

發明專利說明書 200528445

(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：9313336P

※申請日期：※IPC 分類：93.11.2

C07D 401/14, 413/14,

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/506, 31/5355,

作為趨化細胞激素受體抑制劑之雙六氫吡啶衍生物

31/5377, A61P 31/18

BIPIPERIDINYL DERIVATIVES USEFUL AS INHIBITORS OF
CHEMOKINE RECEPTORS**二、申請人類：**(共 1 人類)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人類：(中文/英文)

理察 郭夏拉

GROCHALA, RICHARD

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.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥克 W 米爾
MILLER, MICHAEL W.
2. 傑克 D 史考特
SCOTT, JACK D.

國籍：(中文/英文)

- 1.2.均美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為：年月日。

☒申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 11 月 03 日；60/516,954
- 2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用作選擇性細胞趨化激素受體，特別是CCR5受體，抑制劑的雙六氫吡啶化合物，含此發明化合物的醫藥組合物，及使用本發明化合物的治療方法。本發明也關於本發明化合物及一或多種抗病毒或其他用於治療人類免疫不全病毒(HIV)藥劑的組合的用途。本發明又關於本發明化合物，單獨的或與其他藥劑的組合，在治療實體器官移植排斥、移植物抗宿主疾病、關節炎、類風濕關節炎、發炎性腸疾病、異位性皮炎、牛皮癬、氣喘、過敏或多發性硬化上的用途。本申請聲稱2003年11月3日歸檔的美國臨時專利申請案系列編號60/516,954號的專利權。

【先前技術】

由HIV，即後天免疫不全徵候群(即愛滋病，AIDS)病原體，所引起的全球性健康危機是毫無疑問的。雖則近年在藥物治療上的進步在減緩愛滋病的進展上是成功的，但仍需尋找更安全的，更有效的，更廉價的方法以控制此病毒。

現已發現，CCR5(CC趨化細胞激素受體5)基因在對抗HIV感染上扮演一角色。HIV感染由病毒經由與細胞受體CD4及第二趨化細胞激素共受體分子之間的交互作用而連上標的細胞膜開始，並藉受感染的細胞經由血液及其他組織複製及散佈而變嚴重。雖則有各種趨化細胞激素受體，但對親巨噬細胞的HIV而言，相信在感染早期於活體內繁殖的關鍵病原屬，HIV進入細胞所需的主要趨化細胞激素受體是

CCR5。所以，干擾病毒受體CCR5及HIV之間的交互作用能阻斷HIV進入細胞。本發明即關於為CCR5拮抗劑的小分子。

有報告謂CCR5受體於發炎性疾病如關節炎，類風濕關節炎，異位性皮炎，牛皮癬，氣喘及過敏，促進細胞轉移。期望該等受體抑制劑能用於治療該等疾病，能用於治療其他發炎性疾病或情況如發炎性腸疾病，多發性硬化，實體器官移植排斥及移植物抗宿主疾病。

其他用於治療認知障礙如阿茲海默氏病的六氫吡啶衍生物為毒蠅鹼拮抗劑，揭示於美國專利5,883,096號，6,037,352號，5,889,006號，5,952,349號及5,977,138號。

可用作CCR5受體拮抗劑的化合物揭示於美國專利6,387,930號，6,602,885號及6,391,865號，PCT公告WO 2000/66558號及WO 2003/69252號，以及尚在申請專利中的2002年8月28號歸檔的系列編號10/229,466號，2003年7月29日歸檔的系列編號10/629,466號及2003年7月29日歸檔的系列編號10/628,933號。

2002年10月17日出版的PCT公告WO 2002/081449號(R. Albert et al)揭示用作細胞趨化激素受體受體抑制劑的雙六氫吡啶衍生物。

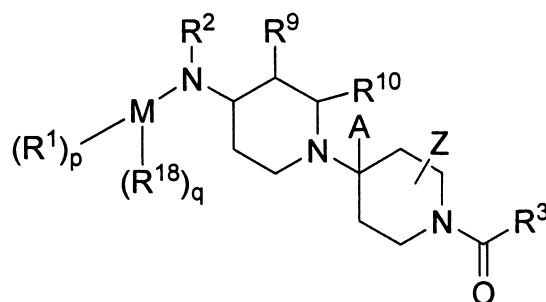
A-M. Vandamme等，Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187-203(1998)揭示人類HIV-1感染的現代臨床治療，包括至少三種藥物組合或所謂的高活性抗逆轉錄病毒治療(Highly Active Antiretroviral Therapy)("HAART")。HAART包括各種核苷反轉錄酶抑制劑("NRTI")、非核苷反轉錄酶

抑制劑("NNRTI")及HIV蛋白酶抑制劑("PI")的組合。於順從的無毒癮(drug-naive)的病人，HAART在減少死亡率及HIV-1發展成愛滋病上是有效的。但此種多藥物治療並不能排除HIV-1，且長期治療常會導致多藥物抗性。所以發展新的藥物治療以提供較佳的HIV-1治療仍是優先的。

【發明內容】

本發明提供一類作為CCR5受體拮抗劑的新穎化合物，製備該等化合物的方法，含一或多種該等化合物的醫藥組合物，及治療、預防或舒緩一或多種與CCR5受體有關的疾病的方法。

本發明一方面係關於有如下式I所示一般構造的化合物：



式 I

或其醫藥上可接受的鹽，溶劑合物或酯；其中：

p是1-4的數；

q是0-4的數；

M是經 R^1 取代的及視需要經 R^{18} 取代的芳基，或經 R^1 取代且視情況經 R^{18} 取代之雜芳基，或N(烷基)吡啶酮，先決條件是在M是N(烷基)吡啶酮時則p是0-4且p分子團可相同或相異，每一p分子團係獨立選自 R^1 及 R^{18} 分子團；

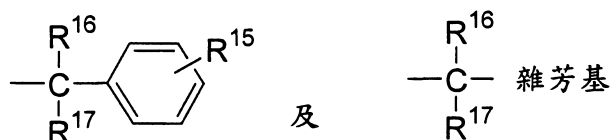
R^1 是選自由下列基團所構成的群：

- 烷基-C(O)-雜環基，
- 烷基-CN，
- 烷基-N(C=O)-烷基-N(R^4R^5)，
- 烷基-N(C=O)-烷基(芳基)-N(R^4R^5)，
- 烷基-N(C=O)-雜環基，
- 烷基-N(C=O)-雜烷基，
- 烷基-N(C=O)-烷基(羥基)(芳基)，
- 烷基-N(C=O)-C(=O)(芳基)，
- 烷基-N(C=O)-C(=O)(烷基)，
- 烷基-N(C=O)-C(=O)(雜芳基)，
- 雜環基，
- 烷氧基-C(O)X，
- 烷基-SO₂-烷基-N(R^4R^5)；
- 鹵烷基-C(O)OR⁵，
- 鹵烷基-C(O)-N(R^5R^6)，
- 烷基-S(O₂)R⁵，
- S(O₂)(羥基烷基)，
- 烷基-C(O)R⁵，
- 烷基-C(R⁵)(=N-OR⁶)，
- N(C=O)-烷基-N(CHR⁴R⁵)及
- S(O₂)(雜環基)；

R^2 是選自由H，烷基，芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，烷基酮，芳基酮，烷基，鹵烷基，環烷基，雜環基，環烷

基烷基，烷基磺醯基，芳基磺醯基，烷氧基烷基或醯胺所構成的群；

R^3 是選自由芳基，6-員的雜芳基，芴基所構成的群；及二苯基甲基，6員的雜芳基-N-氧化物，



其中每一該芳基，芴基，二苯基及雜芳基是未經取代或視需要獨立以1-4個取代基取代的，該等取代基可相同或相異，各取代基是獨立選自由 R^{11} ， R^{12} ， R^{13} ， R^{14} 及 R^{15} 所構成的群；

R^4 是選自由H，烷基，環烷基，雜環基，羥基烷基，芳基，雜芳基，烷基氧基， $S(O_2)$ 烷基， $S(O_2)$ 環烷基， $S(O_2)$ 芳基烷基， $S(O_2)$ 芳基， $C(O)$ 烷基， $C(O)$ 芳基， $C(O)$ 芳基烷基， $C(O)$ 環烷基及 $C(O)NR^5R^6$ 所構的群；

R^5 及 R^6 可相同或相異，各是獨立選自由H，烷基，環烷基，雜環基，芳基，芳基烷基及雜芳基所構成的群；

X是雜環基， NR^5R^6 ， $-O(\text{烷基})$ ， $-O(\text{環烷基})$ 或 $-OH$ ；

R^9 ， R^{10} 及Z可相同或相異，各是獨立選自由氫，烷基及鹵烷基所構成的群；

R^{11} 及 R^{12} 可相同或相異，各是獨立選自由烷基，-鹵烷基，鹵素， $-NR^{19}R^{20}$ ， $-OH$ ， $-CF_3$ ， $-OCH_3$ ， $-O$ -醯基及 $-OCF_3$ 所構成的群；

R^{13} 是選自由氫，H， R^{11} ，苯基， $-NO_2$ ， $-CN$ ， $-CH_2F$ ， $-CHF_2$ ，

-CHO, $-\text{CH}=\text{N}(\text{OR}^{19})$, 吡啶基-N-氧化物, 嘧啶基, 吡嗪基, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20}\text{R}^{21})$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{鹵烷基})$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{環烷基烷基})$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{烷基}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{烷基})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O}_2)\text{烷基}$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O}_2)\text{環烷基}$, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O烷基}$, 環烷基, $-\text{SR}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{H})(\text{烷基})$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)\text{烷基}$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)\text{CF}_3$, 羥基烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19}\text{R}^{20})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{烷基})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 及 $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$ 所構成的群;

R^{14} 是選自由烷基, -鹵烷基- NH_2 及 R^{15} 取代的苯基所構成的群,

R^{15} 是1-3個取代基, 可相同或相異, 各是獨立選自由氫, -烷基, -鹵烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{CN}$, 烷氧基及鹵素所構成的群;

R^{16} 及 R^{17} 可相同或相異, 各是獨立選自由氫及烷基所構成的群, 或 R^{16} 及 R^{17} 共同形成一個 C_2-C_5 伸烷基並與其共同相聯的碳形成3至6個碳原子的螺旋環;

R^{19} , R^{20} 及 R^{21} 可各相同或相異, 各是獨立選自由H, 烷基, 芳基, 芳基烷基及環烷基所構成的群;

R^{22} 是選自由烷基, -鹵烷基, (C_1-C_6)羥基烷基, 伸烷基, 環烷基, 芳基及芳基烷基-所構成的群;

R^{18} 是選自由鹵基, 烷基, 鹵烷基, 烷氧基, 環烷基, 雜環基, 醯胺基, CF_3 , OCF_3 , 芳基, 雜芳基, $-\text{YR}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_8\text{環烷基})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_8\text{雜環基})$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$

-N(R²⁴)SO₂R²⁵, -(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁶R²⁴, -CN, -CO₂H, -CO₂R²⁵, (R²⁷)芳基(C₁-C₆)烷基-, (R²⁷)雜芳基(C₁-C₆)烷基-, -C(=O)N(H)OH, -(C₁-C₆)烷基-N(R²⁴)C(=O)R²⁵, -(C₁-C₆)烷基-N(R²⁴)CO₂R²⁵, -(C₁-C₆)烷基-N(R²⁴)C(=O)NR²⁴R²⁵, -(C₁-C₆)烷基-NR²⁴R²⁵, -(C₁-C₆)烷基-NH₂, -(C₁-C₆)烷基SO₂NR²⁴R²⁵及-SO₂NR²⁴R²⁵所構成的群, 其中R¹⁸可相同或相異, 且當有一個以上的R¹⁸存在時, 其係獨立選擇的;

R²³是選自由芳基, 經取代的芳基, 雜芳基, 烷基, 鹵烷基及環烷基所構成的群;

R²⁶及R²⁴可相同或相異, 各是獨立選自由H, (C₁-C₆)烷基及(C₃-C₆)環烷基所構成的群;

R²⁵是選自由(C₁-C₆)烷基, -(C₁-C₆)鹵烷基, (C₂-C₆)羥基烷基, -(C₂-C₆)伸烷基, -(C₃-C₆)環烷基, -芳基及-芳基(C₁-C₆)烷基所構成的群;

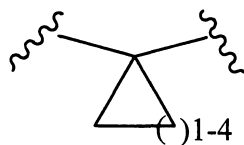
R²⁷是1, 2或3個取代基, 選自由H, 鹵基, (C₁-C₆)烷基, (C₁-C₆)烷氧基, -CF₃, -OCF₃, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-及-NH₂所構成的群, 其中R²⁷可相同或相異, 在有一個以上的R²⁷存在時, 其係獨立選擇的;

Y是S(O₂), S, S(O), O或CH₂;

及

A是選自由H, 烷基及烯基所構成的群。

"螺旋環"是指分子團, 如, 例如, 如下所示者:



上述分子團 $-(R^{27})$ 芳基及 $-(R^{27})$ 雜芳基意謂 (R^{27}) 分別代表芳基及雜芳基上的取代基。

式I化合物可用作CCR5抑制劑及用於與CCR5有關的疾病及人類免疫不全病毒的治療及預防。

本發明詳述

於一具體實施例中，本發明揭示以構造式I代表的化合物或其醫藥上可接受的鹽或酯，其中各分子團係如下所述，

於一具體實施例中，M是經取代的芳基。

於另一具體實施例中，M是經取代的雜芳基。

於另一具體實施例中， R^1 是選自由如下基團所構成的群：

$-(C1-C6)$ 烷基 $-C(O)-$ 雜環基，

$-(C1-C6)$ 烷基 $-CN$ ，

$-(C1-C6)$ 烷基 $-N(C=O)-$ $(C1-C6)$ 烷基 $-N(R^4R^5)$ ，

$-(C1-C6)$ 烷基 $-N(C=O)-$ $(C1-C6)$ 烷基 (芳基) $-N(R^4R^5)$ ，

$-(C1-C6)$ 烷基 $-N(C=O)-$ 雜環基，

$-(C1-C6)$ 烷基 $-N(C=O)$ 雜烷基，

$-(C1-C6)$ 烷基 $-N(C=O)-$ 雜烷基，

$-(C1-C6)$ 烷基 $-N(C=O)-$ $(C1-C6)$ 烷基 (羥基) (芳基)，

$-(C1-C6)$ 烷基 $-N(C=O)-C(=O)$ (芳基)，

$-(C1-C6)$ 烷氧基 $-C(O)X$ ，

$-(C1-C6)$ 烷基 $-SO_2-$ $(C1-C6)$ 烷基 $-N(R^4R^5)$ ；

-鹵 (C1-C6) 烷基 -C(O)OR⁵ ,
 -鹵 (C1-C6) 烷基 -C(O)-N(R⁵R⁶) ,
 -(C1-C6) 烷基 -S(O₂)R⁵ ,
 -S(O₂)(羥基 (C1-C6) 烷基) ,
 -(C1-C6) 烷基 -C(O)R⁵ ,
 -(C1-C6) 烷基 -C(R⁵)(=N-OR⁶) ,
 -N(C=O)-(C1-C6) 烷基 -N(CR⁴R⁵) 及
 -S(O₂)(雜環基) 。

於另一具體實施例中，M是芳基。

於另一具體實施例中，M是以一個R¹分子團取代的苯基。

於另一具體實施例中，p是1至3的數。

於另一具體實施例中，p是1。

於另一具體實施例中，M是以一個R¹分子團取代的二氫六氫吡啶酮。

於另一具體實施例中，q是0。

於另一具體實施例中，R¹是選自由下列基團構成的群：

-CH₂-N(C=O)-嗎福啉，
 -CH(CH₃)-N(C=O)-嗎福啉，
 -C(CH₃)₂-C(=O)-吡咯啉，
 -C(CH₃)₂-C(=O)-六氫吡啶，
 -吡咯啉酮，
 -六氫吡啶酮及
 -噁唑烷酮，

於另一具體實施例中，R²是苯基。

於另一具體實施例中， R^2 是苯乙基。

於另一具體實施例中， R^3 是經取代的苯基或經取代的嘧啶。

於另一具體實施例中， R^3 是經一或多個分子團取代的苯基，其可相同或相異，係獨立選自由烷基，脲，胺及磺醯胺所構成的群。

於另一具體實施例中， R^4 是烷基，羥基烷基， SO_2 烷基或 $C(O)NR^5R^6$ 。

於另一具體實施例中，A是甲基。

於另一具體實施例中，Z是H。

於另一具體實施例中，M是苯基； R^1 是 $-(CH_2)-C(O)-$ 雜環基， $-(CH_2)CN$ ， $-(CH_2)-N(C=O)-$ 雜環基， $-(CH_2)-N(C=O)-CH_2-$ 雜環基， $-(CH_2)-SO_2-CH_2-NR^4R^5$ 或 $-(CH_2)-C(R^5)(=N-OR^6)$ ； R^3 是經取代的嘧啶，X是雜環基及A是甲基。

於另一具體實施例中，q是0。

於另一具體實施例中，Y是 $S(O_2)$ 。

於上述說明中及在此整個說明中，以下各詞，除非另有說明，應理解為有如下意義：

"病人"包括人類及動物。

"哺乳動物"意為人類及其他哺乳動物。

"烷基"意謂脂肪族烴屬基團，可以是直鏈或支鏈的，在鏈上有約1至約20個碳原子。較佳的烷基在鏈上含約1至約12個碳原子。更佳的烷基在鏈上含約1至約6個碳原子。支鏈意謂附接於線形烷基上的一或多個低烷基如甲基，乙基

或丙基。"低烷基"意謂鏈內有約1至約6個碳原子的基團，而其鏈是直鏈或支鏈。烷基是未經取代的或視需要經一或多個取代基取代的，此等取代基可相同或相異，每一取代基是獨立選自由鹵基，烷基，芳基，環烷基，氰基，羥基，烷氧基，烷基硫基，胺基， $-\text{NH}(\text{烷基})$ ， $-\text{NH}(\text{環烷基})$ ， $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ，羧基及 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{烷基}$ 所構成的群。適宜的烷基的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"意謂含至少一個碳-碳三鍵的脂肪族烴屬，其可為直鏈的或支鏈的，鏈內含約2至約15個碳原子。較佳的炔基在鏈上含約2至約12個碳原子；更佳是在鏈上含約2至約4個碳原子。支鏈意謂附接於線形炔基鏈上的一或多個低烷基如甲基，乙基或丙基。"低炔基"意謂鏈內有約2至約6個碳原子的基團，而其鏈是直鏈或支鏈。適宜的非限制性的炔基的實例包括乙炔基，丙炔基，2-丁炔基及3-甲基丁炔基。炔基可以是未經取代的或視需要以一或多個取代基取代的，此等取代基可相同或相異，各取代基是獨立選自由烷基，芳基及環烷基所構成的群。

"芳基"意謂芳香族單環或多環狀環系統，含約6至約14個碳原子，較佳是約6至約10個碳原子。芳基基團可視需要以一或多個"環系統取代基"所取代，該等取代基可相同或相異，如前所定義者。適宜的芳基基團的非限制性實例包括苯基及萘基。

"雜芳基"意謂芳香族單環或多環狀環系統，含約5至約14個環原子，較佳是約5至約10個環原子，其中一或多個環原

子是碳之外的元素，例如單獨的或組合的氮、氧或硫。較佳的雜芳基含約5至約6個環原子。"雜芳基"可視需要以一或多個相同或相異的"環系統取代基"取代，如此處所述者。雜芳基字根名之前的字頭氮(aza)、噁(oxa)或噻(thia)意謂環原子中至少分別有氮、氧或硫存在。雜芳基中的氮原子可視需要氧化成N-氧化物。適宜的雜芳基的非限制性實例包括吡啶基，吡嗪基，呋喃基，噻吩基，嘧啶基，吡啶酮(包括N-取代的吡啶酮)，異噁唑基，異噻唑基，噁唑基，噻唑基，吡唑基，呋咱基，吡咯基，吡唑基，三唑基，1,2,4-噻二唑基，哌嗪基，噻嗪基，喹啉基，二氮雜萘基，脛唛基，咪唑并[1,2-a] 吡啶基，咪唑并[2,1-b]噻唑基，苯并呋咱基，喹啉基，咪唑基，噻吩并吡啶基，喹啉基，噻吩并嘧啶基，吡咯并吡啶基，咪唑并吡啶基，異喹啉基，苯并氮唛基，1,2,4-三嗪基，苯并噻唑基等。"雜芳基"一詞也指部分飽和的雜芳基分子團，如四氫異喹啉基，四氫喹啉基等。

"芳烷基"或"芳基烷基"意謂芳基-烷基基團，其中芳基及烷基之意義如上述。較佳的芳烷基含有低烷基。適宜的芳烷基的非限制性實例包括苄基，2-苯乙基及萘基甲基。經由烷基結合於母分子團上。

"烷基芳基"表示其中烷基及芳基如前文所述之烷基-芳基。較佳烷基芳基係包括低烷基。適當之烷基芳基的非限制性實例係為甲苯基。經由芳基鍵結於母分子團上。

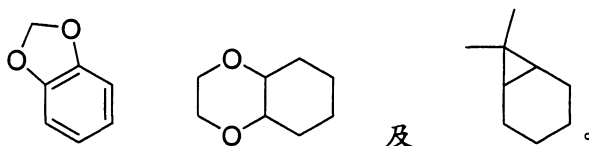
"環烷基"意謂非芳香族單-或多環狀環系統，含有約3至約

10個碳原子，較佳是約5至約10個碳原子。較佳的環烷基環含約5至約7個環原子。環烷基視需要經一或多個"環系統取代基"取代的，此等取代基可相同或相異，是如上所述者。適宜的單環狀環烷基的非限制性實例包括環丙基，環戊基，環己基，環庚基等。適宜的多環狀環烷基的非限制性實例包括1-萘烷基，正茚基，金剛烷基等，以及部分飽和的基團，如茛滿基，四氫萘基等。

"鹵素"意謂氟，氯，溴或碘。較佳是氟，氯及溴。

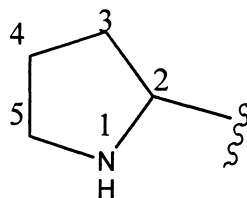
"環系統取代基"意謂附接於芳香族或非芳香族環系統的取代基，其是，例如，取代環系統上已有的氫原子。環系統取代基可相同或相異，各是獨立選自由烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，芳烷基，烷基芳基，雜芳烷基，雜芳基烯基，雜芳基炔基，烷基雜芳基，羥基，羥基烷基，烷氧基，芳基氧基，芳烷基氧基，鹽基，芳鹽基，鹵基，硝基，氰基，羧基，烷氧基羧基，芳氧基羧基，芳烷基氧基羧基，烷基磺鹽基，芳基磺鹽基，雜芳基磺鹽基，烷基硫基，芳基硫基，雜芳基硫基，芳烷基硫基，雜芳烷基硫基，環烷基，雜環基， $-C(=N-CN)-NH_2$ ， $-C(=NH)-NH_2$ ， $C(=NH)-NH$ (烷基)， Y_1Y_2-N- ， Y_1Y_2N- 烷基-， $Y_1Y_2NC(O)-$ ， $Y_1Y_2NSO_2-$ 及 $-SO_2NY_1Y_2$ 所組成的群，其中 Y_1 及 Y_2 可相同或相異，各是獨立選自由氫，烷基，芳基，環烷基及芳烷基所構成的群。"環系統取代基"也意謂同時取代環系統上二個相鄰碳原子上的二個氫的取代基(每一碳上的一個H)。該等分子團的實例是亞甲基二氧基，仲乙基二氧基， $-C(CH_3)_2-$ 等，其形成

