



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54392 (13) C2

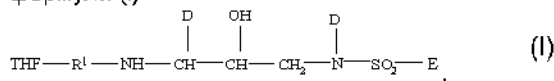
(51) 7 A61K31/27,31/17,31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ ЧИ ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У
ССАВЦЯ

1

2

(21) 97115536
(22) 18 04 1996
(24) 17 03 2003
(86) PCT/US96/05475, 18 04 1996
(31) 08/424 819
(32) 19 04 1995
(33) US
(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р
(72) Тунг Роджер Д., US
(73) ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ІНКОРПОРЕЙТЕД, US
(56) WO, A, 94 05639, 17 03 1994
WO, A, 95 06030, 02 03 1995
(57) 1 Фармацевтична композиція, яка містить
а) фармацевтично прийнятну кількість сполуки
формули (I)



де

кожен R^1 незалежно обраний з групи, що включає $-\text{C}(\text{O})-$, $\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^2(\text{O})-$ і $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$,

кожен Het незалежно обраний з групи, що включає C_3-C_7 карбоцикл, C_6-C_{10} арил, феніл, конденсований з гетероциклом, і гетероцикл, де будь-який член вказаного Het може бути необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, обраними з групи, що включає оксо, $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{NHOH}$, $-\text{R}^2-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^2)$, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^6$ і $-\text{O}-\text{R}^6$,

кожен R^2 незалежно обраний з групи, що включає H і C_1-C_3 алкіл, необов'язково заміщений R^6 ,

кожен R^3 незалежно обраний з групи, що включає H, Het, C_1-C_6 алкіл і C_2-C_6 алкеніл, де будь-який член вказаного R^3 , окрім H, може бути, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками, обраними з групи, що включає $-\text{OR}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, Het, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$,

кожен n, незалежно, дорівнює 1 або 2,

кожен D і D' незалежно обраний з групи, що включає R^6 , C_1-C_5 алкіл, який може бути необов'язково

заміщений одною або кількома групами, обраними з $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^3$, $-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{S}-\text{R}^6$ і R^6 , C_2-C_4 алкеніл, який може бути необов'язково заміщений одною або кількома групами, обраними з $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^3$, $-\text{O}-\text{R}^6$ і R^6 , і C_3-C_6 карбоцикл, який може бути необов'язково заміщений або конденсований з R^6 , і C_2-C_6 циклоалкеніл, який може бути необов'язково заміщений або конденсований з R^6 ,

кожен E незалежно обраний з групи, що включає Het, $-\text{O}-\text{Het}$, Het-Het, $-\text{O}-\text{R}^3$, $-\text{NR}^2\text{R}^3$, C_1-C_6 алкіл, який може бути необов'язково заміщений одною або кількома групами, обраними з групи, що включає R^4 або Het, і C_2-C_6 алкеніл, який може бути необов'язково заміщений одною або кількома групами, обраними з групи, що включає R^4 або Het, кожен R^4 незалежно обраний з групи, що включає $-\text{OR}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^2$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NHR}^2$, галоген, $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ і $-\text{CN}$,

кожен R^5 незалежно обраний з групи, що включає H і C_1-C_4 алкіл, необов'язково заміщений арилом, і кожен R^6 незалежно обраний з групи, що включає арил, карбоцикл або гетероцикл, де вказані арил, карбоцикл або гетероцикл можуть бути, необов'язково, заміщені одною або кількома групами, обраними з групи, що включає оксо, $-\text{OR}^5$, $-\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, $-\text{R}^5-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^5)$, галоген і $-\text{CF}_3$,

b) один або декілька додаткових антивірусних агентів і імуностимуляторів, незалежно обраних із групи, що складається з ЗТС, 935U83, 1592U89, 524W91 і дельтавірдину (U90), і

c) фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач

2 Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що містить

a) фармацевтично прийнятну кількість сполуки 4-аміно-N-((2-син, 3S)-2-гідрокси-4-феніл-3-((S)-тетрагідрофуран-3-ілоксикарбоніламіно)бутил)-N-ізобутилбензолсульфонамід (сполука 168),

b) один або декілька інших антивірусних агентів і імуностимуляторів обраних з групи, яка містить ЗТС, 935U83, 1592U89 і 524W91 і дельтавірдин (U90), і

c) фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач

3 Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що містить

(13) C2

(11) 54392

(19) UA

а) фармацевтично прийнятну кількість сполуки 4-аміно-N-((2 син, 3S)-2-гідрокси-4-феніл-3-((S)-тетрагідрофуран-3-ілоксикарбоніламіно)бутил)-N-ізобутилбензолсульфонамід (сполука 168),
 б) ЗТС, і

с) фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач

4 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що містить

а) фармацевтично прийнятну кількість сполуки 4-аміно-T-((2 син, 3S)-2-гідрокси-4-феніл-3-((S)-тетрагідрофуран-3-ілоксикарбоніламіно)бутил)-N-ізобутилбензолсульфонамід (сполука 168),
 б) 1592U89, і

с) фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач

5 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що містить

а) фармацевтично прийнятну кількість сполуки 4-аміно-T-((2 син, 3S)-2-гідрокси-4-феніл-3-((S)-тетрагідрофуран-3-ілоксикарбоніламіно)бутил)-N-ізобутилбензолсульфонамід (сполука 168),
 б) делавірдин (U90), і

с) фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач

6 Фармацевтична композиція за будь-яким із пп 1-5, яка відрізняється тим, що ця фармацевтична композиція призначена для орального введення

7 Спосіб лікування ВІЛ інфекції у ссавця, при якому проводять стадію введення вказаному ссавцеві фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за будь-яким із пп 1-6

8 Спосіб запобігання ВІЛ-інфекції у ссавця, при якому проводять стадію введення вказаному ссавцеві фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за будь-яким із пп 1-6

Цей винахід відноситься до фармацевтичних композицій, в яку входять сполуки класу сульфонамідів, що містять ТГФ, які представляють собою інгібітори аспартил-протеази. Сполуки і фармацевтичні композиції за цим винаходом особливо підходять для інгібування активності ВІЛ-1 і ВІЛ-2 протеаз і, отже, можуть бути з успіхом використані як антивірусні засоби проти ВІЛ-1 і ВІЛ-2 вірусів. Крім того, цей винахід відноситься до способів запобігання чи лікування ВІЛ-інфекції у ссавця шляхом інгібування активності ВІЛ аспартил-протеази за допомогою фармацевтичних композицій за цим винаходом.

Вірус імунodefіциту людини ("ВІЛ") є збудником синдрому набутого імунodefіциту ("СНІД") - захворювання, яке характеризується руйнуванням імунної системи, зокрема, $CD4^+$ Т-клітин, що супроводжується сприйнятливістю до умовно-патогенних інфекцій, - і його попередника СНІД-пов'язаного комплексу ("ССК") - синдрому, що характеризується симптомами, такими як персистентна загальна лімфаденопатія, лихоманка та втрата ваги.

Як і у випадку деяких інших ретровірусів, ВІЛ кодує продукування протеази, яка здійснює пост-трансляційне розщеплення попередників поліпептидів у процесі, необхідному для створення інфекційних віріонів (S Crawford et al, "A Deletion Mutation in the 5' Part of the pol Gene of Moloney Murine Leukemia Virus Blocks Proteolytic Processing of the gag and pol Polypeptides", J Virol, 53, p. 899 (1985)). Ці генні продукти містять pol, який кодує віріон РНК-залежну ДНК полімеразу (зворотну транскриптазу), ендонуклеазу, ВІЛ протеазу, і gag, який кодує корпореїни віріонів (H Toh et al, "Close Structural Resemblance Between Putative Polymerase of a Drosophila Transposable Genetic Element 17 b and pol gene product of Moloney Murine Leukemia Virus", EMBO J 4, p. 1267 (1985), L H Pearl et al, "A Structural Model for the Retroviral Proteases", Nature, pp. 329 - 351 (1987), M D Power et al, "Nucleotide Sequence of SRV-I, a Type D Simian Acquired Immune Deficiency Retrovirus",

Science, 231, p. 1567 (1986)).

Ряд синтетичних антивірусних агентів був сконструйований для того, щоб скасувати різні стадії у циклі реплікації ВІЛ. Ці агенти містять сполуки, які блокують вірусне зв'язування $CD4^+$ Т-лімфоцитів (наприклад, розчинених $CD4$), і сполуки, які заважають вірусній реплікації за рахунок інгібування вірусної зворотної транскриптази (наприклад, диданозин і зидовудин (AZT)), і інгібують інтеграцію вірусної ДНК у клітинну ДНК (M S Hirsch and R T D'Aquila, "Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection", N Eng J Med, 328, p. 1686 (1993)). Проте, такі агенти, які направлені, головним чином, на ранні стадії вірусної реплікації, не запобігають продукуванню інфекційних віріонів у хронічно інфікованих клітинах. Крім того, введення деяких таких агентів в ефективних кількостях призводить до клітинної токсичності та небажаних сторонніх ефектів, таких як анемія та пригнічення кісткового мозку.

Зовсім недавно зусилля по конструюванню лікарських засобів були направлені на створення сполук, які інгібують створення інфекційних віріонів за рахунок порушення процесінга попередників вірусних поліпротеїнів. Процесінг цих білків-попередників вимагає дві вірус-кодуємих протеаз, які є важливими для реплікації (Kohl, N E et al "Active HIV Protease is Required for Viral Infectivity" Proc Natl Acad Sci USA, 85, p. 4686 (1988)). Антивірусний потенціал інгібування ВІЛ протеази був продемонстрований з використанням пептидних інгібіторів. Такі пептидні сполуки, проте, представляють собою, звичайно, великі і складні молекули, які мають тенденцію демонструвати спадку біодоступність і які, звичайно, не годяться для перорального застосування. Таким чином, все ще існує потреба у сполуках, які можуть ефективно інгібувати дію вірусних протеаз, для використання їх як агентів для запобігання та лікування хронічних і гострих вірусних інфекцій.

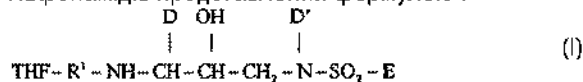
Такі засоби, як можна припустити, діють як ефективні терапевтичні засоби. Крім того, оскільки вони, на відміну від раніше описаних протиретрові-

вірусних засобів, - діють на окремій стадії у життєвому циклі вірусу, введення комбінації агентів повинно привести до підвищення терапевтичної ефективності

Цей винахід відноситься до фармацевтичних композицій, в які входять сполуки нового класу і їх фармацевтичне придатні похідні, які можуть бути використані як інгібітори аспартил-протеаз, зокрема, ВІЛ аспартил-протеази. Ці сполуки можна використати в згаданих композиціях індивідуально або у сполученні з іншими терапевтичними або профілактичними засобами, такими як антивірусні агенти, антибіотики, імуномодулятори або вакцина, для лікування або профілактики вірусної інфекції.

Згідно з переважним варіантом втілення, сполуки за цим винаходом здатні інгібувати реплікацію ВІЛ вірусу у CD4⁺ клітинах людини, включаючи Т-клітини, у моноцитних лініях, включаючи макрофаги і дендроти, і у інших пермісивних клітинах. Ці сполуки можуть бути використані як терапевтичні та профілактичні засоби для лікування або запобігання інфікування ВІЛ-1 і спорідненими вірусами, яке може призвести до асимптоматичної інфекції, СНІД-пов'язаному комплексу ("ССК"), синдрому набутого імунodefіциту ("СНІД"), або аналогічному захворюванню імунної системи.

Головним об'єктом даного винаходу є фармацевтичні композиції, що містять сполуки класу ТГФ-вміщуючих сульфонамідів, які є інгібіторами аспартил-протеази, і, особливо, інгібіторами ВІЛ аспартил-протеази. Цей клас ТГФ-вміщуючих сульфонамідів представлений формулою I



де

кожен R¹ незалежно обраний з групи, що включає -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-C(O)-, -O-C(O)-, -O-S(O)₂-, -NR²-S(O)₂-, -NR²-C(O)- і -NR²-C(O)-C(O)-,

кожен Het незалежно обраний з групи, що включає C₃-C₇ карбоцикл, C₅-C₁₀ арил, феніл, конденсований з гетероциклом, і гетероцикл, де будь-який член указанного Het може бути, необов'язково, заміщений одним або кількома заступниками, обраними з групи, що включає оксо, -OR², -R², -N(R²)(R²), -NHOR², -R²-OH, -CN, -CO₂R², -C(O)-N(R²)(R²), -S(O)₂-N(R²)(R²), -N(R²)-C(O)-R², -C(O)-R², -S(O)_n-R², -OCF₃, -S(O)_n-R⁶, -N(R²)-S(O)₂-(R²), галоген, -CF₃, -NO₂, -R⁶ і -O-R⁶,

кожен R² незалежно обраний з групи, що включає H і C₁-C₃ алкіл, необов'язково заміщений R⁶,

кожен R³ незалежно обраний з групи, що включає H, Het, C₁-C₆ алкіл і C₂-C₆ алкеніл, де будь-який член указанного R³, окрім H, може бути, необов'язково, заміщений одним або кількома заступниками, обраними з групи, що включає -OR², -C(O)-NH-R², -S(O)_n-N(R²)(R²), Het, -CN, -SR², -CO₂R², -NR²-C(O)-R²,

кожен n незалежно дорівнює 1 або 2,

кожен D і D' незалежно обраний з групи, що включає R⁶, C₁-C₅ алкіл, який може бути необов'язково заміщений одною або кількома групами, обраними з -OR², -R³, -O-R⁶, -S-R⁶ і R⁶, C₂-C₄ алкеніл, який може бути необов'язково заміщений

одною або кількома групами, обраними з -OR², -R³, -O-R⁶ і R⁶, і C₃-C₆-карбоциклу, який може бути необов'язково заміщений або конденсований з R⁶,

кожен E незалежно обраний з групи, що включає Het, -O-Het, Het-Het, -O-R³, -NR³-R³, C₁-C₆ - алкіл, який може бути необов'язково заміщений одною або кількома групами, обраними з групи, що включає R⁴ або Het, і C₁-C₆-алкеніл, який може бути необов'язково заміщений одною або кількома групами, обраними з групи, що включає R⁴ або Het,

кожен R⁴ незалежно обраний з групи, що включає -OR², -C(O)-NHR², -S(O)₂-NHR², галоген, -NR²-C(O)-R² і -CN, і

кожен R⁵ незалежно обраний з групи, що включає H і C₁-C₄алкіл, необов'язково заміщений арилом, і

кожен R⁶ незалежно обраний з групи, що включає арил, карбоцикл або гетероцикл, де вказані арил, карбоцикл або гетероцикл можуть бути необов'язково заміщені одною або кількома групами, обраними з групи, що включає оксо, -OR⁵, -R⁵, N(R⁵)(R⁵), -N(R⁵)-C(O)-R⁵, -R⁵-OH, -CN, -CO₂R⁵, -C(O)-N(R⁵)(R⁵), галоген і -CF₃.

Ще одним об'єктом цього винаходу є фармацевтичні композиції, що містять ТГФ-вміщуючі сульфонаміди формули I, і способи їх застосування як інгібіторів ВІЛ аспартил-протеази для запобігання або лікування ВІЛ-інфекції.

Для того щоб більш повно зрозуміти винахід, нижче наведений його детальний опис. В описі використані такі скорочення

Позначення	Реагент або фрагмент
Ac	ацетил
Me	метил
Et	етил
Bn	бензил
Тритил	трифенілметил
Asn	D- або L-аспаратин
Ile	D- або L-ізолейцин
Phe	D- або L-фенілаланін
Val	D- або L-валін
Boc	трет-бутоксикарбоніл
Cbz	бензилоксикарбоніл (карбобензилоксид)
DCC	дициклогексилкарбодіімід
DBU	1,8-діазобіцикло (5, 4, 0) ундец-7-ен
DIG	діізопропілкарбодіімід
DIEA	діізопропілетиламід
DMF	диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід дгідрохлорид
EtOAc	етилацетат
Fmoc	9-флуоренілметоксикарбоніл
HOBt	1-гідроксибензотриазол
HOSu	1-гідроксисукцинімід
iBu	ізобутил
TFA	трифтороцтова кислота
THP	тетрагідропіран
THF	тетрагідрофуран
TMSCl	хлортриметилсилан

В описі застосовуються такі терміни

Якщо не обумовлено інакше, використовувати тут терміни "-SO₂-" і "-S(O)₂-" відносяться до сульфону або похідного сульфону (тобто, обидві групи

пов'язані з S), а не до складного ефіру сульфінату

Термін "основний ланцюг" відноситься до структурного зображення сполуки за цим винаходом, що представлено на фігурах, показаних у цій заявці. Термін "основний ланцюг" не включає змінні, що показані на цих фігурах.

Для сполук формули I, і для проміжних сполук для їх синтезу, стереохімія точно показаного гідроксилу визначається відносно D на сусідньому атомі вуглецю, коли молекула зображена у вигляді витягнутого зигзага (так, як це показано для сполук формули VI). Якщо і OH, і D залишок знаходяться по одну і ту ж сторону від площини, що визначається витягнутим основним ланцюгом, стереохімію гідроксилу звичайно називають "syn". Якщо OH і D залишок знаходяться на протилежних сторонах від цієї площини, стереохімію гідроксилу звичайно називають "anti".

Використовуваний тут термін "алкіл", один або у сполученні з будь-яким іншим терміном, відноситься до насиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить визначене число атомів вуглецю, або, коли це число не обумовлено, переважно містить 1 - 10, а більш переважно 1 - 5, атомів вуглецю. Приклади алкільних радикалів містять, але йми не обмежуються, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, фторбутил, третбутил, пентил, ізоаміл, н-гексил і т.п.

