

301651

公告本

申請日期	82.03.23
案 號	82102142
類 別	C07D 207/09, A61K 31/40

Int. Cl⁶A4
C4

301651

(以上各欄由本局填註)

發明
專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 名稱	中 文	當HIV 蛋白酶抑制劑之經取代吡咯啉衍生物✓
	英 文	"SUBSTITUTED PYRROLIDINE DERIVATIVES AS HIV PROTEASE INHIBITORS"
二、發明人	姓 名	1. 維達·葛利斯 ✓ 2. 法蘭西斯·索西 ✓ 3. 克利斯汀·約金 ✓ 4. 皮爾·路易斯·布利爾 ✓
	籍 貫 (國籍)	均加拿大
	住、居所	1. 加拿大達拉德斯歐蒙市蒙塔維斯達路114號 2. 加拿大魁北克省卡奇尼市勞瑞爾路545號 3. 加拿大魁北克省雷維市金卡提路63號 4. 加拿大魁北克省蒙特利爾市聖安德魯路4741號
三、申請人	姓 名 (名稱)	加拿大商拜歐梅加百靈佳股格翰研究公司 ✓
	籍 貫 (國籍)	加拿大
	住、居所 (事務所)	加拿大魁北克省雷維市邱納路2100號
	代表人 姓 名	伊凡·古恩登

五、發明說明(1)

發明範圍

本發明係關於顯示具有對抗特定逆轉錄病毒的化合物、生產該化合物的步驟、依此的製藥學上之製備，與使用此種化合物對抗由逆轉錄病毒造成的感染之方法。

發明背景

在1983年，一種逆轉錄病毒，已知為人類免疫不全病毒第1型(HIV-1)，確定為後天免疫不全症候群(AIDS)的造成病原，見R. C. Gallo 與L. Montagnier，科學美國人，259(4)，40 (1988)。這種病毒已經成為具有警示比例的一種瘟疫。最近，較相關的病毒，人類免疫不全病毒第2型(HIV-2)已知為第二種造成AIDS的病原。辨證人類免疫不全病毒(HIV)為造成之病原與大量繁殖病毒技術的發展，導致發現了此種化合物具有於試管內抑制HIV複製的能力。以此方法辨證最重要等級之抑制劑化合物為屬於雙去氧核苷類之3'-疊氮基-3'-去氧胸苷(已知為利多伍啶或AZT)與，更近期者(已知為迪多諾欣or DDI)，已於治療上用於處理確定具有HIV感染症狀的病人。這種等級的化合物已發現可藉由抑制逆轉錄酶而干擾HIV的生命循環。這種酶可轉換病毒RNA為雙股的去氧核糖核酸(DNA)，而因此視為HIV複製中的一種必需酶。除了抑制逆轉錄酶外，其他已知之HIV生命循環的階段亦成為發展抗-AIDS藥物的目標。其中已增加受到注意的目標為HIV-傳碼酶，已知為HIV蛋白酶。這種酶，類似逆轉錄酶，由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(2)

pol 基因傳碼並對 HIV 之生長為必需者。其可反應於作用於 gag(p55)或 gag-p01-(p180)蛋白質內的特定裂解而釋出結構蛋白質，例如 p17 與 p24，與酶，包括其本身，於成熟的感染病毒粒子內。因此，HIV 蛋白酶抑制劑可阻斷 HIV 的生命循環。

對 HIV 蛋白酶於最近幾年所增加的注意反映於發現阻斷這種酶的藥物報告。可參照，例如，最近於蛋白酶抑制劑的回顧，由 D. W. Norbeck 與 D. J. Kempf，醫學化學的宣告報導，26，141 (1991)。如同於最近的回顧中所注意的與由 D. H. Rich 等人於醫學化學期刊，33，1285 (1990)所報告者，及 N. A. Robert 等人，科學，248，358 (1990)中，兩種有效力之 HIV 蛋白酶抑制劑的系列已被瞭解，藉由置於一種羥乙基胺轉變階段類似物(TSA)於一種具有 p17/p24 醇解物之裂解處序列的多肽中。對引導化合物的生物學調查，由 Robert 等人的系列已經報導於 H. A. Overton 等人，病毒學，179，508 (1990)；J. A. Martin 等，生化生物生理學研究通訊，176，180 (1990)與 J. C. Craig 等人，抗病毒化學與化學治療，2，181 (1991)。

其他對 HIV 蛋白酶抑制劑而具有羥乙基胺 TSA 的揭示包括：

B. K. Handa 等人，歐洲專利申請案第 346847 號，出版於 1989 年 12 月 20 日，

G. B. Dreyer 等人，歐洲專利申請案第 352000 號，出版於

五、發明說明(3)

1990年1月24日，

D. J. Kempf 等人，歐洲專利申請案第402646號，出版於1990年12月19日，與

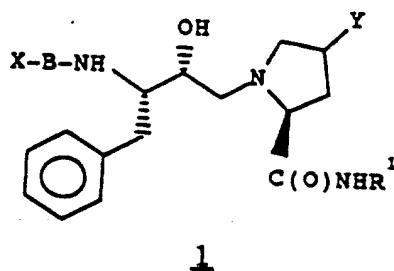
K. E. B. Parkes 等人，加拿大專利申請案第2,030,415號，出版於1991年6月12日，

J. A. Martin與S. Redshaw，歐洲專利申請案第432695號，出版1991年6月19日。

本發明申請揭示了經取代的吡咯啉衍生物並具乙基胺TSA併於其結構內。此衍生物為有效的HIV蛋白酶抑制劑。此外，這種化合物具有抑制HIV對人類細胞誘導產生細胞病變作用的能力已被展示。這種性質，併與相對選擇性作用的屬性及明顯的不具毒性，使這種化合物可用於作為與HIV感染對抗的藥物。

發明概述

本發明之化合物以式I表示



其中

X 為 $R^2OC(O)$ ， $R^2C(O)$ 或 $R^2NR^3C(O)$ 其中 R^2 為

(i) 低碳烷基，

五、發明說明(4)

(ii) 低碳環烷基，

(iii) 苯基或苯基以鹵素、羥基、低碳烷基或低碳烷氧基作單取代，

(iv) 苯基(低碳)烷基或

苯基(低碳)烷基，其中

依此的芳香基部份以鹵素、羥基、低碳烷基或低碳烷氧基，

(v) 1-萘基或2-萘基，

(vi) —(Het) 或 (Het)-(低碳烷基) 其中 Het 表示為五或六員，單價之雜環根基並含有一或二個雜原子選自氮、氧與硫，或

(vii) 2-噁啉基或3-噁啉基，與 R^3 為氫或低碳烷基；

或 X 為 $R^{2A}OCH_2C(O)$ 其中 R^{2A} 為苯基或經以低碳烷基或鹵素單取代之二取代或三取代之苯基，

B 為不存在或為二價之自由基 $-NHCHR^4C(O)-$ 其中 R^4 為低碳烷基；低碳環烷基；(低碳環烷基)-(低碳烷基)；苯基甲基；或以羥基、羧基、低級烷氧羰基、胺基羰基、(低碳烷基)胺基羰基、或雙(低碳烷基)胺基羰基；

R^1 為低碳烷基或低碳環烷基；

Y 為低碳烷基；低碳環烷基；苯基或以鹵素、羥基、低碳烷基或低碳烷氧基單取代之苯基；或

Y 為 $W(CH_2)_nZ$ ，其中 W 為酮基、硫基、亞硫基或硫基，Z 為低碳烷基、苯基或以鹵素、羥基、低碳烷基或低碳烷氧基單取代之苯基；或 (Het) 其中 (Het) 為如前述所定

五、發明說明(5)

義者；而 n 為 0 或 1；或依此添加治療上可接受酸的鹽類。

可瞭解此字眼 "B 為不存在"，用於此處並參考式 1，表示符號 B 成為共價鍵連結 "X" 至第 2 個氨基，而否則即連結至 "B"。

以式 1 表示之本發明化合物較佳的團基，其中 X 為 $R^2OC(O)$ 或 $R^2(10)$ ，其中 R^2 為低碳烷基；苯基（低碳）烷基；苯基（低碳）烷基，而其中苯基部份的位置 4 由氯、氟、羥基、甲基或甲氧基所取代；1-萘基；2-萘基；2-呋喃基；2-噻吩基；2-吡咯基；4-吡啶基；2-吡啶基甲基；4-噻唑基甲基或 2-噻唑基；或 X 為 $R^2A OCH_2C(O)$ 其中 R^2A 為苯基或以低碳烷基或鹵素單、二或三取代之苯基，於某一位置或選自由位置 2、4 及 6 所組成之集團中的位置；

B 不存在或二價自由基的 $-NHCHR^4C(O)-$ 其中 R^4 為低碳烷基或以羥基單取代的低碳烷基，低碳烷氧羰基，胺基羰基，（低碳烷基）胺基羰基或二（低碳烷基）胺基羰基；

R^1 為 1-甲基乙基，1,1-二甲基乙基，2-甲基丙基，環丙基，環丁基，環戊基或環己基；

Y 為低碳環烷基，苯基，4-氯苯基，4-溴苯基，4-氟苯基，4-甲苯基，4-甲氧苯基，苯甲基，（4-氟苯基）甲基或（4-甲苯基）甲基；或

Y 為 $W(CH_2)_nZ$ 其中 W 與 n 為前文所定義者而 Z 為低碳烷基，苯基，2-呋喃基，2-噻吩基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，4-噻唑基，2-噻唑基，4,6-二甲基-2-噻唑基

五、發明說明(6)

或 2,6-二甲基-4-噻啉基；或依此為治療上可接受之酸加成鹽。

由式 1 所表示之化合物更佳的基團，其中 X 為三級-丁氧羰基，苯氧羰基，(4-氯-苯基)甲氧羰基，(4-羥苯基)甲氧羰基，(4-甲氧苯基)甲氧羰基，乙醯基，苯甲醯基，1-萘羰基，2-萘羰基，2-吡啶甲氧羰基、2-噻啉羰基，苯氧乙醯基，(2-甲苯氧基)乙醯基，(2,4-二甲基苯氧基)乙醯基，(2,6-二甲基苯氧基)乙醯基，(2,4,6-三甲基苯氧基)乙醯基，(4-氯苯氧基)乙醯基或(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)乙醯基；

B 不存在或為二價自由基-NHCHR⁴C(O)-，其中 R⁴為 1-甲基乙基，1,1-二甲基乙基，1-甲基丙基，2-甲基丙基，甲氧羰基甲基，乙氧羰基甲基或胺基羰基甲基；

R¹為 1,1-二甲基乙基或環丙基；

Y 為環己基，苯基，4-氯苯基，4-氟苯基，4-甲氧苯基，苯甲基，(4-甲氧苯基)甲基，2-甲基丙氧基，苯氧基，2-吡啶氧基，3-吡啶氧基，4-吡啶氧基，2-噻啉氧基，4,6-二甲基-2-噻啉氧基，2,6-二甲基-4-噻啉氧基，苄氧基，2-吡啶甲氧基，4-噻啉基甲氧基，2-噻啉甲氧基，苯硫基，2-噻啉基硫基，4,6-二甲基-2-噻啉基硫基，苄硫基，苄亞硫醯基，苄硫醯基，(2-吡啶甲基)硫基，(3-吡啶甲基)硫基或(4-吡啶甲基)硫基；或一種依此之治療上可接受之酸加成鹽。

由式 1 所表示之化合物最佳的基團，其中 X 為三級-丁

五、發明說明(7)

氧羰基，苄氧羰基，乙醯基，2-萘基羰基，2-吡啶甲氧羰基，2-噻啉羰基；

B 為纈胺醯基，異亮胺基天冬醯胺醯基；

R¹ 為 1,1-二甲基乙基或環丙基；與

Y 為苯基，苄基，苯氧基，2-噻啉氧基、2,6-二甲基-4-噻啉氧基，苄氧基，苯硫基，苄硫醯基，2-吡啶硫基，3-吡啶硫基，4-吡啶硫基，2-噻啉硫基，4,6-二甲基-2-噻啉硫基或(3-吡啶甲基)硫基；或一種依此為治療上可接受之酸添加為鹽類。

以式 1 表示之化合物另一種最佳的基團其中 X 為 (2-甲苄氧基) 乙醯基，(2,4-二甲基苄氧基) 乙醯基，(2,6-二甲基苄氧基) 乙醯基或 (2,4,6-三甲基苄氧基) 乙醯基；B 不存在；R¹ 為 1,1-二甲基乙基；而 Y 為最後例子中所定義者；或一種依此為治療上可接受之酸加成鹽。

較佳的，參考屬式 1 之化合物，其中 B 為二價自由基 -NHCHR⁴C(O)- 此一不對稱碳原子攜帶 R⁴ 基具有 (S) 組態。

包括於本發明之範圍中為一種治療之組合物供處理人類 HIV 感染者，包括一種式 1 之化合物，或依此的治療上可接受之鹽類，與製藥學上可接受的載具。

本發明範圍亦包括一種方法供處理人類之 HIV 感染，包括投予式 1 化合物之有效量，或依此於治療上可接受的鹽類。

於此範圍中亦包括一種方法供保護人類細胞對抗 HIV 之

五、發明說明(8)

致病原性，包括以式1化合物之抗-HIV有效量處理前述細胞，或依此於治療上可接受的鹽類。

製備式1化合物的步驟描述於後文。

發明詳述通論

通常，用於此處供標明胺基酸與保護基之縮寫，為基於IUPAC-IUB生物化學命名委員會之建議，見歐洲生物化學期刊，138，9，(1984)。例如，Val, Ile, Asn與Leu表示L-纈胺酸，L-異亮胺酸，L-天門冬胺酸，與L-白胺酸之殘基，個別的。

用於此之字眼“低碳烷基”，單獨或併用以自由基，表示直鏈之烷基自由基含有1至6個碳原子與支鏈烷基自由基含有3至4個碳原子並包括甲基、乙基、丙基、丁基、己基，1-甲基乙基，1-甲基丙基，2-甲基丙基與1,1-二甲基乙基。

用於此字眼“低碳環烷基”，單獨或併用以自由基，表示飽和之環碳氫自由基，含有自3至6個碳原子並包括環丙基、環丁基，環戊基與環己基。

用於此之字眼“低碳烷氧基”表示直鏈之烷氧自由基，含有3至6個碳原子，而支鏈烷氧自由基含有3至4個碳原子並包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、己氧基，1-甲基乙氧基，丁氧基與1,1-二甲基乙氧基。後者自由基通常已知為三級—丁氧基。

用於此之字眼“鹵素”表示鹵素自由基選自溴、氯、氟或

五、發明說明(9)

碘。

用於此之字眼"Het"表示單價自由基衍生自藉由5-或6員飽和不飽和雜環移去一個氫原子，其含有自1至2個雜原子，選自氮、氧與硫。任意地，此雜環可攜帶1或2個取代基；舉例說明，低碳烷基，低碳烷氧基，鹵素，胺基或低碳烷基胺基。適合的雜環與任意經取代雜環之實例包括吡咯啉，四氫呋喃，噻唑烷，吡咯，1H-咪唑，1-甲基-1H-咪唑，異噁唑，噻唑，2-甲基噻唑，2-胺基噻唑，嘧啶，1,4-二噁烷，4-嗎啉，吡啶，2-甲基吡啶，嘧啶，4-甲基嘧啶與2,4-二甲基嘧啶。

此字眼"殘基"，併參考胺基酸，表示衍生自對應的 α -胺基酸的自由基，藉除去羧基上的羥基與 α -胺基的一個氫原子。

此字眼"製藥學上可接受的載具"用於此處者表示一種無一毒性，通常為鈍性的載體供活性成份，而其對此成份不具不利的影響。

此字眼"有效量"用於此處者表示本發明化合物的預定量足夠於生體內有效地對抗HIV。

步驟

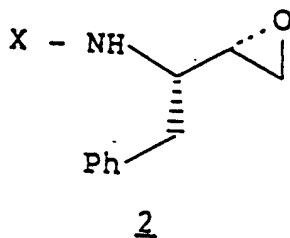
通常，式1化合物藉已知之方法製備，並使用之反應條件為已知適合用於反應劑。對方法的描述可於標準教科書內找到，諸如"有機合成之年度報告-1990"，K. Turnbull等人，Eds，大學出版公司，聖地牙哥，加州，美國，1990(與先前的年度報告)，"沃傑的實用有機化學

五、發明說明 (10)

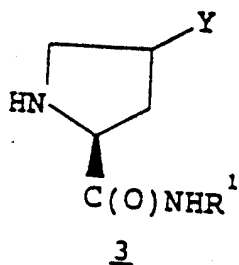
教科書” B. S. Furniss 等人, Eds, 龍門集團有限公司, 艾塞司省, 英國, 1986, 與” 胜肽: 分析, 合成, 生物學”, E. Grass 等人, Eds, 大學出版, 紐約, 紐約州, 美國, 1979-1987, 第 1 至 9 冊。

更特定言之, 製備式 1 化合物的步驟包括:

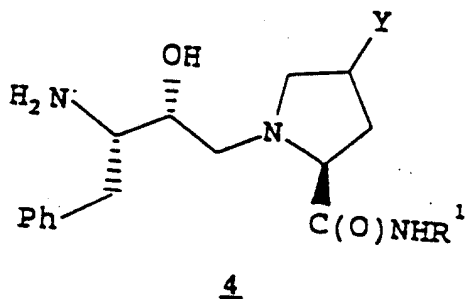
(a) 以式 2 之環氧衍生物



其中 X 為此中所定義者, 反應於式 3 的吡咯啉鹽胺



其中 R¹與 Y 為此中所定義者, 則可獲得對應之式 1 化合物, 其中 X, R¹與 Y 為此中所定義者而 B 不存在; 或 (b) 以式 4 化合物

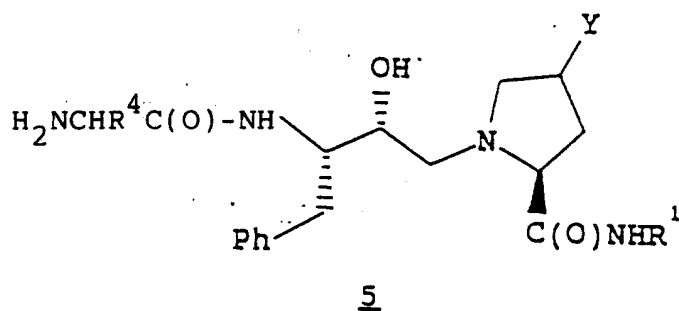


五、發明說明 (11)

其中 R^1 與 Y 為此中所定義者，反應與由羧酸 $X-OH$ 之反應衍生物，其中 X 為 $R^2C(O)$ 或 $R^2^A OCH_2C(O)$ 如此中所定義者，則可獲得對應之式 1 化合物，其中 X 為 $R^2C(O)$ 或 $R^2^A OCH_2C(O)$ 如此中之定義， R^1 與 Y 為此中所定義者而 B 不存在；或

(c) 於存在連結劑下連結式 4 之化合物，其中 R^1 與 Y 為如此中所定義者，與如式 $X-NHCHR^4COOH$ 之 α -胺基酸，其中 X 與 R^4 為如此中所定義者，而可獲得對應的式 1 化合物，其中 X ， R^1 與 Y 為如此中所定義者而 B 為二價自由基 $-NHCHR^4C(O)-$ 其中 R^4 為如此中所定義者，或

(d) 以式 5 化合物



其中 R^1 、 R^4 與 Y 為如此中定義者，反應與羧酸 $X-OH$ 之反應衍生物，其中 X 為 $R^2C(O)$ 或 $R^2^A OCH_2C(O)$ 如此中所定義者，則可獲得對應之式 1 化合物，其中 X 為 $R^2C(O)$ 或 $R^2^A OCH_2C(O)$ 如此中所定義者， R^1 與 Y 為如此中所定義者而 B 為二價自由基 $-NHCHR^4C(O)-$ 其中 R^4 為如此中所定義者；與

(e) 如果有需要，將式 1 化合物變形，如由先前 (a)，(b)，(c)

五、發明說明 (12)

或 (d) 節所獲得的，成為對應的治療上可接受酸加成鹽。

需注意式 1 化合物的種類其中 X 為通常使用的 N-保護基，例如 Boc, Z, Fmoc 或對 - 甲氧苄氧羰基，為藉以步驟 (a) 與 (c) 時最容易而便利地獲得。這種種類的容易接受性使得它們可作為反中間物於較佳的途徑，經由個別的步驟 (b) 與 (d)，以產生個別的式 1 化合物，其中 X 不為通常使用的 N-保護基。作為反應中間物，如此，則此類式 1 化合物將被去保護（也就是說，將保護基除去），並所得的 N-末端自由胺基則用作如式 4 或式 5 個別的化合物，依據步驟 (b) 與 (d)，依 B 存在與否，供式 1 化合物最終的製備，其中 X 不為通常使用的 N-保護基，例如，2-吡啶甲氧羰基或 2-噻啉羰基。

更特定解釋，依據先前的步驟 (a)，式 1 化合物之製備，其中 B 不存在者，可藉由 N-烷化反應，包括加入環氧衍生物 2 至吡咯啉醯胺 3 中。此反應可合宜的達成，藉將兩反應劑接觸於惰性溶劑中，例如，乙醇，四氫呋喃或二甲基甲醯胺，於攝氏 20 至 110 度的溫度範圍內。反應時間則依溫度與反應劑的性質，但常範圍在 2 至 24 小時。

依據步驟 (b)，式 1 化合物，其中 B 不存在而 X 為 $R^2C(O)$ 或 $R^2A'OCH_2C(O)$ 而為定義於此中者，可獲得於藉取對應之式 4 化合物反應於羧酸 X-OH 的反應衍生物，其中 X 為 $R^2C(O)$ 或 $R^2A'OCH_2C(O)$ 為此中所定義者，個別的。適合的反應衍生物為醯化反應劑，並足以提供適當的醯基自由基 X-CO 並包括對應的酸性鹵化物，較佳地為氯化物或溴化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(13)

物，活性酯類，無水物或混合之無水物。此反應之執行乃依據已知的方法條件供完成此一反應，包括方法可傳達所希望的選擇性予反應，藉選擇適當的反應比例或藉暫時提供已知的保護基，如果有需要，供任何其他反應基與預定的反應基競爭。通常，此反應執行於惰性溶劑中，例如四氫呋喃，二甲基甲醯胺或二氯甲烷，於介於攝氏0度至50度的溫度下與由15分鐘至24小時的反應時間範圍內。

依據步驟(c)，式1化合物，而B為二價自由基 $-NHCHR^4C(O)-$ ，其中 R^4 為如此中定義者，可藉由連結式4化合物與如式 $X-NHCHR^4COOH$ 之 α -胺基酸而獲得，於存有連結劑下。使用連結劑以促進脫水連結一項反應劑之自由羧基與另一項反應劑之自由胺基為已熟知者，例如，參考"胜肽：分析，合成，生物學"，第1至8冊，如前述之記述。適合的連結劑之實例為1,1'-羰基二咪唑或N,N'-二環己基-碳化二亞胺。其他的實例包括1-羥基苯基疊氮存於N,N'-二環己基碳化二亞胺或N-乙基-N'-[(3-二甲基胺基)丙基]碳化二亞胺。一種非常實用而有用的連結劑為商業上可獲得的六氟磷酸化[苯基疊氮-1-氧基]參-(二甲基胺基)鎂，藉其本身或存於1-羥基苯基疊氮。而另一種非常實用而有用的連結劑為商業上可獲得的四氟溴酸2-(1H-苯基疊氮-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖醛酯。

此連結反應進行於惰性溶劑，例如二氯甲烷，乙腈或二甲基甲醯胺。加入過量的有機胺，例如二異丙基乙胺或N-甲基嗎啉，以維持反應混合物於約8的酸鹼值。反應溫度

五、發明說明(14)

