

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D319/06



[12] 发明专利说明书

C07D317/24 C07D309/12

C07D307/20 C07D493/04

[21] ZL 专利号 96193903.6

[43] 授权公告日 2003 年 6 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1110491C

[22] 申请日 1996.4.18 [21] 申请号 96193903.6

[30] 优先权

[32] 1995.4.19 [33] US [31] 08/424,810

[86] 国际申请 PCT/US96/05473 1996.4.18

[87] 国际公布 W096/33187 英 1996.10.24

[85] 进入国家阶段日期 1997.11.13

[71] 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 R·D·滕 G·R·比塞蒂

[56] 参考文献

W09405639 1994.03.17 C07D215/48

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 8 页 说明书 38 页

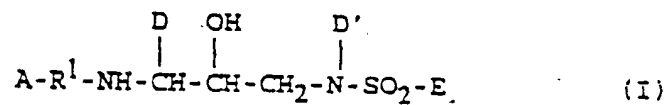
[54] 发明名称 包含含氧杂环的磺胺类作为天冬氨酸蛋白酶抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及一类新的可用作天冬氨酸蛋白酶抑制剂的磺胺。本发明还涉及包括这些化合物的药物组合物。本发明化合物和药物组合物特别适用于抑制 HIV—1 和 HIV—2 蛋白酶活性，由此可用作抗 HIV—1 和 HIV—2 病毒的抗病毒剂。本发明也涉及利用本发明化合物抑制 HIV 天冬氨酸蛋白酶活性的方法。

ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物:



其中

每一 R^1 独立地选自 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$;

每一 A 独立选自二氧杂环己烷基或独立地选自含 1-3 个环内氧原子的 5-7 员非芳香单环杂环; 其中杂环与含 1-2 个环内杂原子的 5-7 员单环杂环稠合; 其中所述杂环在连接点任意地甲基化, 任意地苯并稠合化或通过 C_1-C_3 烷基连接基连接, 且不包括四氢吡喃并四氢呋喃;

每一 Het 独立地选自 C_3-C_7 碳环; C_6-C_{10} 芳基; 与杂环稠合的苯基; 以及杂环; 其中所述 Het 的任何位置可任选地被一个或多个选自下面的取代基取代: 氧代、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{R}^2-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^2)$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^6$ 和 $-\text{O}-\text{R}^6$;

每一 R^2 独立地选自 H 和可任选地被 R^6 取代的 C_1-C_3 烷基;

每一 R^3 独立地选自 H, Het, C_1-C_6 烷基和 C_2-C_6 链烯基, 其中所述 R^3 除 H 之外的任何基团可任意地被一个或多个选自 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、Het、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 的取代基取代;

每一 n 独立地为 1 或 2;

每一 D 和 D' 独立地选自 R^6 ; C_1-C_5 烷基, 该烷基可任选地被一个或多个选自 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}-\text{R}^6$ 、 $-\text{O}-\text{R}^6$ 和 R^6 的基团取代; C_2-C_4 链烯基, 该链烯基可任选地被一个或多个选自 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^6$ 和 R^6 的基团取代; 以及 C_3-C_6 碳环, 该碳环可任意地被 R^6 取代或与 R^6 稠合;

每一 E 独立地选自 Het; $-\text{O}-\text{Het}$; Het-Het; $-\text{O}-\text{R}^3$; $-\text{NR}^2\text{R}^3$; C_1-C_6 烷基, 该烷基可任选地被一个或多个选自 R^1 和 Het 的基团取代; C_2-C_6 链烯基,

该链烯基可任选地被一个或多个选自 R^4 和 Het 的基团取代；以及与 5-7 元杂环或碳环稠合的苯基；

每一 R^4 独立地选自 $-OR^2$ 、 $-C(O)-NH-R^2$ 、 $-S(O)_2-NHR^2$ 、卤素、 $-NR^2-C(O)-R^2$ 和 $-CN$ ；

每一 R^5 独立地选自 H 和任选地被芳基取代的 C_1-C_4 烷基；和

每一 R^6 独立地选自芳基、碳环和杂环，其中所述芳基、碳环或杂环可任意地被一个或多个选自下面的基团取代：氧代、 $-OR^5$ 、 $-R^5$ 、 $-N(R^5)(R^5)$ 、 $-N(R^5)-C(O)-(R^5)$ 、 $-R^5-OH$ 、 $-CN$ 、 CO_2-R^5 、 $-C(O)-N(R^5)(R^5)$ 、卤素和 $-CF_3$ 。其中“芳基”指含规定数目碳原子的碳环芳香基，

“碳环”指稳定的非芳香 3-8 员碳环，其是饱和的，单不饱和的或多不饱和的；和

“杂环”指稳定的 3-7 员单环杂环或 8-11 员双环杂环，其是饱和或不饱和的，当为单环时可任选地苯并稠合，且其由一或多个碳原子及一至四个选自氮，氧和硫的杂原子组成。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 A 为二氧杂环己烷基，四氢吡喃并四氢呋喃基或四氢吡喃基二氢呋喃基。

3. 根据权利要求 2 的化合物，其中 A 是四氢吡喃并四氢呋喃基或四氢吡喃并二氢呋喃基。

4. 根据权利要求 2 的化合物，其中 A 为 1, 3-二氧杂环己烷基。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其中 A 为 1, 3-二氧杂环己烷-5-基。

6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 A 是 4-甲基四氢呋喃并四氢呋喃基或 5-甲基-1, 3-二氧杂环己烷基。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为 $-O-C(O)-$ 或 $-C(O)-$ 。

8. 根据权利要求7的化合物，其中 R^1 为 $-O-C(O)-$ 。
9. 根据权利要求1的化合物，其中D为被选自下述取代基取代的甲基： C_2-C_5 烷基， C_3-C_7 碳环和苯基，它们可任选地被 $-O-R^5$ 或 $-S-$ 苯基取代。
10. 根据权利要求9的化合物，其中D选自苄基，异丁基和环己基甲基。
11. 根据权利要求1的化合物，其中：
每一 D' 独立地为被 R^6 任选取代的 C_1-C_6 烷基；
每一 R^6 独立地选自芳基，3-6元碳环和5-6元杂环，其中所述芳基，碳环或杂环可任选地被一个或多个选自下面的基团取代：氧代、 $-OR^5$ 、 $-R^5$ 、 $-N(R^5)(R^5)$ 、 $-N(R^5)-C(O)-(R^5)$ 、 $-R^5-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2-R^5$ 、 $-C(O)-N(R^5)(R^5)$ 、卤素和 $-CF_3$ ；以及
每一 R^5 独立地选自H和 C_1-C_3 烷基。
12. 根据权利要求1的化合物，其中 D' 选自异丁基、环戊基甲基和环己基甲基。
13. 根据权利要求1的化合物，其中
每一E独立地选自苯基，所述苯基可被一个或多个选自 $-OR^2$ 、 $-R^2$ 、 $-N(R^2)(R^2)$ 、 $-N(R^2)-C(O)-R^2$ 、 $-R^2-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)-N(R^2)(R^2)$ 、 $-S-CH_3$ ，卤素和 $-CF_3$ 的取代基任意取代；或与5-7元杂环或碳环稠合的苯基；
每一 R^2 独立地选自H和被 R^6 任选取代的 C_1-C_3 烷基；
每一 R^6 独立地选自芳基，3-6元碳环和5-6元杂环，其中所述芳基，碳环或杂环可任意地被一个或多个选自下面的基团取代：氧代、 $-OR^5$ 、 $-R^5$ 、 $-N(R^5)(R^5)$ 、 $-N(R^5)-C(O)-(R^5)$ 、 $-R^5-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2-R^5$ 、 $-C(O)-N(R^5)(R^5)$ 、卤素和 $-CF_3$ ；以及
每一 R^5 独立地选自H和 C_1-C_3 烷基。

14. 根据权利要求13的化合物，其中E为被一个或多个选自-OH、-OCH₃、-NH₂、-NHCOCH₃、-S-CH₃和-CH₃的取代基取代的苯基；或与5-7元杂环或碳环稠合的苯基。

15. 根据权利要求14的化合物，其中E为在间-位或在対-位被-NH₂取代的苯基。

16. 根据权利要求1的化合物，其选自下面的化合物：

N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基氧代羰基氨基))丁基-4-甲氧基苯磺酰胺(化合物1)，

N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基羰基氨基))丁基-4-甲氧基-苯磺酰胺(化合物2)，

4-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧代羰基氨基))丁基-苯磺酰胺(化合物3)，

4-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧基羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物4)，

3-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧基羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物5)，

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧代羰基氨基))丁基-苯磺酰胺(化合物6)，

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(S)-四氢吡喃并-[2,3-b]四氢咪喃-4-基氧基羰基氨基)丁基-苯磺酰胺(化合物7)，

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(R)-四氢吡喃并-[2,3-b]四氢咪喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-苯磺酰胺(化合物8)，

3-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(S)-四氢吡喃并-[2,3-b]四氢呋喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物9),

3-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(R)-四氢吡喃并-[2,3-b]四氢呋喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物10),

4-乙酰氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-四氢吡喃并-[2,3-b]四氢呋喃-4-基氧基羰基氨基)丁基-N-甲基-苯磺酰胺(化合物11),

3-氨基-N-环己基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(S)-四氢吡喃并-[2,3-b]四氢呋喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-苯磺酰胺(化合物12),

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-四氢吡喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-苯磺酰胺(化合物13),

3-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-四氢吡喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物14),

其中每一化合物具有表I中所示的结构式。

17. 根据权利要求16的化合物, 所述化合物选自:

4-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧代羰基氨基))丁基-苯磺酰胺(化合物3),

4-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧基羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物4),

3-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧基羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物5),

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧代羰基氨基))丁基-苯磺酰胺(化合物6),

其中每一化合物具有表I中所示的结构式。

18. 根据权利要求1的化合物，其选自下面的化合物：

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(3-甲基四氢呋喃-3基)氧代羰基氨基))丁基-苯磺酰胺(化合物15),

3-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(3-甲基四氢呋喃-3基)氧代羰基氨基))丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物16), 其中每一化合物都具有表I中所示的结构式。

19. 一种药物组合物, 包括药物有效量的权利要求1-18任一的化合物及可药用载体、辅助剂或赋形剂。

20. 根据权利要求19的药物组合物, 其中所述药物组合物为口服给药的组合物。

21. 根据权利要求19的药物组合物, 该药物组合物进一步包括一种或多种选自其它抗病毒剂和免疫刺激剂的药剂。

22. 根据权利要求21的药物组合物, 其中所述其它抗病毒剂或药剂为蛋白酶抑制剂和逆转录酶抑制剂。

23. 根据权利要求22的药物组合物, 其中所述蛋白酶抑制剂为HIV蛋白酶抑制剂。

24. 根据权利要求23的药物组合物, 其中所述的HIV蛋白酶抑制剂选自沙硅那韦(Ro 31-8959)、MK 639、ABT 538 (A84538)、AG 1343、XM 412、XM 450和BMS 186318。

25. 根据权利要求22的药物组合物, 其中所述逆转录酶抑制剂为核苷类似物。

26. 根据权利要求 25 的药物组合物, 其中所述核苷类似物选自叠氮胸苷 (AZT)、双脱氧胞苷 (ddC)、2', 3'-双脱氧肌苷 (ddI)、双脱氧胸苷 (d4T)、3TC、935U83、1592U89 和 524W91。
27. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中所述逆转录酶抑制剂为非核苷类似物。
28. 根据权利要求 27 的药物组合物, 其中所述非核苷逆转录酶抑制剂为地拉外汀 (U90) 和奈弗拉平。
29. 权利要求 1-18 任一化合物在制备用于抑制天冬氨酸蛋白酶活性的药物中用途。
30. 权利要求 1-18 任一化合物在制备用于逆结合天冬氨酸蛋白酶的药物中用途。
31. 权利要求 1-18 任一化合物用于制备预防哺乳动物中 HIV 感染的药物。
32. 权利要求 1-18 任一化合物和一或多个选自其它抗病毒剂和免疫刺激剂的附加药物用于制备用于预防哺乳动物中 HIV 感染的药物。
33. 权利要求 1-18 任一化合物用于制备用于治疗哺乳动物中 HIV 感染的药物。
34. 权利要求 1-18 任一化合物和一或多个选自其它抗病毒剂和免疫刺激剂用于制备用于治疗哺乳动物中 HIV 感染的药物。
35. 根据权利要求 31 或 33 的用途, 其进一步包括使用一种或多种选自其它抗病毒剂和免疫刺激剂的附加药剂。

