



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92135748 C07D 401/14, 2A1/04, 239/26, 211/06)

※ 申請日期：※IPC分類：A61K 31/496, 31/506, 31/4545,
92.12.17

壹、發明名稱：(中文/英文) A61P 31/18, 37/06, 19/02, 17/00,
37/08, 11/06
用作CCR5拮抗劑之六氫吡啶衍生物

PIPERIDINE DERIVATIVES USEFUL AS CCR5 ANTAGONISTS

貳、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 酶哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY

07033-0530, U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共2人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥可 W 米勒

MILLER, MICHAEL W.

2. 傑克 D 史考特

SCOTT, JACK D.

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州西田市南方大道1017號

1017 SOUTH AVENUE, WESTFIELD, NEW JERSEY 07090, U.S.A.

2. 美國新澤西州春田市森林大道73C號

73C FOREST DRIVE, SPRINGFIELD, NEW JERSEY 07081, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1.-2.均美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：年
月日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年12月18日；60/434,306
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年12月18日；60/434,306
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

先前申請案

本申請案揭示對2002年12月18日申請之美國暫時專利申請案序號60/434,306之優先權。

【發明所屬之技術領域】

本發明有關用作選擇性CCR5拮抗劑之六氫吡啶衍生物，含本發明化合物之醫藥組合物及使用本發明化合物之治療方法。本發明亦有關本發明化合物與一或多種有用於治療人類免疫缺乏病毒(HIV)之抗病毒或其他藥劑組合物之用途。本發明進一步有關本發明化合物，單獨或與另一種藥劑組合在治療固態器官移植排斥、移植物對宿主之疾病、關節炎、類風濕性關節炎、腸炎疾病、異位皮膚炎、乾癬、氣喘、過敏或多發性硬化上之用途。

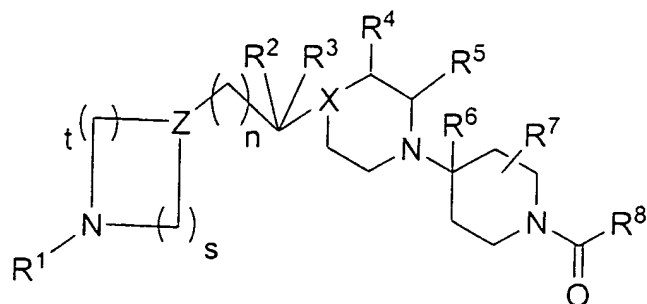
【先前技術】

由後天免疫缺乏症候群(AIDS)之致病劑HIV所致之全球健康危機是毫無疑問的。雖然最近在藥物療法之進展已成功減緩AIDS之進展，但仍有著找尋更安全、更有效、較不昂貴之方法以控制此病毒之需求。

經報導CCR5基因在對HIV感染之抗性扮演著角色。HIV感染由病毒對標的細胞膜之連結，經由與細胞受體CD4及二級趨化素共受體分子之交互作用開始，及由感染細胞經血液和其他組織之複製與散佈而進行。有著不同的趨化素受體，但以親巨噬細胞之HIV而言，相信為感染初期在體內

治療、預防或減輕一或多種與CCR5受體有關疾病之方法。

本發明之一個要素有關具示於式I結構之化合物：



式 I

或其醫藥上可接受鹽或溶劑和物；其中：

n 為 0、1、2、3 或 4；

s 為 0、1、2、3 或 4；

t 為 1、2、3 或 4；其限制條件為

i) 當 n 為 0 及 s 為 2 時，則 t 為 1、3 或 4；

及

ii) 當 n 為 0 及 t 為 2 時，則 s 為 0、1、3 或 4；

X 和 Z 可相同或不同，而各獨立為 N 或 CH；

R¹ 為 H、烷基、-S(O₂)烷基、-S(O₂)芳基、-C(O)烷基、-C(O)芳基、-烷基芳基-R⁸、-烷基雜芳基-R⁸、-S(O₂)環烷基、-S(O₂)芳基-R⁸、-C(O)環烷基、-C(O)-芳基-R⁸、-C(O)NR²⁰R²¹ 或 -S(O₂)NR²⁰R²¹；

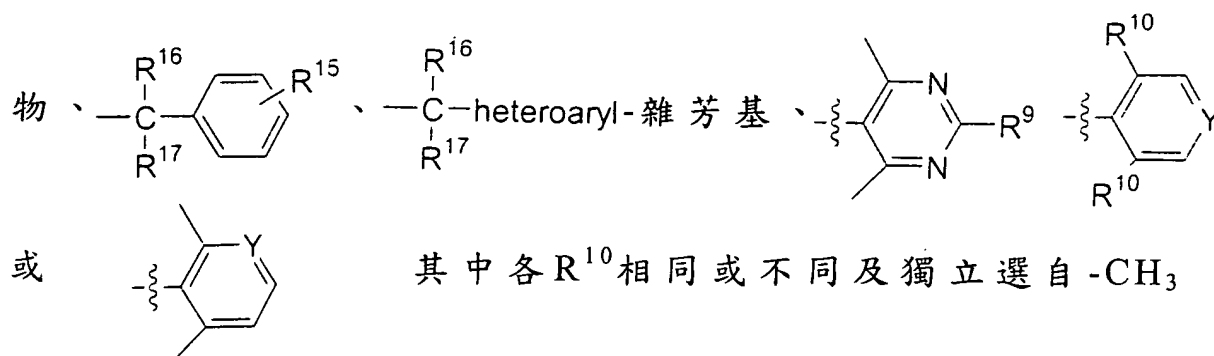
R²、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 可相同或不同，而各獨立為 H 或烷基；

R³ 為 H、烷基、環烷基、芳烷基、雜芳烷基、芳基或雜芳基。

或 R² 和 R³ 一起為 =N(O-烷基)、=N(OH)、=N-N(R²⁰R²¹) 或

=CH(烷基)，其限制條件為當X和Z之一或兩者為N時，R²和R³一起不為=CH(烷基)；

R⁸為芳基、雜芳基、萸基、二苯基甲基、雜芳基-N-氧化



或鹵素，Y為N或N(→O)及該芳基、萸基、二苯基和雜芳基各經取代或視情況獨立以1至4個取代基取代，其取代基可相同或不同，各獨立選自由R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴和R¹⁵組成之群；

R⁹為H、烷基、-CF₃、環烷基、-OH、-OCH₃、-NH₂，-N(H)C(O)N(H)烷基、-NHS(O₂)R²⁰或-N(H)C(O)烷基；

R¹¹和R¹²可相同或不同，各獨立選自由烷基、鹵烷基、鹵素、-NR¹⁸R¹⁹、-OH、-CF₃、-OCH₃、-O-醯基和-OCF₃組成之群；

R¹³選自由H、R¹¹、芳基、-NO₂、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-C(O)H、-CH=NOR¹⁸、吡啶基-N-氧化物、嘓啶基、吡咭基、-N(R¹⁹)CONR¹⁹R²⁰、-N(H)C(O)N(H)(鹵烷基)、-N(H)C(O)N(H)(環烷基烷基)、-N(H)C(O)烷基、-N(H)C(O)CF₃、-N(H)S(O₂)N(烷基)₂、-N(H)S(O₂)烷基、-N(S(O₂)CF₃)₂、-N(H)C(O)O烷基、環烷基、-SR²¹、-S(O)R²¹、-S(O₂)R²¹、-S(O₂)N(H)(烷基)、-OS(O₂)烷基、-OS(O₂)CF₃、羥基烷基、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-C(O)N(CH₂CH₂-O-CH₃)₂、

-OC(O)N(H)烷基、 $-C(O_2)R^{18}$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 和 $-B(OC(CH_3)_2)_2$ 組成之群；

R^{14} 選自由烷基、鹵烷基、 NH_2 和 R^{15} -苯基組成之群；

R^{15} 為選自由H、烷基、鹵烷基、 $-CF_3$ 、 $-CO_2R^{19}$ 、 $-CN$ 、烷氧基和鹵素組成群之1至3個取代基；其中當存在多於一個 R^{15} 時，該等 R^{15} 部份可相同或不同，各獨立經選定；

R^{16} 和 R^{17} 可相同或不同，各獨立選自由氫和烷基組成之群；或 R^{16} 和 R^{17} 一起為伸烷基及與其連結之碳形成3至6個碳原子之螺環；

R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 可相同或不同及各獨立選自由H、烷基、環烷基、芳基和雜芳基組成之群；

及

R^{21} 選自由烷基、鹵烷基、羥基烷基、伸烷基、環烷基、芳基和芳烷基組成之群；

其中上面定義之該等烷基、伸烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、羥基烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基烷基和環烷基各可為未取代的或視情況以一或多個可相同或不同之部份獨立取代，其中該等部份獨立選自由 $-OH$ 、烷氧基、 $-CN$ 、鹵素、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{19}$ 、 $-N(R^{18})S(O_2)R^{19}$ 、 $-S(O_2)NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O_2)R^{18}$ 和 $-C(O)R^{18}$ 組成之群。

本發明之另一個要素有關治療HIV之醫藥組合物，包括一或多種式I化合物。

本發明之另一個要素有關治療人類免疫缺乏病毒(HIV)

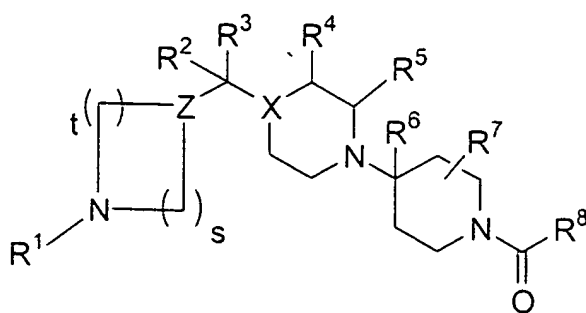
之方法，包括投予需要此治療之病患，治療有效量之一或多種式I化合物。本發明之另一個要素有關治療固態器官移植排斥、移植物對宿主之疾病、關節炎、類風濕性關節炎、腸炎疾病、異位皮膚炎、乾癬、氣喘、過敏或多發性硬化之方法，包括投予需要此治療之病患，治療有效量之一或多種式I化合物。

本發明之另一個要素有關治療人類免疫缺乏病毒之方法，包括投予需要此治療之病患，治療有效量之一或多種式I化合物，組合著一或多種有用於治療之抗病毒或其他藥劑。

本發明之另一個要素有關治療固態器官移植排斥、移植物對宿主之疾病、關節炎、類風濕性關節炎、腸炎疾病、異位皮膚炎、乾癬、氣喘或過敏之方法，包括投予需要此治療之病患，治療有效量之一或多種式I化合物，組合著一或多種有用於治療之抗病毒或其他藥劑。

CCR5拮抗劑及作為組合物成份之抗病毒或其他藥劑可以單一劑量投予或分開投予。亦預期的包括分開劑量形式活性劑之套組。

在具體實施例中，本發明揭示由式I代表之化合物，



式 I

或其醫藥上可接受鹽或溶劑和物；其中不同部份如上界定。

式I化合物可以消旋混合物或鏡像純化合物投予。

在式I化合物之具體實施例中，X為CH。

在另一個具體實施例中，Z為N。

在另一個具體實施例中，t為2及s為1。

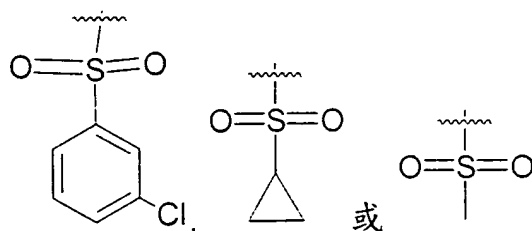
在另一個具體實施例中， R^2 、 R^5 和 R^7 為氫。

在另一個具體實施例中， R^4 和 R^7 為烷基。

在另一個具體實施例中， R^4 和 R^7 為甲基。

在另一個具體實施例中， R^1 為H、 $-S(O_2)$ 烷基、 $-S(O_2)$ 芳基或 $-S(O_2)$ 環烷基。

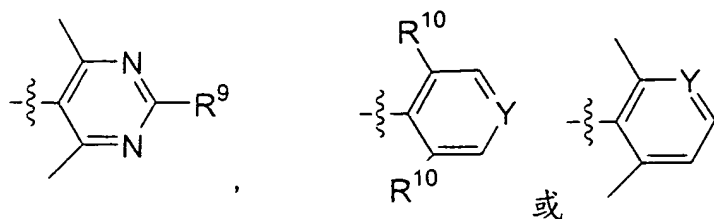
在另一個具體實施例中， R^1 為H、



在另一個具體實施例中， R^3 為芳基或芳烷基。

在另一個具體實施例中， R^3 為苄基或苯基及 R^8 為雜芳基。

在另一個具體實施例中， R^8 為



，其中各 R^{10} 及Y如界定。

如在此所用，及在本說明書全部，以下名詞，除非另有說明，當然應具以下意義：

「病患」包括人類和動物。

「哺乳類」指人類及其他哺乳類動物。

「烷基」指在鏈中包括約1至約20個碳原子之直式或分支之脂族烴基。較佳之烷基在鏈中含有約1至約20個碳原子。更佳之烷基在鏈中含有約1至約6個碳原子。分支指連至線性烷基鏈之一或多個烷基如甲基、乙基或丙基。「低碳烷基」指在鏈中具有約1至約6個碳原子之直式或分支基。「經取代烷基」一詞指烷基可由一或多個相同或不同之取代基取代，各取代基可獨立選自由鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基組成之群。合適烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三丁基。

