

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/70
// (A61K31/70
,31:70,31:495)

[21] 申请号 96192910.3

[43]公开日 1998年4月22日

[11] 公开号 CN 1179722A

[22]申请日 96.1.29

[30]优先权

[32]95.2.1 [33]US[31]08/382,113

[86]国际申请 PCT/US96/01417 96.1.29

[87]国际公布 WO96/23509 英 96.8.8

[85]进入国家阶段日期 97.9.29

[71]申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州拉韦

[72]发明人 J·A·乔达凯威茨 E·A·埃米尼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴玉和 温宏艳

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用HIV蛋白酶抑制剂INDINAVIR和逆转录酶抑制剂 3TC,以及任选的 AZT、DDI 或 DDC,对 HIV 感染进行组合治疗

[57]摘要

HIV 蛋白酶抑制剂化合物 J, 3TC 和任选的 AZT, ddI 或 ddC 的组合物, 可用于抑制 HIV 蛋白酶, 抑制 HIV 逆转录酶, 预防或治疗 HIV 感染, 以及治疗 AIDS, 该组合物可以是化合物、药用盐、药物组合物成分, 不论是否与其他抗病毒剂、免疫调节剂、抗生素或疫苗结合使用。本文还描述了治疗 AIDS 的方法, 以及预防或治疗 HIV 感染的方法。



权 利 要 求 书

1. 一种化合物的组合物或其药用盐或酯，它是化合物 J 和核苷类似物 HIV 逆转录酶抑制剂 3TC，以及任选的选自 AZT、ddI 或 ddC 的 HIV 逆转录酶核苷抑制剂。
- 5 2. 权利要求 1 的组合物，它是化合物 J 和 3TC。
3. 权利要求 1 的组合物，它是化合物 J 和 3TC 以及 AZT。
4. 权利要求 1 的组合物，它是化合物 J 和 3TC 以及 ddI。
5. 权利要求 1 的组合物，它是化合物 J 和 3TC 以及 ddC。
6. 化合物 J 和 3TC 以及 AZT 的组合物，它被同时给药。
- 10 7. 化合物 J 和 3TC 以及 AZT 的组合物，它被交替给药。
8. 一种抑制 HIV 蛋白酶的方法，它包括对需要这种治疗的适当哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的组合物。
9. 一种抑制 HIV 逆转录酶的方法，它包括对需要这种治疗的适当哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的组合物。
- 15 10. 一种预防 HIV 感染，治疗 HIV 感染或者治疗 AIDS 或 ARC 的方法，它包括对需要这种治疗的适当哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的组合物。
11. 一种用于抑制 HIV 蛋白酶的药物组合物，它包括有效量的权利要求 1 的组合物，以及药用载体。
- 20 12. 一种用于抑制 HIV 逆转录酶的药物组合物，它包括有效量的权利要求 1 的组合物，以及药用载体。
13. 一种用于预防或治疗 HIV 感染，或者治疗 AIDS 或 ARC 的药物组合物，它包括有效量的权利要求 1 的组合物，以及药用载体。



说明书

用 HIV 蛋白酶抑制剂 INDINAVIR
和逆转录酶抑制剂 3TC，以及任选的
AZT、DDI 或 DDC，对 HIV 感染进行组合治疗

5

发明领域

10 本发明的组合物可用于抑制 HIV 蛋白酶，抑制 HIV 逆转录酶，治疗 HIV 感染，治疗 AIDS 和/或 ARC（即 AIDS 相关综合征），该组合物可以是化合物、药用盐或酯（如果合适的话）、药物组合物成分，不论是否与其他抗病毒剂、抗感染剂、免疫调节剂、抗生素或疫苗结合使用。本文还公开了治疗 AIDS 的方法，预防 HIV 感染的方法，以及治疗 HIV 感染的方法。