36. 根据权利要求 35 的用途, 其中所述其它抗病毒剂为蛋白酶抑制剂或逆转录酶抑制剂。

37. 根据权利要求 36 的用途, 其中所述蛋白酶抑制剂为 HIV 蛋白酶抑制剂。

38. 根据权利要求 37 的用途, 其中所述 HIV 蛋白酶抑制剂选自沙奎那韦(Ro 31-8959)、MK 639、ABT 538 (A84538)、AG 1343、XM 412、XM 450 和 BMS 186, 318。

39. 根据权利要求 36 的用途, 其中所述逆转录酶抑制剂为核苷类似物。

40. 根据权利要求 39 的用途, 其中所述核苷类似物选自叠氮胸苷 (AZT)、双脱氧胞苷 (ddC)、2', 3'-双脱氧肌苷 (ddI)、双脱氧胸苷 (d4T)、3TC、935U83、1592U89 和 524W91。

41. 根据权利要求 36 的用途, 其中所述逆转录酶抑制剂为非核苷类似物。

42. 根据权利要求 41 的用途, 其中所述非核苷逆转录酶抑制剂为地拉外汀 (U90) 和奈弗拉平。

包含含氧杂环的磺胺类作为天冬氨酰蛋白酶抑制剂

本发明涉及一类新的用作天冬氨酰蛋白酶抑制剂的磺胺类。在其中的一个实施方案中，本发明涉及一类新的 HIV 天冬氨酰蛋白酶抑制剂，其特征在于它们具有特定的结构和理化特性。本发明还涉及包括这些化合物的药物组合物。本发明的化合物和药物组合物特别适用于抑制 HIV - 1 和 HIV - 2 蛋白酶活性，因此它们适于用作抗 HIV - 1 和 HIV - 2 病毒的抗病毒剂。本发明还涉及使用本发明化合物抑制 HIV 天冬氨酰蛋白酶活性的方法。

人免疫缺陷病毒（“ HIV ”）是获得性免疫缺陷综合症即艾滋病（“ AIDS ”）（一种特征为免疫系统，特别是 CD₄⁺ T - 细胞遭到破坏的疾病）及其前病艾滋病相关复症（“ ARC ”）（一种特征为具有如慢性全身性淋巴结病，发烧和体重减轻症状的疾病）的病原体。

与其它数种逆转录病毒的情况一样， HIV 编码产生的一种蛋白酶在感染病毒形成必需的过程中进行前体多肽的翻译后切割（ S. Crawford 等人 “ Moloney 鼠白血病病毒的 pol 基因的 5' 部分的缺失突变封阻 gag 和 pol 多蛋白的蛋白酶解加工 ”（ A Deletion Mutation in the 5' Part of the pol Gene of Moloney Murine Leukemia Virus Blocks Proteolytic Processing of the gag and pol Polyproteins ）， 病毒学杂志（ J. Virol. ）， 53, 第 899 页（ 1985 ））。这些基因产物包括 pol 和 gag，前者编码病毒颗粒依赖 RNA 的 DNA 聚合酶（逆转录酶），核酸内切酶， HIV 蛋白酶，后者编码病毒颗粒的核心蛋白（ H. Toh 等人， “ 果蝇转座遗传因子 17.6 的推定聚合酶与 Moloney 鼠白血病病毒的 pol 基因产物间的结构类似性的密切关系 ”（ Close Structural Resemblance Between Putative Polymerase of a Drosophila Transposable Genetic Element 17.6 and pol gene product of Moloney Murine Leukemia Virus ）， EMBO J.， 4, p. 1267（ 1985 ）； L. H. Pearl 等人， “ 逆转录病毒蛋白酶的结构模型 ”（ A Structural Model for the Retroviral Proteases ）， 自然（ Nature ）， 329-351 页（ 1987 ）； M. D.

Power 等人, “SRV - 1 核苷序列, D 型猴获得性免疫缺陷综合症逆转录病毒” (Nucleotide Sequence of SRV-1, a Type D Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Retrovirus), 科学 (Science), 231, p. 1567 (1986)).

针对 HIV 复制周期的不同阶段已设计出大量合成抗病毒剂。这些药剂包括能阻止病毒与 CD4⁺ T - 淋巴细胞结合的化合物 (例如, 可溶性 CD4), 和通过抑制病毒逆转录酶干扰病毒复制的化合物 (例如, 地达诺新和齐多呋定 (AZT)) 和抑制病毒 DNA 整合到细胞 DNA 中的化合物 (M. S. Hirsh 和 R. T. D'Aquila, “人免疫缺陷病毒感染的治疗” (Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection) 新英格兰医学杂志 (N. Eng. J. Med.), 328, p. 1686 (1993)). 然而, 这些药剂主要是针对病毒复制的早期, 不能抑制慢性感染细胞中的感染性病毒颗粒的产生。而且, 施用有效量这些药剂中的一部分后导致细胞毒性和不良副作用, 如贫血和骨髓机能减退。

近年来, 药物设计的热点转为产生这类化合物, 它们通过干扰病毒多聚蛋白前体的加工来抑制感染病毒颗粒的形成。这些前体蛋白的加工需要复制必需的病毒编码蛋白酶的作用 (Kohl, N. E. 等人, “病毒感染所需的活性 HIV 蛋白酶” (Active HIV Protease is Required for Viral Infectivity) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, p. 4686 (1988)). 利用肽抑制剂已证实 HIV 蛋白酶的抗病毒效力。但是, 这类肽化合物一般为复杂大分子, 因此显示出较差的生物利用度, 且通常不适宜口服施用。因此, 仍然需要能有效抑制病毒蛋白酶作用且能用作慢性及急性病毒感染的预防和治疗剂的化合物。依据它们的自身性质, 预期这类化合物可用作有效治疗剂。此外, 由于它们与前述抗逆转录病毒剂可以在病毒的生命周期中的不同阶段起作用, 因此预计结合施用这些药剂将能产生增强的治疗效力。

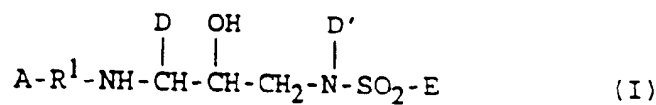
国际公开 WO - A - 94/05639 和 WO - A - 95/06030 分别披露了含磺酰胺的蛋白酶抑制剂。

本发明提供了一类新的化合物及其可药用的衍生物, 它们可用作天冬氨酰蛋白酶, 特别是 HIV 天冬氨酰蛋白酶的抑制剂。这些化合物可以单独

或与其它治疗剂或预防剂结合使用用于治疗或预防病毒感染，所述治疗剂或预防剂包括抗病毒剂，抗生素，免疫调节剂或疫苗等。

按照本发明的优选实施方案，本发明化合物能够抑制 HIV 病毒在人 CD₄⁺ 细胞包括 T - 细胞，单核细胞系包括巨噬细胞和树状细胞和其它允许细胞中的复制。这些化合物可用作治疗或预防 HIV - 1 和相关病毒的感染，这类病毒可引起无症状感染，艾滋病相关复症（“ARC”），获得性免疫缺陷综合症（“AIDS”），或类似的免疫系统疾病。

本发明的主要目的是要提供一类新的用作天冬氨酰蛋白酶抑制剂，特别是 HIV 天冬氨酰蛋白酶抑制剂的磺胺类。这类新型磺胺化合物由式 I 表示：



其中

每一 R¹ 独立地选自 -C(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-C(O)-、-O-C(O)-、-O-S(O)₂-、-NR²-S(O)₂-、-NR²-C(O)-和 -NR²-C(O)-C(O)-；

每一 A 独立选自含有 1 - 3 个环内氧原子(endocyclic oxygens)的 5 - 7 元非芳香性含氧单环杂环，此杂环可任选地苯并稠合，任选地通过 C₁ - C₃ 烷基连接基连接以及任选地与含有 1 - 2 个环内杂原子的 5 - 7 元单环杂环稠合，并且其中的四氢吡喃和四氢吡喃并四氢吡喃杂环明确除外；

每一 Het 独立地选自 C₃ - C₇ 碳环； C₆ - C₁₀ 芳基；与杂环稠合的苯基；以及杂环；其中所述 Het 的任何位置可任选地被一个或多个选自下面的取代基取代：氧代，-OR²，-R²，-N(R²)(R²)，-NHOH，-R²-OH，-CN，-CO₂R²，-C(O)-N(R²)(R²)，-S(O)₂-N(R²)(R²)，-N(R²)-C(O)-(R²)，-C(O)R²，-S(O)_n-R²，-OCF₃，-S(O)_n-R⁶，-N(R²)-S(O)₂(R²)，卤素，-CF₃，-NO₂，-R⁶和 -O-R⁶；

每一 R² 独立地选自 H 和任选地被 R⁶ 取代的 C₁ - C₃ 烷基；

每一 R³ 独立地选自 H，Het，C₁ - C₆ 烷基和 C₂ - C₆ 链烯基，其中所述 R³ 除 H 之外的任一基团均可任选地被一个或多个选自下面的取代基取代：-OR²，-C(O)-NH-R²，-S(O)_n-N(R²)(R²)，Het，-CN，-SR²，-CO₂R²，NR²-C(O)-R²；

每一 n 独立地为 1 或 2；

每一 D 和 D' 独立地选自 R⁶； C₁ - C₃ 烷基，该烷基可任选地被一个或多

个选自 $-OR^2$ 、 $-R^3$ 、 $-S-R^6$ 、 $-O-R^6$ 和 R^6 的基团取代； $C_2 - C_4$ 链烯基，该链烯基可任选地被一个或多个选自 $-OR^2$ 、 $-R^3$ 、 $-O-R^6$ 和 R^6 的基团取代；以及 $C_3 - C_6$ 碳环，该碳环可任意地被 R^6 取代或与 R^6 稠合；

每一E独立地选自Het； $-O-Het$ ； $Het-Het$ ； $-O-R^3$ ； $-NR^2R^3$ ； $C_1 - C_6$ 烷基，该烷基可任选地被一个或多个选自 R^4 和Het的基团取代； $C_2 - C_6$ 链烯基，该链烯基可任选地被一个或多个选自 R^4 和Het的基团取代；以及与5 - 6元杂环稠合的苯基；

每一 R^4 独立地选自 $-OR^2$ ， $-C(O)-NH-R^2$ ， $-S(O)_2-NHR^2$ ，卤素， $-NR^2-C(O)-R^2$ 和 $-CN$ ；

每一 R^5 独立地选自H和任意地被芳基取代的 $C_1 - C_4$ 烷基；和

每一 R^6 独立地选自芳基，碳环和杂环，其中所述芳基、碳环或杂环可任意地被一个或多个选自下面的基团取代：氧代， $-OR^5$ ， $-R^5$ ， $-N(R^5)(R^5)$ ， $-N(R^5)-C(O)-(R^5)$ ， $-R^5-OH$ ， $-CN$ ， $-CO_2-R^5$ ， $-C(O)-N(R^5)(R^5)$ ，卤素和 $-CF_3$ 。

本发明的另一目的是提供包含式 I 磺酰胺的药物组合物以及将其用作HIV天冬氨酸蛋白酶抑制剂的方法。

为了使这里所述的本发明被更全面地理解，下面进行了详细说明。在本说明书中使用了下列缩写词：

<u>符号</u>	<u>试剂或片段</u>
Ac	乙酰基
Me	甲基
Et	乙基
Bn	苄基
Trityl	三苯基甲基
Asn	D-或L-天冬氨酸
Ile	D-或L-异亮氨酸
Phe	D-或L-苯丙氨酸
Val	D-或L-缬氨酸
Boc	叔丁氧基羰基
Cbz	苄氧基羰基

DCC	二环己基碳二亚胺
DBU	1,8 - 二氮杂二环(5.4.0)十一 碳-7-烯
DIC	二异丙基碳二亚胺
DIEA	二异丙基乙胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDC	1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 3 - 乙基碳二亚胺盐酸盐
EtOAc	乙酸乙酯
Fmoc	9 - 芴基甲氧基羰基
HOBt	1 - 羟基苯并三唑
HOSu	1 - 羟基琥珀酰亚胺
iBu	异丁基
NCA	N - 羧酸酐
t-Bu	叔丁基
TFA	三氟乙酸
THP	四氢吡喃
THF	四氢呋喃
TMSCl	氯代三甲基甲硅烷

本文中还使用了如下术语:

除非特别说明, 所用术语“-SO₂-”和“-S(O)₂-”是指砜或砜衍生物(即两个附加基团与S相连), 而不是指亚磺酸酯。

术语“骨架”是指本发明化合物的结构表示, 如本说明书中的图形所示。

对于式 I 化合物及其中间体, 当分子用延伸的锯齿线表示法绘制时(如 VI 化合物的绘制), 清楚表示的羟基的立体化学被定义为与相邻碳原子上的 D 相关。如果 OH 和 D 位于由化合物伸展骨架确定的平面的同一方, 则羟基的立体化学被称为“顺式”, 如果 OH 和 D 分别位于该平面的两方, 则将

