

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D277/82

A61K 31/428 C07D493/04

C07D401/12 C07D417/12

A61P 31/18



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02804982.9

[43] 公开日 2004年9月1日

[11] 公开号 CN 1525962A

[22] 申请日 2002.2.14 [21] 申请号 02804982.9

[30] 优先权

[32] 2001. 2. 14 [33] EP [31] 01200529.4

[32] 2001. 5. 2 [33] US [31] 60/287,758

[86] 国际申请 PCT/EP2002/001788 2002.2.14

[87] 国际公布 WO2002/083657 英 2002.10.24

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.14

[71] 申请人 泰博特克药品有限公司

地址 爱尔兰都柏林

[72] 发明人 D·L·N·G·祖尔莱劳克斯

P·T·B·P·维格林克

D·格特曼 W·G·费许伦

S·文德维勒 M·-P·德贝图内

J·O·A·德克尔佩尔

S·L·C·穆尔斯

H·A·德科克 M·C·J·弗茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邵红 马崇德

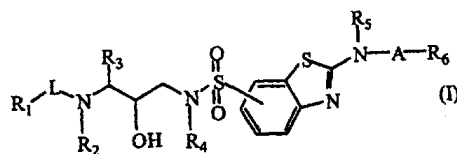
权利要求书 11 页 说明书 69 页

[54] 发明名称 广谱的 2-(取代-氨基)-苯并噻唑磺酰胺 HIV 蛋白酶抑制剂

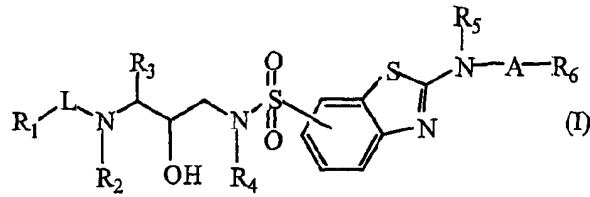
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物,其N-氧化物,盐,立体异构体,外消旋混合物,前药,酯以及代谢产物,其中R₁和R₈均为H,任选取代的C₁₋₆烷基, C₃₋₇环烷基,芳基, Het¹, Het²; R₁也可以是符合式(R_{11a}R_{11b})NC(R_{10a}R_{10b})CR₉-的基团; t是0, 1或2; R₂是H或C₁₋₆烷基; L是-C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, -NR₈-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, -S(=O)₂, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂; R₃是C₁₋₆烷基, 二(C₁₋₄烷基)氨基C(=O), C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷基, 或芳基C₁₋₄烷基; R₄是H, C₁₋₄烷基-OC(=O), 羧基, 氨基C(=O), 单或二(C₁₋₄烷基)氨基C(=O), C₃₋₇环烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, 或任选取代的C₁₋₆烷基; A是C₁₋₆亚烷基, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂, C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, C₁₋₆亚烷基-C(=S)-, 或C₁₋₆亚烷基-S(=O)₂; R₅是H, OH, C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₆烷基, Het²C₁₋₆烷基, 任选取代的氨基C₁₋₆

烷基; R₆是C₁₋₆烷基氧, Het¹, Het¹O, Het², Het²O, 芳基, 芳基氧, C₁₋₆烷氧基羰基氨基或氨基; 在-A-是除了C₁₋₆亚烷基以外的其他基团的情况下, R₆也可以是C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₄烷基, Het¹OC₁₋₄烷基, Het²C₁₋₄烷基, Het²OC₁₋₄烷基, 芳基C₁₋₄烷基, 芳基氧C₁₋₄烷基, 或氨基C₁₋₄烷基; 其中, R₆定义中每一个氨基均可以任选被取代; R₅和-A-R₆还可以与和它们连接的氮原子一起形成Het¹或Het²。本发明还涉及它们作为广谱HIV蛋白酶抑制剂的用途, 它们的制备方法以及含有它们的药物组合物和诊断试剂盒。本发明也涉及它们与另一种抗逆转录酶病毒剂的组合, 以及其作为参考化合物或反应物在化验中的应用。



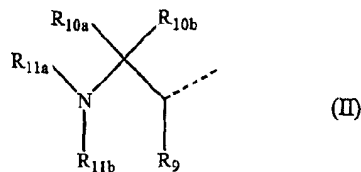
1. 一种具有式(I)的化合物:



- 5 和其N-氧化物, 盐, 立体异构体, 外消旋混合物, 前药, 酯和代谢产物, 其中:

R_1 和 R_2 彼此独立地是氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基, 芳基, Het¹, Het¹ C_{1-6} 烷基, Het², 或Het² C_{1-6} 烷基,

- 10 R_1 也可以是下式表示的基团:



其中:

- R_9 、 R_{10a} 、和 R_{10b} 彼此独立地是氢, C_{1-4} 烷氧基羰基, 羧基, 氨羰基, 单或二(C_{1-4} 烷基)氨羰基, C_{3-7} 环烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或者 C_{1-4} 烷基, 其任选被芳基、Het¹、Het²、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羧基、氨羰基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨羰基, 氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基S(O)_t、羟基、氰基、卤素或任选单或二取代的氨基取代, 其中所述取代基选自 C_{1-4} 烷基, 芳基, 芳基 C_{1-4} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} 烷基和Het² C_{1-4} 烷基; 其中, R_9 、 R_{10a} 和它们所连接的碳原子一起还可以形成 C_{3-7} 环烷基; 当L是 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)$ 或者 $-NR_8-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$ 时, R_9 也可以是氧代基;

- R_{11a} 是氢, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-7} 环烷基, 芳基, 芳基 C_{1-4} 烷基, 任选单或二取代的氨羰基, 任选单或二取代的氨基 C_{1-4} 烷基羰氧基, C_{1-4} 烷氧基羰基, 芳氧羰基, Het¹氧羰基, Het²氧羰基, 芳氧羰基 C_{1-4} 烷基,

芳基C₁₋₄烷氧基羰基, C₁₋₄烷基羰基, C₃₋₇环烷基羰基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷
 氧基羰基, C₃₋₇环烷基羰氧基, 羧基C₁₋₄烷基羰氧基, C₁₋₄烷基羰氧基,
 芳基C₁₋₄烷基羰氧基, 芳基羰氧基, 芳氧基羰氧基, Het¹羰基, Het¹羰
 氧基, Het¹C₁₋₄烷氧基羰基, Het²羰氧基, Het²C₁₋₄烷基羰氧基, Het²C₁₋₄
 5 4烷氧基羰氧基或者C₁₋₄烷基, 该C₁₋₄烷基任选被芳基、芳氧基、Het²、
 卤素或羟基取代; 其中氨基上的取代基彼此独立地选自C₁₋₄烷基, 芳基,
 芳基C₁₋₄烷基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷基, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄烷
 基和Het²C₁₋₄烷基;

R_{11b}是氢, C₃₋₇环烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, 芳基, C₁₋₆烷基氧羰基,
 10 Het¹, Het²或C₁₋₄烷基, 其任选被卤素、羟基、C₁₋₄烷基S(=O)_t、芳基、
 C₃₋₇环烷基、Het¹、Het²、任选单或二取代的氨基取代, 其中氨基上的
 取代基选自C₁₋₄烷基, 芳基, 芳基C₁₋₄烷基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄
 烷基, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄烷基和Het²C₁₋₄烷基;

其中R_{11b}可以通过磺酰基连接到分子的其余部分上; t彼此独立地
 15 是0, 1或2;

R₂是氢或者C₁₋₆烷基;

L是-C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-,
 -NR₈-C₁₋₆-亚烷基-C(=O)-, -S(=O)₂-, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂, 其
 中C(=O)基团或者S(=O)₂基团连接到NR₂片断上; 并且其中亚烷基片断任
 20 选被芳基, 芳基C₁₋₄烷基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷基, Het¹, Het²,
 Het¹C₁₋₄烷基和Het²C₁₋₄烷基取代;

R₃是C₁₋₆烷基, 芳基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷基, 或芳基C₁₋₄
 烷基;

R₄是氢, C₁₋₄烷氧基羰基, 羧基, 氨羰基, 单或二(C₁₋₆烷基)氨羰基,
 25 C₃₋₇环烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基或者C₁₋₆烷基, 其任选被芳基、Het¹、Het²、
 C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基羰基、羧基、氨羰基、单或二(C₁₋₄烷基)氨羰基,
 氨基磺酰基、C₁₋₄烷基S(=O)_t、羟基、氰基、卤素或任选单或二取代的
 氨基取代, 其中氨基上的取代基选自C₁₋₄烷基, 芳基, 芳基C₁₋₄烷基, C₃₋₇
 环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷基, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄烷基和Het²C₁₋₄烷基;

A是C₁₋₆亚烷基, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂, C₁₋₆亚烷基-C(=O)-,
 C₁₋₆亚烷基-C(=S)-或C₁₋₆亚烷基-S(=O)₂-; 其中连接到氮原子上的点是
 30 含所述基团的那些片断中的C₁₋₆亚烷基;

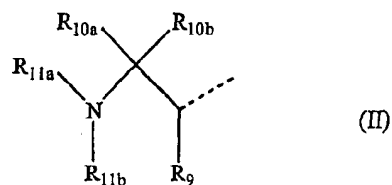
R_5 是氢, 羟基, C_{1-6} 烷基, Het^1C_{1-6} 烷基, Het^2C_{1-6} 烷基, 氨基 C_{1-6} 烷基, 其中氨基可以任选被 C_{1-4} 烷基单或二取代;

- R_6 是 C_{1-6} 烷氧基, Het^1 , Het^1 氧基, Het^2 , Het^2 氧基, 芳基, 芳氧基或者氨基; 并且在-A-是除了 C_{1-6} 亚烷基以外的其他基团的情况下, R_6 也可以是 C_{1-6} 烷基, Het^1C_{1-4} 烷基, Het^1OC_{1-4} 烷基, Het^2C_{1-4} 烷基, Het^2OC_{1-4} 烷基, 芳基 C_{1-4} 烷基, 芳基氧 C_{1-4} 烷基, 或氨基 C_{1-4} 烷基; 其中, R_6 定义中的每一个氨基均可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基为 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基羰基, C_{1-4} 烷氧基羰基, 芳基, 芳基羰基, 芳氧基羰基, Het^1 , Het^2 , 芳基 C_{1-4} 烷基, Het^1C_{1-4} 烷基或者 Het^2C_{1-4} 烷基; 并且
- R_5 和-A- R_6 还可以与和它们连接的氮原子一起形成 Het^1 或 Het^2 。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中:

R_1 和 R_8 彼此独立地是氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基, 芳基, Het^1 , Het^1C_{1-6} 烷基, Het^2 , Het^2C_{1-6} 烷基;

- R_1 也可以是下式的基团:



其中:

- R_9 , R_{10a} , 和 R_{10b} 彼此独立地是氢, C_{1-4} 烷氧基羰基, 羰基, 氨羰基, 单或二(C_{1-4} 烷基)氨羰基, C_{3-7} 环烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或者 C_{1-4} 烷基, 其任选被芳基、 Het^1 、 Het^2 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羰基、氨羰基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨羰基, 氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基S(0)_t、羟基、氰基、卤素或任选单或二取代的氨基取代, 其中氨基上的取代基选自 C_{1-4} 烷基, 芳基, 芳基 C_{1-4} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4} 烷基; 其中, R_9 、 R_{10a} 和它们所连接的碳原子一起还可以形成 C_{3-7} 环烷基;

R_{11a} 是氢, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-7} 环烷基, 芳基, 任选单或二取代的氨羰基, 任选单或二取代的氨基 C_{1-4} 烷基羰基, C_{1-4} 烷氧基羰基, 芳

氧基羰基, Het¹氧基羰基, Het²氧基羰基, 芳氧基羰基C₁₋₄烷基, 芳基C₁₋₄烷氧基羰基, C₁₋₄烷基羰基, C₃₋₇环烷基羰基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷氧基羰基, C₃₋₇环烷基羰氧基, 羧基C₁₋₄烷基羰氧基, C₁₋₄烷基羰氧基, 芳基C₁₋₄烷基羰氧基, 芳基羰氧基, 芳氧基羰氧基, Het¹羰基, Het¹羰氧基, Het¹C₁₋₄烷氧基羰基, Het²羰氧基, Het²C₁₋₄烷基羰氧基, Het²C₁₋₄烷氧基羰氧基或者C₁₋₄烷基, 其任选被芳基、芳氧基、Het²、卤素或羟基取代; 其中氨基上的取代基彼此独立地选自C₁₋₄烷基, 芳基, 芳基C₁₋₄烷基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷基, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄烷基和Het²C₁₋₄烷基;

R_{11b}是氢, C₃₋₇环烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, 芳基, Het¹, Het²或C₁₋₄烷基, 其任选被卤素、羟基、C₁₋₄烷基S(=O)_t、芳基、C₃₋₇环烷基、Het¹、Het²、任选单或二取代的氨基取代, 其中所述取代基选自C₁₋₄烷基, 芳基, 芳基C₁₋₄烷基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷基, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄烷基和Het²C₁₋₄烷基;

其中R_{11b}可以通过磺酰基连接到分子的其余部分上; t彼此独立地是0, 1或2;

R₂是氢或者C₁₋₆烷基;

L是-C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, -NR₈-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, -S(=O)₂-, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂, 其中C(=O)基团或者S(=O)₂基团连接到NR₂片断上;

R₃是C₁₋₆烷基, 芳基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷基, 或芳基C₁₋₄烷基;

R₄是氢, C₁₋₄烷氧基羰基, 羧基, 氨基羰基, 单或二(C₁₋₄烷基)氨基羰基, C₃₋₇环烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基或者C₁₋₆烷基, 其任选被芳基、Het¹、Het²、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单或二(C₁₋₄烷基)氨基羰基, 氨基磺酰基、C₁₋₄烷基S(=O)_t、羟基、氰基、卤素或任选单或二取代的氨基取代, 其中氨基上的取代基选自C₁₋₄烷基, 芳基, 芳基C₁₋₄烷基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷基, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄烷基和Het²C₁₋₄烷基;

A是C₁₋₆亚烷基, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂-, C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, C₁₋₆亚烷基-C(=S)-或C₁₋₆亚烷基-S(=O)₂-; 其中连接到氮原子上的点是含所述基团的那些片断中的C₁₋₆亚烷基;

R₅是氢, 羟基, C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₆烷基, Het²C₁₋₆烷基, 氨基C₁₋₆烷基, 其中氨基可以任选被C₁₋₄烷基单或二取代;

R_6 是 C_{1-6} 烷氧基, Het^1 , Het^1 氧基, Het^2 , Het^2 氧基, 芳基, 芳氧基或者氨基; 并且在 $-A-$ 是除了 C_{1-6} 亚烷基以外的其他基团的情况下, R_6 也可以是 C_{1-6} 烷基, Het^1C_{1-4} 烷基, Het^1OC_{1-4} 烷基, Het^2C_{1-4} 烷基, Het^2OC_{1-4} 烷基, 芳基 C_{1-4} 烷基, 芳基 OC_{1-4} 烷基, 或氨基 C_{1-4} 烷基; 其中, R_6 定义中的每一个氨基均可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基为 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基羰基, C_{1-4} 烷氧基羰基, 芳基, 芳基羰基, 芳氧基羰基, Het^1 , Het^2 , 芳基 C_{1-4} 烷基, Het^1C_{1-4} 烷基或者 Het^2C_{1-4} 烷基; 并且

R_5 和 $-A-R_6$ 还可以与和它们连接的氮原子一起形成 Het^1 或 Het^2 。

3. 根据权利要求 1 或 2 任一项的化合物, 其中: R_1 是氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基, 芳基, Het^1 , Het^1C_{1-6} 烷基, Het^2 , Het^2C_{1-6} 烷基; 其中, Het^1 是具有 5 或 6 个环单元的饱和或部分不饱和单环杂环, 它包含一个或多个选自氮、氧或者硫的杂原子环单元并且在一个或多个碳原子上任选被取代。

4. 根据权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 L 是 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)-$ 。

5. 根据权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 L 是 $-O-C(=O)-$ 。

6. 根据权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 L 是 $-NR_3-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)-$, 其中亚烷基片断任选被芳基, 芳基 C_{1-4} 烷基, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4} 烷基取代。

7. 根据权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R_1 是 Het^1 , Het^1C_{1-6} 烷基, Het^2 或 Het^2C_{1-6} 烷基。

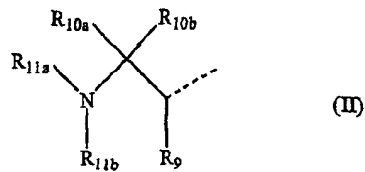
8. 根据权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是 Het^1 或 Het^2 。

9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中 R_1 是 Het^1 。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 R_1 是六氢-糠酰(furo) [2, 3-b]-咪喃基。

11. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 R_1 是四氢咪喃基。

12. 根据权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 L 是 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)-$ 或 $-NR_3-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)-$, R_1 是下式所示的基团:

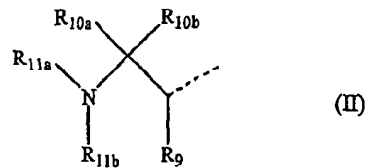


R_9 是氧,

R_{10a} 和 R_{10b} 彼此独立地是, 氢或 C_{1-4} 烷基, 该 C_{1-4} 烷基任选被芳基、
5 Het^1 、 Het^2 、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、羟基或者任选单或者二
取代的氨基取代, 其中氨基上的取代基选自 C_{1-4} 烷基,

R_{11a} 是芳基 C_{1-4} 烷基, 或者任选被芳基或卤素取代的 C_{1-4} 烷基, 和
 R_{11b} 是氢或者 C_{1-6} 烷氧基羰基。

13. 根据权利要求12的化合物, 其中L是 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$ 或者
10 $-NR_8-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$, 和 R_1 是如下式的基团:



其中:

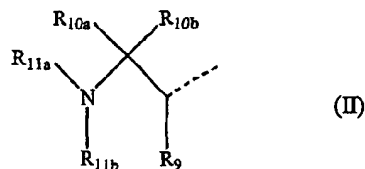
R_9 是氧,

15 R_{10a} 和 R_{10b} 是氢,

R_{11a} 是芳基 C_{1-4} 烷基, 其中所述芳基被卤素取代, 和

R_{11b} 是氢或 C_{1-6} 烷氧基羰基。

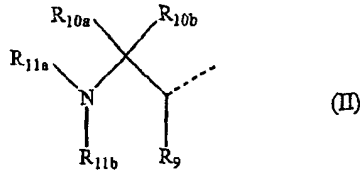
14. 根据权利要求13的化合物, 其中L是 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$ 或者
20 $-NR_8-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$, 和 R_1 是如下式的基团:



其中: R_9 是氧, R_{10a} 和 R_{10b} 是氢, R_{11a} 是间氟苄基, R_{11b} 是氢或 C_{1-6} 烷氧基羰

基。

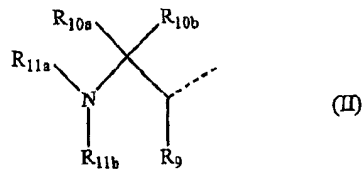
15. 根据权利要求14的化合物，其中L是-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-或者-NR₈-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-，和R₁是如下式的基团：



5

其中：R₉是氧，R_{10a}和R_{10b}是氢，R_{11a}是间氟苄基，R_{11b}是氢。

16. 根据权利要求14的化合物，其中L是-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-或者-NR₈-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-，和R₁是如下式的基团：



10

其中：R₉是氧，R_{10a}和R_{10b}是氢，R_{11a}是间氟苄基，R_{11b}是叔丁基氧羰基。

17. 根据权利要求1-16任一项的化合物，其中R₃是芳基C₁₋₄烷基。

18. 根据权利要求17的化合物，其中R₃是芳基CH₂-。

19. 根据权利要求18的化合物，其中R₃是苄基。

15 20. 根据权利要求1-19任一项的化合物，其中R₄是C₁₋₆烷基。

21. 根据权利要求20的化合物，其中R₄是丁基。

22. 根据权利要求21的化合物，其中R₄是异丁基。

23. 根据权利要求1-22任一项的化合物，其中：

20 A是C₁₋₆亚烷基，-C(=O)-或者C₁₋₆亚烷基-C(=O)-；其中连接到氮原子上的点是含所述基团的那些片断中的C₁₋₆亚烷基；

R₅是氢，C₁₋₆烷基，Het¹C₁₋₆烷基，Het²C₁₋₆烷基，氨基C₁₋₆烷基，其中氨基可以任选被C₁₋₄烷基单或二取代；和

25 在-A-是-C(=O)-的情况下，R₆是C₁₋₆烷氧基，Het¹，Het¹氧或者Het²氧，芳基，Het¹C₁₋₄烷基，Het¹氧C₁₋₄烷基，Het²C₁₋₄烷基，Het²氧C₁₋₄烷基，芳基C₁₋₄烷基，芳基氧C₁₋₄烷基，或氨基C₁₋₄烷基；和

在-A-是C₁₋₆亚烷基的情况下, R₆是氨基, C₁₋₆烷氧基, Het¹, Het¹氧或者Het²氧; 和

在-A-是C₁₋₆亚烷基-C(=O)-的情况下, R₆是C₁₋₆烷氧基, Het¹, Het¹氧或Het²氧, 芳基, C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₄烷基, Het¹氧C₁₋₄烷基, Het²C₁₋₄烷基, Het²氧C₁₋₄烷基, 芳基C₁₋₄烷基, 芳基氧C₁₋₄烷基, 或氨基C₁₋₄烷基;

其中, R₆定义中的每一个氨基均可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自C₁₋₄烷基, C₁₋₄烷基羰基, C₁₋₄烷氧基羰基, 芳基, 芳基羰基, 芳氧基羰基, Het¹, Het², 芳基C₁₋₄烷基, Het¹C₁₋₄烷基或者Het²C₁₋₄烷基; 和

10 R₅和-A-R₆与和它们连接的氮原子一起还可以形成Het¹, 其中Het¹被至少一个桥氧基取代。

24. 根据权利要求23的化合物, 其中R₅是氢或C₁₋₆烷基。

25. 根据权利要求24的化合物, 其中R₅是氢。

26. 根据权利要求24的化合物, 其中R₅是甲基或乙基。

15 27. 根据权利要求26的化合物, 其中R₅是甲基。

28. 根据权利要求23的化合物, 其中A是C₁₋₆亚烷基。

29. 根据权利要求28的化合物, 其中A是亚乙基。

30. 根据权利要求1-29任一项的化合物, 其中R₆是Het¹。

31. 根据权利要求30的化合物, 其中R₆是Het¹C₁₋₄烷基。

20 32. 根据权利要求30的化合物, 其中R₆是吡咯烷基或吡咯烷基C₁₋₄烷基。

33. 根据权利要求32的化合物, 其中R₆是吡咯烷基乙基。

34. 根据权利要求1-29任一项的化合物, 其中R₆是氨基, 其中每一个氨基可以任选被一个或多个取代基取代, 该取代基选自C₁₋₄烷基, C₁₋₄烷氧基羰基, 芳基, 芳羰基, 芳氧基羰基, Het¹, Het², 芳基C₁₋₄烷基, Het¹C₁₋₄烷基, 或Het²C₁₋₄烷基。

35. 根据权利要求34的化合物, 其中R₆是氨基, 其中每一个氨基被两个选自C₁₋₄烷基的取代基取代。

36. 根据权利要求35的化合物, 其中R₆是二甲基氨基。

30 37. 根据权利要求1的化合物, 该化合物具有如下化学式:

(1-苄基-3-[[2-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯并噻唑-6-磺酰基]-异丁基氨基]-2-羟丙基)-氨基甲酸的六氢糠酰(furo)-[2,3-b]咪喃-3-