发明背景

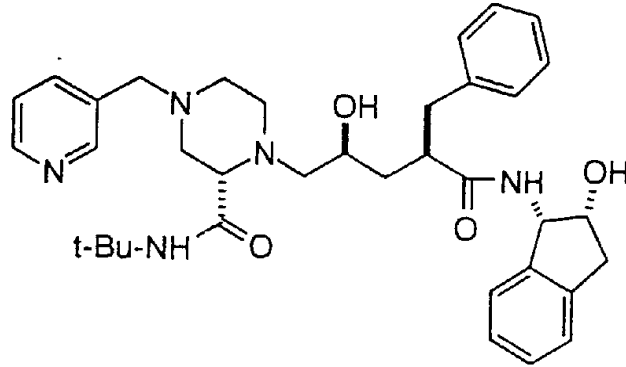
15 被称作人免疫缺损病毒（HIV）的逆转录病毒是引起复合疾病的病原学因素，所述复合疾病包括进行性免疫系统破坏（获得性免疫缺损综合征；AIDS），以及中枢和外周神经系统变性。这种病毒以前被称为 LAV、HTLV-III 或 ARV。逆转录病毒复制的共同特征是，病毒编码的蛋白酶对前体多蛋白进行广泛的翻译后加工，从而产生病毒装配和行使功能所需要的成熟的病毒蛋白。对这种加工过程的抑制将阻止正常的感染性病毒的产生。例如，Kohl, N.E.等，Proc. Nat'l Acad. Sci., 85, 4686(1988)曾表明，使 HIV
20 编码的蛋白酶遗传性失活，将导致不成熟的，非感染性的病毒颗粒的产生。这些结果表明，对 HIV 蛋白酶的抑制为治疗 AIDS 和预防或治疗 HIV 感染，提供了可行的方法。

25 HIV 的核苷酸序列显示，在一个开放阅读框架内存在有 pol 基因（Ratner, L.等，Nature, 313, 277(1985)）。氨基酸序列的同源性表明，pol 序列编码逆转录酶、内切核酸酶和 HIV 蛋白酶（Toh, H.等，EMBO J., 4, 1267(1985); Power, M. D.等，Science, 231, 1567(1986); Pearl, L.H.等，Nature, 329, 351(1987)）。

30 在 1993 年 5 月 12 日出版的 EPO 541,168 中所公开并被命名为“化合物 J”的化合物，是 HIV 蛋白酶的有效抑制剂，并可用于预防 HIV 感染，治疗 HIV 感染，以及治疗 AIDS 或 ARC，并且没有明显的副作用或毒性：



5



10

或其药用盐,

化合物 J

AIDS 治疗中的一个基本的, 持久的问题是, HIV 病毒对用于治疗该疾
 15 病的单独的治疗药剂能产生抗性。为了解决这个问题, 申请人发现了对
 AIDS 的组合疗法。

申请人表明, 本发明化合物的组合物可用于治疗 HIV 感染。

在本发明中, 申请人将有效的 HIV 蛋白酶抑制剂 - 化合物 J - 与核苷
 HIV 逆转录酶抑制剂 3TC 共同施用。可任选地, 该组合物中加入第三组分,
 20 它是 HIV 逆转录酶的核苷抑制剂, 如 AZT、ddI 或 ddC。这种组合疗法是
 提高对 AIDS 的疗效, 防止对单独的治疗药剂产生抗性的一种方法。

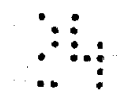
发明概述

本发明涉及化合物 J 和核苷类似物 HIV 逆转录酶抑制剂 3TC, 以及任
 25 选的选自 AZT、ddI 或 ddC 的 HIV 逆转录酶核苷抑制剂的组合物, 或其药
 用盐或酯。

发明详述和优选实施方案

本发明涉及某些化合物的组合物或其药用盐, 该组合物能抑制 HIV 蛋
 白酶, 抑制 HIV 逆转录酶, 可用于预防或治疗 HIV 感染, 以及治疗 HIV
 感染引起的获得性免疫缺损综合征 (AIDS)。该组合物被定义如下:

30 它是几种化合物或其药用盐或酯的组合物, 所述化合物是化合物 J 和核
 苷类似物, HIV 逆转录酶抑制剂 3TC, 以及任选的选自 AZT、ddI 或 ARC
 的 HIV 逆转录酶抑制剂。



优选的组合物包括被同时施用的化合物 J 和 3TC, 以及 AZT 的组合物。

另一种优选的组合物包括被交替施用的化合物 J、3TC 和 AZT 的组合物。

5 另一种优选的组合物是化合物 J 和 HIV 逆转录酶核苷抑制剂 3TC, 或其药用盐。

HIV 蛋白酶抑制剂 - 化合物 J - 是按照 1993 年 5 月 12 日出版的 EP 0 541,168 的方案合成的。化合物 J 是 N - (2 (R) - 羟基 - 2, 3 - 二
10 氢 - 1 (S) - 茛基) - 2 (R) - 苯基甲基 - 4 - (S) - 羟基 - 5 -
(1 - (4 - (3 - 吡啶甲基) - 2 - (S) - N' - (叔丁基 - 甲酰氨基)
- 哌嗪基)) - 戊酰胺, 或是其药用盐。