羟基的立体化学称作“反式”。

正如这里所单独使用或与其它术语结合使用的，术语“烷基”是指含指定碳原子数目的直链或支链饱和脂肪烃基；或者，当碳原子数目没有特别指定时，优选1 - 10，更优选1 - 5个碳原子。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、正己基等。

单独使用或与其它术语结合使用的术语“链烯基”是指含指定碳原子数的直链或支链单-或多-不饱和脂肪烃基；或者，当碳原子数目没有特别指定时，优选2 - 12，更优选2 - 6个碳原子。链烯基的实例包括但不限于乙烯基、E-或Z-丙烯基、异丙烯基、E-或Z-丁烯基、E-或Z-异丁烯基、E-或Z-戊烯基、E-或Z-己烯基、E, E-, E, Z-, Z, E-和Z, Z-己二烯基等。

单独使用或与其它术语结合使用的术语“芳基”是指含指定碳原子数的碳环芳基（如苯基或萘基），碳原子数目优选6 - 14个，更优选6 - 10个。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、茚基、2,3 - 二氢化茚基、奥基（azulenyl）、芴基、蒽基等。

单独使用或与其它术语结合使用的术语“环烷基”是指含指定碳原子数的环状饱和烃基，碳原子数目优选3 - 7个。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

单独使用或与其它术语结合使用的术语“环烯基”是指具有至少一个环内碳-碳键的含指定碳原子数的环烃基；当没有特别指定碳原子数目时，优选的环烯基含有5 - 7个碳原子。环烯基的实例包括但不限于环戊烯基、环己烯基、环戊二烯基等。

术语“THF”是指在任何环碳位置相连形成稳定结构的四氢呋喃环。

术语“碳环”是指稳定的非芳族3-至8-元碳环基团，该基团可以是饱和的、单不饱和或多不饱和的。碳环可在得到稳定结构的任何环内碳原子上相连。优选的碳环具有5 - 6个碳。碳环基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环戊二烯基等。

除非另有指明，术语“杂环”是指稳定的3 - 7元单环杂环或8 - 11

元二环杂环；所述杂环可以是饱和或不饱和的，且当为单环时，则可任意地苯并稠合。每一杂环均由一个或多个碳原子和选自 N，O 和 S 的 1 - 4 个杂原子组成。这里所用的术语“氮和硫杂原子”包括氮和硫的任何氧化形式，和任何碱性氮的季铵化形式。另外，正如这里定义的式 I 化合物，任何环氮可任意地被取代基 R^2 取代。杂环可在任何环内碳或杂原子上相连，从而导致产生稳定结构。优选的杂环包括 5 - 7 元单环杂环和 8 - 10 元二环杂环。例如，优选的上述杂环包括：苯并咪唑基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吲唑基、吲唑啉基、perhydropyridazyl、pyridazyl、吡啶基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡嗪基、喹喔啉基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吗啉基、硫吗啉基、呋喃基、噻吩基、三唑基、噻唑基、 β -吡啶基、四唑基、噻唑烷基、苯并呋喃基、硫代吗啉基砜、噁唑基、苯并噁唑基、氧代哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代吲哚基、吲哚基、异噁唑基、异噻唑基、呋喃基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、噻唑基、噻二唑基、间二杂氧环戊烯基、二噁星基、氧硫杂环戊烯基、苯并间二杂氧环戊烯基、二硫杂环戊烯基 (dithiolyl)、噻吩基、四氢噻吩基、二噁烷基、二氧戊环基、四氢呋喃并四氢呋喃基、四氢吡喃并四氢呋喃基、四氢呋喃并二氢呋喃基、四氢吡喃并二氢呋喃基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、二氢呋喃并四氢呋喃基、二氢吡喃并四氢呋喃基、四氢噻吩砜基等。

术语“卤代”是指基团氟、氯、溴或碘。

术语“连接基”是指连接两个其它部分的结构单元。例如，术语“ C_1 - C_3 烷基连接基”是指共同连接两个其它部分的 1 - 3 碳原子单元。

除非特别说明，术语“含氧杂环”是指含有 1 - 3 个，更优选 1 - 2 个环内氧杂原子和 0 - 2 个环内氮或硫杂原子的芳香性或非芳香性（优选非芳香性）的 5 - 7 元单环或 8 - 11 元二环杂环。优选这类含氧杂环仅包含环内氧杂原子。含氧杂环的实例包括但不限于二噁烷基，二氧戊环基，四氢呋喃基，四氢呋喃并四氢呋喃基，四氢吡喃基，四氢吡喃并四氢呋喃基，四氢呋喃并二氢呋喃基，四氢吡喃并二氢呋喃基，二氢吡喃基，二氢呋喃基，二氢呋喃并四氢呋喃基和二氢吡喃并四氢呋喃基等。

术语“HIV 蛋白酶”和“HIV 天冬氨酸蛋白酶”可互换使用，指由 1

或 2 型人免疫缺陷病毒编码的天冬氨酰蛋白酶。在本发明优选实施方案中，这些术语是指 1-型人免疫缺陷病毒天冬氨酰蛋白酶。

术语“抗病毒剂”或“抗逆转录病毒剂”是指具有病毒抑制活性的化合物或药物。这类药剂包括逆转录酶抑制剂（包括核苷和非核苷类似物）和蛋白酶抑制剂。优选蛋白酶抑制剂为 HIV 蛋白酶抑制剂。核苷类似物逆转录酶抑制剂的实例包括但不局限于叠氮胸苷 (AZT)、双脱氧胞苷 (ddC)、2', 3'-双脱氧肌苷 (ddI)、双脱氧胸苷 (d4T)、3TC、935U83、1592U89 和 524W91。非核苷类似物逆转录酶抑制剂的实例包括但不局限于地拉外汀 (delavirdine) (U90) 和奈韦拉平 (nevirapine)。HIV 蛋白酶抑制剂的实例包括但不局限于沙奎那韦 (saquinavir) (Ro 31-8959)、MK 639、ABT 538 (A84538)、AG 1343、XM 412、XM 450、BMS 186, 318 和 CPG 53, 437。

术语“离去基团”或“LG”是指易于被亲核物质置换的基团，如胺、醇、磷或硫醇亲核物或其相应的阴离子。这类离去基团是公知的，它们包括羧酸盐、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、卤素（卤化物）、三氟甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、烷氧基、硫代烷氧基、次磷酸酯、磷酸酯等。其它有用的亲核物包括本领域公知的有机金属试剂。另外，术语“离去基团”或“LG”意指包含离去基团的前体（即通过简单合成过程如烷基化、氧化或质子化能容易转化为离去基团的基团）。这类离去基团前体及其转化为离去基团的方法是本领域技术人员所公知的。例如，离去基团包括仲胺和叔胺。作为例子，尽管 $-N(R_3)(R_4)$ 部分本身不是离去基团，但却包含在术语“离去基团”或“LG”中，这是因为它易于转化为离去基团如 $-N^+CH_3(R_3)(R_4)$ 。

术语“保护基团”是指合适的化学基团，该基团可与一官能团相连并可在随后的步骤中被分离而显露出完整的官能团。对不同官能团的适当保护基团的实例描述在下列文献中：T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis,) 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser 和 M. Fieser, 《有机合成中的费歇尔反应和费歇尔试剂》(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,) John Wiley and Sons (1994); L. Paquette 编, 《有

机合成试剂大全》(Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,) John Wiley and Sons (1995).

术语“甲硅烷基”是指三取代的硅基，其中取代基独立地为 $C_1 - C_8$ 烷基、 $C_5 - C_7$ 芳基或 $C_5 - C_7$ 碳环。甲硅烷基的实例包括但不局限于三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二异丙基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、环己基二甲基甲硅烷基等。

术语“药物有效量”是指以单独或与其它药剂结合使用的方式有效地治疗患者 HIV 感染的量。所使用的术语“治疗”是指缓解患者特定疾病的症状或改善与特定疾病有关的可查明的测量结果。特别地，对于 HIV，利用本发明化合物或药物组合物进行有效治疗可导致与 HIV 有关的可查明的测量结果的改善。这类测量结果包括但不局限于：可通过 RT-PCR 或支链 DNA PCR 或培养病毒测量方法在血浆或其它指定组织腔隙中测量的病毒量、 β -2 微球蛋白或 p24 水平、 CD_4^+ 细胞数或 CD_4^+ / CD_8^+ 细胞之比的降低；或者机能标志的变化，如生活质量提高、进行正常活动的能力增强、痴呆现象减轻；或者与免疫抑制有关的效应改变，它可包括但不局限于机会致病菌感染和肿瘤。术语“预防有效量”是指有效预防患者 HIV 感染的量。正如这里所使用的，患者是指哺乳动物，包括人。

术语“可药用载体或助剂”是指能够与本发明化合物一起给患者服用且不破坏其药理活性和在以传递治疗量抗逆病毒剂足够量服用时无毒的载体或助剂。

术语“连接点”是指与特定结构相连部分的原子。当连接点可被任意甲基化时，连接点为与特点结构相连部分的碳原子。

不论是否表达或隐含及在其前面加有或无术语“任选地”，术语“取代”是指在给定结构中由特定的取代基基团取代一个或多个氢原子。当给定结构中多于一个位置被选自特定基团的取代基取代时，各位置上的取代基可相同或不同。典型地，当结构被任意地取代时，则优选 0 - 3 个取代基，最优选 0 - 1 个取代基。最优选的取代基是指在哺乳动物允许细胞或哺乳动物无限增值化细胞系中能够增强蛋白酶抑制活性或胞内抗病毒活性的取代基；或者是指与未取代的化合物相比，能够通过提高溶解特性或提

高药物动力学或药效学而提高传递性能的取代基。其它最优选的取代基包括在表 I 化合物中所使用的取代基。

正如这里所使用的, 本发明化合物(包括式 I 化合物)被定义为包括可药用衍生物或其药物前体。“可药用衍生物或药物前体”是指本发明化合物的可药用盐、酯、酯盐或其它衍生物, 当它们被受者服用时能够(直接或间接地)提供本发明化合物或抑制活性代谢物或其残余物。特别有用的衍生物或残余物是能够在哺乳动物服用(如为了在血液中更容易吸收, 口服化合物)本发明化合物时提高生物药效率的物质; 或者是相对于母体物质, 能够提高母体化合物向生物腔隙(如脑或淋巴系)的传递的物质。优选的药物前体包括基团附加在式(I)中明显表示的羟基或式(I)“E”上的衍生物, 所述基团能够提高水溶解性和通过肠膜的活性传递。

本发明化合物的可药用盐包括由可药用无机和有机酸和碱衍生的盐。合适酸的实例包括: 盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对-甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。优选的酸包括: 盐酸、硫酸、甲磺酸和乙磺酸。甲磺酸是最优选的。其它酸如草酸本身虽不可药用, 但可用作制备作为获得本发明化合物或其可药用酸加成盐的中间体。

由合适碱衍生的盐包括碱金属(如钠)盐、碱土金属(如镁)盐、铵盐和 $N-(C_{1-4}\text{烷基})_4^+$ 盐。

术语“硫代氨基甲酸酯”是指含有官能团 $N-SO_2-O$ 的化合物。

本发明化合物含有一个或多个不对称碳原子, 因此可以存在外消旋物和外消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物和各个非对映体。这些化合物的所有异构形式均明确包括在本发明中。每一立体碳可为 R 或 S 构型。在式 I 化合物中所示的氮原子间的伸展锯齿构象中, 优选清楚表示的羟基与 D 也成顺式关系。

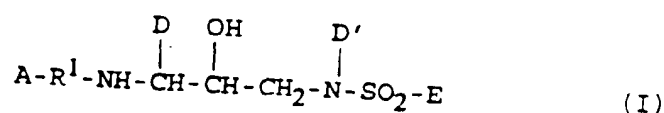
只有那些导致形成稳定化合物的取代基的组合和变化才能适合于本发明。这里, 术语“稳定”是指具有能够足以保证制造的稳定性且能够在足够长时间内保持化合物的完整性以用于这里所述的目的(如对哺乳动物进行治疗或预防给药或用于亲合层析法)的化合物。在无水分或其它化学反

应条件下, 该化合物通常能在 40 °C 或低于 40 °C 的温度下稳定至少一周。

本发明化合物也可以由无机酸或有机酸衍生的盐的形式使用。这类酸式盐的实例包括: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、亚硫酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过二硫酸盐、3-苯基丙酸盐、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。

本发明也预想到了所公开的化合物中任何碱性含氮基团的季铵化。碱性氮原子可被本领域普通技术人员公知的任何试剂季铵化, 这类试剂包括: 低级烷基卤, 如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物; 硫酸二烷基酯, 如硫酸二甲基、二乙基、二丁基和二戊基酯; 长链卤化物, 如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物; 以及芳烷基卤化物, 包括苄基、苯乙基溴。通过这种季铵化, 可获得水或油性或分散性产物。