基酯

(1-苄基-3-{{2-[(2-二甲氨基-乙氧基)-苄并噻唑-6-磺酰基]-异丁基氨基}-2-羟丙基)-氨基甲酸的四氢呋喃-3-基酯

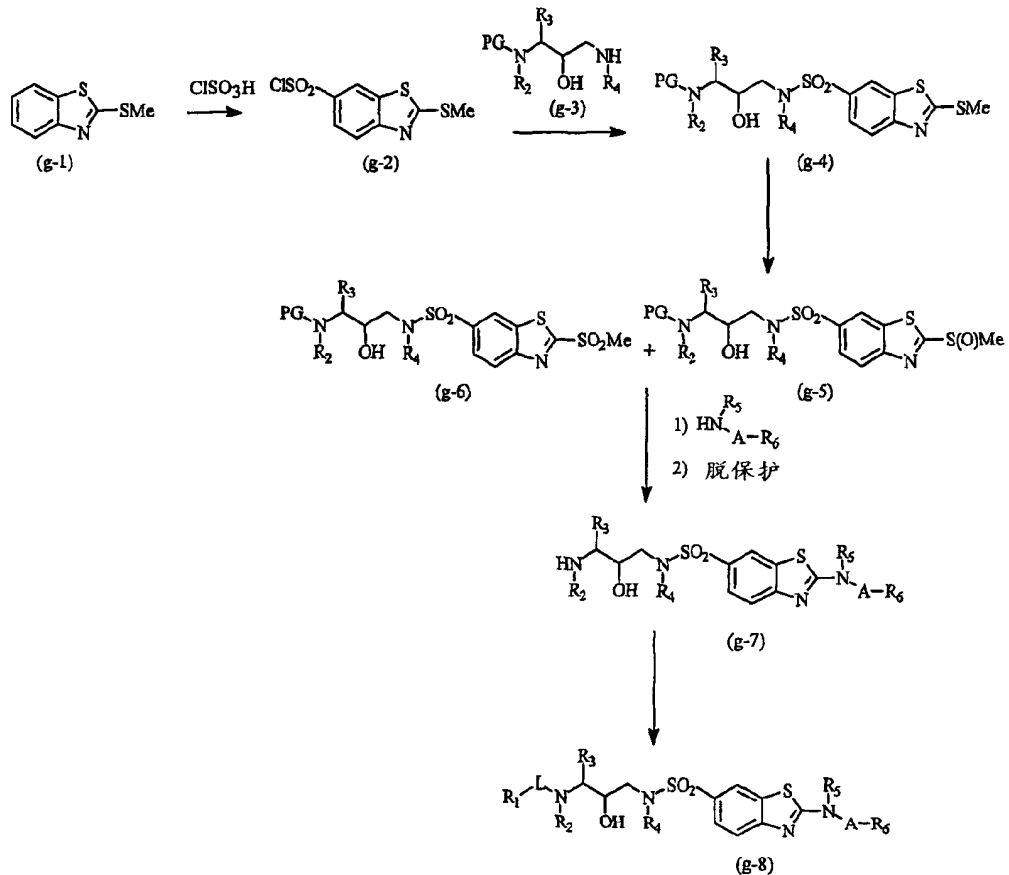
1-苄基-2-羟基-3-{{异丁基-[2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苄并噻唑-6-磺酰基]氨基}-丙基)-氨基甲酸的六氢糠酰(furo)-[2,3-b]呋喃-3-基酯

[1-苄基-3-{{2-[(3-二甲氨基-丙基)-甲氨基]苄并噻唑-6-磺酰基]-异丁基氨基}-2-羟丙基)-氨基甲酸的六氢糠酰(furo)-[2,3-b]呋喃-3-基酯

10 [1-苄基-3-{{2-[(1-乙基吡咯烷-2-基甲基)氨基]-苄并噻唑-6-磺酰基]-异丁基氨基}-2-羟丙基]氨基甲酸的六氢糠酰(furo)-[2,3-b]呋喃-3-基酯

38. 权利要求 1 化合物的制备方法, 所述化合物是根据流程 G 制备的:

15



该方法包括:

a) 使苯并噻唑衍生物g-1与氯磺酸反应, 随后与亚硫酸二氯反应得到中间体g-2;

5 b) 使所述中间体g-2与中间体g-3反应, 生成中间体g-4, 其中PG为保护基;

c) 使中间体g-4转化成中间体g-5和g-6;

d) 用式 $\text{HN}(\text{R}_5)\text{A}-\text{R}_6$ 表示的化合物对中间体g-5和g-6进行衍生, 并随后脱保护得到中间体g-7;

10 e) 然后中间体g-7可以与式 $\text{R}_1-\text{L}-$ (离去基团)表示的中间体反应得到化合物g-8。

39. 根据权利要求38的方法, 其中保护基是Boc。

40. 根据权利要求38或39中任一项的方法, 其中步骤(c)是用适合的反应物进行的, 该反应物选自间氯过氧苯甲酸或单过氧邻苯二甲酸镁六水合物。

15 41. 一种药物组合物, 包括有效量的至少一种权利要求1-37任一项要求的化合物和药学上可允许的赋形剂。

42. 在感染有逆转录酶病毒的哺乳动物中抑制耐多种药物的逆转录酶病毒蛋白酶的方法, 包括给需要这种抑制作用的所述哺乳动物以有效量的至少一种权利要求1-37任一项的化合物。

20 43. 处理或者治疗哺乳动物的感染或与耐多种药物逆转录酶病毒感染有关的疾病的方法, 包括给所述哺乳动物以有效量的至少一种权利要求1-37任一项的化合物。

44. 抑制耐多种药物逆转录酶病毒复制的方法, 包括使逆转录酶病毒与有效量的至少一种权利要求1-37任一项的化合物接触。

25 45. 权利要求42、43或44的方法, 其中所述逆转录酶病毒是人体免疫缺陷性病毒。

46. 权利要求1-37任一项的化合物作为药物的用途。

30 47. 权利要求1-37任一项的化合物在制备药物方面的用途, 所述药物用于处理和/或治疗哺乳动物的感染或与耐多种药物逆转录酶病毒感染有关的疾病。

48. 权利要求1-37任一项的化合物在制备药物方面的用途, 所述药物用于在感染有逆转录酶病毒的哺乳动物中抑制耐多种药物的逆转录

酶病毒蛋白酶。

49. 权利要求1-37任一项的化合物在制备药物方面的用途，所述药物用于耐多种药物逆转录酶病毒的复制。

50. 根据权利要求47-49任一项的用途，其中，逆转录酶病毒是人体免疫缺陷性病毒。

51. 根据权利要求1的化合物，其中化合物为表8所列化合物。

广谱的2-(取代-氨基)-苯并噻唑磺酰胺HIV蛋白酶抑制剂

5 本发明涉及2-(取代-氨基)-苯并噻唑磺酰胺，它们作为天冬氨酸蛋白酶抑制剂用途，特别是作为广谱HIV蛋白酶抑制剂用途，它们的制备方法以及含有它们的药物组合物和诊断试剂盒。本发明也涉及该2-(取代-氨基)-苯并噻唑磺酰胺与另一种抗逆转录酶病毒剂的组合。本发明还涉及它们作为参考化合物或反应物在化验中的用途。

10 大家都知道，引起爱滋病(AIDS)的病毒有多种名称，包括T-淋巴细胞病毒III(HTLV-III)，或与淋巴结病相关病毒(LAV)，或与AIDS-有关的病毒(ARV)，或人类免疫缺陷性病毒(HIV)。到现在，已经识别出两种不同的体系，即HIV-1和HIV-2。在下文中，将使用HIV来总体表示这些病毒。

15 逆转录酶病毒寿命周期中的一条关键途径是通过天冬氨酸蛋白酶来处理多蛋白前体。例如，在HIV病毒存在时，HIV蛋白酶会处理gag-pol蛋白质。天冬氨酸蛋白酶对于前体多蛋白的准确处理需要传染性病毒体组件，这样，就使天冬氨酸蛋白酶成为抗病毒治疗有吸引力的目标。特别是对于HIV治疗来说，HIV蛋白酶是一种有吸引力的目标。

20 HIV蛋白酶抑制剂(PI)通常与其它抗-HIV化合物，如核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)或其它蛋白酶抑制剂结合起来为AIDS患者给药。尽管这些抗逆转录酶病毒剂非常有用，但是它们具有共同的局限性，即，HIV病毒中的目标酶能够产生变种，这样，已知的药物对于这些变种HIV病毒会变得不太有效，或甚至无效。或者，换句话说，HIV病毒会对现有的药物产生不断增加的抗药性。

25 逆转录酶病毒，特别是HIV病毒对于抑制剂的抗药性是导致治疗失败的主要原因。例如，有一半接受抗-HIV联合治疗的患者没有完全对治疗作出响应，这主要是由于病毒对一种或多种所使用的药物产生了抗药性。而且，已经表明，有抗药性的病毒会带到新近感染的个体中，从而严重限制了对首次使用这些药物的患者的治疗选择。因此，在本领域中需要新的化合物来用于逆转录酶病毒治疗，更具体地讲是用于
30 AIDS治疗。本领域特别急切地需要这样的化合物，它们不仅对自然型HIV病毒具有活性，而且对越来越常见的有抗药性的HIV病毒也有活

性。

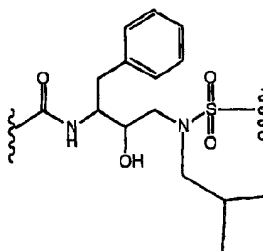
经常在联合治疗中给药的已知的抗逆转录酶病毒剂最终将导致如上所述的抗药性。这可能往往会迫使医生提高活性药物的血浆浓度以使所述抗逆转录酶病毒剂恢复对于突变HIV病毒的有效性。其结果会
5 极其不希望地增加药丸服用量。血浆浓度的提高也可能会导致不履行规定治疗方案的风险增加。因此，不仅对各种各样的HIV变种显示出活性的化合物很重要，而且，在大量变种HIV菌株中，对于变种HIV病毒的活性与对于自然型HIV病毒(也定义为抗折叠性或FR)的活性之间的比例几乎不变或根本不变也是很重要的。这样，由于变种HIV病毒对活
10 性成分敏感的概率将会增加，因此患者可能会有较长的一段时间保持相同的联合治疗法。

找到对自然型和各式各样变种具有高效能的化合物也是很重要的，因为如果治疗浓度保持在最小限度的话，会降低药丸服用量。降低这种药丸服用量的一种方法是找到具有优良生物利用度，即具有有
15 利的药物代谢动力学和代谢特征的抗-HIV化合物，这样就可能使日剂量减到最少并因此也会使服用的药丸数减到最少。

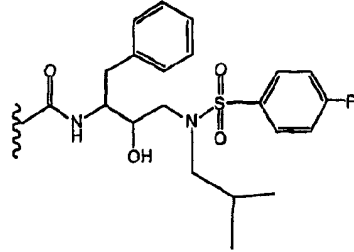
优良抗-HIV化合物的另一个重要的特征是抑制剂的血浆蛋白结合对其潜能影响极小或甚至根本没有影响。

因此，医学上非常需要这样的蛋白酶抑制剂，它们能够抵抗许多
20 HIV病毒变种并具有非常小的抗折叠性变化，具有优良的生物利用度并且由于血浆蛋白结合而对其潜能几乎没有或根本没有影响。

到目前为止，若干蛋白酶抑制剂已被供应出售或者正在研制之中。许多参考文献中已经公开了一种特定的核心结构(下文中进行描述)，如W095/06030，W096/22287，W096/28418，W096/28463，
25 W096/28464，W096/28465和W097/18205。其中公开的该化合物被称作逆转录酶病毒蛋白酶抑制剂。



W099/67254公开了4-取代的-苯基磺酰胺,它能够抑制对多种药有抗药性的retroviral蛋白酶。

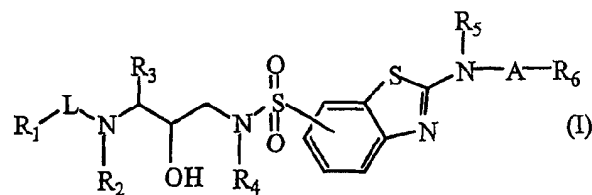


5 令人惊奇的是,我们发现,本发明的2-(取代-氨基)-苯并噻唑磺酰胺具有有利的药理学和药物代谢动力学特征。它们不仅对于自然型HIV病毒具有活性,同时对于各种对已知蛋白酶抑制剂显示出抗药性的变种HIV病毒也具有广谱的活性。

10 虽然本发明的一些2-(取代-氨基)-苯并噻唑磺酰胺看起来落在上面引用的一些专利出版物一般描述范围内,但它们既没有被具体地公开、暗示或者要求权利,也不会启发所属技术领域的专业人员把它们设计为广谱的蛋白酶抑制剂。

本发明涉及2-(取代-氨基)-苯并噻唑蛋白酶抑制剂,它具有以下通式:

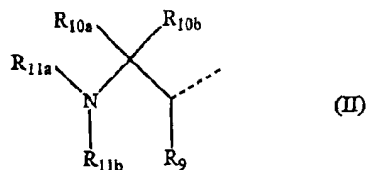
15



和其N-氧化物,盐,立体异构体,外消旋混合物,前药,酯和代谢产物,其中:

20 R_1 和 R_8 彼此独立地是氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基,芳基 C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基,芳基, Het¹, Het¹ C_{1-6} 烷基, Het², 或Het² C_{1-6} 烷基,

R_1 也可以是下式表示的基团:



其中：

R_9 、 R_{10a} 、和 R_{10b} 彼此独立地是氢， C_{1-4} 烷氧基羰基，羧基，氨羰基，
 5 单或二(C_{1-4} 烷基)氨羰基， C_{3-7} 环烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基或者 C_{1-4} 烷基，
 所述 C_{1-4} 烷基任选被芳基、 Het^1 、 Het^2 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羧
 基、氨羰基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨羰基，氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基S(=O)_t、
 羟基、氟基、卤素或任选单或二取代的氨基取代，其中所述取代基选
 10 自 C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基， C_{3-7} 环烷基， C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基， Het^1 、
 Het^2 ， Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4} 烷基；其中， R_9 、 R_{10a} 和它们所连接的碳原
 子一起还可以形成 C_{3-7} 环烷基；当L是 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)$ 或者 $-NR_8-C_{1-6}$
 亚烷基- $C(=O)$ -时， R_9 也可以是氧代基；

R_{11a} 是氢， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-7} 环烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基，
 任选单或二取代的氨羰基，任选单或二取代的氨基 C_{1-4} 烷基羰氧基， C_{1-4}
 15 烷氧基羰基，芳氧羰基， Het^1 氧羰基， Het^2 氧羰基，芳氧羰基 C_{1-4} 烷基，
 芳基 C_{1-4} 烷氧基羰基， C_{1-4} 烷基羰基， C_{3-7} 环烷基羰基， C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷
 氧基羰基， C_{3-7} 环烷基羰氧基，羧基 C_{1-4} 烷基羰氧基， C_{1-4} 烷基羰氧基，
 芳基 C_{1-4} 烷基羰氧基，芳基羰氧基，芳氧基羰氧基， Het^1 羰基， Het^1 羰
 氧基， Het^1C_{1-4} 烷氧基羰基， Het^2 羰氧基， Het^2C_{1-4} 烷基羰氧基， Het^2C_{1-4}
 20 烷氧基羰氧基或者 C_{1-4} 烷基，其任选被芳基、芳氧基、 Het^2 、卤素或羟
 基取代；其中氨基上的取代基彼此独立地选自 C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4}
 烷基， C_{3-7} 环烷基， C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基， Het^1 ， Het^2 ， Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4}
 烷基；

R_{11b} 是氢， C_{3-7} 环烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，芳基， C_{1-6} 烷基氧羰基，
 25 Het^1 ， Het^2 或 C_{1-4} 烷基，该 C_{1-4} 烷基任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基S(=O)_t、
 芳基、 C_{3-7} 环烷基、 Het^1 、 Het^2 、任选单或二取代的氨基取代，其中氨
 基上的取代基选自 C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基， C_{3-7} 环烷基， C_{3-7} 环烷
 基 C_{1-4} 烷基， Het^1 ， Het^2 ， Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4} 烷基；

其中 R_{11b} 可以通过磺酰基连接到分子的其余部分上； t 彼此独立地是0, 1或2；

R_2 是氢或者 C_{1-6} 烷基；

L 是 $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$,
5 $-NR_8-C_{1-6}$ -亚烷基 $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(=O)_2$, 其中 $C(=O)$ 基团或者 $S(=O)_2$ 基团连接到 NR_2 片断上；并且其中亚烷基片断任选被芳基, 芳基 C_{1-4} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C-4 烷基取代；

R_3 是 C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, 或芳基 C_{1-4}
10 烷基；

R_4 是氢, C_{1-4} 烷氧基羰基, 羧基, 氨基羰基, 单或二(C_{1-6} 烷基)氨基羰基, C_{3-7} 环烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或者 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被芳基、
15 Het^1 、 Het^2 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基, 氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 $S(=O)_t$ 、羟基、氟基、卤素或任选单或二取代的氨基取代, 其中氨基上的取代基选自 C_{1-4} 烷基, 芳基, 芳基 C_{1-4} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4} 烷基；

A 是 C_{1-6} 亚烷基, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)_2-$, C_{1-6} 亚烷基 $-C(=O)-$,
20 C_{1-6} 亚烷基 $-C(=S)-$ 或 C_{1-6} 亚烷基 $-S(=O)_2-$ ；其中连接到氮原子上的点是含所述基团的那些片断中的 C_{1-6} 亚烷基；

R_5 是氢, 羟基, C_{1-6} 烷基, Het^1C_{1-6} 烷基, Het^2C_{1-6} 烷基, 氨基 C_{1-6} 烷基, 其中氨基可以任选被 C_{1-4} 烷基单或二取代；

R_6 是 C_{1-6} 烷氧基, Het^1 , Het^1 氧基, Het^2 , Het^2 氧基, 芳基, 芳氧基或者氨基；并且在 $-A-$ 是除了 C_{1-6} 亚烷基以外的其他基团的情况下, R_6
25 也可以是 C_{1-6} 烷基, Het^1C_{1-4} 烷基, Het^1OC_{1-4} 烷基, Het^2C_{1-4} 烷基, Het^2OC_{1-4} 烷基, 芳基 C_{1-4} 烷基, 芳基氧 C_{1-4} 烷基, 或氨基 C_{1-4} 烷基；其中, R_6 定义中的每一个氨基均可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基为 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基羰基, C_{1-4} 烷氧基羰基, 芳基, 芳基羰基, 芳氧基羰基, Het^1 , Het^2 , 芳基 C_{1-4} 烷基, Het^1C_{1-4} 烷基或者 Het^2C_{1-4} 烷基；并且

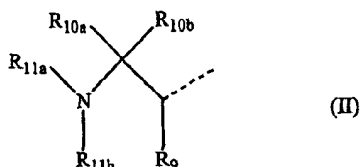
30 R_5 和 $-A-R_6$ 还可以与和它们连接的氮原子一起形成 Het^1 或 Het^2 。

根据一个实施方案, 本发明涉及式(I)的2-(取代-氨基)苯并噻唑蛋白酶抑制剂, 其N-氧化物, 盐, 立体异构体, 外消旋混合物, 前药,

酯和其代谢产物，其中：

R_1 和 R_8 彼此独立地是氢， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基，芳基 C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 环烷基， C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基，芳基， Het^1 ， Het^1C_{1-6} 烷基， Het^2 ， Het^2C_{1-6} 烷基；

5 R_1 也可以是下式的基团：



其中：

R_9 、 R_{10a} 、和 R_{10b} 彼此独立地是氢， C_{1-4} 烷氧基羰基，羧基，氨基羰基，
10 单或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基， C_{3-7} 环烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基或者 C_{1-4} 烷基，
所述 C_{1-4} 烷基任选被芳基、 Het^1 、 Het^2 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羧基、
氨基羰基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基，氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 $S(O)_t$ 、
羟基、氰基、卤素或任选单或二取代的氨基取代，其中氨基上的取代
15 基选自 C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基， C_{3-7} 环烷基， C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基，
 Het^1 ， Het^2 ， Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4} 烷基；其中， R_9 、 R_{10a} 和它们所连接的
碳原子一起还可以形成 C_{3-7} 环烷基；

R_{11a} 是氢， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-7} 环烷基，芳基，任选单或二取代
的氨基羰基，任选单或二取代的氨基 C_{1-4} 烷基羰氧基， C_{1-4} 烷氧基羰基，芳
氧基羰基， Het^1 氧基羰基， Het^2 氧基羰基，芳氧基羰基 C_{1-4} 烷基，芳基
20 C_{1-4} 烷氧基羰基， C_{1-4} 烷基羰基， C_{3-7} 环烷基羰基， C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷氧基
羰基， C_{3-7} 环烷基羰氧基，羧基 C_{1-4} 烷基羰氧基， C_{1-4} 烷基羰氧基，芳基
 C_{1-4} 烷基羰氧基，芳基羰氧基，芳氧基羰氧基， Het^1 羰基， Het^1 羰氧基，
 Het^1C_{1-4} 烷氧基羰基， Het^2 羰氧基， Het^2C_{1-4} 烷氧基羰基， Het^2C_{1-4} 烷氧基
25 羰氧基或者 C_{1-4} 烷基，该 C_{1-4} 烷基任选被芳基、芳氧基、 Het^2 、卤素或羟
基取代；其中氨基上的取代基彼此独立地选自 C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4}
烷基， C_{3-7} 环烷基， C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基， Het^1 ， Het^2 ， Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4}
烷基；

R_{11b} 是氢， C_{3-7} 环烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，芳基， Het^1 ， Het^2 或 C_{1-4}

4 烷基, 该 C_{1-4} 烷基任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基 $S(=O)_t$ 、芳基、 C_{3-7} 环烷基、 Het^1 、 Het^2 、任选单或二取代的氨基取代, 其中所述取代基选自 C_{1-4} 烷基, 芳基, 芳基 C_{1-4} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4} 烷基;

5 其中 R_{11b} 可以通过磺酰基连接到分子的其余部分上; t 彼此独立地是0, 1或2;

R_2 是氢或者 C_{1-6} 烷基;

10 L 是 $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$, $-NR_8-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(=O)_2$, 其中 $C(=O)$ 基团或者 $S(=O)_2$ 基团连接到 NR_2 片断上;

R_3 是 C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, 或芳基 C_{1-4} 烷基;

15 R_4 是氢, C_{1-4} 烷氧基羰基, 羧基, 氨羰基, 单或二(C_{1-4} 烷基)氨羰基, C_{3-7} 环烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或者 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被芳基、 Het^1 、 Het^2 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羧基、氨羰基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨羰基, 氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 $S(=O)_t$ 、羟基、氟基、卤素或任选单或二取代的氨基取代, 其中氨基上的取代基选自 C_{1-4} 烷基, 芳基, 芳基 C_{1-4} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} 烷基和 Het^2C_{1-4} 烷基;

20 A 是 C_{1-6} 亚烷基, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)_2$, C_{1-6} 亚烷基 $-C(=O)-$, C_{1-6} 亚烷基 $-C(=S)-$ 或 C_{1-6} 亚烷基 $-S(=O)_2-$; 其中连接到氮原子上的点是含所述基团的那些片断中的 C_{1-6} 亚烷基;

R_5 是氢, 羟基, C_{1-6} 烷基, Het^1C_{1-6} 烷基, Het^2C_{1-6} 烷基, 氨基 C_{1-6} 烷基, 其中氨基可以任选被 C_{1-4} 烷基单或二取代;

25 R_6 是 C_{1-6} 烷氧基, Het^1 , Het^1 氧基, Het^2 , Het^2 氧基, 芳基, 芳氧基或者氨基; 并且在 $-A-$ 是除了 C_{1-6} 亚烷基以外的其他基团的情况下, R_6 也可以是 C_{1-6} 烷基, Het^1C_{1-4} 烷基, Het^1OC_{1-4} 烷基, Het^2C_{1-4} 烷基, Het^2OC_{1-4} 烷基, 芳基 C_{1-4} 烷基, 芳基 OC_{1-4} 烷基, 或氨基 C_{1-4} 烷基; 其中, R_6 定义中的每一个氨基均可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基为 C_{1-4} 30 烷基, C_{1-4} 烷基羰基, C_{1-4} 烷氧基羰基, 芳基, 芳基羰基, 芳氧基羰基, Het^1 , Het^2 , 芳基 C_{1-4} 烷基, Het^1C_{1-4} 烷基或者 Het^2C_{1-4} 烷基; 并且

R_5 和 $-A-R_6$ 还可以与和它们连接的氮原子一起形成 Het^1 或 Het^2 。

本发明也涉及本发明化合物中氮原子的季铵化作用。碱性氮可以用本领域普通技术人员公知的任何试剂季胺化，这些试剂包括，例如，低级烷基卤，硫酸二烷基酯，长链卤化物和芳烷基卤化物。

5 无论什么时候，在定义式(I)的化合物时使用术语"取代"就意味着表示使用"取代"的表达式中所标明的原子上一个或多个氢被指出的基团代替，条件是不超过标明原子的正常价数，而且这种取代会产生化学上稳定的化合物，即，产生的化合物充分稳定，能从反应混合物中有效地分离为适用的纯度，并配制成治疗剂。

10 这里使用的术语"卤"或者"卤素"作为一个基团或者基团的一部分一般指氟，氯，溴或者碘。

术语" C_{1-4} 烷基"作为一个基团或者基团的一部分定义为含有1-4个碳原子的直链和支链饱和烃基，如，甲基，乙基，丙基，丁基和2-甲基丙基等。

15 术语" C_{1-6} 烷基"作为一个基团或者基团的一部分定义为含有1-6个碳原子的直链和支链饱和烃基，如 C_{1-4} 烷基中定义的基团和戊基，己基，2-甲基丁基，3-甲基戊基等。