「炔基」指含有至少一個碳-碳三鍵且在鏈中包括約2至約15個碳原子之直式或分支脂族烴基。較佳之炔基在鏈中含有約2至約12個碳原子；及更佳地，在鏈中約2至約4個碳原子。分支指連至線性炔基鏈之一或多個低碳烷基如甲基、乙基或丙基。「低碳炔基」指在直式或分支之鏈中有約2至約6個碳原子。合適炔基之非限制性實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。「經取代炔基」一詞指炔基可由一或多個相同或不同之取代基取代，各取代基可獨立選自由烷基、芳基和環烷基組成之群。

「芳基」指包括約6至約14個碳原子之芳族單環或多環系統，較佳約6至約10個碳原子。芳基視情況可以一或多個相同或不同且如在此界定之「環系統取代基」取代。合適芳基之非限制性實例包括苯基和萘基。

「雜芳基」指包括約5至約14個環原子之芳族單環或多環系統，較佳約5至約10個環原子，其中一或多個環原子為非碳之元素，例如氮、氧或硫，單獨或組合著。較佳之雜芳基含有約5或約6個環原子。「雜芳基」視情況可以一或多個相同或不同且如在此界定之「環系統取代基」取代。在雜芳基根名前之字首吡、嘍或噻分別指至少一個氮、氧或硫原子以環原子存在。雜芳基之氮原子視情況可經氧化成對應之N-氧化物。合適雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、嘍啶基、吡啶酮(包括N-取代吡啶酮)、異嘍啶基、異噻啶基、嘍啶基、噻啶基、吡啶基、咪唑基、吡咯基、吡啶基、三嗪基、1,2,4-噻二嗪基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、吡嗪基、嘍啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻啶基、苯并咪唑基、吡啶基、吡啶基、嘍啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻啶基、噻吩并嘍啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異噻啶基、苯并吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻啶基及類似物。「雜芳基」一詞亦指部分飽和之雜芳基部份，例如四氫異噻啶基、四氫噻啶基及類似物。

「芳烷基」或「芳基烷基」指其中芳基和烷基如前述之芳基-烷基。較佳之芳烷基包括低碳烷基。合適芳烷基之非

限制性實例包括苄基、2-苯乙基和萘甲基。至母體部份之鍵結經烷基。

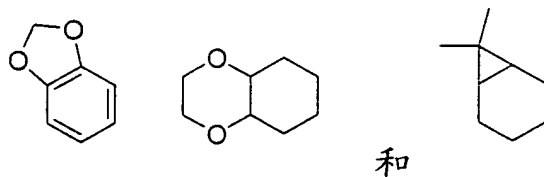
「烷基芳基」指其中芳基和烷基如前述之烷基-芳基。較佳之烷基芳基包括低碳烷基。合適烷基芳基之非限制性實例包括甲苯基。至母體部份之鍵結經芳基。

「環烷基」指包括約3至約10個碳原子之單或多環系統，較佳約5至約10個碳原子。較佳之環烷基環包括約5至約7個碳原子。環烷基視情況可以一或多個相同或不同且如在此界定之「環系統取代基」取代。合適單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及類似物。合適多環環烷基之非限制性實例包括1-十氫萘、正萜基、金剛烷基及類似物，以及部分飽和之基，例如氫茛基、四氫萘基及類似物。

「鹵素」指氟、氯、溴或碘。較佳的為氟、氯或溴。

「環系統取代基」指連至芳族或非芳族環系統之取代基，其例如置換環系統上可得之氫。環系統取代基可相同或不同，各獨立選自由烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基、雜環基、 $-C(=N-CN)-NH_2-$ 、 $-C(=NH)-NH_2-$ 、 $-C(=NH)-NH(\text{烷基})-$ 、 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N 烷基

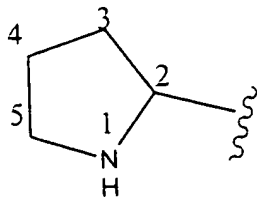
-、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2-$ 和 $-SO_2NY_1Y_2$ 組成之群，其中 Y_1 和 Y_2 可相同或不同及獨立選自由氫、烷基、芳基、環烷基和芳烷基組成之群。「環系統取代基」亦可指單一部份，其同時取代在環系統之2個相鄰碳原子上之2個可得之氫(在各碳上之一個H)。如此部份之實例為伸甲二氧基、伸乙二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 及類似物，其形成如下之部份：



「雜環基」指包括約3至約10個環原子之非芳族飽和單環或多環系統，較佳約5至約10個環原子，其中環系統中一或多個原子為非碳之元素，例如氮、氧或硫，單獨或組合著。環系統中並不存在著相鄰之氧和/或硫原子。較佳雜環係含有約5至約6個環原子。在雜環基根名前之字首吡、噁或噻分別指至少一個氮、氧或硫原子以環原子存在。雜環基環中任何-NH可以例如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基及類似物保護著存在；如此保護亦經考慮為本發明之部份。雜環基視情況可以一或多個相同或不同且如在此界定之「環系統取代基」取代。雜環基之氮或硫原子視情況可經氧化成對應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。合適單環雜環基環之非限制性實例包括六氫吡啶基、吡咯啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二氧五環基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、內醯胺、內酯及類似物。

應註記本發明含雜原子之環系統中，在與N、O或S相鄰

之碳原子上並無羥基以及與另一個雜原子相鄰之碳上並無N或S基。因此，例如在環中：



並無直接連至標記2和5碳之-OH。

亦應註記互變異構形式，例如以下部份：



於本發明一些具體實施例中經考慮為相當的。

「炔基烷基」指其中炔基和烷基如前述之炔基-烷基。較佳之炔基烷基含有低碳炔基和低碳烷基。至母體部份之鍵結經烷基。合適炔基烷基之非限制性實例包括丙炔基甲基。

「雜芳烷基」指其中雜芳基和烷基如前述之雜芳基-烷基。較佳之雜芳烷基含有低碳烷基。合適雜芳烷基之非限制性實例包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。至母體部份之鍵結經烷基。

「羥基烷基」指其中烷基如前述之HO-烷基。較佳之羥基烷基含有低碳烷基。合適羥基烷基之非限制性實例包括羥基甲基和2-羥基乙基。

「醯基」指其中不同基如前述之H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-。至母體部份之鍵結經羧基。較佳之醯基含有低碳烷基。合適醯基之非限制性實例包括甲醯基、乙醯

基及丙醯基。

「芳醯基」指其中芳基如前述之芳基-C(O)-。至母體部份之鍵結經羧基。合適基之非限制性實例包括苯甲醯基及1-萘甲醯基。

「烷氧基」指其中烷基如前述之烷基-O-。合適烷氧基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。至母體部份之鍵結經醚氧。

「芳氧基」指其中芳基如前述之芳基-O-。合適芳氧基之非限制性實例包括苯氧基及萘氧基。至母體部份之鍵結經醚氧。

「芳烷氧基」指其中芳烷基如前述之芳烷基-O-。合適芳烷氧基之非限制性實例包括苜氧基及1-或2-萘甲氧基。至母體部份之鍵結經醚氧。

「烷硫基」指其中烷基如前述之烷基-S-。合適烷硫基之非限制性實例包括甲硫基及乙硫基。至母體部份之鍵結經硫。

「芳硫基」指其中芳基如前述之芳基-S-。合適芳硫基之非限制性實例包括苯硫基及萘硫基。至母體部份之鍵結經硫。

「芳烷硫基」指其中芳烷基如前述之芳烷基-S-。合適芳烷硫基之非限制性實例包括苜硫基。至母體部份之鍵結經硫。

「烷氧基羰基」指烷基-O-CO-。合適烷氧基羰基之非限制性實例包括甲氧基羰基及乙氧基羰基。至母體部份之鍵

結經羰基。

「芳氧基羰基」指芳基-O-C(O)-。合適芳氧基羰基之非限制性實例包括苯氧基羰基及萘氧基羰基。至母體部份之鍵結經羰基。

「芳烷氧基羰基」指芳烷基-O-C(O)-。合適芳烷氧基羰基之非限制性實例包括苄氧基羰基。至母體部份之鍵結經羰基。

「烷基磺醯基」指烷基-S(O₂)-。較佳基為該等其中烷基為低碳烷基者。至母體部份之鍵結經磺醯基。

「芳基磺醯基」指芳基-S(O₂)-。至母體部份之鍵結經磺醯基。

「經取代」一詞指在指定原子上之一或多個氫以所示基之選定置換，其限制條件為指定原子在存在之環境下不超過其正常價數，及取代造成安定之化合物。取代基和/或變異基之組合亦可允許的，只要如此組合造成安定之化合物。藉「安定化合物」或「安定結構」指化合物足夠強韌以自反應混合物中殘存分離至有用之純度，及調配入有效之治療劑。

「視情況經取代」一詞指視情況以特定基團、基或部份取代。

「分離」或「以分離形式」之化合物一詞指該化合物自合成方法或天然來源或其組合形式分離後之物理狀態。「純化」或「以純化形式」之化合物一詞指該化合物獲自純化方法或在此所述或熟諳技藝者熟知之方法之物理狀態，

以足夠純度供在此所述或熟諳技藝者熟知之標準分析技術特性化。

亦應註記在文內、圖式、實施例和表中具未滿足價數之雜原子假定具氫原子以滿足其價數。

當化合物中之官能基稱為「經保護」時，此指當化合物接受反應時，該基在保護部位上以修飾形式而排除不想要之副反應。合適之保護基將為熟諳技藝者所認知以及參閱標準教科書，例如 T. W. Greene 等人，*有機合成之保護基* (1991)，懷尼，紐約。

當在任何組成或在式 I 中之任何變數 (例如芳基、雜環、 R^2 等) 發生多於一次時，其在各事件之定義獨立於其在其他事件之定義。

如在此所用，「組合物」一詞意在涵蓋一種包括特定量之特定組份產品，以及直接或間接源自特定量之特定組份組合之任何產品。

本發明化合物之前驅藥和溶劑和物亦在此預期。「前驅藥」一詞如在此所用，表示為藥物先質之化合物，其在投予個體時，經歷代謝之化學轉化或化學過程以生成式 I 化合物或其鹽和/或溶劑和物。前驅藥之討論經提供於 T. Higuchi 和 V. Stella，*作為新穎傳送系統之前驅藥* (1987) A.C.S. 研討會系列 14 及於 *藥物設計之生物可轉化載劑*，(1987) 愛德華 B. 羅氏，編者，美國醫藥協會及 Pergamon 出版社，兩者以提及之方式併入供參考。

「溶劑和物」指本發明化合物與一或多種溶劑分子之物

理連結。此物理連結涉及不同程度之離子和共價鍵結，包括氫鍵。在一些例中，溶劑和物將能在例如一或多個溶劑分子經併入結晶固體之結晶格子時分離。「溶劑和物」涵蓋溶液相和可分離之溶劑和物。合適溶劑和物之非限制性實例包括乙醇和物、甲醇和物及類似物。「水和物」為一種溶劑和物，其中溶劑分子為H₂O。

「有效量」或「治療有效量」意在描述本發明化合物或組合物有效於抑制CDK及因此產生想要治療、改善、抑制或預防效果之量。

式I化合物可形成鹽，其亦在本發明範疇內。在此稱式I化合物當然包括其鹽，除非另有說明。「鹽」一詞如在此所用，表示與無機和/或有機酸形成之酸性鹽以及與無機和/或有機酸形成之鹼性鹽。此外，當式I化合物含有鹼性部份如，但不限於吡啶或咪唑及酸性部份如，但不限於羧酸時，可形成兩性離子（「內鹽」）及包括在如在此所用之「鹽」一詞內。醫藥上可接受（即非毒性、生理上可接受）鹽為較佳的，但是亦可使用其他鹽。式I化合物之鹽可例如由式I化合物與一定量如等當量之酸或鹼反應，在鹽會沈澱之媒液或隨後凍乾之水媒中反應。

例舉之酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、延胡索酸鹽、氫氣鹽、氫溴鹽、氫碘鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、

酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯基磺酸鹽(亦稱甲苯磺酸鹽)及類似物。此外，常認為適合自鹼性醫藥化合物形成醫藥有用鹽之酸經述於例如 P. Stahl 等人，Camille G.(編者)醫藥鹽手冊。性質，選擇及用途(2002)Zurich: Wiley-VCH；S. Berge 等人，醫藥科學會刊(1977)66(1) 1-19；P. Gould，國際醫藥物會刊(1986)33 201-217；Anderson 等人，藥用化學之實施(1996)，學術出版社，紐約；及於橘色書(食品藥物管理局，華盛頓特區之網址)。此些揭示書以提及之方式併入供參考。