Термін "алкєніл", один або у сполученні з будь-яким іншим терміном, відноситься до моно- або поліненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить визначене число атомів вуглецю, або, коли це число не обумовлено, переважно містить 2 - 10 атомів вуглецю, або, більш переважно, - 2 - 6 атомів вуглецю. Приклади алкєнільних радикалів містять, але йми не обмежуються, етеніл, Е- і Z-пропеніл, ізопропеніл, Е- і Z-бутеніл, Е- і Z-ізобутеніл, Е- і Z-пентеніл, Е- і Z-гексеніл, Е,Е-, Е,З-, З,З-гексадієніл і т.п.

Термін "арил", один або у сполученні з іншим терміном, відноситься до карбоциклічного ароматичного радикала (такого як феніл або нафтил), який містить визначене число атомів вуглецю, переважно 6 - 14 атомів вуглецю, і, більш переважно, 6 - 10 атомів вуглецю. Приклади арильних радикалів містять, але йми не обмежуються, феніл, нафтил, інденіл, інданіл, азуленіл, флуореніл, антраценіл і т.п.

Термін "циклоалкіл", один або у сполученні з будь-яким іншим терміном, відноситься до циклічного насиченого вуглеводневого радикала, який містить конкретне число атомів вуглецю, переважно 3 - 7 атомів вуглецю. Приклади циклоалкільних радикалів містять, але йми не обмежуються, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т.п.

Термін "циклоалкєніл", один або у сполученні з будь-яким іншим терміном, відноситься до циклічного вуглеводневого радикала, який містить визначене число атомів вуглецю з принаймні одним ендочиклічним С-С зв'язком. Коли число атомів вуглецю не обумовлено окремо, циклоалкєнільний радикал переважно має 5 - 7 атомів вуглецю. Приклади циклоалкєнільних радикалів містять, але

йми не обмежуються, циклопентєніл, циклогексеніл, циклопєнтадієніл і т.п.

Термін "ТГФ" відноситься до тетрагідрофуранового кільця, що приєднано по будь-якому вуглецю кільця зі створенням сталої структури, але переважно приєднаному по 3-му положенню тетрагідрофуранового кільця (тобто, тетрагідрофуран-3-іл). Переважно, хіральний вуглець ТГФ знаходиться у (S) конфігурації.

Термін "карбоцикл" відноситься до сталого радикала неароматичного 3-8-членного вуглецевого кільця, який може бути насиченим, моноенасиченим або поліненасиченим. Карбоцикл може бути приєднаний до кожного ендочиклічного атома вуглецю із створенням сталої структури. Переважні карбоцикли мають 5 - 6 атомів вуглецю. Приклади карбоциклічних радикалів містять, але йми не обмежуються, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопєніл, циклогексеніл, циклопєнтадієніл і т.п.

Термін "гетероцикл", якщо тут не обумовлено особливо, відноситься до сталого 3 - 7-членного моноциклічного гетероциклічного кільця або 8 - 11-членного біциклічного гетероциклічного кільця, яке є або насиченим або ненасиченим, і яке може бути, необов'язково, бензоконденсованим, якщо воно моно-циклічне. Кожен гетероцикл складається з одного або кількох атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, обраних із групи, що включає азот, кисень і сірку. Використовувані тут терміни "азот- і сірка-гетероатомні" містять будь-яку окислену форму азоту та сірки, і кватернізовану форму будь-якого основного азоту. Крім того, будь-який азот кільця може бути необов'язково заміщений заступником R², як визначено тут для сполук формули I. Гетероцикл може бути приєднаний до кожного ендочиклічного вуглецю або гетероатома, що приводить до створення сталої структури. Переважні гетероцикли містять 5 - 7-членні моно-циклічні гетероцикли і 8 - 10-членні біциклічні гетероцикли. Визначені вище переважні гетероцикли містять, наприклад, бензімідазоліл, імідазоліл, імідазоліноіл, імідазолідініл, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, індазоліл, індазоліноіл, пергідропіридазоліл, піридазоліл, піриділ, піроліл, піролініл, піропідініл, піразоліл, піразиніл, хіноксоліл, піперидиніл, піраніл, піразолініл, піперазиніл, піримідиніл, піридазиніл, морфолініл, тіаморфолініл, фурил, тієніл, триазоліл, тіазоліл, β-карболініл, тетразоліл, тіазолідініл, бензофураноліл, тіаморфолініл сульфон, оксазоліл, бензоксазоліл, оксопєридиніл, ок-сопіролдініл, оксоазєпініл, азєпініл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, фуразаніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, тіазоліл, тіа-діазоліл, діоксоліл, діоксиніл, оксатоліл, бензодіоксоліл, дитіоліл, тіофеніл, тетрагідротіофеніл, діоксаніл, діоксопаніл, тетрагідрофуротетрагідрофураніл, тетрагідропіранотетрагідро-фураніл, тетрагідрофуродигідрофураніл, тетрагідропірано-дигідрофураніл, дигідропіраніл, дигідрофураніл, дигідрофуротетрагідрофураніл, дигідропіранотетрагідрофураніл, сульфопаніл і т.п.

Термін "галоген" відноситься до радикала фтору, хлору, бромов або йоду.

Терміни "ВІЛ протеаза" і "ВІЛ аспартил-протеаза" використовують взаємозамінно і вони

відносяться до аспартил-протеази, яку кодує вірус імунodefіциту людини типу 1 або 2. В переважному варіанті втілення цього винаходу ці терміни відносяться до аспартил-протеази вірусу імунodefіциту людини типу 1.

Термін "антивірусний агент" або "антиретровірусний засіб" відноситься до сполуки або лікарського засобу, який має активність, що інгібує вірус. Такі засоби містять інгібітори зворотної транскриптази (включаючи нуклеозидні та нуклеотидні аналоги) і інгібітори протеаз. Переважно інгібітором протеаз є інгібітор ВІЛ протеази. Приклади нуклеозидних аналогів інгібіторів зворотної транскриптази містять, але йми не обмежуються, зидовудин (AZT), дидезоксицитидин (ddC), дидано-зин (ddI), ставудин (d4T), ЗТС, 935U83, 1592U89 і 524W91. Приклади нуклеотидних аналогів інгібіторів зворотної транскриптази містять, але йми не обмежуються, депавірдин (U90) і невірапин. Приклади інгібіторів ВІЛ протеази містять, але йми не обмежуються, саквінавір (Ro 31-8959), МК 639, АВТ 538 (A80538), АГ 1343, ХМ 412, ХМ 450, ВМС 186318 і СРГ 53 437.

Термін "група, що відходить," або "ВГ" відноситься до груп, що легко заміщуються нуклеофілом, таким як амін, спирт, фосфористий або тільний нуклеофіл або їх відповідні аніони. Такі групи, що відходять, добре відомі і до них відносяться карбоксилати, N-гідроксисукцинімід, N-гідроксibenзотриазол, галоген (галогеніди), трифлати, тозилати, мезилати, алкокси, тіоалкокси, фосфінами, фосфонати і т.п. До інших потенційних нуклеофілів відносяться органометалеві реагенти, відомі фахівцям у цій області. Крім того, вважається, що термін "група, що відходить," або "ВГ", охоплює попередників групи, що відходить, (тобто, частини, які легко можуть бути перетворені у групу, що відходить, за допомогою простих способів синтезування, таких як алкілювання, окислення або протонування). Такі попередники групи, що відходить, і способи перетворення їх у групи, що відходять, добре відомі фахівцям у цій області. До попередників групи, що відходить, відносяться, наприклад, вторинні та третинні аміни. Як приклад, радикал $-N(R_3)(R_4)$, хоч він сам по собі не є групою, що відходить, охоплюється терміном "група, що відходить," або "ВГ", тому що його можна легко перетворити у групу, що відходить, таку як $N^+CH_3(R_3)(R_4)$.

Термін "захисна група" відноситься до придатної хімічної групи, яка може бути приєднана до функціональної групи і яка може бути відділена на більш пізній стадії, відкриваючи непорушену функціональну групу. Приклади придатних захисних груп для різних функціональних груп описані T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d Ed., John Wiley and Sons (1991), L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994), L. Paquette, ed. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Термін "силіл" відноситься до тризаміщеного радикала кремнію, у якому заступниками є, незалежно, C₁-C₈алкіл, C₅-C₇арил або C₅-C₇карбоцикл. Приклади силільних груп містять, але йми не обмежуються, триметилсиліл, триетилсиліл, триізоп-

ропіл-силіл, третбутилдиметилсиліл, третбутилдипропілсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, трифенілсиліл, циклогексипдиметилсиліл і т.п.

Термін "фармацевтичне ефективна кількість" відноситься до кількості засобу, яка є ефективною при лікуванні ВІЛ інфекції у пацієнта або шляхом монотерапії, або у комбінації з іншими засобами. Використовуваний тут термін "лікування" відноситься до полегшення симптомів визначеного захворювання у пацієнта або до поліпшення встановленого показника, який асоціюється з конкретним розладом. Зокрема, відносно ВІЛ, ефективне лікування з використанням сполук і композицій даного винаходу повинно приводити до поліпшення встановленого показника, асоційованого з ВІЛ. Такі показники містять, але йми не обмежуються, зниження вірусного навантаження у плазмі або іншому визначеному компартменті тканини, яке може бути виміряне, наприклад, за допомогою RT-PCR або розгалуженої DNA PCR, або показники вірусу, що культивується, рівні β-2 мікроглобуліну або p24, кількість CD₄⁺ клітин або відношення CD₄⁺/CD₈⁺ клітин, або функціональні маркери, такі як поліпшення якості життя, здатності виконувати нормальні функції, зниження деменції (слабоумства) або дії, що є родинними до імундепресії, які включають, але не обмежуються йми, умовно-патогенні інфекції і пухлини. Термін "профілактично ефективна кількість" відноситься до кількості, що є ефективною для запобігання ВІЛ інфекції у пацієнта. Указаний тут термін "пацієнт" відноситься до ссавця, включаючи людину.

Термін "фармацевтичне придатний носій або ад'ювант" відноситься до носія або ад'юванту, який можна ввести пацієнтові разом із сполукою за цим винаходом, і який не руйнує його фармакологічну активність і не є токсичним при введенні у дозах, достатніх для доставки терапевтичних кількостей антиретровірусного засобу.

Термін "місце приєднання" відноситься до атома, за допомогою якого частина приєднується до вказаної структури.

Термін "заміщений", незалежно від того, виражає або розуміє, або йому передусь термін "необов'язково", відноситься до заміни одного або кількох водень-радикалів у структурі радикалом вказаного заступника. Коли більш ніж одне положення у структурі може бути заміщено заступником, обраним з вказаної групи, заступники можуть бути або однаковими, або різними у кожному положенні. Звичайно, коли структура може бути необов'язково заміщеною, переважно, щоб вона мала 0 - 3 заміщення, і найбільш переважно щоб вона мала 0 - 1 заміщення. Найбільш переважними заступниками є ті, що посилюють активність інпбування протеази або внутрішньоклітинну протівірусну активність у пермісивних клітинах ссавця або іморталізованих клітинних лініях ссавця, або що збільшують здатність до доставки шляхом підвищення характеристик розчинності або посилення фармакокінетичних або фармакодинамічних профілів у порівнянні з незаміщеними сполуками. До інших найбільш переважних заступників відносяться заступники, використовувані у сполуках, представлених у таблиці 1.

Передбачається, що сполуки за цим винахо-

дом, включаючи сполуки формули I, охоплюють їх фармацевтичне придатні похідні або їх пролікарські засоби "Фармацевтичне придатні похідні або проліки" означає будь-яку фармацевтичне придатну сіль, складний ефір, сіль складного ефіру, або іншу похідну сполуки за цим винаходом, яка при введенні реципієнтові може забезпечити (прямо або непрямо) сполуку за цим винаходом або його метаболіт або його залишок з активною інгібуючою дією. Зокрема, переважними похідними і проліками є ті, що збільшують біодоступність сполук цього винаходу, коли такі сполуки вводять осавцю (наприклад, тому, що дозволяють сполуці, яку вводять перорально, більш легко абсорбуватись у кров), або які посилюють доставку вихідної сполуки у біологічний компартмент (наприклад, мозок або лімфатичну систему) у порівнянні з вихідним видом. До переважних проліків відносяться похідні, де група, яка посилює розчинність у воді або активний транспорт через кишкову мембрану, приєднана до точно вказаного гідроксилу у формулі (I) або до "E" у формулі (I).

Фармацевтичне придатні солі сполук за цим винаходом містять солі, одержані з фармацевтичне придатних неорганічних і органічних кислот і основ. До прикладів придатних кислот відносяться хлористоводнева, бромисто-воднева, сірчана, азотна, перхлорна, фуларова, малеїнова, фосфорна, гліколева, молочна, салицилова, янтарна, птолуолсульфонова, винна, оцтова, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, мурашина, бензойна, малінова, нафталін-2-сульфонова та бензолсульфонова кислоти. До переважних кислот відносяться хлористоводнева, сірчана, метансульфонова і етансульфонова кислоти. Метансульфонова кислота є найбільш переважною. Інші кислоти, такі як щавлева, хоч самі по собі фармацевтичне не придатні, можуть бути використані для одержання солей, які використовують як проміжні продукти при одержанні сполук за винаходом і їх фармацевтичне придатних солей приєднання кислот.

До солей, що одержані з відповідних основ, відносяться солі лужного металу (наприклад, натрію), лужноземельного металу (наприклад, магнію), амонію і $N-(C_{1-4} \text{ алкіл})_4^+$.

Термін "тіокарбамати" відноситься до сполук, що містять функціональну групу $N-SO_2-O$.

Сполуки за цим винаходом містять один або більш асиметричних атомів вуглецю й тому можуть існувати у вигляді рацематів і рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, діастереомерних сумішей і індивідуальних діастереомерів. Усі такі ізомерні форми цих сполук також включені в цей винахід. Кожен стереогенний вуглець може мати як R, так і S конфігурацію. Переважно також, щоб ідентифікований гідроксил знаходився у syn-положенні по відношенню до D, у розтягнутій зигзаговій конформації між азотами, що вказані у сполуках формули I.

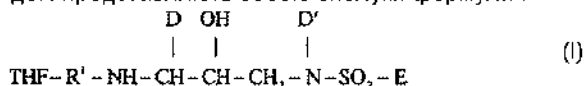
Комбінації заступників і змінних, що передбачені цим винаходом, є тільки такими комбінаціями, які приводять до створення сталих сполук. Використовуваний тут термін "сталий" відноситься до сполук, які є достатньо сталими для того, щоб забезпечити їх одержання і зберегти цілісність спо-

луки протягом часу, достатнього для його використання з докладно висловленою тут метою (наприклад, для терапевтичного або профілактичного введення осавцю або для використання в афінній хроматографії). Звичайно, такі сполуки є сталими при температурі 40°C або нижче, при відсутності вологи або інших хімічно активних умов, протягом принаймні тижня.

Сполуки за цим винаходом можуть бути використані у вигляді солей, одержуваних із неорганічних або органічних кислот. До таких солей кислот, наприклад, відносяться такі: ацетат, адипат, альпінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, цикло-пентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фуларат, глюконтанат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептанат, гексанат, гідрохлорид, гідробромід, гідродид, 2-гідрокси-етансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталін-сульфонат, нікотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, тозилат і ундеканат.

Крім того, цей винахід охоплює кватернізовані форми будь-яких основних азотвмісних груп сполук, що розглядаються. Основний азот може бути кватернізований будь-якими засобами, відомими фахівцями у цій області, включаючи, наприклад, галогеніди найнижчих алкілів, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, броміди та йодиди, діалкілсульфати, включаючи диметил-, диетил-, дибутил- і діамілсульфати, довго-ланцюгові галогеніди, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, -броміди і -йодиди, і араклі галогеніди, включаючи бензил- і фенетил-броміди. Шляхом такої кватернізації можна одержати водо- або масло-розчинні або дисперговані продукти.

