



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1671380 B

(45) 授权公告日 2010.05.26

(21) 申请号 03818404.4

D·P·格特曼

(22) 申请日 2003.08.04

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

02078231.4 2002.08.02 EP

60/427,862 2002.11.20 US

代理人 关立新 李连涛

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.01.31

(51) Int. Cl.

A61K 31/425(2006.01)

C07D 277/82(2006.01)

C07D 493/04(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2003/050359 2003.08.04

(87) PCT申请的公布数据

W02004/014371 EN 2004.02.19

(56) 对比文件

W0 9967254 A2, 1999.12.29, 全文.

W0 9506030 A1, 1995.03.02, 第194页.

W0 02083657 A2, 2002.10.24, 全文.

(73) 专利权人 泰博特克药品有限公司

地址 爱尔兰科克郡

审查员 刘梅

(72) 发明人 D·L·N·G·叙尔莱劳克斯

P·T·B·P·维格林克

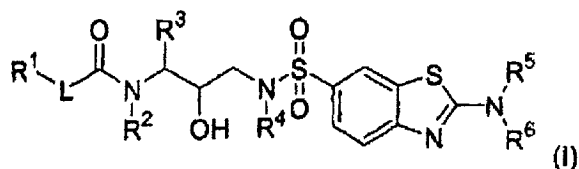
权利要求书 2 页 说明书 31 页

(54) 发明名称

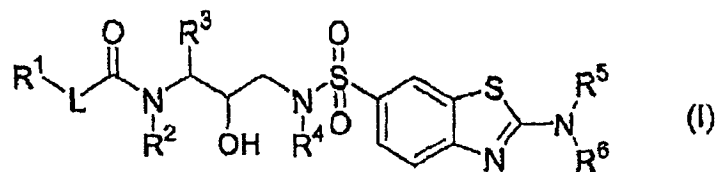
广谱 2-氨基-苯并噻唑磺酰胺类 HIV 蛋白酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及具有通式 (I) 的 2-氨基-苯并噻唑及其 N-氧化物、盐、立体异构形式、外消旋混合物、前药或代谢产物在制备有用的抑制被突变型 HIV 蛋白酶感染的哺乳动物中所述突变型 HIV 蛋白酶的用途,其中 R₁为六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、或被一个或多个取代基任意取代的苯基,所述取代基独立地选自 C₁₋₆烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C₁₋₄烷基和单或二 (C₁₋₄烷基) 氨基;R₂是氢或 C₁₋₆烷基;L 是直接结合基,-O-、C₁₋₆亚烷基 -O- 或 -O-C₁₋₆亚烷基;R₃是苯基 C₁₋₄烷基;R₄是 C₁₋₆烷基;R₅是氢或 C₁₋₆烷基;R₆是氢或 C₁₋₆烷基。本发明还涉及新的通式 (I) 化合物。



1. 具有如下通式的 2-氨基-苯并噻唑、其盐、立体异构形式、外消旋混合物或酯在制备用于抑制被突变型 HIV 蛋白酶感染的哺乳动物中所述突变型 HIV 蛋白酶的用途：



其中

R_1 为六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、或任选地被一个或多个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C_{1-4} 烷基和单或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基；

R_2 是氢或 C_{1-6} 烷基；

L 是直接结合基，-O-、 C_{1-6} 亚烷基 -O- 或 -O- C_{1-6} 亚烷基；

R_3 是苯甲基；

R_4 是异丁基；

R_5 是氢或甲基；

R_6 是氢或甲基。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中

R^2 是氢。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中 R^5 是甲基或氢和 R^6 是氢。

4. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中 R^5 和 R^6 都是氢。

5. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中 -L- R^1 是 -O- (六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基)，-O- 四氢呋喃基，-O- 甲基 - (任选取代的苯基)，-O- 甲基 - 吡啶基，-O- 甲基 - 噻唑基，-O- 甲基 - 噻唑基，- 甲基 -O- (任选取代的苯基) 或任选取代的苯基。

6. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中化合物是

{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯；

{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲酯；

{1-苄基-2-羟基-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯；

{1-苄基-3-[(2-二甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-2-羟基-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯；

{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸苄基酯；

N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲酯；

3-氨基-N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙

基}-2-甲基-苯甲酰胺；

N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺；

{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯；

N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯甲酰胺；

N-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-氟-2-甲基-苯甲酰胺；

N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-氮甲基-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯；

3-氨基-N-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-甲基-苯甲酰胺；

{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯；

N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺；

N-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-碘-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

2-(4-氮甲基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺；

2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺；

N-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-4-溴-2-甲基-苯甲酰胺；

{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噻唑基-5-基甲基酯；

4-氨基-N-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺；

或它们的盐或立体异构形式。

7. 根据权利要求1或2的用途，其中突变型HIV蛋白酶在10、71和84位上有至少一个突变。

8. 根据权利要求1或2的用途，其中突变型HIV蛋白酶对于权利要求1-6任一所述的化合物的折叠抗药性的范围为0.01-100。

广谱 2-氨基-苯并噻唑磺酰胺类 HIV 蛋白酶抑制剂

[0001] 本申请的优先权受益于 2002 年 8 月 2 日公开的欧洲申请 EP020782314 和 2002 年 11 月 20 日公开的美国临时申请 NO. 60/427, 862, 其中的内容在此特别引入作为参考。

[0002] 本发明涉及 2-氨基-苯并噻唑磺酰胺类, 及其作为广谱 HIV 蛋白酶抑制剂的用途, 它们的制备方法以及以及包含它们的药物组合物和诊断用试剂盒。本发明还涉及本发明中的 2-氨基苯噻唑磺酰胺类与其它抗逆转录病毒剂的组合。本发明进一步涉及它们在进行分析试验中作为参考化合物或试剂的用途。

[0003] 已知引起获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的病毒有各种不同的名称, 包括 T 淋巴细胞病毒 III (HTLV-III) 或淋巴结病相关病毒 (LAV) 或艾滋病相关病毒 (ARV) 或人免疫缺陷病毒 (HIV)。至今为止, 已经鉴定出两种不同的类型, 即 HIV-1 和 HIV-2。在下文中, 将用 HIV 概括性地来表示这些病毒。

[0004] 逆转录病毒生命周期中的关键途径之一是通过天冬氨酸蛋白酶对多蛋白前体进行加工。例如, 在 HIV 病毒存在时, 通过 HIV 蛋白酶加工 gag-pol 蛋白。通过天冬氨酸蛋白酶对多蛋白前体进行适宜的加工对于感染性病毒体的装配是必需的, 从而使天冬氨酸蛋白酶成为抗病毒疗法中的治疗靶点。更具体而言, 在 HIV 的治疗中 HIV 蛋白酶是治疗靶点。

[0005] 通常将 HIV 蛋白酶抑制剂 (PIs) 与其它抗 HIV 化合物联合给药至 AIDS 病人, 所述其它抗 HIV 化合物例如核苷逆转录酶抑制剂 (NRTIs)、非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTIs)、核苷酸逆转录酶抑制剂 (NtRTIs) 或其它蛋白酶抑制剂。尽管事实上这些抗逆转录病毒类药物非常有用, 但是它们具有一个共同的局限性, 即 HIV 病毒中的靶酶会突变使已知药的药效降低, 或甚至对这些突变型 HIV 病毒无效。或者, 换言之, HIV 病毒对可用药产生了不断增长的抗药性。

[0006] 逆转录病毒特别是 HIV 病毒对抑制剂的抗药性是引起治疗失败的主要原因。例如接受抗 HIV 联合治疗的半数病人不会对治疗完全响应, 这主要是因为病毒对一种或多种所用药物产生抗药性。而且, 已经显示出抗药性病毒被带到新感染的个体后, 可导致这些首次用药病人的治疗选择严重受限。2003 年 7 月在巴黎举行的国际 AIDS 会议上, 研究者们发表了到目前为止有关 AIDS 药抗药性的发展研究, 其中指出欧洲所有新感染人群中的大约 10% 携带抗药性菌株。在圣弗兰西斯科的高危市中心中进行了测定抗药性传播的小规模试验。该试验显示 27% 的抗药性高水平。因此, 本领域中需要一种用于逆转录病毒治疗, 特别是 AIDS 治疗的新化合物。本领域中特别急需不仅对野生型 HIV 病毒有活性, 而且对日益普遍的抗药性 HIV 病毒也有活性的化合物。

[0007] 已知的抗逆转录病毒剂通常以联合治疗方案给药, 这最终会引起上述的抗药性。这通常会迫使医师提高活性药物的血浆水平, 以使得所述抗逆转录病毒剂恢复对突变型 HIV 病毒的有效性。其结果就是非常有害的药丸负载增加。提高血浆水平还可能会导致增加对治疗处方不顺从的风险。因此, 不仅化合物对广泛的 HIV 突变体显示活性是很重要的, 在广泛的突变型 HIV 菌株中抗突变型 HIV 病毒的活性和抗野生型 HIV 病毒的活性之间的比例 (也被定义为折叠抗药性或 FR) 差异很小或几乎没有也是很重要的。像这样的话, 在突变型 HIV 病毒对活性成份的敏感性增加之后, 病人就可以在较长时间内维持相同的联合治

疗方案。

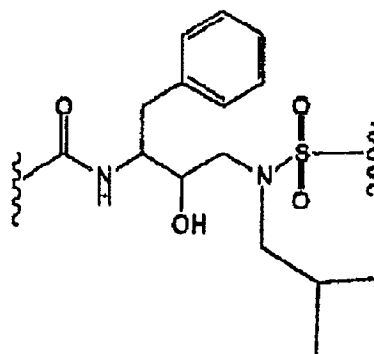
[0008] 发现对于野生型和多种突变体均有高效能的化合物也很重要,因为如果治疗水平遵循最小量则会减少药丸负载。减少药丸负载的另一个方法就是发现具有良好生物利用度即有利的药代动力学和代谢特征的抗 HIV 化合物,这样的话每日剂量就能被减至最小和相应所服用的药丸数量也被减至最少。

[0009] 抗 HIV 化合物另外一个有利的特征就是抑制剂的血浆蛋白结合对其效能影响最小或甚至无影响。

[0010] 因此,医学上非常需要一种能广谱对抗突变型 HIV 病毒并且在折叠抗药性中几乎没有差异的蛋白酶抑制剂。这些蛋白酶抑制剂的另外的优点就是具有良好生物利用度和血浆蛋白结合对其效能影响最小或甚至无影响。