例舉之鹼性鹽包括銨鹽，鹼金屬鹽如鈉、鋰及鉀鹽，鹼土金屬鹽如鈣和鎂鹽，與有機鹼(例如有機胺)如二環己基胺、第三丁基胺之鹽及與胺基酸如精胺酸、離胺酸及類似物之鹽。鹼性含氮基可以如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(例如二甲基、二乙基和二丁基硫酸酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基和苯乙基溴化物)及其他之藥劑四級化。

全部如此酸鹽和鹼鹽皆意為本發明範疇內之醫藥上可接受鹽及全部酸鹽和鹼鹽因本發明目的而認定為相當於游離形式之對應化合物。

式 I 化合物及其鹽、溶劑和物及前驅藥可以其互變異構形式(例如以醯胺或亞胺基醚)存在。全部如此互變異構形式在此亦預期為本發明之部份。

本發明化合物(包括該等化合物之鹽、溶劑和物及前驅藥

以及前驅藥之鹽及溶劑和物)之全部立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物及類似物)，如該等可以因不同取代基上不對稱碳而存在者，包括鏡像異構形式(其甚至可在無不對稱碳下存在)、旋轉異構形式、阻轉異構物及非鏡像異構形式皆預期在本發明範疇內，而為本發明化合物之位置異構物(例如4-吡啶基和3-吡啶基)、個別立體異構物例如實質無其他異構物，或可混合為例如消旋物或與全部其他或其他選定之立體異構物混合。本發明之對掌中心可具S或R構型，如界定於IUPAC 1974建議文。使用「鹽」、「溶劑和物」、「前驅藥」等詞及類似物意在相同施至本發明化合物之鏡像異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物、消旋物或前驅藥之鹽、溶劑和物和前驅藥。

「核苷和核苷酸反轉錄酶抑制劑」(「NRTI」)如在此所用，指抑制HIV-1反轉錄酶活性之核苷和核苷酸及其類似物，該酵素催化病毒基因體HIV-1 RNA轉化成原病毒HIV-1 DNA。

典型之合適NRTI包括齊多夫啉(zidovudine, AZT)，以RETROVIR商品名獲自Glaxo-Wellcome公司，研究三角，北卡州27709；去羥肌苷(didanosine, ddl)，以VIDEX商品名獲自Bristol-Myers Squibb公司，普林斯頓，紐澤西州08543；扎西他濱(zalcitabine, ddC)，以HIVID商品名獲自羅氏醫藥品，Nutley，紐澤西州07110；司他夫啉(stavudine, d4T)，以ZERIT商品名獲自Bristol-Myers Squibb公司，普林斯頓，紐澤西州08543；拉米夫啉(lamivudine, 3TC)，以EPIVIR商

品名獲自 Glaxo-Wellcome 公司，研究三角，北卡州 27709；揭示於 WO 96/30025 之阿波卡韋 (abacavir, 1592U89)，以 ZIAGEN 商品名獲自 Glaxo-Wellcome 公司，研究三角，北卡州 27709；阿地福韋酯 (adefovir dipivoxil [雙 (POM)-PMEA])，以 PREVON 商品名獲自 Gilead 科學，福斯特市，加州 94404；洛布卡韋 (lobucavir, BMS-180194) 為揭示於 EP-0358154 和 EP-0736533 之核苷反轉錄酶抑制劑及由 Bristol-Myers Squibb 公司發展，普林斯頓，紐澤西州 08543；反轉錄酶抑制劑 BCH-10652 (為 BCH-10618 和 BCH-10619 之消旋形式)，由 Biochem Pharma, Laval，魁北克 H7V 4A7，加拿大；伊米三西他濱 (emtricitabine [(-)-FTC]) 自伊墨里 (Emory) 大學特許之伊墨里大學美國專利號 5,814,639 及由三角醫藥品發展，Durham，北卡州 27707； β -L-FD4 (亦稱為 β -L-D4C 及 β -L-2',3'-二去氧-5-氟胞苷) 由耶魯大學特許予 Vion 醫藥品，新天堂，康乃狄克州 06511；DAPD 噻呤核苷，(-)- β -D-2,6-二氨基噻呤二氧五環，揭示於 EP 0656778 及由伊墨里大學和喬治亞大學特許予三角醫藥品，Durham，北卡州 27707；及洛地昔酸 (lodenosine, FddA, 9-(2,3-二去氧-2-氟- β -D-蘇-五呋喃糖苷基)腺噻呤) 為酸安定之噻呤基質反轉錄酶抑制劑，由 NIH 發現及由美國生物科學公司發展，西康碩合肯，賓州 19428。

「非核苷反轉錄酶抑制劑」(NNRTI) 一詞如在此所用，指抑制 HIV-1 反轉錄酶活性之非核苷。

典型之合適 NNRTI 包括尼韋拉平 (nevirapine, BI-RG-587)

以 VIRAMUNE 商品名獲自 Boehringer Ingelheim, Roxane 實驗室廠商, 哥倫布, 俄亥俄州 43216; 德拉韋拉啉 (delaviradine, BHAP, U-90152) 以 RESCRIPTOR 商品名獲自 Pharmacia & Upjohn 公司, 橋水, 紐澤西州 08807; 伊發韋藍 (efavirenz, DMP-266), 苯并喹啉-2-酮, 揭示於 WO 94/03440 及以 SUSTIVA 商品名獲自杜邦醫藥品公司, 威明頓, 德拉威爾 19880-0723; PNU-142721, 呋喃吡啉-硫-嘧啶而由 Pharmacia & Upjohn 公司, 橋水, 紐澤西州 08807 發展; AG-1549 (前稱為鹽野義 (Shionogi) #S-1153); 5-(3,5-二氯苯基)-硫-4-異丙基-1-(4-吡啶基)甲基-1H-咪唑-2-基甲基碳酸酯, 揭示於 WO 96/10019 及由 Agouron 醫藥品公司發展, 拉荷拉, 加州 92037-1020; MKC-422 (1-(乙氧基甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-2(2,4-(1H,3H)-嘧啶二酮), 由三菱化學公司發現及由三角醫藥品發展, Durham, 北卡州 27707 發展; 及 (+)-卡藍醇化物 ((+)-calanolide) A (NSC-675451) 和 B, 香豆素衍生物, 揭示於 NIH 美國專利號 5,489,697, 特許予 Med Chem. 研究所, 其共同發展 (+)-卡藍醇化物 A 與 Vita-invest 作為口服投藥產品。

「蛋白酶抑制劑」(「PI」)一詞如在此所用, 指 HIV-1 蛋白酶抑制劑, 為病毒聚蛋白質先質(例如病毒 GAG 和 GAG Pol 聚蛋白質)之蛋白水解裂解成見於感染性 HIV-1 之個別官能蛋白質所需之酵素。HIV 蛋白酶抑制劑包括具擬肽結構、高分子量(7600 道耳吞)及實質肽特質之蛋白質, 例如 CRIVAN (獲自默克) 以及非肽蛋白酶抑制劑, 例如

VIRACEPT(獲自 Agouron)。

典型之合適PI包括沙喹那韋 (saquinavir, Ro 31-8959) 以硬膠之膠囊 INVIRASE 商品名和軟膠之膠囊 FORTOVASE 獲自羅氏醫藥品，Nutley，紐澤西州 07110-1199；里托那韋 (ritonavir, ABT-538) 而以 NORVIR 商品名獲自 Abbott 實驗室，Abbott 園，伊利諾州 60064；因啞那韋 (indinavir, MK-639) 以 CRIXIVAN 商品名獲自默克公司，西點，賓州 19486-0004；尼耳那韋 (nelfnavir, AG-1343) 以 VIRACEPT 商品名獲自 Agouron 醫藥品公司，拉荷拉，加州 92037-1020；安普林那韋 (amprenavir, 141W94)，商品名 AGENERASE，非肽蛋白酶抑制劑，由 Vertex 醫藥品公司發展，康橋，麻州 02139-4211 及獲自 Glaxo-Wellcome 公司，研究三角，北卡州，在擴張存取進展中；拉西那韋 (lasinavir, BMS-234475) 獲自 Bristol-Myers Squibb 公司，普林斯頓，紐澤西州 08543；(原由 Novartis 發現，Basel，瑞士 (CGP-61755))；DMP-450，由杜邦發現及由三角醫藥品發展之環狀脲；BMS-2322623，由 Bristol-Myers Squibb 公司，普林斯頓，紐澤西州 08543 發展之吡肽，作為第二代 HIV-1 PI；ABT-378，由 Abbott 實驗室，Abbott 園，伊利諾州 60064 發展；及 AG-1549，由鹽野義 (鹽野義 #S-1153) 發現及由 Agouron 醫藥品公司，拉荷拉，加州 92037-1020 發展之口服有效咪唑胺甲酸酯。

其他抗病毒劑包括羥基脲、利巴韋啉 (ribavirin)、IL-2、IL-12、戊夫化物 (pentafuside) 及 Yissum 計畫號 11607。羥基脲 (Droxia) 為一種核糖核苷三磷酸鹽還原酶抑制劑，為涉及

活化T細胞之酵素，由NCI發現及由Bristol-Myers Squibb發展；於預臨床研究中，顯示其具有在去羥肌苷活性上之相乘效果及已與司他夫啉一起研究。IL-2揭示於味之素(Ajinomoto)EP-0142268、武田(Takeda)EP-0176299及Chiron美國專利號RE 33653、4530787、4569790、4604377、4748234、4752585及4949314及以PROLEUKIN(阿地內白素，aldesleukin)商品名獲自Chiron公司，Emeryville，加州94608-2997，為凍乾粉末，在以水復水和稀釋時供IV灌注或sc投藥；約1至約20百萬IU/天之劑量時，sc為較佳的；約15百萬IU/天之劑量時，sc為更佳的。IL-12經揭示於WO 96/25171及獲自羅氏醫藥品，Nutley，紐澤西州07110-1199及美國家用產品，麥迪生，紐澤西州07940；約0.5微克/公斤/天至約10微克/公斤/天之劑量時，sc為較佳的。(戊夫化物，DP-178, T-20)為36個胺基酸合成肽，揭示於美國專利號5,464,933，自公爵大學特許予Trimeris，其與公爵大學共同發展戊夫化物；戊夫化物由抑制HIV-1融合至標的膜而作用。戊夫化物(3-100微克/天)經與伊發韋藍和2 PI一起連續sc灌注或注射投予至耐於三組合療法之HIV-1陽性病患；使用100微克/天為較佳的。Yissum計畫號11607為基於HIV-1 Vif蛋白質之合成蛋白質，由Yissum研究發展公司在預臨床發展下，耶路撒冷91042，以色列；利巴韋啉，1- β -D-核味喃糖苷基-1H-1,2,4-三唑-3-碳化醯胺，獲自ICN醫藥品公司，Costa Mesa，加州；其製造與調配經述於美國專利號4,211,771。

「抗HIV-1療法」一詞如在此所用，指發現有效以治療人類中HIV-1感染之抗HIV-1藥物，以單獨或作為多藥物組合療法之部份，特別為HAART三和四組合療法。典型之合適已知抗HIV-1療法包括，但不限於多藥物組合療法，如(i)至少三種抗HIV-1藥物，選自兩種NRTI、一種PI、第二種PI及一種NNRTI；及(ii)至少二種抗HIV-1藥物，選自NNRTI及PI。典型之合適HAART-多藥物組合療法包括：

(a)三組合療法如兩種NRTI及一種PI；或(b)兩種NRTI和一種NNRTI；及(c)四組合療法如兩種NRTI、一種PI、第二種PI或一種NNRTI。天真病患之治療中，較佳以三組合療法開始抗HIV-1治療；使用兩種NRTI及一種PI為較佳的，除非對PI無法忍受。藥物順從性是必要的。CD4⁺和HIV-1-RNA血漿值應每3-6個月監測。應至病毒值高原時，可加入第四種藥物例如一種PI或NNRTI。見下表，其中典型療法經進一步敘述：

