



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1852920 B

(45) 授权公告日 2010.12.15

(21) 申请号 200480026800.5

(22) 申请日 2004.07.16

(30) 优先权数据

60/488,535 2003.07.18 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.03.17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/023054 2004.07.16

(87) PCT申请的公布数据

W02005/007681 EN 2005.01.27

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 S·D·布里特 K·M·克特勒尔

R·B·泊尼 J·皮特利克

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

C07K 5/10 (2006.01)

A61K 38/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 0208256 A, 2002.01.31, 全文.

WO 0208244 A, 2002.01.31, 全文.

审查员 马岚

权利要求书 1 页 说明书 63 页

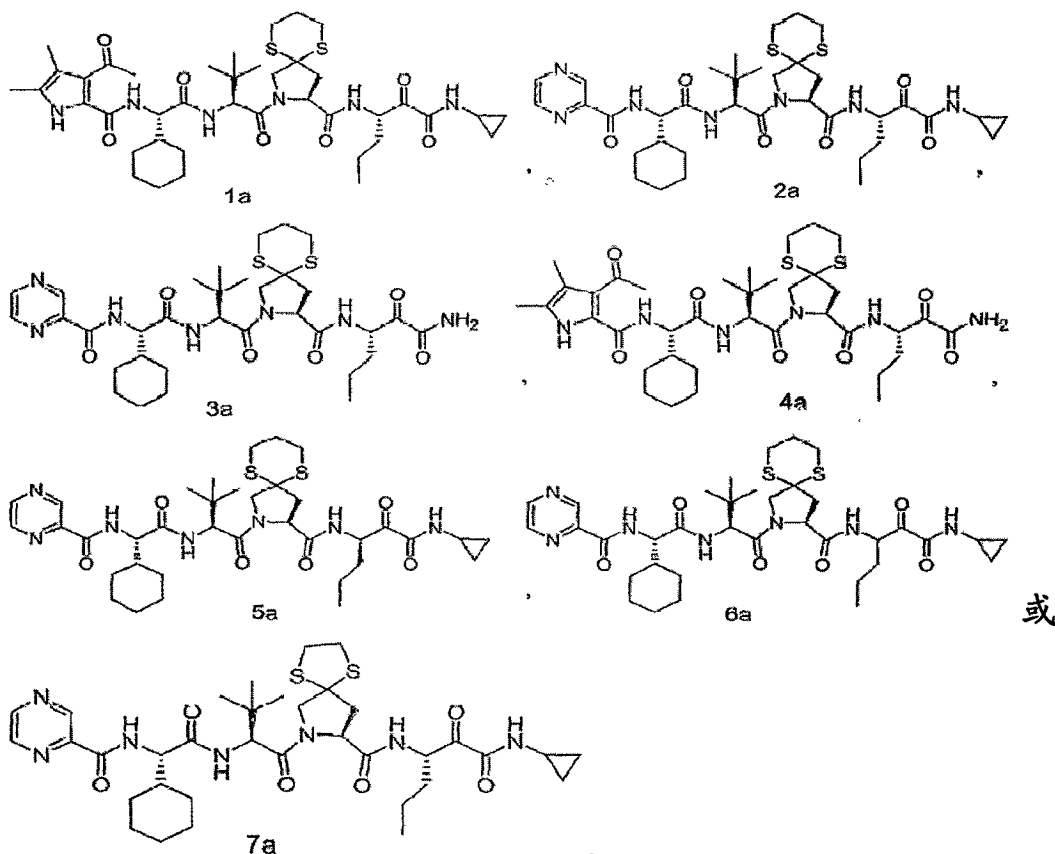
(54) 发明名称

丝氨酸蛋白酶抑制剂、特别是 HCV NS3-NS4A
蛋白酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及一种式 I 或式 Ia 化合物或其药学上可接受的盐,其抑制丝氨酸蛋白酶的活性,特别是抑制丙型肝炎病毒 NS3-NS4A 蛋白酶的活性。象这样,它们通过干扰丙型肝炎病毒的生活周期来起作用,可用作抗病毒剂。本发明还涉及包含所述化合物的药学可接受的组合物,其离体使用或对遭受 HCV 感染的患者给药,和制备这些化合物的方法。本发明还涉及通过给患者服用包含本发明化合物的药物组合物来治疗 HCV 感染的方法。

1. 一种选自下列的化合物或其药学上可接受的盐：



2. 一种药物组合物,其含有用于抑制丝氨酸蛋白酶的有效量的权利要求 1 中的任一种化合物或其药学上可接受的盐;和可接受的载体、辅剂或赋形剂。

3. 根据权利要求 2 的组合物,其中所述组合物被配制成适合患者服用的形式。

4. 权利要求 1 中的任一种化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制丝氨酸蛋白酶活性的药物中的用途。

5. 根据权利要求 4 的用途,其中所述丝氨酸蛋白酶是 HCV NS3 蛋白酶。

6. 一种消除或减少 HCV 污染医疗或实验室设备的方法,包括使所述医疗或实验室设备与根据权利要求 2 的组合物相接触的步骤。

7. 根据权利要求 6 的方法,其中所述设备选自手术器械、手术服装、实验室器械、实验室服装、体液收集器具和体液贮存材料。

8. 根据权利要求 7 的方法,其中所述体液为血液。

丝氨酸蛋白酶抑制剂、特别是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享受美国临时申请 60/488,535 的权益,该申请的申请日为 2003 年 7 月 18 日,标题为“丝氨酸蛋白酶抑制剂、特别是 HCV NS 3-NS4A 蛋白酶抑制剂”,这里将它的全部内容引入本申请作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及抑制丝氨酸蛋白酶活性、特别是丙型肝炎病毒 NS3-NS4A 蛋白酶活性的化合物。象这样,它们通过干扰丙型肝炎病毒的生活周期来起作用,也还可用作抗病毒剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物,离体使用或对遭受 HCV 感染的患者给药。本发明还涉及化合物的制备方法和对患者给予包含本发明化合物的药物组合物来治疗 HCV 感染的方法。

背景技术

[0004] 丙型肝炎病毒 (“HCV”) 感染是一个迫需解决的人类医学问题。HCV 被认为几乎是甲型、非乙型肝炎的致病因素,据估计全球人类血清阳性率为 3% [A. Alberti 等人, “Natural History of Hepatitis C, ” J.Hepatology,31., (Suppl.1), pp.17-24(1999)]。仅在美国就有近四百万人可能已被感染 [M. J. Alter 等人, “The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455(1994) ;M. J. Alter” Hepatitis C Virus Infection in the United States, “ J.Hepatology,31., (Suppl. 1), pp. 88-91(1999)]。

[0005] 当首次接触 HCV 时,仅有大约 20% 的被感染个体发展为急性临床肝炎,而其他个体的感染似乎自发地消除了。然而,在几乎 70% 的实例中,病毒产生持续几十年的慢性感染 [S. Iwarson, “The Natural Course of Chronic Hepatitis, ” FEMS Microbiology Reviews,14, pp. 201-204(1994) ;D. Lavanchy, “Global Surveillance and Control of Hepatitis C, ” J. Viral Hepatitis,6, pp. 35-47(1999)]。这通常导致复发性和逐渐恶化性肝脏炎症,其往往会导致更严重的疾病状态例如肝硬化和肝癌 [M. C. Kew, “Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma”, FEMS Microbiology Reviews,14, pp. 211-220(1994) ;I. Saito 等人, “Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma, ” Proc. Natl. Acad. Sci. USA,87, pp. 6547-6549(1990)]。令人遗憾地是,还没有广泛有效的治疗可削弱慢性 HCV 的发展。

[0006] HCV 是一种黄病毒科的 RNA 病毒。被 HCV 急性感染通常导致温和的、往往是无症状的急性肝炎。然而,至少 85% 的感染上 HCV 的患者没有完全清除病毒并发展成对肝脏的慢性感染。一旦确定为慢性丙型肝炎,就很难自发清除病毒,并且大多数患有慢性丙型肝炎的患者发展成为慢性进展的肝脏疾病。感染后二十年,大多数患者具有不断发展中的慢性肝炎的迹象并且至少有 20% 发展成为肝硬化。慢性丙型肝炎的长期后遗症包括肝硬化、肝衰

竭和肝细胞癌。据估计全世界 HCV 感染患者达 170 百万。在未来的十年中,随着大量已感染的患者进入他们受感染的第三个十年,由丙型肝炎导致的死亡数目预计会显著增加。

[0007] HCV 感染的典型症状包括 ALT 升高、抗 HCV 抗体试验呈阳性、通过 HCV-RNA 阳性试验表明存在 HCV、慢性肝病的临床特征或肝细胞损伤。

[0008] HCV 基因组编码 3010-3033 个氨基酸多蛋白 [Q.L.Choo 等人, " Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus." Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 88, pp. 2451-2455(1991);N.Kato 等人, " Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis, " Proc. Natl.Acad. Sci. USA, 87, pp. 9524-9528(1990);A.Takamizawa 等人, " Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers," J. Virol., 65, pp. 1105-1113(1991)]. HCV 非结构性(NS)蛋白被假定为病毒复制提供必需的催化手段。NS 蛋白衍生于多蛋白的蛋白酶剪切 [R.Bartenschlager 等人, " Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions, " J.Virol., 67, pp. 3835-3844(1993);A.Grakoui 等人, " Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites," J.Virol., 67, pp. 2832-2843(1993);A.Grakoui 等人, " Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products, " J.Virol., 67, pp. 1385-1395(1993);L.Tomei 等人, " NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein", J.Virol., 67, pp. 4017-4026(1993)]。

[0009] HCV NS 蛋白 3(NS3) 含有丝氨酸蛋白酶活性,这有助于加工大多数病毒酶,因而被视为病毒复制和感染性所必需的。已知在黄热病病毒 NS3 蛋白酶中的突变降低了病毒的感染性 [Chambers, T. J. 等人, " Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 8898-8902(1990)]。已经显示 NS3 的最初 181 个氨基酸(病毒多蛋白的第 1027-1207 个残基)含有 NS3 加工 HCV 多蛋白的全部四个下游位点的丝氨酸蛋白酶结构域 [C.Lin 等人, " Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics", J.Virol., 68, pp. 8147-8157(1994)]。

[0010] HCV NS3 丝氨酸蛋白酶及其有关的辅因子 NS4A 有助于加工全部的病毒酶,因而被视为病毒复制所必需的。这种加工好象类似于由人类免疫缺陷性病毒天冬氨酰蛋白酶所进行的,它还参与病毒酶的加工。抑制病毒蛋白质加工的 HIV 蛋白酶抑制剂是对人体有效的抗病毒剂,其表明中断病毒生活周期的这一阶段可产生治疗活性剂。因此,HCV NS3 丝氨酸蛋白酶也是一个有吸引力的用于药物发现的目标。

[0011] 此外,目前对 HCV 的认识还不能获得任何其它令人满意的抗-HCV 剂或治疗。直到最近,唯一确定的对 HCV 疾病的疗法是干扰素治疗(例如参见 PCT 公开 No. WO 02/18369, 这里将其公开的内容引入作为参考)。然而,干扰素具有显著的副作用 [M. A. Walker 等人, " Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress," DDT, 4,

pp. 518-29(1999); D. Moradpour 等人, " Current and Evolving Therapies for Hepatitis C, " Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 11, pp. 1199-1202(1999); H. L. A. Janssen 等人, " Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis, " J. Hepatol., 21, pp. 241-243(1994); P. F. Renault 等人, " Side Effects of Alpha Interferon, " Seminars in Liver Disease, 9, pp. 273-277. (1989)], 并且仅在部分(约 25%)病例中有长期的缓解作用 [O. Weiland, " Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection " , FEMS Microbiol. Rev., 14, pp. 279-288(1994)]. 据报道广谱抗病毒剂病毒唑 (Ribavirin) 具有抗慢性丙型肝炎的活性。近来采用聚乙二醇化形式的干扰素 (PEG-Intro [®] 和 Pegasys [®]) 和病毒唑与聚乙二醇化干扰素 (Rebetrol [®]) 的联合治疗在缓解率方面只获得了适度改善, 并且仅部分地减少了副作用 (例如参见美国专利 6, 299, 872, 美国专利 6, 387, 365, 美国专利 6, 172, 046, 美国专利 6, 472, 373, 这里将它们的公开内容引入作为参考)。此外, 有效的抗 HCV 疫苗的前景仍然不确定。

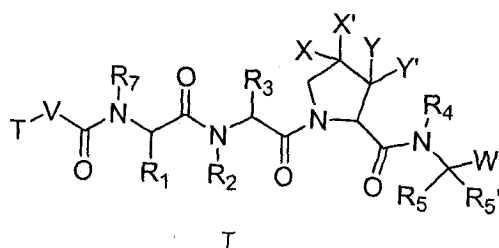
[0012] 因而, 存在对更有效的抗 HCV 疗法尤其是可用作蛋白酶抑制剂的化合物的需求。这类的抑制剂作为蛋白酶抑制剂、特别是作为丝氨酸蛋白酶抑制剂、更特别是作为 HCV NS3 蛋白酶抑制剂将具有治疗潜力。具体的是, 这类化合物可用作抗病毒剂, 特别是抗 HCV 剂。

[0013] 本发明提供了有效的 HCV NS3/NS4A 丝氨酸蛋白酶结合剂和抑制剂的化合物, 以及就此将其用作抗 HCV 剂。

发明内容

[0014] 本发明提供式 I 化合物:

[0015]



[0016] 或其药学上可接受的盐,

[0017] 其中:

[0018] X 和 X' 都是氟;或

[0019] X 和 X' 独立地是 C(H)、N、NH、O 或 S; 以及 X 和 X' 与它们相连的碳原子一起形成具有至多 4 个独立选自 N、NH、O、S、SO 和 SO₂ 的杂原子的 5- 至 7- 元饱和或部分不饱和环; 其中任一原子任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基单取代或多取代; 其中所述的环任选与第二个选自 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基和 (C3-C10) 杂环基的环稠合, 其中所述的第二个环至多被 3 个独立地选自 J 的取代基取代;

[0020] J 是卤素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧代、硫代、=N(R')、=N(OR')、1,2-亚甲基二氧基、1,2-亚乙基二氧基、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)NR'、-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-C(S)N(R')₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、-N(R')N(R')COR'、-N(R')N(R')C(O)OR'、-N(R')

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

[0021] R' 独立地选自氢、(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C3-C10)-杂环基-、(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-和(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-；其中 R' 中至多 5 个原子任选且独立地被 J 取代；

[0022] 其中相连于同一原子的两个 R' 基团形成具有至多 3 个独立选自 N、NH、O、S、SO 和 SO_2 的杂原子的 3- 至 10- 元芳香族的或非芳香族的环，其中所述环任选与一个 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合，其中任一环具有至多 3 个独立地选自 J 的取代基；

[0023] Y 和 Y' 各自独立地是氢、(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、(C3-C10)-环烷基-(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C3-C10)-杂环基-；或(C5-C10)-杂芳基-；

[0024] 其中在 Y 和 Y' 中至多 3 个脂族碳原子可被 O、N、NH、S、SO、或 SO_2 替代；

[0025] 其中 Y 和 Y' 各自独立地且任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代；

[0026] R_1 和 R_3 独立地是：

[0027] (C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基-或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-或(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-；

[0028] 其中在 R_1 和 R_3 中至多 3 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；

[0029] 其中 R_1 和 R_3 各自独立地且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；

[0030] R_2 、 R_4 和 R_7 独立地是：

[0031] 氢、(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-(C1-C12)-脂族基-或(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基-；

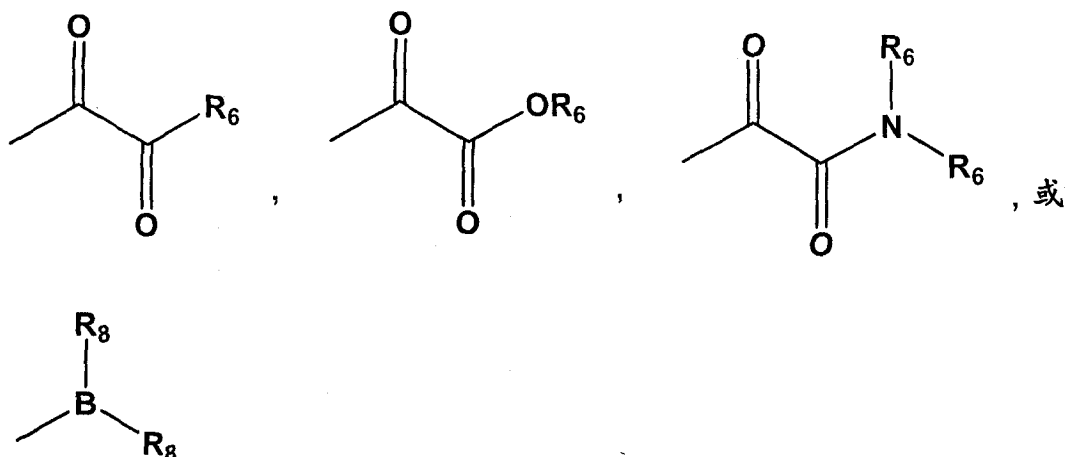
[0032] 其中在 R_2 、 R_4 和 R_7 中至多 2 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；

[0033] 其中 R_2 、 R_4 和 R_7 各自独立地且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；

[0034] R_5 和 R_5' 独立地是氢或 (C1-C12)-脂族基，其中任一氢原子可任选被卤原子替代；其中 R_5 的任一末端碳原子任选被巯基或羟基取代；或 R_5 是 Ph 或 $-CH_2Ph$ 且 R_5' 是 H，其中所述 Ph 或 $-CH_2Ph$ 基团任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；或 R_5 和 R_5' 和它们所连接的原子一起形成具有至多 2 个独立选自 N、NH、O、SO 和 SO_2 的杂原子的 3- 至 6- 元饱和或部分不饱和的环；其中所述环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；

[0035] W 是：

[0036]



[0037] 其中 R₆ 各自独立地是：

[0038] 氢-、(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-](C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-杂环基-、(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-或(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-，或连接同一氮原子的两个 R₆ 基团与所述氮原子一起形成 (C3-C10)-杂环；其中 R₆ 任选被至多 3 个 J 取代基所取代；其中 R₈ 各自独立地为 -OR'；或 R₈ 基团与硼原子一起形成 (C3-C10)-元杂环，所述杂环含有除硼之外的至多 3 个选自 N、NH、O、S 和 SO₂ 的其它杂原子；

[0039] V 是 0 或一条价键；和

[0040] T 是：

[0041] (C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C3-C10)-环烷基或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基或-环烯基-](C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-杂环基-、(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-或(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-；

[0042] 其中在 T 中至多 3 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；

[0043] 其中 T 各自任选被至多 3 个 J 取代基所取代；条件是排除下列化合物：

[0044] a) 甘氨酸 N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-1,1-二甲基乙基酯；

[0045] b) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸；

[0046] c) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸酰胺；

[0047] d) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N,N-二甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；

[0048] e) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；

[0049] f) 甘氨酸 (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-1,1-二甲基乙基酯;

[0050] g) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸;

[0051] h) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸胺;

[0052] i) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N,N-二甲基-2-苯基-甘氨酸胺;

[0053] j) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-甘氨酸胺;

[0054] k) N-乙酰基-L- α -谷氨酸-L- α -谷氨酸-L-缬氨酸-L-缬氨酸-N-[1-[氧(2-丙烯基氨基)乙酰基]丁基]-,双(1,1-二甲基乙基)酯-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-酰胺;

[0055] l) N-乙酰基-L- α -谷氨酸-L- α -谷氨酸-L-缬氨酸-L-缬氨酸-N-[1-[氧(2-丙烯基氨基)乙酰基]丁基]-,2-(1,1-二甲基乙基)酯-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-酰胺;

[0056] m) N-乙酰基-L- α -谷氨酸-L- α -谷氨酸-L-缬氨酸-L-缬氨酸-N-[1-[氧(2-丙烯基氨基)乙酰基]丁基]-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-酰胺;

[0057] n) N-乙酰基-L- α -谷氨酸-L- α -谷氨酸-L-缬氨酸-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基-甘氨酸;

[0058] o) N-乙酰基-L- α -谷氨酸-L- α -谷氨酸-L-缬氨酸-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基甘氨酸-2-苯基-甘氨酸胺;

[0059] p) 甘氨酸 N-乙酰基-L- α -谷氨酸-L- α -谷氨酸-L-缬氨酸-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基-1,2-双(1,1-二甲基乙基)-7-(2-丙烯基)酯;和

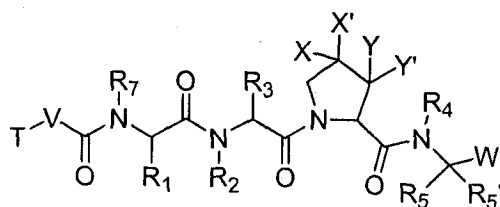
[0060] q) 甘氨酸 N-乙酰基-L- α -谷氨酸-L- α -谷氨酸-L-缬氨酸-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基-1,2-双(1,1-二甲基乙基)酯。

[0061] 本发明还涉及上述化合物的制备方法和含有上述化合物的组合物及其用途。这类组合物可用于预处理将插入患者内的侵入性装置,在对患者给药之前处理生物样品,例如血液,和用于直接对患者给药。在每种情况下,组合物将被用于抑制 HCV 复制和减轻 HCV 感染的风险或严重程度。

[0062] 发明详述

[0063] 本发明提供式 I 化合物:

[0064]



I

[0065] 或其药学上可接受的盐,

[0066] 其中:

[0067] X 和 X' 都是氟;或

[0068] X 和 X' 独立地是 C(H)、N、NH、O 或 S;以及 X 和 X' 与它们相连的碳原子一起形成具有至多 4 个独立选自 N、NH、O、S、SO 和 SO₂ 的杂原子的 5- 至 7- 元饱和或部分不饱和环;其中任一原子任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基单取代或多取代;其中所述的环任选与第二个选自 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基和 (C3-C10) 杂环基的环稠合,其中所述的第二个环至多被 3 个独立地选自 J 的取代基取代;

[0069] J 是卤素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧代、硫代、=N(R')、=N(OR')、1,2-亚甲基二氧基、1,2-亚乙基二氧基、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)NR'、-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-C(S)N(R')₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、-N(R')N(R')COR'、-N(R')N(R')C(O)OR'、-N(R')N(R')CON(R')₂、-N(R')SO₂R'、-N(R')SO₂N(R')₂、-N(R')C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-N(R')C(S)R'、-N(R')C(O)N(R')₂、-N(R')C(S)N(R')₂、-N(COR')COR'、-N(OR')R'、-C(=NH)N(R')₂、-C(O)N(OR')R'、-C(=NOR')R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(R')₂、-P(O)(OR')₂ 或 -P(O)(H)(OR') ;其中:

[0070] R' 独立地选自氢、(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C3-C10)-杂环基-、(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-和 (C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-;其中 R' 中至多 5 个原子任选且独立地被 J 取代;

[0071] 其中相连于同一原子的两个 R' 基团形成具有至多 3 个独立选自 N、NH、O、S、SO 和 SO₂ 的杂原子的 3- 至 10- 元芳香族的或非芳香族的环,其中所述环任选与一个 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合,其中任一环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基;

[0072] Y 和 Y' 独立地是氢、(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、(C3-C10)-环烷基-(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C3-C10)-杂环基-;或 (C5-C10)-杂芳基-;

[0073] 其中在 Y 和 Y' 中至多 3 个脂族碳原子可被 O、N、NH、S、SO、或 SO₂ 替代;

[0074] 其中 Y 和 Y' 各自独立地且任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代;

[0075] R₁ 和 R₃ 独立地是:

[0076] (C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基-或-环

烯基)-(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-或(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-；

[0077] 其中在 R_1 和 R_3 中至多 3 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；

[0078] 其中 R_1 和 R_3 各自独立地且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；

[0079] R_2 、 R_4 和 R_7 独立地是：

[0080] 氢、(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-(C1-C12)-脂族基-或(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基-；