20 术语" C_{1-6} 亚烷基"作为一个基团或者基团的一部分定义为含有1-6个碳原子的二价直链和支链饱和烃基，如亚甲基，1,2-亚乙基，1,3-亚丙基，1,2-亚丙基，1,4-亚丁基，1,5-亚戊基，1,6-亚己基，2-甲基-1,4-亚丁基，3-甲基-1,5-亚戊基等。

术语" C_{2-6} 烯基"作为一个基团或者基团的一部分定义为含有至少一个双键的含2-6个碳原子的直链和支链烃基，如，乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基等。

25 术语" C_{2-6} 炔基"作为一个基团或者基团的一部分定义为含有至少一个三键的含2-6个碳原子的直链和支链烃基，如，乙炔基，丙炔基，丁炔基，戊炔基，己炔基等。

术语" C_{3-7} 环烷基"作为一个基团或者基团的一部分一般是指环丙基，环丁基，环戊基，环己基或环庚基。

30 术语"芳基"作为一个基团或者基团的一部分意味着包括苯基和萘基，两者均可以任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，卤素，羟基，任选单或者二取代的氨基，硝基，氰基，卤代 C_{1-6} 烷基，羧基， C_{1-6} 烷氧基羰基， C_{3-7} 环烷基，Het¹，任选

单或者二取代的氨基羰基, 任选单或者二取代的氨基C₁₋₆烷基, 甲硫基, 甲磺酰基, 和任选被一个或多个以下取代基取代的苯基, 该取代基选自C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基, 卤素, 羟基, 任选被单或二取代的氨基, 硝基, 氰基, 卤代C₁₋₆烷基, 羧基, C₁₋₆烷氧基羰基, C₃₋₇环烷基, Het¹, 任选单或者二取代的氨基羰基, 甲硫基和甲磺酰基; 其中, 任何氨基官能团上的任选取代基独立地选自C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基羰基, C₁₋₆烷氧基-A-, Het¹-A-, Het¹C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₆烷基-A-, Het¹氧-A-, Het¹氧-C₁₋₄烷基-A-, 苯基-A-, 苯基氧-A-, 苯基氧C₁₋₄烷基-A-, 苯基C₁₋₆烷基-A-, C₁₋₆烷氧基羰基氨基-A-, 氨基-A-, 氨基C₁₋₆烷基和氨基C₁₋₆烷基-A-, 其中每一个氨基可以任选被C₁₋₄烷基单取代或者如果可能的话二取代, 并且其中A的定义如上。

术语"卤代C₁₋₆烷基"作为一个基团或者基团的一部分定义为被一个或多个卤素原子取代的C₁₋₆烷基, 所述卤素原子优选氯或氟原子, 更优选氟原子。优选的卤代C₁₋₆烷基包括, 例如三氟甲基和二氟甲基。

术语"Het¹"作为一个基团或者基团的一部分定义为饱和或部分不饱和的单环、双环或者三环杂环, 它优选含有3-14个环单元, 更优选5-10个环单元, 更优选5-8个环单元, 它包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子环单元, 并且在其中一个或多个碳原子上可以任选被以下基团取代, 该基团为C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基, 卤素, 羟基, 氧, 任选单或者二取代的氨基, 硝基, 氰基, 卤代C₁₋₆烷基, 羧基, C₁₋₆烷氧基羰基, C₃₋₇环烷基, 任选单或者二取代的氨基羰基, 任选单或者二取代的氨基C₁₋₆烷基, 甲硫基, 甲磺酰基, 芳基以及含有3-14个环单元的含有一个或多个选自氮、氧或硫的饱和或部分不饱和的单环, 双环或者三环杂环, 其中在任何氨基官能团上的任选取代基独立地选自C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基羰基, C₁₋₆烷氧基-A-, Het²-A-, Het²C₁₋₆烷基, Het²C₁₋₆烷基-A-, Het²氧-A-, Het²氧C₁₋₄烷基-A-, 芳基-A-, 芳氧基-A-, 芳氧基C₁₋₄烷基-A-, 芳基C₁₋₆烷基-A-, C₁₋₆烷氧基羰基氨基-A-, 氨基-A-, 氨基C₁₋₆烷基和氨基C₁₋₆烷基-A-, 其中每一个氨基可以任选被C₁₋₄烷基单取代或者如果可能的话被二取代, 且其中A的定义如上。

术语"Het²"作为一个基团或者基团的一部分定义为芳香单环、双环或者三环杂环, 它优选含有3-14个环单元, 更优选5-10个环单元, 更优选5-6个环单元, 它包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子环

单元，并且在其一个或多个碳原子上可以任选被以下基团取代，该基团为C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，卤素，羟基，氧，任选单或者二取代的氨基，硝基，氰基，卤代C₁₋₆烷基，羧基，C₁₋₆烷氧基羰基，C₃₋₇环烷基，任选单或者二取代的氨基羰基，任选单或者二取代的氨基C₁₋₆烷基，甲硫基，
 5 甲磺酰基，芳基，Het¹以及含有3-14个环单元的芳族单环，双环或者三环杂环；其中，任何氨基官能团上的任选取代基独立地选自C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷基羰基，C₁₋₆烷氧基-A-，Het¹-A-，Het¹C₁₋₆烷基，Het¹C₁₋₆烷基-A-，Het¹氧-A-，Het¹氧-C₁₋₄烷基-A-，芳基-A-，芳基氧-A-，芳基氧C₁₋₄烷基-A-，芳基C₁₋₆烷基-A-，C₁₋₆烷氧基羰基氨基-A-，氨基-A-，氨基C₁₋₆
 10 烷基和氨基C₁₋₆烷基-A-，其中每一个氨基可以任选被C₁₋₄烷基单或可能的话二取代，并且其中A的定义如上。

这里使用的术语(=O)与它所连接的碳原子一起形成羰基片断。

本发明前面使用的术语"一个或多个"覆盖了所有可利用碳原子被取代的可能性，适当的话，优选被一、二或者三取代。

15 当在任何组分中任何变量(例如卤素或者C₁₋₄烷基)存在一次以上时，每一次的定义都是独立的。

整个文本中使用的术语"前药"意指药理学上可接受的衍生物，如酯、酰胺和磷酸酯，这样会使所得的衍生物的活体内生物转化产品成为式(I)化合物中的定义的活性药物。Goodman和Gilman对前药的一般
 20 描述(The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第8版, McGraw-Hill, Int., Ed.1992, "Biotransformation of Drugs", 第13-15页)在此引入作为参考。本发明化合物的前药通过对化合物上存在的官能团进行改性而制备，改性方式是使改进型能在常规的操作或者在活体内裂解成母体化合物。本发明化合物的前药包括其中一个
 25 羟基，例如不对称碳原子上的羟基或者氨基键合到任意的基团上的那些化合物，当给患者服以前药时，该化合物裂解分别形成游离的羟基或者氨基。

前药的典型实例描述参见W099/33795, W099/33815, W099/33793和W099/33792, 所有这些均在此引入作为参考。

30 前药的特征在于具有优良的水溶性，增加的生物利用度并容易在活体内新陈代谢成活性抑制剂。

用于治疗用途时，式(I)化合物的盐是其中反离子为药理学上或者生

理学上可接受的的那些盐。但是，含有药学上不能接受的反离子的盐也可以用于，例如，制备或者纯化药学上可接受的式(I)化合物的过程中。所有的盐，无论是药学上可接受的盐或者是药学上不可接受的盐均包括在本发明的范围之内。

5 本发明化合物能够形成药学上可接受的或者生理学上可允许的加成盐形式，这种加成盐可以很方便地使用适当的酸来制备，如，无机酸，例如氢卤酸，比如盐酸或者氢溴酸；硫酸；硝酸；磷酸等；或者有机酸，如，乙酸，丙酸，羟乙酸，乳酸，丙酮酸，草酸，丙二酸，琥珀酸，马来酸，反丁烯二酸，苹果酸，酒石酸，柠檬酸，甲烷磺酸，
10 乙烷磺酸，苯磺酸，对-甲苯磺酸，仙客来酸，水杨酸，对-氨基水杨酸，pamoic酸等。

相反，所述酸加成盐形式可以通过用适当的碱进行处理而转化成游离碱形式。

15 通过用适当的有机和无机碱进行处理，含酸性质子的式(I)化合物也可以转化为它们的无毒金属盐或胺加成盐形式。适当的碱盐形式包括，例如，铵盐，碱金属和碱土金属盐，例如锂、钠、钾、镁、钙盐等，有机碱盐，例如苜蓿青霉素、N-甲基、-D-葡糖胺、hydrabamine盐，以及氨基酸盐，如，精氨酸、赖氨酸盐等。

20 相反，所述碱加成盐形式可以通过用适当的酸进行处理而转化成游离酸形式。

术语“盐”也包括本发明化合物能够形成的水合物以及溶剂加成形式。这种形式的实例是，例如水合物，醇化物等。

本发明化合物的N-氧化物形式意味着包括式(I)化合物中一个或者几个氮原子被氧化成所谓的N-氧化物的形式。

25 本发明的化合物也可以存在于它们的互变异构形式中。这种互变异构形式，尽管在上述化学式中没有明确指出，但确定为包括在本发明的范围内。

如在上文中使用的术语“本发明化合物的立体化学异构形式”定义为本发明化合物可以具有的由相同原子通过相同序列键连接起来而组成的所有合理化合物，但是这种化合物具有不同的三维结构，这种结
30 构是不可互换的。

除非另作说明或者另行指出，一个化合物的化学名称包含该化合

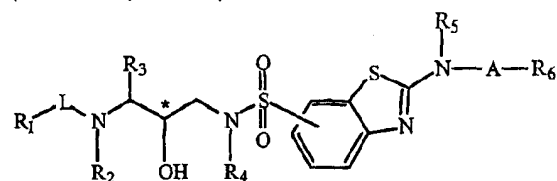
物可能具有的所有合理立体化学异构形式的混合物。所述混合物可以包含该化合物基本分子结构的所有非对映体和/或对映异构体。本发明化合物所有的立体化学异构形式，不管是纯的形式，还是彼此混合的形式，均规定为包括在本发明的范围内。

5 在这里提到的化合物以及中间体的纯的立体异构形式定义为基本上不含该化合物或者中间体相同基本分子结构的其它对映异构或者非对映形式的异构体。特别是，术语"立体异构体纯"是指这样的化合物或者中间体，其立体异构过量为至少80%(即最少90%的一种异构体和最多10%的另一种可能的异构体)，最高立体异构过量为100%(即100%的一种异构体，另一种异构体不存在)，更特别是，化合物或者中间体的立体异构过量为90%直到100%，甚至更特别是其立体异构过量为94%直到100%，最特别是其立体异构过量为97%直到100%。术语"对映异构纯"和"非对映纯"应该做同样的理解，然而要注意所讨论的分别是混合物的对映异构过量和非对映过量。

15 本发明化合物和中间体的纯的立体异构形式可以通过使用本领域已知的方法获得。例如，对映异构体可以通过用旋光活性酸选择结晶它们的非对映盐而彼此分离开来。或者，对映异构体可以通过使用手性固定相的色谱技术而得到分离。所述纯的立体化学异构形式也可以由相应的适当原料的纯立体化学异构形式衍生而来，条件是发生的反应是立体选择性的。优选，如果需要具体的立体异构体的话，所述化合物应当通过立体有择制备方法来合成。这些方法使用对映异构纯的原料将是有利的。

25 化学式(I)的非对映外消旋体可以通过习用的方法分别获得。可以有利使用的适当的物理分选方法是，例如，选择结晶和色谱法，比如柱色谱法。

对所属技术领域的专业人员来说很清楚，化学式(I)的化合物包含至少一个不对称中心，因此它可以以不同的立体异构形式存在。这个不对称中心在下图中用星号(*)表示。



式(I)化合物中可能存在的每一个不对称中心的绝对构型可以通过立体化学描述符号R和S标明,这种R和S表示法相当于在Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30中描述的规则。用星号(*)标明的碳原子优选具有R构型。

- 5 本发明也打算包括本发明化合物上存在原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但是具有不同质量数的那些原子。作为一般的实例,但并不仅限于此,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括C-13和C-14。

10 在下文中无论什么时候使用,术语"式(I)的化合物",或者"本发明的化合物"或者类似的术语均意味着包括通式(I)的化合物,其N-氧化物,盐,立体异构形式,外消旋混合物,前药,酯和代谢产物,以及其季胺化氮同系物。

一类特定的化合物是其中适用一种或多种以下限制的式(I)化合物:

- 15 R_1 是氢, Het^1 , Het^2 , 芳基, Het^1C_{1-6} 烷基, Het^2C_{1-6} 烷基, 芳基 C_{1-6} 烷基, 更特别是, R_1 是氢; 含有5-8个环单元包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子环单元并任选被取代的饱和或部分不饱和单环或者双环杂环; 任选被一个或多个取代基取代的苯基, 含有5-6个环单元包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子环单元并任选在一个或多个碳原子上被取代的芳族单环杂环; 或者被以下取代基取代的 C_{1-6} 烷基, 该取代基是具有5-6个环单元包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子环单元并任选在一个或多个碳原子上被取代的芳族单环杂环;

R_{11a} 是H, 烷氧基羰基;

R_{11b} 是任选被芳基取代的 C_{1-4} 烷基;

- 25 R_2 是氢;

L 是 $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$, $-NR_3-C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$, 更特别是, L 是 $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, 其中, 在所有情况下, $C(=O)$ 基团均连接到 NR_2 片断上;

R_3 是芳基 C_{1-4} 烷基, 特别是芳甲基, 更特别是苯甲基;

- 30 R_4 是任选取代的 C_{1-6} 烷基, 特别是任选被以下基团取代的 C_{1-6} 烷基, 所述基团是芳基、 Het^1 、 Het^2 、 C_{3-7} 环烷基或任选单或者二取代的氨基, 其中氨基上的取代基选自 C_{1-4} 烷基, 芳基, Het^1 和 Het^2 ;

A是C₁₋₆亚烷基, -C(=O)-或C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, 特别是, A是亚甲基,

1, 2-亚乙基, 1, 3-亚丙基, -C(=O)-或-CH₂-C(=O)-;

R₅是氢, C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₆烷基, 氨基C₁₋₆烷基, 其中氨基可以任选被C₁₋₄烷基单或二取代;

R₆是C₁₋₆烷氧基, Het¹, 芳基, 氨基; 和在-A-是除C₁₋₆亚烷基以外的情况下时, R₆也可以是C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₄烷基, 芳氧基C₁₋₄烷基或者氨基C₁₋₄烷基; 其中, 每一个氨基均可以任选被取代; 或者R₅和-A-R₆还可以与和它们连接的氮原子一起形成Het¹.

10 一种特定的式(I)化合物是: 其中R₁是Het¹, 芳基, Het²C₁₋₆烷基; R₂是氢; L是-C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-, 其中在所有情况下C(=O)基团均连接到NR₂片断上; R₃是苯甲基; 和R₄是C₁₋₆烷基。

还有一种特殊的式(I)化合物是: 其中A是C₁₋₆亚烷基或-C(=O)-; R₅是氢, 甲基, Het¹C₁₋₆烷基, 氨基C₁₋₆烷基, 其中氨基可以任选被C₁₋₄烷基单或二取代; R₆是C₁₋₆烷氧基, Het¹, 氨基; 和在-A-是除C₁₋₆亚烷基以外的情况下时, R₆也可以是C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₄烷基或者氨基C₁₋₄烷基; 其中, 每一个氨基均可以任选被取代。

20 一类令人感兴趣的式(I)化合物是, 其中-A-是羰基, R₆是芳基, Het¹C₁₋₄烷基, 芳氧基C₁₋₄烷基或者氨基C₁₋₄烷基, 其中氨基可以任选被取代; 或者-A-是羰基, R₆是C₁₋₄烷基, R₅是Het¹C₁₋₆烷基或氨基C₁₋₆烷基, 其中氨基可以任选被C₁₋₄烷基单或二取代。

另一种令人感兴趣的式(I)化合物是, 其中-A-是C₁₋₆亚烷基, R₆是氨基和Het¹; 其中氨基可以任选被C₁₋₄烷基单或者二取代。

25 另一种令人感兴趣的式(I)化合物是, 其中R₁是氢, C₁₋₆烷基, C₂₋₆烯基, 芳基C₁₋₆烷基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₇环烷基C₁₋₆烷基, 芳基, Het¹, Het¹C₁₋₆烷基, Het², Het²C₁₋₆烷基; 其中, Het¹是具有5或6个环单元的饱和或部分不饱和单环杂环, 它包含一个或多个选自氮、氧或者硫的杂原子环单元并且在一个或多个碳原子上任选被取代。

30 另一种令人感兴趣的式(I)化合物是: 其中L是-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-。

另一个种令人感兴趣的式(I)化合物是: 其中:

A是C₁₋₆亚烷基, -C(=O)-或者C₁₋₆亚烷基-C(=O)-; 其中连接到氮原

子上的点是含所述基团的那些片断中的C₁₋₆亚烷基;

R₅是氢, C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₆烷基, Het²C₁₋₆烷基, 氨基C₁₋₆烷基, 其中氨基可以任选被C₁₋₄烷基单或二取代; 和

5 在-A-是-C(=O)-的情况下, R₆是C₁₋₆烷氧基, Het¹, Het¹氧或者Het²氧, 芳基, Het¹C₁₋₄烷基, Het¹氧C₁₋₄烷基, Het²C₁₋₄烷基, Het²氧C₁₋₄烷基, 芳基C₁₋₄烷基, 芳基氧C₁₋₄烷基, 或氨基C₁₋₄烷基; 和

在-A-是C₁₋₆亚烷基的情况下, R₆是氨基, C₁₋₆烷氧基, Het¹, Het¹氧或者Het²氧; 和

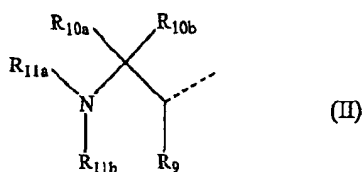
10 在-A-是C₁₋₆亚烷基-C(=O)-的情况下, R₆是C₁₋₆烷氧基, Het¹, Het¹氧或Het²氧, 芳基, C₁₋₆烷基, Het¹C₁₋₄烷基, Het¹氧C₁₋₄烷基, Het²C₁₋₄烷基, Het²氧C₁₋₄烷基, 芳基C₁₋₄烷基, 芳基氧C₁₋₄烷基, 或氨基C₁₋₄烷基;

其中, R₆定义中的每一个氨基均可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自C₁₋₄烷基, C₁₋₄烷基羰基, C₁₋₄烷氧基羰基, 芳基, 芳基羰基, 芳氧基羰基, Het¹, Het², 芳基C₁₋₄烷基, Het¹C₁₋₄烷基或者
15 Het²C₁₋₄烷基; 和

R₅和-A-R₆与和它们连接的氮原子一起还可以形成Het¹, 其中Het¹被至少一个桥氧(oxo)基取代。

令人感兴趣的是这样的化合物, 其中L是-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-或者-NR₈-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, 和R₁是如下式的基团:

20



其中:

R₉是氧代(oxo),

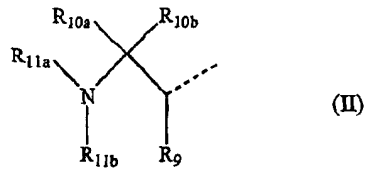
25 R_{10a}和R_{10b}彼此独立地是, 氢或C₁₋₄烷基, 该C₁₋₄烷基任选被芳基、Het¹、Het²、C₁₋₄烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、羟基或者任选单或者二取代的氨基取代, 其中氨基上的取代基选自C₁₋₄烷基,

R_{11a}是芳基C₁₋₄烷基, 或者任选被芳基或卤素取代的C₁₋₄烷基, 和

R_{11b}是氢或者C₁₋₆烷氧基羰基。

同样令人感兴趣的是这样的化合物, 其中L是-O-C₁₋₆亚烷基-

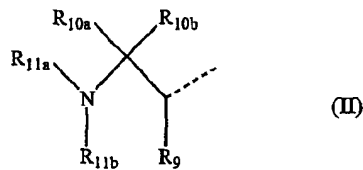
C(=O)-或者-NR₈-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, 和R₁是如下式的基团:



其中:

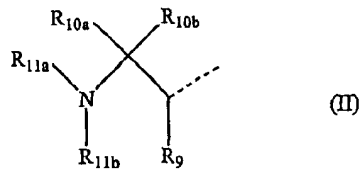
- 5 R₉是氧,
 R_{10a}和R_{10b}是氢,
 R_{11a}是芳基C₁₋₄烷基, 其中所述芳基被卤素取代, 和
 R_{11b}是氢或C₁₋₆烷氧基羰基。

其它令人感兴趣的是这样的化合物, 其中L是-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-或者-NR₈-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, 和R₁是如下式的基团:



其中: R₉是氧, R_{10a}和R_{10b}是氢, R_{11a}是间氟苄基, R_{11b}是氢或C₁₋₆烷氧基羰基。

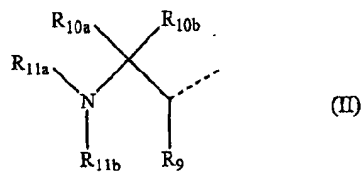
15 另一种令人感兴趣的是这样的化合物, 其中L是-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-或者-NR₈-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, 和R₁是如下式的基团:



其中:

20 R₉是氧, R_{10a}和R_{10b}是氢, R_{11a}是间氟苄基, R_{11b}是氢。

其他令人感兴趣的是这样的化合物, 其中L是-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-或者-NR₈-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-, 和R₁是如下式的基团:



其中： R_9 是氧， R_{10a} 和 R_{10b} 是氢， R_{11a} 是间氟苄基， R_{11b} 是叔丁基氧羰基。

有趣的是，本发明的化合物可以包括化学反应性片断，该片断能够形成定域位共价键，这样会使所述化合物增加组织保留值和半衰期。这里使用的术语"化学反应性基团"是指能够形成共价键的化学基团。一般来说，反应性基团在液相环境中稳定并通常是羧基，磷酰基，或者是合理而可行的酰基，或者是酯或混合酸酐的形式，或者是亚氨酸酯，或者是马来酸亚胺酸酯，这样它就能够与诸如氨基、羟基或硫醇的官能度在例如血液组分的目标位置上形成共价键。

在给需要所述化合物的个体给药时，所述化合物能够与，例如血液组分形成定域位共价键，这样本发明的所述化合物就具有增加的组织保留值和半衰期。通常来说，在血液组分的生存期内将能够保持这种形成的共价键，除非它的目的是作为一个释放位(release site)。所述新化合物的主要优点是提供有效作用时只需要少量的化合物。这一优点可以通过递送指标、反应性疾病单元Y和反应性官能度之间的高产率反应以及反应后所形成的化学键具有不可逆性质给以解释。此外，一旦与膜或者组织结合起来，本发明的所述化合物就不容易受到肝脏代谢作用、肾过滤和排泄的影响，并且甚至可以免于受到通常导致活性损失和排出加速的蛋白酶(包括肽链内切酶)活性的影响。

这里使用的"血液组分"是指凝固或者移动的血液组分。凝固血液组分是指非移动血液组分，包括组织，膜受体，间质蛋白质，血纤维蛋白质，胶原蛋白，血小板，内皮细胞，上皮细胞和与它们有关的膜及膜受体，体壁细胞，骨骼和平滑肌细胞，神经元成分，骨细胞和破骨细胞，以及所有的人体组织，特别是与循环和淋巴系统有关的那些组织。移动血液组分是在任意延长期限，通常不超过5分钟，更一般地为不超过1分钟内不具有凝固态的血液成分。这些血液组分与膜无关，能在血液中存在延长的时间段，并能以最低浓度为至少0.1微克/毫升的量存在。移动血液组分包括血清清蛋白，铁传递蛋白，铁蛋白以及