抗HIV-1多藥物組合療法

A. 三組合療法

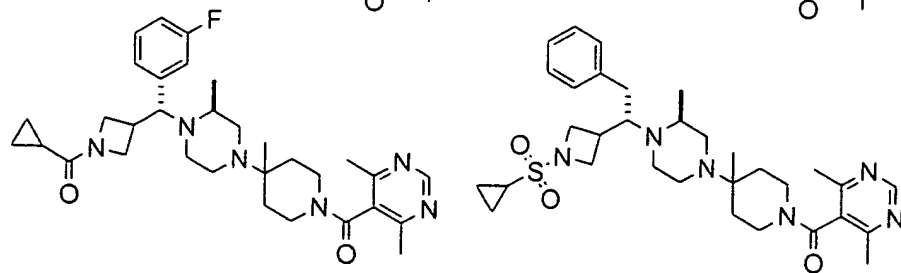
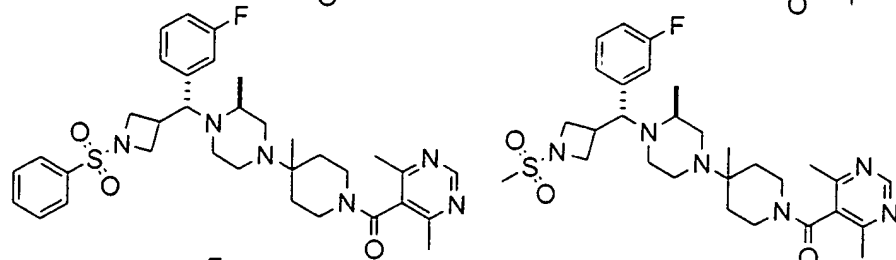
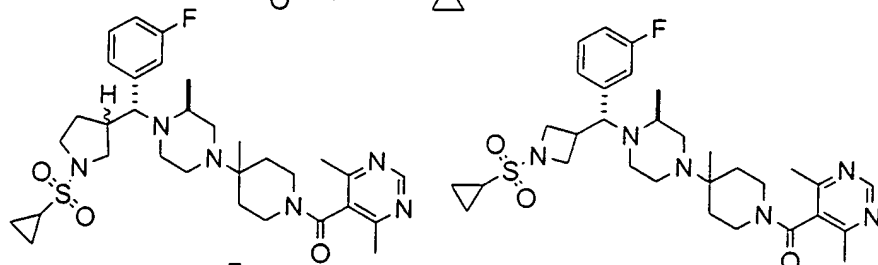
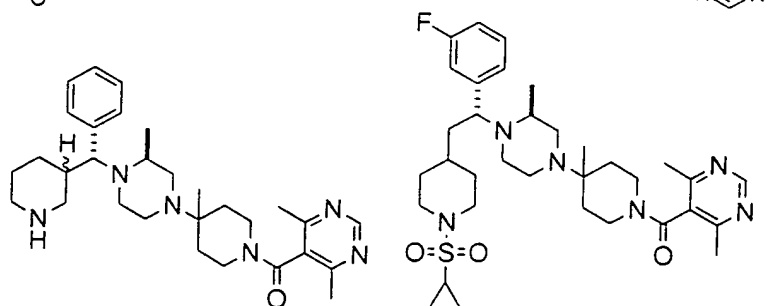
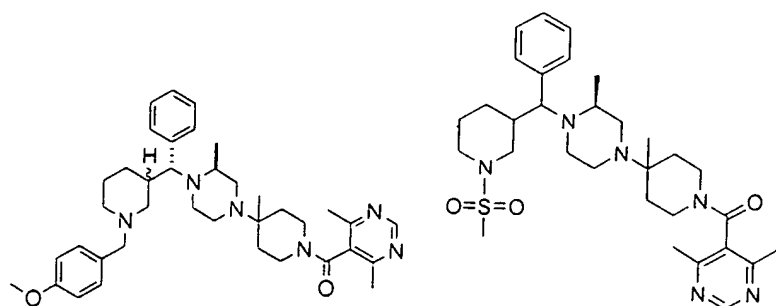
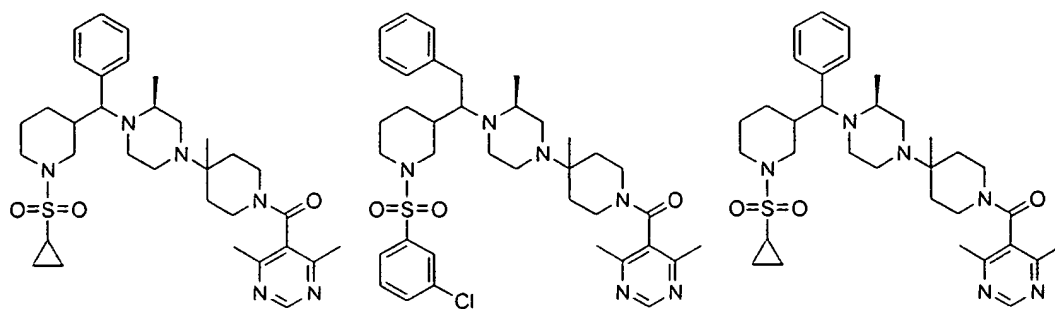
1. 兩種NRTI¹+一種PI²
2. 兩種NRTI¹+一種NNRTI³

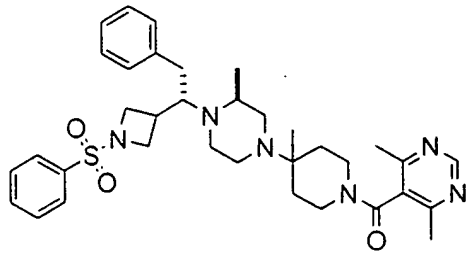
B. 四組合療法⁴

兩種NRTI+一種PI+第二種PI或一種NNRTI

C. 替代法：⁵

- 兩種NRTI¹
- 一種NRTI⁵+一種PI²





以自本發明所述之化合物製備醫藥組合物而言，惰性之醫藥上可接受載劑可為固體或液體。固體形式製備物包括粉末、錠劑、分散粒劑、膠囊、藥囊及栓劑。粉末和錠劑可包括自約5至約95%之活性組份。合適之固體載劑在技藝中已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。錠劑、粉末、膠囊及藥囊可作為適合供口服投藥之固體劑量形式。醫藥上可接受載劑之實例及製造不同組合物之方法可見於A. Gennaro(編者)，萊明頓氏醫藥科學，18版(1990)，Mack出版社公司，伊斯頓，賓州。

液體形式製備物包括溶液、懸浮液和乳化液。此實例包括，但不限於供腸外注射之水或水-丙二醇溶液或添加供口服溶液、懸浮液和乳化液之甜味劑及不透明劑。液體形式製備物亦可包括供鼻內投藥之溶液。

適合吸入之噴霧製備物可包括溶液和粉末形式之固體，其可與醫藥上可接受載劑如惰性壓縮氣體例如氮氣組合。

亦包括的是固體形式製備物，其意在使用前很快轉化成供口服或腸外投藥之液體形式製備物。如此液體形式包括溶液、懸浮液和乳化液。

本發明化合物亦可為經皮傳送的。經皮組合物可取用乳劑、乳液、噴霧劑和/或乳化液之形式及可包括在為此目的

之傳統技藝中之基質或貯存形式之經皮墊片。

本發明之化合物亦可經皮下傳送。

較佳地，化合物經口服投藥。

較佳地，醫藥製備物為單位劑量形式。在如此形式中，製備物經次區分成之合適量之單位劑量，其含有治療有效量之式I化合物。

在單位劑量製備物中活性化合物之量可根據特殊之應用，自約10毫克至約500毫克，較佳自約25毫克至約300毫克，更佳自約50毫克至約250毫克，及最佳自約55毫克至約200毫克變化或調整。

本發明化合物採用之真實劑量可根據病患之需要及要治療病狀之嚴重性而改變。決定特殊情況之適當劑量療法係在技藝範疇內。為著方便，總每日劑量可經區分及在一天內在需要時分部投藥。

本發明化合物和其醫藥上可接受鹽投藥之量與頻度將根據隨診醫師之判斷而調整，考慮一些因子如病患之年齡、病狀和體重以及要治療症狀之嚴重性。口服投藥之典型建議每日劑量療法可自約100毫克/天至約300毫克/天，較佳自約150毫克/天至約250毫克/天範圍，更佳約200毫克/天，以2至4次區分劑量。

NRTI、NNRTI、PI和與本發明化合物組合使用之其他藥劑之劑量和劑量療法將由隨診醫師決定，鑑於允許劑量及包裝插入物之劑量療法或如實驗計畫之說明，考慮病患之年齡、性別和病狀及要治療病狀之嚴重性。

在較佳之具體實施例中，本發明化合物可用以治療人類免疫缺乏病毒，由投予需要此治療之病患，治療有效量之一或多種式I化合物，較佳與一或多種醫藥上可接受載劑組合。一或多種，較佳1至4種可用於抗HIV-1療法之抗病毒劑可用以與本發明化合物組合。抗病毒劑或藥劑類可與一或多種單一劑量形式之本發明化合物組合，或一或多種本發明化合物和抗病毒劑或藥劑類可同時或以分開劑量形式分開投藥。

預期用於與本發明化合物組合之抗病毒劑包括核苷和核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑及不落在這些分類內之下列其他抗病毒藥物。抗病毒藥物之特定實例包括，但不限於齊多夫啶、拉米夫啶、扎西他濱、去羥肌苷、司他夫啶、阿波卡韋、阿地福韋酯、洛布卡韋、BCH-10652、伊米三西他濱、 β -L-FD4、DAPD、洛地昔酸、尼韋拉平、德拉韋拉啶、伊發韋藍、PNU-142721、AG-1549、MKC-442、(+)-卡藍醇化物 A和 B、沙喹那韋、因啶那韋、里托那韋、尼耳那韋、拉西那韋、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378、安普林那韋、羥基脲、利巴韋啉、IL-2、IL-12、戊夫化物、Yissum編號11607及AG-1549。特別地，稱為HAART之組合物經預期與本發明化合物組合使用。

以多於一種活性劑之組合治療而言，其中活性劑為分開劑量調配物，活性劑可分開或結合投藥。此外，一種組份之投藥可在其他藥投藥之前、同時或之後。

本發明之另一個要素提供一種治療固態器官移植排斥、移植物對宿主之疾病、關節炎、類風濕性關節炎、腸炎疾病、異位皮膚炎、乾癬、氣喘、過敏或多發性硬化之方法，包括投予需要此治療之病患，治療有效量之一或多種式I化合物，較佳與一或多種醫藥上可接受載劑組合。在另一個具體實施例中，治療固態器官移植排斥、移植物對宿主之疾病、關節炎、類風濕性關節炎、腸炎疾病、異位皮膚炎、乾癬、氣喘、過敏或多發性硬化之方法進一步包括投予可用以治療該等疾病之一或多種藥劑，組合著一或多種式I化合物。

已知治療類風濕性關節炎、移植排斥、移植物對宿主之疾病、腸炎疾病和多發性硬化之藥劑，其可與本發明化合物組合投藥，係如下：

固態器官移植排斥及移植物對宿主之疾病：免疫壓制劑如環孢素(cyclosporine)及內白素-10(IL-10)、他克洛里麼(tacrolimus)、抗淋巴細胞球蛋白、OKT-3抗體及類固醇；

腸炎疾病：IL-10(見美國專利號5,368,854)、類固醇及吡磺酸啞(azulfidine)；

風濕性關節炎：甲胺喋呤(methotrexate)、吡噻普林(azathioprine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、類固醇及黴酚酸酯(mycophenolate mofetil)；

多發性硬化：干擾素- β 、干擾素- α 及類固醇。

本發明之另一個要素有關包括在分開容器中單一包裝醫藥組合物之套組，以組合治療人類免疫缺乏病毒。在一個

容器中，醫藥組合物包括一或多種式I化合物在一或多種醫藥上可接受載劑中，及在分開包裝中，一或多種醫藥組合物包括可用於治療人類免疫缺乏病毒之有效量一或多種抗病毒劑或其他藥劑在一或多種醫藥上可接受載劑中。

本發明HIV-1療法之目標在降低HIV-1 RNA病毒量至檢測極限以下。「HIV-1 RNA之檢測極限」在本發明文中指每毫升病患血漿中少於約200至少於約50份HIV-1 RNA，如由定量、多循環反轉錄酶PCR法測定。HIV-1 RNA較佳在本發明中由Amplicor-1監測者1.5(獲自羅氏診斷)或Nuclisens HIV-1 QT-1。

【實施方式】

可用於本發明之合成由以下製備實施例所例舉，其不應以限制說明書之範疇。在本發明範疇內之替代機械途徑和類似結構對熟諳技藝者很明顯的。

以下名詞可參閱其括弧內之簡寫：

對甲氧基苄基(PMB)；

二氯乙烷(EDCL)；

對甲苯磺酸(PTSA)；

薄層層析法(TLC)；

乙酸乙酯(AcOEt或EtOAc)；

三乙醯氧基氫硼化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)；

二第三丁基碳酸酯(BOC_2O)；

N,N'-二異丙基乙基胺(iPr_2NEt)；

三乙胺(Et_3N 或TEA)；

丁氧基羰基 (n-Boc 或 Boc) ;

四氫呋喃 (THF) ;

核磁共振光譜法 (H NMR) ;

液相層析法質譜法 (LCMS) ;

高效質譜法 (HRMS) ;

己烷 (Hex) ;

毫升 (mL) ;

