

一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

歐洲專利公約(EPC) E02002/05/17- 02076957.6

有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、☐有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

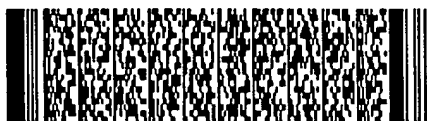
寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。



五、發明說明 (1)

本發明係關於經取代苯並異噁唑磺醯胺類，其作為門冬胺酸蛋白酶抑制劑類之用途，特別是作為廣效 HIV 蛋白酶抑制劑類之用途，也關於其製法以及含其之醫藥組成物與診斷套組，本發明也關於此種經取代苯並異噁唑磺醯胺類與另種抗-反轉錄劑之併用劑，也關於其在分析上作為對照化合物或作為試劑之用途。

造成後天免疫不全徵候簇(AIDS)的病毒以各種的名稱為人所知，包括 T-淋巴球病毒 III (HTLV-III)或淋巴結腫大-相隨的病毒(LAV)或 AIDS-相關的病毒(ARV)或人類免疫缺損病毒(HIV)，至今為止，已有兩明顯族群被鑑定出，即 HIV-1 與 HIV-2，在此之後，將使用 HIV 通稱這些病毒類。

在反轉錄病毒的生活週期中之關鍵路徑(critical pathways)之一為藉門冬胺酸蛋白酶(aspartic protease)進行多聚蛋白先質(polyprotein precursors)之處理，以 HIV 病毒而言，*gas-pol* 蛋白質是由 HIV 蛋白酶處理，先質聚蛋白質受門冬胺酸的正確處理需要聚集具感染的病毒粒子(virions)，於是使得門冬胺酸蛋白酶在病毒的治療上成為具吸引力的標靶，特別是在 HIV 的治療方面，HIV 蛋白酶是一種具吸引力的標靶。。

HIV 蛋白酶抑制劑類(PIs)通常併用其他的抗-HIV 化合物投與 AIDS 患者，例如併用核苷反轉錄酶抑制劑類(NRTIs)、非核苷反轉錄酶抑制劑類(NNRTIs)、核苷酸反轉錄酶抑制劑類(NtRTIs)或其他的蛋白酶抑制劑類，不管

五、發明說明(2)

這些抗反轉錄病毒為極有用之事實，它們仍有共同的限制，即，被設定為在 HIV 病毒中的標靶酵素類可突變至使得已知的藥物效果不彰，甚至無效於對付這些突變的 HIV 病毒，換言之，HIV 病毒創造了更大抗性以對抗可使用的
5 藥物。

反轉錄病毒(特別是 HIV 病毒)對抗抑制劑類的抗性是治療失敗的主要原因，例如，半數取得抗 HIV 組合療法的病人無法充分達到治療反應，主要是病毒已對所用的一種或多種藥物已具有抗性，再者，已證明，具抗性的病毒可
10 帶給新感染的個體，導致對未用過藥物的患者有極嚴重的受限制治療選擇，故在本技藝中，有必要對治療反轉錄病毒尋求新穎的化合物，特別是供 AIDS 之治療，所急於尋求的化合物不僅要對野生種 HIV 病毒有效，也要對增加中具抗性的 HIV 病毒有效。

15 常在併合使用療法中對付之已知的抗反轉錄病毒，基於上面陳述，終將造成抗性，使得醫生只好加重活性藥物在血漿中的值以有效對抗突變的 HIV 病毒，導致高度不必要的藥劑負擔(pill burden)，補加血漿中藥物量將導致與處方的療法不順之風險性，故，不僅化合物要顯示具活性以
20 對抗廣範圍的 HIV 變異株之優點，對於廣範圍的突變的 HIV 變異株，其對抗變異的 HIV 病毒之活性與對抗野生種的 HIV 病毒之活性的比例(也被定義成交叉抗性或 FR，fold resistance)為少差別或無差別，如此，由於增加的變異的 HIV 病毒敏感於活性組成分而使病人可在一段較長的時

五、發明說明 (3)

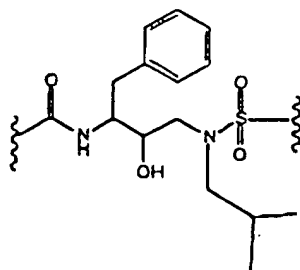
間中，保持使用相同的療法組合。

- 也有利者為尋求具高潛力對抗野生型與對抗多種的變異株化合物，這樣的話可使治療劑的用量維持於最低用量而減少藥劑負擔，一種減少藥劑負擔的方式為尋找具良好生物可利用性之抗-HIV 化合物，即，具較佳藥動學與代謝輪廓，使得每日的劑量可最少量化並減少取用藥丸之次數。

具良好抗-HIV 化合物的另一種特性為，受血漿蛋白結合時，對抑制劑的潛力具最小或甚至無影響。

- 故對於能對抗廣譜的 HIV 變異株之蛋白酶抑制劑類，醫學上有極大的需求，其他有利的特性包括對交叉抗性極少差異、良好的生物可利用性與受到血漿蛋白結合時，化合物的潛力很少或不受影響。

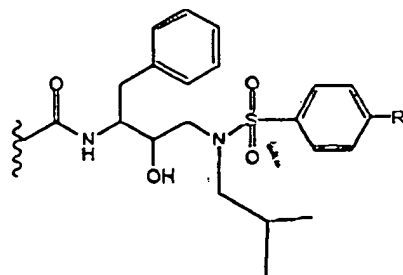
- 至目前為止，有許多的蛋白酶抑制劑類被販售或被研發，一種明確的核心結構(詳述於後)已被揭露於許多之參考資料中，例如 WO 95/06030、WO 96/22287、WO 96/28418、WO 96/28463、WO 96/28464、WO 96/28465 與 WO 97/18205，發表於其中的化合物類為描述作為反轉錄蛋白酶抑制劑類。



五、發明說明 (4)

WO 99/67254 揭露 4-經取代的-苯基磺醯胺類能抑制具多藥物抗性的反轉錄病毒的蛋白酶類。

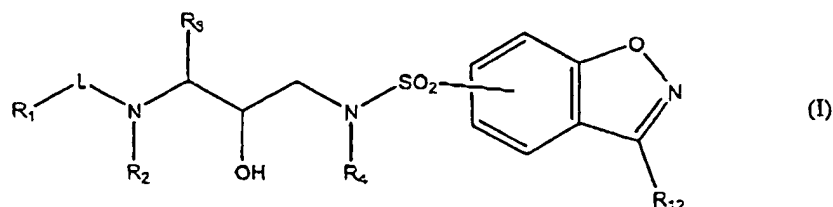
5



本發明的經取代的苯並異噁唑磺醯胺類被發現具有相當好的藥學的分佈，不僅是它們具活性對抗野生種 HIV 病毒，它們也具廣譜活性對抗各種對已知的蛋白酶抑制劑類呈現抗性之變種 HIV 病毒。

本發明關於具下面化學式之經取代的苯並異噁唑蛋白酶抑制劑類

15



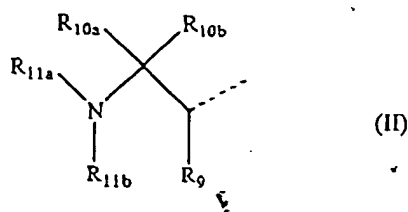
其 N-氧化物類、鹽類、各型式的立體異構物、消旋異構物混合物、前劑、酯類與代謝物，特別是其 N-氧化物類、鹽類與各型式的立體異構物，

其中

R₁ 與 R₈，分別獨立地，為氫，C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，芳基 C₁₋₆ 烷基，C₃₋₇ 環烷基，C₃₋₇ 環烷基 C₁₋₆ 烷基，芳基，Het¹，Het¹ C₁₋₆ 烷基，Het²，Het² C₁₋₆ 烷基；

五、發明說明 (5)

R₁ 也可以是下式之基



其中

R₉, R_{10a} 與 R_{10b}, 分別獨立地, 為氫, C₁₋₄ 烷氧基羰基, 羧基, 胺基羰基, 單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基羰基, C₃₋₇ 環烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₄ 烷基, 選擇地經取代芳基, Het¹ Het², C₃₋₇ 環烷基, C₁₋₄ 烷氧基羰基, 羧基, 胺基羰基, 單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基羰基, 胺基磺醯基, C₁₋₄ 烷基 S(O)_t, 羥基, 氰基, 鹵素或選擇地經一或二個分別獨立地選自下列的取代基取代之胺基: C₁₋₄ 烷基, 芳基, 芳基 C₁₋₄ 烷基, C₃₋₇ 環烷基, C₃₋₇ 環烷基 C₁₋₄ 烷基, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄ 烷基與 Het²C₁₋₄ 烷基; 其中 R₉, R_{10a} 與其附接之碳原子也可形成一個 C₃₋₇ 環烷基; 其中之 L 為-O-C₁₋₆ 烷二基-C(=O)-或-NR₈-C₁₋₆ 烷二基-C(=O)-, 則 R₉ 也可為酮基;

R_{11a} 為氫, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₇ 環烷基, 芳基, 選擇地經一或二個取代基取代的胺基羰基, 選擇地經一或二個取代基取代的胺基 C₁₋₄ 烷基羰氧基, C₁₋₄ 烷氧基羰基, 芳氧基羰基, Het¹ 氧羰基, Het² 氧羰基, 芳氧基羰基 C₁₋₄ 烷基, 芳基 C₁₋₄ 烷氧基羰

五、發明說明(6)

基， C_{1-4} 烷基羰基， C_{3-7} 環烷基羰基， C_{3-7} 環烷基
 C_{1-4} 烷氧基羰基， C_{3-7} 環烷基羰氧基，羰基 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，Het¹ 羰基，Het¹
 5 羰氧基 C_{1-4} 烷氧基羰基，Het² 羰氧基，Het² C_{1-4} 烷
 基羰氧基，Het² C_{1-4} 烷氧基羰氧基或 C_{1-4} 烷基，選
 擇地經取代以芳基，芳氧基，Het²，鹵素，或羥
 基；其中在胺基上之取代基為個別獨立地選自 C_{1-4}
 10 烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基， C_{3-7} 環烷基， C_{3-7} 環
 烷基 C_{1-4} 烷基，Het¹，Het²，Het¹ C_{1-4} 烷基與
 Het² C_{1-4} 烷基；

R_{11b} 為氫， C_{3-7} 環烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，芳基，
 Het¹，Het² 或選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基，羥
 基， C_{1-4} 烷基 $S(=O)_t$ ，芳基， C_{3-7} 環烷基，Het¹，
 15 Het²，選擇地經一或兩個分別獨立地選自下列取代
 基取代的胺基： C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基，
 C_{3-7} 環烷基， C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基，Het¹，Het²，
 Het¹ C_{1-4} 烷基與 Het² C_{1-4} 烷基；

其中 R_{11b} 可經由磺醯基被連結至分子的其餘部分；

20 t 為，分別獨立地，0，1 或 2；

R_2 為氫或 C_{1-6} 烷基；

L 為 $-C(=O)-$ ， $-O-C(=O)-$ ， $-NR_8-C(=O)-$ ， $-O-C_{1-6}$ 烷二基-
 $C(=O)-$ ， $-N R_8-C_{1-6}$ 烷二基 $-C(=O)-$ ， $-S(=O)_2-$ ， $-O-$
 $S(=O)_2-$ ， $NR_8-S(=O)_2$ ，其中 $C(=O)$ 基或是 $S(=O)_2$ 基係

五、發明說明(7)

附接至 NR^2 部位；其中 C_{1-6} 烷二基為選擇地經選自下列取代基取代：芳基， Het^1 ，與 Het^2 ；

R^3 為 C_{1-6} 烷基，芳基， C_{3-7} 環烷基， C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基，或芳基 C_{1-4} 烷基；

5 R^4 為氫， C_{1-4} 烷氧基羰基，羧基，胺基羰基，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基， C_{3-7} 環烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，或選擇地經一或多個分別獨立地選自下列的取代基取代之 C_{1-6} 烷基：芳基， Het^1 ， Het^2 ， C_{3-7} 環烷基， C_{1-4} 烷氧基羰基，羧基，胺基羰基，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基，
10 胺基磺醯基， C_{1-4} 烷基 $\text{S}(=\text{O})_t$ ，羥基，氰基，鹵素與選擇地經一或二個分別獨立地選自下列的取代基取代之胺基： C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基， C_{3-7} 環烷基， C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基， Het^1 ， Het^2 ， Het^1 C_{1-4} 烷基與 Het^2 C_{1-4} 烷基；

15 R_{12} 為 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{A}-\text{R}_6)$ ，其中

A 為 C_{1-6} 烷二基， $-\text{C}(=\text{O})-$ ， $-\text{C}(=\text{S})-$ ， $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ， C_{1-6} 烷二基- $\text{C}(=\text{O})-$ ， C_{1-6} 烷二基- $\text{C}(=\text{S})-$ 或 C_{1-6} 烷二基- $\text{S}(=\text{O})_2-$ ；其中 A 接至胺基官能基之點為 C_{1-6} 烷二基，即 A 為含所述 C_{1-6} 烷二基之基；

20 R_5 為氫，羥基， C_{1-6} 烷基， $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$ 烷基， $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}$ 烷基，胺基 C_{1-6} 烷基，其中胺基可選擇地經一或二個 C_{1-4} 烷基取代；

R_6 為氫， C_{1-6} 烷氧基， Het^1 ， Het^1 氧基， Het^2 ， Het^2 氧基，芳基，芳氧基，芳氧基 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧

五、發明說明(8)

基芳基， C_{1-4} 烷氧基 Het^1 ， C_{1-4} 烷氧基 Het^2 ， C_{1-4} 烷氧基羰基胺基，胺基 C_{1-4} 烷基胺基，胺基或胺基 C_{1-4} 烷氧基且於 A 不為 C_{1-6} 烷二基時， R_6 也可為 C_{1-6} 烷基， $Het^1 C_{1-4}$ 烷基， Het^1 氧 C_{1-4} 烷基， $Het^2 C_{1-4}$ 烷基， Het^2 氧 C_{1-4} 烷基，芳基 C_{1-4} 烷基，芳氧基 C_{1-4} 烷基或胺基 C_{1-4} 烷基；其中各胺基可選擇地經一或二個 C_{1-4} 烷基取代；

-A- R_6 也可以是羥基 C_{1-6} 烷基；

R_5 與 -A- R_6 可一起與其附接的氮原子形成 Het^1 或 Het^2 。

出現於本發明化合物之鹼性氮，可由精於本技藝者使用任何熟知的試劑予以四級化，例如使用低級的烷基鹵化物類、二烷基硫酸酯類、長鏈鹵化物類與芳烷基鹵化物類。

用於定義式(I)化合物中所指稱之“經取代的”一詞是指所示的化合物上的一個或多個氮原子被取代成所示之選擇的基，只要所示原子的正常價數未被超過，且取代後產生化學安定的化合物，即化合物可自混合物中得到免於被分離的純態物下，且能被配製成治療劑者，也可能於所指明的基指出取代基的數目，例如單-或二取代代表一或兩個取代基。

說明書中所指“鹵基”或“鹵素”一詞是指一般所稱之氟、氯、溴或碘所屬族之元素。

“ C_{1-4} 烷基”一詞，單獨或為部分基，是指具有 1 至 4 個

五、發明說明 (9)

碳原子的直鏈或支鏈的飽和之烴基，例如甲基、乙基、丙基、丁基與 2-甲基-丙基等等。

“C₁₋₆ 烷基”一詞，單獨或為部分基，是指具有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈的飽和之烴基，例如在 C₁₋₄ 烷基中所
5 定義者與戊基、己基、2-甲基丁基、3-甲基戊基等等。

“C₁₋₆ 烷二基”，單獨或為部分基，指的是具有 1 至 6 個碳原子的二價之直鏈或支鏈的飽和烴基，例如亞甲基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基，丁烷-1,4-二基、戊烷-1,5-二基，己烷-1,6-二基，2-甲基丁烷-1,4-二
10 基，3-甲基戊烷-1,5-二基等。

“C₂₋₆ 烯基”一詞，單獨或為部分基，是指具有 2 至 6 個碳原子且含有至少一個雙鍵之直鏈或支鏈烴基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等。

“C₂₋₆ 炔基”一詞，單獨或為部分基，是指含有至少一個
15 三鍵之具有 2 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈烴基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

“C₃₋₇ 烷基環烷基”一詞，單獨或為部分基，是指環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基類之基。

“芳基”一詞，單獨或為部分基，是指包括苯基與萘基
20 之基，兩者均可選擇地經取代一個或多個分別獨立地選自以下之取代基：C₁₋₆ 烷基、選擇地單-或二取代的胺基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵素、羥基、選擇的單-或二取代的胺基、硝基、氰基、多鹵素 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₃₋₇ 環烷基、Het¹、選擇地單-或二

