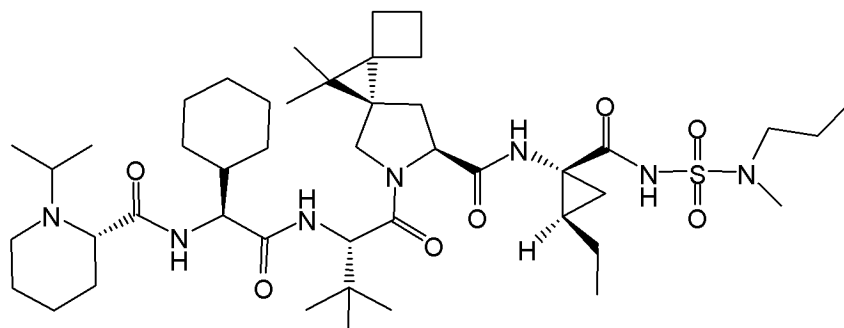
[0601]



[0602] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 5.6 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.35–3.4 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 2.85 (bs, 1H), 2.1 (m, 1H), 0.9–2.0 (m, 50H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

[0603] 实施例 11 : 化合物 142

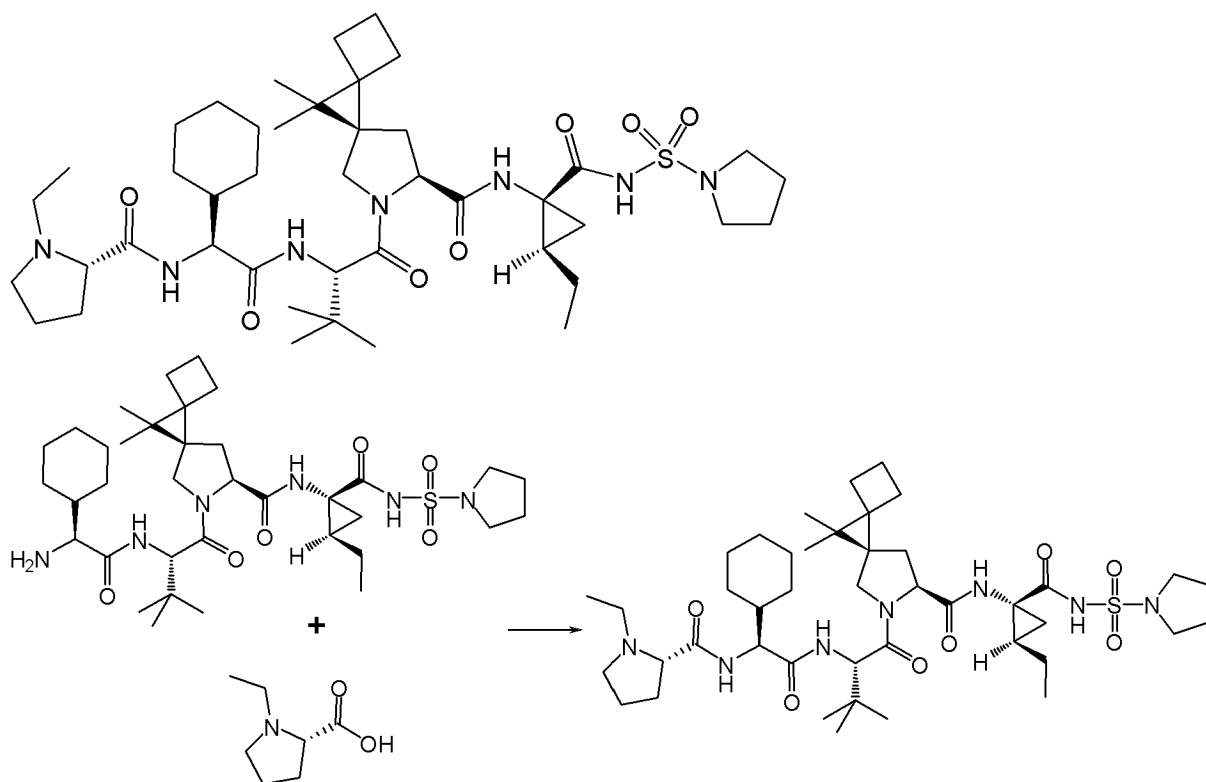
[0604]



[0605] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm) = 10.15 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (t, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 0.75–2.0 (m, 45H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

[0606] 实施例 12 : 化合物 99

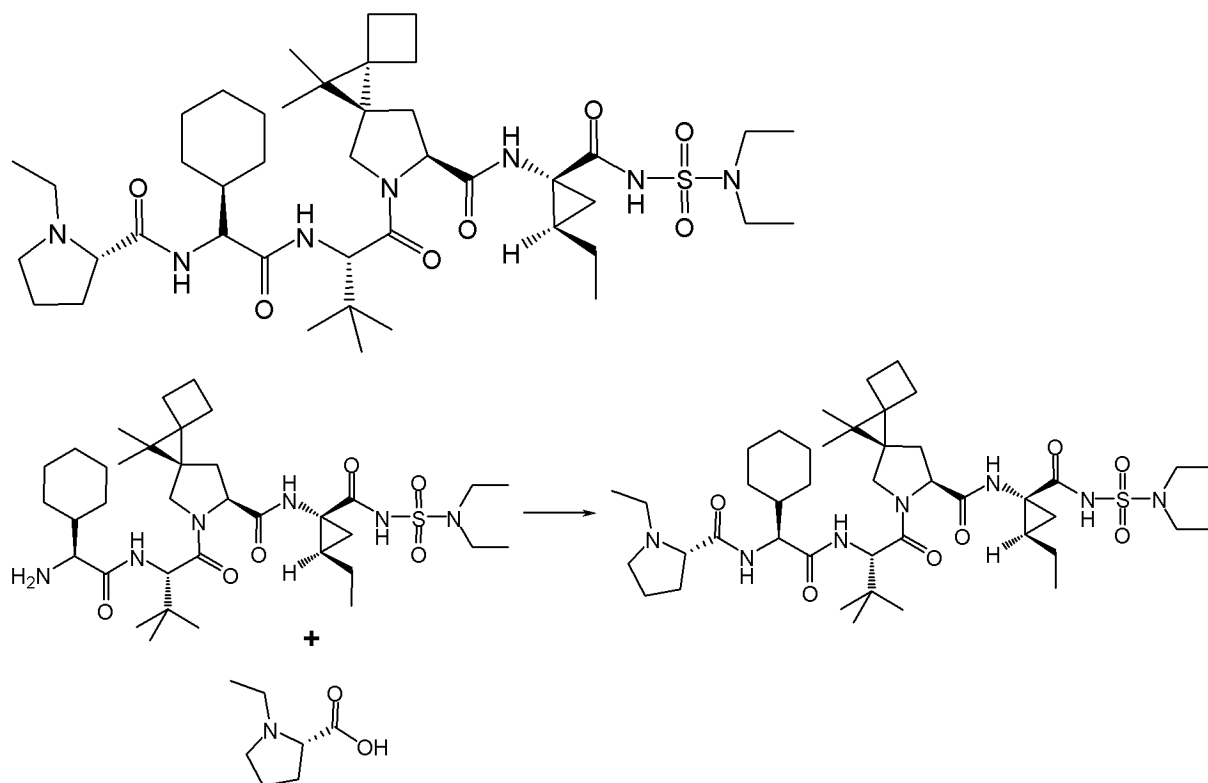
[0607]



[0608] 将 100mg (0.14mmol) (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺(盐酸盐)、20mg (0.14mmol) (S)-1-乙基-吡咯烷-2-甲酸(锂盐)、77mg (0.20mmol) HATU 和 0.1mL (0.61mmol) DIPEA 的 4mL DMF 混合物室温下搅拌 1h。将反应混合物用 DCM 稀释并用 10% KHSO_4 水溶液洗涤。将水层用 DCM (3x) 萃取并将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗产物通过制备型 HPLC 纯化得到标题化合物。LC-MS (方法 E) : $R_t = 1.862\text{min}$; $M/z = 830.5 [M+H]^+$; HPLC (方法 D) : $R_t = 2.093\text{min}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.83 (\text{s}, 3\text{H})$, $0.86 (\text{s}, 3\text{H})$, $0.88-0.91 (\text{m}, 5\text{H})$, $0.93 (\text{s}, 9\text{H})$, $1.28-1.44 (\text{m}, 6\text{H})$, $1.52-1.80 (\text{m}, 22\text{H})$, $1.83-1.90 (\text{m}, 5\text{H})$, $2.04-2.07 (\text{m}, 1\text{H})$, $2.23-2.26 (\text{m}, 1\text{H})$, $2.40-2.47 (\text{m}, 2\text{H})$, $2.84-2.85 (\text{m}, 1\text{H})$, $3.11-3.13 (\text{m}, 1\text{H})$, $3.31-3.34 (\text{m}, 4\text{H})$, $3.49-3.54 (\text{m}, 2\text{H})$, $4.11 (\text{dd}, 1\text{H})$, $4.41 (\text{dd}, 1\text{H})$, $4.53 (\text{d}, 1\text{H})$, $7.78 (\text{d}, 1\text{H})$, $8.04 (\text{d}, 1\text{H})$, $8.55 (\text{bs}, 1\text{H})$ 。

[0609] 实施例 13 : 化合物 100

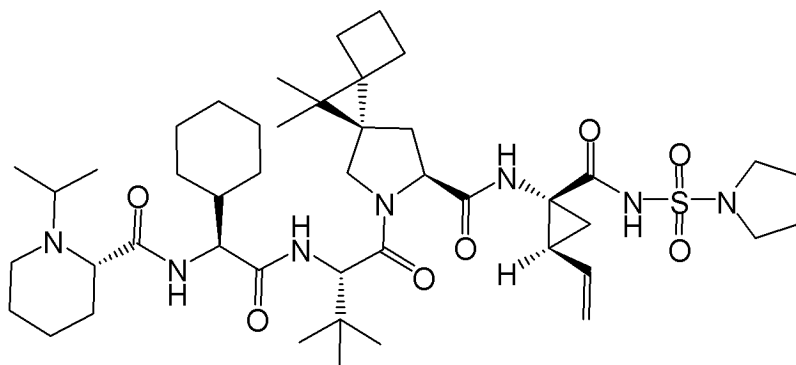
[0610]



[0611] 将 100mg (0.14mmol) (5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺(盐酸盐)(用二乙胺代替吡咯烷,采用类似对中间体 I 所述方法制备)、29mg (0.20mmol) (S)-1-乙基-吡咯烷-2-甲酸(锂盐)、102mg (0.27mmol) HATU 和 0.1mL (0.60mmol) DIPEA 的 3mL DCM 混合物室温下搅拌过夜。将反应混合物真空下浓缩并将粗产物通过制备型 HPLC 纯化得到标题化合物。LC-MS(方法 E): $R_t = 2.636\text{min}$; $M/z = 830.5 [M-H]$; HPLC(方法 B): $R_t = 3.813\text{min}$. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91(\text{s}, 3\text{H}), 0.94(\text{s}, 3\text{H}), 1.00(\text{t}, 3\text{H}), 1.02(\text{s}, 9\text{H}), 1.06-1.13(\text{m}, 7\text{H}), 1.22(\text{t}, 6\text{H}), 1.71-2.00(\text{m}, 15\text{H}), 2.12-2.23(\text{m}, 2\text{H}), 2.32-2.41(\text{m}, 1\text{H}), 2.51-2.58(\text{m}, 1\text{H}), 2.61-2.69(\text{m}, 1\text{H}), 3.10-3.13(\text{m}, 1\text{H}), 3.21-3.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.35-3.46(\text{m}, 4\text{H}), 3.52-3.62(\text{m}, 2\text{H}), 4.28-4.35(\text{m}, 2\text{H}), 4.76(\text{d}, 1\text{H}), 7.03(\text{bs}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 9.90(\text{bs}, 1\text{H})$.

[0612] 实施例 14: 化合物 174

[0613]

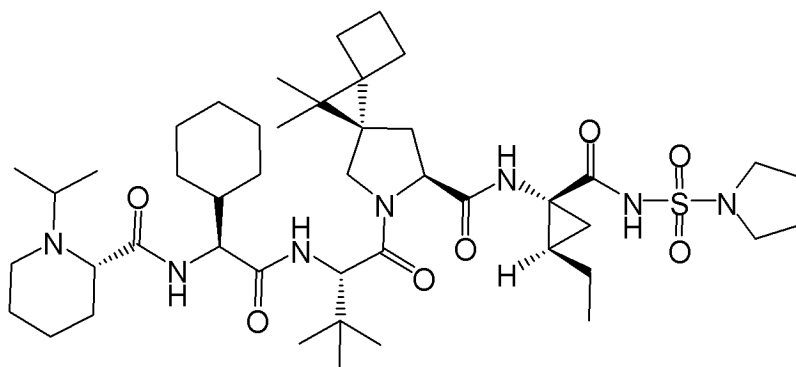


[0614] 类似于实施例 100 那样制备

[0615] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.82(d, 9H) 0.88-1.03(m, 7H) 1.04-1.22(m, 3H) 1.09(t, 12H) 1.26(b r. s., 2H) 1.65(b r. s., 8H) 1.83(b r. s., 8H) 1.97(b r. s., 2H) 2.10(b r. s., 2H) 2.37(b r. s., 1H) 2.55(b r. s., 1H) 2.72(b r. s., 1H) 3.19-3.36(m, 1H) 3.29(ddd, 3H) 3.39(b r. s., 1H) 3.45(b r. s., 2H) 3.58(s, 1H) 3.94(b r. s., 1H) 4.20(b r. s., 1H) 4.58(b r. s., 1H) 5.05(s, 1H) 5.19(s, 1H) 5.61(s, 1H) 6.62(b r. s., 1H) 6.94(d, 1H) 9.36(b r. s., 1H) 9.74(b r. s., 1H) 11.97(b r. s., 1H)

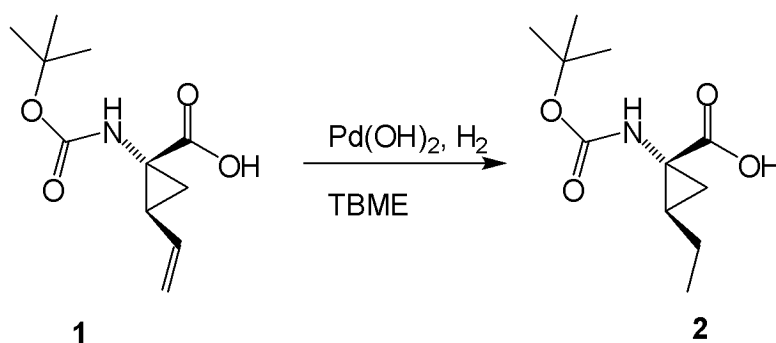
[0616] 实施例 15 : 化合物 203

[0617]



[0618] 步骤 a

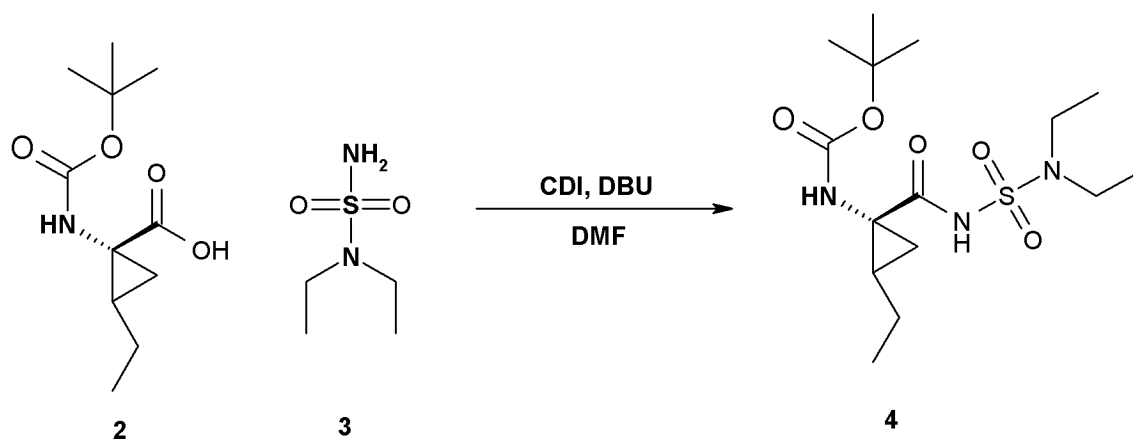
[0619]



[0620] 通过文献 (J. Org. Chem., 2005, 70, 5869) 中公开的方法的修饰方法来制备 2。将 1 (1.004g, 4.40mmol) 溶解于 TBME (25ml) 中, 并用 20% $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (150mg) 氢化 (1atm 氢气) 3 小时。然后将混悬液在硅藻土上过滤并将粗品在减压下浓缩。将粗品从水-乙醇中结晶。将粗品容纳在 100ml 水中并加热到 70°C, 并滴加乙醇直至溶液澄清。将溶液放置过夜冷却并将固体过滤得到纯产物 2 (494mgs, 2.155mmol, 49% 产率)。将纯产物真空干燥。

[0621] 步骤 b

[0622]

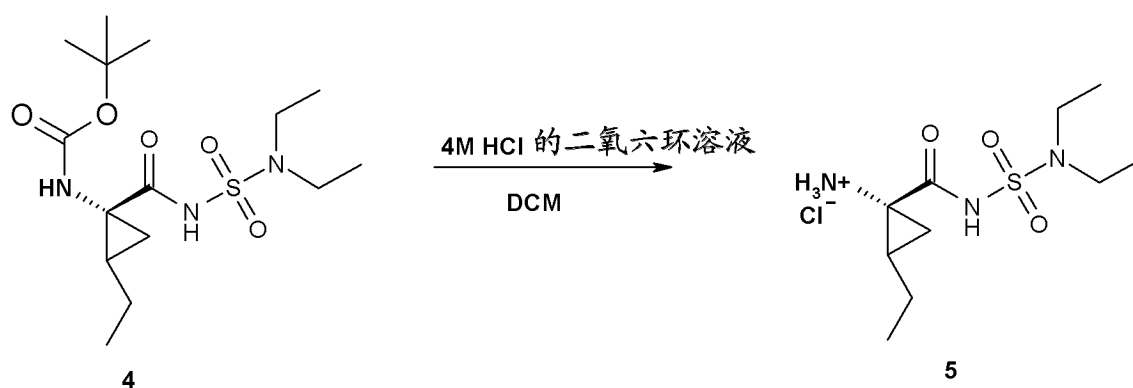


[0623] 向 2(100mg, 0.436mmol) 的 DMF(2ml) 溶液中, 加入 CDI(150mgs, 0.925mmol) 并加热到 100℃ 搅拌 1 小时。向搅拌的溶液中, 加入 3(100mgs, 0.657mmol) 和 DBU(0.5ml, 3.32mmol), 并在室温搅拌过夜。将粗品用乙酸乙酯(25ml) 稀释, 并用 1M 硫酸(3x 100ml) 和饱和盐水(□x.1ml)连续洗涤。然后将含有产物的乙酸乙酯层在减压下浓缩, 并在硅胶柱上采用 0-50% 乙酸乙酯的庚烷溶液作为洗脱液纯化, 得到纯产物 4(64mg, 0.176mmol, 40%)。

[0624] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) 1.00(t, J = 7.20Hz, 3H) 1.05-1.13(m, 1H) 1.22(t, J = 7.20Hz, 6H) 1.36-1.43(m, 1H) 1.48(s, 9H) 1.56(b r. s., 4H) 3.42(dd, 4H) 4.67-5.59(m, 1H)

[0625] 步骤 c

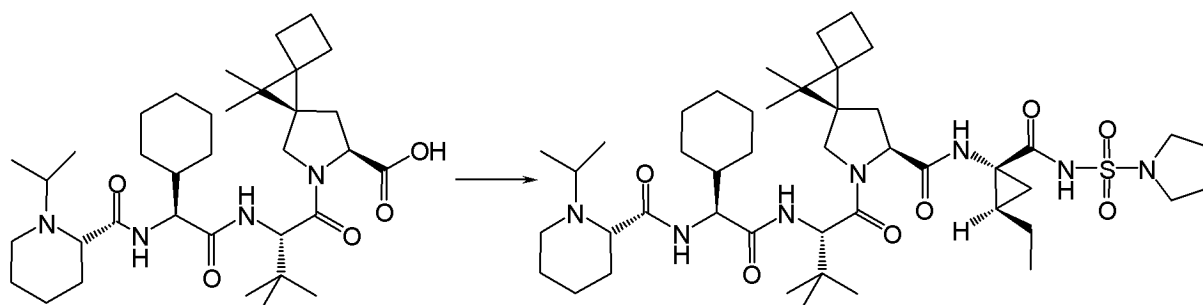
[0626]



[0627] 将 4(64mgs, 0.176mmol) 溶解在 DCM(1ml) 中, 并加入 4M HCl 的二氧六环溶液(1ml), 在 32℃ 搅拌 1 小时直到完全脱保护, 得到粗品 5。将粗品在减压下浓缩, 无需进一步纯化, 将其用于下一步骤。

[0628] 步骤 d

[0629]