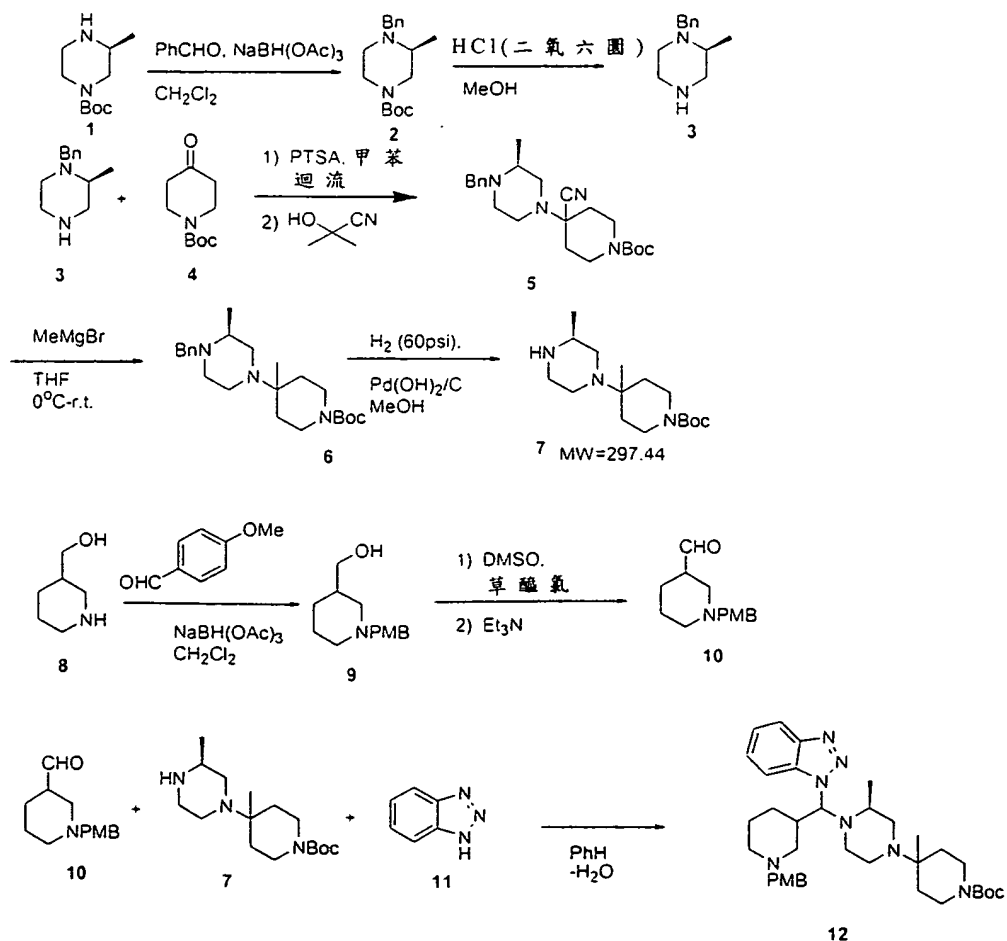
毫莫耳 (mmol) ;

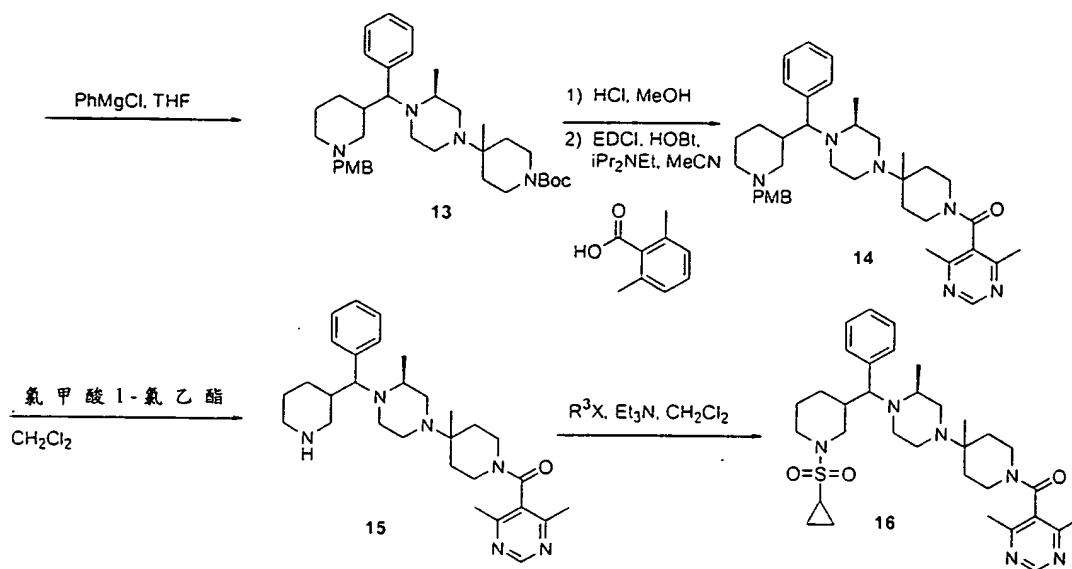
微升 (μ l) ;

克 (g) ;

毫克 (mg) ;

室溫 (常溫) 約 25°C (rt) 。





步驟 1

在含胺 1 (9.50 克, 47.4 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (150 毫升) 溶液中, 加入苯甲醛 (6.04 克, 56.9 毫莫耳) 及三乙鹽氧基氫硼化鈉 (12.1 克, 56.9 毫莫耳)。混合液然後在室溫下攪拌 16 小時。混合液以 CH_2Cl_2 稀釋, 加入 1 N NaOH (水性) 及生成之混合液在室溫下攪拌 30 分鐘。水層然後以 CH_2Cl_2 (3 \times) 萃取。合併之有機層在 Na_2SO_4 上脫水、過濾及濃縮, 得到 13.8 克 2 為黃色油。

步驟 2

在含 2 (13.8 克) 之 MeOH (120 毫升) 溶液中, 加入 4 N HCl (在二氧六圓中) (40 毫升)。溶液在室溫下攪拌 4 小時。溶液經濃縮及粗產物在 1 N HCl 與 Et_2O 間分配。水層以 Et_2O (2 \times) 萃取及丟棄有機層。水層以 3 N NaOH 調至 pH 10。水層然後以 CH_2Cl_2 (4 \times) 萃取。合併之有機層在 Na_2SO_4 上脫水、過濾及濃縮, 得到 8.75 克 3 為澄清液體 (96% 產量)。

步驟3

在含胺3(8.75克, 46毫莫耳)之甲苯(100毫升)溶液中, 加入Boc-六氫吡啶4(9.2克, 46毫莫耳)和對甲苯磺酸(44毫克, 0.23毫莫耳)。溶液經熱至迴流, 連接著汀斯達克(Dean-Stark)捕捉管。溶液在迴流下攪拌6小時。溶液經濃縮至約原來體積之1/2。加入丙酮氰基乙醇(cyanohydrin)(4.5克, 52.9毫莫耳)及溶液經熱至迴流下1小時。溶液然後冷至0°C。在此溶液中, 加入THF(125毫升), 接著緩慢加入甲基鎂溴(3 M在Et₂O之溶液)(77毫升, 230毫莫耳)。生成之溶液在0°C下攪拌1小時, 然後繼續在室溫下攪拌再16小時。混合液經倒入冰和25%檸檬酸溶液之混合液中及在室溫下攪拌30分鐘。水層以EtOAc(3×)萃取。合併之有機層以鹽水清洗、在Na₂SO₄上脫水、過濾及濃縮。粗產物由快速層析法(2:1己烷:EtOAc)純化, 得到6(15.1克)為澄清油(85%產量)。

步驟4

在壓力容器內在含胺6(6.8克, 17.5毫莫耳)之MeOH(100毫升)之氫氣脫氣溶液中, 加入氫氧化鈀在碳上(20%重Pd)(1.22克, 0.90毫莫耳)。容器經密封, 通以氫氣及以氫氣及加壓至60 psi及在室溫下攪拌3.5天。溶液經通以氫氣, 經矽藻土過濾及濃縮, 得到7(5.2克)為混白色固體(100%產量)。

步驟5

在含胺基醇8(10克, 87毫莫耳)之CH₂Cl₂(300毫升)溶液中, 加入對大茴香醛(14.2克, 104毫莫耳)和三乙醯氧基氫硼化鈉(22克, 104毫莫耳)及在室溫下攪拌16小時。混合液以

CH₂Cl₂稀釋。有機層以1 N NaOH(2×)清洗。有機層然後在Na₂SO₄上脫水、過濾及濃縮。粗產物在3 N HCl與Et₂O間分配。水層以Et₂O(2×)萃取及丟棄有機層。水層以3 N NaOH調至pH 10。水層然後以EtOAc(4×)萃取。合併之有機層以鹽水清洗，在Na₂SO₄上脫水、過濾及濃縮，得到9(18.5克)。

步驟6

在含DMSO(7.98克，102毫莫耳)之CH₂Cl₂(200毫升)溶液中，在-78°C下加入草醯氯(13.0克，102毫莫耳)。生成之溶液在-78°C下攪拌30分鐘。含醇9(18.5克，78.7毫莫耳)之CH₂Cl₂(50毫升)然後經加至氧化物之溶液中。生成之溶液在-78°C下攪拌1小時。加入三乙胺(23.8克，236毫莫耳)經加至溶液中，及生成之溶液在-78°C下攪拌30分鐘，接著在室溫下攪拌再1小時。溶液經倒入1 N NaOH及以CH₂Cl₂(3×)萃取。合併之有機層在Na₂SO₄上脫水、過濾及濃縮，得到10(18克)為黃色油。

步驟7

在含醛9(3.07克，13.2毫莫耳)之苯(100毫升)溶液中，加入胺7(3.91克，13.2毫莫耳)，接著苯并三唑11(1.57克，13.2毫莫耳)。溶液經熱至迴流，連結著汀斯達克(Dean-Stark)捕捉管7小時。溶液經濃縮以提供12(8.3克)為棕色泡沫物。

步驟8

在含12(3.93克，6.2毫莫耳)之THF(100毫升)溶液中，加入苯基鎂氯(25毫莫耳)。溶液在室溫下攪拌6小時。溶液經倒入25%檸檬酸鈉溶液及以EtOAc(3×)萃取。合併之有機層

以鹽水清洗，在 Na_2SO_4 上脫水、過濾及濃縮。粗產物由製備型TLC純化，得到非鏡像異構物#1 700毫克(由TLC之較高Rf)及800毫克非鏡像異構物#2(由TLC之較低Rf)。

步驟9

13非鏡像異構物#1(175毫克，0.30毫莫耳)之MeOH(10毫升)溶液中，加入4 M HCl(在二氧六圓中)。在室溫下攪拌3小時。溶液經濃縮及粗產物在 CH_2Cl_2 與 NaHCO_3 間分配。水層以 CH_2Cl_2 (3×)萃取。合併之有機層在 Na_2SO_4 上脫水、過濾及濃縮。胺經溶於MeCN(2毫升)。加入嘧啶酸(69毫克，0.45毫莫耳)、EDCl(87毫克，0.45毫莫耳)、HOBt(61毫克，0.045毫莫耳)及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (194毫克，1.50毫莫耳)。溶液在室溫下攪拌2天。溶液然後經濃縮。粗產物在EtOAc與1 M NaOH間分配。水層以EtOAc(3×)萃取。合併之有機層以鹽水清洗，在 Na_2SO_4 上脫水、過濾及濃縮。粗產物由製備型TLC(97 : 3 EtOAc : Et_3N)，得到50毫克(27%產量)為黃色油。

步驟10

在含PMB胺14(50毫克，0.08毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (2毫升)溶液中，在 0°C 下加入氯甲酸1-氯乙酯(15毫克，0.10毫莫耳)。溶液在 0°C 下攪拌1小時。溶液經濃縮及產物再溶於MeOH(10毫升)。溶液經熱至迴流下45分鐘。溶液然後經濃縮。粗產物在 CH_2Cl_2 與 NaHCO_3 間分配。水層以 CH_2Cl_2 (3×)萃取。合併之有機層在 Na_2SO_4 上脫水、過濾及濃縮，得到胺15(41毫克)為黃色油。

步驟11

在含胺 15(40 毫克)之 CH_2Cl_2 (1 毫升)溶液中，加入 Et_3N (12 毫克，0.12 毫莫耳)和環丙基磺醯氯(13 毫克，0.10 毫莫耳)。溶液在室溫下攪拌 16 小時。以 CH_2Cl_2 稀釋。加入 NaHCO_3 (水性)。水層以 CH_2Cl_2 (3 \times)萃取。合併之有機層在 Na_2SO_4 上脫水、過濾及濃縮。粗產物由製備型 TLC(5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化，得到磺醯胺 16(15 毫克，31%產量)為黃色油。

本發明之其他化合物(例如該等列於表 1 和表 1A 者)亦可由相似方法製備，使用不同可用之原料。

以下之分析法可用以測定本發明化合物之 CCR5 膜抑制和拮抗活性。

CCR5 膜結合分析法：

採用 CCR5 膜結合分析法之高通量篩選鑑定出 RANTES 結合之抑制劑。本分析法採用自表現人類 CCR5 驅化素受體之 NIH 3T3 細胞製備之膜，其具有與受體之天然配體 RANTES 結合之能力。使用 96 格盤格式，膜製備物與 ^{125}I -RANTES 在有或無化合物下培養 1 小時。化合物在 0.001 微克/毫升至 1 微克/毫升之廣範圍內經系列稀釋及以三重複測試。反應雞尾酒經玻璃纖維濾器收取及徹底清洗。重複試驗之總計數及數據報告為抑制總 ^{125}I -RANTES 結合 50% 所需之濃度。在膜結合分析法中具潛在活性之化合物進一步在二級細胞基質之 HIV-1 進入與複製分析法中特性化。