五、發明說明 (10)

取代之胺基羰基、甲硫基、甲基磺醯基、與選擇地經一或多個選自以下的取代基取代之苯基： C_{1-6} 烷基、選擇地經單-或二取代之胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、羥基、選擇地單-或二取代之胺基、硝基、氰基、多鹵素 C_{1-6} 烷基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{3-7} 環烷基、Het¹、選擇地經單-或二取代之胺基羰基、甲硫基與甲基磺醯基；其中位於任一胺基官能基上的選擇的取代基為分別獨立地選自： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-A-、Het¹-A-、Het¹ C_{1-6} 烷基、Het¹ C_{1-6} 烷基-A-、Het¹ 氧-A-、Het¹ 氧 C_{1-4} 烷基-A-、苯基-A-、苯氧-A-、苯氧基 C_{1-4} 烷基-A-、苯基 C_{1-4} 烷基-A-、 C_{1-6} 烷氧基羰基胺基-A-、胺基-A-、胺基 C_{1-4} 烷基與胺基 C_{1-6} 烷基-A-，其中各胺基可選擇地經單-或可能經二取代 C_{1-4} 烷基。

“多鹵素 C_{1-6} 烷基”一詞，單獨或為部分基，是指經一或多個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，宜經氯或氟原子，更好為氟原子取代，較佳的多鹵素 C_{1-6} 烷基包括，例如三氟甲基與二氟甲基。

“Het¹”一詞，單獨或為部分基，指的是具有 3 至 14 個環原子(宜為具有 5 至 10 個環原子，且更好為具有 5 至 8 個環原子)之飽和的或部分不飽和的單環、雙環或三環雜環，其環原子包含一個或多個分別獨立選自氮、氧或硫之雜原子且其選擇地在一個或多個碳原子上經取代下列之取代基： C_{1-6} 烷基、選擇地單-或二取代的胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、羥基、酮基、選擇地單-或二取代的胺基、

五、發明說明(11)

硝基、氰基、多鹵基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{3-7} 烷環基、選擇地單-或二取代之胺基羰基、甲硫基、甲基磺醯基、芳基與具有 3 至 14 個環原子之飽和的或部分不飽和的單環、雙環或三環雜環，其含有一

5 一個或多個選自氮、氧或硫之雜原子，且其在任一胺基官能基上選擇的取代基為分別獨立地選自下列之取代基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-A-、Het²-A-、Het² C_{1-6} 烷基、Het² C_{1-6} 烷基-A-、Het² 氧-A-、Het² 氧 C_{1-6} 烷基-A-、芳基-A-、芳氧基-A-、芳氧基 C_{1-4} 烷基-A-、芳基 C_{1-6} 烷基-A-、 C_{1-6} 烷氧基

10 羰基胺基-A-、胺基-A-、胺基 C_{1-6} 烷基與胺基 C_{1-6} 烷基-A-，其中各胺基可選擇地經一或可能為二個的 C_{1-4} 烷基，Het¹ 定義中的較佳之取代基為 C_{1-6} 烷基、選擇地單-或二取代的胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、羥基、酮基、選擇地單-或二取代的胺基、硝基、氰基、多鹵基 C_{1-6} 烷

15 基、羥基 C_{1-6} 烷基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{3-7} 烷環基、選擇地單-或二取代之胺基羰基、甲硫基、甲基磺醯基、苯基與具有 3 至 14 個環原子之飽和的或部分不飽和的單環、雙環或三環雜環，其含有一個或多個選自氮、氧或硫之雜原子，且其在任一胺基官能基上選擇的取代基為

20 分別獨立地選自下列之取代基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-A-、苯基-A-、苯氧基-A-、苯氧基 C_{1-4} 烷基-A-、苯基 C_{1-6} 烷基-A-、 C_{1-6} 烷氧基羰基-胺基-A-、胺基-A-、胺基 C_{1-6} 烷基與胺基 C_{1-6} 烷基-A-，且其在任一胺基官能基上選擇的經一或二個 C_{1-4} 烷基取代。

五、發明說明 (12)

“Het²”一詞，單獨或為部分基，是指具有 3 至 14 個環原子(宜為具 5 至 10 個環原子，且更好為具有 5 至 6 個環原子)之芳族單環的、雙環的或三環雜環，其環原子包含一個或多個選自氮、氧或硫之雜原子且其選擇地在一個或多個碳原子上帶有下列取代基：C₁₋₆ 烷基、選擇地經單-或二取代的胺基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵素、羥基、選擇地單-或二取代的胺基、硝基、氰基、多鹵素 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₃₋₇ 環烷基、選擇地單-或二取代之胺基羰基、甲硫基、甲基磺醯基、芳基、Het¹ 與具有 3 至 14 個環原子之芳族單環、雙環或三環雜環；其中在任一胺基官能基上之選擇的取代基為分別獨立地選自下列之取代基：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-A-、Het¹-A-、Het¹ C₁₋₆ 烷基、Het¹ C₁₋₆ 烷基-A-、Het¹ 氧-A-、Het¹-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 烷氧基羰基胺基-A-、胺基-A-、胺基 C₁₋₆ 烷基與胺基 C₁₋₆ 烷基-A-，其中在各胺基官能基上可選擇的經一或二個 C₁₋₄ 烷基取代，Het² 定義中的較佳之取代基為 C₁₋₆ 烷基、選擇地單-或二取代的胺基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵素、羥基、選擇地單-或二取代的胺基、硝基、氰基、多鹵基 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₃₋₇ 烷環基、選擇地單-或二取代之胺基羰基、甲硫基、甲基磺醯基、芳基、Het¹ 與具有 3 至 14 個環原子之芳族單環、雙環或三環雜環；其中在任一胺基官能基上選擇的取代基為分別獨立地選自下列

五、發明說明 (13)

之取代基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基-A-、苯基-A-、苯氧基-A-、苯氧基 C_{1-4} 烷基-A-、苯基 C_{1-6} 烷基-A-、 C_{1-6} 烷氧基羰基胺基-A-、胺基-A-、胺基 C_{1-6} 烷基與胺基 C_{1-6} 烷基-A-，其中各胺基可選擇地經一或二個 C_{1-4} 烷基取代。

- 5 本說明書中，(=O)與其附接的碳原子形成羰基部分，(=O)與其附接的硫原子形成亞砜，(=O)₂ 與其附接的硫原子形成磺基。

本說明書中，(=S)與其附接的碳原子形成硫羰基部分。

- 10 說明書中所稱“一或多個”包含所有可利用的氫原子，可能被取代基取代之數目，宜為一、二或三個。

當任何變數(例如鹵素或 C_{1-4} 烷基)出現多於一次於任何組成分中時，各定義是各自獨立的。

- 說明書全文中所稱之“前劑”一詞，意指藥學可接受的
15 衍生物類，例如酯類，醯胺類與磷酸鹽類，此衍生物在體內之生物轉型產物成為如定義於式(I)化合物之活性藥物者；見 Goodman 與 Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed, McGraw Hill, Int. Ed. 1992, “Biotransformation of Drugs”, p 13-15)中說明的前劑，此
20 資料被併於此作為參考；本發明的化合物之前劑的製法為，將化合物中之官能基團予以修飾，此修飾物可在一般例行作業或在體內被斷裂成原組分；前劑包括，例如本發明的化合物，其中位於不對稱碳原子上的羥基，或胺基，被接在任一基團上者，當前劑被投與給病人時，將斷開分

五、發明說明 (14)

別形成游離羥基或游離胺基之活性物質，典型的前劑的實例被揭露於，例如 WO 99/33795、WO 99/33815，WO 99/33793 與 WO 99/33792 中，它們均被併入於此作為參考。

- 5 前劑的特點為具有極佳的水溶性、增進的生物可利用性與在體內易於被代謝成活性抑制劑類。

作為治療劑之用途時，式(I)化合物的鹽類為介入的離子為藥學或生理學上可被接受者，然而，也可使用藥學不能接受的離子之鹽類，例如，於製備或純化藥學可被接受之式(I)化合物期間，所有的鹽類，不管是藥學可接受的或不可接受的，均被涵蓋於本發明中。

10

本發明的化合物可形成之藥學可接受的或生理容許的加成鹽型式可方便地製自：使用適當的酸類，例如無機酸類，例如氫鹵酸類，如，氫氯酸或氫溴酸，硫酸，半硫酸，例如氫鹵酸類，如，氫氯酸或氫溴酸，硫酸，半硫酸，硝酸，磷酸等酸類；或有機酸類，例如乙酸、門冬胺酸，十二烷基硫酸，庚烷酸、己酸，菸鹼酸，丙酸，羥基乙酸，乳酸，丙酮酸，草酸，丙二酸、琥珀酸，順丁烯二酸，反丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，對-甲苯磺酸，環磺酸，水楊酸，對-胺基水楊酸，泡沫酸(pamoic)等酸類。

15

20

反之，上述的酸加成鹽類可以適當的鹼處理，轉變成游離的鹽基態物。

含有酸性質子之式(I)化合物也可以使用適當的有機與無機鹼類將其轉變成無毒性金屬或胺之加成鹽型式，適當

五、發明說明 (15)

的鹼鹽型式包括，例如銨鹽、鹼金屬與鹼土金屬鹽類，例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽類等，有機鹼類之鹽類，例如，
5 苯札辛(benzathine)，N-甲基-D-葡萄糖胺，海巴明鹽類，與胺基酸類之鹽類，例如與精胺酸、離胺酸形成之鹽類等

反之，上述的鹼加成鹽類可以適當的酸處理，轉變成游離酸型式物。

“鹽類”一詞也包括本發明化合物可能形成之水合物及溶劑加成物型式，這類型式為，例如水合物、醇化物等
10 等。

本化合物之 N-氧化物型式是指包含式(I)化合物其中一或多個氮原子被氧化成所謂的 N-氧化物者。

本發明的化合物也可呈現成其互變異構物型式，這類異構物型式雖然未予明確顯示於上述化學式中，仍被涵蓋
15 於本發明。

說明書中之“本發明化合物之立體化學異構物型式”是指所有可能的，由具同樣原子以相同序列鍵結，但具有不同的三度空間結構且非可交換之所有化合物，除非另有說明，說明書中所示化學式代表所有可能存在化合物的立體
20 異構物型之混合物，此混合物可能含有所述化合物的基本分子結構之全部非對映體及/或鏡像物，所有組分之立體異構物型，為純態或為彼此混合的混合物態，均被涵蓋於本發明範圍中。

說明書中所稱化合物與中間物之純態立體異構物型式

五、發明說明（16）

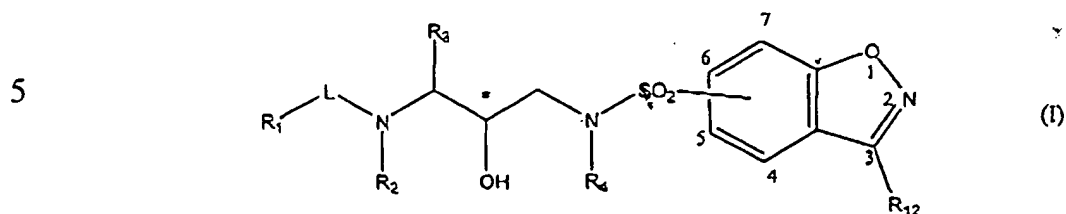
是指實質上不含化合物或中間物之其他具相同基本分子結構之鏡像物或非對映立體異構物型式者，明確地說，“立體異構性地純度”是指化合物或中間物其具有至少超過80%的某種立體異構物（即最少90%的一種異構物與最多5 10%的另種可能的異構物）至高達100%的某種立體異構物（即100%的某種異構物與沒有其他的異構物），更佳地，化合物或中間物具有立體異構性超過90%至達100%，甚至更佳地，具有立體異構性超過94%至達100%，且更佳地，具有立體異構性超過97%至達100%，”鏡像物的純度”與”非對映立體異構物的純度”也具類似的含義，但係針對混合物中過量的鏡像物或非對映立體異構物而言。

本發明之純態立體異構物型的化合物與中間物的取得可藉由應用已知的方法，例如，鏡像物可藉由分離其與光學活性的酸類或鹼類形成的非對映立體異構物鹽類進行選擇的析出結晶而得，其實例為使用酒石酸，二苯甲醯基酒石酸，二甲苯醯基酒石酸與樟腦磺酸，或是，鏡像物可藉層析技術，使用手性固定相分離，此純態立體異構物也可衍生自相關的純態立體異構物，由適當的起始材料發生立體異構性的反應而得，較佳地，如果需要專一的立體異構物，此化合物將藉立體專一的方法製備，這些方法將有利地應用鏡像純態的起始材料。

式(I)的非對映立體性消旋物可分別地藉由傳統方法製備，適當的物理分離法可使用，例如，選擇性結晶與層析法，例如柱層層析法。

五、發明說明 (17)

精於本技藝者明白，式(I)的化合物含有至少一個不對稱中心並因此產生不同的立體異構物型，此不對稱中心以星號(*)示於下圖，苯並異噁唑環中的原子序號也被指明。



各不對稱中心可能出現於式(I)化合物的絕對結構可以 R 與 S 之立體化學標識符表示，R 與 S 的記號規則被描述於 Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30，標記星號(*)的碳原子較好為呈 R 構型者。

本發明也包含所有出現於本化合物上的同位素原子，同位素包括那些具相同原子序但具不同原子量者，舉例而非限制例而言，氫的同位素就包括氕與氘，碳的同位素包括 C-13 與 C-14。

說明文中指稱的”式(I)化合物”或”本發明的化合物”或類似的詞義，是指包括式(I)的化合物、其 N-氧化物類、鹽類、立體異構物、消旋異構混合物、前劑、酯類與代謝物，以及其四級化的氮同系物，較佳者為式(I)化合物，或其任何亞群秒物、其 N-氧化物、鹽類與立體異構物型。

化合物中特別的一群為式(I)化合物或其任何亞群化合物，其中 R₁ 為芳基 C₁₋₆ 烷基，芳基，Het¹，Het¹C₁₋₆ 烷基，Het²，Het²C₁₋₆ 烷基；特別是，R₁ 為芳基，Het¹，Het²，Het²C₁₋₆ 烷基；更佳地，R₁ 為(i)飽和的具 5 至 8 個

五、發明說明 (18)

- 環原子，其中一或二個為氧原子之單環或雙環雜環，(ii)選擇地經一或多個分別獨立地選自下列的取代基取代之苯環：C₁₋₆ 烷基，胺基 C₁₋₆ 烷基，單-或二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基，胺基，單-或二(C₁₋₆ 烷基)胺基，多鹵素 C₁₋₆ 烷基，
- 5 (iii)具 5 至 6 個環原子之芳族單環雜環，其含有一或兩個雜環原子為分別獨立地選自氮、氧或硫原子且其為選擇地在一或多個碳原子上經取代 C₁₋₆ 烷基，胺基 C₁₋₆ 烷基，單-或二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基，胺基，單-或二(C₁₋₆ 烷基)胺基，(iv)如(iii)中定義的芳族單環雜環，被經由 C₁₋₆ 烷基連
- 10 結至變數 L 上。

另一化合物中特別的一群為式(I)化合物或其任何亞群化合物，其中 L 與其附接著的氮原子一起形成-O-C(=O)-NH-，-C(=O)-NH-，-O-C₁₋₆ 烷二基-C(=O)-NH-，-NR⁸-C₁₋₆ 烷二基-C(=O)-NH-；特別是-O-C(=O)-NH-，-C(=O)-NH-

15 ，-O-CH₂-C(=O)-NH-，-NH-CH₂-C(=O)-NH-。

其他特別的式(I)化合物或其任何亞群化合物為其中 R² 為氮者。

其他特別的式(I)化合物或其任何亞群化合物為其中 R³ 為芳基 C₁₋₄ 烷基，特別是芳基甲基；更佳者為苯基甲基。

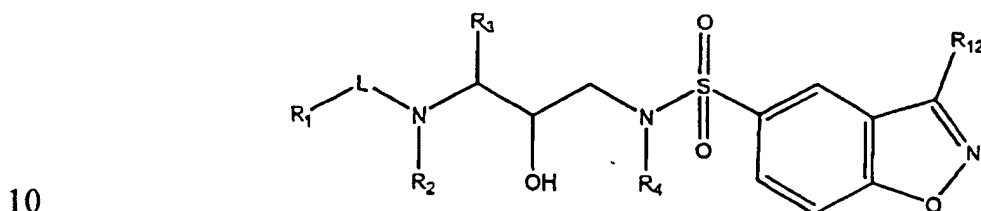
- 20 其他特別的式(I)化合物或其任何亞群化合物為其中 R⁴ 為 C₃₋₇ 環烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基，或選擇地經 C₃₋₇ 環烷基取代之 C₁₋₆ 烷基；特別是 R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基；更佳為 R⁴ 為異丁烷基者。