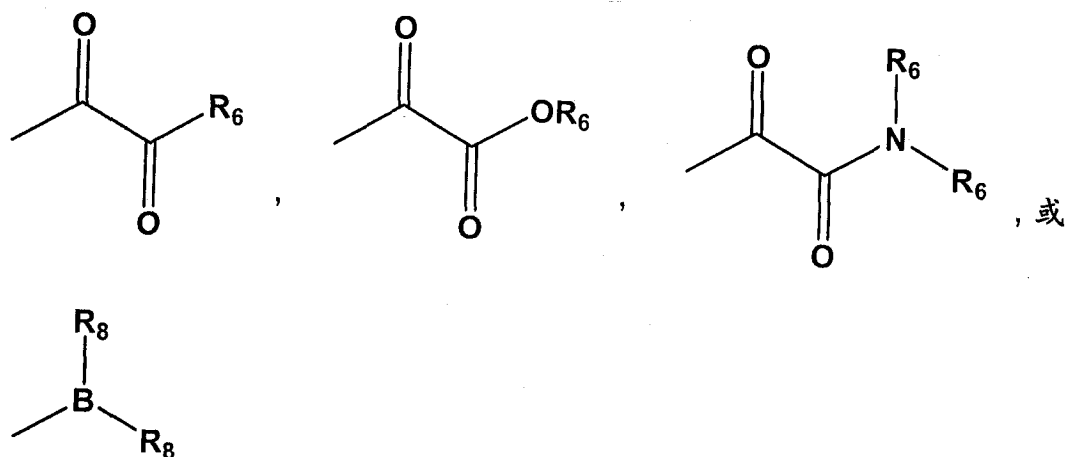
[0081] 其中在 R_2 、 R_4 和 R_7 中至多 2 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；

[0082] 其中 R_2 、 R_4 和 R_7 各自独立地且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；

[0083] R_5 和 R_5' 独立地是氢或(C1-C12)-脂族基，其中任一氢原子可任选被卤原子替代；其中 R_5 的任一末端碳原子任选被巯基或羟基取代；或 R_5 是 Ph 或 $-CH_2Ph$ 且 R_5' 是 H，其中所述 Ph 或 $-CH_2Ph$ 基团任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；或 R_5 和 R_5' 和它们所连接的原子一起形成具有至多 2 个独立选自 N、NH、O、SO 和 SO_2 的杂原子的 3- 至 6- 元饱和或部分不饱和的环；其中所述环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；

[0084] W 是：

[0085]



[0086] 其中 R_6 各自独立地是：

[0087] 氢、(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-](C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-杂环基-、(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-或(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-，或连接同一氮原子的两个 R_6 基团与所述氮原子一起形成(C3-C10)-杂环；

[0088] 其中 R_6 任选被至多 3 个 J 取代基所取代；其中 R_6 各自独立地为 $-OR'$ ；或 R_6 基团与硼原子一起形成(C3-C10)-元杂环，所述杂环含有除硼之外的至多 3 个选自 N、NH、O、SO 和 SO_2 的其它杂原子；

[0089] V 是 O 或一条价键；和

[0090] T 是：

[0091] (C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C3-C10)-环烷基或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-杂环基-、(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-或(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-；

[0092] 其中在 T 中至多 3 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；

[0093] 其中 T 各自任选被至多 3 个 J 取代基所取代；条件是排除下列化合物：

[0094] a) 甘氨酸 N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-1,1-二甲基乙基酯；

[0095] b) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸；

[0096] c) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸酰胺；

[0097] d) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N,N-二甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；

[0098] e) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；

[0099] f) 甘氨酸(2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-1,1-二甲基乙基酯；

[0100] g) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸；

[0101] h) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸酰胺；

[0102] i) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N,N-二甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；

[0103] j) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；

[0104] k) N-乙酰基-L-α-谷氨酸-L-α-谷氨酸-L-缬氨酸-L-缬氨酸-N-[1-[氧(2-丙烯基氨基)乙酰基]丁基]-, 双(1,1-二甲基乙基)酯-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-酰胺；

[0105] l) N-乙酰基-L-α-谷氨酸-L-α-谷氨酸-L-缬氨酸-L-缬氨酸-N-[1-[氧(2-丙烯基氨基)乙酰基]丁基]-, 2-(1,1-二甲基乙基)酯-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-酰胺；

[0106] m) N-乙酰基-L-α-谷氨酸-L-α-谷氨酸-L-缬氨酸-L-缬氨酸-N-[1-[氧(2-丙烯基氨基)乙酰基]丁基]-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-酰胺；

[0107] n) N-乙酰基-L-α-谷氨酸-L-α-谷氨酸-L-缬氨酸-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,

4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基-甘氨酸；

[0108] o) N-乙酰基-L- α -谷氨酰胺-L- α -谷氨酰胺-L-缬氨酸-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基甘氨酸-2-苯基-甘氨酸胺；

[0109] p) 甘氨酸 N-乙酰基-L- α -谷氨酰胺-L- α -谷氨酰胺-L-缬氨酸-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基-1,2-双(1,1-二甲基乙基)-7-(2-丙烯基)酯；和

[0110] q) 甘氨酸 N-乙酰基-L- α -谷氨酰胺-L- α -谷氨酰胺-L-缬氨酸-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基-1,2-双(1,1-二甲基乙基)酯。

[0111] 定义

[0112] 这里所使用的术语“芳基”表示单环或双环的碳环芳族环系。苯基是单环芳族环系的例子。双环芳族环系包括其中两个环是芳香环系，例如萘基，以及其中两个环中仅有一个是芳香环系，例如四氢化萘。可以理解的是，这里所使用的术语“(C6-C10)-芳基”包括任一 C6、C7、C8、C9 和 C10 的单环或双环碳环芳族环系。

[0113] 这里所使用的术语“杂环基”是指单环或双环的非芳香环系，其中在每个环中以化学上稳定的排列方式含有 1 至 3 个选自 O、N、NH、S、SO 和 SO₂ 的杂原子或杂原子基团。在“杂环基”的一种双环非芳香环系的实施方案中，其中一个或两个环都可以含有所述的杂原子或杂原子基团。可以理解的是，这里所使用的术语“(C5-C10)-杂环基”包括任一 C5、C6、C7、C8、C9 和 C10 的单环或双环非芳香环系，其中在每个环中以化学上稳定的排列方式含有 1 至 3 个选自 O、N、NH 和 S 的杂原子或杂原子基团。

[0114] 这里所使用的术语“杂芳基”是指单环或双环的芳香环系，其中在每个环中以化学上稳定的排列方式含有 1 至 3 个选自 O、N、NH 和 S 的杂原子或杂原子基团。在“杂芳基”的这样一种双环芳香环系的实施方案中：

[0115] - 一个或两个环可以是芳香族的；和

[0116] - 一个或两个环可含有所述的杂原子或杂原子基团。可以理解的是这里所使用的术语“(C5-C10)-杂芳基”包括任一 C5、C6、C7、C8、C9 和 C10 的单环或双环芳香环系，其中在每个环中以化学上稳定的排列方式含有 1 至 3 个选自 O、N、NH 和 S 的杂原子或杂原子基团。

[0117] 这里所使用的术语“脂族基”是指直链或支链烷基、烯基或炔基。可以理解的是，这里所使用的术语“(C1-C12)-脂族基”包括任一 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11 和 C12 的直链或支链的碳原子烷基链。还应理解的是烯基或炔基实施方案在脂族链中需要至少两个碳原子。术语“环烷基”或“环烯基”是指单环或稠合的或桥连的双环非芳香族碳环环系。环烯基具有一个或多个不饱和单元。可以理解的是，这里所使用的术语“(C3-C10)-环烷基-或-环烯基”包括任一 C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9 和 C10 的单环或稠合的或桥连的双环碳环体系。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、降冰片基、金刚烷基和十氢化萘基。

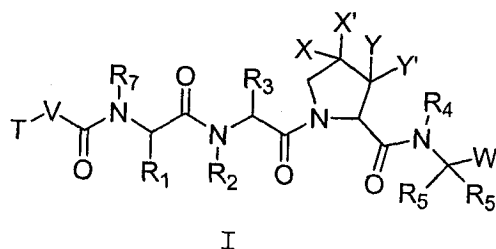
[0118] 此处所使用的措词“化学上稳定的排列方式”是指这样的化合物结构，其使得化合物足够稳定以允许通过本领域已知的方法制造和对哺乳动物给药。典型地是，这种化合物

在 40℃或更低的温度下、在无水或其它化学反应条件下至少稳定存在一周。

[0119] 实施方案

[0120] 根据一种实施方案,本发明的化合物是式 I 化合物:

[0121]



[0122] 或其药学上可接受的盐,

[0123] 其中:

[0124] X 和 X' 都是氟;或

[0125] X 和 X' 独立地是 C(H), N, NH, O, 或 S; 和 X 和 X' 与它们相连的碳原子一起形成具有至多 4 个独立选自 N, NH, O, S, SO 和 SO₂ 的杂原子的 5- 至 7- 元饱和或部分不饱和环; 其中任一原子任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基单取代或多取代; 其中所述的环任选与第二个选自 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基和 (C3-C10) 杂环基的环稠合, 其中所述的第二个环至多被 3 个独立选自 J 的取代基取代;

[0126] J 是卤素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧代、硫代、=N(R'), =N(OR'), 1,2- 亚甲基二氧基、1,2- 亚乙基二氧基、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)NR'、-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-C(S)N(R')₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、-N(R')N(R')COR'、-N(R')N(R')C(O)OR'、-N(R')N(R')CON(R')₂、-N(R')SO₂R'、-N(R')SO₂N(R')₂、-N(R')C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-N(R')C(S)R'、-N(R')C(O)N(R')₂、-N(R')C(S)N(R')₂、-N(COR')COR'、-N(OR')R'、-C(=NH)N(R')₂、-C(O)N(OR')R'、-C(=NOR')R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(R')₂、-P(O)(OR')₂ 或 -P(O)(H)(OR'); 其中:

[0127] R' 独立地选自氢、(C1-C12)- 脂族基-、(C3-C10)- 环烷基- 或 - 环烯基-、[(C3-C10)- 环烷基或 - 环烯基]- (C1-C12)- 脂族基-、(C6-C10)- 芳基-、(C6-C10)- 芳基- (C1-C12) 脂族基-、(C3-C10)- 杂环基-、(C3-C10)- 杂环基- (C1-C12) 脂族基-、(C5-C10)- 杂芳基- 和 (C5-C10)- 杂芳基- (C1-C12)- 脂族基-; 其中在 R' 中至多 5 个原子任选且独立地被 J 取代;

[0128] 其中相连于同一原子的两个 R' 基团形成具有至多 3 个独立选自 N, NH, O, S, SO 和 SO₂ 的杂原子的 3- 至 10- 元芳香族的或非芳香族的环, 其中所述的环任选与一个 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合, 其中任一环至多具有 3 个独立选自 J 的取代基;

[0129] Y 和 Y' 各自独立地是:

[0130] 氢、(C1-C12)- 脂族基-、(C3-C10)- 环烷基- 或 - 环烯基-、(C3-C10)- 环烷基- (C1-C12)- 脂族基-、(C6-C10)- 芳基-、(C3-C10)- 杂环基-; 或 (C5-C10)- 杂芳基-;

[0131] 其中在 Y 和 Y' 中至多 3 个脂族碳原子可被 O、N、NH、S、SO、或 SO₂ 替代；

[0132] 其中 Y 和 Y' 各自独立地且任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代；

[0133] R₁ 和 R₃ 独立地是：

[0134] (C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-](C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-或(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-；

[0135] 其中在 R₁ 和 R₃ 中至多 3 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；

[0136] 其中 R₁ 和 R₃ 各自独立地且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；

[0137] R₂、R₄ 和 R₇ 独立地是：

[0138] 氢、(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环烷基-(C1-C12)-脂族基-或(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基-；

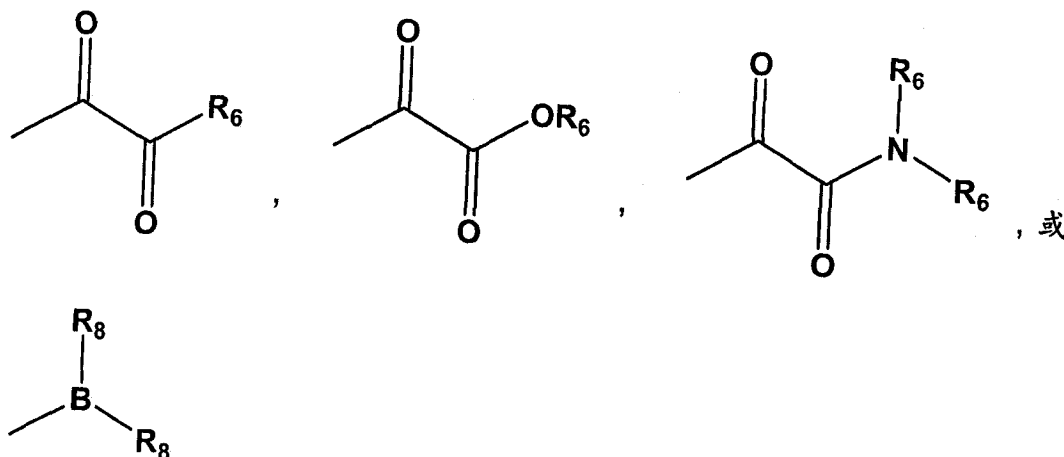
[0139] 其中在 R₂、R₄ 和 R₇ 中至多 2 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；

[0140] 其中 R₂、R₄ 和 R₇ 各自独立地且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；

[0141] R₅ 和 R_{5'} 独立地是氢或(C1-C12)-脂族基,其中任一氢原子可任选被卤原子替代;其中 R₅ 的任一末端碳原子任选被巯基或羟基取代;或 R₅ 是 Ph 或 -CH₂Ph 且 R_{5'} 是 H,其中所述 Ph 或 -CH₂Ph 基团任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;或 R₅ 和 R_{5'} 与它们所连接的原子一起形成具有至多 2 个独立选自 N、NH、O、SO 和 SO₂ 的杂原子的 3- 至 6- 元饱和或部分不饱和的环;其中所述的环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基;

[0142] W 是：

[0143]



[0144] 其中 R₆ 各自独立地是：

[0145] 氢、(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基-或-环烯基-](C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-杂环基-、(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-或(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-、或连接同一氮原子的两个 R₆ 基团与所述氮原子一起形成(C3-C10)-杂环；

- [0146] 其中 R_6 任选被至多 3 个 J 取代基所取代；
- [0147] 其中 R_6 各自独立地为 $-OR'$ ；或 R_6 基团与硼原子一起形成 (C3-C10)-元杂环，所述杂环含有除硼之外的至多 3 个选自 N、NH、O、SO 和 SO_2 的其它杂原子；
- [0148] V 是 0 或一条价键；和
- [0149] T 是：
- [0150] (C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C3-C10)-环烷基或-环烯基-、[(C3-C10)-环烷基或-环烯基]-(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-杂环基-、(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-或(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-；
- [0151] 其中在 T 中至多 3 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；
- [0152] 其中 T 各自任选被至多 3 个 J 取代基所取代；条件是排除下列化合物：
- [0153] a) 甘氨酸 N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-1,1-二甲基乙基酯；
- [0154] b) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸；
- [0155] c) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸酰胺；
- [0156] d) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N,N-二甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；
- [0157] e) N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；
- [0158] f) 甘氨酸(2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-1,1-二甲基乙基酯；
- [0159] g) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸；
- [0160] h) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-2-苯基-甘氨酸酰胺；
- [0161] i) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N,N-二甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；
- [0162] j) (2S)-N-乙酰基-L-亮氨酸-(2S)-2-环己基甘氨酸-(3S)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羰基-3-氨基-2-氧己酰甘氨酸-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-甘氨酸酰胺；
- [0163] k) N-乙酰基-L- α -谷氨酸-L- α -谷氨酸-L-缬氨酸-L-缬氨酸-N-[1-[氧(2-丙烯基氨基)乙酰基]丁基]-, 双(1,1-二甲基乙基)酯-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-酰胺；
- [0164] l) N-乙酰基-L- α -谷氨酸-L- α -谷氨酸-L-缬氨酸-L-缬氨酸-N-[1-[氧

(2-丙烯基氨基)乙酰基]丁基]-,2-(1,1-二甲基乙基)酯-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-酰胺;

[0165] m) N-乙酰基-L- α -谷氨酰胺-L- α -谷氨酰胺-L-缬氨酰胺-L-缬氨酰胺-N-[1-[氧(2-丙烯基氨基)乙酰基]丁基]-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-酰胺;

[0166] n) N-乙酰基-L- α -谷氨酰胺-L- α -谷氨酰胺-L-缬氨酰胺-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基-甘氨酸;

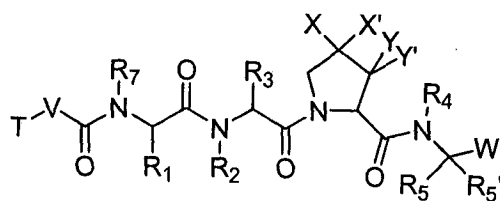
[0167] o) N-乙酰基-L- α -谷氨酰胺-L- α -谷氨酰胺-L-缬氨酰胺-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基甘氨酸-2-苯基-甘氨酸酰胺;

[0168] p) 甘氨酸 N-乙酰基-L- α -谷氨酰胺-L- α -谷氨酰胺-L-缬氨酰胺-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基-1,2-双(1,1-二甲基乙基)-7-(2-丙烯基)酯;和

[0169] q) 甘氨酸 N-乙酰基-L- α -谷氨酰胺-L- α -谷氨酰胺-L-缬氨酰胺-2-环己基甘氨酸-(8S)-1,4-二硫杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基-3-氨基-2-氧己酰基-1,2-双(1,1-二甲基乙基)酯。

[0170] 根据本发明的另一个实施方案,该化合物是式 Ia 化合物:

[0171]



Ia

[0172] 或其药学上可接受的盐,

[0173] 其中:

[0174] X 和 X' 独立地是 C(H), N, NH, O, 或 S; 以及 X 和 X' 与它们相连的碳原子一起形成具有至多 4 个独立选自 N, NH, O, S, SO 和 SO₂ 的杂原子的 5- 至 7- 元饱和或部分不饱和环; 其中任一原子任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基单取代或多取代; 其中所述的环任选与第二个选自 (C₆-C₁₀) 芳基、(C₅-C₁₀) 杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基和 (C₃-C₁₀) 杂环基的环稠合, 其中所述第二个环至多被 3 个独立选自 J 的取代基取代;

[0175] J 是卤素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧代、硫代、=N(R')、=N(OR')、1,2-亚甲基二氧基、1,2-亚乙基二氧基、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)NR'、-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-C(S)N(R')₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、-N(R')N(R')COR'、-N(R')N(R')C(O)OR'、-N(R')N(R')CON(R')₂、-N(R')SO₂R'、-N(R')SO₂N(R')₂、-N(R')C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-N(R')C(S)R'、-N(R')C(O)N(R')₂、-N(R')C(S)N(R')₂、-N(COR')COR'、-N(OR')R'、-C(=NH)N(R')₂、-C(O)N(OR')R'、-C(=NOR')R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(R')₂、-P(O)(OR')₂ 或 -P(O)(H)(OR')₂; 其中:

[0176] R' 独立地选自氢、(C₁-C₁₂)-脂族基-、(C₃-C₁₀)-环烷基-或-环烯基-

[(C3-C10) 环烷基或 - 环烯基]-(C1-C12)- 脂族基 -, (C6-C10)- 芳基 -, (C6-C10)- 芳基 -(C1-C12) 脂族基 -, (C3-C10)- 杂环基 -, (C3-C10)- 杂环基 -(C1-C12) 脂族基 -, (C5-C10)- 杂芳基 - 和 (C5-C10)- 杂芳基 -(C1-C12)- 脂族基 - ; 其中在 R' 中至多 5 个原子任选且独立地被 J 取代 ;

[0177] 其中相连于同一原子的两个 R' 基团形成具有至多 3 个独立选自 N、NH、O、S、SO 和 SO₂ 的杂原子的 3- 至 10- 元芳香族的或非芳香族的环, 其中所述环任选与 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基稠合, 其中任一环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ;

[0178] Y 和 Y' 是氢 ;

[0179] R₁ 和 R₃ 独立地是 :

[0180] (C1-C6)- 脂族基 -, (C3-C10)- 环烷基 - 或 - 环烯基 -, [(C3-C10)- 环烷基 - 或 - 环烯基 -]-(C1-C6)- 脂族基 - 或 (C6-C10)- 芳基 -(C1-C6) 脂族基 - ;

[0181] 其中在 R₁ 和 R₃ 中至多 3 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代 ;

[0182] 其中 R₁ 和 R₃ 各自独立地且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代 ;

[0183] R₂ 和 R₇ 是氢 ;

[0184] R₄ 选自 :

[0185] 氢、(C1-C6)- 烷基 -, (C3-C10)- 环烷基 -(C1-C6)- 烷基 - 或 (C6-C10)- 芳基 -(C1-C6)- 烷基 - ;

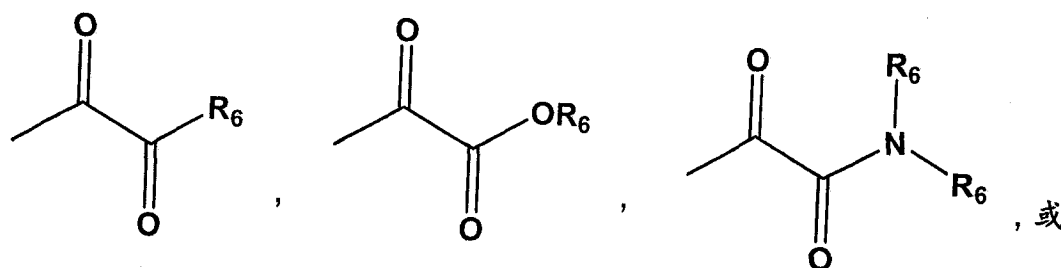
[0186] 其中 R₄ 独立地且任选地被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代 ;

[0187] R₅' 是氢 ;

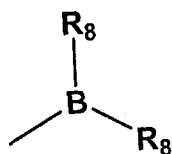
[0188] R₅ 是 (C1-C6)- 脂族基, 其中任一氢原子可任选被卤原子替代 ;

[0189] W 是 :

[0190]



[0191]



[0192] 其中 R₆ 各自独立地是 :

[0193] 氢、(C1-C6)- 烷基 -, (C6-C10)- 芳基 -, (C6-C10)- 芳基 -(C1-C6) 烷基 -, (C3-C10)- 环烷基 - 或 - 环烯基 -, [(C3-C10)- 环烷基 - 或 - 环烯基 -]-(C1-C6)- 烷基 -, (C5-C10)- 杂芳基 -(C1-C6)- 烷基 -, 或连接同一氮原子的两个 R₆ 基团与所述氮原子一起形成 (C3-C10)- 杂环 ;

[0194] 其中 R_6 任选被至多 3 个 J 取代基所取代；

[0195] 其中 R_6 各自独立地为 $-OR'$ ；或 R_6 基团与硼原子一起形成 (C3-C10)-元杂环, 所述杂环含有除硼之外的至多 3 个选自 N、NH、O、SO 和 SO_2 的其它杂原子；V 是一条价键；和

[0196] T 是：

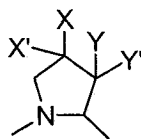
[0197] (C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C6)脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-或 (C5-C10)-杂芳基-(C1-C6)-脂族基-；

[0198] 其中在 T 中至多 3 个脂族碳原子可被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 的杂原子以化学上稳定的排列方式所替代；

[0199] 其中 T 各自任选被至多 3 个 J 取代基所取代。

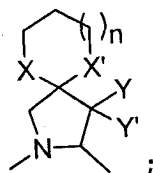
[0200] 根据式 I 化合物的一种实施方式, 所述基团

[0201]



[0202] 是

[0203]