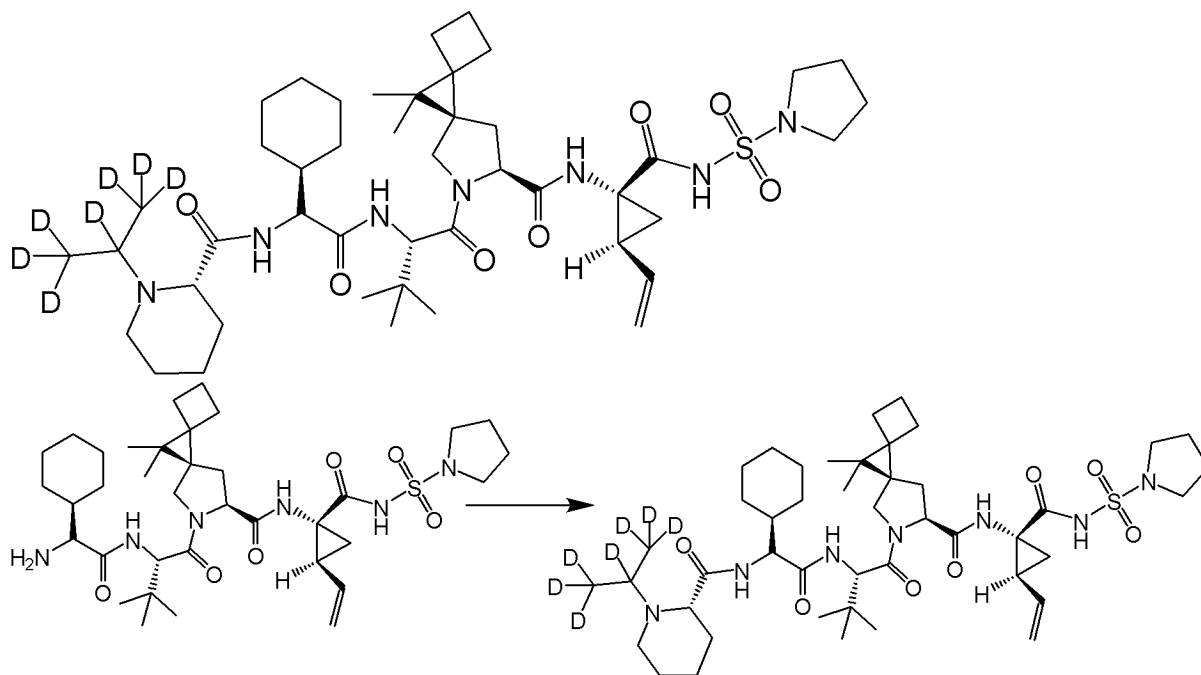


[0630] 向 (5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-环己基-2-(((S)-1-异丙基-哌啶-2-羰基)-氨基)-乙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸(参见实施例150步骤c)(90mg,0.146mmol)和5(55mg,0.210mmol)的DMF(1ml)溶液中,加入DIPEA(0.5ml,2.86mmol),随后加入HATU(80mg,0.210mmol),将反应搅拌直到完成。将粗品用乙酸乙酯稀释并用饱和盐水洗涤以除去DMF。将粗乙酸乙酯层在减压下浓缩并进行纯化。采用氨(0.1%)的乙腈-水溶液进行HPLC纯化,得到产物(4mg,0.0046mmol,3%产率)。

[0631] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.83(d,8H)0.98(b r. s.,1H)1.00(s,9H)1.09-1.26(m,11H)1.54(d,10H)1.63(b r. s.,2H)1.68(b r. s.,4H)1.87(d,8H)2.09(b r. s.,1H)2.26(s,1H)2.40(b r. s.,1H)2.61(b r. s.,1H)3.22(d,1H)3.24(s,1H)3.33(s,1H)3.31(d,2H)3.44(s,2H)3.53(s,2H)3.95(b r. s.,1H)4.23(s,2H)4.58(s,1H)6.64(b r. s.,1H)6.93(s,1H)9.42(b r. s.,1H)9.69(s,1H)12.00(b r. s.,1H)

[0632] 实施例16:化合物145

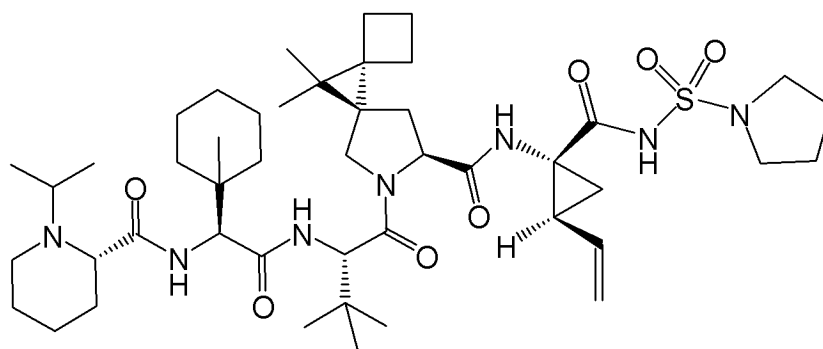
[0633]



[0634] 将(S)-1-D₇-异丙基-哌啶-2-甲酸(0.039g;0.108mmol)、DIPEA(0.047mL;0.27mmol)和HATU(0.041g;0.108mmol)的DMF(2mL)溶液在环境温度下搅拌15min。加入(5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-氨基-2-环己基-乙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基]-酰胺(0.040g;0.054mmol)后,将反应混合物搅拌过夜,不进行后处理用制备型HPLC(方法L)纯化,得到标题化合物。HPLC(方法A3)R_t=5.69min;MS(方法E):M/z=863[M+1]; ^1H -NMR(500MHz,DMSO-d₆):0.84(s,3H),0.86(s,3H),0.95(s,9H),0.96-1.23(m,7H),1.23-1.27(m,2H),1.35-1.50(m,2H),1.55-2.00(m,19H),2.09-2.17(m,1H),2.81-2.88(m,1H),3.23-3.36(m,6H),3.54(dd,2H),3.99(dd,1H),4.13(dd,1H),4.41(dd,1H),4.55(d,1H),5.10(dd,2H),5.51(ddd,1H),8.04(d,1H),8.72(d,1H),9.49(bs,1H),10.17(bs,1H)。

[0635] 实施例 17 : 化合物 135

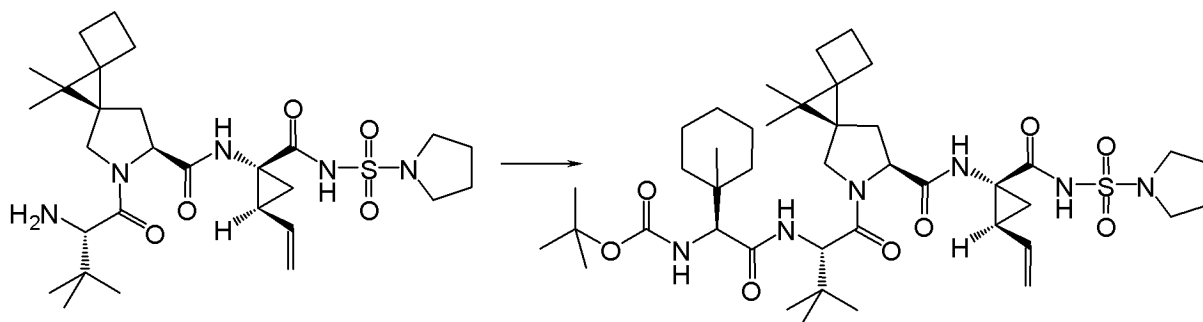
[0636]



[0637] 步骤 a

[0638] [(S)-((S)-1-((5R,8S)-10,10-二甲基-8-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基]-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-7-羰基)-2,2-二甲基-丙基氨基甲酰基)-(1-甲基-环己基)-甲基]-氨基甲酸叔丁酯

[0639]

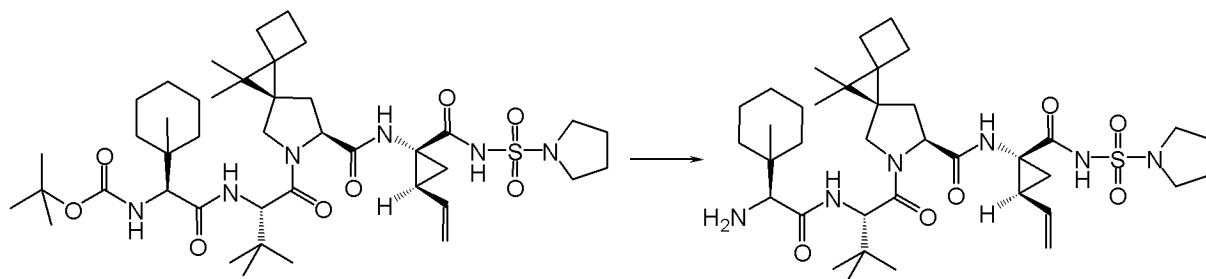


[0640] 将 (S)-叔丁氧基羰基氨基-(1-甲基-环己基)-乙酸 (0.217g; 0.80mmol) (根据 Tetrahedron Let. 2007, 48, 6343-6347 制备) 和 HATU (0.38g; 1.00mmol) 的 DCM (10mL) 溶液在环境温度下搅拌 20min。加入 DIPEA (0.698mL; 4.00mmol) 和 (5R,8S)-7-((S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰基)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸 [(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基]-酰胺 (0.400g; 0.67mmol) 的 DCM (10mL) 溶液后, 将反应混合物搅拌 15h, 在真空中除去溶剂, 并将残留物通过制备型 HPLC (方法 L) 纯化, 得到标题化合物。LC-MS (方法 E): Rt = 2.91min; M/z = 818 [M+H], HPLC (方法 A3) Rt = 7.18min

[0641] 步骤 b

[0642] (5R,8S)-7-((S)-2-[(S)-2-氨基-2-(1-甲基-环己基)-乙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸 [(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基]-酰胺

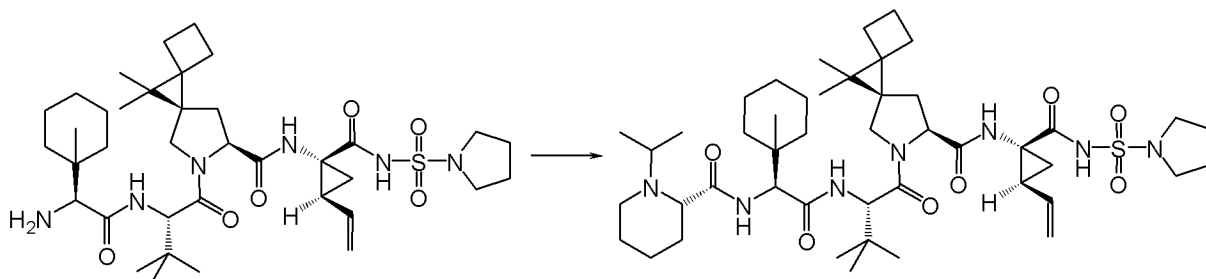
[0643]



[0644] 将 [(S)-((S)-1-((5R,8S)-10,10-二甲基-8-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基]-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-7-羰基)-2,2-二甲基-丙基氨基甲酰基)-(1-甲基-环己基)-甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.219g; 0.27mmol) 和 2.0mL HCl (4M 的二氧六环溶液) 在 2mL 二氧六环中的混合物在环境温度下搅拌 2h。将混合物在减压下浓缩,并与 DCM 共蒸发两次,得到标题化合物,无需纯化将其用于下一步骤。LC-MS (方法 E): $R_t = 1.64\text{min}$; $M/z = 717[M^+]$; HPLC (方法 A3): $R_t = 4.82\text{min}$

[0645] 步骤 c

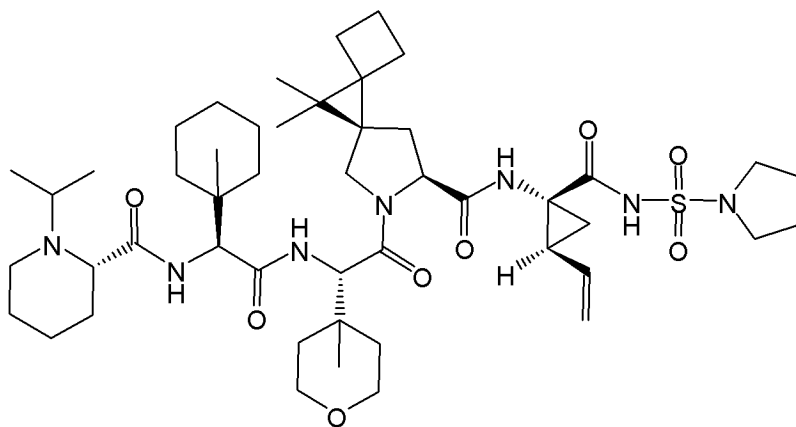
[0646]



[0647] 将 (S)-1-异丙基-哌啶-2-甲酸 (0.014g; 0.080mmol) 和 HATU (0.038g; 0.100mmol) 的 DMF (2mL) 溶液在环境温度下搅拌 30min。加入 DIPEA (0.070mL; 0.398mmol) 和 ((5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-氨基-2-(1-甲基-环己基)-乙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸 [(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基-氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基]-酰胺 (0.050g; 0.066mmol) 后,将反应混合物搅拌 3h,并不进行后处理通过制备型 HPLC (方法 L) 纯化,得到标题化合物。HPLC (方法 A3) $R_t = 5.40\text{min}$; MS (方法 E): $M/z = 870[M^+]$; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): 0.82 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.15-1.35 (m, 11H), 1.39-1.55 (m, 6H), 1.65-1.85 (m, 12H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 6H), 3.23-3.36 (m, 6H), 3.40-3.51 (m, 3H), 3.53-3.55 (m, 2H), 4.52-4.58 (m, 2H), 5.15 (dd, 2H), 5.50 (ddd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.50 (bs, 1H), 10.19 (bs, 1H).

[0648] 实施例 18: 化合物 147

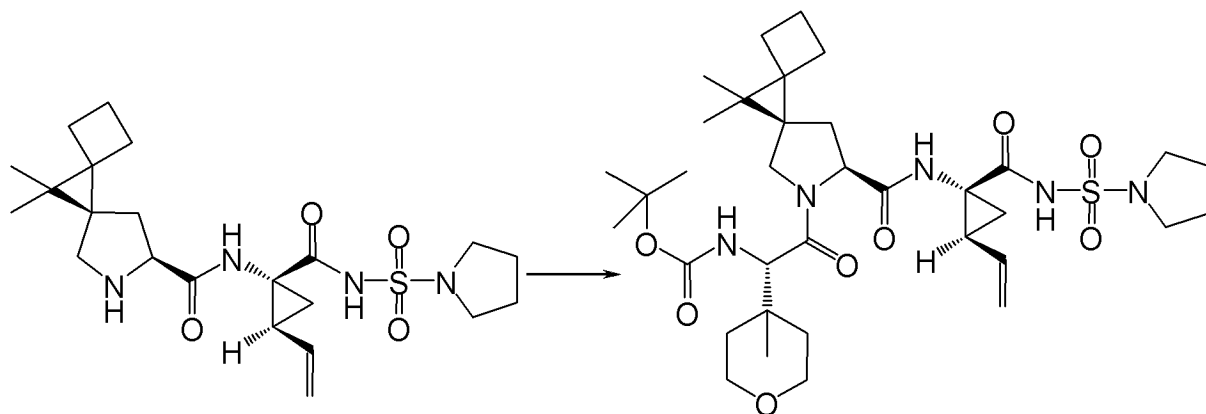
[0649]



[0650] 步骤 a

[0651] [(S)-2-{(5R,8S)-10,10-二甲基-8-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基-氨基甲酰基]-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸-7-基}-1-(4-甲基-四氢-吡喃-4-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0652]

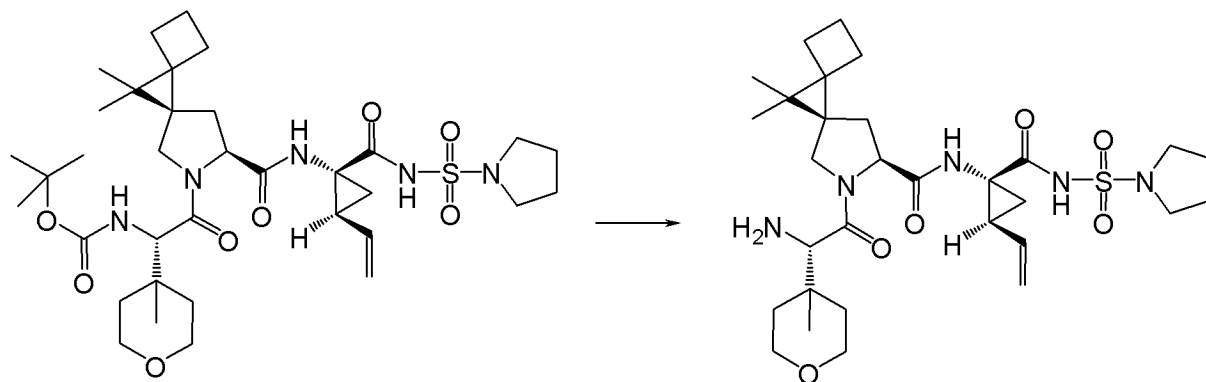


[0653] 将(S)-叔丁氧基羰基氨基-(4-甲基-四氢-吡喃-4-基)-乙酸(0.306g; 1.12mmol)(根据Tetrahedron Let. 2007, 48, 6343-6347制备)和HATU(0.581g; 1.53mmol)的DCM(20mL)溶液在环境温度下搅拌10min。加入DIPEA(1.05mL; 6.11mmol)和(5R, 8S)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基]-酰胺(0.57g; 1.02mmol),将反应混合物搅拌过夜,并不进行后处理通过制备型HPLC(方法L)纯化,得到标题化合物。LC-MS(方法E):Rt = 2.55min; M/z = 706[M⁺]; HPLC(方法A3):Rt = 6.16min

[0654] 步骤 b

[0655] (5R,8S)-7-[(S)-2-氨基-2-(4-甲基-四氢-吡喃-4-基)-乙酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺-[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基]-酰胺

[0656]

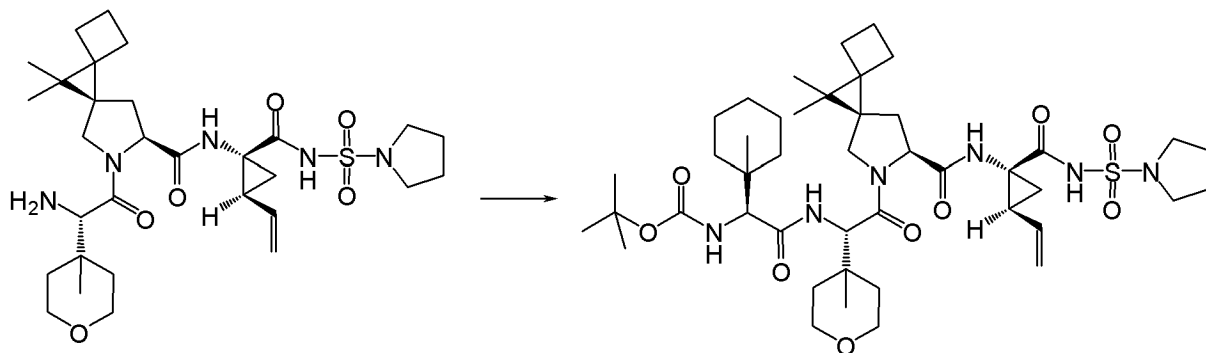


[0657] 将 [(S)-2-[(5R,8S)-10,10-二甲基-8-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基-氨基甲酰基]-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸-7-基]-1-(4-甲基-四氢-吡喃-4-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.415g; 0.588mmol) 和 13.0mL HCl (4M 的二氧六环溶液) 在 10mL 二氧六环中的混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 得到标题化合物, 无需进一步纯化将其用于下一步骤。LC-MS (方法 E) : $R_t = 1.45\text{min}$; $M/z = 606[M^+]$; HPLC (方法 A3) : $R_t = 4.01\text{min}$

[0658] 步骤 c

[0659] [(S)-[(S)-2-[(5R,8S)-10,10-二甲基-8-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基-氨基甲酰基]-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸-7-基]-2-氧代-1-(四氢-吡喃-4-基)-乙基氨基甲酰基]-1-(1-甲基-环己基)-甲基]-氨基甲酸叔丁酯

[0660]



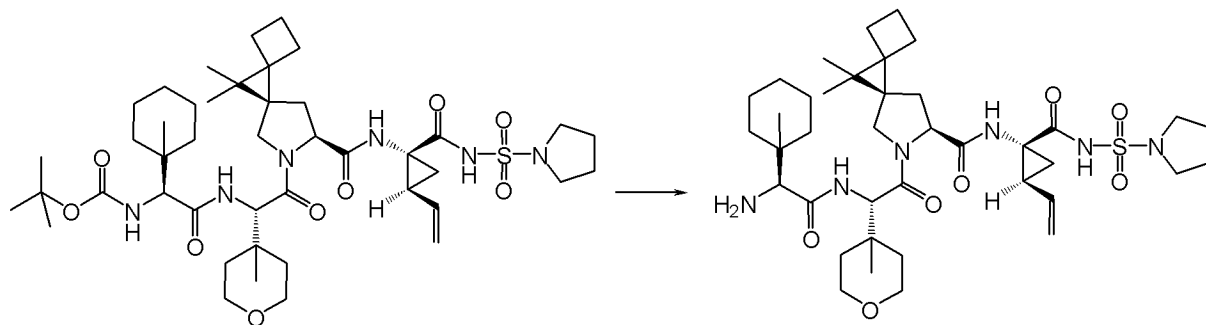
[0661] 将 (S)-叔丁氧基羰基氨基-(1-甲基-环己基)-乙酸 (0.15g; 0.55mmol) (根据 Tetrahedron Let. 2007, 48, 6343-6347 制备) 和 HATU (0.31g; 0.82mmol) 的 DCM (15mL) 溶液在环境温度下搅拌 30min。加入 DIPEA (0.56mL; 3.27mmol) 和 (5R,8S)-7-[(S)-2-氨基-2-(4-甲基-四氢-吡喃-4-基)-乙酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺-[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸 [(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基]-酰胺 (0.412g; 0.55mmol) 的 DCM (5mL) 溶液后, 将反应混合物搅拌 3h, 在真空中除去溶剂, 并将残留物通过制备型 HPLC 纯化 (方法 L), 得到标题化合物。LC-MS (方法 E) : $R_t = 2.78\text{min}$; $M/z = 859[M^+]$, HPLC (方法 A3) $R_t = 6.81\text{min}$

[0662] 步骤 d

[0663] (5R,8S)-7-[(S)-2-[(S)-2-氨基-2-(1-甲基-环己基)-乙酰基氨基]-2-(4-甲基-四氢-吡喃-4-基)-乙酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲

酸 [(1R, 2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基

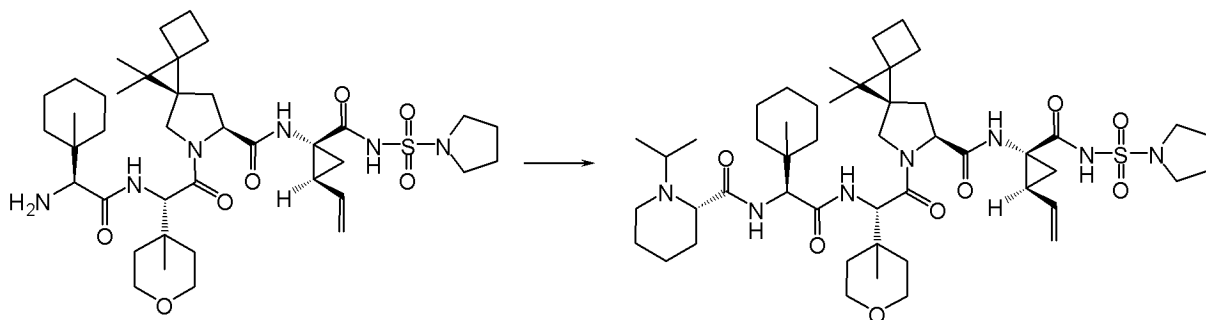
[0664]