本发明的新磺酰胺类化合物为式 I 化合物:



其中

每一 R^1 独立地选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$; 优选每一 R^1 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$; 更优选 R^1 为 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;

每一 A 独立选自含有 1 - 3 个环内氧原子 (endocyclic oxygens) 的 5 - 7 元非芳香性含氧单环杂环, 此杂环可任选地苯并稠合, 任选地通过 C_1 - C_3 烷基连接基连接, 优选不通过连接基连接, 以及任选地与含有 1 - 2 个环内杂原子的 5 - 7 元单环杂环稠合, 优选不稠合, 并且其中的四氢呋喃和四氢呋喃并四氢呋喃杂环明确除外; 优选 A 选自含有 1 - 2 个环内氧

原子的 5 - 6 元非芳香性含氧单环杂环, 此杂环可任选地通过 $C_1 - C_3$ 连接基连接并任选地与 5 - 6 元含氧单环杂环稠合; 最优选 A 为二噁烷基, 二氧戊环基, 二氧戊环基甲基, 四氢呋喃并二氢呋喃基, 四氢吡喃并四氢呋喃基或四氢吡喃并二氢呋喃基; 更优选 A 为 1, 3 - 二噁烷基; 最优选 A 为 1, 3 - 二噁烷 - 5 - 基;

每一 Het 独立地选自 $C_3 - C_7$ 碳环; $C_6 - C_{10}$ 芳基; 与杂环稠合的苯基; 以及杂环; 其中所述 Het 的任何部分可任意地被一个或多个选自下面的取代基取代: 氧代、 $-OR^2$ 、 $-R^2$ 、 $-N(R^2)(R^2)$ 、 $-NHOH$ 、 $-R^2-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)-N(R^2)(R^2)$ 、 $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$ 、 $-N(R^2)-C(O)-(R^2)$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-S(O)_n-R^2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_n-R^6$ 、 $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^6$ 和 $-O-R^6$;

每一 R^2 独立地选自 H 和任选地被 R^6 取代的 $C_1 - C_3$ 烷基;

每一 R^3 独立地选自 H、Het、 $C_1 - C_6$ 烷基和 $C_2 - C_6$ 链烯基, 其中所述 R^3 除 H 之外的任一基团可任意地被一个或多个选自 $-OR^2$ 、 $-C(O)-NH-R^2$ 、 $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$ 、Het、 $-CN$ 、 $-SR^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $NR^2-C(O)-R^2$ 的取代基取代;

每一 n 独立地为 1 或 2;

每一 D 和 D' 独立地选自 R^6 ; $C_1 - C_6$ 烷基, 该烷基可任意地被一个或多个选自 $-OR^2$ 、 $-R^3$ 、 $-SR^6$ 、 $-O-R^6$ 和 R^6 的基团取代; $C_2 - C_4$ 链烯基, 该链烯基可任意地被一个或多个选自 $-OR^2$ 、 $-R^3$ 、 $-O-R^6$ 和 R^6 的基团取代; 以及 $C_3 - C_6$ 碳环, 该碳环可任意地被 R^6 取代或与 R^6 稠合; 以及 $C_5 - C_6$ 环链烯基, 该环链烯基可任意地被 R^6 取代或与 R^6 稠合; 优选每一 D 独立地为 $C_1 - C_3$ 烷基, 该烷基任意地被一个或多个 Het 取代; 更优选 D 为 $C_1 - C_3$ 烷基, 该烷基被选自 $C_6 - C_{10}$ 芳基和 $C_3 - C_6$ 碳环的一个基团取代; 甚至更优选 D 选自苄基、异丁基、环戊基甲基和环己基甲基; 以及最优选 D 为苄基或异丁基; 优选每一 D' 独立地选自由 R^6 任意取代的 $C_1 - C_6$ 烷基 (其中 R^6 各自独立选自芳基, 碳环和杂环, 其中所述芳基, 杂环或碳环可任意地被一个或多个选自氧代、 $-OR^5$ 、 $-R^5$ 、 $-N(R^5)(R^5)$ 、 $-N(R^5)-C(O)-R^5$ 、 $-R^5-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-N(R^5)(R^5)$ 、卤素和 $-CF_3$ 的基团取代, 其中每一 R^5 独立选自 H 和 $C_1 - C_3$ 烷基); 更优选 D' 选自由一个 3 - 6 元碳环或一个 5 - 6 元杂环任意取代的 $C_1 - C_4$ 烷基; 以及最优选 D' 选自异丁基、环戊基甲基和环己基甲基;

每一 E 独立地选自 Het; $-O-Het$; $Het-Het$; $-O-R^3$; $-NR^2R^3$; $C_1 - C_6$

烷基, 该烷基可任意地被一个或多个选自 R^4 和 Het 的基团取代; $C_2 - C_6$ 链烯基, 该链烯基可任意地被一个或多个选自 R^4 和 Het 的基团取代; 以及与杂环或碳环稠合的苯基; 优选每一 E 为 Het; 更优选 E 为由一个或多个选自 $-OR^2$, R^2 , $-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)-C(O)-R^2$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, 卤素, 和 $-CF_3$ 的取代基任意取代的苯基; 或与 5 - 7 元杂环或碳环稠合的苯基; 更优选 E 为被一个选自 $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-SH_3$ 和 $-CH_3$ 的基团取代的苯基, 或与 5 - 6 元杂环稠合的苯基; 最优选 E 为由 $-NH_2$ 取代 (优选在间位或对位) 的苯基;

每一 R^4 独立地选自 $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_2-NHR^2$, 卤素, $NR^2-C(O)-R^2$ 和 $-CN$;

每一 R^5 独立地选自 H 和任意地被芳基取代的 $C_1 - C_4$ 烷基; 以及

每一 R^6 独立地选自芳基、碳环和杂环, 其中所述的芳基、碳环或杂环可任意地被一个或多个选自下面的基团取代: 氧代、 $-OR^5$, $-R^5$, $-N(R^5)(R^5)$, $-N(R^5)-C(O)-(R^5)$, $-R^5-OH$, $-CN$, CO_2-R^5 , $-C(O)-N(R^5)(R^5)$, 卤素和 $-CF_3$;

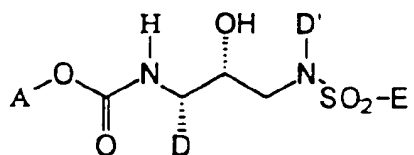
在本发明的另一实施方案中, A 选自含有 1 - 3 个杂原子的 5 - 7 元单环杂环, 其连接点可被甲基化并且可任选地苯并稠合, 任选地通过 $C_1 - C_3$ 烷基连接基连接并任选地与含有 1 - 2 个环内杂原子的 5 - 7 元单环杂环稠合; 优选 A 选自含有 1 - 2 个环内氧原子的 5 - 6 元非芳香性含氧单环杂环, 其连接点可被甲基化并可任选地通过 $C_1 - C_3$ 烷基连接基连接以及任选地与 5 - 6 元含氧单环杂环稠合; 更优选 A 为 3 - 甲基四氢咪喃基, 4 - 甲基四氢咪喃并四氢咪喃基, 或 5 - 甲基 - 1, 3 - 二噁烷基。

除非与上所述不同, 术语“如式 I 中定义的 [变量]”是指如上文所述的直接定义。

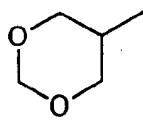
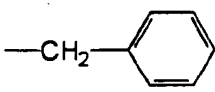
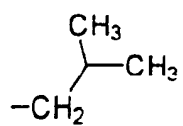
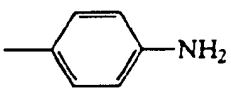
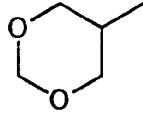
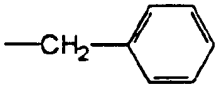
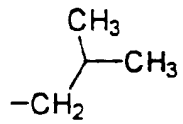
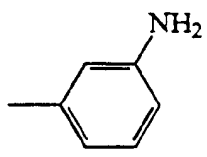
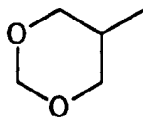
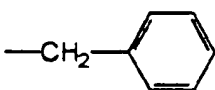
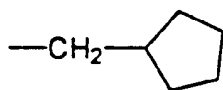
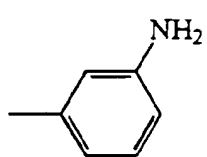
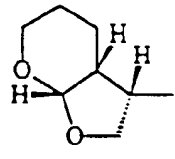
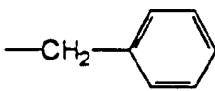
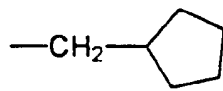
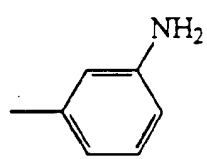
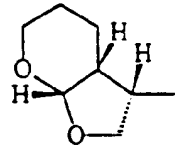
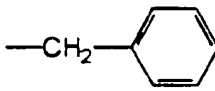
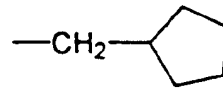
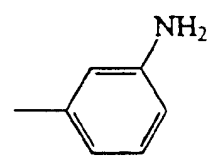
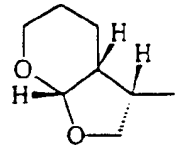
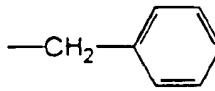
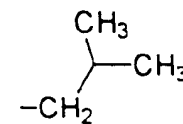
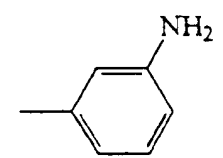
优选的式 I 化合物包括具有至少一个如上文被定义为优选、更优选、甚至更优选或最优选的变量的那些化合物。更优选的式 I 化合物包括具有 2 至 3 个如上文分别被定义为优选、更优选、甚至更优选或最优选的变量的那些化合物。最优选的式 I 化合物包括具有 4 至 5 个如上文分别被定义为优选、更优选、甚至更优选或最优选的变量的那些化合物。

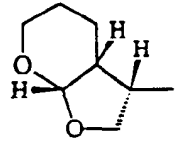
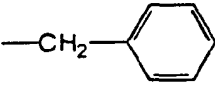
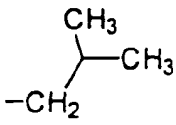
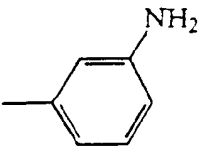
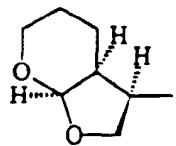
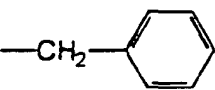

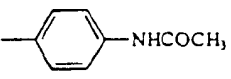
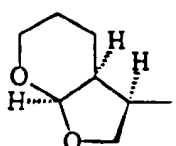
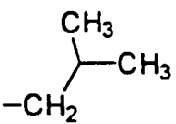
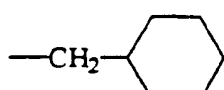
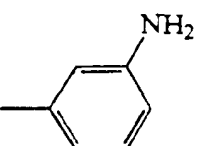
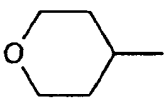
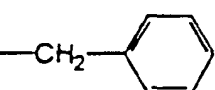
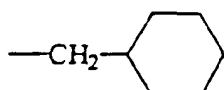
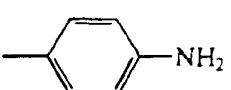
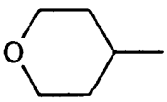
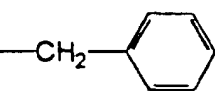
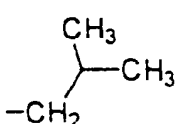
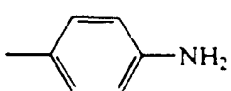
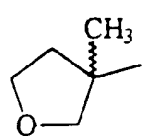
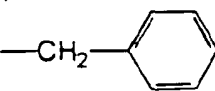
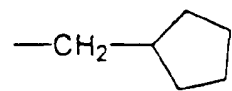
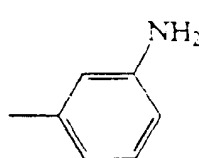
表 I 说明了本发明优选的化合物:

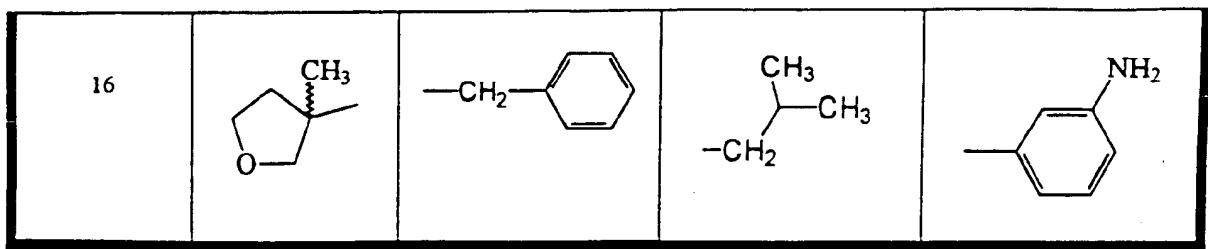
表 I



化合物	A	D	D'	E
1				
2				
3				

4				
5				
6				
7(异构体 A)	 (+) or (-)			
8(异构体 B)	 (+) or (-)			
9(异构体 A)	 (+) or (-)			

10(异构体 B)	 (+) or (-)			
11	 (±)			
12	 (±)			
13				
14				
15				



较优选的本发明化合物选自化合物 3； 4； 5 和 6， 其中各一化合物具有表 I 中所示的结构式。

本发明的磺胺可用常规方法合成， 最好是由易于获得的起始物合成。

本发明化合物是已知的最易合成的 HIV 蛋白酶抑制剂。 以前的 HIV 蛋白酶抑制剂常常含有四个或四个以上的手性中心， 大量的肽键和/或需要影响其合成的空气敏感的试剂（如有机金属配合物）。 与其相比， 本发明化合物的合成较容易， 非常有利于大规模生产。

一般地， 本发明的磺酰胺可从具有通式 II 结构的 α -氨基酸及其衍生物方便地得到：



其中 W 为氢或 P； P 为合适的氨基保护基团； Q 为氢、 苄基或 $A - R^1 -$ ； Y 为 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)H$ 或 $-CH_2OH$ ； 以及 D 和 $A - R^1 -$ 为上文式 I 化合物中的定义。 W 和 Q 也可和与其相连的氮原子一起形成杂环。 这种结构的实例为邻苯二甲酰亚胺。 合适的氨基保护基团描述在许多文献中， 包括 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser 和 M. Fieser, 有机合成中的费歇尔反应和费歇尔试剂 (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis), John Wiley and Sons (1994); 以及 L. Paquette 编, 有机合成大全 (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis), John Wiley and Sons (1995)。 氨基保护基团

的实例包括但不局限于 Boc、Cbz 和 Alloc。另一方面, 胺可被保护成烷基衍生物, 如 N,N-二苄基或三苯甲基。这类 α -氨基酸衍生物通常可商购或利用公知方法由可商购的 α -氨基酸衍生物方便地制得。尽管本发明包括这些起始物的外消旋混合物, 但仍优选单一的 S 构型对映体。

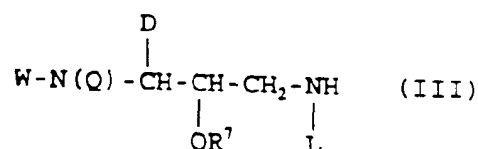
利用已知技术, 可容易地将通式 $P-N(Q)-CH(D)-COOH$ 的 α -氨基酸衍生物转化为通式 $P-N(Q)-CH(D)-CO-CH_2-X$ 的氨基酮衍生物, 其中 P、Q 和 D 如上文式 II 化合物中的定义, X 为能够活化 α -碳的离去基团 (即增加了亚甲基亲核进攻的敏感性)。合适的离去基团在本技术领域中公知的, 它们包括卤化物、二烷基铈盐和磺酸酯, 如甲磺酸酯 (盐)、三氟甲磺酸酯 (盐) 或 4-甲苯磺酸酯 (盐)。X 也可为被就地转化为离去基团的羟基 (如通过在偶氮二羧酸二烷基酯存在下用三烷基或三芳基磷处理)。形成该氨基酮衍生物的方法也是本领域技术人员所熟知的 (如参见 S. J. Fittkau, *J. Prakt. Chem.*, 315, p. 1037 (1973))。另外, 某些氨基酮衍生物可商购 (如从 Bachem Biosciences, Inc., Philadelphia, Pennsylvania 购得)。

然后可将氨基酮衍生物还原为由式 $P-N(Q)-CH(D)-CO-CH_2-X$ 表示的相应的氨基醇, 其中 P、Q 和 D 为如上文式 II 化合物中的定义, X 为离去基团。另一种方法, 氨基酮衍生物可在后来的合成流程中被还原成相应的醇。还原氨基酮衍生物如 $P-N(Q)-CH(D)-CO-CH_2-X$ 的许多方法是本领域技术人员所熟知的 (G. J. Quallich 和 T. M. Woodall, *四面体通信* (*Tetrahedron Lett.*), 34, p. 785 (1993) 及其所引用的文献; 以及 Larock, R. C. 《综合有机反应》 (“Comprehensive Organic Transformations”), pp. 527-547, VCH Publishers, Inc. © 1989 及其所引用的文献)。优选的还原剂为硼氢化钠, 还原反应于大约 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 至大约 $40\text{ }^\circ\text{C}$ (优选大约 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 至大约 $20\text{ }^\circ\text{C}$) 下, 在合适的溶剂系统如含水或纯的四氢呋喃或低级醇 (如甲醇或乙醇) 中进行。虽然本发明包括氨基酮衍生物 $P-N(Q)-CH(D)-CO-CH_2-X$ 的立体选择性还原或非立体选择性还原, 但优选立体选择性还原。立体选择性还原可利用已知的手性试剂或利用手性底物中的手性还原剂而完成。在本发明中, 可在非螯合还原条件下很容易地完成立体选择性还原, 此时新形成羟基的手性诱导取决于 D 基团的立体化学 (即氯化物的 Felkin-Ahn

加成)。我们特别优选立体有选择性还原,其中羟基相对于D为顺式。本发明发现,当羟基与D顺位时,最终磺胺产物是一种效力比其反式非对映体更高的HIV蛋白酶抑制剂。

氨基醇的羟基可通过任何一种的羟基保护基团(如三烷基甲硅烷基、苄基、乙缩醛或烷氧基甲基)任意保护,从而生成具有通式 P-N(Q)-CH(D)-C(OR⁷)-CH₂-X 的被护氨基醇,其中P、Q和D如式II化合物中的定义,X为离去基团和R⁷为H或任何合适的羟基保护基团。一些合适的保护基团描述在T. W. Greene和P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis), 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser和M. Fieser, 有机合成中的费歇尔反应和费歇尔试剂(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis), John Wiley and Sons (1994); 以及L. Paquette编, 有机合成大全(Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis), John Wiley and Sons (1995)中。

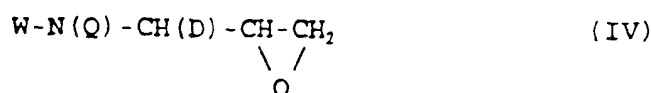
氨基醇然后与亲核胺化合物反应,生成式III中间体:



其中W、Q和D如式II中的定义,R⁷为H或任何合适的羟基保护基团和L或为D'(如式I化合物中所述)或为氢。

另一方面,氨基酸衍生物可与亲核性硝基化合物(如硝基甲烷阴离子或其衍生物)反应,随后经一步或多步还原得到式III中间体。

在特别优选的合成流程中,亚甲基的活化和醇的保护可同时通过由羟基和它邻近的亚甲基形式N-保护的氨基环氧化物来完成,从而得到中间体IV:



其中W、Q和D如上文式II化合物中定义。制备N-保护的氨基环氧化物的适宜溶剂体系包括:乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、二噁烷、二甲基

甲酰胺等（包括它们的混合物）。用于制备该环氧化物的适宜碱包括碱金属氢氧化物、叔丁醇钾、DBU等。优选的碱是氢氧化钾。

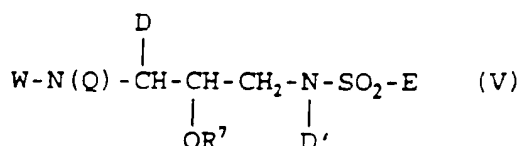
另一方面，N-保护的氨基环氧化物也可通过将（烷基硫代）或（苯基硫代）乙酸二价阴离子与保护的 α -氨基酸的环状N-羧酸酐（如BOC-Phe-NCA，从Propeptide得到）反应制得。优选的乙酸二价阴离子为（甲硫基）乙酸的二价阴离子。然后还原所得的氨基酮（如利用硼氢化钠）；通过季铵化反应（如利用甲基碘），可容易地将所得的氨基醇转化为氨基环氧化物，接着再闭环（利用如氢化钠）。

N-保护的氨基环氧化物（或其它适宜活化的中间体）与胺的反应是在无溶剂或在有极性溶剂，如低级链烷醇、水、二甲基甲酰胺或二甲基亚砷存在下进行的。该反应可在约 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，优选约 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下方便地进行。或者该反应可在活化剂存在下，如活化的氧化铝，在惰性溶剂中，优选醚类如乙醚、四氢呋喃、二噁烷或叔丁基甲醚，于室温至约 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下方便地进行。如Posner和Rogers，美国化学会志（J. Am. Chem. Soc.）99，p. 8208（1977）中所述。其它活化剂包括低级三烷基铝类如三乙基铝，或二烷基铝卤化物类如氯化二乙基铝（参见Overman和Flippin，四面体通信（Tetrahedron Letters）p. 195（1981））。包括这些种类活化剂的反应可在惰性溶剂中，于约 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至约 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下方便地进行，所述惰性溶剂包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯或乙腈。对于本领域的普通技术人员来说，利用胺或其等同物（如叠氮化物或三甲基甲硅烷基氯化物）置换离去基团或开环环氧化物的其它方法（参见Gassman和Guggenheim，美国化学会志（J. Am. Chem. Soc.）104，p. 5849（1982））是公知的或是显而易见的。

式II、III和IV化合物及其官能团保护的衍生物可作为中间体用于制备式I化合物。在L表示D'的情况下，式III化合物可通过与磺酰活化剂反应形成磺胺、磺酰脲、硫代氨基甲酸酯等而转变成通式I化合物。制备磺酰活化剂的方法是本领域公知的。一般来讲，磺酰卤被用来制得磺酰胺。许多磺酰卤是可以购得的，其它的磺酰卤可用常规的合成技术很容易得到，参见Gilbert, E. E. 制备性磺酰化作用和硫酸盐化作用的最新进展（“Recent Developments in Preparative Sulfonation and Sulfation”），

合成 (Synthesis) 1969: 3 (1969)及其所引用的文献; Hoffman, R. V. 间-三氟甲基苯磺酰氯 (" M-Trifluoromethylbenzenesulfonyl Chloride"), 有机合成 (Org. Synth.) Coll. Vol. VII, John Wiley and Sons (1990); Hartman, G. D. 等人, 用作局部碳酸酐酶抑制剂的 4-取代噻吩-和呋喃-2-磺酰胺 (" 4-Substituted Thiophene and Furan-2-sulfonamides as Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors"), 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 35, p. 3822 (1992)及其所引用的文献。磺酰脲一般可通过胺与磺酰氯或其适宜等同物如磺酰-双咪唑或磺酰-双-N-甲基咪唑反应得到; 硫代氨基甲酸酯一般可通过醇与磺酰氯或其适宜的等同物如磺酰-双咪唑或磺酰-双-N-甲基咪唑反应得到。

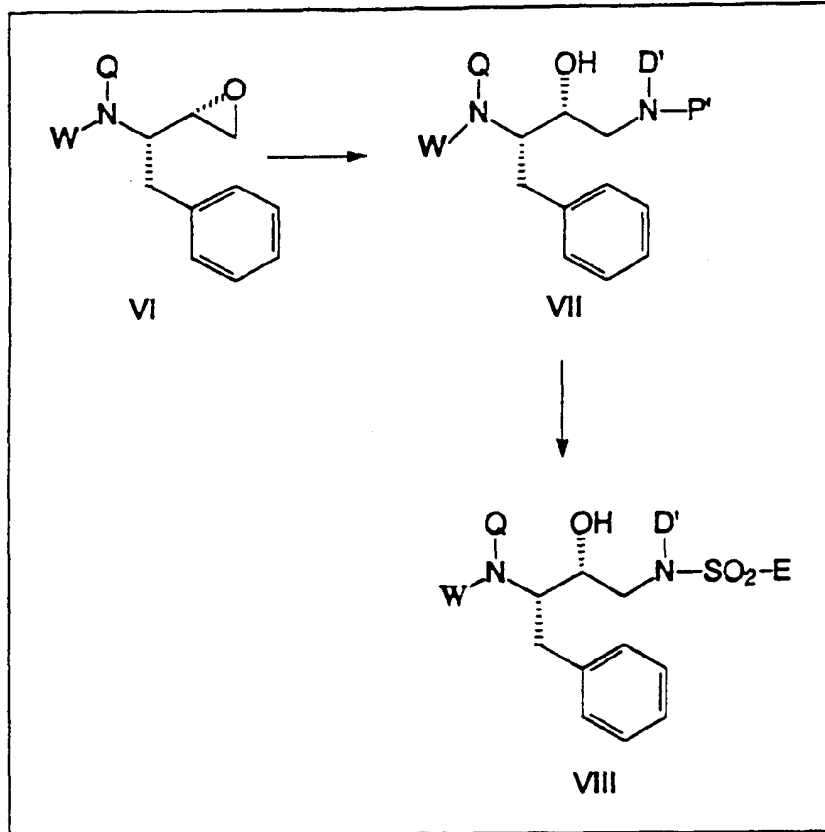
在 L 为氢的式 III 化合物中, 将所得的伯胺转化为仲胺可用已知技术进行。该技术包括与烷基卤或磺酸烷基酯反应, 或通过使用醛或羧酸或羧酸的活性衍生物利用催化氢化或氰基硼氢化钠进行还原性烷基化 (参见 Borch 等人, 美国化学会会志 (J. Am. Chem. Soc.), 93, p. 2897 (1971))。另一方面, 伯胺可先酰化, 随后用甲硼烷或其它适宜还原剂还原, 例如见 Cushman 等人, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 56, p. 4161 (1991) 中描述的方法。这种技术尤其适用于 W 表示保护基团如叔丁氧基羰基 (Boc) 或苄氧基羰基 (Cbz) 和 Q 为 H 或者 W 和 Q 均为苄基的式 III 化合物。