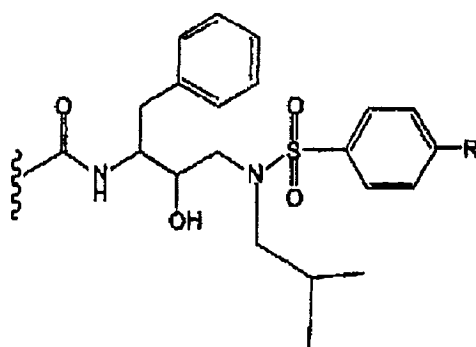
[0011] 至今为止,一些蛋白酶抑制剂已在市场上出售或正在研制中。一种特定的核心结构已经公开在许多参考文献中(如下所述),如 W095/06030, W0 96/22287, W0 96/28418, W0 96/28463, W0 96/28464, W0 96/28465 和 W0 97/18205。其中公开的化合物被描述为逆转录病毒蛋白酶抑制剂。

[0012]



[0013] W0 99/67254 公开了 4-取代的 - 苯基磺酰胺类,它能抑制多重抗药性逆转录病毒蛋白酶。

[0014]

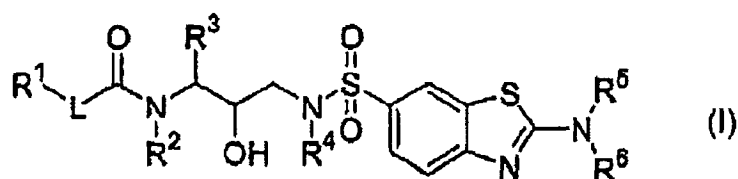


[0015] 令人惊奇的是,发现本发明的 2-氨基 - 苯并噻唑磺酰胺类具有有利的病毒学疗效特征。它们不仅对野生型 HIV 病毒有活性,还显示抗各种对已知蛋白酶抑制剂具有抗药性的突变型 HIV 病毒的广谱活性。

[0016] 本发明还涉及具有如下通式的 2-氨基 - 苯并噻唑蛋白酶抑制剂及其 N-氧化物类、盐类、立体异构形式、外消旋混合物、前药、酯类和代谢产物在制备有用的抑制被突变型 HIV 蛋白酶感染的哺乳动物中所述突变型 HIV 蛋白酶的用途。所述哺乳动物特别

是指人。本发明的化合物在制备有用的抑制广泛突变型 HIV 蛋白酶类的药物中特别有用。

[0017]



[0018] 其中

[0019] R_1 为六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、或任意地被一个或多个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C_{1-4} 烷基和单或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基;

[0020] R_2 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0021] L 是直接结合基, -O-、 C_{1-6} 亚烷基 -O- 或 -O- C_{1-6} 亚烷基;

[0022] R_3 是苯基 C_{1-4} 烷基;

[0023] R_4 是 C_{1-6} 烷基;

[0024] R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0025] R_6 是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0026] 特别令人感兴趣的是通式 (I) 化合物的游离碱、盐、N-氧化物形式,以及它们的立体异构形式。

[0027] 另外特别令人感兴趣的是本发明的化合物在制备有用的抑制被突变型 HIV 蛋白酶感染的哺乳动物中所述突变型 HIV 蛋白酶的用途,其中 R_1 为四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、或被一个或多个取代基任意取代的苯基,所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C_{1-4} 烷基和单或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

[0028] HIV 蛋白酶的突变体被定义为 HIV 蛋白酶,相对于野生型 HIV 蛋白酶的氨基酸序列而言它的氨基酸序列中具有至少一个突变。为了表示本文中出现的突变体,可以使用 HXB2 野生型 (HIV IIIB LAI 野生型) 作为参考,其序列能在 NIH' s GenBank 中找到。

[0029] HIV 蛋白酶对药物的“敏感性”或“抗药性”的标准通过商业可得 HIV 蛋白酶抑制剂来建立。如上文中所解释的,现有的 HIV 蛋白酶抑制剂商品随着时间的过去可能会丧失抗病人中 HIV 病毒种群的有效性。由于强制于特定的 HIV 蛋白酶抑制剂的存在,现有的 HIV 病毒种群,通常主要为野生型 HIV 蛋白酶,突变成可能对相同的 HIV 蛋白酶抑制剂不敏感的不同突变体。如果那些突变体不仅对一种特定的 HIV 蛋白酶抑制剂有抗药性,而且对一种或多种其它商业可得 HIV 蛋白酶抑制剂有抗药性的话,就被称为多重抗药性 HIV 蛋白酶。突变体对特定的 HIV 蛋白酶抑制剂表达抗药性的途径之一就是使所述 HIV 蛋白酶抑制剂抗突变型 HIV 蛋白酶的 EC50 大于所述 HIV 蛋白酶抑制剂抗野生型 HIV 蛋白酶的 EC50。上述两者之间的比例被称为折叠抗药性 (FR)。

[0030] 临床中所存在的许多突变体对商业可得 HIV 蛋白酶抑制剂如沙奎那韦、印地那韦、利托那韦和那非那韦,具有 100 或更大的折叠抗药性。HIV 蛋白酶临床上相关的突变体例如可表征为在氨基酸 10,71 和 / 或 84 位上有突变。所述临床相关的突变型 HIV 蛋白酶列于表 1 中。

[0031] 本发明的化合物显示出抗至少一种或通常是广泛的临床上相关的突变型 HIV 蛋

白酶的折叠抗药性,其范围在 0.01 至 100 之间。通式 (I) 化合物的特定基团是那些显示出抗至少一种突变型 HIV 蛋白酶的折叠抗药性在 0.1 至 100,优选 0.1 至 50,更优选 0.1 至 30 之间的通式 (I) 化合物。特别感兴趣的是,显示出抗至少一种突变型 HIV 蛋白酶的折叠抗药性在 0.1 至 20 之间的通式 (I) 化合物,和更感兴趣的是那些显示出抗至少一种突变型 HIV 蛋白酶的折叠抗药性在 0.1 至 10 之间的通式 (I) 化合物。

[0032] 因此,本发明涉及通式 (I) 化合物在制备有用的抑制具有突变型 HIV 蛋白酶特别是多重抗药性突变型 HIV 蛋白酶的 HIV 病毒复制的药物中的用途。本发明还涉及通式 (I) 化合物在制备有用的治疗或对抗与 HIV 病毒感染相关的疾病的药物中的用途,其中 HIV 病毒的蛋白酶是突变体,特别是多重抗药性突变型 HIV 蛋白酶。

[0033] 换言之,本发明涉及抑制被所述突变型 HIV 蛋白酶感染的哺乳动物中的突变型 HIV 蛋白酶,特别是多重抗药性突变型 HIV 蛋白酶的方法,所述方法包括用有效量的通式 (I) 化合物接触所述哺乳动物中的突变型 HIV 蛋白酶。本发明还涉及抑制哺乳动物中 HIV 病毒复制的方法,所述 HIV 病毒具有突变型 HIV 蛋白酶,特别是多重抗药性突变型 HIV 蛋白酶,所述方法包括用有效量的通式 (I) 化合物接触所述哺乳动物中具有突变型 HIV 蛋白酶的所述 HIV 病毒。本发明进一步涉及治疗或对抗与 HIV 病毒感染相关的哺乳动物疾病的方法,其中 HIV 病毒的蛋白酶是突变体,特别是多重抗药性突变型 HIV 蛋白酶,所述方法包括用有效量的通式 (I) 化合物接触所述被感染的哺乳动物中的所述 HIV 病毒,其中 HIV 病毒的蛋白酶是突变体。

[0034] 特别令人感兴趣的是本发明的化合物能用于治疗被突变型 HIV 蛋白酶感染的个体的药物制备中,所述的突变型 HIV 蛋白酶在氨基酸 10、71 或 84 位中的至少一位或两位或至少所有三位上均有突变。

[0035] 本发明化合物中所存在的碱性氮可用本领域普通技术人员已知的任何试剂季胺化,例如低级烷基卤化物、硫酸二烷基酯类、长链卤化物和芳烷基卤化物。

[0036] 当术语“取代的”用于定义通式 (I) 化合物时,是指在使用“取代的”表达中指定原子上的一个或多个氢被选自指定的基团取代,条件是不超过指定原子的正常价数,且取代导致化学稳定的化合物,即化合物十分稳定,能从反应混合物中分离出有用的纯度,并配制成治疗药物。

[0037] 在此使用的术语“卤”或“卤素”作为一个基团或基团的一部分一般是指氟、氯、溴或碘。

[0038] 术语“ C_{1-4} 烷基”作为一个基团或基团的一部分时,是指含有 1-4 个碳原子的直链和支链饱和烃基,如甲基、乙基、丙基、丁基和 2-甲基-丙基。

[0039] 术语“ C_{1-6} 烷基”作为一个基团或基团的一部分时,是指含有 1-6 个碳原子的直链和支链饱和烃基,如 C_{1-4} 烷基中定义的基团和戊基、己基、2-甲基丁基、3-甲基戊基等等。

[0040] 术语“ C_{1-6} 亚烷基”作为一个基团或基团的一部分时,是指含有 1-6 个碳原子的二价直链和支链饱和烃基,如亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丙基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基、1,6-亚己基、2-甲基-1,4-亚丁基、3-甲基-1,5-亚戊基等等。

[0041] 在此使用的术语“一个或多个”涵盖了所有可利用的碳原子被适宜取代的可能性,优选一、二或三取代。

[0042] 本文中所用的术语“前药”是指药学上可接受的衍生物如酯类、酰胺类和磷酸酯

类,这样可使衍生物在活体内经生物转化的产物是在通式 (I) 化合物中定义的活性药物。Goodman 和 Gilman 对前药的一般性描述 (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 8 版, McGraw-Hill, Int., Ed. 1992, " Biotransformation of Drugs", 第 13-15 页) 在此引入作为参考。通过修饰存在于化合物上的官能团制备本发明化合物的前药,这种方法所得的修饰物无论在常规操作中还是在体内都能分解成母体化合物。前药包括其中羟基例如在不对称碳原子上的羟基或氨基键结至任何基团的本发明化合物,当将前药给药至病人后,其分别分解成游离羟基或游离氨基。

[0043] 前药的典型实例的描述可参见 WO 99/33795、WO 99/33815、WO99/33793 和 WO 99/33792,所有这些均在此引入作为参考。

[0044] 前药的特征在于极好的水溶性,增加的生物利用度并且容易在活体内代谢成活性抑制剂。

[0045] 用于医疗用途时,通式 (I) 化合物的盐是其中抗衡离子为药学或生理学上可接受的那些盐,但是含有药学上不可接受的抗衡离子的盐也可以用在例如药学上可接受的通式 (I) 化合物的制备或纯化中。所有的盐,无论是药学上可接受的或不可接受的,都包括在本发明的范围之内。

[0046] 本发明化合物能够形成药学上可接受的或生理学上可允许的加成盐形式,这种加成盐可以使用适宜的酸很方便的制得,适宜的酸如无机酸如氢卤酸如盐酸或氢溴酸、硫酸、半硫酸、硝酸、磷酸等酸;或有机酸如乙酸、天冬氨酸、十二烷基硫酸、庚酸、己酸、烟酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸等酸。