HIV-1 進入分析法：

複製缺陷 HIV-1 報告基因病毒粒子由將編碼 HIV-1 NL4-3 之質體(其由包鞘基因突變及導入螢光素酶報告基因質體

而修飾)與編碼數種HIV-1包鞘基因之一之質體一起共同轉移感染生成，如述於Connor等人，病毒學，206(1995)，935-944。兩種質體由磷酸鈣沈澱法轉移感染後，病毒上清液在第3天收取及測定官能性病毒滴定值。此些母液然後經用以感染穩定表現CD4和趨化素CCR5之U87細胞，其曾與有或不與試驗化合物一起預培養。感染在37°C下進行2小時，細胞經清洗及培養基置換以含有化合物之新鮮培養基。細胞經培養3天、解離及測定螢光素酶活性。結果報告為在控制組培養物中抑制50%螢光素酶活性之化合物濃度。

HIV-1複製分析法：

本分析法使用初級周邊血液單核細胞或穩定之U87-CCR5細胞株以測定抗CCR5化合物對封阻初級HIV-1株感染之效果。初級淋巴細胞自正常健康供者純化及以PHA和IL-2在3天感染前體外刺激。使用96格盤格式，細胞在37°C下以藥物預處理1小時及其後以M傾向之HIV-1分離物感染。感染後，細胞經清洗以除去殘留之接種物及在化合物存在下培養4天。培養物上清液經收取及病毒複製由測定病毒p24抗體濃度來決定。

鈣流量分析法：

表現HIV共受體CCR5之細胞在添加化合物或天然CCR5配體前經載以鈣敏感染劑。具激動劑性質之化合物將誘導細胞中之鈣流量訊號，但本發明化合物經鑑定為不會誘導訊號發生之化合物，而能由天然配體RANTES封阻訊號發生。

GTP γ S結合分析法(二級膜結合分析法)：

GTP γ S結合分析法測定因CCR5配體之受體活化。本分析法測定³⁵S標示-GTP與受體耦合G-蛋白質之結合，其蛋白質因適當配體之受體活化結果而產生。在本分析法中，CCR5配體RANTES與自表現CCR5之細胞膜一起培養及與受體結合之活化(或結合)由分析³⁵S標幟來決定。分析法定量測定是否化合物展現由誘導受體活化之激動劑特性，或者在競爭性或非競爭性形式中由測定RANTES結合抑制之拮抗劑性質。

趨化性分析法：

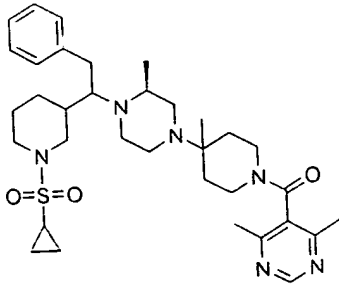
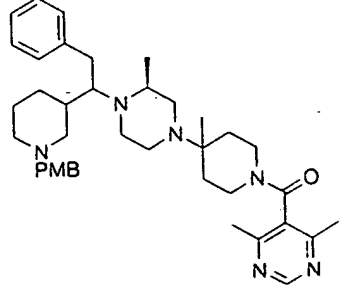
趨化性分析法為官能性分析法，其特性化試驗化合物之激動劑與拮抗劑性質。分析法測定表現人類CCR5(BaF-550)之非黏附鼠細胞株對試驗化合物或天然配體(即RANTES、MIP-1 β)反應而遷移過膜之能力。細胞遷移過可滲透膜，有用於具激動劑活性之化合物。為拮抗劑之化合物不僅難以誘導趨化性，而且能對已知CCR5配體反應而抑制細胞遷移。

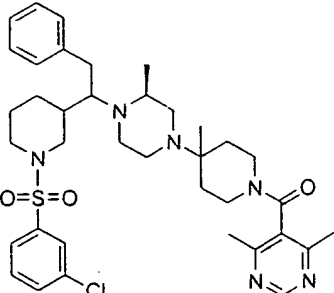
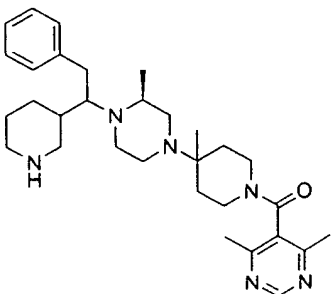
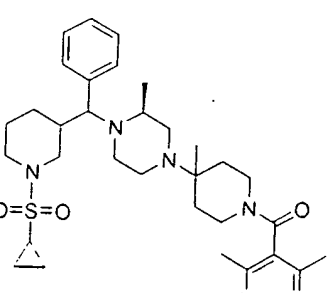
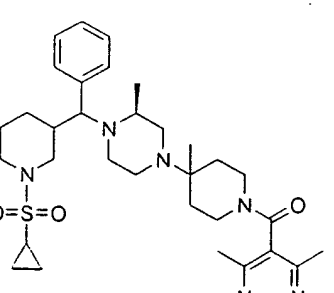
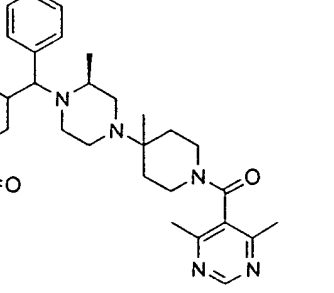
螢光素酶複製分析法：

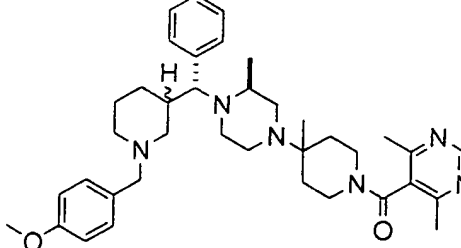
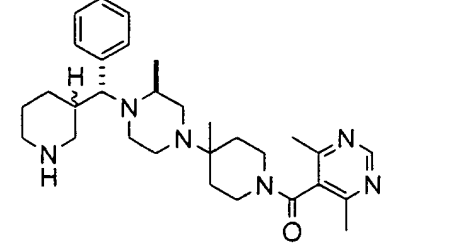
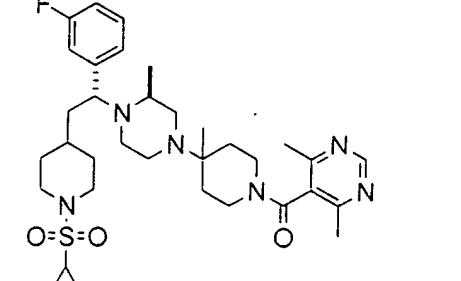
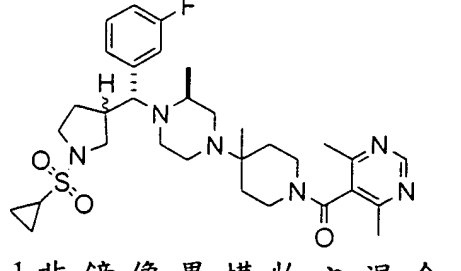
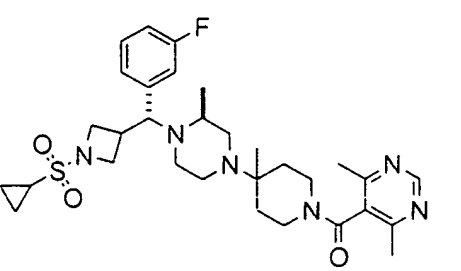
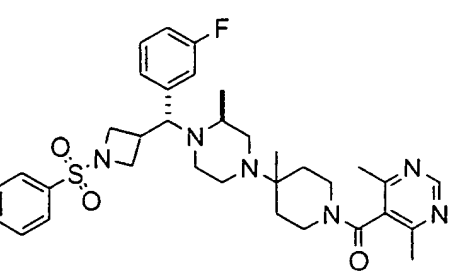
編碼HIV-1 pNL-4-Luc全長基因體之質體，具由HIV-1 ADA、YU-2或HxB BgI II斷片置換之gp 120 V-3環(ADA-Luc-FL、YU-2-Luc-FL和HxB-Luc-FL)，獲自蘇珊Pontow博士(華盛頓大學，聖路易士，明尼蘇達州)。有複製能力之螢光素酶報告基因病毒原料由轉移感染質體至293T細胞而生成，使用Superfect(Qiagen)或Mirus轉移感染試劑。病毒原料在轉移感染48後收集及滴定U-87-CCR5或CXCR4細胞上產生之螢光素酶。U-87-CD4-CCR5細胞(10⁴個/格)經塗在96格細胞培養盤上及培養過夜。除去培養基及換以50微升新

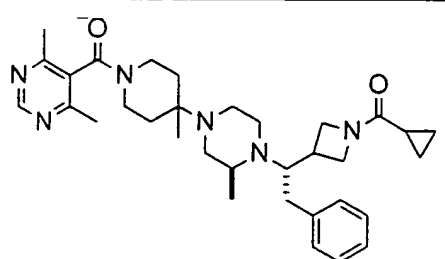
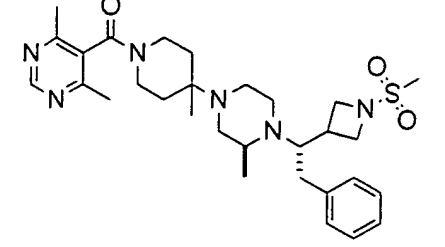
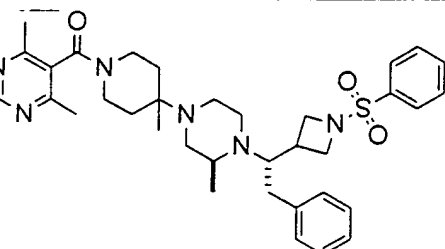
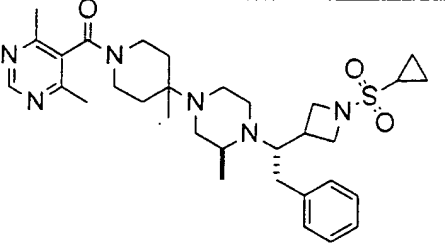
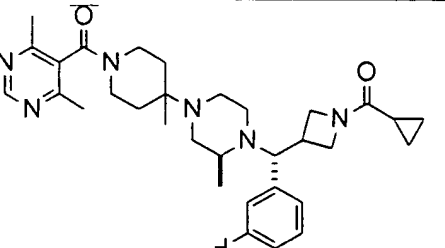
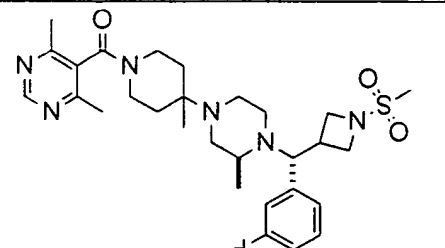
鮮培養基 (DMEM, 10% FCS) 及在培養基中稀釋之 50 微升化合物。細胞與化合物在 37°C 下一起培養 1 小時。除去生成之上清液及換以 20 微升含化合物之培養基及以等量稀釋或未稀釋之病毒原料在 37°C 下感染 3-4 小時。細胞以 DMEM 清洗一次及加入 200 微升含有化合物之培養基。培養物經培養 3 天，細胞在螢光素酶解離緩衝液 (Promega, 麥迪生, 威斯康辛州) 中解離及轉移至 Immulon 盤上 (Dynex 技術, Chantilly, 維吉尼亞州)。加入等體積螢光素酶受質 (Promega, 麥迪生, 威斯康辛州) 至解離物中及該盤立即在 Wallac 發光器中讀取。50 和 90% 抑制濃度使用 GraphPad PRISM 軟體決定。

【實施方式】

實施例	結構	HIV 複製 (螢光素酶) IC ₅₀ nM	HRMS 實驗值 (MH ⁺)
1	 <p>1 : 1 非鏡像異構物之混合物</p>	2	623.3750
2	 <p>1 : 1 非鏡像異構物之混合物</p>	25	639.4394

3	 <p>1 : 1 非鏡像異構物之混合物</p>	2	693.3362
4	 <p>1 : 1 非鏡像異構物之混合物</p>	4	519.3818
5	 <p>非鏡像異構物#1</p>	15	631.3437
6	 <p>非鏡像異構物#2</p>	0.7	631.3437
7	 <p>非鏡像異構物#1</p>	0.5	605.3278

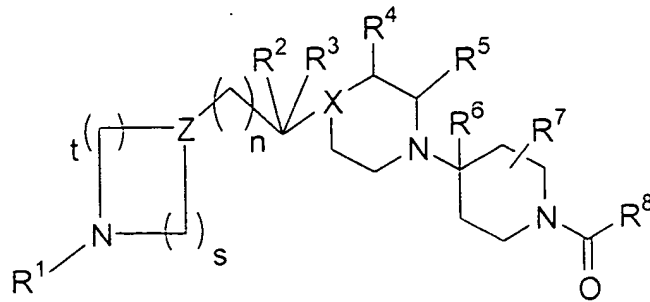
8	 <p>1 : 1非鏡像異構物之混合物</p>	1.6	625.4240
9	 <p>1 : 1非鏡像異構物之混合物</p>	11	505.3655
10		3	641.3655
11	 <p>1 : 1非鏡像異構物之混合物</p>	0.3	613.3333
12		1	599.3207
13		0.7	635.3191

14		2	573.3026
15		5	563.3515
16		4	595.3416
17		0.4	631.6452
18		17	569.3261
19		13	559.3769

雖然本發明已連結著上述之特定具體實施例而描述，但其許多替代法、修飾法及變異法將對熟諳技藝者明顯的。全部如此替代法、修飾法及變異法意在落在本發明之精神和範疇內。

陸、英文發明摘要：

The present invention provides a compound of the formula



I

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein the various moieties are as defined in the specification. The present invention also provides pharmaceutical compositions containing the compound of this invention, and methods of treatment using the compound of this invention. The invention also relates to the use of a combination of a compound of this invention and one or more antiviral or other agents useful in the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV). The invention further relates to the use of a compound of this invention, alone or in combination with another agent, in the treatment of solid organ transplant rejection, graft v. host disease, arthritis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, atopic dermatitis, psoriasis, asthma, allergies or multiple sclerosis.