[0665] 将 [(S)-[(S)-2-[(5R, 8S)-10, 10-二甲基-8-[(1R, 2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基]-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸-7-基]-2-氧代-1-(四氢-吡喃-4-基)-乙基氨基甲酰基]-(1-甲基-环己基)-甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.227g; 0.264mmol) 和 1.3mL HCl (4M 的二氧六环溶液) 在 2mL 二氧六环中的混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 得到标题化合物, 无需进一步纯化将其用于下一步骤。LC-MS (方法 E): $R_t = 1.59\text{min}$; $M/z = 759[M^+]$; HPLC (方法 A3): $R_t = 4.58\text{min}$

[0666] 步骤 e

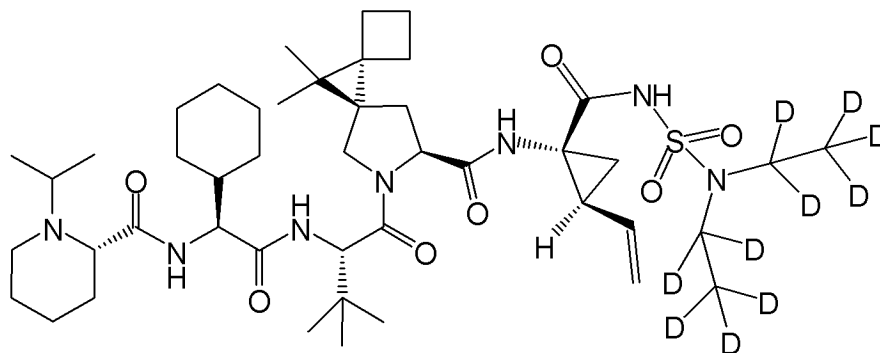
[0667]



[0668] 将 (S)-1-异丙基-哌啶-2-甲酸 (0.011g; 0.053mmol) 和 HATU (0.031g; 0.080mmol) 的 DMF (2mL) 溶液在环境温度下搅拌 30min。加入 DIPEA (0.055mL; 0.32mmol) 和 (5R, 8S)-7-[(S)-2-[(S)-2-氨基-2-(1-甲基-环己基)-乙酰基氨基]-2-(4-甲基-四氢-吡喃-4-基)-乙酰基]-10, 10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸 [(1R, 2S)-1-(吡咯烷-1-磺酰基氨基-羰基)-2-乙烯基-环丙基]-酰胺 (0.050g; 0.053mmol), 将反应混合物搅拌过夜, 并且不进行后处理通过制备型 HPLC (方法 L) 纯化, 得到标题化合物。LC-MS (方法 E): $R_t = 1.71\text{min}$; $M/z = 913[M+H]$; HPLC (方法 A3): $R_t = 5.11\text{min}$

[0669] 实施例 19: 化合物 149

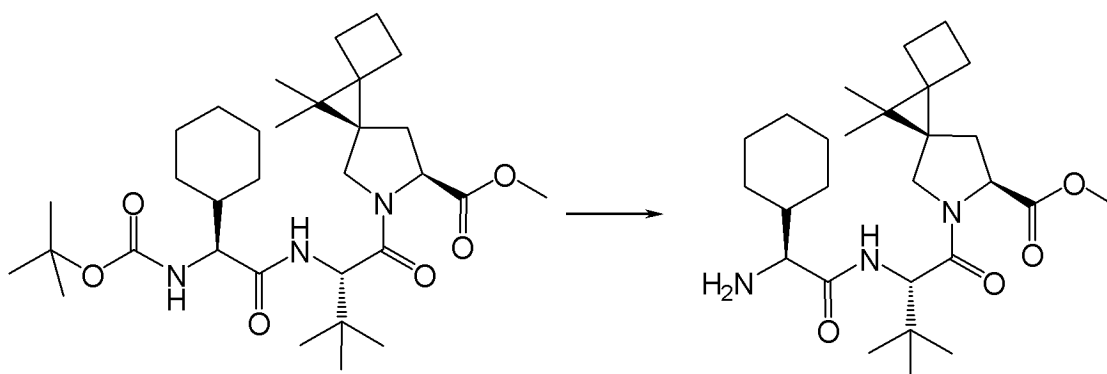
[0670]



[0671] 步骤 a

[0672] (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-氨基-2-环己基-乙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸甲酯

[0673]

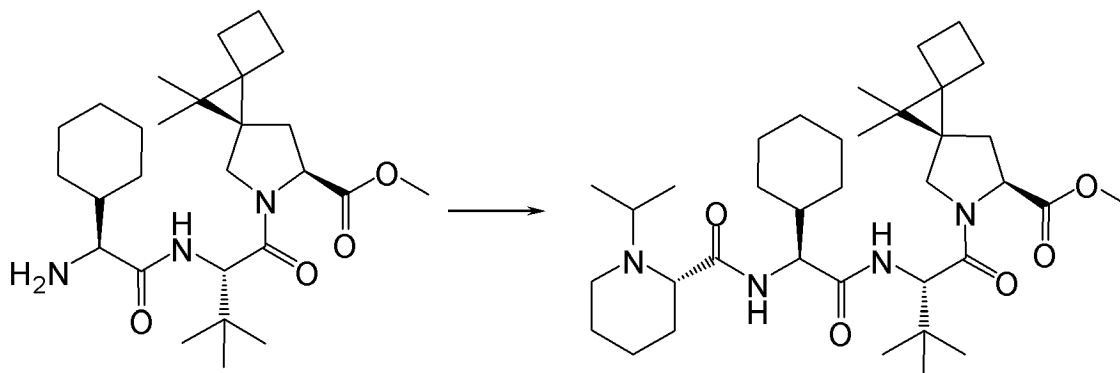


[0674] 将 (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-2-环己基-乙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸甲酯 (0.755g; 1.31mmol) 和 4.9mL HCl (4M 的二氧六环溶液) 在 10mL 二氧六环中的混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 得到标题化合物, 无需进一步纯化将其用于下一步骤。LC-MS (方法 E): $R_t = 1.47\text{min}$; $M/z = 476[M^+]$; HPLC (方法 A3): $R_t = 4.27\text{min}$

[0675] 步骤 b

[0676] (5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-环己基-2-(((S)-1-异丙基-哌啶-2-羰基)-氨基)-乙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸甲酯

[0677]



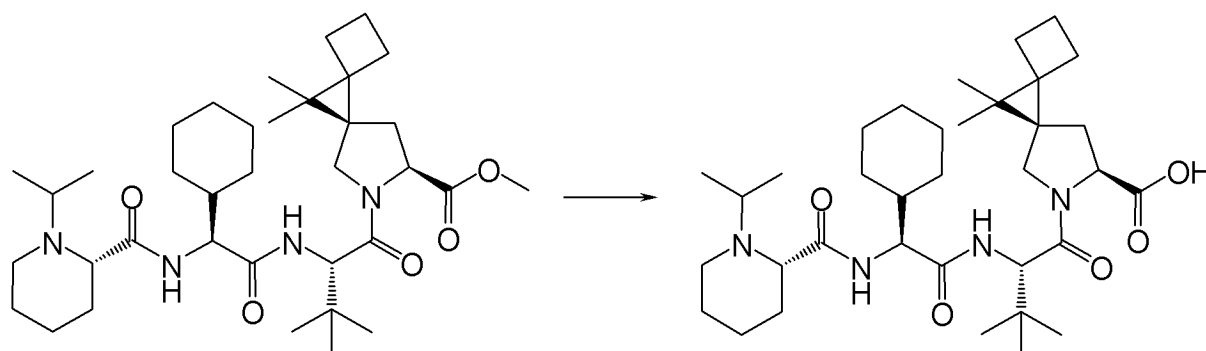
[0678] 将 (S)-1-异丙基-哌啶-2-甲酸 (0.497g; 2.90mmol) 和 HATU (1.65g; 4.35mmol) 的 DCM (100mL) 溶液冷却至 0℃, 加入 (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-氨基-2-环己基-乙酰基

氨基)-3,3-二甲基-丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸甲酯(1.65g;2.90mmol)和DIPEA(2.98mL;17.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h,用饱和碳酸氢盐溶液淬灭。将水相用DCM萃取两次,将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中除去溶剂。将产物通过制备型HPLC(方法L)纯化,得到标题化合物。LC-MS(方法E):Rt=1.62min;M/z=629[M⁺];HPLC(方法A3):Rt=5.01min

[0679] 步骤c

[0680] (5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-环己基-2-(((S)-1-异丙基-哌啶-2-羰基)-氨基)-乙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸

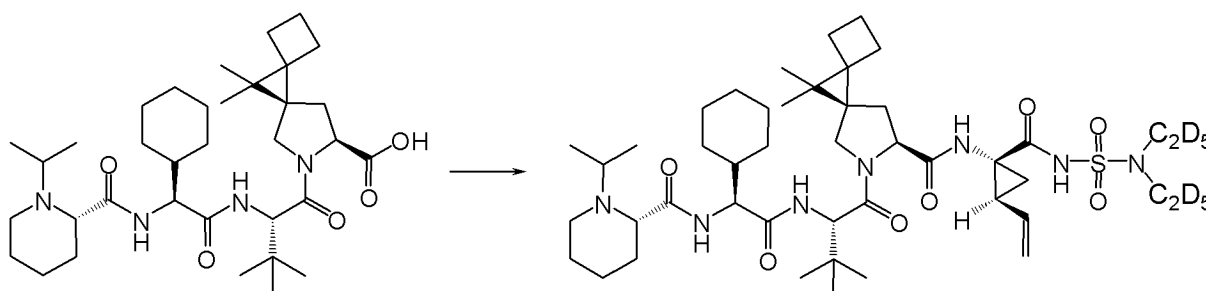
[0681]



[0682] 向(5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-环己基-2-(((S)-1-异丙基-哌啶-2-羰基)-氨基)-乙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸甲酯(0.69g;1.10mmol)的THF/甲醇/水(2:1:1;20mL)溶液加入LiOH一水合物(0.138g;3.3mmol),并将反应在室温搅拌过夜。在真空中除去溶剂,加入水,将产物在液氮中冷冻并冻干过夜,得到标题化合物。LC-MS(方法E):Rt=1.50min;M/z=615[M⁺];HPLC(方法A3):Rt=4.38min

[0683] 步骤d

[0684]



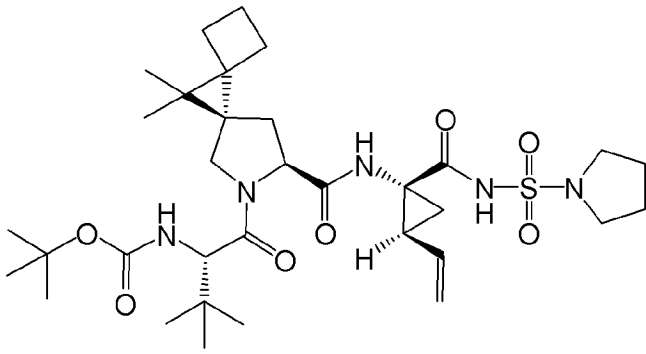
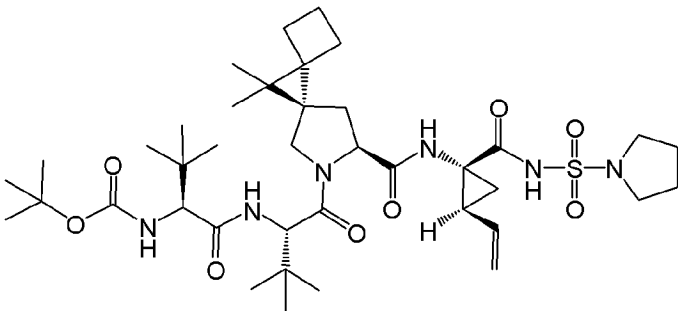
[0685] 将(5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-环己基-2-(((S)-1-异丙基-哌啶-2-羰基)-氨基)-乙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基)-10,10-二甲基-7-氮杂-二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酸(0.040g;0.065mmol)和HATU(0.050g;0.130mmol)的DMF(2mL)溶液在环境温度下搅拌30min。加入DIPEA(0.057mL;0.325mmol)和(D10)-二乙基氨基-1-磺酸((1R,2S)-1-氨基-2-乙烯基-环丙烷羰基)-酰胺(0.040g;0.130mmol)(采用如对中间体III所述类似的方法由可商购的氘代d10-二乙胺制备)的DMF(2mL)溶液后,将反应混合物搅拌过夜,并且不进行后处理通过制备型HPLC(方法L)纯化,得到标题化合物。LC-MS(方法E):

Rt = 1.76min ;M/z = 869 [M+H], HPLC (方法 A3) Rt = 5.78min ;¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) :
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 0.79-0.87 (m, 9H), 0.92-0.96 (m, 9H), 1.00-1.18 (m, 6H),
 1.22-1.29 (m, 1H), 1.32-1.39 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.53-1.73 (m, 11H), 1.74-1.93 (m,
 8H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.66-1.74 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H),
 3.53 (dd, 2H), 4.11 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.50 (d, 1H), 5.15 (dd, 2H), 5.54 (ddd, 1H),
 7.40 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

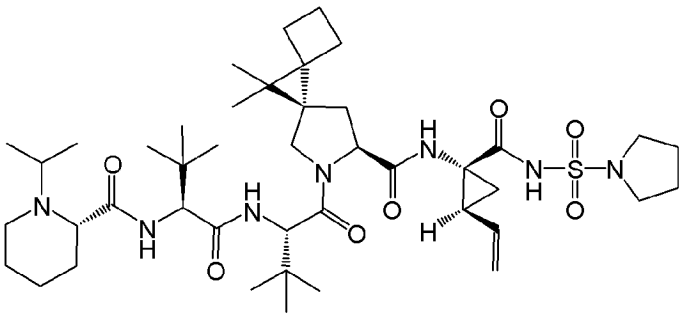
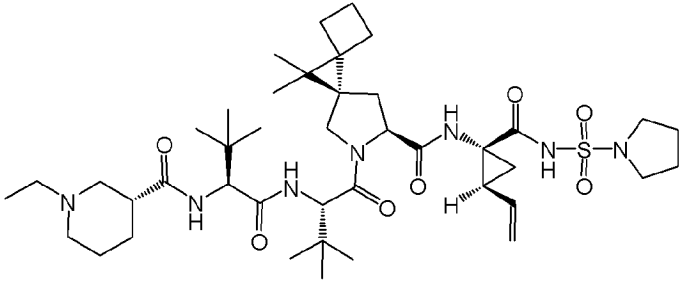
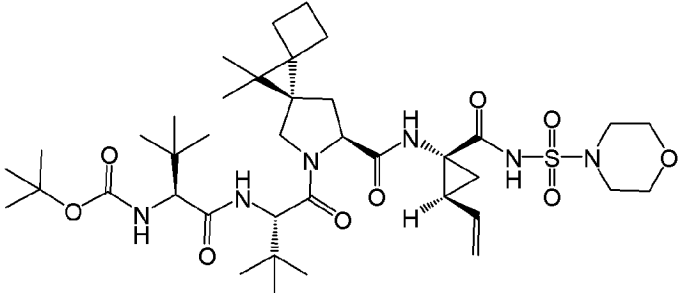
[0686] 其它的本发明的化合物提供中表 A 中。化合物 1-203 通过实施例 1-19 的方法或通过与实施例 1-19 中所用的方法类似的合成方法制备。表 A 的各化合物的物理鉴定数据和生物学数据提供在表 C 中。

[0687] 表 A

[0688]

化合物#	结构	名称
1		[(1S)-1-[(5R,8S)-10,10-二甲基-8-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]氨基甲酰基)-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸-7-基]羧基}-2,2-二甲基丙基]氨基甲酸叔丁酯
2		[(1S)-1-[(1S)-1-[(5R,8S)-10,10-二甲基-8-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]氨基甲酰基)-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸-7-基]羧基}-2,2-二甲基丙基]氨基甲酰基}-2,2-二甲基丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0689]

化合物#	结构	名称
3		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
4		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(3R)-1-乙基哌啶-3-基]羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
5		[(1S)-1-[(1S)-1-[(5R,8S)-10,10-二甲基-8-([(1R,2S)-1-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]氨基甲酰基)-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸-7-基]羰基]-2,2-二甲基丙基]氨基甲酰基]-2,2-二甲基丙基]氨基甲酸叔丁酯

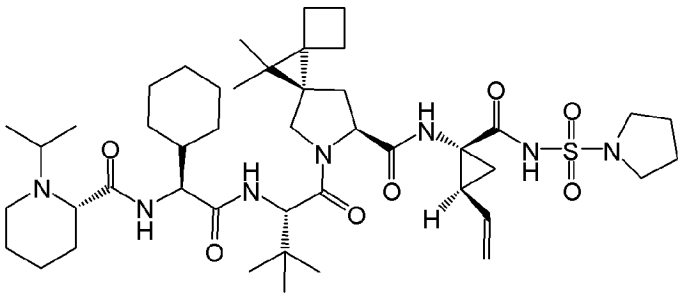
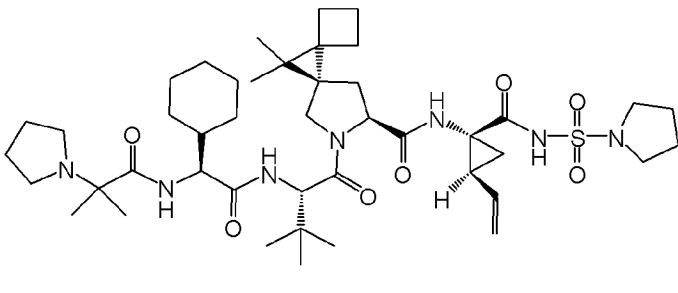
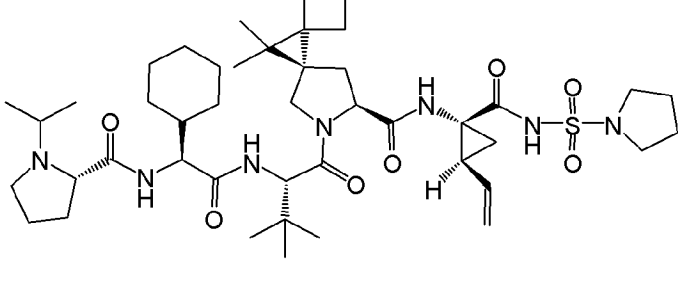
[0690]

化合物#	结构	名称
6		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基}氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基]甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
7		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(3R)-1-乙基哌啶-3-基]羰基}氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基]甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
8		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-(2-氟乙基)哌啶-2-基]羰基}氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基]甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

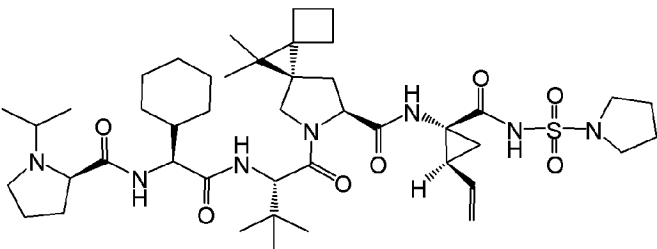
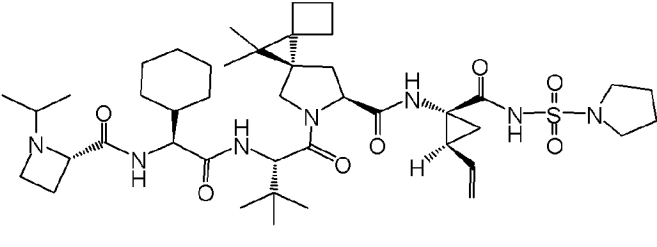
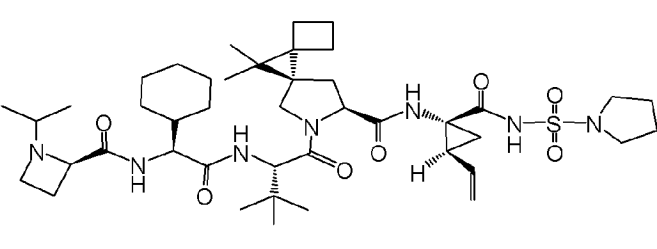
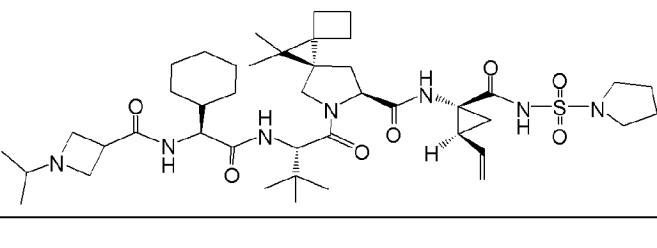
[0691]

化合物#	结构	名称
9		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-3,3-二甲基-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
10		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2-甲基-2-吡咯烷-1-基丙酰基)氨基]丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
11		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
12		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基氮杂环丁烷-2-基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷

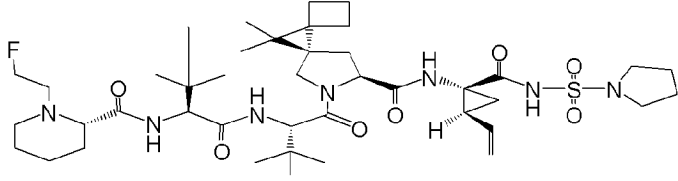
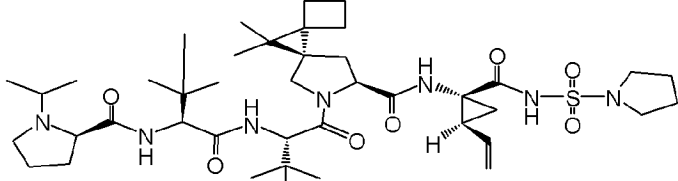
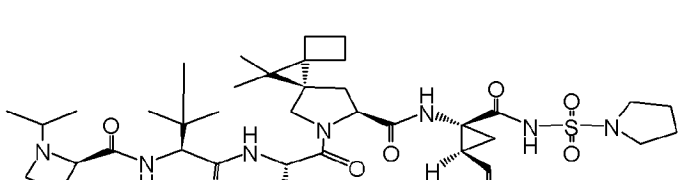
[0692]