[0047] 相反,所述酸加成盐形式可以通过用适宜的碱进行处理而转化成游离碱形式。

[0048] 通过用适宜的有机或无机碱进行处理,含酸性质子的通式 (I) 化合物也可以转化为它们无毒的金属盐或胺加成盐形式。适宜的碱盐形式包括例如铵盐,碱金属及碱土金属盐例如锂、钠、钾、镁、钙盐等等,与有机碱如苄星青霉素、N-甲基、-D-葡萄糖胺、海巴胺 (hydrabamine) 所成的盐,及与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等所成的盐。

[0049] 相反,所述碱加成盐形式可以通过用适宜的酸进行处理而转化成游离酸形式。

[0050] 术语“盐类”还包括本发明化合物可以形成的水合物及溶剂加成形式。这种形式的实例是例如水合物、醇化物等等。

[0051] 本发明的 N-氧化物是指包括其中一个或数个氮原子被氧化成所谓的 N-氧化物的通式 (I) 化合物。

[0052] 本发明的化合物也可以存在于它们的互变异构形式中。这种形式虽然没有在上述通式中明确指出,但也被确定包括在本发明范围内。

[0053] 如在上文中使用的术语“本发明化合物的立体化学异构形式”定义为本发明化合物可以包括由相同原子通过相同序列键连接而组成的所有可能的化合物,但是这些化合物具有不可互变的不同的三维结构。除非另外提到或指出,化合物的化学名称包括所述化合物可能具有的所有合理的立体化学异构形式的混合物。该混合物可以包括所述化合物基本分子结构的所有非对映异构体和 / 或对映异构体。本发明化合物的所有立体化学异构形式,不论是纯的形式还是彼此的混合物,都包括在本发明的范围内。

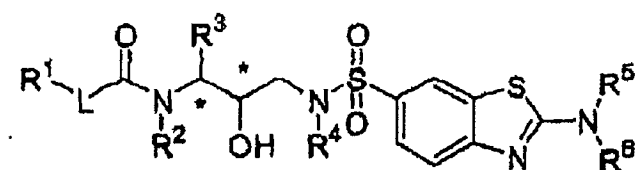
[0054] 在此提及的化合物和中间体的纯立体异构形式定义为基本上不含所述化合物和中间体的相同基本分子结构的其它对映异构形式或非对映异构形式的异构体。特别是,术语“立体异构纯”是指具有立体异构过量至少为 80% (即最少 90% 的一种异构体和最多 10% 的其它异构体), 立体异构过量最高为 100% (即 100% 的一种异构体, 不存在其它异构体) 的化合物和中间体, 更具体而言, 化合物和中间体的立体异构过量为 90% -100%, 甚至立体异构过量为 94% -100% 和更特别是立体异构过量为 97% -100%。术语“对映异构纯”和“非对映异构纯”应该作同样的理解, 然而要注意所讨论的分别是混合物的对映异构过量和非对映异构过量。

[0055] 本发明化合物和中间体的纯立体异构形式可以通过使用本领域已知的方法获得。例如, 对映异构体可以通过用旋光性活性酸或碱选择结晶它们的非对映盐类而彼此分离开来。它们的实例有酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯甲酰基酒石酸和樟脑磺酸。或者, 使用手性固定相通过色谱技术分离对映异构体。所述纯的立体化学异构形式可以衍生自适宜原料的相应纯立体化学异构形式, 条件是发生的反应是立体选择性的。优选, 如果需要特定的立体异构体的话, 所述化合物应当通过立体有择制备方法合成。这些方法使用对映异构纯起始原料是有利的。

[0056] 通式 (I) 的非对映异构外消旋化合物可以通过常规方法分别获得。可以有利使用适宜的物理分离方法, 如选择性结晶和色谱法, 如柱色谱法。

[0057] 本领域技术人员很清楚的知道, 通式 (I) 化合物含有至少两个不对称中心, 并且因此会以不同的立体异构形式存在。这两个不对称中心在下图中用 (*) 表示。

[0058]



[0059] 通式 (I) 化合物中每个不对称中心的绝对构型可用立体化学描述符号 R 和 S 表示, 这种 R 和 S 符号符合 Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30 中描述的规则。带有羟基并且用星号 (*) 标记的碳原子优选具有 R 构型。带有 R³ 基并且用星号 (*) 标记的碳原子优选具有 S 构型。

[0060] 本发明还打算包括本发明化合物中原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。举例但不作为限制, 氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 C-13 和 C-14。

[0061] 当在下文中使用时, 术语“通式 (I) 化合物”, 或“本发明化合物”或类似术语是指包括通式 (I) 化合物及其 N-氧化物、盐类、立体异构形式、外消旋混合物、前药、酯类和代谢产物, 以及它们的季氮类似物。

[0062] 一些通式 (I) 化合物已公开在 WO 95/06030 中, 即

[0063] {(1S, 2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸苄基酯;

[0064] {(1S, 2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯;

[0065] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯;

[0066] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺;

[0067] 3-氨基-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺;

[0068] 4-氨基-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺;

[0069] 5-氨基-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺;

[0070] N-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺;

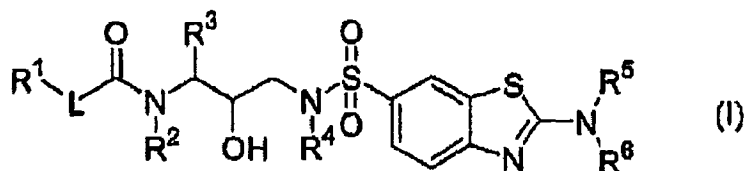
[0071] N-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-4-羟基-2-甲基-苯酰胺;

[0072] N-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-羟基-2-甲基-苯酰胺;和

[0073] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸(S)-(四氢呋喃-3-基)酯。

[0074] 因此,本发明还涉及通式(I)化合物及其N-氧化物、盐类、立体异构形式、外消旋混合物、前药、酯类和代谢产物,

[0075]



[0076] 其中

[0077] R_1 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基或被一个或多个取代基任意取代的苯基,所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C_{1-4} 烷基和单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基;

[0078] R_2 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0079] L 是直接结合基, -O-、 C_{1-6} 亚烷基 -O- 或 -O- C_{1-6} 亚烷基;

[0080] R_3 是苯基 C_{1-4} 烷基;

[0081] R_4 是 C_{1-6} 烷基;

[0082] R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0083] R_6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0084] 所提供的化合物包括如下这些:

[0085] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸苄基酯;

[0086] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙

基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯；

[0087] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯；

[0088] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

[0089] 3-氨基-(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺；

[0090] 4-氨基-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺；

[0091] 5-氨基-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺；

[0092] N-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺；

[0093] N-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-4-羟基-2-甲基-苯酰胺；

[0094] N-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-羟基-2-甲基-苯酰胺；

[0095] 和 {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸(S)-(四氢呋喃-3-基)酯。

[0096] 令人感兴趣的化合物是通式(I)的那些化合物,其中 R_1 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基或噁唑基。

[0097] 其它令人感兴趣的化合物是通式(I)的那些化合物或属于它们任何任何亚组的那些化合物,其中 R_1 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、和L是直接结合基。

[0098] 仍令人感兴趣的化合物是通式(I)的那些化合物或属于它们任何亚组的那些化合物,其中 R_1 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、或被一个或多个取代基任意取代的苯基,所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C_{1-4} 烷基和单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基;和L是-O-。

[0099] 其它仍令人感兴趣的化合物是通式(I)的那些化合物或属于它们任何亚组的那些化合物,其中 R_1 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、或被一个或多个取代基任意取代的苯基,所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、卤素,氨基 C_{1-4} 烷基和单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基;和L是 C_{1-6} 亚烷基-O-,其中的-O-附加到酰胺的氮上。

[0100] 还是令人感兴趣的化合物是通式(I)的那些化合物或属于它们任何亚组的那些化合物,其中 R_1 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、或被一个或多个取代基任意取代的苯基,所述取代基独立地选自羟基、氨基、卤素、氨基 C_{1-4} 烷基和单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基;和L是-O- C_{1-6} 亚烷基,其中-O-附加到 R_1 基团上。

[0101] 适宜的化合物是通式(I)的那些化合物或属于它们任何亚组的那些化合物,其中 R_5 和 R_6 中至少一个是 C_{1-6} 烷基,尤其是 R_5 是甲基和 R_6 是氢或甲基,更尤其是 R_5 是甲基和 R_6 是氢。

[0102] 特别令人感兴趣的化合物是通式 (I) 的那些化合物或属于它们任何亚组的那些化合物, 其中 $-L-R_1$ 是 $-O-$ (六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基)、 $-O-$ 四氢呋喃基、 $-O-$ 甲基-(任意取代的苯基)、 $-O-$ 甲基-吡啶基、 $-O-$ 甲基-噻唑基、 $-O-$ 甲基-噁唑基、 $-$ 甲基- $O-$ (任意取代的苯基)或任意取代的苯基。优选的是苯基上任意的取代基选自甲基、氨基、羟基、卤素、氨基甲基。

[0103] 特别令人感兴趣的化合物是通式 (I) 的那些化合物或属于它们任何亚组的那些化合物, 其中 R_1 是六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基或被一个或多个取代基任意取代的苯基, 所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、氯、溴、氨基 C_{1-4} 烷基和单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基。

[0104] 适宜的是, 下列限定中的一种或多种用于上述提及的令人感兴趣的通式 (I) 化合物亚组或特别令人感兴趣的亚组:

[0105] R^2 是氢;

[0106] R^3 是苯甲基;

[0107] R^4 是 C_{1-4} 烷基, 特别是异丁基;

[0108] R^5 是氢或甲基;

[0109] R^6 是氢或甲基。

[0110] 通式 (I) 化合物或它们的任何亚组化合物令人感兴趣的组合的形成成为 R^2 是氢; R^3 是苯甲基和 R^4 是 C_{1-4} 烷基, 尤其是异丁基;

[0111] 通式 (I) 化合物的特别亚组被定义为包括通式 (I) 的那些化合物, 其中 R^5 和 R^6 都是氢。

[0112] 通式 (I) 化合物或属于它们任何亚组的那些化合物的其它特别的亚组, 其中 $-L-R^1$ 是 $-O-$ (六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基)、 $-O-$ 四氢呋喃基、 $-O-$ 甲基-噻唑基、 $-O-$ 甲基-噁唑基、 $-$ 甲基- $O-$ (2,6-二甲基苯基)、 $-$ 甲基- $O-$ (4-氨基-2,6-二甲基苯基)、 $-$ 甲基- $O-$ (4-氨基-2,6-二甲基苯基)、3-羟基-2-甲基-苯基或 3-氨基-2-甲基-苯基; 和 R^5 是甲基或氢和 R^6 是氢。