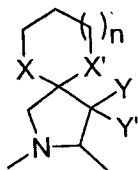


[0204] 其中 n 是 0、1 或 2；

[0205] Y 和 Y' 如本文中任一种实施方式中所定义；以及含有 X 和 X' 的环任选被至多 3 个 J 取代基所取代, 其中 J 如本文中任一种实施方式中所定义。

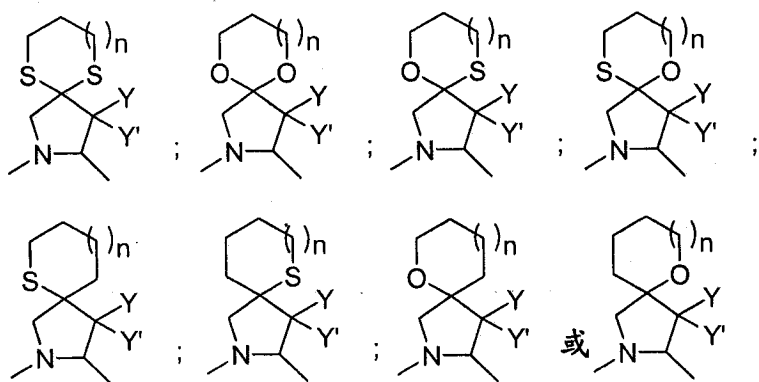
[0206] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, 所述基团

[0207]



[0208] 是

[0209]



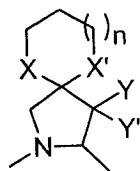
[0210] 其中：

[0211] n 是 0、1 或 2；

[0212] Y 和 Y' 如上述所定义；以及含有 X 和 X' 的环任选被至多 3 个 J 取代基所取代，其中 J 如本文中任一种实施方式中所定义。

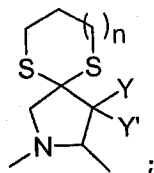
[0213] 根据式 I 化合物的另一种实施方式，所述基团

[0214]



[0215] 是

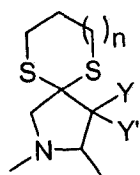
[0216]



[0217] 其中 n 是 0 或 1；以及 Y 和 Y' 是 H。

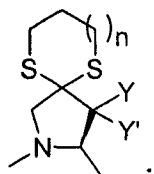
[0218] 在式 I 化合物的另一种实施方式中，所述基团

[0219]



[0220] 是

[0221]

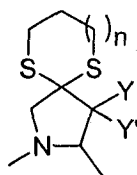


[0222] 其中：

[0223] n 是 0 或 1；以及 Y 和 Y' 是 H。

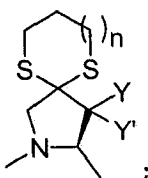
[0224] 在式 I 化合物的另一种实施方式中,所述基团

[0225]



[0226] 是

[0227]

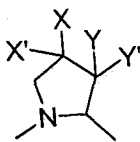


[0228] 其中:

[0229] n 是 1;以及 Y 和 Y' 是 H。

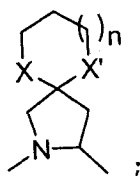
[0230] 根据式 Ia 化合物的一种实施方式,所述基团

[0231]



[0232] 是

[0233]

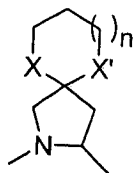


[0234] 其中:

[0235] n 是 0、1 或 2;以及含有 X 和 X' 的环任选被至多 3 个 J 取代基所取代,其中 J 如本文中任一种实施方式中所定义。

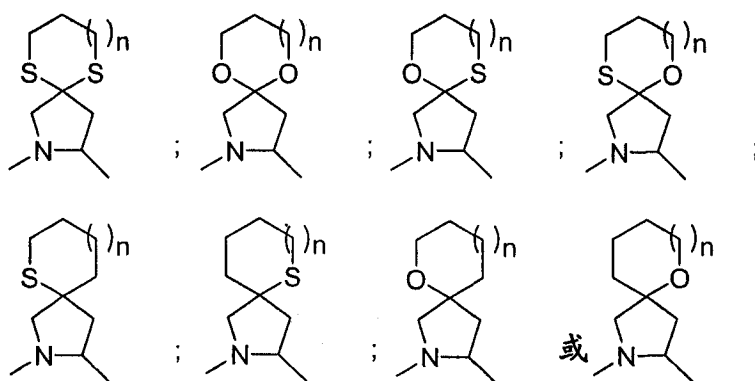
[0236] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式,所述基团

[0237]



[0238] 是

[0239]

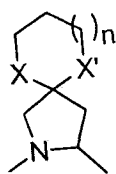


[0240] 其中：

[0241] n 是 0、1 或 2；和含有 X 和 X' 的环任选被至多 3 个 J 取代基所取代，其中 J 如本文中任一种实施方式中所定义。

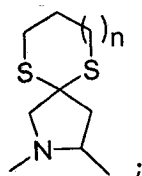
[0242] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式，所述基团

[0243]



[0244] 是

[0245]

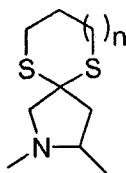


[0246] 其中：

[0247] n 是 0 或 1。

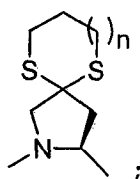
[0248] 根据式 Ia 的另一种实施方式，所述基团

[0249]



[0250] 是

[0251]

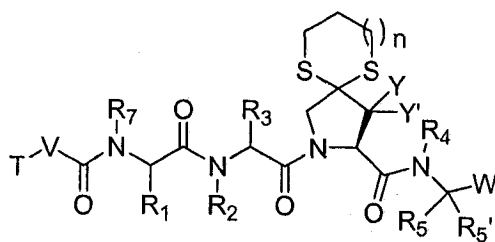


[0252] 其中：

[0253] n 是 0 或 1。

[0254] 根据式 I 化合物或式 Ia 化合物的另一种实施方式, 本发明提供一种式 ID 的化合物:

[0255]



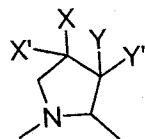
ID

[0256] 其中:

[0257] n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 V 、 T 、 W 、 Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

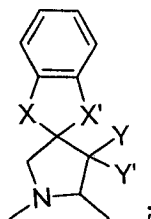
[0258] 根据式 I 化合物的一种实施方式, 所述基团

[0259]



[0260] 是

[0261]



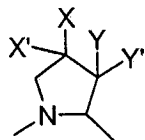
[0262] 其中:

[0263] X 、 X' 、 Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义; 和

[0264] 稠合的苯并环任选被至多 3 个 J 取代基取代, 其中 J 如本文任一种实施方式中所定义。

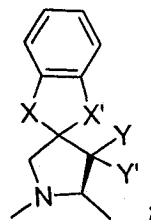
[0265] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, 所述基团

[0266]



[0267] 是

[0268]

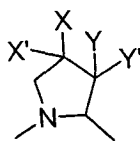


[0269] 其中:

[0270] X 和 X' 如本文任一种实施方式中所定义;Y 和 Y' 是 H;以及稠合的苯并环任选被至多 3 个 J 取代基取代,其中 J 如本文任一种实施方式中所定义。

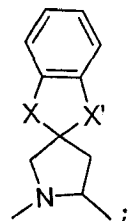
[0271] 根据式 Ia 化合物的一种实施方式,所述基团

[0272]



[0273] 是

[0274]

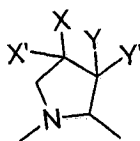


[0275] 其中:

[0276] X 和 X' 如本文任一种实施方式中所定义;以及稠合的苯并环任选被至多 3 个 J 取代基取代,其中 J 如本文任一种实施方式中所定义。

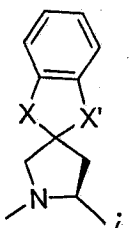
[0277] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式,所述基团

[0278]



[0279] 是

[0280]

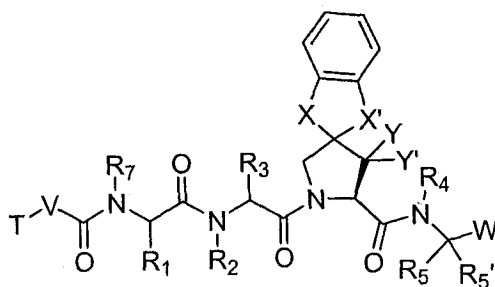


[0281] 其中:

[0282] X 和 X' 如本文任一种实施方式中所定义;Y 和 Y' 是 H;以及稠合的苯并环任选被至多 3 个 J 取代基取代,其中 J 如本文任一种实施方式中所定义。

[0283] 根据式 I 化合物或式 Ia 化合物的另一种实施方式,本发明提供一种式 IE 的化合物:

[0284]



IE

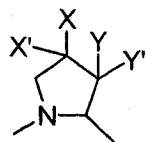
[0285] 其中：

[0286] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 V 、 T 、 W 、 Y 、 Y' 、 X 和 X' 如本文任一种实施方式中所定义；以及稠合的苯并环任选被至多 3 个 J 取代基取代，其中 J 如本文任一种实施方式中所定义。

[0287] 根据式 IE 化合物的另一种实施方式， X 和 X' 是 S， Y 和 Y' 是 H， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 V 、 T 和 W 如本文任一种实施方式中所定义，以及稠合的苯并环任选被至多 3 个 J 取代基取代，其中 J 如本文任一种实施方式中所定义。

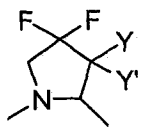
[0288] 根据式 I 化合物的另一种实施方式，所述基团

[0289]



[0290] 是

[0291]

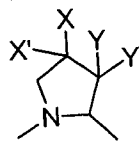


[0292] 其中：

[0293] Y 和 Y' 是 H。

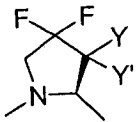
[0294] 根据式 I 化合物的另一种实施方式，所述基团

[0295]



[0296] 是

[0297]

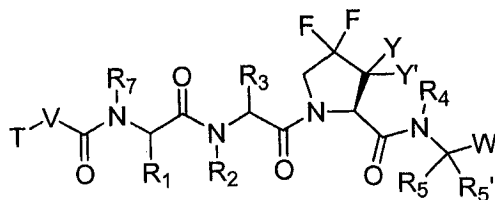


[0298] 其中：

[0299] Y 和 Y' 是 H。

[0300] 根据式 I 化合物的另一种实施方式，本发明提供一种式 IF 的化合物：

[0301]



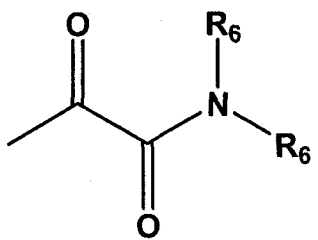
IF

[0302] 其中：

[0303] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 V 、 T 、 W 、 Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0304] 根据式 I 化合物的另一种实施方式， W 是：

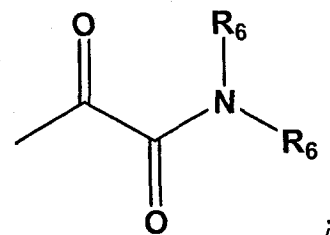
[0305]



[0306] 其中在 W 中， NR_6R_6 选自 $-NH-$ (C1-C6 脂族基)、 $-NH-$ (C3-C6 环烷基)、 $-NH-CH(CH_3)-$ 芳基或 $-NH-CH(CH_3)-$ 杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选被至多 3 个卤素取代。

[0307] 根据式 I 化合物的另一种实施方式， W 是：

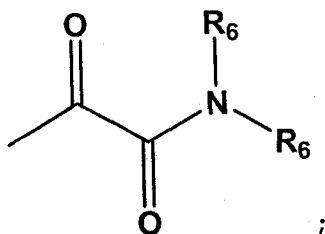
[0308]



[0309] 其中在 W 中，当 NR_6R_6 选自 $-NH-$ (C1-C6 脂族基) 时，所述 C1-C6 脂族基是不具有 J 取代基的 C1-C6 烷基。

[0310] 根据式 I 化合物的另一种实施方式， W 是

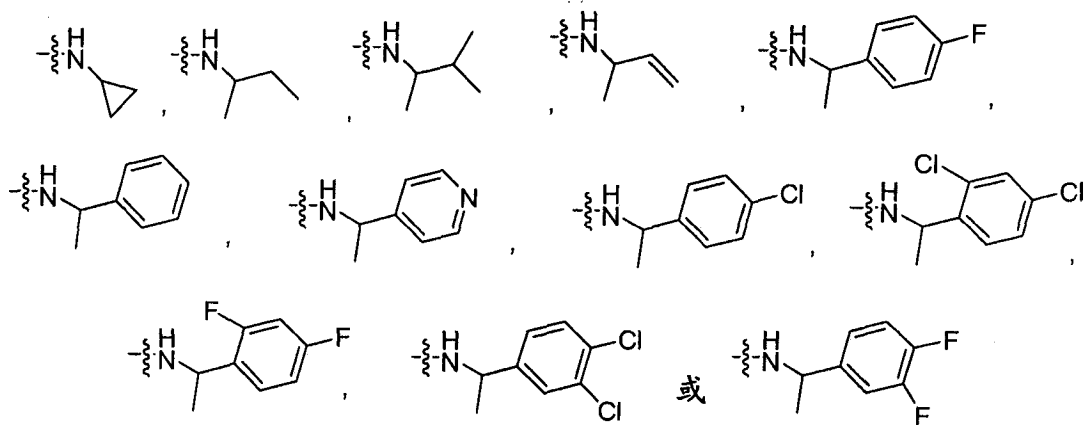
[0311]



[0312] 其中在 W 中，当 NR_6R_6 选自 (C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基或 (C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-时，所述 C1-C12-脂族基是不具有 J 取代基的 C1-C6 烷基。在另一个实施方式中，所述 C1-C6 烷基被至多 3 个 J 取代基所取代。

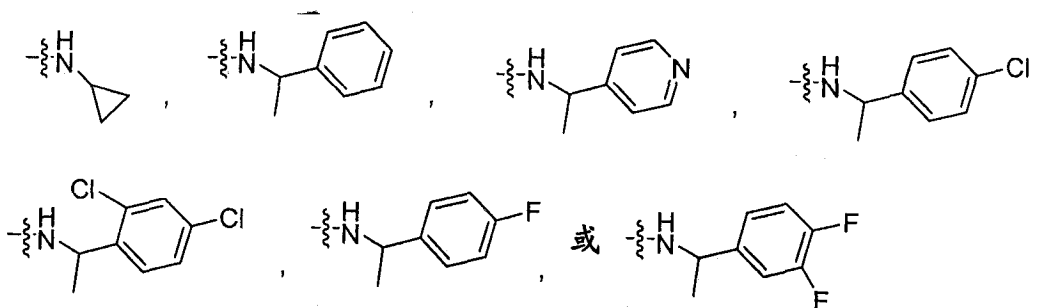
[0313] 根据式 I 化合物中的另一种实施方式， W 基团中的 NR_6R_6 是：

[0314]



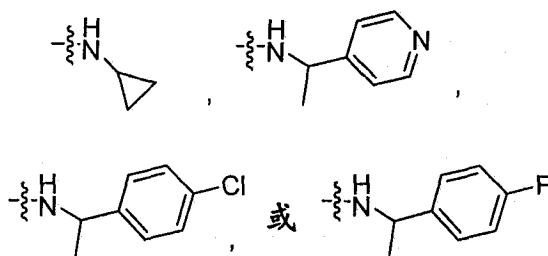
[0315] 根据式 I 化合物中另一种实施方式, W 基团中的 NR_6R_6 是:

[0316]



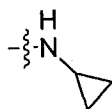
[0317] 根据式 I 化合物中另一种实施方式, W 基团中的 NR_6R_6 是:

[0318]



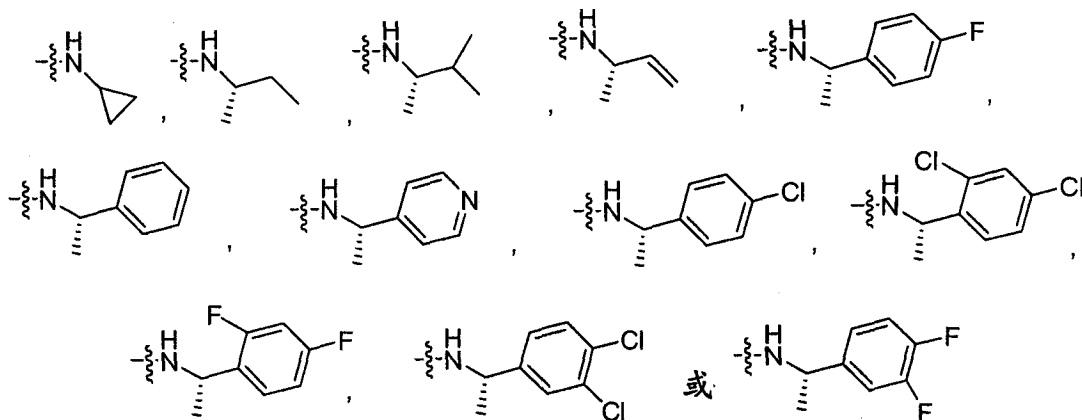
[0319] 根据式 I 化合物中另一种实施方式, W 基团中的 NR_6R_6 是:

[0320]



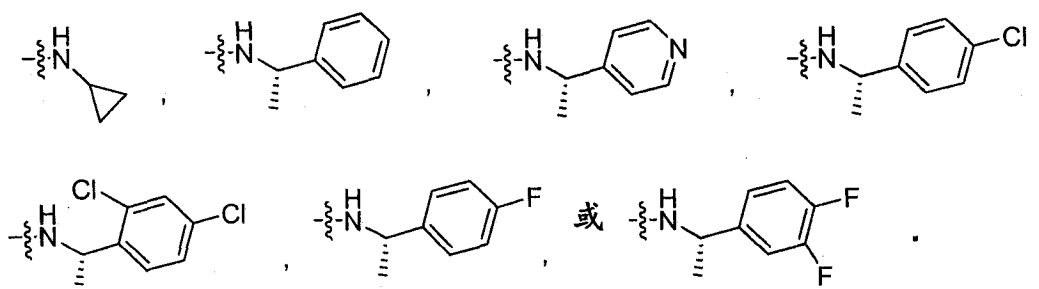
[0321] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 基团中的 NR_6R_6 是:

[0322]



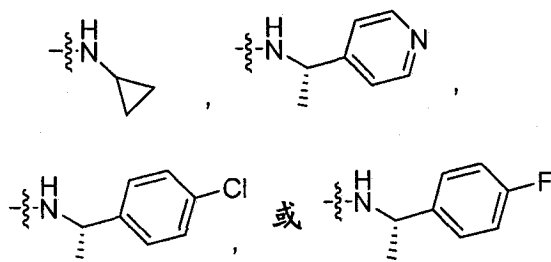
[0323] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 基团中的 NR_6R_6 是:

[0324]



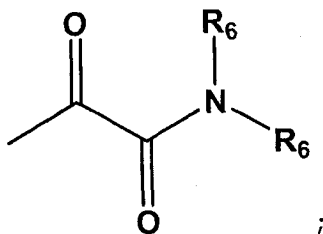
[0325] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 基团中的 NR_6R_6 是:

[0326]



[0327] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, W 是

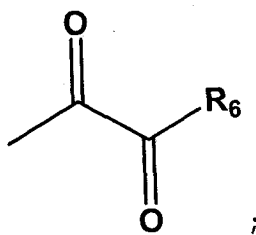
[0328]



[0329] 其中 W 中的 NR_6R_6 是 NH_2 。

[0330] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, W 是:

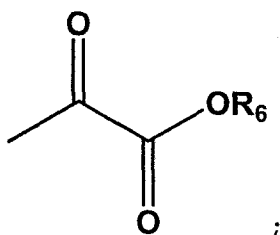
[0331]



[0332] 其中在 W 中, R_6 如本文任一种实施方式中所定义。

[0333] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, W 是:

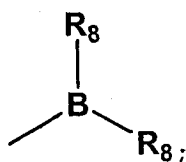
[0334]



[0335] 其中在 W 中, R_6 如本文任一种实施方式中所定义。

[0336] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, W 是:

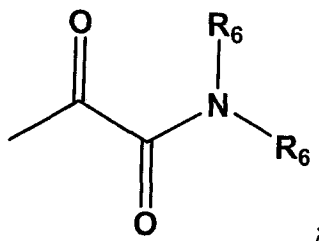
[0337]



[0338] 其中在 W 中, R_6 如本文任一种实施方式中所定义。

[0339] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 是:

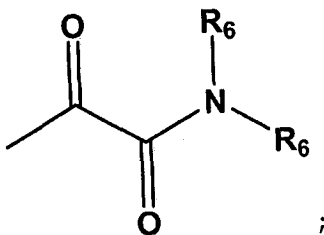
[0340]



[0341] 其中在 W 中, NR_6R_6 选自 $-\text{NH}-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 脂族基})$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}3-\text{C}6 \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{芳基}$ 或 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{杂芳基}$, 其中所述芳基或所述杂芳基任选被至多 3 个卤素取代。

[0342] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 是:

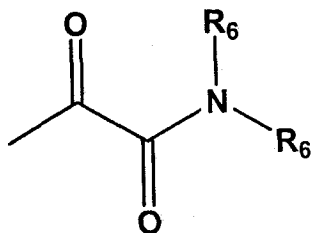
[0343]



[0344] 其中在 W 中, 当 NR_6R_6 选自 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 时, 所述 C_1-C_6 烷基不具有 J 取代基。

[0345] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 是:

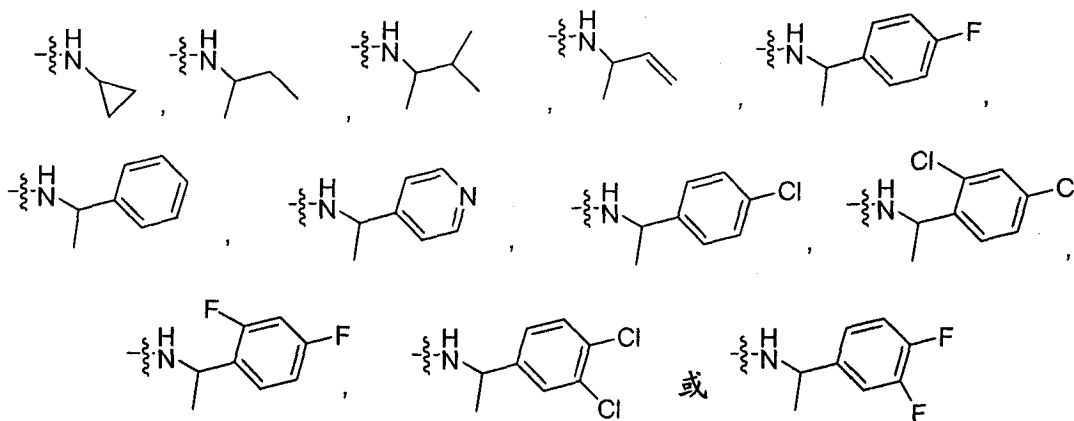
[0346]



[0347] 其中在 W 中, 当 NR_6R_6 选自 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -芳基- (C_1-C_6) -烷基或 $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ -杂芳基- (C_1-C_6) -烷基-时, 所述 C_1-C_6 烷基不具有 J 取代基。在另一个实施方式中, 所述 C_1-C_6 烷基被至多 3 个 J 取代基所取代。

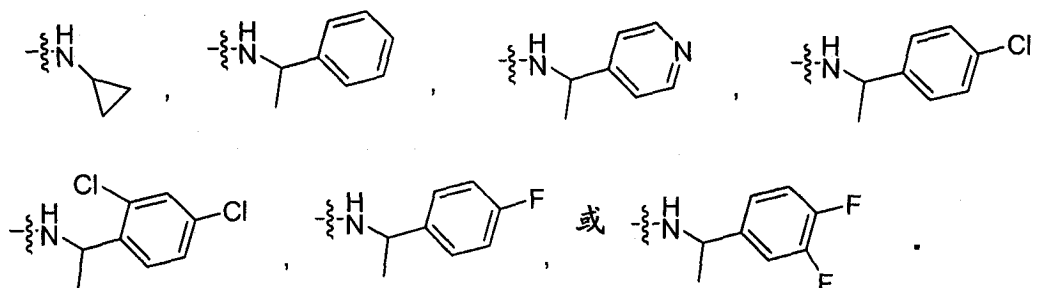
[0348] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 中的 NR_6R_6 是:

[0349]



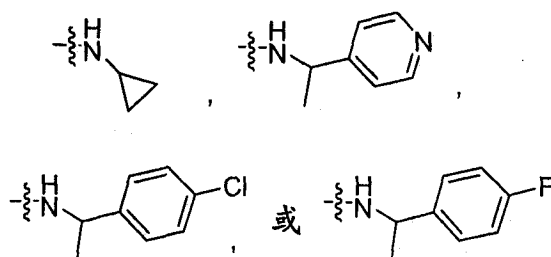
[0350] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 基团中的 NR_6R_6 是:

[0351]



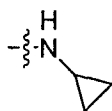
[0352] 在式 Ia 化合物的另一种实施方式中, W 中的 NR_6R_6 是:

[0353]



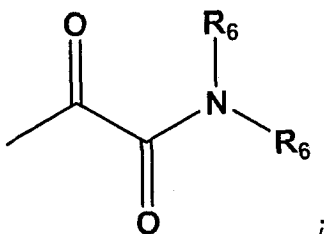
[0354] 在式 Ia 化合物的另一种实施方式中, W 中的 NR_6R_6 是:

[0355]



[0356] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 是:

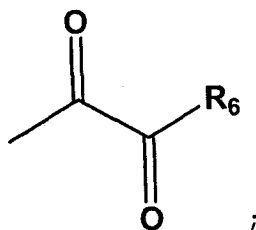
[0357]



[0358] 其中 W 中的 NR_6R_6 是 NH_2 。

[0359] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 是:

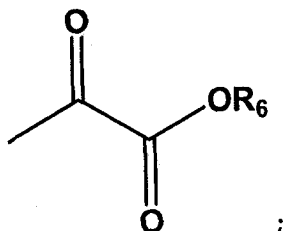
[0360]



[0361] 其中在 W 中, R_6 如本文任一种实施方式中所定义。

[0362] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 是:

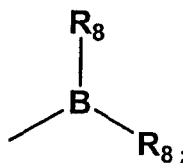
[0363]



[0364] 其中在 W 中的 R_6 如本文任一种实施方式中所定义。

[0365] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, W 是

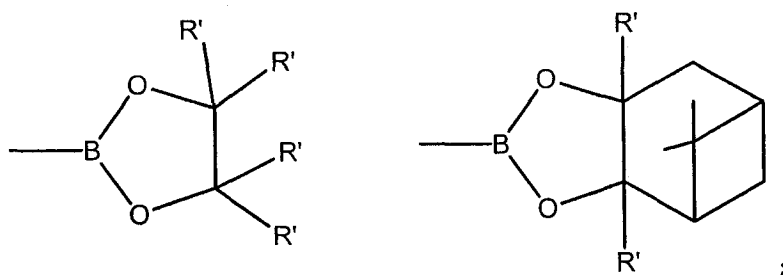
[0366]



[0367] 其中在 W 中, R_8 如本文任一种实施方式中所定义。

[0368] 根据式 I 或式 Ia 化合物中 W 的另一种实施方式, 各个 R_8 与硼原子一起形成 (C5-C10)-元杂环, 所述杂环除含有硼和两个氧原子之外不含其它杂原子。在一种实施方式中, 基团选自:

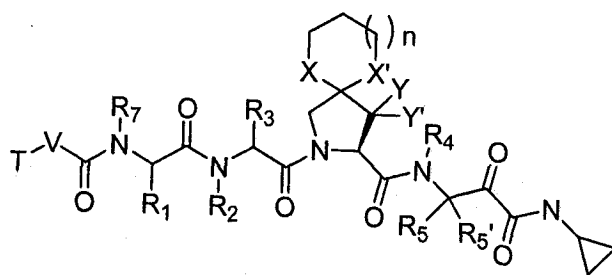
[0369]



[0370] 其中, R' 是 (C1-C6)-脂族基。在式 I 或式 IA 的另一种实施方式中, R' 是甲基。

[0371] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, 本发明提供一种式 IG 的化合物:

[0372]



IG

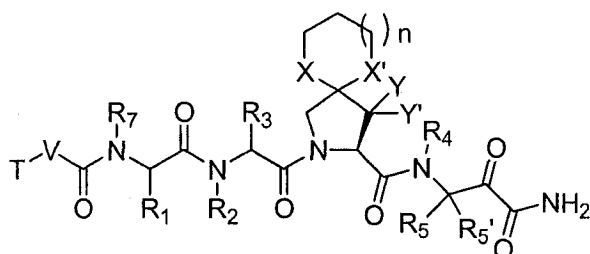
[0373] 其中:

[0374] $n, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_5', R_7, V, T, X, X', Y$ 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0375] 根据式 IG 化合物的另一种实施方式, X 和 X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, $n, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_5', R_7, V$ 和 T 如本文任一种实施方式中所定义。

[0376] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, 本发明提供一种式 IG-1 的化合物:

[0377]



IG-1

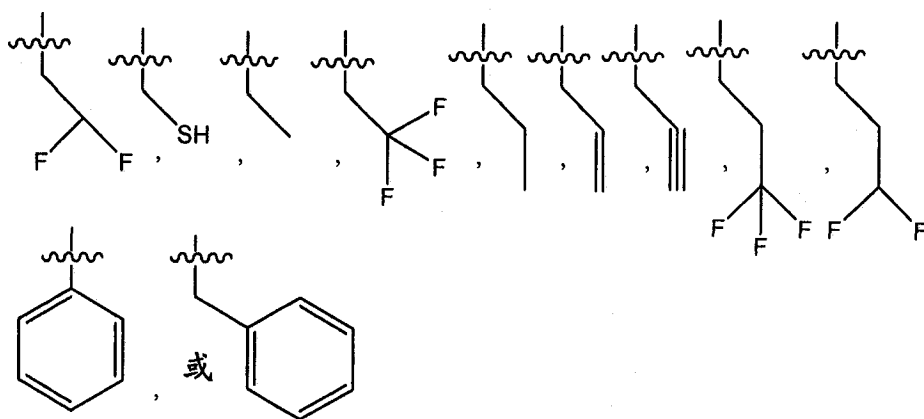
[0378] 其中:

[0379] $n, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_5', R_7, V, T, X, X', Y$ 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0380] 根据式 IG-1 化合物的另一种实施方式, X 和 X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, $n, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_5', R_7, V$ 和 T 如本文任一种实施方式中所定义。

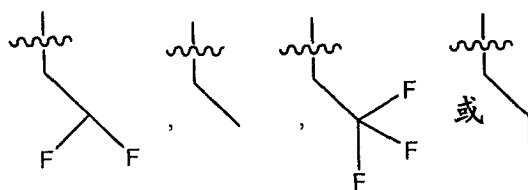
[0381] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, R_5' 是氢以及 R_5 是:

[0382]



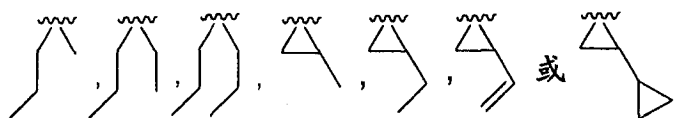
[0383] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, R5' 是氢和 R5 是 :

[0384]



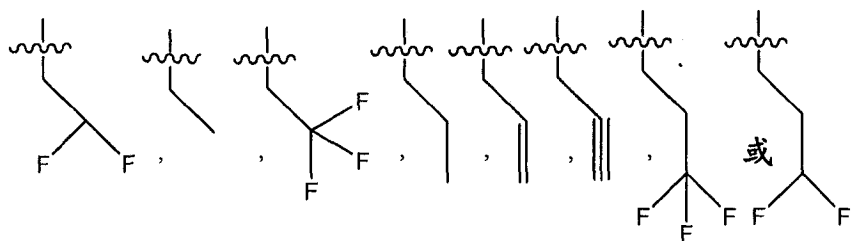
[0385] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, R5' 和 R5 是 :

[0386]



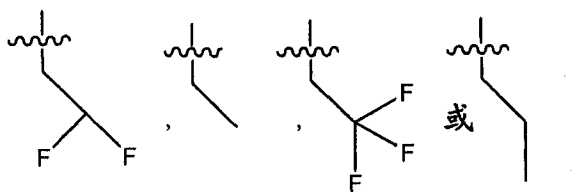
[0387] 根据式 Ia 化合物的一种实施方式, R5 是 :

[0388]



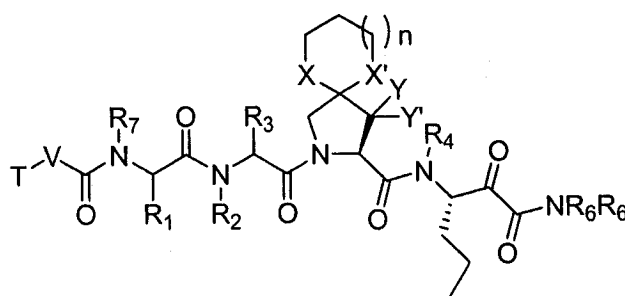
[0389] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, R5 是 :

[0390]



[0391] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, 本发明提供一种式 IH 的化合物 :

[0392]



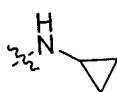
IH

[0393] 其中：

[0394] n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、每个 R_6 、 R_7 、 V 、 T 、 X 、 X' 、 Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0395] 根据式 IH 化合物的另一种实施方式， n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 V 和 T 如本文任一种实施方式中所定义， X 和 X' 是 S， Y 和 Y' 是 H，以及 NR_6R_6 是：

[0396]



[0397] 根据式 IH 化合物的另一种实施方式， n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 V 和 T 如本文任一种实施方式中所定义， X 和 X' 是 S， Y 和 Y' 是 H，和 NR_6R_6 是：

[0398]



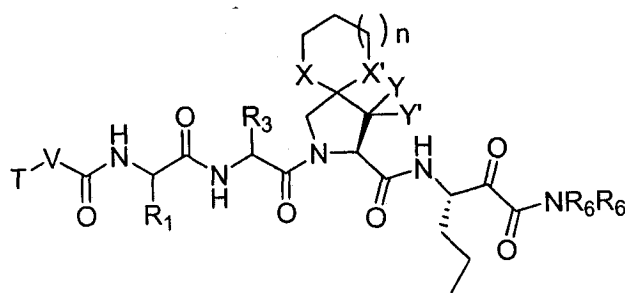
[0399] 根据式 I 化合物的另一种实施方式， R_2 、 R_4 和 R_7 各自独立地是 H、甲基、乙基或丙基。

[0400] 根据式 I 化合物的另一种实施方式， R_2 、 R_4 和 R_7 各自是 H。

[0401] 根据式 Ia 化合物的一种实施方式， R_4 是氢。

[0402] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式，本发明提供一种式 IJ 的化合物：

[0403]



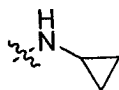
IJ

[0404] 其中：

[0405] n 、 R_1 、 R_3 、每个 R_6 、 V 、 T 、 X 、 X' 、 Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0406] 根据式 IJ 化合物的另一种实施方式， n 、 R_1 、 R_3 、 V 和 T 如本文任一种实施方式中所定义， X 和 X' 是 S， Y 和 Y' 是 H 和 NR_6R_6 是：

[0407]



[0408] 根据式 IJ 化合物的另一种实施方式, n 、 R_1 、 R_3 、 V 和 T 如本文任一种

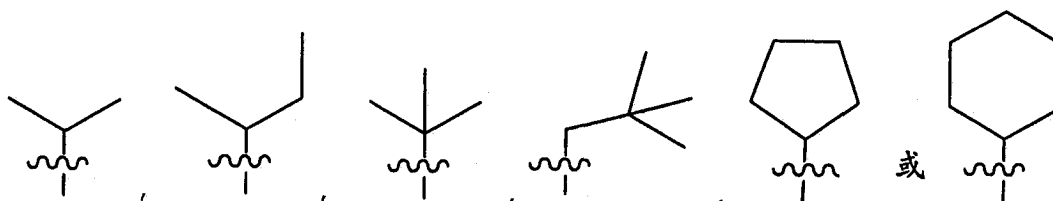
[0409] 实施方式中所定义, X 和 X' 是 S , Y 和 Y' 是 H , 以及 NR_6R_6 是:

[0410]



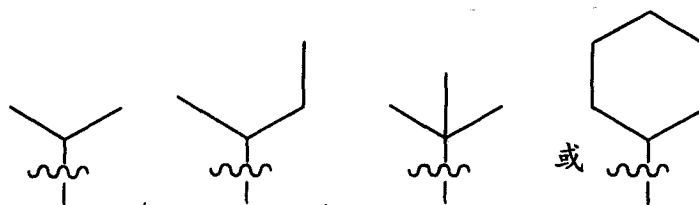
[0411] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, R_3 是:

[0412]



[0413] 在式 I 化合物的另一种实施方式中, R_3 是:

[0414]



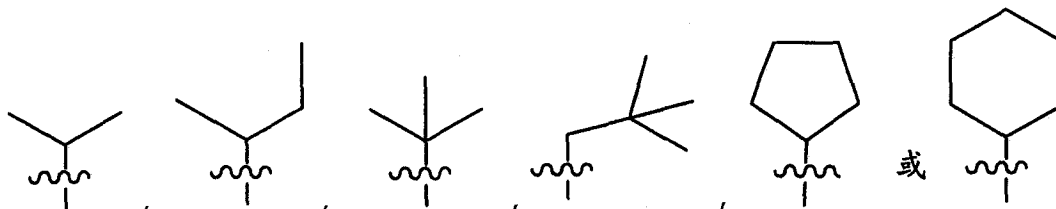
[0415] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, R_3 是:

[0416]



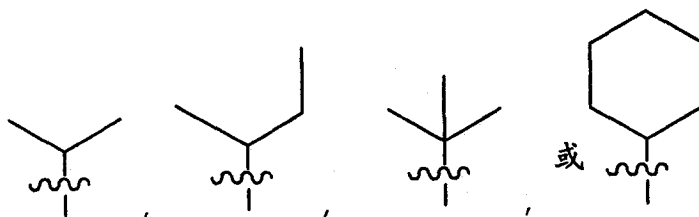
[0417] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, R_3 是:

[0418]



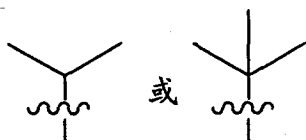
[0419] 在式 Ia 的另一种实施方式中, R_3 是:

[0420]



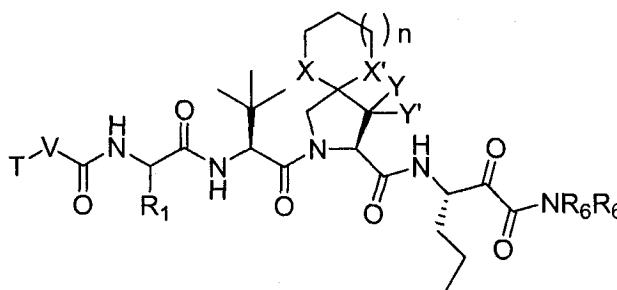
[0421] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, R₃ 是:

[0422]



[0423] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, 本发明提供一种式 IK 的化合物:

[0424]

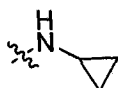


IK

[0425] 其中 n、R₁、每个 R₆、V、T、X、X'、Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0426] 根据式 IK 化合物的另一种实施方式, n、R₁、V 和 T 如本文任一种实施方式中所定义, X 和 X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, 以及 NR₆R₆ 是:

[0427]



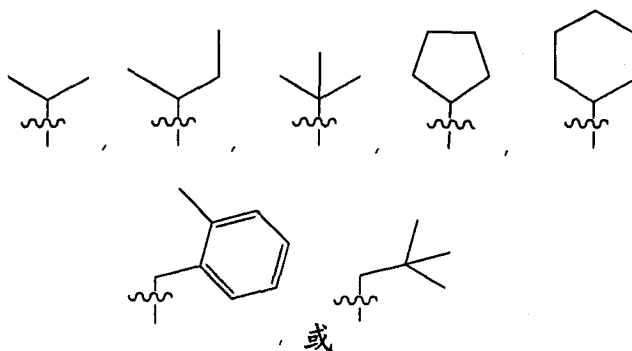
[0428] 根据式 IK 化合物的另一种实施方式, n、R₁、V 和 T 如本文任一种实施方式中所定义, X 和 X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, 和 NR₆R₆ 是:

[0429]



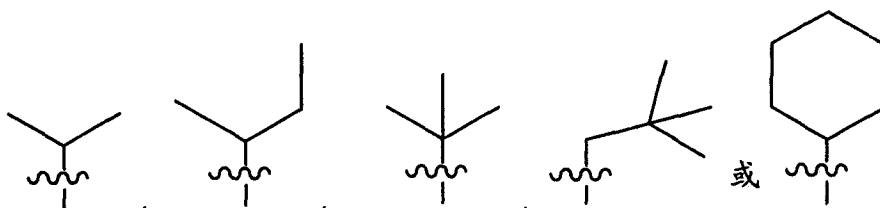
[0430] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, R₁ 是:

[0431]



[0432] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, R_1 是:

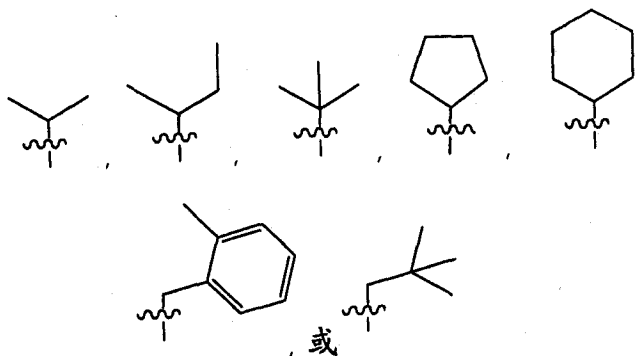
[0433]



[0434] 在式 I 化合物的另一种实施方式中, R_1 是环己基。

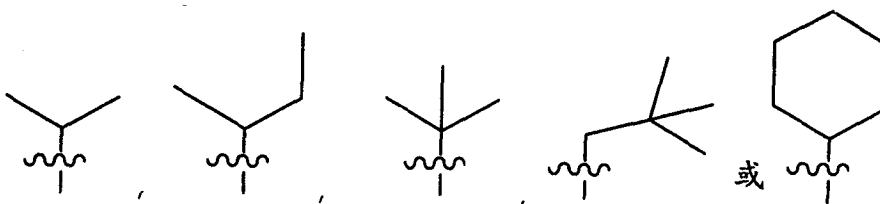
[0435] 在式 Ia 化合物的一种实施方式中, R_1 是:

[0436]



[0437] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, R_1 是:

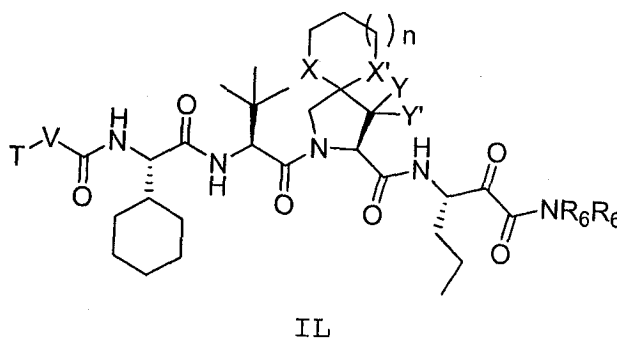
[0438]



[0439] 在式 Ia 化合物的另一种实施方式中, R_1 是环己基。

[0440] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, 本发明提供一种式 IL 的化合物:

[0441]

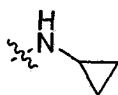


[0442] 其中：

[0443] n 、每个 R_6 、 V 、 T 、 X 、 X' 、 Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0444] 根据式 IL 化合物的另一种实施方式， n 、 V 和 T 如本文任一种实施方式中所定义， X 和 X' 是 S， Y 和 Y' 是 H，以及 NR_6R_6 是：

[0445]



[0446] 根据式 IL 化合物的另一种实施方式， n 、 V 和 T 如本文任一种实施方式中所定义， X 和 X' 是 S， Y 和 Y' 是 H，以及 NR_6R_6 是：

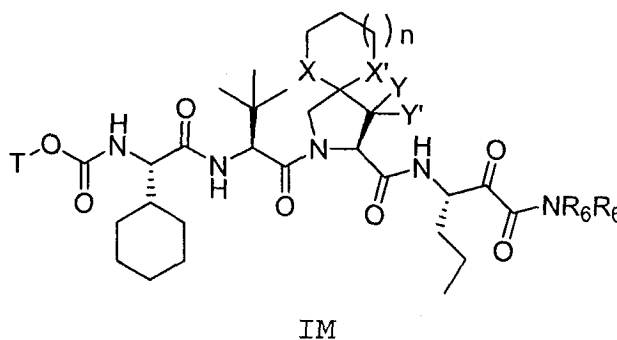
[0447]



[0448] 根据式 I 化合物的另一种实施方式， V 是 O。

[0449] 根据式 I 化合物的另一种实施方式，本发明提供一种式 IM 的化合物：

[0450]

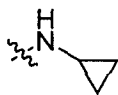


[0451] 其中：

[0452] n 、每个 R_6 、 T 、 X 、 X' 、 Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0453] 根据式 IM 化合物的另一种实施方式， n 和 T 如本文任一种实施方式中所定义， X 和 X' 是 S， Y 和 Y' 是 H，以及 NR_6R_6 是：

[0454]



[0455] 根据式 IM 化合物的另一种实施方式， n 和 T 如本文任一种实施方式中所定义， X 和

X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, 以及 NR₆R₆ 是 :

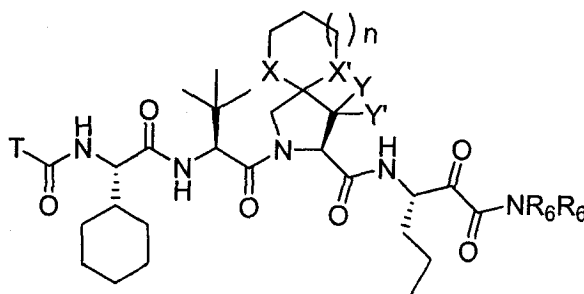
[0456]



[0457] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, V 是一条价键。

[0458] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, 本发明提供一种式 IN 的化合物 :

[0459]



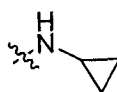
IN

[0460] 其中 :

[0461] n、每个 R₆、T、X、X'、Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0462] 根据式 IN 化合物的另一种实施方式, n 和 T 如本文任一种实施方式中所定义, X 和 X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, 以及 NR₆R₆ 是 :

[0463]



[0464] 根据式 IN 化合物的另一种实施方式, n 和 T 如本文任一种实施方式中所定义, X 和 X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, 以及 NR₆R₆ 是 :

[0465]