如下例的分子團：



"雜環基"意謂含約3至約10個環原子的非芳香族飽和的單環或多環狀環系統，較佳是含約5至約10個環原子，其中環系統中一或多個原子與碳原子不同，是例如氮，氧或硫，單獨的或組合的。於環系統中無相鄰的氧及/或硫原子。較佳的雜環基含約5至約6個環原子。雜環基字根前的字頭氮(aza)，噁(oxa)或噻(thia)意謂在至少有一個氮，氧或硫原子作為環原子存在。雜環基環中的任何-NH可以經保護的形式存在，如，例如，-N(Boc)，-N(CBz)，-N(Tos)基團等；該等保護也認為是本發明的一部分。雜環基視需要是經一或多個"環系統取代基"取代的，此等取代基可相同或相異，如前述者。雜環基中的氮或硫原子視需要可氧化成對應的N-氧化物，S-氧化物或S,S-二氧化物。適宜的單環狀雜環基環包括六氫吡啶基，吡咯啶基，六氫吡嗪基，嗎福啉基，硫代嗎福啉基，噻唑烷基，1,4-二噁烷基，四氫呋喃基，四氫苯硫基，內醯胺，內酯等。

應注意到，本發明含雜原子的環系統中相鄰於N、O或S的碳原子上無羥基，相鄰於其他雜原子的碳上也無N或S。是以，例如在環



中無-OH直接附接於以2及5標記的碳上。

也應注意到，互變異構形式，例如如下的分子團：



於本發明某些具體實施例中被認作是相等的。

"炔基烷基"意謂炔基-烷基-基團，其中炔基及烷基的意義如前述。較佳的炔基烷基含低炔基及低烷基基團。鍵合是經過烷基附接於母分子團上。適宜的炔基烷基基團的非限制性實例包括丙炔基甲基。

"雜芳烷基"意謂雜芳基-烷基-基團，其中的雜芳基及烷基已如前述。較佳的雜芳烷基含低烷基。適宜的芳烷基的非限制性實例包括吡啶基甲基及喹啉-3-基甲基。鍵合是經由烷基附接於母分子團上。

"羥基烷基"意謂HO-烷基-基團，其中的烷基如前所定義。較佳的羥基烷基含低烷基。適宜的羥基烷基基團的非限制性實例包括羥基甲基及2-羥基乙基。

"醯基"意謂H-C(O)-，烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-，其中的各基團如前述，鍵合是經由羰基附接於母分子團上。較佳的醯基含低烷基。適宜的醯基非限制性實例包括甲醯基，乙醯基及丙醯基。

"芳醯基"意謂芳基-C(O)-基團，其中的芳基如前述。鍵合

是經由羰基附接於母分子團。適宜的基團的非限制性實例包括苯甲醯基及1-萘醯基。

"烷氧基"意謂烷基-O-基團，其中烷基如前述。適宜的烷氧基的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，鍵合是經由醚氧聯於母分子團上，

"芳基氧基"意謂芳基-O-基團，其中之芳基如前述。適宜的芳基氧基的非限制性實例包括苯氧基及萘氧基。鍵合是經由醚氧附接於母分子團上。

"芳烷基氧基"意謂芳烷基-O-基團，其中芳烷基如前述。適宜的芳烷基氧基的非限制性實例包括苄基氧基及1-或2-萘甲氧基。鍵合是經醚氧附接於母分子團上。

"烷基硫基"意謂烷基-S-基團，其中烷基如前述。適宜的烷基硫基的非限制性實例包括甲基硫基及乙基硫基。鍵合是經由硫附接於母分子團上。

"芳基硫基"意謂芳基-S-基團，其中芳基如前述。適宜的芳基硫基的非限制性實例包括苯基硫基及萘基硫基。鍵合是經由硫附接於母分子團上。

"芳烷基硫基"意謂芳烷基-S-基團，其中芳烷基如前述。適宜的芳烷基硫基的非限制性實例是苄基硫基。鍵合是經由硫附接於母分子團上。

"烷氧基羰基"意謂烷基-O-CO-基團。適宜的烷氧基羰基的非限制性實例包括甲氧基羰基及乙氧基羰基。鍵合是經由羰基附接於母分子團上。

"芳基氧基羰基"意謂芳基-O-C(O)-基團。適宜的芳基氧基

羰基基團的非限制性實例包括苯氧基羰基及萘氧基羰基。鍵合是經由羰基附接於母分子團上。

"芳烷氧基羰基"意謂芳烷基-O-C(O)-基團。適宜的芳烷氧基羰基的非限制性實例是苄基氧基羰基。鍵合是經由羰基附接於母分子團上。

"烷基磺醯基"意謂烷基-S(O₂)-基團。較佳的基團是其烷基為低烷基的。鍵合是經由磺醯基附接於母分子團上。

"芳基磺醯基"意謂芳基-S(O₂)-基團。鍵合是經由磺醯基附接於母分子團上。

"經取代的"一詞意謂指定原子上的一或多個氫由選自指示的基團置換，先決條件是指定的原子的正常價在正常情形下不能超過，且取代生成穩定的化合物。取代基及/或變數組合只有在此種組合生成穩定化合物時才是容許的。所謂"穩定化合物"或"穩定構造"意謂化合物強壯到在從反應混合物分離時及調配成有效治療劑時足能保持其純度。

"視需要經取代的"一詞意謂以特定的基團、根或分子團作視需要的取代。

化合物"分離的"或"分離的形式"意謂該化合物由合成過程或天然來源或此二者組合中分離出後的物理狀態。化合物"純化的"或"純化形式"或"分離及純化形式"一詞是指該化合物由純化過程或此處所述過程或精於此技藝者週知的過程中取代的物理狀態，其純度足可以此處所述標準分析技術或精於此技藝者週知的分析技術定性。

也應注意到，在此說明、方案、實例及表中的有不滿足

價的碳及雜原子都設定為有足夠的氫原子數以滿足其價。

在化合物中的官能基名為"經保護的"時，意謂此基團為修改的形式以避免化合物在反應中於保護過的位置有不必要的副反應。適宜的保護基是精於此技藝者所週知的，也見於標準教科書，例如，T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*(1991), Wiley, New York。

如果式I中的任何構成出現一次以上的變數(例如芳基，雜環基， R^2 等)，其每次出現時的定義是獨立於所有其他出現時的定義。

此處所謂"組合物"一詞包括含特定量的特定成分的產物，以及直接或間接以特定量的特定成分形成的產物。

此處也包括本發明化合物的藥前體及溶劑合物。"藥前體"一詞是指藥物前身的化合物，其在給予病主後，即以代謝或化學過程發生化學轉化，產生式I化合物或其鹽及/或溶劑合物。關於藥前體的討論見：T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*(1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, 及見於：Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 今都一併附上供參考。

"溶劑合物"意謂本發明化合物與一或多種溶劑分子的物理結合。此種物理結合包括不同程度的離子及共價鍵合，包括氫鍵合。於某些實例中，溶劑合物是可以分離的，例如在一或多種溶劑分子結晶固體的晶體晶格(lattice)內

時。"溶劑合物"包括溶液相及可分離的溶劑合物。適宜的溶劑合物的非限制性實例包括乙醇合物，甲醇合物等。"水合物"是溶劑合物，其中溶劑分子是 H_2O 。

"有效量"或"治療有效量"是指本發明組合物中化合物的量在抑制上述疾病上是有效的，是以產生所需治療、舒緩、抑制或預防效果。

式I化合物可生成鹽，此也在本發明範圍內。除非另有說明，此處所指式I化合物應理解為包括其鹽。此處所謂"鹽"一詞是指與無機酸及/或有機酸生成的酸加成鹽，以及與無機及/或有機鹼生成的鹽。此外，在式I化合物含鹼性分子團，如，但不限於，吡啶或咪唑及酸性分子團如，但不限於，羧酸時，可生成兩性離子("內鹽")("inner salts")，也包括於此處所謂"鹽"一詞內。較佳是醫藥上可接受的鹽(即無毒的、生理上可接受的)，雖則也可用其他的鹽。式I化合物的鹽可，例如，藉以式I化合物與當量量的酸或鹼在介質內反應生成，此種介質內鹽可以沉澱出，然後再凍乾。

酸加成鹽的例包括乙酸鹽、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、富馬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、等等。此外也有文獻討論了適於用鹼性醫藥化合物生成醫藥上可接受的鹽的酸，例如，P. Stahl et al, Camille G.(eds.) Handbook of

Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use.(2002) Zurich:Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics(1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 及 The Orange Book(Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)。今一併附上此等揭示供參考。

鹼性鹽的例包括銨鹽、鹼金屬鹽，如鈉、鋰及鉀鹽、鹼土金屬鹽如鈣及鎂鹽，與有機鹼(例如有機胺)如二環己基胺、t-丁基胺所生成的鹽及與胺基酸如精胺酸、賴胺酸等生成的鹽。含鹼性氮的基團可以劑，如低碳烷基鹵素化物(例如甲基、乙基、及丁基氯化物、溴化物及碘化物)，二烷基硫酸酯(例如二甲基、二乙基及二丁基硫酸酯)，長鏈鹵素化物(例如癸基、月桂基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)，芳烷基鹵素化物(例如苄基及苯乙基溴化物)等四級化。

所有的此等酸鹽及鹼鹽都視作是本發明範圍內的醫藥上可接受的鹽，且所有此等酸及鹼鹽都認作是等同於本發明目的的對應化合物的自由態形式。

本發明之一或多種化合物也可作為視需要轉化成溶劑合物存在。溶劑合物的製備是週知的。例如，M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611(2004)即說明於醋酸乙酯及水內製備抗真菌大扶康(fluconazole)溶劑合物之製備。類似的溶劑合物，半溶劑合物，水合物等的類似製備

方法之說明見：E.C.van Tonder et al,AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004);及 A. L. Bingham et al, Chem. Commun.,603-604(2001)。典型的非限制性製法包括將本發明化合物於高於週邊溫度溶於需要量的所需溶劑(有機物或水或其混合物)內，並以足以生成晶體的速度冷卻，再以標準方法分離。分析技術，如I.R.光譜分析，顯示溶劑合物(或水合物)內有溶劑(或水)之存在。

式I化合物及其鹽，溶劑合物，酯及藥前體可以其互變異構物形式(例如醃胺或亞胺基)存在。所有該等互變異構物形式都視作是本發明一部分。

所有本發明化合物(包括等化合物的鹽、溶劑合物、酯及藥前體以及藥前體的鹽、溶劑合物及酯)的立體異構物(例如幾何異構物，光學異構物等)，如因各取代基上有不對稱碳原子而存在者，包括對映體形式(即使無不對稱碳也可能存在)，旋轉異構形式，滯轉異構體及非鏡像立體異構物，如位置異構物(如4-吡啶基及3-吡啶基)般，都視作屬於本發明範圍。本發明個別立體異構物可，例如，無其他異構物，也可與其他異構物或選出的立體異構物作為外消旋物混合。本發明對掌中心可有S或R構形，如IUPAC 1974 Recommendations所界定者。各"鹽"、"溶劑合物"、"酯"、"藥前體"等詞的使用與本發明鹽、溶劑合物、酯、對映體藥前體、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物、外消旋物相同。

式I化合物之多晶形式及式I化合物的鹽、溶劑合物、

酯及藥前體都視作包括於本發明內。

式I化合物可用作CCR5抑制劑及用於與CCR5及人類免疫不全病毒有關的疾病的治療與預防。其可用於治療，預防及/或舒緩疾病如，例如，後天免疫不全病徵(愛滋病)，實體器官移植排斥，移植物抗宿主疾病，關節炎，類風濕關節炎，發炎性腸疾病，異位性皮炎，牛皮癬，氣喘，過敏或多發性硬化。所以，本發明一方面是關於含一或多種式I化合物的醫藥組合物供治療HIV。

另一方面，本發明係關於治療人類免疫不全病毒的方法，包括給予有此治療需要的病人類治療有效量的一或多種式I化合物。本發明另一方面係關於治療實體器官移植排斥，移植物抗宿主疾病，關節炎，類風濕關節炎，發炎性腸疾病，異位性皮炎，牛皮癬，氣喘，過敏或多發性硬化的方法，包括給予有此治療需要的病人類治療有效量的一或多種式I化合物。

又一方面，本發明係關於治療人類免疫不全病毒的方法，包括給予有此治療需要的病人類治療有效量的一或多種式I化合物與一或多種用於此治療的抗病毒劑或其他的劑。本發明又一方面係關於治療實體器官移植排斥，移植物抗宿主疾病，關節炎，類風濕關節炎，發炎性腸疾病，異位性皮炎，牛皮癬，氣喘，過敏或多發性硬化的方法，包括給予有此治療需要的病人類治療有效量的一或多種式I化合物及一或多種用於此治療的抗病毒劑或其他的劑。此組合的CCR5及抗病毒或其他的成分可以單一劑量給予或

分別給予。也可用含分別活性劑型的套件。

該等組合劑的非限制性實例包括核苷及核苷酸反轉錄酶抑制劑("NRTI"s)，非核苷反轉錄酶抑制劑("NNRTI"s)，蛋白酶抑制劑("PI"s)，其他抗病毒劑，抗HIV治療劑等。

此處所用"核苷及核苷酸反轉錄酶抑制劑"一詞意謂抑制HIV-1反轉錄酶活性的核苷及核苷酸及其類似物，此催化病毒基因組HIV-1 RNA轉化成HIV-1 DNA。

典型的適宜的NRTIs包括齊多夫定(zidovudine(AZT)，可以商品名 RETROVIR 由 Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709，購得；地達諾新(didanosine)(ddI)，可以商品名 VIDEX 由 Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543購得；扎西胞苷(zalcitabine(ddC)，可以商品名 HIVID 由 Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110購得；司他夫定(stavudine) (d4T)，可以商品名 ZERIT 由 Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543購得；拉米夫定(lamivudine) (3TC)，可以商品名 EPIVIR 由 Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709購得；阿波卡韋(abacavir)(1592U89)，揭示於 WO 96/30025，可以商品名 ZIAGEN 由 Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709購得；阿得福韋(adefovir) dipivoxil[bis(POM)-PMEA]，可以商品名 PREVON 由 Gilead Sciences, Foster City, CA 94404購得；洛布卡韋(lobucavir)(BMS-180194)，一種核苷反轉錄酶抑制劑，揭示於 EP-0358154及 EP-0736533，正由 Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543發展中；BCH-10652，一種反轉

錄酶抑制劑(為BCH-10618及BCH-10619的外消旋混合物形式)，正由Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V,4A7, Canada發展中；艾咪催西他賓(emitricitabine)[(-)-FTC]，由Emory University 以Emory Univ.美國專利5,814,639號授權及由Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707發展中；beta-L-FD4(也叫作beta-L-D4C，命名為beta-L-2',3'-dicleoxy-5-fluoro-cytidene)，由Yale University授權給Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511；DAPD，一種嘌呤核苷酸，(-)- β -D-2,6-二胺基-嘌呤二氧戊環，揭示於EP 0656778，由Emory University及University of Georgia授權給Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707；及樂敦腦新(lodenosine)(FddA)，9-(2,3-二去氧-2-氟-b-D-蘇-戊呋難鹽基)腺嘌呤，一種酸安定的以嘌呤為基礎的反轉錄酶抑制劑，由NIH揭示，由U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA 19428 發展中。

此處所謂"非核苷反轉錄酶抑制劑"意謂抑制HIV-1反轉錄酶活性的非核苷。

典型的適宜的NNRTIs包括奈韋拉平(nevirapine)(BI-RG-587)，可以商品名VIRAMUNE由Boehringer Ingelheim, Roxane Laboratories, Columbus, OH43216製造商，購得；地拉韋定(delaviradine)(BHAP, U-90152)，可以商品名RESCRIPTOR由Pharmacia & Upjohn Co. Bridgewater NJ 08807購得，依非韋倫(efavirenz)(DMP-266)，一種揭示於WO 94/03440的苯并噁嗪-2-酮，可以商品名SUSTIVA由

DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723購得；PNU-142721，一種氟吡啶-硫-噻嗪胺，由Pharmacia and Upjohn, Bridgewater NJ 08807發展中；AG-1549(前稱Shionogi #S-1153)；5-(3,5-二氯苯基)-硫-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，現正由Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020作臨床研究；MKC-442(1-乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4-(1H,3H)-噻啶二酮)，由Mitsubishi Chemical Co.發現，正由Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707發展中；及(+)-calanolide A(NSC-675451)及B，一種香豆素衍生物，揭示於NIH美國專利5,489,697號，授權於予Med Chem Research，正與(+)-calanolide A及Vita-Invest共同發展為經口給予產物。

此處所謂"蛋白酶抑制劑"一詞意謂HIV-1蛋白酶抑制劑，為見於HIV-1感染的病毒多蛋白質前體(例如病毒GAG及GAG Pol聚蛋白)作蛋白質裂解成個別功能蛋白質所需酶。HIV蛋白酶抑制劑包括有擬肽(peptidomimetic)構造的化合物，有高分子量(7600道爾頓)及實質的肽性質，例如CRIXIVAV(可由Merck購得)及非肽蛋白酶抑制劑，例如VIRACEPT(可由Agouron購得)。

典型的適宜的PIs包括沙喹那韋(saquinavir)(Ro 31-8959)，其硬膠囊可以商品名INVIRASE而其軟膠囊可以商品名FORTOVASE由Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199購得；利托那韋(ritonavir)(ABT-538)可以商品名

NORVIR 由 Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064 購得；吲哚那韋(indinavir)(MK-639)可以商品名 CRIXIVAN 由 Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004 購得；奈非那韋(nelfnavir)(AG-1343)可以商品 VIRACEPT 名由 Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020 購得；安潑那韋(141W94)，商品名 AGENERASE，為非肽蛋白酶抑制劑，正由 Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139-4211 發展中，可由 Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC under an expanded access program 購得；拉西拿韋(lasinavir)(BMS-234475)可由 Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 購得(原由 Novartis, Basel, Switzerland (CGP-61755)發現；DMP-450，為 Dupont 發現的環形脲，正由 Triangle Pharmaceuticals 發展中；BMS-2322623，為氮肽，正由 Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 發展中，為一種第二代 HIV-1 PI；ABT-378 正由 Abbott, Abbott Park, IL 60064 發展中；及 AG-1549，為經口使用的活性咪唑胺基甲酸鹽，由 Shionogi 發現(Shionogi #S-1153)，正由 Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020 發展中。

其他抗病毒劑包括羥基脲，利巴韋林(ribavirin)，IL-2, IL-12，噴他膚塞(pentafuside)及 Yisum Project No. 11607。羥基脲(Droxia)，為核糖核苷三磷酸還原酶抑制劑，此酶涉及 T-細胞的活化，發現於 NCI，現正由 Bristol-Myers Squibb 發展中；其於臨床前試驗顯示在地達諾新(didanosine)活化

上有協同作用，也以司他夫定(stavudine)作過研究。IL-2 揭示於Ajinomoto EP-0142268，Takeda EP-0176299及Chiron 美國專利RE 33653，4530787，4569790，4604377，4748234，4752585及4949314，可以商品名PROLEUKIN (aldesleukin) 由Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997購得，為凍乾粉，供靜脈輸液或皮下給予，使用前以水重建；劑量約1至約20百萬國際單位/天，較佳是皮下給予；劑量約15百萬國際單位/天，更佳是皮下給予。IL-12揭示於WO 96/25171，可從Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199及American Home Products, Madison, NJ 07940購得，劑量約0.5微克/公斤/天至約10微克/公斤/天，較佳是皮下給予。噴他夫賽 (pentafuside)(DP-178,T-20)為36個胺基酸合成的肽，揭示於美國專利5,464,933號，由Duke University授權給Trimeris，其正與Duke University合作發展噴他發賽；噴他夫賽是藉抑制HIV-1稠合於標的膜上起作用。噴他夫賽(3-100毫克/天)是與依非韋倫(efavirenz)及2種PI's一起作連續皮下輸液給予HIV-1陽性病人類，這類病人類是以三重組合治療(triple combination therapy)難以治療的；較佳是用100毫克/天。Yisum Project No. 11607為以HIV-1 Vif蛋白質為基礎的合成蛋白質，正由Yisum Research Development Co., Jerusalem 91042, Israel作臨床前發展。利巴韋林(ribavirin)，1- β -D-核糖呋喃鹽基-1H-1,2,4-三唑-3-羧鹽胺，可由ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA購得；其製造與調配說明見美國專利4,211,771號。

此處所謂"抗HIV-1治療"一詞意謂用於治療人類HIV-1感染的任何抗HIV-1的單獨藥物或作為多種藥物組合治療，特別是HAART三重(triple)及四重組合治療的一部分。典型的適宜的已知抗HIV-1治療包括，但不限於，多種藥物組合治療，如(i)至少三種藥物，選自二種NRTIs，一種PI，第二PI及一種NNRTI；及(ii)至少二種抗HIV-1藥物，選自NNRTIs及PIs。典型的適宜的HAART-多藥物組合治療包括：

(a)三重組合治療如二種NRTIs及一種PI；或(b)二種NRTIs及一種NNRTI；及(c)四重組合治療，如二種NRTIs，一種PI及第二PI或一種NNRTI。在治療初次感染的病人類時，較佳是以三重組合治療開始抗HIV-1治療；除非是對PIs無耐受性，較佳是用二種NRTIs及一種PI。對藥物的順應是主要的。CD4⁺及HIV-1-RNA血漿含量應每3-6個月檢查一次。如屬病毒載高原(viral load plateau)，可加第四種藥物，例如一種PI或一種NNRTI。請參考下表，其中對典型治療作進一步說明：