[0113] 优选的化合物有:

[0114] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯;

[0115] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯;

[0116] {1-苄基-2-羟基-3-[(异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯;

[0117] {1-苄基-3-[(2-di 甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-2-羟基-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯;

[0118] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸苄基酯; N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺;

[0119] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯;

[0120] 3-氨基-N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺;

[0121] N-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-羟基-2-甲基-苯酰胺;

[0122] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯;

[0123] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺;

[0124] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺;

[0125] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-氟-2-甲基-苯酰胺;

[0126] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺;

[0127] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯;

[0128] 3-氨基-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-甲基-苯酰胺;

[0129] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯;

[0130] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯酰胺;

[0131] N-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-溴-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺;

[0132] 2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺;

[0133] 2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺;

[0134] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-4-溴-2-甲基-苯酰胺;

[0135] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯;

[0136] 4-氨基-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯酰胺;

[0137] 它们的N-氧化物和盐类及其立体异构形式。

[0138] 其它令人感兴趣的化合物包括:

[0139] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯;

[0140] {1-苄基-3-[(2-二甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-2-羟基-丙

基}-氨基甲酸六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯；

[0141] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

[0142] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基-3-氟-2-甲基-苯酰胺；

[0143] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

[0144] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯；

[0145] 3-氨基-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-甲基-苯酰胺；

[0146] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯；

[0147] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯酰胺；

[0148] N-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-碘-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

[0149] 2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺；

[0150] 2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺；

[0151] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-4-溴-2-甲基-苯酰胺；

[0152] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯；

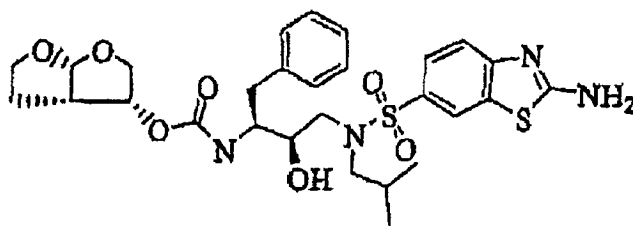
[0153] 4-氨基-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯酰胺；

[0154] 它们的N-氧化物和盐类及其立体异构形式。

[0155] 最优选的化合物是具有(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-丙基构型的通式(I)化合物或属于它们任何亚组的化合物的那些对映异构形式。

[0156] 通式(I)的那些化合物或属于它们任何亚组的那些化合物,其中氨基甲酸衍生物的六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯形式优选以(3R,3aS,6aR)形式存在,如(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸的(3R,3aS,6aR)-六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯。

[0157]

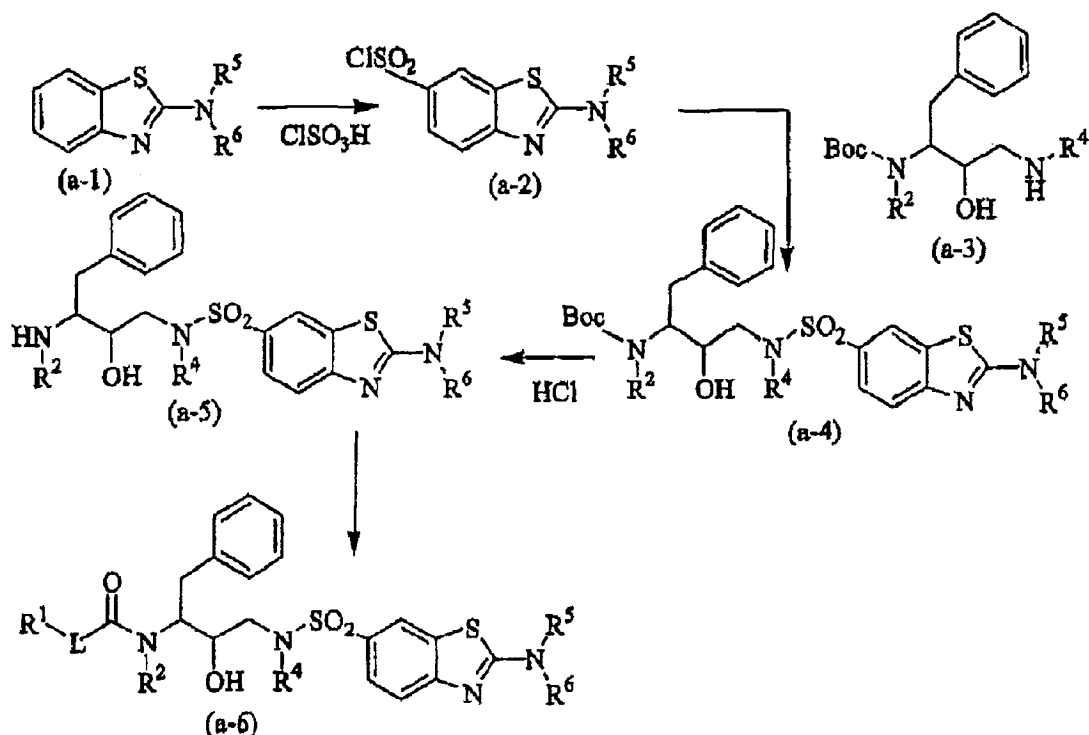


[0158] 通式 (1) 化合物通常可以使用类似于以下参考文献中所述的方法制备, 如 WO 95/06030、WO 96/22287、WO 96/28418、WO 96/28463、WO 96/28464、WO 96/28465 和 WO 97/18205。

[0159] 制备本发明化合物的具体反应步骤描述如下。在下述的制备中, 反应产物可从介质中分离, 并且如果必要的话, 可根据本领域公知的方法例如萃取法、结晶法、研磨法及色谱法进行进一步纯化。

[0160] 流程 A

[0161]



[0162] 按照 EP-A-0, 445, 926 中描述的方法制备 2-氨基-6-氯代磺酰基苯并噻唑衍生物 (中间体 a-2)。中间体 a-4 通过如下制备, 根据 W097/18205 和流程 B 中描述的方法制得的中间体 a-3 与中间体 a-2 在惰性反应溶剂如二氯甲烷中, 并且在碱如三乙胺存在下, 在低温如 0°C 时反应。中间体 a-3 中的 Boc 基团是叔-丁氧羰基保护基。其它适宜的保护基如苯二甲酰亚胺基或苄氧羰基可以方便的取代它。中间体 a-4 可用酸如异丙醇中的盐酸或三氟乙酸脱保护, 脱保护依赖于苯噻唑 2 位上的氨基性质, 在适宜的溶剂如乙醇和二噁烷的混合物中进行, 从而制得中间体 a-5。所述中间体 a-5 可以进一步与通式 $R_1-L-C(=O)-OH$ 的中间体, 在碱如三乙胺 (供醇类产生氨基甲酸酯) 的存在下以及任选的在 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 和 1-羟基苯并三唑 (HOBt) (供羧酸产生酰胺) 或醇如叔丁醇的存在下, 在适宜的溶剂如二氯甲烷中反应, 由此制得中间体 a-6。

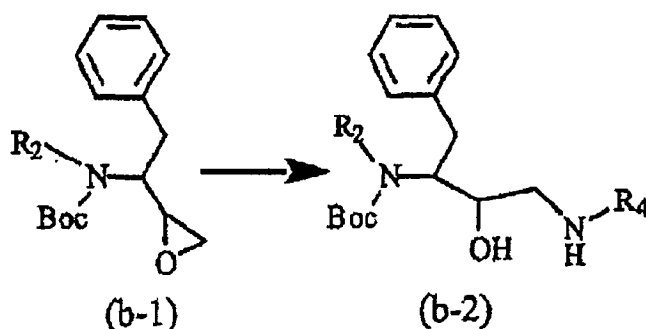
[0163] R_5 和 R_6 均是氢的通式 (I) 化合物特异通过类似于流程 A 中描述的方法很方便的

制备,并且 R_5 和 R_6 之一被适当的保护基团如乙酰基或烷氧羰基取代。在此情形下,脱保护可与分子左侧氮原子的脱保护同时发生。

[0164] 在上述制备中使用的许多中间体和起始原料是已知化合物,然而其它的也可以通过本领域已知的制备所述或类似化合物的方法制得。

[0165] 流程 B

[0166]



[0167] 中间体 b-2, 对应于流程 A 中的中间体, 可以通过在适宜的溶剂如异丙醇中将通式 H_2N-R_4 的胺添加至中间体 b-1 而制备。

[0168] 在流程 B 中, 只有 b-1 是纯对映异构体时, 才能获得通式 b-2 的对映异构纯化合物。如果 b-1 是立体异构体的混合物, 那么 b-2 也将包括立体异构体的混合物。

[0169] 按照本领域已知的将三价氮转化为其 N-氧化物形式的方法, 通式 (I) 化合物也可被转化为相应的形式。所述的 N-氧化反应通常通过通式 (I) 的起始原料与适宜的有机或无机过氧化物反应而进行。适宜的无机过氧化物可以包括, 例如, 过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物如过氧化钠、过氧化钾; 适宜的无机过氧化物可以包括, 例如, 过氧酸如苯过氧羧酸或卤素取代的苯过氧羧酸如 3-氯-苯过氧羧酸、过氧烷酸如过氧乙酸、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢。适宜的溶剂, 例如水、低级链烷醇如乙醇等、烃如甲苯、酮如 2-丁酮、卤代烃如二氯甲烷, 以及所述溶剂的混合物。

[0170] 本发明化合物可因此以其本身作为药物或与其它药物以混合物或以药物制剂形式, 用于动物中, 优选哺乳动物中, 特别是人类中。

[0171] 更进一步的是, 本发明涉及药物制剂, 它含有至少一种有效量通式 (I) 化合物作为活性成份, 加上常用的药学上无害的赋形剂和辅料。该药物制剂通常含有 0.1-90 重量% 的通式 (I) 化合物。该药物制剂可由本领域专业技术人员通过已知的方法进行制备。为此目的, 将至少一种通式 (I) 化合物与一种或多种固体或液体药物赋形剂和 / 或辅料且如果必要的话还可结合其它药物活性化合物配制成适宜的给药形式或剂型, 其随后可作为药物用在人类医疗或动物医疗中。

[0172] 含有根据本发明化合物的药物可口服, 不经肠地如静脉、直肠、吸入或局部给药, 优选的给药方式依赖于个体的情形, 如被治疗疾病的具体情况。优选口服给药。