範圍由攝氏負20度至約30度而反應時間由15分鐘至8小時。

參考步驟(d)，此步驟如前述步驟(b)相同的方式執行，唯一的例外是用式5化合物代替式4化合物作為起始物質。

式2之環氧衍生物用作起始物質供步驟(a)者，為已知者以已知的方法製備均可。更特定言之，式2環氧衍生物已由B. K. Handa等人，歐洲專利申請案第346,847號，出版於1989年12月20日描述，或其可由該專利申請案描述的方法而製造。

其他供此步驟的起始物質，也就是說式3之吡咯啉醯胺，與式4及5化合物，均為新穎並因而為本發明的一項目標。製備式4與5化合物的適合步驟已於前述註記，式3的吡咯啉醯胺可製備於藉以已知的吡咯啉羧酸進行標準胺化作用。或可改變地，其亦可製備於藉F. Soucy, D. Wernic與P. Beaulieu, Perkins Trans化學協會期刊，1, 2885 (1991)的方法。生產式3之吡咯啉醯胺的方法將於後述之實例中展示。

本發明之式1化合物可以添加治療上可接受之酸的鹽類型式而獲得。這類鹽類的實例為那些併以有機酸，例如乙酸，乳酸，琥珀酸，苯甲酸，水楊酸，甲磺酸或對-甲苯磺酸，亦可為聚合酸如單寧酸或羧基甲基纖維素，或併有無機酸的鹽類亦可，諸如氫鹵酸，例如氫氯酸，或硫酸，或磷酸。若有需要，特殊的酸加成鹽類可轉換為另一種酸

五、發明說明 (15)

加成鹽，諸如非 - 毒性，製藥學上可接受的鹽類，藉以適當的離子交換樹脂處理，以 R. A. Boissonnas 等人於 Helv. Chim. Acta, 43z, 1849 (1960) 中所描述的方式。

通常，式 1 之胜肽的治療上可接受的鹽類為生物學上相當於這些胜肽本身。

生物學觀點

式 1 化合物或依此之治療上可接受的鹽類的 HIV 抑制性質與抗 HIV 致病原性之細胞保護效果，可藉由生物化學的，微生物學的與生物學的步驟展示。

一種用於展示式 1 化合物或其治療上可接受的鹽類之 HIV 蛋白酶抑制性質，特別有用的步驟為“重組 HIV 蛋白酶 HPLC 分析”。此步驟乃基於對試驗化合物抑制 HIV 蛋白酶對十胜肽（抽出物），具有已知的 HIV 聚蛋白質的 HIV 蛋白酶裂解處之胺酸序列，行酵素性裂解的能力；見 H. G. Krausslich 等人，國際科學協會年報，美國，86，807 (1989)。這種分析的詳述併以結果所獲得的式 1 實例化合物均描述於後文之實例中。

式 1 化合物或其治療上可接受的鹽類，其可保護細胞對抗 HIV 感染的能力可藉由微生物學的步驟展示，以評估測試化合物對 HIV 於人類 T4 細胞系產生細胞病變的抑制能力。這類步驟的典型為那些描述於 S. Harada 與 N. Yamamoto，日本癌症研究期刊 (Gann)，76，432 (1985)，與 S. Harada 等人，科學，229，563 (1985)。一項基於

五、發明說明(16)

後者步驟的學說描述於後文的實例中。

當本發明的化合物，或依此的治療上可接受的鹽類，可用於對抗人類的HIV感染，該胜肽可以口服的，局部的或非經腸道的投藥，以由一或多項製藥學上可接受的載具所組成的載體，其比例之決定乃由化合物之溶解度與化學性質，所選擇的投藥途徑與標準的生物學應用。供口服投藥者，化合物或依此之治療上可接受的鹽類可配藥成單位劑量的形式，諸如膠囊或錠劑，每一個含有活性成份的預定量，範圍由約5至150毫克，於製藥學上可接受的載具。供局部使用者化合物可配藥於製藥學上可接受的載具，含有百分之0.01至2，較佳者為百分之0.05至1，的活性成份。這類配方的形式可為乳膏、乳液、舌下錠，或較佳者為經皮之貼布或類貼布。供非經腸胃吸收者，式1化合物之投藥可藉靜脈內，皮下或肌肉內注射，於組合物併以製藥學上可接受的載體或載具。供以注射投藥者，較佳者為化合物於無菌液體載體之溶液，其亦可含有其他的溶質諸如緩衝劑或保護劑，與足夠量的製藥學上可接受的鹽類或葡萄糖，以使溶液成為等張。

供上述記述之配方的適合載體或載具可於標準的製藥文章內找到，例如於"雷明頓之製藥科學"，第18版，麥克出版公司，伊斯頓，賓州，1990。

化合物的劑量依投藥形式與所選擇的特殊活性藥劑而不同。更者，其將依於治療下的特定宿主而不同。通常治療起始以小劑量開始，其實質上少於該胜肽的最佳劑量。其

五、發明說明(17)

後，此劑量以小增加量而增加至直到達到最佳效果的環境下。通常，化合物最希望投以濃度將通常足以產生抗病毒效果的結果而不會造成任何不利或有害的副作用。

供口服投藥者，化合物或製藥學上可接受的鹽類投藥之範圍為5至150毫克公斤體重每天，而較佳的範圍為5至50毫克每斤。參考全身性投藥，式1化合物之投藥以10微克至1000微克每公斤體重每天之劑量投予，雖然上述的變量會發生。

雖然於上所述揭示的配方為有效與相當安全的藥物治療供處理HIV感染，但可能同時投予這些配方與其他抗病毒的藥物治療或藥劑可獲得有利的結果亦不排除。這些其他的抗病毒藥物治療或藥劑包括可溶的CD4，利多伍啉(Zidovudine)，迪多諾欣(didanosine)，查西他賓(Zalcitabine)，麟甲酸三鈉，利巴瓦啉(ribavarin)，阿塞克瓦(acyclovir)，或抗病毒的干擾素(例如， α -干擾素或淋巴激素-2)。

下述的實例進一步的展示了本發明。溶液的百分比或比例表示量對量的關係，除非以其他方式指出。溫度以攝氏度數表示。質子核磁共振(NMR)光譜於魯克200MHz光譜計上記錄；該化學轉移(δ)每百萬分開的報告。用於實例中的縮寫包括Boc：三級-丁氧羰基；BOP：六氟磷酸(苯駢三唑-1-氧基)參(二甲基胺)鎂；Bu^t：三級-丁氧；Bzl：苄基；DIEA：二異丙基乙基胺；DMF：二甲基甲酰胺；HEPES：N-2-羥基乙基-哌啶-N'-2-乙基硫酸；

五、發明說明 (18)

Et₂O: 乙醚; EtOAc: 醋酸乙酯; EtOH: 乙醇; HPLC: 高效液體色譜; MeOH: 甲醇; Ph: 苯基; THF: 四氫呋喃; Z: 苄氧羰基。

實例 1

製備 4(S)-苄氧基-N-三級-丁氧-1-(三級-丁氧羰基)吡咯啉-2(S)-醯胺

(a) N-保護之酸, 1-(三級-丁氧羰基)-4(S)-羥基吡咯啉-2(S)-羧酸, 製備於藉以 4(S)-羥基吡咯啉-2(S)-羧酸 {順-4-羥基-L-脯氨酸, 描述於 S. G. Ramaswamy 與 E.

Adams, 有機化學期刊, 42, 3440 (1977)} 反應與碳酸二-三級丁酯於存有過量 NaOH 的 THF/H₂O (1:1) 溶液中, 室溫下 18 小時。

(b) 所獲得的 N-保護酸 (400 毫克, 1.73 毫莫耳濃度) 溶解於 DMF (7 毫升) 中。加入氫化鈉 (99%, 87 毫克, 3.63 毫莫耳濃度) 至該溶液中。將混合物於室溫 (20-22 度) 下攪拌 2 小時。加入苄基溴 (1.03 毫升, 8.65 毫莫耳濃度) 至混合物並攪拌於室溫下 18 小時。其後, 將混合物以 EtOAc 稀釋, 冷卻至攝氏 0 度並將之酸化 (pH 3) 藉加入 10% 之液體檸檬酸。分離有機層, 並以水與鹽水清洗, 乾燥 (硫酸鎂), 與濃縮至乾燥於降低壓力下。殘餘的黃物油狀物以色層分析純 (氧化矽, 沖脫: 己烷-EtOAc, 9:1), 可得到 4(S)-苄氧基-1-(三級-丁氧羰基)吡咯啉-2(S)-羧酸苄基酯 (301 毫克, 70%)。

(c) 後者化合物 (301 毫克, 0.73 毫莫耳) 溶解於 MeOH/H₂O (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

2:1, 4 毫升)。將此溶液攪拌並冷卻至攝氏 0 度。加入 2M 之氫氧化鈉 (1.16 毫升) 水溶液。10 分鐘後，允許將混合物加溫至室溫，並於相同溫度下攪拌 18 小時。其後，將反應物以 Et_2O / 己烷 (1:1, 10 毫升) 與水 (5 毫升) 稀釋。分離液層，並以 Et_2O / 己烷 (1:1) 萃取 2 次，冷卻至攝氏 0 度，以 10% 檸檬酸水溶液酸化 (pH 3)，再以 EtOAc (3 倍) 萃取。混合的 EtOAc (3 倍) 萃取。混合的 EtOAc 萃取物以水 (2 倍) 與鹽水稀釋，乾燥 (硫酸鎂) 並濃縮於降低壓力下。將殘餘物於高真空下乾燥而得到量產之 4(S)- 苺氧基 -1-(三級-丁氧羰基)-吡咯啉-2(S)-羧酸。

(d) 將後者化合物 (234.7 毫升, 0.73 毫莫耳) 於二氯甲烷的 0.2M 溶液加入 DIEA (127 微升, 0.73 毫莫耳)，隨後加入三級-丁基胺 (84.4 微升, 0.803 毫莫耳) 與 BOP (387 毫克, 0.876 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，並將其 pH 值維持於 8 而定時檢驗，若需要下補加入 DIEA。其後，將反應化合物以 EtOAc 稀釋，並以過量的飽和 NaHCO_3 (2X) 水溶液，水，與鹽水清洗。將有機層乾燥 (硫酸鎂)，並於降低壓力下濃縮至乾燥。將所得的黃色油狀物以閃色層分析 (矽化砂，沖脫：己烷- EtOAc , 7:3 之後 6:4) 純化，可獲得標題化合物 (252 毫升, 92%)。NMR (CDCl_3) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 6.05 (broad s, 1H), 4.6-4.35 (broad d, 2H), 4.2-4.05 (m, 2H), 3.8-3.55 (m, 2H), 2.55-2.1 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.20 (broad s, 9H)。

五、發明說明 (20)

實例 2

製備 1-{3(S)-胺基-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-4(S)-苄氧基-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺 (式 4: $R^1 = C(CH_3)_3$ 而 $Y = OCH_2Ph$; $C(O)NHR^1/Y =$ 順式)。

(a) 將實例 1 之標題化合物 (250 毫升, 0.664 毫莫耳) 於 6N 鹽酸 / 二噁烷之溶液於室溫下攪拌 20 分鐘, 並於降低壓力下濃縮至乾燥。將殘餘物以 EtOAc (10 毫升) 與 2N 氫氧化鈉水溶液 (3 毫升) 稀釋。將混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。分離有機層, 並以最少量的水與鹽水清洗, 乾燥 (硫酸鎂) 並於降低壓力下濃縮至乾燥。將殘餘物於高度真空乾燥而可得 4(S)-苄氧基-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺, 式 3 醯胺其中 R^1 為 $C(CH_3)_3$ 而 Y 為 OCH_2Ph , $\{C(O)NHR^1/Y = \text{順式}\}$ 。

(b) 將後者化合物於絕對 EtOH (5 毫升) 內與 3(S)- (苄氧羰基)-1,2(S)-環氧-4-苯基丁烷 (180 毫克, 0.604 毫莫耳) 混合, 稱之為式 2 環氧衍生物, 其中 X 為 Z, 見 B. K. Handa 等人, 同前, 將混合物加熱於迴流下 18 小時, 並於降低壓力下濃縮至乾燥。將殘餘物以閃色層分析純化 (氧化矽, 沖脫: 三氯甲烷 MeOH, 39:1 後 19:1), 可得 4(S)-苄氧基-1-{3(S)-{(苄氧羰基)胺基}-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺 (220 毫克, 63%), 為白色泡沫狀。

(c) 將後者化合物 (220 毫克, 0.384 毫莫耳) 進行氫解作用 (5% Pd/C, 一氫大氣壓, MeOH, 3.5 小時) 而可得標

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

題化合物，可立即依據下列實例的偶合程序使用。

實例 3

製備 4(S)-苄基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)異纈氨酸基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯 (式 1 : $X=Z$, $B=Val$, $R^1=C(CH_3)_3$ 而 $Y=OCH_2Ph$; $C(O)NHR^1/Y=$ 順式)。

標題化合物之製備乃依據下述之偶合步驟：

將 DIEA (33.4 微升, 0.192 毫莫耳), 經保護之胺基酸 Z-Val-OH (53.1 毫克, 0.211 毫莫耳) 與 BOP (102 毫克, 0.23 毫莫耳) 加入至實例 2 標題化合物) (0.192 毫莫耳) 之 0.2M 溶液於二氯甲烷中。將反應化合物維持於酸鹼值為 8, 藉定時檢驗而若有需要則加入 DIEA, 同時混合物於室溫下維持攪拌 2 小時。其後, 將反應混合物以 EtOAc 稀釋, 以過量之碳酸氫鈉 (2X) 的飽和水溶液, 水與鹽水沖洗。將有機層乾燥 (硫酸鈉) 並於降低壓力下濃縮。將殘餘物以閃色層分析法 (氧化矽, 沖脫劑: 三氯甲烷-MeOH, 39:1) 純化, 可得本實例之標題化合物, 為白色固體 (108 毫克, 83%)。FAB 電量光譜, $m/z: 673.3 (M+H)^+$ 。

實例 4

製備 4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈氨酸基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺 (式 1 : $X=Z$, $B=Val$, $R^1=C(CH_3)_3$ 而 $Y=OCH_2Ph$; $C(O)NHR^1/Y=$ 反式)。

藉順序依照實例 1, 2 與 3 之步驟, 但將實例 1 (a) 節之步

五、發明說明 (22)

驟中的 4(S)-羥基吡咯啉-2(S)-羧酸以等量之 4(R)-羥基吡咯啉-2(S)-羧酸 (反式-4-羧基脯氨酸-2-羧酸取代, 見 S. G. Ramaswamy 與 E. Adams, 同前), 則可得標題化合物。FAB 質量光譜, $m/z: 673.3 (M+H)^+$ 。

實例 5

製備 4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺基}]胺基}-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺 (式 1 : $X=Z$, $B=Asn$, $R^1=C(CH_3)_3$, 而 $Y=OCH_2Ph$; $C(O)NHR^1/Y=$ 反式)。

藉順序依照實例 1, 2 之步驟, 但將實例 1 (a) 節步驟中之 4(S)-羥基吡咯啉-2(S)-羧酸以等量之 4(R)-羥基吡咯啉-2(S)-羧酸取代, 並將因此得到之 1-{3(S)-胺基-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-4(R)-苄氧基-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺進行下述之偶合步驟, 則可得標題化合物。

1-羥基苯駢噻唑 (20.1 毫克, 0.148 毫莫耳) 加入至 N,N'-二環己基碳化二亞胺 (34 毫克, 0.165 毫莫耳) 於 THF (2 毫升的冷 10°) 溶液。將混合物攪拌 15 分鐘。再將經保護的胺基酸 Z-Asn-OH (395 毫克, 0.148 毫莫耳) 於 DMF (1 毫升) 之溶液與先前註記的 1-{3(S)-胺基-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-4(R)-苄氧基-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺 (35.4 毫克, 0.083 毫莫耳) 於 DMF (1 毫升) 之溶液加入至混合物中。此混合物允許緩慢的加溫至室溫, 隨後攪拌 18 小時。其後, 將混合物以 EtOAc 稀釋。將有機相分離, 並以飽和的碳酸氫鈉水溶液, 水與鹽水清洗, 乾

五、發明說明 (23)

燥 (硫酸鎂)，與於降低壓力下濃縮至乾燥。該白色殘餘物以閃色層分析 (氯化矽，沖脫劑：EtOAc/MeOH，97:3 後 19:1) 純化，而可得本實例之標題化合物。EI 質量光譜， $m/e: 689.2 (M+2H)^+$ 。

(注意先前舉例的偶合程序乃使用 1-羥基苯駢噻唑於存有 N,N'-二環己基碳化二亞胺，表示為較佳的偶合程序供製備式 1 化合物，其中 B 為胺基酸殘基 Asn)。

實例 6

製備 4(S)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺鹼基}-N-三級-丁基吡咯啶-2(S)-醯胺 (式 1 : X=Z, B=Asn, $R^1=C(CH_3)_3$ 而 $Y=OCH_2Ph$; $C(O)NHR^1/Y$ = 順式)。

藉順序依實例 1 與 2 的程序與實例 5 的偶合程序，可獲得標題化合物。FAB 質量光譜， $m/z: 688.4 (M+H)^+$; $710.4 (M+Na)^+$ 。

實例 7

製備 1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)-纈胺鹼基}胺基]-2(R)-羥基-4-苄基丁基}-N-三級-丁基-4(S)-(2-甲基丙氧基)吡咯啶基-2(S)-醯胺 {式 1 : X=Z, B=Val, $R^1=C(CH_3)_3$ 而 $Y=OCH_2CH_2(CH_3)_2$; $C(O)NHR^1/Y$ = 順式}。

藉順序依實例 1, 2 與 3 的程序，但於實例 1 中 (b) 節程序中的苄基溴以等量的 2-甲基丙基溴取代，則可獲得標題化合物。EI 質量光譜， $m/e: 583.4 (MH_2-C_4H_9)^+$ 。

實例 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (x/)

製備 1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)-纈氨酸基}胺基]-2(R)-
羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-4(R)-(2-甲基丙氧基)吡
咯啉-2(S)-醯胺 {式 1 : $X=Z$, $B=Val$, $R^1=C(CH_3)_3$ 而
 $Y=OCH_2CH(CH_3)_2$; $C(O)NHR^1/Y=$ 反式}。

精順序依如實例 1, 2 與 3 之程序, 但將實例 1 第 (a) 節程
序中之 4(S)-羥基吡咯啉-2(S)-羧酸以等量之 4(R)-羥基
吡咯啉-2(S)-羧酸取代, 而於實例 1 第 (b) 節程序中的苯甲
溴以等量之 2-甲基丙基溴, 則可得標題化合物。EI 質量光
譜, $m/e: 583.3 (MH_2-C_4H_9)^+$ 。

實例 9

製備 4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)-纈氨酸基}
胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-環丙基吡咯啉-2(S)-
醯胺 (式 1: $X=Z$, $B=Val$, $R^1=$ 環丙基而 $Y=OCH_2Ph$;
 $C(O)NHR^1/Y=$ 反式)。

精順序依實例 1, 2 與 3 之程序, 但將實例 1 之第 (a) 節之
4(S)-羥基吡咯啉-2(S)-羧酸以等量之 4(R)-羥基吡咯啉
-2(S)-羧酸取代, 而於實例 1 第 (b) 節之三級-丁胺以等量
之環丙胺取代, 則可獲得標題化合物。EI 質量光譜,
 $m/e: 657.5 (M+H)^+$ 。

實例 10

製備 4-苄基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)-天門冬氨酸基}
胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉
-2(S)-醯胺的 4(R,S)、4(R) 與 4(S) 之異構物 (式 1: $X=Z$,
 $B=Asn$, $R^1=C(CH_3)_3$ 而 $Y=Bzl$)。

五、發明說明 (✓)

藉應用由 F. Soucy, D. Wernic 與 P. Beaulieu, 同前, 所描述的方法, 4-苄基-1-(三級-丁氧羰基)吡咯啉-2(S)-羧酸 (3:2, w/w) 之 4(R) 與 4(S) 非對映異構物的混合物可由絲胺酸內酯與 3-苄基-2-丙烯溴獲得。該非對映異構物之混合物與三級-丁胺於存有 BOP 下的偶合作用, 乃依據實例 1 第 (d) 節的程序, 並可得到對應的 4-苄基-N-三級丁基-1-(三級-丁氧羰基)吡咯啉-2(S)-醯胺之 4(R) 與 4(S) 的非對映異構物。其後, 藉依實例 2 第 (b) 節的程序並使用後者非對映異構物之混合物作為式 3 之醯胺, 則可得到 4-苄基-1-{3(S)-{(苄氧羰基)-胺基}-2(R)-羥基-4-苄基-丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺之 4(R) 與 4(S) 異構物的對應非對映異構物之混合物。FAB 質量光譜, m/z : 558 (M+H)⁺。其次, 後者非對映異構物混合物與 N-保護胺基酸 Z-Asn-OH 反應後, 依據實例 5 的偶合程序, 可得 4-苄基-1-{3(S)-{[N-(苄氧羰基)天門冬醯胺醯基]胺基}-2(R)-羥基-4-苄基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺的 4R 與 4S 異構物之對應非對映異構物的混合物。FAB 質量光譜, m/z : 672 (M+H)⁺。

該二異構物以 HPLC 分離可得對應的純 4R 與 4S 異構物。更特定舉例, 最後提到的混合物的 20 毫克樣本溶解於 2.5 毫升的 50% 醋酸中 (起始條件), 裝入 Whatman Magnum 9[®], C₁₈ 十八甲矽烷柱 (0.94x50cm) 中。起始的柱平衡條件如下: 10% A 與 90% B (幫浦 A: 0.06% 三氟醋酸於乙腈中; 幫浦 B: 0.06% 三氟醋酸於水中)。當對應於醋酸 (於

五、發明說明 (26)

溶劑前面) 的高峰通過時，一個線性梯度隨之形成。異構物分離之計劃如下：10% - 30% 的 A 執行 5 分鐘，30% 的 A 10 分鐘，隨後 30-100% 的 A 110 分鐘，於 3 毫升/分鐘下與 230 微米。4(R) 異構物與 4(S) 異構物於 60% A (9.2 毫克) 與 63% A (8.3 毫克) 下收集，個別的。

實例 11

製備 N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-2-噁啉羰基}羧基]胺基}-丁基}-4(R)-(2-噁啉基硫基)吡咯啉-2(S)-醯胺 (式 1 ; X=2-噁啉羰基, B=Val, $R^1=C(CH_3)_3$ 而 Y=2-噁啉基硫基)。

(a) 將 N-保護酸 (17.5 克, 75.6 毫莫耳, 描述於實例 1 之第 (a) 節) 溶解於二氯甲烷 (300 毫升) 與 DIEA (13 毫升, 76.6 毫莫耳) 中。加入三級-丁胺 (8.73 毫升, 83.1 毫莫耳) 至溶液中, 隨後加入 BOP (40 克, 90.7 毫莫耳) 與 DIEA (13 毫升, 151 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 7 小時, 隨後以 EtOAc 稀釋。分離有機相, 並以飽和之碳酸氫鈉水溶液 (2X), 水 (2X) 與鹽水清洗, 乾燥 (硫酸鎂) 並蒸發至乾燥。將固體殘餘物以 Et₂O/EtOAc (9:1) 研磨, 收集於濾網, 並以 Et₂O 清洗並乾燥可得 N-三級-丁基-1-(三級-丁氧羰基)-4(R)-羥基吡咯啉-2(S)-醯胺 (15.6 克, 72%)。

(b) 將後者化合物 (5.0 克, 17.5 毫莫耳) 溶解於甲苯/THF (3:1, 175 毫升) 中。加入三苯膦 (5.72 克, 21.8 毫莫耳) 與咪唑 (1.08 克, 30.5 毫莫耳) 至溶液中, 於室溫下。將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (>7)