ТГФ-вміщуючі сульфонаміди за цим винаходом представляють собою сполуки формули I



де

кожен R^1 незалежно обраний з групи, що включає $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-S(O)_2-$, $-NR^2-S(O)_2-$, $-NR^2-C(O)-$ і $-NR^2-C(O)-C(O)-$, переважно, кожен R^1 - це $-O-C(O)-$ або

$-C(O)-$, більш переважно, кожен R^1 - це $-O-C(O)-$,

кожен Het незалежно обраний із групи, що включає C_3-C_7 карбоцикл, C_6-C_{10} арил, феніл, конденсований з гетероциклом, і гетероцикл, де будь-який член вказаного Het може бути необов'язково заміщений одним або кількома заступниками, обраними з групи, що включає оксо-, $-OR^2$, $-R^2$, $-N(R^3)(R^2)$, $-NHOH$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^3)(R^2)$, $-3(O)_2-N(R^3)(R^2)$, $-N(R^3)-C(O)-R^2$, $-C(O)-R^2$, $-S(O)_2-R^2$, $-OCF_3$, $-S(C)_n-R^6$, $-N(R^3)-S(O)_2(R^2)$, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-R^6$ і $-O-R^6$,

кожен R^2 незалежно обраний з групи, що включає H і C_1-C_3 алкіл, необов'язково заміщений R^6 ,

кожен R^3 незалежно обраний з групи, що включає H, Het, C_1-C_6 алкіл і C_2-C_6 алкенил, де будь-який член вказаного R^3 , окрім H, може бути необов'язково заміщений одним або кількома за-

ступниками, обраними з групи, що включає $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)$ (R^2), Het , $-CN$, $-SR^2$, $-CO_2R$, $-N(R^2)-C(O)-(R^2)$,

кожен n незалежно дорівнює 1 або 2,

кожен D і D' незалежно обраний з групи, що включає R^6 , C_1-C_5 алкіл, який може бути необов'язково заміщений одною або кількома групами, обраними з $-OR^2$, $-R^3$, $-O-R^6$ і R^6 , C_2-C_4 алкеніл, який може бути необов'язково заміщений одною або кількома групами, обраними з групи, що включає $-OR^2$, $-R^3$, $-O-R^6$ і R^6 , C_3-C_6 карбоцикл, який може бути необов'язково заміщений або конденсований з R^6 , і C_5-C_6 циклоалкеніл, який може бути необов'язково заміщений або конденсований з R^6 , переважно, кожен D представляє, незалежно, C_1-C_5 алкіл, який може бути необов'язково заміщений одною або більш Het , більш переважно, D - це C_1-C_5 алкіл, який може бути необов'язково заміщений одною групою, обраною з C_6-C_{10} арилу і C_3-C_6 циклоалкілу, ще більш переважно, коли D обраний із бензилу, ізобутилу, цикlopентилметилу і циклогексилметилу, і найбільш переважно, коли D представляє бензил або ізобутил, переважно, кожен D' незалежно обраний з групи, що включає C_1-C_4 алкіл, необов'язково заміщений R^6 , більш переважно, D' обраний з групи, що включає C_1-C_4 алкіл, необов'язково заміщений одним 3-6-членним карбоциклом або одним 5-6-членним гетероциклом, найбільш переважно, D' обраний з групи, що включає ізобутил, цикlopентилметил і циклогексилметил,

кожен E незалежно обраний з групи, що включає Het , $-O-Het$, $Het-Het$, $-O-R^3$, $-NR^2R^3$, C_1-C_6 алкіл, який може бути необов'язково заміщений одною або більш групами, обраними з групи, що включає R^4 або Het , C_2-C_6 алкеніл, який може бути необов'язково заміщений одною або більш групами, обраними з групи, що включає R^4 або Het , і феніл, конденсований з 5-6-членним гетероциклом, і, переважно, кожен $E-Het$ і, більш переважно, E - це феніл, заміщений одним або більш заступниками, обраними з групи, що включає $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $NHCOCH_3$, $-SH$, і $-CH_3$, або феніл, конденсований з 5-6-членним гетероциклом, і найбільш переважно, E - це феніл, заміщений $-NH_2$ (переважно у мета- або пара-положенні),

кожен R^4 незалежно обраний з групи, що включає $-OR^2$, $-C(O)-NHR^2-S(O)_2-NHR^2$, галоген, $-N(R^2)-C(O)-(R^2)$ і $-CN$,

кожен R^5 незалежно обраний з групи, що включає H і C_1-C_4 алкіл, необов'язково заміщений арилом, переважно, кожен R^5 обраний з групи, що включає H і C_1-C_4 алкіл, і

кожен R^6 незалежно обраний з групи, що включає арил, карбоцикл або гетероцикл, де вказані карбоцикл або гетероцикл можуть бути необов'язково заміщені одною або більш групами, обраними з групи, що включає оксо, $-OR^5$, $-R^5$, $N(R^5)(R^5)$, $N(R^5)-C(O)-R^5$, $-R^5-OH$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-N(R^5)(R^5)$, галоген і CF_3 , переважно, кожен R^6 незалежно обраний з групи, що включає 3-6-членний карбоцикл або 5-6-членний гетероцикл, де вказані гетероцикл і карбоцикл можуть бути необов'язково заміщені одною або більш групами, обраними з групи, що включає оксо, $-OR^5$, $-R^5$, $-N(R^5)(R^5)$, $-N(R^5)-C(O)-R^5$, $-R^5-OH$, $-CN$, $-CO_2R^5$, -

$C(O)-N(R^5)(R^5)$ галоген і CF_3

Якщо не обумовлено інакше, термін "[змінна]", як визначено у формулі I, відноситься до визначень, що вказані безпосередньо вище

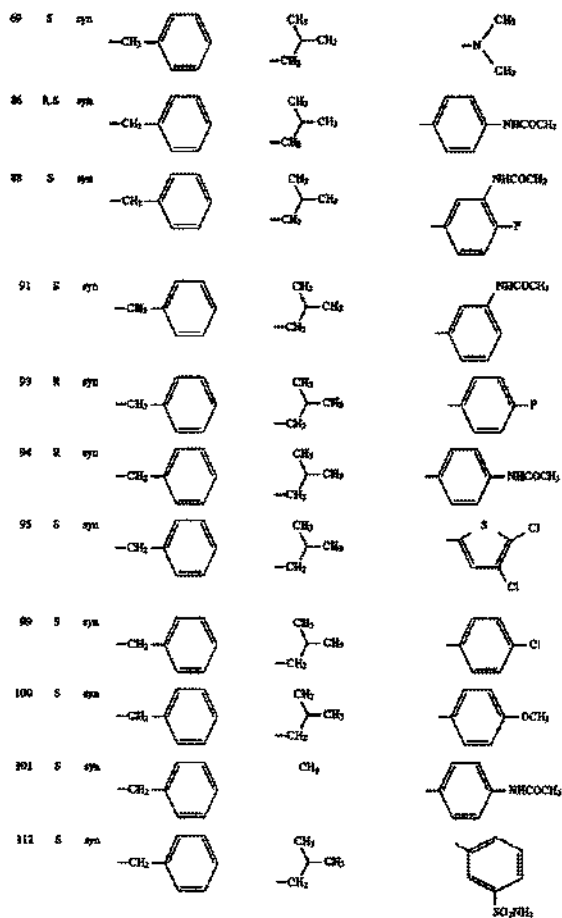
Переважні сполуки формули I містять сполуки, що мають принаймні одну змінну, що визначається як переважне, більш переважне, ще більш переважне або найбільш переважне визначення, вказане вище. Більш переважні сполуки формули I містять сполуки, що мають принаймні дві-три змінні, що визначаються незалежно як переважні, більш переважні, ще більш переважні або найбільш переважні визначення, вказані вище. Найбільш переважні сполуки формули I містять сполуки, що мають принаймні чотири-п'ять змінних, що визначаються незалежно як переважні, більш переважні, ще більш переважні або найбільш переважні визначення, вказані вище

Таблиця 1 ілюструє переважні сполуки даного винаходу

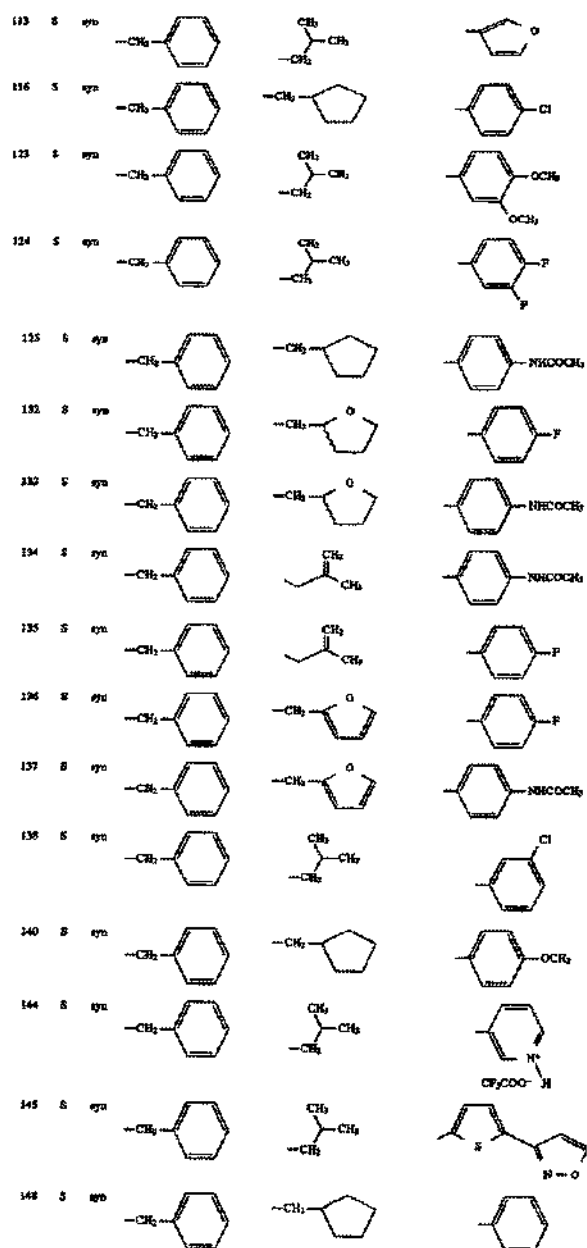
ТАБЛИЦЯ 1

№	ТГФ	ОН	D	D'	E
35	3	OH			
37	5	OH			
40	6	OH			
51	5	OH			
52	6,8	OH			
53	5	OH			
60	5	OH			
66	5	OH			

15



54392

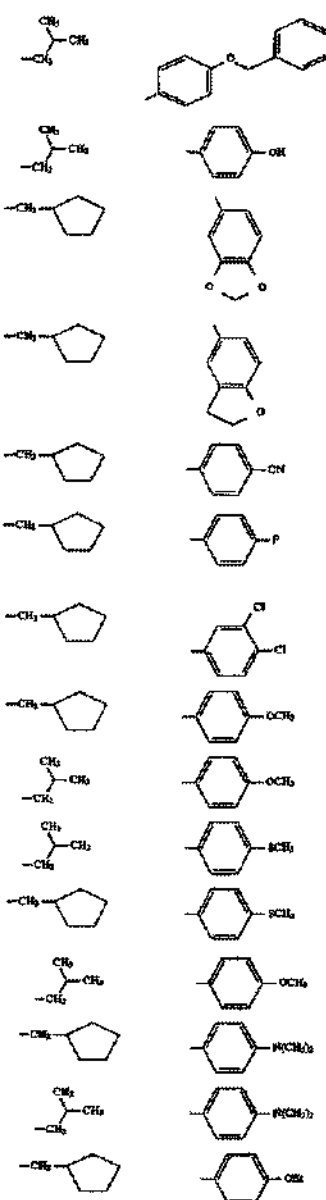
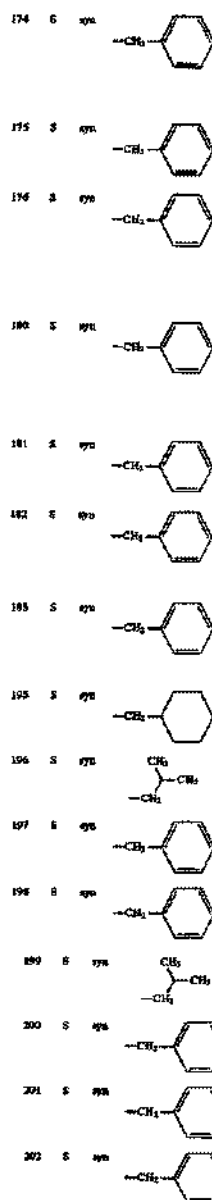
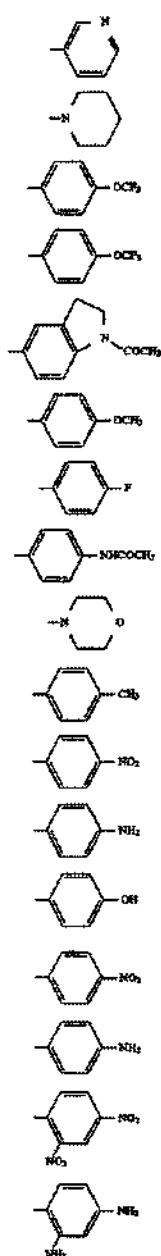
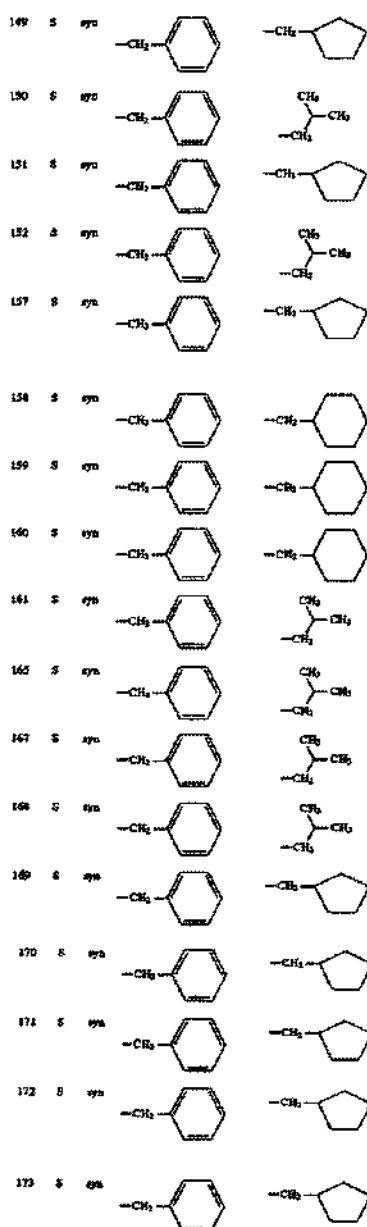


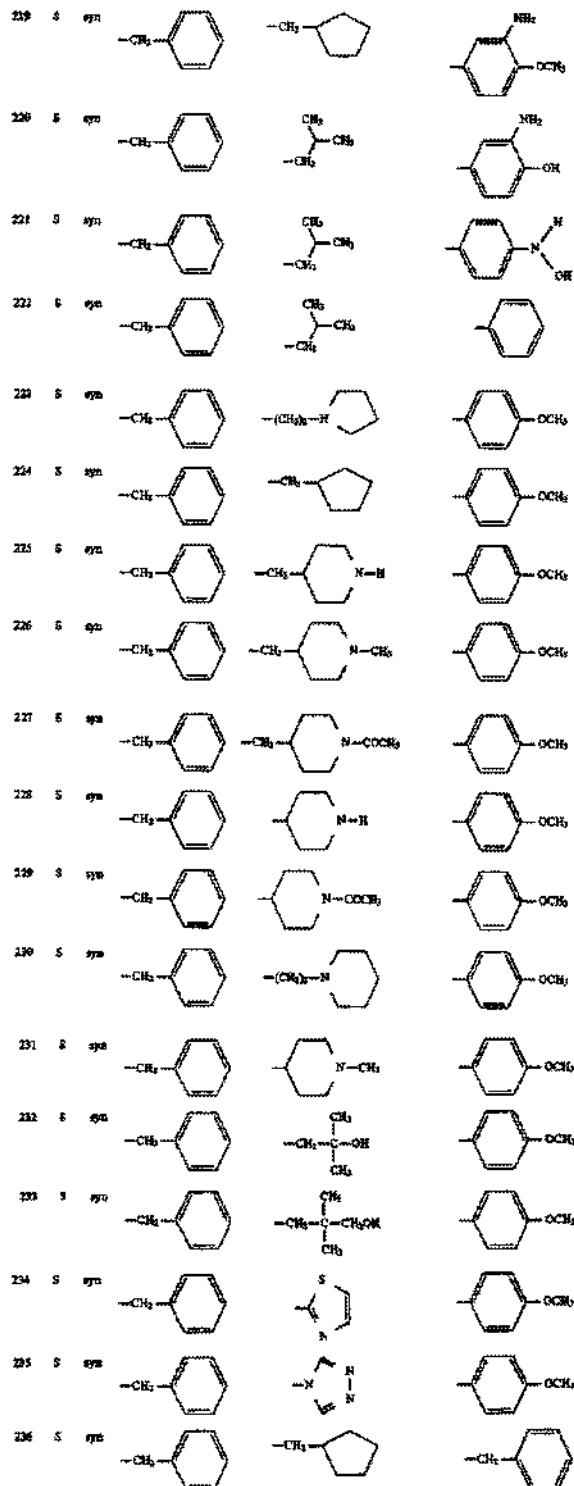
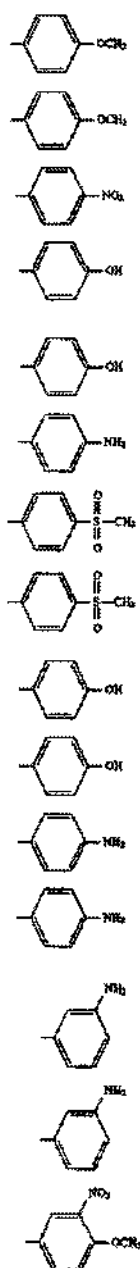
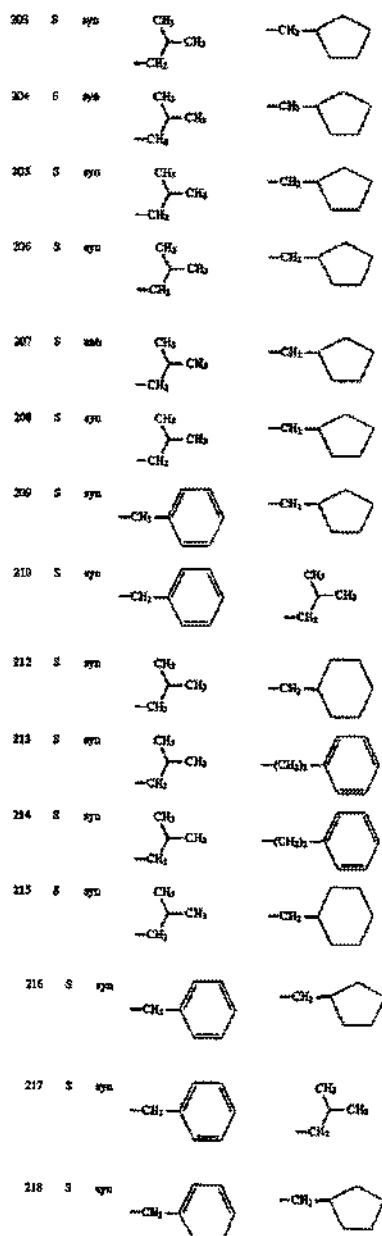
16

17

54392

18





Більш переважні сполуки за цим винаходом обрані з групи, що складається зі сполуки 35, сполуки 37, сполуки 48, сполуки 52, сполуки 60, сполуки 66, сполуки 86, сполуки 88, сполуки 91, сполуки 93, сполуки 94, сполуки 95, сполуки 99, сполуки 100, сполуки 112, сполуки 113, сполуки 116, сполуки 124, сполуки 125, сполуки 132, сполуки 134, сполуки 135, сполуки 138, сполуки 140, сполуки 144, сполуки 145, сполуки 148, сполуки 149, сполуки 150, сполуки 151, сполуки 152, сполуки 157, сполуки 158, сполуки 159, сполуки 160,