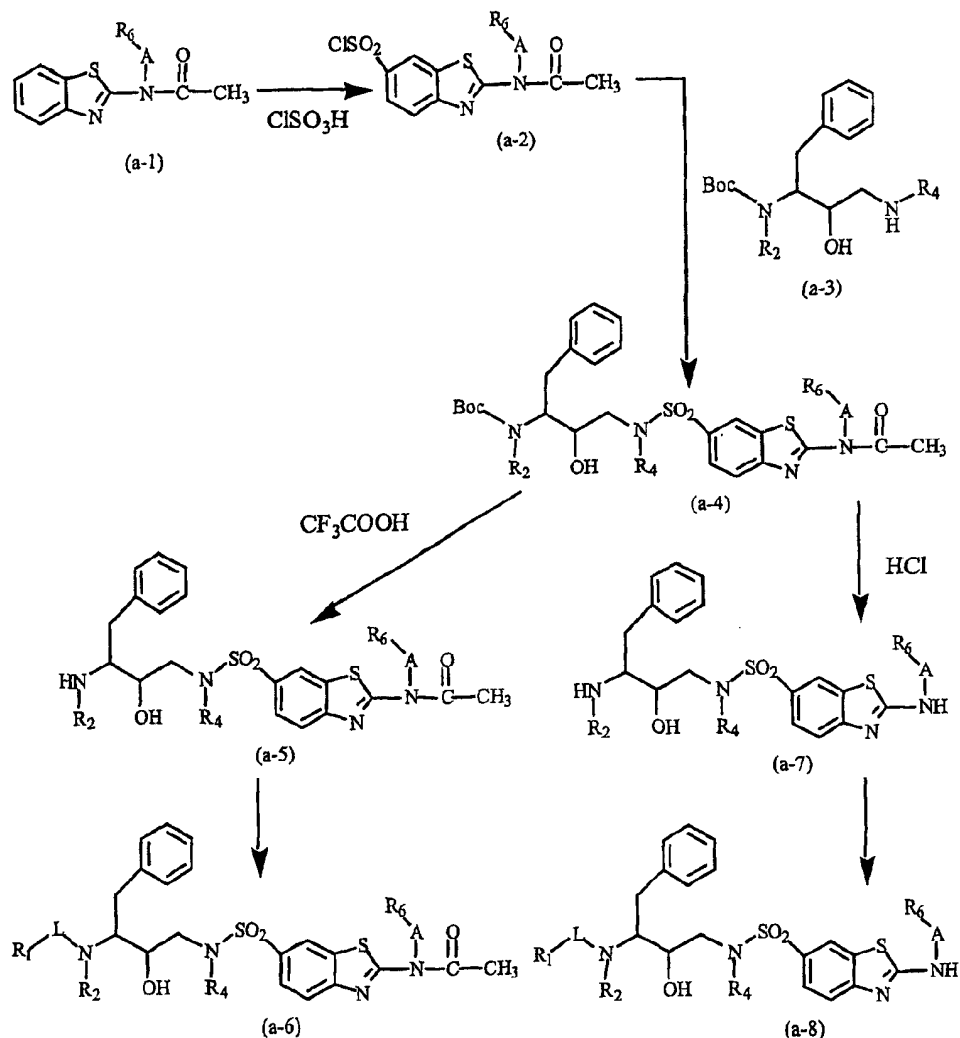
免疫球蛋白，如IgM和IgG。移动血液组分的半衰期至少为约12小时。

式(I)的化合物通常可以使用类似于以下参考文献中所述的方法制备，如W095/06030，W096/22287，W096/28418，W096/28463，W096/28464，W096/28465和W097/18205。

- 5 以下描述制备本发明化合物的具体反应过程。在如下所述的制备过程中，反应产物可以从介质中分离出来，如果必要的话，还可以根据本领域已知的通用方法，如萃取、结晶、研磨和色谱法进行纯化。

流程A

10



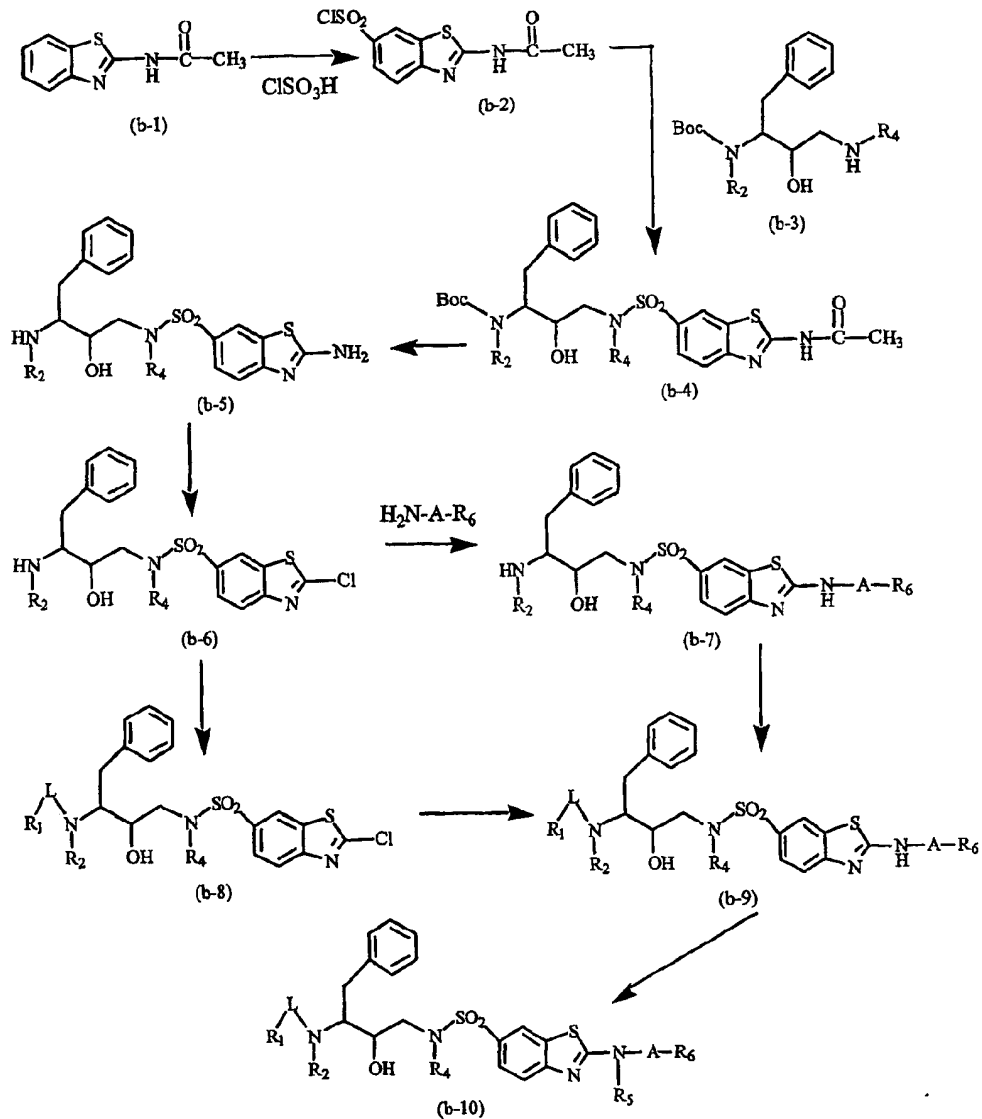
按照EP-A-0,445,926描述的方法制备2-乙酰氨基-6-氯代磺酰基苯并噻唑(中间体a-2)。中间体a-4是通过使中间体a-3(根据

W097/18205中描述的方法制备,并参见流程F)与中间体a-2在惰性反应溶剂,如二氯甲烷中反应制备的,反应在诸如三乙胺的碱存在下在低温,例如0℃下进行。中间体a-3中的Boc基团是叔丁氧羰基保护基。它可以很方便地替代为另一种适合的保护基,如苯二甲酰亚胺基 (phtalimido) 或苄氧羰基。将中间体a-4作为原料,使用如三氟乙酸的酸在适合的溶剂,如二氯甲烷中脱保护,得到中间体a-5。所得中间体可以进一步与式R₁-L-(离去基团)表示的中间体反应,反应在碱,比如三乙胺的存在下以及任选在1-(3-二甲基氧丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)或如叔丁醇的醇存在下,在适合的溶剂,如二氯甲烷中进行。10 这样会形成中间体a-6。特别是,式R₁-C(=O)-OH的中间体适合于进一步与中间体a-5反应。

或者,中间体a-4可以用强酸,比如盐酸的异丙醇溶液,在适合的溶剂,比如乙醇和二氧六环的混合物中脱保护,从而制得中间体a-7。中间体a-8可以按类似于制备中间体a-6所述的方法制备。

15

流程B

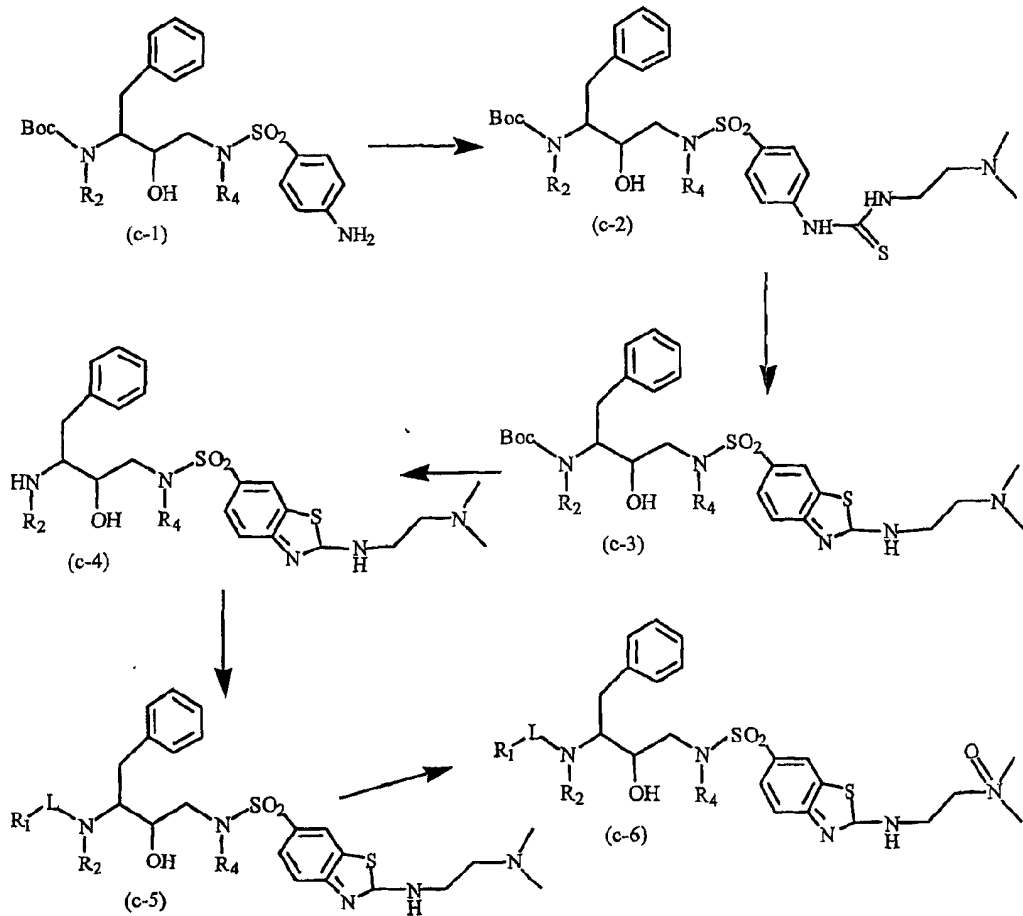


中间体b-5可以根据流程图A中所述的方法制备。

- 5 氨基苯并噻唑衍生物b-5可以通过，例如用亚硝酸钠与磷酸的组合处理，随后再用硫酸铜和氯化钠处理而脱胺化，得到中间体b-6。然后，中间体b-6可以与式 $\text{R}_1\text{-L}$ -(离去基团)表示的中间体反应，反应在碱，比如三乙胺的存在下以及任选在EDC或如叔丁醇的醇的存在下，在适合的溶剂，如二氯甲烷中进行，这样会获得中间体b-8。中间体b-8可以
- 10 进一步用式 $\text{H}_2\text{N-A-R}_6$ 的胺在适合的溶剂，比如乙腈中衍生而得到中间体b-9。或者，中间体b-6可以按流程B中所示首先与 $\text{H}_2\text{N-A-R}_6$ 反应，然后

与式R₁-L-(离去基团)反应。最后，中间体b-9可以进一步与R₃COCl或与其具有同等功能的物质在碱，比如三乙胺的存在下，在适合的溶剂，比如二氯甲烷中反应。通常情况下，所述反应在惰性气氛下进行。

5 流程C

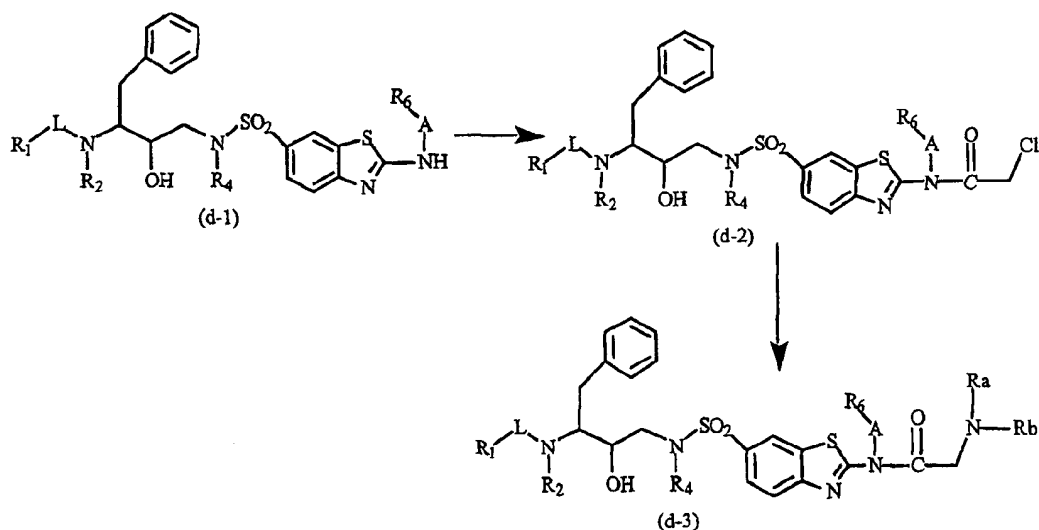


在流程C中举例说明了式(I)化合物的另一种制备方法。

- 10 根据US6, 140, 505所述方法制备的中间体c-1与硫羰基二咪唑在惰性反应溶剂，如四氢呋喃中反应，然后所得中间体进一步与例如二甲基乙胺的胺反应，得到硫脲衍生物c-2。然后，所述中间体c-2在酸，如乙酸的存在下用溴环化，得到苯并噻唑衍生物c-3。流程C中下面的两个步骤类似于流程A中制备中间体a-5和a-6的步骤。如果需要的话，可以使用例如间氯过苯甲酸在二氯甲烷中对中间体c-5进行N-氧化。

制备乙酰胺基取代的苯并噻唑的具体方法在流程D中进行描述。

流程D

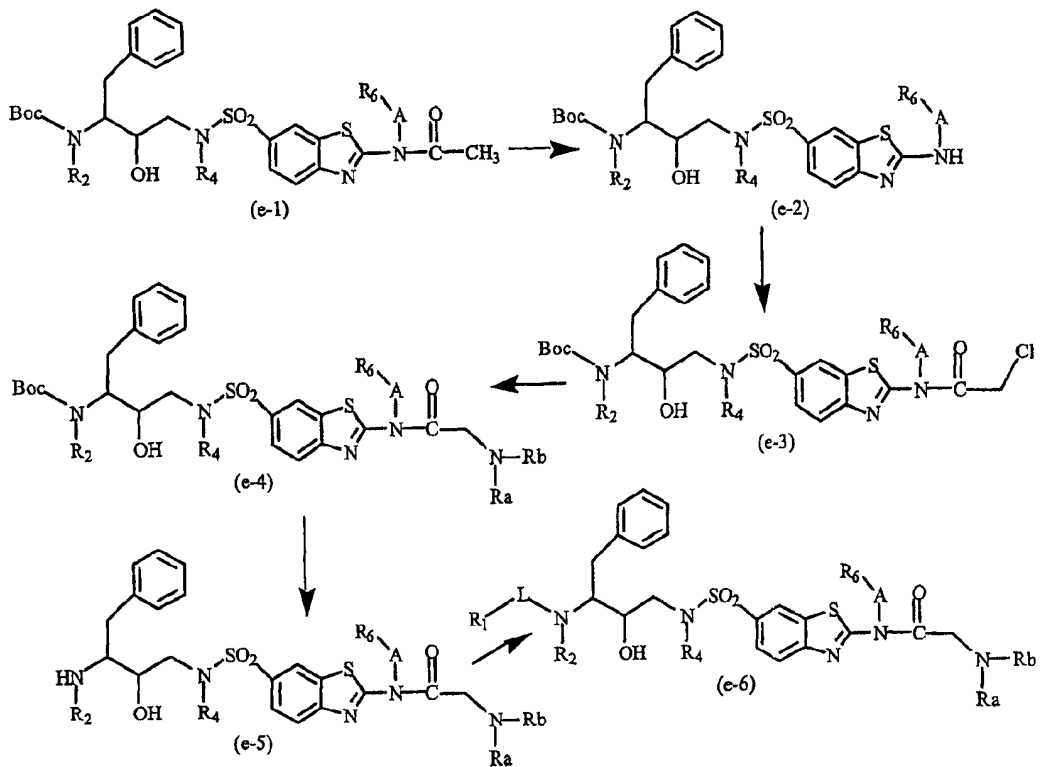


5

按照流程A中所述方法制备的中间体d-1可以与氯代乙酰氯或者功能类似的物质在碱，如三乙胺的存在下，在溶剂，如1,4-二氧六环中反应，以得到式d-2的酰胺。所述中间体d-2可以进一步与式NR_aR_b的胺反应，其中R_a和R_b定义为变量R₆中氨基上的合理取代基。

10 制备乙酰胺基取代的苯并噻唑的另一个具体方法在流程E中进行描述。

流程E

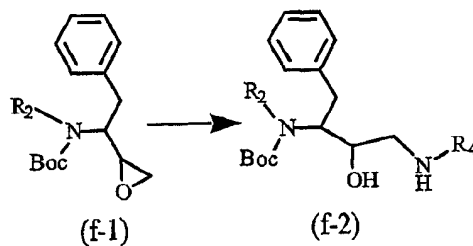


中间体e-2可以通过用如碳酸钠的碱，在含水介质，如水和二氧六环的混合物中对按照流程A中所述方法制备的中间体e-1进行处理而制备。流程E中所述获得中间体e-6的合成步骤全部类似于上述合成流程中所述的反应步骤。

上述制备过程中使用的许多中间体和原料都是已知化合物，而其它的则可以根据本领域已知的制备所述或者类似化合物的方法制备。

10

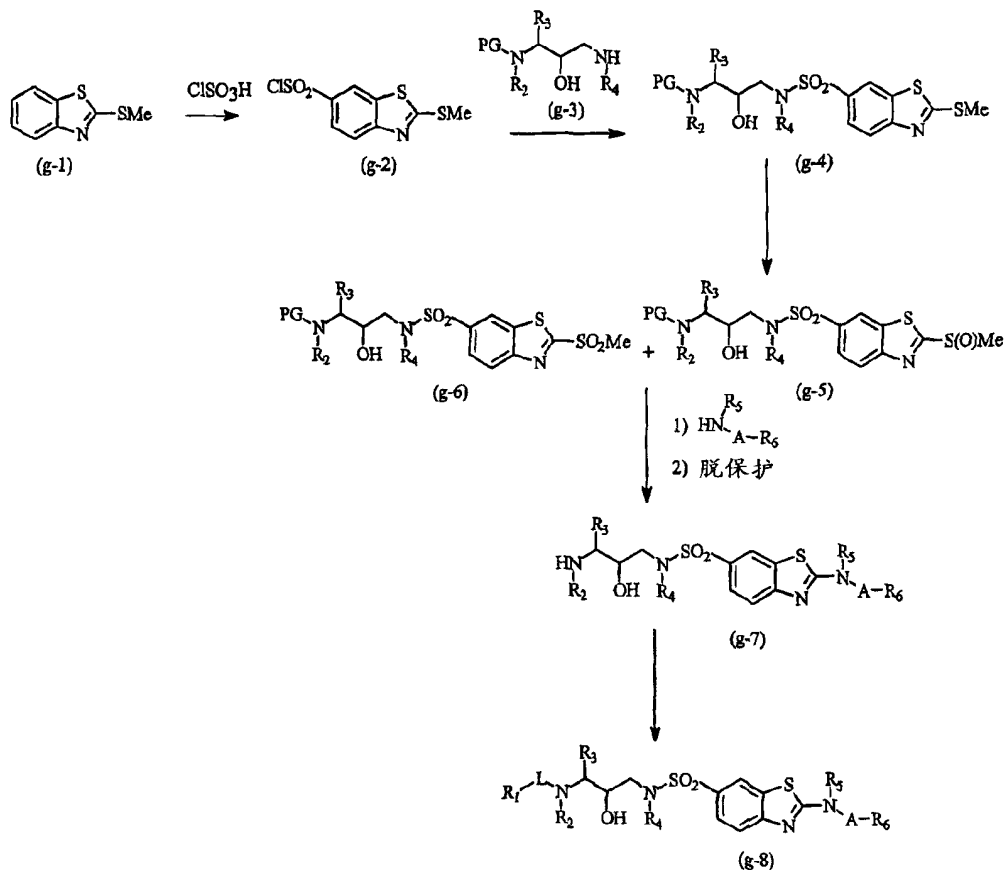
流程F



中间体f-2，相当于流程A中的中间体a-3，可以通过在适合的溶剂，如异丙醇中向中间体f-1加入式H₂N-R₄的胺而得以制备。

本发明的化合物也可以根据流程G中描述的方法制取。

5 流程G



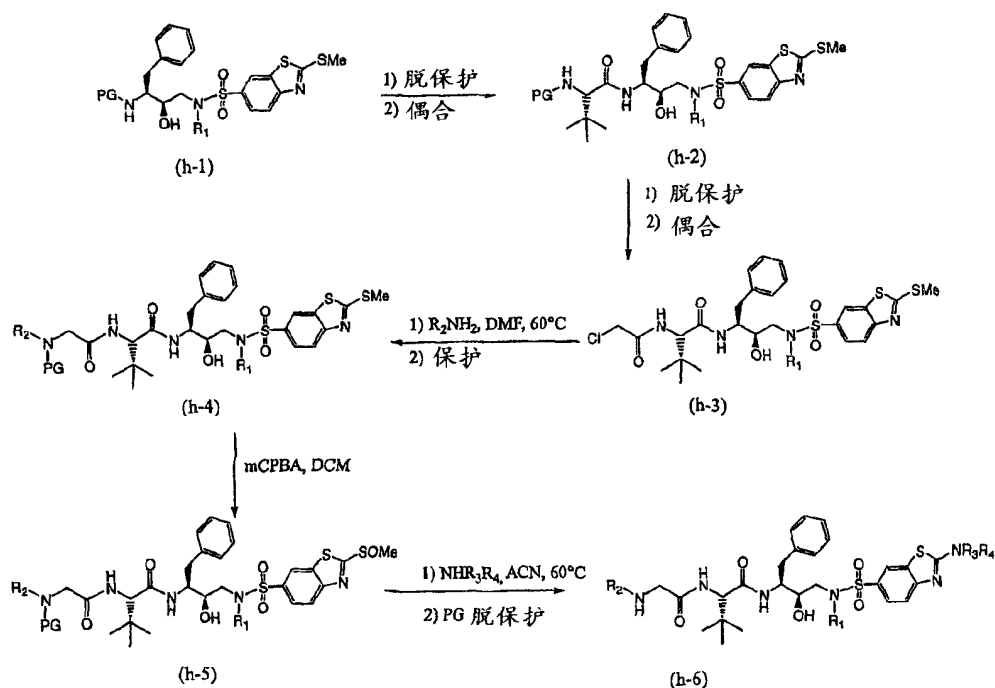
- 苯并噻唑衍生物g-1可以与氯磺酸反应，随后用亚硫酸二氯处理，得到中间体g-2。所述中间体g-2可以进一步与中间体g-3反应，生成中
- 10 中间体g-4，其中PG意指适合的保护基，例如Boc。所述反应可以在适合的溶剂，例如2-甲基四氢呋喃中和任选在适合的碱，如三乙胺存在下进行，然后中间体g-4可以与适合的反应物，如间氯过氧苯甲酸(mCPBA)或单过氧邻苯二甲酸镁六水合物(MMPP)在适合的溶剂，如2-甲基四氢呋喃和乙醇的存在下反应，从而得到中间体g-5和g-6。
- 15 脱保护反应后，中间体g-5和g-6可以进一步用式HN(R₅)A-R₆表示的化合物衍生，得到中间体g-7。然后，中间体g-7可以与式R₁-L-(离