混合物加溫至 45-50 度。加入碘 (5.54 克, 21.8 毫莫耳) 並有力的攪拌混合物 80 分鐘, 於 45 至 50 度下。其後, 將反應混合物冷卻並以 Et₂O 與水稀釋。分離有機層, 並以飽和之碳酸氫鈉水溶液 (1X) 與鹽水清洗, 乾燥 (硫酸鎂) 並蒸發至乾燥, 則可得棕色油狀物並含少許固體 (氧化三苯膦)。將油狀固體以 Et₂O 研磨並以濾網收集固體。將濾過物蒸發至乾燥則可得棕色油。將該油以閃色層分析 (氧化矽, 沖脫劑: EtOAc/己烷 1:4) 純化, 可得 N-三級-丁基-1-(三級-丁氧羰基)-4(S)-碘吡咯啉-2(S)-醯胺, 為黃色固體 (4.83 克, 70%)。¹NMR(CDCl₃) δ 6.2-6.0 (broad s, 1H), 4.27-4.0 (m, 3H), 3.75-3.55 (m, 1H), 2.9-2.5 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)。

(c) 加入 2-噻啉硫醇 (1.06 克, 9.43 毫莫耳) 之部份至冷卻 (0 °C) 之氧化鈉 (99%, 182 毫克, 7.57 毫莫耳) 於 DMF (10 毫升) 之懸浮液。將混合物於相同溫度下攪拌 30 分鐘。其後, 將前文 (b) 節之產物 (1.5 克, 3.79 毫莫耳) 於 DMF 中之溶液滴入至混合物。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時後再以 EtOAc 與水稀釋。分離有機層, 並以冷水 (1X), 1N 的氫氧化鈉水溶液 (2X) 與鹽水 (1X) 清洗, 乾燥 (硫酸鎂), 並蒸發至乾而得到固體。將此固體以 Et₂O 研磨, 可得 N-三級-丁基-1-(三級-丁氧羰基)-4(R)-(2-噻啉硫基) 吡咯啉-2(S)-醯胺, 為一種灰白色固體。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.53-8.51 (d, J=4.85 赫茲, 2H), 7.01-6.96 (t, J=4.85, 10.0 赫茲, 1H), 5.97-5.75 (broad s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (>)

4.4-4.2 (m, 2H), 4.1-3.91 (m, 1H), 3.70-3.35 (m, 2H), 2.97-2.75 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。FAB 質量光譜 (m/z): 381 (M+H)⁺, 403 (M+Na)⁺。

(d) 將後者化合物去保護，並與式 2 之環氧衍生物反應，其中 X 為 Boc，依據實例 2 之第 (a) 與 (b) 節的程序，可得 N-三級-丁基-1-{3(S)-{(三級-丁氧羰基)胺基}-2(R)-經基-4-苯基丁基}-4(4R)-(2-噁啉硫基)吡咯啉-2(S)-醯胺。FAB 質量光譜，m/z: 544 (M+H)⁺, 566 (M+Na)⁺。其次，將後者化合物去保護，依據實例 2 第 (a) 節之程序，並與 Boc-Val-OH 偶合，依據實例 3 之步驟，可得 N-三級-丁基-1-{3(S)-[{N-(三級-丁氧羰基)纈胺醯基}胺基]-2(R)-經基-4-苯基丁基}-4(R)-(2-噁啉硫基)吡咯啉-2(S)-醯胺。FAB 質量光譜 (m/z): 643 (M+H)⁺, 665 (M+Na)⁺。

(e) 將後者化合物 (887 毫克，1.38 毫莫耳) 於 6N 氫氯酸 / 二氧烷 (7 毫升) 的溶液於室溫下攪拌 20 分鐘。將溶劑於低壓力下移去。殘餘物，為白色固體，於高度真空下乾燥 20 分鐘，可得對應的去保護胺，為鹽酸鹽。將後者鹽類溶解於二氧甲烷 (7 毫升) 與 DIEA (481 微升，2.76 毫莫耳) 中。加入 2-噁啉羧酸 (263 毫克，1.52 毫莫耳) 與 BOP (732 毫克，1.66 毫莫耳) 於該鹽類的溶液中。反應混合物於室溫下攪拌 5 小時，同時將混合物的酸鹼值維持於 8 並定時檢驗，若有需要則加入 DIEA。其後，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以過量的飽和碳酸氫鈉水溶液 (2X)，水 (2X) 與鹽水清洗。將有機層乾燥 (硫酸鎂)，並於降低壓力下濃縮至乾燥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

。所得的無色油狀物以閃色層分析 (氧化矽，沖脫劑：己烷-EtOAc, 3:7後1:9) 純化，可得標題化合物為白色泡沫 (750 毫克，78%)。將該泡沫以 Et₂O 研磨，可得標題化合物為白色固體 (378 毫克，40%)。FAB 質量光譜 (m/z : 698 (M+H)⁺, 720 (M+Na)⁺。化合物之 NMR 順應於指定的結構。

依本實例的程序，但將第 (c) 節內之 2-噁啉硫醇以 3-噁啉甲硫醇取代，則可得 N-三級-丁基-1-{2(R)-經基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁啉羰基)纈胺酯基}-胺基}丁基}-4(R)-{(3-噁啉甲基)硫基}吡咯啉-2(S)-醯胺。FAB 質量光譜 m/z : 711 (M+H)⁺, 733 (M+Na)⁺。

再次，依本實例的程序，但將第 (c) 節內之 2-噁啉硫醇以 2,6-二甲基-4-經基噁啉取代，則可得 N-三級-丁基-1-{2(R)-經基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁啉羰基)纈胺酯基}胺基}丁基}-4(R)-{(2,6-二甲基-4-噁啉基)氧}吡咯啉-2(S)-醯胺。FAB 質量光譜 (m/z : 710 (M+H), 586 (M+H-C₈H₈N₂O)⁺。

實例 12

製備 N-三級-丁基-1-{3(S)-[{(2,6-二甲基苯氧基)乙酯基}胺基}-2(R)-經基-4-苯基-丁基}-4(R)-(2-噁啉硫基)吡咯啉-2(S)-醯胺 (式 1; X=(2,6-二甲基苯氧基)乙酯基，B 不存在，R¹=C(CH₃)₃，而 Y 為 2-噁啉硫基)

N-三級-丁基-1-{3(S)-[N-(三級-丁基羰基)胺基]-2(R)-經基-4-苯基丁基}-4(R)-(2-噁啉硫基)吡咯啉

五、發明說明 (30)

-2(S)-醯胺，描述於實例 11 之第 (d) 節中，轉換成其對應的一級胺，也就是說 N-三級-丁基-1-(3(S)-胺基-2(R)-羥基-4-苯基丁基)-4(R)-(2-噁啉硫基)吡咯啉-2-醯胺，藉以通常的方式移去 Boc 保護基。將後者化合物與 (2,6-二甲基苯基) 醋酸偶合，依據實例 3 程序而可得標題化合物。FAB 質量光譜 (m/z : 606 ($M+H$)⁺, 628 ($M+Na$)⁺。

藉依本實例的程序，但將一級胺以對應的一級胺取代，N-三級-丁基-1-(3(S)-胺基-2(R)-羥基-4-苯基丁基)-4(R)-{(3-吡啶甲基)-硫基}-吡咯啉-2-醯胺 (用作實例 11 中 N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-{[N-(2-噁啉硫基) 羥胺硫基]胺基}-丁基}-4(R)-{(3-吡啶甲基) 硫基}吡咯啉-2(S)-醯胺之中間物)，N-三級-丁基-1-{3(S)-{[2,6-二甲基苯氧基]乙硫基}胺基}-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-4(R)-{(3-吡啶甲基)-硫基}吡咯啉-2(S)-醯胺，FAB 質量光譜 (m/z : 619 ($M+H$)⁺, 641 ($M+Na$)⁺，可被測得。

實例 13

重組 HIV 蛋白酶 HPLC 分析

酶：HIV 蛋白酶表現於大腸桿菌 { 組成 pBRT1 prt⁺，見 W. G. Farmerie 等人，科學，236，305 (1987) }，依據下述之記錄：

除非另行指出，所有之溶液均為水溶液。

(i) 發酵

含有 pBRT1 prt⁺ 質體之大腸桿菌細胞，接種於由鷹 - 柏

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(31)

肉湯並含100微克／毫升之安比西林所構成的種子培養基。將燒瓶於37度下震動培養17小時。含有無菌M9肉湯之產物燒瓶，加入100微克／毫升之安比西林，並接種如上述之種子培養基於1%(v/v)之濃度。每一個產物燒瓶的總量為於歐倫麥耳氏2公升燒瓶中之500毫升。將燒瓶於37度下震盪培養直至細胞濃度對應到達透光度($\lambda=540$ 微米)為0.6。通常需時為3-4小時。此時於燒瓶內加入5 mM之異丙基硫化半乳糖苷(IPTG, 有機研究, 克利夫蘭, 俄亥俄州, 美國)並繼續培養至細胞濃度於16-倍稀釋下透光度為0.2。此時加入1 mM之苯基甲基磺醯氯(PMSF)至燒瓶, 並快速冷卻至4度。細菌細胞於4度下離心回收。將溼的小片儲存於負70度下。

(ii) 分析等級的酵素之萃取與製備

以下所有的步驟均於4度下執行, 除非另行指出。混合解凍細胞與緩衝液A{50 mM之三(羥基甲基)乙胺鹽酸鹽(Tris-HCl, pH 7.4); 0.6 mM之乙二胺四乙酸(EDTA); 0.375M之氯化鈉, 0.2%之Nonidet p-40[®] (BDH 化學有限公司, 波里, 英國); 1 mM之PMSF}, 其比例為1份細胞對9份緩衝液A。加入矽藻土(Celite 545[®], 約翰曼維里, 隆波克, 加州, 美國), 其比例為2份對1份的潮溼細胞重量。產生的糊狀物於高速(ca. 20,000 rpm) Waring[®] 工業攪拌器上進行均質化, 8x15秒。脈衝。細胞碎片/Celite[®] 以離心收集, 並產生的碎片以4.5份的緩衝液A對1份潮溼固體萃取, 使用上述的均質化步驟。

五、發明說明 (32)

混合由上述兩均質化程序而來的上浮液，並加入固體之 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 將可溶性蛋白質沉澱以產生終濃度為 75% 之飽和溶液。將混合物震動 60 分鐘並以離心收集沉澱物。將產生之小片懸浮於緩衝液 B {50 mM Tris-HCl, pH 8 ; 30 mM 氯化鈉 ; 1 mM DL-二硫蘇糖醇 (DTT) ; 1 mM EDTA ; 1 mM PMSF ; 10% 甘油} 中，並透析 18 小時以對抗相同的緩衝液。

將含有 150 毫克蛋白質之透析萃取物的整數裝入 Sephadex A25[®] 陰離子交換柱 (法瑪西亞，亞普沙拉，瑞典)，為平板次元之 70 公分高 2.5 公分寬物)。將樣本平等地以緩衝液 B 沖脫於 10 公分 / 小時之線性流速。混合含有 HIV 蛋白酶活性之分流物 (見下述之分析描述)，並加入飽和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 水溶液將可溶性蛋白質沉澱，產生總 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 濃度為 85% 之飽和溶液。將沉澱蛋白質以離心移去，並將產生的小片溶解於緩衝液 C {50 mM 之 2-(4-嗎福啉基)乙基磺酸 (MES)，pH 5.5 ; 150 mM 氯化鈉 ; 1 mM DTT ; 1 mM EDTA ; 10% 甘油}。該製備物透析 18 小時以對抗緩衝液 C，再冷凍於負 70 度。所有的粗萃取物。以色層分析純化，以含有 150 毫克整數的蛋白質，如前述的相同方法。收集每一批的終製備物，分裝成 34 微升的整數並儲存於負 70 度通常由 20 公升發酵物回收的終蛋白質為 300 毫克，並有 HIV 蛋白酶的特殊活性為 18.2 毫莫耳斷裂酵解物 / 分鐘 / 毫克。

每一整數物以緩衝液稀釋成原始濃度的 1/38，見下述，

五、發明說明(33)

於使用之前(也就是說, 酵素工作溶液)。

酵解物: VSFNFPQITL-NH₂, MW 1164, 見Krausslich等人, 國際科學學會年報, 美國, 86, 807 (1989), 用作酵解物。將酵解物製成10 mM儲存於DMSO並存於4度下。在使用前, 將儲存物以緩衝液稀釋而得400 μ M溶液(也就是說, 酵解物工作溶液)。

緩衝液: MES (100 mM), 氯化鉀 (300 mM)與EDTA (5 mM)溶於蒸餾水(90毫升)並將溶液以濃縮氫氧化鈉水溶液調整為pH 5.5。將後者溶液以水稀釋成100毫升即可得緩衝液。

程序: (1)分析化合物之製備為藉混合20微升之酵解物工作溶液, 10微升於10% DMSO測試化合物的溶液與10微升之酵素工作溶解。(2)將分析化合物於37度下培養30分鐘。(3)將反應停止藉加入2%之三氟醋酸水溶液200微升。(4)將酵解物與產物(也就是說VSFNF與PQITL-NH₂)分離, 藉將100微升的停止反應分析混合物行HPLC, 使用柏金-艾瑪3x3 CRC8柱(柏金艾瑪公司, 諾沃克, 康州, 美國)以逐級的梯度於4毫升/分鐘的流速。該梯度如下:

0.0-0.5分鐘, 70% / 30% B;

0.5-3.0分鐘, 67% / 33% B;

3.0-5.0分鐘, 20% / 80% B;

5.0-6.5分鐘, 70% / 80% B;

其中A為3 mM之十二基硫酸鈉 / 0.05%之磷酸的水溶液, 而B為0.05%磷酸於乙腈之溶液。沖脫於210 nM時進行監

五、發明說明 (34)

視。將一對照組，為無測試化合物的分析混合物，模擬於步驟 2 至 4。

抑制研究：裂解產物與殘留的原酵解物以峰高度或以適當的 HPLC 峰的總合定量均可。酵解物轉換的計算仍依下列公式：

$$\% \text{ 轉換} = \frac{\text{產物之峰高或峰域總和}}{\text{酵解物與產物之域總和}} \times 100$$

酵素抑制之試驗化合物的計算如下述：

$$\% \text{ 抑制} = 100 - \frac{\text{分析混合物 \% 轉換}}{\text{控制組 \% 轉換}} \times 100$$

試驗化合物可造成 HIV-蛋白酶 50% 抑制的濃度，也就是說 IC₅₀，之決定如下述：酵素抑制的百分比決定於試驗化合物三種不同濃度的最小值。其後，該 IC₅₀ 以圖形決定，藉繪點出酵素對抗試驗化合物濃度的抑制百分比。

式 1 實例化合物的 IC₅₀，如於重組 HIV 蛋白酶 HPLC 分析中所決定者，列於下述之表中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

表 I

登錄號碼	化合物	IC ₅₀ (nM)
1	4(S)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基) 纈胺羧基}-胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基} -N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺	150
2	4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基) 纈胺羧基}-胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基} -N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺	16

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(36)

表 I
(繼續)

登錄號碼	化合物	IC ₅₀ (nm)
3	4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺	39
4	4(S)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺	300
5	1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-4(S)(2-甲基丙氧基)吡咯啉-2(S)-醯胺	745
6	1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-4(R)(2-甲基丙氧基)吡咯啉-2(S)-醯胺	180
7	4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-環丙基吡咯啉-2(S)-醯胺	100
8	4(R)-苄基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-吡咯啉-2(S)-醯胺	48

五、發明說明(37)

表 I
(繼續)

登錄號碼	化合物	IC ₅₀ (nm)
9	4(S)-苄基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺羧基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-吡咯啉-2(S)-醯胺	780
10	N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁啉羰基)纈胺羧基}胺基]丁基}-4(R)-(2-噁啉硫基)-吡咯啉-2(S)-醯胺	4.7
11	N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁啉羰基)纈胺羧基}胺基]丁基}-4(R)-(3-噁啉甲基)-硫基吡咯啉-2(S)-醯胺	12
12	N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁啉羰基)纈胺羧基}胺基]丁基}-4(R)-{(2,6-二甲基-4-噁啉基)氧基}吡咯啉-2(S)-醯胺	9.4
13	N-三級-丁基-1-{3(S)-[{(2,6-二甲基苯氧基)乙羧基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-4(R)-(2-噁啉硫基)-吡咯啉-2(S)-醯胺	4.6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(38)

表 I
(繼續)

登錄號碼	化合物	IC ₅₀ (nm)
14	N-三級-丁基-1-[(3(S)-{(2,6-二甲基苯氧基)乙硫基)胺基}-2(R)-羥基-4-苯基丁基]-4(R)-[(3-吡啶甲基)-硫基]吡咯啉-2(S)-硫胺	43

實例 14

下述之說明書，用於篩選式 1 化合物之抗病毒效果，為改編自利用 HTLV-I 變形細胞之斑點分析，先前由 Harada 等人報告，同前。之所以使用 HTLV-1 變形細胞，乃因 HIV 在該細胞複製的快速性。

1. 將試驗化合物溶解於二甲基亞砷至其濃度為 5 毫克 / 毫升。所得之溶液可儲存於 4 度至使用。
2. 所得的溶液稀釋於 RPMI 1640 (吉布可實驗所，聖勞倫斯，麻州，美國) 成 4 倍 (4X)，並測試終濃度。當已稀釋於 RPMI 1640 後，該溶液用於細胞培養分析需於 4 小時內。
3. 該 4 倍稀釋溶液 (50 微升) 加入三聯孔的 96 孔平底微力價平板。同時將 RPMI (50 微升) 加入控制孔中。
4. 加入 C8166 細胞於 50 微升 HEPES-緩衝之 RPMI 1640 (pH = 7.2)、10% 加熱不活化的仔牛血清 (FCS)、12.5 微升 /

五、發明說明 (39)

毫升的健大黴素 (完全培養基)，至所有的孔中。

5. 50倍 TCID₅₀ 的 H9/HTLV-IIIB 儲存物 (存於液態氮中，於 50% FCS 中細胞培養上浮液) 於 100 微升的完全培養基加入所有孔中。病毒儲存物的感染力價為先前藉終點稀釋於 C8166 細胞所決定。儲存物之力價於儲存於負 193 度下可穩定 6-12 個月。

6. 微力價平板此時置於層架上，於 37 度，5 % 潮溼之二氧化碳培養箱中 72 小時。

7. 將平板取出，並以低解析度倒立光學顯微鏡計算於每一孔中融合細胞的中心數。每串細胞顯示有任何融合細胞形成的證據即計為一個融合細胞中心。控制孔中應有介於 25-75 個融合細胞中心每一孔。

8. 融合細胞形成的抑制百分比的計算為此式：

$$\% \text{抑制} = 100 \times \frac{(\# \text{ 融合細胞中心於控制孔中}) - (\# \text{ 融合細胞中心於測試孔中})}{(\# \text{ 融合細胞中心於控制孔中})}$$

測試化合物可使融合細胞形成 50% 抑制，也就是說，EC₅₀ 之決定乃藉由使用於步驟 3 中順序稀釋工作溶液與圖形繪點融合細胞形成的抑制百分比，比上測試化合物的不同濃度。

於下述表 II 中，分析結果列為式 1 的實例化合物，由本實例之斑點分析。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (40)

表 II

登錄號碼	化合物	EC ₅₀ (nM)
1	4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-吡咯啉-2(S)-醯胺	600
2	4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-吡咯啉-2(S)-醯胺	600
3	1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-4(R)(2-甲基丙氧基)吡咯啉-2(S)-醯胺	3000

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(41)

表 II
(繼續)

登錄號碼	化合物	EC ₅₀ (nM)
4	4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺羧基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三環丙基吡咯啉-2(S)-醯胺	900
5	4(R)-苄基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺羧基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-吡咯啉-2(S)-醯胺	700
6	4(S)-苄基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺羧基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-吡咯啉-2(S)-醯胺	4000
7	N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁啉羰基)纈胺羧基}胺基]丁基}-4(R)-(2-噁啉硫基)-吡咯啉-2(S)-醯胺	250
8	N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁啉羰基)纈胺羧基}胺基]丁基}-4(R)-(3-吡啶甲基)-硫基吡咯啉-2(S)-醯胺	480

五、發明說明 (2)

表 II
(繼續)

登錄號碼	化合物	EC ₅₀ (nM)
9	N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基 -3(S)-[{N-(2-噁嗪基)磺胺基}胺基] 丁基}-4(R)-[(2,6-二甲基-4-噁嗪基)氧基] 吡咯啉-2(S)-磺胺	390
10	N-三級-丁基-1-{3(S)-[(2,6-二甲基苯氧基) -乙基]胺基-2(R)-羥基-4-苯基丁基}- -4(R)-(2-噁嗪基)-吡咯啉-2(S)-磺胺	250

其他式 1 化合物為：

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁嗪基)
基}磺胺基]胺基}丁基}-4(R)-(苯磺基)吡咯啉
-2(S)-磺胺

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁嗪基)
基}磺胺基]胺基}丁基}-4(R)-(2-吡啶基)吡咯啉
-2(S)-磺胺

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁嗪基)
基}磺胺基]胺基}丁基}-4(R)-(4-吡啶基)吡咯啉
-2(S)-磺胺

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁嗪基)
基}磺胺基]胺基}丁基}-4(R)-(4,6-二甲基-2-噁嗪基

五、發明說明 (43)

吡咯啉-2(S)-醯胺

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-吡啶羧基)纈胺醯基}胺基}丁基}-4(R)-苯氧吡咯啉-2(S)-醯胺

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-吡啶羧基)天門冬醯胺醯基}胺基}丁基}-4(R)-苯氧吡咯啉-2(S)-醯胺

N-環戊基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁啉羧基)亮醯胺基}胺基}丁基}-4(R)-(苯磺醯基)吡咯啉-2(S)-醯胺

1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-吡啶羧基)纈胺醯基}胺基}丁基}-N-(1-甲基乙基)-4(R)-(2-吡啶硫基)吡咯啉-2(S)-醯胺

N-環丙基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁啉羧基)異亮醯胺基}胺基}丁基}-4(R)-(2-噁啉硫基)吡咯啉-2(S)-醯胺

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-羧基)纈胺醯基}胺基}丁基}-4(R)-(4,6-二甲基-2-噁啉硫基)吡咯啉-2(S)-醯胺

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-吡啶羧基)異亮醯胺基}胺基}丁基}-4(R)-苯氧吡咯啉-2(S)-醯胺

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-吡啶羧基)天門冬醯胺醯基}胺基}丁基}-4(R)-苯硫基)吡咯啉-2(S)-醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.—ANALYTICAL CHEMISTRY

Request for NMR/MS Analysis

Submitter: Vida Goers

Sample ID: 957-29/2

BICAH07B5

Date: December 12/90

☐ Return Sample

Phone Ext: ☐ Call

Special Precautions

MS Information Desired:

672.879

Mol Wt

657.852

m p / b p

Mol Formula

C₃₈H₅₁N₄O₅

Solubility

MS Lab Use

C₃₉H₅₂N₄O₆

1H Decoupled 1H 1H = 693.38 g/mol

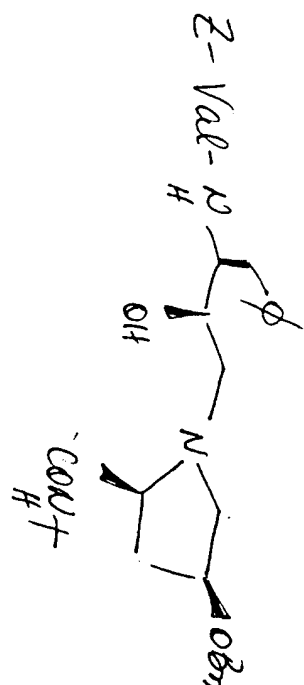
176 matrix

John Vandenberg 1/4/91

84.2.11
年 月 日

301051
補充

Complete Reaction/Isolation/Solvents Used



NMR Information Desired:

- ☐ Spectrum and integral only
- ☐ Structure confirmation
- ☐ Structure elucidation
- ☐ Other:

Solvent:

- ☐ CDCl₃
- ☐ D₂O
- ☐ DMSO-d₆
- ☐ Other:

D₂O Exchange:

- ☐ Yes
- ☐ If necessary
- ☐ No

Nucleus:

- ☐ ¹H
- ☐ ¹³C
- ☐ Other:

NMR Lab Use

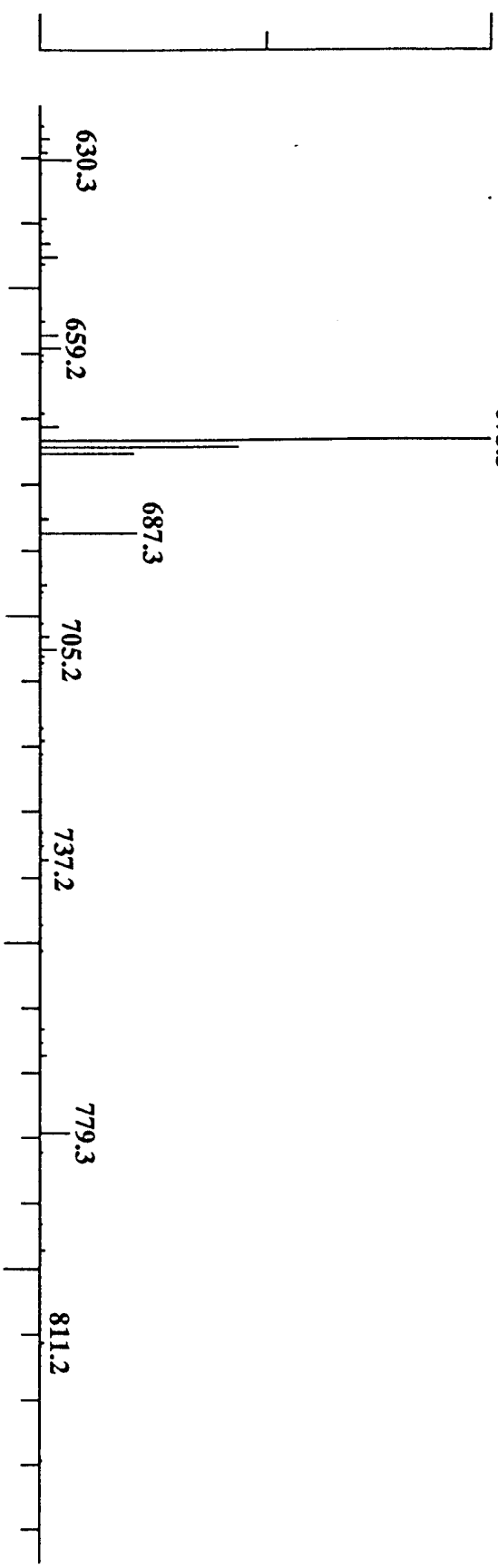
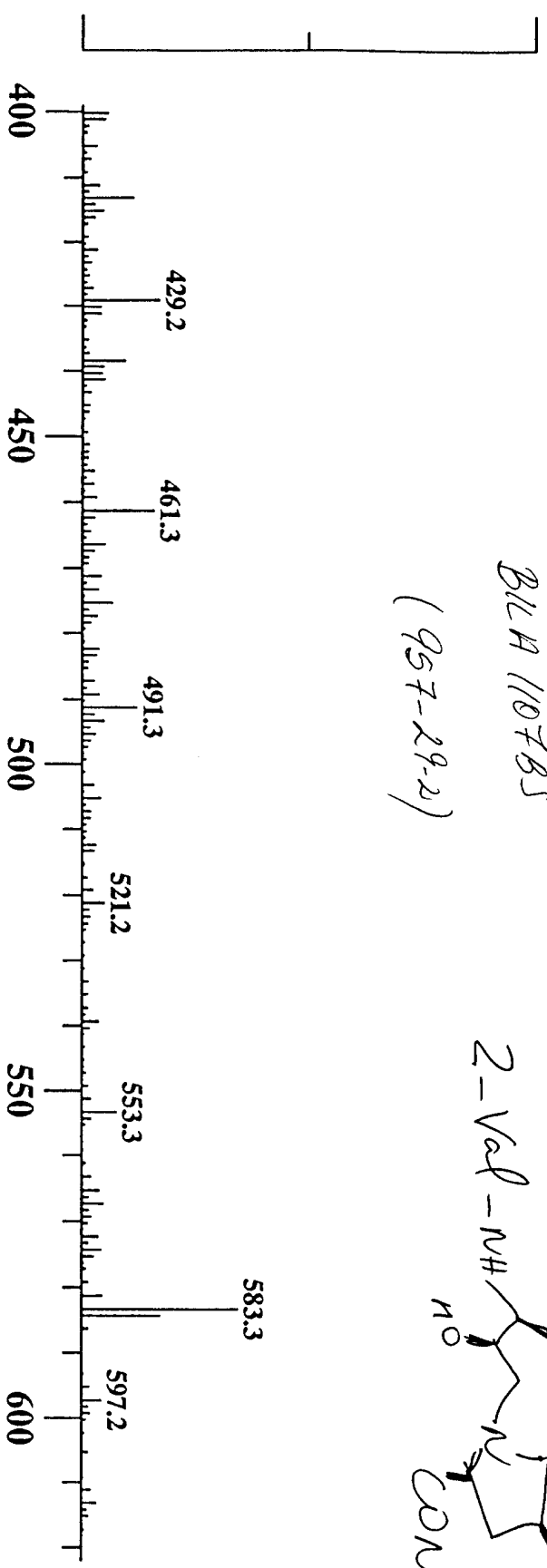
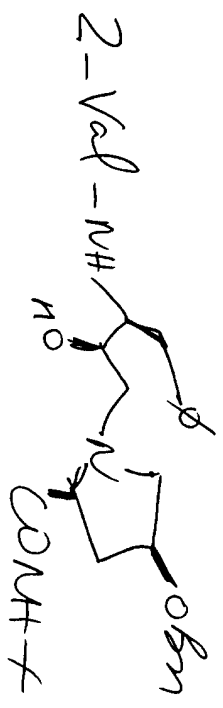
Spectrum #

¹ H	<u> </u>
¹³ C	<u> </u>

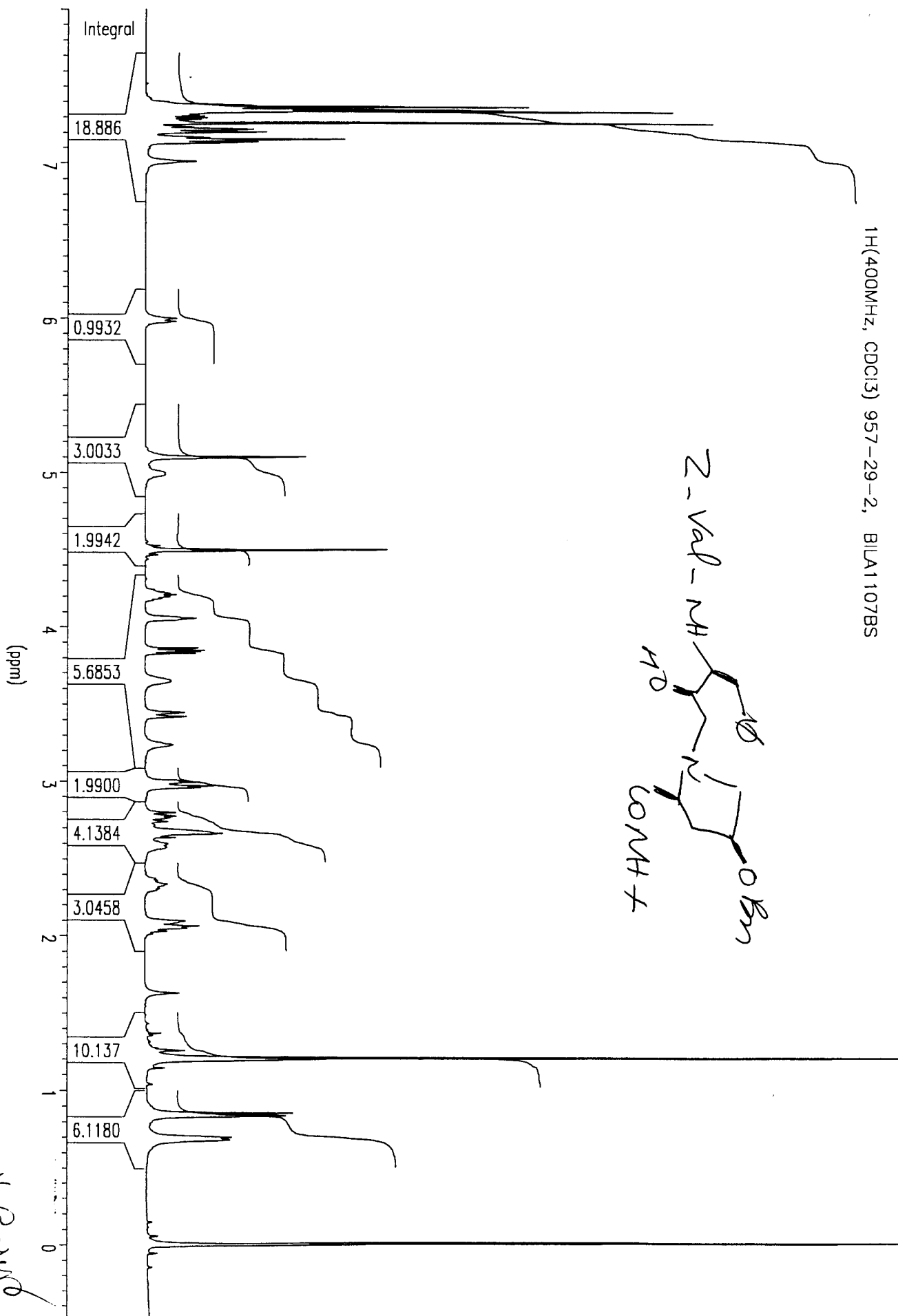
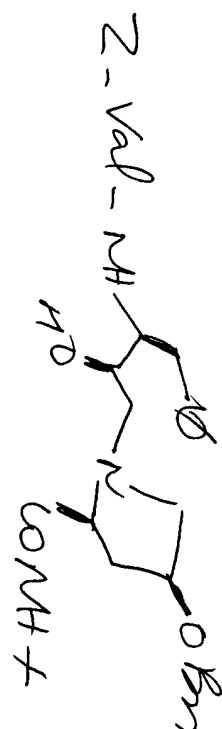
an=3 RT=0:53 (Av 23-27 Acq) 00%=54.9 ADC
CRP +EI csi bm acdefghjk 1000-200

0.1191

BLA 110785
(957-29.2)



¹H(400MHz, CDCl₃) 957-29-2, BILAI107BS



116096

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.—ANALYTICAL CHEMISTRY

Request for NMR/MS Analysis

Submitter: Vida Goley

Sample ID: 957-41/2 3147118 BS

Date: December 17, 1990 ☐ Return Sample

Phone Ext: ☐ Call

Special Precautions:

MS Information Desired:

672.87

Mol Wt: 659.85 g m p / b p

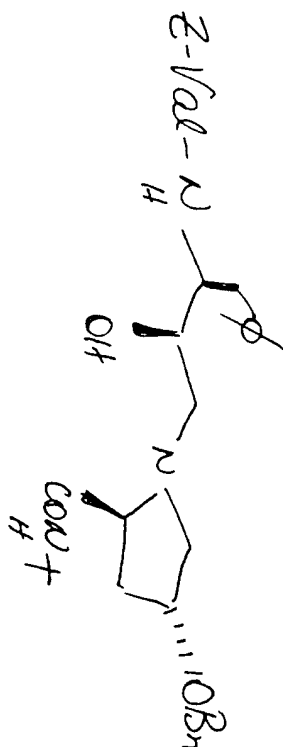
Mol Formula: C₃₈H₅₁N₄O₆ Solubility

MS Lab Use: C₃₉H₅₂N₄O₆

Elemental HH+ = 6933 g C/MS
of 116 material

Walter Remmers 1/4/91

Complete Reaction/Isolation/Solvents Used



NMR Information Desired:

- ☐ Spectrum and integral only
- ☐ Structure confirmation
- ☐ Structure elucidation
- ☐ Other:

Solvent: ☐ CDCl₃ ☐ DMSO-d₆

D₂O Exchange: ☐ Yes ☐ No

Nucleus: ☐ ¹H ☐ ¹³C

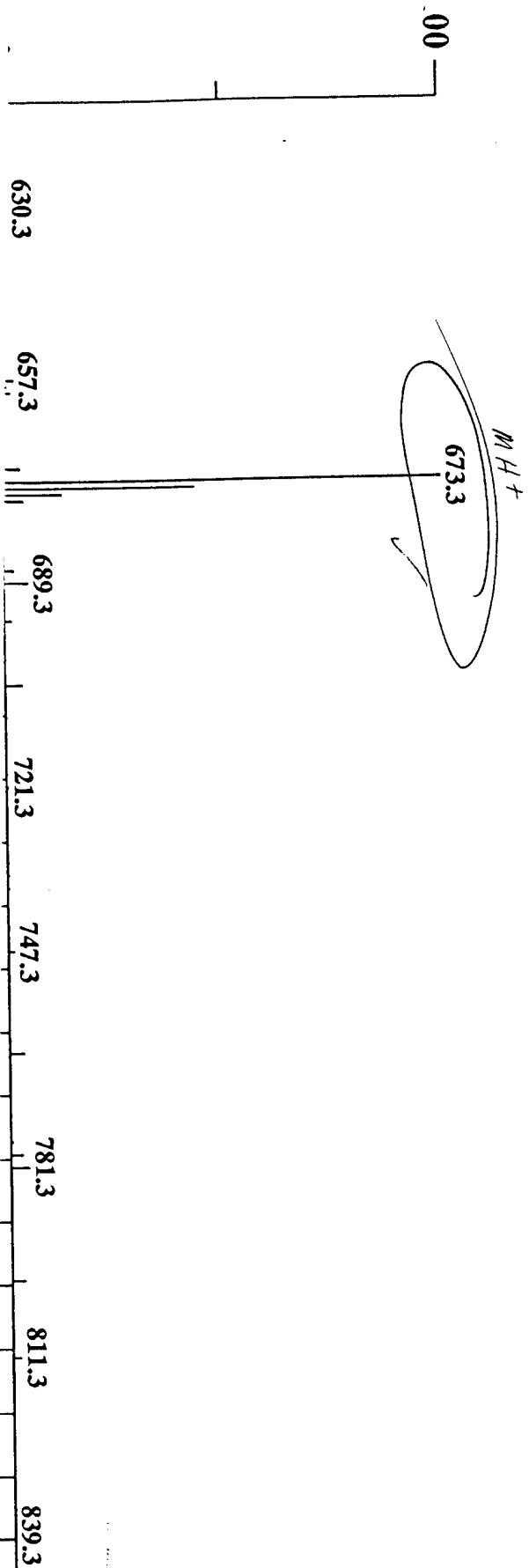
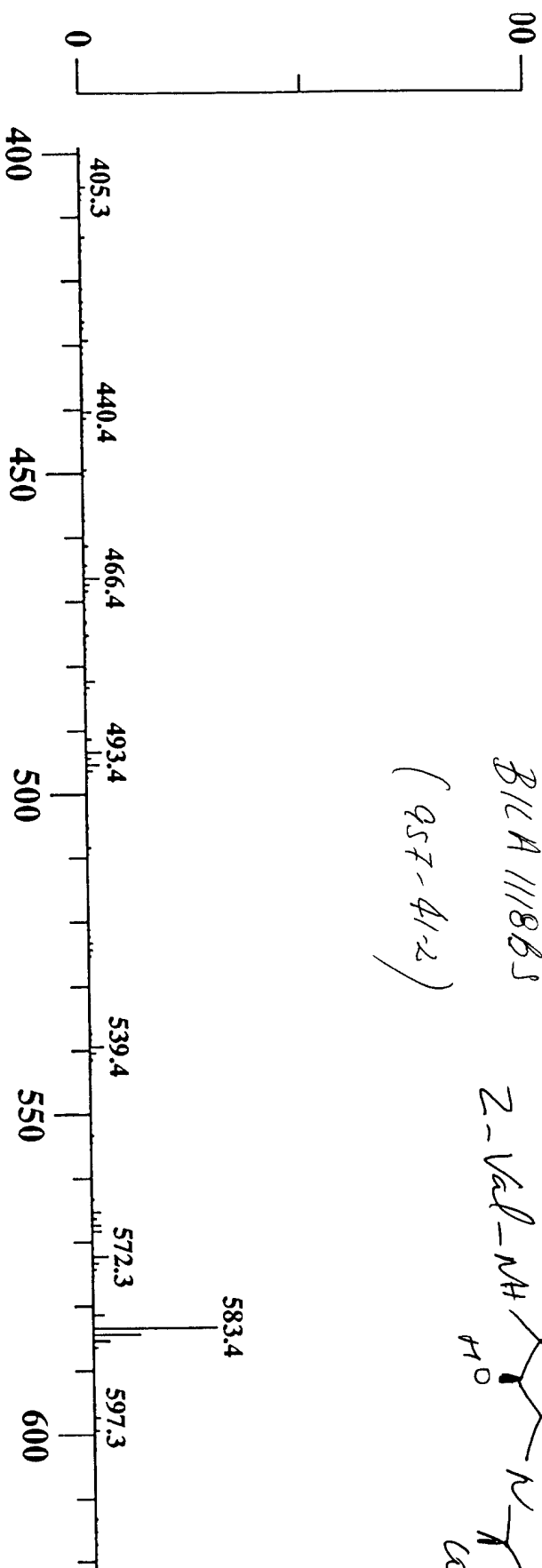
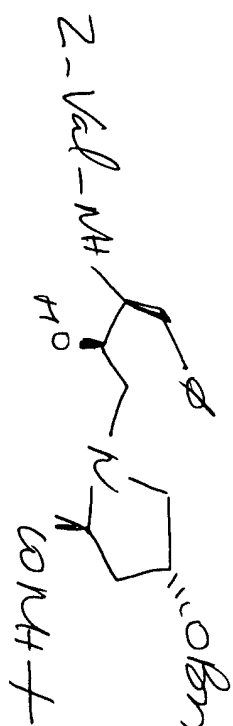
NMR Lab Use

¹ H	Spectrum #
<u> </u>	<u> </u>
¹³ C	<u> </u>
<u> </u>	<u> </u>

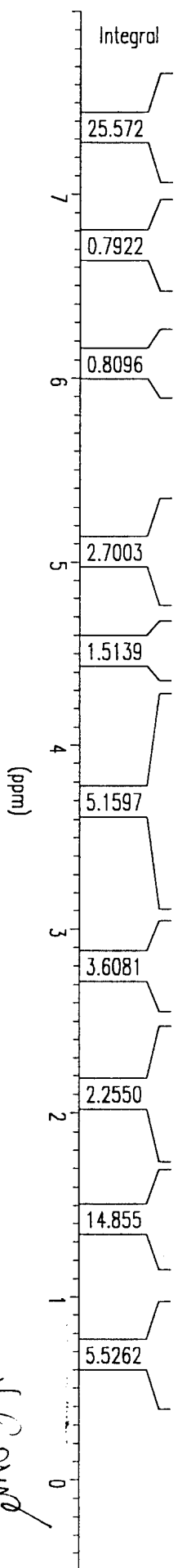
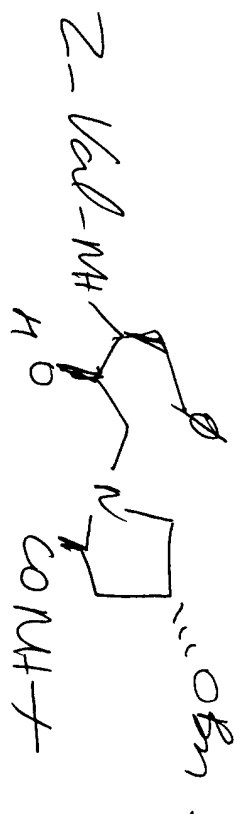
Scan=6 RT=2:12 (Av 50-55 Acq) 100%=15413255 ADC
 89 LRP +EI csi bm acdefghjk 100%

621147

B/LA 111865
 (957-412)



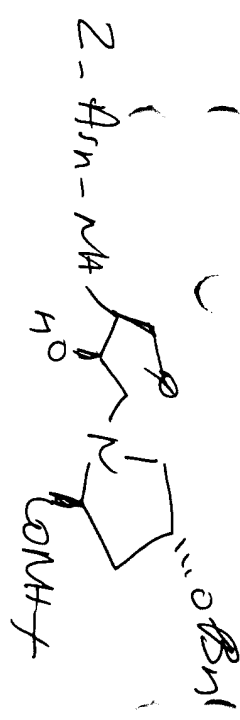
¹H(400MHz,CDCl₃) 957-41-2, BILA118BS



1

—

C



CMOS

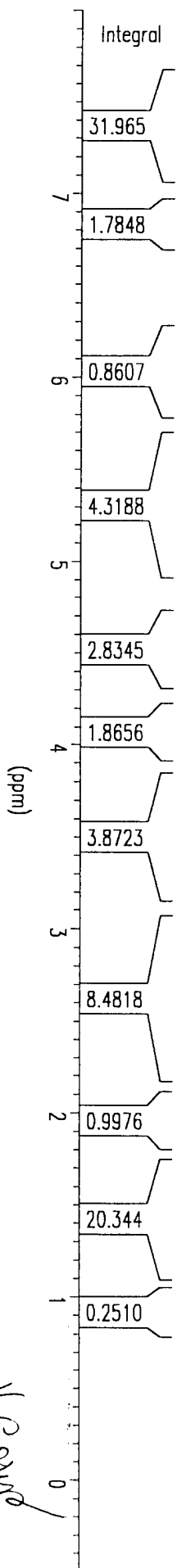
0XB02 Scan=1 RT=0:00 (Av 15, 15 Acq) 100%=529626 ADC
 10 15:41 LRP +EI csi bm b e ij nba

BICH 1075 BS
 (782-185-2)



17 + 212

¹H(400MHz, CDCl₃) 782-185-2, BILA1075BS



168000

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.—ANALYTICAL CHEMISTRY

Request for NMR/MS Analysis

Submitter: Vida Boeys

Sample ID: 957-31/2 BICA110885

Date: January 8th, 1991 ☐ Return Sample

Phone Ext: ☐ Call

Special Precautions:

5 Information Desired:

1. 687.84 g m.p./b.p.

2. Formula: C₃₈H₄₉N₅O₇ Solubility

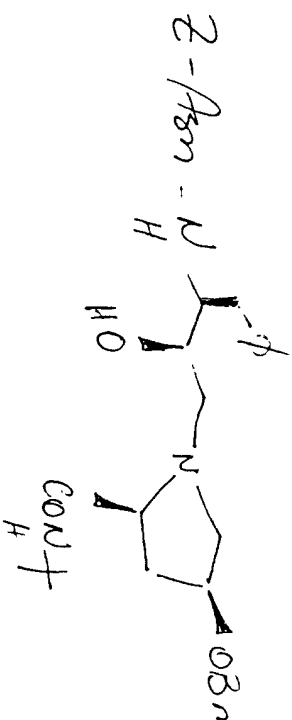
Lab Use

Run ZKM221 FAB CytHis

Observed MH⁺ for desired product
at M/2 688.