сполуки 165, сполуки 167, сполуки 168, сполуки 169, сполуки 170, сполуки 171, сполуки 173, сполуки 175, сполуки 176, сполуки 180, сполуки 181, сполуки 182, сполуки 183, сполуки 185, сполуки 196, сполуки 197, сполуки 198, сполуки 200, сполуки 201, сполуки 202, сполуки 203, сполуки 204, сполуки 205, сполуки 206, сполуки 208, сполуки 209, сполуки 210, сполуки 211, сполуки 212, сполуки 213, сполуки 216, сполуки 217, сполуки 218, сполуки 219, сполуки 220, сполуки 221, сполуки 222, сполуки 224, сполуки 227, сполуки 233, де кожна сполука має формулу, представлену у Таблиці 1

Ще більш переважні сполуки за цим винаходом обрані з групи, що складається з

сполуки 48, сполуки 100, сполуки 116, сполуки 140, сполуки 148, сполуки 158, сполуки 160, сполуки 168, сполуки 169, сполуки 171, сполуки 173, сполуки 175, сполуки 176, сполуки 180, сполуки 181, сполуки 195, сполуки 197, сполуки 198, сполуки 202, сполуки 206, сполуки 211, сполуки 216, сполуки 217, сполуки 219, сполуки 220, де кожна сполука має формулу, представлену у Таблиці 1

Найбільш переважні сполуки за цим винаходом обрані з групи, що складається з

сполуки 140, сполуки 168, сполуки 169, сполуки 171, сполуки 175, сполуки 216, сполуки 217, де кожна сполука має формулу, представлену у Таблиці 1

Сульфонаміди, що містять ТГФ, за цим винаходом можна синтезувати, використовуючи стандартні способи. Переважно, ці сполуки зручно синтезувати з легко доступних вихідних речовин

Сполуки за цим винаходом є одними з відомих інгібіторів ВІЛ протеази, які найбільш легко синтезувати. Раніше описані інгібітори ВІЛ протеази часто містять чотири або більш хіральних центрів, численні пептидні зв'язки і/або вимагають чутливих до оточуючого середовища реагентів (таких як металоорганічні комплекси) для їх ефективного синтезу. Відносна легкість, з якою сполуки за цим винаходом можна синтезувати, представляє величезну перевагу при великих масштабах виробництва цих сполук

Звичайно, сульфонаміди, що містять ТГФ, за цим винаходом зручно одержувати з α -амінокислот і їх похідних, що мають спільну формулу II



де W - водень або R, R - придатна амінозахисна група, Q - водень, бензил або $A-R^1$, Y - це -C(O)OH, -C(O)H, або -CH₂OH, і D і $A-R^1$ - такі, як описано вище для сполук формули I. W і Q можуть бути також з'єднані разом з азотом, до якого вони приєднані, із створенням гетероциклу. Наприклад, таку будову має фталімід. Придатні амінозахисні групи описані у численних посиланнях, включаючи T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d Ed., John Wiley and Sons (1991), L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994), L. Paquette, ed *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995). Приклади таких аміно-захисних груп містять, але йми не обмежуються, Boc, Cbz і Alloc. Альтернативно, амін може бути захищений у ви-

гляді алкільного похідного, такого, як N, N-дибензил або тритип. Такі похідні α -амінокислоти часто комерційно доступні або їх зручно одержувати з комерційно доступних похідних α -амінокислоти, використовуючи відомі способи. Хоча винахід передбачає використання рацемічних сумішей таких вихідних речовин, окремий енантіомер (переважно, у S конфігурації) є переважним

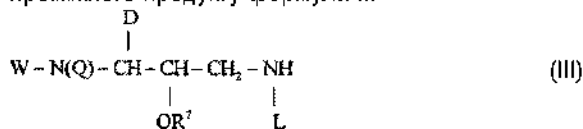
З використанням відомих способів похідні α -амінокислоти загальної формули $P-N(Q)-CH(D)-COOH$ можна легко перетворити у похідну амінокетону загальної формули $P-N(Q)-CH(D)-CO-CH_2-X$, де P, Q і D є такими, як визначено для сполук формули II, і X представляє групу, що відходить, яка відповідним чином активує α -вуглець (тобто, збільшує сприйнятливості метилена до нуклеофільної атаки). Придатні групи, що відходять, добре відомі у цій області і містять галогеніди, солі діалкілсульфону та сульфонати, такі як метансульфонат, трифторметансульфонат або 4-толуолсульфонат. X може бути, крім того, гідроксил, який перетворюється в процесі реакції у групу, що відходить (наприклад, шляхом обробки з триалкіл- або триарилфосфіном у присутності діалкілазодикарбоксилату). Способи одержання таких похідних амінокетону добре відомі фахівцям у цій області (дивись, наприклад, S. J. Fittkau, *J. Prakt. Chem.*, 315, p. 1037 (1973)). Крім того, деякі похідні амінокетону комерційно доступні (наприклад, від Bachem Biosciences, Inc., Philadelphia, Pennsylvania)

Потім похідні амінокетону можна відновити у відповідний аміноспирт, представлений формулою $P-N(Q)-CH(D)-CH(OH)-CH_2-X$, де P, Q і D є такими, як визначено для сполук формули II, і X представляє групу, що відходить, як визначено вище. Альтернативно, похідну амінокетону можна потім відновити у відповідний спирт по схемі синтезу. Фахівцям у цій області добре відомо багато способів відновлення похідних амінокетону, таких як $P-N(Q)-CH(D)-CO-CH_2-X$ (G. J. Quallich and T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.*, 34, p. 785 (1993) і вказані там посилання, і Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations", pp. 527 - 547, VCH Publishers, Inc. © 1989 і вказані там посилання). Переважним відновним агентом є боргідрид натрію. Реакцію відновлення звичайно проводять при температурі від -40°C до 40°C (переважно, від 0°C до 20°C), у придатній системі розчинників, такий як, наприклад, водний або чистий тетрагідрофуран або найнижчий спирт, такий як метанол або етанол. Хоча цей винахід передбачає як стереоспецифічне, так і нестереоспецифічне відновлення похідної амінокетону $P-N(Q)-CH(D)-CO-CH_2-X$, стереоспецифічне відновлення є переважним. Стереоселективне відновлення можна здійснювати з використанням хіральних реагентів, відомих у цій області, або з використанням нехірального відновного агента на хіральному субстраті. У цьому винаході стереоселективне відновлення можна зручно провести, наприклад, у нехелатуючих умовах відновлення, коли хіральне введення знов створеної гідроксильної групи встановлюється за допомогою стереохімії D групи (тобто, Felkin-Anh приєднання гідриду). Особливо переважним

стереоселективні відновлення, у яких гідроксил, що створюється, знаходиться у *syn*-положенні до D. Виявлено, що, коли гідроксильна група знаходиться у *syn*-положенні до D, то кінцевий сульфонамідний продукт є більш сильнодіючим інгібітором ВІЛ протеази, ніж його антидіастереомер

Гідроксильна група аміноспирту може бути необов'язково захищена за допомогою будь-якої відомої кисневої захисної групи (такої як триалкілсиліл, бензил, ацеталь або алкілоксиметил) з одержанням захищеного аміноспирту, що має формулу $P-N(Q)-CH(D)-C(OR^7)-CH_2-X$, де P, Q і D є такими, як визначено для сполук формули II, і X представляє визначену вище групу, що відходить, і R^7 є H або придатна гідрокси-захисна група. Деякі використовувані захисні групи описані T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d Ed., John Wiley and Sons (1991), L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994), L. Paquette, ed *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

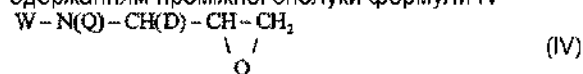
Потім аміноспирт може бути підданий взаємодії з нуклеофільною сполукою аміну зі створенням проміжного продукту формули III



де W, Q і D такі, як визначено для формули II, R⁷ представляє Н або будь-яку придатну кисневу захисну групу і L представляє собою або D' (як описано для сполук формули I), або водень

Альтернативно, амінокислотну похідну можна піддати взаємодії з нуклеофільною нітросполукою (наприклад, аніоном нітротетрану або його похідною), яку можна відновити у одну або кілька стадій зі створенням інтермедіату формули III

По особливо переважній схемі синтезу, одночасну активацію метилєну та захист спирту можна здійснити шляхом створення N-захищеного аміноепоксиду з ксисю та його суцїсного метилєну з одержанням проміжної сполуки формули IV



де W , Q і D такі, як визначені для сполук формули II

Придатні системи розчинників для одержання N-захищеного аміноепоксиду містять етанол, метанол, ізопропанол, тетрагідрофуран, диоксан, диметилформамід і т.п. (включаючи їх суміші). До переважних основ для одержання епоксиду відносяться гідроксиди лужного металу, третбутоксид калію, DBU і т.п. Переважною основою є гідроксид калію.

Альтернативно, N-захищений аміноепоксид можна одержати шляхом взаємодії діаніону (алкілтію) або (фенілтію)-оцтової кислоти з циклічним N-карбоксиангідридом захищеної α -амінокислоти (такої як BOC-Phe-NCA, доступної з Пропептіду). Переважним діаніоном оцтової кислоти є діаніон (метилтію) оцтової кислоти. Потім одержаний амінокетон можна відновити (наприклад, боргідром натрію). Одержаний аміноспирт легко перетворю-

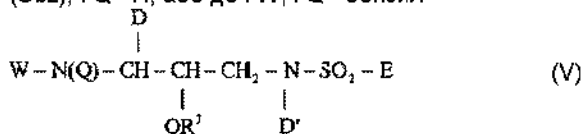
ють в аміноепоксид шляхом кватернізації (наприклад, метилйодидом) із подальшим закриттям кільця (використовуючи, наприклад, гідрид натрію)

Взаємодія N-захищеного аміноепоксиду (або іншого придатним чином активованого інтермедіату) з аміном виконують як таку, тобто у відсутності розчинника або у присутності полярного розчинника, такого як найнижчі алканоли, вода, диметилформамід або диметилсульфоксид. Реакцію зручно проводити при температурі від -30°C до 120°C , переважно між -5°C і 100°C . Альтернативно, реакцію можна проводити в присутності активуючого агента, такого як активований оксид алюмінію в інертному розчиннику, переважно в простому ефірі, такому як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, диоксан або третбутилметиловий ефір, зручно від кімнатної температури до близько 110°C , як описано в Posner and Rogers, *J Am Chem Soc* 99, p 8208 (1977). Інші активуючі реагенти містять похідну найнижчого триалкілалюмінію, таку як триетилалюміній, або похідну діалкілалюмінійгалогеніду, таку як диетилалюмінійхлорид (Overman and Flippen, *Tetrahedron Letters*, p 195 (1981)). Реакції, що включають ці похідні, зручно проводити у інертних розчинниках, таких як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, толуол або ацетонітрил, при температурі від близько 0°C до близько 110°C . Відомі інші способи витиснення груп, що уходять, або розкриття епоксидів за допомогою амінів або інших еквівалентів, таких як азиди або триметилсилілідації (Gassman and Guggenheim, *J Am Chem Soc* 104, p 5849 (1982)), і вони очевидні для фахівців у цій області.

Сполуки формул II, III і IV, їх функціонально захищені похідні, використовують як проміжні сполуки для отримання сполук формули I. В тих випадках, коли L представляє D', сполуки формули III можна перетворити у сполуки формули I шляхом взаємодії із сульфонілактивованою похідною з одержанням сульфонамідів, сульфонілсечовин, тіокарбаматів і т.п. Способи одержання таких сульфонілактивованих похідних добре відомі фахівцям у цій області. Звичайно для одержання сульфонамідів використовують сульфонілгалогеніди. Багато сульфонілгалогенідів комерційно доступні, інші можна легко виготовити, використовуючи звичайні стандартні способи синтезу (Gilbert, E. E. "Recent Developments in Preparative Sulfonation and Sulfation" Synthesis 1969 3 (1969) і посилання, що вказані там, Hoffman, R. V. "M-Trifluoroethylbenzenesulfonyl Chloride" Org. Synth. Coll. Vol. VII, John Wiley and Sons (1990), Hartman, G. D. et al. "4-Substituted Thiophene- and Furan-2-sulfonamides as Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors" J. Med. Chem., 35, p. 3822 (1992) і посилання, що вказані там. Сульфонілсечовини звичайно одержують взаємодією аміну із сульфурилхлоридом або придатним еквівалентом, таким як сульфурилбіс-імідазол або сульфурил-біс-N-метилімідазол. Тіокарбамати звичайно одержують взаємодією спирту із сульфурилхлоридом або придатним еквівалентом, таким як сульфурил-біс-імідазол або сульфурил-біс-N-метилімідазол.

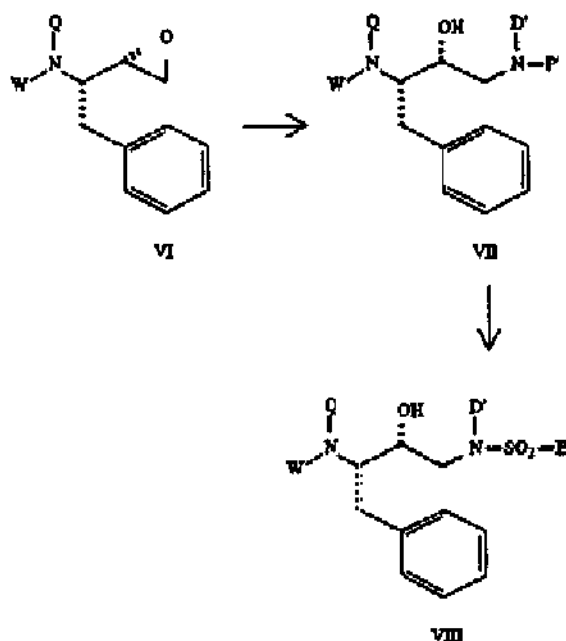
У випадку сполук формули III, де L позначає водень, перетворення одержаного первинного аміну у вторинний амін можна здійснити за допо-

могою відомих способів. Такі способи містять взаємодію з алкілгалогенідом або алкілсульфонатом, або відновне алкілювання альдегідом або карбоною кислотою або їх активованою похідною, використовуючи, наприклад, каталітичне гідрювання або ціанборгидрид натрію (Borch et al, J Am Chem Soc, 93, p 2897 (1971)). Альтернативно, первинний амін можна ацилювати з подальшим відновленням бораном або іншим придатним відновним реагентом, наприклад, як описано в Cushman et al, J Org Chem, 56, p 4161 (1991). Цей спосіб особливо використовують для сполук формули III, де W - захисна група, така як трет-бутоксикарбоніл (Boc) або бензипоксикарбоніл (Cbz), і Q - H, або де і W, і Q - бензил



Якщо змінні W і Q конкретної сполуки формули V представляють захисні групи, що видаляються, то видалення будь-якої або обох груп із подальшою взаємодією одержаного аміну з відповідним активованим реагентом переважно приводить до одержання іншої сполуки формули V. Наприклад, відповідний амід звичайно одержують взаємодією з активованим карбоксилатом, таким як ацильна галогенна сполука (наприклад, фторангідрид, хлорангідрид і бромангідрид), активована складним ефіром, таким як 2- або 4-нітрофенілові складні ефіри, галогенарильними складними ефірами (наприклад, пектафторфенільним або пентахлорфенільним) або 1-гідроксисукцинімідним (HOSu) складним ефіром, похідним активованого карбодіміду, ангідридом, таким як симетричний ангідрид (наприклад, ізобутиловий ангідрид), або змішаними ангідридами вугільно-фосфорної кислоти або вугільно-фосфінової кислоти. Сечовини можна одержати реакцією з ізоціанатами або амінами у присутності біс-активованих похідних вугільних кислот, таких як фосген або карбонілдімідазол ("KDI"). Карбамати можна одержати реакцією з хлоркарбонатами, карбонатами, етирифікованими групами, що видаляються, такими як 1-гідроксибензотриазол ("HOBt"), HOSu, або 4-нітрофенолом або спиртами в присутності біс-активованих похідних вугільних кислот, таких як фосген або його синтетичні еквіваленти, включаючи дифосген і трифосген, або карбонілдімідазол. Прикладом такого карбонату є N-сукцинімідил-(3S)-тетрагідрофуран-3-іл карбонат. Легко передбачити, що для полегшення протікання конкретних реакцій, може закидатись захист одної або кількох потенційно реакційноздатних груп із подальшим видаленням цієї захисної групи. Така модифікація у реакційних схемах, що описані у загальних рисах вище, є очевидною для фахівця у цій області.

Нижче представлена особливо використовувана схема синтезу для одержання переважних сульфонамідних проміжних сполук формули VIII, де для сполук формул VI, VII і VIII, W і Q такі, як визначені вище для сполук формули II, D' і E такі, як визначені для сполук формули I, і P' представляє H або амінозахисні групи



Сполуки формули VIII можна успішно синтезувати з легко доступних вихідних речовин, таких як епоксид VI (див D P Getman, J Med Chem, 36, p 288 (1993) і B E Evans et al, J Org Chem, 50, p 4615 (1985)). Кожну стадію вищеназваної схеми синтезу можна здійснити так, як описано вище.

З точки зору фахівця у цій області, передбачається, що вищеназвані схеми синтезу не містять вичерпний перелік усіх способів, за допомогою яких можна синтезувати сполуки, що описані й заявлені у цій заявці. Фахівцям у цій області абсолютно очевидні інші способи. Крім того, різні стадії синтезу, описані вище, можна здійснити в альтернативній послідовності або порядку з одержанням потрібних сполук.