去基团)表示的中间体反应,反应在碱,比如三乙胺的存在下以及任选在EDC或如叔丁醇的醇的存在下,在适合的溶剂,如二氯甲烷中进行,这样会获得化合物g-8,式(I)的化合物。

制备本发明某些化合物的另一种特定的途径在流程H中描述。

5

流程H



在使用本领域已知的方法,比如当PG是Boc基团时,使用HCl的异丙醇溶液,对h-1脱除保护基后,得到的游离胺与羧酸在偶合剂,如EDC和HOBt的存在下在有机溶剂,如二氯甲烷中反应,生成h-2。

在一个优选实施方案中,羧酸是Boc保护的左旋叔亮氨酸。然后h-2如先前所述进行脱保护并与氯乙酸在EDC和HOBt的存在下,在二氯甲烷中反应得到中间体h-3,该中间体h-3进一步在加热条件下在有机溶剂,如二甲基甲酰胺(DMF)中用伯胺取代,之后用适当的保护基,比如Boc保护得到中间体h-4。

中间体h-4与间氯过氧苯甲酸在二氯甲烷中反应得到亚砷h-5,它在加热条件下,在有机溶剂,比如乙腈中被式 NHR_3R_4 的胺取代。如先前所述脱除保护基后最终获得化合物h-6。

按照本领域已知的将三价氮转化为其N-氧化物形式(如流程C中对于中间体c-6所示)的方法,式(I)的化合物也可以转化为相应的N-氧化物形式。所述N-氧化反应通常可以通过使式(I)的原料与适当的有机或者无机过氧化物反应而进行。适当的无机过氧化物包括,例如过氧化氢,碱金属或者碱土金属过氧化物,例如过氧化钠和过氧化钾;适当的有机过氧化物可以包括过氧酸,比如苯过氧羧酸或者卤素取代的苯过氧羧酸,例如3-氯苯过氧羧酸,过氧烷酸,例如过氧乙酸,烷基氢过氧化物,例如叔丁基氢过氧化物。适合的溶剂是,例如,水,低级链烷醇,乙醇等,烃,例如甲苯,酮,例如甲乙酮,卤代烃,例如二氯甲烷,以及这些溶剂的混合物。

一类令人感兴趣的中间体是式a-8, b-9或d-1的中间体,其中-A-R₆是氢。所述中间体也可以具有与式(I)化合物相似的药理学性质。

因此,本发明的化合物可以直接用作动物,优选哺乳动物,特别是人的药物,使用时呈彼此混合物的形式或药物制剂的形式。

此外,本发明还涉及药物制剂,除了药学上惯用的无害赋形剂和助剂之外,该药物制剂包含有效剂量的至少一种式(I)的化合物作为活性成分。药物制剂通常包含0.1-90wt%的式(I)化合物。药物制剂可以通过本领域技术人员公知的方式进行制备,为此,至少一种式(I)的化合物,与一种或多种固态或液态药物赋形剂和/或助剂一起,如果需要的话,与其它药物活性物质结合起来,形成适合于给药的形式或者剂型,然后可以作为人或者动物用药。

包含本发明化合物的药物可以经口给药,经肠道外,例如静脉给药,直肠给药,通过吸入给药或者局部给药,优选的给药方式取决于个人情况,例如待治疗病症的具体病程。优选口服给药。

所属技术领域的专业人员在其专业知识的基础上会熟悉适合于所需药物制剂的那些助剂。除溶剂之外,也可使用胶凝剂栓剂基料、片剂助剂及其他活性物质载体、抗氧化剂、分散剂、乳化剂、消泡剂、香味矫正剂、防腐剂、增溶剂、储存效果剂、缓冲物质或着色剂。

由于本发明化合物具有有利的药理学性质,特别是具有对于耐多种药物蛋白酶的活性,所以它们可用于治疗HIV感染的个体和用于这些个体的防疫。一般说来,本发明的化合物可以用于治疗感染有病毒的恒温动物,这些病毒的存在以蛋白酶作为媒介或者取决于蛋白酶。用

本发明的化合物可以预防或者治疗的状况，特别是与HIV及其他病原性逆转录酶病毒有关的状况包括AIDS，AIDS相关复征(ARC)，逐渐形成的淋巴结病(PGL)，以及由逆转录酶病毒引起的慢性CNS疾病，比如HIV传递的痴呆和多发性硬化。

5 因此，本发明的化合物或者其任意子群可以用作针对上述状况的药。这种作为药或治疗方法的使用包括给HIV-感染患者系统以有效量的该化合物以治疗与HIV及其他病原性逆转录酶病毒有关的状况，特别是与HIV-1有关的状况。因此，本发明的化合物可用于制备药物，该药物适用于治疗与HIV及其他病原性逆转录酶病毒有关的状况，特别是可
10 用于治疗感染有耐多种药物HIV病毒的患者。

在一个优选实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或者其任意的子群在制备药物中的用途，该药物可用于治疗哺乳动物中与耐多种药物逆转录酶病毒感染有关的感染或者疾病，特别是HIV-1感染。因此，本发明也涉及一种治疗逆转录酶病毒感染或者与耐多种药物逆转录酶病
15 毒感染有关的疾病的方法，包括给需要这种治疗的哺乳动物有效量的式(I)化合物或其子群。

在另一个优选实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或者其任意的子群在制备药物中的用途，该药物可用于在感染有所述逆转录酶病毒的哺乳动物中抑制耐多种药物逆转录酶病毒，特别是HIV-1逆转录酶病
20 毒的蛋白酶。

在另一个优选实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或者其任意的子群在制备药物中的用途，该药物可用于抑制耐多种药物逆转录酶病毒的复制，特别是HIV-1复制。

本发明的化合物也可以用于抑制包含HIV或者可能会受到HIV侵害的体外样品。因此，本发明的化合物可以用来抑制怀疑包含有或者可能遭受到HIV侵害的体液样品中存在的HIV。
25

同样，抗逆转录酶病毒化合物和本发明化合物的组合可以用作药。因此，本发明还涉及一种产品，它包含(a)本发明的化合物，和(b)另一种抗逆转录酶病毒化合物，作为结合的制剂同时、单独或者顺序用于逆转录酶病毒感染的治疗，特别是，耐多种药物的逆转录酶病毒感染的治疗中。因此，为了治疗HIV感染，或与HIV感染有关的感染和疾病，比如爱滋病(AIDS)或AIDS相关复征(ARC)，本发明的化合物可以
30

与以下物质结合给药，例如结合抑制剂，如葡聚糖硫酸酯、苏拉明、聚阴离子、可溶CD4；熔融抑制剂，如T20、T1249、SHC-C、PR0542；共受体结合抑制剂，如，AMD 3100(Bicyclams)、TAK 779；RT抑制剂，如，foscarnet和前药，MIV-310；核苷RTI，如，AZT、3TC、DDC、DDI、D4T、Abacavir、FTC、DAPD、dOTC；核苷酸RTI，如，PMEA、PMPA、tenofovir；NNRTI，如，nevirapine、delavirdine、efavirenz、8和9-C1 TIBO(tivirapine)、loviride、TMC-125、TMC-120、MKC-442、UC 781、Capravirine、DPC 961、DPC 963、DPC 082、DPC 083、calanolide A、SJ-3366、TSAO、4"-脱氧化的TSAO；核糖核酸酶H抑制剂，如，SP1093V、PD126338；TAT抑制剂，如RO-5-3335、K12、K37；整合酶抑制剂，如L 708906、L 731988；蛋白酶抑制剂，如amprenavir、ritonavir、nelfinavir、saquinavir、indinavir、lopinavir、BMS 232632、BMS 186316、DPC 681、DPC 684、tipranavir、AG 1776、DMP 450、L 756425、PD 178390、PNU 140135；糖基化抑制剂，如castanospermine、deoxynojirimycine。

该组合可能会提供协同效应，这样就可以预防、基本上降低或者完全消除病毒传染性及其相关症状。

本发明的化合物也可以与免疫调节剂(例如，bropirimine、抗人体 α -干扰素抗体、IL-2、甲硫氨酸脑啡肽、干扰素 α 、和naltrexone)，抗生素(例如，戊烷脒异丙磷)，疫苗或者激素(例如生长激素)结合给药以改进、治疗或者消除HIV感染及其症状。

用于口服剂型时，本发明的化合物与适当的添加剂，如赋形剂、稳定剂或者惰性稀释剂混合，并通过习用的方法形成适当的给药形式，如片剂、糖衣片剂、硬胶囊、水溶液、醇溶液，或者油溶液。适当的惰性载体的实例是阿拉伯树胶，氧化镁，碳酸镁，磷酸钾，乳糖，葡萄糖，或者淀粉，特别是玉米淀粉。在这种情况下，制备时既可制成干燥颗粒，又可制成湿润颗粒。适当的油性赋形剂或者溶剂是蔬菜或者动物油，如葵花油或者鱼肝油。用于水溶液或者酒精溶液的适当溶剂是水，乙醇，糖液，或其混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也可用作其它给药形式的另外的助剂。

对于皮下或者静脉内给药，活性物质，如果需要的话，与惯常使用的物质，如增溶剂、乳化剂或其他助剂一起制成溶液、悬浮液或者

乳状液。式(I)的化合物还可以冷冻干燥并把得到的冷冻干燥物用于例如生产注射或者输液制剂。适当的溶剂是,例如,水,生理盐溶液或醇类,例如乙醇、丙醇甘油,还有糖液,如葡萄糖或者甘露糖醇溶液,或者上述各种溶剂的混合物。

- 5 呈气雾剂或者喷显剂形式给药的适当药物制剂是,例如,式(I)化合物或其生理学可允许的盐在药学上可接受的溶剂,如乙醇或水,或者这种溶剂的混合物中形成的溶液,悬浮液或者乳状液。如果需要的话,制剂还可以另外包含其它的药物助剂,如,乳化剂和稳定剂,以及推进剂。这种制剂通常包含活性物质的浓度为大约0.1-50wt%,特别是大约0.3-3wt%。

- 10 为了提高式(I)化合物在药物组合物中的溶解度和/或稳定性,使用 α -、 β -、 γ -环糊精或其衍生物可能是有利的。如醇类的共溶剂也可以改进式(I)化合物在药物组合物中的溶解度和/或稳定性。在水性组合物的制备过程中,标题化合物的加成盐很明显更为适合,因为它们具有增加的水溶解度。

- 15 适当的环糊精是 α -、 β -或 γ -环糊精(CD)或者乙醚和其混合醚,其中环糊精葡萄糖单元上的一个或多个羟基被以下基团取代,如 C_{1-6} 烷基,特别是甲基、乙基或者异丙基取代,例如随机甲基化的 β -CD;羟基 C_{1-6} 烷基,特别是羟乙基、羟丙基或者羟丁基; C_{1-6} 烷基羰基,特别是乙酰基; C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基或者羧基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,特别是羧甲氧基丙基或者羧乙氧基丙基; C_{1-6} 烷基羰基氧 C_{1-6} 烷基,特别是2-乙酰氧基丙基。特别值得注意作为配位剂和/或增溶剂的是 β -CD,随机甲基化的 β -CD,2,6-二甲基- β -CD,2-羟乙基- β -CD,2-羟乙基- γ -CD,2-羟丙基- γ -CD和(2-羧甲氧基)丙基- β -CD,特别是2-羟丙基- β -CD(2-HP-
20 β -CD)。

- 25 术语"混合醚"表示这样的环糊精衍生物,其中至少两个环糊精羟基被不同的基团,如羟丙基和羟乙基醚化。

- 一种令人感兴趣的配制本发明化合物与环糊精或其衍生物组合的方法参见EP-A-721,331。尽管其中所述的制剂是抗真菌剂活性成分,但它们
30 但在配制本发明的化合物方面同样很令人感兴趣。其中所述的制剂特别适合于口服,并包括一种抗真菌剂作为活性成分,足够量的环糊精或者其衍生物作为增溶剂,含水酸性介质作为容积液态的载体,

醇类共溶剂的使用大大地简化了组合物的制备。通过加入药学上可接受的甜味剂和/或香味剂，所述制剂还可以变得更加适口。

5 提高本发明化合物在药物组合物中溶解度的其它合理而可行的方式参见WO-94/05263, PCT申请号PCT/EP98/01773, EP-A-499,299和WO97/44014, 这些全部在此引入作为参考。

更特别地，本发明的化合物可以配制成一种药物组合物，该药物组合物包括治疗有效量的由固态分散体组成的颗粒，所述固态分散体包括(a)式(I)的化合物，和(b)一种或多种药学上可接受的水溶性聚合物。

10 术语"固态分散体"定义为一种固态体系(与液态或者气态相反)，其包含至少两种组分，其中之一或多或少均匀分散在另一种组分或另一些组分中。当各组分的所述分散体使得该体系在化学上和物理上完全均匀或同质，或者由热力学定义的单相组成时，这种固态分散体称为"固溶体"。固溶体是优选的物理系统，因为其中的各个组分对于给药的生物体来说一般都很容易得到。

15 术语"固态分散体"也包括与固溶体相比不完全均匀的分散体。这种分散体在化学上和物理上不完全均匀或者包括一个以上的相。

颗粒中的水溶性聚合物通常是在20℃下溶于2%的水溶液中时表观粘度为1-100mpa.s的聚合物。

20 优选的水溶性聚合物是羟丙基甲基纤维素或HPMC。甲氧基取代度为约0.8-约2.5，羟丙基分子取代度为约0.05-约3.0的HPMC通常是水溶性的。甲氧基取代度是指纤维素分子的葡萄糖残基中出现的甲醚基团的平均数。而羟丙基分子取代度是指已经与纤维素分子上各个葡萄糖残基进行了反应的环氧丙烷的摩尔平均数。

25 在上文中定义的颗粒可以通过这样的步骤制备：首先制备各组分的固态分散体，然后任选研磨或者碾压那一分散体。

现有的制备固态分散体的各种方法包括熔融挤出，喷雾干燥和溶液蒸发，优选熔融挤出。

30 可以进一步方便地将本发明的化合物形成纳米颗粒的形式，在其表面上吸附有一种表面改性剂，这种表面改性剂的量足以使有效的平均粒度保持在低于1000纳米。有用的表面改性剂被认为包括那些物理附着于抗逆转录酶病毒剂表面上但并不化学结合到抗逆转录酶病毒剂

上的物质。

适合的表面改性剂可以优选选自已知的有机和无机药物赋形剂。这种赋形剂包括各种聚合物，低分子量齐聚物，天然产物和表面活性剂。优选的表面改性剂包括非离子型和阴离子型表面活性剂。

- 5 还有另一种令人感兴趣的配制本发明化合物的方法，该方法包括一种药物组合物，其中本发明的化合物引入到了亲水聚合物中并把这种混合物作为涂层施用于许多小珠上，这样会得到一种具有优良生物利用度的组合物，它可以很方便地制备并适合于调制口服药物剂型。

10 所述珠粒包括(a)一个位于中心的，圆形或者圆球形核心，(b)一个亲水聚合物与抗逆转录酶病毒剂的涂层和(c)一个密封涂覆聚合物层。

适合用作珠粒核心的材料是支管，条件是所述材料是药学上可接受的并且具有适当的尺寸和硬度。这种材料的实例是聚合物，无机物，有机物质，和糖类及其衍生物。

- 15 本发明的另一方面，涉及一种试剂盒或者容器，其包括有效量的式(I)化合物，用作测试或者化验中的标准物或者反应物，用于测定有潜力的药物抑制HIV蛋白酶、HIV生长或者两者的能力。本发明的这一方面可以用于药物研究设计中。

20 本发明的化合物可用于高吞吐量目标分析物化验，如用于测定所述化合物治疗HIV效能的化验。

本发明的化合物可用于表型抗药性监测化验，如已知的重组体化验，产生抗药性疾病，如HIV的临床处理。特别有用的抗药性监测系统是通称Antivirogram的重组体化验。Antivirogram是一种高度自动化、高吞吐量、改进型重组体化验，可以测定对本发明化合物的感病性，特别是病毒感病性。(Hertogs K, de Bethune MP, Miller V等人的Antimicrob Agents Chemother, 1998; 42(2):269-276, 引入作为参考)。

用以给药的本发明的化合物或者其生理学可允许的盐的剂量取决于个案，并且按照惯例要以最佳效果适合于个案的状况。因此，这当然不仅取决于给药频率和用于治疗或者防疫等各种情况下使用的化合物的作用潜能和持续时间，同时也取决于感染和症状的性质和严重程度，以及待治疗的人或者动物的性别、年龄、体重和易感染性，还有

治疗是治疗急性病还是只是预防性的。通常，在向体重大约为75公斤的患者给药时，式(I)化合物的日剂量是1毫克-1克，优选3毫克-0.5克。给以剂量时可以按单独的剂量，也可以分成几个、例如两个、三个或者四个独立的剂量。

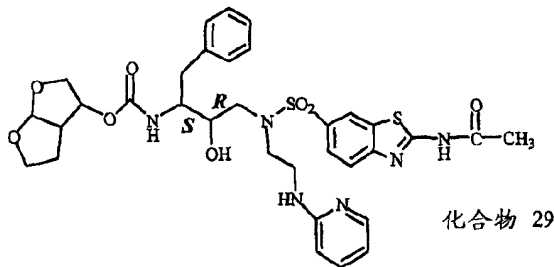
5

实验部分

式(1)化合物和其中间体的制备

实施例1: 化合物29的制备

10



在0℃下搅拌1.56克中间体a-3 ($R_2=H$, $R_4=-CH_2-CH_2-NH-(2-吡啶基)$), 0.59克三乙胺和50毫升二氯甲烷的混合物, 然后加入1.25克2-(乙酰氨基)-6-苯并噻唑磺酰氯, 并把反应混合物在室温下搅拌过夜。用水洗涤后, 分离有机层, 干燥并蒸发溶剂。得到的棕色固体于70℃下再溶于甲醇中, 冷却并过滤, 得到1.9克(75%)中间体a-4 ($R_2=H$, $R_4=-CH_2-CH_2-NH-(2-吡啶基)$, $-A-R_6=H$)。

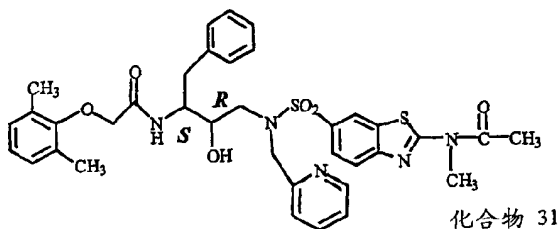
向在50毫升二氯甲烷中的6克中间体a-4 ($R_2=H$, $R_4=-CH_2-CH_2-NH-(2-吡啶基)$, $-A-R_6=H$)的混合物中加入7.3毫升三氟乙酸。反应混合物在室温下搅拌6小时。加入额外的二氯甲烷并用NaHCO₃溶液洗涤。干燥有机层并在减压下蒸发溶剂, 得到4.1克(81%)中间体a-5 ($R_2=H$, $R_4=-CH_2-CH_2-NH-(2-吡啶基)$, $-A-R_6=H$)。

将0.60克中间体a-5 ($R_2=H$, $R_4=-CH_2-CH_2-NH-(2-吡啶基)$, $-A-R_6=H$), 0.29克1-[[[[(3S, 3aR, 6aS)+(3R, 3aS, 6aR)-六氢糠酰(furo)[2, 3-b]咪喃-3-基]氧]羰基]氧]-2, 5-吡咯烷二酮(按类似于W09967417中描述的方法制备), 0.33克三乙胺以及15毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂并把得到的固体于70℃下再溶

解到甲醇中，冷却，过滤，得到0.53克(69%)化合物29。质谱数据：
 $m/z=711$ (M+H)

实施例2：化合物31的制备

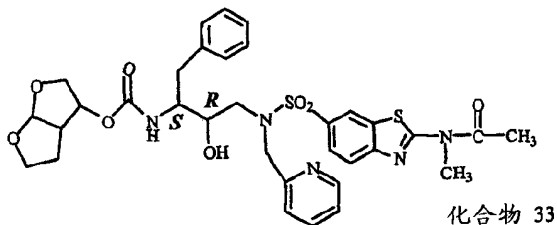
5



将540毫克中间体a-5 ($R_2=H$, $R_4=-CH_2-(2-吡啶基)$, $-A-R_6=H$), 135毫克叔丁醇, 192毫克EDC, 101毫克三乙胺在5毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌过夜。然后用 Na_2CO_3 溶液和盐水洗涤反应混合物。分离有机层,干燥并蒸发溶剂。通过制备-HPLC纯化残余物,得到184毫克(26%)
 10 化合物31。质谱数据: $m/z=702$ (M+H)

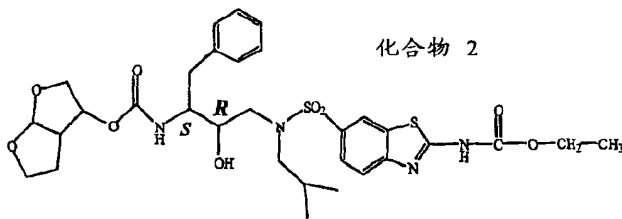
实施例3：化合物33的制备

15



将540毫克中间体a-5 ($R_2=H$, $R_4=-CH_2-(2-吡啶基)$, $-A-R_6=H$), 271毫克1-[[[[[(3S, 3aR, 6aS) + (3R, 3aS, 6aR)-六氢糠酰(furo)[2, 3-b]呋喃-3-基]氧]羰基]氧]-2, 5-吡咯烷二酮, 101毫克三乙胺在5毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌24小时。然后用 Na_2CO_3 溶液和盐水洗涤反应混合物。分离有机层,干燥并蒸发溶剂。通过制备HPLC纯化残余物,
 20 得到161毫克(23%)化合物33。质谱数据: $m/z=696$ (M+H)。

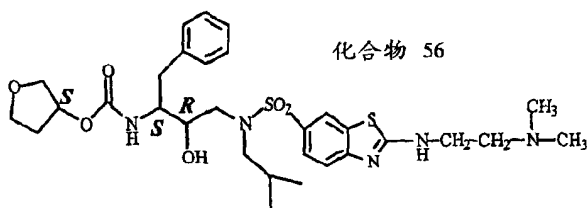
实施例4: 化合物2的制备



向0.3克外消旋的中间体a-8 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$, $-L-$
 5 $R_1=[$ [六氢糠酰(furo)[2,3-b]咪喃-3-基]氧]羰基), 0.061克三乙胺
 在无氧二氧六环的混合物中分几部分加入0.18克氯甲酸乙酯。反应混
 合物加热过夜, 加热到60℃。向混合物中加入10毫升水和0.4克碳酸
 钾, 随后搅拌2小时。真空除去二氧六环。用二氯甲烷萃取水相。将合
 并的有机相浓缩, 用色谱法纯化所得残渣, 得到0.23克(68%)化合物2。

10

实施例5: 化合物56的制备



将19.66克[2R-羟基-3-[(2-甲丙基)氨基]-1S-(苯甲基)-丙基]-
 15 氨基甲酸的1,1-二甲乙基酯(W097/18205中所述), 17.76克三乙胺在
 200毫升二氯甲烷的混合物在0℃下于惰性气氛下搅拌20分钟。分几部
 分加入18.72克2-(乙酰氨基)-6-苯并噻唑磺酰氯, 然后把混合物在室
 温下搅拌2小时。用5%的HCl溶液、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤后,
 干燥有机层, 在减压下蒸发溶剂。通过用4%的甲醇-二氯甲烷洗脱而在
 20 硅胶上纯化粗产物, 得到30.82克(90%)中间体b-4 ($R_2=H$ 和 $R_4=$ 异丁
 基)。

向13.75克中间体b-4 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)与130毫升乙醇/二氧六环
 (1:1)的混合物中加入65毫升HCl(5-6N的异丙醇溶液)。反应在50℃
 下搅拌22小时。蒸发后, 用饱和碳酸氢钠溶液处理盐并且用二氯甲烷

萃取。干燥有机层，蒸发溶剂并通过用3%的甲醇-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化残渣，得到18.36克(72%)中间体b-5 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)。

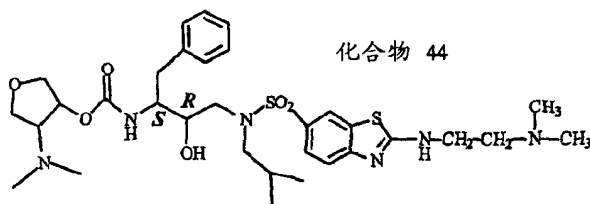
5 将1.81克亚硝酸钠的10毫升水溶液在40分钟内加入到 -10°C 的9.80克中间体b-5 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)与180毫升85%磷酸的混合物中，搅拌1.5小时后，在 -10°C 下，将混合物加入到搅拌的10.90克硫酸铜五水合物和12.67克氯化钠在80毫升水中形成的溶液中，混合物搅拌1.5小时，然后升温至室温，之后在冷却下用氢氧化铵溶液碱化($\text{pH}=8$)。所得溶液用醋酸乙酯萃取。干燥并蒸发溶剂后，得到7.59克(74%)中间体b-6 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)。