另一特別的式(I)化合物或其任何亞群化合物為其中

五、發明說明 (19)

R^{12} 為 $-NH_2$ 或 $-N(R^5)(A-R^6)$ ，其中 R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基， A 為 C_{1-6} 烷二基且 R^6 為氫或 Het^1 ，或 R^5 與 $A-R^6$ 一起與其附接的氮原子形成 Het^1 。

另一特別的式(I)化合物或其任何亞群化合物為其中磺醯胺基被附接至苯並異噁唑基的第 5 位置，如下化學式中所示。



特別佳的化合物為式(I)化合物，其中各變數的定義為如上述的的一或多個所提特別基之組合，例如：

- 15
- (i) 一群式(I)化合物，其中 R^2 為氫， R^3 為芳基 C_{1-4} 烷基且 R^4 為 C_{3-7} 環烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，或選擇地經 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷基；或
 - (ii) 一群式(I)化合物，其中 R^2 為氫， R^3 為芳基 C_{1-4} 烷基且 R^4 為 C_{3-7} 環烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，或選擇地經 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷基，且磺醯胺基被附接至苯並異噁唑基之第 5 位置；或
 - (iii) 一群式(I)化合物，其中 R_1 為芳基 C_{1-6} 烷基，芳基， Het^1 ， Het^1C_{1-6} 烷基， Het^2 ， Het^2C_{1-6} 烷基，且 L 與其附接的氮原子一起形成 $-O-C(=O)-NH-$ ， $-C(=O)-NH-$ ， $-O-C_{1-6}$ 烷二基 $-C(=O)-NH-$ ，-
- 20

五、發明說明 (20)

$\text{NR}^8\text{-C}_{1-6}$ 烷二基 -C(=O)-NH- ；或

(iv) 一群式(I)化合物，其中 R_1 為芳基 C_{1-6} 烷基，芳基， Het^1 ， $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$ 烷基， Het^2 ， $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}$ 烷基，且 L 與其附接的氮原子一起形成 -O-C(=O)-NH- ， -C(=O)-NH- ， -O-C_{1-6} 烷二基 -C(=O)-NH- ， $\text{-NR}^8\text{-C}_{1-6}$ 烷二基 -C(=O)-NH- ，且磺醯胺基被附接至苯並異噁唑基之第 5 位置；或

(v) 一群式(I)化合物，其中 R^{12} 為 -NH_2 或 $\text{-N(R}^5\text{)(A-R}^6\text{)}$ ，其中 R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基，A 為 C_{1-6} 烷二基且 R^6 為氫或 Het^1 ，或 R^5 與 A-R^6 與其附接的氮原子一起形成 Het^1 ；或

(vi) 一群式(I)化合物，其中 R^{12} 為 -NH_2 或 $\text{-N(R}^5\text{)(A-R}^6\text{)}$ ，其中 R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基，A 為 C_{1-6} 烷二基且 R^6 為氫或 Het^1 ，或 R^5 與 A-R^6 與其附接的氮原子一起形成 Het^1 ，且磺醯胺基被附接至苯並異噁唑基之第 5 位置；或

(vii) 一群式(I)化合物，其中 R_1 為芳基 C_{1-6} 烷基，芳基， Het^1 ， $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$ 烷基， Het^2 ， $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}$ 烷基，且 L 與其附接的氮原子一起形成 -O-C(=O)-NH- ， -C(=O)-NH- ， -O-C_{1-6} 烷二基 -C(=O)-NH- ， $\text{-NR}^8\text{-C}_{1-6}$ 烷二基 -C(=O)-NH- ； R^2 為氫， R^3 為芳基 C_{1-4} 烷基且 R^4 為 C_{3-7} 環烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，或選擇地經 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷基；或

(viii) 一群式(I)化合物，其中 R_1 為芳基 C_{1-6} 烷基，芳

五、發明說明 (21)

基，Het¹，Het¹C₁₋₆ 烷基，Het²，Het²C₁₋₆ 烷基，
且 L 與其附接的氮原子一起形成 -O-C(=O)-NH-
， -C(=O)-NH-， -O-C₁₋₆ 烷二基 -C(=O)-NH-， -
NR⁸-C₁₋₆ 烷二基 -C(=O)-NH-；R² 為氫，R³ 為芳基
5 C₁₋₄ 烷基且 R⁴ 為 C₃₋₇ 環烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔
基，或選擇地經 C₃₋₇ 環烷基取代之 C₁₋₆ 烷基；
R¹² 為 -NH₂ 或 -N(R⁵)(A-R⁶)，其中 R⁵ 為氫或 C₁₋₆
烷基，A 為 C₁₋₆ 烷二基且 R⁶ 為氫或 Het¹，或 R⁵
與 A-R⁶ 與其附接的氮原子一起形成 Het¹，且磺
10 醯胺基被附接至苯並異噁唑基之第 5 位置；或
(ix) 任何其他可能的組合。

較佳的化合物為下述化合物：

{3-[(3-胺基-苯並[d]異噁唑-5-磺醯基)-異丁基-胺基]-1-苯甲
基-2-羥基-丙基}-胺基甲酸六氫-呋喃並[2,3-b]呋喃-3-基
15 酯；
3-胺基-N-{3[(3-胺基-苯並[d]異噁唑-5-磺醯基)-異丁基-胺
基]-1-苯甲基-2-羥基-丙基}-2-甲基-苯甲醯胺；
N-{3-[(3-胺基-苯並[d]異噁唑-5-磺醯基)-異丁基-胺基]-1-苯
甲基-2-羥基-丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙醯胺；
20 {3-[(3-胺基-苯並[d]異噁唑-5-磺醯基)-異丁基-胺基]-1-苯甲
基-2-羥基-丙基}-胺基甲酸四氫-呋喃-3-基酯；
5-甲基-異噁唑-4-羧酸{3-[(3-胺基-苯並[d]異噁唑-5-磺醯
基)-異丁基-胺基]-1-苯甲基-2-羥基-丙基}-醯胺；
{3-[(3-胺基-苯並[d]異噁唑-5-磺醯基)-異丁基-胺基]-1-苯甲

五、發明說明 (22)

基-2-羥基-丙基}-胺基甲酸噻唑-5-基甲基酯；

N-{3-[(3-胺基-苯並[d]異噁唑-6-磺醯基)-異丁基-胺基]-1-苯
甲基-2-羥基-丙基}-2-(2,6-二甲基-苯基胺基)-乙醯胺；

{1-苯甲基-2-羥基-3-[異丁基-(3-甲基胺基-苯並[d]異噁唑-5-
5 磺醯基)-胺基]-丙基}-胺基甲酸六氫-呋喃並[2,3-b]呋喃-3-
基酯；

{1-苯甲基-3-[(3-二甲基胺基-苯並[d]異噁唑-5-磺醯基)-異
丁基-胺基]-2-羥基-丙基}-胺基甲酸六氫-呋喃並[2,3-b]呋
喃-3-基酯；

10 {1-苯甲基-2-羥基-3-[異丁基-(3-吡咯啉-1-基-苯並[d]異噁
唑-5-磺醯基)-胺基]-丙基}-胺基甲酸六氫-呋喃並[2,3-b]呋
喃-3-基酯；

(1-苯甲基-2-羥基-3-{異丁基-[3-(2-吡咯啉-1-基-乙基胺基)-
苯並[d]異噁唑-5-磺醯基]-胺基}-丙基)-胺基甲酸六氫-呋喃
15 並[2,3-b]呋喃-3-基酯；

其 *N*-氧化物類、鹽類與立體異構物類。

特別佳的化合物群為式(I)化合物，其中：

R_1 為氫， 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，更佳地， R_1 為氫，具 5 至 8 個環
20 原子之單環或雙環 Het^1 ，其含有一個或多個個別獨立
地選自氮、氧或硫之雜環原子，苯基，具 5 至 6 個環
原子之單環 Het^2 ，其含有一個或多個個別獨立地選自
氮、氧或硫之雜環原子，或為 Het^2C_{1-6} 烷基，其中
 Het^2 為具 5 至 6 個環原子之單環，其含有一個或多個

五、發明說明 (23)

個別獨立地選自氮、氧或硫之雜環原子；

R₂ 為氫；

L 為 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-C₁₋₆ 烷基 -C(=O)-, 更佳地, L 為 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-, 其中

5 各 C(=O)基係附接至 NR₂ 部位。

R₃ 為芳基 C₁₋₄ 烷基, 特別是芳基甲基, 更佳為苯基甲基；

R₄ 為選擇地經取代的 C₁₋₆ 烷基, 特別是選擇地經芳基取代之 C₁₋₆ 烷基, Het¹, Het², C₃₋₇ 環烷基或選擇地單-或
10 二取代的胺基, 其中的取代基為分別獨立地選自 C₁₋₄ 烷基, 芳基, Het¹ 與 Het²；

R₁₂ 為 -NH₂。

特別佳的一群化合物為式(I)化合物, 其中,

R₂ 為氫；

15 L 為 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-, 其中各 C(=O)基係附接至 NR₂ 部位；

R₃ 為苯基甲基；

R₄ 為 C₁₋₆ 烷基；且

R₁₂ 為 -NH₂。

20 另一群特別佳的化合物為式(I)化合物, 其中,

R₂ 為氫；

L 為 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-, 其中各 C(=O)基係附接至 NR₂ 部位；

R₃ 為苯基甲基；且

五、發明說明 (24)

R_4 為 C_{1-6} 烷基；

R_5 為氫；且

$-A-R_6$ 為 C_{1-6} 烷基。

另一群較佳的化合物為式(I)化合物，其中 L 為 $-O-C_{1-6}$ 烷二基 $-C(=O)-$ 。

另一群較佳的化合物為式(I)化合物，其中 R_1-L 為 $Het^1-O-C(=O)$ ， Het^2-C_{1-6} 烷二基 $-O-C(=O)$ ，芳基 $-O-C_{1-6}$ 烷二基 $-C(=O)$ 或芳基 $-C(=O)$ 。

特別佳者為式(I)化合物，其中 R_1 為氫， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基，芳基 C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 環烷基， C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基，芳基， Het^1 ， Het^1C_{1-6} 烷基， Het^2 ， Het^2C_{1-6} 烷基，特別是， R_1 為氫， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基，芳基 C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 環烷基， C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基，芳基， Het^2 ， Het^2C_{1-6} 烷基。

較佳的一群化合物為式(I)化合物，其中 R_1 為氫， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基，芳基 C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 環烷基， C_{3-7} 環烷基 $-C_{1-6}$ 烷基，芳基， Het^1 ， Het^1C_{1-6} 烷基， Het^2 ， Het^2C_{1-6} 烷基；其中 Het^1 為具 5 或 6 個環原子的飽和或部分不飽和的單環雜環，其中含有選自氮、氧或硫之一個或多個雜環原子且其為選擇地在一或多個碳原子上帶取代基。

較佳的一群化合物為那些化合物，其中的磺醯胺基是附接至苯並異噁唑基之 5 或 6-位置者，更佳地為附接於 5 位置者。

適當的一群化合物為式(I)化合物，其中 R_1 為芳基或芳

五、發明說明 (25)

基 C_{1-6} 烷基；特別是 R_1 定義中之芳基部位在其一或多個環原子更經取代分別獨立地選自下列之取代基： C_{1-4} 烷基，羥基，鹵素，選擇地單-或二取代的胺基，選擇地單-或二取代的胺基 C_{1-4} 烷基，硝基與氰基；較佳的取代基為
 5 選自甲基，乙基，氯，碘，溴，羥基與氰基，特別是芳基部位含有 6 至 12 個環原子，更佳地， R_1 定義中的芳基部位為含有 6 個環原子者，特別是 R_1 為苯基，含有至少一個取代基， L 為選自 $-(C=O)-$ ， $-O-C_{1-6}$ 烷二基 $-C(=O)-$ ， R_{12} 為 $-NH_2$ 。

- 10 適當的一群化合物為式(I)化合物，其中 R_1 為 Het^2 或 Het^2C_{1-6} 烷基，其中 R_1 定義中之 Het^2 含有一或多個分別獨立地選自氮、氧或硫之雜環原子，特別是 R_1 定義中之 Het^2 另在其一或多個環上另經取代，其中各取代基子係分別獨立地選自 C_{1-4} 烷基，羥基，鹵素，選擇地單-或二取
 15 代的胺基與氰基；取代基宜選自甲基，乙基，氯，碘，溴，羥基，胺基與氰基。

- 另一群化合物為式(I)化合物，其中 R_1 為 Het^2 或 Het^2C_{1-6} 烷基， L 為 $-(C=O)-$ ， $-O-C(=O)-$ ， $-O-C_{1-6}$ 烷二基 $-C(=O)-$ ， R_5 與 R_6 為氫；特別是 R_1 定義中之 Het^2 為具 5 或
 20 6 個環原子的單環，其中含有一個或多個分別獨立地選自氮、氧或硫之雜環原子，更佳地，其中的 Het^2 為具 5 或 6 個環原子的單環，其含有二個或多個分別獨立地選自氮、氧或硫之雜環原子。

適當的一群化合物為式(I)化合物，其中 R_1 為 Het^1 或

五、發明說明(26)

Het¹C₁₋₆ 烷基，其中 R₁ 定義中之 Het¹ 含有一或多個分別獨立地選自氮、氧或硫之雜環原子；特別是 R₁ 定義中之 Het¹ 另在其一或多個環上另經取代，其中各取代基係分別獨立地選自 C₁₋₄ 烷基，羥基，鹵素，選擇地單-或二取代的胺基與氰基；取代基宜選自甲基，乙基，氯，碘，溴，羥基，胺基與氰基。

適當的一群化合物為式(I)化合物，其中 R₁ 為 Het¹C₁₋₆ 烷基或 Het¹，其中 R₁ 定義中之 Het¹ 為具 5 或 6 個環原子之單環，其中 Het¹ 含有一或多個分別獨立地選自氮、氧或硫之雜環原子；特別是 R₁ 定義中之 Het¹ 另在其一或多個環碳原子上另經取代，其中各取代基係分別獨立地選自 C₁₋₄ 烷基，羥基，鹵素，選擇地單-或二取代的胺基與氰基；取代基宜選自甲基，乙基，氯，碘，溴，羥基，胺基與氰基；較佳地，R₁ 為含一個雜原子的具 5 或 6 個環原子之 Het¹，L 為 -O-C(=O)-，且 R₁₂ 為 -NH₂。

適當的一群化合物為式(I)化合物，其中 R₁ 為 Het¹，此 Het¹ 為具 7 或 10 個環原子之雙環，其中 Het¹ 含有一或多個分別獨立地選自氮、氧或硫之雜環原子；特別是 R₁ 定義中之 Het¹ 另在其一或多個環碳原子上另經取代，其中各取代基係分別獨立地選自 C₁₋₄ 烷基，羥基，鹵素，選擇地單-或二取代的胺基與氰基；取代基宜選自甲基，乙基，氯，碘，溴，羥基，胺基與氰基；特別的，此 Het¹ 部分含有 2 或多個選自氮、氧或硫之雜環原子；另方面，R₁ 為含有至少一個氧雜原子的雙環 Het¹，L 為選自 -O-C(=O)- 且

五、發明說明(27)

R_{12} 為 $-NH_2$ 。

適當的一群化合物為式(I)化合物，其中 R_1 為 Het^1 ，此 Het^1 為具 5 至 10 個環原子之飽和的雙環基，其中 Het^1 含有一或多個分別獨立地選自氮、氧或硫之雜環原子；特別是 R_1 定義中之 Het^1 另在其一或多個環碳原子上另經取代，其中各取代基係分別獨立地選自 C_{1-4} 烷基，羥基，鹵素，選擇地單-或二取代的胺基與氰基；取代基宜選自甲基，乙基，氯，碘，溴，羥基，胺基與氰基；特別的，此 Het^1 部分含有 5 至 8 個環原子；特別是此 Het^1 部分含有 6 至 8 個環原子，其中 Het^1 含有 2 或多個選自氮、氧或硫之雜環原子。

較佳的一群化合物為式(I)化合物，其中 R_1 為 G 或 $G-C_{1-6}$ 烷基，其中 G 係選自噻唑基，咪唑基，嘧啶基，嘧二唑基，二嘧啶基，吡唑基，吡嗪基，咪唑啉基，喹啉基，異喹啉基，吲哚基，噻吩基，吡啶基，吡咯基，吡喃基，嘧啶基，呋喃基，三唑基，四唑基，苯並呋喃基，苯並嘧啶基，異嘧啶基，異噻唑基，噻二唑基，硫苯基，四氫呋喃並呋喃基，四氫吡喃並呋喃基，苯並硫苯基，呋唑基，咪唑酮基，嘧啶酮基，吲哚基，三吡基，喹啉基，六氫吡啶基，六氫吡嗪基，嗎啉基，硫嗎啉基，吡嗪基，噻吩基，四氫喹啉基，四氫異喹啉基， β -呋喃基，1,4-二氧己烷基，1,4-二硫己烷基，氧戊烷基，二氧戊烷基，四氫硫苯基，四氫吡喃基；其中 G 為選擇地與苯環稠合；其中 G 為選擇地在一或多個環原子另經取代基取代；較佳地，