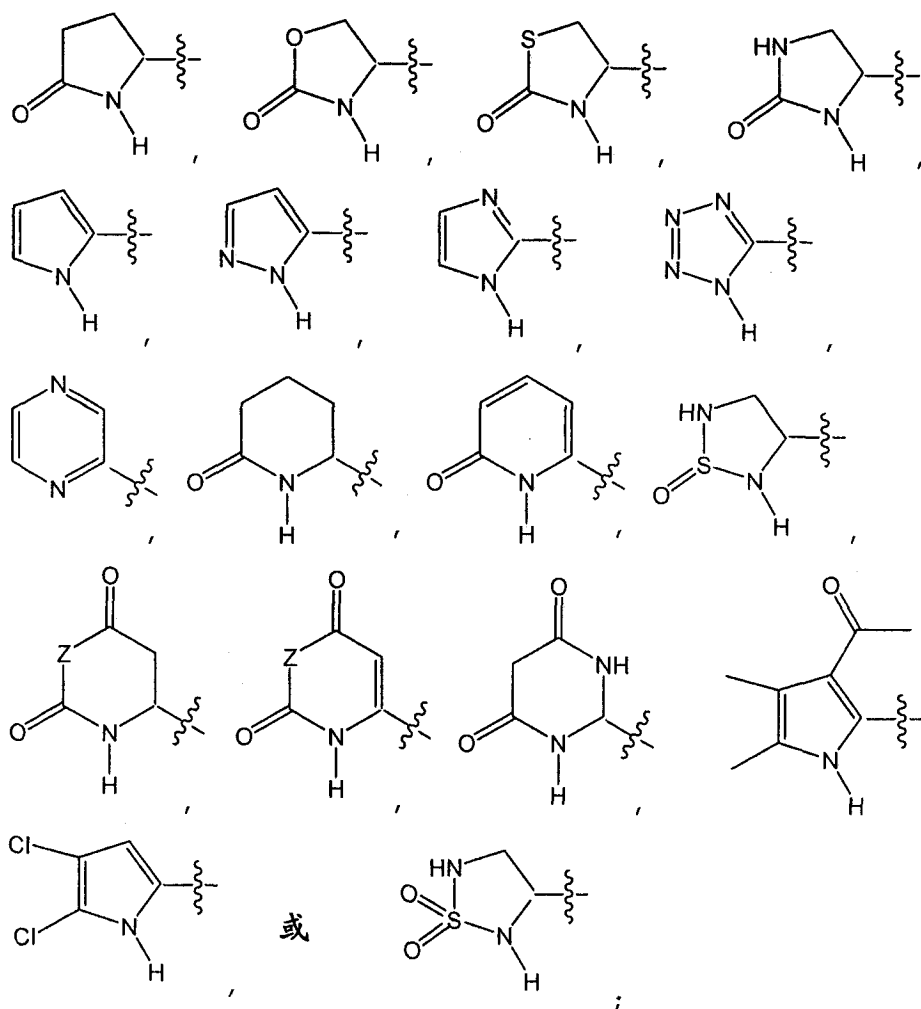


[0466] 根据式 I 化合物的一种实施方式, T 是 (C3-C10) 杂环基 - 或 (C5-C10) 杂芳基 - ; 其中 T 各自任选被至多 3 个 J 取代基取代。

[0467] 根据式 I 化合物的另一种实施方式, T 是 (C5-C6) 杂环基 - 或 (C5-C6) 杂芳基 - ; 其中 T 各自任选被至多 3 个 J 取代基取代。

[0468] 在式 I 化合物的另一种实施方式中, T 是 :

[0469]

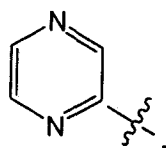


[0470] 其中：

[0471] Z 独立地是 O、S、NR' 或 C(R')₂。

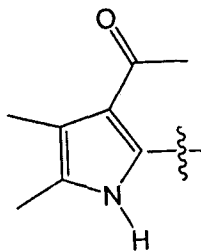
[0472] 在式 I 化合物的另一种实施方式中，T 是：

[0473]



[0474] 在式 I 化合物的另一种实施方式中，T 是：

[0475]



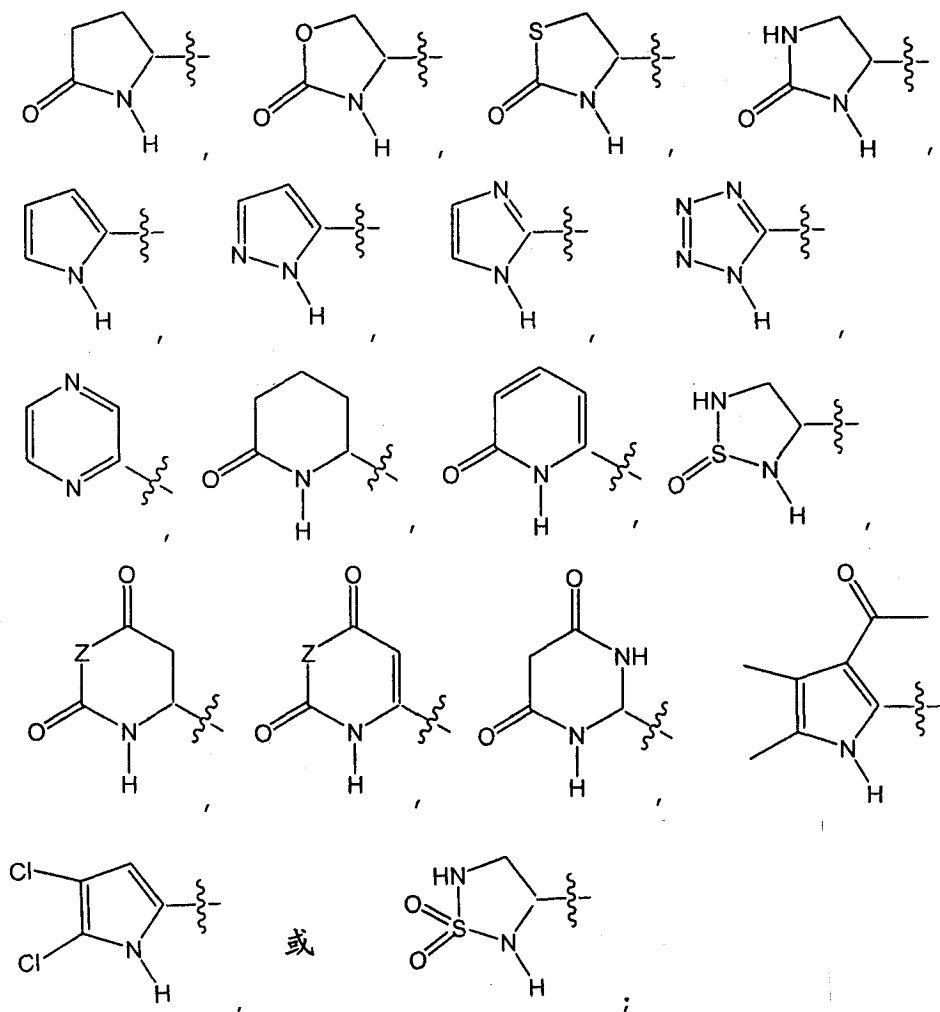
[0476] 根据式 Ia 化合物的一种实施方式, T 是:

[0477] (C3-C10) 杂环基 - 或 (C5-C10) 杂芳基 - ; 其中 T 各自任选被至多 3 个 J 取代基取代。

[0478] 根据式 Ia 化合物的另一种实施方式, T 是 (C5-C6) 杂环基 - 或 (C5-C6) 杂芳基 - ; 其中 T 各自任选被至多 3 个 J 取代基取代。

[0479] 在式 Ia 化合物的另一种实施方式中, T 是:

[0480]

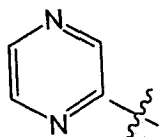


[0481] 其中:

[0482] Z 独立地是 O、S、NR' 或 C(R')₂。

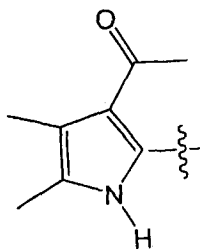
[0483] 在式 Ia 化合物的另一种实施方式中, T 是:

[0484]

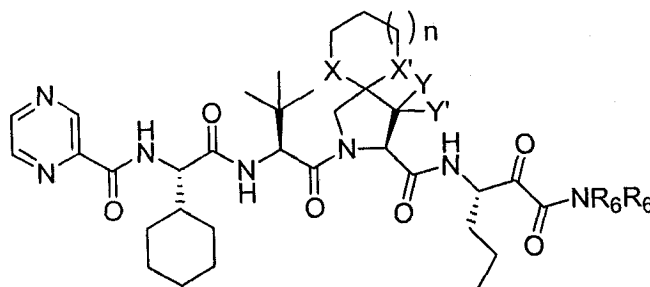


[0485] 在式 Ia 化合物的另一种实施方式中, T 是:

[0486]



[0487] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, 本发明提供一种式 IO 的化合物:
[0488]



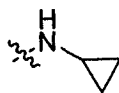
IO

[0489] 其中:

[0490] n、每个 R_6 、X、X'、Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0491] 根据式 IN 化合物的另一种实施方式, n 如本文任一种实施方式中所定义, X 和 X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, 以及 NR_6R_6 是:

[0492]

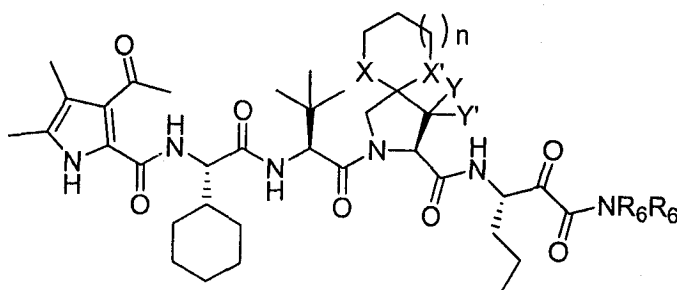


[0493] 根据式 IN 化合物的另一种实施方式, n 如本文任一种实施方式中所定义, X 和 X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, 以及 NR_6R_6 是:

[0494]



[0495] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, 本发明提供一种式 IP 的化合物:
[0496]



IP

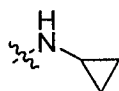
[0497] 其中:

[0498] n、每个 R_6 、X、X'、Y 和 Y' 如本文任一种实施方式中所定义。

[0499] 根据式 IP 化合物的另一种实施方式, n 如本文任一种实施方式中所定义, X 和 X'

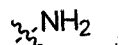
是 S, Y 和 Y' 是 H, 以及 NR_6R_6 是:

[0500]



[0501] 根据式 IP 化合物的另一种实施方式, n 如本文任一种实施方式中所定义, X 和 X' 是 S, Y 和 Y' 是 H, 以及 NR_6R_6 是:

[0502]

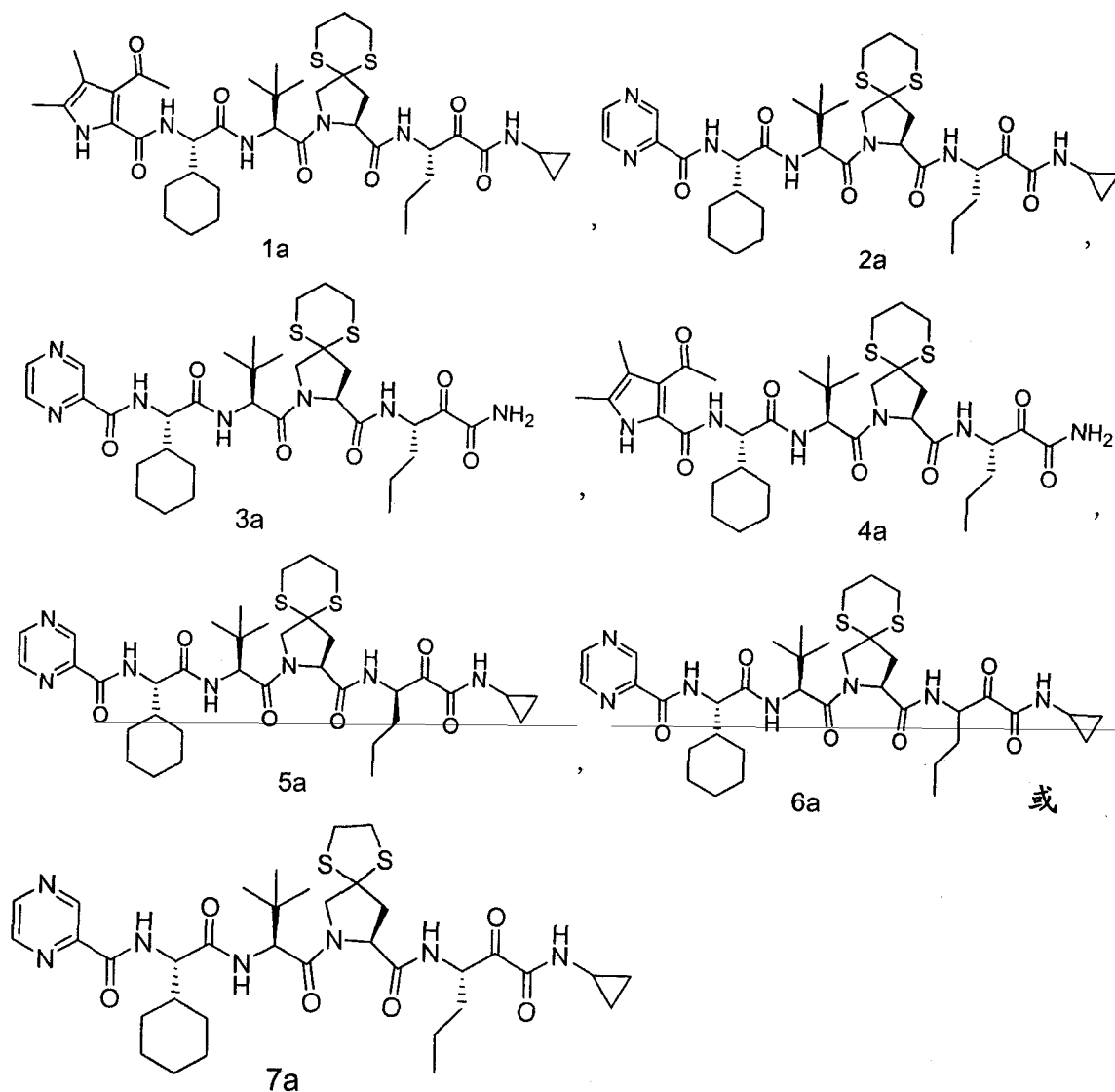


[0503] 根据式 I 化合物的一种实施方式, 在 R' Y、Y'、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 和 T 中所述的 (C1-C12)-脂族基是 (C1-C6)-烷基。

[0504] 根据式 Ia 化合物的一种实施方式, 在 R' 中所述的 (C1-C12)-脂族基和在 R_1 、 R_3 、 R_5 和 T 中所述的 (C1-C6)-脂族基是 (C1-C6)-烷基。

[0505] 根据式 I 或式 Ia 化合物的另一种实施方式, 所述化合物是:

[0506]



[0507] 本发明的化合物可含有一个或多个不对称碳原子, 因而可以作为外消旋物和外消

旋混合物、单一对映体、非对映的混合物和单独的非对映体存在。很显然,这些化合物所有的这些异构体形式都包括在本发明中。每个立体碳原子可以是 R 或 S 构型。

[0508] 在一种实施方式中,本发明化合物具有如式 ID IP 中所描述的立体化学结构。

[0509] 在另一种实施方式中,本发明化合物具有如化合物 2a 至 4a 所描述的立体化学结构。

[0510] 在另一种实施方式中,本发明化合物具有如化合物 7a 所描述的立体化学结构。

[0511] 上面所述的任一种实施方式,包括上述的那些各种实施方式,可以组合形成本发明的另一种实施方式。

[0512] 作为本文所使用的 P1、P2、P3、P4 是指如现有技术中所定义的 HCV 蛋白酶抑制剂的残基 [J. A. Landro 等人, " Mechanistic Role of an NS4A Peptide Cofactor with the Truncated NS3 Protease of Hepatitis C Virus : Elucidation of the NS4A Stimulatory Effect via Kinetic analysis and Inhibitor Mapping" , Biochemistry, 36, pp. 9340-9348 (1997)] 并且这对于本领域技术人员是已知的。

[0513] 本发明提供有效的 HCV NS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶结合剂和抑制剂。在本发明式 I 和 Ia 化合物的某些实施方式中,化合物具有 P4 结合点 (caps), 其允许在酶主链上附加氢键。在本发明的某些实施方式中, P4 结合点氮原子和羰基 (式 I 或 Ia 中与 V 或 T 基团相邻) 分别与蛋白酶 Cys-158 残基的主链羰基和 NH 基团键合形成氢键。在本发明的某些实施方式中,由 P3 基团的 NH 部分 (由式 I 和 Ia 中的 N-R₂ 基团来表示,其中 R₂ 是氢) 与蛋白酶主链形成另一氢键。这些 P4 和 P3 氢键的相互作用使 P4 和 P3 侧链在 HCV NS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶结合部位中的定位最佳化。另外, P2 螺环脯氨酸基团填充 P2 袋,产生有利于与 HCV NS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶中的 Arg-155 侧链相接触的范德瓦尔斯力。本发明还提供 W 基团,其可有效地结合于位于 P1 袋中的 HCV NS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶的催化部位。

[0514] 在下列流程、制备和实施例中使用下列缩写 :

[0515] THF :四氢呋喃

[0516] DMF :N, N, - 二甲基甲酰胺

[0517] EtOAc :乙酸乙酯

[0518] AcOH :乙酸

[0519] DMAP :二甲基氨基吡啶

[0520] HOBT :1- 羟基苯并三唑水合物

[0521] HOSu :琥珀酸

[0522] EDC :1-(3- 二甲氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐

[0523] Et₂O :二乙醚

[0524] BOC :叔 - 丁氧羰基

[0525] Cbz :苄氧羰基

[0526] Chg :环己基甘氨酸

[0527] t-BG :叔丁基甘氨酸

[0528] DAST :(二乙氨基) 硫三氟化物

[0529] DMSO :二甲亚砜

[0530] DCCA :二氯乙酸

[0531] DIEA :二异丙基乙胺

[0532] MeCN :乙腈

[0533] TEMPO :2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基,游离基

[0534] DMEM :杜尔贝科改良的伊格尔培养基 (Dulbecco' s ModifiedEagle' s Medium)

[0535] PBS :磷酸盐缓冲盐水

[0536] rt 或 RT :室温

[0537] ON :过夜

[0538] ND :未测定

[0539] MS :质谱

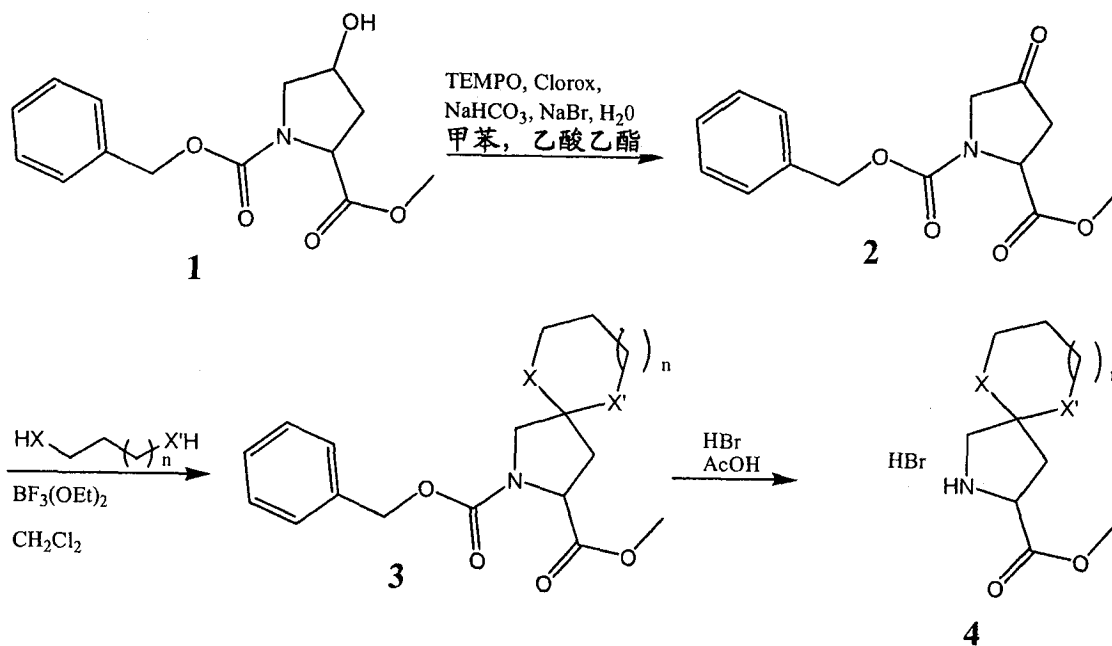
[0540] LC :液相色谱

[0541] 一般合成方法:

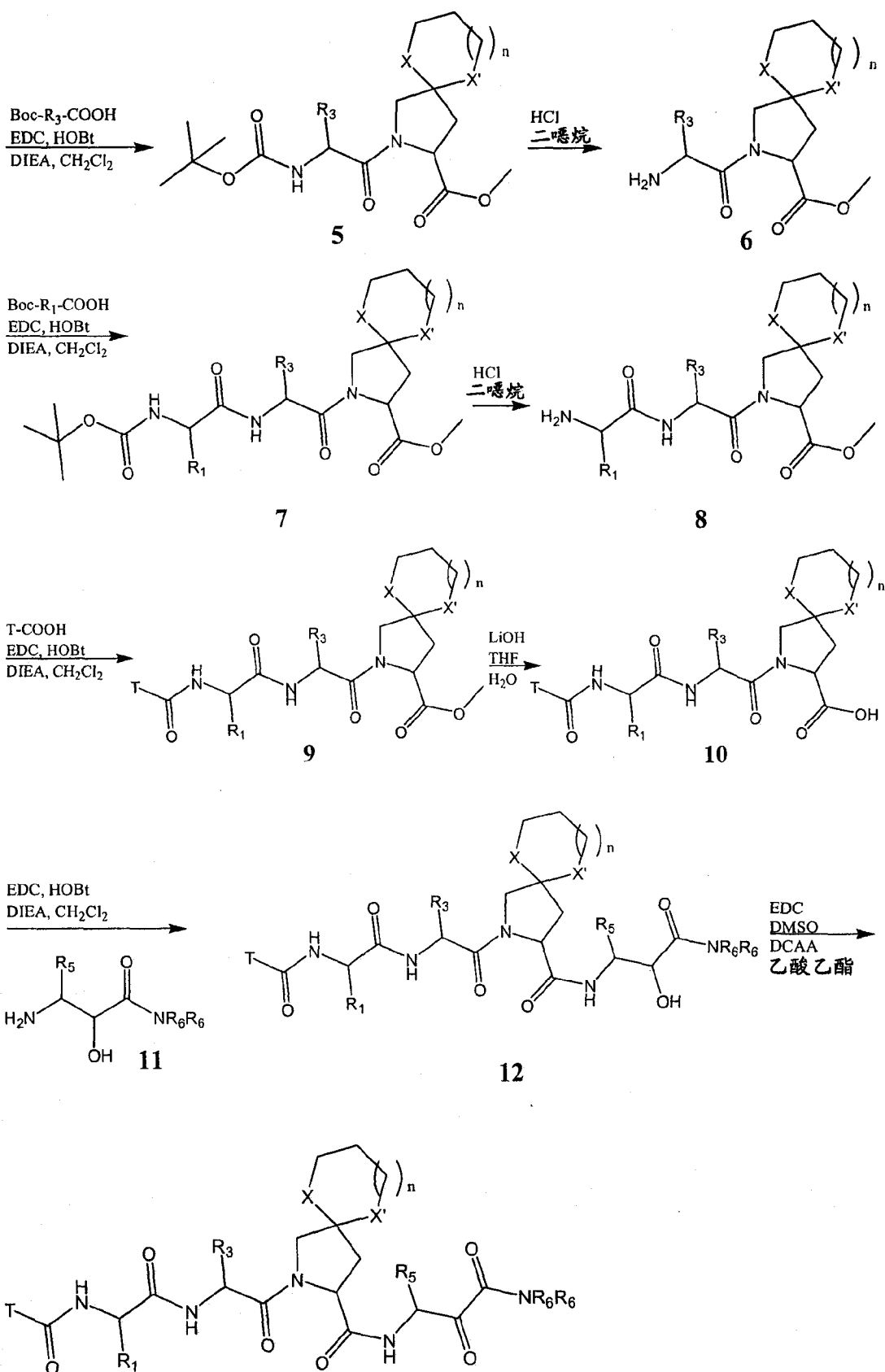
[0542] 本发明化合物一般可通过本领域技术人员已知的方法来制备。下列流程 1A、1B 和 1-6 举例说明了本发明化合物的合成途径。如下列一般流程和制备例所描述的,其它等同的方案对本领域普通技术人员是显而易见的,它们可以选择地用于合成分子各个部分。