[0173] 本领域技术人员根据其专业知识可熟悉用于所需药物制剂的辅料。除了溶剂以外, 也可使用胶形成剂、栓剂基质、片剂辅料和其它活性化合物载体、抗氧化剂、分散剂、乳化剂、抗泡沫剂、矫味剂、防腐剂、增溶剂、达到贮存效应的试剂、缓冲物质或着色剂。

[0174] 由于本发明化合物有利的药学性质, 尤其是它们抗多重抗药性 HIV 蛋白酶的活性, 它们可有利的用于被 HIV 感染个体的治疗中和这些个体的预防中。通常本发明化合物

可有用的用于被病毒感染的温血动物的治疗中,所述病毒的存在由蛋白酶介导或依赖于蛋白酶。本发明化合物可以预防或治疗的疾病,尤其是与 HIV 和其它致病逆转录病毒相关的疾病,包括 AIDS、AIDS- 相关复合症 (ARC)、进行性泛发性淋巴结病 (PGL),以及由逆转录病毒引起的慢性 CNS 疾病,如 HIV 介导的痴呆和多发性硬化。

[0175] 所述治疗方法包括以有效量全身给药至 HIV 感染的患者,以对抗与多重抗药性蛋白酶的 HIV 病毒相关的疾病。

[0176] 还发现本发明化合物能抑制含多重抗药性 HIV- 蛋白酶或暴露于多重抗药性 HIV 蛋白酶中的离体样本。因此,本发明化合物能用于抑制存在于含或怀疑含或暴露于多重抗药性 HIV- 蛋白酶的体液样本中的多重抗药性 HIV- 蛋白酶。

[0177] 同样,抗逆转录病毒的化合物和本发明化合物的组合可作为药物使用。因此,本发明化合物还涉及含 (a) 本发明化合物,和 (b) 其它抗逆转录病毒的化合物,作为结合制剂用于同时、单独或连续治疗被逆转录病毒,特别是多重抗药性 HIV 蛋白酶的感染。因此,为了对抗或治疗多重抗药性 HIV 蛋白酶感染,或与所述感染相关的感染和疾病,如获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 或 AIDS 相关复合症 (ARC),本发明化合物可以与下列药物组合以联合给药,例如结合抑制剂,如硫酸葡聚糖、苏拉明、聚阴离子、可溶性 CD4、PRO-542、BMS-806; 融合抑制剂,如 T20、T1249、5- 螺旋、D- 肽、ADS-JI; 共受体结合抑制剂,如 AMD 3100、AMD-3465、AMD7049、AMD3451 (Bicyclams)、TAK779; SHC-C (SCH351125)、SHC-D、PRO-140RT 抑制剂,如膦甲酸和前药; 核苷 RTIs,如 AZT、3TC、DDC、DDI、D4T、阿巴卡韦、FTC、DAPD、dOTC、DPC 817; 核苷酸 RTIs,如 PMEA、PMPA (替诺福韦); NNRTIs,如奈韦拉平、地拉韦啉、依法韦仑、8 和 9-CI TIBO (替韦拉平)、洛韦胺、TMC-125、dapivirine、MKC-442、UC 781、UC 782、卡普韦林、DPC 961、DPC963、DPC082、DPC083、calanolide A (红厚壳属植物提取物)、SJ-1366、TSAO、4'' - 脱氨 TSAO、MV150、MV026048; RNA 酶 H 抑制剂,如 SP1093V、PD126338; TAT 抑制剂,如 RO-5-3335、K12、K37; 整合酶抑制剂,如 L 708906、L 731988、S-1360; 蛋白酶抑制剂,如安泼那韦和前药 GW908、利托那韦、那非那韦、沙奎那韦、印地那韦、洛匹那韦、帕利那韦、BMS 186316、atazanavir、DPC 681、DPC 684、替拉那韦、AG1776、mozenavir、GS3333、KNI-413、KNI-272、L754394、L756425、LG-71350、PD161374、PD173606、PD177298、PD178390、PD178392、PNU 140135、TMC114 山楂酸、U-140690; 糖基化抑制剂,如溴粟精胺、脱氧吉瑞霉素。

[0178] 该组合在某些情况下可提供协同效应,因而可预防、基本上减轻或完全消除病毒感染及其相关症状。

[0179] 本发明化合物也可与免疫调节剂 (如溴匹立明、抗人类 α 干扰素抗体、IL-2、甲硫脑啡肽、干扰素、HE-2000 和纳曲酮)、抗生素 (如依西酸喷他脒)、细胞活素类 (如 Th2)、细胞活素类、化学增活素或其受体的调节剂 (如 CCR5) 或激素类 (如生长激素) 联合给药以改善、对抗或消除 HIV 感染及其症状。在不同制剂中的联合治疗可以同时、单独或连续给药。或者所述联合可作为单一制剂给药,其中活性成分同时或单独从制剂中释放。

[0180] 本发明化合物也可与下列代谢调节剂联合给药至个体。这些代谢调节剂包括干扰细胞色素类代谢的调节剂,如细胞色素 P450。某些调节剂可抑制细胞色素 P450。已知细胞色素 P450 中存在数种同功酶,其中之一是细胞色素 P450 3A4。利托那韦是经由细胞色素 P450 的代谢调节剂。所述不同制剂中的联合治疗可以同时、单独或连续给药。或者所述所

述联合可作为单一制剂给药,其中活性成分同时或单独从制剂中释放。这种调节剂可与本发明化合物以相同或不同比例给药。优选的是,所述调节剂与本发明化合物的重量比(调节剂:本发明化合物)为1:1或更低,优选比例为1:3或更低,适宜比例是1:10或更低,更适宜比例是1:30或更低。

[0181] 对于口服给药形式,本发明化合物与适当的添加剂,如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂混合,并通过常规方法制成适宜的给药形式,如片剂、包衣片剂、硬胶囊、水性、油性或醇性溶液。适宜的惰性载体的例子有阿拉伯胶、镁、碳酸镁、磷酸氢二钾、乳糖、葡萄糖或淀粉尤其是玉米淀粉。在此情形下,此制备可作为干燥或湿润颗粒进行。适宜的油性赋形剂或溶剂是植物油或动物油,如葵花油或鱼肝油。用于水性或醇性溶液的适宜溶剂为水、乙醇、糖溶液或它们的混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也可以有用的作为其它给药形式的辅料。

[0182] 对于皮下或静脉给药,活性化合物,以及如果需要的话与常规物质如增溶剂、乳化剂或进一步的辅料一起加入溶液、混悬液或乳液中。通式(I)化合物也可以被低压冻干,所得到低压冻干物质例如用于注射或输注制剂的制备中。适宜的溶剂,例如水、生理盐水溶液或醇如乙醇、丙醇、甘油,以及糖溶液如葡萄糖或甘露醇溶液,或者是上述各种溶剂的混合物。

[0183] 以气溶胶或喷雾形式给药的适宜的药物制剂,例如通式(I)化合物或其生理上可允许的盐在药学可接受的溶剂如乙醇或水或这些溶剂的混合物中的溶液、混悬液或乳液。如果需要的话,制剂中还可含其它的药物辅料如表面活性剂、乳化剂和稳定剂以及抛射剂。所述制剂通常含有浓度约为0.1-50重量%,尤其是约为0.3-3重量%的活性化合物。

[0184] 为了增加通式(I)化合物在药物组合物中的溶解度和/或稳定性,可以有利的使用 α -、 β -或 γ -环糊精及其衍生物。助溶剂如醇类可以改善药物组合物中通式(I)化合物的溶解度和/或稳定性。在水性组合物的制备中,添加本发明化合物的盐类明显更适于增加水溶性。

[0185] 适宜的环糊精是 α -、 β -或 γ -环糊精(CDs)或醚类及其混合的醚类,其中环糊精葡萄糖单元的一个或多个羟基被下列取代基取代: C_{1-6} 烷基,尤其是甲基、乙基或异丙基,如无规甲基化的 β -CD;羟基 C_{1-6} 烷基,尤其是羟乙基、羟丙基或羟丁基;羧基 C_{1-6} 烷基,尤其是羧甲基或羧乙基; C_{1-6} 烷基-羰基,尤其是乙酰基; C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基或羧基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,尤其是羧甲氧基丙基或羧乙基丙基; C_{1-6} 烷基羰基氧基 C_{1-6} 烷基,尤其是2-乙酰氧基丙基。特别值得注意的是络合剂和/或增溶剂是 β -CD、无规甲基化的 β -CD、2,6-二甲基- β -CD、2-羟乙基- β -CD、2-羟乙基- γ -CD、2-羟丙基- γ -CD和(2-羧基甲氧基)丙基- β -CD,和尤其是2-羟基- β -CD(2-HP- β -CD)。

[0186] 术语混合的醚是指环糊精衍生物,其中至少两个环糊精羟基被不同的基团如羟丙基和羟乙基醚化。

[0187] 本发明化合物与环糊精及其衍生物结合的一种令人感兴趣的制备方法记载于EP-A-721,331中。尽管其中所描述的制剂含有抗真菌活性成分、但该方法同样适于本发明化合物的制备中。其中描述的制剂特别适于口服给药并且含有抗真菌剂作为活性成分,足量的环糊精或其衍生物作为增溶剂,水性酸性介质作为整个液体载体并且醇性助溶剂大大简化了组合物的制备。所述制剂中也可通过加入药学上可接受的甜味剂和/或调味剂而变得更加可口。

[0188] 增加药物组合物中本发明化合物溶解度的其它常用方法记载于 W094/05263、W098/42318、EP-A-499,299 和 W097/44014 中,所有在此均引入作为参考。

[0189] 更具体的是,本发明化合物可制成药物组合物,其中含有治疗有效量的颗粒,该颗粒由 (a) 通式 (I) 化合物,和 (b) 一种或多种药学上可接受的水溶性聚合物的固体悬浮液组成。

[0190] 术语“固体分散体”是指含有至少两种成分在固态(不同于液态或气态)的体系,其中一种成分或多或少地分散在另一种或多种成分中。当所述成分的分散体是使体系化学和物理性均一或均匀分布或含热力学定义的一个相时,所述固态分散体被称为“固溶体”。固溶体优选为物理体系,因为其中的成份通常容易被给药的有机体生物利用。

[0191] 术语“固体分散体”还包括不如固溶体均匀分布的分散体。所述分散体不是化学或物理均匀分布或含一个以上的相。

[0192] 有利地,颗粒中的水溶性聚合物是在 20℃ 溶解于 2% 水溶液中,表观粘度为 1-100mPa 的聚合物。

[0193] 优选的水溶性聚合物是羟丙甲基纤维素或 HPMC。甲氧基取代度为大约 0.8- 大约 2.5,羟丙基摩尔取代度为大约 0.05- 大约 3.0 的 HPMC 通常是水溶性的。甲氧基取代度是指纤维素分子每个脱水葡萄糖单元中的甲醚基团的平均数,羟丙基摩尔取代度是指与纤维素分子每个脱水葡萄糖单元反应的环氧丙烷的平均摩尔数。