五、發明說明(28)

G 為選自噻唑基，咪唑基，嘧啶基，嘧二唑基，吡唑基，吡啶基，選擇地經取代於一或多個環原子。

於 Het¹ 中定義的特佳的雜環類為環中含有一或兩個氧原子且其餘的環原子為碳原子之無取代的 5 至 8 員之飽和的單環或雙環雜環，更佳地為四氫呋喃與六氫呋喃並[2,3-b]呋喃。

於 Het² 中定義的特佳的雜環類為環中含有一或兩個選自氮、氧與硫之雜原子之經取代的或無取代的 5 員芳族單環雜環，特別是經取代的或無取代的噻唑，經取代的或無取代的嘧啶與經取代的或無取代的異嘧啶，位於 Het² 所定義的雜環上的適當的取代基為 C₁₋₄ 烷基與 NH₂，更佳地為 C₁₋₄ 烷基。

適當的一群化合物為呈現為鹽之式(I)化合物，其中鹽類係選自三氟醋酸鹽，反丁烯二酸鹽，氯乙酸鹽與甲磺酸鹽；較佳的鹽為三氟醋酸鹽。

另群較佳的化合物為，相較於野生型病毒(例如 M38432, K03455, gi 327742)的蛋白酶序列，在選自 10, 71 與 84 的位置具有至少一個突變的 HIV 變異株，此化合物對對抗它們所具有交叉抗性(依本說明書中描述方法所測定者)範圍在 0.01 至 100 者，更佳者為能對抗具有至少兩個選自出現於 HIV 蛋白酶之 10, 71 與 84 位置之突變株者，特別是此化合物具有交叉抗性範圍為 0.1 至 100，特別是 0.1 至 50 的範圍，適當的範圍為 0.2 至 35。

較佳的一群化合物為選自序號 1 至 10 之化合物，式(I)

五、發明說明 (29)

的化合物通常可採用類似於 WO 95/06030，WO 96/22287，WO 96/28418，WO 96/28463，WO 96/28464，WO 96/28465 與 WO 97/18205 中揭露的方法製備。

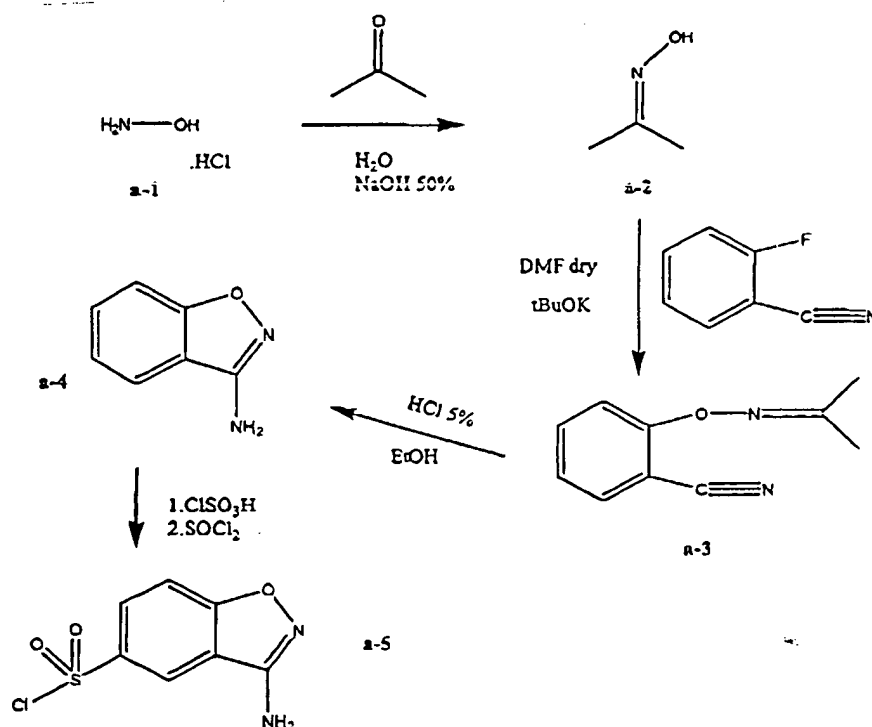
製備本發明化合物的特殊反應程序被詳述如下，於下面揭露的製備方法中，反應產物可自媒質中被單離出來，且有必要的話，可進一步根據本技藝中所知的方法予以純化，例如，藉由萃取，結晶，分散與層析之方法。

圖表 A：

10

15

20



依照揭露於 US 專利 5,488,162 中的方法製備化合物 a-2，化合物 a-4 是依照 J. Heterocyclic Chem., 26, 1293-1298

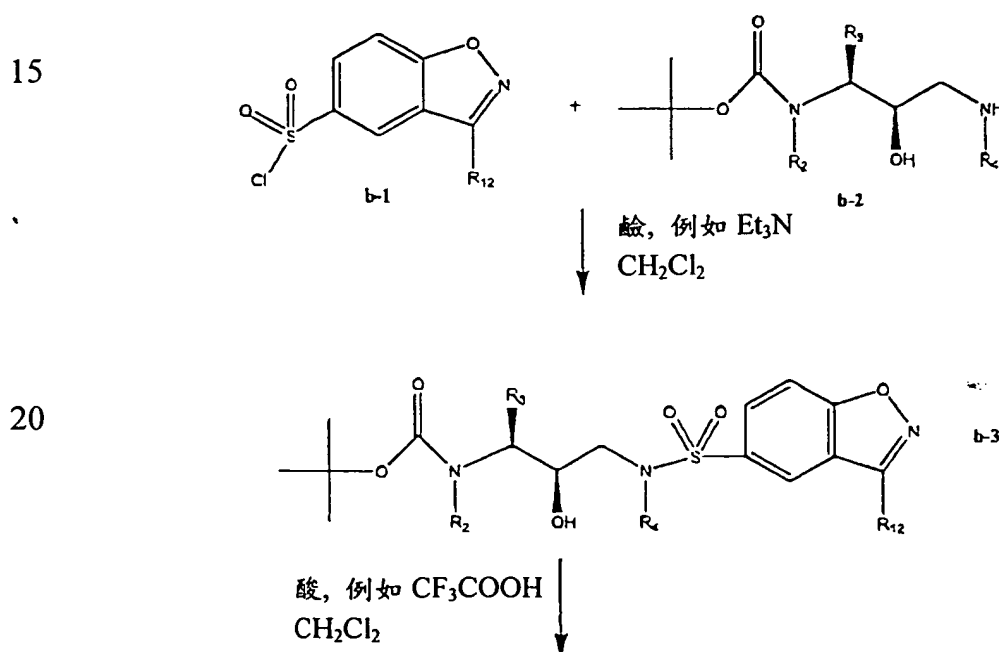
五、發明說明 (30)

(1989)之方法製備，為製備 a-5，在室溫(RT)下，將 a-4 (2.1 克, 0.015 莫耳)加至氯磺酸(4.1 毫升, 0.060 莫耳)，在惰性氛圍(例如氮氣)及 60°C 下將反應混合物攪拌過夜，再將混合物倒入至冰/水中，濾下沈澱並以甲苯在 Büchi 裝置中乾燥，可得產物(2.1 克，收量 60%)。

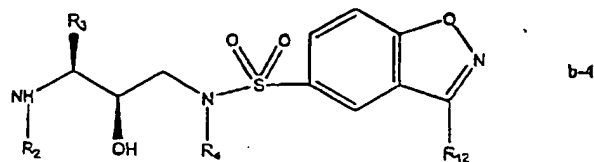
其中 R¹² 為胺基之中間物 a-4 或 a-5，可進一步依技藝中已知的反應方法製備其中 R¹² 為經取代的胺基之類似的中間物。

類似的方法可被應用於製備其氯磺基是位於 4, 6 或 7 位置之式 a-5 的中間物，然而，取代在苯並異噁唑基之 5-位置的磺基是較佳者。

圖表 B：



五、發明說明 (31)



5

圖表 B 為製備式 b-4 的中間物之一般方法且是作為其中 R₂ 為氫，R₃ 為苯基甲基，R₄ 為異丁基，R₁₂ 為胺基之式 (I) 化合物之製備法實例，精於本技藝者將可應用類似的方法製備出其他式 b-4 之中間物。

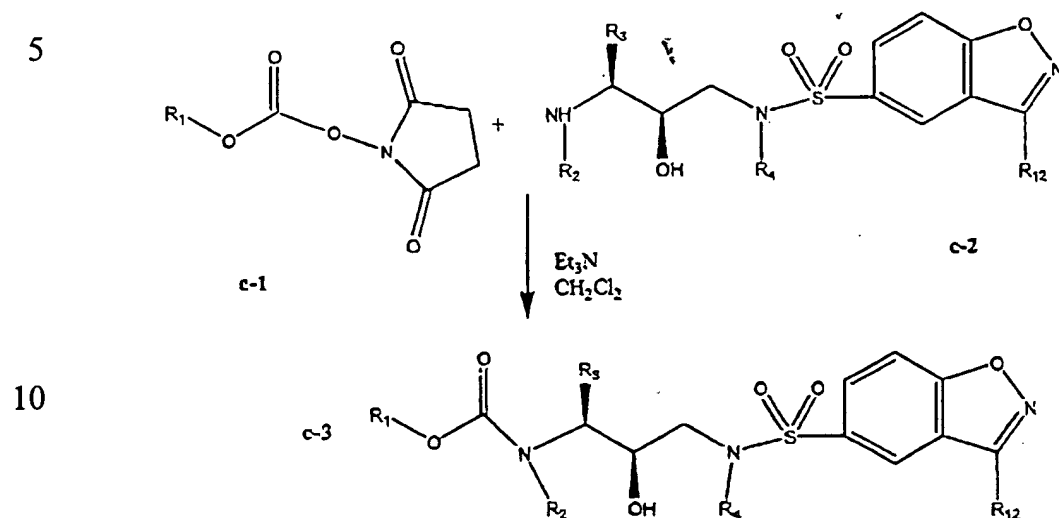
- 10 將 b-1(1.5 克, 0.0064 莫耳)加至 1 毫升作為鹼之三乙基胺(ET₃N, 0.0075 莫耳)中，接著於室溫下加至溶解於 100 毫升有機溶劑(例如二氯甲烷)之 b-2(2.0 克, 0.0060 莫耳；見圖表 F)，其他適當的溶劑類包括乙酸乙酯，四氫呋喃，混合物經攪拌 3 小時並以水洗滌，分出有機層，以硫酸鎂
- 15 乾燥，蒸發除去溶劑後，製得 3.2 克的 b-3，在室溫下，對溶解於 50 毫升有機溶劑(例如二氯甲烷)中之 b-3(3.2 克, 0.0060 莫耳)溶液加入酸(例如三氟醋酸)(4.6 毫升, 0.060 莫耳)，於室溫下攪拌混合物 3 小時後以水洗滌之，分出有機層，以硫酸鎂乾燥，濃縮之，將殘留物置於矽膠上純
- 20 化(流洗液：二氯甲烷/甲醇 96/4)，收量：1.2 克的 b-4 (總收率： 48%)。

圖表 B 中所用的試劑與溶劑可以其官能的替代物或官能的衍生物替代，其為精於本技藝者已知的方法，此反應的條件，例如攪拌時間，純化方法與溫度可予以調整至最

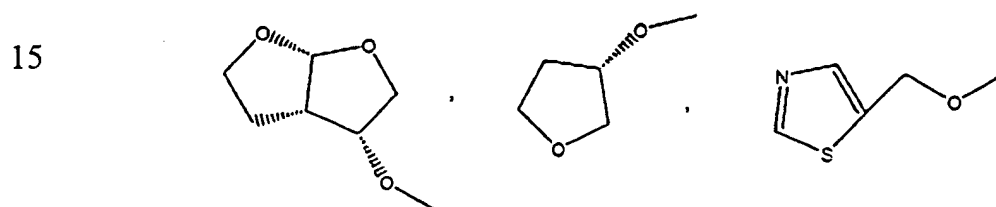
五、發明說明 (32)

適於反應的條件。

圖表 C.1 :



就本發明較佳的化合物，R₁-O-可以選自



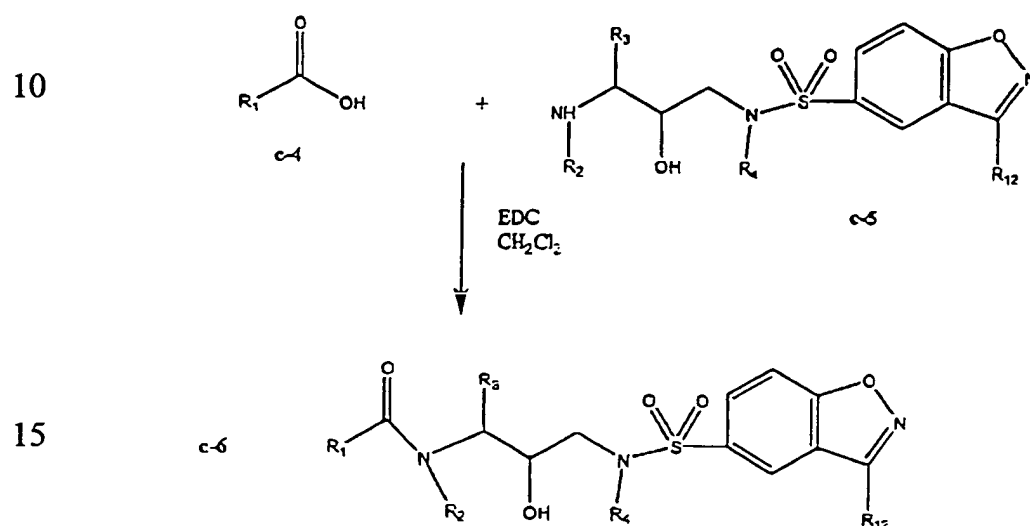
圖表 C-1 為製備式 c-3 的中間物之一般方法，製備 c-3 的方法之一包括令中間物 c-2 與式 R₁-L-(釋離基)的 c-3 化合物在鹼(例如三乙基胺)存在下且於適當的溶劑中(例如二氯甲烷)反應，於此特別實例中，使用 N-琥珀亞醯胺基作為釋離基，其他為精於本技藝者熟知的釋離基也可被使用。

20

五、發明說明 (33)

精於本技藝者將可應用類似的方法製備出其他式 c-3 之化合物，例如，圖表 C1 中所用的試劑與溶劑類可由精於本技藝者熟知之方法將其替代成其官能的替代物或官能的衍生物，反應的條件，例如攪拌時間，純化方法與溫度也可予以調整至最適於反應的條件。

圖表 C.2：



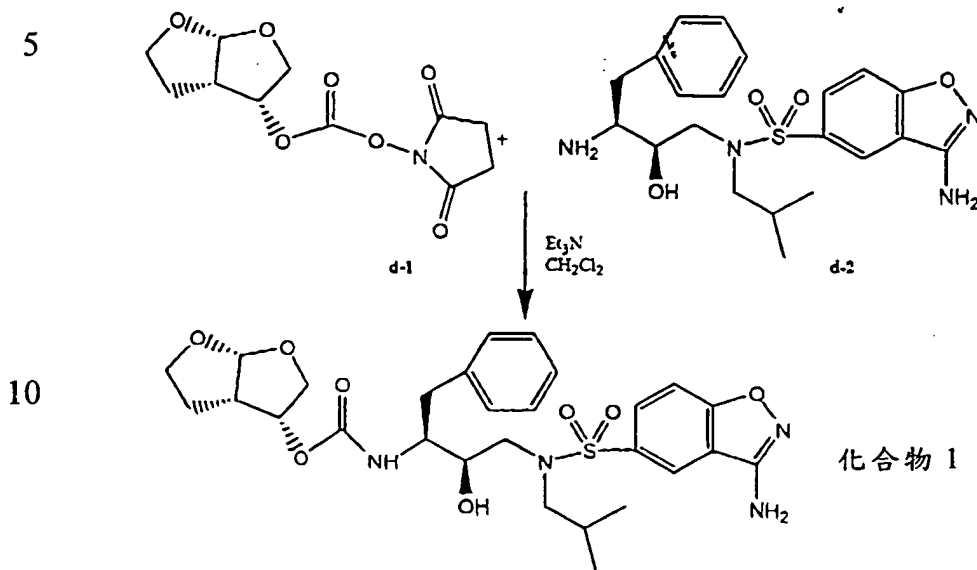
圖表 C-2 為製備式 c-6 的中間物之一般方法，製備 c-6 的方法之一包括令中間物 c-5 與中間物(c-4)在 1-(3-二甲基
20 胺基丙基)-3-乙基碳二醯胺鹽酸(EDC)與 1-羥基苯並三唑 (HOBt)存在下並於適當的溶劑(例如二氯甲烷)中反應。