如果通式 V 的具体化合物的变量 W 和 Q 表示可除去的保护基, 则除去一种或两种基团所得的胺与适当活化剂的反应有利于生成不同的通式 V 化合物。例如, 与活化羧酸衍生物如酰卤 (如酰基氟、酰基氯和酰基溴)、活化酯如 2-或 4-硝基苯基酯、卤代芳基酯 (如五氟苯基或五氯苯基) 或 1-羟基琥珀酰亚胺 (HOSu) 酯、碳化二亚胺活化物、酸酐如对称酸酐 (如异丁基酸酐) 或混合碳酸-磷酸或碳酸-磷酸酸酐的反应将会生成相应的酰胺。脲类可通过在双活化的碳酸衍生物如光气和羰基二咪唑 (" CDI ") 存在下, 与异氰酸酯或胺反应得到。氨基甲酸酯可与氯碳酸酯, 与由离去

基团(如1-羟基苯并三唑(“HOBT”)、HOSu或4-硝基苯酚)酯化的碳酸酯,或者在双活化的碳酸衍生物如光气或其合成等同物(包括双光气和三光气)或羰基二咪唑存在下与醇反应得到。这类碳酸酯的实例包括但不限于碳酸1,3-二噁烷-5-基-4-硝基苯酯,碳酸3-甲基四氢咪唑-3-基-4-硝基苯酯,碳酸4-硝基苯基-四氢吡喃-4-基酯,碳酸1,3-二氧戊环-4-基甲基-4-硝基苯酯,碳酸4-硝基苯基-四氢咪唑并二氢咪唑-4-基酯,和碳酸4-硝基苯基·四氢吡喃二氢咪唑-4-基酯等(也可以参见:A.K. Ghosh等人, 医学化学杂志(J. Med. Chem.) 37, p. 2506 (1994))。碳酸4-硝基苯酯可以通过用本领域公知的方法由氯甲酸4-硝基苯酯与醇反应得到。在氯甲酸4-硝基苯酯与甘油缩甲醛反应产生碳酸1,3-二噁烷-5-基-4-硝基苯酯和碳酸1,3-二氧戊环-4-基-4-硝基苯酯的反应中,如果使用较强的碱性条件或者倘若用碳酸二(4-硝基苯酯)替代甲酸4-硝基苯酯,相对于所产生的碳酸1,3-二氧戊环-4-基-4-硝基苯酯,则产生更多量碳酸1,3-二氧杂环己烷-5-基-4-硝基苯酯。虽然比较优选的是在与其它胺反应之前将碳酸1,3-二氧杂环己烷-5-基·4-硝基苯酯与碳酸1,3-二氧戊环-4-基甲基·4-硝基苯酯分离,但也可以先将两种碳酸酯混合物与单一胺反应,随后分离两个产物。容易理解,为有利于某些特定反应,需要先保护一个或多个可能的活性基团,随后除去这些保护基。上述对反应流程的修饰是在本领域普通技术人员知识范围内的。

制备优选的式 III 磺酰胺中间体的特别有用的合成流程如下文所示,其中对于式 VI、VII 和 VIII 的化合物, W 和 Q 如上文式 II 化合物中的定义, D' 和 E 如上文式 I 化合物中的定义, 以及 P' 为 H 或氨基保护基团:



式 VIII 化合物可以很容易地从易得到的起始原料如环氧化物 VI 合成 (参见 D. P. Getman, 医学化学杂志 (*J. Med. Chem.*), 36, p. 288 (1993) 和 B. E. Evans 等人, 有机化学杂志 (*J. Org. Chem.*), 50, p. 4615 (1985))。上述合成流程中的每一步骤可按前文一般描述的方式进行。

本领域的技术人员可以理解, 上面合成流程不能认为是包括合成本申请中所描述的和要求保护的化合物的所有方式的全面说明。其它方法对本领域技术人员来讲也是显而易见的。另外, 上文描述的各种合成步骤可以以能得到需要化合物的可互换的顺序或次序进行。

本发明化合物可通过附加适宜官能团修饰, 以增强选择性生物性质。这种修饰在本领域是已知的且包括增强渗透到特定生物区室 (例如血液系统、淋巴系统、中枢神经系统) 内的生物渗透, 增强口服利用度, 增加注射给药的溶解度或改变代谢或排泄速率等的修饰。

本发明新化合物是天冬氨酰蛋白酶, 尤其是 HIV - 1 和 HIV - 2 蛋白酶优异配体。因此这些化合物能够靶向并抑制 HIV 复制的后面阶段, 即由 HIV 编码的蛋白酶加工病毒多蛋白的过程。这些化合物通过抑制天冬氨酰蛋白酶而抑制病毒性多蛋白前体的蛋白水解过程。由于天冬氨酰蛋白酶对于

成熟病毒粒子的产生是必需的，因此通过抑制感染性病毒粒子，尤其是来自感染细胞的病毒而抑制病毒加工能有效地阻断病毒的传播。本发明化合物在一段时间内具有良好的抑制 HIV - 1 病毒感染持久生存人体 T 细胞的能力，这可通过胞外 P24 抗原（病毒复制的特异性标记物）测定来说明。其它抗病毒测定已确定了这些化合物的药效。

本发明可以常规方式用于治疗病毒，如 HIV 和 HTLV，其生存依赖于在病毒生命圈中起负责作用的天冬氨酰蛋白酶。这些治疗方法、所用剂量及其它要求可由本领域普通技术人员从可利用的方法或技术中选择。例如，本发明化合物可以与药用辅助剂结合以药用形式和减轻病毒感染的严重程度或缓解与 HIV 感染或免疫抑制（如机会致病菌感染或各种肿瘤）相关的病理效果的有效剂量给药于病毒感染患者。

另一方面，本发明化合物可用于预防和在特定情况（如分娩）或在较长时间内保护个体免受病毒感染的方法。本化合物可单独用于预防；或者为了增强所用每一试剂的效力，可与其它抗逆病毒剂一起用于预防。由此，本发明新的蛋白酶抑制剂可用作为治疗或预防哺乳动物 HIV 感染的药物。

式 I 化合物，尤其是分子量少于约 700g/mol 的式 I 化合物在口服时更容易被哺乳动物血液吸收。分子量小于 600g/mol 且水溶解度大于或等于 0.1mg/ml 的式 I 化合物具有最大的口服利用率。该出人意料的良好口服利用率使得这些化合物成为口服治疗和预防 HIV 感染的优良药物。

除了口服生物利用率之外，本发明化合物还具有令人满意的高治疗指数（该指数测定了毒性与抗病毒效果的关系）。因此，与先前描述的许多常规抗逆病毒剂相比，本发明化合物在较低剂量时更有效，而且避免了许多与先前药物有关的严重毒性作用。在减慢或预防阻力变量的发展的可能性方面，剂量中所载运的本发明化合物的效力远远大于其有效抗病毒水平。

本发明化合物可以单剂或与能干扰 HIV 复制循环的其它抗病毒剂合用形式给药于健康人或 HIV 感染患者。通过将本发明化合物与能靶向病毒生活史的不同阶段的其它抗病毒剂联合给药，可增强这些化合物的治疗作用。例如，用于共同给药的抗病毒剂可以是靶向病毒生活史中早期阶段（如进入细胞、逆转录和病毒 DNA 整合入细胞 DNA）的药物，靶向这些早期生

活史阶段的抗病毒剂包括：2',3'-双脱氧肌昔 (ddI)，双脱氧胞昔 (ddC)，d4T，叠氮胸昔 (AZT)，3TC，935U83，1592U89，524W91，多硫酸的多糖，sT4 (水溶性 CD4)，甘西洛韦，磷酰甲酸三钠、依氟鸟氨酸，三氮唑核苷，阿昔洛韦， α -干扰素和三甲曲沙。另外，逆转录酶的非核苷类抑制剂如 TIBO、地拉外汀 (U90) 或耐瑞若平可作为病毒脱壳抑制剂、转活化蛋白如 tat 或 rev 的抑制剂或病毒整合酶的抑制剂，因此可用来促进本发明化合物的作用。

由于联合用药的每一药物成分在 HIV 复制的不同部位上起作用，因此本发明联合用药治疗抑制 HIV 复制时会显示出加合或协同作用。这种联合使用与单剂给药相比可有利地降低达到所需治疗或预防作用而需要的所用常规抗逆病毒药物的剂量。这些联合用药可降低或消除常规单独抗病毒药物治疗所产生的副作用且不会干扰这些药物的抗逆病毒活性。这些联合用药也可以降低耐单一药剂治疗的可能性，同时使任何相关毒性降至最低。这些联合用药也可以在不增加有关毒性情况下增强常规药物的药效。特别地，我们发现在与其它抗 HIV 剂联合时，本发明化合物在预防人体 T 细胞中 HIV 复制方面起着加合或协同作用。优选的联合治疗包括将本发明化合物与 AZT、ddI、ddC、d4T、3TC、935U83、1592U89、524W91 或其组合物一起给药。

另一方面，本发明化合物也可以与其它 HIV 蛋白酶抑制剂如塞喹那沃 (Ro 31-8959，Roche)、MK 639 (Merck)、ABT 538 (A-80538，Abbott)、AG 1343 (Agouron)、XM 412 (DuPont Merck)、XM 450 (DuPont Merck)、BMS 186318 (Bristol-Meyers Squibb) 和 CPG 53,437 (Ciba Geigy) 或这些抑制剂的前体或相关化合物一起给药，从而增强对各种变异病毒或其它准类成员的治疗或预防作用。

我们优选将本发明化合物以单剂或与逆病毒的逆转录酶抑制剂如核苷衍生物或其它 HIV 天冬氨酰蛋白酶抑制剂的联合形式给药，包括含 3 - 5 个药剂的多组分组合物。我们认为本发明化合物与逆病毒的逆转录酶抑制剂或 HIV 天冬氨酰蛋白酶抑制剂的联合给药会显示出显著的加合或协同作用，由此可防止、基本上降低或完全消除复制或感染或这两种情况，以及与其有关的症状。另外，由于病毒能够非常迅速地产生对某些天冬氨酰蛋

白酶抑制剂的耐药作用，我们认为，相对于单剂给药，联合给药能够有助于减慢耐药病毒的产生。

本发明化合物也可与免疫调节剂和免疫刺激剂（如溴匹立明、抗人体 α -干扰素抗体、IL-2、GM-CSF、 α -干扰素、二黄原酸乙酯、肿瘤坏死因子、纳曲酮、吐司卡若索（tuscarasol）和rEPO）和抗菌素（如 β -羟乙磺酸戊烷脒）一起联合使用，从而预防或阻止与HIV感染有关的感染或疾病，如AIDS、ARC和与HIV病毒有关的癌症。

当本发明化合物与其它药物联合给药治疗时，它们可相继或同时给药于患者。另外，本发明药物组合物可由本发明天冬氨酸蛋白酶抑制剂和一种或多种治疗剂或预防剂组成的组合物。

虽然本发明集中于将这里披露的化合物用于治疗 and 预防 HIV 感染，但本发明化合物也可用作其它病毒的抑制剂，这些病毒与类似在病毒生活史中起主要作用的天冬氨酸蛋白酶有关。这些病毒包括引起其它 AIDS 样疾病的逆病毒，如猴免疫缺陷病毒，HTLV-I 和 HILV-II。另外本发明化合物也可用于抑制其它天冬氨酸蛋白酶，尤其是包括血管紧张肽原酶和加工内皮毒素前体的天冬氨酸蛋白酶的其它人天冬氨酸蛋白酶。