抗HIV-1多藥物組合治療

A.三重組合治療

1. 二種NRTIs¹+一種PI²
2. 二種NRTIs¹+一種NNRTI³

B.四重組合治療⁴

二種NRTIs+一種PI+第二種PI或一種NNRTI

C.或者是：⁵

二種NRTI¹

一種 NRTI⁵+一種 PI²

二種 PI⁶+一種 NRTI⁷或 NNRTI³

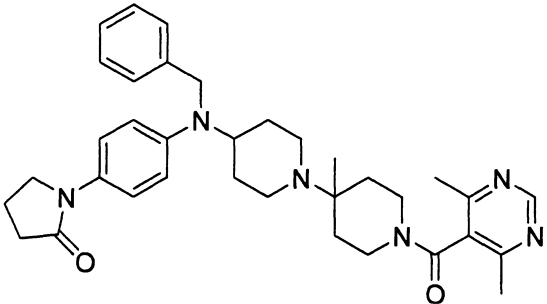
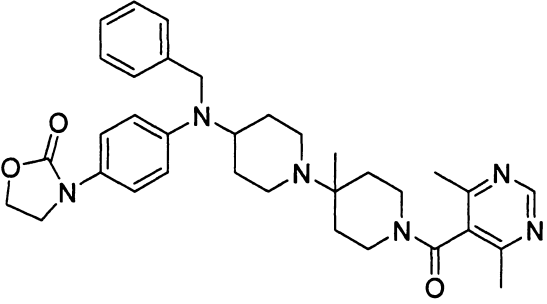
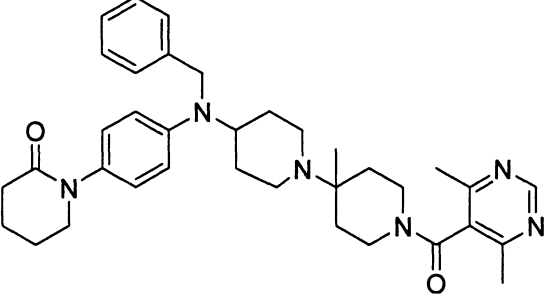
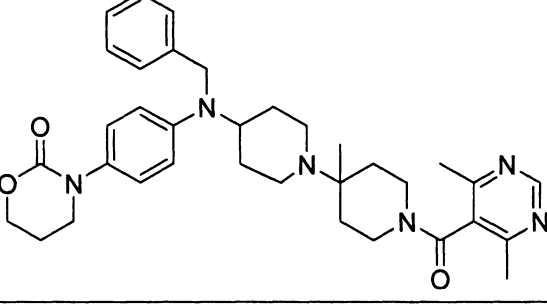
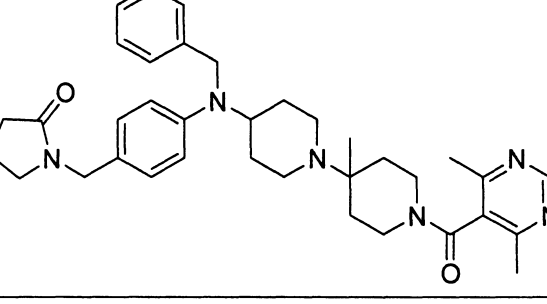
一種 PI²+一種 NRTI⁷+一種 NNRTI³

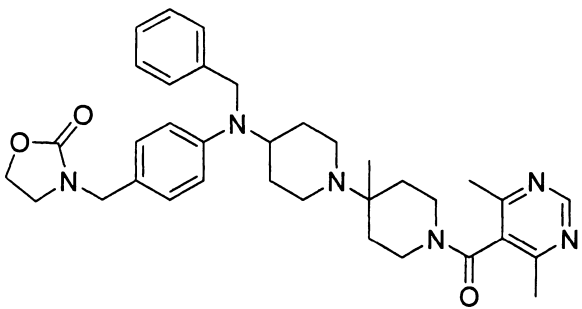
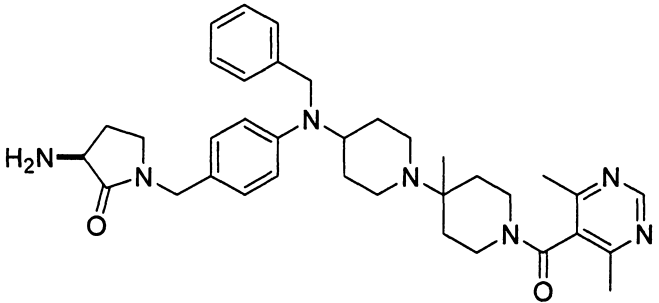
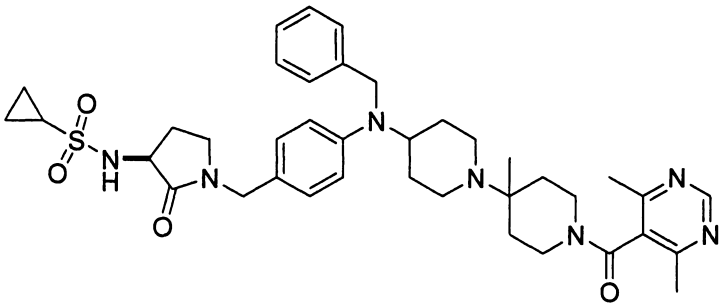
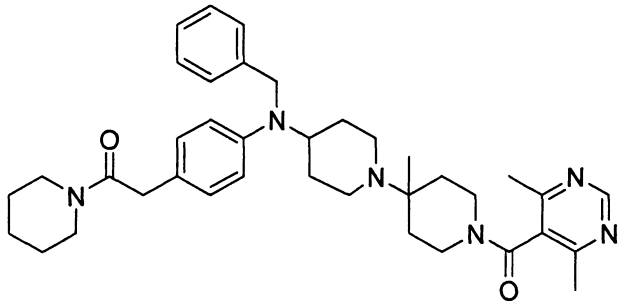
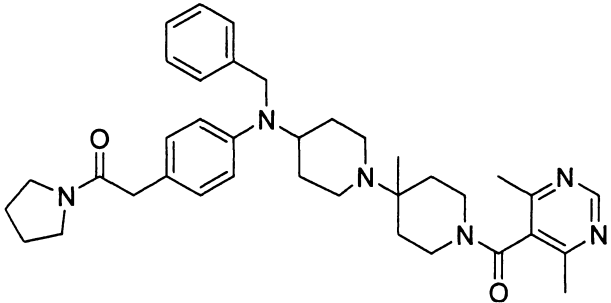
表註解

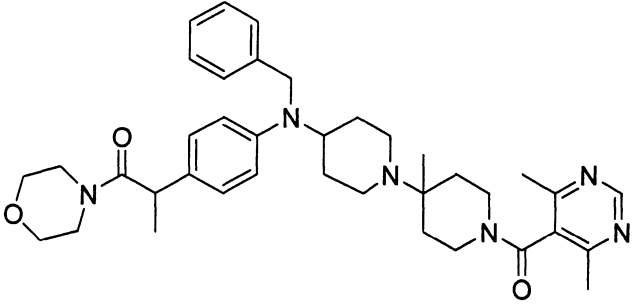
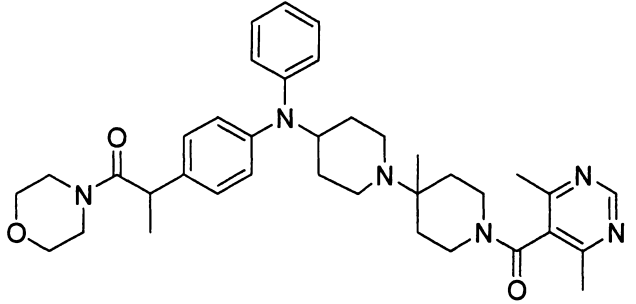
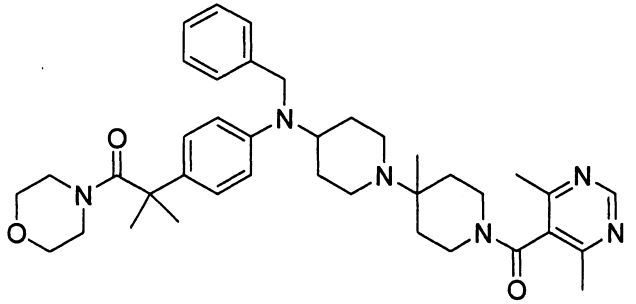
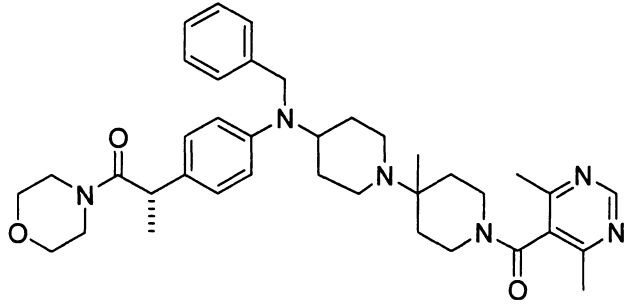
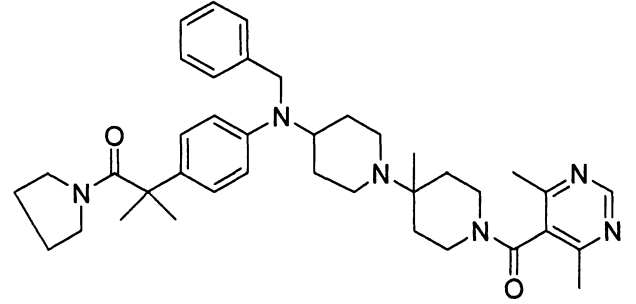
1. 下列之一：齊多夫定(zidovudine)+拉米夫定(lamivudine)；齊多夫定+地達諾新(didanosine)；司他夫定(stavudine)+拉米夫定；司他夫定+地達諾新；齊多夫定+扎西胞苷(zalcitabine)
2. 吲哚那韋(indinavir)，奈非那韋(nelfinavir)，利托那韋(ritonavir)或沙喹那韋(saquinavir)軟膠囊。
3. 奈韋拉平(nevirapine)或地拉韋定(delavirdine)。
4. 見 A-M。 Vandamme et al Antiviral Chemistry & Chemotherapy 9：187頁193-197及圖1+2。
5. 其他方案係供因為順應問題或毒性不能使用推薦方案的病人類及供推薦方案失敗或復發的病人類。雙重核苷組合能導致多種病人類的HIV抗性及臨床失敗。
6. 大多數據得自沙喹那韋及利托那韋(各為400毫克每天二次)。
7. 齊多夫定，司他夫定或地達諾新。

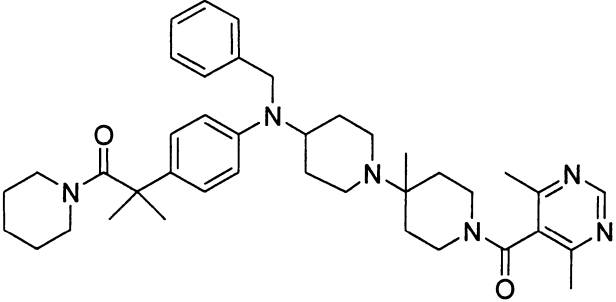
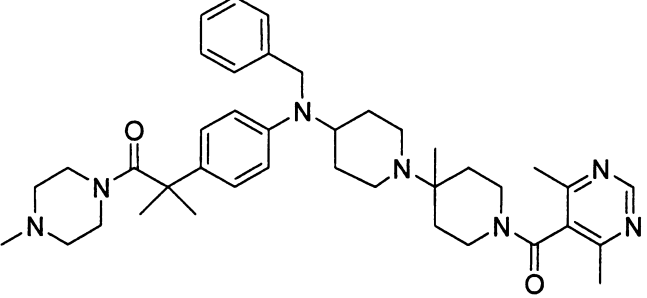
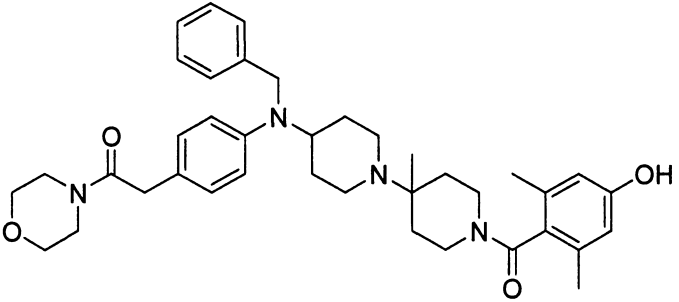
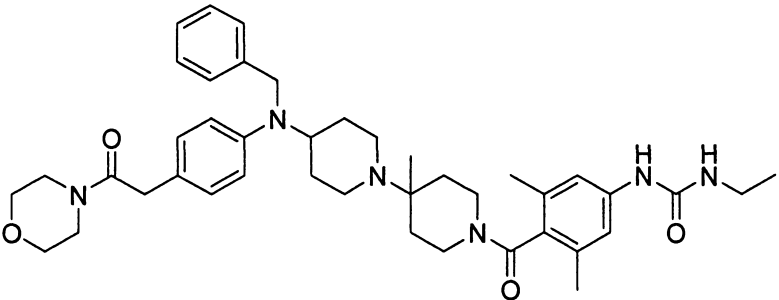
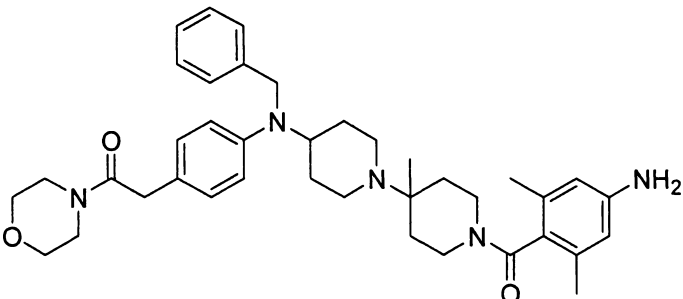
本發明另一具體實施例揭示如下表1化合物。表1也提供化合物的質譜數據(HRMS)。

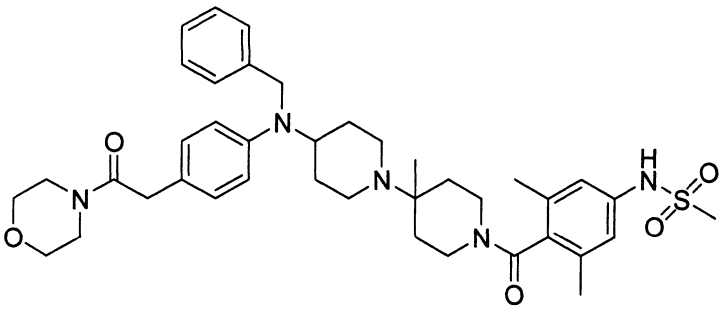
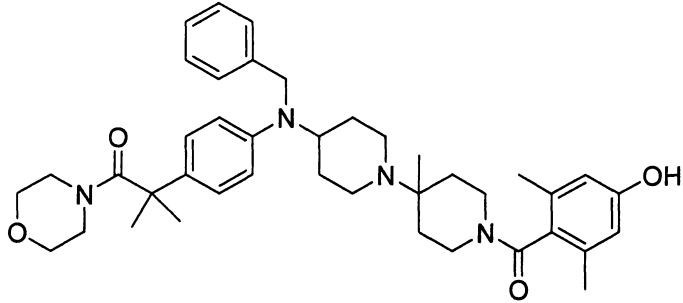
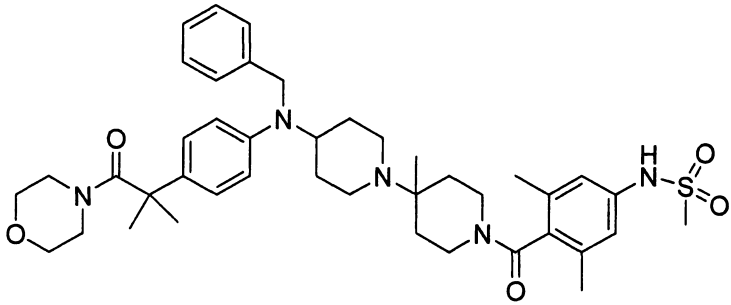
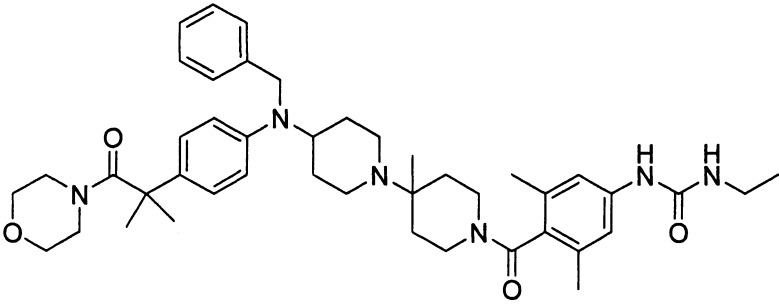
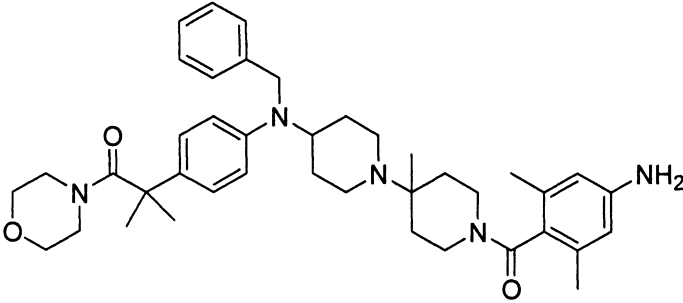
表 1

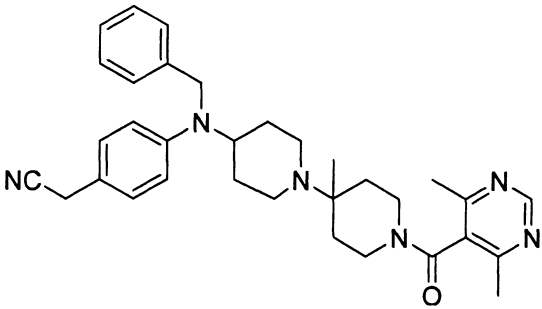
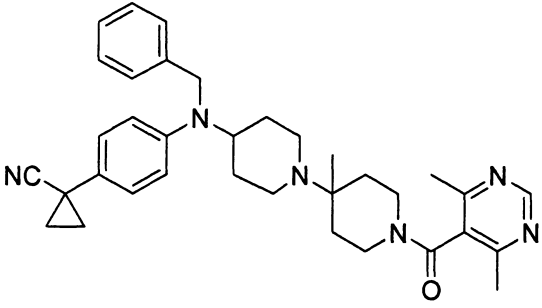
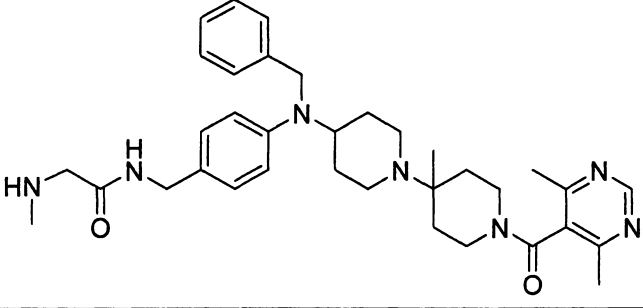
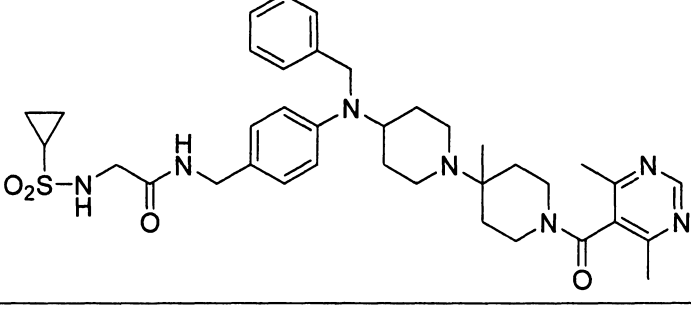
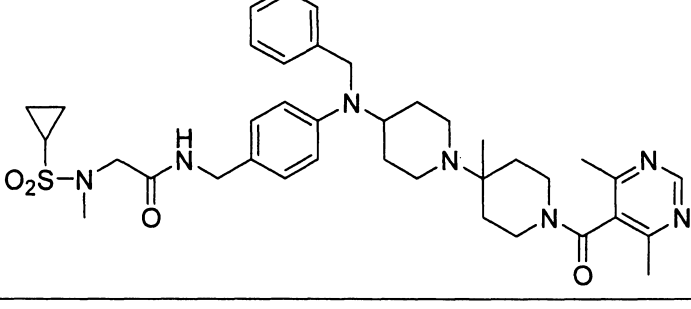
構造	HRMS
	581.3595
	583.3389
	595.3766
	597.3555
	595.3754

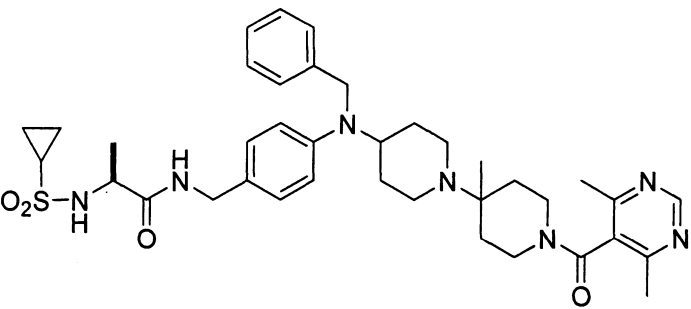
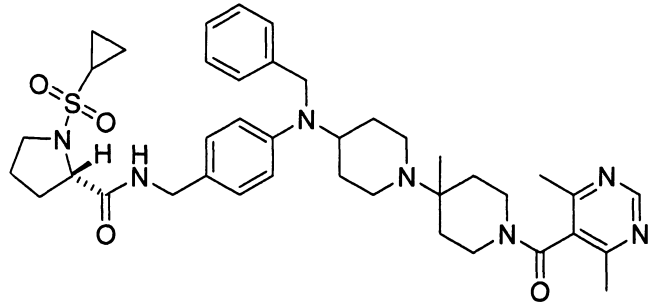
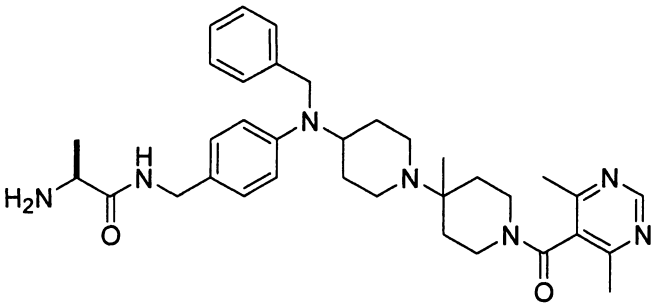
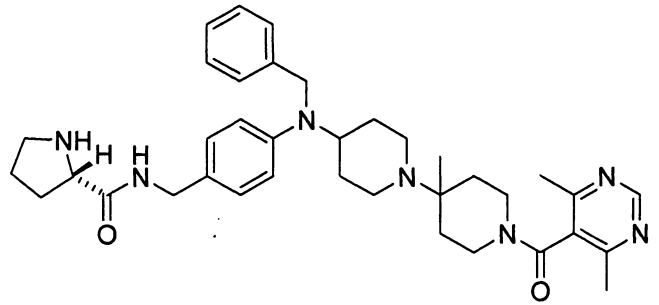
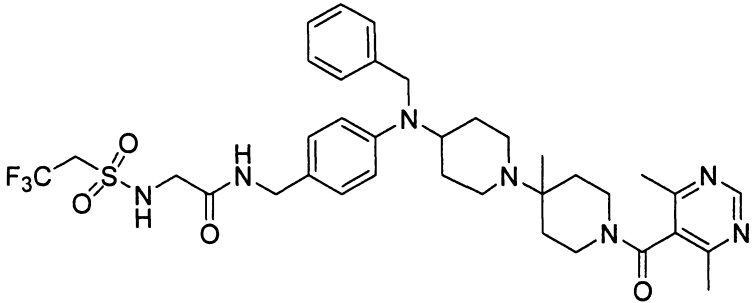
	597.3543
	610.3886
	714.3835
	623.4065
	609.3925