化合物#	结构	名称
		-1-基磺酰基)氨基甲酰基 -2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
13		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基吡啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基 -10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基 -2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
14		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2-甲基-2-吡咯烷-1-基丙酰基)氨基]乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基 -10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基 -2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
15		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基 -10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基 -2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

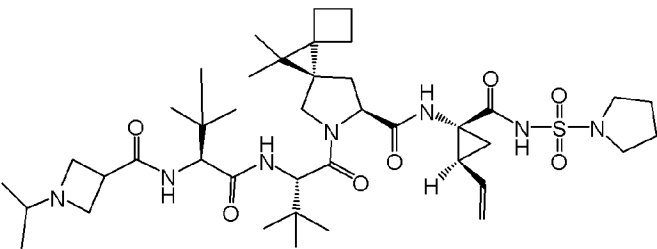
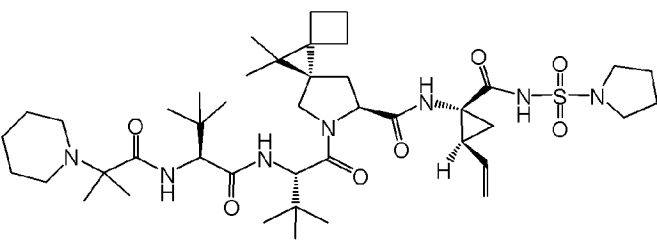
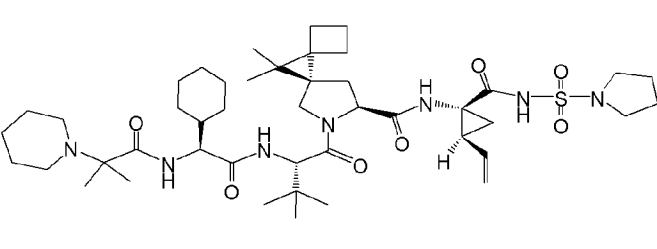
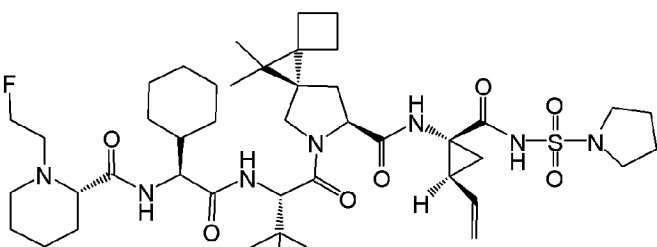
[0693]

化合物#	结构	名称
16		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2R)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
17		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基氮杂环丁烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
18		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2R)-1-异丙基氮杂环丁烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
19		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基]羰基)氨基]乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二

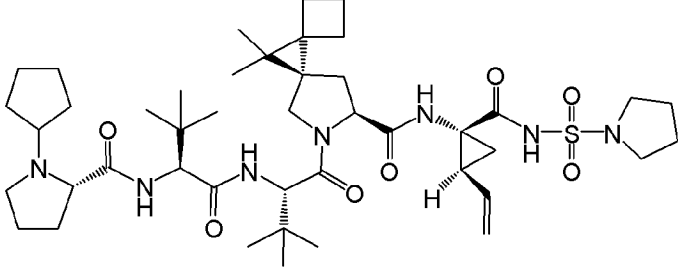
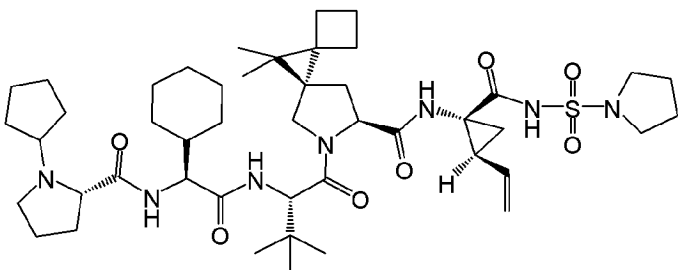
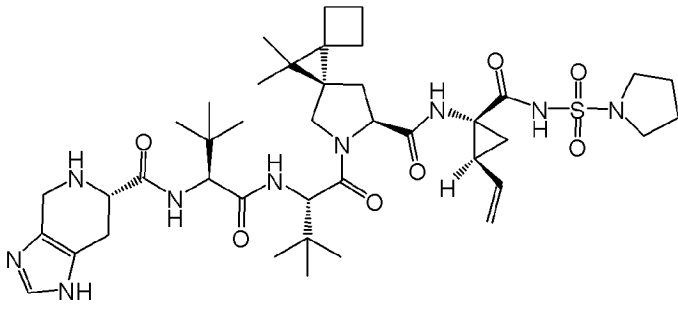
[0694]

化合物#	结构	名称
		甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
20		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-(2-氟乙基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
21		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2R)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
22		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2R)-1-异丙基氮杂环丁烷-2-基]羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0695]

化合物#	结构	名称
23		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
24		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2-甲基-2-哌啶-1-基丙酰基)氨基]丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
25		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2-甲基-2-哌啶-1-基丙酰基)氨基]乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
26		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-(2-氟乙基)哌啶-2-基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0696]

化合物#	结构	名称
		酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
27		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-环戊基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
28		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-环戊基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
29		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(6S)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基羰基]氨基]丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0697]

化合物#	结构	名称
30		(5R,8S)-N-{(1R,2R)-2-乙基-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]环丙基}-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羧基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
31		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-环戊基哌啶-2-基]羧基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-{(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
32		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-环戊基哌啶-2-基]羧基]氨基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-{(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
33		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-2-基]羧基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-{(1R,2S)-1-[(吡咯烷

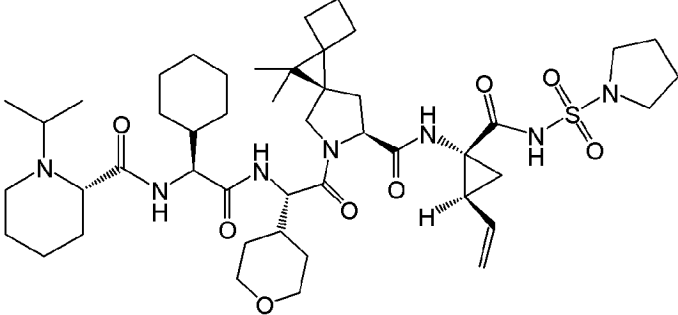
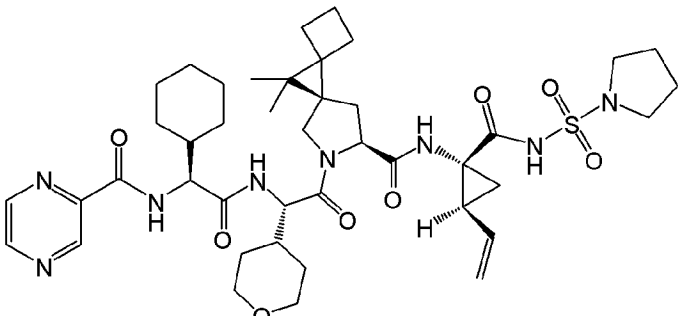
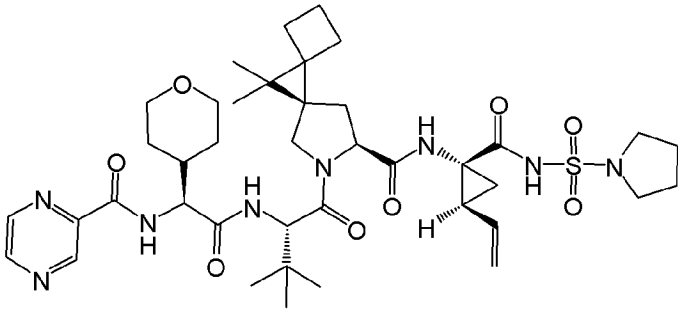
[0698]

化合物#	结构	名称
		-1-基磺酰基)氨基甲酰基 -2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
34		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
35		(5R,8S)-7-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基}乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
36		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2R)-1-乙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

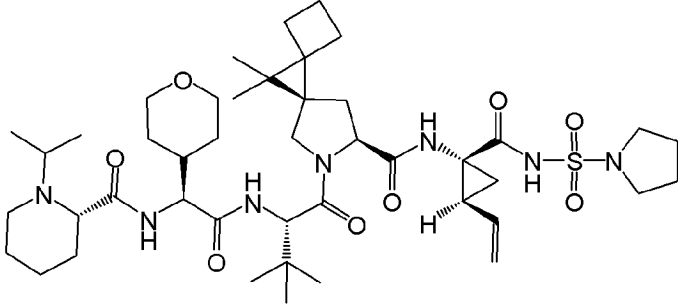
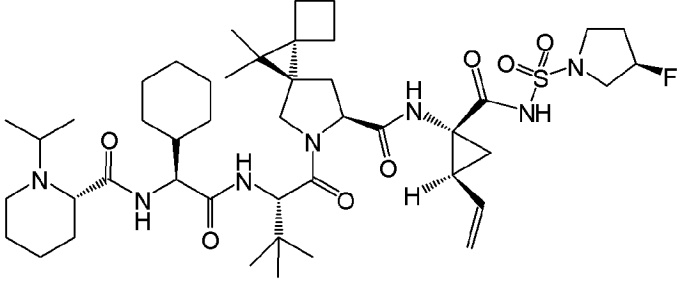
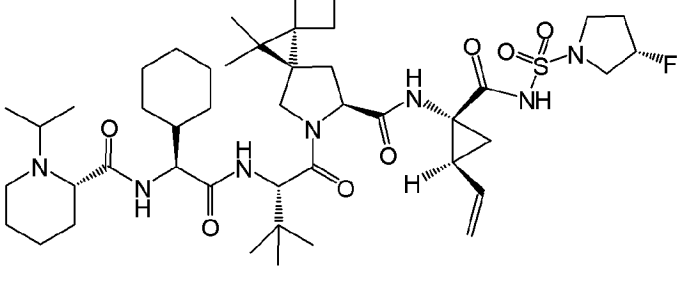
[0699]

化合物#	结构	名称
37		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
38		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2R)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
39		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
40		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(1-叔丁基氮杂环丁烷-2-基)羰基]氨基]-2-环己基乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0700]

化合物#	结构	名称
		基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
41		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基]乙酰基]氨基}-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
42		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基}-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
43		(5R,8S)-7-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]氨基]丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0701]

化合物#	结构	名称
44		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
45		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
46		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

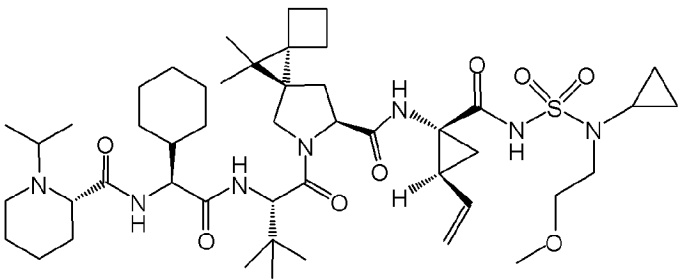
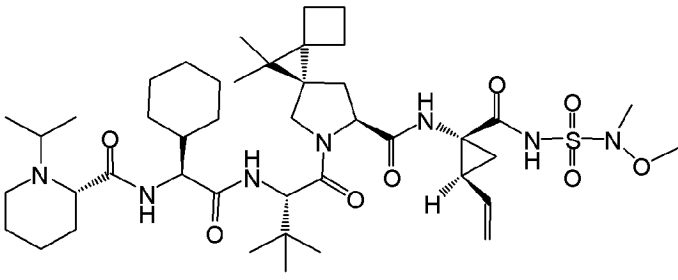
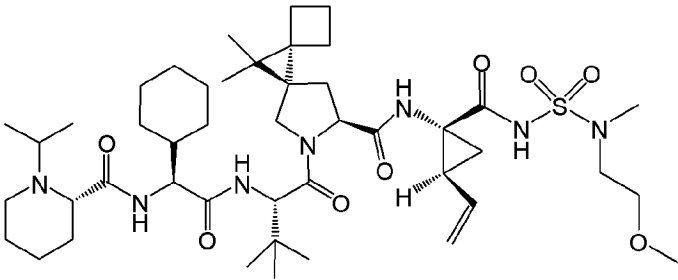
[0702]

化合物#	结构	名称
47		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2R)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
48		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2R)-1-甲基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
49		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(环丁基(甲基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
50		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(环

[0703]

化合物#	结构	名称
		丙基甲基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
51		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[3,3-二甲基-2-(吡啶-3-基氨基)丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
52		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-([甲基(苯基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
53		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-([环丙基(甲基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

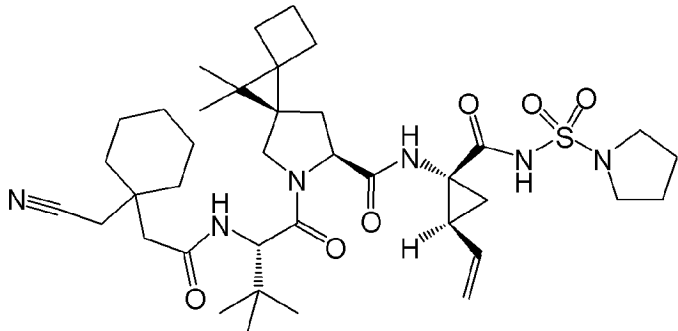
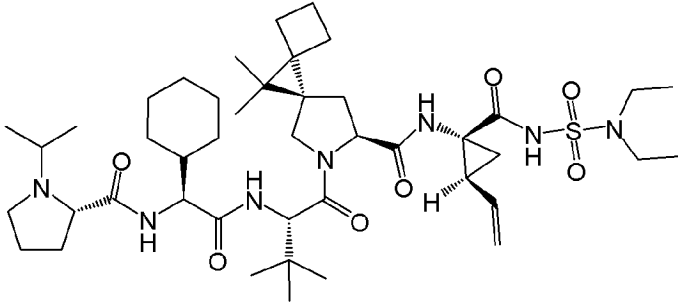
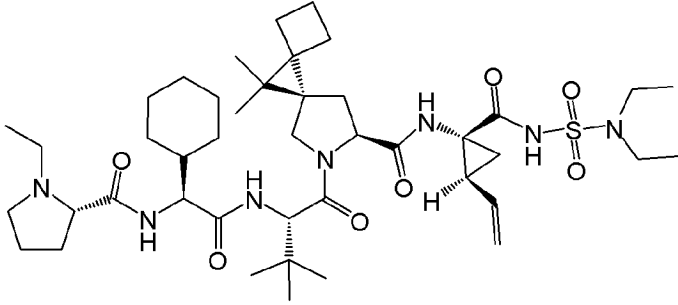
[0704]

化合物#	结构	名称
54		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-([(环丙基(2-甲氧基乙基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
55		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-([(甲氧基(甲基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
56		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-([(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

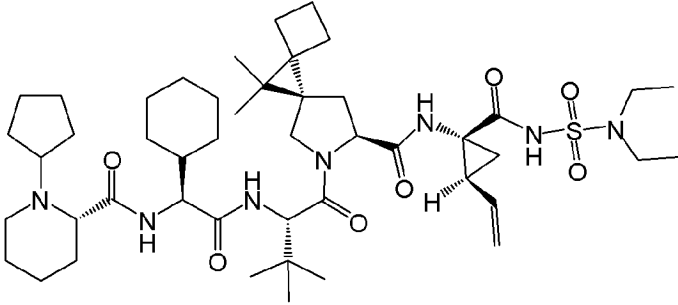
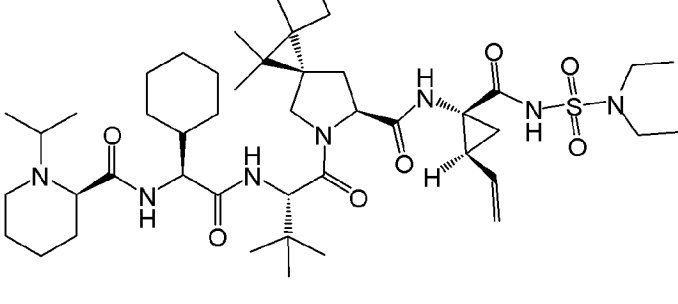
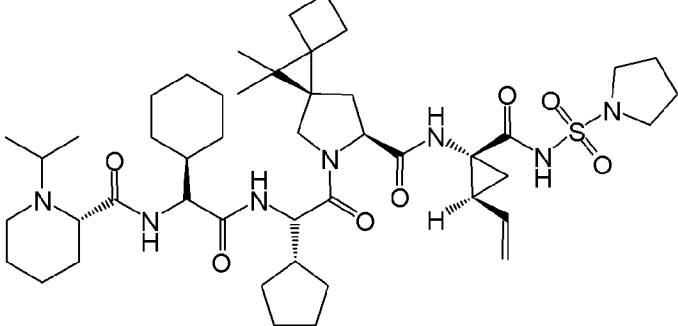
[0705]

化合物#	结构	名称
57		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(环丁基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
58		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环戊基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
59		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环戊基-2-([(2S)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
60		(5R,8S)-7-[(2S)-2-([(1-(2-氨基-2-氧代乙基)环己基]乙酰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

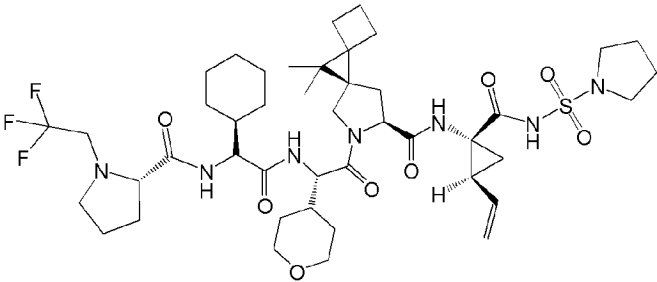
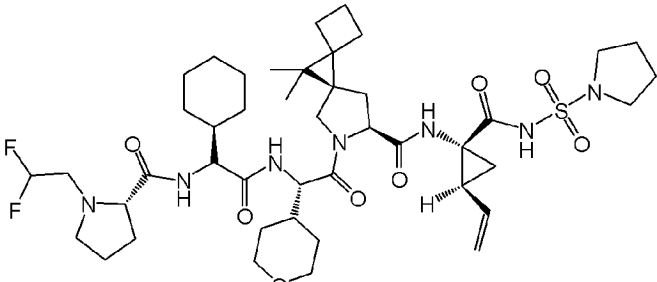
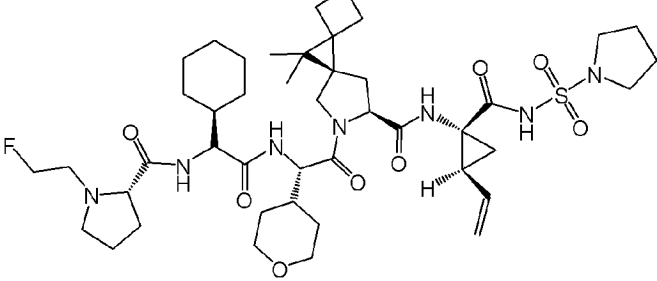
[0706]

化合物#	结构	名称
		氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
61		(5R,8S)-7-[(2S)-2-([1-(氟基甲基)环己基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
62		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
63		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

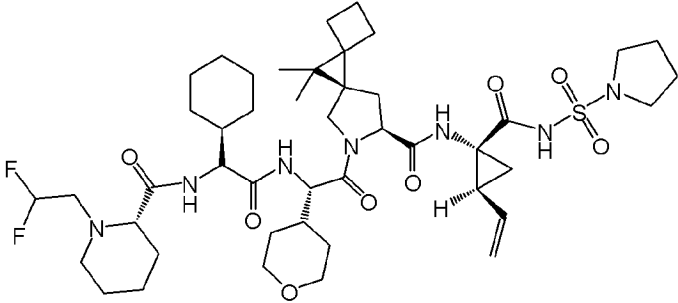
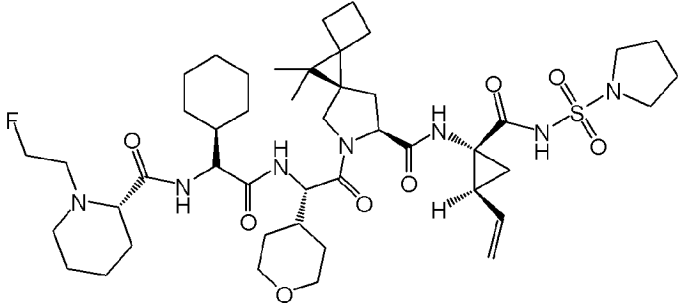
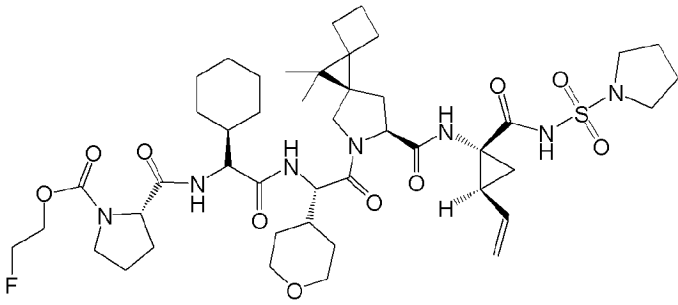
[0707]

化合物#	结构	名称
64		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-环戊基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
65		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2R)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
66		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-2-环戊基乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0708]

化合物#	结构	名称
		氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
71		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-({[(2S)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-基]羰基}氨基)乙酰基]氨基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
72		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-({[(2S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基]羰基}氨基)乙酰基]氨基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
73		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-({[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-2-基]羰基}氨基)乙酰基]氨基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