核苷类似物 3TC 具有如下结构:



它是按如下文献中的方法合成的: C. K. Chu 等, J. Org. Chem., 56, 6503(1991); W.B. Choi 等, J. Am. Chem. Soc. 113, 9377(1991); L. Houg
20 等, J. Org. Chem., 57, 5563(1992); R.F. Schinazi 等, Antimicrob. Agents
Chemother, 36, 672(1992); P.A. Furman 等, Antimicrob. Agents Chemother,
36, 2686(1992), EP 0 494119 和 WO 91/11186。

本发明中的药用盐 (水溶或油溶形式, 或者是可分散的制品) 包括由例如无机或有机酸或碱形成的常用的无毒性盐或季铵盐。这样的酸加成盐的
25 例子包括: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、
硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊丙酸盐、
二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡糖庚酸盐、
甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、
30 2 - 羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2 - 萘磺酸盐、
烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3 - 苯丙酸盐、
苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺
酸盐和十一烷酸盐。碱性盐包括铵盐, 碱金属盐如钠盐、钾盐, 碱土金属



盐，如钙盐、镁盐，带有有机碱的盐如二环己基胺盐，N-甲基-D-葡萄糖胺盐，以及带有氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐。含氮碱性基团还可以用如下试剂使之季铵化：低级烷基卤化物如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物，二烷基硫酸盐如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐，长链卤化物如癸基、月桂基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物，芳烷基卤化物如苜基和苯乙基溴化物等。其他药用盐包括硫酸盐乙醇化物和硫酸盐。

5 本发明组合物的药用盐包括其中一种单独成分是以药用盐形式存在的组合物，或者其中所有的单独成分都是以药用盐形式存在的组合物，或者组合成分的药用盐（即组合物的盐）。在本发明的一个实施方案中，应用了组合物的硫酸盐。

本发明中的药用酯指的是无毒性的酯，优选的是烷基酯如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯或戊酯，其中优选的是甲酯。但是，如果需要，还可以应用其他酯如苯基-C₁₋₅烷基酯。

15 醇的酯化，如本发明化合物J的酯化，可按照各种常规的方法进行，包括使醇基与适当的酐、羧酸或酰基氯反应。这些反应，以及醇酯化的其他方法，对本领域技术人员是显而易见的。

实现醇与适当酐的反应需存在酰化催化剂，例如4-DMAP（4-二甲基氨基吡啶，也称为N,N-二甲基氨基吡啶）、吡啶或1,8-双[二甲基氨基]萘。

20 使醇与适当羧酸进行反应，需存在脱水剂并任选地加入酰化催化剂。通过除去水而驱动反应的脱水剂，可选自二环己基碳化二亚胺（DCC），1-[3-二甲基氨基丙基]-3-乙基碳化二亚胺（EDC），或其他水溶性脱水剂。

25 可选地，如果反应是在存在三氟乙酰酐和任选地加入吡啶的情况下进行的，醇与适当羧酸的反应也能实现酯化作用。另一种变异形式是在N,N-羰基二咪唑和吡啶存在下，使醇与适当的羧酸反应。

醇与酰基氯的反应是在酰化催化剂如4-DMAP或吡啶的作用下进行的。

30 用技术人员熟知的各种方法，可对化合物J进行选择性的酯化。在一种方法中，首先用三氟乙基衍生物（如单三氟琥珀酸乙酯）使醇酯化。层析分离出优选的酯之后，可在乙酸中通过与锌粉进行反应，还原除去三氟乙基。



另外，选择性酯化的另一种方法是将双酯水解。

本发明化合物的组合物可用于抑制 HIV 蛋白酶，抑制 HIV 逆转录酶，预防或治疗人免疫缺损病毒（HIV）感染，以及治疗随之而发生的病理症状如 AIDS。治疗 AIDS 或预防或治疗 HIV 感染被限定为包括但不限于治疗各种状况的 HIV 感染：AIDS、ARC，不论有症状和没有症状的，以及确实或可能暴露于 HIV。例如，本发明的化合物可在怀疑暴露于 HIV 之后，用于治疗 HIV 感染，如在输血、体液交换、咬、意外的针刺或手术中接触病人的血液之后。