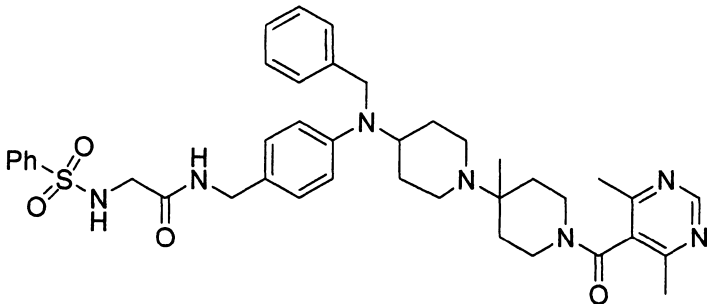
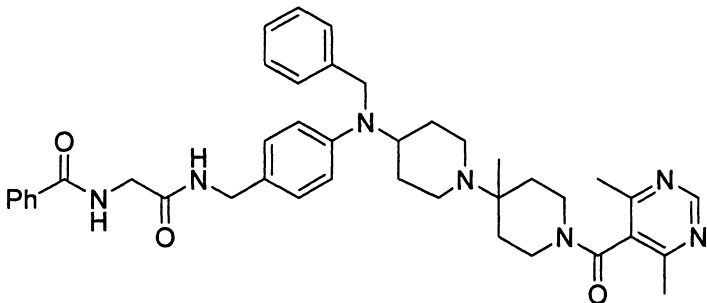
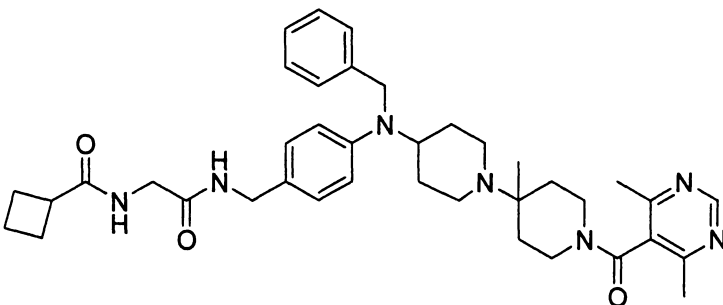
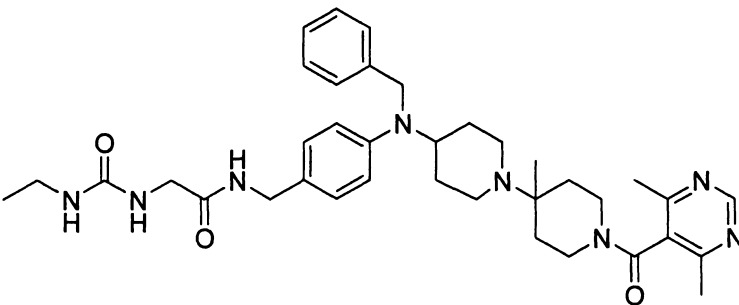
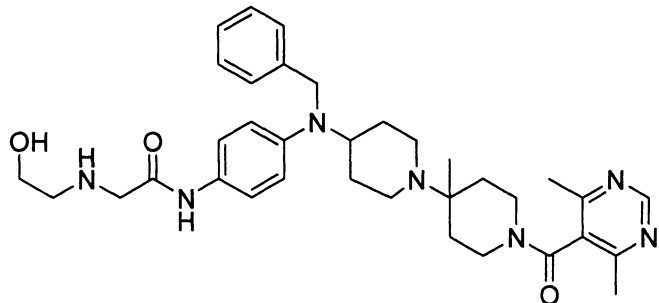
	639.4013
	625.3875
	653.4186
	639.4019
	637.4232

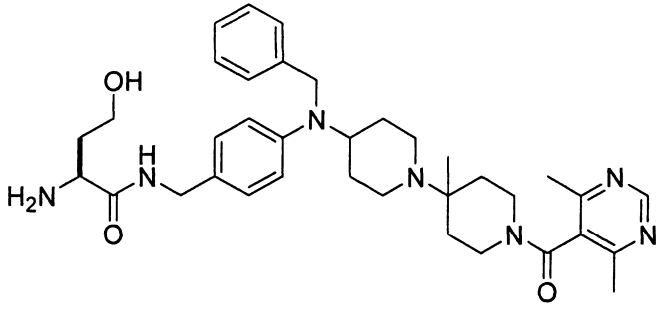
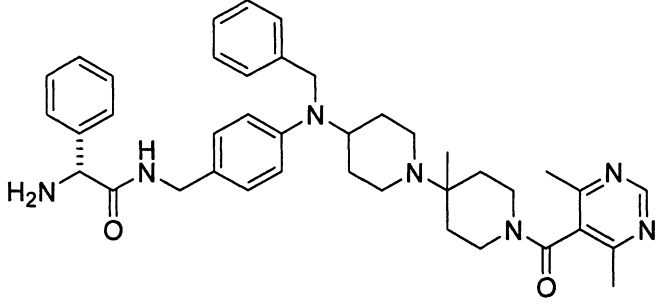
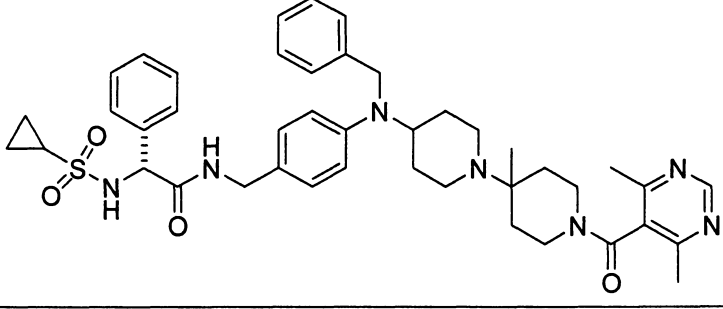
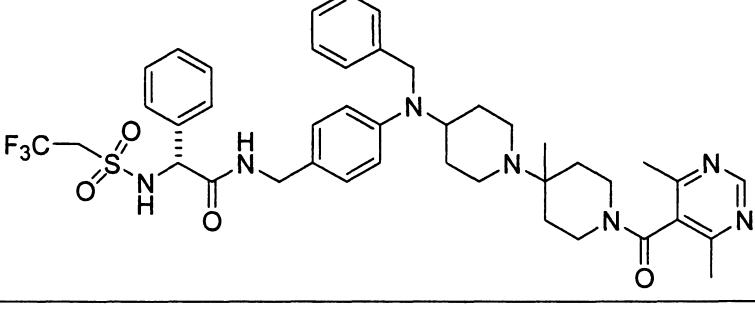
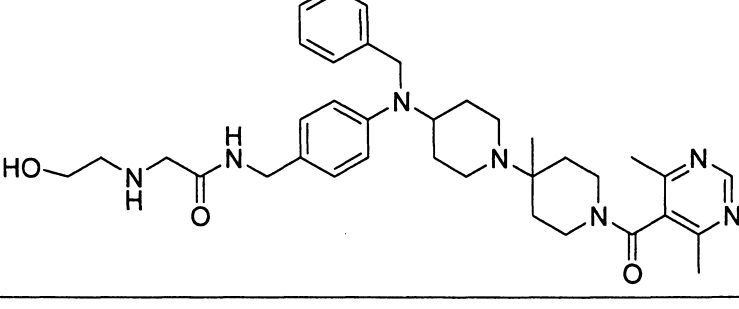
	651.4383
	666.4473
	639.3892
	709.4434
	638.4064

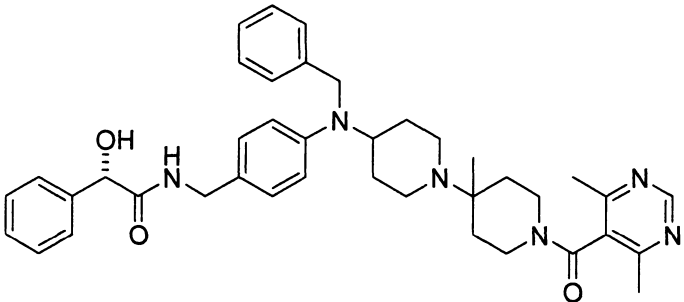
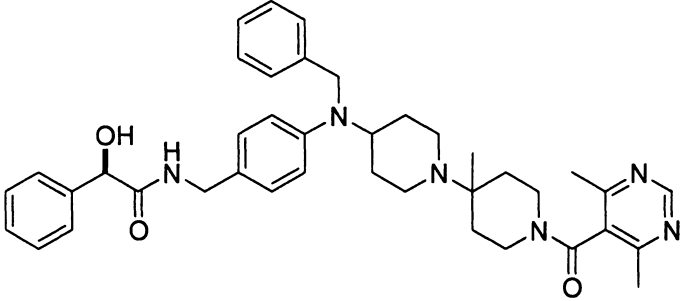
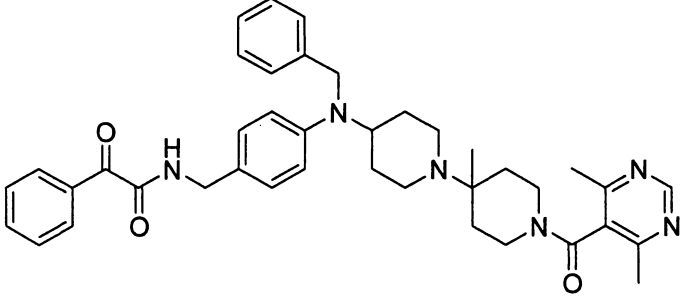
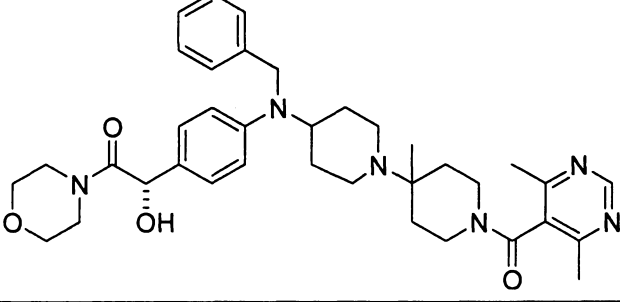
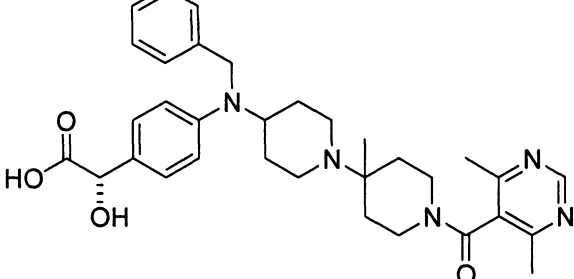
	716.3818
	667.4194
	744.4169
	737.4759
	666.4389

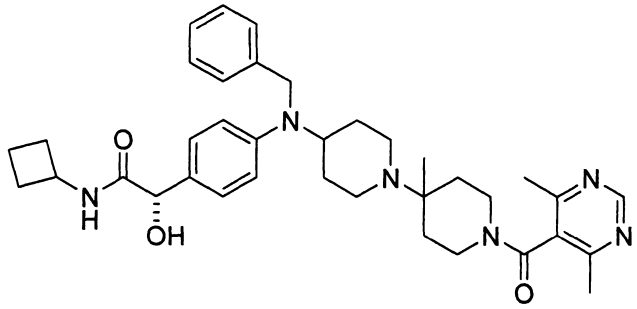
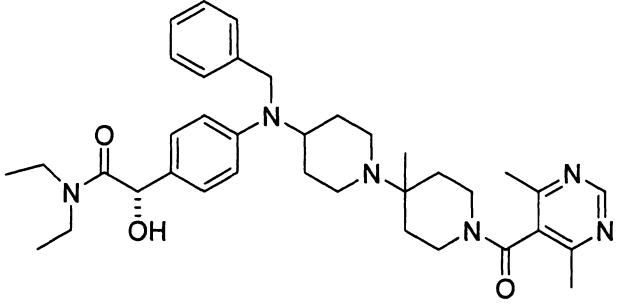
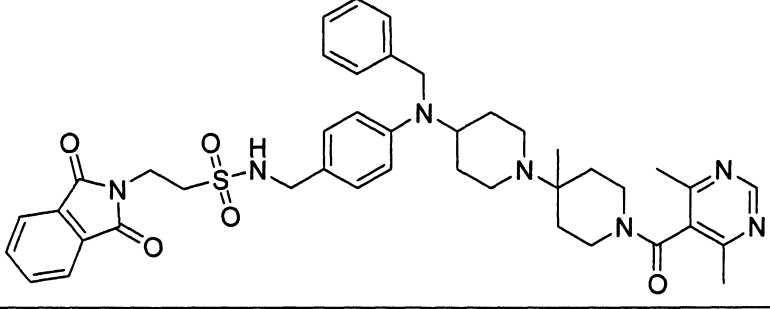
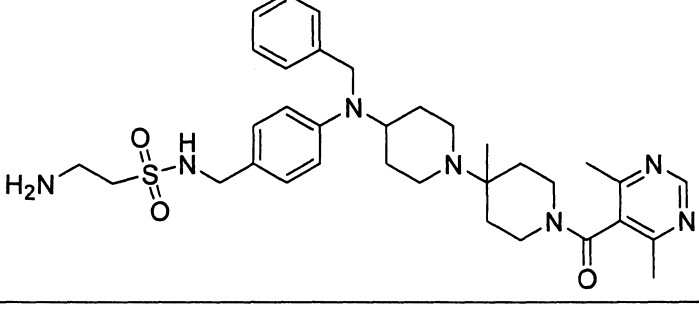
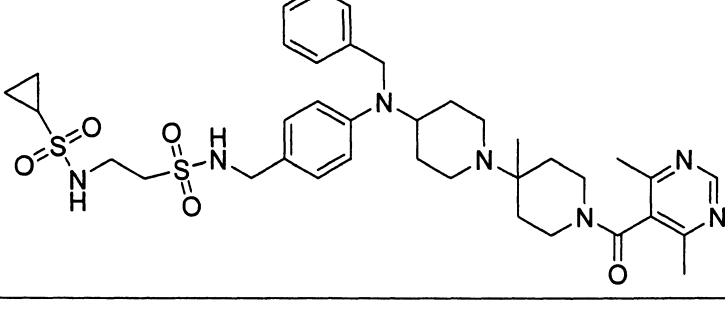
	537.3335
	563.3495
	598.3856
	688.3638
	702.3740

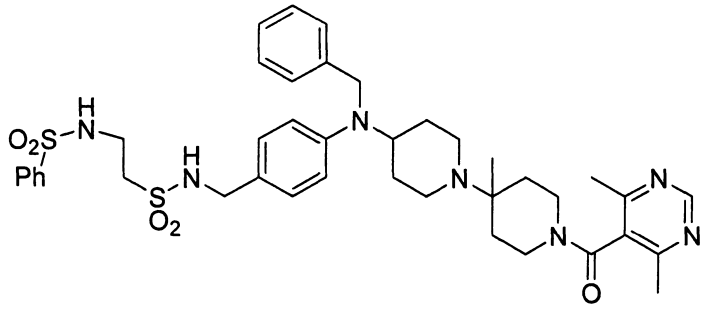
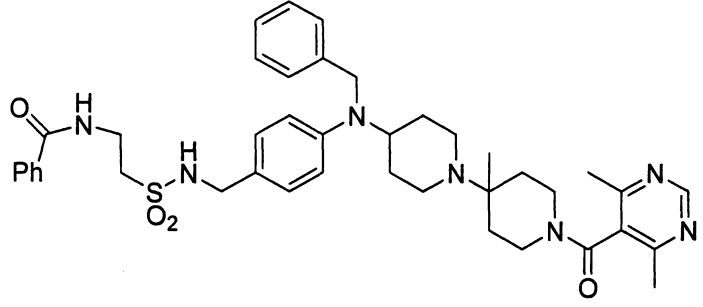
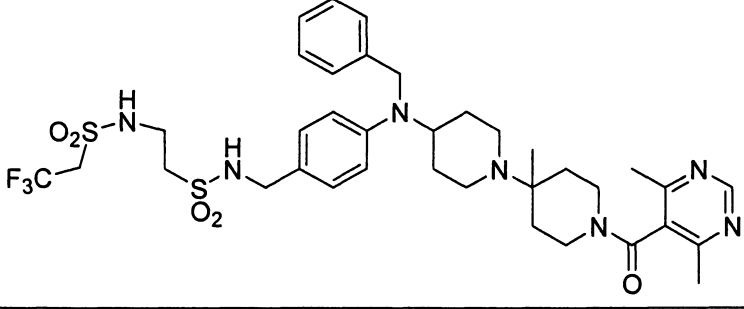
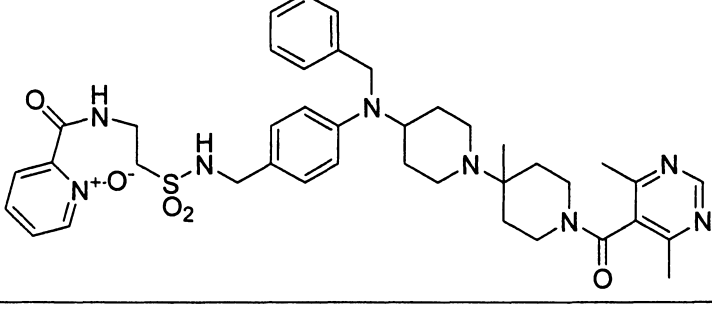
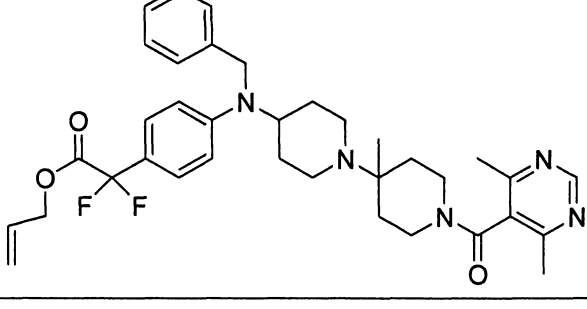
	702.3790
	728.3965
	598.3868
	624.4031
	673.3421

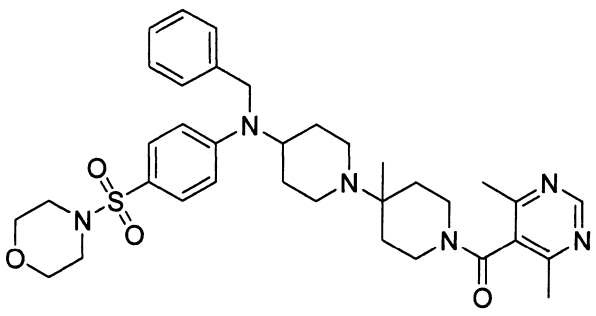
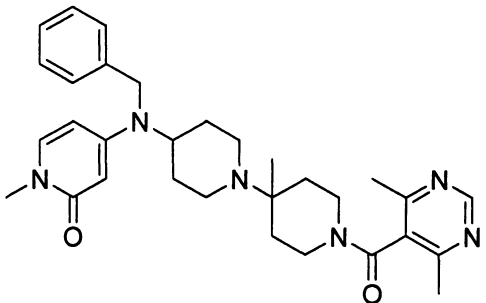
	724.3638
	688.3962
	666.4124
	655.4097
	614.3826

	728.4503
	660.4025
	764.3951
	806.3659
	628.3998

	661.3885
	661.3885
	659.3725
	641.3833
	

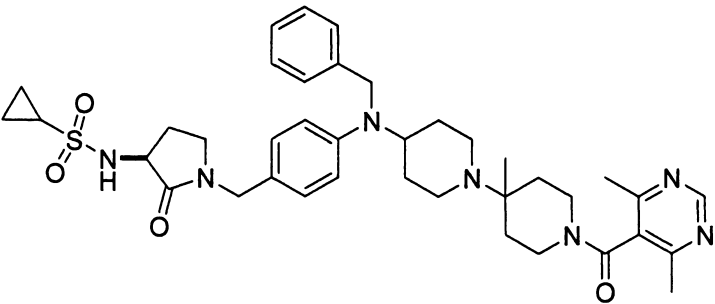
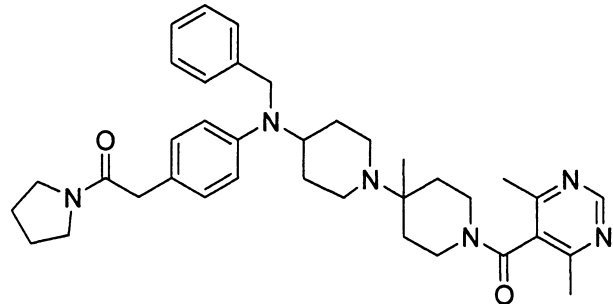
	625.3827
	627.4033
	764.3587
	634.3534
	738.3482

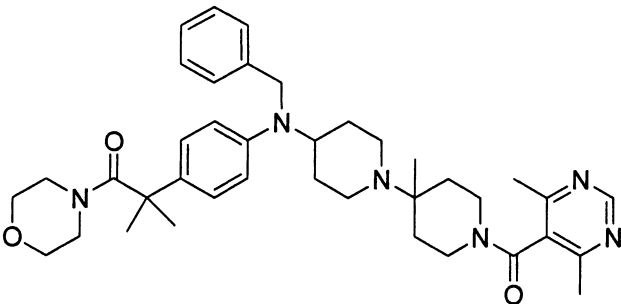
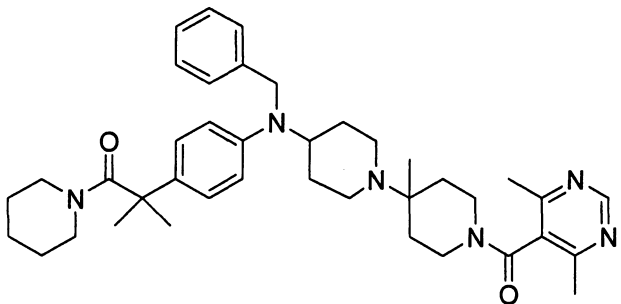
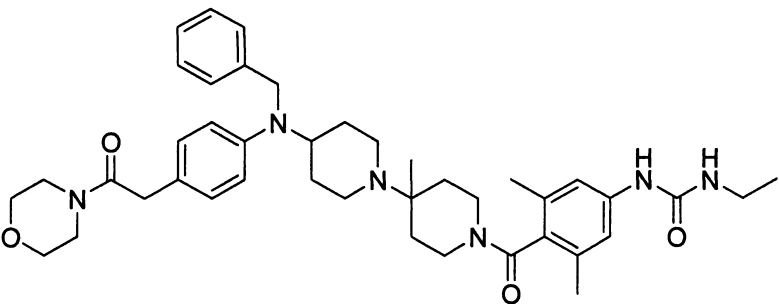
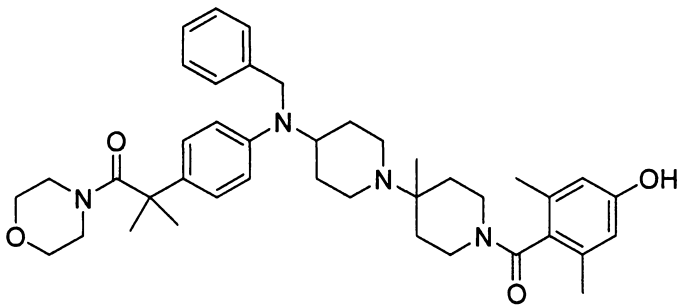
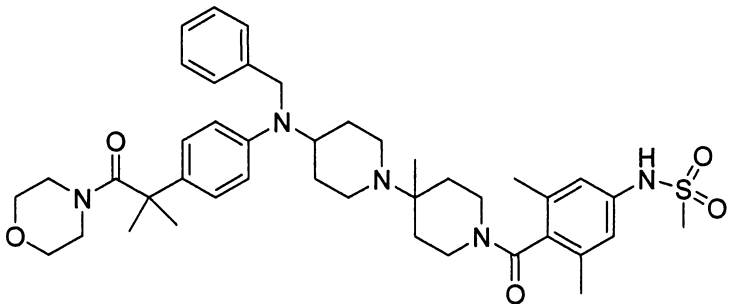
	774.3481
	738.3814
	780.3192
	755.3714
	632.3442