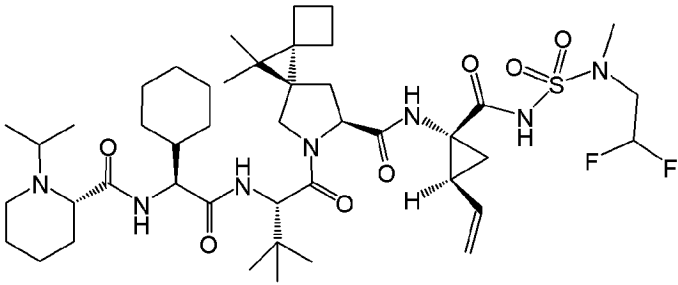
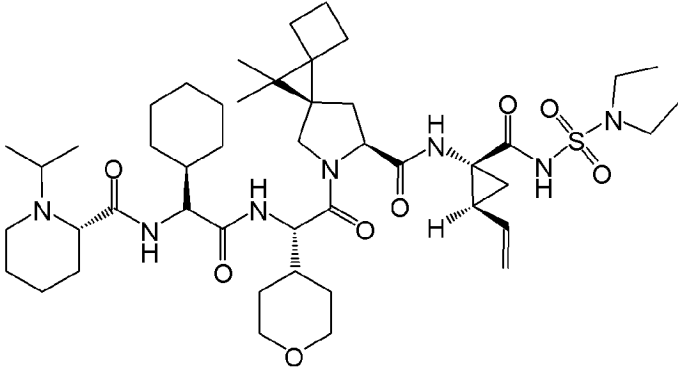
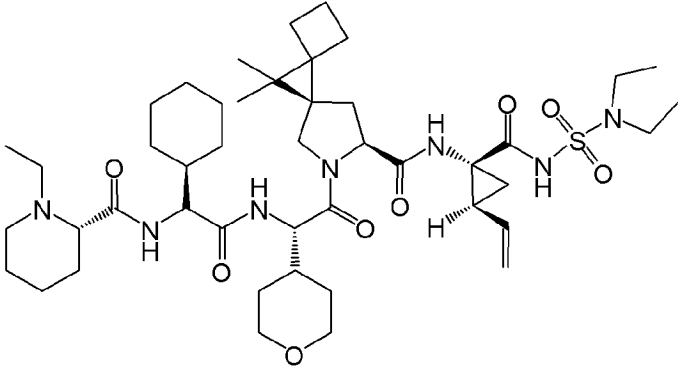
[0710]

化合物#	结构	名称
74		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
75		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-(2-氟乙基)哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
76		(2S)-2-[(1S)-1-环己基-2-[(1S)-2-[(5R,8S)-10,10-二甲基-8-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]氨基甲酰基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-7-基]-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸 2-氟乙酯

[0711]

化合物#	结构	名称
77		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-乙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
78		(5R)-7-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2-氧代哌啶-3-基)羰基]氨基}丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
79		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环戊基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

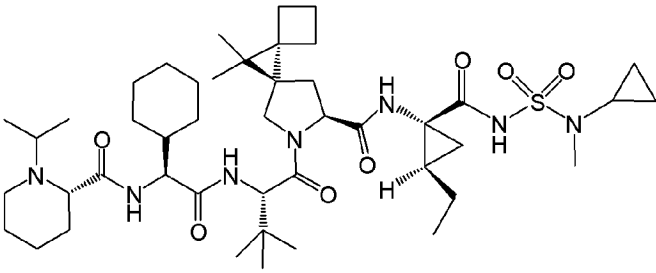
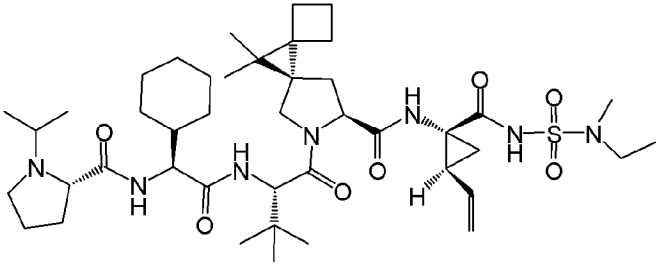
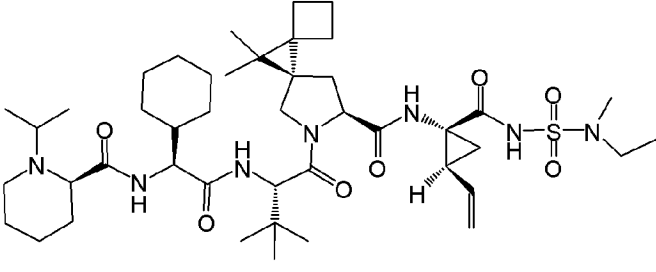
[0712]

化合物#	结构	名称
83		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(2,2-二氟乙基)(甲基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
84		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
85		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-乙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

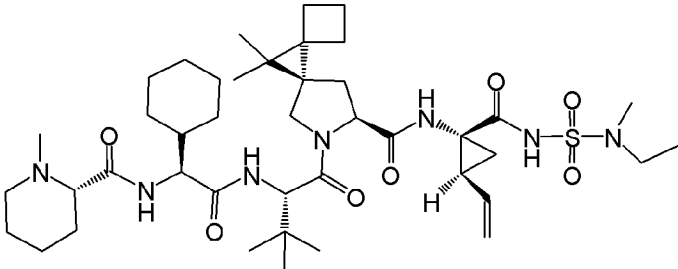
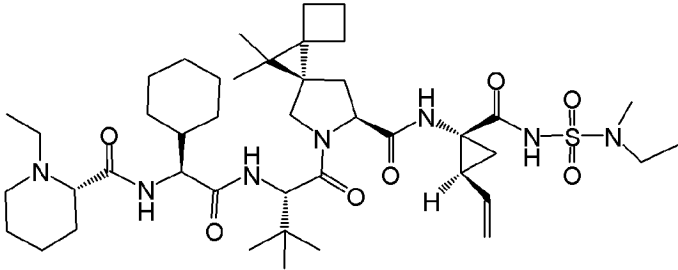
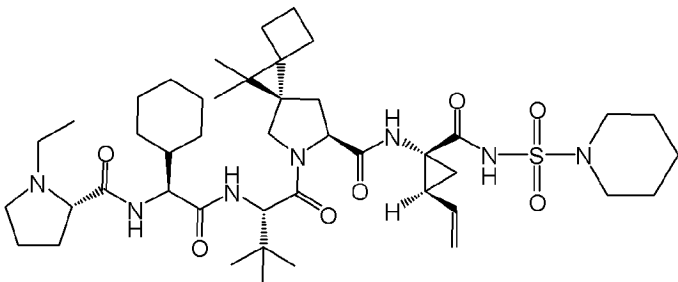
[0714]

化合物#	结构	名称
86		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-乙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
87		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-乙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
88		N-[(1S)-1-[(5R)-10,10-二甲基-8-([(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]氨基甲酰基)-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸-7-基]羰基]-2,2-二甲基丙基]-N'-甲基间苯二酰胺
89		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-4,4-二氟-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷

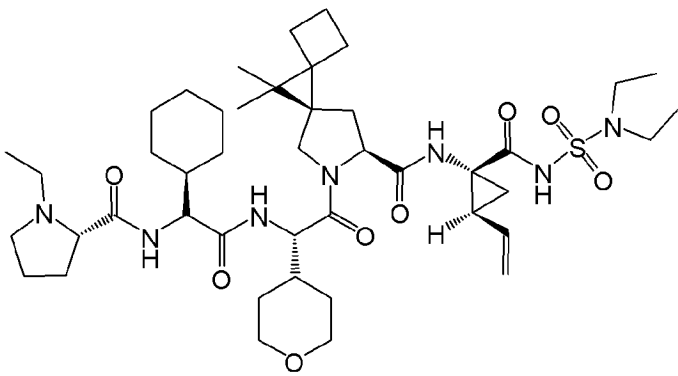
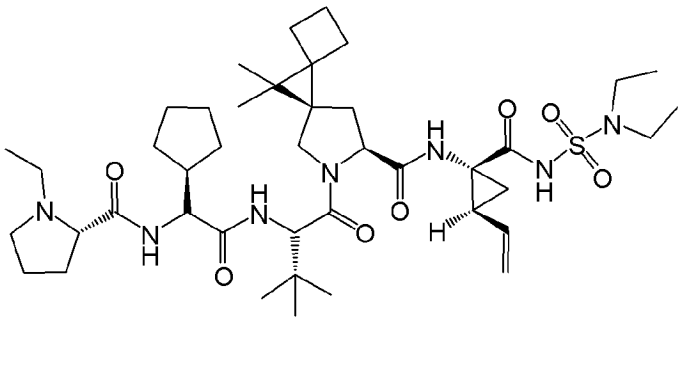
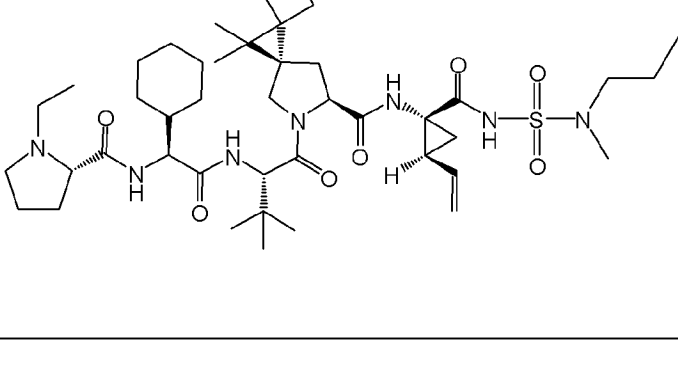
[0715]

化合物#	结构	名称
		-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
90		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-环己基-2-({[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基}氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-1-({[环丙基(甲基)氨基]磺酰基}氨基甲酰基)-2-乙基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
91		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-环己基-2-({[(2S)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基}氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-({[乙基(甲基)氨基]磺酰基}氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
92		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-环己基-2-({[(2R)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基}氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-({[乙基(甲基)氨基]磺酰基}氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

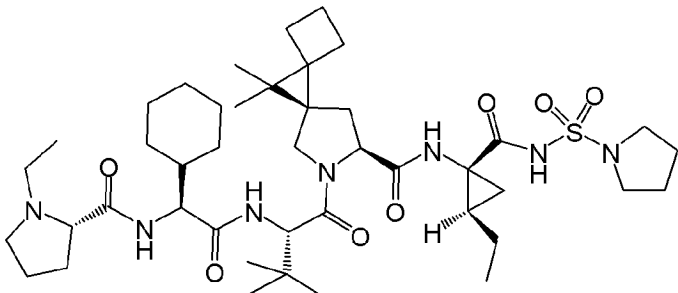
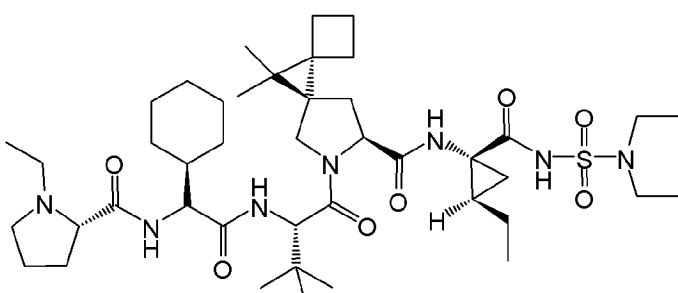
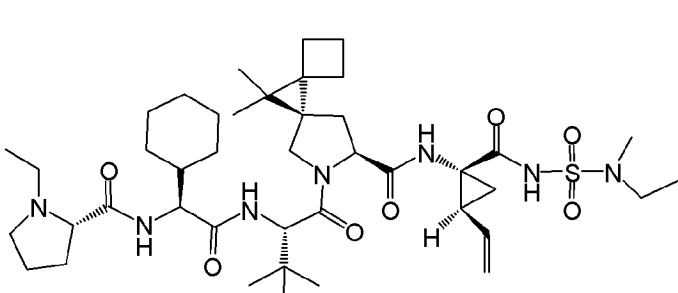
[0716]

化合物#	结构	名称
93		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-甲基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(乙基(甲基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
94		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-乙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(乙基(甲基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
95		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(哌啶-1-基磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0717]

化合物#	结构	名称
96		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
97		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环戊基-2-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
98		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-([甲基(丙基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

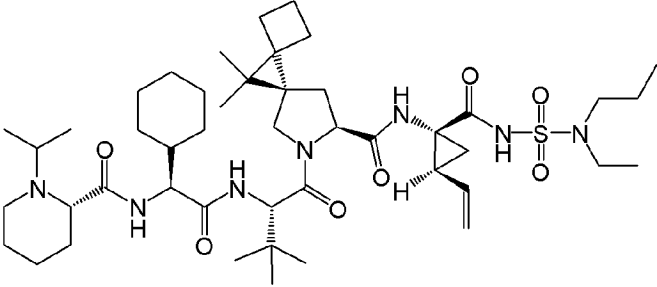
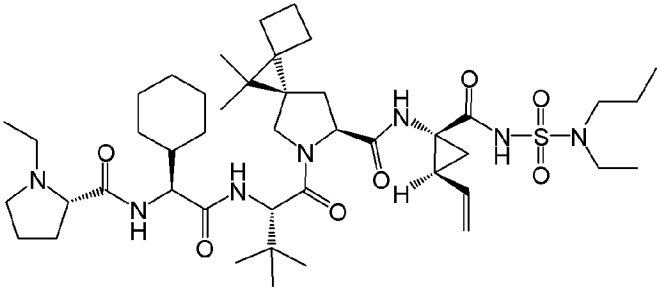
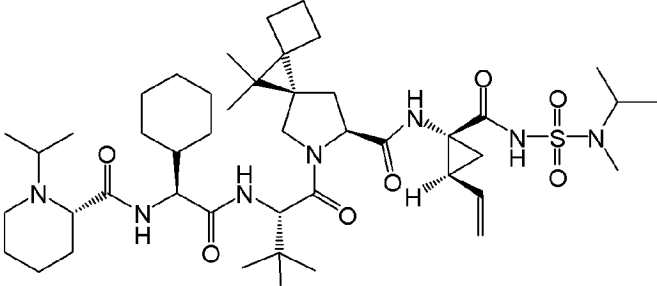
[0718]

化合物#	结构	名称
99		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
100		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
101		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(乙基(甲基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0719]

化合物#	结构	名称
102		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)-2-苯基乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
103		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-乙基哌啶-2-基]羰基)氨基)-2-苯基乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
104		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)-2-苯基乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
105		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-5,5-二氟-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷

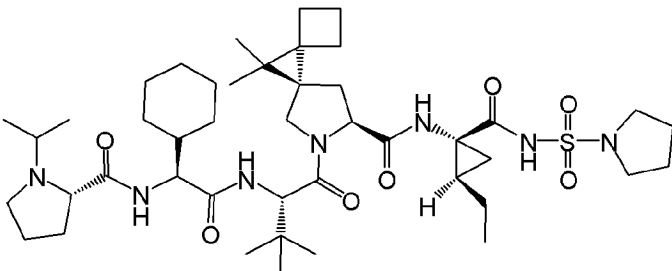
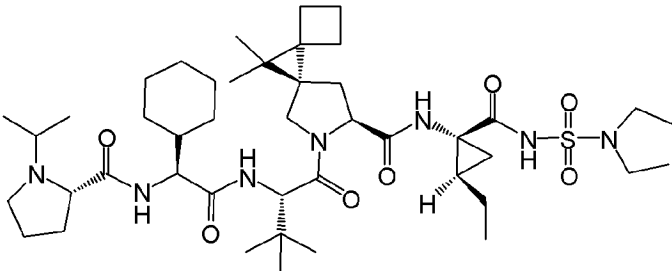
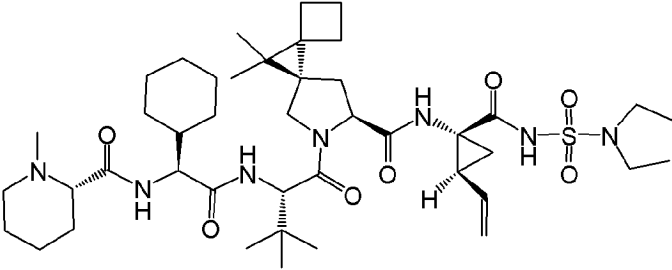
[0720]

化合物#	结构	名称
		-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
106		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(1S)-1-异丙基吡咯啉-2-基]羰基]氨基]乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(1S)-1-乙基(丙基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
107		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(1S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基]乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(1S)-1-乙基(丙基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
108		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(1S)-1-异丙基吡咯啉-2-基]羰基]氨基]乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(1S)-1-异丙基(甲基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

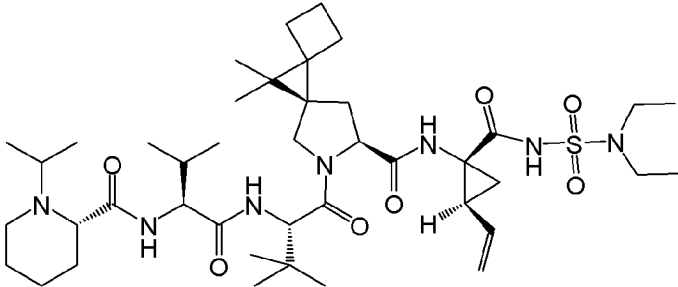
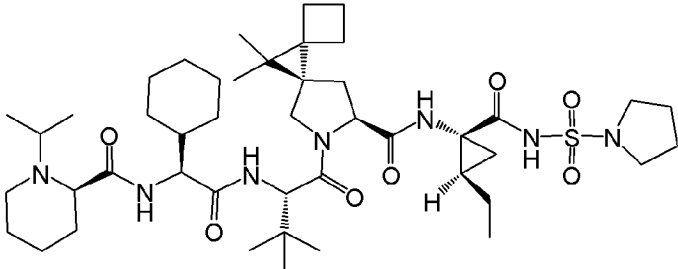
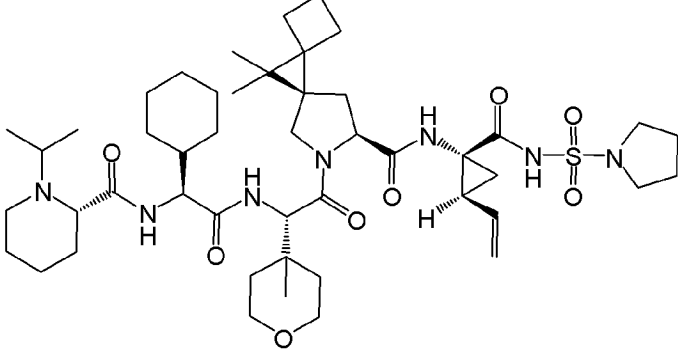
[0721]

化合物#	结构	名称
112		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-([甲基(丙基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
113		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(哌啶-1-基磺酰基)氨基]甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
114		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2R)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-([甲基(丙基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
115		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2R)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(哌啶-1-基磺酰基)氨基]甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

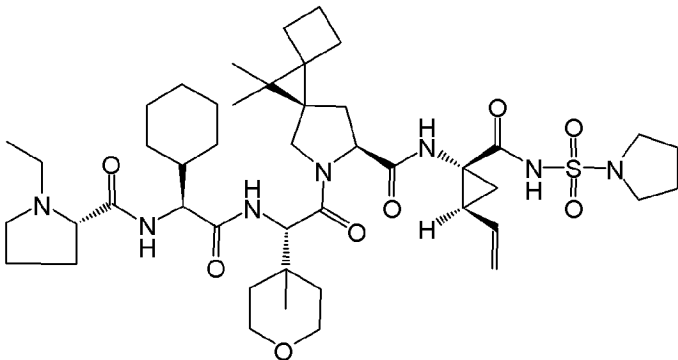
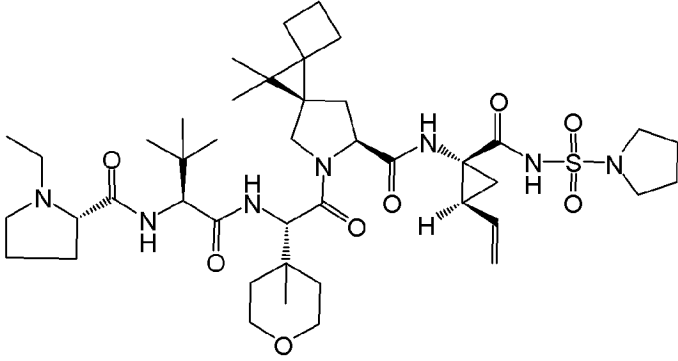
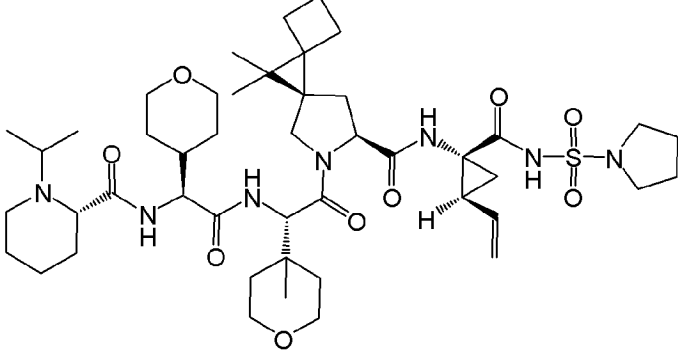
[0723]

化合物#	结构	名称
		基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
116		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
117		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
118		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-甲基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

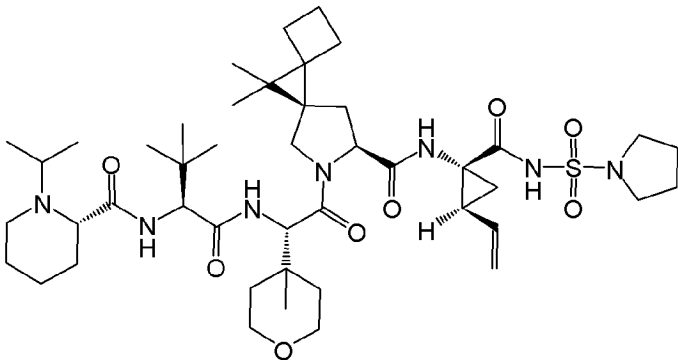
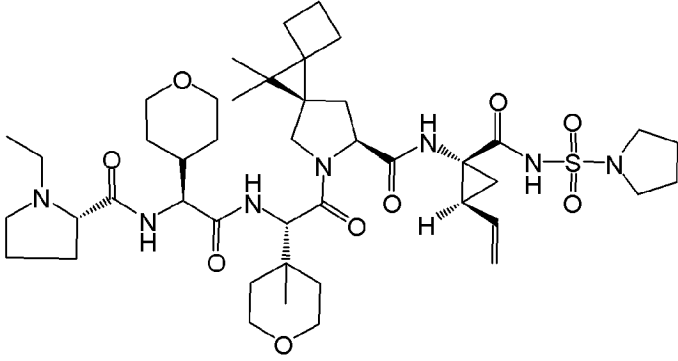
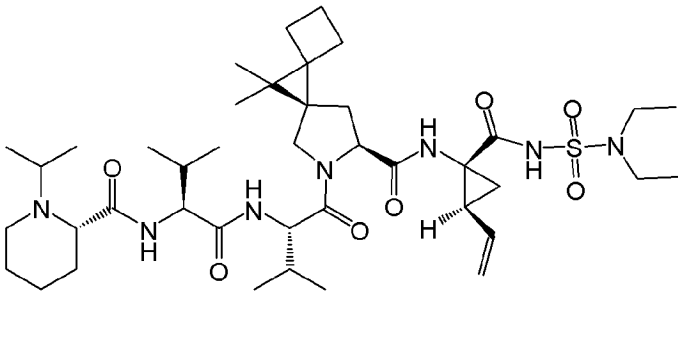
[0724]