Сполуки за цим винаходом можна модифікувати за допомогою придатних функціональних груп, що приєднуються, щоб підвищити селективні біологічні властивості. Такі модифікації відомі у цій області й містять модифікації, які підвищують біологічне проникнення в біологічний компартмент (наприклад, кров, лімфатичну систему, центральну нервову систему), підвищують пероральну доступність, підвищують розчинність, що дозволяє здійснити введення за допомогою ін'єкцій, дозволяє змінювати метаболізм і змінювати швидкість виведення.

Нові сполуки за цим винаходом є чудовими лігандами для аспартил-протеаз, зокрема ВІЛ-1 і ВІЛ-2 протеаз. Таким чином, ці сполуки здатні визначати та інгібувати протікання пізньої стадії при ВІЛ реплікації, тобто процесінг вірусних поліпротеїнів ВІЛ кодуєними протеазами. Такі сполуки інгібують протеолітичний процесінг попередників вірусних поліпротеїнів шляхом інгібування аспартил-протеази. Оскільки аспартил-протеаза є важливою для продукування зрілих віріонів, інгібування такого процесінга ефективно блокує розповсюдження вірусу шляхом інгібування одержання інфекційних віріонів, зокрема із хронічно інфікованих клітин. Сполуки, що пропонуються, переважно інгібують здатність ВІЛ-1 вірусу інфікувати іморталізовані Т

клітини людини протягом періоду в кілька днів, що визначається за допомогою аналізу екстрацелюлярного р24 антигену - специфічного маркера вірусної реплікації. Інші антивірусні аналізи підтвердили ефективність цих сполук.

Сполуки за цим винаходом можуть бути використані звичайним способом для впливу на віруси, такі як ВІЛ і HTLV (вірус Т-клітинного лейкозу людини), що запезить від аспартил-протеаз для облігатних подій у їх життєвому циклі. Фахівець у цій області може вибрати такі способи впливу, рівні дозування та вимоги з доступних способів і методик. Наприклад, сполуки за цим винаходом можна комбінувати з фармацевтично придатним ад'ювантом для введення вірусно-інфікованому пацієнтові фармацевтично придатним способом і в кількості, ефективній для зменшення тяжкості вірусної інфекції або полегшення патологічних впливів, пов'язаних з ВІЛ інфекцією або імуносупресією, таких як умовно-патогенні інфекції або різні злоякісні новоутворення.

Альтернативно, сполуки за цим винаходом можна використати для профілактики та захисту індивідумів від вірусної інфекції під час конкретного випадку, такого як пологи, або протягом тривалого періоду часу. Сполуки можна використати при такій профілактиці або самі, або разом з іншими протиретровірусними засобами для підвищення ефективності кожного засобу. Найновіші інгібітори протеаз за цим винаходом можна застосовувати як засоби для лікування або запобігання ВІЛ інфекції у свавця.

Сполуки формули I, зокрема, сполуки, що мають молекулярну масу меншу приблизно 700г/моль, можуть легко абсорбуватись у кровострум свавців після перорального застосування. Сполуки формули I, що мають молекулярну масу меншу приблизно 600г/моль, і розчинність у воді вищу або рівну 0,1мг/мл, найбільш імовірно, демонструють високу й логічну придатність для орального застосування. Ця несподівано вражаюча придатність для орального застосування робить ці сполуки чудовими засобами для лікування шляхом перорального застосування і для схем запобігання ВІЛ інфекції.

Окрім оральної біодоступності, сполуки за цим винаходом також мають високий терапевтичний індекс (який вимірює токсичність залежно від антивірусної дії). Таким чином, сполуки за цим винаходом ефективні при більш низьких рівнях доз, ніж багато раніше описаних звичайно використовуваних протиретровірусних засобів, і дозволяють уникнути багатьох із тяжких токсичних впливів, пов'язаних із стандартними лікарськими засобами. Потенціал цих сполук, що підлягають доставці, при дозах, які значно перевищують їх ефективні протиретровірусні рівні, є сприятливий (корисний) для сповільнення або запобігання можливості розвинення стійких форм.

Сполуки за цим винаходом можна вводити здоровому або ВІЛ-інфікованому пацієнтові або у вигляді єдиного засобу, або у комбінації з іншими антивірусними засобами, які заважають циклу реплікації ВІЛ. При введенні сполук за цим винаходом з іншими антивірусними засобами, які направлені на різні стадії у життєвому циклі вірусу,

терапевтична дія цих сполук посилюється. Наприклад, сумісно введений антивірусний засіб може бути направленим на ранні стадії у життєвому циклі вірусу, такі як проникнення у клітину, зворотну транскрипцію та інтеграцію вірусної ДНК (DNA) у клітинну ДНК (DNA). Проти-ВІЛ засоби, направлені на такі ранні процеси життєвого циклу, включають диданозин (ddI), дидезоксицитидин (ddC), d4T, зидовудин (AZT), 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91, полісульфовані поліцикриди, sT4 (розчинений CD4), ганікловір, тринатрій фосфонформат, ефлорнтин, рибовірин, ацикловір, альфа інтерферон і триметресат. Крім того, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як ТІВО, делавірдін (U90) або невірапін, можна використати для посилення дії сполук за цим винаходом, як це можуть робити інгібітори декапсидації віріону, інгібітори трансактивуючих білків, таких як tat або rev, або інгібітори вірусної інтеграції.

Комбінована терапія за цим винаходом виявляє додаткову або синергічну дію при інгібуванні ВІЛ реплікації, оскільки кожен компонент-агент комбінації діє на інший сайт ВІЛ реплікації. Використання таких комбінованих терапій приводить також до корисного зменшення дози стандартного протиретровірусного засобу, яка звичайно потрібна для бажаної терапевтичної або профілактичної дії, в порівнянні з тим випадком, коли такий засіб застосовують для монотерапії. Такі комбінації можуть зменшити або усунути сторонні дії стандартних терапій з використанням тільки одного протиретровірусного засобу, не перешкоджаючи протиретровірусній активності цих засобів. Ці комбінації знижують потенціал стійкості до терапії з використанням тільки одного засобу, зводячи до мінімуму будь-яку пов'язану з ними токсичність. Ці комбінації можуть також підвищити ефективність стандартного засобу без збільшення пов'язаної з ним токсичності. Зокрема, нами виявлено, що у сполученні з іншими проти-ВІЛ засобами, сполуки за цим винаходом діють додатковим або синергічним способом у запобіганні реплікації ВІЛ у Т клітинах людини. Переважні комбіновані терапії включають застосування сполук за цим винаходом з AZT, ddT, ddC, d4T, 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91 або їх комбінацією.

Альтернативно, сполуки за цим винаходом можуть також застосовуватись спільно з іншими інгібіторами ВІЛ протеази, такими як саквінавір (RO 31-8959, Roche), MK 639 (Merck), ABT 538 (A-80538, Abbott), AG 1343 (Agouron), XM 412 (DuPont Merck), XM 450 (duPont Merck), BMS 186318 (Bristol-Meyers Squibb) і CPG 53 437 (Ciba Geigy), або проліками цих або родинних сполук, для підвищення дії терапії або профілактики проти різних вірусних мутантів або представників квазі-видів ВІЛ.

Переважає застосування сполук даного винаходу як єдиних засобів або у сполученні з інгібіторами ретровірусної зворотної транскриптази, такими як нуклеозидні похідні, або іншими інгібіторами ВІЛ аспартил-протеази, у тому числі складні комбінації, що містять 3 - 5 засобів. Сумісне застосування сполук за цим винаходом з інгібіторами ретровірусної зворотної транскриптази чи інгібіторами ВІЛ аспартил-протеази може надати значну

додаткову або синергічну дію, тим самим запобігти, значно знизити, або повністю ліквідувати вірусну реплікацію або інфекцію або й те та інше, а також пов'язані з ними симптоми. Крім того, оскільки віруси здатні досить швидко розвинути резистентність до деяких інгібіторів аспартил-протеази, застосування комбінації агентів може сприяти сповільненню розвинення стійких вірусів у порівнянні із застосуванням тільки єдиних агентів.

Сполуки за цим винаходом можна також застосовувати у сполученні з імуномодуляторами та імуностимуляторами (наприклад, бропіримін, антитіло анти-альфа інтерферону людини, IL-2, GM-CSF, інтерферон альфа, діетилдитіокарбамат, фактор некрозу пухлини, налтрексон, тускаразол і rEPO), з антибіотиками (наприклад, пентамідин ізетіорат), щоб запобігати або лікувати інфекцію та хворобу, що пов'язані з ВІЛ інфекціями, такими як СНІД, СНІД-асоційований комплекс (ССК) і ВІЛ-асоційовані злоякісні пухлини.

Коли сполуки за цим винаходом застосовують у комбінованій терапії разом з іншими засобами, то їх можна вводити пацієнтові послідовно або одночасно. Альтернативно, фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть включати комбінацію пропонуемого інгібітора аспартил-протеази та одного або кількох терапевтичних або профілактичних засобів.

Хоча цей винахід фокусується на використанні сполук, що розкриті тут, для запобігання та лікування ВІЛ інфекцій, сполуки за цим винаходом можна також використати як інгібуючі засоби для інших вірусів, які залежать від аналогічних аспартил-протеаз для облігатних подій у їх життєвому циклі. Ці віруси обумовлюють інші СНІД-подібні захворювання, що викликаються ретровірусами, такими як віруси імунодефіциту мавпи, HTLV-1 і HTLV-II. Крім того, сполуки за цим винаходом можна також використати для інгібування інших аспартил-протеаз, і, зокрема, інших аспартил-протеаз людини, включаючи ренін і аспартил-протеази, які процесують попередників ендотеліну.

Фармацевтичні композиції цього винаходу містять будь-які сполуки за цим винаходом, і їх фармацевтичне придатні солі, із будь-яким фармацевтичне придатним носієм, ад'ювантом або розріджувачем. Фармацевтичне придатні носії, ад'юванти і розріджувачі, які можна використати у фармацевтичних композиціях цього винаходу, містять, але йми не обмежуються, іон-обмінювачі, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, системи доставки самоемулгуювальних лікарських засобів (SEDDS), такі як α -токоферол поліетиле-нгліколь 1000 сукцинат, або інші подібні полімерні матриці доставки, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, часткові гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, вода, сіль або електроліти, такі як протамін сульфат, динатрій кислий фосфат, калій кислий фосфат, хлорид натрію, соль цинку, колоїдний оксид кременю, магній трисилікат, полівинілпіролідон, речовина на основі целюлози, поліетиле-нгліколь, натрій карбоксиметилцелюлоза, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен-

блокполімери, поліетиле-нгліколь і жир для волосся. Циклодекстрини, такі як α -, β -, і γ -циклодекстрини, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксиалкілциклодекстрини, включаючи 2- і 3-гідроксипропіл- β -циклодекстрини, або інші солібілізовані похідні, можна також з успіхом використати для підвищення доставки сполук формули I.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна застосовувати орально, парентерально, шляхом інгаляції за допомогою розпилення, місцево, ректально, назально, букально, вагінально або через імплантований резервуар. Переважним є оральне введення або введення шляхом ін'єкції. Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть містити будь-які нетоксичні фармацевтичне придатні носії, ад'юванти або наповнювачі. В деяких випадках, рН суміші можна довести фармацевтичне придатними кислотами, основами або буферами для посилення сталості введеної до складу сполуки або її форми доставки. Використовуваний тут термін "парентеральний" передбачає підшкірне, внутрішньошкірне, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, інтраартикулярне, внутрішньосуглобове, внутрішньогрудинне, внутрішньооболонкове, внутрішньопухлинне, і внутрішньочерепне введення або техніку інфузії.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильного препарату для ін'єкції, наприклад, у вигляді стерильної водної або маслянистої суспензії. Цю суспензію можна скласти за відомими у цій області методиками з використанням придатних диспергувальних або зволожувальних агентів (таких як, наприклад, Твін 80) або суспендуєючих агентів. Стерильний препарат для ін'єкції також може бути стерильним розчином або суспензією для ін'єкції у нетоксичному, придатному для парентерального застосування розріджувачу або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину у 1,3-бутандіолі. До придатних носіїв і розчинників, які можна застосовувати, відносяться маніт, вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні, нелетючі масла звичайно застосовують як розчинники або суспендуєючі середовища. У цьому випадку, можна застосовувати будь-яке м'яке нелетюче масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, застосовують при виготовленні препаратів для ін'єкцій, якими є природні фармацевтичне придатні масла, такі як олівекове масло або касторове масло, особливо у їх поліоксетилованих варіантах. Ці розчини масел або суспензії можуть також включати довголанцюговий спирт-розріджувач або диспергуючу речовину, таку як Ph. Helv або аналогічний спирт.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна застосовувати перорально у будь-якій орально придатній лікарській формі, включаючи, але не обмежуючись, капсули, таблетки, а також водні суспензії і розчини. У випадку таблеток для перорального застосування, носії, які звичайно використовують, включають лактозу і кукурудзяний крохмаль. Також, звичайно, додають зм'яшувальні засоби, такі як стеарат магнію. Для орального застосування у вигляді капсул, використовувани розріджувачі включають лактозу та висушений куку-

рудзяний крохмаль. Коли водну суспензію вводять орально, активний інгредієнт комбінують з емульгуючими та суспендуючими засобами. При необхідності, можна додати деякі підсоподжувачі або ароматизатори або барвники.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити у формі супозиторію для ректального застосування. Ці композиції можна одержати шляхом змішування сполуки за цим винаходом із придатним не подразнюючим наповнювачем, який є твердою речовиною при кімнатній температурі, але стає рідким при ректальній температурі і тому буде плавитись у ректумі, вивільняючи активні компоненти. Такі речовини містять, але йми не обмежуються, масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколь.

Місцеве застосування фармацевтичних композицій за цим винаходом особливо корисно, коли потрібне лікування поверхні або органів, які легко доступні для місцевого застосування. Для місцевого застосування до шкіри, фармацевтичну композицію слід змішувати з придатною маззю, яка містить активні компоненти, суспендовані або розчинені у носії. Носії для місцевого застосування сполук за цим винаходом містять, але йми не обмежуються, мінеральне масло, вазелінове масло, білий вазелін, пропіленгліколь, емульгуючий віск і воду. Альтернативно, фармацевтичну композицію можна скласти з придатним лосьйоном або кремом, що містить активні сполуки, суспендовані або розчинені у носії. До придатних носіїв відносяться, але йми не обмежуються, мінеральне масло (вазелінове масло), сорбітан моностеарат, полісорбат 80, цетилові складні ефіри воску, цетарилловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і вода. Крім того, фармацевтичні композиції за цим винаходом можна застосовувати місцево до області нижнього кишкового тракту, використовуючи ректальну суміш для супозиторію або придатну суміш для клізми. Трансдермальні пов'язки для місцевого застосування також включені у цей винахід.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна застосовувати у вигляді назального аерозолю або шляхом інгаляції. Такі композиції одержують способами, які є загально відомими у цій області технологій виготовлення лікарських засобів, і їх можна одержати у вигляді розчинів у фізіологічному розчині, використовуючи бензиловий спирт або інші придатні консерванти, промотори абсорбції для підвищення біодоступності, фторуглеводні і/або інші солюбілізувальні або диспергувальні засоби, відомі у цій області.

Для запобігання або лікування вірусної інфекції, у тому числі ВІЛ інфекції, використовують рівні дози від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг ваги у день, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 75 мг/кг ваги у день, активного інгредієнта сполуки. Звичайно, фармацевтичні композиції за цим винаходом застосовують від 1 до 5 разів на день або альтернативно у вигляді тривалого впливання. Таке застосування можна використати при лікуванні хронічних і гострих захворювань. Кількість активного інгредієнта, яку можна комбінувати з речовинами - носіями для одержання разової лікарської форми, може варіюватись залежно від господаря, якого лікують, і конкретного способу

введення. Звичайний препарат може містити від приблизно 5% до приблизно 95% активної сполуки (вага/вага). Переважно, такі препарати містять від приблизно 20% до приблизно 80% активної сполуки.

Після поліпшення стану пацієнта, при необхідності, можна застосовувати підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінації за цим винаходом. Потім дозу або частоту застосування, або і то, і друге, можна зменшити, як функцію симптомів захворювання, до рівня, при якому поліпшений стан зберігається. Після того як симптоми полегшуються до потрібного рівня, лікування слід припинити. Пацієнтам, однак, може бути потрібним періодичне лікування протягом тривалого часу після рецидиву симптомів захворювання.

Для фахівців у цій області очевидно, що можуть бути потрібні більш низькі або більш високі дози, ніж ті, що вказані вище. Конкретна доза та схема лікування для кожного конкретного пацієнта звичайно залежать від ряду факторів, що включають активність використовуваної конкретної сполуки, вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час вживання ліків, ступень виділення, комбінацію лікарських засобів, тяжкість і течію інфекції, схильність пацієнта до інфекції та оцінки лікуючого лікаря.

Сполуки за цим винаходом також використовують як комерційні реагенти, які ефективно пов'язуються з аспартил-протеазами, особливо ВІП аспартил-протеазою. Як комерційні реагенти, сполуки за цим винаходом, і їх похідні, можна використати для блокування протеолізу пептиду-цлі або їх можливо перетворити у похідну для того, щоб зв'язати зі сталою смолою як пов'язуючий субстрат для застосування в афінній хроматографії. Наприклад, сполуки формули I можна зв'язати з афінною колонкою, щоб очистити рекомбінантно одержану ВІП протеазу. Дериватизація сполук за цим винаходом з одержанням смол для афінної хроматографії та способи, використовувани для очищення протеаз, що використовують такі смоли, добре відомі та очевидні для фахівців у цій області. Ці та інші застосування, які характеризують комерційні інгібітори аспартил-протеази, очевидні для фахівців у цій області (Дивись Rittenhouse, et al Biochem Biophys Res Commun 171, p 60 (1990) і Heimbach, J C et al Ibid 164, p 955 (1989)).