精於本技藝者將可應用類似圖表 C1 與 C2 中描述的方法製備出其中-L-R¹具為不同於 c-1 與 c-4 中間物中之定義之式 I 化合物，例如，圖表 G 描述的製備 g-5 之方法，其

五、發明說明 (34)

可再與式 b-4 之中間物反應。

圖表 D：式 1 化合物的合成



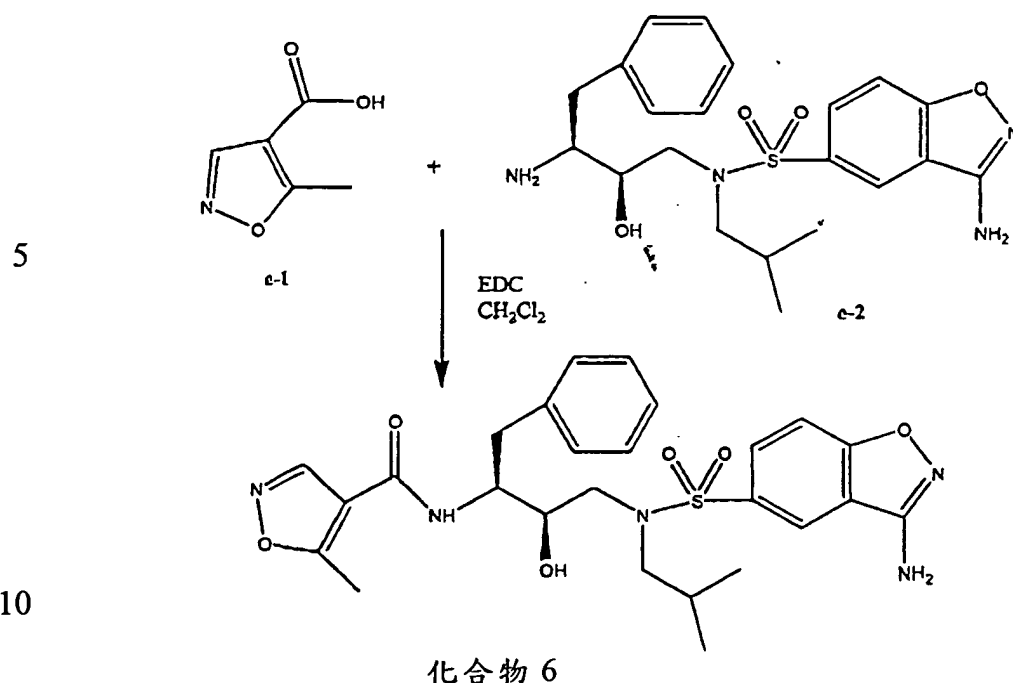
中間物 d-1 是依照 WO 01/25240 揭露的方法製備。

15 在室溫下，將 500 毫克的 d-2 攪拌入 50 毫升的二氯甲烷與 0.18 毫升(1.30 毫莫耳)的三乙基胺中，然後加入 d-1 並在室溫下將混合物攪拌過夜，以碳酸氫鈉溶液將混合物洗滌，分出有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發除去溶劑，置於矽膠上層析純化(二氯甲烷/甲醇 98/2)，可得 300

20 毫克的化合物 1(45%收量)。

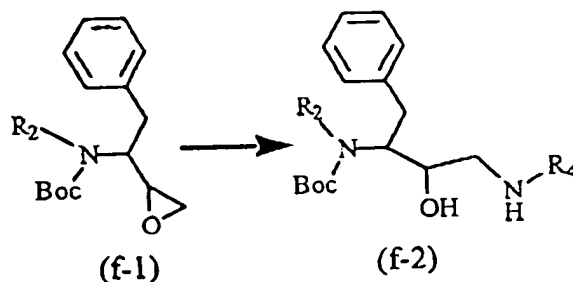
圖表 E：化合物 6 的合成

五、發明說明 (35)



在室溫下，將 176 毫克(1.38 毫莫耳)的 5-甲基異噁唑-4-羧酸(e-1)攪拌入 50 毫升的二氯甲烷；加入 270 毫克(1.40 毫莫耳)的 EDC，在室溫下將其攪拌 1 小時，將 e-2 溶解於 10 毫升二氯甲烷並滴入混合物中，在室溫下攪拌過夜並以水洗滌，分出有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發除去溶劑，置於矽膠上層析純化(二氯甲烷/甲醇 98/2)，可得 120 毫克的化合物 6(38%收量)。

20 圖表 F

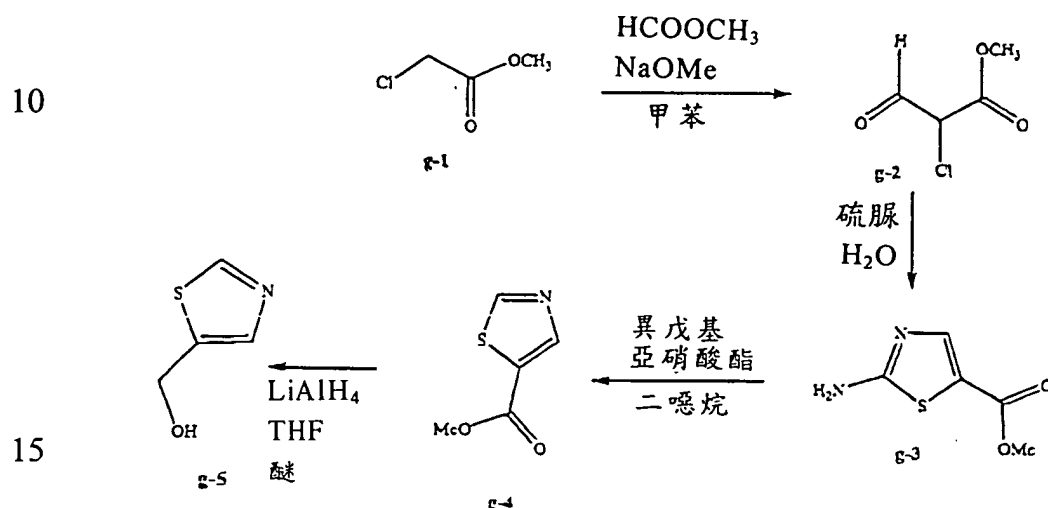


五、發明說明 (36)

中間物 f-2，相對於圖表 B 之中間物 b-2，可在適當的溶劑(例如異丙醇)中，由添加式 H_2N-R_4 之胺至中間物 f-1 而製備。

圖表 F 中，鏡像純態的式 f-2 化合物可由鏡像純態的 f-1 製得，如果 f-1 為立體異構之混合物，則 f-2 將也包括立體異構物之混合物。

圖表 G



在 $0^{\circ}C$ 及氮氣層中，攪拌 1 克的甲醇鈉與 10 毫升的甲苯之混合物，保持溫度在 $5-10^{\circ}C$ 下，滴入由 1.9 克的氯乙酸甲酯(g-1)與 1.1 克的甲酸甲酯所成之混合液，在 $0^{\circ}C$ 下將混合物攪拌 2 小時，經水洗滌後，將有機層乾燥並進行減壓濃縮，可得 2-氯-3-酮基-丙酸甲基酯(g-2)。

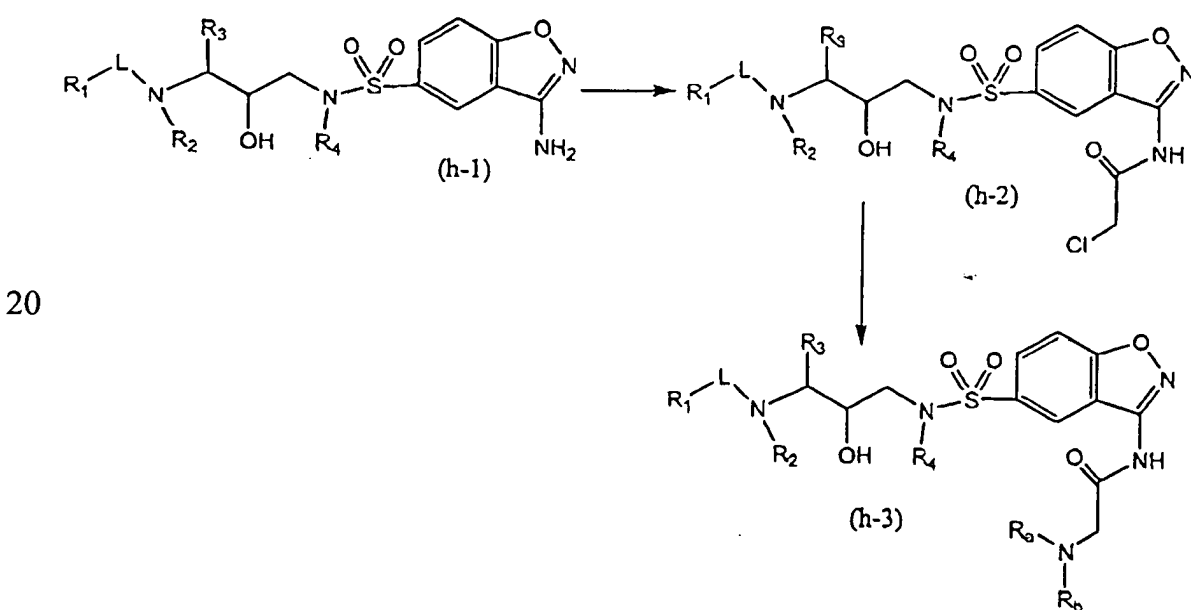
將 2.4 克的 g-2、20 毫升水與 1.75 克的硫脲所成混合液予以迴流 2 小時，冷卻至室溫，加入 0.25 克的 norit(一種活性碳)並予以過濾，添加 2.5N 氫氧化鈉的溶液至濾液

五、發明說明 (37)

中直到呈現為中性酸鹼值，過濾後可得 1.23 克(44%)的 2-氨基噻唑-5-羧酸甲基酯(g-3)，在 80°C及氮氣層中，使其與 2.15 克的異戊基亞硝酸酯及 10 毫升的二噁烷一起攪拌，滴入溶解於 20 毫升二噁烷中之 1.23 克 g-3 溶液；迴流 2 小時，待冷卻至室溫，加入 30 毫升的乙酸乙酯，以鹽水洗滌混合物，減壓下蒸發除去溶劑，粗製品置於矽膠上純化，可得 0.54 克(48%)的噻唑 5-羧酸甲基酯(g-4)。

在 0°C及氮氣層中，將 0.54 克的 g-4 與 10 毫升的四氫呋喃(THF)一起攪拌，滴入由 0.16 克的氫化鋁鋰與 5 毫升的乙醚所成之混合物，於 0°C下經 1 小時後，加入水及 20%的氫氧化鈉，並攪拌 30 分鐘，經由 decalite 將混合物過濾，與甲苯進行共沸蒸餾除去溶劑，可得 0.3 克(69%)的噻唑-5-基甲醇(g-5)。

15 圖表 H



五、發明說明 (38)

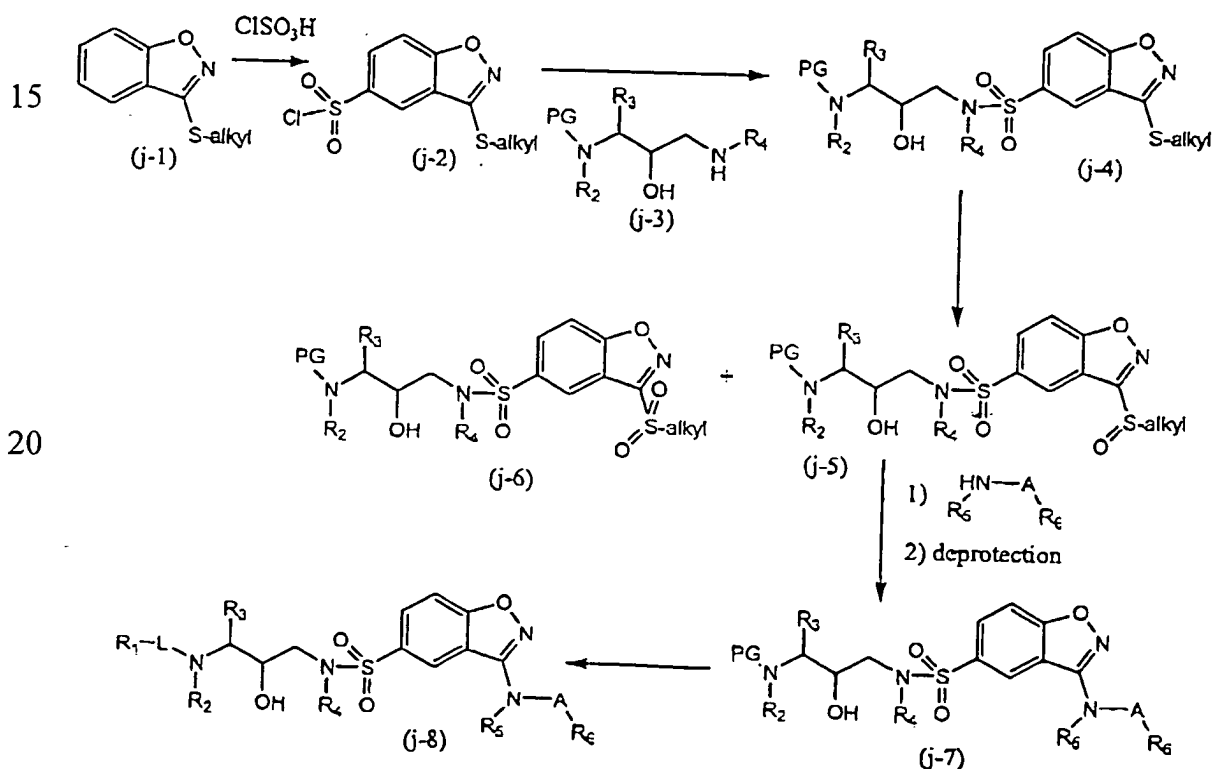
圖表 H 描述製備乙醯胺經取代的苯並異噁唑類的一種特別方法，根據上述方法或類似方法製備之中間物 h-1，可與氯乙醯基氯化物，或其官能的類似物反應，是在鹼（例如三乙基胺）存在下且於溶劑（例如 1,4-二噁烷）中進行，

5 可得式 h-2 之醯胺，可再將此中間物 h-2 與式 N_{Ra}R_b 的胺反應，其中的 R_a 與 R_b 為位於胺基上以 R₁₂ 基代表之各種可能的取代基。

上述製法中所用的許多中間物與起始材料是已知化合物，其他的化合物則是可根據已知製備類似化合物之方法
10 製備者。

根據本發明的化合物也可根據圖表 J 中描述的方法製備。

圖表 J



五、發明說明 (39)

苯並異呋唑衍生物 j-1 可與氯磺酸反應並接著與硫醯
氯反應產生 j-2，此中間物 j-2 可再與中間物 j-3 反應產生
中間物 j-4，其中 PG 代表適當的保護基，例如第三-丁氧
基羰基，這類反應可於適當的溶劑(例如 2-甲基-四氫呋喃)
5 中及選擇的適當的鹼(例如三乙基胺)存在下進行，中間物
j-4 然後可與適當的試劑，例如間位-氯過苯甲酸(mCPBA)
或單過氧酞酸鎂六水合物(MMPP)，於適當的溶劑(例如於
乙醇中之 2-甲基四氫呋喃)存在下，產生中間物 j-5 與 j-6。

中間物 j-5 與 j-6 可再與式 $\text{HN}(\text{R}_5)\text{A}-\text{R}_6$ 的化合物衍
10 化，經脫保護反應後製得中間物 j-7，中間物 j-7 可再與式
 $\text{R}_1-\text{L}-$ (釋離基)的中間物反應，是在鹼(例如三乙基胺)與選
擇的 EDC 或醇(例如第三-丁醇)存在下，及適當的溶劑(例
如二氯甲烷)中進行，於是製得化合物 j-8，其為一種式(I)
之化合物。