化合物#	结构	名称
122		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基}-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)-3-甲基丁酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
123		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2R)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
124		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

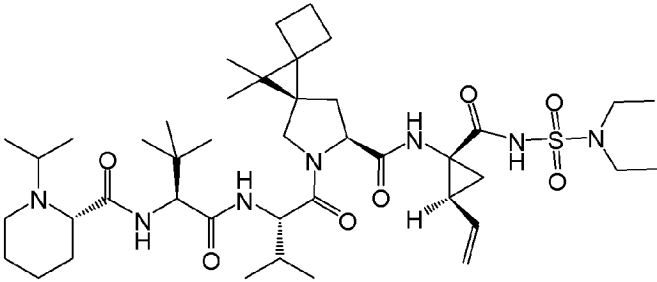
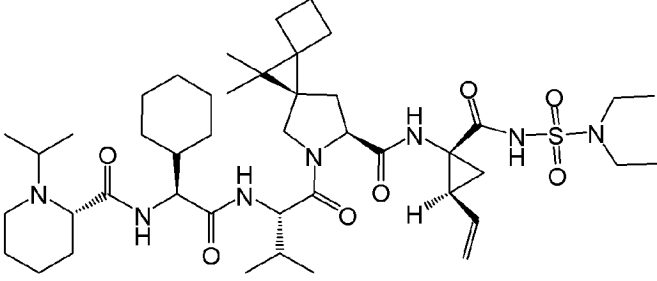
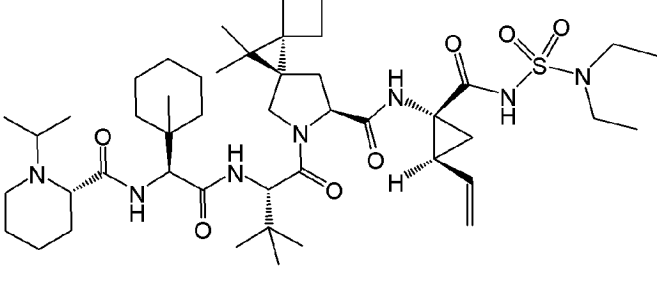
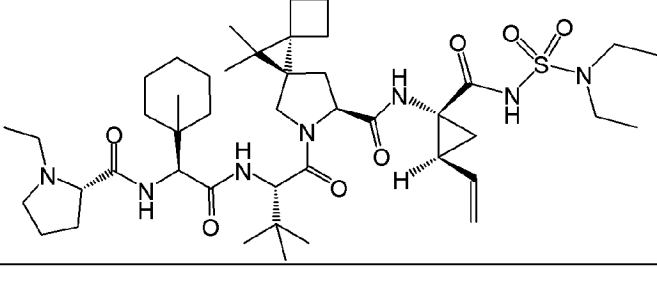
[0726]

化合物#	结构	名称
125		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-(环己基)-2-[(1S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
126		1-乙基-L-丙基-N-[(1S)-2-[(5R,8S)-10,10-二甲基-8-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]氨基甲酰基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸-7-基]-1-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氧代乙基]-3-甲基-L-缬氨酸酰胺
127		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]氨基}-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0727]

化合物#	结构	名称
128		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(N-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羧基)-3-甲基-L-缬氨酰]氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
129		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羧基]氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
130		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羧基]氨基)-3-甲基丁酰基]氨基]-3-甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0728]

化合物#	结构	名称
131		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[二乙基氨基]磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3-甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
132		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基]-3-甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[[二乙基氨基]磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
133		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[二乙基氨基]磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)-2-(1-甲基环己基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
134		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[二乙基氨基]磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基)-2-(1-甲基环

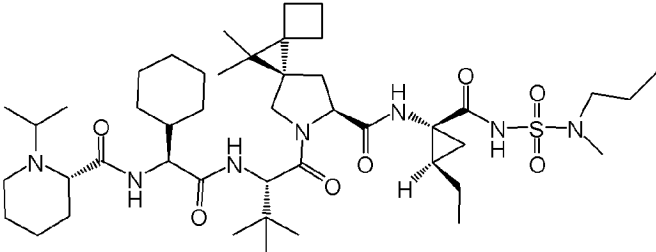
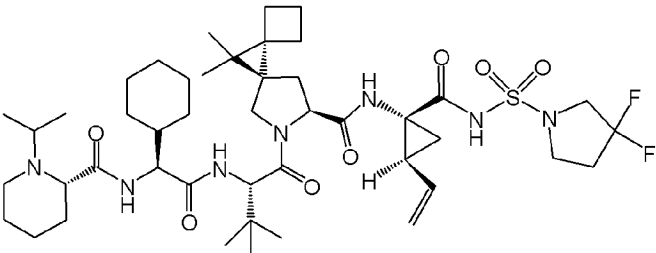
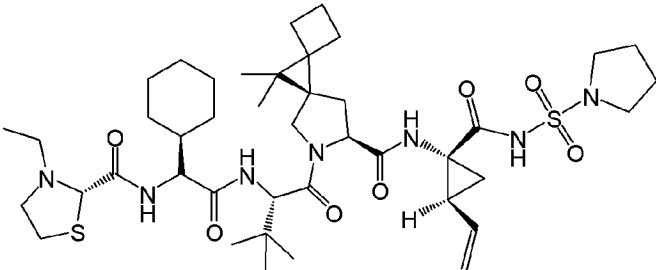
[0729]

化合物#	结构	名称
		己基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
135		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)-2-(1-甲基环己基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
136		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)-2-(1-甲基环己基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
137		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2R)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(乙基(丙基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

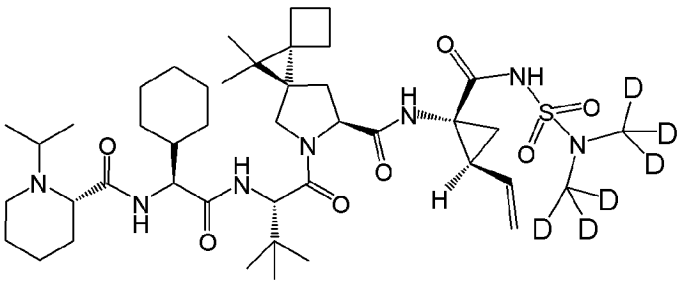
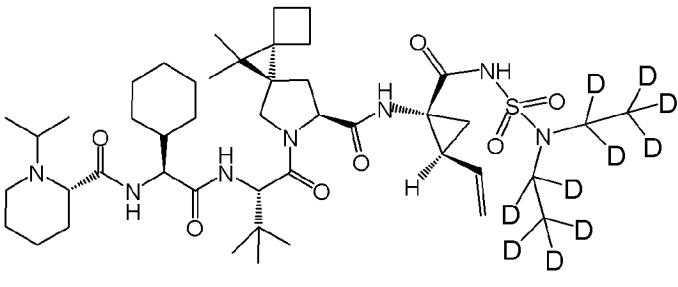
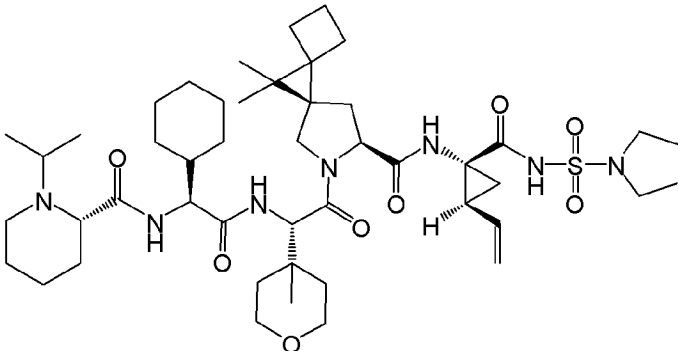
[0730]

化合物#	结构	名称
138		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-d5-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺-d5
139		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-d5-乙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺-d5
140		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-d7-异丙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺-d7
141		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基

[0731]

化合物#	结构	名称
		-1-([异丙基(甲基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基)环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
142		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基]乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2R)-2-乙基-1-([[(甲基(丙基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基)环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
143		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基]乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
144		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([[(2S)-3-乙基-1,3-噻唑烷-2-基]羰基)氨基]乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-

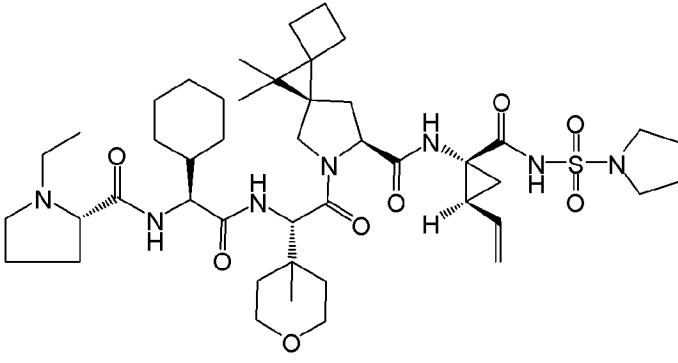
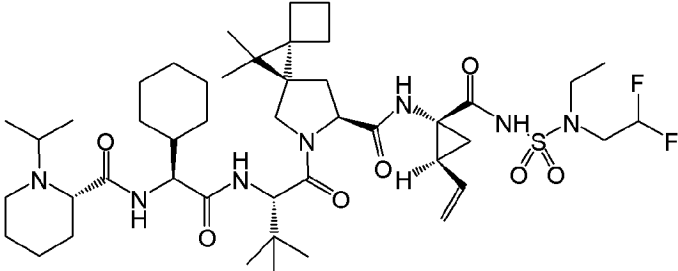
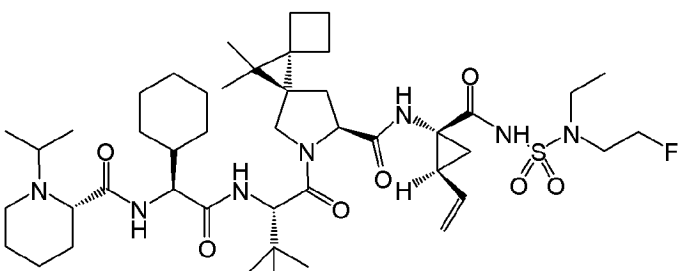
[0732]

化合物#	结构	名称
148		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(d6-二甲基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺-d6
149		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(d10-二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺-d10
150		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

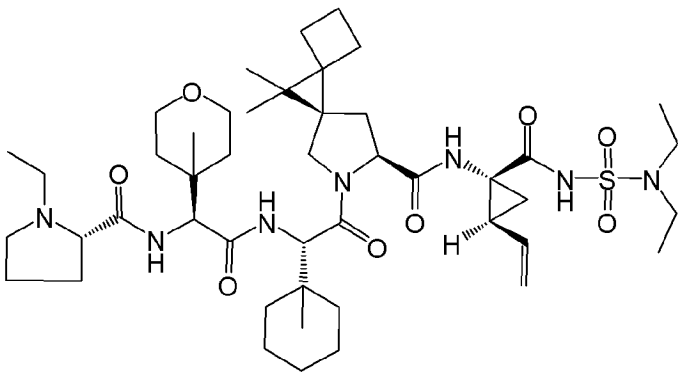
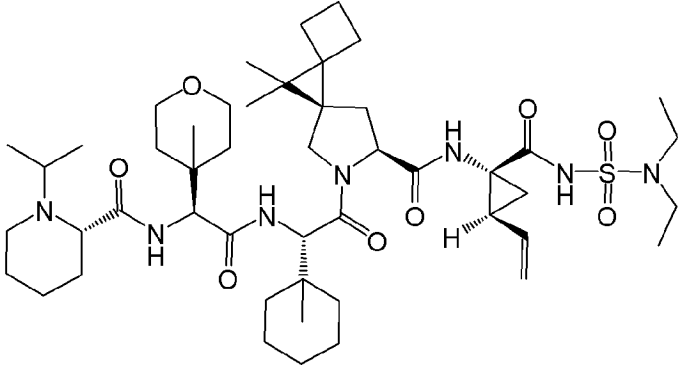
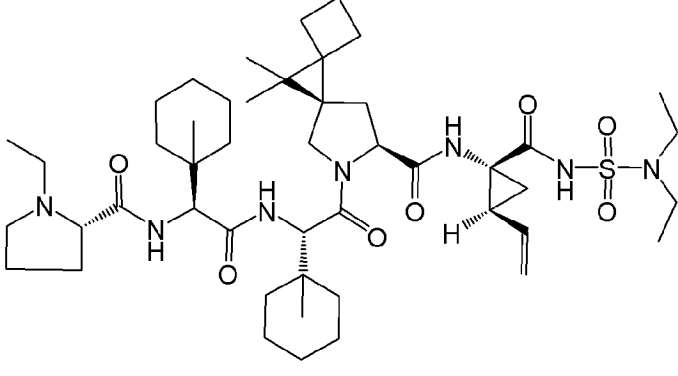
[0734]

化合物#	结构	名称
151		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-乙基哌啶-2-基]羰基]氨基)乙酰基]氨基}-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
152		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)-2-(1-甲基环己基)乙酰基]氨基}-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
153		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基)-2-(1-甲基环己基)乙酰基]氨基}-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

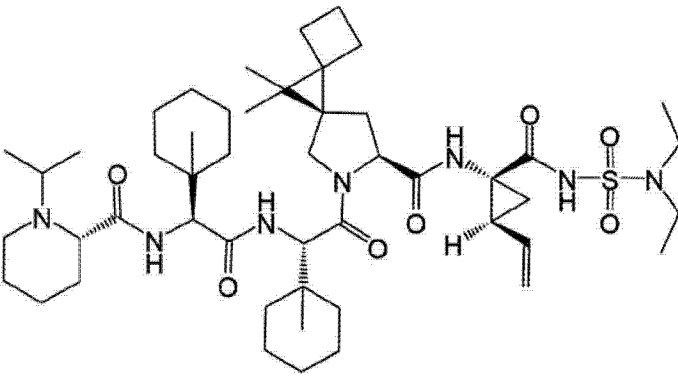
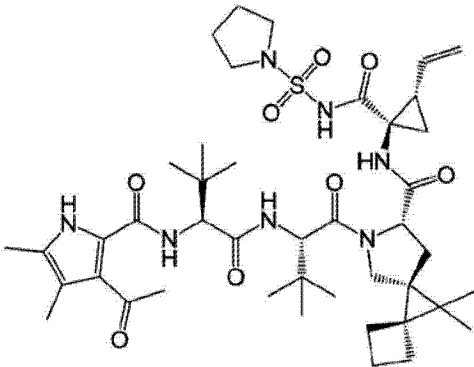
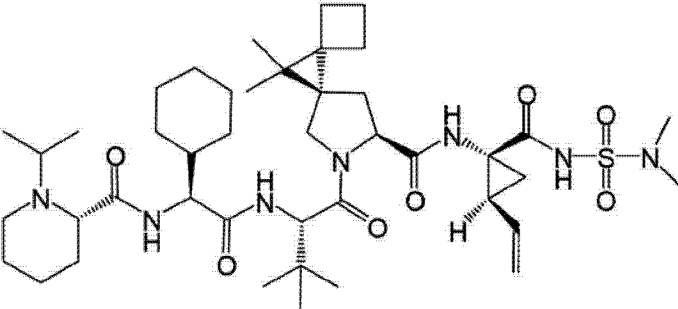
[0735]

化合物#	结构	名称
154		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
155		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(2,2-二氟乙基)(乙基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
156		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(2-氟乙基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

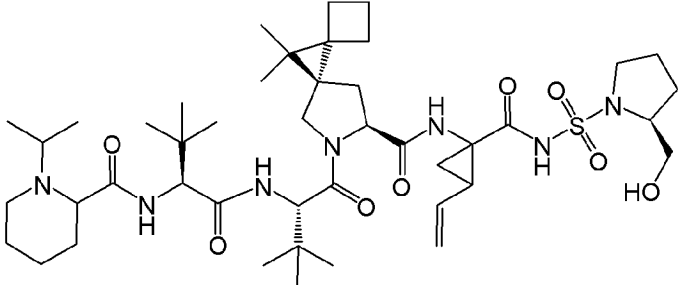
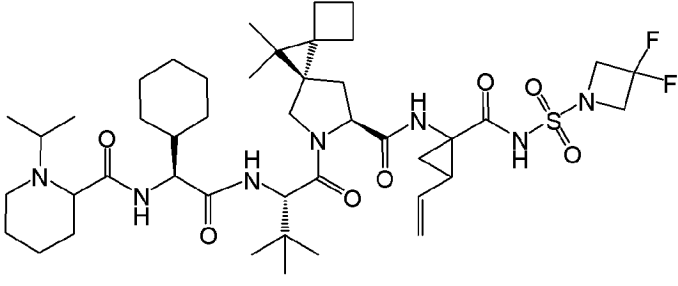
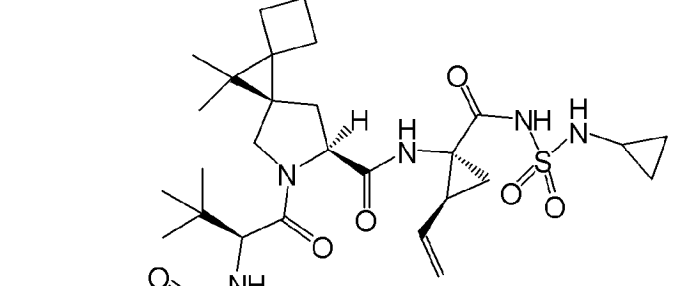
[0736]

化合物#	结构	名称
157		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[二乙基氨基]磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]氨基]-2-(1-甲基环己基)乙酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
158		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[二乙基氨基]磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基]氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]氨基]-2-(1-甲基环己基)乙酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
159		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[二乙基氨基]磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]羰基]氨基)-2-(1-甲基环己基)乙酰基]氨基]-2-(1-甲基环己基)乙酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

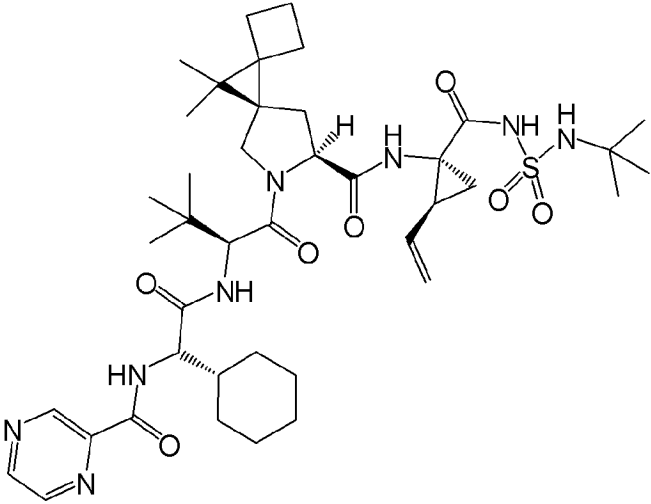
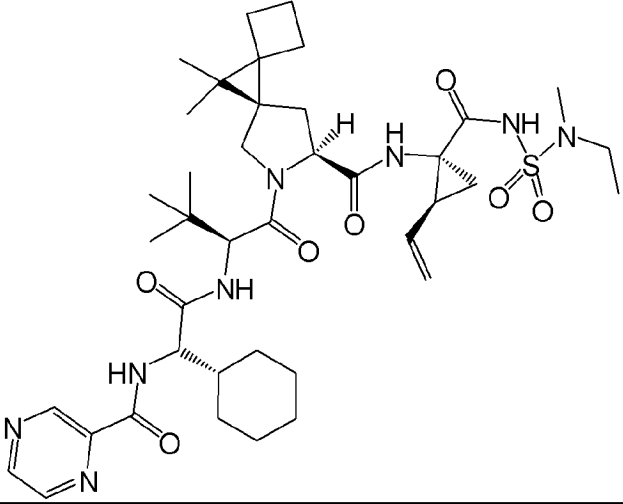
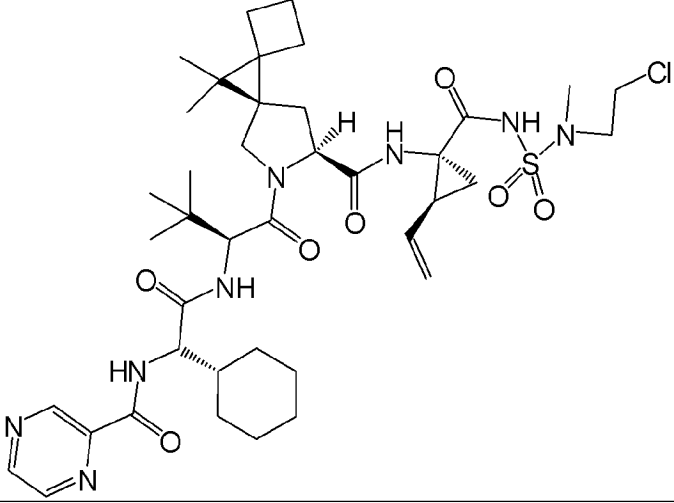
[0737]

化合物#	结构	名称
160		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羧基]氨基]-2-(1-甲基环己基)乙酰基]氨基]-2-(1-甲基环己基)乙酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
161		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(3-乙酰基-4,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)羧基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
162		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(1-异丙基哌啶-2-基)羧基]氨基]乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(二甲基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