[0194] 制备上述定义的颗粒可先制备成分的固体分散体,随后任选地粉碎或研磨该分散体。制备固体分散体有各种不同地技术,包括熔融挤出、喷雾干燥和溶液蒸发,优选熔融挤出。

[0195] 进一步有利地是,将本发明化合物制成毫微粒形式,其有足够量得表面改性剂吸附在其表面以保持低于 1000nm 的有效平均粒度。有用的表面改性剂被认为包括物理吸附至抗逆转录病毒剂的表面而不是化学键合至抗逆转录病毒剂上的表面改性剂。

[0196] 适宜的表面改性剂优选已知的有机或无机的药用辅料。所述辅料包括各种聚合物、低分子量低聚物、天然产物和表面活性剂。优选的表面改性剂包括非离子及阴离子表面改性剂。

[0197] 制备本发明化合物的另一个令人感兴趣的方法涉及药物组合物,其中本发明聚合物掺混在亲水性聚合物中,并将该混合物作为包衣薄膜用于许多小珠粒上,从而得到能方便制得的具有良好生物利用度的组合物,其适于制备口服给药的药物剂型。

[0198] 所述珠粒包括 (a) 中间圆形或球形的核心, (b) 亲水性聚合物及抗逆转录病毒剂,和 (c) 密封的包衣聚合物层。

[0199] 适于作为珠粒中核心的材料有许多,条件是所述材料是药学可接受的并且具有适当的尺寸和硬度。所述材料的实例有聚合物、无机物质、有机物质和糖类及其衍生物。

[0200] 给药途径依赖于患者的状况、结合给药法等等。

[0201] 本发明的另一个方面涉及一种试剂盒或容器,其中含有有效量在试验或分析中作为标准物或试剂测定药物抑制多重抗药性 HIV 蛋白酶、HIV 生长或两者潜能的通式 (I) 化合物本发明的该方面可用于药物研究中。

[0202] 在产生抗药性疾病例如 HIV 的临床管理中,本发明化合物可用于表型抗药性监测试验,如已知的重组体试验中。一种特别有用的抗药性监测系统是已知的 Antivirogram™

重组体试验装置。Antivirogram™ 是一种高度自动化、高流通量、第二代的重组体试验装置，它可测定对本发明化合物的敏感性，尤其是对本发明化合物的病毒敏感性。(Hertogs K, de Bethune MP, Miller V et al. Antimicrob Agents Chemother, 1998 ;42(2) ;269-276, 在此引入作为参考)。

[0203] 令人感兴趣的是，本发明化合物可以包括能在局部形成共价键的化学反应性基团，从而使得所述化合物具有增加的组织滞留和半衰期。在此所用的术语“化学反应性基团”是指能形成共价键的化学基团。反应性基团在水性环境中通常是稳定的，而且通常是羧基、磷酸基、或方便的酰基，不论是酯或混合酸酐、或酰亚氨酸盐或马来酰亚氨酸盐，因而能与如血液成分如白蛋白靶位上的官能团如氨基，羟基或巯基形成共价键。本发明化合物可被连接至马来酰亚胺或其衍生物上以形成轭合物。

[0204] 本发明化合物或其生理上可允许盐的给药剂量决定于个体情形，通常根据个体情形进行调整直至达到最佳效果。因而其依赖于给药频率和所用化合物在治疗和预防中的效能和作用持续时间，以及感染和症状的性质和严重性，和受治疗人或动物的性别、年龄、体重、结合给药法和个体应答性，以及该治疗是急性还是预防性的。通常，通式 (1) 化合物给药至体重约 75kg 的病人时，日剂量为 1mg-3g，适宜的是 1mg-1g，优选 3mg-0.5g，更优选 5mg-300mg。此给药剂量可以以单一剂量的形式或分成数个如 2 个、3 个或 4 个单独剂量给药。

[0205] 实施例部分

[0206] 通式 (I) 化合物的制备

[0207] 本发明说明书中所用的命名基于 Chemical Abstracts Services Nomenclature。

[0208] 实施例 1 : 化合物 2

[0209] 在 825mg 2-氨基-苯并噻唑-6-磺酐酸 (3-氨基-2-羟基-4-苯基-丁基)-异丁酰胺和 373mg 三乙胺在二氯甲烷中的混合物中加入 452mg 1-[[[(3R,3aS,6aR)-六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基]氧]羰基]氧]-2,5-吡咯烷二酮 (记载于 W09967417 中)。所述混合物在室温下搅拌 12 小时。减压蒸发二氯甲烷，在硅胶上纯化粗产物，得到 270mg 化合物 2 (24.8%)。

[0210] 实施例 2 : 化合物 4

[0211] 在 350mg 2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酐酸 (3-氨基-2-羟基-4-苯基-丁基)-异丁酰胺和 200mg 三乙胺在二氯甲烷中的混合物中加入 210mg 1-[[[(六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基]氧]羰基]氧]-2,5-吡咯烷二酮 (记载于 W09967417 中)。所述混合物在室温下搅拌 12 小时。减压蒸发二氯甲烷，在硅胶上纯化粗产物，得到 260mg 化合物 4 (55%)。

[0212] 实施例 3 : 化合物 6

[0213] 在 420mg 2-二甲氨基-苯并噻唑-6-磺酐酸 (3-氨基-2-羟基-4-苯基-丁基)-异丁酰胺和 98mg 三乙胺在二氯甲烷中的混合物中加入 230mg 1-[[[(六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基]氧]羰基]氧]-2,5-吡咯烷二酮 (记载于 W09967417 中)。所述混合物在室温下搅拌 12 小时。减压蒸发二氯甲烷，在硅胶上纯化粗产物，得到 500mg 化合物 6 (90%)。

[0214] 实施例 4 : 化合物 17

[0215] 800mg 2-氨基-苯并噻唑-6-磺酐酸 (3-氨基-2-羟基-4-苯基-丁基)-异

丁酰胺, 50mg HOBT(羟基苯并三唑)、420mg EDC 和 668mg (3,4,5-三甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁基酯化合物与羟基乙酸在 80ml 二氯甲烷中的混合物, 在室温下搅拌过夜。用水和盐水洗涤反应混合物。将有机层分离, 干燥和蒸发溶剂。通过色谱柱纯化残留物, 得到 1g [4-({3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基氨基甲酰}-甲氧基)-3,5-二甲基-苄基]-氨基甲酸叔丁基酯 (75%)。将中间体 (500mg) 进一步溶于甲醇 (20ml) 中, 并滴加 10ml 异丙醇中的盐酸溶液 (5-6N)。所述混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂和在硅胶上纯化残留物, 得到 190mg 化合物 17 (43%)。

[0216] 实施例 5: 化合物 27

[0217] 134mg of 2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基 (3-氨基-2-羟基-4-苯基-丁基)-异丁酰胺, 4mg HOBT(羟基苯并三唑), 66mg EDC 和 63mg 4-溴-2-甲基苯甲酸在二氯甲烷中的混合物, 在室温下搅拌过夜。用水和盐水洗涤反应混合物。将有机层分离, 蒸发和干燥溶剂。用预备的 HPLC 纯化残留物, 得到 25mg 化合物 27 (13%)。

[0218] 实施例 6: 化合物 28

[0219] 在 4.48g 2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基 (3-氨基-2-羟基-4-苯基-丁基)-异丁酰胺和 2.73g 三乙胺在二氯甲烷的混合物中加入 3.45g 碳酸 2,5-二氧-吡咯烷-1-基酯噻唑-5-基甲基酯。所述混合物在室温下搅拌 12 小时。减压蒸发二氯甲烷后, 在硅胶上纯化粗产物, 得到 1.02g 化合物 28 (19%)。

[0220] 表 1 中所列的化合物, 并不是用于限定本发明的范围, 它们以类似于上述实施例之一的方法制备而且经试验可用于证明本发明的要求:

[0221] 表 1

[0222]

名称	号码
{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯	1
{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸 (3R,3aS,6aR)-六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯	2
{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯	3
{(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[(异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯	4

名称	号 码
{(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸(3R,3aS,6aR)-(六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基)酯	5
{(1S,2R)-1-苄基-3-[(2-二甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-6-氨基]-2-羟基-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯	6
{1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸苄基酯	7
N-(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺	8
{1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯	9
3-氨基-N-{2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺	10
N-[(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基]-3-羟基-2-甲基-苯酰胺	11
{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯	12
{1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸(S)(四氢呋喃-3-基)酯	13
N-{1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯酰胺	14
N-[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺	15

名称	号 码
N-[(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基]-3-氟-2-甲基-苯酰胺	16
N-[(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基]-2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺	17
{[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[(异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯	18
{[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[(异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯三氟乙酸	19
3-氨基-N-[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[(异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-2-甲基-苯酰胺三氟乙酸	20
{[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[(异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-氨基甲酸(S)(四氢呋喃呋喃-3-基)酯	21
{[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[(异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-氨基甲酸(S)(四氢呋喃呋喃-3-基)酯三氟乙酸	22
N-[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[(异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-3-羟基-2-甲基-苯酰胺三氟乙酸	23
N-[(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-苄基-2-羟丙基]-2-(4-碘-2,6-甲基-苯氧基)-乙酰胺	24
2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[(异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-乙酰胺	25

名称	号码
2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-乙酰胺	26
N-{(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-4-溴-2-甲基-苯酰胺	27
{(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噁唑-5-基甲基酯	28
4-氨基-N-[(1S,2R)-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基]-3-羟基-2-甲基-苯酰胺	29

[0223] 抗病毒分析：

[0224] 在细胞试验中检测本发明化合物的抗病毒活性，此试验证明这些化合物具有有效的抗野生型实验室 HIV 菌株 (HIV-1 菌株 LAI) 的抗 HIV 活性。此细胞试验根据如下步骤进行。

[0225] 细胞试验的实验方法：

[0226] 将 HIV- 或模拟感染的 MT4 细胞在不同浓度抑制剂下培养 5 天。在培养期结束后，在无任何抑制剂存在的对照组培养基中，全部感染 HIV 的细胞都被复制的病毒杀死。通过测量 MTT 的浓度测量细胞存活率，黄色水溶性四唑鎓染料仅在活细胞的线粒体中转化成紫色的甲罂。用异丙醇溶解所得到的甲罂，在 540nm 监测溶液的吸收，该吸收值直接对应于完成 5 天培养后在培养液中残留的活细胞数目。监测化合物抑制病毒感染细胞的活性，并以 EC_{50} 和 EC_{90} 来表示。这些值分别代表保护受病毒致病效应影响的 50% 和 90% 细胞的所需化合物量。在模拟感染的细胞中测量化合物的毒性，并以 CC_{50} 表示，它代表抑制 50% 细胞生长的所需化合物浓度。选择性指数 (SI) (CC_{50}/EC_{50} 比率) 用于表示抑制剂抗 HIV 活性的选择性。例如以 pEC_{50} 或 pCC_{50} 报道的结果，是分别以结果的负对数表示 EC_{50} 或 CC_{50} 表示的结果。