15 式(I)的化合物也可利用已知的方法轉變三價的氮成其
N-氧化物而成為相關的 *N*-氧化物型式，此 *N*-氧化反應通
常可令式(I)的起始材料與適當的有機或無機的過氧化物反
應而得，適當的無機過氧化物類包括，例如，過氧化氫，
鹼金屬或鹼土金屬過氧化物類，例如過氧化鈉，過氧化
20 鉀；適當的有機過氧化物類可包括過氧酸，例如苯碳過氧
酸或經鹵素取代的苯碳過氧酸，例如 3-氯-苯碳過氧酸，
過氧烷酸類，例如過醋酸，烷基過氧化氫類，例如第三-
丁基過氧化氫，適當的溶劑類為，例如水，低級烷醇類，
例如乙醇等，烴類，例如甲苯，酮類，例如 2-丁酮，鹵化

五、發明說明(40)

烴類，例如二氯甲烷，以及這類溶劑之混合物。

式(I)的化合物或任何其亞族化合物為具活性的反轉錄病毒的蛋白酶酵素(例如 HIV 蛋白酶酵素)之抑制劑類，明確地說，式(I)的化合物或任何其亞族化合物具活性以對抗突變的 HIV 蛋白酶酵素類，更特別地為具活性於對抗產生抗性之突變的 HIV 蛋白酶酵素類。

HIV 蛋白酶酵素對藥物的"敏感性"或"抗性"的標準是根據可購得的 HIV 蛋白酶酵素抑制劑類設定，如前面已說明的，存在的市售之 HIV 蛋白酶抑制劑類用於對抗病人的 HIV 病毒種群之後一段時間，可能失去有效性，原因為在特殊 HIV 蛋白酶抑制劑存在的壓力下，原存在的 HIV 病毒種群，通常主要為野生型蛋白酶酵素，將突變成不同的變異株，其對同樣的 HIV 蛋白酶酵素之敏感性大大降低，如果此種現象發生，即為出現具抗性變異株，如果那些變異株不僅對抗某一特別的 HIV 蛋白酶抑制劑，也對抗多種其他市售的 HIV 蛋白酶抑制劑類，則其被稱之為具多重抗藥性的 HIV 蛋白酶，變異株對特殊的 HIV 蛋白酶抑制劑的抗性的一種表示方法為比較所述 HIV 蛋白酶抑制劑對抗 HIV 蛋白酶的 EC_{50} 與所述 HIV 蛋白酶抑制劑對抗野生型的 HIV 蛋白酶之 EC_{50} 的比例，此種比例也稱之為交叉抗性(FR)。

許多臨床出現的變異株具有對抗可購得的 HIV 蛋白酶抑制劑類[例如服妥美(saquinavir)，克濾滿(indinavir)，諾憶亞(ritonavir)與維拉賽特(nelfinavir)]為具有 100 或更高倍

五、發明說明 (41)

的交叉抗性(fold resistance)，臨床有重大關係的 HIV 蛋白酶酶的突變株的特徵為在位置 10、71 及/或 84 之密碼子有突變，這類與臨床有重大關係的 HIV 蛋白酶突變株被列於下面的表 2 中。

- 5 本發明的化合物或任何其亞族化合物顯現的交叉抗性範圍介於 0.01 與 100 於對抗至少一種與多種廣範圍的臨床有重大關係的 HIV 蛋白酶，這類特別佳的式(I)化合物為其顯現對抗至少一種的變種 HIV 蛋白酶範圍為介於 0.1 與 100 間者，適當的範圍為介於 0.1 與 50，且更適當的範圍
10 為介於 0.1 與 30 間，較佳的化合物為式(I)化合物，其顯現對抗至少一種變種 HIV 蛋白酶範圍介於 0.1 與 20 間，且更佳的為那些式(I)化合物，其顯現對抗至少一種的變種 HIV 蛋白酶的交叉抗性範圍為介於 0.1 與 10 間者。

- 由於其有利的藥學性質，特別是其用於對抗廣範圍的
15 變異株蛋白酶酶素類，例如 HIV 變異株蛋白酶酶素，本發明的化合物有用於治療受 HIV 感染的個體與供這些個體之預防，通常，本發明之化合物可有用於治療溫血動物的病毒感染，此病毒的存在是被介導於，或依賴於，蛋白酶酶素者，可利用本發明的化合物預防或治療的病況為，特別
20 是與 HIV 及其他致病性反轉錄病毒相關者，包括 AIDS，AIDS-相關的併發症(ARC)，進行性全身化淋巴腫(PGL)，以及由反轉錄病毒引起之慢性 CNS 疾病，例如 HIV 媒介之腦水腫與多發性硬化症。

 本發明的組成物或其任何亞族化合物因此可被作為醫

五、發明說明 (42)

藥品用於對抗上述的病況，此種作為醫藥之用途或治療的方法包括全身性投與具療效量的本發明化合物給被反轉錄病毒感染的哺乳類，特別是受 HIV-感染的哺乳類，以對抗與 HIV 及其他致病的反轉錄病毒(尤其是 HIV-1)有關的病況，因此，本發明的化合物可被用於製造一種有用於供
5 治療與 HIV 及其他致病的反轉錄病毒有關的病況之醫藥品，特別是供製造用於治療被具抗性的或其他變種的 HIV 病毒感染之病人之醫藥品。

於一較佳具體實例中，本發明係關於式(I)化合物或其任一亞群化合物之用途，用於製造供治療或對抗與具多重藥物抗性的反轉錄病毒感染(特別是 HIV-1 感染)相關的哺乳類疾病之醫藥品，故，本發明也關於治療被與具有多重藥物抗性的反轉錄病毒感染相關的疾病之方法，係包括對
10 有需要的哺乳類投與有效量的式(I)化合物或其亞族化合物。

於另一較佳具體實例中，本發明係關於使用式(I)化合物或其任一亞群化合物，用於製造供抑制反轉錄病毒之蛋白酶之醫藥品的用途，包括用於對抗變異株的蛋白酶、具抗性之變異株的蛋白酶與具多重藥物抗性的變異株之蛋白酶、受所述反轉錄病毒(特別是 HIV-1 反轉錄病毒)感染的
15 哺乳類中之蛋白酶。

於另一較佳具體實例中，本發明係關於使用式(I)化合物或其任一亞群化合物，用於製造供抑制反轉錄病毒複製之醫藥品的用途，包括複製變異株反轉錄病毒、複製具抗性之變異株反轉錄病毒與複製具多重藥物抗性的反轉錄病
20

五、發明說明(43)

毒、特別是 HIV-1 之複製。

本發明的化合物也發現有用於抑制活體外含 HIV 或可能暴露於 HIV 的樣品之用途，故，本發明的化合物可被用於抑制含有或疑似含有或被暴露於 HIV 下之體液樣品中存
5 在之 HIV。

此外，也可使用本發明的化合物併用抗反轉錄病毒的化合物作為醫藥品，故，本發明也關於一種產品，其係包含(a)本發明的化合物，與(b)另種抗反轉錄病毒的化合物，作為併用的製劑，供同時地、分離地或順次地使用於
10 治療反轉錄病毒的感染，特別是，用於治療具多重藥物抗性的反轉錄病毒之感染，故，為對抗或治療 HIV 感染，或與 HIV 感染有關的感染與疾病，例如後天免疫不全徵候簇(AIDS)或 AIDS 相關併發症(ARC)，本發明的化合物可被與他種化合物組合併用，例如併用結合的抑制劑類，例
15 如：葡聚糖硫酸酯，蘇明(suramine)，聚陰離子(polyanions)，可溶性 CD4，PRO-542，BMS-806；入侵抑制劑類(fusion inhibitors)，例如，T20，T1249，5-螺旋物(5-helix)，D-ADS-J1；共-受體結合抑制劑類，例如，AMD3100，AMD-3465，AMD7049，AMD3451(Bicyclams)，TAK
20 779；SHC-C(SCH351125)，SHC-D，PRO-140RT 抑制劑類，例如，福司卡特(foscarnet)與前劑；核苷 RTIs，例如，AZT，3TC，DDC，DDI，D4T，abacavir，FTC，DAPD，dOTC，DPC 817；核苷酸 RTIs，例如，PMEA，PMPA(tenofovir)；NNRTIs，例如尼維拉品(nevirapine)，得

五、發明說明 (44)

拉維汀(delavirdine)，伊發維連(efavirenz)，8 與 9-Cl
TIBO(tivirapine)，洛維得(loviride)，TMC-125，TMC-
120，(dapivirine)，MKC-442，UC 781C 782，Capravirine，
DPC 961，DPC963，DPC082，DPC083，calanolide A，SJ-
5 1366，TASO，4'-脫胺 TSAO_x，MV150，MV026048；
RNAse H 抑制劑類，例如 SP1093V，PD126338；TAT 抑
制劑類，例如 RO-5-3335，K12，K37；整合酶抑制劑類，
例如 L 708906，L 731988，S-1360；蛋白酶抑制劑類，例
如安佩尼亞(amprenavir)與前劑 GW908，諾憶亞(ritonavir)，維
10 拉賽特(nelfinavir)，服妥美(saquinavir)，克瀉滿
(indinavir)，lopinavir，palinavir，BMS 186316，KNI-
272，L754394，L756425，LG-71350，PD161374，
PD173606，PD177298，PD178390，PD178392，PNU
140135，TMC114，maslinic 酸，U-140690；糖化作用抑
15 制劑類，例如澳洲特有一種植物種子之生物鹼
(castanospermine)，去氧諾吉黴素(deoxynojirimycine)。

在某些情況此種併用法可提供加乘效果，其間，病毒
的感染性與其相隨的徵狀可被防止、實質地減弱、或完全
消除。

20 本發明的化合物也可併用免疫調節器一起用藥，例如
併用波比里明(bropirimine)、抗人類甲型干擾素抗體、IL-
2、甲硫胺酸、腦啡肽、甲型干擾素、與那曲酮(naltrexone)，
以及併用抗生素類(例如五咪啉異硫酸酯，pentamidine
isothiorate)細胞激素類(例如 Th2)，細胞激素的調節器類，

五、發明說明 (45)

化學激素類或其受體類(例如 CCR5)或荷爾蒙類(例如生長荷爾蒙)，用於緩解、對抗、或消除 HIV 感染及其徵狀，這樣的以不同配方之組合療法，可同時地、相繼地或分別獨立地投藥，或是，這樣的組合可被作成單一配方投與，

5 其間各活性組成分被自配方中同時或分開地釋放。

本發明的化合物也可在對個體投與藥物後，與代謝反應的調節器組合投與，這些調節器包括在細胞色素(例如細胞色素 P450)中干擾代謝之化合物，某些調節器抑制細胞色素 P450，已知許多的同功異構酶包含細胞色素 P450，其中之一為細胞色素 P450 3A4，里多那維(Ritonavir)是經由細胞色素 P450 代謝的調節器之一實例這樣的以不同配方的組合療法，可同時地、相繼地或分別獨立地投與，或是，這樣的組合可被作成單一配方投與，其間各活性組成分被自配方中同時地或分開地釋放，這類調節器可以與本發明化合物為相同或不同的比例投與，較佳地，這類調節器相對本發明的化合物之重量比例(調節器：本發明化合物)為 1：1 或低一些，更佳地，其比例為 1：3 或更低些，適當的比例為 1：10 或低一些，更適當地，其比例為 1：30 或低一些。

20 因此可將本發明化合物用於動物，較佳地於哺乳類，且特別是人類，作為其醫藥品，成彼此之混合物或作成醫藥製劑型式使用。

故，本發明係關於一種醫藥製劑，其中作為活性組成分者含有效劑量之至少一種式(I)化合物，以及習用的藥學

五、發明說明 (46)

無害的賦型劑與佐劑，此醫藥製劑中通常含有 0.1 至 90% 重量計之式(I)化合物，精於本技藝者可藉其熟知的方法製備此醫藥製劑，製備製劑時，係將至少一種式(I)之化合物與一種或多種固體或液體醫藥賦型劑及/或佐劑，且；有
5 必要的話，併合其他的醫藥活性化合物，一起作成適當的投與型式或劑量型式，再被使用於人類醫學或獸醫學中。

含有根據本發明的化合物之醫藥品可經由口服、非經胃腸投與，例如經靜脈內、直腸內、吸入、或局部施用，較佳的投與方式要視個別情況而定，例如受治療的疾病的
10 特殊病程，口服是較好的投與方式。

精於本技藝者基於其專業知識知道何種佐劑適於所要的醫藥配方，除了溶劑類，凝膠形成劑，栓劑基質，錠劑佐劑外，其他活性化合物載劑類，抗氧化物類，分散劑，乳化劑，抑泡劑，矯味劑，防腐劑，安定劑，達到沉澱效
15 果劑，緩衝物質或著色物等也為有用物質。

就口服施用劑型，本發明的化合物可被混合入適當的添加物，例如賦型劑、安定劑或惰性稀釋劑，並藉由傳統方法做成適當的投與型式，例如錠劑，包衣錠劑，硬膠囊，水性、酒精性或油性溶液類；適當的惰性載劑為阿拉
20 伯膠、氧化鎂、碳酸鎂、磷酸鉀、乳糖、葡萄糖、或澱粉，特別是玉米澱粉，此情況下可使用乾態與濕態團粒方式進行；適當的油質賦型劑或溶劑為植物或動物油類，例如葵花油或鱈魚肝油；製備水性或醇性溶液之適當的溶劑為水、乙醇、糖溶液、或其混合物；就其他的投與型式，

五、發明說明 (47)

聚乙二醇與聚丙二醇類也有用作為另外的佐劑。

供皮下或靜脈內投與時，有必要的話，活性化合物可與其他的習用物質，例如助溶劑、乳化劑或其他的佐劑，一起配成溶液、懸浮液、或乳液，式(I)化合物也可被冷凍乾燥並使用其冷凍乾燥物，例如，作成注射劑或灌流製劑，適當的溶劑為，例如水、生理鹽液或醇類，例如乙醇、丙醇、甘油，此外也可使用糖溶液，例如葡萄糖或甘露糖醇溶液，或是所提各種溶劑之混合物。

以氣霧劑或噴劑型式被投與之適當的醫藥配方為，例如溶解於藥學可接受的溶劑(例如乙醇或水，或其混合物)中之式(I)化合物或其生理容許的鹽類之溶液類、懸浮液類或乳液類，有必要的話，配方中也可再含有其他的藥學佐劑，例如介面活性劑、乳化劑與助溶劑以及噴射劑，這類製劑通常含有的活性化合物之濃度為自約 0.1 至 50%，特別是自約 0.3 至 3%重量計。

為提升式(I)化合物在藥學組成物中之溶解度及/或安定性，可有利地應用 α -、 β -或 γ -環狀糊精或其衍生物，此外，也可利用共-溶劑類，例如醇類，可改善式(I)化合物在藥學組成物中之溶解度及/或安定性，製備含水組成物時，本發明化合物之加成鹽類由於具有增加的水溶解性而顯然更適於被應用。

適當的環狀糊精為 α -、 β -或 γ -環狀糊精(CDs)或醚類與其混合的醚類，其中一個或多個環狀糊精的脫水葡萄糖單位的羥基被取代成 C_{1-6} 烷基，特別是甲基、乙基或異丙

五、發明說明 (48)

基，例如隨機地甲基化的 β -CD；羥基 C_{1-6} 烷基，特別是羥基乙基、羥基丙基或羥基丁基；羧基 C_{1-6} 烷基，特別是羧基甲基或羧基乙基； C_{1-6} 烷基-羧基，特別是乙醯基； C_{1-6} 烷氧基羧基 C_{1-6} 烷基或羧基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，特別是羧基甲氧基丙基或羧基乙氧基丙基； C_{1-6} 烷基羧氧基 C_{1-6} 烷基，特別是 2-乙醯氧基丙基，特別值得作為複合物劑及/或助溶劑者為 β -CD、隨機地甲基化的 β -CD、2,6-二甲基- β -CD、2-羥基乙基- β -CD、2-羥基乙基- γ -CD、2-羥基丙基- γ -CD 與(2-羧基甲氧基)丙基- β -CD，且特別是 2-羥基- β -CD(2-HP- β -CD)。

“混合的醚”一詞代表其中至少有兩個環狀糊精之羥基被不同的基(例如羥基丙基與羥基乙基)醚化之環狀糊精衍生物。

較佳地，將本發明的化合物併用環狀糊精或其衍生物配製成組合物之方法被揭露於 EP-A-721,331，雖然其中所述的配方為具有抗真菌的活性成分，它們仍為配製本發明化合物之較佳方法，其中所述配方極適於供口服投與且包含一種抗真菌劑作為活性組成分，足量的環狀糊精或其衍生物作為助溶劑，水溶液酸性介質作為主體液態載劑與一種醇類作為共-溶劑而大大簡化組成物之製備，此配方也可予以添加藥學可接受的甜味劑及/或硃味劑而被調製成更為適口。