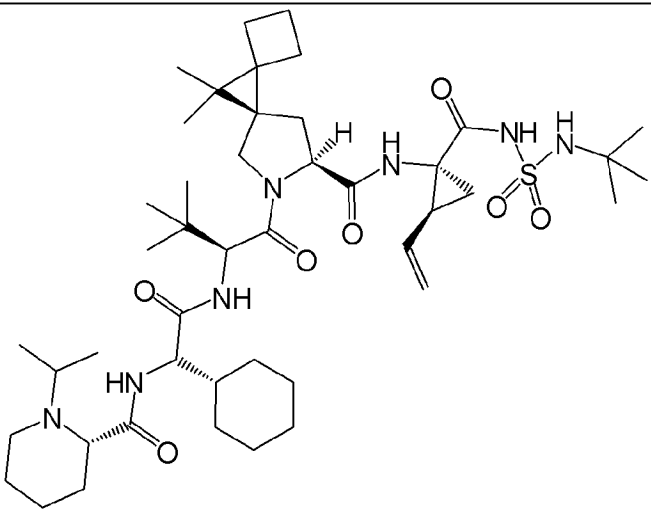
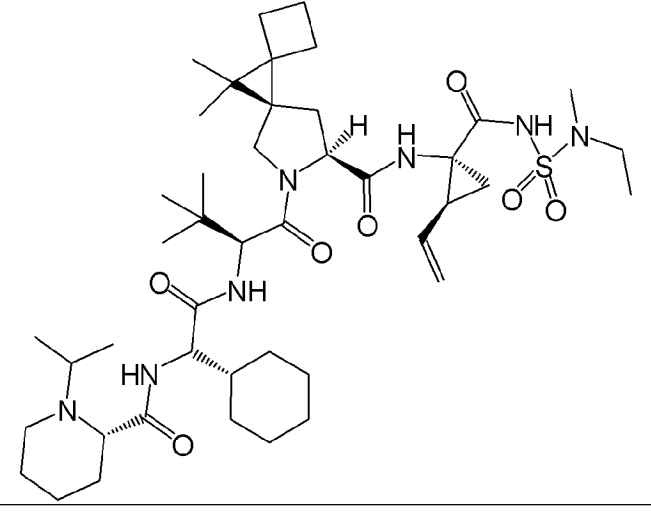
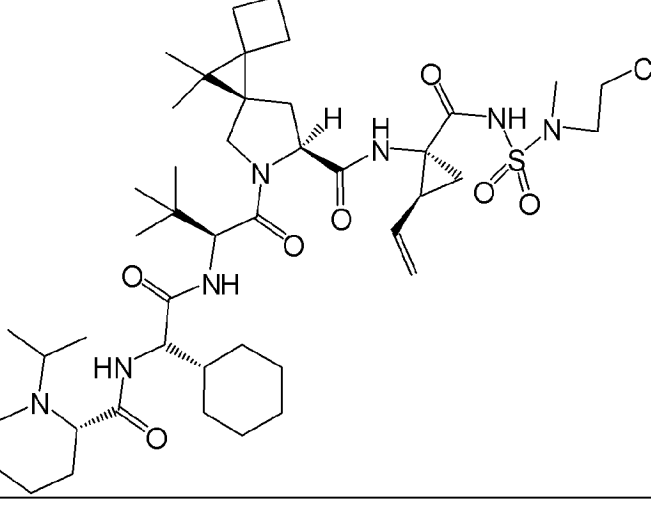
[0738]

化合物#	结构	名称
163		(5R,8S)-N-[1-({[(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]磺酰基}氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[1-异丙基哌啶-2-基]羰基}氨基}-3,3-二甲基丁酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
164		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-环己基-2-{{[(1-异丙基哌啶-2-基]羰基}氨基}乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-(1-{{[3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基]磺酰基}氨基甲酰基}-2-乙烯基环丙基)-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
165		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-环己基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]乙酰基}氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-{{[环丙基氨基]磺酰基}氨基甲酰基}-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

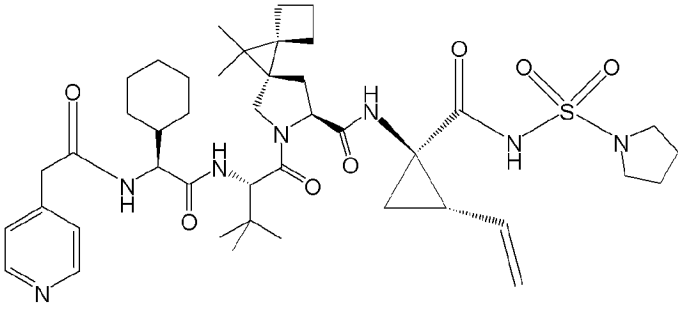
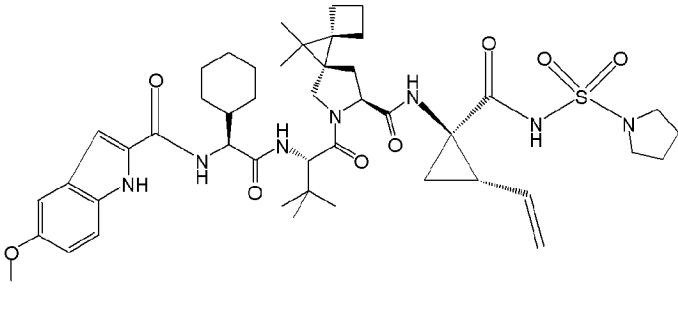
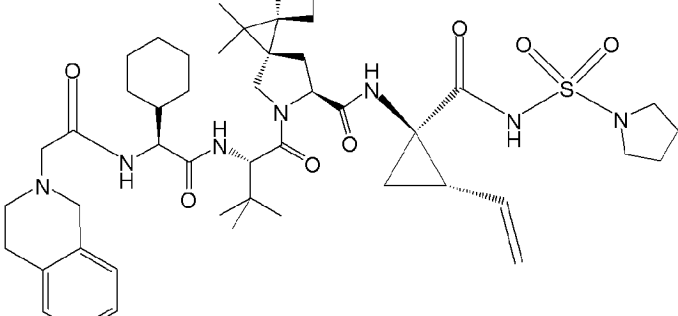
[0739]

化合物#	结构	名称
166		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-([(叔丁基氨基]磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-([(2S)-2-环己基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]乙酰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
167		(5R,8S)-7-[(2S)-2-([(2S)-2-环己基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]乙酰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-([(乙基(甲基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
168		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-([(2-氯乙基)(甲基)氨基]磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-([(2S)-2-环己基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]乙酰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

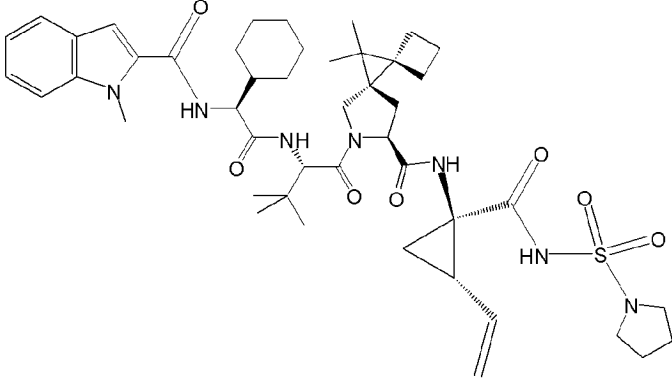
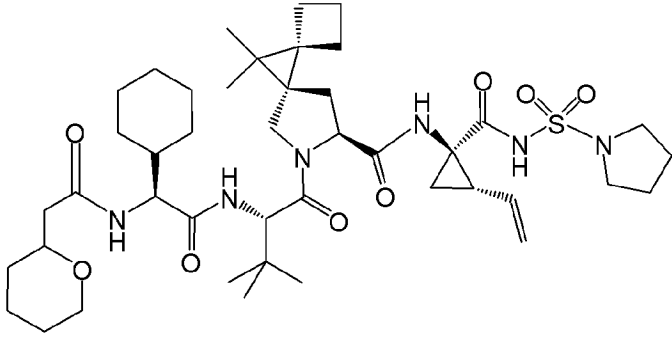
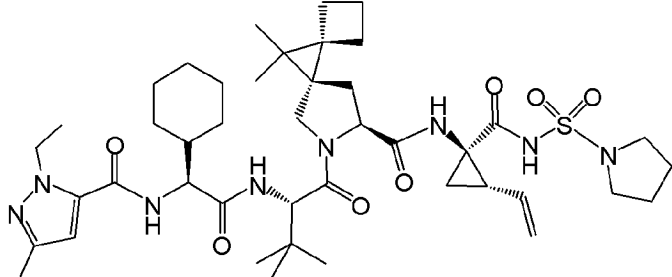
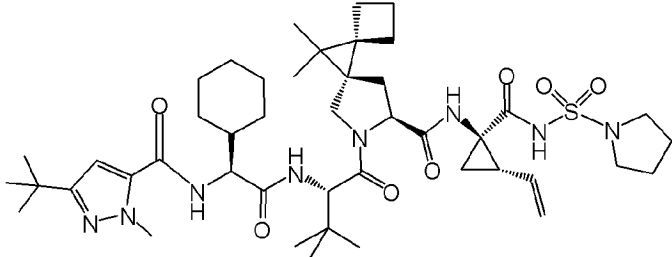
[0740]

化合物#	结构	名称
169		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(叔丁基氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基}氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
170		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基}氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1R,2S)-1-[(乙基(甲基)氨基)磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
171		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(2-氯乙基)(甲基)氨基]磺酰基]氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基}氨基)乙酰基]氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

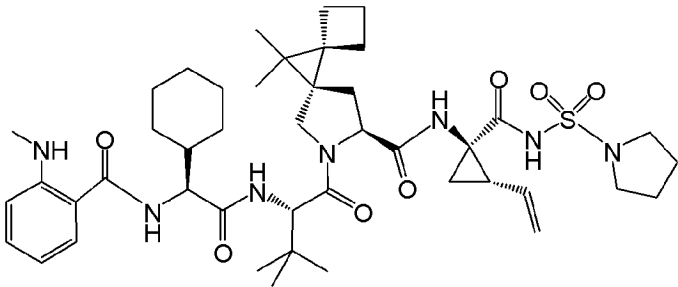
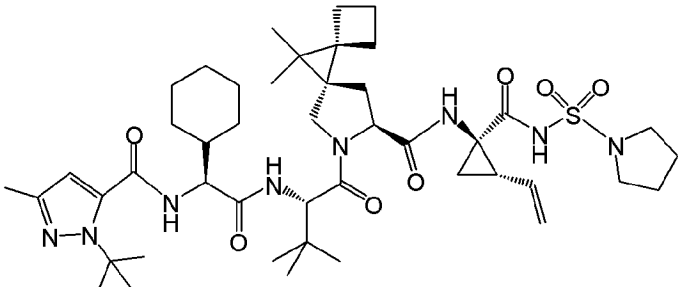
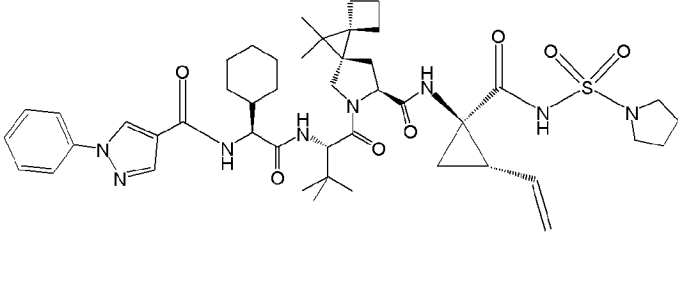
[0741]

化合物#	结构	名称
175		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(吡啶-4-基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
176		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)羧基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
177		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0743]

化合物#	结构	名称
178		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(1-甲基-1H-吲哚-2-基)羰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
179		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(四氢-2H-吡喃-2-基乙酰基)氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
180		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
181		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(3-叔丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]氨基](环己基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-(吡咯

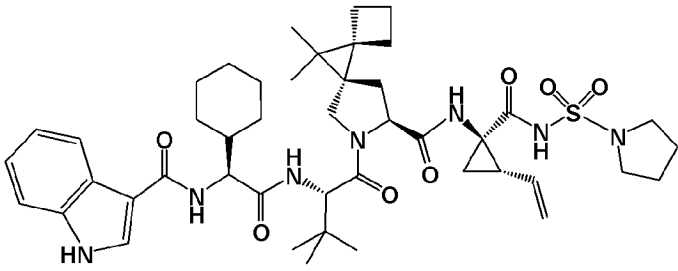
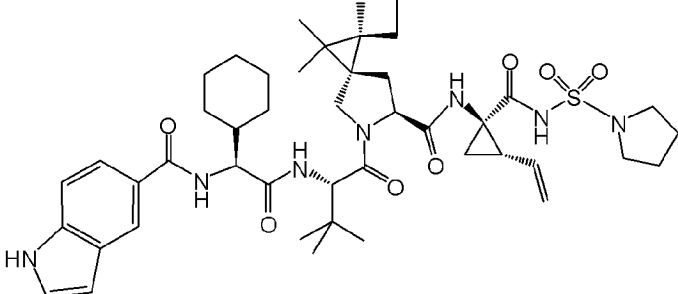
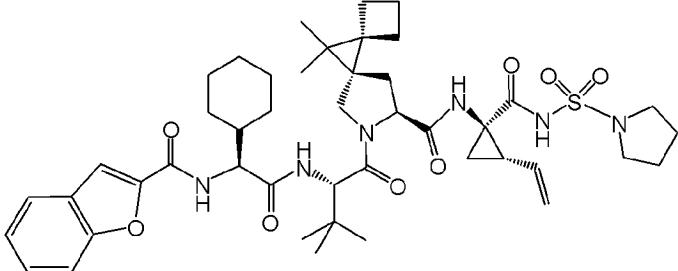
[0744]

化合物#	结构	名称
		烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
182		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基{[2-(甲基氨基)苯甲酰基]氨基}乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
183		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[[(1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]氨基](环己基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
184		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基{[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)羰基]氨基}乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0745]

化合物#	结构	名称
185		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
186		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
187		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(1-乙酰基吡咯烷-2-基)羰基]氨基](环己基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
188		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(1H-吡唑-2-基)羰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

[0746]

化合物#	结构	名称
		基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
189		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({环己基[(1H-吲哚-3-基羧基)氨基]乙酰基}氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基]甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
190		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({环己基[(1H-吡咯-5-基羧基)氨基]乙酰基}氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基]甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
191		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[(1-苯并呋喃-2-基羧基)氨基](环己基)乙酰基}氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基]甲酰基]-2-乙烯基环丙基}-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

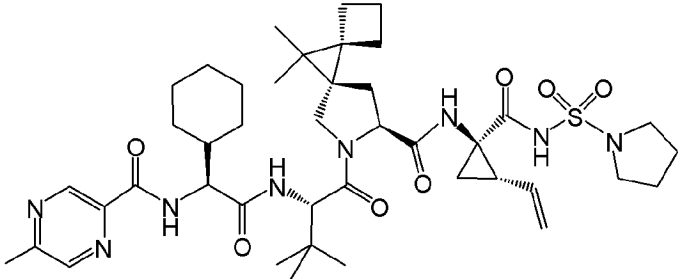
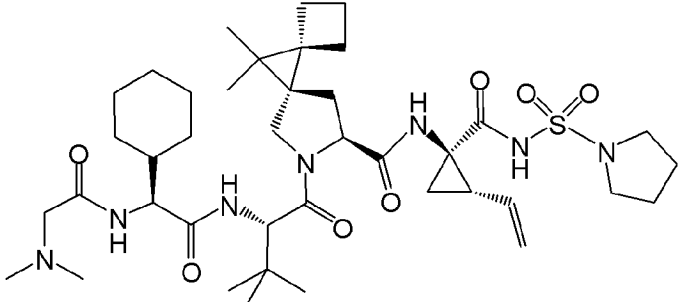
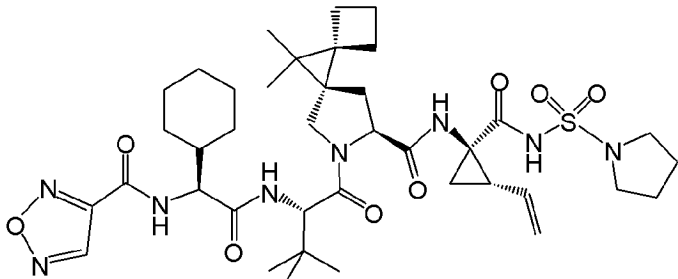
[0747]

化合物#	结构	名称
192		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[(1-苯并呋喃-5-基羰基)氨基](环己基)乙酰基}氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
193		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(环己基{[(2S)-2-甲氧基-2-苯基乙酰基]氨基}乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基}-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
194		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[(1-乙酰基吡咯烷-4-基)羰基]氨基}(环己基)乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

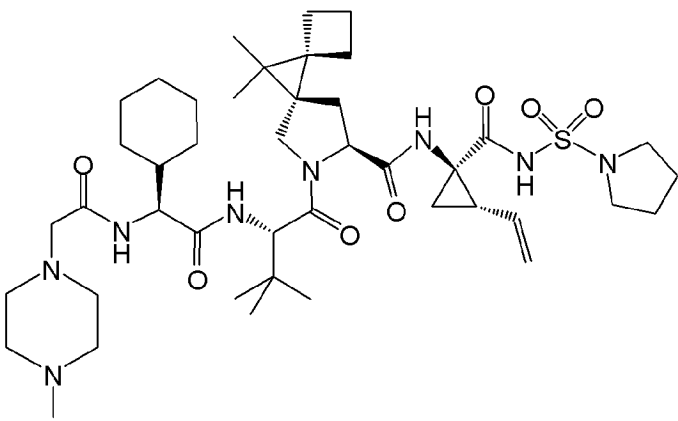
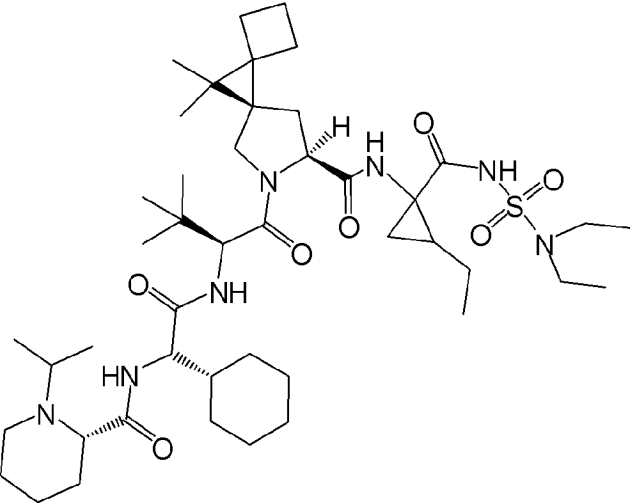
[0748]

化合物#	结构	名称
195		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(异喹啉-1-基羰基)氨基]乙酰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
196		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(喹啉-3-基羰基)氨基]乙酰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
197		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(喹啉-4-基羰基)氨基]乙酰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
198		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(环己基[(1-甲基-1H-吡咯-5-基)羰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基}-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-

[0749]

化合物#	结构	名称
		甲酰胺
199		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(5-甲基吡嗪-2-基)羰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
200		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(二甲基氨基)乙酰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
201		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(1,2,5-噁二唑-3-基)羰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

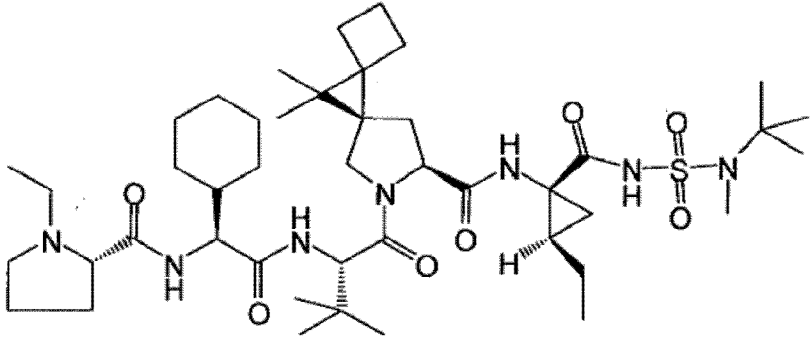
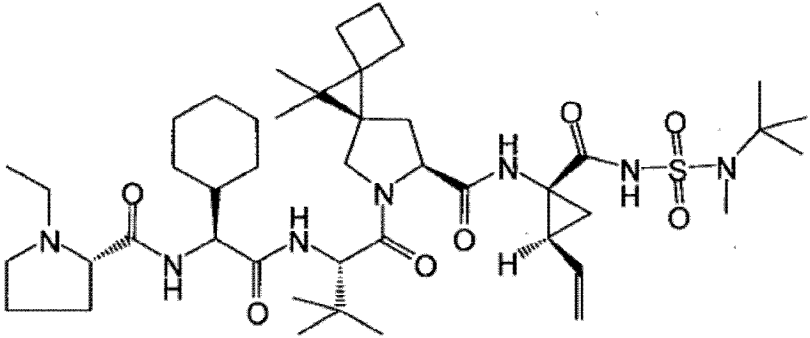
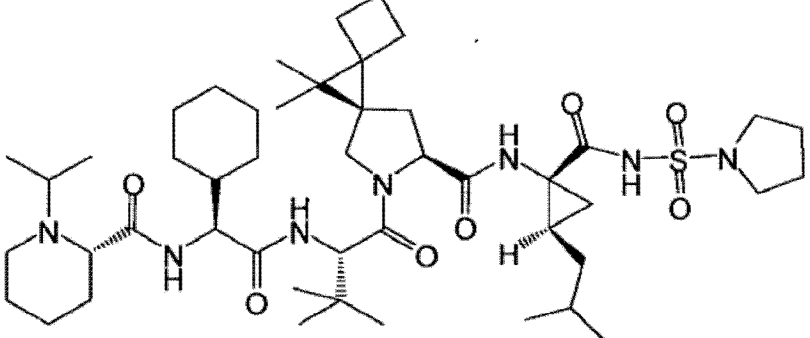
[0750]

化合物#	结构	名称
202		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(环己基[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]乙酰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-10,10-二甲基-N-[(1R,2S)-1-[(吡咯烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙烯基环丙基]-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺
203		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-环己基-2-([(2S)-1-异丙基哌啶-2-基]羰基)氨基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-(1-[(二乙基氨基)磺酰基]氨基甲酰基)-2-乙基环丙基)-10,10-二甲基-7-氮杂二螺[3.0.4.1]癸烷-8-甲酰胺