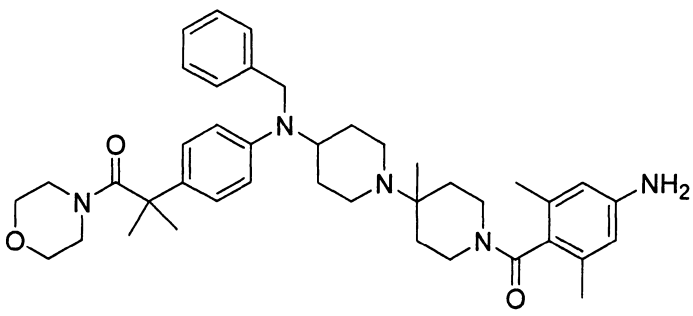
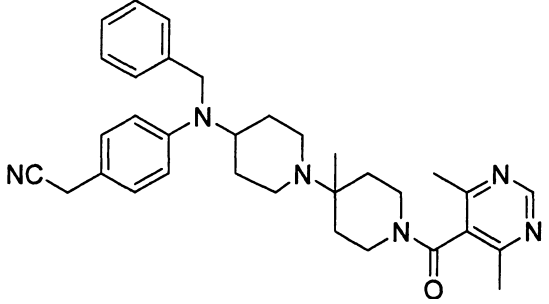
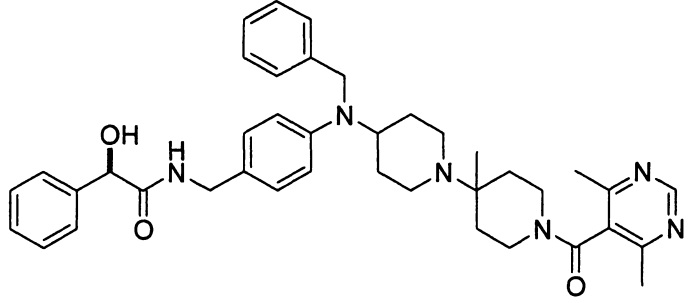
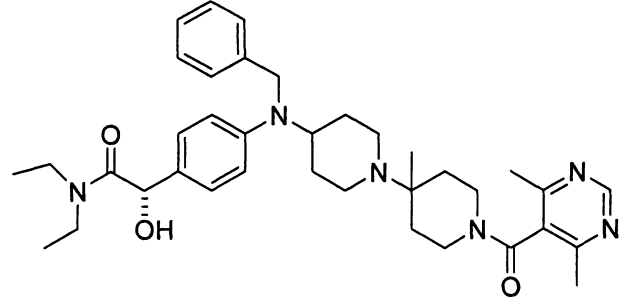
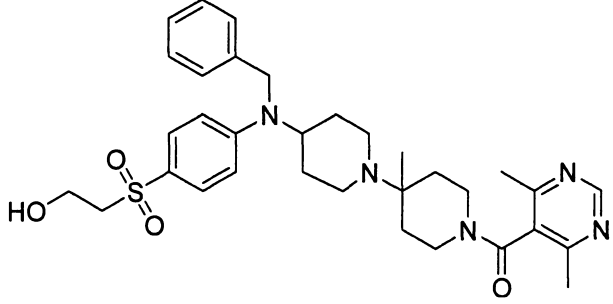
	647.3378
	529.3269

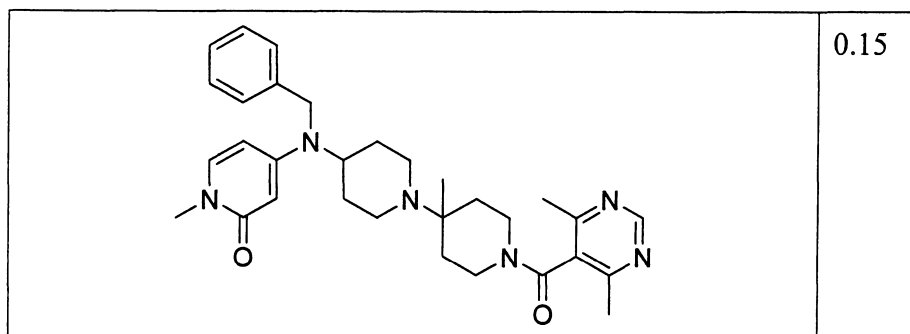
本發明另一具體實施例揭示下表2化合物。表2還提供此處所列化合物的活性數據(IC₅₀,毫微莫耳,nM),如以Luciferase Replication鑑定所測定者,詳述見本說明後段。

表 2

構造	IC ₅₀ (nM)
	0.14
	0.13

	0.14
	0.18
	0.19
	<0.1
	0.16

	0.13
	0.14
	0.19
	0.16
	0.17



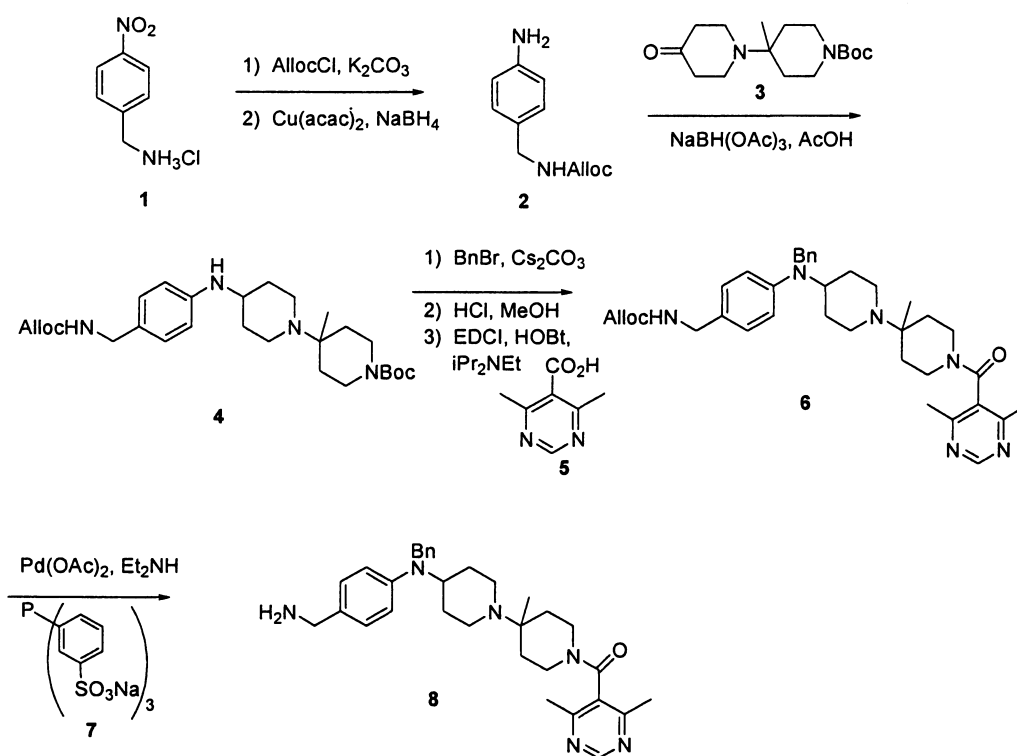
【實施方式】

本發明化合物，此處也稱作發明化合物，特別適用作CCR5拮抗劑。

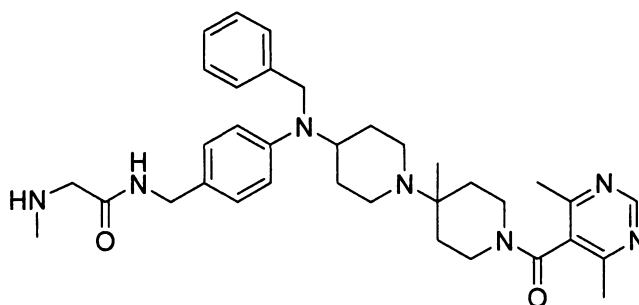
本發明化合物可以已知工序或下述實例所述方法製造。下述製備方案及實例不應認作是限制揭示範圍。精於此技藝者可易於了解本發明範圍內的另外的機械通路及類似構造。

下述溶劑及試劑可用此處縮寫表示：四氫呋喃(THF)；乙醇(EtOH)；甲醇(MeOH)；乙酸(HOAc或AcOH)；醋酸乙酯(EtOAc)；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)；三氟醋酸(TFA)；三氟醋酸酐(TFAA)；1-羥基-苯并三唑(HOBT)；間-氯苯甲酸(MCPBA)；三乙基胺(Et₃N)；二乙醚(Et₂O)；第三-丁氧基羰基(BOC)；1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)；二甲基亞砜(DMSO)；對-甲苯磺酸(p-TSA)；雙(三甲基甲矽烷基)-醯胺化鉀(KHMDA)；4-二甲基胺基吡啶(DMAP)；N,N,N-二異丙基乙基胺(DIPEA)；Alloc：烯丙基氧基胺基甲酸酯；MeCN：乙腈；及1-(3-二甲基-胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(EDCI)。RT是室溫。

方案 1



實例 1：



步驟 1

於 4-硝基苄基胺鹽酸鹽 1 (7.5 克，40 毫莫耳) 於 1 : 1 EtOAc/ H_2O (120 毫升) 內的溶液中加 K_2CO_3 (16.5 克，119 毫莫耳) 及氯甲酸烯丙酯 (5.07 毫升，47.8 毫莫耳)。將雙相溶液於室溫強烈攪拌 16 小時。水層以 EtOAc (3x) 萃取。合併之有機層用鹽水洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，得 15.3 克粗製產物，直接使用不必純化。

步驟 2

於乙醯基丙酮酸銅(II)(2.54克, 9.7毫莫耳)於EtOH(70毫升)內的泥樣物中於0°C緩慢加硼氫化鈉(4.71克, 124.4毫莫耳)。所得泥樣物於0°C攪拌30分鐘。加由步驟1所得硝基化合物(9.2克, 38.9毫莫耳)於EtOH(70毫升)內的泥樣物, 所得溶液於0°C攪拌並任其緩慢升至室溫16小時。於此溶液內緩慢加水(20毫升)。然後用矽藻土將溶液過濾, 濃縮。粗製產物於水及CH₂Cl₂間分開。水層用CH₂Cl₂(3x)萃取。合併之有機層於Na₂SO₄上乾燥, 過濾並濃縮, 得6.8克暗色油體。此產物直接使用不必進一步純化。

步驟 3

於步驟2所得苯胺(2.36克, 11.4毫莫耳)於1,2-二氯乙烷(40毫升)內的溶液中加酮3(3.4克, 11.4毫莫耳, 此化合物之製備揭示於PCT公告WO 2003/020716, 2003年3月13日出版)及乙酸(1.32毫升, 22.8毫莫耳), 繼之加三乙醯氧基硼氫化鈉(7.27克, 34.3毫莫耳)。此所得混合物於室溫攪拌48小時。加氫氧化鈉(1 M, 40毫升), 此混合物於室溫攪拌30分鐘。水層用CH₂Cl₂(3x)萃取。將合併之有機層於Na₂SO₄上過濾並濃縮。粗製產物作閃色層分析(2:1己烷/丙酮)得4.0克(72%)黃色油體。

步驟 4

於步驟3所得苯胺(4.0克, 8.2毫莫耳)於DMF(30毫升)內的溶液中加苄基溴(2.93毫升, 24.6毫莫耳), Cs₂CO₃(8.0克, 24.6毫莫耳)及KI(544毫克, 3.28毫莫耳)。將此混合物加熱

至 80°C 16 小時。再將溶液冷至室溫，於水及 EtOAc 間分開。水層用 EtOAc(3x) 萃取。合併之有機層用鹽水洗，於 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮，得 4.7 克橘色油體。此產物直接使用不必進一步純化。

步驟 5

於胺基甲酸 Boc 酯(步驟 4 所製)於 CH₂Cl₂(20 毫升)內的溶液中加 1,3 二甲氧基苯(5 毫升)，再加 TFA(20 毫升)。此溶液於室溫攪拌 4 小時。將溶液濃縮。將粗製油體於 1 M HCl 及 Et₂O 間分開。水層用 Et₂O(2x) 萃取。然後將水層用 3 N NaOH 將 pH 調整至 10。水層用 CH₂Cl₂(4x) 萃取。合併之有機層於 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮，得 2.95 克黃色油體。產物直接使用不必純化。

步驟 6

於步驟 5 所得胺(2.95 克，6.2 毫莫耳)之溶液中加 EDCI(1.79 克，9.3 毫莫耳)，嘧啶酸 5(1.41 克，9.3 毫莫耳，說明見美國專利 6,391,865 號)，HOBt(1.26 克，9.3 毫莫耳)及 iPr₂NEt(5.4 毫升，31 毫莫耳)。所得溶液於室溫攪拌 16 小時。將溶液濃縮。將粗製油體於 1 M NaOH 及 EtOAc 間分開。水層用 EtOAc(3x) 萃取。合併之有機層用鹽水洗，於 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以閃色層分析純化(梯度 2：1 至 4：1 丙酮/己烷)，得醯胺 6 2.0 克，為黃色泡沫(40% 3 步驟)。

步驟 7

於胺基甲酸烯丙酯 6(步驟 6 製得)(1.05 克，1.7 毫莫耳)於

5 : 1 MeCN/水(60毫升)內的溶液中加二乙基胺(3.5毫升, 34毫莫耳), 3,3',3''-次磷基參(苯-磺酸三鈉鹽(7))(39毫克, 0.068毫莫耳, 可由 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin購得)及乙酸鈹(II)(7.6毫克, 0.034毫莫耳)。任此混合物升至室溫5小時。將溶液濃縮, 得900毫克胺8, 為黃色油體。此胺直接使用不必純化。

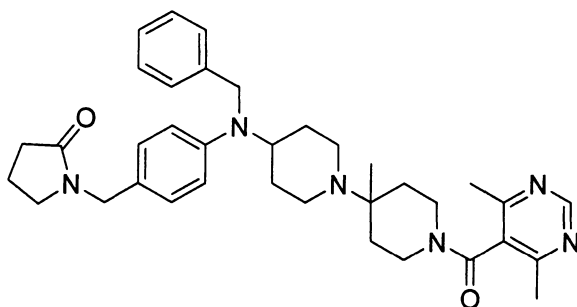
步驟8

於步驟7所得胺8(130毫克, 0.25毫莫耳)於MeCN(1毫升)內的溶液中加EDCI(72毫克, 0.37毫莫耳), N-Boc肌胺酸(70毫克, 0.37毫莫耳), HOBt(51毫克, 0.37毫莫耳)及iPr₂NEt(0.217毫升, 1.25毫莫耳)。所得溶液於室溫攪拌16小時。將溶液濃縮。粗製油體於1 M NaOH及EtOAc間分開。水層用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層用鹽水洗, 於Na₂SO₄上乾燥, 過濾並濃縮。粗製產物以製備用TLC純化(1 : 1丙酮/己烷)得95毫克白色泡沫(55%)。

步驟9

於步驟8所得胺基甲酸第三丁酯(75毫克)於MeOH(2毫升)內的溶液中加4 N HCl(2毫升, 於二噁烷內)。此溶液於室溫攪拌3小時。將溶液濃縮, 得胺之HCl鹽。就C₃₅H₄₈N₇O₂ (MH⁺)作HRMS計算 : 598.3869 ; 實測 : 598.3856。

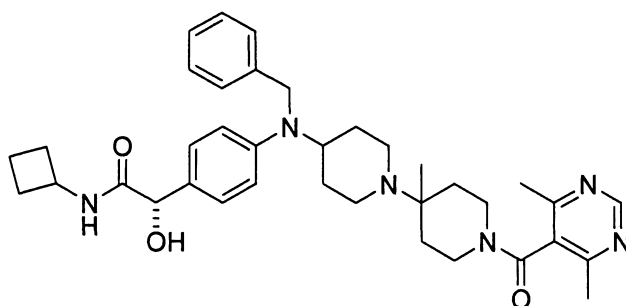
實例2 :



步驟 1

於胺 8 (140 毫克, 0.27 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (2 毫升) 內的溶液中於 0°C 加 Et_3N (0.036 毫升, 0.27 毫莫耳) 及 4-氯丁炔基氯 (0.030 毫升, 0.27 毫莫耳)。任此溶液於 0°C 攪拌 30 分鐘, 再於室溫攪拌 1 小時。此溶液用 CH_2Cl_2 稀釋, 用 NaHCO_3 洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾並濃縮。將粗製產物溶於無水 THF (2 毫升) 內。於此溶液中加 NaH (22 毫克, 0.56 毫莫耳), 將溶液加熱至回流 6 小時。將溶液冷至室溫, 緩慢加水。水層用 EtOAc (3x) 萃取。合併之有機層用鹽水洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾並濃縮。粗製產物作製備性 TLC 純化 (1:1 丙酮/己烷), 得 32 毫克白色泡沫 (20%)。加 4N HCl (二噁烷) 生成 HCl 鹽, 繼之蒸發。就 $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_2(\text{MH}^+)$ 作 HRMS 計算: 595.3761; 實測: 595.3754。

實例 3:



步驟 1

於(S)-扁桃酸乙酯(10.0克，55毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (300毫升)內的溶液中加DMAP(670毫克，5.5毫莫耳)，乙酸酐(5.77毫升，61毫莫耳)及 iPr_2NEt (10.6毫升，61毫莫耳)。此溶液於室溫攪拌16小時。再將溶液用 CH_2Cl_2 稀釋，用 NH_4Cl (水溶液)洗。有機層於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，得12.0克油體。此產物直接使用不必純化。

步驟2

於步驟1所得芳烴(12克，54.1毫莫耳)於乙酸酐(65毫升)內的溶液中於 0°C 加硝酸(13毫升)及硫酸(15毫升)之混合物。此溶液於 0°C 攪拌4小時。再將溶液緩慢倒入水內，以 EtOAc 萃取。有機層用飽和 NaHCO_3 及鹽水洗。將有機層於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物作閃色層分析純化(梯度100：0至7：3己烷/ EtOAc)得所需硝基產物(9.5克)，為3：1(對：間)不能分離的硝基區域異構物混合物。

步驟3

於步驟2所得硝基化合物(9.5克，35.6毫莫耳)於 EtOH (100毫升)內的溶液中加 H_2SO_4 (20滴)。將所得溶液加熱至回流16小時。將溶液濃縮。粗製產物於水及 EtOAc 間分開。水層以 EtOAc (3x)萃取。合併之有機層用鹽水洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，得6.6克醇，為黃色油體。用己烷/二乙醚重結晶分離出對硝基化合物。

步驟4

於步驟3所得醇(3.6克，16毫莫耳)於DMF(10毫升)內的溶液中加第三丁基二甲基甲矽烷基氯(4.8克，32毫莫耳)及咪

唑(4.4克, 64毫莫耳)。此溶液於室溫攪拌16小時。此溶液再以水稀釋, 用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層用鹽水洗, 於Na₂SO₄上乾燥, 過濾並濃縮。粗製產物以閃色層分析純化(梯度100: 0-85: 15己烷/EtOAc)得5.0克(92%)甲矽烷基醚, 為澄清油體。

步驟5

乙醯基丙酮酸銅(II)(962毫克, 3.67毫莫耳)於EtOH(80毫升)內的泥樣物中於0°C緩慢加硼氫化鈉(1.67克, 44.1毫莫耳)。所得泥樣物於0°C攪拌30分鐘。加由步驟4所得硝基化合物(5.0克, 14.7毫莫耳)於EtOH(80毫升)內的泥樣物, 所得溶液於0°C攪拌並任其升至室溫2.5小時。緩慢加水(10毫升)於此溶液中。然後將溶液用矽藻土過濾並濃縮。粗製產物於水及CH₂Cl₂間分開。水層用CH₂Cl₂(3x)萃取。將合併之有機層於Na₂SO₄上乾燥, 過濾並濃縮, 得4.24克苯胺, 為暗色油體。此產物直接使用不需純化。

步驟6

將1,2-二氯乙烷(75毫升)內的步驟5所得苯胺(4.24克, 13.7毫莫耳)用酮3(4.07克, 13.7毫莫耳)及乙酸(1.34毫升, 23.3毫莫耳)處理, 再用三乙醯氧基硼氫化鈉(7.26克, 34.3毫莫耳)在實例1步驟3所述條件下處理。粗製產物作閃色層分析(梯度9: 1至1: 3己烷/EtOAc)純化, 得4.2克(52%)苯胺, 為黃色油體。

步驟7

於步驟6所得苯胺(4.2克, 7.1毫莫耳)於DMF(50毫升)內的

溶液中加苄基溴(2.56毫升, 21.4毫莫耳), Cs_2CO_3 (6.97克, 21.4毫莫耳)及碘化鉀(236毫克, 1.42毫莫耳)。此混合物於75°C加熱16小時。將溶液冷至室溫並於水及EtOAc間分開。水層用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層用鹽水洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾並濃縮。粗製油體以閃色層分析純化(梯度100:0至65:35己烷/EtOAc), 得2.2克(45%)澄清油體。

步驟8

於步驟7所得胺基甲酸酯(2.1克, 3.1毫莫耳)於EtOH(50毫升)內的溶液中加4 N HCl(20毫升, 於二噁烷內的溶液)。此溶液於室溫攪拌3小時。將溶液濃縮。將油體溶於MeCN(10毫升)。於此溶液中加嘧啶酸5(705毫克, 4.6毫莫耳), EDCI(883毫克, 4.6毫莫耳), HOBt(621毫克, 4.6毫莫耳)及 iPr_2NEt (5.4毫升, 31.0毫莫耳)。此溶液於室溫攪拌16小時。將此溶液濃縮, 於EtOAc及 NaHCO_3 (水溶液)間分開。水層用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層用鹽水洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾並濃縮。粗製油體以閃色層分析純化(1:1丙酮/己烷), 得1.5克醯胺。