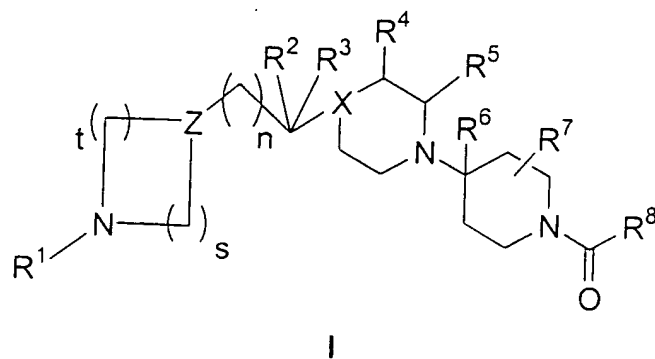
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無元件代表符號)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



複製之關鍵病原株，HIV進入細胞所需之主要趨化素受體為CCR5。因此，病毒受體CCR5與HIV間交互作用之干擾可封阻HIV進入細胞。本發明有關作為CCR5拮抗劑之小分子。

CCR5受體經報導能中介炎性疾病中之細胞轉移，如關節炎、類風濕性關節炎、異位皮膚炎、乾癬、氣喘和過敏。如此受體之抑制劑預期能用於治療如此疾病及治療其他炎症或病狀如腸炎疾病、多發性硬化、固態器官移植排斥及移植物對宿主之疾病。WO 02/079194揭示用作CCR5拮抗劑之其他六氫吡啶衍生物。

其他六氫吡啶衍生物，其用作治療認知障礙如阿茲海默氏症之毒蕈鹼拮抗劑，經揭示於美國專利號5,883,096、6,037,352、5,889,006、5,952,349和5,977,138。

A-M. Vandamme 等人，抗病毒化學與化療法，9：187-203(1998)揭示在人體中HIV-1感染之目前臨床治療，包括至少三藥物組合物或所謂之高活性抗反錄病毒療法(「HAART」)。HAART涉及核苷反轉錄酶抑制劑(「NRTI」)、非核苷反轉錄酶抑制劑(「NNRTI」)及HIV蛋白酶抑制劑(「PI」)之不同組合物。在順從藥物之天真病患中，HAART有效於降低死亡率及HIV-1至AIDS之進展。然而，此些多藥物療法並不能消除HIV-1及長期治療常造成多藥抗性。新穎藥物療法以提供更佳HIV-1治療之發展仍是優先的。

【發明內容】

本發明提供作為CCR5受體拮抗劑之新穎化合物類，製備如此化合物之方法，含一或多種如此化合物之醫藥組合物及

兩種PI⁶+一種NRTI⁷或NNRTI³

一種PI²+一種NRTI⁷+一種NNRTI³

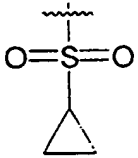
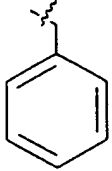
表之註記

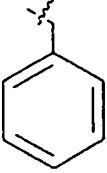
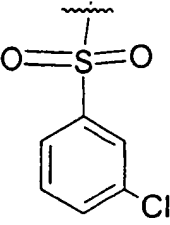
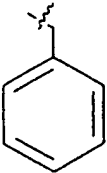
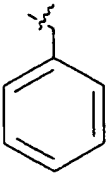
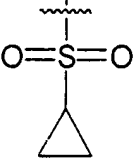
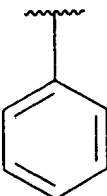
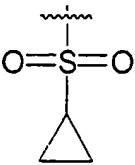
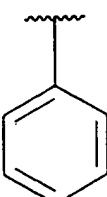
1. 以下之一：齊多夫啉+拉米夫啉；齊多夫啉+去羥肌苷；司他夫啉+拉米夫啉；司他夫啉+去羥肌苷；齊多夫啉+扎西他濱。
2. 因啉那韋、尼耳那韋、里托那韋或沙喹那韋軟膠之膠囊。
3. 尼韋拉平或德拉韋拉啉。
4. 見A-M. Vandamne等人，抗病毒化學與化療法9：187，在193-197及圖1+2。
5. 替代療法供病患不能取用正常療法，因為順從問題或毒性；及供該等無法或再發在建議療法上者。雙核苷組合物會在許多病患中導致HIV抗性及臨床失敗。
6. 大部份數據獲自沙喹那韋和里托那韋(各投予400毫克)。
7. 齊多夫啉、司他夫啉或去羥肌苷。

本發明化合物之特定實施例包括，但不限於式I化合物，其中n為0，t為2，s為1，R²、R⁵和R⁷為氫，R⁴和R⁶為甲基，

R⁸為 ，X為N，Z為CH及R¹和R³如表1中界定：

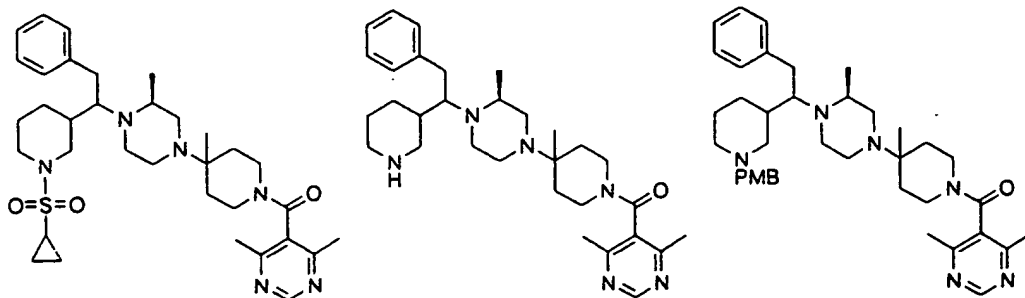
表1

實施例	R ¹	R ³
A		

B	PMB	
C		
D	H	
E		
F		

自上表1之說明化合物示於下表1A：

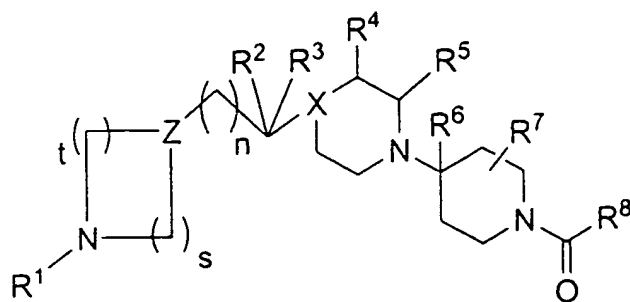
表 1A





拾、申請專利範圍：

1. 一種由式I結構代表之化合物：



式I

或其醫藥上可接受鹽或溶劑和物；其中：

n為0、1、2、3或4；

s為0、1、2、3或4；

t為1、2、3或4；其限制條件為

i)當n為0及s為2時，然後t為1、3或4；

及

ii)當n為0及t為2時，然後s為0、1、3或4；

X為N；

Z為N或CH；

R¹為H、烷基、芳烷基、-S(O₂)烷基、-S(O₂)芳基、-C(O)烷基、-C(O)芳基、-烷基芳基-R⁸、-烷基雜芳基-R⁸、-S(O₂)環烷基、-S(O₂)芳基-R⁸、-C(O)環烷基、-C(O)-芳基-R⁸、-C(O)NR²⁰R²¹或-S(O₂)NR²⁰R²¹。

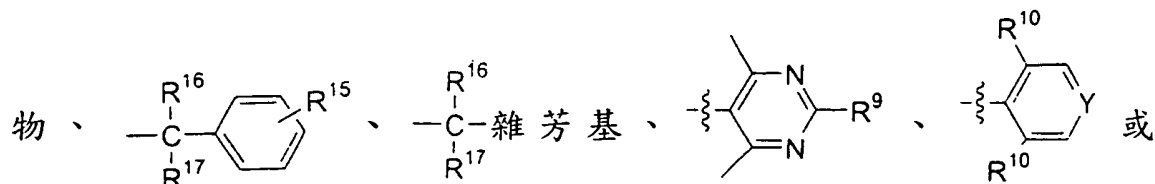
R²、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷可相同或不同，而各獨立為H或烷基；

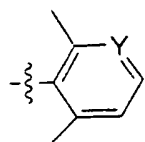
R³為H、烷基、環烷基、芳烷基、雜芳烷基、芳基或雜

芳基；

或 R^2 和 R^3 一起為 $=N(O\text{-烷基})$ 、 $=N(OH)$ 、 $=N-N(R^{20}R^{21})$ 或 $=CH(\text{烷基})$ ，其限制條件為當 X 和 Z 之一或兩者為 N 時， R^2 和 R^3 一起不為 $=CH(\text{烷基})$ 。

R^8 為芳基、雜芳基、萸基、二苯基甲基、雜芳基- N -氧化物、



或  其中各 R^{10} 相同或不同及獨立選自 $-CH_3$ 或鹵素， Y

為 N 或 $N(\rightarrow O)$ 及該芳基、萸基、二苯基和雜芳基各未經取代或視情況獨立以 1 至 4 個取代基取代，其取代基可相同或不同，各獨立選自由 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 組成之群；

R^9 為 H 、烷基、 $-CF_3$ 、環烷基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)N(H)$ 烷基、 $-NHS(O_2)R^{20}$ 或 $-N(H)C(O)$ 烷基；

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同，各獨立選自由烷基、鹵烷基、鹵素、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$ -醯基和 $-OCF_3$ 組成之群；

R^{13} 選自由 H 、 R^{11} 、芳基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CH=NOR^{18}$ 、吡啶基- N -氧化物、嘧啶基、吡嗪基、 $-N(R^{19})CONR^{19}R^{20}$ 、 $-N(H)C(O)N(H)$ (鹵烷基)、 $-N(H)C(O)N(H)$ (環烷基烷基)、 $-N(H)C(O)$ 烷基、 $-N(H)C(O)CF_3$ 、 $-N(H)S(O_2)N(\text{烷基})_2$ 、 $-N(H)S(O_2)$ 烷基、

-N(S(O₂)CF₃)₂、-N(H)C(O)O烷基、環烷基、-SR²¹、-S(O)R²¹、-S(O₂)R²¹、-S(O₂)N(H)(烷基)、-OS(O₂)烷基、-OS(O₂)CF₃、羥基烷基、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-C(O)N(CH₂CH₂-O-CH₃)₂、-OC(O)N(H)烷基、-C(O₂)R¹⁸、-Si(CH₃)₃和-B(OC(CH₃)₂)₂組成之群；

R¹⁴選自由烷基、鹵烷基、NH₂和R¹⁵-苯基組成之群；

R¹⁵為選自H、烷基、鹵烷基、-CF₃、-CO₂R¹⁹、-CN、烷氧基和鹵素組成群之1至3個取代基；其中當存在多於一個R¹⁵時，該等R¹⁵部份可相同或不同，各獨立經選定；

R¹⁶和R¹⁷可相同或不同，各獨立選自由氫和烷基組成之群；或R¹⁶和R¹⁷一起為伸烷基及與其連結之碳形成3至6個碳原子之螺環；

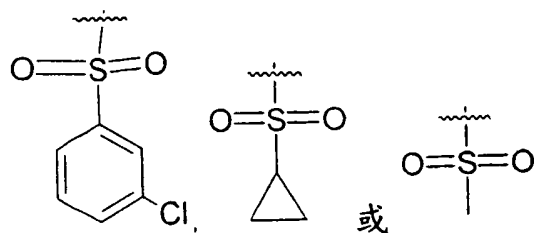
R¹⁸、R¹⁹和R²⁰可各相同或不同及各獨立選自由H、烷基、環烷基、芳基和雜芳基組成之群；