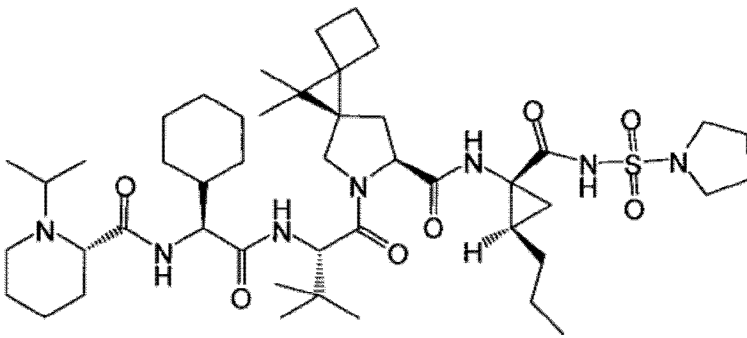
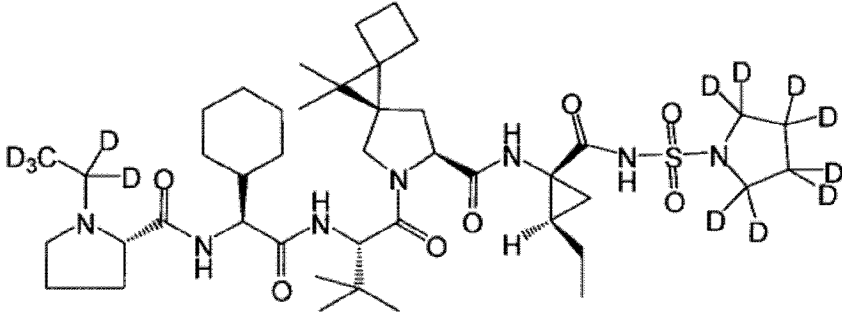
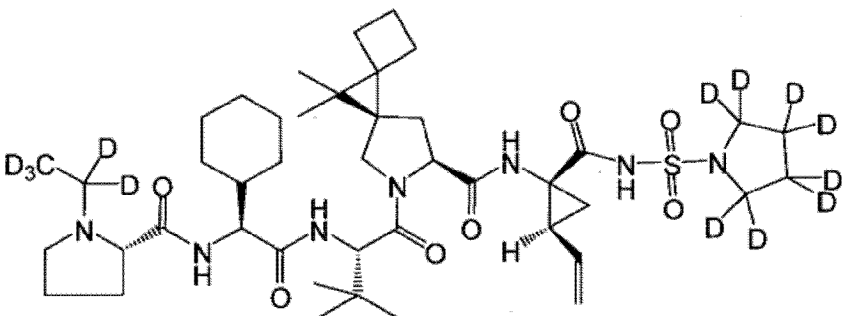
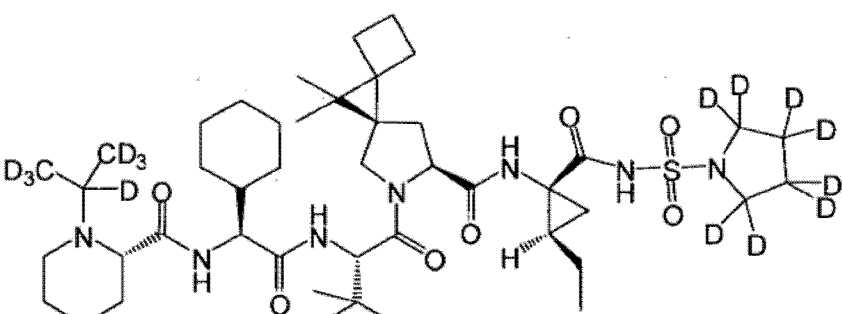
[0751] 表 B 中所列的化合物也是本发明的实施方案。

[0752] 表 B

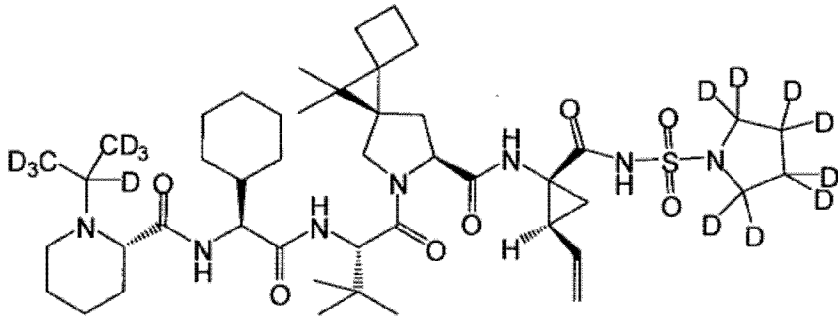
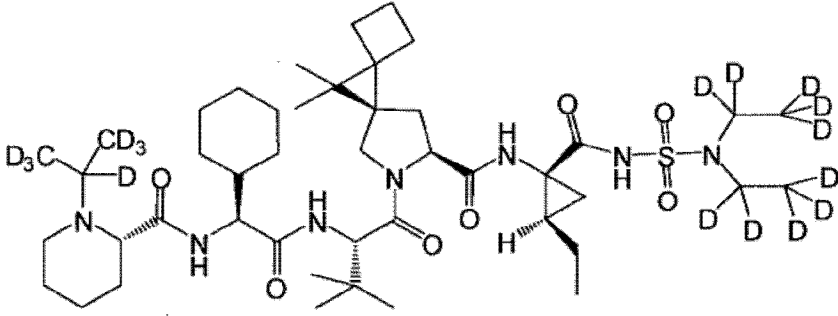
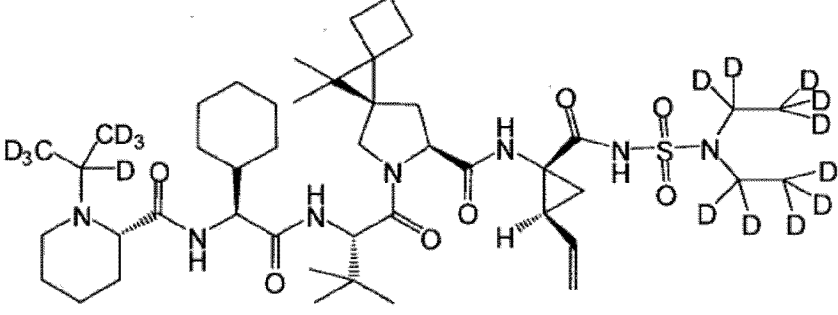
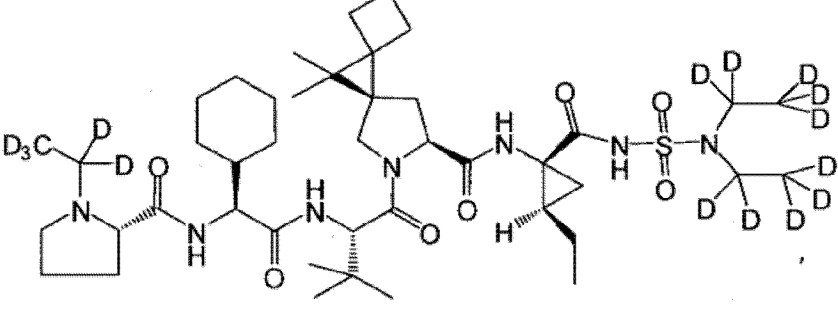
[0753]

结构	化合物 编号
 Chemical structure of compound 204: A complex molecule featuring a central bicyclic amide core. The left side is substituted with a 2-ethylpyrrolidine-1-carboxamide group and a cyclohexylmethyl group. The right side is substituted with a 2-tert-butyl-1H-imidazole-4-carboxamide group and a tert-butylsulfonamide group.	204
 Chemical structure of compound 205: Similar to compound 204, but the right side is substituted with a 2-tert-butyl-1H-imidazole-4-carboxamide group and a vinyl group.	205
 Chemical structure of compound 206: Similar to compound 204, but the left side is substituted with a 2-isopropylpiperidine-1-carboxamide group and a cyclohexylmethyl group. The right side is substituted with a 2-tert-butyl-1H-imidazole-4-carboxamide group and a pyrrolidin-1-ylsulfonamide group.	206

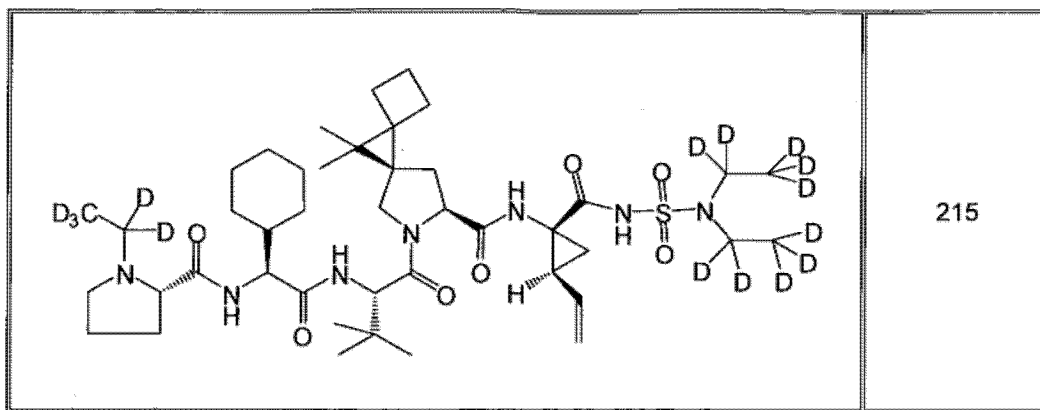
[0754]

	207
	208
	209
	210

[0755]

	211
	212
	213
	214

[0756]



[0757] 生物学活性

[0758] 实施例 20 :HCV NS3-4A 蛋白酶测定法

[0759] 如 Taliani, M. 等人 1996 Anal. Biochem. 240 :60-67 (将其全部引入作为参考) 所述的那样,在使用全长 NS3-4A 蛋白(1a 基因型, HCV-1 病毒株)和可商购获得的内部淬灭的荧光肽底物的均相测定法中测定表 A 中的一些化合物对 HCV NS3-4A 丝氨酸蛋白酶的抑制活性。

[0760] 实施例 21 :以萤光素酶为基础的 HCV 复制子测定法

[0761] 用包含萤光素酶报告基因的亚基因组基因型 1b HCV 复制子细胞系(Huh-Luc/neo-ET)测定表 A 中的一些化合物的抗病毒活性和细胞毒性,所述萤光素酶报告基因的表达受 HCV RNA 复制和翻译的控制。简言之,将 5,000 个复制子细胞接种到 96 孔组织培养板的各孔中并使其在没有 G418 的完全培养基中附着过夜。在第二天,在存在 10% FBS 和 0.5% DMSO 的情况下用包含系列稀释的表 A 中的化合物的培养基代替该培养基。在用表 A 中的化合物处理 48 小时后,用 LMaxII 读板器(英杰公司(Invitrogen)的分子探针公司(Molecular Probe))使用 BriteLite 试剂(珀金埃尔默仪器有限公司(Perkin Elmer), Wellesley, Massachusetts)测定细胞中剩余的萤光素酶活性。各数据点表示细胞培养物中四个平行测定的平均值。 IC_{50} 是复制子细胞的萤光素酶活性被降低 50% 的浓度。用以 MTS 为基础的细胞活力测定法对表 A 中的化合物的细胞毒性进行评估。

[0762] 用实施例 20 的蛋白酶测定法对上面表 A 中的化合物进行了试验。各化合物的 IC_{50} 值提供在表 C 中。上面表 A 的化合物还在实施例 21 的复制子测定法中进行了测试,并且展示小于约 100nM 或更小的 IC_{50} 。

[0763] 表 C

[0764]

化合物 编号	蛋白酶测定方法 Ex. 12 IC50 (μ M)	LC-方法	保留时 间	MS-方法	观察到的 质量	离子
1	0.4	I3	3.73	I3	664.3	M+H
2	0.75	I3	3.75	I3	777.4	M+H
3	0.006	B	3.57	J	830.5	M+H
4	0.035	I3	2.92	I3	816.5	M+H
5	6.65	I3	3.65	I3	791.3	M-H
6	0.045	I	2.86	I	846.4	M+H
7	0.45	I	2.76	I	832.5	M+H
8	0.3	I	2.84	I	850.5	M+H
9	0.1	I	3.61	I	745.5	M+H
10	0.065	B	3.59	J	816.4	M+H
11	0.02	B	3.59	J	817.5	M+H
12	0.04	B	3.54	J	802.5	M+H
13	0.003	D	2.13	E	856.5	M+H
14	0.003	B	3.65	J	842.5	M+H
15	0.002	B	3.65	J	842.5	M+H
16	0.0023	B	3.62	J	842.5	M+H
17	0.0025	B	3.63	J	828.4	M+H
18	0.01	B	3.63	J	828.4	M+H
19	0.055	B	3.6	J	828.5	M+H
20	0.07	B	3.52	J	834.5	M+H
21	0.035	B	3.52	J	816.4	M+H
22	0.095	B	3.46	J	802.4	M+H
23	0.4	B	3.49	J	802.4	M+H
24	0.065	B	3.56	J	830.5	M+H
25	0.008	B	3.64	J	856.5	M+H
26	0.015	B	3.62	J	860.5	M+H
27	0.01	B	3.62	J	842.3	M+H
28	0.002	B	3.7	J	868.5	M+H
29	0.04	B	3.11	J	826.3	M+H
30	0.062	B	3.61	J	832.5	M+H
31	0.008	B	3.65	J	856.6	M+H
32	0.001	B	3.74	J	880.5	M+H
33	0.0035	B	3.65	J	872.5	M+H
34	0.0045	B	3.7	J	858.5	M+H
35	0.003	B	3.83	G	882.4	M+H
36	0.0035	A3	5.11	E	842.3	M+H
37	0.0033	A3	5.15	E	842.3	M+H
38	0.0035	A3	5.07	E	828.3	M+H
39	0.0025	A3	5.07	E	828.3	M+H
40	0.006	A3	5.16	E	842.3	M+H
41	0.0009	A3	4.82	E	884.18	M+
42	0.04	A3	5.854	E	837.04	M+
43	0.06	A3	5.549	E	811	M+
44	0.015	A3	4.6	E	858.14	M-
45	0.001	A3	5.113	J	874.16	M+H
46	0.002	A3	5.086	J	874.16	M+H
47	0.0048	B	3.65	J	856.5	M+H
48	0.0009	B	3.54	J	828.5	M+H
49	0.0033	A3	5.536	E	870.2	M+
50	0.0038	A3	5.402	E	870.2	M+

[0765]

51	1.15	B	3.61; 3.67	J	754.5	M+H
52	0.0025	A3	5.501	E	892.2	M+
53	0.0017	A3	5.257	E	856.17	M+
54	0.0025	A3	5.258	E	900.22	M+
55	0.0014	B	3.61	E	846.4	M+H
56	0.008	A3	5.078	E	874.18	M+
57	0.0065	A3	5.247	E	856.17	M+
58	0.0035	D	2.104	E	842.5	M+H
59	0.0035	D	2.088	E	828.4	M+H
60	1.25	D	2.535	E	756.5	M+H
61	0.75	D	2.734	E	727.5	M+H
62	0.001	B	3.7	E	844.5	M+H
63	0.0012	B	3.66	E	830.5	M+H
64	0.002	B	3.83	E	884.5	M+H
65	0.0045	B	3.7	E	858.5	M+H
66	0.0055	B	3.8	E	868.3	M+H
67	0.02	A3	4.817	E	858.14	M+
68	0.95	A3	5.987	E	752.96	M+
69	0.05	B	4.73	J	851.5	M+H
70	0.035	B	3.56	J	851.5	M+H
71	0.04	A3	6.279	M	910.1	M+H
72	0.07	A3	4.937	M	892.11	M+H
73	0.015	A3	4.692	M	874.12	M+H
74	0.065	A3	4.84	E	906.13	M+H
75	0.03	A3	4.731	E	888.14	M+H
76	0.08	A3	5.972	E	918.13	M+H
77	0.0009	B	3.72	E	844.3	M+H
78	0.65	A3	5.11/5.26	E	688.88	M+
79	0.0025	B	4.422	H	842.5	M-H
80	0.002	B	4.503	H	868.5	M-H
81	0.004	B	4.378	H	828.4	M-H
82	0.0025	B	3.91	J	828.5	M+H
83	0.002	A3	5.25	E	880.14	M+H
84	0.006	B	4.017	H	884.5	M-H
85	0.0045	B	4.013	H	870.4	M-H
86	0.0045	B	4.252	H	844.5	M-H
87	0.007	D	2.267	E	844.5	M+H
88	0.5	A3	5.545	E	724.91	M+
89	0.03	A3	5.747	E	878.12	M+
90	0.0065	A3	5.319	E	858.18	M+
91	0.005	B	3.61	J	830.5	M+H
92	0.003	B	3.61	J	844.5	M+H
93	0.002	B	3.57	J	816.4	M+H
94	0.0015	B	3.61	J	830.5	M+H
95	0.005	D	2.41	E	842.5	M+H
96	0.007	B	3.664	H	856.5	M-H
97	0.01	B	3.484	H	814.3	M-H
98	0.007	D	2.26	E	830.5	M+H
99	0.02	D	2.093	E	830.5	M+H
100	0.01	B	3.813	H	830.5	M-H
101	0.0025	B	3.72	J	816.4	M+H
102	0.008	B	3.651	H	820.3	M-H
103	0.02	B	3.81	H	834.4	M-H

[0766]

104	0.015	B	3.738	H	848.3	M-H
105	0.045	A3	5.385	E	892.15	M+
106	0.01	B	3.84	B	872.5	M+H
107	0.009	B	3.76	E	844.5	M+H
108	0.006	B	3.69	E	858.4	M+H
109	0.0025	B	3.66	E	830.3	M+H
110	0.008	B	3.8	E	872.5	M+H
111	0.008	B	3.74	E	844.5	M+H
112	0.0014	B	3.72	J	858.5	M+H
113	0.0035	B	3.77	J	870.5	M+H
114	0.0045	B	3.7	J	858.5	M+H
115	0.0045	B	3.7	J	870.5	M+H
116	0.0045	B	3.67	J	844.5	M+H
117	0.0055	B	3.76	J	846.5	M+H
118	0.0045	B	3.66	J	830.5	M+H
119	0.0065	B	3.68	E	858.5	M+H
120	0.01	B	3.75	E	872.5	M+H
121	0.007	B	3.72	J	860.5	M+H
122	0.0014	D	2.07	E	818.5	M+H
123	0.008	B	3.69	E	858.5	M+H
124	0.0015	A3	4.892	E	898.21	M-H
125	< 0.0003	A3	4.761	E	870.15	M+
126	0.006	A3	4.58	E	844.12	M-H
127	0.004	A3	4.327	E	900.18	M-H
128	0.0014	A3	4.742	E	872.17	M-H
129	0.006	A3	4.161	E	872.13	M-H
130	0.008	D	2.002	E	804.4	M+H
131	0.0055	D	2.053	E	818.5	M+H
132	0.0028			E	844.5	M+H
133	0.003	A3	5.574	E	872.21	M+
134	0.005	A3	5.427	E	844.16	M+
135	0.0045	A3	5.401	E	870.2	M+
136	0.007	A3	5.27	E	842.14	M+
137	0.0035	B	3.83	E	872.5	M+H
138	0.003	A3	5.552	E	833.15	M+
139	0.0035	A3	5.589	E	847.17	M+H
140	0.0025	A3	5.592	E	849.19	M+H
141	0.008	B	3.62	E	860.7	M+H
142	0.01	B	3.64	E	860.7	M+H
143	0.003	A3	5.33	E	892.15	M+
144	0.009	A3	5.24/5.33	E	846.15	M+
145	0.0059	A3	5.688	E	863.21	M+H
146	0.003	A3	4.944	E	884.18	M+
147	0.0015	A3	5.115	E	912.23	M+
148	0.0008	A3	5.447	E	836.17	M+H
149	0.0015	A3	5.783	E	868.25	M+H
150	0.0024	A3	5.541	E	900.22	M+H
151	0.002	A3	5.446	E	886.19	M+H
152	0.0011	A3	5.624	E	914.25	M+H
153	0.0018	A3	5.496	E	886.19	M+H
154	0.0028	A3	5.365	E	872.17	M+H
155	0.0044	A3	5.394	E	894.17	M-H
156	0.0013	A3	5.246	E	876.18	M-H

[0767]

157	0.001	A3	5.217	E	886.19	M-H
158	0.022	A3	5.331	E	914.25	M+
159	0.011	A3	5.839	E	884.22	M-H
160	0.003	A3	5.923	E	912.28	M-H
161	0.065	A5	1.63	A5	840.5	M+H
162	0.0009	A4	1.48	A4	830.8	M+H
163	1.5	A4	1.27	A4	861.6	M+H
164	0.008	A6	14.96	A6	879.6	M+H
165	0.0062	A5	1.49	A5	795.4	M+H
166	0.01	A5	1.55	A5	812.8	M+H
167	0.0006	A5	1.51	A5	798.7	M+H
168	0.03	A5	1.51	A5	832.8	M+H
169	0.0015	A5	1.67	A5	860	M+H
170	0.0005	A5	1.66	A5	845	M+H
171	0.001	A5	1.48	A5	879	M+H
172	0.0025	A5	1.42	A5	842.9	M+H
173	0.003	A5	1.55	A5	812.7	M+H
174	0.0006	A4	1.61	A4	858.6	M+H
175	0.01	A6	6.76	A6	822.46	M+H
176	0.025	A6	7.68	A6	876.47	M+H
177	0.025	A6	8.22	A6	876.5	M+H
178	0.08	A6	8.14	A6	860.48	M+H
179	0.025	A6	7.62	A6	829.49	M+H
180	0.03	A6	7.56	A6	839.48	M+H
181	0.09	A6	8.13	A6	867.52	M+H
182	0.07	A6	8.09	A6	836.47	M+H
183	0.095	A6	7.93	A6	867.52	M+H
184	0.035	A6	7.68	A6	873.47	M+H
185	0.04	A6	7.63	A6	839.49	M+H
186	0.065	A6	7.36	A6	839.49	M+H
187	0.025	A6	6.68	A6	842.48	M+H
188	0.02	A6	7.79	A6	846.46	M+H
189	0.025	A6	7.35	A6	846.46	M+H
190	0.02	A6	7.31	A6	846.46	M+H
191	0.055	A6	8.08	A6	847.44	M+H
192	0.025	A6	7.75	A6	847.44	M+H
193	0.025	A6	7.91	A6	851.47	M+H
194	0.01	A6	6.66	A6	856.5	M+H
195	0.075	A6	8.29	A6	858.46	M+H
196	0.02	A6	7.51	A6	858.46	M+H
197	0.04	A6	7.35	A6	858.46	M+H
198	0.04	A6	7.65	A6	860.47	M+H
199	0.014	A6	7.62	A6	823.45	M+H
200	0.008	A6	7.02	A6	788.48	M+H
201	0.035	A6	6.78	A6	799.42	M+H
202	0.02	A6	5.89	A6	843.52	M+H
203	0.008	A6	13.62	A6	860.2	M+H

[0768] 本领域技术人员将意识到或者能够在仅进行常规实验的情况下确定本文所述的具体实施方案和方法的许多等同体。该类等同体也被包括下面的权利要求书的范围内。