10 将1.63克中间体b-6 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)，0.80克1-[[[(3S)-四氢-3-咪喃基]氧]羰基]氧]-2,5-吡咯烷二酮，0.53克三乙胺在50毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌5小时。减压蒸发二氯甲烷后，通过用3%的甲醇-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化粗产物，得到0.58克(29%)中间体b-8 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $R_1-L-=[[(3S)-四氢-3-咪喃基]氧]羰基$)。

15 向0.23克中间体b-8 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $R_1-L-=[[(3S)-四氢-3-咪喃基]氧]羰基$)的30毫升乙腈溶液中加入0.20克N,N-二甲基乙二胺。该溶液在 80°C 下搅拌4小时。减压蒸发乙腈后，通过用2%的甲醇-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化粗产物，得到0.12克(50%)化合物56。质谱数据： $m/z=634$ ($M+H$)。

20

实施例6: 化合物44的制备

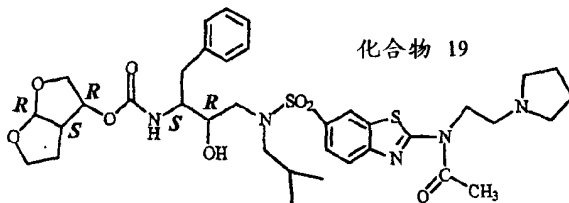


25 向0.90克中间体b-6 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)的20毫升乙腈溶液中加入0.85克N,N-二甲基乙二胺。该溶液在 80°C 下搅拌3小时。减压蒸发乙腈后，产品用2%的碳酸钠洗涤并用醋酸乙酯萃取。干燥有机层，溶剂减压下蒸发，并通过用1%的氨水-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化，得到0.57克(58%)中间体b-7 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=CH_2CH_2N(CH_3)_2$)。

将0.65克(±反)-4-(二甲氨基)四氢-3-咪喃醇(按US3,265,711中所述的方法合成),3.78克碳酸二丁二酰亚胺酯,1.50克三乙胺和30毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌24小时。所得溶液用饱和碳酸氢钠洗涤后,干燥有机层,减压蒸发溶剂,得到0.52克(38%)(±反)-1-5-[[[[4-(二甲氨基)-四氢咪喃-3-基]氧]-羰基]氧]-2,5-吡咯烷二酮。

将0.25克中间体b-7($R_1=H$, $R_2=CH_2CH_2N(Me)_2$),0.13克(±反-1-[[[[4-(二甲氨基)-四氢咪喃-3-基]氧]羰基]氧]-2,5-吡咯烷二酮,0.07克三乙胺和15毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌24小时。10 减压蒸发二氯甲烷后,通过用4%的氨水-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化粗产物,得到0.14克(43%)化合物44。质谱数据: $m/z=677(M+H)$

实施例7: 化合物19的制备



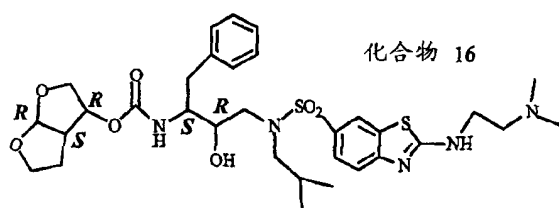
15

向0.83克中间体b-6($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)的20毫升乙腈溶液中加入0.40克N-(2-氨基乙基)-吡咯烷。该溶液在80℃下搅拌4小时。减压蒸发乙腈后,产品用2%的碳酸钠洗涤并用醋酸乙酯萃取。干燥有机层,溶剂减压下蒸发,并通过用1%的在二氯甲烷中的氨洗脱而在硅胶上纯化,得到0.47克(49%)中间体b-7($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=CH_2CH_2N(1-$ 吡咯烷基))。20

将0.47克中间体b-7($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=CH_2CH_2-(1-$ 吡咯烷基)),0.24克1-[[[[3S,3aS,6aR)-六氢糠酰(furo)[2,3-b]咪喃-3-基]氧]羰基]氧]-2,5-吡咯烷二酮,0.10克三乙胺在20毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌24小时。减压蒸发二氯甲烷后,通过用2%的在二氯甲烷中的氨洗脱而在硅胶上纯化粗产物,得到0.54克(88%)中间体b-9($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=CH_2CH_2-(1-$ 吡咯烷基), $-L-R_1=$ [[3R,3aS,6aR)-六氢糠酰(furo)[2,3-b]咪喃-3-基]氧]羰基)。25

在惰性气氛下，向0.54克(88%)中间体b-9 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=CH_2CH_2-(1-吡咯烷基)$, $-L-R_1=[[(3R, 3aS, 6aR)-六氢糠酰(furo)[2, 3-b]呋喃-3-基]氧]羰基$)和0.16克三乙胺的40毫升二氯甲烷溶液中加入0.22克乙酰氯。在室温下搅拌2小时后，并用水洗涤，有机层干燥，减压蒸发，得到0.50克(87%)化合物19。质谱数据： $m/z=744 (M+H)$ 。

实施例8：化合物16的制备



10

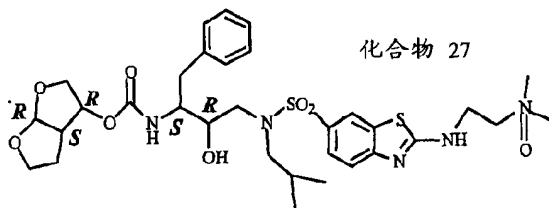
向4.91克[(1S, 2R)-3-[[(4-氨基苯基)磺酰](2-甲丙基)氨基]-2-羟基-1-(苯甲基)丙基]-氨基甲酸的1,1-二甲乙基酯(根据US6,140,505制备)在40毫升无水四氢呋喃中形成的溶液中加入1.78克1,1'-硫羰基二咪唑。将该溶液回流4小时。在25℃冷却后，加入0.88克N,N-二甲基乙胺，然后把该溶液再次回流16小时。在25℃下冷却后，减压蒸发四氢呋喃，加入二氯甲烷，用水洗涤，将有机相干燥并浓缩。通过用5%的甲醇-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化粗产物，得到3.8克(62%)中间体c-2 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)。质谱数据： $m/z=622 (M+H)$, 566, 532。

20 向2.5克中间体c-2 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)的10毫升乙酸溶液中加入0.64克溴的10毫升乙酸溶液。2小时后，粗产物浓缩，加入二氯甲烷并用饱和碳酸钾溶液洗涤有机相。有机相用硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到中间体c-3 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)。质谱数据： $m/z=620 (M+H)$, 564, 520, 261。

25 中间体c-3 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)用20毫升二氯甲烷稀释后加入5毫升三氟乙酸。该溶液搅拌1小时，然后浓缩。残渣用碳酸钾溶液洗涤并用二氯甲烷萃取。通过用5%的甲醇-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化粗产物，得到1.5克(72%)中间体c-4 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基)。

将1.5克中间体c-4 ($R_2=H, R_4=$ 异丁基), 0.81克1-[[[(3R, 3aS, 6aR)六氢糠酰(furo)[2, 3-b]咪喃-3-基]氧]羰基]氧]-2, 5-吡咯烷二酮及0.67克三乙胺在5毫升二氯甲烷中的混合物在室温下搅拌4小时。通过用5%的甲醇-二氯甲烷洗脱而直接在硅胶上纯化粗产物, 得到0.80克(39%)化合物16。

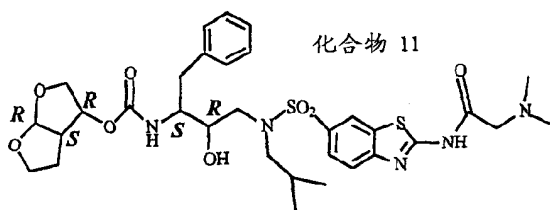
实施例9: 化合物27的制备



10 向0.34克化合物16在5毫升二氯甲烷中的混合物中加入0.08克碳酸氢钠, 0.15克(75%)间氯过苯甲酸。该溶液在室温下搅拌2小时。加入水并用二氯甲烷萃取残渣。有机相用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。通过用5%的甲醇-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化粗产物, 得到0.09克(26%)化合物27。质谱数据: $m/z=692 (M+H)$ 。

15

实施例10: 化合物11的制备



20 向2.32克2-氨基-N-[(2R, 3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁基]-N-(2-甲丙基)-6-苯并噻唑磺酰胺和1.0克三乙胺在二氯甲烷中形成的混合物中加入1.47克1-[[[(3R, 3aS, 6aR)-六氢糠酰(furo)[2, 3-b]咪喃-3-基]氧]羰基]氧]-2, 5-吡咯烷二酮。搅拌过夜后, 反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。得到的残渣通过柱色谱纯化(二氯甲烷: 甲醇=95:5), 得到2.76克中间体d-1 ($R_2=H, R_4=$ 异丁基)

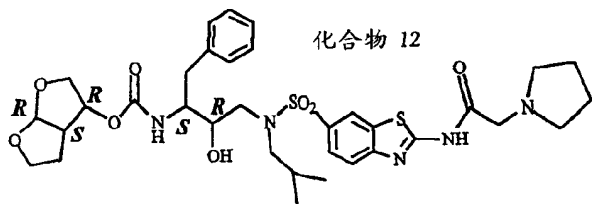
基, $-A-R_6=H$, $-L-R_1=-[[(3R, 3aS, 6aR) - \text{六氢糠酰(furo)} [2, 3-b] \text{呋喃} - 3\text{-基}] \text{氧}] \text{羰基}$ (88%)。

向中间体 d-1 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$, $-L-R_1=-[[(3R, 3aS, 6aR) - \text{六氢糠酰(furo)} [2, 3-b] \text{呋喃} - 3\text{-基}] \text{氧}] \text{羰基}$) (2.0 克; 3.3 毫摩尔), 三乙胺 (1.16 克; 11.5 毫摩尔) 在干燥 1,4-二氧六环中的混合物中加入氯代乙酰氯 (429 毫克; 3.8 毫摩尔)。所得混合物在室温下搅拌 3 小时。加入另一份氯代乙酰氯 (180 毫克; 1.5 毫摩尔) 并继续搅拌 3 小时。蒸发溶剂后, 残渣通过柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 98:2), 得到 1.57 克 (70%) 中间体 d-2 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$, $-L-R_1=-[[(3R, 3aS, 6aR) - \text{六氢糠酰(furo)} [2, 3-b] \text{呋喃} - 3\text{-基}] \text{氧}] \text{羰基}$)。质谱数据: (ES+): 681/683 (M+H)。

向中间体 d-2 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$, $-L-R_1=-[[(3R, 3aS, 6aR) - \text{六氢糠酰(furo)} [2, 3-b] \text{呋喃} - 3\text{-基}] \text{氧}] \text{羰基}$) (0.45 克; 0.66 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液中加入 4.6 毫升 40wt% 的二甲胺水溶液。搅拌 2 小时后, 蒸发四氢呋喃。用二氯甲烷萃取水层。合并的有机层经硫酸镁干燥。真空浓缩得到 0.42g (92%) 化合物 11。质谱数据: (ES+): 690 (M+H), 560。

实施例 11: 化合物 12 的制备

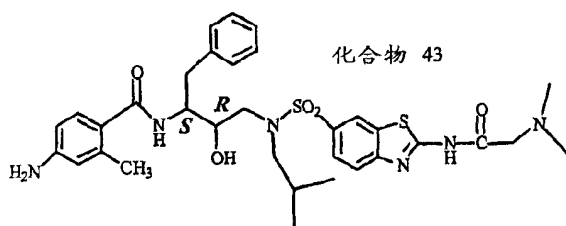
20



将中间体 d-2 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$, $-L-R_1=-[[(3R, 3aS, 6aR) - \text{六氢糠酰(furo)} [2, 3-b] \text{呋喃} - 3\text{-基}] \text{氧}] \text{羰基}$) 的二氯甲烷溶液与 1.5 当量的吡咯烷混合在一起, 加入碳酸钠作为碱。在室温下搅拌过夜后, 真空除去溶剂。残渣经色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇), 得到 76% 的化合物 12。质谱数据: (ES+): 715 (M+H)。

25

实施例 12: 化合物 43 的制备



5 将6.13克中间体e-1 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$)、10克碳酸钠和水/二氧六环(1/2)的混合物加热到80℃, 加热48小时。真空除去二氧六环。所得水相用乙酸乙酯萃取两次。经硫酸镁干燥并过滤后, 浓缩合并的有机相, 得到5.08克中间体e-2 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$)。质谱数据(ES+): 549 (M+H), 449。

10 向3.0克2-氨基苯并噻唑中间体e-2 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$)、1.1克三乙胺在干燥1,4-二氧六环中的混合物中加入0.77克氯代乙酰氯。所得混合物搅拌过夜。蒸发溶剂后, 残渣通过色谱法纯化(二氯甲烷: 甲醇=98:2), 得到2.7克(78%)中间体e-3 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$)。质谱数据(ES+): 625/627 (M+H)。

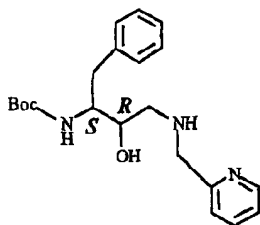
15 向0.8克中间体e-3 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$)的四氢呋喃溶液中加入8毫升40wt%的二甲胺水溶液。搅拌3小时后, 蒸发四氢呋喃。用二氯甲烷萃取水层。合并的有机层经硫酸镁干燥。真空浓缩, 得到0.58克(85%)中间体e-4 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$, $R_a=R_b=CH_3$)。质谱数据(ES+): 634 (M+H), 534。

20 向中间体e-4 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$, $R_a=R_b=CH_3$)的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸(10当量)。搅拌过夜后, 有机相用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩后得到中间体e-5 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$, $R_a=R_b=CH_3$)。

25 在0℃下, 向0.35克4-氨基-2-甲基苯甲酸的二氯甲烷溶液中加入0.09克1-羟基苯并三唑和0.13克EDC。搅拌半小时后, 将温度升高到并继续搅拌1小时以上。加入中间体e-5 ($R_2=H$, $R_4=$ 异丁基, $-A-R_6=H$, $R_a=R_b=CH_3$)后, 反应混合物在室温下搅拌2天。然后真空除去溶剂并将得到的残渣通过色谱法纯化(二氯甲烷: 甲醇=97:3), 得到0.12克(29%)

化合物43。质谱数据 (ES⁺): 667 (M+H)。

实施例13: 中间体f-2的制备 (R₂=H, R₄=-CH₂-(2-吡啶基))



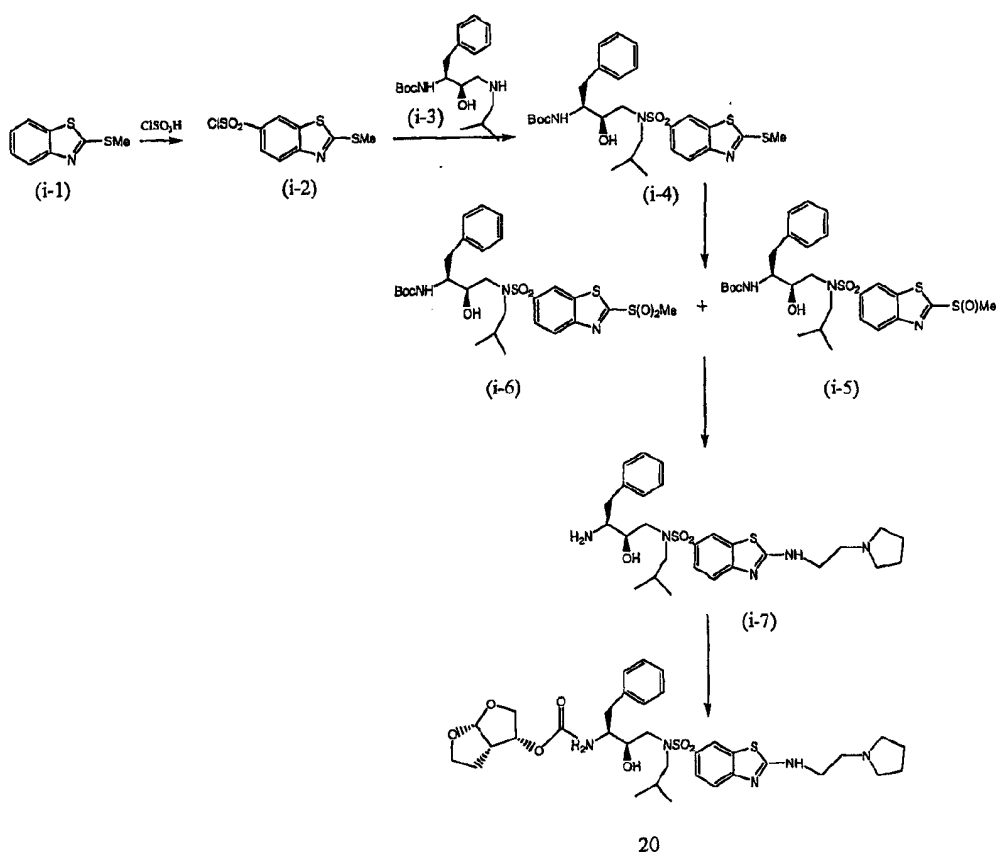
5

将25克2-吡啶基甲胺在400毫升异丙醇中回流搅拌。然后滴加21克市售的2S, 3S-1, 2-环氧-3-(叔丁氧羰基氨基)-4-苯基丁烷的200毫升异丙醇溶液。反应混合物回流搅拌过夜。溶剂蒸发后, 将残渣再溶解到二氯甲烷中并用水洗涤4次。干燥有机层并蒸发。得到的残渣用色
10 谱法纯化(二氯甲烷: 7N的NH₃甲醇溶液, 98: 2), 得到24克(84%)中间体f-2 (R₂=H, R₄=-CH₂-(2-吡啶基))。

实施例14: 化合物20的制备

化合物20也可以根据流程G中描述的方法制备。具体的方法在下面
15 的流程I中给以举例说明。

流程 I



20

在 10°C 和氮气保护下搅拌氯磺酸(0.193公斤; 1.65摩尔)并小心地
 5 加入i-1。反应混合物在 90°C 下搅拌3小时, 停止加热并慢慢地加入亚
 硫酸二氯(0.079公斤; 0.66摩尔)。反应混合物在 90°C 下再搅拌1小时,
 之后冷却到 35°C 并慢慢地加入200毫升醋酸乙酯。在产品开始沉淀后快
 速加入另一份200毫升醋酸乙酯。过滤沉淀并用200毫升醋酸乙酯和
 10 1000毫升冷水洗涤两次。然后在 NaHCO_3 溶液中搅拌沉淀直到 $\text{pH}=7$ 。过
 滤该混合物并将白色固体i-2在 50°C 的真空箱中干燥(0.123公斤,
 80%)。(LC/MSMW⁺; 280, 282)

将0.120公斤(0.36摩尔)中间体i-3、0.073公斤(0.72摩尔)三乙
 胺和2-甲基四氢吡喃(1.150公斤)的混合物在 35°C 下搅拌直到反应物溶
 解。然后加入0.100公斤(0.36摩尔)中间体i-2, 并把反应混合物在55
 15 $^\circ\text{C}$ 下搅拌1.5小时。反应混合物用水(0.500公斤)洗涤后, 分离有机
 层并用0.500公斤1.5N的 HCl 溶液洗涤。然后分离有机层, 干燥并蒸发,
 得到i-4; 0.208公斤(100%)。(LC/MSMW⁺; 480, 481, 482)。

在40℃下将0.208公斤(0.36摩尔)中间体i-4在1公斤2-甲基四氢
 呋喃, 0.060公斤H₂O和0.110公斤乙醇的混合物中搅拌直到所有的反应
 物均溶解。然后加入单过氧邻苯二甲酸镁六水合物0.200公斤(0.4摩
 尔)。搅拌混合物并将其在60℃下加热15分钟, 用0.400公斤Na₂CO₃将
 5 反应混合物碱化直到pH=10。得到中间体i-5和i-6。(i-5约占70%, i-6
 约占30%)。(LC/MSMW⁺i-5; 496, 497, 498; MW⁺i-6: 511, 513)。

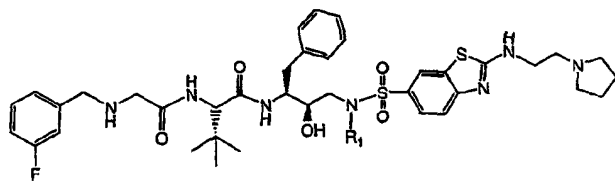
在60℃下向该反应混合物中加入0.050公斤(0.43摩尔)N-(2-氨
 乙基吡咯烷)。该混合物在70℃下搅拌20小时, 然后把浆液冷却到40
 10 ℃, 滴加浓HCl(12N)直到pH=7-8。然后观察相的沉淀。分离有机层,
 蒸发并在50℃的真空干燥炉中干燥, 得到BocN-保护的i-7; 0.217公斤
 (93%)。(LC/MSMW⁺: 646, 647, 648)

将0.217公斤(0.36摩尔)BocN-保护的中间体i-7在50℃下溶于
 1.4公斤异丙醇中, 然后加入0.370升5-6N的HCl(2摩尔), 将混合物在
 70℃下加热并搅拌2.5小时, 之后把热的反应混合物滴加到0.50公斤冷
 15 的(0℃-15℃)异丙醇中。过滤沉淀, 用少量二异丙醚洗涤。在DIPE/
 甲苯(50/50)混合物中研磨微棕色的固体, 然后过滤并在50℃的真空干
 燥炉中干燥, 得到0.170公斤(76%)的i-7盐酸盐。(LC/MSMW⁺;
 546, 547, 548)。

将1.3g中间体i-7, 0.774克1-[[[[[(3S, 3aR, 6aS)+
 20 (3R, 3aS, 6aR)-六氢糠酰(furo)[2, 3-b]呋喃-3-基]氧]羰基]氧]-
 2, 5-吡咯烷二酮(按类似于W09967417中描述的方法制备), 0.33克三
 乙胺和15毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌24小时。该粗产物用
 NaHCO₃溶液洗涤。分离有机层, 减压蒸发溶剂。残渣在硅胶上纯化,
 得到0.74克(45%)化合物20。质谱数据: m/z=702(M+H)。

25

实施例15: 化合物85及其中间体的制备(R₁=异丁基)



该化合物按照流程H中描述的方法进行制备。

将11克中间体h-1 (PG=Boc, R₁=异丁基) [(1S, 2R)-2-羟基-3-[(2-甲丙基)[[2-(甲硫基)-苯并噻唑-6-基]磺酰]氨基]-1-(苯基甲基)丙基]氨基甲酸的1,1-二甲乙基酯溶于300毫升HCl的异丙醇溶液和100毫升二氯甲烷中并将溶液在室温下搅拌过夜。然后浓缩反应混合物并用二氯甲烷和氢氧化钠水溶液的混合物处理。之后有机层经MgSO₄干燥并蒸发得到8.8克(97%)脱保护的中间体N-[(2R, 3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁基]-N-(2-甲丙基)[2-(甲硫基)-苯并噻唑-6-基]磺酰胺, 游离碱形式。质谱数据: m/z=480 (M+H)。

将4.15克上述中间体, 2克Boc-左旋叔亮氨酸, 1.17克HOBt和1.66克EDC溶于150毫升二氯甲烷中并将混合物在室温下搅拌过夜。然后紧接着把反应混合物用NaHCO₃的水溶液、盐水洗涤, MgSO₄干燥并蒸发得到6克(100%)中间体h-2, [(1S)-1-[[[(1S, 2R)-2-羟基-3-[(2-甲丙基)[[2-(甲硫基)-苯并噻唑-6-基]磺酰]氨基]-1-(苯基甲基)丙基]氨基]羧基]-2,2-二甲丙基]氨基甲酸的1,1-二甲乙基酯。质谱数据: m/z=693 (M+H)。

将6克中间体h-2溶于100毫升HCl的异丙醇溶液中并在室温下搅拌2小时。然后浓缩反应混合物并用二氯甲烷和碳酸钠水溶液的混合物处理。有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并蒸发得到3.9克(76%)脱保护的中间体, 游离碱形式。质谱数据: m/z=593 (M+H)。