步驟9

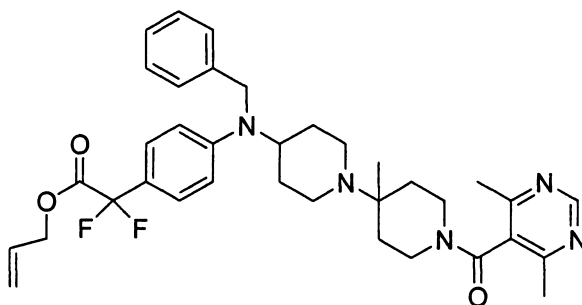
於步驟8所得乙基酯(1.0克, 1.7毫莫耳)於EtOH(30毫升)內的溶液中加2 M LiOH(1.7毫升, 3.4毫莫耳)。此溶液於室溫攪拌6小時。將溶液濃縮, 得羧酸鋰鹽。

步驟10

於步驟9所得羧酸鹽(95毫克, 0.16毫莫耳)於MeCN(1毫升)內的溶液中加環丁基胺(0.041毫升, 0.48毫莫耳), EDCI(92

毫克，0.48毫莫耳)，HOBt(66毫克，0.48毫莫耳)及*i*Pr₂NEt(0.084毫升，0.48毫莫耳)。此溶液於室溫攪拌16小時。將溶液濃縮，於EtOAc及1 M NaOH(水溶液)間分開。水層用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層用鹽水洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以製備用TLC純化(2：1丙酮/己烷)，得18毫克(18%)，為澄清油體。此產物的HCl鹽係藉加4 N HCl(二噁烷溶液)生成，再蒸發。就C₃₇H₄₉N₆O₃ (MH⁺)計算：625.3866；實測：625.3827。

實例 4：



步驟 1

於4-胺基苯基乙酸(10克，66.2毫莫耳)於烯丙基醇(50毫升)內的溶液中加H₂SO₄(4.1毫升，79.3毫莫耳)。將此溶液加熱至回流3天。然後將溶液濃縮，於NaHCO₃水溶液及CH₂Cl₂間分開。水層用CH₂Cl₂(3x)萃取。合併之有機層於Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮。

步驟 2

將步驟1所得苯胺(5.1克，26.7毫莫耳)以酮3(7.9克，26.7毫莫耳)，乙酸(3.1毫升，53.4毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(17克，80.1毫莫耳)根據實例1步驟3所述條件處理。經閃

色層分析(梯度2:1至1:0 EtOAc/己烷)純化後得產物, 為淺黃色油體。

步驟3

將DMF(30毫升)內的步驟2所得苯胺(4.3克, 9.1毫莫耳)以苄基溴(3.27毫升, 27.4毫莫耳), 碘化鉀(604毫克, 3.64毫莫耳)及Cs₂CO₃(8.9克, 27.4毫莫耳)在實例1步驟4所述條件下處理。經閃色層分析(1:1 EtOAc/己烷)純化後得產物, 為淺黃色油體。

步驟4

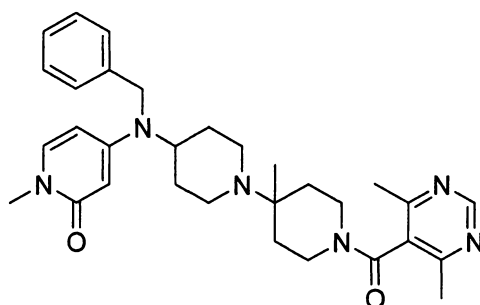
於無水THF(50毫升)內的步驟3所得烯丙基酯(1.16克, 2.1毫莫耳)內於-78°C加雙(三甲基甲矽烷基)醯胺化鉀(1 M, 於己烷內的溶液, 6.2毫莫耳)。此溶液於-78°C攪拌5分鐘。將N-氟苯磺醯胺(1.95克, 6.2毫莫耳)於THF(10毫升)內的溶液加於烯醇酸鹽溶液內, 所得溶液於-78°C攪拌20分鐘。將水倒入此冷反應混合物內。待混合物升至室溫後, 水層用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層用鹽水洗, 於Na₂SO₄上乾燥, 過濾並濃縮。粗製產物作閃色層分析純化(梯度100:0至65:35己烷/EtOAc), 得660毫克(53%), 為橘色油體。

步驟5

將CH₂Cl₂(6毫升)內的步驟4所得胺基甲酸第三丁酯(685毫克, 1.12毫莫耳)以TFA(3毫升)如實例1步驟5所述條件處理。收取後, 將粗製自由態胺溶於MeCN(3毫升)內, 以噻啉5(136毫克, 1.54毫莫耳), EDCI(296毫克, 1.54毫莫耳), HOBt(208毫克, 1.54毫莫耳)及iPrNEt(0.532毫升, 3.0毫莫耳)

耳)在實例1步驟6條件下處理。經閃色層分析(梯度1:9至2:3丙酮/己烷)純化後得鹽胺產物(190毫克, 27%), 為澄清油體。此產物的HCl鹽係藉加4 N HCl(二噁烷溶液)繼之蒸發生成。就 $C_{36}H_{44}F_2N_5O_3(MH^+)$ 作HRMS計算: 632.3412; 實測: 632.3442。

實例5:



步驟1

於4-氯-2-羥基吡啶(500毫克, 3.86毫莫耳)於苯(8毫升)內的溶液中加 K_2CO_3 (1.6克, 11.6毫莫耳), 碘甲烷(2.3毫升, 11.6毫莫耳)及碘化四丁基銨(144毫克, 0.39毫莫耳)。此混合物於室溫攪拌24小時。加水, 此混合物用EtoAc(3x)萃取。合併之有機層於 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾, 濃縮。粗製產物作製備用TLC純化(1:1己烷/丙酮), 得449毫克產物(81%), 為結晶固體。

步驟2

將 CH_2Cl_2 內的酮3(5.0克, 16.9毫莫耳)以苄基胺(1.67毫升, 15.3毫莫耳), 三乙鹽氧基硼氫化鈉(3.89克, 18.4毫莫耳)及乙酸(1.1毫升, 18.4毫莫耳)在實例1步驟3所述條件下處理。經閃色層分析(20:1 CH_2Cl_2 /7 N NH_3 , 於MeOH內)

得產物(5.79克，98%)。

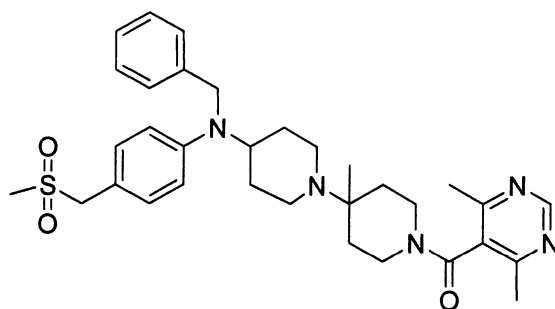
步驟3

於甲苯(3毫升)內的步驟2所得胺(270毫克，0.70毫莫耳)中加步驟1所得氯化物(100毫克，0.70毫莫耳)，乙酸鈮(II)(31毫克，0.14毫莫耳)，第三丁氧化鈉(270毫克，2.8毫莫耳)及三-第三丁基膦(110毫克，0.56毫莫耳)。此混合物於110°C加熱19小時。再將混合物冷至室溫，以EtOAc稀釋，用矽藻土過濾。於濾過物中加1 M NaOH。水層用EtOAc (2x)萃取。合併之有機層以鹽水洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物作製備用TLC(1:1己烷/丙酮)純化，得產物(58毫克，17%)，為橘色油體。

步驟4

將MeOH(1毫升)內的步驟3所得胺基甲酸第三丁酯(58毫克，0.12毫莫耳)以4 N HCl(0.3毫升，於二噁烷內的溶液)在實例3步驟8條件下處理。粗製HCl鹽以嘧啶酸5(55毫克，0.36毫莫耳)，EDCI(46毫克，0.24毫莫耳)，HOBt(32毫克，0.24毫莫耳)及iPr₂NEt(0.84毫升，0.48毫莫耳)在實例3步驟8條件下處理。粗製產物以製備用TLC(95:5EtOAc/三乙基胺)純化，得46毫克(66%)，為油體。此產物的HCl鹽係藉加4 N HCl(二噁烷溶液)並繼之蒸發製得。就C₃₁H₄₁N₆O₂(MH⁺)計算：529.3291；實測：529.3269。

實例6：



步驟 1

將 4-胺基苄基醇 (1.23 克，10 毫莫耳) 於 DMF (10 毫升) 內的溶液以第三丁基二甲基甲矽烷基氯 (1.5 克，10 毫莫耳) 及咪唑 (820 毫克，12 毫莫耳) 如實例 3 步驟 4 所述處理。粗製產物 (1.98 克) 直接使用不必純化。

步驟 2

將 CH_2Cl_2 (30 毫升) 內的步驟 1 所得苯胺 (1.98 克，8.35 毫莫耳) 以酮 3 (2.47 克，8.35 毫莫耳)，三乙醯氧基硼氫化鈉 (3.52 克，16.7 毫莫耳) 及乙酸 (1.0 毫升，16.7 毫莫耳) 在實例 1 步驟 3 條件下處理。經閃色層分析 (7:3 己烷/丙酮) 純化後得產物 (1.7 克，39%)。

步驟 3

將 DMF (15 毫升) 內的步驟 2 所得苯胺 (1.7 克，3.29 毫莫耳) 以苄基溴 (0.59 毫升，4.93 毫莫耳)， Cs_2CO_3 (2.14 克，6.58 毫莫耳) 及碘化鉀 (10 毫克) 在實例 1 步驟 4 條件下處理。經閃色層分析 (7:3 己烷/丙酮) 純化後得產物 (1.84 克，92%)。

步驟 4

將於 2:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (7 毫升) 內的步驟 3 所得胺基甲酸第三丁酯 (500 毫克，0.82 毫莫耳) 藉加 4 N HCl (6 毫升，二噁烷內的溶液) 在實例 3 步驟 8 條件下處理。將 CH_2Cl_2 (3 毫升)

內的自由態胺以嘧啶 5(105 毫克)，HOBt(123 毫克)，EDCI(175 毫克)及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (147 毫克)在實例 1 步驟 6 所述條件下處理。經以製備用 TLC 純化後得產物。

步驟 5

將二噁烷(3 毫升)內的步驟 4 所得苺基醇(50 毫克，0.09 毫莫耳)以水(5 滴)，4 N HCl(水溶液)(0.1 毫升)及甲烷亞磺酸鈉鹽(51 毫克，0.43 毫莫耳)處理。此溶液於 55°C 攪拌 4 小時。此混合物以 NaHCO_3 (水溶液)處理，用 EtOAc 萃取。有機層於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以製備用 TLC(9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)純化，得產物(30 毫克，57%)。此產物 HCl 鹽係藉加 4 N HCl(二噁烷內的溶液)並蒸發生成。就 $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}(\text{MH}^+)$ 計算：590.3165；實測：590.3187。

用本發明所述化合物製備醫藥組合物時可用固體或液體的惰性的醫藥上可接受的載劑。固體形式的製劑包括錠，可分散的顆粒，膠囊，扁囊劑及塞劑。錠及錠可含約 5 至約 95% 的活性成分。適宜的固體載劑是此技藝已知的，例如碳酸鎂，硬脂酸鎂，滑石粉，糖或乳糖。錠、散、扁膠囊及膠囊可以適於經口給予的固體形式的劑形使用。醫藥上可接受的載劑的例及各種組合物的製造方法可見於 A. Gennaro(ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition,(1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania。

液體形式的製劑包括溶液、懸浮劑及乳液。其例包括，但不限於，供非經腸給予的水或水-丙二醇溶液或加了甘味製及混濁劑的供口服的溶液，懸浮液及乳液。液體形式的

製劑也可包括供鼻內給予的溶液。

供吸入給予的噴霧製劑可包括溶液及散形式的固體，其可與醫藥上可接受的載劑如惰性壓縮氣體，如氮，組合。

也包括固體形式的製劑，其可於使用前短時間轉化成液體形式的製劑供經口或非經腸給予。該等液體形式包括溶液，懸浮液及乳液。

本發明化合物也可經皮投送。經皮組合物可為霜、洗液、噴霧劑及/或乳液形式，並可包括於經皮使用的基質或儲存器型的絆內，如此目的所習用者。

本發明化合物也可經口、靜脈內、鼻內或皮下給予。

化合物較佳是經口給予。

醫藥製劑較佳是單位劑型。以此形式，製劑又可分成適宜大小的單位劑型，內含治療有效量的式I化合物。

製劑單位劑量內的活性化合物的量可作變化或從約10毫克至約500毫克，較佳是從約25毫克至約300毫克，更佳是從約50毫克至約250毫克，最佳是從約55毫克至約200毫克作調整，根據特定使用而定。

本發明化合物實際使用量可根據病人類需要及要治療的情況嚴重程度變化。特定情形下適宜劑量的決定是在此技藝範圍內的。為便利起見，每日總劑量可以分開，根據需要白天分成數份給予，

本發明化合物及/或其醫藥上可接受的鹽的量及給予頻率可根據臨床醫生的判斷考慮及年齡、病情及病人類體型及要治療的症狀的嚴重性而作調整。一般每日劑量是約100

毫克/天至約300毫克/天，較佳是150毫克/天至250毫克/天，更佳是約200毫克/天，分成二至四劑。

用以與本發明化合物組合的NRTIs、NNRTIs、PIs及其他劑的劑量及投藥方案可由臨床醫生根據包裝說明書批准的劑量及投藥方案並考慮病人類的年齡、性別及病情以及要治療的病情的嚴重性而作決定。

於較佳具體實施例中，本發明化合物可藉給予需此治療的病人類治療有效量的一或多種式I化合物，較佳是與一或多種醫藥上可接受的載劑組合，用於治療人類免疫不全病毒。一或多種，較佳是一至四種，用於抗HIV-1治療的抗病毒劑可與本發明化合物組合使用。抗病毒劑可與本發明一或多種化合物組合成單一劑型。一或多種本發明化合物及抗病毒劑可以任何順序給予，例如，相繼、合併或同時給予。此組合治療中各活性劑的量可不同量(劑量)或相同量(劑量)。各活性劑可以固定量存在於同一劑型內，例如10毫克申請專利範圍第1項化合物及10毫克抗病毒劑可存在於單一錠內，此種"單一錠"的說明可為，例如，抗膽固醇藥物 VYTORIN[®](可由 Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, kenilworth, New Jersey購得)。

可與本發明化合物組合使用的抗病毒劑包括核苷及核苷酸反轉錄酶抑制劑，非核苷反轉錄酶抑制劑，蛋白酶抑制劑及其他列於下面的不屬於該等的抗病毒藥物。抗病毒劑的特定例包括，但不限於，齊多夫定(zidovudine)，拉米夫定(lamivudine)，扎西胞苷(zalcitabine)，地達諾新

(didanosine)，司他夫定(stavudine)，阿波卡韋(abacavir)，阿德福韋(adefovir)，地披福西(dipivoxil)，洛布卡韋(lobucavir)，BCH-10652，依米催西他賓(emitricitabine)，beta-L-FD4，DAPD，洛頓諾新(lodenosine)，奈韋拉平(nevirapine)，地拉韋定(delaviridine)，依非韋倫(efavirenz)，PNU-142721，AG-1549，MKC-442，(+)-calanolide A and B，沙喹那韋(saquinavir)，吲哚那韋(indinavir)，利托那韋(ritonavir)，奈非那韋(nelfinavir)，拉新那韋(lasinavir)，DMP-450，BMS-2322623，ABT-378，安潑那韋(amprenavir)，羥基脲(hydroxyurea)，利巴韋林(ribavirin)，IL-2，IL-12，噴他福賽(pentafuside)，Yisum No. 11607及AG-1549。特別是稱作HAART的組合可與本發明化合物用於此組合。

與一種以上的活性劑作組合治療時，而此活性劑是分離的劑量調配物時，活性劑可分別給予或結合給予。此外，一種成分的給予可在其他劑給予之前或同時或相繼給予。

本發明另一方面提供治療實體器官移植排斥，移植物對抗寄主疾病，關節炎，類風濕關節炎，發炎性腸疾病，異位性皮炎，牛皮癬，氣喘，過敏或多發性硬化的方法，此法包括給予需此治療的病人類治療有效量的一或多種式I化合物，較佳是與一或多種醫藥上可接受的載劑混合的。於另一具體實施例中，此治療實體器官移植排斥，移植物對抗寄主疾病，關節炎，類風濕關節炎，發炎性腸疾病，異位性皮炎，牛皮癬，氣喘，過敏或多發性硬化的方法尚

包括給予一或多種其他的用於治療該疾病的劑與一或多種式I化合物的組合。

已知的治療實體器官移植排斥，發炎性腸疾病及多發性硬化的可與本發明化合物組合給予的劑如下：

實體器官移植排斥，移植物對抗寄主疾病：免疫抑制劑如環孢素及白細胞間介素-10(IL-10)，他克莫司(tacrolimus)，抗淋巴球蛋白，OKT-3抗體及類固醇；

發炎性腸疾病：IL-10(見美國專利5,368,854號)，類固醇及阿若非啶(azulfidine)。

類風濕關節炎：甲胺喋呤(methotrexate)，硫唑嘌呤(azathioprine)，環磷醯胺(cyclophosphamide)，類固醇及霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)；

多發性硬化：干擾素- β ，干擾素- α 及類固醇。

本發明又一方面係關於套件，其包括於單一包裝的分別容器內有醫藥組合物組合治療人類免疫不全病毒。於一容器內是醫藥組合物，含一或多種醫藥上可接受的載劑內的一或多種式I化合物，於另一容器內是一或多種含有效量的一或多種抗病毒劑或其他用於治療人類免疫不全病毒的藥劑的醫藥組合物，其是於一和多種醫藥上可接受的載劑內。

本發明HIV-1治療的目的是減少HIV-1-RNA病毒載荷低於可測出的極限。本發明說明中"HIV-1RNA可測出的極限"一詞意謂以多週期反轉錄PCR方法作定量測定時，病人類每毫升血漿中少於約200至少於約50 HIV-1-RNA模板(copies)。HIV-1-RNA於本發明較佳是以Amplicor-1 Monitor

1.5(可由 Roche Diagnostics)或 Nuclisens HIV-1 QT-1 方法測定。

用於測定 CCR5 拮抗活性及 HIV 複製抑制活性的鑑定於專利申請系列 INO1481K 內有詳細說明。下述鑑定用以測定本發明化合物的 CCR5 拮抗活性及 HIV 複製抑制活性。

趨化性鑑定：趨化性鑑定為功能鑑定，其定性試驗化合物的激動對抗拮抗性質。此種鑑定測出非黏壁(non-adherent)鼠細胞系表達人類 CCR5(BaF-550)對試驗化合物或天然配位體(即 RANTES, MIP-1 β)發生反應而遷移過膜的能力。細胞遷移過可滲透的膜朝向有激動活性的化合物。拮抗劑化合物不僅不能誘發趨化性而且也能抑制細胞對已知的 CCR5 配位體反應而遷移。本發明化合物的活性也以趨化性鑑定測定。

趨化性鑑定工序：將 Ba/F3-hCCR5 無性繁殖系 550(a.k.a. B550)細胞於加了 10% 胎牛血清(FBS)、1X Pen-Strep、1 X Glutamax、1 X HEPES、1 X 2-氫硫基乙醇及 mIL-3 的 RPMI-1640 內以 1 微克/公升培養。除非另有說明，所有的組織培養試劑是購自 Invitrogen(Carlsbad, California)。FBS 係得自 Gemini Bio-Products, Woodland, California。鼠 IL-3 係得自 R and D Systems, Minneapolis, Minnesota。

人類 MIP-1 β (hMIP-1 β)是購自 R and D Systems，以終濃度 1 nM 用於此鑑定。化合物係於 DMSO 內重建並以趨化性鑑定基質稀釋，由 0.1 nM 至 1000 nM(終濃度)。

鑑定時，先將細胞於純 RPMI 1640 介質內洗二次，然後再

以適宜的濃度懸浮於鑑定介質內。鑑定介質係於RPMI 1640內含10% Ba/F3構成。鑑定所用細胞終密度約 2.5×10^6 個細胞/毫升。趨化性是用有5微米過濾孔大小的96-凹 ChemoTx system[®](NeuroProbe, Inc., Gaithersburg, Maryland, Cat. # : 101-5)進行。

化合物係根據製造商說明用於拮抗趨化性研究。簡言之，是將每一化合物與hMIP-1 β 混合，於96-凹 ChemoTx system之底凹內置約29微升混合物。將過濾器置於頂部，將25微升與適宜濃度的化合物混合的細胞置於過濾器上。將組合的碟於37°C在濕室內培養2小時。培養完後，刮除細胞並將碟系統以1000轉/分鐘於IEC Centra-8R離心器上離心5分鐘。移除過濾器篩，將ChemoTx碟倒置於裝有漏斗的96凹碟上。將碟系統以1000轉/分鐘離心5分鐘。以介質將凹內的容積增至100微升，使碟休息約20分鐘。用購自Promega(Madison, Wisconsin)的Cell Titer Glo Luminescent Assay 及 TROPIX TR717 Microplate Luminometer(PE Applied Biosystems, Boston, Massachusetts)根據製造商說明測定遷移的細胞數。

螢光素酶複製鑑定：

由Dr. Susan Pontow(Washington University, St. Louis MO)取得編碼全長以HIV-1 ADA Bgl II片代替有gp 120 V-3回折(loop)的HIV-1 pNL-4-Luc基因組的質粒，YU-2或HxB(ADA-Luc-FL, YU-2-Luc-FL及HxB-Luc-FL)。用Superfect(Qiagen)或Mirus 感染試劑將質粒轉染至293T細胞，以產生複製競

爭螢光素酶報道基因原種(reporter virus stocks)。轉染後48小時收集病毒原種，滴定U-87-CCR5或CXCR4細胞產生的螢光素酶。將U87-CD4-CCR5細胞(104/凹)置於96凹細胞培養碟內並培養過夜。移除培養基，用50微升新鮮培養基(DMEM, 10% FCS)及50微升以培養基稀釋的化合物。用化合物於37°C培養細胞1小時。移出生成之上清液，代之以20微升含化合物的培養基，並以等量的稀釋的或未稀釋的病毒原種於37°C感染3-4小時。用DMEM洗細胞一次，加200微升含化合物的培養基。將培養物培養3天，細胞於螢光素酶溶胞緩衝液(Promega, Madison, WI)內溶解，並轉移至Immulon碟(Dynex Technologies, Chantilly VA)。於溶胞產物內加入等容積的螢光素酶基質(Promega, Madison WI)，立即以Wallac Luminometer讀碟。用GraphPad PRISM軟體測定50%及90%抑制濃度。