为了这些目的，本发明的组合物可以以含有常规的无毒药用载体、辅药和赋形剂的剂量单位制剂，进行口服给药，非肠道给药（包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射或输注给药），还可通过喷雾吸入给药，或直肠给药。

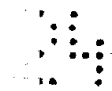
因此，根据本发明，本文还进一步提供了用于治疗 HIV 感染和 AIDS 的治疗方法和药物组合物。治疗方法包括对需要这种治疗的病人施用含有药物载体和有效治疗剂量的本发明组合物中的各种化合物的药物组合物。

这些药物组合物可以配制成如下形式：可口服给药的悬液或片剂，鼻喷雾剂，可注射的无菌制剂例如可注射的无菌水性或油性悬液，还可制成栓剂。

根据本发明的方法，可将该组合物的单个成分，在治疗过程中的不同时间分别给药，或者，以分开或单一组合的形式同时给药。例如，在含有 HIV 蛋白酶抑制剂化合物 J 和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂 3TC 的二组分组合物中，可在用化合物 J 开始治疗之前、之后或同时，用 3TC 治疗。因此，本发明应被理解为包括所有这种同时或交替给药的治疗方式，并且本文中“给药”这个术语也应照此来解释。

当作为悬液口服给药时，这些组合物可按照药剂学领域熟知的技术配制，可以含有用于填充的微晶纤维素，作为混悬剂的藻酸或藻酸钠，作为粘性增强剂的甲基纤维素，以及本领域熟知的甜味剂/芳香剂。如果是立即释放的片剂，这些组合物内可含有微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬酯酸镁以及乳酸和/或本领域熟知的其他赋形剂、结合剂、膨胀剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

当通过鼻气雾剂或吸入剂给药时，这些组合物可按照药剂学领域熟知的技术配制，可以配制成盐溶液，使用苯甲醇或其他合适的防腐剂，用于提



高生物有效性的吸收促进剂，碳氟化合物，和/或本领域熟知的其他增溶剂或分散剂。

按照已知的技术使用下列成分可以配制注射溶液或悬液，如用适当的无毒性的，可用于非肠道给药的稀释剂或溶剂如甘露醇、1,3 - 丁二醇、水、任氏液或等渗的氯化钠溶液，或者用适当的分散剂或湿润剂和悬浮剂，如包括合成的单甘油酯或二甘油酯在内的温和的无菌不挥发性油，和包括油酸在内的脂肪酸。

当以栓剂的形式直肠内给药时，这种组合物可以通过使药物与适当的无刺激性赋形剂混合来配制，这种赋形剂如可可脂、合成的甘油酯或聚乙二醇，它们在常温下是固体，但在直肠内会液化和/或溶解，从而释放出药物。

本发明的化合物可以以每个化合物特有的剂量范围对人给药。化合物 J 或其药用盐的口服剂量范围是每天大约 40 毫克 - 4000 毫克，每天 1 - 4 次分服。化合物 J 的优选剂量范围是每 8 小时大约 300 毫克 - 1200 毫克。AZT (叠氮胸苷) 的优选的剂量范围是每 8 小时大约 50 毫克 - 600 毫克。3TC 的优选剂量范围是每日二次，大约 20 毫克 - 500 毫克。但是应当理解，对任何具体病人的特定剂量水平和给药次数都可能不同，并将取决于各种因素，包括所用特定化合物的活性，该化合物的代谢稳定性和作用时间，病人的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食情况，给药方式和时间、排泄速度、药物组合情况，具体疾病的严重程度以及接受治疗的主体情况。

本发明的组合物还可加入任选的第三种抗病毒成分，该成分是 HIV 逆转录酶核苷拮抗剂。例如，本发明的组合物与有效剂量的本领域技术人员熟知的 AIDS 抗病毒剂 AZT、ddI 或 ddC 结合，无论在暴露之前和/或在暴露之后，都可以有效地进行给药。

表 1

抗病毒剂

25

<u>药名</u>	<u>制造商</u>	<u>说明</u>
ddI 二脱氧肌苷	Bristol-Myers (New York, NY)	AIDS, ARC
ddC 二脱氧胞苷	Hoffman-LaRoche (Nutley, NJ)	AIDS, ARC