其他用於增加本發明的化合物在醫藥組成物中之溶解度之方便的方法被描述於 WO-94/05263，WO 98/42318，

五、發明說明 (49)

EP-A-499,299 與 WO 97/44014 中，皆被併入於此作為參考資料。

更特別地，此組成物可被配製於藥學配方，其係包含具治療效果量的粒子，其為包括含下列組分之固體分散物：(a)式(1)之化合物，與(b)一或多種藥學可接受的可溶解於水的聚合物。

“固體分散物”一詞是指包含至少兩種組分而呈現固體狀態之系統(相對於液態或氣態而言)，其中的一種或多或少組分係充分地平均分散於另一(或多種)組分中，當這些組分組成的分散物使得系統在化學與物理上為充分均一或均質或在熱力學上屬於一相狀態時，這樣的固態分散物即歸之為“固體溶液”，固體溶液較佳地為物理系統，乃由於在其內的各組分通常易於被所投藥的對象達到生物可利用性。

“固態分散物”一詞也包含較固體溶液為略遜一疇的均質性，這樣的分散物在化學與物理上非徹底地均勻或其包含多於一個相之狀態。

在粒子中可溶解於水的聚合物，方便地其可以是一種聚合物，當其在 20°C 下被溶解成 2% 的水溶液時，具有視粘度(apparent viscosity)為 1 至 100 mPa.s 者。

較佳的可溶解於水的聚合物為羥丙基甲基纖維素或 HPMC，具有甲氧基取代度為約 0.8 至約 2.5 以及羥基丙基之莫耳取代度為約 0.05 至約 3.0 的 HPMC，通常是可溶解於水的，甲氧基的取代度是對照於出現在纖維素分子中之

五、發明說明 (50)

每個脫水葡萄糖單元上之甲基醚的平均數目，羥基-丙基莫耳取代度是對照於已與纖維素分子上的各個脫水葡萄糖單元起反應的丙烯氧化物的平均莫耳數。

5 製備上述定義的粒子，可以先準備各組分的固態分散物，然後選擇地粉碎或研磨此分散物，各種供製備固態分散物的現有技術包括：熔融-押出(melt-extrusion)、噴霧-乾燥與溶液-蒸發，較佳者為熔融-押出法。

10 另可方便地將本發明的化合物配製呈奈米粒子型式，其具有足量的表面修飾物被吸附於表面上以維持有效的平均粒子大小為小於 1000 nm，有用的表面修飾劑被認為包括那些其可物理性地粘附於抗反轉錄病毒的試劑上但又不

會化學性地結合於抗反轉錄病毒劑者。

15 適當的表面修飾劑宜選自己知的有機與無機的藥學賦型劑類，這類賦型劑包括各種的聚合物、低分子量的寡聚物、天然物與介面活性劑類，較佳的介面修飾劑類包括非離子型與陰離子型介面活性劑。

20 另種配製本發明的化合物之有利方法包括，其中本發明的化合物被併入於親水性的聚合物中之藥學組成物，且以此混合物作為塗覆薄膜，覆蓋於許多的小珠粒上，於是產生了具良好生物可利用性之組成物，其可方便地被製造且其適於製備供口服投與之醫藥劑量型式。

適當的珠粒包含(a)中心的、圓形或球形的核心，(b)親水性聚合物之包覆用薄膜與抗反轉錄病毒劑與(c)密封-包覆的聚合物層。

五、發明說明 (51)

適於作為珠粒核心使用之材料為各式各樣的材料，只要此材料為藥學可接受的且具有適當的大小與堅實度，這類材料的實例為聚合物類、無機物質類、有機物質類、與多醣類及其衍生物類。

5 投與的途徑可視患者的病況、共同用藥等而定。

本發明的另方面係關於一種套組(kit)或容器，其係包含有效量的式(I)化合物，可在測定抑制 HIV 蛋白酶、HIV 生長或兩者之潛在醫藥品能力上，作為標準品或作為試驗或分析試劑，此目的在醫藥的研發程序中，有其用途。

10 本發明的組成物可被用於表現型抗性(phenotypic resistance)之監測分析，例如已知的重組體分析，發展抗性的疾病(例如 HIV)之臨床管理，特別有用的抗性監測系統是一種已知的 Antivirogram™ 之重組體分析，此 Antivirogram™ 是種高度自動化的、高通量的、第二代的、重組體分析儀，可用於檢測敏感性，尤其是對本發明
15 之組成物之病毒敏感性。(Hertogs K, de Bethune MP, Miller V et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42(2): 269-276, 併入於此為參考)。

較佳地，本發明的化合物可包含能共價結合至局部位
20 置之具化學反應性部位，使得所述化合物能增加在組織之滯留時間與半生期，所謂“具化學反應性”一詞是指其能形成共價鍵之化學基團，具反應性的基團通常在水溶液環境中是安定的且通常為羧基，磷醯基，或方便地為醯基，呈酯或混合的酸酐存在，或為亞醯胺酯，或為順丁烯二亞

五、發明說明 (52)

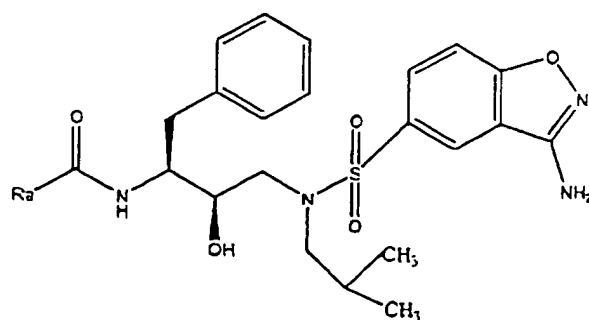
醯胺酯等，在標靶位置，例如血液組分(例如白蛋白)，可與官能基(例如胺基，羥基或硫醇基)形成共價鍵，本發明的化合物可連結至順丁烯二亞醯胺或其衍生物以形成共軛鍵。

本發明的化合物或其生理容許的鹽類被投與的劑量，要視個別的情況而定，且習慣上，使達到最適當效果而調配，故當然要看各情況下，是進行治療或預防，所用化合物之投藥頻率與潛力及作用持續時間等而定，也要看感染與症狀的本質與嚴重度，以及受治療的人類或動物之性別，年齡、體重，共同用藥與個別的反應與是否為急性或預防性治療，習慣上，對約為 75 公斤體重的患者，投與式(I)化合物的每日劑量約為 1 毫克至 1 克，宜為 3 毫克至 0.5 克，此劑量可為一次劑量或分成多個劑量，例如、二、三或四次的劑量。

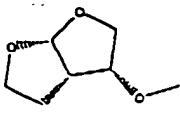
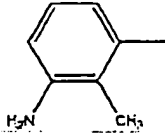
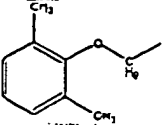
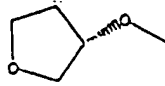
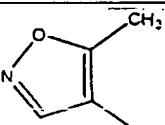
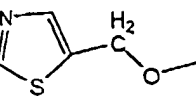
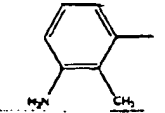
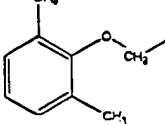
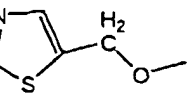
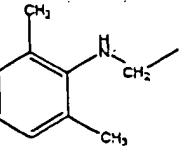
下面表中所列的實例(I)化合物，是依照上述的反應圖表製備者。

表 1a

依照上面描述的方法製備本發明的化合物，如果未指明其立體異構性，則化合物係呈消旋混合物存在。



五、發明說明 (53)

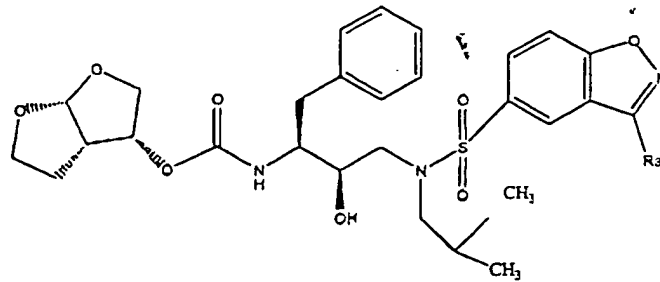
編號	R ₃	合成	鹽
1		c.1	-
2		c.2	三氟醋酸鹽
3		c.2	三氟醋酸鹽
4		c.1	-
5		c.1	三氟醋酸鹽
6		c.2	-
7		c.1	三氟醋酸鹽
8		c.2	-
9		c.2	-
10		c.1	-
11		c.2	-

五、發明說明 (54)

表 1b

下述化合物係依照類似於上述任一合成法製備者。

5



編號	R ₃
12	-NHCH ₃
13	-NH(CH ₃) ₂
14	1-吡咯啶基
15	-NH-CH ₂ -CH ₂ -(1-吡咯啶基)

10

抗病毒的分析：

於細胞的分析檢測本發明的化合物之抗-病毒活性，此分析證明這些化合物呈現具潛力之抗 HIV 活性於對抗野生型實驗室 HIV 株(HIV-1 株 LAI)，細胞的分析是依照下述程序進行。

15

細胞的分析實驗法：

將 HIV-或模擬-感染的 MT4 細胞，與各種濃度的抑制劑存在下一起培育五天，培育後，所有經 HIV-感染的細

五、發明說明 (55)

- 胞已被無任何抑制劑存在的對照培養中之複製的病毒殺死，細胞的生存能力是藉由測定 MTT 的濃度而定，MTT 是一種黃色、可溶解於水的四唑鎢染料，它僅能在活的細胞中的粒線體被轉變成紫色、不溶解於水的 formazan；以
- 5 異丙醇將所產生的 formazan 晶體溶解後，在 540nm 下測其吸光，其數值直接與經培育五天後殘留於培養基中之活細胞有關，化合物的抑制活性在經病毒感染的細胞中被監測並被表示成 EC_{50} 與 EC_{90} ，此數值分別代表需保護 50% 與 90% 的細胞免於病毒產生之細胞病變影響的化合物量，
- 10 化合物的毒性是於模擬-感染細胞中測定並以 CC_{50} 表示，其代表需用於抑制 50% 細胞的生長所需的化合物濃度，選擇性指標(SI)(CC_{50}/EC_{50} 之比值)是抑制劑的抗-HIV 活性的選擇性之顯示，當結果以，例如 pEC_{50} 或 pCC_{50} 值報告時，結果分別為 EC_{50} 或 CC_{50} 之負對數值。
- 15 這些化合物之 SI 範圍介於約 400 高至超過 28000。

抗病毒譜：

- 由於不斷有增加的抗藥性 HIV 病毒株出現，本發明化合物僅就臨床單離得的 HIV 病毒株及許多變異株(表 2 與
- 20 表 3)測試其對抗潛力，這些具抗蛋白酶抑制劑之突變種使病毒顯現不同程度的表現型交叉抗性以對抗市面可取得的藥物，例如服妥美(saquinavir)，諾億亞(ritonavir)，維拉賽特(nelfinavir)，克瀉滿(indinavir)與安佩尼亞(amprenavir)。

五、發明說明(56)

表 2 所用出現於 HIV 病毒株(A 至 F)的蛋白酶基因中之變異株一覽表

A	V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, S037D, M046I, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, I084V, L089V
B	V003I, L010I, K020R, E035D, M036I, S037N, Q058E, I062V, L063P, A071V, I072M, G073S, V077I, I084V, I085V, L090M
C	V003I, L010I, I015V, L019I, K020M, S037N, R041K, I054V, Q058E, L063P, A071V, I084V, L090M, I093L
D	V003I, L010L/I, I013V, L033I, E035D, M036I, M046L, K055R, R057K, L063P, I066F, A071V, I084V, N088D, L090M
E	V003I, L010I, V011I, A022V, L024I, E035D, M036I, S037T, R041K, I054V, I062V, L063P, A071V, I084V
F	L010F, M046I, M071V, I084V
G	V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, M046I, I047V, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, V082I, I084V, L089V

5 結果：

為測定本發明的化合物之廣效活性，以測定其交叉抗性(fold resistance, FR)為依據， $FR = EC_{50}(\text{變異株}) / EC_{50}(\text{HIV-1})$

五、發明說明 (57)

株 AI)，表 3 以交叉抗性證明抗病毒的試驗結果，如表中可見的，本發明的化合物有效於抑制廣範圍的變異株：A 欄為對抗變異株 A 之 FR 值，B 欄為對抗變異株 B 之 FR 值，C 欄為對抗變異株 C 之 FR 值，D 欄為對抗變異株 D 之 FR 值，E 欄為對抗變異株 E 之 FR 值，F 欄為對抗變異株 F 之 FR 值；毒性(Tox)是以 pCC_{50} 值表示，是於模擬的轉移感染的細胞中測定得者，WT 欄為對抗野生型 HIV-LAI 病毒株之 pEC_{50} 值。

10 表 3. 毒性試驗與對抗 A 至 F 病毒株之抗性試驗(表示成 FR)的結果。ND 代表未經測定，結果是計算得的平均值。

編號	A	B	C	D	E	F	G	Tox	WT
1	0.63	0.78	0.49	0.35	0.30	0.85	6.9	<4	8.1
2	7.1	2.4	1.7	1.5	1.4	27	85	4.3	7.52
3	1.8	1.9	2.2	2.3	2.4	11	54	4.35	7.62
4	49	ND	ND	N	8.9	ND	ND	<4	7.84
5	17	4.8	3.2	3.5	3.2	95	275	<4.49	8.01
6	16	5.6	5.5	16	7.2	16	16	ND	6.2
7	6.3	4.6	4.1	15	5.6	44	257	4.12	8.03
11	13	11	10	ND	ND	ND	ND	<4	6.64

五、發明說明 (58)

對小腸吸收的 Caco-2 滲透性分析

不同化合物之滲透性是使用 Augustijns 等人揭露之 Caco-2 試驗程序予以評估(Augustijns et al. (1998), *Int. J. of Pharm*, 166, 45-54), 其中, Caco-2 細胞在編號介於 32 與 45 的一段細胞置於 24 槽的移轉細胞培養板中培養 21 至 25 天, 藉測定經表皮的電阻(TEER)檢視細胞單層的完整性, 試驗是於 pH 為 7 且予體化合物濃度為 $100\ \mu\text{M}$ 下進行。

不同 pH 值下含水之溶解度

10 熱動態學下於模擬的胃腸溶液中之平衡溶解度是測量化合物在胃與不同部位的腸道中之溶解度整體剖面很好的方法, 將模擬的胃液(SGF)(不含胃蛋白酶)之酸鹼度調至 1.5, 將模擬的小腸液(SIF)(不含膽鹽)之酸鹼度調至 5、6.5、7 與 7.5, 實驗程序使用 96 槽的平-底微滴定板, 於 15 每槽加入 1 毫克的化合物(溶在甲醇中的儲備溶液)並蒸發至幾乎乾, 使化合物再溶解於 SGF 與 SIF 中, 並在 37°C 下, 平行搖動的裝置中培育過夜, 過濾後, 藉 UV-光譜儀測定化合物濃度。

20 口服給予大鼠與狗之有效性

評估經選擇的化合物之口服有效性, 是於一組標準的動態實驗配置下進行, 初步地於雄性與雌性大鼠, 再次於雄性與雌性狗中測試, 將化合物以 DMSO, PEG400 或 40%環狀糊精(CD40%)水溶液配成 20 毫克/毫升之溶液或

五、發明說明 (59)

- 懸浮液，於大鼠的大部分實驗，分成三組用藥：1/單劑腹膜內用藥，使用 DMSO 配製之 20 毫克/公斤劑量；2/單劑口服用藥，使用 PEG400 配製之 20 毫克/公斤劑量與 3/單劑口服用藥，使用以環狀糊精配製之 20 毫克/公斤劑量；
- 5 對於狗，僅使用口服投與，於用藥後，規則的時間間隔下採取血樣，並使用 LC-MS 生物分析法測定血清中的藥物濃度，經標準化成 10 毫克/公斤下將血清中濃度以奈克/毫克表示，下面，在 30 分鐘與在 3 小時下的血清中濃度被列出當作這些數值反映吸收的程度(30')與被消除的速率
- 10 (180')，使用 DMSO 與 PEG 配方(cfr supra)檢視大鼠之口服的生物有效性，投與 10 毫克/公斤的化合物 1 後，在 30 分鐘，測得血清中濃度為 10.2 奈克/毫升(DMSO)與 22.2 奈克/毫升(PEG)，10 毫克/公斤(DMSO 配方)之腹膜內投與劑量下，其吸收在 30 分鐘時為 2076 奈克/毫升，在 180
- 15 分鐘時為 208 奈克/毫升。