Для більш повного розуміння даного винаходу далі представлені конкретні приклади. Ці приклади носять тільки ілюстративний характер, і їх не слід розглядати як такі, що обмежують якимось чином обсяг даного винаходу.

Основні речовини й способи

Усі температури виражають у градусах Цельсія. Тонкошарову хроматографію (ТШХ, TLC) здійснюють, використовуючи E. Merck пластини силікагелю 60 F₂₅₄ товщиною 0,25 мм і елювання вказаною системою розчинників. Виявлення сполук здійснюють шляхом обробки пластини відповідним візуалізуючим агентом, таким як 10% розчин фосфорномолібденової кислоти у етанолі або 0,1% розчин нітгідрину у етанолі з подальшим нагріванням і/або подальшою експозицією під УФ випромінюванням або в парах йоду, коли це доцільно. Товстошарову хроматографію на силікагелі

здійснюють, використовуючи E Merck 60 F₂₅₄ пластини ("преп-пластини") товщиною 0,5, 1,0 або 2,0мм. Після проявлення пластини, кварцову смугу, що містить потрібні сполуки, ізолюють і елюють відповідним розчинником. Аналітичну ВЕРХ (HPLC) здійснюють, використовуючи Water's Delta Pak, 5мкМ діоксиду кремнію, колонку із C18 зверненою фазою, 3,9мм ВД (ID) x 15см Д (L), при швидкості потоку 1,5мл/хв, використовуючи наступну таблицю

Мобільна фаза	A = 0,11 CF ₃ CO ₂ H у H ₂ O B = 0,1% CF ₃ CO ₂ H у CH ₃ CN
Гradient	T = 0хв, A (95%), B (5%) T = 20хв, A (0%), B (100%) T = 22,5хв, A (0%), B (100%)

Препаративну ВЕРХ (HPLC) також здійснюють, використовуючи середовища з C₁₈ зверненою фазою. Тривалість відстоювання в методі ВЕРХ реєструють у хвилинах. Спектральні дані ЯМР записують, використовуючи Bruker AMX500, оснащений або реверсивним або QNP датчиком, при 500Мгц, і спектр реєструють у вказаному розчиннику.

Константи інгібуння кожної сполуки по відношенню до ВІЛ-1 протеази визначені з використанням способу, який описаний, в основному, в M W Pennington et al., *Peptides* 1990, Gimet, E. i D Andrew, Eds., Escom, Leiden, Netherlands (1990).

Противірусну ефективність сполук формули I випробовують у декількох вірологічних аналізах. В першому аналізі сполуки додають у вигляді розчину в диметилсульфоксиді (DMCO, DMSO) до культури тестових клітин із CCRM-CEM клітин, штаму CD4⁺ клітин Т-клітин лімфони людини, раніше гостро інфікованих ВІЛ₁ за стандартними протоколами (див. Meek, T. D. et al., "Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues" *Nature*, 343, p. 90 (1990)). Переважними сполуками є сполуки, які здатні інгібувати 90% вірусної інфективності при концентрації 1мкМ або менше. Більш переважними сполуками є сполуки, які здатні інгібувати 90% вірусної інфективності при концентрації 100нМ або менше.

Дію сполук при інгібунні реплікації вірусу виміряють шляхом визначення концентрації ВІЛ позаклітинного р24 антигену, використовуючи комерційний імуоферментний аналіз (одержаний від Coulter Corporation, Hialeah, FL).

Залежно від типу клітини і потрібного виду зчитування показань, у якості показань противірусної активності можна використати створення синтиції, активність зворотної транскриптази (RT), або цитопатичну дію, яку аналізують за допомогою методу захоплення барвника. Дивись H Mitsuya and S Broder, "Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III / lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides", *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 83, pp. 1911 - 1915 (1986). Дію сполук формули I на клінічні ізоляти інших ВІЛ-1 штамів визначають шляхом одержання низькопасажного (low-passages) вірусу від ВІЛ-інфікованих пацієнтів і аналізу дії інгібіторів на запобігання інфекції ВІЛ вірусу у свіжоприготовлених одноядерних клітинах периферійної крові людини (PBMCs).

Оскільки сполуки формули I здатні інгібувати

реплікацію ВІЛ вірусу у Т-клітинах людини і, крім того, можуть доставлятися перорально ссавцям, то очевидним є їх клінічне використання для лікування ВІЛ інфекції. Ці тести прогнозують здатність даних сполук інгібувати ВІЛ протеазу in vivo.

Приклад 1

Синтез Сполуки 35

А Сполука VII (D' = ізобутил, W = третбуксикарбоніл, Q = H, P' = H). Розчин 4,1г епоксиду VI (W = Boc, Q = H) у 30мл етанолу обробляють 22,4мл ізобутиламіну і нагрівають при температурі кипіння флегми протягом 1 години. Суміш концентрують, отримують названу сполуку у вигляді білої твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення. ЯМР (CDCl₃) δ 0,91 (д, 3H), 0,93 (д, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,68 (ш с, 2H), 2,40 (д, 2H), 2,68 (д, 2H), 2,87 (ДД, 1H), 2,99 (дд, 1H), 3,46 (дд, 1H), 3,75 (ш с 1H), 3,80 (ш с, 1H), 4,69 (д, 1H), 7,19-7,32 (м, 4H).

В Сполука 32. Розчин 391мг одержаної сполуки Прикладу 1А в 4-1 суміші CH₂Cl₂/насичений водний NaHCO₃ обробляють послідовно при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту, 271мг 4-фторбензолсульфоніл хлориду та 117мг бікарбоната натрію. Суміш перемішують протягом 14 годин, розводять CH₂Cl₂, промивають насиченим NaCl, потім сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією низького тиску на силікагелі, використовуючи 5% діетиловий ефір у CH₂Cl₂ як елюент. Отримують 420мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ (TLC) R_f = 0,20, 5% діетиловий ефір у CH₂Cl₂. ВЕРХ (HPLC) R_t = 17,41хв, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі.

С Сполука VIII (W = H, Q = H, D' = ізобутил, E = 4-фторфеніл, сіп' гідрохлориду). Розчин 398мг одержаної сполуки Прикладу 1В у етилацетаті обробляють при -20°C HCl-газом. HCl пробують крізь суміш протягом 20хв, і протягом цього часу температура суміші піднімається до 20°C. Потім крізь суміш пробують азот ще протягом 15хв і розчинник видаляють у вакуумі. Отримують 347мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ R_t = 0,82, 5-10-85 NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі.

Д Сполука 35. Розчин 111мг одержаної сполуки Прикладу 1С у CH₂Cl₂ додають при температурі оточуючого середовища у атмосфері азоту до розчину 118мг N-сукцинімідил-(S)-3-тетрагідрофураніл карбонату (тут і далі "ТГФ-ОСУ (THF-OSu)") і 133мг N,N-діізопропілетиламіну у CH₂Cl₂. Суміш перемішують протягом 14 годин, розводять CH₂Cl₂, промивають насиченим NaHCO₃ і насиченим NaCl, потім сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок піддають препаративній тонкошаровій хроматографії на силікагелі, використовуючи 5% CH₃OH у CH₂Cl₂. Отримують 98,8мг згаданої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ R_f = 0,48, 5% CH₃OH у CH₂Cl₂. ВЕРХ (HPLC) R_t = 15,18хв, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі.

Приклад 2

Синтез Сполуки 101

А Сполука VII (W = третбуксикарбоніл, Q = H, D' = метил, P' = H). До розчину сполуки VI (W =

Вос, Q = H) (1,7ммоль) в етанолі (20мл) додають газ метиламіну при температурі оточуючого середовища протягом 30хв. Розчин перемішують протягом ночі, потім концентрують при пониженому тиску. Отримують 0,47г названої сполуки, яку використовують без подальшого очищення. ТШХ Rf = 0,19, 1 - 10 90 NH₄OH/метанол/CH₂Cl₂, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

В Сполука 128. До розчину продукту Прикладу 2А (0,15г, 0,51ммоль) у CH₂Cl₂ (6мл) додають насичений розчин бікарбонату натрію (3мл) із подальшим додаванням твердого бікарбонату натрію (90 мг, 1,0ммоль), а потім ацетамідобензолсульфоніл хлориду (0,24г, 1,02ммоль). Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Органіку екстрагують у 100мл CH₂Cl₂, сушать над безводним MgSO₄, концентрують при пониженому тиску, потім очищають за допомогою хроматографії середнього тиску на силікагелі, використовуючи градієнтну систему CH₂Cl₂, потім суміш 5 - 95 EtOAc/CH₂Cl₂, а потім 10 - 90 EtOAc/CH₂Cl₂. Одержують 244мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ Rf = 0,13, 3 - 97 метанол/CH₂Cl₂, ВЕРХ Rt = 13,47хв, (¹H)-ЯМР(CDCl₃) відповідає структурі

С Сполука 101. Ці сполуки одержують з одержаної сполуки Прикладу 2В шляхом обробки газом - хлористим воднем, як описано у Прикладі 1С, із подальшою реакцією цієї речовини з ТГФ-ОСУ (THF-OSu) по способу, описаному у Прикладі 1D. Після обробки та очищення за допомогою препаративної ВЕРХ із C₁₈ зверненою фазою, використовуючи лінійний градієнт 35% - 100% CH₃СМ/Н₂O з 0,1% ТФК (TFA) як елюент для частини неочищеної суміші, одержують 4,2мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ Rf = 0,2, 4% MeOH/CH₂Cl₂, ВЕРХ Rt = 11,53хв, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

Приклад 3

Синтез Сполуки 116

А Амінометилциклопентан. До розчину LiAlH₄ (38г, 1,0моль) у діетиловому ефірі (2л) додають циклопентанкарбонітрил (73,2г, 0,77моль) у вигляді розчину в 250мл ефіру. Розчин перемішують протягом ночі при температурі оточуючого середовища, а потім гасять шляхом додавання органіки до 3л насиченого розчину тартрату калію й натрію. Амін екстрагують у 3л ефіру, сушать над безводним K₂C₂, потім концентрують дистиляцією до приблизно 400мл сумарного об'єму. Неочищений продукт очищають за допомогою дистиляції, отримують 58,2г названої сполуки у вигляді безколірного масла. (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

В Сполука VII (W = третбутоксикарбоніл, Q = H, D' = циклопентилметил, P' = H). До одержаної сполуки Прикладу 3А (20г, 0,2моль) додають сполуку VI (W = Вос, Q = H) (5,84г) і суміш перемішують протягом 24 годин при температурі оточуючого середовища. Розчин концентрують дистиляцією при пониженому тиску. Залишок розтирають із гексаном. Тверду речовину збирають фільтрацією відсмоктуванням і промивають гексаном. Отримують 7,08г білої твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення. ТШХ Rf = 0,59 (1 - 10 90 концентрований

NH₄OH/метанол/CH₂Cl₂), (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

С Сполука VIII (W = третбутоксикарбоніл, Q = H, D' = циклопентилметил, E = 4-хлорфеніл). Одержані сполуки Прикладу 3В (252мг) піддають взаємодії з бензолсульфонілхлоридом (175мг) по способу, описаному у Прикладі 8Н. Обробка і очищення хроматографією на силікагелі з використанням EtOAc/CH₂Cl₂ як елюенту дає продукт у вигляді білої твердої речовини, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

Д Сполуки VIII (W = H, Q = H, D' = циклопентилметил, E = 4-хлорфеніл, соль підрохлориду). Розчин 320мг одержаної сполуки Прикладу 3С у 20мл EtOAc обробляють безводним HCl-газом протягом 5хв. Реакційну суміш продувають азотом, потім концентрують у вакуумі. Отримують білу тверду речовину, яку використовують безпосередньо для подальшої реакції

Е Сполука 116. До розчину 83,4мг одержаної сполуки Прикладу 3D у 1мл ТГФ (THF) додають послідовно 54мкл дізопропілетиламіну і розчин 39,9мг ТГФ-ОСУ (THF-OSu) у 1мл ТГФ. Суміш перемішують протягом 24 годин і потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією низького тиску на силікагелі, використовуючи 20% EtOAc у CH₂Cl₂ як елюент. Отримують 0,62г названої сполуки

ТШХ Rf = 0,71, 40% EtOAc/CH₂Cl₂, ВЕРХ Rt = 16,88хв, (¹H)-ЯМР (COCl₃) відповідає структурі

Приклад 4

Синтез Сполуки 132

А Сполука VII (W = третбутоксикарбоніл, Q = H, D' = (2-тетрагідрофурил)-метил, P' = H). До розчину сполуки VI (W = Вос, Q = H) (3,3ммоль) в етанолі (30мл) додають тетрагідрофуруриламін (1,03мл, 10ммоль). Суміш нагрівають до 85°C і перемішують протягом ночі. Розчин фільтрують і розчин концентрують при пониженому тиску. Отримують 1,29г названої сполуки, яку використовують без подальшого очищення. ТШХ Rf = 0,52, 1 - 10 90 NH₄OH/метанол/CH₂Cl₂

В Сполука 129. До розчину одержаної сполуки Прикладу 4А (200мг, 0,55ммоль) у CH₂Cl₂ (6мл) додають 4-фторбензолсульфоніл хлорид (320мг, 1,6ммоль), а потім насичений розчин бікарбонату натрію (3мл) і твердий бікарбонат натрію (0,1г, 1,2ммоль). Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Розчин розводять 100мл CH₂Cl₂, органічний шар відділяють, сушать над безводним MgSO₄ і органіку концентрують при пониженому тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску, використовуючи систему градієнтного розчинника CH₂Cl₂, потім розчин 5 - 95 ефір/CH₂Cl₂, потім розчин 10 - 90 ефір/CH₂Cl₂. Отримують 130мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини, ТШХ Rf = 0,35, 3 - 97 метанол/CH₂Cl₂, ВЕРХ Rt = 16,37хв, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

С Сполука VIII (W = H, Q = H, D' = (2-тетрагідрофурил)-метил, E = 4-фторфеніл, соль підрохлориду). До розчину одержаної сполуки Прикладу 4В (30мг, 0,057ммоль) у EtOAc (3мл) додають 30% вага/вага HCl у EtOAc (1мл). Суміш перемішують протягом ночі при температурі

оточуючого середовища Розчин концентрують при пониженому тиску, отримують 16мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення ТШХ Rf = 0,60 (1 10 90 NH₄OH/метанол/CH₂Cl₂)

Д Сполука 132 До розчину одержаної сполуки Прикладу 4С (16мг) у CH₂Cl₂ (5мл) додають триетиламін (0,1мл, 0,72ммоль) із подальшим додаванням ТГФ-ОСУ (THF-OSu) (20мг, 0,09ммоль) Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 24 годин Розчин концентрують при пониженому тиску і неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії середнього тиску, використовуючи 20 80 EtOAc/CH₂Cl₂ як систему розчинника Отримують 7,4мг Rf = 0,37 (3 97 метанол/CH₂Cl₂), ВЕРХ Rt = 14,19хв, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

Приклад 5

Синтез Сполуки 134

А Сполука VII (W = третбуксикарбоніл, Q = H, D' = (ізобутеніл, P' = H) До розчину сполуки VI (W = третбуксикарбоніл, Q = H) (2,5ммоль) в етанолі (30мл) додають розчин 2-металіламін пірохлориду (1,34г, 12,5ммоль) і КОН (0,70г, 12,5ммоль) в етанолі (20мл) Суміш перемішують 30хв при температурі оточуючого середовища Розчини об'єднують і нагрівають до 85°C протягом 24 годин Розчин фільтрують і концентрують при пониженому тиску Отримують 0,82г названої сполуки, яку використовують без подальшого очищення

ТШХ Rf = 0,45, 1 10 90 концентрований NH₄OH/метанол/CH₂Cl₂

В Сполука 131 До розчину одержаної сполуки Прикладу 5А (200мг, 0,60ммоль) у CH₂Cl₂ (6мл) додають 4-ацет-амідобензолсульфонілу хлорид (410мг, 1,76ммоль) із подальшим додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію (3мл) і твердого бікарбонату натрію (0,1г, 1,2ммоль) Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом ночі Розчин розводять 100 мл CH₂Cl₂, органіку відділяють, сушать над безводним MgSO₄, і органіку концентрують при пониженому тиску Неочищений продукт очищають рідинною хроматографією середнього тиску, використовуючи систему градієнтного розчинника CH₂Cl₂, а потім розчин 30 70 EtOAc/CH₂Cl₂ Отримують 140мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини

ТШХ Rf = 0,19, 3 97 метанол/CH₂Cl₂,

ВЕРХ Rt = 15,06хв, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

С Сполука VIII (W = H, Q = H, D' = ізобутеніл, E = 4-ацетамідофеніл, сіль пірохлориду) До розчину одержаної сполуки Прикладу 5В (40мг, 0,075ммоль) у EtOAc (5мл) додають 30% вага/вага HCl у EtOAc (2мл) Суміш перемішують протягом ночі при температурі оточуючого середовища Розчин концентрують при пониженому тиску Отримують названу сполуку, яку використовують без подальшого очищення ТШХ Rf = 0,38, 1 10 90 NH₄OH /метанол/CH₂Cl₂

Д Сполука 134 До розчину одержаної сполуки Прикладу 5С у CH₂Cl₂ (5мл) додають триетиламін (0,1мл, 0,72ммоль), а потім ТГФ-ОСУ (THF-OSu) (26мг, 0,21ммоль) Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 24 годин

Розчин концентрують при пониженому тиску і неочищені продукти очищають за допомогою хроматографії середнього тиску, використовуючи систему градієнтного розчинника CH₂Cl₂, потім 1 99 метанол/CH₂Cl₂ і потім 3 97 метанол/CH₂Cl₂ як систему розчинника Отримують 10,1мг названої сполуки Rf = 0,11 (3 97 метанол/CH₂Cl₂), ВЕРХ Rt = 12,86хв, ПШ-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