[0543] 流程 1:

[0544]



[0545]

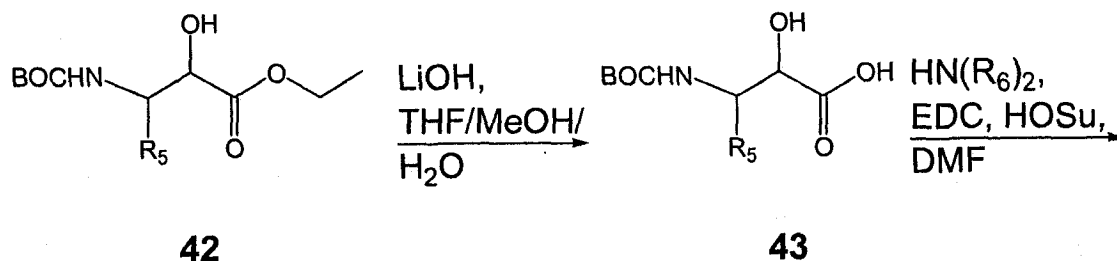
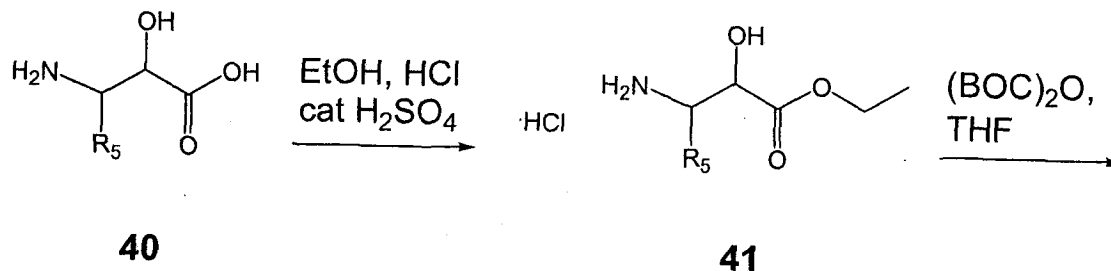


[0546] 上述流程 1 提供了制备式 IA 化合物的一般合成路线, 其中 n 、 T 、 X 、 X' 、 R_6 、 R_5 、 R_3 和 R_1 如本文任一实施方式中所定义。中间体 11 可根据 Schoellkopf 等人在 Justus

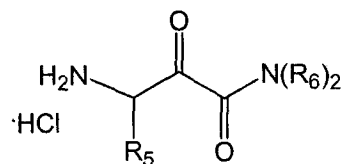
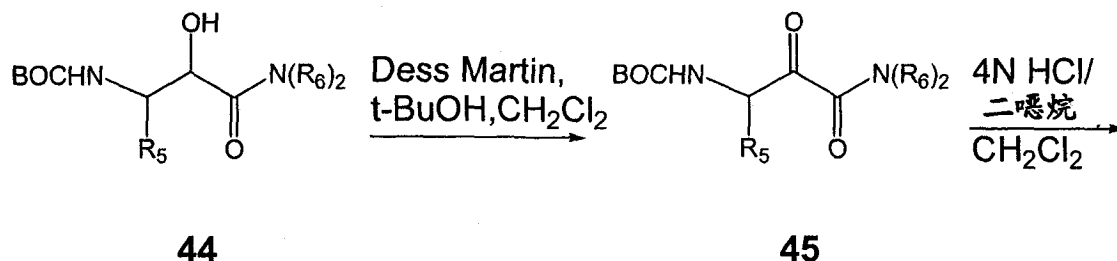
Liebigs Ann. Chem. GE, pp. 183-202(1976) 和 Stemple 等人在 Organic Letters, 2(18), pp. 2769-2772(2000) 中所描述的过程来制备。根据该路线或其变体来制备化合物 1a-7a。如本领域技术人员所知的, 其它合适的和市售的偶合试剂可用于制备中间体 5、7、9 和 12。另外, 可理解的是, 市售的 Boc 保护的氨基酸例如表示为 Boc-R₃-COOH 可选择被市售的 Cbz 保护的氨基酸所替代。用于除去 Cbz 保护基的适当的脱保护条件是为本领域技术人员所已知的。同样, 可使用本领域技术人员所已知的其它适当条件来氧化中间体 12 得到式 IA 化合物。

[0547] 流程 1A:

[0548]



[0549]



46

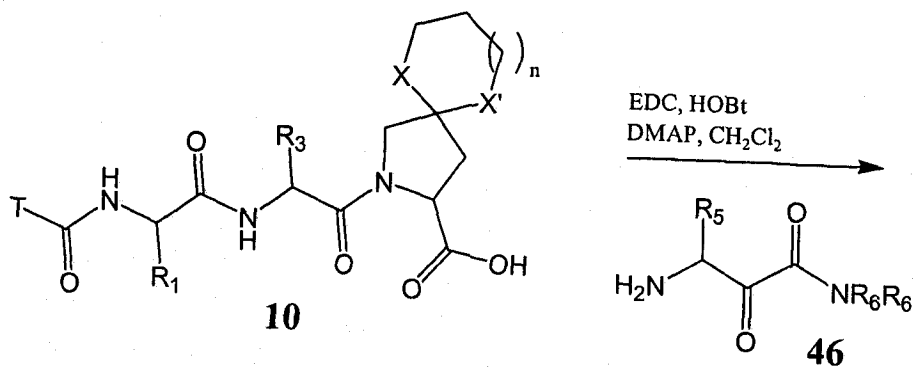
46

[0550] 上面流程 1A 提供了从中间体 40 制备中间体 46 的合成路线。中间体 40 可根据 Schoellkopf 等人在 Justus Liebigs Ann. Chem. GE, pp. 183-202(1976) 和 Stemple 等人在

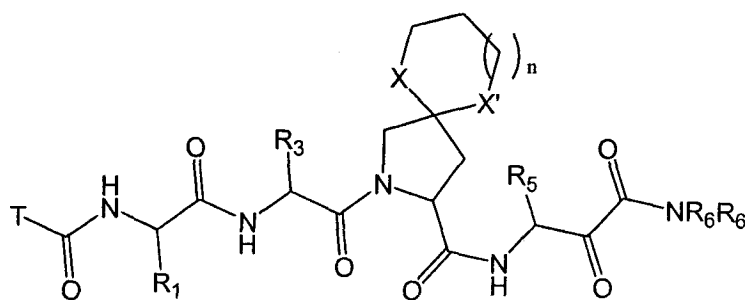
Organic Letters, 2(18), pp. 2769-2772 (2000) 中所描述的过程来制备。使用催化的酸性条件完成酯化得到乙酯盐酸盐 41。胺的 Boc 保护随后进行碱性水解得到 Boc 酸 43。用 EDC 和琥珀酸进行胺与 $\text{HN}(\text{R}_6)_2$ 的偶合得到酰胺 44, 随后用戴斯-马丁 (Dess-Martin) 全碘烷 (periodinane) 氧化得到二酮酰胺 45。在酸性条件下除去 Boc 得到中间体 46 的盐酸盐, 其中 R_5 和 R_6 如本文任一实施方式中所定义。

[0551] 流程 1B:

[0552]



[0553]

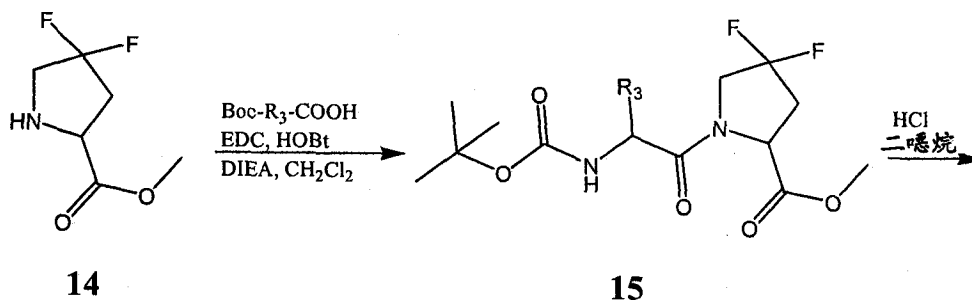
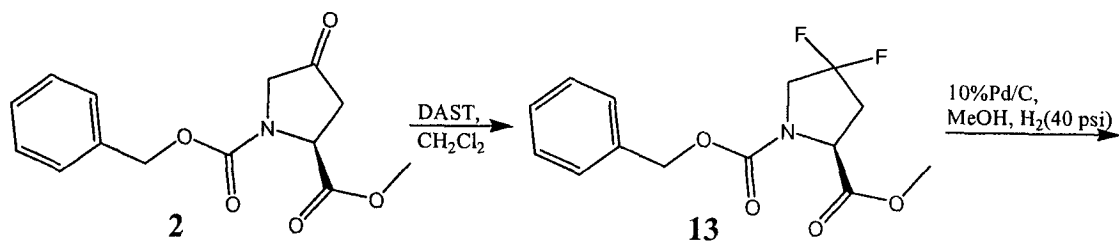


IA

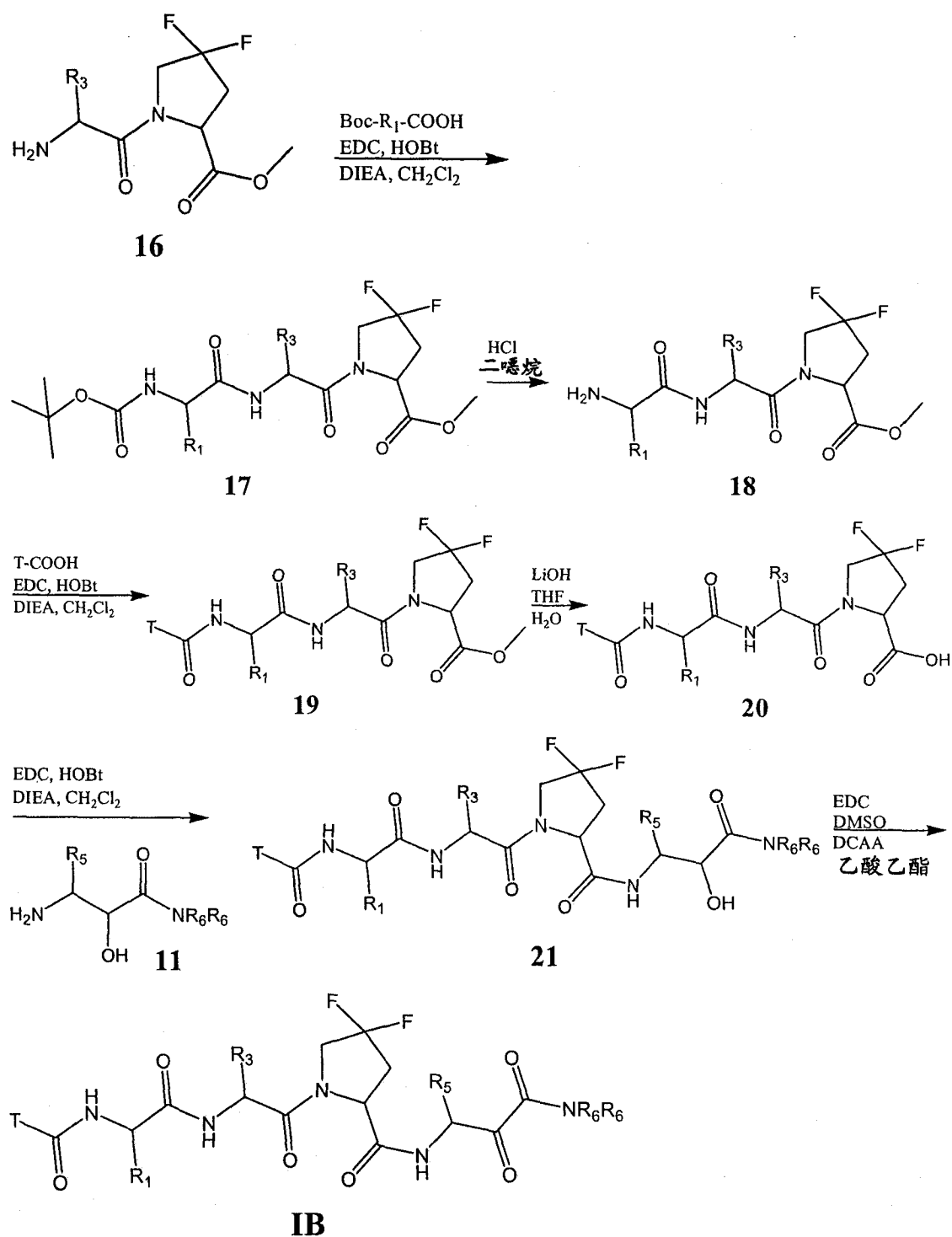
[0554] 上面流程 1B 提供了一种从中间体 46 制备化合物 IA 的可替换的合成路线。

[0555] 流程 2:

[0556]



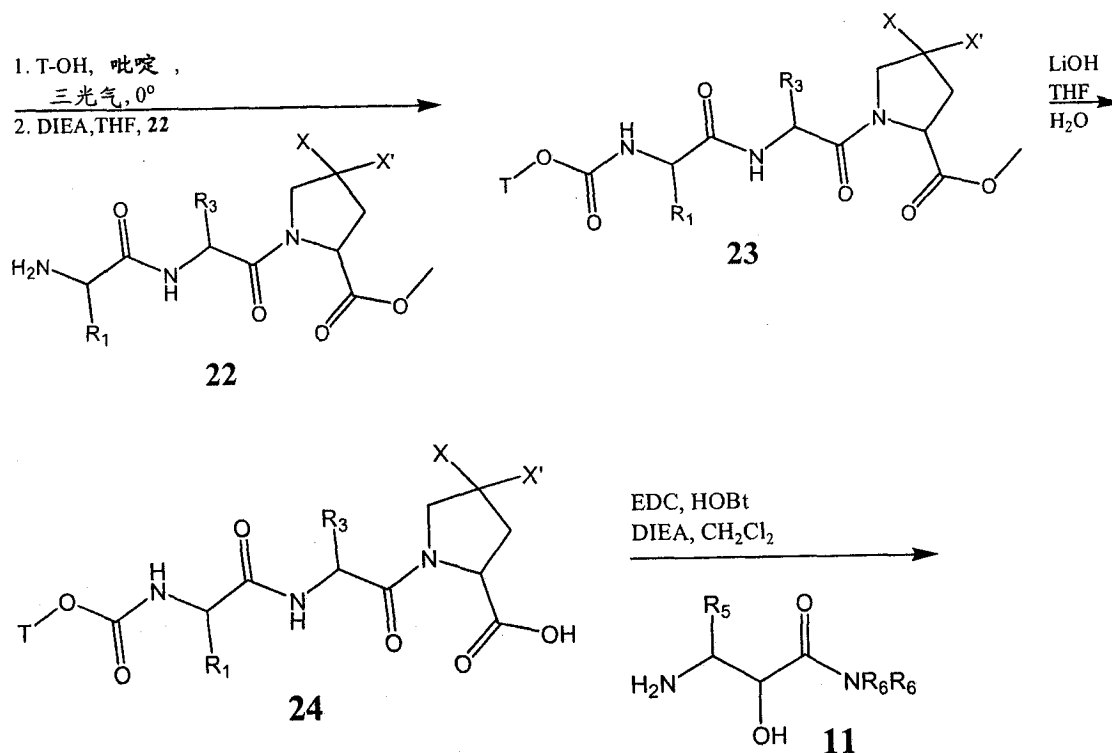
[0557]



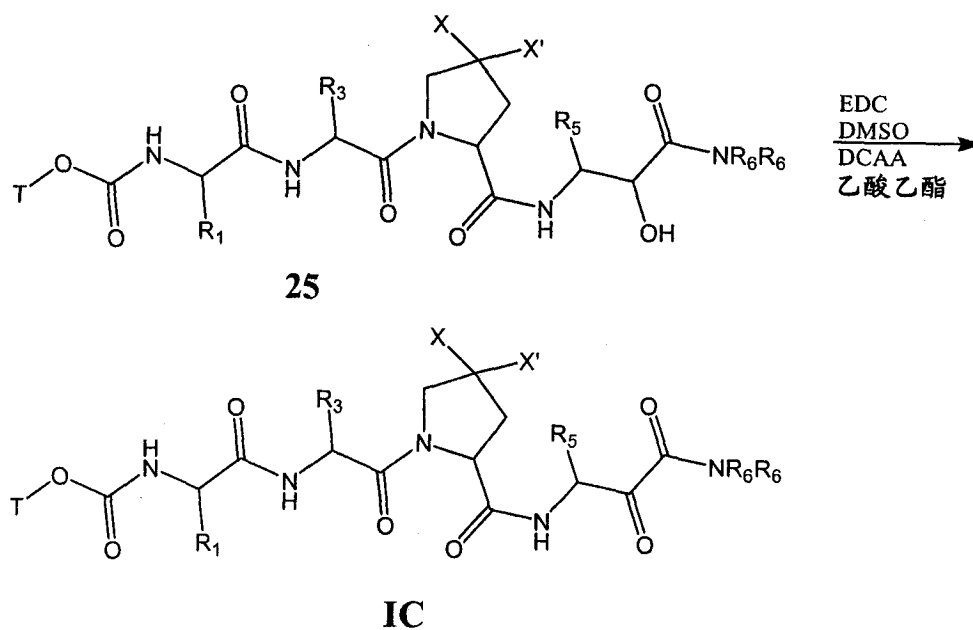
[0558] 上述流程 2 提供了制备式 IB 化合物的一般合成路线, 其中 T, R₆, R₅, R₃, 和 R₁ 如本文任一实施方式中所定义。如本领域技术人员所知的, 其它合适的市售偶合试剂可用于制备中间体 15、17、19 和 21。另外, 可理解的是, 市售的 Boc 保护的氨基酸例如表示为 Boc-R₃-COOH 可选择被市售的 Cbz 保护的氨基酸所替代。用于除去 Cbz 保护基的适当的脱保护条件是为本领域技术人员所已知的。同样, 可使用本领域技术人员所已知的其它适当条件来氧化中间体 21 得到式 IB 化合物。对本领域技术人员已知的是, 式 IB 化合物也可使用上述流程 1B 中所述的条件由中间体 46 来制备。

[0559] 流程 3:

[0560]



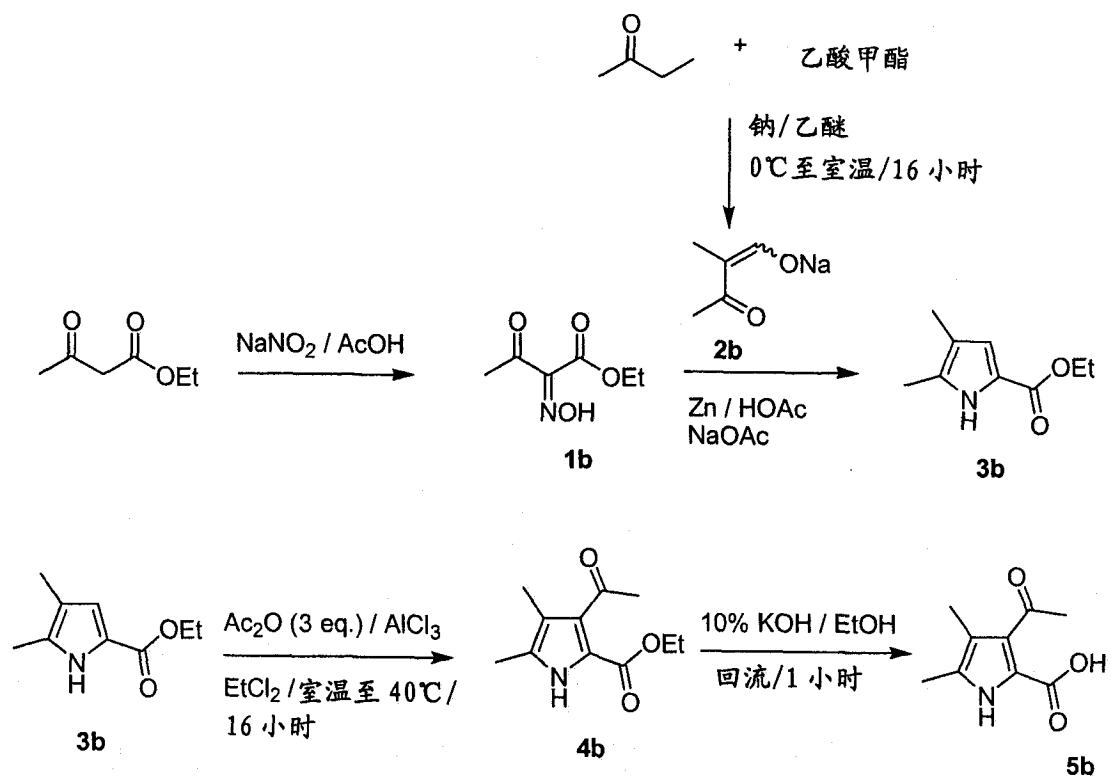
[0561]



[0562] 上述流程 3 提供了制备式 IC 化合物的一般合成路线, 其中 X、X'、T、R₆、R₅、R₃ 和 R₁ 如本文任一实施方式中所定义。对本领域技术人员已知的是, 式 IC 化合物也可使用上述流程 1B 中所述的条件由中间体 46 来制备。

[0563] 流程 4 :

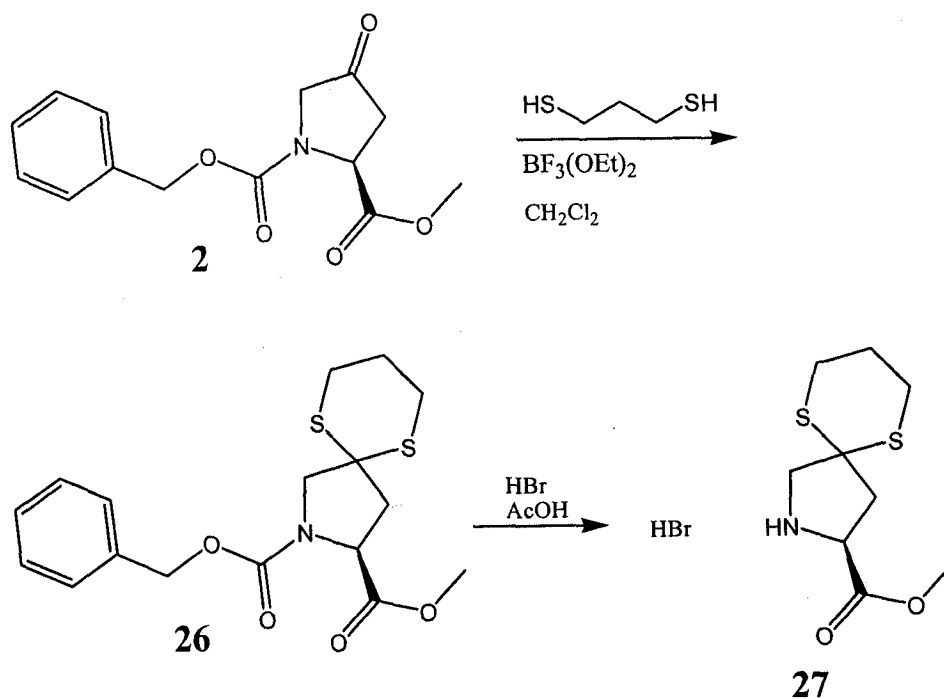
[0564]