叠氮胸苷, AZT Burroughs-Wellcome AIDS, adv, ARC
(Research Triangle Park) 小儿 AIDS, 卡氏肉瘤,
无症状 HIV 感染, 轻度
HIV 疾病, 与神经有
关, 与其他治疗方法结
合应用

AZT 是按照 J. P. Horwitz 等, J. Org. Chem., 29, 2076(1964); R. P. Glinski 等, J. Org. Chem., 38, 4299(1973)和 C. K. Chu 等, Tetrahedron Letters, 29, 5349(1988)的方法合成的。在美国专利 4,724,232 号中公开了用 AZT 作为治疗 AIDS 的药剂的申请。

化合物 ddC 是按照 J. P. Horwitz 等, J. Org. Chem., 32, 817(1967); R. Marumoto 和 M. Honjo, Chem. Pharm. Bull., 22, 128(1974)和 T - S. Lin 等, J. Med. Chem., 30, 440(1987)的方法合成的。在美国专利 4,879,277 和 5,028,595 中公开了用 ddC 作为治疗 AIDS 的药剂的申请。

化合物 ddi 是按照美国专利 5,011,774 和 V. Bhat 等, Synthetic Commun., 22(10), 1481-86(1992)的方法合成的。在美国专利 5,254,539 中公开了用 ddi 作为治疗 AIDS 的药剂的申请。

优选的组合物是以 HIV 蛋白酶抑制剂和 HIV 逆转录酶非核苷抑制剂, 同时或交替给药进行治疗。在本组合物中任选的第三种组分是 HIV 逆转录酶核苷抑制剂, 如 AZT、ddC 或 ddi。这些组合物对限制 HIV 的扩散可能具有协同作用。因此, 本发明包括由 HIV 蛋白酶抑制剂 - 化合物 J - 与核苷 HIV 逆转录酶抑制剂 3TC 和选自 AZT、ddi 或 ddC 的核苷 HIV 逆转录酶抑制剂组成的三重组合。对于这三重组合, 治疗可以同时、交替或既同时又交替地进行。

实施例 1

用化合物 J、AZT 和 3TC 的组合治疗方案

在一组实例中, 大约有 90 名 HIV - 1 血清反应阳性的 18 岁以上的成年男子或妇女接受了治疗。病人在此前可能曾用叠氮胸苷治疗了六个月或六个月以上。他们的 CD4 计数为大约 50 - 400 个细胞/立方毫米, 血清病



毒 RNA 含量大于或等于大约 20000 拷贝/毫升。本方案的主要目标是每 8 小时施用 800 毫克化合物 J，并配合施用叠氮胸苷每 8 小时 200 毫克，和每天二次 3TC，每次 150 毫克。

5 剂量/剂型，途径和给药方案

组	人数	治疗[剂量]		
1	30	J [每 8 小时 800 mg]	AZT [每 8 小时 200 mg]	3TC [150 mg 每日两次]
2	30	J 的安慰剂	AZT [每 8 小时 200 mg]	3TC [150 mg 每日两次]
3	30	J [每 8 小时 800 mg]	AZT 的安慰剂	3TC 的安慰剂

实施例 2

化合物 J 和 3TC 的组合治疗方案

10 在一组实例中，大约有 90 名 HIV - 1 血清反应阳性的 18 岁以上的成年男子或妇女接受了治疗。病人在此前可能曾用叠氮胸苷治疗了六个月或六个月以上。他们的 CD4 计数为大约 50 - 400 个细胞/立方毫米，血清病毒 RNA 含量大于或等于大约 20000 拷贝/毫升以上。本方案的主要目标是每 8 小时施用 800 毫克化合物 J，并配合施用 150 毫克 3TC，每天二次。

15 剂量/剂型，途径和给药方案

组	人数	治疗[剂量]	
1	30	J [每 8 小时 800 mg]	3TC [150 mg 每日两次]
2	30	J 的安慰剂	3TC [150 mg 每日两次]



承接上页表格

3	30	J [每 8 小时 800 mg]	3TC 的安慰剂
---	----	----------------------	----------

虽然在上面的说明书中论述了本发明的原理, 并为了说明而提供了实施例, 但应理解, 本发明的实际应用应包括下面权利要求及其等价物的范围内的所有通常的变化、适应或修改形式。