将3.9克上述中间体, 0.69克氯乙酸, 0.98克HOBt和1.66克EDC溶于100毫升二氯甲烷中并将混合物在室温下搅拌过夜。然后用盐水洗涤反应混合物, 经MgSO₄干燥并蒸发。通过用0-5%的甲醇-二氯甲烷洗脱而将粗化合物在硅胶上纯化, 得到3.72克(85%)需要的中间体h-3, 2-[(氯乙酰基)氨基]-3,3-二甲基-N-[(1S, 2R)-2-羟基-3-[(2-甲丙基)[[2-(甲硫基)-苯并噻唑-6-基]磺酰]氨基]-1-(苯基甲基)丙基]- (2S)-丁酰胺。质谱数据: m/z=669 (M+H)。

将3.72克中间体h-3和1.27毫升间氟苄胺溶于DMF中并在60℃下搅拌2小时。然后浓缩反应混合物并用二氯甲烷和碳酸钠水溶液的混合物处理。之后, 有机相经MgSO₄干燥并蒸发收率4.3克(100%)需要的中间体, N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸基-N-[(1S, 2R)-2-羟基-3-[(2-甲丙基)[[2-(甲硫基)苯并噻唑-6-基]磺酰]氨基]-1-(苯基甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺。质谱数据: m/z=758 (M+H)。

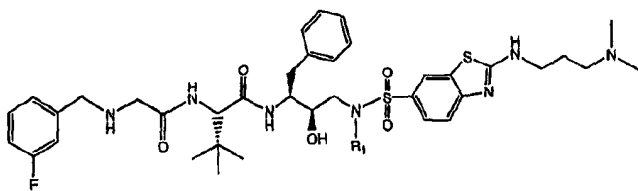
将4.2克上述中间体, 1.2克Boc₂O和0.77毫升三乙胺溶于50毫升二氯甲烷中。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后加入1.2克Boc₂O。5小时后, 紧接着将反应混合物用碳酸钠水溶液、盐水洗涤, MgSO₄干燥并蒸发。通过用2-5%的甲醇-二氯甲烷洗脱而将粗化合物在硅胶上纯化, 得到所需的中间体h-4, N'-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸基-N-[(1S,2R)-2-羟基-3-[(2-甲丙基)[[2-(甲硫基)苯并噻唑-6-基]磺酰]氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺。质谱数据: m/z=858(M+H)。

将3.2克中间体h-4和0.92克间-氯过氧苯甲酸(mCPBA)在100毫升二氯甲烷中在室温下反应1.5小时。然后把反应混合物用碳酸钠水溶液洗涤, MgSO₄干燥并蒸发, 得到3.45克(100%)所需的中间体h-5, N'-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸基-N-[(1S,2R)-2-羟基-3-[(2-甲丙基)[(2-(甲硫基)-苯并噻唑-6-基)磺酰]氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺。质谱数据: m/z=874(M+H)。

将0.5克中间体h-5与0.16毫升N-(2-氯乙基)吡咯烷在60℃下, 在10毫升乙腈中反应1.5小时。然后蒸发反应混合物并通过用5-10%的甲醇-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化, 得到0.24克(46%)所需的中间体, N'-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸基-N-[(1S,2R)-2-羟基-3-[(2-甲丙基)[[2-[2-(吡咯烷基-1-基)乙氨基]苯并噻唑-6-基]磺酰]氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺。质谱数据: m/z=924(M+H)。

将0.15克上述中间体溶于5毫升HCl的异丙醇溶液中。反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后蒸发。粗化合物通过制备HPLC纯化, 得到60毫克所需的最终化合物85, N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸基-N-[(1S,2R)-2-羟基-3-[(2-甲丙基)[(2-[2-(吡咯烷基-1-基)乙氨基]-苯并噻唑-6-基]磺酰]氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺, 双三氟乙酸盐, 以TFA盐的形式得到。质谱数据: m/z=824(M+H)。

30 实施例16: 化合物86的制备(R₁=异丁基)

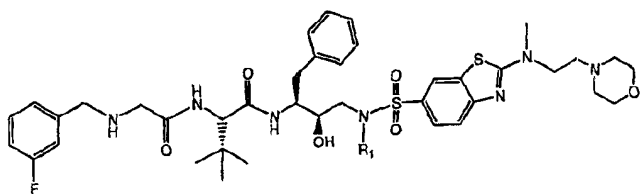


5 将0.5克中间体h-5与0.16毫升3-(二甲氨基)丙胺在60℃下,在10毫升乙腈中反应2小时。然后蒸发反应混合物,得到0.54克(100%)所需的中间体, N'-[(1,1-二甲氧基乙氧基)羰基]-N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸酰基-N-[(1S,2R)-2-羟基-3-[[[2-[3-(二甲氨基)丙氨基]苯并噻唑-6-基]磺酰]氨基](2-甲丙基)氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺。质谱数据: $m/z=912$ (M+H)。

10 将0.54克上述中间体溶于10毫升HCl的异丙醇溶液中。反应混合物在室温下搅拌2小时,然后蒸发。粗化合物通过制备HPLC纯化,得到83毫克所需的最终化合物86, N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸酰基-N-[[[2-[3-(二甲氨基)丙氨基]苯并噻唑-6-基]磺酰](2-甲丙基)氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺, 双三氟乙酸盐, 以TFA盐的形式得到。质谱数据: $m/z=812$ (M+H)。

15

实施例17: 化合物87的制备 (R_1 =异丁基)



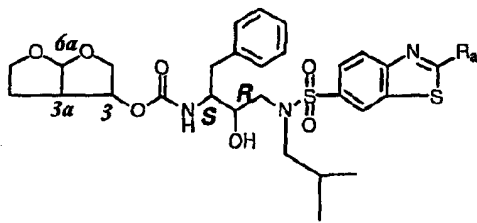
20 将0.5克中间体h-5与0.18毫克N-甲基-N-(吗啉-4-基乙基)胺在60℃下,在10毫升乙腈中反应过夜。然后向反应混合物中再次加入0.9克N-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙基)胺,进一步搅拌2天。然后蒸发反应混合物并通过用5%的甲醇-二氯甲烷洗脱而在硅胶上纯化,得到0.6克(100%)所需的中间体, N'-[(1,1-二甲氧基乙氧基)羰基]-N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸酰基-N-[(1S,2R)-2-羟基-3-[[[2-[N-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙

基)氨基]苯并噻唑-6-基]磺酰](2-甲丙基)氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺。质谱数据: $m/z=954 (M+H)$ 。

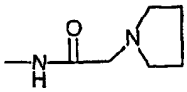
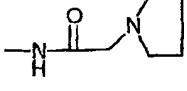
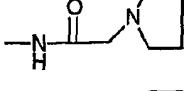
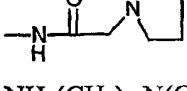
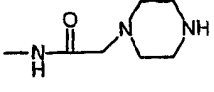
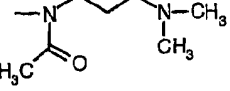
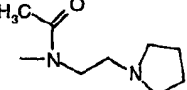
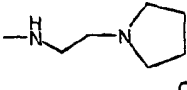
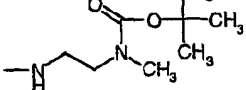
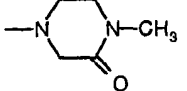
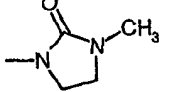
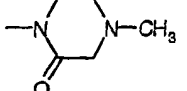
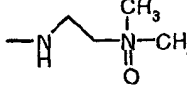
将0.6克上述中间体溶于100毫升HCl的异丙醇溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后蒸发并用二氯甲烷和碳酸钠水溶液的混合物处理。然后干燥有机相,经MgSO₄干燥并蒸发。然后通过制备HPLC纯化粗化合物,得到424毫克(60%)所需的最终的化合物87, N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸基-N-[(1S, 2R)-2-羟基-3-[[[2-[N-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基]苯并噻唑-6-基]磺酰](2-甲丙基)氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺, 双三氟乙酸盐, 以三氟乙酸盐的形式得到。质谱数据: $m/z=854 (M+H)$ 。

下面的表列式(I)化合物按照以上反应流程中的一种来制备。

表1



化合物编号	流程	R _a	盐的形式/双环的立体化学
1	A	-NH-CO-CH ₃	游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
2	A	-NH-COO-C ₂ H ₅	游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
3	D	-NH-CO-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
4	B	-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
5	D		游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
6	D	-NH-CH ₂ -COOCH ₃	游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
7	D		游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
8	D		HCl (1:1) / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
9	A	-N(CH ₃)-COCH ₃	游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
10	D		游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)
11	D	-NH-CO-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / (3R,3aS,6aR)

化合物编号	流程	R _a	盐的形式/双环的立体化学
12	D		游离碱 / (3R,3aS,6aR)
13	D		富马酸盐 (1:1) / (3R,3aS,6aR)
14	D		HCl (1:1) / (3R,3aS,6aR)
15	D		草酸盐 (1:1) / (3R,3aS,6aR)
16	C	-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / (3R,3aS,6aR)
17	D		游离碱 / (3R,3aS,6aR)
18	B		游离碱 / (3R,3aS,6aR)
19	B		游离碱 / (3R,3aS,6aR)
20	B		游离碱 / (3R,3aS,6aR)
21	B		游离碱 / (3R,3aS,6aR)
22	B	-NH-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / (3R,3aS,6aR)
23	B	-NH-(CH ₂) ₂ -NH(CH ₃)	游离碱 / (3R,3aS,6aR)
24	B		游离碱 / (3R,3aS,6aR)
25	B		游离碱 / (3R,3aS,6aR)
26	B		游离碱 / (3R,3aS,6aR)
27	C		游离碱 / (3R,3aS,6aR)

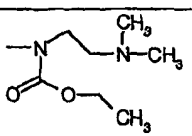
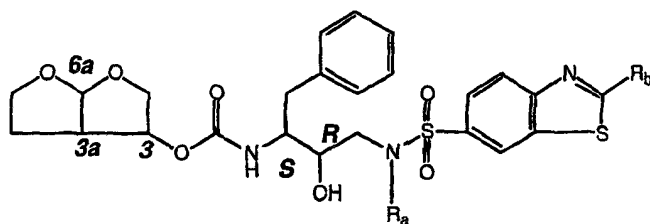
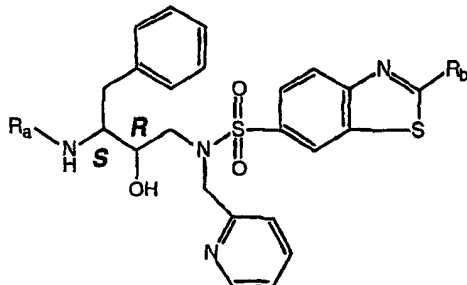
化合物编号	流程	R _a	盐的形式/双环的立体化学
28	B		游离碱 / (3R,3aS,6aR)

表2



化合物编号	流程	R _a	R _b	盐/双环的立体化学
29	A	-(CH ₂) ₂ -NH-(2-吡啶基)	-NH-CO-CH ₃	游离碱 / (3R,3aS,6aR) + (3S,3aR,6aS)

表3



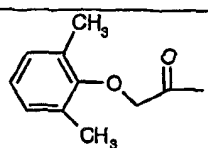
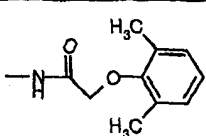
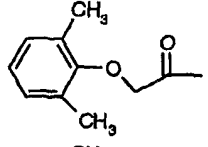
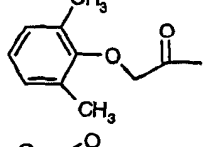
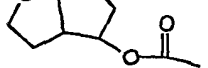
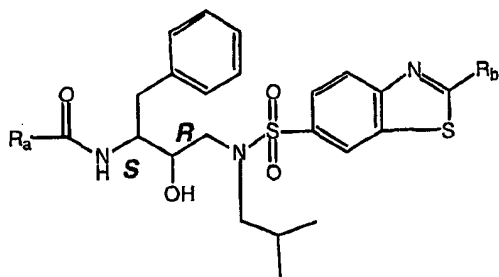
化合物编号	流程	R _a	R _b	盐/R _a 基团中的立体化学
30	D			游离碱 /-
31	A		-N(CH ₃)-CO-CH ₃	游离碱 /-
32	A		-N(CH ₃)-CO-CH ₃	三氟乙酸盐 (1:1) /-
33	A		-N(CH ₃)-CO-CH ₃	游离碱 / (3R,3aS,6aR)+(3S,3aR,6aS)

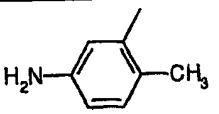
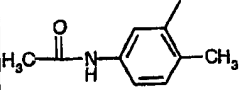
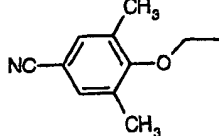
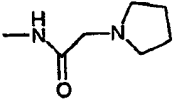
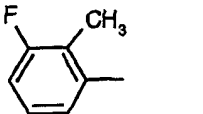
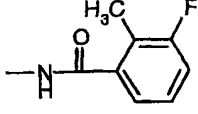
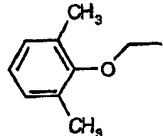
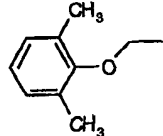
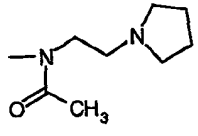
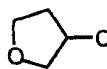
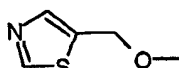
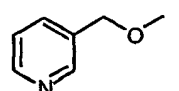
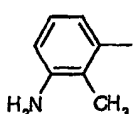
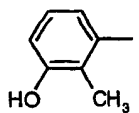
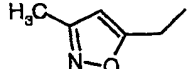
表4



化合物编号	流程	R _a	R _b	盐/R _a 基团中的立体化学
34	D		-NH-CO-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / 3S
35	D			游离碱 / 3S
36	D		-NH-CO-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / 3S
37	E			游离碱 / -
38	B		-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / -
39	B		-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / -
40	B		-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / -
41	B			游离碱 / -
42	D			游离碱 / -
43	D		-NH-CO-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / -
44	B		-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 / ±反

化合物编号	流程	R _a	R _b	盐/R _a 基团中的立体化学
45	B			游离碱 /-
46	B			游离碱 /-
47	B			三氟乙酸盐 (1:1) /-
48	B		-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 /-
49	B			游离碱 /-
50	B			三氟乙酸盐 (1:1) /-
51	B		-NH-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	游离碱 /-
52	B		-NH-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	游离碱 /-
53	B		-NH-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	游离碱 /-
54	B		-NH-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	游离碱 /-
55	B	H		游离碱 /-
56	B		-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	游离碱 /3S
57	B			游离碱 /-
58	B			游离碱 /-

化合物编号	流程	R _a	R _b	盐/R _a 基团中的立体化学
59	B			游离碱 /-
60	B			游离碱 /-
61	D			游离碱 /-
62	D			游离碱 /-
63	B			游离碱 /3S
64	B			三氟乙酸盐 (1:1)/3S
65	B			游离碱 /-
66	B			三氟乙酸盐 (1:1)/-
67	B			游离碱 /3S
68	B			三氟乙酸盐 (1:1)/3S
69	B			游离碱 /-
70	E			游离碱 /-
71	B			游离碱 /-
72	A		-NH-CO-CH ₃	游离碱 /-

化合物编号	流程	R _a	R _b	盐/R _a 基团中的立体化学
73	A		-NH-CO-CH ₃	游离碱 /-
74	A		-NH-CO-CH ₃	游离碱 /-
75	E			游离碱 /-
76	A			游离碱 /-
77	A		-N(CH ₃)-CO-CH ₃	游离碱 /-
78	B			游离碱 /-
79	A		-N(CH ₃)-CO-CH ₃	游离碱 /3S
80	A		-N(CH ₃)-CO-CH ₃	游离碱 /-
81	A		-N(CH ₃)-CO-CH ₃	游离碱 /-
82	A		-N(CH ₃)-CO-CH ₃	游离碱 /-
83	A		-N(CH ₃)-CO-CH ₃	游离碱 /-
84	A		-NH-CO-CH ₃	游离碱 /-

本发明化合物的实例列于表5。

表 5

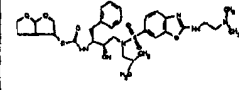
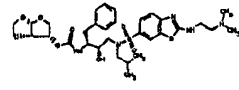
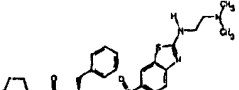
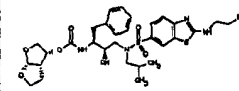
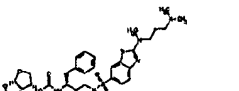
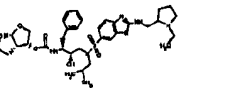
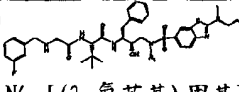
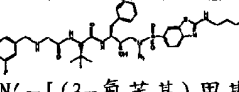
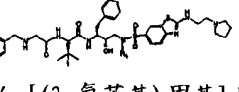
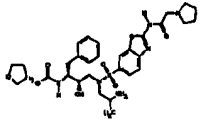
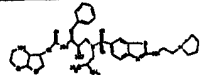
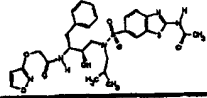
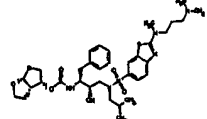
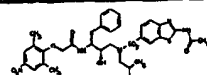
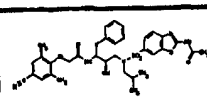
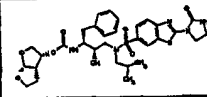
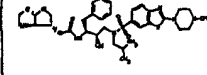
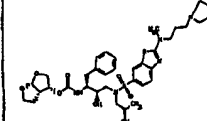
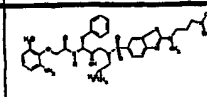
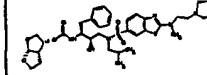
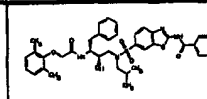
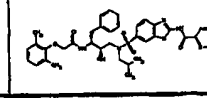
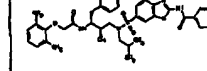
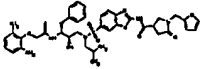
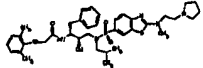
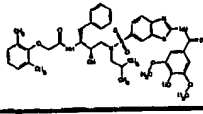
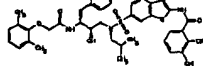
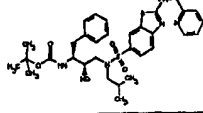
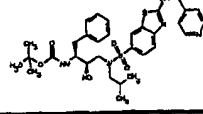
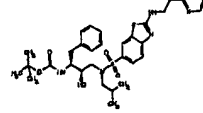
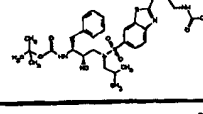
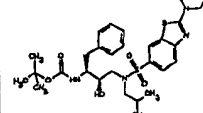
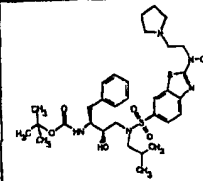
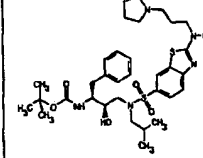
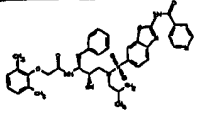
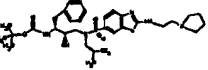
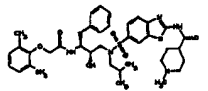
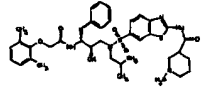
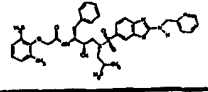
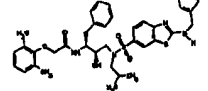
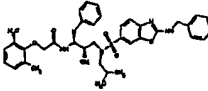
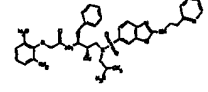
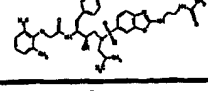
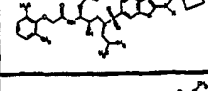
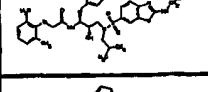
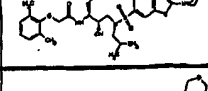
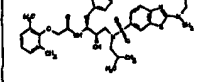
化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
04		16	 (1-苄基-3-[[2-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯并噻唑-6-磺酰基]-异丁基氨基]-2-羟丙基)-氨基甲酸的六氢糠酰(furo)-[2,3-b]呋喃-3-基酯	90	 (1-苄基-3-[[2-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯并噻唑-6-磺酰基]-异丁基氨基]-2-羟丙基)-氨基甲酸的四氢呋喃-3-基酯
20	 1-苄基-2-羟基-3-[[异丁基-[2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯并噻唑-6-磺酰基]氨基]-丙基]-氨基甲酸的六氢糠酰(furo)-[2,3-b]呋喃-3-基酯	88	 [1-苄基-3-((2-[(3-二甲氨基-丙基)-甲氨基]苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基氨基)-2-羟丙基]-氨基甲酸的六氢糠酰(furo)-[2,3-b]呋喃-3-基酯	93	 [1-苄基-3-((2-[(1-乙基吡咯烷-2-基甲基)氨基]-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基氨基)-2-羟丙基]氨基甲酸的六氢糠酰(furo)-[2,3-b]呋喃-3-基酯
87	 N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸酰基-N-[(1S,2R)-2-羟基-3-[[[2-[N-甲基, N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基]苯并噻唑-6-基]磺酰](2-甲丙基)氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺, 双三氟乙酸盐	86	 N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸酰基-N-[[[2-[3-(二甲氨基)丙氨基]苯并噻唑-6-基]磺酰](2-甲丙基)氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺, 双三氟乙酸盐	85	 N'-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酸酰基-N-[(1S,2R)-2-羟基-3-[[2-(2-吡咯烷-1-基)乙基氨基]苯并噻唑-6-基]磺酰]氨基]-1-(苯甲基)丙基]-3-甲基-左旋缬氨酸酰胺, 双三氟乙酸盐

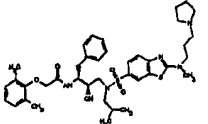
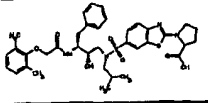
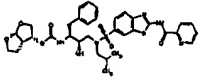
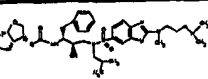
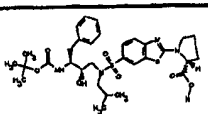
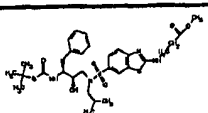
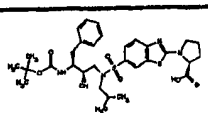
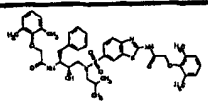
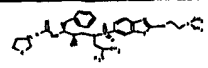
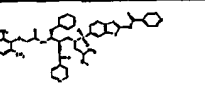
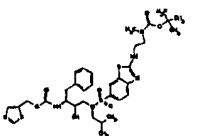
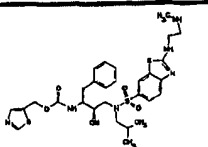
表 6

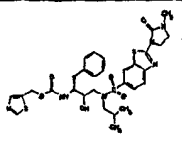
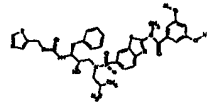
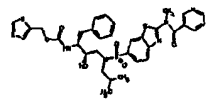
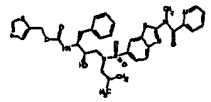
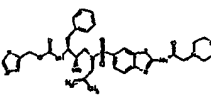
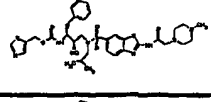
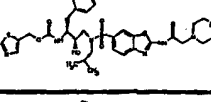
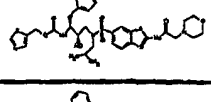
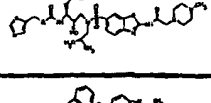
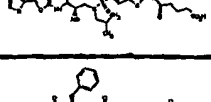
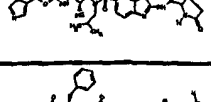
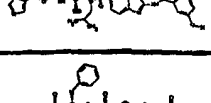
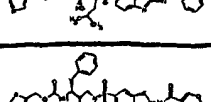
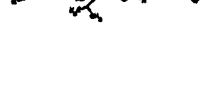
- 5 此外还制备了下面的化合物。根据下文所述的方法对这些化合物进行了评价。第3栏示出对于自然型病毒(IIIB)的pEC50结果。第4栏示出对于自然病毒菌株F(R13025)的pEC50结果。第5栏示出对于自然病毒菌株S(R13080)的pEC50结果。