及

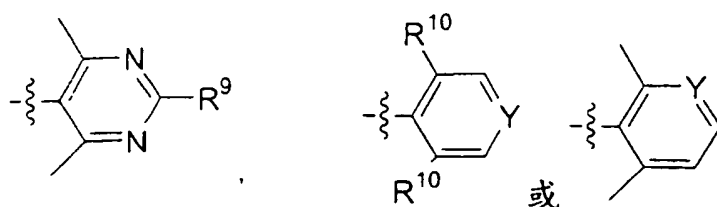
R²¹選自由烷基、鹵烷基、羥基烷基、伸烷基、環烷基、芳基和芳烷基組成之群；

其中上面定義之該烷基、伸烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、羥基烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基烷基和環烷基可為未取代的或視情況以一或多個可相同或不同之部份獨立取代，其中該等部份獨立選自由-OH、烷氧基、-CN、鹵素、-NR¹⁸R¹⁹、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-N(R¹⁸)C(O)R¹⁹、-N(R¹⁸)S(O₂)R¹⁹、-S(O₂)NR¹⁸R¹⁹、-C(O)OR¹⁸、-OCF₃、-CF₃、-S(O₂)R¹⁸和-C(O)R¹⁸所組成之群。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 和 R^7 為烷基。
3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^4 和 R^7 為甲基。
4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為H、 $-S(O_2)$ 烷基、 $-S(O_2)$ 芳基或 $-S(O_2)$ 環烷基。
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中， R^1 為H、

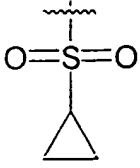
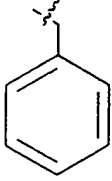
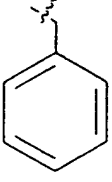
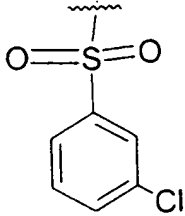
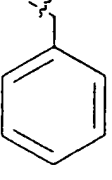
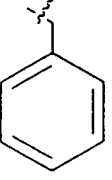
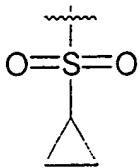
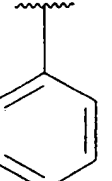
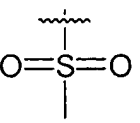
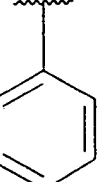


6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^3 為芳基或芳烷基。
7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中 R^3 為苜基或苯基。
8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^8 為雜芳基。
9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^8 為

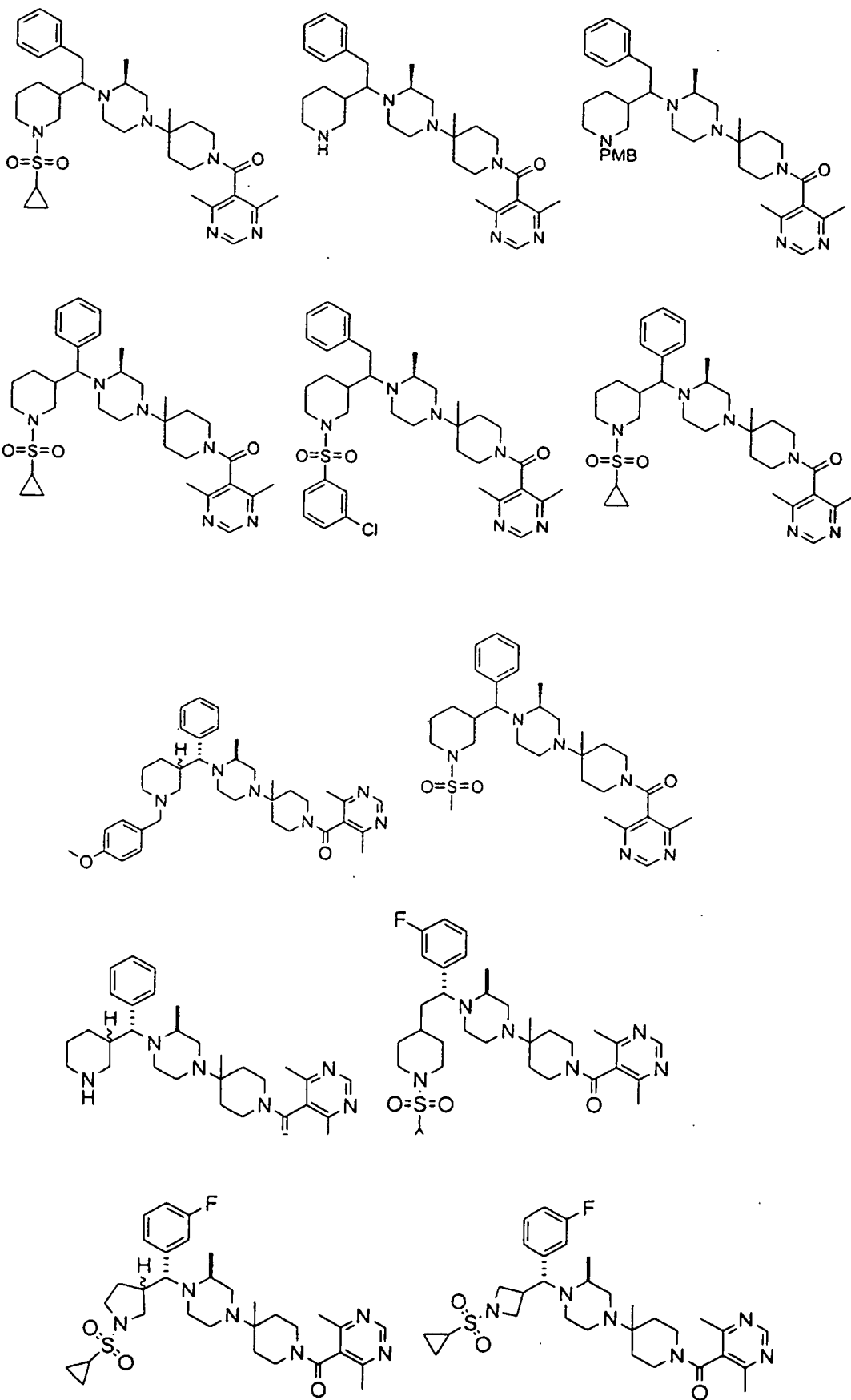


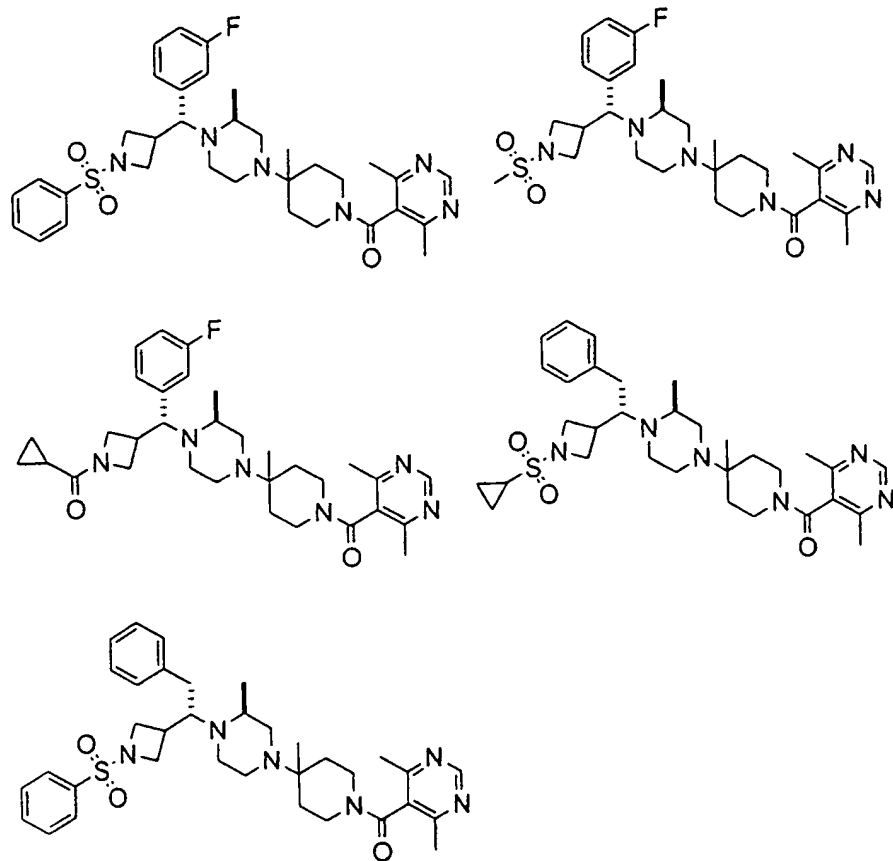
，其中各 R^{10} 相同或不同及獨立選自 $-CH_3$ 或鹵素，Y為N或N(\rightarrow O)及該芳基、萸基、二苯基和雜芳基各經取代或視情況獨立以1至4個取代基取代，其中各取代基可相同或不同，各獨立選自由 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 組成之群。

10. 如申請專利範圍第1項之式I化合物，其中 R^1 和 R^3 如下表界定：

R^1	R^3
	
PMB	
	
H	
	
	

11. 如申請專利範圍第1項之化合物，由下式結構代表：





12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中n為0。
13. 一種治療、預防或減輕一或多種與CCR5受體有關疾病之醫藥組合物，包括治療量之一或多種如申請專利範圍第1項之化合物。
14. 一種治療、預防或減輕一或多種與CCR5受體有關疾病之醫藥組合物，包括治療量之一或多種如申請專利範圍第11項之化合物。
15. 如申請專利範圍第13項之醫藥組合物，進一步包括一或多種醫藥上可接受之載劑。
16. 如申請專利範圍第14項之醫藥組合物，進一步包括一或多種醫藥上可接受之載劑。
17. 如申請專利範圍第13項之醫藥組合物，進一步包括可用於治療人類免疫缺乏病毒之一或多個抗病毒或其他藥劑。

18. 如申請專利範圍第14項之醫藥組合物，進一步包括可用於治療人類免疫缺乏病毒之一或多種抗病毒或其他藥劑。
19. 如申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其中該抗病毒劑選自由核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑組成之群。
20. 如申請專利範圍第19項之醫藥組合物，其中該抗病毒劑選自由齊多夫啉(zidovudine)、拉米夫啉(lamivudine)、扎西他濱(zalcitabine)、去羥肌苷(didanosine)、司他夫啉(stavudine)、阿波卡韋(abacavir)、阿地福韋酯(adefovir dipivoxil)、洛布卡韋(lobucavir)、BCH-10652、伊米三西他濱(emitricitabine)、 β -L-FD4、DAPD、洛地昔酸(lodenosine)、尼韋拉平(nevirapine)、德拉韋拉啉(delaviridine)、伊發韋藍(efavirenz)、PNU-142721、AG-1549、MKC-442、(+)-卡藍醇化物((+)-calanolide)A和B、沙喹那韋(saquinavir)、因啉那韋(indinavir)、里托那韋(ritonavir)、尼耳那韋(nelfinavir)、拉西那韋(lasinavir)、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378、安普林那韋(amprenavir)、羥基脲、利巴韋啉(ribavirin)、IL-2、IL-12、戊夫化物(pentafuside)、Yissum編號11607及AG-1549組成之群。
21. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係用於治療人類免疫缺乏病毒。
22. 如申請專利範圍第11項之化合物，其係用於治療人類免疫缺乏病毒。

23. 如申請專利範圍第21項之化合物，其係用於與用於治療人類免疫缺乏病毒之一或多種抗病毒或其他藥劑一起投藥。
24. 如申請專利範圍第23項之化合物，其中該抗病毒劑選自由核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑組成之群。
25. 如申請專利範圍第24項之化合物，其中該抗病毒劑選自由齊多夫啉、拉米夫啉、扎西他濱、去羥肌苷、司他夫啉、阿波卡韋、阿地福韋酯、洛布卡韋、BCH-10652、伊米三西他濱、 β -L-FD4、DAPD、洛地昔酸、尼韋拉平、德拉韋拉啉、伊發韋藍、PNU-142721、AG-1549、MKC-442、(+)-卡藍醇化物A和B、沙喹那韋、因啉那韋、里托那韋、尼耳那韋、拉西那韋、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378、安普林那韋、羥基脲、利巴韋啉、IL-2、IL-12、戊夫化物、Yissum編號11607及AG-1549組成之群。
26. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係用於治療固態器官移植排斥、移植物對宿主之疾病、關節炎、類風濕性關節炎、腸炎疾病、異位皮膚炎、乾癬、氣喘、過敏或多發性硬化。
27. 如申請專利範圍第26項之化合物，其係用於治療固態器官移植排斥、移植物對宿主之疾病、類風濕性關節炎、腸炎疾病或多發性硬化，其與一或多種醫藥上可接受載劑一起組合投藥。
28. 如申請專利範圍第27項之化合物，其係用於治療固態器

官移植排斥、移植物對宿主之疾病、類風濕性關節炎、腸炎疾病或多發性硬化，其係用於與可用於治療該等疾病之一或多種附加劑一起投藥。

29. 一種套組，其包含在分開容器中用於組合治療人類免疫缺乏病毒之單一包裝醫藥組合物，其在一容器中包括一或多種如申請專利範圍第1項之化合物及一或多種醫藥上可接受載劑，及在分開容器中包括一或多種醫藥組合物，包括可用於治療人類免疫缺乏病毒之一或多種抗病毒或其他藥劑及一或多種醫藥上可接受載劑。
30. 一種製備醫藥組合物之方法，其包括組合至少一種如申請專利範圍第1項之化合物及至少一或多種醫藥上可接受載劑。