Приклад 6

Синтез Сполуки 136

А Сполука VII (W = третбуксикарбоніл, Q = H, D' = 2-фурфурил, P' = H) До розчину сполуки VI (W = Вос, Q = H) (2,5ммоль) у етанолі (30мл) додають фурфуриламін (0,67мл, 7,5ммоль) і суміш нагрівають до 85°C протягом 24г Розчин фільтрують і концентрують при пониженому тиску Отримують 0,80г названої сполуки, яку використовують без подальшого очищення ТШХ Rf = 0,38, 1 10 90 концентрований NH₄OH/метанол/CH₂Cl₂

В Сполука VIII (W = третбуксикарбоніл, Q = H, D' = 2-фурил, E = 4-фторфеніл) До розчину продукту Прикладу 6А (0,20г, 0,60ммоль) у CH₂Cl₂ (6мл) додають насичений розчин бікарбонату натрію (3мл), із подальшим додаванням твердого бікарбонату натрію (0,1г, 1,2ммоль), потім п-фторбензолсульфонілу хлориду (0,32г, 1,6ммоль) Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 24г Органіку екстрагують 100мл CH₂Cl₂, сушать над безводним MgSO₄, концентрують при пониженому тиску, потім очищають за допомогою хроматографії середнього тиску на силікагелі, використовуючи градієнтну систему CH₂Cl₂, а потім 1 99 метанол/CH₂Cl₂ Названу сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (86,1мг) ТШХ Rf = 0,17, 3 97 метанол/CH₂Cl₂, ВЕРХ Rt = 16,5хв, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

С Сполука VIII (W = H, Q = H, D' = 2-фурил, E = 4-фторфеніл, сіль пірохлориду) До розчину одержаної сполуки Прикладу 6В (16мг, 0,031ммоль) у EtOAc (3мл) додають 30% вага/вага HCl у EtOAc (1мл) Суміш перемішують протягом ночі при температурі оточуючого середовища Розчин концентрують при пониженому тиску Отримують названу сполуку, яку використовують без подальшого очищення ТШХ Rf = 0,48, 1 10 90 NH₄OH/метанол/CH₂Cl₂

Д Сполука 136 До розчину одержаної сполуки Прикладу 6С у CH₂Cl₂ (5мл) додають триетиламін (0,1мл, 0,72ммоль), а потім ТГФ-ОСУ (THF-OSu) (11мг, 0,05ммоль) Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 24г Розчин концентрують при пониженому тиску і неочищені продукти очищають за допомогою хроматографії середнього тиску, використовуючи систему градієнтного розчинника CH₂Cl₂, а потім 20 80 EtOAc/CH₂Cl₂ як систему розчинника Отримують 4,9мг ТШХ Rf = 0,28, (3 97 метанол/CH₂Cl₂), ВЕРХ Rt = 14,57хв, (¹H)-ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі

Приклад 7

Синтез Сполуки 158

А Сполука VII (W = третбуксикарбоніл, Q = H, D' = циклогексилметил, P' = H) До розчину сполуки VI (W = Вос, Q = H) (5,0ммоль) в етанолі

(20мл) додають циклогексилметиламін (3,25мл, 2,83ммоль) і суміш перемішують протягом 3 годин при температурі оточуючого середовища. Розчин фільтрують і концентрують при пониженому тиску. Отримують 1,49г білої твердої речовини, яку використовують безпосередньо для подальшої реакції. ТШХ $R_f = 0,14$, 3 97 метанол/ CH_2Cl_2 , (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

В. Сполука VIII ($W =$ третбуксикарбоніл, $Q = \text{H}$, $D' =$ циклогексилметил, $E = 4$ -метоксифеніл). До розчину одержаної сполуки Прикладу 7А (400мг, 1,06ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додають 4-метоксибензолсульфонілу хлорид (0,66г, 3,1ммоль) із подальшим додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію (3мл) і 0,18г твердого бікарбонату натрію. Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища. Розчин розводять 200мл CH_2Cl_2 , органіку відділяють, сушать над безводним MgSO_4 і органічний шар концентрують при пониженому тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску, використовуючи CH_2Cl_2 , а потім 1 90 метанол/ CH_2Cl_2 як систему розчинника. Отримують 340мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ $R_f = 0,39$, 3 97 метанол/ CH_2Cl_2 , (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С. Сполука VIII ($W = \text{H}$, $Q = \text{H}$, $D' =$ циклогексилметил, $E = 4$ -метоксифеніл, сіль підрохлориду). До розчину одержаної сполуки Прикладу 7В (0,34г, 0,62ммоль) у EtOAc (10мл) додають 30% вага/вага HCl у EtOAc (5мл). Суміш перемішують протягом 3 годин при температурі оточуючого середовища. Розчин концентрують при пониженому тиску. Отримують 0,3г білої твердої речовини, яку використовують безпосередньо для подальшої реакції. ТШХ $R_f = 0,12$, 3 97 метанол/ CH_2Cl_2

Д. Сполука 158. До розчину одержаної сполуки Прикладу 7С (100мг, 0,21ммоль) у CH_2Cl_2 (8мл) додають триетиламін (0,2мл, 1,44ммоль), а потім ТГФ-ОСУ (THF-OSu) (71мг, 0,31ммоль). Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 6 годин. Розчин розводять CH_2Cl_2 (200мл), промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (30мл), органіку відділяють, сушать над безводним MgSO_4 і концентрують при пониженому тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії середнього тиску, використовуючи систему градієнтного розчинника CH_2Cl_2 , а потім 10 90 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ як систему розчинника. Отримують 84,9мг названої сполуки.

ТШХ $R_f = 0,48$, 3 97 метанол/ CH_2Cl_2 , ВЕРХ $R_t = 16,35\text{хв}$, (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 8

Синтез Сполуки 195

А. Сіль 3(5)-аміно-2(5n)-гідрокси-4-феніл-1-хлорбутан-форміату. До суспензії 16,33г 10% Pd/C (25ваг %) в метанолі та тетрагідрофурані (400мл, 1 1) додають під N_2 65,35г 3(5)-N-(бензилоксикарбоніл)-аміно-1-хлоро-2(5n)-гідрокси-4-фенілбутану (195,77ммоль) у вигляді розчину в метанолі та тетрагідрофурані (1,2л). До цієї суспензії додають 540мл мурашиної кислоти. Після 15 годин реакційну суміш фільтрують через діатомову землю і концентрують до суха. Одержане масло суспендують у толуолі та випаровують,

потім розтирають послідовно з діетиловим ефіром і CH_2Cl_2 . Отримують 47,64г продукту у вигляді гранульованої жовтувато-коричневої твердої речовини. $R_f = 0,17$, 5% оцтова кислота/етилацетат

В. 3(5)-N-(3(5)-тетрагідрофурилоксикарбоніл)-аміно-1-хлоро-2(5n)-гідрокси-4-фенілбутан. До розчину одержаної сполуки Прикладу 8А (1,97г, 7,95ммоль) у CH_2Cl_2 (20мл, додають насичений розчин бікарбонату натрію (5мл), а потім твердий бікарбонат натрію (1,33г, 17,9ммоль) і ТГФ-ОСУ (2,0г, 8,7ммоль). Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Розчин розводять 200мл CH_2Cl_2 , органіку відділяють, сушать над безводним MgSO_4 і концентрують при пониженому тиску. Залишок перекристалізують із суміші етилацетат/гексан. Отримують 1,01г названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ $R_f = 0,35$, 3 97 метанол/ CH_2Cl_2 , (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С. Сполука VI ($W = \text{H}$, $Q = 3(5)$ -тетрагідрофурилоксикарбоніл). До розчину одержаної сполуки Прикладу 8В (1,0г, 3,2ммоль) в абсолютному етанолі (15мл) додають твердий KOH (0,21г, 3,8ммоль). Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 1,0г. Розчин фільтрують через підкладку целюти, потім концентрують при пониженому тиску. Залишок поглинають ефіром (100мл), промивають соляним розчином, сушать над MgSO_4 , концентрують при пониженому тиску. Отримують 0,88г названої сполуки у вигляді білої твердої речовини, ТШХ $R_f = 0,49$ (3 97 метанол/ CH_2Cl_2), (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Д. Сполука III ($W = \text{H}$, $Q = (\text{S})$ - 3-тетрагідрофурип-оксикарбоніл, $D =$ бензил, $D' =$ циклопентилметил, $R_7 = \text{H}$, $L = \text{H}$). Одержану сполуку Прикладу 8С (0,88г, 3,2ммоль) додають до одержаної сполуки Прикладу 3А (5,0г, 50,4ммоль) і перемішують протягом 24 годин при температурі оточуючого середовища. Розчин концентрують дистиляцією при пониженому тиску. Залишок розтирають із гексаном, і тверду речовину збирають фільтрацією відсмоктуванням і промивають гексаном. Отримують 0,93г названої сполуки. ТШХ $R_f = 0,44$, 1 10 90 концентрованої $\text{NH}_4\text{OH}/\text{метанол}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Е. Сполука VII ($W = \text{H}$, $Q = (\text{S})$ -3-тетрагідрофурил, $D' =$ циклопентилметил, $P' =$ третбуксикарбоніл). До розчину 264мг одержаної сполуки Прикладу 8Д у 10мл CH_2Cl_2 додають 0,14мл дізопропілетиламіну і 175мг дитретбутил-пірокарбонату. Після перемішування протягом 4 годин, суміш розводять 50мл CH_2Cl_2 , промивають 0,5N HCl і соляним розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Отримують 364мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення. ТШХ $R_f = 0,58$, 40% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Ф. Розчин 334мг одержаної сполуки Прикладу 8Е у 5мл етанолу підрують при тиску водню $2,109\text{кг}/\text{см}^2$ (30psi) у присутності 80мг оксиду платини (IV) протягом 24 годин. Суміш фільтрують і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії низького тиску на силікагелі, вико-

ристовуючи 20% EtOAc у CH_2Cl_2 як елюент. Отримують 268мг названої сполуки. ТШХ $R_f = 0,55$, 40% EtOAc/ CH_2Cl_2 (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

G Розчин 268мг одержаної сполуки Прикладу 8F у 10мл EtOAc обробляють безводним HCl-газом протягом 5хв. Реакційну суміш пробують азотом, потім концентрують у вакуумі. Одержану білу тверду речовину використовують без подальшого очищення для подальшої реакції

H Сполука 195 До розчину 233мг неочищеної одержаної сполуки Прикладу 8G у 10мл CH_2Cl_2 додають 2мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і 149мг 4-метилоксибензолсульфонілу хлориду. Після 3 годин одержану суміш розводять CH_2Cl_2 , промивають бікарбонатом натрію, соляним розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою хроматографії низького тиску на силікагелі, використовуючи 0% - 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 . Отримують 225мг названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ $R_f = 0,40$, 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 , ВЕРХ $R_t = 15,65\text{хв}$, (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 9

Синтез Сполуки 196

A (1S, 2 syn)-N-(1-Ізобутил-3-хлоро-2-гідроксипропіл)бензилоксикарбоніламін. До розчину N-Cbz-лейцин хлорметил кетону (2,0г) в 20мл метанолу додають при 0°C 1,0г борогідриду натрію, і суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 24г. Розчин концентрують при пониженому тиску й залишок розподіляють між 20мл насиченого водного розчину NH_4Cl і 500мл діетилового ефіру. Органічну фракцію відділяють, сушать над MgSO_4 і концентрують у вакуумі, залишок очищають хроматографією на силікагелі. Отримують 1,8г білої твердої речовини

B (1S, 2S)-N-(1-Ізобутил-2,3-епоксипропіл) бензилоксикарбоніламін. До розчину одержаної сполуки Прикладу 9A (300мг) в абсолютному етанолі додають 67мг порошкоподібного KOH. Суміш перемішують протягом 3 годин при температурі оточуючого середовища, фільтрують через діатомову землю, і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у діетиловому ефірі, сушать над MgSO_4 , і концентрують. Отримують 230мг безколірного масла, яке використовують безпосередньо для наступної реакції

C (2R, 3S)-N³-Карбобензілокси-N¹-ізобутил-1,3-діаміно-2-гідрокси-5-метил-гексан. 230мг порцію одержаної сполуки Прикладу 9B суспендують у 5мл ізобутиламіну і суміш перемішують протягом ночі при температурі оточуючого середовища. Суміш концентрують у вакуумі. Отримують названий продукт у вигляді 179мг білої твердої речовини, яку використовують безпосередньо для подальшої реакції

D Сполука V (W = бензилоксикарбоніл, Q = H, D = ізобутил, R¹ = H, E = 4-метоксифеніл, (S)-гідрокси). За методикою, що описана у Прикладі 8H, розчин одержаної сполуки Прикладу 9C (170мг) у CH_2Cl_2 піддають обробці 4-метоксибензолсульфонілу хлоридом (150мг) у присутності водного NaHCO_3 . Обробка й хроматографія на

силікагелі дає 90мг продукту у вигляді білої твердої речовини

E Сполука V (W = H, Q = H, D = ізобутил, R¹ = ізобутил, R² = H, E = 4-метоксифеніл, (syn) - гідрокси). Розчин одержаної сполуки Прикладу 9D (90мг) в етанолі обробляють 50мг 10% Pd/C і суміш перемішують в атмосфері водню. Після завершення реакції, суміш фільтрують і концентрують у вакуумі. Отримують 60мг названої сполуки, яку використовують безпосередньо для подальшої реакції

F Сполука 196. Продукт реакції - сполуку Прикладу 9E (60мг) у CH_2Cl_2 піддають взаємодії з ТГФ-ОСУ (THF-OSu) (150мг), як описано раніше. Отримують, після водної обробки, сушки над MgSO_4 , фільтрації й концентрування у вакуумі, залишок, який очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи метанол/ CH_2Cl_2 як елюент. Отримують 40мг названого продукту у вигляді білої твердої речовини (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 10

Синтез Сполуки 203

A Епоксид, одержаний у Прикладі 9B (0,430г, 1,63ммоль), і циклопентилметиламін (2,50г, 25,0ммоль) перемішують при К Т (R T) протягом 48г. Розчин розводять 25мл етанолу і концентрують при пониженому тиску. Неочищену речовину очищають за допомогою СТРХ (рідина хроматографія середнього тиску, MPLC) (градієнт CH_2Cl_2 , 1% MeOH/ CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH , 95 5 1). Отримують 430мг (73%) амінового продукту (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

B Амін, одержаний у Прикладі 10A (0,120г, 0,331ммоль), піддають процедурі, що описана у Прикладі 7B. Очищення неочищеної речовини за допомогою СТРХ (градієнт CH_2Cl_2 , 2% Et₂O/ CH_2Cl_2) дає 10мг Фракції A (2 syn, 3S ізомер) і 70мг Фракції B (2R, 3S ізомер) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

C Cbz-амінову фракцію A, одержану у Прикладі 10B (0,010г, 0,019ммоль), потинають 5мл абсолютного спирту і додають Pd/C (15мг). Суміш перемішують в атмосфері водню протягом 24г. Розчин фільтрують і концентрують при пониженому тиску. Отримують аміновий продукт із кількісним виходом. Цю речовину використовують без подальшого очищення

D Амін, одержаний у Прикладі 10C (0,010г, 0,025ммоль), використовують у способі, описаному у Прикладі 1D. Очищення неочищеної речовини за допомогою СТРХ (MPLC) (градієнт CH_2Cl_2 , 1% MeOH/ CH_2Cl_2) дає 2,8мг (29%) сполуки 203

Приклад 11

Синтез Сполуки 212

A 1,12 частин безводного ДМФ охолоджують до 0°C і обробляють по краплях 2,06г сульфурілу хлориду. Одержану суспензію перемішують протягом 30хв, потім обробляють 1,50г бензилфенілового ефіру. Суміш нагрівають при 90°C протягом 3 годин, потім охолоджують, екстрагують соляним розчином і метиленхлоридом, і сушать над MgSO_4 . Хроматографія на силікагелі (i-PrOH/гексани) дає 4-бензилоксибензолсульфонілу хлорид

B Амін, одержаний у Прикладі 7A (0,150г,

0,398ммоль), і 4-(фенілметокси) бензолсульфоніл хлорид (0,170г, 0,601ммоль) використовують у способі, описаному у Прикладі 7В. Отримують після СТРХ (MPLC) очищення (градієнт CH_2Cl_2 , 5% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 10% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 120мг (48%) Cbz-аміну (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С Cbz-амін, одержаний у Прикладі 11В (0,120г, 0,214ммоль), піддають процедурі, що описана в Прикладі 10С. Отримують 50мг (59%) неочищеного аміну, який використовують без подальшого очищення

Д Амін, одержаний у Прикладі 11С (0,050г, 0,125ммоль), використовують у способі, описаному у Прикладі 1D. Очищення неочищеної речовини за допомогою СТРХ (MPLC) (градієнт CH_2Cl_2 , 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дає сполуку 212 (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 12

Синтез Сполуки 213

А Епоксид, описаний у Прикладі 9В (0,3г, 2,01ммоль), піддають взаємодії з 2-фенілетиламіном (5,0мл, 40ммоль), як описано у Прикладі 9С. Отримують 640мг (83% вихід) аміну після СТРХ очищення (градієнт CH_2Cl_2 , 1%, потім 5%, потім 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)

В Амін, одержаний у Прикладі 12А (0,150г, 0,39ммоль), піддають процедурі, описаної у Прикладі 11В. Отримують після СТРХ очищення (градієнт CH_2Cl_2 , 5%, потім 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 110мг (45%) Cbz-аміну (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С Cbz-амін, одержаний у Прикладі 12В (0,110г, 0,177ммоль), піддають обробці, як описано у Прикладі 10С. Отримують 40мг (56%) аміну, який використовують без подальшого очищення (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Д Амін, одержаний у Прикладі 12С (0,040 г, 0,098 ммоль), піддають обробці, як описано у Прикладі 1D. Очищення неочищеної речовини за допомогою СТРХ (MPLC) (градієнт CH_2Cl_2 , 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дає сполуку 213 (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 13