本发明药物组合物含有本发明任何化合物及其可药用盐和可药用载体、辅剂或赋形剂。在本发明组合物中使用的可药用载体、辅剂或赋形剂包括但不限于：离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物传递系统（SEDDS）如琥珀酸 α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯或其它类似聚合物传递基质、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶状二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、石蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。为了提高式 I 化合物的传递性能，也可优选地使用环糊精如 α -、 β -和 γ -环糊精或其化学改性衍生物如羟基烷基环糊精（包括2-和3-羟基丙基- β -环糊精），或其它水溶性衍生物。

本发明药物组合物的给药途径有：口服、非肠道、喷雾吸入、局部、直肠、鼻腔、颊、阴道或植入埋藏。我们优选口服和注射给药。本发明药

物组合物可含有常规无毒药用载体、辅剂或赋形剂。在有些情况下，为了提高制剂化合物或其传递形式的稳定性，制剂的 pH 值可利用可药用酸、碱或缓冲液进行调节。这里所用术语“非肠道”是指皮下、皮内、静脉、肌内、关节内、滑膜内、胸内、膜内、病灶内和颅内注射或滴注技术。

该药物组合物可以无菌注射剂如无菌注射水溶液或油状悬浮液形式使用。该悬浮液可按本领域已知技术，用适宜分散或湿润剂（如吐温 80）和悬浮剂配成。无菌注射制剂也可是在无毒性非肠道可接受的稀释液或溶剂中的无菌注射液或悬浮液，如在 1,3 - 丁二醇中的溶液。可使用的可接受的赋形剂和溶剂有：甘露糖醇、水、Ringer 溶液和氯化钠等渗溶液。另外，无菌的固定油一般被用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用的任何无味的固定油包括合成的单或二甘油酯。脂肪酸如油酸或其甘油酯衍生物可用作注射剂的制备，也可以是天然药用油如橄榄油或蓖麻油，尤其是它们的多氧乙基化的修饰物。这些油溶液和悬浮液也可含有长链醇稀释剂或分散剂如 Ph. Helv 或类似的醇。

本发明药物组合物可以口服剂量形式口服给药，其包括但不限于：胶囊、片剂、水性悬浮液和溶液。用于口服的片剂中常用载体包括乳糖和玉米淀粉。一般也加有润滑剂如硬脂酸镁。对口服用的胶囊，所用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当水性悬浮液口服给药时，活性成分可与乳化剂和悬浮剂混合。如果需要的话，也可加入一些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

本发明药物组合物也可以栓剂形式经直肠给药。这些组合物可通过将本发明化合物与在室温是固态而在直肠温度下是液态且在直肠内融化时能释放出活性化合物的适宜非刺激性赋形剂混合来制备。这些材料包括但不限于：可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

当所需治疗涉及局部给药可到达的区域或器官时，本发明药物组合物的局部给药是特别有用的。对于往皮肤上的局部应用，药物组合物应被配成含悬浮或溶解在载体中活性成分的适当膏状物。用于本发明化合物局部给药的载体包括但不限于：矿物油、液体石油、白石油、丙二醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化石蜡和水。另一方面，该药物组合物也可配成含悬浮或溶解在载体中的活性成分的洗剂或软膏。适宜的载体

包括但不限于：矿物油、单硬脂酸脱水山梨糖醇酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡醇酯蜡、鲸蜡醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。本发明药物组合物也可以直肠栓剂或适宜的灌肠剂形式局部应用于较低的肠道。局部透皮贴也包括在本发明中。

本发明的药物组合物可通过鼻气雾剂或吸入剂形式给药。这些组合物可按本领域已知技术制备，并可以使用苯甲醇或其它适宜防腐剂。增强生物利用率的吸收促进剂、氟烃和/或本领域已知的其它加溶剂或分散剂制成盐溶液。

用于预防或治疗包括 HIV 感染的病毒感染的活性成分化合物的剂量为约 0.01 至约 100 mg/kg 体重/天，优选约 0.5 至约 75 mg/kg 体重/天。本发明药物组合物一般每天给药约 1 - 5 次或进行连续输注。该给药形式可用于慢性或急性治疗。与载体混合以生成单剂量形式的活性成分量根据所治疗的宿主和具体给药形式而变化。制剂一般含有约 5% 至约 95% (w/w) 活性成分。优选含约 20% 至约 80% 活性成分的制剂。

根据患者症状的改善情况，如果必要的话，可服用维持量的本发明化合物、组合物或结合物。随后当症状已缓解到所期望程度且治疗应停止时，根据症状情况，将给药剂量或次数或二者降低到维持到已改善的症状水平。但由于疾病症状的重复，患者可要求长期的周期性治疗。

本领域技术人员应能理解，使用比上述或低或高的剂量是可以的。对任何特定患者进行治疗的具体剂量取决于许多因素，这包括所用具体化合物的活性、患者年龄、体重、平常的健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、结合使用的药物、感染的程度和时间长短、患者对感染的感觉和临床医生的诊断。

本发明化合物也可用作能有效与天冬氨酰蛋白酶，尤其是与 HIV 天冬氨酰蛋白酶结合的商用试剂。作为商用试剂，本发明化合物及其衍生物可用于阻断靶肽的蛋白分解或可被衍化以与稳定的树脂结合作为束缚底物用于亲合层析。例如，可将式 I 化合物束缚于亲合柱中，以纯化重组生成的 HIV 蛋白酶。本发明化合物衍生成亲合层析树脂以及利用这类树脂纯化蛋白酶的方法是本领域技术人员公知的。以商用天冬氨酰蛋白酶抑制剂为特征的这些或其它用途对本领域的技术人员是显而易见的(参见 Rittenhouse, J.

等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 171, p. 60 (1990) 和 Heimbach, J. C. 等人, 同上 164, p. 955 (1989)。

为了更详细了解本发明, 下面给出了一些实施例。这些实施例仅是说明书性的, 不能认作是对本发明范围的限制。

常用材料和方法

所用温度都是以摄氏温度记录的。薄层层析 (TLC) 是用 0.25mm 厚 E. Merck 硅胶 60 F₂₅₄ 板和指定溶剂系统洗脱。化合物的检测是如下进行的: 用适宜显色剂如 10% 磷钼酸乙醇溶液或 0.1% 水合茚三酮乙醇溶液处理板, 随后如果需要的话将其加热和/或暴露在紫外光或碘蒸汽下。薄层硅胶层析也可用 0.5、1.0 或 2.0mm 厚的 E. Merck 60 F₂₅₄ 板 (“制备板”)。随后展开此板, 分离出含所需化合物的二氧化硅带, 用适宜溶剂洗脱。分析 HPLC 用 Waters δ Pak, 5 μ M 二氧化硅, C18 反相柱, 3.9mm ID \times 15cm L, 流速 1.5ml/分钟及下表中条件进行:

流动相: A = 0.1% CF₃CO₂H 水溶液

B = 0.1% CF₃CO₂H 的 CH₃CN 溶液

梯度: T = 0 分钟, A (95%), B (5%)

T = 20 分钟, A (0%), B (100%)

T = 22.5 分钟, A (0%), B (100%)

制备 HPLC 也可用 C₁₈ 反相柱进行。HPLC 保留时间是以分钟表示的。NMR 谱数据是用装有可逆或 QNP 探针的 Bruker AMX500, 在 500MHz 下记录的, 并在所示的溶剂中进行的。

我们已经利用主要由 M. W. Pennington 等人, Peptides 1990, Gimet, E. and D. Andrew, Eds., Escom; Leiden, Netherlands (1990) 中描述的方法测量了每一化合物对 HIV - 1 蛋白酶的抑制常数。

用几种病毒学测定法测试了通式 I 化合物的抗病毒效力。在第一种测定中, 将化合物的二甲基亚砷 (DMSO) 溶液加到 CCRM - CEM 细胞的试验细胞培养物中, 此 CCRM - CEM 细胞为采用标准方案, 用 HIV₁₁₁₆ 预先急性感染的 CD4⁺ 人体 T - 细胞淋巴瘤细胞株 (参见 Meek, T. D. 等人, 合成肽类似物对感染的 T - 淋巴细胞中的 HIV - 1 蛋白酶的抑制 (“Inhibition of

HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues”), 自然(Nature) 343, p. 90 (1990))。优选的化合物是能在 1 μ M 或更低浓度下抑制 90%病毒感染的化合物。更优选的化合物是在 100nM 或更低浓度下能抑制 90%病毒感染的化合物。

本发明化合物抑制病毒复制的作用是通过采用商购酶免疫测定剂(从 Coulter Corporation 得到, Hialeah, FL)来测定 HIV 细胞外 P24 抗原浓度而测得的。

根据细胞类型和所需示值读数, 由染料摄取法分析得到的合胞体形成, 逆转录酶(RT)活性和细胞病作用也可作为抗病毒活性的示值读数。参见 H. Mitsuya 和 S. Broder, 2', 3'-二脱氧核苷对 III 型人淋巴细胞病毒的体外感染性和细胞病变/与病毒(HTLV-III/LAV)相关的淋巴腺病的抑制 (“Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2', 3'-dideoxynucleosides”), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 83, pp. 1911-1915 (1986)。通式 I 化合物对其它 HIV-1 病毒株的临床分离物的作用是通过由 HIV 感染患者得到的低传代病毒和测定该抑制剂在新制备的人外周血液单核细胞(PBMCs)中阻止 HIV 病毒感染的作用来测定的。

由于通式 I 化合物能够抑制 HIV 病毒在人 T 细胞中的复制且可进一步口服给哺乳动物, 因此很显然, 它们可用于临床治疗 HIV 感染。这些试验可推断这些化合物在体内抑制 HIV 蛋白酶的能力。

实验部分

实施例 1

N-环戊基甲基-N-((2 顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基氧代羰基氨基))丁基-4-甲氧基苯磺酰胺(化合物 1)

A. 0 $^{\circ}$ C 下, 将甘油缩甲醛(Glycerol formal)(1.2mL, 10.0mmol)和 N-甲基吗啉(1.1mL, 10.0mmol)加到氯甲酸 4-硝基苯酯(2.01g, 10.0mmol)在 20mL 二氯甲烷中的溶液内。室温下搅拌混合物过夜, 然后用 0.5N 盐酸, 水,

和盐水洗涤。有机相用硫酸镁干燥并浓缩。用硅胶柱色谱纯化(己烷: EtOAc, 4:1), 得到碳酸 1, 3-二氧杂环己烷-5-基-4-硝基苯酯(0.85g)和碳酸 1, 3-二氧戊环-4-基甲基-4-硝基苯基酯(0.68g)。¹NMR 与结构一致。

B. 将碳酸 1, 3-二氧杂环己烷-5-基-4-硝基苯酯(0.079g, 0.26mmol) 加到 N-环戊基甲基-N-((2-顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-氨基)丁基-4-甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐(0.093g, 0.198mmol) 和 DIEA (0.086mL, 0.496mmol) 在 1mL THF 中的溶液内。室温搅拌混合物过夜, 然后真空除去溶剂。层析此物料(10% EtOAc/CH₂Cl₂), 得到标题化合物(0.119g)。R_f=0.77; CH₂Cl₂/EtOAc, 6:4。HPLC 保留时间=14.99 分钟。¹NMR 与结构一致。

实施例 2

4-氨基-N-环戊基甲基-N-((2-顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧代羰基氨基))丁基-苯磺酰胺 (化合物 3)

A. 氢气氛下, 将 N-环戊基甲基-N-((2-顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧基羰基氨基))丁基-4-硝基苯磺酰胺(0.123g, 0.213mmol) 和催化量 10% Pd/C 在 5mL 甲醇中搅拌过夜。过滤混合物并浓缩, 得到粗产物。层析纯化此物料(20% EtOAc/CH₂Cl₂), 得到标题化合物(0.082g)。R_f=0.43; CH₂Cl₂/EtOAc, 6:4。HPLC 保留时间=14.09 分钟。¹NMR 与结构一致。

实施例 3

4-氨基-N-((2-顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧基羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺 (化合物 4)。

A. 使用 N-((2-顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧基羰基氨基)丁基-N-异丁基-4-硝基苯磺酰胺(0.128g, 0.232mmol), 实施实施例 2A 中所述的方法, 得到标题化合物(0.048g)。R_f=0.38; CH₂Cl₂/EtOAc, 6:4。HPLC 保留时间=13.11 分钟。¹NMR 与结构一

致。

实施例 4

3-氨基-N-((2 顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧基羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物 5)。