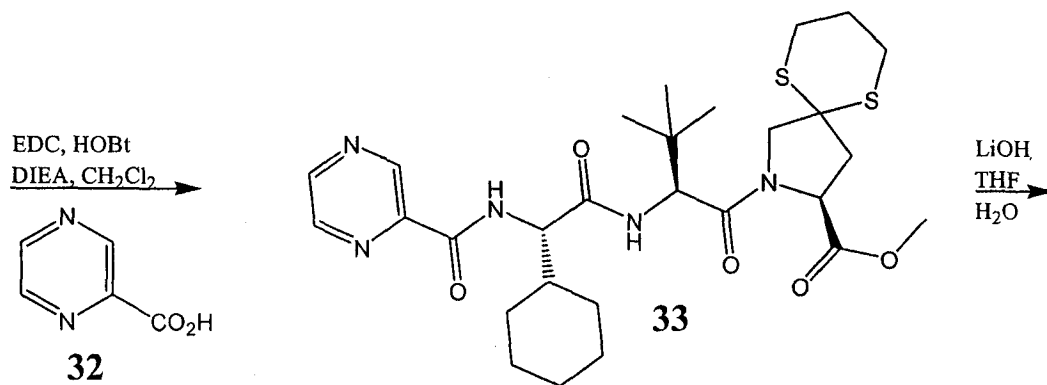
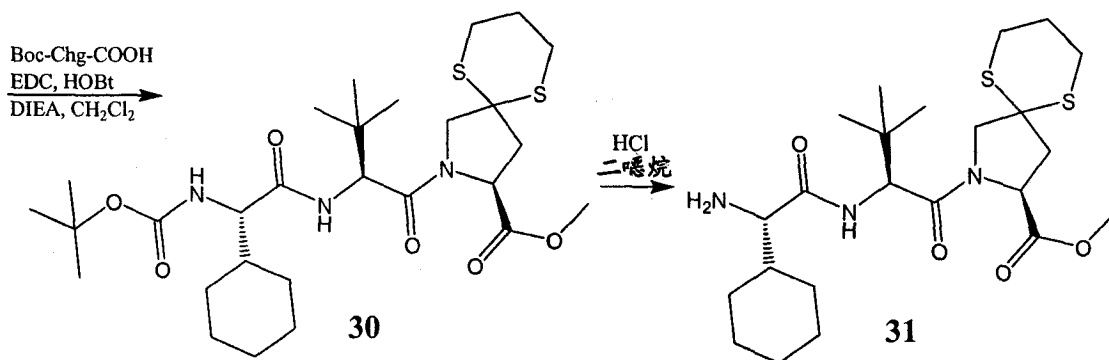
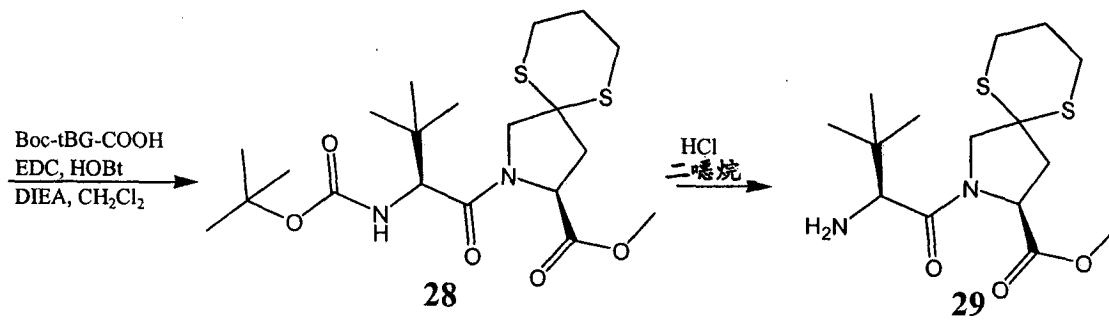
[0565] 上述流程 4 提供了一种制备吡咯酸中间体 5b 的合成路线。本领域技术人员可理解的是,通过改进流程 4 可合成其它吡咯类似物。

[0566] 流程 5:

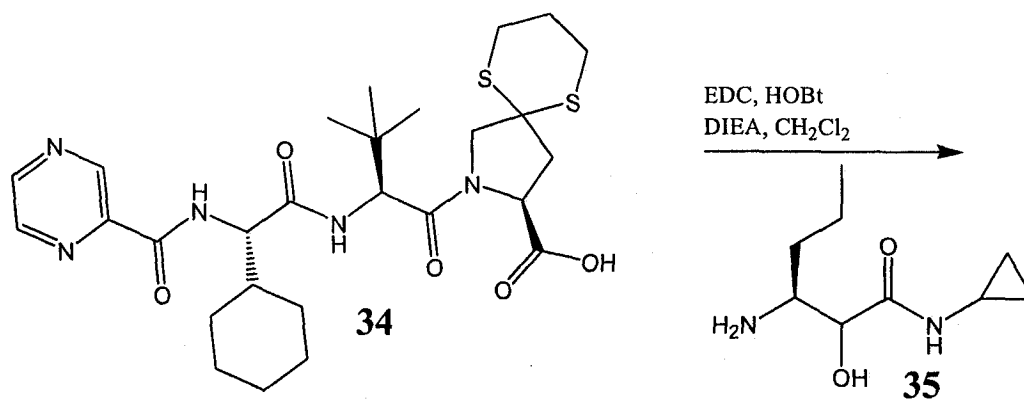
[0567]



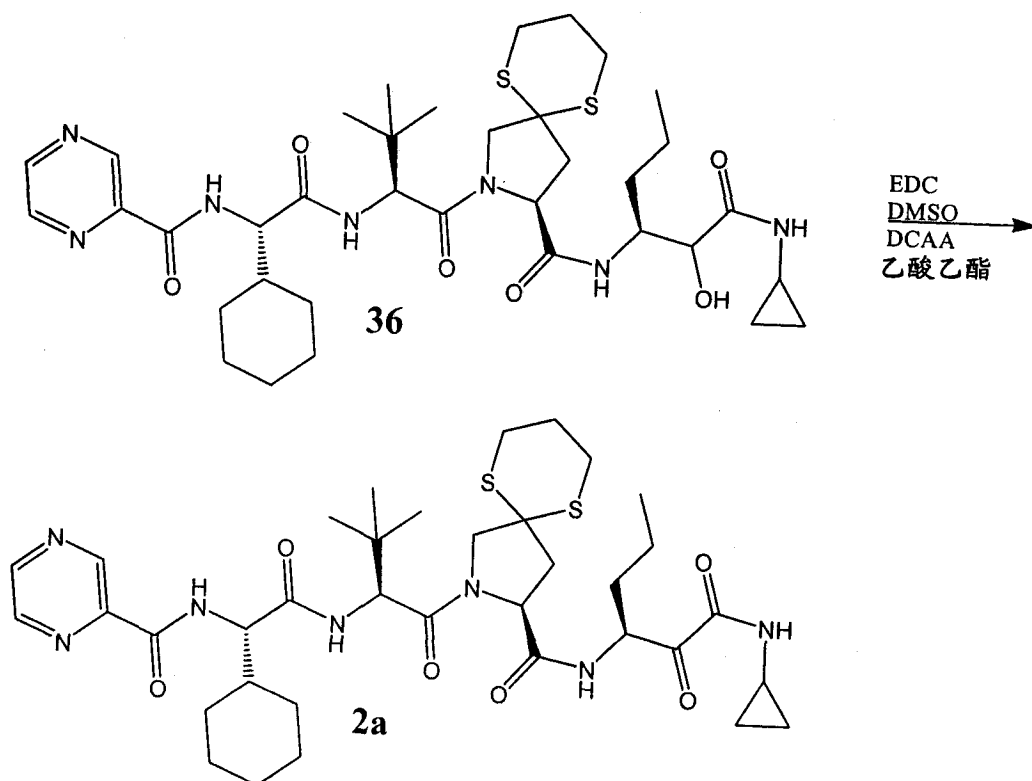
[0568]



5



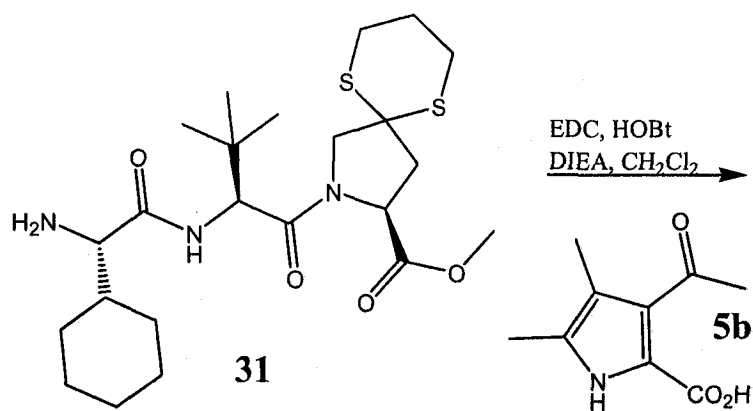
[0569]



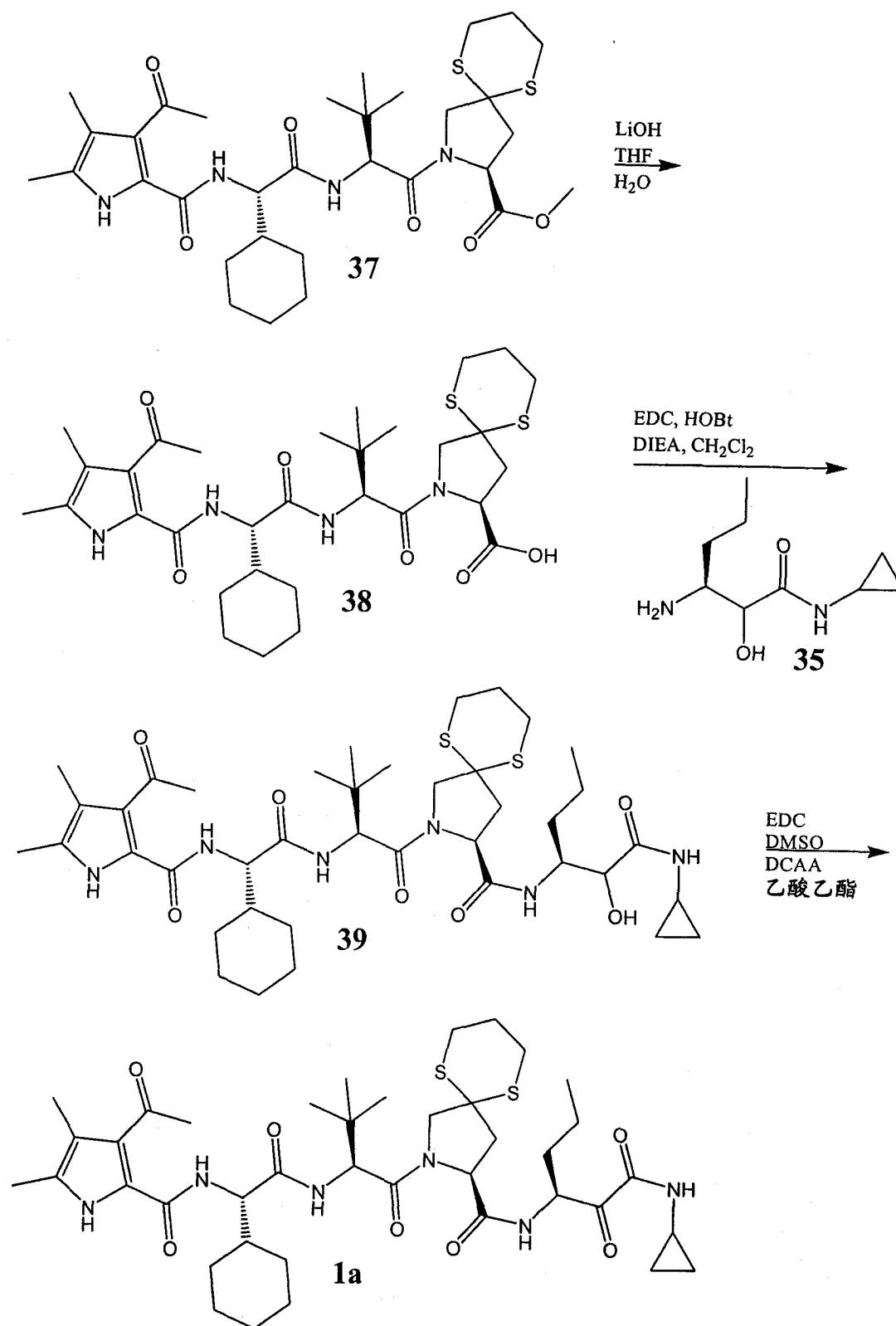
[0570] 上述流程 5 提供了一种制备化合物 2a 的合成路线。通常化合物 3a、5a、6a 和 7a 也可根据流程 5 来制备。本领域技术人员已知的是，式 2a、3a、5a、6a 和 7a 的化合物也可使用流程 1B 中所述的条件由中间体 46 来制备。

[0571] 流程 6：

[0572]



[0573]



[0574] 上述流程 6 提供了一种制备化合物 1a 的合成路线。化合物 4a 一般也可根据流程 6 来制备。本领域技术人员已知的是，式 1a 的化合物也可使用流程 1B 中所述的条件由中间体 46 来制备。

[0575] 虽然下面描述了一些示例性的实施方式，但要理解的是，本领域技术人员可根据上面所描述的一般方法使用适当的通常容易得到的起始原料来制备本发明的这些化合物。

[0576] 本发明的另一种实施方案提供了一种含有式 I 或式 Ia 化合物或其药学上可接受盐及其药学上可接受的载体的药物组合物。根据一种实施方案,式 I 或式 Ia 化合物以有效地减少样品中或患者中的病毒负载的量存在,其中所述病毒编码病毒生活周期所必需的丝氨酸蛋白酶。

[0577] 如果在这些组合物中采用本发明化合物药学上可接受的盐,那么这些盐优选衍生自无机或有机酸和碱。这样的酸式盐包括以下:乙盐酸、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基-丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱式盐包括铵盐;碱金属盐,例如钠和钾盐;碱土金属盐,例如钙和镁盐;有机碱盐,例如二环己基胺盐,N-甲基-D-葡萄糖胺盐;以及氨基酸盐,例如精氨酸盐、赖氨酸盐等。

[0578] 同样,碱性含氮基团可以被一些试剂季铵化,所述试剂例如低级烷基卤化物,例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸酯,例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯;长链卤化物,例如癸基、月桂基、十四烷基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物;芳烷基卤化物,例如苄基和苯乙基溴化物等等。就此可得到水溶性的或油溶性的或分散性的产物。

[0579] 本发明组合物和方法中所使用的化合物还可以通过附加适当的官能团来进行修饰从而增强生物选择特性。这种修饰在本领域是已知的,包括增加进入给定生物系统(例如血液、淋巴系统、中枢神经系统)的生物渗透性、增加口服生物利用度、增加溶解性以便注射给药、改变新陈代谢和改变排泄速率的那些修饰。

[0580] 可用于这些组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物性脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,例如硫酸精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0581] 根据一种实施方式,将本发明组合物配制成对哺乳动物、优选对人的药学给药形式。

[0582] 本发明的这种药物组合物可以通过口服、非肠道、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、口腔含化、阴道或通过植入的贮存器给药。这里所使用的术语“非肠道”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损伤区和颅内注射或输液技术。优选地是,组合物采用口服或静脉内给药。

[0583] 本发明组合物的无菌可注射的形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可根据本领域所已知的技术使用适当的分散或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌的可注射制剂还可以是在无毒的非肠胃可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的赋形剂和溶剂中可使用的有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的、非挥发性油类通常作为溶剂或悬浮介质使用。为此,可使用任何温和的非挥

发性油,包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸,例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,也可使用天然的药学可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬浮液还可含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或类似的分散剂,它们通常用于配制药学上可接受的剂型,包括乳液和悬浮液。在制造药学上可接受的固体、液体或其它的剂型中通常使用的其它常用的表面活性剂,例如吐温类(Tweens)、司盘类(Spans)和其它乳化剂或生物利用度增强剂也可以用于制剂目的。

[0584] 在单一疗法中用于预防和治疗抗病毒,尤其是抗HCV介导的疾病的在此所述的蛋白酶抑制剂化合物,其剂量水平为每天大约0.01-大约100mg/kg体重、优选每天大约0.5-大约75mg/kg体重。一般的是,本发明药物组合物每天大约给药1-5次或可选择性地连续输注。这样的给药可用作慢性的或急性的治疗。可以与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分的量将因所治疗的宿主和特定的给药方式而发生变化。典型的制备物含有大约5%-大约95%(w/w)的活性化合物。优选的是,这种制备物含有大约20%-大约80%的活性化合物。

[0585] 当本发明组合物含有式I或式Ia化合物以及一种或多种其它的治疗或预防剂的组合时,该化合物和其它的药物都应该维持在单一疗法方式中正常给药剂量的大约10-100%,更优选在大约10-80%的剂量水平。

[0586] 本发明的药物组合物可以以任一口服可接受的剂型口服给药,包括但不局限于胶囊、片剂、水悬液或溶液。在口服用途的片剂情况下,通常所使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。一般还加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对口服给药的胶囊剂型,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要口服用途的水悬液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂一起联用。如果需要,也可加入一定的糖、调味剂或着色剂。

[0587] 可选择的是,本发明的药物组合物可以以栓剂形式直肠给药。它们通过混合药物与合适的无刺激性赋形剂来制备,所述赋形剂在室温下是固体,但是在直肠温度下是液体,因此其在直肠内将融化从而释放药物。这种材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0588] 本发明药物组合物还可局部给药,尤其是当治疗目标包括易于局部施用的区域或器官时,包括眼、皮肤或下部肠道的疾病。易于根据每种区域或器官来制备合适的局部制剂。

[0589] 下部肠道的局部用药可以直肠栓剂(参见上文)或以合适的灌肠制剂来进行。还可使用局部透皮贴片。

[0590] 对于局部用药,药物组合物可配制成合适的软膏,其含有的活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。用于本发明化合物局部给药的载体包括但不局限于矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蜡和水。可选择的是,药物组合物可配制成合适的洗剂或乳膏剂,其含有的活性成分悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受载体中。适当的载体包括但不局限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酸酯60、鲸蜡基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0591] 对于眼科用途,可将药物组合物配制成等渗的、pH调节无菌盐水中的微粒化悬浮液,或优选为等渗的、pH调节无菌盐水中的溶液,其含有或不含有防腐剂例如苯扎氯铵。可选择的是,对于眼科用途,可将药物组合物配制成软膏,例如凡士林。

[0592] 本发明药物组合物还可通过鼻气雾剂或吸入给药。这种组合物可根据药物制剂领

域中已知的技术来制备,也可制备成盐水中的溶液,可使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收增强剂、碳氟化合物和 / 或其它常规的增溶或分散剂。

[0593] 在另一种实施方式中,药物组合物配制成口服给药制剂。

[0594] 在一种实施方式中,本发明组合物另外还含有另一种药物,例如细胞色素 P-450 抑制剂。这种细胞色素 P-450 抑制剂包括但不限于利托那韦。

[0595] 如果在本发明的一种实施方式中包括 CYP 抑制剂,那么任一种能改善有关 NS3/4A 蛋白酶药物动力学的 CYP 抑制剂都可用于本发明的方法。这些 CYP 抑制剂包括但不限于利托那韦 (WO 94/14436)、酮康唑、三乙酰夹竹桃霉素、4- 甲基吡唑、环孢菌素、氯甲噻唑、甲腈咪呱、伊曲康唑、氟康唑、咪康唑、氟伏沙明、氟西汀、奈法唑酮、舍曲林、印地那韦、那非那韦、安普那韦、膦酸利脂、沙奎那韦、那匹那韦、地拉夫定、红霉素、VX-944 和 VX-497。根据本发明的一种实施方式, CYP 抑制剂包括利托那韦、酮康唑、三乙酰夹竹桃霉素、4- 甲基吡唑、环孢菌素和氯甲噻唑。

[0596] 测量化合物抑制细胞色素 P50 单加氧酶活性能力的方法是已知的 (参见 US 6, 037, 157 和 Yun 等人, Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pp. 403-407 (1993))。

[0597] 本发明所使用的 CYP 抑制剂可以是仅仅一种同功酶或一种以上同功酶的抑制剂。如果 CYP 抑制剂抑制多种同功酶,则该抑制剂仍然可以是抑制一种同功酶比抑制另一种同功酶更具有选择性。任一这样的 CYP 抑制剂都可以用于本发明的方法中。

[0598] 在本发明的方法中, CYP 抑制剂可与丙型肝炎病毒 NS3/4A 蛋白酶抑制剂以同一剂型或分开的剂型一起给药。

[0599] 如果 CYP 抑制剂和蛋白酶抑制剂以分开的剂型给药,则每种抑制剂可大约同时给药。可选择的是, CYP 抑制剂可在蛋白酶抑制剂给药期间的任一时间给药。也就是说, CYP 抑制剂可在 NS3/4A 蛋白酶抑制剂之前、同时或之后给药。在 CYP 抑制剂的给药期间可能影响蛋白酶抑制剂的代谢。例如,如果蛋白酶抑制剂先给药,那么 CYP 抑制剂应该在蛋白酶抑制剂基本上代谢和 / 或排泄之前 (例如,在蛋白酶抑制剂的半衰期内) 给药。

[0600] 在另一种实施方式中,本发明组合物另外还含有另一种抗病毒剂,优选抗 HCV 剂。这种抗病毒剂包括,但不限于免疫调节剂,例如 α -、 β - 和 γ - 干扰素,聚乙二醇化衍生的干扰素- α 化合物和胸腺素;其它的抗病毒剂,例如病毒唑、金刚烷胺和替比夫定;其它的丙型肝炎蛋白酶抑制剂 (NS2-NS3 抑制剂和 NS3-NS4A 抑制剂);HCV 生活周期内的另一种靶标抑制剂,包括金属蛋白酶、解旋酶和聚合酶抑制剂;体内核糖体进入抑制剂;广谱病毒抑制剂,例如 IMPDH 抑制剂 (例如公开在美国专利 5, 807, 876、6, 498, 178、6, 344, 465、6, 054, 472、WO 97/40028、WO 98/40381、WO 00/56331 中的化合物,和霉酚酸及其衍生物,包括但不限于 VX-497、VX-148 和 / 或 VX-944);或上述任意的组合。

[0601] 这里使用的术语“干扰素”意思是指高度同源的种特异性的蛋白质家族的成员,其抑制病毒复制和细胞增殖并调节免疫反应,例如干扰素 α 、干扰素 β 或干扰素 γ 。参见 Merck 索引第十二版第 5015 条。

[0602] 当患者病情得到改善时,如有必要,可以给予维持剂量的本发明化合物、组合物或组合。随后,可以根据症状减少给药的剂量或次数或同时减少剂量和次数至保持改善的病情可以维持的程度,当症状已经减轻至所需的程度时,应该停止治疗。然而,一旦病征有任何复发的情况,患者可能需要在长期的基础上进行间歇性治疗。

[0603] 还应当理解的是,任一特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所使用具体化合物的活性、年龄、体重、总的健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率药物联合和治疗医生的判断以及所治疗的具体疾病的严重程度。活性成分的量也将取决于具体的所述化合物和组合物中是否含有另外的抗病毒剂及其性能。

[0604] 根据另一种实施方式,本发明提供一种治疗被病毒感染的患者的方法,该病毒是以病毒性编码的丝氨酸蛋白酶为特征的,该蛋白酶是病毒生活周期所必需的,该方法对所述患者给予药学上可接受的本发明组合物。优选地是,本发明方法用于治疗遭受 HCV 感染的患者。这种治疗可完全根除病毒感染或减轻其严重程度。更优选的是,患者是人类。

[0605] 在一种可供选择的实施方案中,本发明的方法还包括对所述患者给予抗病毒剂优选抗 HCV 剂的步骤。这种抗病毒剂包括但不限于,免疫调节剂,例如 α -、 β - 和 γ -干扰素,聚乙二醇化衍生的干扰素- α 化合物和胸腺素;其它的抗病毒剂,例如病毒唑、金刚烷胺和替比夫定;其它的丙型肝炎蛋白酶抑制剂(NS2-NS3 抑制剂和 NS3-NS4A 抑制剂);HCV 生活周期中的另一种靶标抑制剂,包括金属蛋白酶、解旋酶和聚合酶抑制剂;体内核糖体进入抑制剂;广谱病毒抑制剂,例如 IMPDH 抑制剂(例如公开在美国专利 5,807,876、6,498,178、6,344,465、6,054,472、WO 97/40028、WO 98/40381、WO 00/56331 中的化合物,和霉酚酸及其衍生物,包括但不限于 VX-497、VX-148 和 / 或 VX-944);或上述任意的组合。