Синтез Сполуки 223

А Здійснюють процедуру, що описана у Прикладі 1А, використовуючи 30мг епоксиду VI ($W = \text{Boc}$, $Q = \text{H}$) і 2-піролідинетиламін (0,200г, 1,75ммоль). Отримують 25мг (58%) Boc-аміну після хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 2 : 1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

В Здійснюють процедуру, що описана у Прикладі 7В. Використовують амін, одержаний у Прикладі 13А (0,040г, 0,106ммоль) і замінюють бікарбонат натрію на бікарбонат калію (як у формі твердої речовини, так і у формі водного розчину). Отримують 30мг (52%) Boc-амін сульфонамід після хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 5 : 1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С Boc-амін сульфонамід, одержаний у Прикладі 13В (0,008г, 0,015ммоль), розчиняють в ацетонітрилі та обробляють 2N HCl. Розчинники видаляють і речовину сушать над MgSO_4 . Цю неочищену речовину піддають процедурі, що описана у Прикладі 1D. Отримують 5мг (59%) сполуки 223 після хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 10 : 1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 14

Синтез Сполуки 224

А Циклопентилоцтову кислоту (5,2г, 41ммоль) і тіоніл хлорид (10мл) об'єднують, потім додають ДМФ (0,2мл) і розчин перемішують 1,5 години при К Т (R T). Додають дихлорметан (10мл) і розчин охолоджують на бані з льодом, після чого додають 25% водний аміак і суміш перемішують протягом 0,5 години. Розчин екстрагують CH_2Cl_2 (3X) і об'єднані екстракти промивають 1N HCl, сушать над MgSO_4 і концентрують. Отримують циклопентилацетамід (2,699г, 52%) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

В Циклопентилацетамід (2,70г, 21,0ммоль) розчиняють у 100мл Et_2O , після чого додають літійалюмініггідрид (2,2г, 58ммоль) і суміш нагрівають до 60°C протягом 4 годин. Після стандартних умов обробки, неочищену речовину дистилують. Отримують 2-циклопентилетиламін (750мг, 32%), точка плавлення 78°C при 40мм Hg (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С Здійснюють процедуру, що описана у Прикладі 1А, використовуючи 14мг епоксиду VI ($W = \text{Boc}$, $Q = \text{H}$) і 2-циклопентилетиламін (0,045г, 0,40ммоль). Отримують 12мг (64%) Boc-аміну після хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90 : 10 : 1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Д Boc-амін, одержаний у Прикладі 14С (0,188г, 0,5ммоль), розчиняють у CH_2Cl_2 і додають TEA (TEA) (0,09мл) і 4-метоксибензолсульфоніл хлориду (0,124г, 0,6ммоль). Після перемішування протягом 2 годин суміш промивають насиченим водним NaHCO_3 (3X), 10% води HCl (3X), і сушать над MgSO_4 . Отримують 240мг (88%) Boc-амін сульфонамід після хроматографії (гексани/ EtOAc , 8 : 2) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Е Boc-амін сульфонамід, одержаний у Прикладі 14D (0,235г, 0,43ммоль) поглинають EtOAc і обробляють HCl. Отримують 214мг (кількісно) неочищеної амін-HCl солі, яку використовують без подальшого очищення

Ф Неочищену амін-HCl сіль, одержану у Прикладі 14Е (0,211г, 0,43ммоль) обробляють, як описано у Прикладі 1D. Отримують 178мг (74%) сполуки 224 (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 15

Синтез Сполуки 225

А 4-Піперидинкарбоксамід (10,2г, 78ммоль) у ДМСО (10мл) обробляють бензилбромідом (20,0мл, 168ммоль). Суміш розводять EtOAc і промивають 1N водн. HCl, 5N водн. NaOH, сушать над MgSO_4 , концентрують. Отримують 5,90г (35%) N-бензил-4-піперидин-карбоксаміду (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

В N-бензил-4-піперидинкарбоксамід (2,19г, 10ммоль) обробляють, як описано у Прикладі 14В. Отримують 2,01г (98%) аміну (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С Здійснюють процедуру, описану у Прикладі 1А, використовуючи 100мг епоксиду VI ($W = \text{Boc}$, $Q = \text{H}$) і амін, одержаний у Прикладі 15В (0,100г, 0,78ммоль). Отримують 25мг (14%) Boc-аміну після хроматографії (гексани EtOAc , 10 : 1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Д Здійснюють процедуру, описану у Прикладі 14D, використовуючи Boc-амін, одержаний у При-

кладі 15C (0,106г, 0,23ммоль) Отримують 92мг (85%) сульфонамід (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Е Сульфонамід, одержаний у Прикладі 15D (0,065г, 0,10ммоль), обробляють, як описано у Прикладі 14Е Отримують 64мг неочищеної амин-НCl солі (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Ф Неочищену амин-НCl сіль, одержану у Прикладі 15Е (0,055г, 0,092ммоль) обробляють, як описано у Прикладі 1D Отримують 51мг (85%) N-бензилпіперидину (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Г N-бензилпіперидин (0,055г, 0,092ммоль), одержаний у Прикладі 15F, обробляють, як описано у Прикладі 10С Отримують неочищений продукт, який після очищення за допомогою хроматографії ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90 10 1) дає сполуку 225 (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 16

Синтез Сполуки 228

А 4-Гідроксипіперидин (10,8г, 107ммоль) і Et_3N (17мл, 123ммоль) у 80мл CH_2Cl_2 охолоджують на бані з льодом, після чого додають бензилхлорформіат (16,3мл, 114ммоль) Після перемішування у продовж 1,5 годин при К Т (R T) суміш піддають стандартним умовам обробки Отримують 13,9г (55%) N-Cbz-піперидину після хроматографування ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 10 1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

В Розчин DEAD (1,61мл, 10,2ммоль) у 20мл ТГФ (THF) додають до розчину трифенілфосфіну (2,69г, 10,3ммоль), N-Cbz-піперидину, одержаного у Прикладі 16А (2,36г, 100ммоль) і фталіміду (1,50г, 10,2ммоль) у 80мл ТГФ (THF) Після перемішування протягом 10,5 годин при К Т (R T) суміш гасять водою, екстрагують EtOAc (3X) і об'єднані екстракти промивають соляним розчином, сушать над Na_2SO_4 і концентрують Отримують неочищений продукт Очищення цієї речовини за допомогою хроматографії (гексани / EtOAc , 2 1) дає 1,81г (50%) 1-бензил-оксикарбоніл-4-фталімідпіперидину (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С 1-Бензилоксикарбоніл-4-фталімідпіперидин (1,50г, 4,27ммоль), одержаний у Прикладі 16В, поглинають у 20мл етанолу До цього розчину додають гідрозин моногідрат (35мл, 700ммоль) і цю суміш нагрівають при 100°C протягом 3 годин Додають соляного розчину (40мл) і 10%, водн K_2C_3 (80мл) і суміш екстрагують 5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (3X) Об'єднані екстракти промивають 2N водн HCl , 2N водн NaOH , соляним розчином, сушать над MgSO_4 і концентрують Отримують 0,847г (85%) 4-аміно-1-бензилоксикарбонілпіперидину (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Д Здійснюють процедуру, що описана у Прикладі 1А, використовуючи 132мг епоксиду VI ($\text{W} = \text{Boc}$, $\text{Q} = \text{H}$) і 4-аміно-1-бензилоксикарбонілпіперидин (0,353г, 1,51ммоль), одержаний у Прикладі 16С Отримують 168мг (67%) Вос-аміну після хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95 5 1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Е Здійснюють процедуру, що описана у При-

кладі 14D, використовуючи Вос-амін, одержаний у Прикладі 16D (0,059г, 0,320ммоль) Отримують неочищений продукт, який після хроматографування ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95 5 1) дає 141мг (66%) сульфонамід (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Ф Сульфонамід, одержаний у Прикладі 16Е (0,050г, 1,57ммоль), обробляють, як описано у Прикладі 14Е Отримують 971мг неочищеної амин-НCl солі (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Г Неочищену амин-НCl сіль, одержану у Прикладі 16F (0,118г, 0, 207ммоль), обробляють, як описано у Прикладі 1D Отримують 147мг неочищеного карбамату (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Н Неочищений карбамат, одержаний у Прикладі 16G (0,116г, 0,163ммоль), обробляють, як описано у Прикладі 10С Очищення неочищеної речовини за допомогою хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95 5 1) дає 28мг (31%) сполуки 228 (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 17

Синтез Сполуки 233

А Здійснюють процедуру, описану у Прикладі 1А, використовуючи епоксид VI ($\text{W} = \text{Boc}$, $\text{Q} = \text{H}$) (0,030г, 0,11ммоль) і 2, 2-діметил-3-гідроксипропіламін (0,24г, 0,23ммоль) Отримують 42мг (кількісно) Вос-аміну після хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ / 100 10 1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

В Здійснюють процедуру, описану у Прикладі 14D, використовуючи ВОС-амін, одержаний у Прикладі 17А (0,030г, 0,082ммоль) Отримують неочищений продукт, який після хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 150 10 1) дає 42,8мг (95%) сульфонамід (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С Сульфонамід, одержаний у Прикладі 17В (0,030г, 0,056ммоль), обробляють, як описано у Прикладі 14Е Отримують 29,3мг неочищеної амин-НCl солі (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Д Неочищену амин-НCl сіль, одержану у Прикладі 17С (0,029г, 0,061ммоль), обробляють, як описано у Прикладі 1D Отримують 21,1мг (69%) сполуки 233 (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 18

Синтез Сполуки 234

А Здійснюють процедуру, описану у Прикладі 1А, використовуючи епоксид VI ($\text{W} = \text{Boc}$, $\text{Q} = \text{H}$) (0,200г, 0,76ммоль) і 2-амінопазол (1,2г, 12,0ммоль) Отримують 150мг (54%) Вос-аміну після хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 10 1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

В Здійснюють процедуру, описану у Прикладі 14D, використовуючи Вос-амін, одержаний у Прикладі 18А (0,004г, 0,011ммоль) Отримують неочищений продукт, який після хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, 3 4) дає сульфонамід (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

С Сульфонамід, одержаний у Прикладі 18В (0,010г, 0,019ммоль), обробляють, як описано у Прикладі 14Е Отримують неочищену амин-НCl сіль Цю речовину піддають процедурі, описаній у Прикладі 1D Отримують 6мг (58% для двох ста-

дій) сполуки 234 після хроматографії (CHCl_3/KOH , 10:1) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі

Приклад 19

Синтез Сполуки 235

А 4-Метоксибензолсульфоніл хлорид (0,035г, 0,169ммоль) розчиняють у піридині і додають 4-аміно-1,2,4-триазол (0,17г, 0,202ммоль). Після 4 днів при К.Т. суміш піддають стандартним умовам обробки. Отримують 33мг сульфонамід.

В Сульфонамід, одержаний у Прикладі 19А (0,356г, 0,140ммоль), обробляють KOH (0,078г, 0,139ммоль). Отримують відповідну сіль калію.

С Епоксид VI ($W = \text{Woc}$, $Q = \text{H}$) (0,049г, 0,168ммоль) і каплеву сіль аміну, одержану у Прикладі 19В (0,044г, 0,169ммоль), піддають взаємодії у DMSO (DMSO) при 80°C протягом 2 днів. Отримують 9мг (10%) Woc -аміну (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі.

Д Сульфонамід, одержаний у Прикладі 19С (0,143г, 0,276ммоль), обробляють, як описано у Прикладі 14Е. Отримують неочищену амин- HCl сіль. Цю речовину піддають процедурі, описаної у Прикладі 1Д. Отримують 97мг (86% для двох стадій) сполуки 235 після перекристалізації ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі.

Приклад 20

Синтез Сполук 167 і 168

А Сполука 167 Розчин 102мг $\text{N}-((2\text{-sup, } 3\text{S})\text{-2-гідрокси-4-феніл-3-}((\text{S})\text{-тетрагідрофуран-3-ілоксикарбоніл-аміно)бутил)-N-ізобутилбензол-сульфонамід}$ у 4:1 CH_2Cl_2 /насичений водний NaHCO_3 обробляють послідовно при температурі оточуючого середовища у атмосфері азоту 65мг п-нітробензолсульфоніл хлориду і 51мг бікарбонату натрію. Суміш перемішують протягом 14 годин, розводять CH_2Cl_2 , промивають насиченим NaCl , потім сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією низького тиску на силікагелі, використовуючи 20% діетиловий ефір/ CH_2Cl_2 як елюент. Отримують 124мг названого продукту у вигляді білої твердої речовини. ТШХ $R_f = 0,36$, 20% діетиловий ефір/ CH_2Cl_2 ВЕРХ $R_t = 15,15\text{хв}$ (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі.

В Сполука 168 Розчин 124мг сполуки 167 в етилацетаті обробляють при температурі оточуючого середовища 13мг 10% Pd/C . Суміш перемішують протягом 24 годин в атмосфері водню, фільтрують через прокладку цеолітного фільтрувального засобу і концентрують у вакуумі. Залишок піддають препаративній ВЕРХ. Отримують 82мг названого продукту у вигляді білої твердої речовини. ТШХ $R_f = 0,10$, 20% ефір/ CH_2Cl_2 ВЕРХ $R_t = 13,16\text{хв}$ (^1H)-ЯМР (CDCl_3) відповідає структурі.

Приклад 21

Нами виміряні константи інгібування для сполук, зазначених у Таблиці II, проти ВІЛ-1 (HIV-1) протеїнази з використанням цитованого вище способу Pennington et al.

Нами також виміряна антивірусна ефективність сполук у CCRM-CEM клітинах за допомогою цитованого вище способу Meek et al. Результати представлені у Таблиці 3. В наведених нижче Таблицях значення K_i і IC_{50} виражені у нМ. Позначення "ND" використовують, коли ці сполуки не піддають випробуванню.

У Таблиці 3 використані такі позначення:

А інгбують ВІЛ реплікацію при концентрації 100нМ або менше.

В інгбують ВІЛ реплікацію при концентрації між 101 і 1000 нМ.

С інгбують ВІЛ реплікацію при концентрації між 1001 і 10000 нМ.

Д інгбують ВІЛ реплікацію при концентрації між 10001 і 40000 нМ.

Таблиця 2

Сполука	K_i	Сполука	K_i	Сполука	K_i
35	4,0	168	0,6	229	11,0
37	0,1	169	<0,1	230	9300
48	1,4	170	0,2	231	1400
51	ND	171	0,2	232	20,0
52	0,4	172	21	233	4,0
53	27	173	0,6	234	10000
54	22	174	10	235	1700
60	4,0	175	0,1	236	700,0
66	0,4	176	<0,1	237	ND
69	42	180	<0,1		
86	5,0	181	0,3		
88	1,4	182	0,2		
91	2,5	183	0,1		
93	0,8	195	0,2		
94	1,7	196	ND		
95	1,3	197	<0,1		
99	0,24	198	<0,1		
100	0,16	199	10,0		
101	250	200	2,4		
112	4,0	201	7,5		
113	3,0	202	0,1		
116	<0,1	203	60,0		
123	10	204	4,0		
124	1,1	205	5,0		
125	0,3	206	0,50		
132	6,0	207	33,0		
133	24	208	5,5		
134	8,4	209	0,8		
135	2,7	210	6,0		
136	18	211	<0,1		
137	26	212	1,0		
138	1,4	213	5,0		
140	<0,1	214	110,0		
144	8,0	215	11,0		
145	1,4	216	<0,1		
148	0,2	217	0,3		
149	1,7	218	5,0		
150	6,0	219	1,0		
151	0,8	220	0,2		
152	2,5	221	1,0		
157	0,7	222	0,5		
158	<0,1	223	3800		

Продовження таблиці 2

Сполука	K_i	Сполука	K_i	Сполука	K_i
159	0,2	224	1,0		
160	1,0	225	1500		

161	20	226	3000		
165	0,4	227	9,0		
167	0,45	228	4550		

144	B	215	ND
145	B	216	A
148	A	217	A
149	B	218	ND
150	B	219	A
151	C	220	A
152	ND	221	B
157	B	222	ND
158	A	223	ND
159	B	224	ND
160	A	225	ND
161	ND	226	ND
165	B	227	ND
167	B	228	ND
168	A	229	ND
230	ND		
231	ND		
232	ND		
233	ND		
234	ND		
235	ND		
236	ND		
237	ND		

Таблиця 3

Сполука	IC ₉₀	Сполука	IC ₉₀
35	B	169	A
37	B	170	B
48	в	171	A
51	C	172	ND
52	B	173	A
53	ND	174	ND
60	C	175	A
66	B	176	ND
69	ND	180	ND
86	B	181	ND
88	B	182	B
91	B	183	B
93	B	195	A
94	B	196	ND
95	C	197	ND
99	B	198	ND
100	A	199	ND
101	ND	200	ND
112	B	201	ND
113	B	202	ND
116	A	203	ND
123	ND	204	ND
124	D	205	ND
125	B	206	B
132	ND	207	ND
133	NO	208	ND
134	ND	209	B
135	C	210	ND
136	ND	211	A
137	ND	212	B
138	B	213	ND
140	A	214	ND

Як випливає з Таблиць 2 і 3, всі випробувані сполуки демонструють інгібувальну та антивірусну активність. Крім того, деякі з цих сполук демонструють рівні активності, які знаходяться серед самих високих відомих на сьогоднішній день рівнів для інгібіторів ВІЛ протеаз.

Хоча нами описаний ряд варіантів втілення даного винаходу, очевидно, що можливі зміни інших основних конструкцій з метою одержання інших варіантів втілення, які використовують продукти і способи даного винаходу. Тому, слід мати на увазі, що обсяг даного винаходу повинен визначатись доданою формулою винаходу, а не конкретними варіантами здійснення, які представлені за допомогою прикладів.