A. 使用 N-((2 顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧基羰基氨基)丁基-N-异丁基-3-硝基苯磺酰胺(0.118g, 0.213mmol), 实施实施例 2A 中所述的方法, 得到标题化合物(0.051g)。R_f=0.23; CH₂Cl₂/MeOH, 95:5。HPLC 保留时间=13.33 分钟。¹NMR 与结构一致。

实施例 5

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2 顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧代羰基氨基))丁基-苯磺酰胺(化合物 6)。

A. 使用 N-环戊基甲基-N-((2 顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧杂环己烷-5-基-氧代羰基氨基))丁基-3-硝基苯磺酰胺(0.128g, 0.221mmol), 实施实施例 2A 中所述的方法, 得到标题化合物(0.037g)。R_f=0.35; CH₂Cl₂/MeOH, 95:5。HPLC 保留时间=14.16 分钟。¹NMR 与结构一致。

实施例 6

N-环戊基甲基-N-((2 顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基羰基氨基))丁基-4-甲氧基-苯磺酰胺(化合物 2)

A. 将碳酸 1, 3-二氧杂戊环-4-基甲基·4-硝基苯酯(0.086g, 0.28mmol)(实施例 1A 所制)加到 N-环戊基甲基-N-((2 顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-氨基)丁基-4-甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐(0.102g, 0.217mmol)和 DIEA(0.087mL, 0.544mmol)在 1mL THF 中的溶液内。室温搅拌混合物过夜, 然后真空除去溶剂。层析此残留物(40% EtOAc/CH₂Cl₂), 得

到标题化合物(0.103g,)。 $R_f=0.71$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 6:4。 HPLC 保留时间=16.02 分钟。 ^1NMR 与结构一致。

实施例 7

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2 顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(3-甲基四氢呋喃-3基)氧代羰基氨基))丁基-苯磺酰胺(化合物 15)。

A. 0℃下, 将甲基碘化镁(2.0M Et_2O 溶液, 20mL) 加到四氢呋喃-3-酮(1.6g, 18.6mmol) 的乙醚(15mL) 溶液内。 0℃ 搅拌 4 小时后, 混合物用饱和氯化铵水溶液骤冷终止反应并用乙醚提取。 合并的提取液用硫酸镁干燥并减压浓缩, 得到粗产物。 层析纯化(CH_2Cl_2 - 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 得到 3-羟基-3-甲基四氢呋喃(0.290g)。 ^1NMR 与结构一致。

B. 向氯甲酸 4-硝基苯酯(0.86g, 4.27mmol) 的二氯甲烷(10mL) 溶液内加入 N-甲基吗啉(0.43g, 4.25mmol) 和 3-羟基-3-甲基四氢呋喃(0.290g, 2.84mmol) 在 5mL 二氯甲烷中的溶液。 室温搅拌混合物过夜。 减压浓缩溶液, 并层析纯化所得物质(CH_2Cl_2 - 10% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 得到碳酸 3-甲基四氢呋喃-3-基·4-硝基苯酯(0.560g)。 ^1NMR 与结构一致。

C. 将碳酸 3-甲基四氢呋喃-3-基·4-硝基苯酯(0.100g, 0.374mmol) 加到 N-环戊基甲基-N-((2 顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-氨基丁基-3-硝基苯磺酰胺盐酸盐(0.200g) 和三乙胺在 5mL 二氯甲烷中的溶液内。 室温搅拌混合物过夜, 然后真空除去溶剂。 层析此物质(CH_2Cl_2 - 10% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 得到硝基磺酰胺(0.200g)。 ^1NMR 与结构一致。

D. 将实施例 7C 中制得的硝基磺酰胺(0.200g, 0.347mmol) 和 10% Pd/C (50mg) 在 5mL 乙酸乙酯中的溶液于氢气氛中搅拌 2 小时。 通过过滤混合物和浓缩滤液分离粗产物。 层析纯化(CH_2Cl_2 - 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 得到标题化合物(0.41g)。 $R_f=0.35$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 8:2。 $R_f=0.63$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90:10:1。 HPLC 保留时间=13.75 分钟。 $^1\text{H NMR}$ 与结构一致。

实施例 8

3-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(3-甲基四氢咪喃-3基)氧代羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物16)。

A. 使用N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-氨基丁基-N-异丁基-3-硝基-苯磺酰胺盐酸盐(0.190g, 0.415mmol)和碳酸3-甲基四氢咪喃-3-基·4-硝基苯酯(0.100g, 0.374mmol), 实施实施例7C中所述的方法, 得到硝基磺酰胺(0.160g)。¹H NMR与结构一致。

B. 使用实施例8A中制得的硝基磺酰胺(0.160g, 0.291mmol)实施实施例7D中所述的方法, 并搅拌过夜, 得到标题化合物(0.095g, 63%)。R_f=0.33; CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2。R_f=0.58; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 90:10:1。HPLC保留时间=12.93分钟。¹H NMR与结构一致。

实施例 9

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(S)-四氢吡喃并-[2,3-b]四氢咪喃-4-基氧基羰基氨基)丁基-苯磺酰胺(化合物7)和3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(R)-四氢吡喃并-[2,3-b]四氢咪喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-苯磺酰胺(化合物8)。

A. 采用碳酸4-硝基苯基·四氢吡喃并-[2,3-b]四氢咪喃-4-基酯(0.230g, 0.74mmol)和N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-氨基丁基-3-硝基-苯磺酰胺盐酸盐(0.360g, 0.74mmol), 实施实施例7C的方法, 得到硝基磺酰胺(0.390g)。¹H NMR与结构一致。

B. 采用实施例9A中制得的硝基磺酰胺(0.350g, 0.567mmol), 实施实施例7D中所述的方法, 并搅拌过夜, 得到化合物7(0.055g, 16%)和化合物8(0.029g, 9%)以及两种化合物的混合部分(0.131g, 39%)。¹H NMR与结构一致。对于化合物8: R_f=0.21; CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2。R_f=0.24; CH₂Cl₂/MeOH, 97:3。HPLC保留时间=14.69分钟。

实施例 10

3-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(S)-四氢吡喃并-

[2, 3-b]四氢吡喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物9)和3-氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(R)-四氢吡喃并-[2, 3-b]四氢吡喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-N-异丁基-苯磺酰胺(化合物10)

A. 采用碳酸4-硝基苯基-四氢吡喃并-[2, 3-b]四氢吡喃-4-基酯(0.250g, 0.81mmol)和N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-氨基丁基-N-异丁基-3-硝基-苯磺酰胺盐酸盐(0.380g, 0.80mmol), 实施实施例7C的方法, 得到硝基磺酰胺(0.310g). $^1\text{H NMR}$ 与结构一致。

B. 采用实施例10A中制得的硝基磺酰胺(0.310g, 0.524mmol), 实施实施例7D中所述的方法, 并搅拌过夜, 得到化合物9(0.034g)和化合物8(0.047g). $^1\text{H NMR}$ 与结构一致。对于化合物9: $R_f=0.29$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2. $R_f=0.24$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3. HPLC保留时间=13.58分钟。对于化合物10: $R_f=0.25$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2. $R_f=0.23$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3. HPLC保留时间=13.72分钟。

实施例11

4-乙酰氨基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-四氢吡喃并-[2, 3-b]四氢吡喃-4-基氧基羰基氨基)丁基-N-甲基-苯磺酰胺(化合物11)

A. 将4-乙酰氨基-N-((2顺式, 3S)-3-N'-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-4-苯基)丁基-N-甲基-苯磺酰胺(0.100g, 0.203mmol)和10% HCl在EtOAc(20mL)中的溶液搅拌3小时。利用TLC分析判断反应的完成。减压浓缩溶液, 得到130mg粗制胺-HCl盐, 将其溶于5mL CH_2Cl_2 中供下步反应使用。

B. 采用实施例11A中得到的胺-HCl盐(2.5mL溶液), 实施实施例10A的方法, 得到标题化合物(0.051g). $R_f=0.05$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3. $R_f=0.47$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90:10:1. HPLC保留时间=12.2和12.54分钟. $^1\text{H NMR}$ 与结构一致。

实施例12

3-氨基-N-环己基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-(S)-四氢吡喃并-[2,3-b]四氢呋喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-苯磺酰胺 (化合物 12)

A. 将3-硝基苯基磺酰氯(0.270g, 1.22mmol)和固体碳酸氢钠(0.140g, 1.57mmol)加到N-(3(S)-苄氧羰基氨基-2-羟基-5-甲基己基)-N-环己基甲胺(0.310g, 0.823mmol)在10mL CH₂Cl₂和10mL饱和碳酸氢钠中的溶液内。室温搅拌过夜后,溶液用二氯甲烷(100mL)稀释并分离有机层,硫酸镁干燥,并减压浓缩。所得粗物料层析纯化(CH₂Cl₂-1% MeOH/CH₂Cl₂),得到Cbz-胺磺酰胺(0.340g)。¹H NMR与结构一致。

B. 将TMSCl(1.5mL, 11.8mmol)缓慢加到实施例12A中制得的Cbz-胺磺酰胺(0.340g, 0.605mmol)和NaI(0.400g, 2.67mmol)的乙腈溶液内。室温搅拌8小时后,浓缩有机相并将残留物分配在乙酸乙酯和水之间。分离有机相,用硫酸镁干燥并浓缩。将所得胺溶于5mL CH₂Cl₂中供下步反应使用。

C. 使用实施例12B制得的胺(2.5mL溶液),实施实施例10A中所述的方法,得到硝基磺酰胺(0.120g, 66%)。¹H NMR与结构一致。

D. 使用实施例12A中制得的硝基磺酰胺(0.120g, 0.201mmol),实施实施例7D中所述的方法并搅拌过夜,得到标题化合物(0.029g)。R_f=0.25; CH₂Cl₂/MeOH, 97:3。R_f=0.32; CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2。HPLC保留时间=15.36和16.79分钟。¹H NMR与结构一致。

实施例 13

3-氨基-N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-四氢吡喃-4-基氧代羰基氨基)丁基-苯磺酰胺 (化合物 13)

A. 将4-羟基四氢吡喃(0.500g, 49.3mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液加到氯甲酸4-硝基苯酯(1.18g, 5.9mmol)和N-甲基吗啉(0.59g, 5.83mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液内。室温搅拌过夜后,减压浓缩混合物并层析纯化残留物(CH₂Cl₂-10% Et₂O/CH₂Cl₂),得到碳酸4-硝基苯基-四氢吡喃-4-基酯(1.28)。¹H NMR与结构一致。

B. 将碳酸4-硝基苯基-四氢吡喃-4-基酯(0.100g, 0.374mmol)加到N-环戊基甲基-N-((2顺式, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-氨基丁基-3

- 硝基 - 苯磺酰胺盐酸盐 (0.200g, 0.413mmol) 和三乙胺 (1mL, 7.17mmol) 在 5mL CH₂Cl₂ 中的溶液内。室温搅拌过夜后, 减压浓缩混合物并层析纯化残留物 (CH₂Cl₂ - 10% Et₂O/CH₂Cl₂ - 1%MeOH/CH₂Cl₂), 得到硝基磺酰胺 (0.110g)。¹H NMR 与结构一致。

C. 使用实施例 13B 中制得的硝基磺酰胺 (0.110g, 0.191mmol) 实施实施例 7D 中所述的方法, 并搅拌过夜, 得到标题化合物 (0.050g, 48%)。R_f=0.24; CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2。R_f=0.66; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 90:10:1。HPLC 保留时间=13.39 分钟。¹H NMR 与结构一致。

实施例 14

3 - 氨基 - N - ((2 顺式, 3S)-2-羟基 - 4 - 苯基 - 3-四氢吡喃 - 4 - 基氧代羰基氨基)丁基 - N - 异丁基 - 苯磺酰胺 (化合物 14)

A. 使用 N - ((2 顺式, 3S)-2-羟基 - 4 - 苯基 - 3-氨基丁基 - N - 异丁基 - 3 - 硝基 - 苯磺酰胺盐酸盐 (0.190g, 0.415mmol), 实施实施例 13B 中所述的方法, 得到硝基磺酰胺 (0.140g)。¹H NMR 与结构一致。

B. 使用实施例 14A 中制得的硝基磺酰胺 (0.140g, 0.254mmol) 实施实施例 7D 中所述的方法, 并搅拌过夜, 得到标题化合物 (0.090g), R_f=0.24; CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2。R_f=0.59; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 90:10:1。HPLC 保留时间=12.55 分钟。¹H NMR 与结构一致。

实施例 15

利用上述 Pennington 等人的方法, 测定表 II 中所列化合物抗 HIV - 1 蛋白酶的抑制常数。

我们还利用上述 Meek 等人的方法, 测定了本发明化合物在 CCRM - CEM 细胞中的抗病毒效价。这些结果也示于表 II 中。K_i 和 IC₅₀ 值以 nM 表示。当使用符号 “ND” 时, 表示指定化合物未被测试。