[0227] 抗病毒光谱：

[0228] 因为抗药性 HIV 菌株的增多，需要测试本发明化合物抗经临床分离的含有多种突变体的 HIV 菌株 (表 2 和 3) 的效力。这些突变体具有对蛋白酶抑制剂的抗药性，并且导致对目前市售的药物如沙奎那韦，利托那韦，那非那韦，印地那韦和安泼那韦表现出不同程度的表型交叉抗药性。

[0229] 表 2 代表性突变型 HIV 菌株 (A-F) 的列表。

[0230]

菌株	HIV 蛋白酶基因中的突变
A	V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, S037D, M046I, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, I084V, L089V
B	V003I, L010I, K020R, E035D, M036I, S037N, Q058E, I062V, L063P, A071V, I072M, G073S, V077I, I084V, I085V, L090M
C	V003I, L010I, I015V, L019I, K020M, S037N, R041K, I054V, Q058E, L063P, A071V, I084V, L090M, I093L
D	V003I, L010L/I, I013V, L033I, E035D, M036I, M046L, K055R, R057K, L063P, I066F, A071V, I084V, N088D, L090M
E	V003I, L010I, V011I, A022V, L024I, E035D, M036I, S037T, R041K, I05.4V, I062V, L063P, A071V, I084V
F	L010F, M046I, M071V, I084V

[0231] 结果：

[0232] 为了测量本发明化合物的广谱活性，表 3 中显示了以 pEC_{50} ($= EC_{50}$ 的 $-\log$) 表示的抗药性试验结果。表 4 中所列的折叠抗药性 (FR)，被定义为 $FR = EC_{50}(\text{突变型菌株}) / EC_{50}(\text{HIV-1 菌株 LAI})$ 。大多数化合物的折叠抗药性范围为 0.1-100。因而，本发明化合物为广泛突变型菌株的有效抑制剂。毒性 (Tox) 是用模拟转染细胞测定的 PCC_{50} 来表示，WT 栏中显示了对抗野生型的 pCC_{50} 。

[0233] 表 3 抗菌株 A-F 的毒性试验和抗药性试验的结果 (以 pEC_{50} 表示)，ND 是指没有测定

[0234]

化合物	菌株 A	菌株 B	菌株 C	菌株 D	菌株 E	菌株 F	Tox	WT
1	8.53	8.44	8.38	8.65	8.51	ND	4.16	8.26
2	8.68	8.59	8.54	8.69	8.50	8.45	4.07	8.18
3	7.52	8.05	7.81	7.44	7.66	7.27	4.13	8.34

化合物	菌株 A	菌株 B	菌株 C	菌株 D	菌株 E	菌株 F	Tox	WT
4	8.44	8.93	8.93	8.93	8.89	8.06	< 5	9.34
5	9.37	9.57	9.71	ND	ND	8.71	4.15	9.26
6	6.70	6.89	7.47	6.96	ND	6.15	< 4	8.4
7	6.37	7.53	7.49	6.93	7.36	6.11	4.33	8.23
8	7.5	7.87	7.59	7.47	7.56	6.85	< 5	8.18
9	6.58	8.25	5.31	7.38	7.62	ND	4.29	8.31
10	7.07	8.03	7.80	7.64	7.88	7.06	4.14	8.04
11	6.95	8.14	8.12	8.08	8.14	6.99	4.24	7.84
12	6.64	8.12	6.72	7.58	8.11	ND	< 4	8.37
13	7.39	8.24	8.42	8.13	8.57	6.98	< 4	8.52
14	6.05	7.57	6.75	7.40	7.52	ND	4.33	8.42
15	7.29	7.54	7.40	7.30	7.44	6.64	4.04	7.95
16	< 4	< 4	< 4	< 4	< 4	< 4	4.95	5.85
17	7.50	8.18	7.91	7.63	8.12	6.80	4.2	8.15
18	7.51	8.21	8.13	7.67	8.04	6.83	4.07	8.72
19	7.36	7.80	7.88	7.43	7.90	6.80	ND	8.51
20	6.50	7.61	7.40	7.38	7.59	6.12	< 4	8.32
22	6.93	7.83	8.19	7.78	8.36	6.1	< 4	8.34
23	6.54	8.02	8.06	7.67	8.14	5.20	4.16	8.34
25	7.36	7.70	7.75	7.39	7.76	6.32	4.85	8.39
26	7.52	8.40	8.14	8.08	8.21	7.25	ND	8.57
27	6.80	7.69	5.30	7.07	7.51	6.19	< 4	7.72

化合物	菌株 A	菌株 B	菌株 C	菌株 D	菌株 E	菌株 F	Tox	WT
28	7.71	8.25	8.21	7.43	8.15	7.11	ND	8.60

[0235] 一些化合物还进行了抗大范围突变型 HIV 蛋白酶病毒的试验,例如化合物 1 进行了抗超过 20 个突变型蛋白酶的一组试验,发现化合物的 1 抗最敏感型突变体的 pIC_{50} 值为 9.13 以及抗最抗药性突变体的 pIC_{50} 值为 8.12。这就表示在所有超过这 20 个突变体的范围内的所有突变体在小范围 IC_{50} 值以及折叠抗药性值之间是敏感的。

[0236] 表 4:折叠抗药性

[0237]

化合物	菌株 A	菌株 B	菌株 C	菌株 D	菌株 E	菌株 F
1	0.5	0.7	0.8	0.4	0.6	—
2	0.3	0.4	0.4	0.3	0.5	0.5
3	6.6	1.9	3.4	7.9	4.8	11.7
4	7.9	2.6	2.6	2.6	2.8	19.1
5	0.8	0.5	0.4	—	—	3.5
6	50.1	32.4	8.5	27.5	—	177.8
7	72.4	5.0	5.5	20.0	7.4	131.8
8	4.8	2.0	3.9	5.1	4.2	21.4
9	53.7	1.1	1000.0	8.5	4.9	—
10	9.3	1.0	1.7	2.5	1.4	9.5
11	7.8	0.5	0.5	0.6	0.5	7.1
12	53.7	1.8	44.7	6.2	1.8	—
13	13.5	1.9	1.3	2.5	0.9	34.7
14	234.4	7.1	46.8	10.5	7.9	—
15	4.6	2.6	3.5	4.5	3.2	20.4
17	4.5	0.9	1.7	3.3	1.1	22.4
18	16.2	3.2	3.9	11.2	4.8	77.6

化合物	菌株 A	菌株 B	菌株 C	菌株 D	菌株 E	菌株 F
19	14.1	5.1	4.3	12.0	4.1	51.3
20	66.1	5.1	8.3	8.7	5.4	158.5
22	81.3	10.2	4.5	11.5	3.0	549.5
23	63.1	2.1	1.9	4.7	1.6	1380.4
25	10.7	4.9	4.4	10.0	4.3	117.5
26	11.2	1.5	2.7	3.1	2.3	20.9
27	8.3	1.1	263.0	4.5	1.6	33.9
28	7.8	2.2	2.5	14.8	2.8	30.9

[0238] 蛋白结合分析:

[0239] 已知人血清蛋白如白蛋白 (HSA) 或 α -1 酸性糖蛋白 (AAG) 可结合许多药物, 导致可能减弱药物作用。为了测定本发明化合物是否具有这种结合的不利效应, 在人血清存在下测定一些本发明化合物的抗 HIV 活性, 从而评估蛋白酶抑制剂与那些蛋白结合的效应。

[0240] 在 0.001-0.01CCID₅₀ (50% 细胞培养感染量 / 细胞, CCID₅₀) 的复合感染 (MOI) 下用 HIV-1LAI 感染 MT4 细胞。培养 1 小时后, 在 10% FCS (胎小牛血清)、10% FCS+1mg/ml AAG (酸性糖蛋白)、10% FCS+45mg/ml HSA (人血清白蛋白) 或 50% 人血清 (HS) 的存在下, 洗涤细胞并放入含系列稀释化合物的 96 孔培养板中。在培养 5 或 6 天后, 通过测定细胞存活率或定量 HIV 复制水平而计算 EC₅₀ (在基于细胞试验的 50% 有效浓度)。使用上述方法测量细胞存活率细胞存活率。在 10% FCS 或 10% FCS+1mg/ml AAG 的存在下, 向含系列稀释化合物的 96 孔培养板中分别加入最终浓度分别是 220-250CCID₅₀/孔和 30,000 细胞 / 孔的 HIV (野生型或抗药性菌株) 和 MT4 细胞。培养 5 天后 (37°C, 5% CO₂), 通过四唑鎓 MTT (3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎓溴化物) 色度法 (Pauwels et al. J Virol. Methods 1988, 20, 309321) 测定细胞存活率。

[0241] 药物代谢动力学数据

[0242] 在大鼠和狗上测试某些通式 (I) 化合物的药代动力学性质。在来自 Iffa Credo, 体重大约为 350g 的 Whistar 大鼠中评估化合物。在给药前对动物禁食整晚 (禁食时间大约为 12 小时)。将化合物溶于 DMSO 或 PEG 400 中。涉及化合物口服或腹膜内给药的结果列于下表中。在给药后 30 分钟, 1 小时, 2 小时, 3 小时以及没有给药时取样。使用 LC-MS 测定生物样品中的化合物量。在下表中, " or " 是指口服给药, " ip " 是指腹膜内给药, " mpk " 是指 mg/kg。结果列于表 5 中。

[0243] 表 5

[0244]

化合物	C _{max} (ng/ml)	条件 (结果标准化至 10mpk)
2	30 分钟后为 427	ip, 大鼠, DMSO
2	30 分钟后为 52	or, 大鼠, PEG400
4	30 分钟后为 1668	ip, 大鼠, DMSO
4	30 分钟后为 348	or, 大鼠, DMSO
4	30 分钟后为 225	or, 大鼠, PEG400
15	30 分钟后为 86	ip, 大鼠, DMSO
15	180 分钟后为 10	or, 大鼠, PEG400
18	240 分钟后为 1141	ip, 大鼠, DMSO
18	30 分钟后为 396	or, 大鼠, DMSO
18	15 分钟后为 668	or, 大鼠, PEG400
18	60 分钟后为 15	or, 狗, DMSO
18	30 分钟后为 42	or, 狗, PEG400
21	15 分钟后为 1763	ip, 大鼠, DMSO
21	15 分钟后为 1139	or, 大鼠, DMSO
21	15 分钟后为 1315	or, 大鼠, PEG400
21	120 分钟后为 61	or, 狗, PEG400-2 个动物
21	30 分钟后为 184	or, 狗, PEG400-4 个动物
25	30 分钟后为 453	ip, 大鼠, DMSO
28	30 分钟后为 1003	ip, 大鼠, DMSO
28	30 分钟后为 540	or, 大鼠, DMSO
28	60 分钟后为 430	or, 大鼠, PEG400