雖則本發明已聯繫前述具體實施例作了說明，此技藝一般人類員會明瞭其還可作多種替換、修正及變化。所有此等替換、修正及變化都被認作是屬於本發明精神及範圍內。

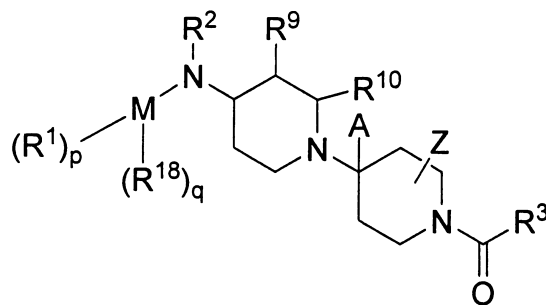
五、中文發明摘要：

本發明於多個具體實施例中提供一類作為CCR5受體抑制劑的新穎雙六氫吡啶化合物，製備該等化合物的方法，含一或多個該等化合物的醫藥組合物，製備包含一或多個該等化合物的醫藥調配物的方法，及使用該等化合物或醫藥組合物治療、預防、抑制或改善與CCR5有關的一或多種疾病的方法。本發明也關於本發明化合物及一或多種抗病毒或其他用於治療人類免疫不全病毒(HIV)藥劑的組合的用途。本發明又關於本發明化合物，單獨的或與其他藥劑的組合，在治療固形器官移植排斥、移植物抗宿主疾病、關節炎、類風濕關節炎、發炎性腸疾病、異位性皮炎、牛皮癬、氣喘、過敏或多發性硬化上的用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種以構造式I代表的化合物



式I

或其醫藥上可接受的鹽，溶劑合物或酯；其中：

p是1-4的數；

q是0-4的數；

M是經 R^1 取代及視需要經 R^{18} 取代的芳基，或經 R^1 取代及視需要經 R^{18} 取代的雜芳基，或N(烷基)吡啶酮，先決條件是在M是N(烷基)吡啶酮時則p是0-4且p分子團可相同或相異，每一p分子團係獨立選自 R^1 及 R^{18} 分子團；

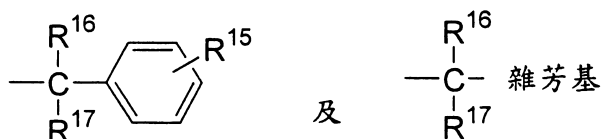
R^1 是選自由下列基團所構成的群：

- 烷基-C(O)-雜環基，
- 烷基-CN，
- 烷基-N(C=O)-烷基-N(R^4R^5)，
- 烷基-N(C=O)-烷基(芳基)-N(R^4R^5)，
- 烷基-N(C=O)-雜環基，
- 烷基-N(C=O)-雜烷基，
- 烷基-N(C=O)-烷基(羥基)(芳基)，

- 烷基-N(C=O)-C(=O)(芳基)，
- 烷基-N(C=O)-C(=O)(烷基)，
- 烷基-N(C=O)-C(=O)(雜芳基)，
- 雜環基，
- 烷氧基-C(O)X，
- 烷基-SO₂-烷基-N(R⁴R⁵)；
- 鹵烷基-C(O)OR⁵，
- 鹵烷基-C(O)-N(R⁵R⁶)，
- 烷基-S(O₂)R⁵，
- S(O₂)(羥基烷基)，
- 烷基-C(O)R⁵，
- 烷基-C(R⁵)(=N-OR⁶)，
- N(C=O)-烷基-N(CHR⁴R⁵)及
- S(O₂)(雜環基)；

R²是選自由H、烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、
 烷基酮、芳基酮、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、
 環烷基烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷氧基烷
 基或醯胺所構成的群；

R³是選自由芳基、6-員的雜芳基、芴基所構成的群；
 及二苯基甲基、6員的雜芳基-N-氧化物，



其中每一該芳基，芴基，二苯基及雜芳基是未經取

代或視需要獨立以1-4個取代基取代的，該等取代基可相同或相異，各取代基是獨立選自由 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及 R^{15} 所構成的群；

R^4 是選自由H，烷基、環烷基、雜環基、羥基烷基、芳基、雜芳基、烷基氧基、 $S(O_2)$ 烷基、 $S(O_2)$ 環烷基、 $S(O_2)$ 芳基烷基、 $S(O_2)$ 芳基、 $C(O)$ 烷基、 $C(O)$ 芳基、 $C(O)$ 芳基烷基、 $C(O)$ 環烷基及 $C(O)NR^5R^6$ 所構的群；

R^5 及 R^6 可相同或相異，各是獨立選自由H、烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基及雜芳基所構成的群；

X是雜環基、 NR^5R^6 、 $-O(\text{烷基})$ 、 $-O(\text{環烷基})$ 或 $-OH$ ；

R^9 ， R^{10} 及Z可相同或相異，各是獨立選自由氫、烷基及鹵烷基所構成的群；

R^{11} 及 R^{12} 可相同或相異，各是獨立選自由烷基、-鹵烷基、鹵素、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$ -鹼基及 $-OCF_3$ 所構成的群；

R^{13} 是選自由氫、H、 R^{11} 、苯基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH=N(OR^{19})$ 、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、吡嗪基、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{20}R^{21})$ 、 $-N(H)C(O)N(H)(\text{氯烷基})$ 、 $-N(H)C(O)N(H)(\text{環烷基烷基})$ 、 $-N(H)C(O)\text{烷基}$ 、 $-N(H)C(O)CF_3$ 、 $-N(H)S(O_2)N(\text{烷基})_2$ 、 $-N(H)S(O_2)\text{烷基}$ 、 $-N(H)S(O_2)\text{環烷基}$ 、 $-N(SO_2CF_3)_2$ 、 $-N(H)C(O)O\text{烷基}$ 、-環烷基、 $-SR^{22}$ 、 $-S(O)R^{22}$ 、 $-S(O_2)R^{22}$ 、 $-S(O_2)N(H)(\text{烷基})$ 、 $-O-S(O_2)$

烷基、 $-O-S(O_2)CF_3$ 、羥基烷基、 $-C(O)N(R^{19}R^{20})$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$ 、 $-OC(O)N(H)(\text{烷基})$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 及 $-B(OC(CH_3)_2)_2$ 所構成的群；

R^{14} 是選自由烷基、-鹵烷基- NH_2 及 R^{15} 取代的苯基所構成的群；

R^{15} 是1-3個取代基，可相同或相異，各是獨立選自由氫、-烷基、-鹵烷基、 $-CF_3$ 、 $-CO_2R^{20}$ 、 $-CN$ 、烷氧基及鹵素所構成的群；

R^{16} 及 R^{17} 可相同或相異，各是獨立選自由氫及烷基所構成的群，或 R^{16} 及 R^{17} 共同形成一個 C_2-C_5 伸烷基並與其共同相聯的碳形成3至6個碳原子的螺旋環；

R^{19} ， R^{20} 及 R^{21} 可各相同或相異，各是獨立選自由H、烷基、芳基、芳基烷基及環烷基所構成的群；

R^{22} 是選自由烷基、-鹵烷基、(C1-C6)羥基烷基、伸烷基、環烷基、芳基及芳基烷基-所構成的群；

R^{18} 是選自由鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、醯胺基、 CF_3 、 OCF_3 、芳基、雜芳基、 $-YR^{23}$ 、 $-C(=O)(C_3-C_8\text{環烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_8\text{雜環基})$ 、 $-(C_1-C_6)\text{烷基}-N(R^{24})SO_2R^{25}$ 、 $-(C_1-C_6)\text{烷基}-C(O)NR^{26}R^{24}$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $(R^{27})\text{芳基}(C_1-C_6)\text{烷基}-$ 、 $(R^{27})\text{雜芳基}(C_1-C_6)\text{烷基}-$ 、 $-C(=O)N(H)OH$ 、 $-(C_1-C_6)\text{烷基}-N(R^{24})C(=O)R^{25}$ 、 $-(C_1-C_6)\text{烷基}-N(R^{24})CO_2R^{25}$ 、 $-(C_1-C_6)\text{烷基}-N(R^{24})C(=O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-(C_1-C_6)\text{烷基}-NR^{24}R^{25}$ 、 $-(C_1-C_6)\text{烷基}-NH_2$ 、

$-(C_1-C_6)$ 烷基 $SO_2NR^{24}R^{25}$ 及 $-SO_2NR^{24}R^{25}$ 所構成的群，其中 R^{18} 可相同或相異，且當有一個以上的 R^{18} 存在時，其係獨立選擇的；

R^{23} 是選自由芳基、經取代的芳基、雜芳基、烷基、鹵烷基及環烷基所構成的群；

R^{26} 及 R^{24} 可相同或相異，各是獨立選自由 H、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_3-C_6) 環烷基所構成的群；

R^{25} 是選自由 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 (C_2-C_6) 羥基烷基、 $-(C_2-C_6)$ 伸烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、-芳基及 -芳基 (C_1-C_6) 烷基所構成的群；

R^{27} 是 1, 2 或 3 個取代基，選自由 H、鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 及 $-NH_2$ 所構成的群，其中 R^{27} 可相同或相異，在有一個以上的 R^{27} 存在時，其係獨立選擇的；

Y 是 $S(O_2)$ 、S、 $S(O)$ 、O 或 CH_2 ；

及

A 是選自由 H、烷基及烯基所構成的群。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 M 是經取代的芳基。

3. 如請求項 1 之化合物，其中 R^1 是選自由如下基團所構成的群：

$-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(O)-$ 雜環基，

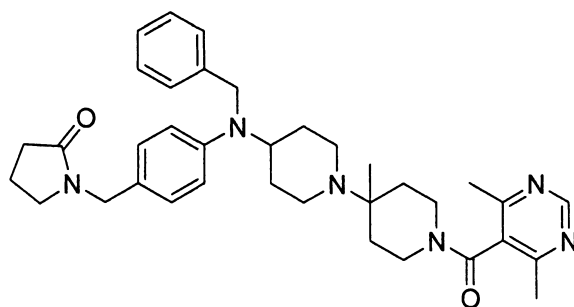
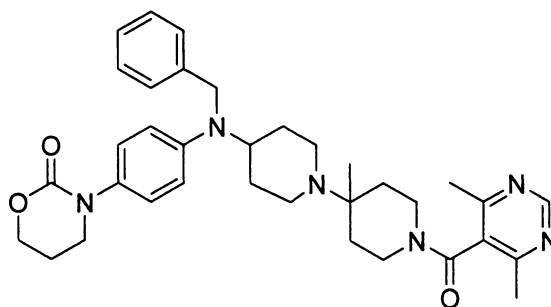
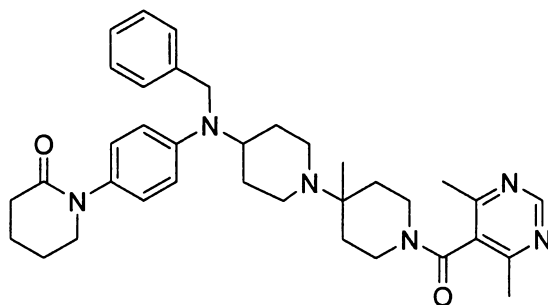
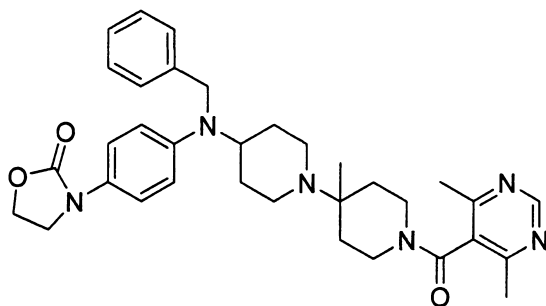
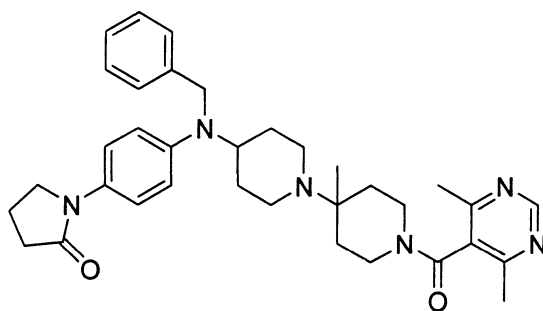
$-(C_1-C_6)$ 烷基 $-CN$ ，

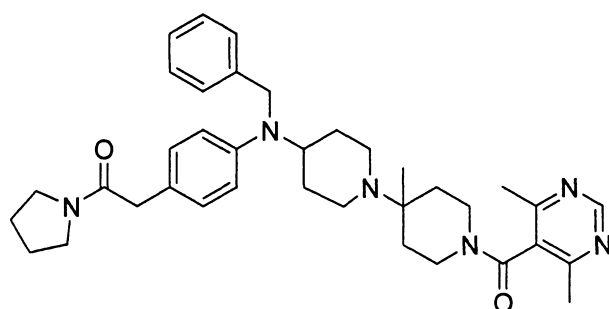
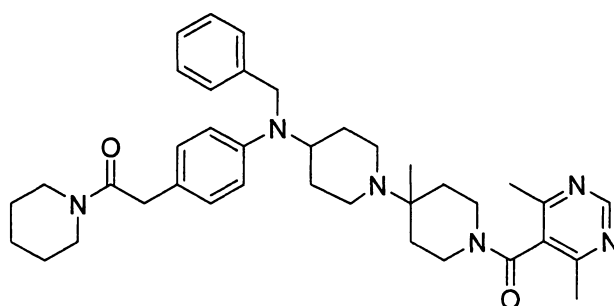
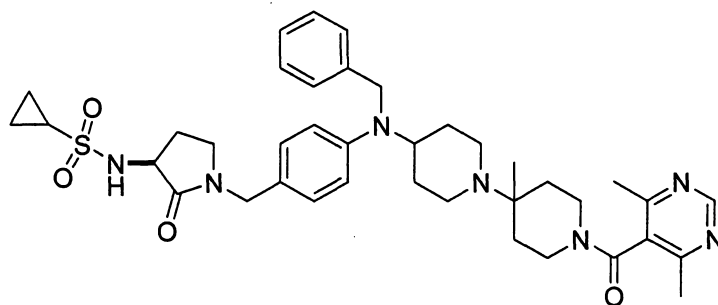
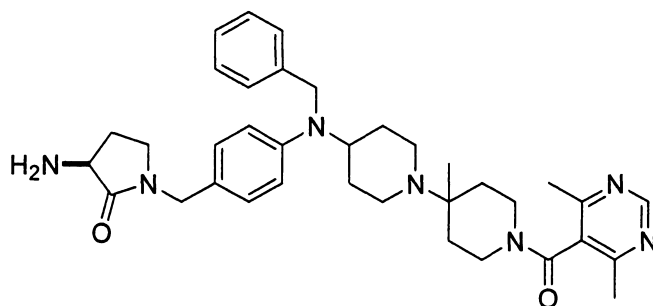
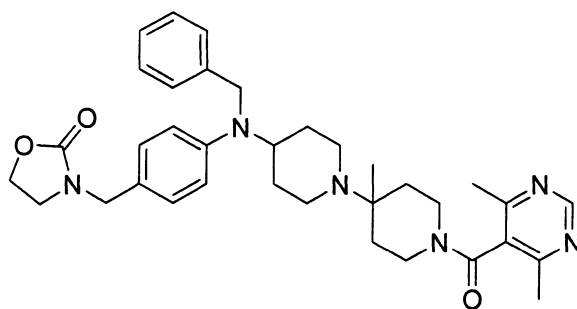
$-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(C=O)-$ (C_1-C_6) 烷基 $-N(R^4R^5)$ ，

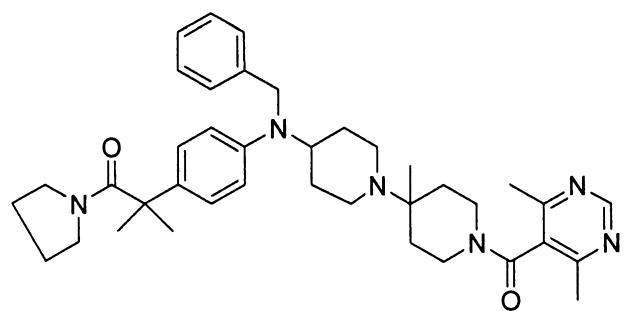
-(C1-C6)烷基-N(C=O)-(C1-C6)烷基(芳基)-N(R⁴R⁵),
 -(C1-C6)烷基-N(C=O)-雜環基,
 -(C1-C6)烷基-N(C=O)雜烷基,
 -(C1-C6)烷基-N(C=O)-(C1-C6)烷基(羥基)(芳基),
 -(C1-C6)烷基-N(C=O)-C(=O)(芳基),
 -(C1-C6)烷氧基-C(O)X,
 -(C1-C6)烷基-SO₂-(C1-C6)烷基-N(R⁴R⁵);
 -鹵(C1-C6)烷基-C(O)OR⁵,
 -鹵(C1-C6)烷基-C(O)-N(R⁵R⁶),
 -(C1-C6)烷基-S(O₂)R⁵,
 -S(O₂)(羥基(C1-C6)烷基),
 -(C1-C6)烷基-C(O)R⁵,
 -(C1-C6)烷基-C(R⁵)(=N-OR⁶),
 -N(C=O)-(C1-C6)烷基-N(CR⁴R⁵)及
 -S(O₂)(環烷基)。

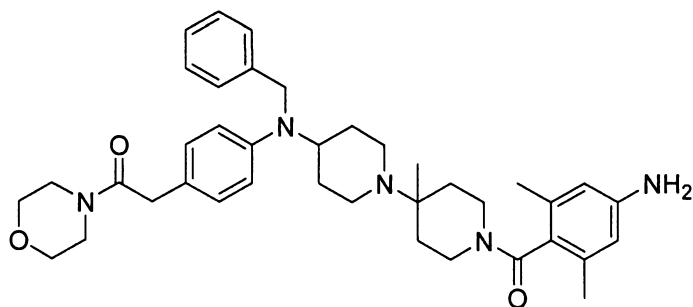
4. 如請求項1之化合物，其中R²是苯基。
5. 如請求項1之化合物，其中R²是苯乙基。
6. 如請求項1之化合物，其中R³是經取代的苯基或經取代的嘧啶。
7. 如請求項1之化合物，其中R³是經一或多個分子團取代的苯基，該等分子團可相同或相異，各是獨立選自由烷基、脲、胺及磺醯胺所構成的群。
8. 如請求項1之化合物，其中R⁴是烷基、羥基烷基、SO₂烷基或C(O)NR⁵R⁶。

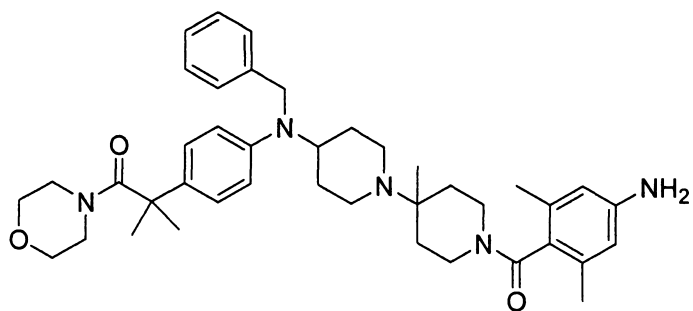
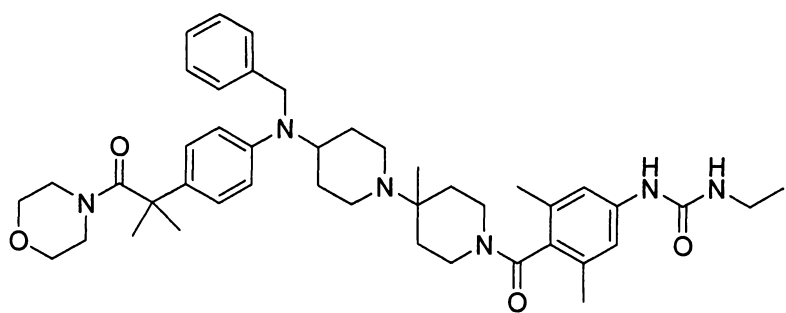
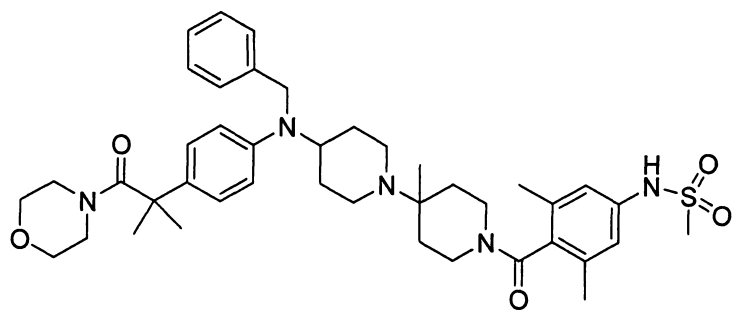
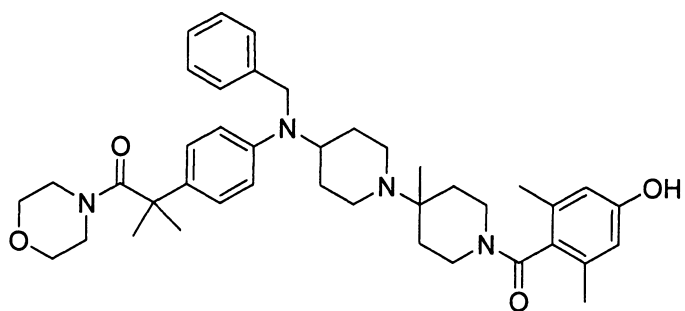
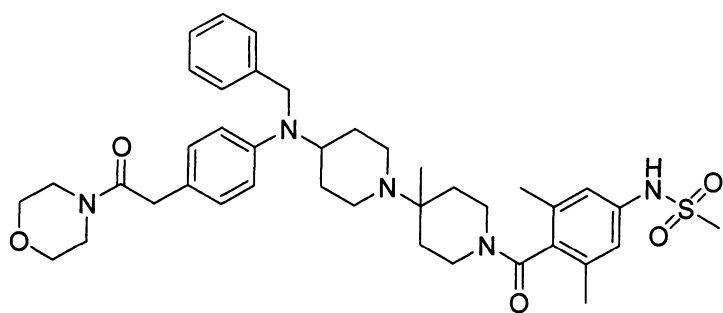
9. 如請求項1之化合物，其中A是甲基。
10. 如請求項1之化合物，其中Z是H。
11. 如請求項1之化合物，其中M是苯基； R^1 是 $-(CH_2)-C(O)-$ 雜環基、 $-(CH_2)CN$ 、 $-(CH_2)-N(C=O)-$ 雜環基、 $-(CH_2)-N(C=O)-CH_2-$ 雜環基、 $-(CH_2)-SO_2-CH_2-NR^4R^5$ 或 $-(CH_2)-C(R^5)(=N-OR^6)$ ； R^3 是經取代的嘧啶，X是雜環基及A是甲基。
12. 如請求項1之化合物，其中M是以一個 R^1 分子團取代的二氫六氫吡啶酮。
13. 如請求項1之化合物，其中p是1-3的數。
14. 如請求項1之化合物，其中q是0。
15. 如請求項1之化合物，其中Y是 $S(O_2)$ 。
16. 如請求項1之化合物，其中 R^1 是選自由下列分子團所構成的群：
 - $CH_2-N(C=O)-$ 嗎福啉，
 - $CH(CH_3)-N(C=O)-$ 嗎福啉，
 - $C(CH_3)_2-C(=O)-$ 吡咯啶，
 - $C(CH_3)_2-C(=O)-$ 六氫吡啶，
 - 吡咯啶酮，
 - 六氫吡啶酮及
 - 噁唑烷酮。
17. 下式化合物：