增強的全身生物可利用性

- 以所述類型的化合物(蛋白酶-抑制劑類)，已知抑制代謝降解過程，藉減少肝中之首渡代謝(first-pass metabolism)
- 20 與自血漿之代謝排清可明顯增加全身可利用性，此“增強的”原理可應用於藥物的藥學作用之臨床設計，此原理也可在大鼠與狗兩者身上，藉同時投與抑制 Cys-p450 代謝的酵素之化合物而予以探查，已知的阻斷劑類為，例如里多那維(ritonavir)與酮基克唑(ketoconazole)。

五、發明說明 (60)

蛋白質結合分析：

人類血清蛋白，像是白蛋白(HAS)或 α -1 酸酐蛋白(AAG)，已知會結合許多種藥物而有可能降低那些化合物的有效性，為測定本發明的化合物是否將受此種結合而有不
5 不利影響，乃在人類血清存在下測定化合物的抗-HIV 活性，用於評估蛋白酶抑制劑類對那些蛋白質的結合之影響。

以 HIV-1 LAI 使 MT4 細胞進行 0.001-0.01 CCID₅₀(每個細胞 50%細胞培養物感染的劑量，CCID₅₀)之多樣性感
10 染(MOI)，經一小時的培育後，細胞被洗滌並分配至含一系列稀釋的化合物之 96 槽板中，槽中存在有 10% FCS(胎兒小牛血清)，10% FCS+1 毫克/毫升 AAG(α ₁-酸酐蛋白)，10% FCS+45 毫克/毫升 HSA(人類血清白蛋白)或 50% 人類血清(HS)，經 5 或 6 天的培育後，藉測定細胞的生活
15 力或藉定量 HIV 複製之值以計算 EC₅₀(細胞-基準的分析中之 50%有效的濃度)，細胞的生活力是使用前述的方法測定，在 10% FCS 或 10% FCS+1 毫克/毫升 AAG 存在下，含一系列稀釋的化合物之 96 槽板中，加入 HIV(野生型或具抗性的病毒株)與 MT4 細胞使最後濃度分別為 200-250
20 CCID₅₀/槽與 30,000 細胞/槽，經 5 天的培育(37°C，5% CO₂)，利用四唑鎢比色計的 MTT(3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎢溴)方法測定(Pauwels et al. J Virol. Methods 1988, 20, 309321)。

五、發明說明 (61)

配方

將活性組成分，例如式(I)化合物，溶解於有機溶劑(例如乙醇，甲醇或二氯甲烷，較好為乙醇與二氯甲烷之混合物)，將聚合物，例如聚乙烯吡咯酮共聚物與乙酸乙烯酯 (PVP-VA)或羥丙基甲基纖維素(HPMC)，典型為 5 mPa.s, 溶解於有機溶劑，例如乙醇，甲醇或二氯甲烷中，較佳地，聚合物係溶解於乙醇中，將此聚合物與化合物溶液混合並進行噴霧乾燥，化合物/聚合物的比例被選擇在 1/1 至 1/6 間，中間的範圍為 1/1.5 與 1/3，適當的比例為 1/6，此經噴霧乾燥的粉末，一種固體分散物，接著被填裝於膠囊中供投與，載入於一膠囊中的藥物量，視所用膠囊的大小而為 50 與 100 毫克。

經薄膜塗裝的錠劑

15 製備錠劑核心

將 100 克的活性組成分，例如式(I)化合物，與 570 克乳糖及 200 克澱粉的混合物予以充分混合後，以溶解於約 200 毫升水之 5 克月桂基硫酸鈉與 10 克聚乙烯吡咯酮之溶液潤濕，將潮濕的粉末過篩、乾燥、再過篩，加入 100 克微晶纖維素與 15 克氫化的植物油，充分混合並壓製成錠劑，可製得 10,000 片錠片，其各含有 10 毫克的活性組成分。

塗裝

對溶解於 75 毫升變性乙醇中的 10 克甲基纖維素溶

五、發明說明 (62)

液，加入溶解於 150 毫升二氯甲烷中之 5 克乙基纖維素溶液，然後加入 75 毫升的二氯甲烷與 2.5 毫升 1,2,3-丙三醇，將 10 克的聚乙二醇融化並使溶解入 75 毫升的二氯甲烷內，將後一溶液加至前一溶液中，再加入 2.5 克的十八
5 烷酸鎂，5 克的聚乙烯吡咯酮與 30 毫升的濃縮色素懸浮液，將全部物質均質化，在塗佈裝置中以所得混合物塗裝前面的錠劑核心。

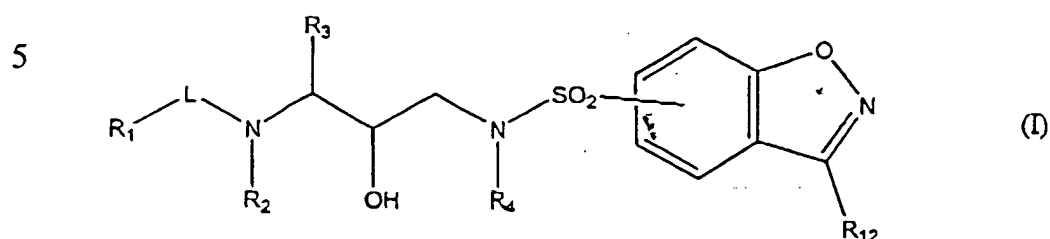
裝

計

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：廣效之經取代苯並異噁唑磺醯胺 HIV)
蛋白酶抑制劑

本發明係關於具下式之化合物類



- 其 *N*-氧化物類、鹽類、各型式的立體異構物、消旋異構物
10 混合物、前劑、酯類與代謝物，其中 R_1 與 R_8 各為氫，選擇地經取代的 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{3-7} 環烷基，芳基， Het^1 ， Het^2 ； R_1 也可以是式 $(R_{11a}R_{11b})NC(R_{10a}R_{10b})CR_9-$ 之基； t 為 0，1 或 2； R_2 為 H 或 C_{1-6} 烷基； L 為 $-C(=O)-$ ， $-O-C(=O)-$ ， $-NR_8-C(=O)-$ ， $-O-C_{1-6}$ 烷二基 $-C(=O)-$ ， $-NR_8-C_{1-6}$
15 烷二基 $-C(=O)-$ ， $-S(=O)_2-$ ， $-O-S(=O)_2-$ ， $-NR_8-S(=O)_2-$ ； R_3 為 C_{1-6} 烷基，芳基， C_{3-7} 環烷基， C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基，或芳基 C_{1-4} 烷基； R_4 為 H， C_{1-4} 烷基 $OC(=O)$ ，羧基，胺基 $C(=O)$ ，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基 $C(=O)$ ， C_{3-7} 環烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基或選擇地經取代之 C_{1-6} 烷基； A 為 C_{1-6}
20 烷二基， $-C(=O)-$ ， $-C(=S)-$ ， $-S(=O)_2-$ ， C_{1-6} 烷二基 $-C(=O)-$ ， C_{1-6} 烷二基 $-C(=S)-$ 或 C_{1-6} 烷二基 $-S(=O)_2-$ ； R_5 為 H，OH， C_{1-6} 烷基， Het^1 C_{1-6} 烷基， Het^2 C_{1-6} 烷基，選擇地經取代的胺基 C_{1-6} 烷基； R_6 為 C_{1-6} 烷基 O， Het^1 ， Het^1O ， Het^2 ， Het^2O ，芳基，芳基 O， C_{1-6} 烷氧基羰基胺基或胺
25 基；且當 $-A-$ 不為 C_{1-6} 烷二基時，則 R_6 也可為 C_{1-6} 烷基，

四、中文發明摘要（發明之名稱：

Het¹C₁₋₄ 烷基，Het¹OC₁₋₄ 烷基，Het²C₁₋₄ 烷基，Het²OC₁₋₄ 烷基，芳基 C₁₋₄ 烷基，芳基 OC₁₋₄ 烷基或胺基 C₁₋₄ 烷基；其中在 R₆ 中定義之各胺基可選擇地經取代；R₅ 與-A-R₆ 一起與其附接的氮原子也可形成 Het¹ 或 Het²。本發明也關於其作為廣效之 HIV 蛋白酶抑制劑類之用途、其製法以及包含其之醫藥組成物與診斷的套組，本發明也關於其與另種抗-反轉錄劑之併用劑，與其在分析上作為對照化合物或作為試劑之用途。

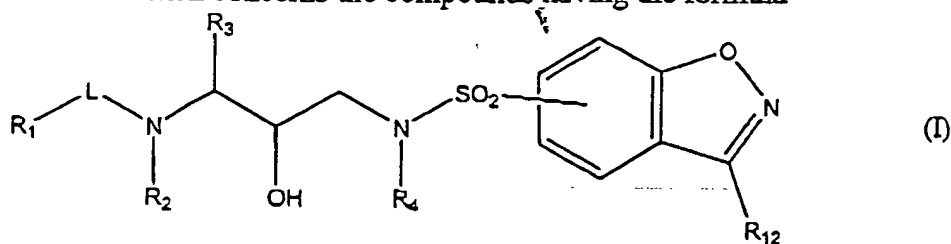
10

四、英文發明摘要（發明之名稱：

ABSTRACT

BROADSPECTRUM SUBSTITUTED BENZISOXAZOLE SULFONAMIDE HIV
PROTEASE INHIBITORS

The present invention concerns the compounds having the formula



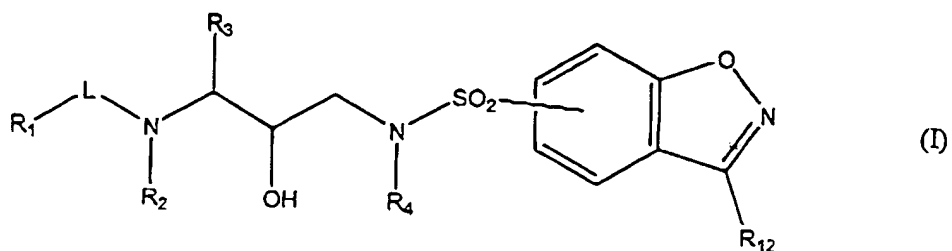
N-oxides, salts, stereoisomeric forms, racemic mixtures, prodrugs, esters and metabolites thereof, wherein R_1 and R_8 each are H, optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl, Het¹, Het²; R_1 may also be a radical of formula $(R_{11a}R_{11b})NC(R_{10a}R_{10b})CR_9-$; t is 0, 1 or 2; R_2 is H or C_{1-6} alkyl; L is $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}alkanediyl-C(=O)-$, $-NR_8-C_{1-6}alkanediyl-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(=O)_2-$; R_3 is C_{1-6} alkyl, aryl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, or aryl C_{1-4} alkyl; R_4 is H, C_{1-4} alkyl $OC(=O)-$, carboxyl, amino $C(=O)-$, mono- or di(C_{1-4} alkyl)amino $C(=O)-$, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl or optionally substituted C_{1-6} alkyl; A is $C_{1-6}alkanediyl$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)_2-$, $C_{1-6}alkanediyl-C(=O)-$, $C_{1-6}alkanediyl-C(=S)-$ or $C_{1-6}alkanediyl-S(=O)_2-$; R_5 is H, OH, C_{1-6} alkyl, Het¹ C_{1-6} alkyl, Het² C_{1-6} alkyl, optionally substituted amino- C_{1-6} alkyl; R_6 is $C_{1-6}alkylO$, Het¹, Het¹O, Het², Het²O, aryl, arylO, $C_{1-6}alkyloxy$ -carbonylamino or amino; and in case $-A-$ is other than $C_{1-6}alkanediyl$ then R_6 may also be C_{1-6} alkyl, Het¹ C_{1-4} alkyl, Het¹ OC_{1-4} alkyl, Het² C_{1-4} alkyl, Het² OC_{1-4} alkyl, aryl C_{1-4} alkyl, aryl OC_{1-4} alkyl or amino C_{1-4} alkyl; whereby each of the amino groups in the definition of R_6 may optionally be substituted; R_5 and $-A-R_6$ taken together with the nitrogen atom to which they are attached may also form Het¹ or Het². It further relates to their use as broadspectrum HIV protease inhibitors, processes for their preparation as well as pharmaceutical compositions and diagnostic kits comprising them. It also concerns combinations thereof with another anti-retroviral agent, and to their use in assays as reference compounds or as reagents.

(一)、本案指定代表圖為：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

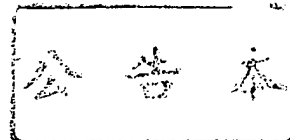
無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(此處由本局於收)
文時黏貼條碼

年 月 日修(更)正替換頁
95.11.13



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92113367

※ 申請日期： 92.5.16

※IPC 分類： A61K 31/43

C07D 261/20

A61P 31/18

一、發明名稱：(中文/英文)

廣效之經取代苯並異噁唑磺醯胺 HIV 蛋白酶抑制劑

BROADSPECTRUM SUBSTITUTED BENZISOXAZOLE

SULFONAMIDE HIV PROTEASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

梯柏泰克醫藥有限公司

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

代表人：(中文/英文)

法蘭克/DAELEMANS, FRANK

住居所或營業所地址：(中文/英文)

愛爾蘭柯克路小島東門村

EASTGATE VILLAGE, EASTGATE, LITTLE ISLAND, CO CORK,

IRELAND

國 籍：(中文/英文)

愛爾蘭/IRELAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1.蘇多明/SURLERAUX, DOMINIQUE LOUIS NESTOR GHISLAIN

2.佛瓊安/VERGOUWEN, BERNHARD JOANNA BERNARD

3.寇赫門/DE KOCK, HERMAN AUGUSTINUS

國 籍：(中文/英文)

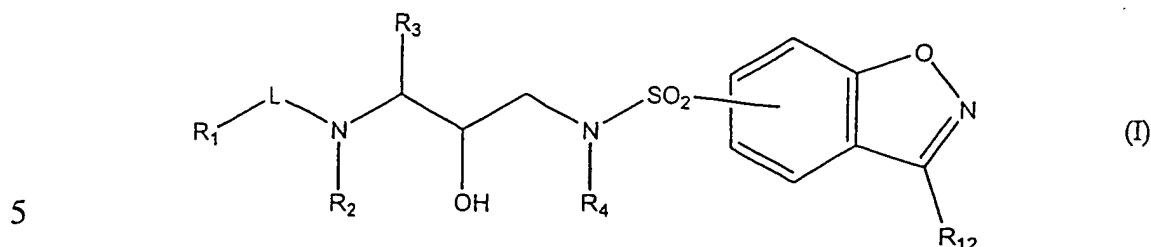
1.-3.均為比利時/BELGIUM

(民國 100 年 6 月 7 日送呈)
 (Submitted on June 7, 2011)

六、申請專利範圍

1. 一種具下列化學式之化合物

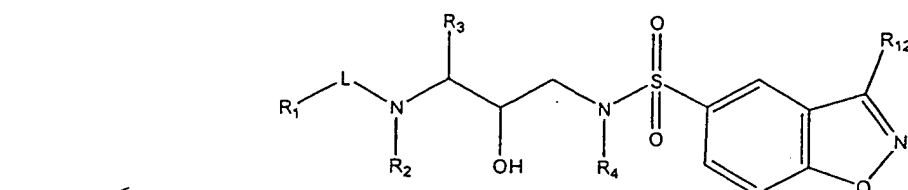
100年6月7日修正補充



其鹽類或消旋異構物混合物，其中

- 10 R_1 為六氫-呋喃並[2,3-b]呋喃基；
 R_2 為氫；
 L 為 $-O-C(=O)-$ ；
 R_3 為苯甲基；
 R_4 為 C_{1-6} 烷基；
 R_{12} 為 $-NH_2$ 。

- 15 2. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中式(I)化合物具有下列結構



3. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中化合物為：
 {3-[(3-胺基-苯並[d]異喹啉-5-磺醯基)-異丁基-胺基]-1-
 苯甲基-2-羥基-丙基}-胺基甲酸六氫-呋喃並[2,3-b]呋喃-3-基酯；

六、申請專利範圍

其鹽類。

4. 一種抑制反轉錄病毒蛋白酶之醫藥組成物，其係包含有效量的至少一種根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項的化合物，與藥學容許之賦型物。
- 5 5. 一種抗反轉錄病毒組合物，其係包含(a)至少一種根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項的化合物，與(b)另種抗反轉錄病毒的化合物。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其係作為醫藥品。
- 10 7. 一種使用根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項的化合物製備用於治療與 HIV 及其他致病的反轉錄病毒相關的病況之醫藥品之用途。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之用途，其中的病況係與具多重-藥物抗性的反轉錄病毒感染相關。
- 15 9. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中的反轉錄病毒是具有多重-藥物抗性的病毒。
10. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其係用於治療或對抗哺乳類之與 HIV 及其他致病的反轉錄病毒相關的病況。
- 20 11. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其中的反轉錄病毒是具有多重-藥物抗性者。