[0606] 这种另外的药物可以作为单一剂型的一部分对患者给药,所述药物含有本发明化合物和另外的抗病毒剂。可选择的是,所述另外的药物可以作为多剂型的一部分与本发明化合物分开给药,其中所述另外的药物可以在含有本发明化合物的组合物之前、同时或之后给药。

[0607] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种为患者给药预处理生物物质的方法,包括使所述生物物质与含有本发明化合物的药学可接受组合物接触的步骤。这种生物物质包括但不限于血液及其组分,例如血浆、血小板、血细胞亚群等等;器官例如肾、肝脏、心脏、肺等等;精液和卵;骨髓及其组分,和其它欲输注给患者的流体,例如盐水、葡萄糖等等。

[0608] 根据另一种实施方式,本发明提供处理可能与病毒接触的材料的方法,所述病毒是以病毒生活周期所必需的病毒性编码的丝氨酸蛋白酶为特征的。该方法包括使所述材料与根据本发明的化合物相接触的步骤。这种材料包括但不限于,手术器械和服装(例如衣服、手套、围裙、长袍、口罩、眼镜、鞋袜等等);实验仪器和服装(例如衣服、手套、围裙、长袍、口罩、眼镜、鞋袜等等);血液收集器具和材料;和侵入性装置,例如分流器、支架等等。

[0609] 在另一种实施方式中,本发明化合物可以用作实验室工具以助于分离病毒性编码的丝氨酸蛋白酶。该方法包括下列步骤:将本发明化合物附着在固体载体上;使所述固体载体与含有病毒丝氨酸蛋白酶的样品在导致所述蛋白酶结合于所述固体载体的条件下相接触;和从所述固体载体上洗脱所述丝氨酸蛋白酶。优选地是,通过这种方法所分离的病毒丝氨酸蛋白酶是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶。

[0610] 为了更充分地理解本发明,提供了下列制备和试验实施例。这些实施例仅是为阐述本发明的目的,而不能被认为是以任何方式对本发明范围的限制。

具体实施方式

[0611] 使用 Bruker AMX 500 仪器在 500MHz 下记录 $^1\text{H-NMR}$ 光谱。在电雾化离子化作用下以单一 MS 模式操作 MicroMass ZQ 或 Quattro II 质谱仪来分析质谱样品。使用流动注射 (FIA) 或色谱法将样品注入质谱仪。所有质谱分析的流动相由含有 0.2% 甲酸作为改性剂的乙腈 - 水混合物组成。

[0612] 这里所使用的术语“ R_t (min)”是指 HPLC 保留时间,以分钟计,与化合物相关联。所列举的 HPLC 保留时间是从质谱数据或者利用下列方法获得的:

[0613] 仪器:Hewlett Packard HP-1050;

[0614] 柱子:YMC C_{18} (Cat. No. 326289C46);

[0615] 梯度/梯度时间:10-90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 历经 9 分钟,然后用 100% CH_3CN 淋洗 2 分钟;

[0616] 流速:0.8ml/min;

[0617] 检测器波长:215nm 和 245nm。

[0618] 这里对所选化合物的化学命名是采用由 CambridgeSoftCorporations ChemDraw Ultra $\text{\textcircled{R}}$ 提供、版本为 7.0.1 的命名程序来进行的。

[0619] 实施例 1

[0620] 3-乙酰基-4,5-二甲基-2-吡咯羧酸 (5b)

[0621] 在 0°C 下将溶于 70mL 水中的亚硝酸钠溶液 (36.9g, 0.534mol) 滴加入搅拌的溶于 1401mL 冰醋酸的乙酰乙酸乙酯 (70g, 0.538mol) 溶液中。滴加完成之后,将淡黄色的反应混合物加热至室温。30 分钟后,所有的原料已消耗完全,用 350mL 水中止反应,用乙酸乙酯萃取 ($2 \times 125\text{mL}$)。合并有机萃取液并用水 ($2 \times 125\text{mL}$) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 ($2 \times 105\text{mL}$) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层,真空浓缩得到 84.2g (98%) 乙基-2-羟亚氨基-3-氧代丁酸酯 1b,为浅黄油状物。

[0622] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.3 (s, 1H), 4.2 (q, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.3 (t, 3H) ppm。

[0623] 将压碎的钠 (12.4g, 0.540 摩尔) 加入至 2-丁酮 (48.2mL, 0.538 摩尔) 和甲酸乙酯 (43.47mL, 0.538 摩尔) 溶于干醚 (540mL) 的溶液中,并用强力机械搅拌 1 小时,在此期间混合物用冰盐浴冷却。然后将混合物在室温下搅拌 14 小时。在反应混合物冷却至 4°C 几小时后,通过过滤获得沉淀的钠盐,用冷的干醚彻底洗涤得到所需的 2-甲基-3-氧代丁醛钠盐 2b 49.3g (75%)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.1 (s, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.3 (s, 3H) ppm。

[0624] 将钠盐 2b (49.3g, 0.404mol) 和脞 1b (64.23, 0.404mol) 置于 300mL 70% 乙酸/30% 水中搅拌并加热至 50°C 。维持温度低于 100°C 下在 30 分钟内分批加入锌粉 (42.21g, 0.646 摩尔)。当添加完全后,将悬浮液回流 15 分钟,然后倒入 4L 冰水中。经过短暂的时间,析出产物,过滤后获得 30.1g (45%) 所需的乙基-4,5-二甲基-2-吡咯羧酸酯 3b。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.0 (bs, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.3 (q, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.3 (t, 3H) ppm。

[0625] 在 25°C 往溶于无水二氯乙烷 (580mL) 的氯化铝 (50.19g, 0.376 摩尔) 溶液中慢慢加入乙酸酐 (17.75mL, 0.188 摩尔)。将所得的混合物在室温下搅拌 10 分钟,然后加入溶于二氯乙烷 (30mL) 的吡咯 3b (10.49g, 0.0627 摩尔) 溶液,在室温下搅拌反应混合物 2 小时。在 80°C 下经过另外 3 小时后,将混合物倒入冰水中,用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,真空浓缩得到橙色残余物。用硅胶短塞过滤 (30% 乙酸乙酯/70% 己烷) 得到 7.5g (60%) 乙基-3-乙酰-4,5-二甲基-2-吡咯羧酸酯 4b。

[0626] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.0 (bs, 1H), 4.3 (q, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 1.3 (t, 3H) ppm.

[0627] 将吡咯酯 4b (8.2g, 0.0392 摩尔) 在乙醇中的溶液和 100mL 10% 氢氧化钾的混合物回流 1 小时。冷却混合物并且真空浓缩得到油状物。往油状物中加水, 用稀 HCl 酸化混合物, 并用乙醚萃取。用无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得到固体残余物。化合物在 80mL 乙醇中重结晶得到 5.8g 纯的 3-乙酰基-4,5-二甲基-2-吡咯羧酸 5b 固体。

[0628] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.5 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.0 (s, 3H) ppm.

[0629] 实施例 2

[0630] 2-(2-(2-环己基-2-[(吡嗪-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基)-3,3-二甲基-丁基)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸(1-环丙基氨基乙二酰基-丁基)-酰胺 (2a)

[0631] 往 L-4-羟基-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-苄基酯 2-甲酯 1 (3.0g, 1.0eq, 高级化学技术公司 (Advanced Chem Tech)) 的甲苯 (30mL)/ 乙酸乙酯 (30mL) 溶液中加入 NaBr (1.28g, 1.14eq) 的水 (5mL) 溶液。加入 TEMPO (17mg), 将混合物冷却至 4°C, 在 30 分钟内加入 Clorox[®] (18mL)、碳酸氢钠 (2.75g) 和水的溶液 (加至总体积为 40mL)。在加入异丙醇 (0.2mL) 之前将所得悬浮液搅拌 10 分钟。分离有机相, 用乙酸乙酯萃取水相。用 0.3N 硫代硫酸钠溶液洗涤合并的有机相, 接着用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到琥珀色油状物。经硅胶塞纯化, 用 EtOAc/ 己烷梯度洗脱 (100% 己烷至 40% EtOAc/ 己烷以 10% 梯度) 得到 2.85g (96%) 4-氧代-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-苄基酯 2-甲酯 2, 为澄清的油状物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 5.15-5.30 (m, 2H), 4.80-4.90 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.80 (s, 3H 的 3/5), 3.65 (s, 3H 的 2/5), 3.0 (m, 1H), 2.65 (d, 1H 的 3/5), 2.60 (d, 2/5 of 1H) ppm.

[0632] 在 15°C 下将 1,3-丙二硫醇 (100 μL) 滴加至酮 2 (250mg) 的 CH_2Cl_2 溶液中, 随后加入 BF_3OEt_2 (119 μL) 进行处理。将混合物加热至室温并搅拌过夜。通过加入 1mL 碳酸钾水溶液 (2g/30ml) 中止反应, 随后用 321 μL 饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7-8。分别用水和盐水洗涤有机物, 然后用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。

[0633] 用硅胶塞纯化, 用甲苯 \rightarrow 己烷 / 乙醚 (2 : 3 \rightarrow 0 : 1) 洗脱, 得到 200mg (60%) 所需的 6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2,3-二羧酸-2-苄基酯 3-甲酯 26, 为澄清的油状物。

[0634] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (m, 5H), 5.05-5.25 (m, 2H), 4.6 (t, 0.5H), 4.55 (t, 0.5H), 3.8 (s, 1.5H), 3.75 (m, 1H), 3.6 (s, 1.5H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.4 (m, 0.5H), 2.35 (m, 0.5H), 2.0 (m, 2H) ppm.

[0635] 用 30% HBr/AcOH (210 μL) 处理 Cbz 保护的二噻烷 (50mg) 26 的乙醇 (140 μL) 溶液并在室温下搅拌 2 小时。加入乙醚 (20mL), 搅拌悬浮液, 滗去溶剂, 然后此过程重复两次, 产生 40mg (95%) 所需要的 6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸甲酯 27, 为红褐色的固体并且是 HBr 盐。

[0636] ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.75 (t, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.65 (d, 2H), 2.9-3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H) ppm.

[0637] 用胺盐 27 (300mg) 的 DMF (1mL) 溶液处理 L-Boc-叔丁基甘氨酸 (243mg, Bachem

公司)、EDC(201mg)、HOBt(161mg)和 DIEA(502 μ L)的 DMF(3mL)溶液并在室温下搅拌过夜。混合物在乙酸乙酯和 1.0N HCl 之间分配,分别用饱和的碳酸氢钠、1.0N 甘氨酸钠盐溶液、10%碳酸钾溶液和盐水洗涤有机物,然后用无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。用硅胶塞纯化,用 30% EtOAc/己烷洗脱,得到 300mg(70%)所需要的 2-(2-叔丁氧羰基氨基-3,3-二甲基-丁酰基)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸甲酯 28,为白色固体。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 5.2(d, 1H), 4.7(t, 1H), 4.65(s, 1H), 4.3(d, 1H), 3.8(d, 1H), 3.75(s, 3H), 3.1(m, 1H), 3.0(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.2(m, 1H), 2.1(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.05(s, 9H) ppm。

[0638] 用 4.0N HCl/二噁烷溶液(2mL)处理 Boc 保护的胺 28(243mg)的二噁烷(1mL)溶液并在室温下搅拌 2 小时。将混合物真空浓缩,在 CH_2Cl_2 中形成浆液,真空蒸发得到 208mg(100%)所需要的 2-(2-氨基-2,3-二甲基-丁酰)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸甲酯 29,为白色的固体并且是 HCl 盐。质谱 $\text{MH}^+ = 347.1$ 。

[0639] 用胺盐 29(189mg)的 CH_2Cl_2 (2mL)的溶液处理 L-Boc-环己基甘氨酸(154mg, Bachem 公司)、EDC(115mg)、HOBt(81mg)和 DIEA(284mg)的 CH_2Cl_2 (1mL)溶液并将混合物搅拌 2 小时。将混合物在乙酸乙酯和 1.0NHCl 之间分配,分别用碳酸氢钠、1.0N 甘氨酸钠盐溶液、10%碳酸钾溶液和盐水洗涤有机物,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。用硅胶塞纯化,用 30% EtOAc/己烷洗脱,得到 221mg(70%)所需要的 2-[2-叔丁氧羰基氨基-2-环己基-乙酰氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸甲酯 30,为白色固体。

[0640] ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.4(d, 1H), 5.0(d, 1H), 4.7(m, 2H), 4.6(d, 1H), 3.9(m, 1H), 3.8(d, 1H), 3.7(s, 1H), 3.0(m, 2H), 2.8(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.2(m, 1H), 2.15(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.65(m, 7H), 1.45(s, 9H), 1.15(m, 4H), 1.05(s, 9H) ppm。

[0641] 用 4.0N HCl/二噁烷溶液(2ml)处理 Boc 保护的胺 30(221mg)的二噁烷(1mL)溶液并在室温下搅拌 2 小时。将混合物真空浓缩,在 CH_2Cl_2 中形成浆液,蒸发,重复此过程,真空蒸发混合物得到 197mg(100%)所需要的 2-[2-(2-氨基-2-环己基-乙酰氨基)-3,3-二甲基-丁酰基]-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸甲酯 31,为白色的固体并且是 HCl 盐。质谱 $\text{MH}^+ = 486.2$ 。

[0642] 用胺盐(98mg)的 CH_2Cl_2 (2mL)溶液处理吡嗪酸 32(26mg, Aldrich 化学公司)、EDC(40mg)、HOBt(32mg)和 DIEA(99 μ L)的 CH_2Cl_2 (2mL)溶液并将混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物在 EtOAc 和 1.0N HCl 之间分配,用盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。用硅胶塞纯化,用 100% EtOAc 洗脱,得到 50mg(45%)所需要的 2-[2-{2-环己基-2-[(吡嗪-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基}-3,3-二甲基-丁酰基]-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸甲酯 33,为白色固体。质谱 $\text{MH}^+ = 592.1$, $\text{MH}^- = 590.2$ 。

[0643] 用 LiOH(7mg)处理酯 33(50mg)的 THF-水(400 μ L-100 μ L)溶液并将混合物在室温下搅拌 3 小时。蒸发混合物,用 EtOAc 稀释,分别用 1.0N HCl 和盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,得到 2-[2-{2-环己基-2-[(吡嗪-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基}-3,3-二甲基-丁酰基]-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸 34,为白色固体,其不需要进一步纯化而直接在下一步中使用。质谱 $\text{MH}^+ = 578.0$, $\text{MH}^- = 576.2$ 。

[0644] 用 3-氨基-2-羟基-己酸环丙胺 35(17.3mg, 其根据 U. Schoellkopf 等人在

JustusLiebig's Ann. Chem. GE, 1976, 183-202 中和 J. Stemple 等人在 Organic Letters 2000, 2(18), 2769-2772 中所描述的方法制备)的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理酸 34 (49mg)、EDC (14.2mg)、HOBT (17.8mg) 和 DIEA (44 μL) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液并将所得的混合物在室温下搅拌过夜。加入 EtOAc, 用 1.0N HCl 和盐水洗涤有机物, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。用硅胶塞纯化, 用 2% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到 31mg (50%) 所需要的 2-[2-(2-环己基-2-[(吡嗪-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基)-3,3-二甲基-丁酰基]-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸 [1-(环丙基氨基乙二酰基)-酰胺 36, 其为白色固体。质谱 $\text{MH}^+ = 746.1$, $\text{MH}^- = 744.3$ 。

[0645] 用 EDC (120mg) 处理羟基酰胺 36 (31mg) 的 EtOAc (620 μL) 溶液, 随后依次加入 DMSO (233 μL) 和二氯乙酸 (34 μL), 在室温下将混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物用 1.0N HCl (620 μL) 稀释, 用水洗涤有机物, 然后真空浓缩, 用制备 HPLC 纯化, 得到 14mg (45%) 所需要的 2-(2-(2-环己基-2-[(吡嗪-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基)-3,3-二甲基-丁酰)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸 (1-环丙基氨基乙二酰基-丁基)-酰胺 2a, 其为白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.4 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 4.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.7 (m, 6H), 1.4 (m, 2H), 1.15 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 0.9 (m, 4H), 0.85 (m, 2H), 0.65 (m, 2H) ppm。

[0646] 实施例 3

[0647] 2-(2-(2-[(3-乙酰基-4,5-二甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基]-2-环己基-乙酰氨基)-3,3-二甲基-丁酰基)-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸 (1-环丙基氨基乙二酰基)-酰胺 (1a)

[0648] 采用类似于实施例 2 中所描述的过程由 2-[2-(2-氨基-2-环己基-乙酰氨基)-3,3-二甲基-丁酰基]-6,10-二硫杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸甲酯 31 (如上面实施例 2 中所描述的方法制备) 和 3-乙酰基-4,5-二甲基-2-吡咯羧酸 5b (如上面实施例 1 中所描述的方法制备) 来制备该化合物。通过分离得到白色固体的标题化合物 (最终步骤产率为 11%)。

[0649] LCMS: 保留时间 = 4.8min, $\text{M}+\text{H} = 801.2$ 。

[0650] 实施例 4

[0651] HCV 复制子细胞测定方案:

[0652] 将含有丙型肝炎病毒 (HCV) 复制子的细胞保持在含有 10% 胎牛血清 (FBS)、0.25mg/ml G418 与适当添加物的 DMEM (培养基 A) 中。

[0653] 第一天, 将复制子细胞单层用胰蛋白酶:EDTA 混合物处理, 去除, 然后用培养基 A 稀释至最终浓度为 100,000 细胞/ml wit。将 100 μL 中的 10,000 细胞涂覆到 96 孔组织培养平板的每个孔中, 在 37°C 的组织培养温箱内培养过夜。

[0654] 第二天, 将化合物 (在 100% DMSO 的溶液中) 连续稀释到含有 2% FBS、0.5% DMSO 与适当添加物的 DMEM (培养基 B) 中。在整个系列稀释的过程中, DMSO 的最终浓度保持在 0.5%。

[0655] 除去复制子细胞单层上的培养基, 然后加入含有各种浓度化合物的培养基 B。将不含任何化合物的培养基 B 加入至其它孔中作为不含化合物的对照。

[0656] 在 37℃ 的组织培养温箱里,将细胞和化合物或 0.5% DMSO 在培养基 B 中培育 48 小时。在 48 小时培育结束时,去除培养基,用 PBS 冲洗复制子细胞单层一次,在 RNA 提取之前在 -80℃ 下贮存。

[0657] 使含有处理过的复制子细胞单层的培养平板融化,向各个孔中的细胞加入固定量的另一种 RNA 病毒,例如牛病毒性腹泻病毒 (BVDV)。立即向细胞加入 RNA 提取试剂 (例如来自 RNeasy 试剂盒的试剂),从而避免 RNA 的降解。按照厂商的指导提取总 RNA,并加以改进以提高提取效率和稠度。最后,洗提总的细胞 RNA,包括 HCV 复制子 RNA,并在 -80℃ 贮存直至进一步加工。

[0658] 用两组特异性引物和探针建立 Taqman 实时 RT-PCR 量化测定法。一组用于 HCV,另一组用于 BVDV。将来自处理过的 HCV 复制子细胞中的总 RNA 提取物加入至 PCR 反应物中,在同一 PCR 孔中量化 HCV 和 BVDV RNA。标记出实验失败的例子并基于各孔的 BVDV RNA 水平将其排除在外。根据同一 PCR 平板中的标准曲线计算各孔中 HCV RNA 浓度。用 DMSO 或不含化合物的对照作为 0% 抑制率,计算由于化合物处理而产生的 HCV RNA 水平的抑制百分率或降低率。由任一给定化合物的滴定曲线来计算 IC_{50} (观测到 HCV RNA 水平被抑制 50% 时的浓度)。

[0659] 实施例 5

[0660] HCV Ki 测定方案:

[0661] 用于分离 5AB 底物和产物的 HPLC Microbore 法:

[0662] 底物:

[0663] $NH_2-Glu-Asp-Val-Val-(\alpha) Abu-Cys-Ser-Met-Ser-Tyr-COOH$

[0664] 在 DMSO w/0.2M DTT 中制备 20mM 5AB 母液 (或你所选择的浓度)。在 -20℃ 下将其等分贮存。

[0665] 缓冲液:50mM HEPES, pH 7.8;20% 甘油;100mM NaCl

[0666] 总测定体积为 100 μ L

[0667]

| | X1 (μ L) | 测定的浓度 |
|----------------------|---------------|------------|
| 缓冲液 | 86.5 | 参见上面 |
| 5mM KK4A | 0.5 | 25 μ M |
| 1M DTT | 0.5 | 5mM |
| DMSO 或抑制剂 | 2.5 | 2.5% v/v |
| 50 μ M tNS3 | 0.05 | 25nM |
| 250 μ M 5AB (初始) | 20 | 25 μ M |

[0668] 将缓冲液、KK4A、DTT 和 tNS3 合并;将 78 μ L 该溶液分配至 96 孔平板的每个孔内。将其在 30℃ 下培育大约 5-10 分钟。

[0669] 将 2.5 μ L 适当浓度的试验化合物溶解于 DMSO 中（仅 DMSO 作为对照）并将其加入至各个孔中。在室温下培育 15 分钟。

[0670] 通过加入 20 μ L 的 250 μ M 5AB 底物引发反应（25 μ M 浓度等于或稍微低于 5AB 的 K_m ）。在 30 $^{\circ}$ C 下培育 20min。通过加入 25 μ L 10% TFA 来终止反应。将 120 μ L 等分样品转移至 HPLC 小瓶中。

[0671] 通过下列方法从底物和 KK4A 中分离 SMSY 产物：

[0672] Microbore 分离法：

[0673] 仪器 :Agilent 1100

[0674] 脱气器 G1322A

[0675] 二元泵 G1312A

[0676] 自动进样器 G1313A

[0677] 柱恒温室 G1316A

[0678] 二极管阵列检测器 G1315A

[0679] 柱子：

[0680] Phenomenex Jupiter ;5 微米 C18 ;300 埃 ;150x2mm ;P/000F-4053-B0

[0681] 柱恒温器 :40 $^{\circ}$ C

[0682] 注射体积 :100 μ L

[0683] 溶剂 A = HPLC 级水 +0.1% TFA

[0684] 溶剂 B = HPLC 级乙腈 +0.1% TFA

[0685]

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

[0686] 终止时间 :17min

[0687] 运行后时间 :10min

[0688] 下表 1 描绘了一些本发明化合物的质谱 (M-H、M+H、obs = 观察值)、HPLC、 1 H-NMR (如果获得光谱数据用“是”表示)、 K_i 和 IC_{50} 数据。

[0689] K_i 范围在 1 μ M 至 5 μ M 的化合物被标示为 A。 K_i 范围在 1 μ M 至 0.5 μ M 的化合物被标示为 B。 K_i 值低于 0.5 μ M 的化合物被标示为 C。 IC_{50} 范围在 1 μ M 至 5 μ M 的化合物被标示为 A。 IC_{50} 范围在 1 μ M 至 0.5 μ M 的化合物被标示为 B。 IC_{50} 值低于 0.5 μ M 的化合物被标示为 C。

[0690] 表 1:

[0691]

| 化合物 | MS+ (观察值) | MS- (观察值) | HPLC, R_t (min) | Ki | IC ₅₀ | ¹ H-NMR (CDCl ₃) |
|-----|--------------|--------------|----------------------|----|------------------|--|
| 1a | 801.2 | 799.2 | 4.80 | C | C | 是 |
| 2a | 744.0 | 742.2 | 4.0 | C | C | 是 |
| 3a | 704.4 | 702.6 | 3.63 | C | C | 是 |
| 4a | 761.1 | 759.3 | 3.77 | C | C | 是 |
| 5a | 744.2 | 742.1 | 4.05 | C | - | 是 |
| 6a | 744.2 | 742.3 | 3.94 | C | - | 是 |
| 7a | 730.2 | 728.3 | 3.90 | C | C | 是 |

[0692] 这里将本文引用的所有文献都引入作为参考。