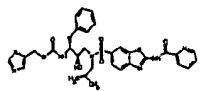
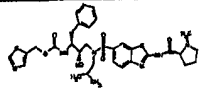
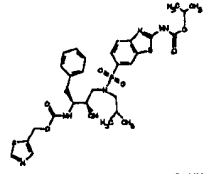
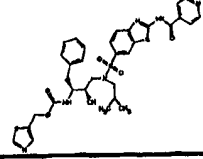
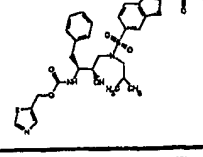
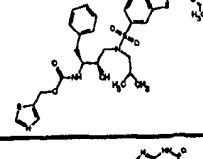
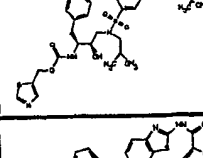
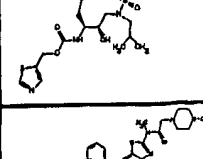
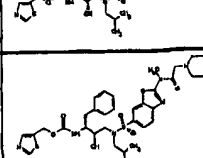

化合物编号	结构	HIV-AVE-MT4- MTT-III B-2- 002 pEC50	HIV-AVE- MT4-MTT- R13025-2- 002 pEC50	HIV-AVE-MT4- MTT-R13080-2- 002 pEC50
100		8.88	7.36	7.15
101		6.62		
102		7.92	6.88	6.02
103		7.7	6.76	6.28
104		7.18		
105		7.33	7.25	6.32
106		7.96	7.26	6.66
107		8.7	6.8	6.18
108		7.61	6.54	6.09
109		5.68	5.38	
110		8.09	6.17	5.81
111		7.61	6.63	6.18
112		8	6.91	6.82
113		8.29	7.61	7.36

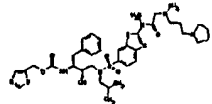
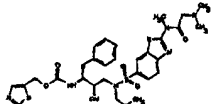
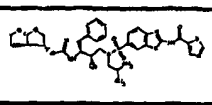
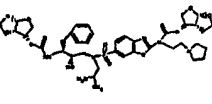
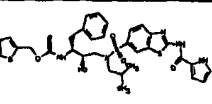
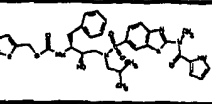
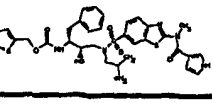
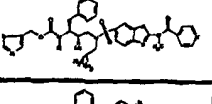
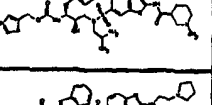
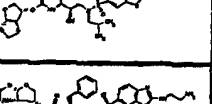
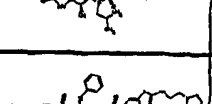
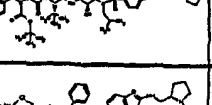
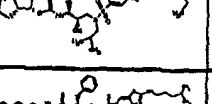

化合物编号	结构	HIV-AVE-MT4- MTT-III-B-2- 002 pEC50	HIV-AVE- MT4-MTT- R13025-2- 002 pEC50	HIV-AVE-MT4- MTT-R13080-2- 002 pEC50
114		7.69	7.47	6.85
115		6.12	5.21	5
116		7.5	7.49	7.36
117		7.32	7.45	6.72
118		6.52		
119		6.48		
120		6.5		
121		7.68	5.55	5
122		5.92		
123		5.8		
124		5.7		

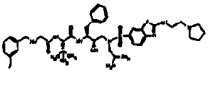
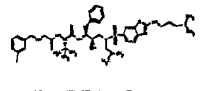
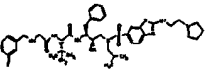
化合物编号	结构	HIV-AVE-MT4- MTT-IIIB-2- 002 pEC50	HIV-AVE- MT4-MTT- R13025-2- 002 pEC50	HIV-AVE-MT4- MTT-R13080-2- 002 pEC50
125		8.2	7.57	6.84
126		7.31	5.5	5
127		7.78	7.5	6.87
128		8.23	7.72	7.25
129		7.2		
130		7.23		
131		7.33	6.08	5.98
132		7.19		
133		7.67	7.47	6.8
134		7.21		
135		7.18		
136		6.14		
137		5.77		

化合物编号	结构	HIV-AVE-MT4- MTT-IIIB-2- 002 pEC50	HIV-AVE- MT4-MTT- R13025-2- 002 pEC50	HIV-AVE-MT4- MTT-R13080-2- 002 pEC50
138		5.84		
139		5.68	5.51	5
140		8.34	8.12	
141		7.83	6.49	6.02
142		5.25		
143		7.13	5	5
144		0		
145		7.9	7.4	6.84
146		8.02	6.52	6
147		6.47		
148		6.43	6.51	6.56
149		7.29		
150		7.37	6.79	6.18

化合物编号	结构	HIV-AVE-MT4- MTT-IIIB-2- 002 pEC50	HIV-AVE- MT4-MTT- R13025-2- 002 pEC50	HIV-AVE-MT4- MTT-R13080-2- 002 pEC50
151		6.97	6.09	5.57
152		7.48	6.25	5.76
153		8.13	7.34	6.47
154		8.26	7.42	6.43
155		7.37	7.61	7.49
156		8.14	8.27	7.56
157		7.54	7.5	6.85
158		8.48	8.1	7.52
159		8.1	7.78	7.46
160		7.29	6.32	5.61
161		8.04	7.76	7.47
162		7.69	7.33	6.8
163		7.94	7.31	6.67
164		8.15	7.47	6.8

化合物编号	结构	HIV-AVE-MT4- MTT-IIIIB-2- 002 pEC50	HIV-AVE- MT4-MTT- R13025-2- 002 pEC50	HIV-AVE-MT4- MTT-R13080-2- 002 pEC50
165		7.35	6.91	6.2
166		8.2	7.66	7.13
167		8.31	7.51	6.85
168		7.61	7.5	6.87
169		8.07	8.17	7.45
170		8.12	7.76	6.79
171		7.29	6.73	6.07
172		7.37	6.61	6.09
173		8.25	7.52	6.81
174		8.04	6.88	6.18

化合物编号	结构	HIV-AVE-MT4- MTT-IIIIB-2- 002 pEC50	HIV-AVE- MT4-MTT- R13025-2- 002 pEC50	HIV-AVE-MT4- MTT-R13080-2- 002 pEC50
175		7.3	6.03	5.5
176		8.39	7.2	6.65
177		7.43	8.12	7.31
178		7.76	7.97	7.47
179		8.05	7.24	7.32
180		6.81	6.05	5
181		7.48	6.28	5.74
182		8.32	7.44	6.77
183		8.45	8.77	8.15
184		7.76	8.35	7.57
185		7.34	7.48	7.46
85		7.24		
186		8.21	8.18	7.54
86				

化合物编号	结构	HIV-AVE-MT4- MTT-III-B-2- 002 pEC50	HIV-AVE- MT4-MTT- R13025-2- 002 pEC50	HIV-AVE-MT4- MTT-R13080-2- 002 pEC50
187				
188		6.7	7.03	6.88
189		7.35	6.99	6.86

抗病毒分析:

在细胞试验中检测本发明化合物的抗病毒活性。试验表明, 这些化合物对于自然型实验室HIV菌株(HIV-1菌株LAI)显示出有力的抗HIV活性。该细胞试验根据下面的程序进行。

细胞试验实验方法:

将HIV-或mock-感染的MT4细胞在各种浓度抑制剂的存在下培养五天。在培育期结束时, 在没有任何抑制剂的对照培养皿中, 所有被HIV感染的细胞均已经被复制的病毒杀死。通过测定MTT浓度测定细胞的生存能力, MTT是一种黄色的水溶性四唑染料, 它只有在活细胞的线粒体中才能转化为紫色的不溶于水的三苯基甲脂。在用异丙醇对所得三苯基甲脂晶体增溶时, 监测溶液在540nm处的吸光率。该值与5天培养期结束时培养皿中残留的活细胞数目直接相关。在受病毒感染的细胞上监测化合物的抑制活性, 并以 EC_{50} 和 EC_{90} 表示。这些数值分别表示保护50%和90%的细胞免受病毒致病作用而需要的化合物的量。在受mock感染的细胞上测定化合物的毒性并可表示为 CC_{50} , 它表示抑制50%的细胞生长而需要的化合物浓度。选择性指数(SI) (CC_{50}/EC_{50} 的比例)表示抑制剂的抗-HIV活性选择性。

化合物1-4, 7, 9-19, 21, 24-26, 28, 33-35, 37-43, 45, 46, 49, 50, 56, 61-64, 66, 68, 70, 71, 75, 79-83和88-93对于HIV-1菌株LAI的 EC_{50} 值均低于50纳米。这些化合物的SI为约400-高达47000以上。

化合物5, 6, 20, 22, 23, 29, 36, 44, 47, 48, 51-55, 58, 59, 69, 72-74, 76-78和84对于HIV-1菌株LAI的 EC_{50} 值为50纳米-500纳米。这些化合物的SI为约26-高达1900以上。

5 化合物27, 30, 31, 57和60对于HIV-1菌株LAI的 EC_{50} 为500纳米以上。这些化合物的SI介于约13-高达183以上。

抗病毒谱:

10 由于HIV菌株会出现增加的耐药性, 所以对于本发明的化合物要检验其对临床分离的具有几个变种的HIV菌株的效能。这些变种与对蛋白酶抑制剂的抗药性有关并导致病毒对目前市售的药物, 例如saquinavir, ritonavir, , indinavir和amprenavir产生不同程度的表型交叉抗药性。

结果:

15 在测定本发明化合物的广谱活性时, 抗折叠性(FR)定义为 $FR = EC_{50}(\text{突变株}) / EC_{50}(\text{HIV-1菌株LAI})$ 。表7示出就抗折叠性而言抗病毒测试的结果。从这一表可以看出, 本发明的化合物能有效地抑制大量的突变株。

表 7

代号		菌林																						
	IAI	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T			
1	1	0.4	0.3	0.7	0.7	0.6	0.8	0.3	0.9	0.8	0.5	0.4	0.2	0.5	1.0	0.4	0.2	0.8	0.7	1.0	5.1			
2	1	0.3	0.2	0.2	0.3	0.4	1.1	0.2	1.0	0.7	0.4	0.2	0.2	0.3	1.1	0.8	0.2	0.3	0.3	1.7	29.6			
3	1	0.4	0.4	0.4	0.8	0.4	1.1	0.4	1.0	0.8	0.4	0.4	0.3	0.4	2.3	1.0	0.4	0.5	0.5	1.8	34.2			
4	1	-	-	-	-	-	2.2	-	1.9	1.2	0.5	-	-	-	-	0.5	-	-	-	2.9	48.8			
5	1	-	-	-	-	-	0.5	-	0.6	0.6	0.3	-	-	-	-	0.4	-	-	-	0.6	2.6			
6	1	-	-	-	-	-	24.0	-	7.7	5.3	5.6	-	-	-	-	4.7	-	-	-	30.7	104.3			
7	1	0.2	0.3	0.5	0.5	0.3	0.5	0.2	0.5	0.5	0.4	0.3	0.1	0.1	0.5	0.4	0.1	0.4	0.4	2.0	12.4			
9	1	1.5	1.5	1.6	5.7	2.3	13.0	1.5	6.7	2.3	6.2	1.0	0.7	0.5	1.5	3.7	0.2	1.8	1.2	29.3	550.9			
10	1	0.4	0.4	0.6	0.5	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.0	0.4	0.3	0.3	0.3	0.5	4.9			
11	1	0.3	0.4	0.5	0.3	-	0.7	0.5	0.9	0.5	0.4	0.4	0.3	0.4	1.6	0.7	0.3	0.0	0.5	1.1	7.3			
12	1	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.2	0.4	0.4	0.3	0.2	0.1	0.2	0.4	0.4	0.1	0.4	0.4	0.8	5.9			
13	1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.6	0.2	0.6	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	1.0	0.3	0.2	0.4	0.2	1.0	5.8			
14	1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.2	0.9	0.3	0.2	0.3	0.2	0.7	5.9			
15	1	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.5	0.3	0.5	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2	0.4	0.2	0.1	0.2	0.2	0.8	7.2			
16	1	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.1	0.2	0.4	0.3	0.1	0.2	0.2	1.6	6.6			
17	1	-	-	-	-	-	0.3	-	0.8	0.7	0.2	-	-	-	-	0.3	-	-	-	0.6	1.0			
18	1	-	-	-	-	-	1.0	-	1.0	0.9	0.9	-	-	-	-	0.9	-	-	-	1.0	5.4			
19	1	-	-	-	-	-	2.4	-	2.1	1.1	0.6	-	-	-	-	0.5	-	-	-	2.2	10.5			
20	1	-	-	-	-	-	0.5	-	0.5	0.4	0.2	-	-	-	-	0.2	-	-	-	0.5	2.6			
21	1	-	-	-	-	-	16.6	-	4.8	3.7	3.3	-	-	-	-	3.4	-	-	-	38.6	380.0			
22	1	-	-	-	-	-	0.3	-	0.4	0.6	0.4	-	-	-	-	0.4	-	-	-	1.4	6.0			
23	1	-	-	-	-	-	1.1	-	1.2	1.0	1.0	-	-	-	-	0.9	-	-	-	1.1	1.2			
24	1	-	-	-	-	-	16.6	-	4.7	1.1	4.5	-	-	-	-	1.6	-	-	-	24.1	174.9			

社会 编号	菌林																				
	LAI	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
25	1	-	-	-	-	-	26.0	-	4.7	3.5	6.0	-	-	-	-	5.6	-	-	-	42.5	619.8
26	1	-	-	-	-	-	29.6	-	20.3	6.6	9.2	-	-	-	-	10.6	-	-	-	34.1	345.6
27	1	-	-	-	-	-	1.4	-	1.2	1.3	0.7	-	-	-	-	0.6	-	-	-	5.1	5.4
28	1	-	-	-	-	-	2.3	-	1.8	1.4	0.7	-	-	-	-	0.8	-	-	-	4.4	12.7
30	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	1	-	-	-	-	-	7.6	-	6.8	7.1	5.9	-	-	-	-	3.4	-	-	-	467.3	467.3
34	1	5.0	5.9	5.5	6.6	4.5	61.9	3.2	11.4	5.6	5.8	1.3	1.2	1.2	4.0	5.0	0.9	4.0	1.1	99.6	802.7
35	1	0.5	0.9	0.6	0.5	0.9	2.1	0.5	0.8	0.8	0.8	0.4	0.2	0.6	1.1	0.3	0.2	0.9	0.9	4.3	22.2
36	1	-	-	-	-	-	0.2	-	0.6	0.5	0.2	-	-	-	-	0.2	-	-	-	0.2	0.2
37	1	6.1	1.9	3.8	1.4	1.6	6.1	1.3	4.1	6.8	5.0	0.5	2.1	5.0	1.4	7.3	0.3	3.8	1.5	10.0	185.8
38	1	-	-	-	-	-	12.4	-	2.0	1.1	3.9	-	-	-	-	1.2	-	-	-	11.9	230.4
39	1	-	-	-	-	-	19.7	-	2.3	2.4	2.2	-	-	-	-	1.7	-	-	-	16.5	249.9
40	1	-	-	-	-	-	7.2	-	2.1	6.4	2.7	-	-	-	-	3.2	-	-	-	12.8	87.8
41	1	-	-	-	-	-	44.4	-	2.3	2.5	5.6	-	-	-	-	2.0	-	-	-	37.6	252.5
42	1	0.9	0.4	0.9	0.5	0.3	1.2	0.7	0.9	1.9	1.6	0.5	0.6	0.7	1.0	2.1	0.2	1.1	1.0	2.4	24.5
43	1	1.1	0.9	1.1	0.9	0.7	1.1	0.6	1.3	1.5	3.4	0.4	1.0	1.2	1.2	2.4	0.2	1.1	1.0	3.0	31.4
44	1	-	-	-	-	-	80.2	-	29.4	7.5	29.5	-	-	-	-	11.2	-	-	-	89.3	89.3
45	1	-	-	-	-	-	17.3	-	1.2	4.0	1.1	-	-	-	-	1.3	-	-	-	19.9	103.0
46	1	-	-	-	-	-	4.7	-	1.3	3.3	2.8	-	-	-	-	3.2	-	-	-	7.1	44.4
47	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	1	-	-	-	-	-	9.4	-	2.5	2.5	6.5	-	-	-	-	4.3	-	-	-	13.8	175.0
49	1	-	-	-	-	-	12.8	-	3.6	2.9	5.5	-	-	-	-	3.9	-	-	-	17.8	114.0
50	1	-	-	-	-	-	8.6	-	1.4	1.7	7.0	-	-	-	-	3.5	-	-	-	27.9	165.5
51	1	-	-	-	-	-	2.9	-	1.8	2.6	0.9	-	-	-	-	0.6	-	-	-	2.1	51.8

样本 编号	菌株																				
	LAI	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
52	1	-	-	-	-	-	10.2	-	1.8	1.3	2.7	-	-	-	-	1.6	-	-	-	20.3	124.5
53	1	-	-	-	-	-	2.1	-	0.6	1.3	1.4	-	-	-	-	1.6	-	-	-	3.8	49.8
54	1	-	-	-	-	-	3.6	-	0.6	0.9	0.4	-	-	-	-	0.4	-	-	-	1.8	1.4
55	1	-	-	-	-	-	26.2	-	10.0	9.1	26.2	-	-	-	-	26.2	-	-	-	26.2	26.2
56	1	-	-	-	-	-	33.1	-	4.6	3.2	2.8	-	-	-	-	2.1	-	-	-	67.1	509.6
57	1	-	-	-	-	-	1.3	-	1.6	1.3	1.3	-	-	-	-	1.3	-	-	-	1.6	9.0
58	1	-	-	-	-	-	2.1	-	1.6	0.7	2.0	-	-	-	-	1.7	-	-	-	4.4	27.0
59	1	-	-	-	-	-	2.3	-	1.2	1.2	1.7	-	-	-	-	2.0	-	-	-	4.7	22.2
60	1	-	-	-	-	-	1.2	-	1.3	1.3	0.6	-	-	-	-	1.1	-	-	-	1.4	4.1
61	1	-	-	-	-	-	32.7	-	5.2	4.8	10.6	-	-	-	-	7.1	-	-	-	80.0	1090.0
62	1	-	-	-	-	-	14.5	-	3.2	2.8	2.4	-	-	-	-	2.7	-	-	-	16.1	277.9
63	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	1	0.7	0.7	0.6	0.6	0.7	4.6	0.6	0.9	1.3	1.0	0.7	0.2	0.7	0.9	0.8	0.2	2.3	0.6	17.0	165.5
66	1	-	-	-	-	-	4.0	-	0.9	1.0	1.2	-	-	-	-	1.0	-	-	-	5.6	87.9
68	1	-	-	-	-	-	65.2	-	7.3	2.4	3.9	-	-	-	-	3.5	-	-	-	180.7	775.2
69	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	1	-	-	-	-	-	4.7	-	3.1	3.7	3.3	-	-	-	-	3.2	-	-	-	10.4	145.1
71	1	-	-	-	-	-	29.6	-	2.7	2.2	7.0	-	-	-	-	5.0	-	-	-	79.6	321.5
72	1	-	-	-	-	-	67.0	-	24.9	26.2	11.4	-	-	-	-	24.4	-	-	-	118.0	641.1
73	1	-	-	-	-	-	43.1	-	9.8	12.1	14.1	-	-	-	-	20.7	-	-	-	966.6	966.6
74	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75	1	-	-	-	-	-	16.3	-	3.6	7.4	19.4	-	-	-	-	18.7	-	-	-	19.0	93.6
76	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
77	1	-	-	-	-	-	8.9	-	2.2	8.3	11.0	-	-	-	-	11.7	-	-	-	11.6	144.7

组合 编号	菌株																				
	LAI	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
78	1	-	-	-	-	-	4.8	-	2.6	3.9	2.9	-	-	-	-	8.9	-	-	-	12.1	60.5
79	1	-	-	-	-	-	113.0	-	12.1	3.9	9.8	-	-	-	-	7.4	-	-	-	313.0	893.1
80	1	-	-	-	-	-	17.4	-	5.7	3.9	17.6	-	-	-	-	8.1	-	-	-	26.6	457.6
81	1	-	-	-	-	-	106.8	-	5.6	6.1	29.6	-	-	-	-	20.4	-	-	-	121.0	387.6
82	1	-	-	-	-	-	13.8	-	5.0	4.4	5.5	-	-	-	-	8.0	-	-	-	17.9	214.1
83	1	-	-	-	-	-	106.6	-	4.6	7.4	8.4	-	-	-	-	1.5	-	-	-	132.1	438.6
84	1	-	-	-	-	-	54.3	-	11.7	13.0	19.6	-	-	-	-	6.1	-	-	-	195.4	195.4
88	1	-	-	-	-	-	8.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26.3	-
89	1	-	-	-	-	-	21.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	64.6	-
90	1	-	-	-	-	-	28.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	128.8	-
91	1	-	-	-	-	-	64.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	323.6	-
92	1	-	-	-	-	-	31.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	104.7	-
93	1	-	-	-	-	-	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.68	-

用于这些菌株的编码为：

菌株	与抗药性相关的变种	菌株	与抗药性相关的变种
A	L10I, K20R, M36I, I54V, A71V, V82T, I84V	L	L10I, L24I, G48V, I54V, V77I, V82T, L90M
B	L10I, K20R, L24I, M36I, I54V, L63P, A71V, V82T, I84V	M	L10I, L24I, M36I, I54V, L63P, V82T, L90M
C	L10I, K20R, M36I, M46I, I54V, L63P, A71V, V82T, L90M	N	L10I, M46I, I54V, L63P, A71V, V82A, L90M
D	L10I, M36I, I54V, L63P, A71V, G73S, I84V, L90M	O	L10I, L24I, M36I, I54V, L63P, A71V, I84V
E	L10I, K20R, L24I, M36I, M46I, I54V, L63P, A71V, G73S, V82T, I84V, L90M	P	L10I, D30N, L63P, V77I, N88D
F	L10I, M46I, L63P, A71V, I84V	Q	L10I, K20R, I54L, L63P, A71V, G73S, L90M
G	L10I, L24I, M36V, M46I, I54V, L63P, A71V, V82T, I84V	R	L10I, M46I, I54V, L63P, A71T, V77I, V82A, L90M
H	L10I, K20R, M36I, L63P, A71V, G73S, V77I, I84V, L90M	S	L10F, M46I, L63P, A71V, I84V
I	L10I, K20M, I54V, L63P, A71V, I84V, L90M	T	V32I, M36I, M46I, I47V, I50V, L63P, L90M
J	L10I, M36I, M46I, L63P, A71V, V77I, I84V, N88D, L90M	U	L10F, M46I, I47V, L63P, A71V, I84V
K	L10I, M36I, I54V, L63P, A71V, V82T, L90M		

生物利用度：

- 5 使用大鼠测定本发明化合物的生物利用度。化合物经口给药或经腹膜内给药。给药后动物在不同的时间点死亡，收集全部的血液并通过标准方法制备血浆。通过滴定样品中存在的抗HIV活性而测定血浆中化合物的浓度，测定方法如上所述。另外还通过HPLC-MS测定血浆浓度。

10

蛋白质结合分析：

- 众所周知，人的血清蛋白，如白蛋白(HSA)或 α -1酸性糖蛋白(AAG)能结合许多药物，从而可能导致那些化合物的有效性降低。为了测定本发明的化合物是否将受到这种结合的不利影响，在人体血浆的存在下测定化合物的抗HIV活性，从而评价蛋白酶抑制剂与那些蛋白质的结
- 15

合效果。

药物代谢动力学数据

5 使用大鼠和狗测试化合物20, 88和90的药物代谢动力学性质。在 Whistar大鼠上评价所述化合物, 这些大鼠来自Iffa Credo, 重量大约为350克。在给药之前的那个晚上, 对这些动物禁食(禁食时间大约为12小时)。将化合物溶于DMSO中。结果示于下表, 其中涉及到化合物的口服给药结果。血液样品是在服用30分钟, 1小时, 2小时, 3小时, 10 和没有给药时取的样品。生物样品中化合物的量通过使用LC-MS来测定。在下表中, "or"意指口服给药, "mpk"意指毫克每千克。

结果示于表8。

表8

化合物	C _{max} (ng/ml) (or, 大鼠, 10mpk, DMSO)	C _{3hours} (ng/ml) (or, 大鼠, 10mpk, DMSO)	C _{max} (ng/ml) (or, 狗, 10mpk, DMSO)
20	1425	401	713
88	254	225	379(PEG)
90	893	684	550

15

可以观察到, 这些化合物均具有高的血浆浓度, 更准确地说是诸如化合物20的化合物, 这是由于这些化合物在水中具有优良的溶解性。