[0245] 制剂

[0246] 将活性成分, 通式 (I) 化合物溶于有机溶剂如乙醇、甲醇或二氯甲烷中, 优选乙醇

与二氯甲烷的混合物中。将通常是 5mPa.s 的聚合物如聚乙烯吡咯酮与乙酸乙烯酯的共聚物或羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 溶于有机溶剂如乙醇、甲醇或二氯甲烷中。适宜的是将聚合物溶于乙醇中。将聚合物和化合物溶液混合并且随后喷雾干燥。化合物 / 聚合物的比例可以选自 1/1-1/6, 中间体范围为 1/1.5 和 1/3。随后将经喷雾干燥的粉末 (固体分散体) 填入胶囊中用以给药。填入每个胶囊中的药量取决于所用胶囊的大小。

[0247] 薄膜包衣片剂

[0248] 片剂核心的制备

[0249] 将 100g 活性成分, 通式 (I) 化合物和 570g 乳糖和 200g 淀粉充分混合, 且随后用 5g 十二烷基硫酸钠和 10g 聚乙烯吡咯酮在大约 200ml 水中湿润。将湿的粉末化合物过筛、干燥并再度过筛。随后加入 100g 微晶纤维素和 15g 氢化植物油。将所有混合物充分混合, 并压制成片剂, 得到 10,000 片, 每片含 10mg 活性成分。

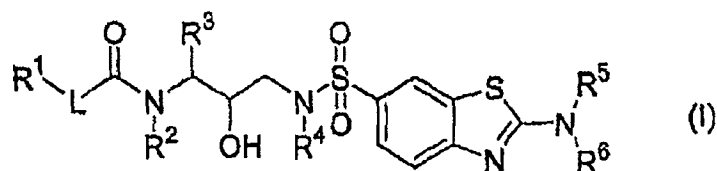
[0250] 包衣

[0251] 在 10g 甲基纤维素的 75ml 变性乙醇溶液中加入 5g 乙基纤维素在 150ml 的二氯甲烷中的溶液。随后加入 75ml 二氯甲烷和 2.5ml 1,2,3- 丙三醇。将 10g 聚乙二醇熔解并溶于 75ml 二氯甲烷中。将后者溶液加至前者中, 随后加入 2.5g 硬脂酸镁, 5g 聚乙烯吡咯酮和 30ml 浓缩色素悬浮液, 并将所有混合物均匀化。在包衣装置中用所得到的混合物对片剂核心包衣。

[0252] 综上所述, 本发明涉及以下实施方案:

[0253] 实施方案 1. 具有如下通式的 2- 氨基 - 苯并噻唑、其盐、立体异构形式外消旋混合物或酯在制备有用的抑制被突变型 HIV 蛋白酶感染的哺乳动物中所述突变型 HIV 蛋白酶的用途:

[0254]



[0255] 其中

[0256] R_1 为六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、或任选地被一个或多个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C_{1-4} 烷基和单或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基;

[0257] R_2 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0258] L 是直接结合基, -O-, C_{1-6} 亚烷基 -O- 或 -O- C_{1-6} 亚烷基;

[0259] R_3 是苯甲基;

[0260] R_4 是异丁基;

[0261] R_5 是氢或甲基;

[0262] R_6 是氢或甲基。

[0263] 实施方案 2. 根据实施方案 1 的用途, 其中

[0264] R^2 是氢。

[0265] 实施方案 3. 根据实施方案 1 或 2 的用途, 其中 R^5 是甲基或氢和 R^6 是氢。

[0266] 实施方案 4. 根据实施方案 1 或 2 的用途,其中 R^5 和 R^6 都是氢。

[0267] 实施方案 5. 根据实施方案 1 或 2 的用途,其中 $-L-R^1$ 是 $-O-$ (六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基), $-O-$ 四氢呋喃基, $-O-$ 甲基-(任选取代的苯基), $-O-$ 甲基-吡啶基, $-O-$ 甲基-噻唑基, $-O-$ 甲基-噻唑基, $-$ 甲基 $-O-$ (任选取代的苯基)或任选取代的苯基。

[0268] 实施方案 6. 根据实施方案 1 或 2 的用途,其中化合物是

[0269] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯;

[0270] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯;

[0271] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯;

[0272] {1-苄基-3-[(2-二甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-2-羟基-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯;

[0273] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸苄基酯;

[0274] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺;

[0275] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯;

[0276] 3-氨基-N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯甲酰胺;

[0277] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺;

[0278] {3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯;

[0279] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯甲酰胺;

[0280] N-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺;

[0281] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-氟-2-甲基-苯甲酰胺;

[0282] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺;

[0283] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯;

[0284] 3-氨基-N-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-甲基-苯甲酰胺;

[0285] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯;

[0286] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺；

[0287] N-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-碘-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

[0288] 2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺；

[0289] 2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺；

[0290] N-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-4-溴-2-甲基-苯甲酰胺；

[0291] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噁唑基-5-基甲基酯；

[0292] 4-氨基-N-1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺；

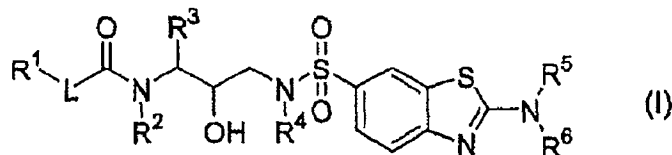
[0293] 或它们的盐或立体异构形式。

[0294] 实施方案 7. 根据实施方案 1 或 2 的用途,其中突变型 HIV 蛋白酶在 10、71 和 84 位上有至少一个突变。

[0295] 实施方案 8. 根据实施方案 1 或 2 的用途,其中突变型 HIV 蛋白酶对于实施方案 1-6 任一所述的化合物的折叠抗药性的范围为 0.01-100。

[0296] 实施方案 9. 具有如下通式的化合物、其盐、立体异构形式、外消旋混合物或酯

[0297]



[0298] 其中

[0299] R_1 是六氢呋喃并 [2,3-b] 呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、或被一个或多个取代基任选取代的苯基,所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C_{1-4} 烷基和单-或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基；

[0300] R_2 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0301] L 是直接结合基, -O-、 C_{1-6} 亚烷基 -O- 或 -O- C_{1-6} 亚烷基；

[0302] R_3 是苯甲基；

[0303] R_4 是异丁基；

[0304] R_5 是氢或甲基；

[0305] R_6 是氢或甲基；

[0306] 条件是所述化合物不包括如下这些：

[0307] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸苄基酯；

[0308] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯；

[0309] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯;

[0310] {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺;

[0311] 3-氨基-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯甲酰胺;

[0312] 4-氨基-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯甲酰胺;

[0313] 5-氨基-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯甲酰胺;

[0314] N-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-甲基-苯甲酰胺;

[0315] N-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-4-羟基-2-甲基-苯甲酰胺;

[0316] N-{(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺;

[0317] 和 {(1S,2R)-3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-氨基甲酸(S)-(四氢呋喃-3-基)酯。

[0318] 实施方案 10. 根据实施方案 9 的化合物,其中 R¹ 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基或噻唑基。

[0319] 实施方案 11. 根据实施方案 9 的化合物,其中 R₁ 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基、四氢呋喃基、噻唑基、噻唑基和 L 是直接结合基。

[0320] 实施方案 12. 根据实施方案 9 的化合物,其中 R₁ 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基、噻唑基、噻唑基、吡啶基或被一个或多个取代基任选取代的苯基,所述取代基独立地选自 C₁₋₆ 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C₁₋₄ 烷基和单-或二(C₁₋₄ 烷基)氨基;和 L 是 -O-。

[0321] 实施方案 13. 根据实施方案 9 的化合物,其中 R₁ 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基、四氢呋喃基、噻唑基或被一个或多个取代基任选取代的苯基,所述取代基独立地选自 C₁₋₆ 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C₁₋₄ 烷基和单-或二(C₁₋₄ 烷基)氨基;和 L 是 C₁₋₆ 亚烷基 -O-,其中 -O- 附加至酰胺的氮上。

[0322] 实施方案 14. 根据实施方案 9 的化合物,其中 R₁ 是六氢呋喃并[2,3-b]呋喃基、四氢呋喃基、噻唑基、噻唑基、吡啶基或被一个或多个取代基任选取代的苯基,所述取代基独立地选自 C₁₋₆ 烷基、羟基、氨基、卤素、氨基 C₁₋₄ 烷基和单-或二(C₁₋₄ 烷基)氨基;和 L 是 C₁₋₆ 亚烷基 -O-,其中 -O- 附加至 R₁ 上。

[0323] 实施方案 15. 根据实施方案 9-14 任一项的化合物,其中 R₅ 和 R₆ 中的至少一个是甲基。

[0324] 实施方案 16. 根据实施方案 9-14 任一项的化合物,其中 R² 是氢。

[0325] 实施方案 17. 根据实施方案 9-14 任一项的化合物,包括具有如下分子式的化合物:

[0326] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙

基}-氨基甲酸六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯；

[0327] {1-苄基-3-[(2-二甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-2-羟基-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯；

[0328] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

[0329] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-3-氟-2-甲基-苯甲酰胺；

[0330] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

[0331] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噻唑-5-基甲基酯；

[0332] 3-氨基-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-2-甲基-苯甲酰胺；

[0333] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯；

[0334] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺；

[0335] N-{3-[(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}-2-(4-碘-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰胺；

[0336] 2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺；

[0337] 2-(4-氨基-2,6-二甲基-苯氧基)-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-乙酰胺；

[0338] N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-4-溴-2-甲基-苯甲酰胺；

[0339] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸噻唑基-5-基甲基酯；

[0340] 4-氨基-N-{1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺；

[0341] 或它们的盐或立体异构形式。

[0342] 实施方案 18. 根据实施方案 9 或 10 的化合物,包括具有如下分子式的化合物：

[0343] {3-(2-氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-1-苄基-2-羟丙基}氨基甲酸六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯；

[0344] {1-苄基-2-羟基-3-[异丁基-(2-甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-氨基]-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯；

[0345] {1-苄基-3-[(2-二甲氨基-苯并噻唑-6-磺酰基)-异丁基-氨基]-2-羟基-丙基}-氨基甲酸六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基酯；

[0346] 或它们的盐或立体异构形式。