Kevin M Kelly
1/22/91

Complete Reaction/Isolation/Solvents Used



NMR Information Desired:

- ☐ Spectrum and integral only
- ☐ Structure confirmation
- ☐ Structure elucidation
- ☐ Other:

Solvent: ☐ CDCl₃ ☐ DMSO-d₆

☐ D₂O ☐ Other

D₂O Exchange: ☐ Yes ☐ No

☐ If necessary

Nucleus: ☐ ¹H ☐ ¹³C

☐ Other

NMR Lab Use

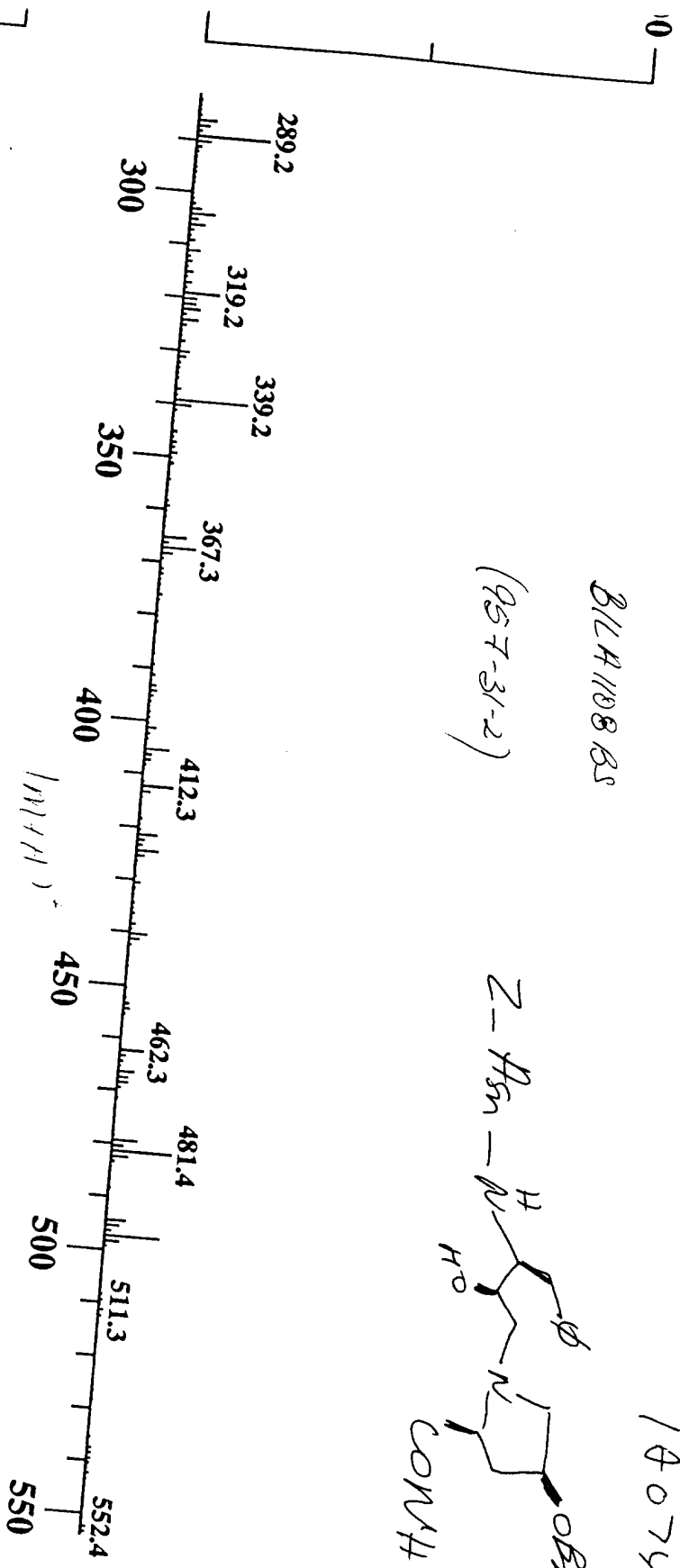
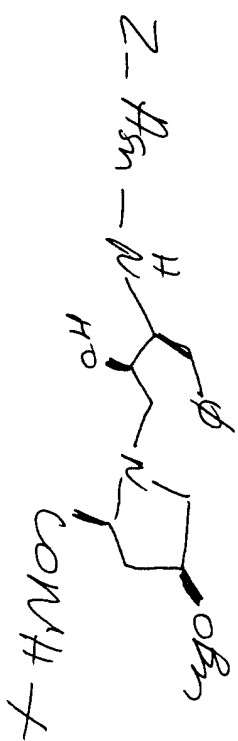
Spectrum #	
¹ H	<u> </u>
¹³ C	<u> </u>

scan=4 RT=1:04 (Av 32, 32 A-q) 100% = 16830772 ADC
 LRP + EI csi skiles83-334 and omega b-h fab

B/L 4/108 BS

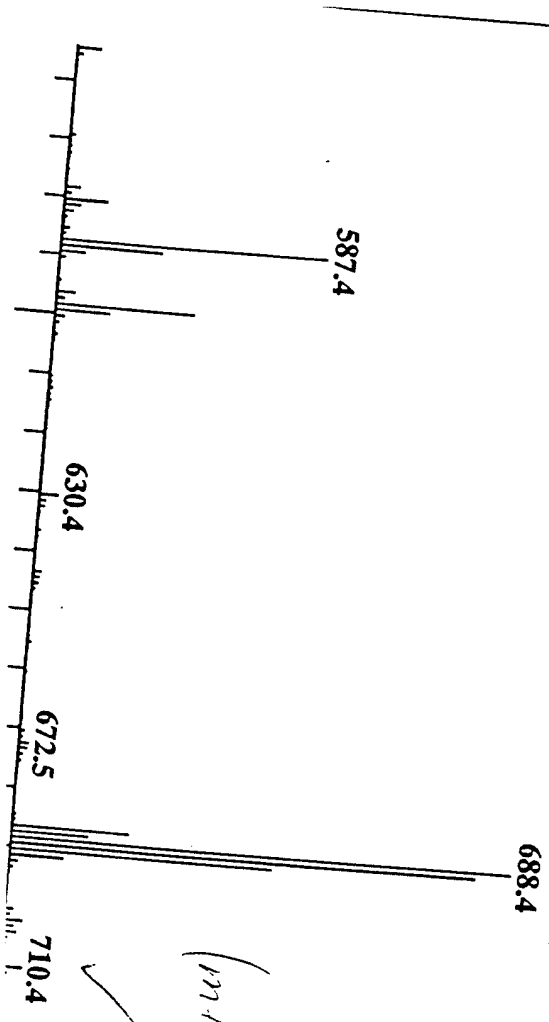
14074

(957-31-2)

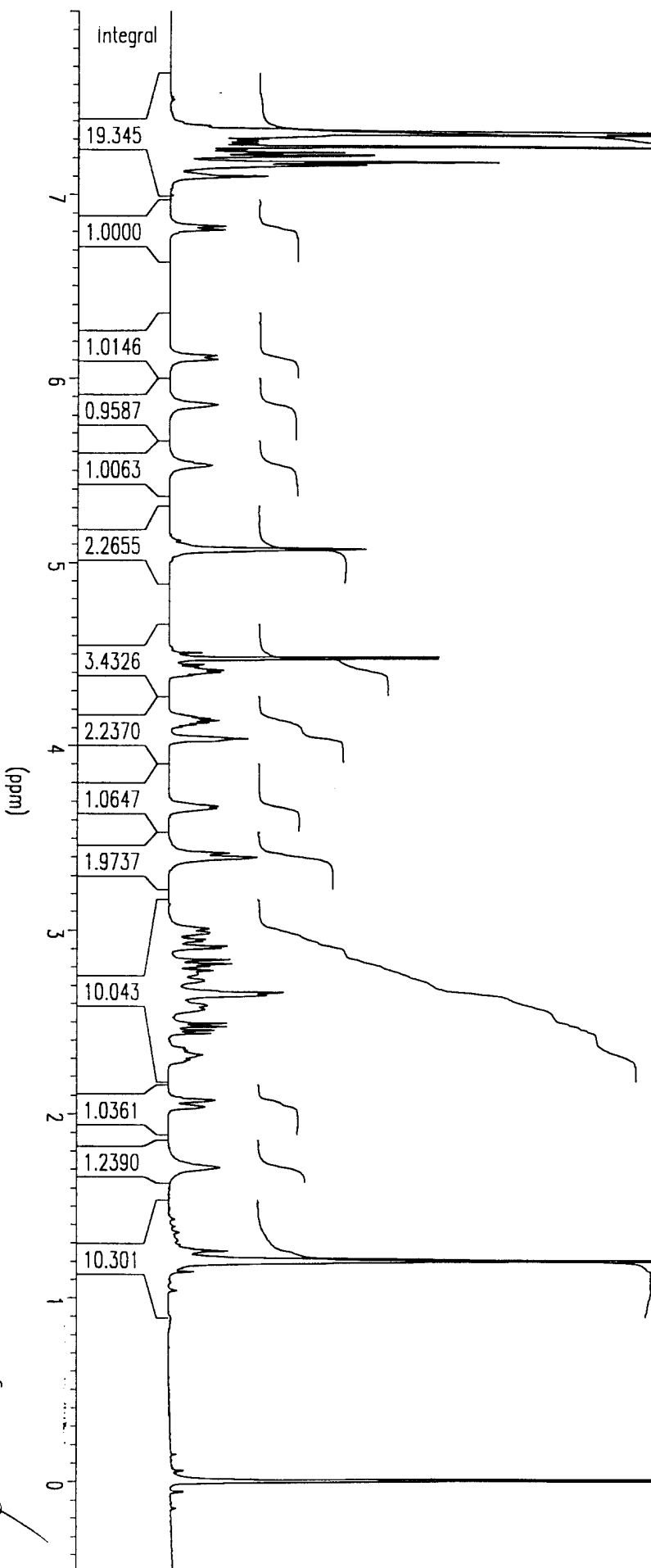
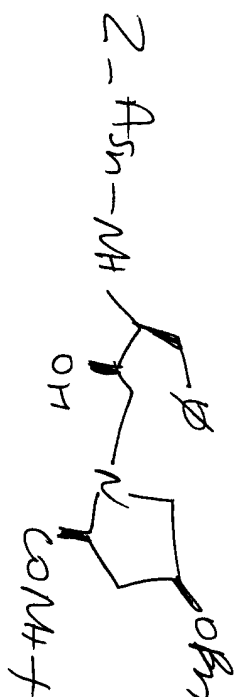


(M+H)⁺

(M+Na)⁺



¹H(400MHz, CDCl₃) 957-31-2, BILA1108BS



11.6096

Dr 199

Request for NMR/MS Analysis

Sample ID: 957-376 31471116BS

Phone Ext. _____ () Call _____

MS Information Desired: 638.86-28-1

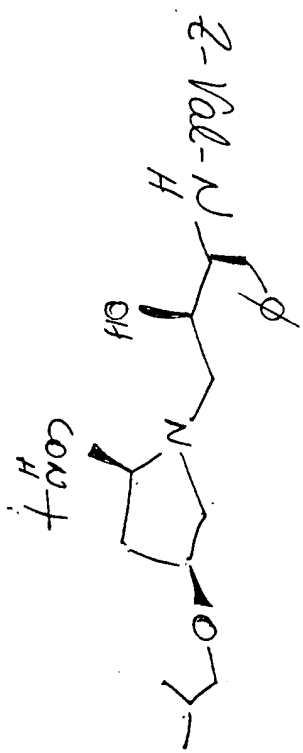
NMR Information Desired:

Mol Formula	Solubility
$C_{36}H_{54}N_4O_2$	

5 Observed $\text{NH}^+ = 583.4$ of LSHs
 of the matrix
 III
 $\text{m-Sr} + 2\text{H}$

11/4/91

Complete Reaction/Isolation/Solvents Used



☐	Spectrum and integral only
☐	Structure confirmation
☐	Structure elucidation
☐	Other _____

Solvent: $[\quad] \text{CDCl}_3$ $[\quad] \text{DMSO-d}_6$

D₂O Exchange: ☐ Yes ☐ No

Nucleus: ☐ ^1H ☐ ^{13}C
☐ Other _____

NMR Lab Use

Spectrum #

五

Dr.

17



•

1



05/19/8

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.—ANALYTICAL CHEMISTRY

Request for NMR/MS Analysis

Submitter: Wda Boeys

Sample ID: 957-3912 BILAH117 BS

Date: December 17, 1990 ☐ Return Sample

Phone Ext: ☐ Call

Special Precautions

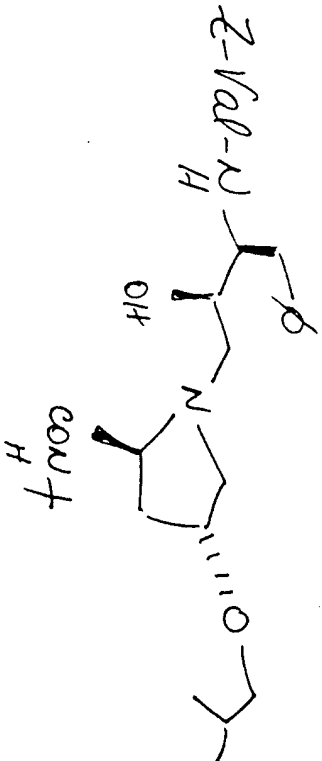
MS Information Desired:

Mol Wt 638.86g m p / b p

Mol Formula C₃₆H₃₇N₄O₆ Solubility

MS Lab Use

Complete Reaction/Isolation/Solvents Used



NMR Information Desired:

- ☐ Spectrum and integral only
- ☐ Structure confirmation
- ☐ Structure elucidation
- ☐ Other:

Solvent: ☐ CDCl₃ ☐ DMSO-d₆

☐ D₂O ☐ Other

D₂O Exchange: ☐ Yes ☐ No

☐ If necessary

Nucleus: ☐ ¹H ☐ ¹³C

☐ Other

NMR Lab Use

Spectrum #

¹ H	
¹³ C	

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67* *68* *69* *70* *71* *72* *73* *74* *75* *76* *77* *78* *79* *80* *81* *82* *83* *84* *85* *86* *87* *88* *89* *90* *91* *92* *93* *94* *95* *96* *97* *98* *99* *100*

11 *30* *31* *32* *33* *34* *35* *36* *37* *38* *39* *40* *41* *42* *43* *44* *45* *46* *47* *48* *49* *50* *51* *52* *53* *54* *55* *56* *57* *58* *59* *60* *61* *62* *63* *64* *65* *66* *67*

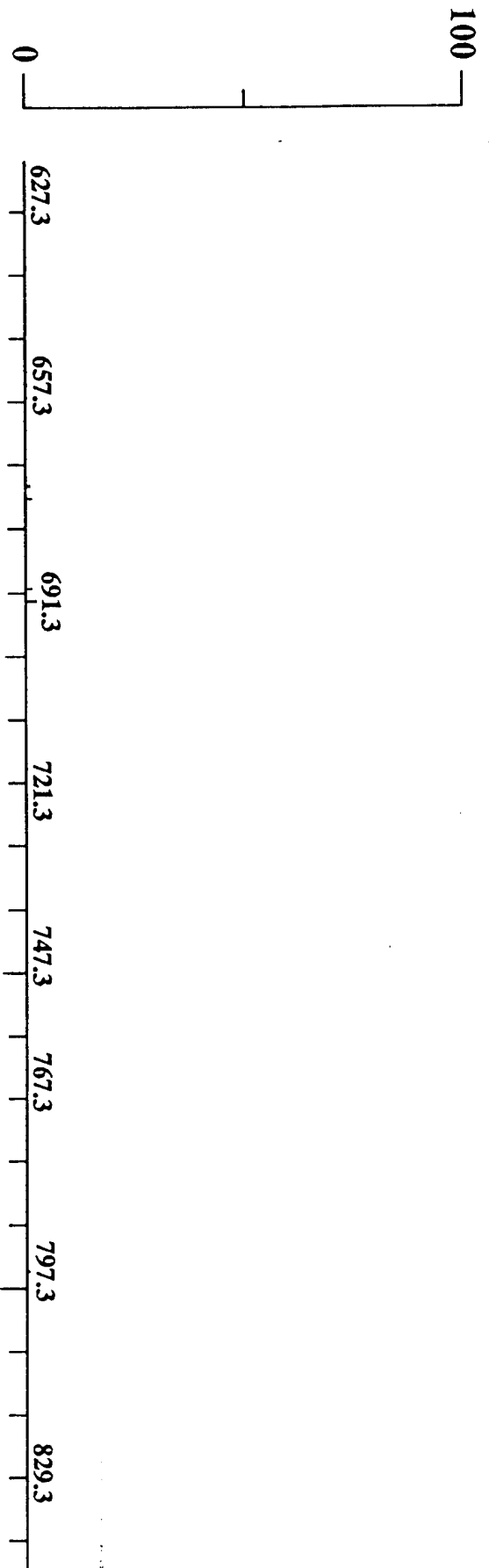
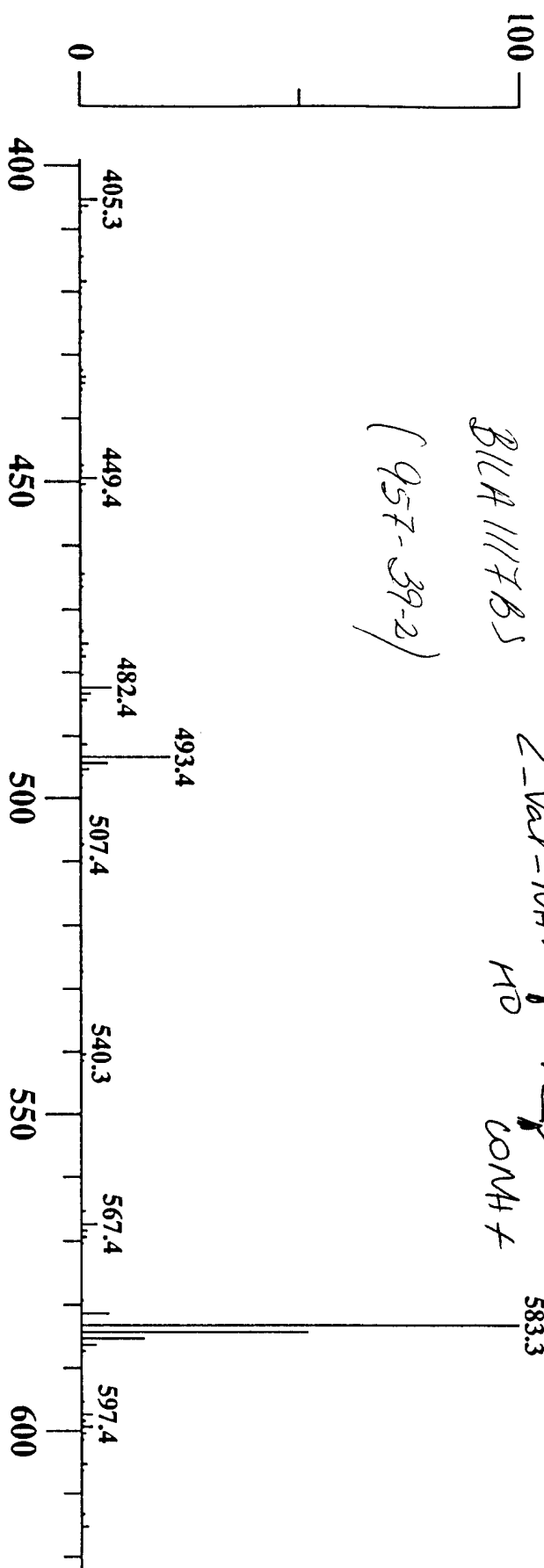
ADC 100% = 1.25644
000-200

Z-Wahl-NH

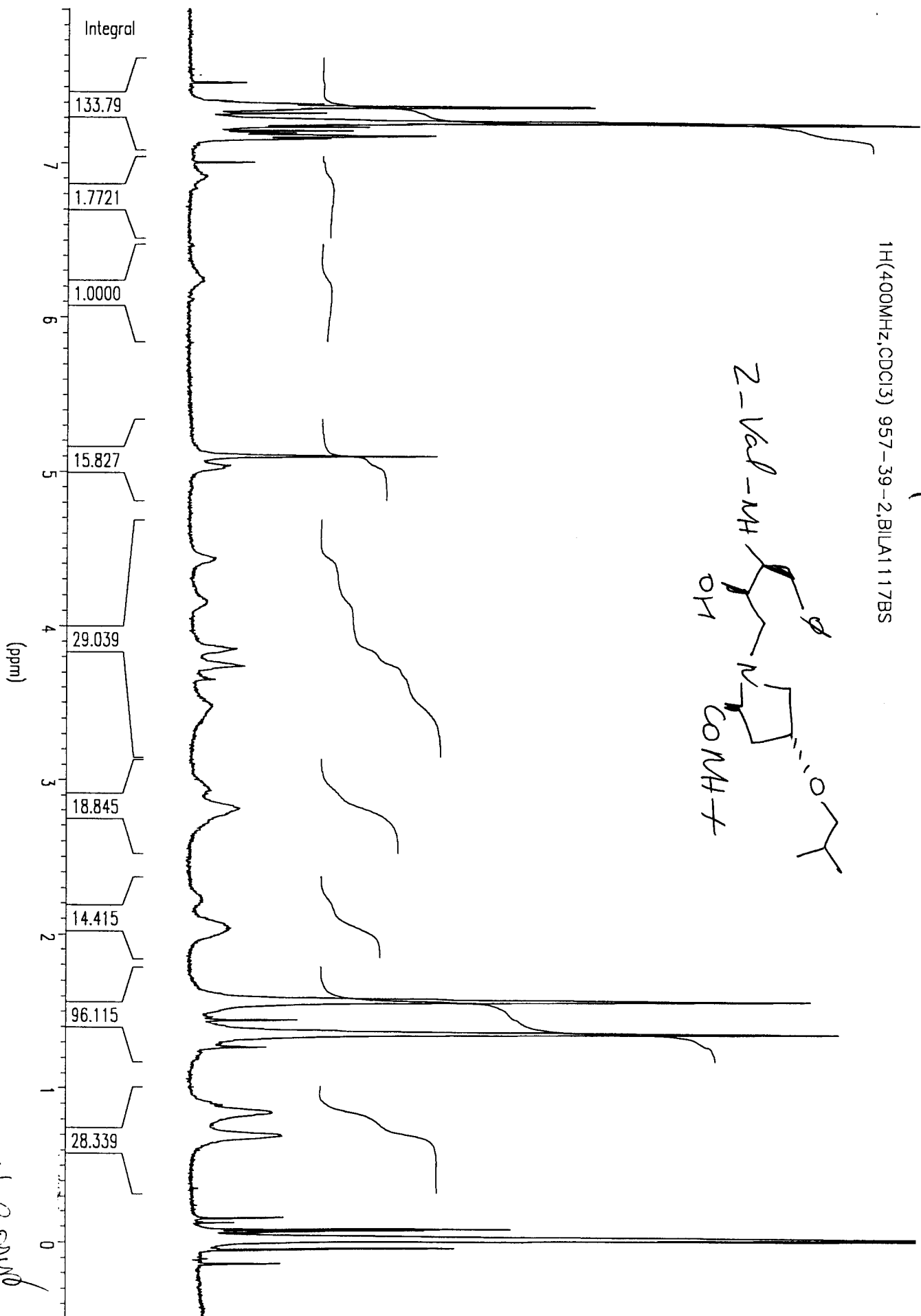
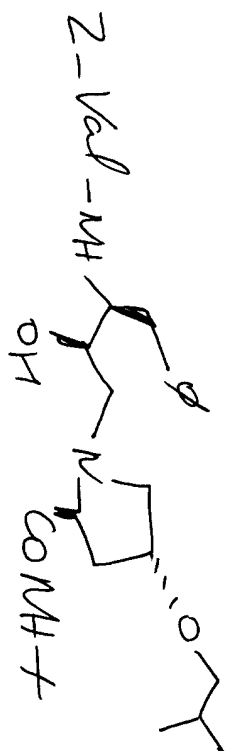


CM158

(957-39-2)



¹H(400MHz,CDCl₃) 957-39-2,BILA117BS



11.6 g

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.—ANALYTICAL CHEMISTRY

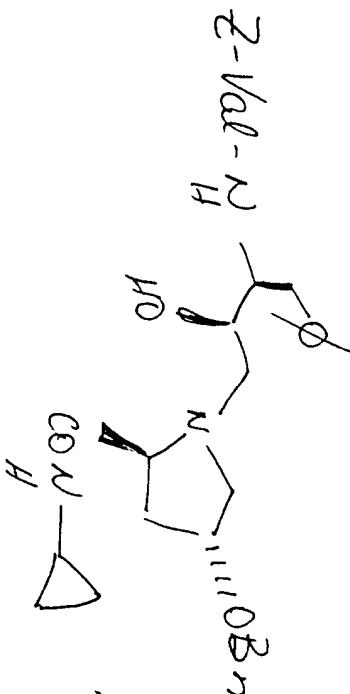
Request for NMR/MS Analysis

Submitter: Lida GokysSample ID: 957-10712 BIL A1174BSDate: February 7/91 ☐ Return SamplePhone Ext.: ☐ CallSpecial Precautions:

MS Information Desired:

Mol Wt: 656.839 m p/b p: Mol Formula: C₃₈H₄₈N₄O₆ Solubility: MS Lab Use: 6g/17mg LSIMS2/15/91obs MHT consist. withexp. prod.G. Hansen

Complete Reaction/Isolation/Solvents Used



NMR Information Desired:

- ☐ Spectrum and integral only
- ☐ Structure confirmation
- ☐ Structure elucidation
- ☐ Other:

Solvent: ☐ CDCl₃ ☐ DMSO-d₆☐ D₂O ☐ Other D₂O Exchange: ☐ Yes ☐ No☐ If necessaryNucleus: ☐ ¹H ☐ ¹³C☐ Other

NMR Lab Use

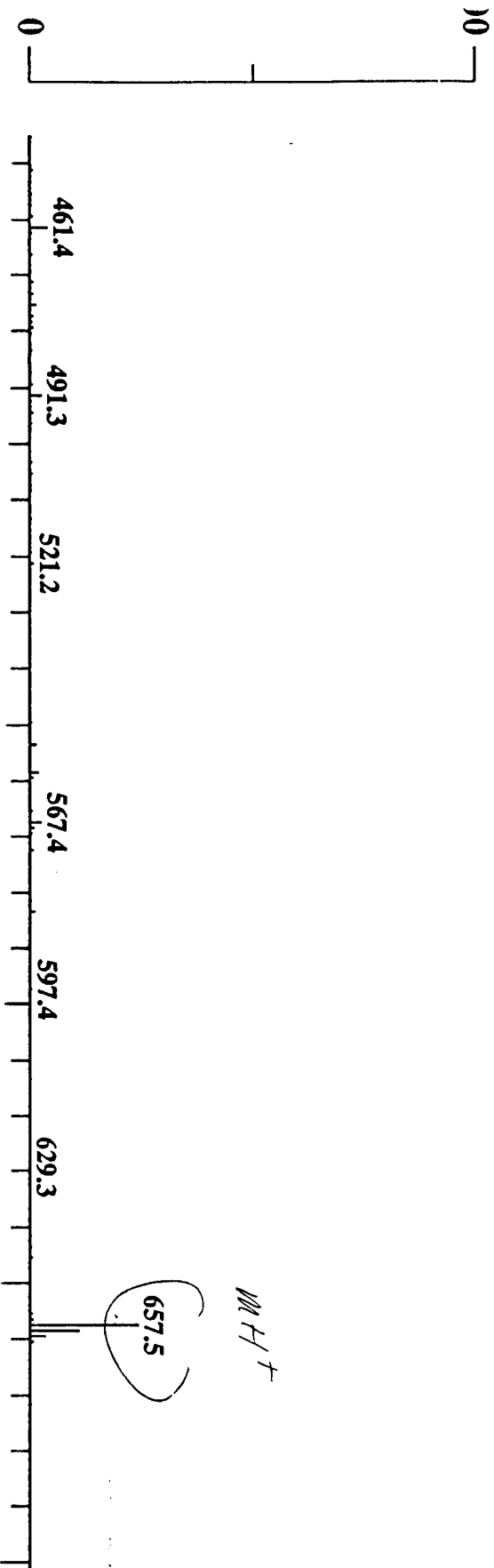
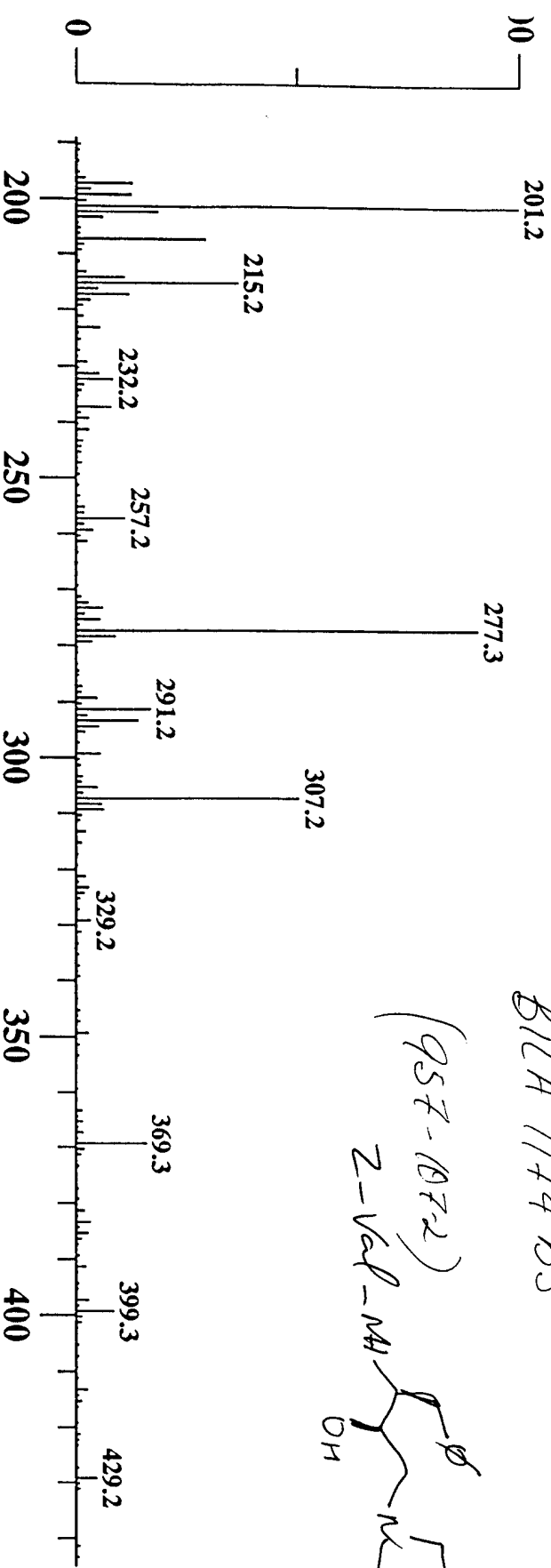
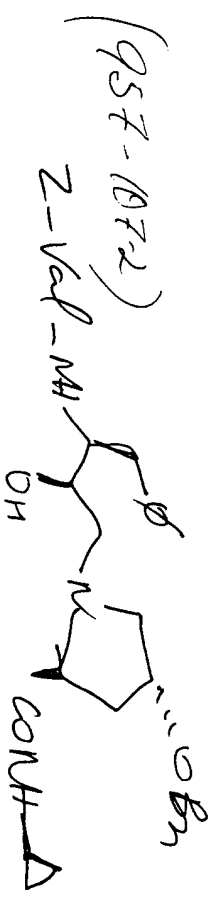
Spectrum #

¹ H	
¹³ C	

Scan=8 RT=3:40 (Av 36-39 A) 100% = 1735 ADC
 2/91 15:53 LRP +EI biomega 2/15/91 pos |sims

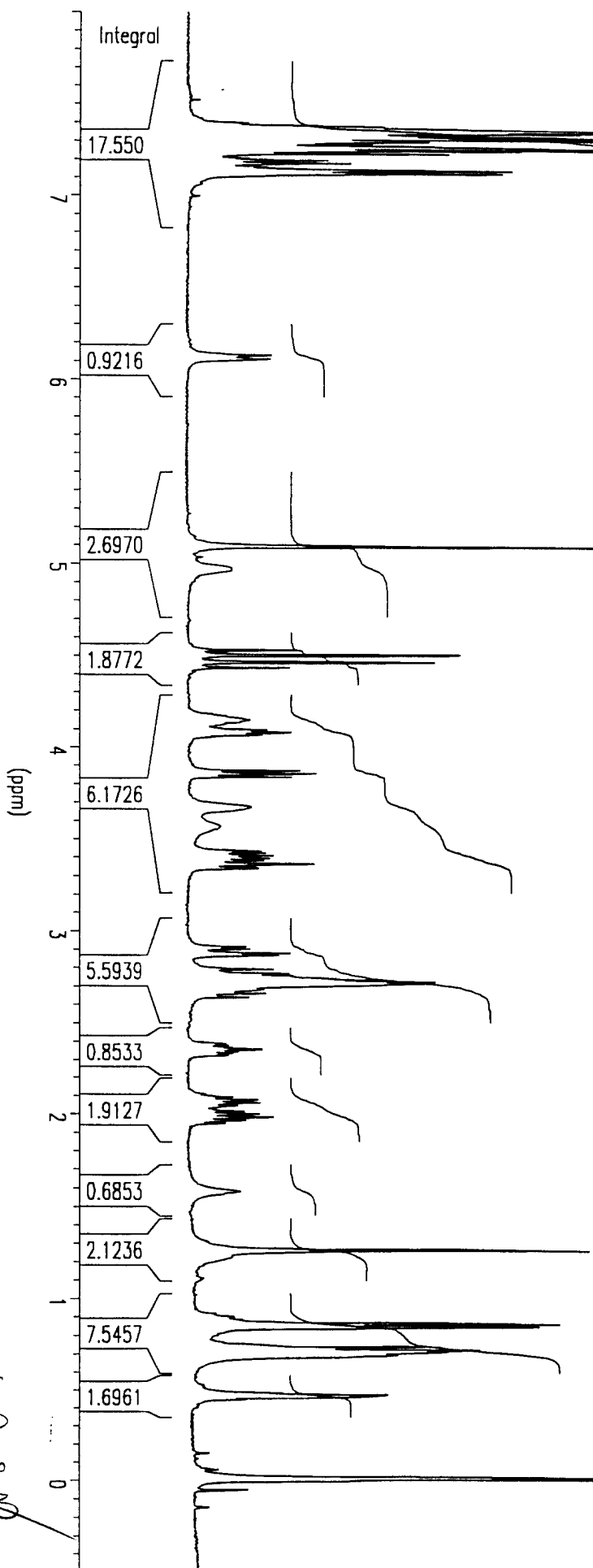
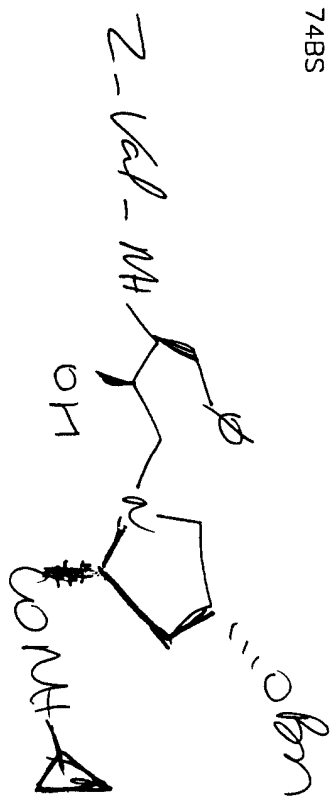
15045

BILH 1174 BS



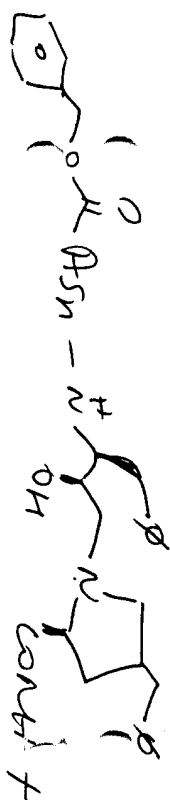
MH⁺

¹H NMR(400MHz,CDCl₃), 957-107-2, BILA1174BS



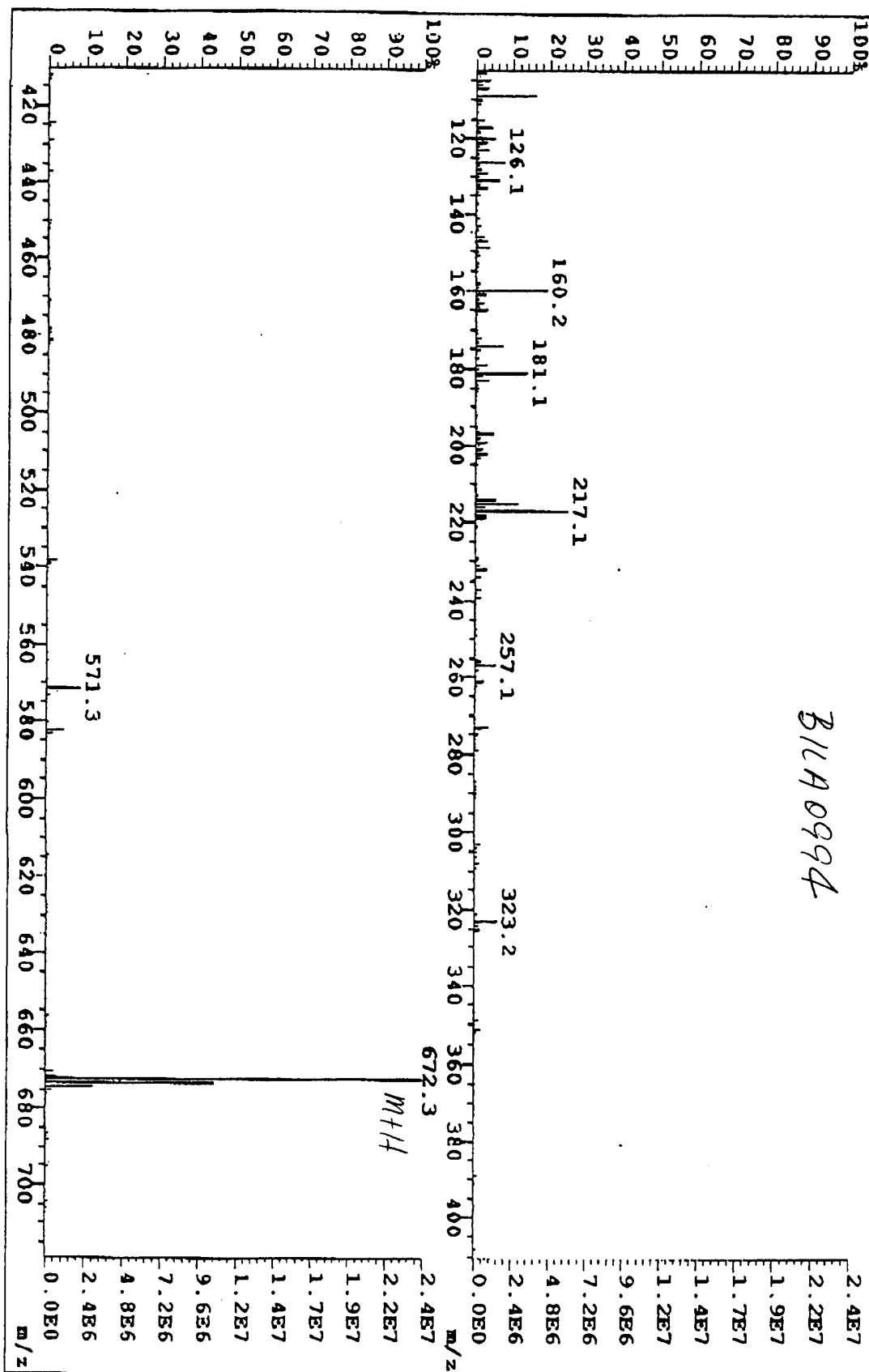
11.8.9.2019

Entry #8
MS



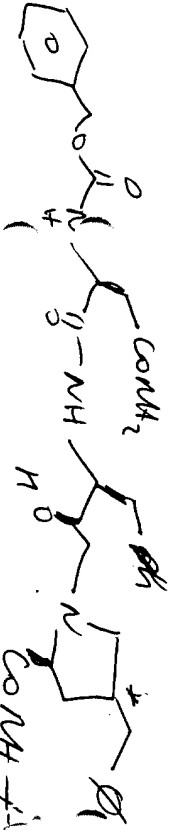
File: V95A2315FAZ15 Ident: 1 Acq: 23-JAN-1995 11:39:32 +0:09 Cal: GO 1
AutospecQ FAD+ Magnet Bp1: 23997264 TIC: 150928096 Flags: HALL
File Text: 782-105-1-THIO

B1LA0994



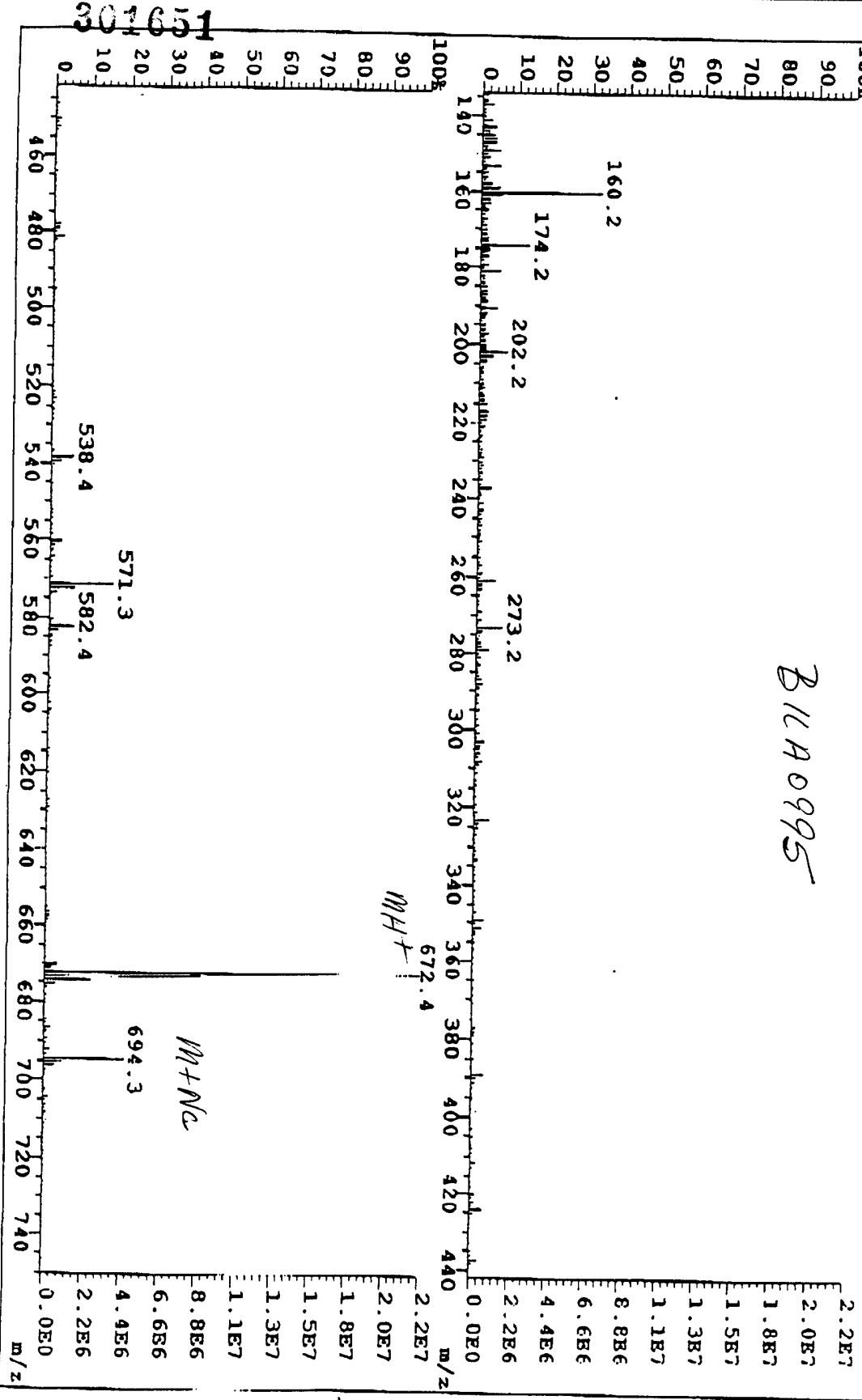
V6 95A193 B1LA0994 BATCH 1

Entry #9
MS



File: V95A2318FAZ01 Ident: 1 Acq: 23-JAN-1995 11:53:51 +0:07 Cal: GO_1
AutoSpecQ FAB+ Magnet BpI: 27855794 TIC: 240723680 Flags: BALL
File Text: 782-105-3-7H10

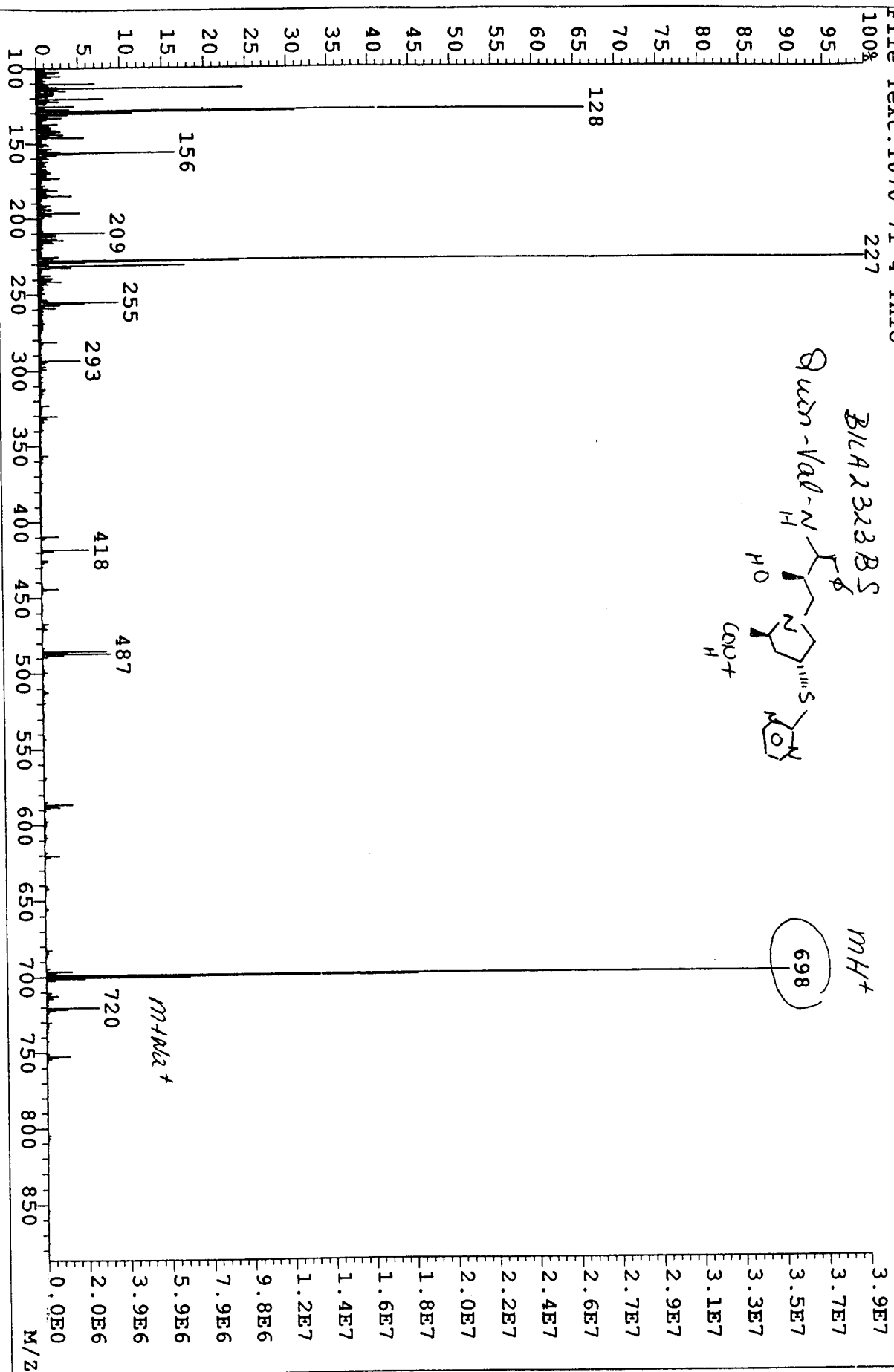
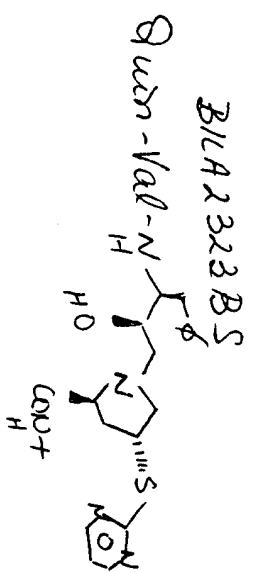
BILA0995



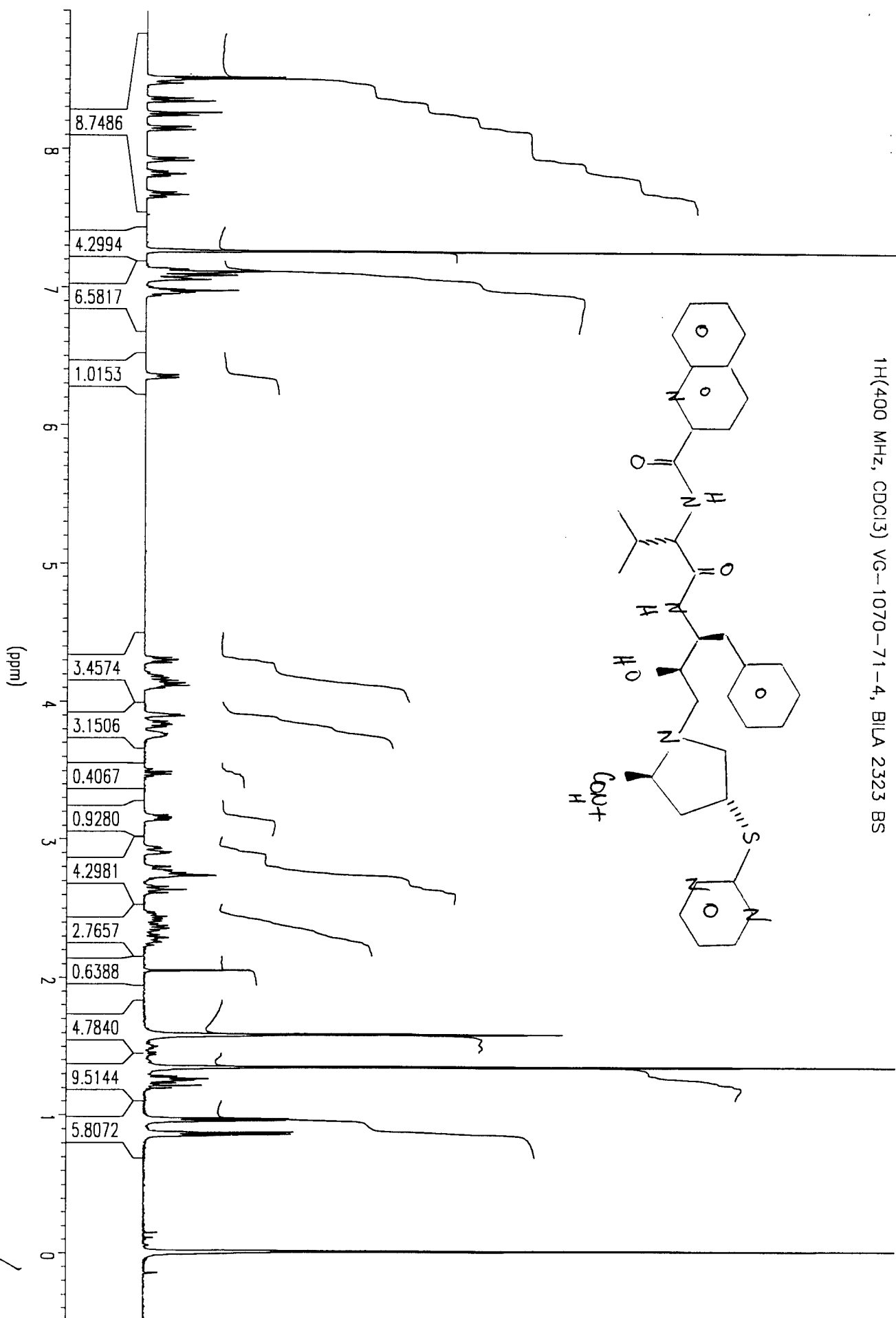
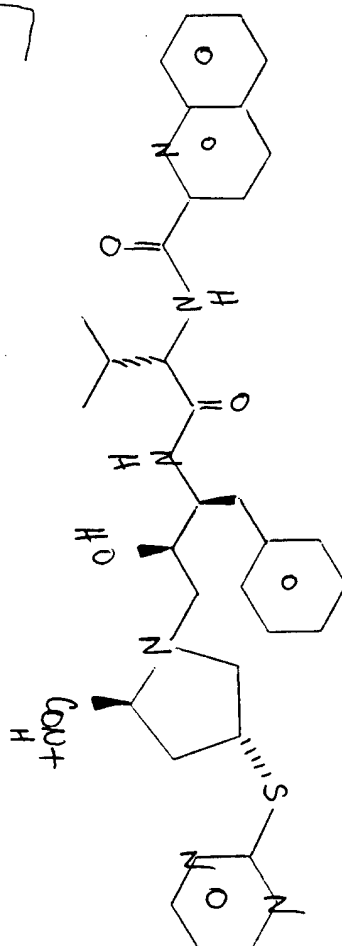
V6 95A194 BILA0995 BATCH 1

V8 922089

File: V92K1738FAZ01 Ident: 5 Acq: 17-NOV-1992 16:20:58 +0:42 Cal: GO
AutoSpecQ FAB+ Magnet BPI: 39267056 TIC: 364698816 Flags: HALL
File Text: 1070-71-4-THIO



¹H(400 MHz, CDCl₃) VG-1070-71-4, BILA 2323 BS

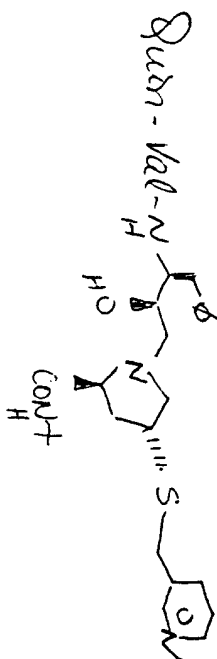


114 mvp

Entry #11
MS

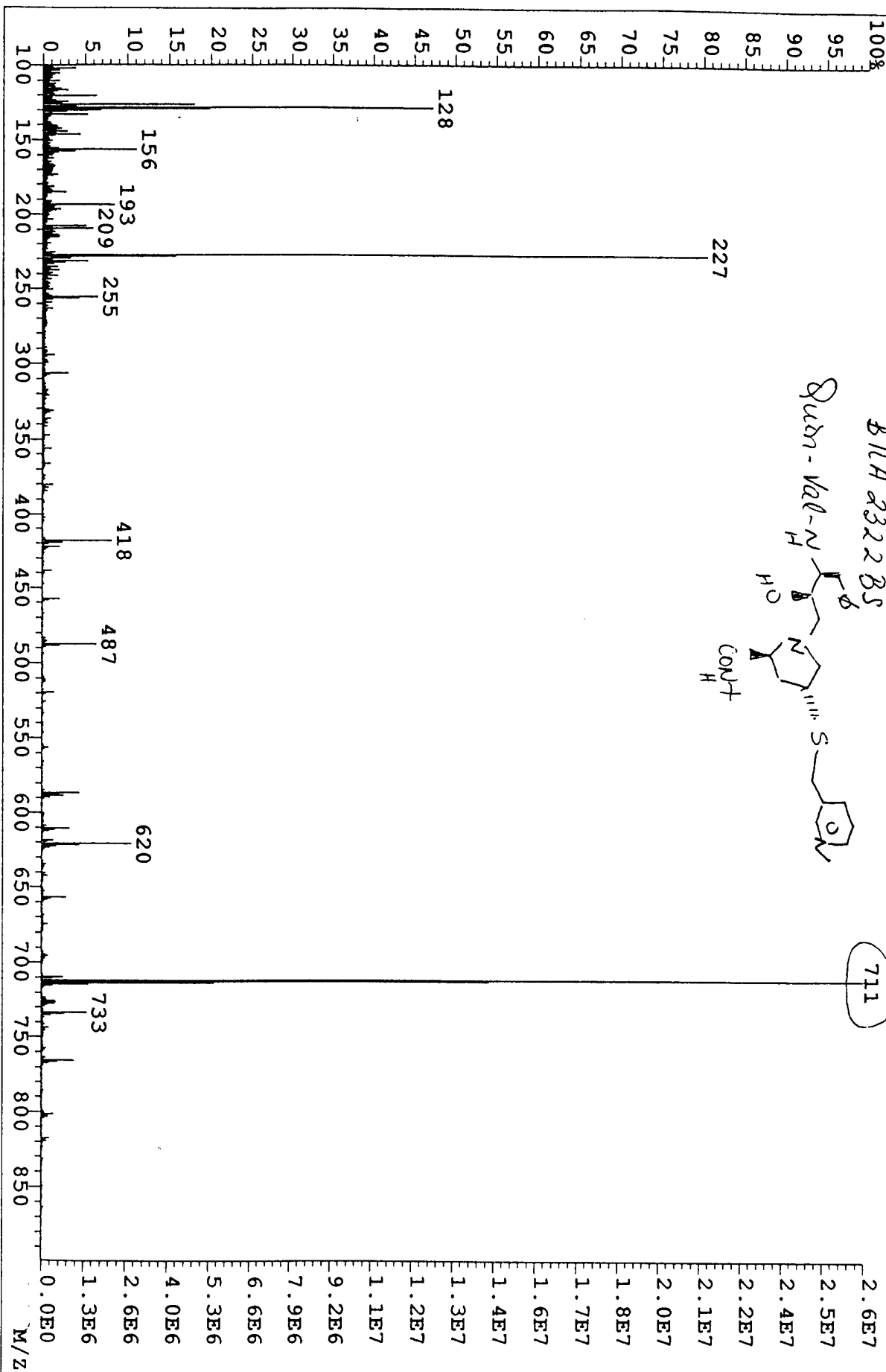
File: V92K1733FAZ01 Ident: 3 Acq: 17-NOV-19, 2 15:42:42 +0:26 Cal: GO
AutoSpecQ FAB+ Magnet BPI: 26369236 TIC: 233188368 Flags: HALL
File Text: 1070-69-3-thio

B11A 232285

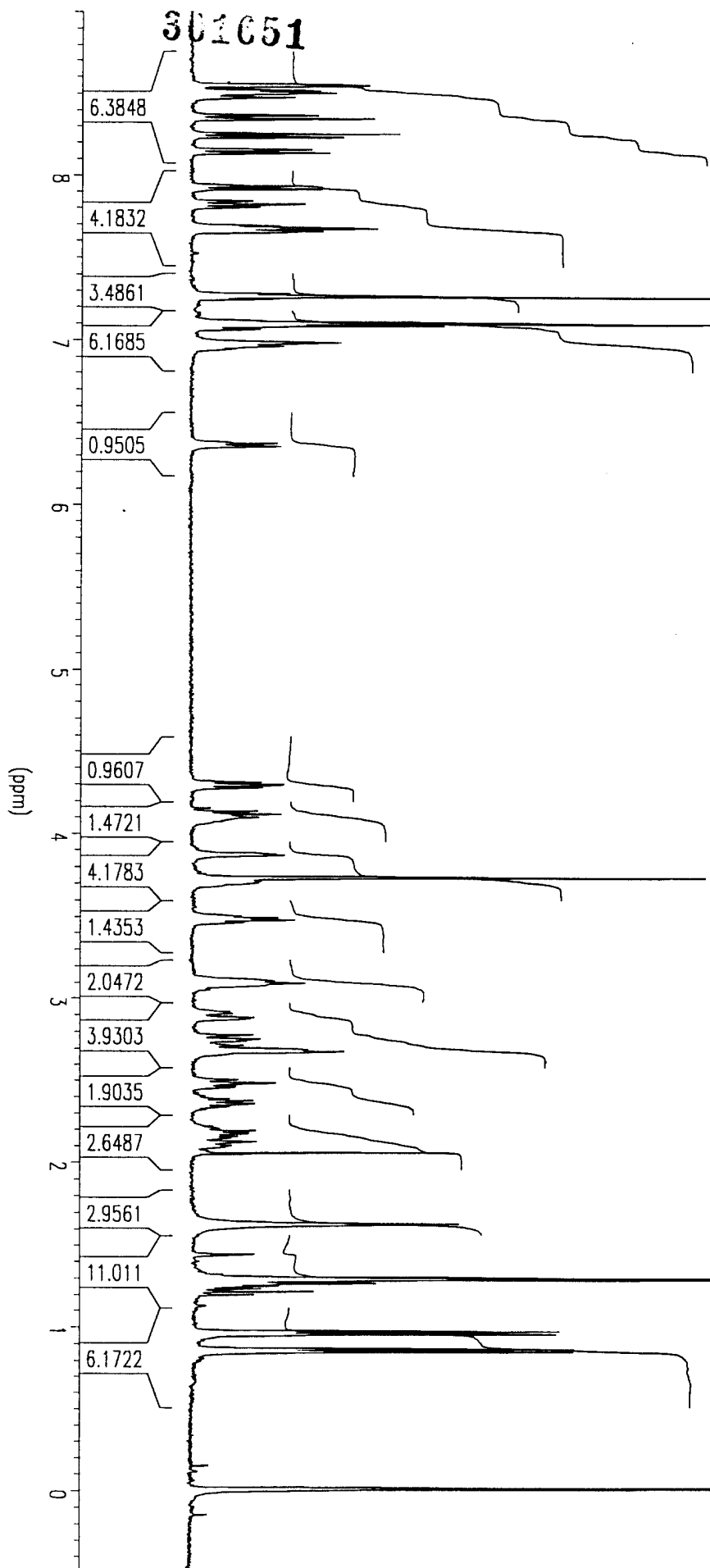
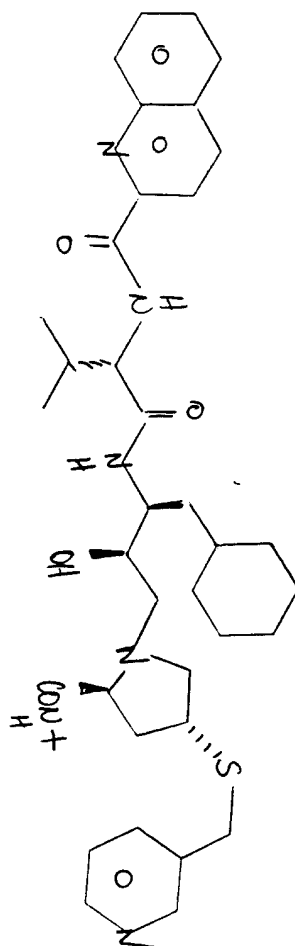


711

922088



¹H(400MHz,CDCl₃) VG-1070-69-3, BILA 2322 BS



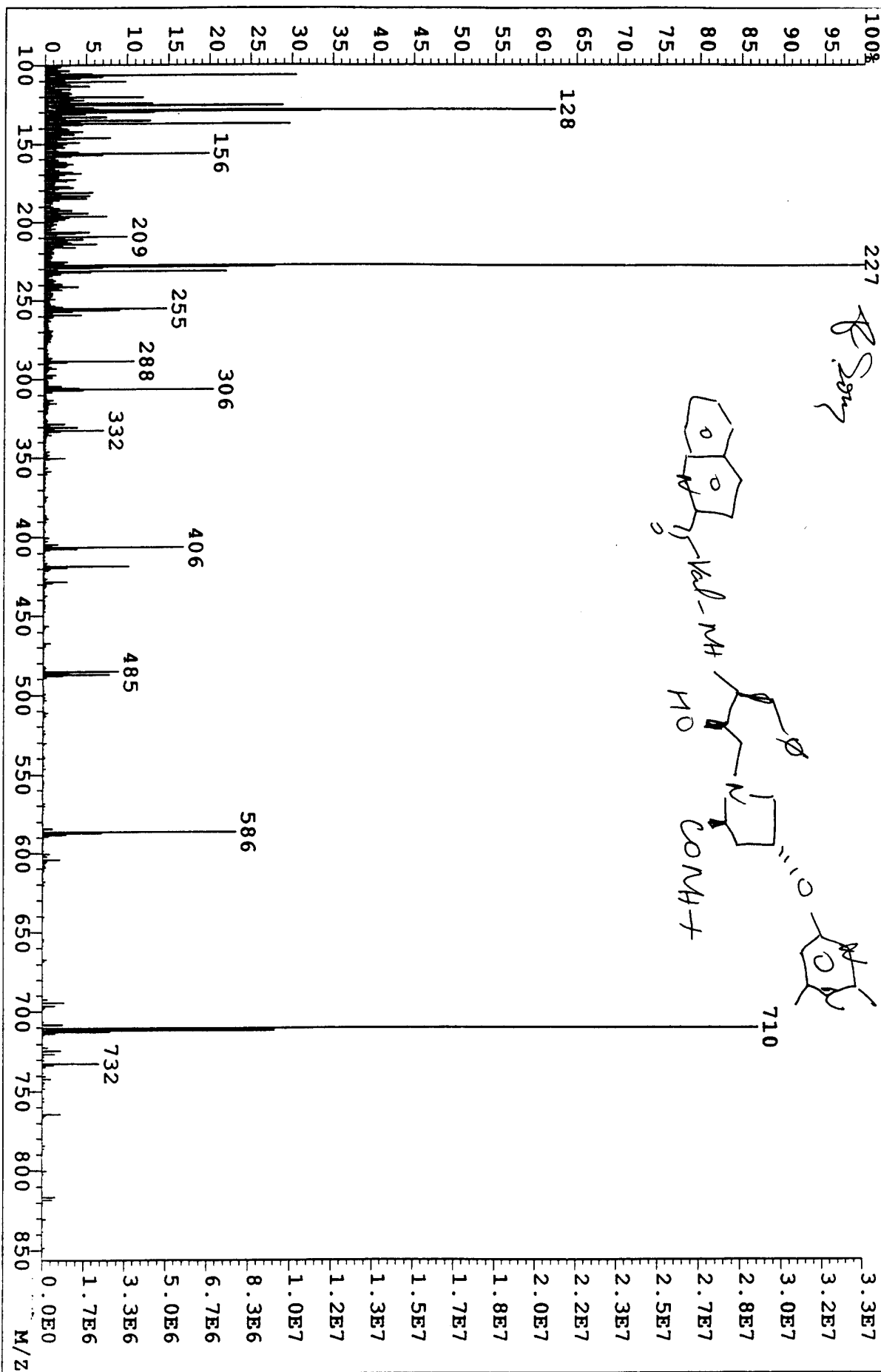
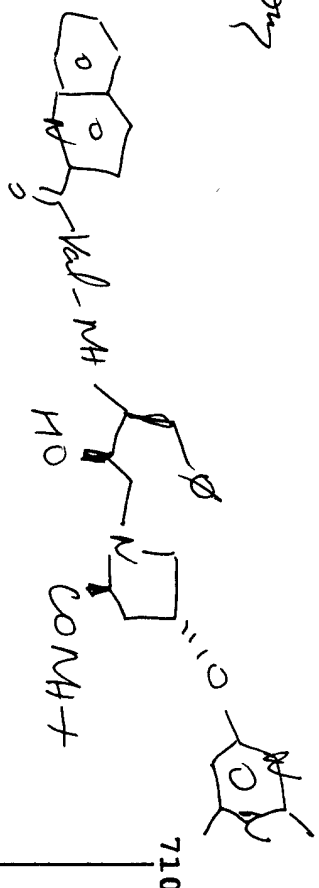
1.4-08117

Entry #12
MS + NMR

BTLA 23/4/85

File: V92K1227FAZ01 Ident: 2 Acq: 12-NOV-19 17:14:20 +0:15 Cal: GO
AutoSpecQ FAB+ Magnet Bp1: 33302630 TIC: 432253152 Flags: HALL
File Text: FS-1206-56A-THIO

R. Sany



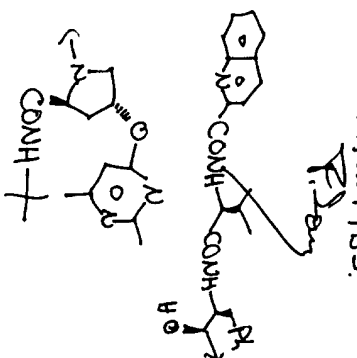
927054

R. Sany

5 Nov 1992.

FS-1206-56-A

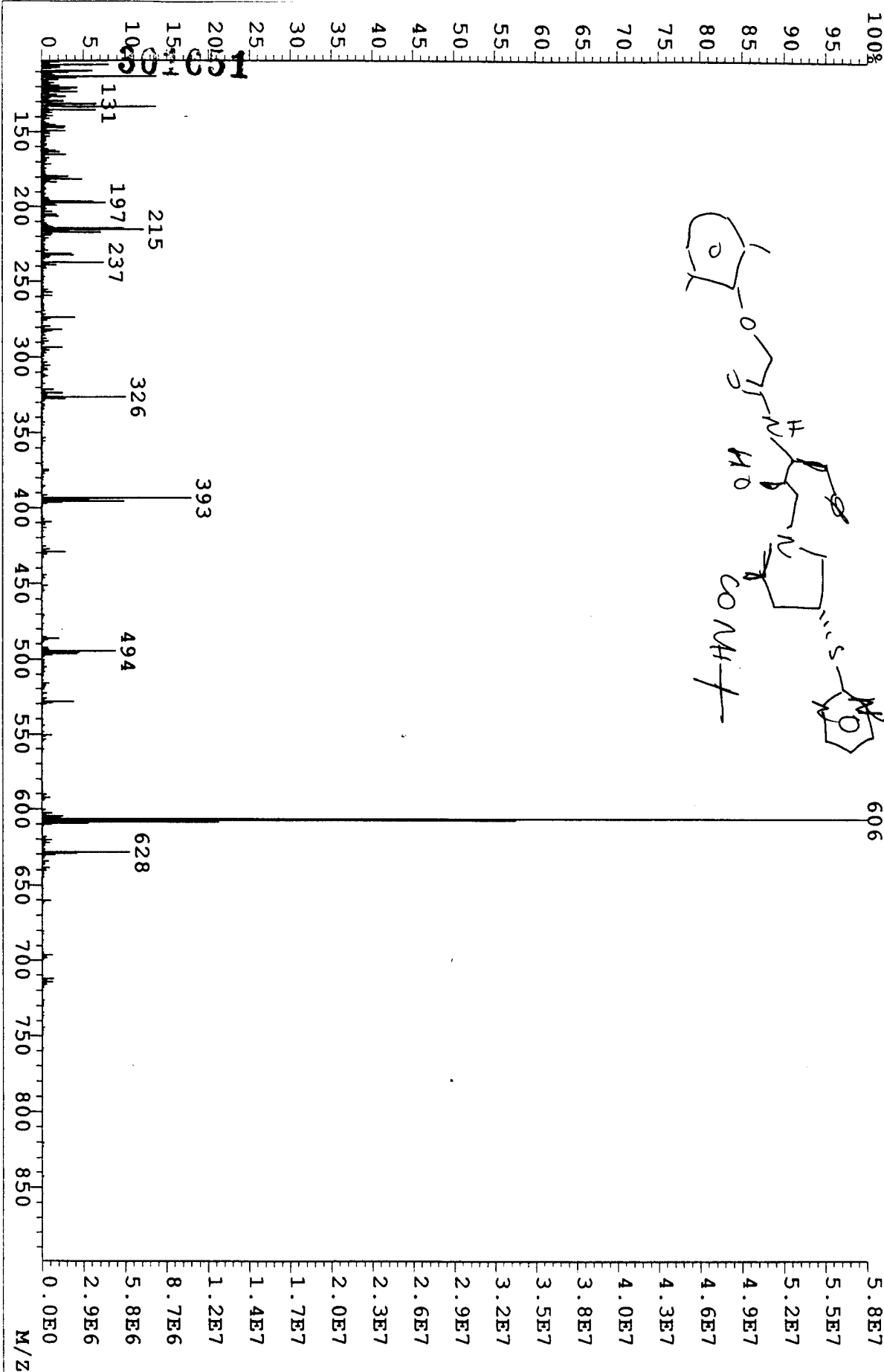
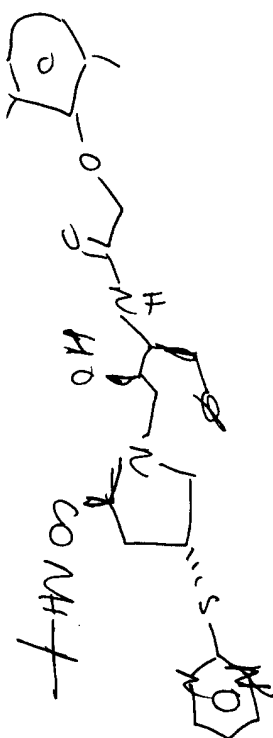
BIL A2314BS



Entry #13
MS + NMR

File: V92KI309FAZ01 Ident: 2 Acq: 13-NOV-1992 14:52:52 +0:20 Cal: GO
AutospecQ FAB+ Magnet BpI: 57751408 TIC: 429353280 Flags: HALL
File Text: 1205-197-THIO

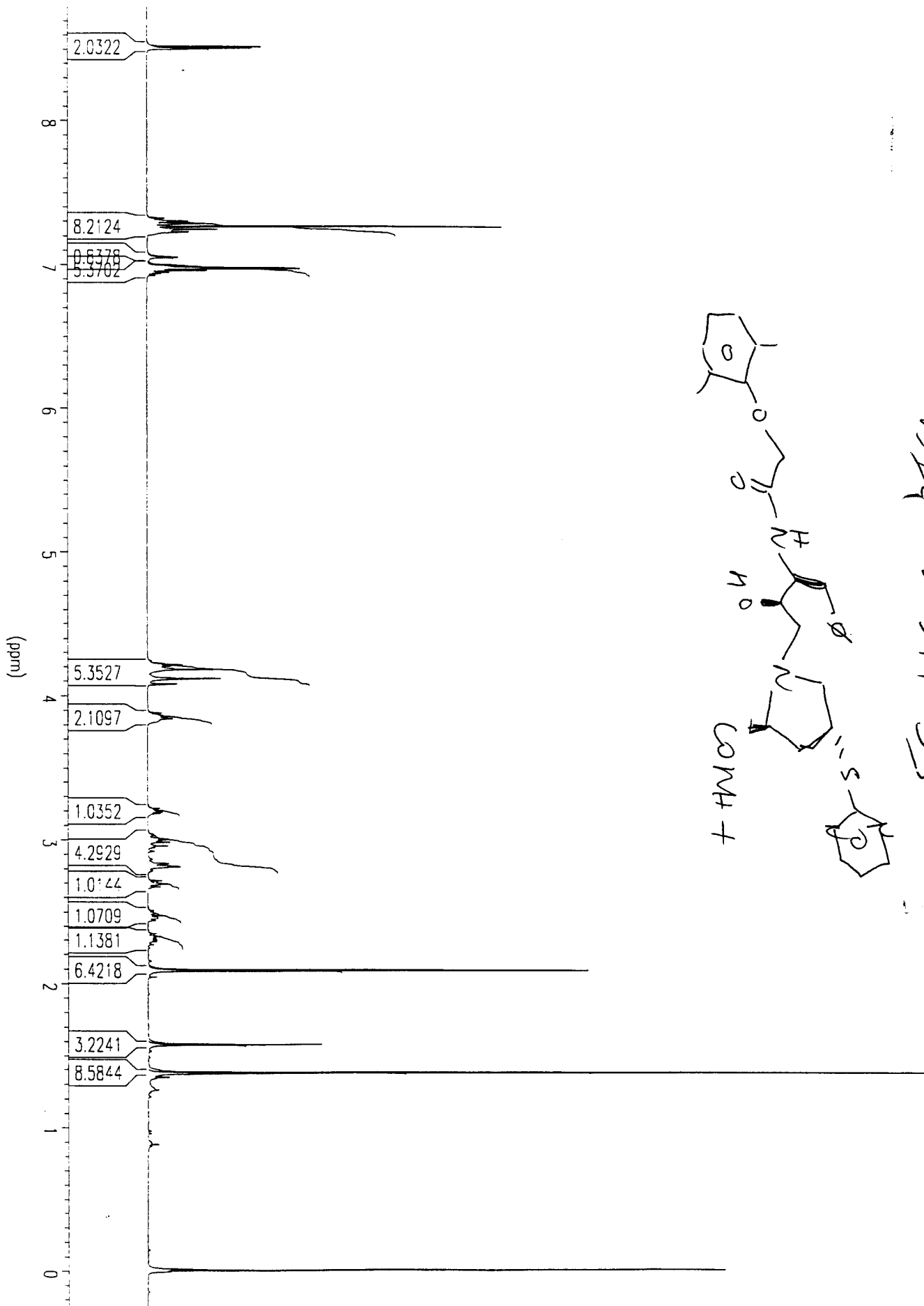
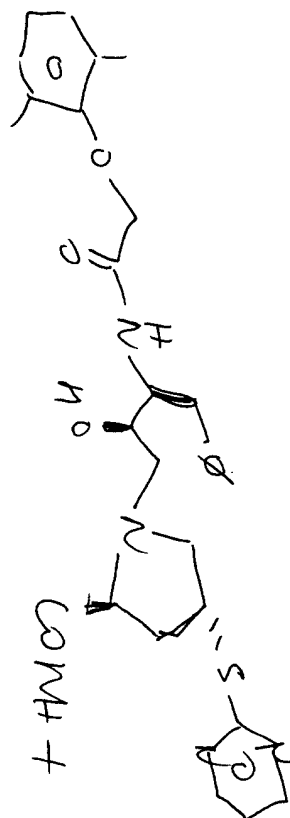
8-A 231785



C. Grand-Maitre
17/11/92

³¹P NMR 400MHz 1205-197

BZA 2317 B5

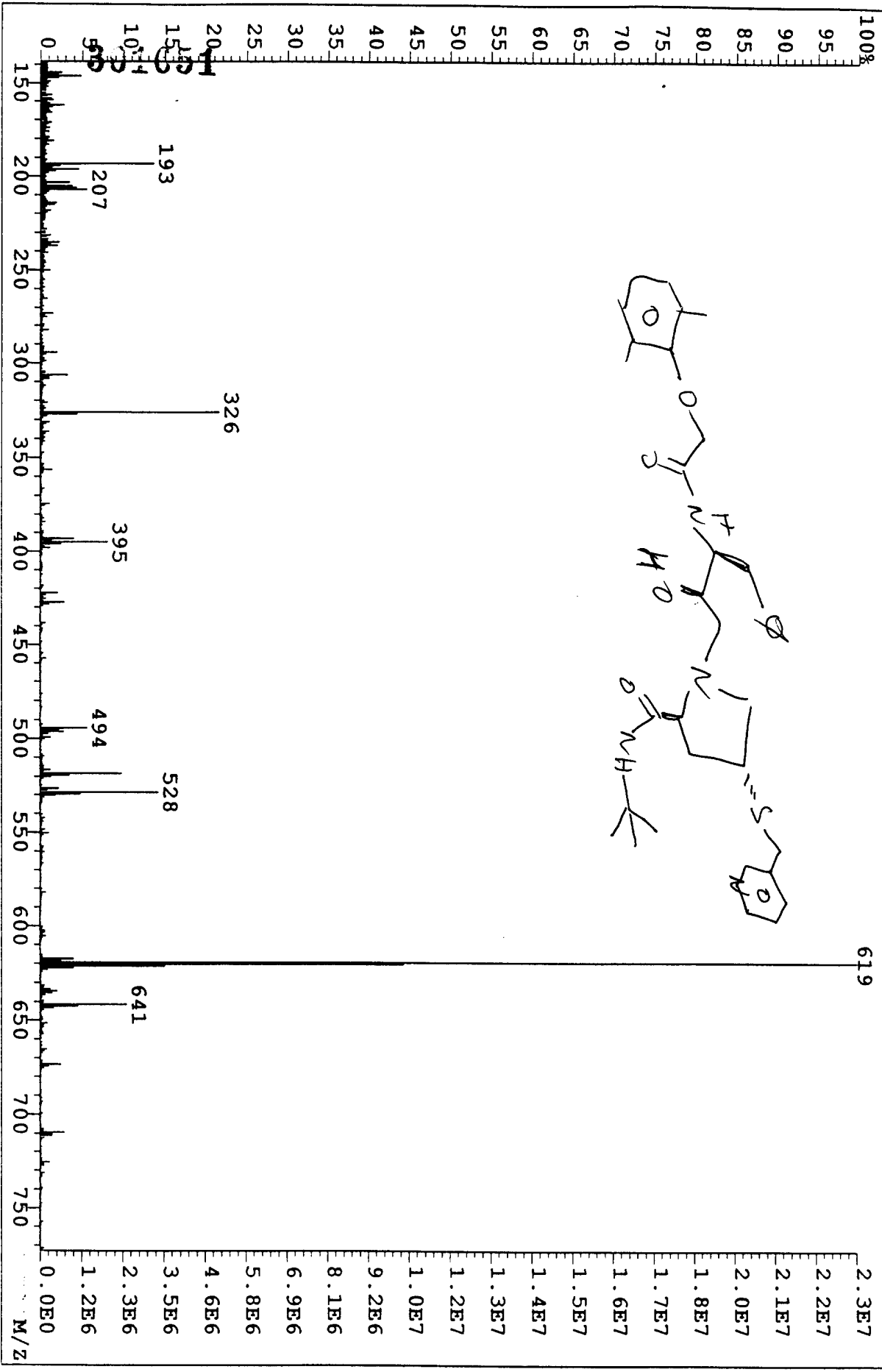
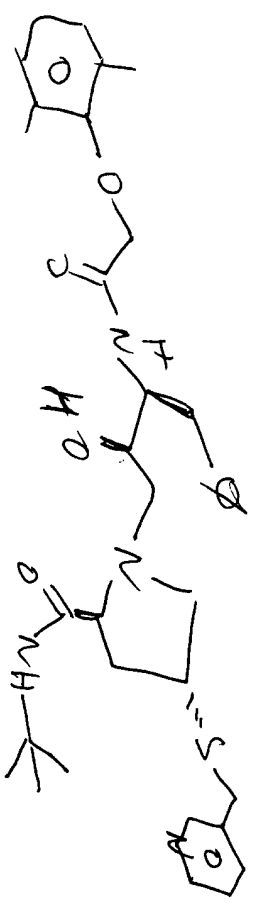


Entry #14
MS + NMR

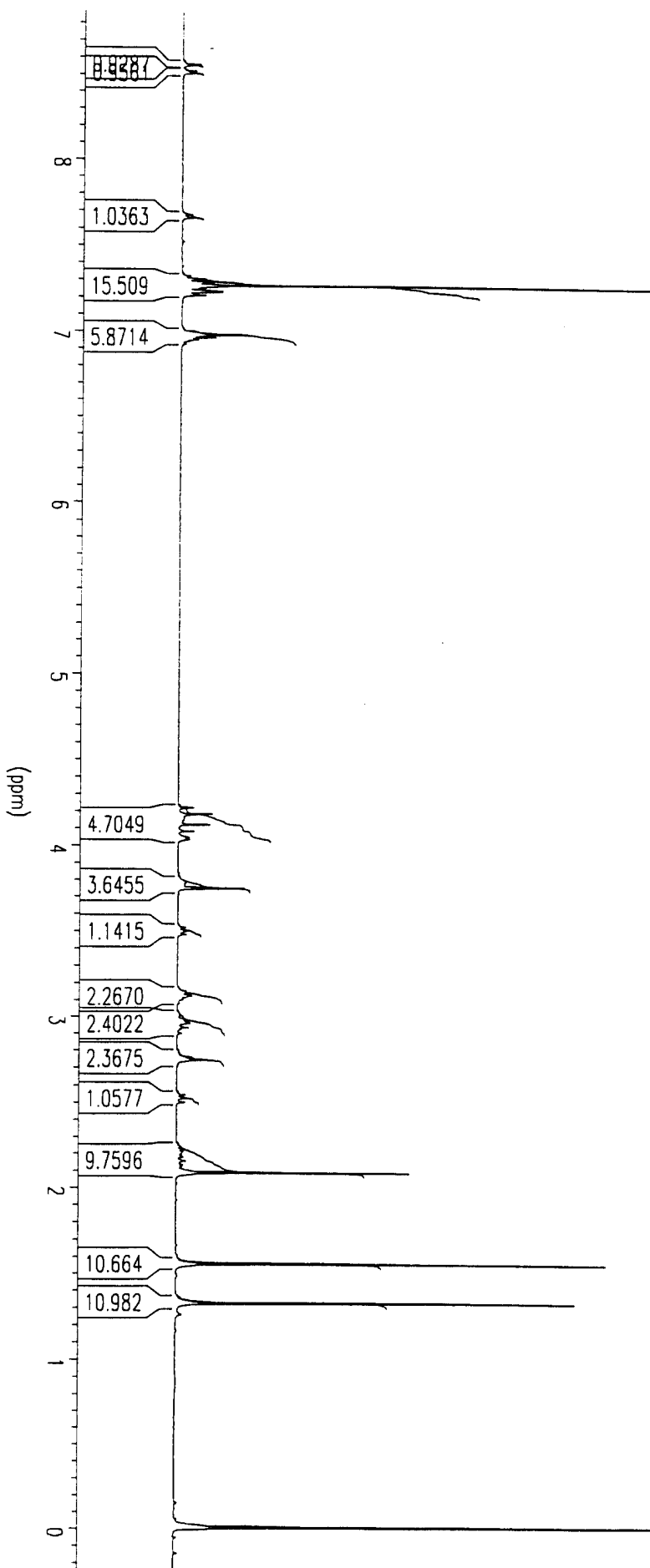
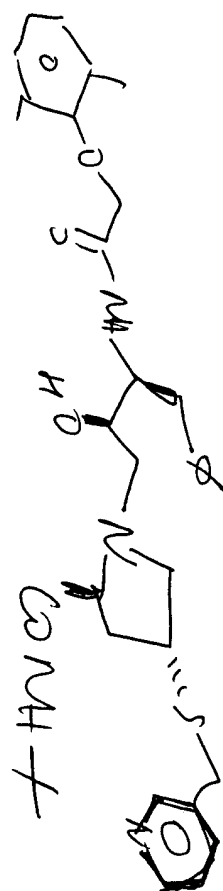
23/11/92

BICA 2325PS
CGM 922100

File: V92K1809FAZ01 Ident: 4 Acq: 18-NOV-92 16:08:49 +0:40 Cal: GO
AutoSpecQ FAB+ Magnet BpI: 23039632 TIC: 219957360 Flags: HALL
File Text: 1205-199-THIO

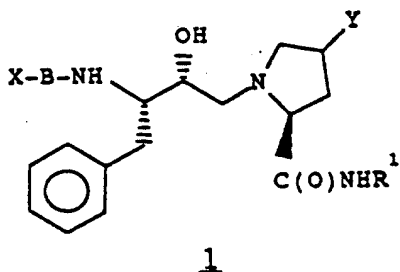


BZLA: 932585



四、中文發明摘要(發明之名稱： 替 HIV 蛋白酶抑制劑之經取代吡咯啉衍生物)

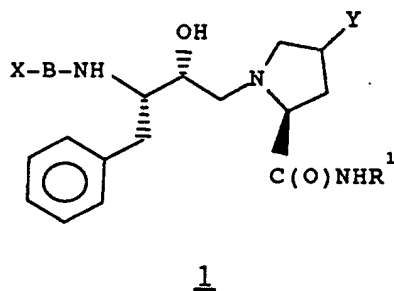
本發明係揭示下式 I 之化合物



其中 X 為端末基，舉實例說明，為芳氧羰基或烷酯基；B 不存在或為氨基酸之殘留物，例如，纈胺酸或天門冬胺酸；R¹ 為烷基；而 Y 為環狀取代基，例如，苯基，苯氧基，苯硫基或 2-吡啶硫基。此組合物抑制人類免疫不全病毒 (HIV) 之蛋白酶的活性與干擾 HIV 導致人類細胞的細胞病理變化。這些性質使得這種化合物可用於對抗 HIV 之感染。

英文發明摘要(發明之名稱： "SUBSTITUTED PYRROLIDINE DERIVATIVES AS HIV PROTEASE INHIBITORS")

Disclosed herein are compounds of formula 1



wherein X is a terminal group, for example, an aryloxy carbonyl or an alkanoyl; B is absent or an amino acid residue, for example, Val or Asn; R¹ is

附註：本案已向 美 國 (地區) 申請專利，申請日期 1992.3.13 案號：850,596

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂

英文發明摘要(發明之名稱：)

alkyl; and Y is a ring substituent, for example, benzyl, benzyloxy, phenylthio or 2-pyridinylthio. The compounds inhibit the activity of human immunodeficiency virus (HIV) protease and interfere with HIV induced cytopathogenic effects in human cells. These properties render the compounds useful for combating HIV infections.

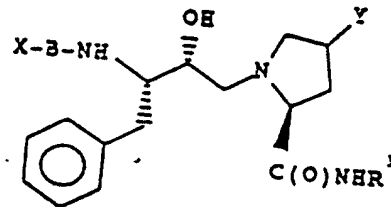
附註：本案已向

國(地區)申請專利、申請日期：

案號：

六、申請專利範圍

1. 一種下式 1 之化合物



1

其中

X 係苄氧羰基，2-噁啉羰基，(2,6-二甲苯氧基)乙酯基；

B 不存在，羧基或天門冬氨酸基；

R¹ 係 (1-6C) 烷基或 (3-6C) 環烷基；及

Y 為苄基，2,6-二甲基-4-噁啉氧基，苄氧基，2-噁啉基硫基，或 (3-吡啶甲基) 硫基；或其治療上可接受之鹽或成鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為苄氧羰基或 2-噁啉基羰基；

B 為羧基或天門冬氨酸基；

R¹ 為 1,1-二甲基乙基或環丙基；

Y 為苄基，2,6-二甲基-4-噁啉氧基，苄氧基，2-噁啉硫基或 (3-吡啶甲基) 硫基；或其治療上可接受之鹽或成鹽。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 (2,6-二甲基苯氧基) 乙酯基；

六、申請專利範圍

B 為不存在；

R¹ 為 1,1-二甲基乙基；

Y 為 2,6-二甲基-4-噻啉氧基，2-噻啉硫基；或其治療上可接受之酸加成鹽。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，係選自：

4(S)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺鹼基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺，

4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺鹼基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺，

4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺鹼基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺，

4(S)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺鹼基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺，

1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺鹼基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-4(S)(2-甲基丙基)吡咯啉-2(S)-醯胺，

1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺鹼基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基-4(R)(2-甲基丙基)吡咯啉-2(S)-醯胺，

4(R)-苄氧基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)纈胺鹼基}胺基

六、申請專利範圍

)-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-環丙基吡咯啉-2(S)-醯胺

4(R)-苄基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺，

4(S)-苄基-1-{3(S)-[{N-(苄氧羰基)天門冬醯胺醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-N-三級-丁基吡咯啉-2(S)-醯胺，

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁嗪羰基)醯胺醯基}胺基]丁基}-4(R)-(2-噁啉硫基)-吡咯啉-2(S)-醯胺，

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁嗪羰基)醯胺醯基}胺基]丁基}-4(R)-(3-吡啶甲基)-硫基吡咯啉-2(S)-醯胺，

N-三級-丁基-1-{2(R)-羥基-4-苯基-3(S)-[{N-(2-噁嗪羰基)醯胺醯基}胺基]丁基}-4(R)-{(2,6-二甲基-4-噁啉基)氧基}吡咯啉-2(S)-醯胺，

N-三級-丁基-1-{3(S)-[{(2,6-二甲基苯氧基)乙醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-4(R)-(2-噁啉硫基)-吡咯啉-2(S)-醯胺，與

N-三級-丁基-1-{3(S)-[{(2,6-二甲基苯氧基)乙醯基}胺基]-2(R)-羥基-4-苯基丁基}-4(R)-{(3-吡啶甲基)-硫基}吡咯啉-2(S)-醯胺。

5. 一種用於治療人類之HIV感染之醫藥組合物，其含有申

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

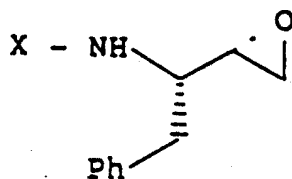
訂

六、申請專利範圍

請專利範圍第1項化合物，或其治療上可接受鹽，及醫藥上可接受載劑。

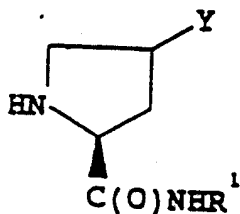
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係用於治療人類之HIV感染。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係用於保護人類細胞免於HIV病變。
8. 一種製備如申請專利範圍第1項之化合物或治療上可接受的酸加成鹽之方法，包括：

(a) 使式2環氧衍生物



2

其中X如申請專利範圍第1項之定義，與式3的吡咯啉磺胺反應



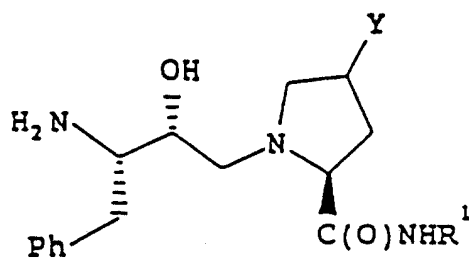
3

其中R¹與Y如申請專利範圍第1項定義，可獲得對應的

六、申請專利範圍

式 1 化合物，其中 X， R^1 與 Y 為本申請專利範圍所定義者而 B 為不存在；或

(b) 使式 4 化合物



4

其中 R^1 與 Y 如本申請專利範圍所定義者，與羧酸 X-OH 的反應衍生物反應，其中 X 為 $R^2C(O)$ 或 $R^2A OCH_2(O)$ 如申請專利範圍第 1 項所定義者，可獲得對應的式 1 化合物，其中 X 為 $R^2C(O)$ 或 $R^2A OCH_2C(O)$ 如本申請專利範圍中所定義者， R^1 與 Y 如本申請專利範圍中所定義者而 B 不存在；或

(c) 將式 4 化合物，其中 R^1 與 Y 如本申請專利範圍中之定義，與式 X-NHCHR⁴COOH 的 α -胺基酸偶合，其中 X 與 R^4 如申請專利範圍第 1 項之定義，於存有偶合劑下，可獲得對應的式 1 化合物，其中 X， R^1 與 Y 如本申請專利範圍中之定義而 B 為二價自由基 -NHCHR⁴C(O)-，其中 R^4 如本申請專利範圍中之定義；或

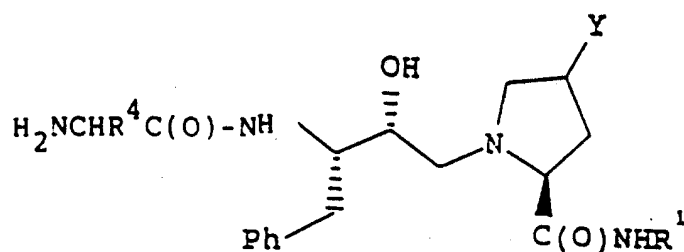
(d) 使式 5 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍



5

其中 R^1 、 R^4 與 Y 如本申請專利範圍中之定義，與羧酸 $X-OH$ 的反應衍生物反應，其中 X 為 $R^2C(O)$ 或 $R^2^A OCH_2C(O)$ 如本申請專利範圍中之定義， R^1 與 Y 如本申請專利範圍中之定義，而 B 為二價自由基 $-NHCHR^4C(O)-$ 其中 R^4 如本申請專利範圍中之定義；以及

(e) 若有需要，將由前文 (a)，(b)，(c) 或 (d) 節所獲得之式 1 化合物轉變成對應的治療上可接受的鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