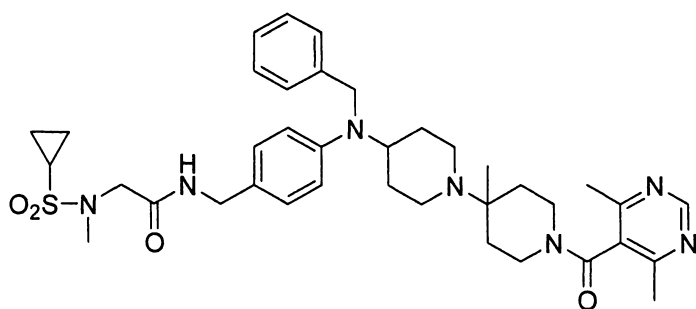
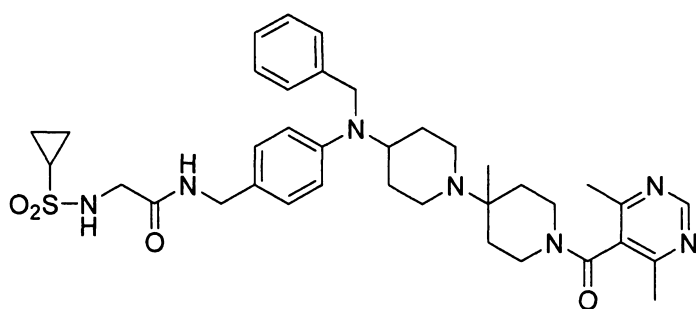
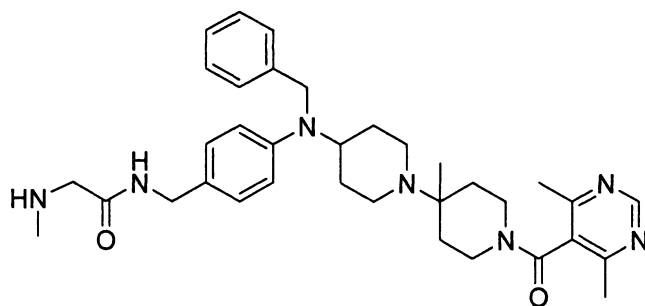
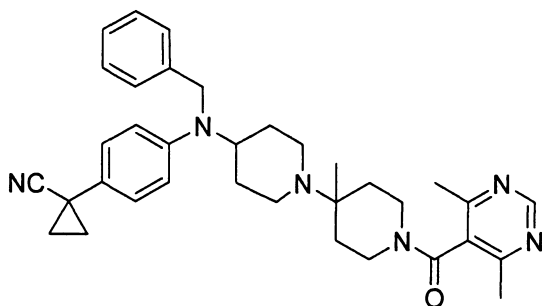
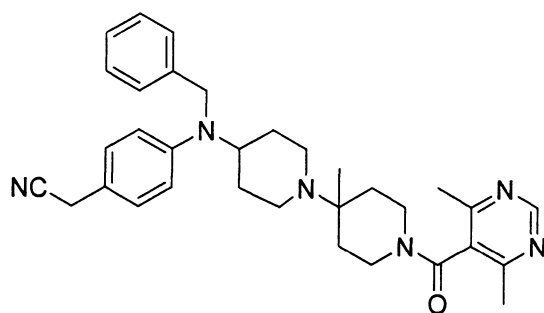


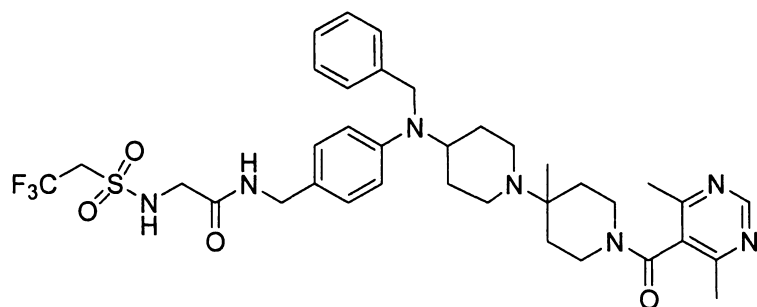
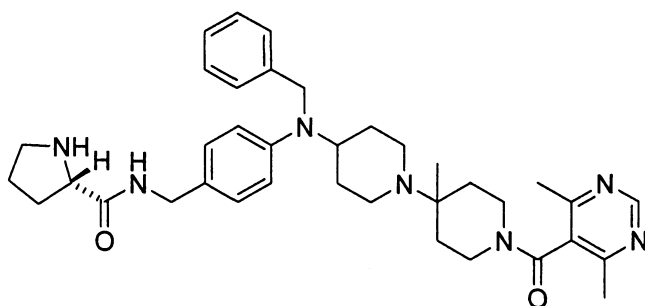
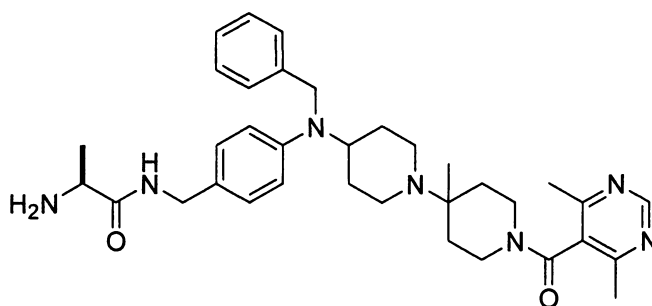
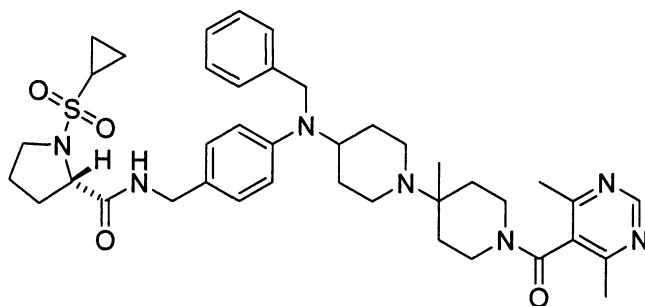
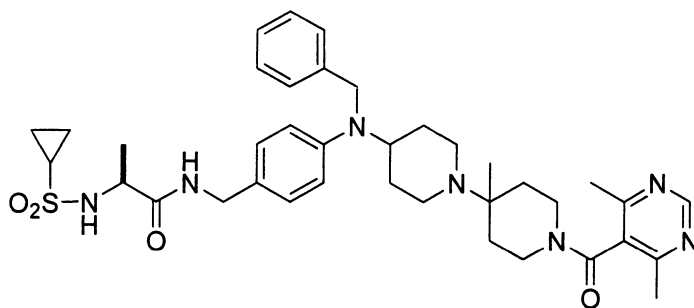


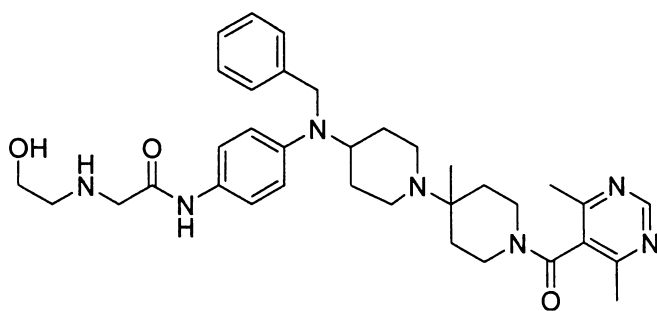
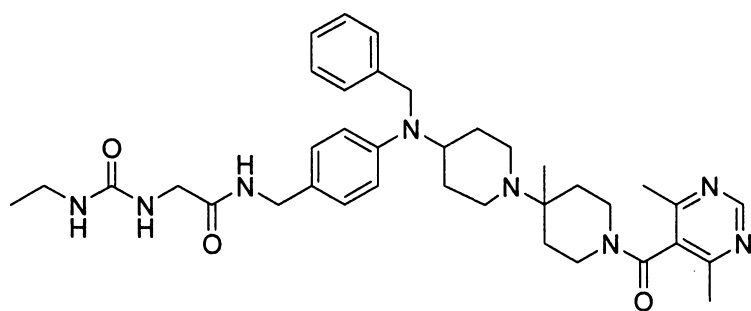
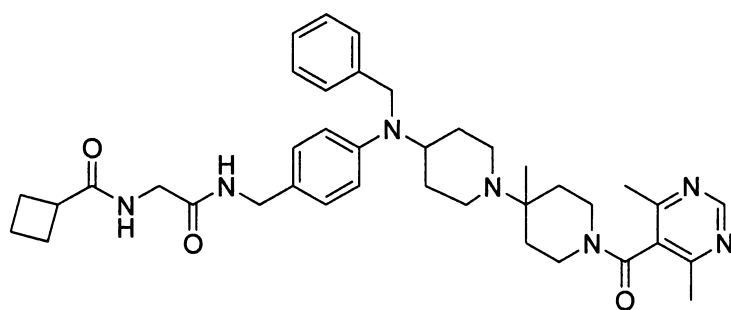
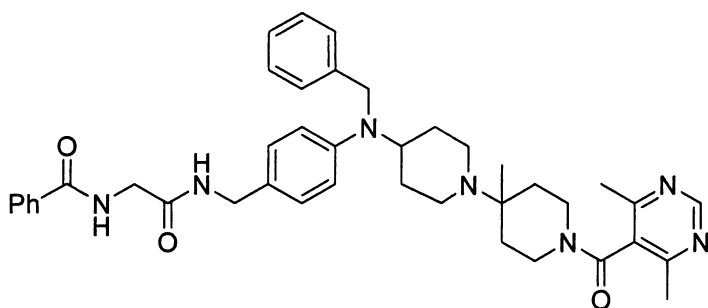
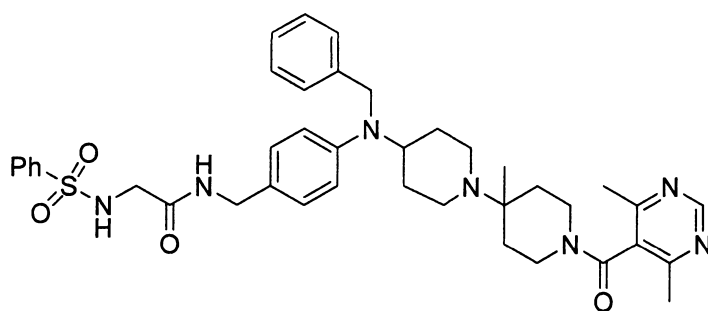


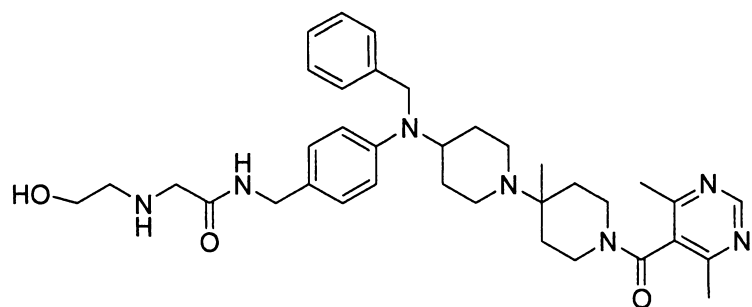
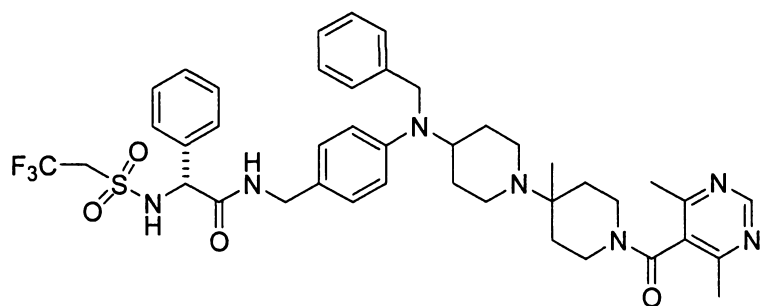
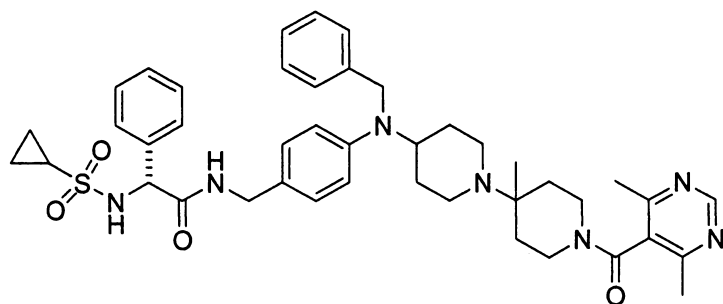
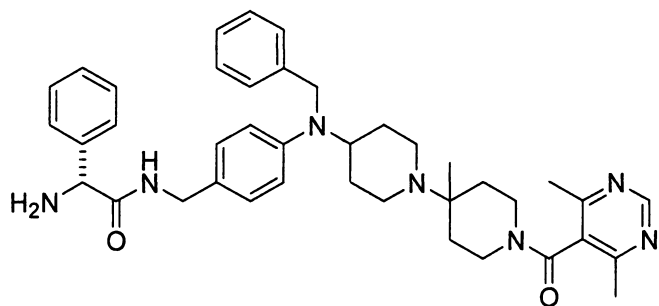
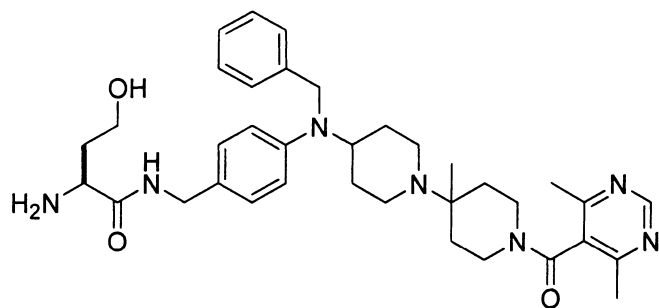


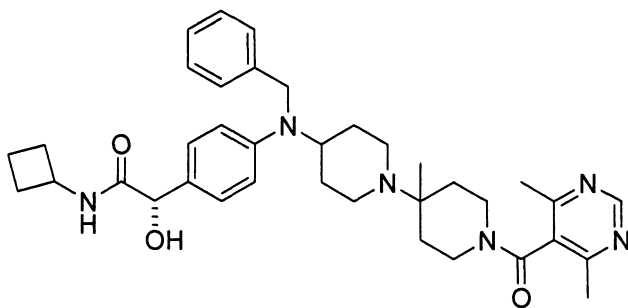
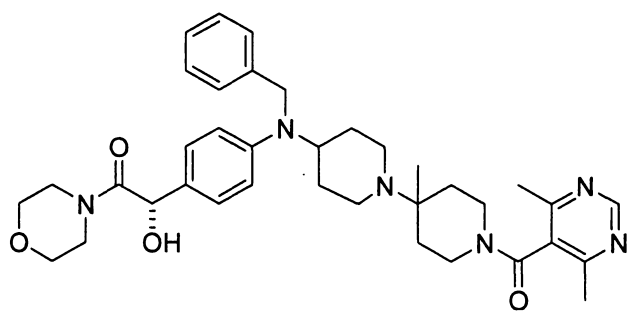
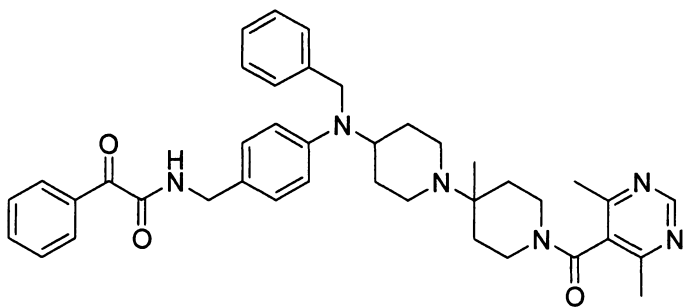
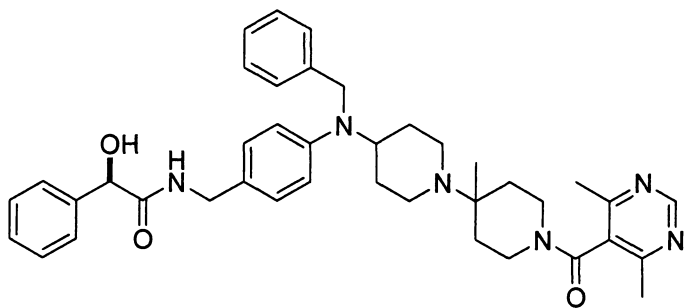
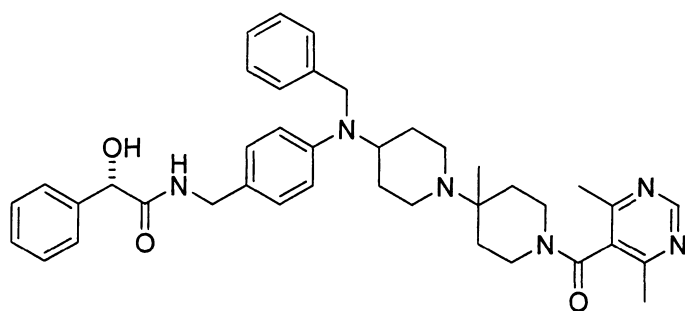


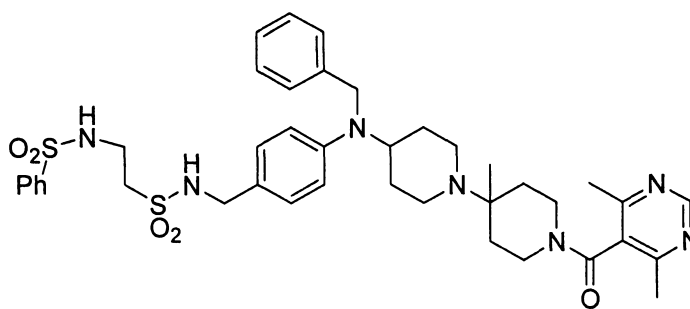
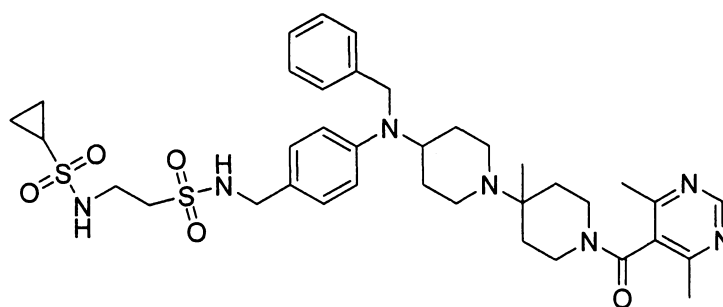
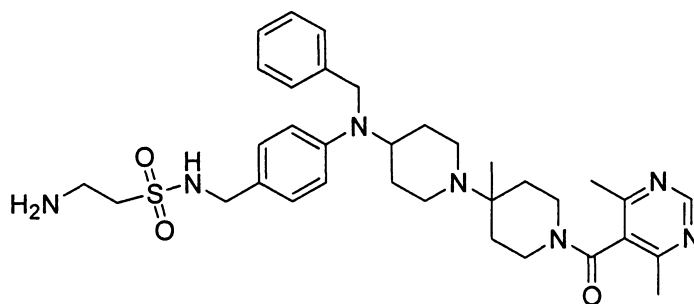
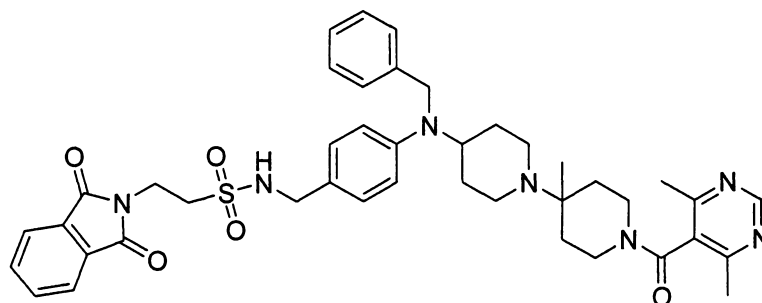
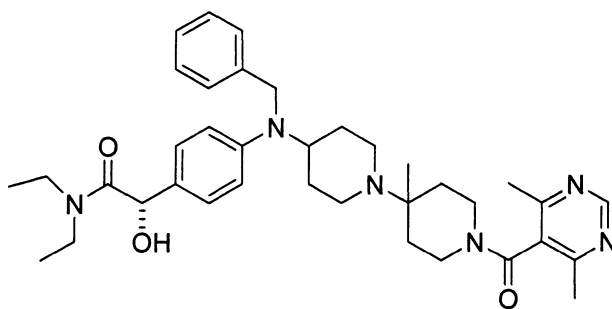


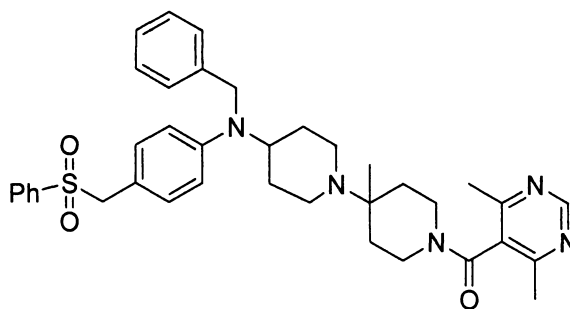
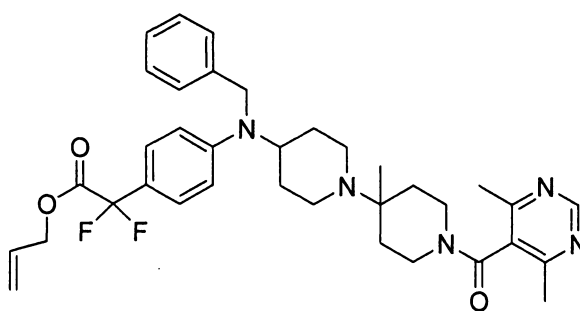
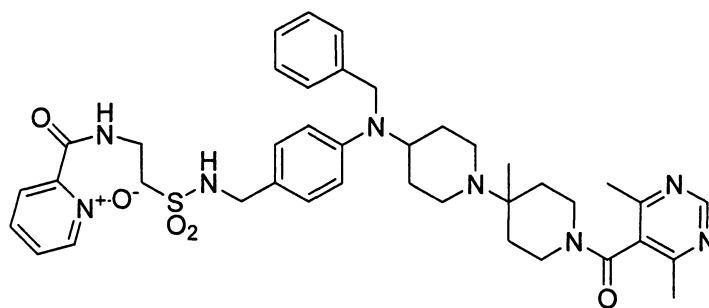
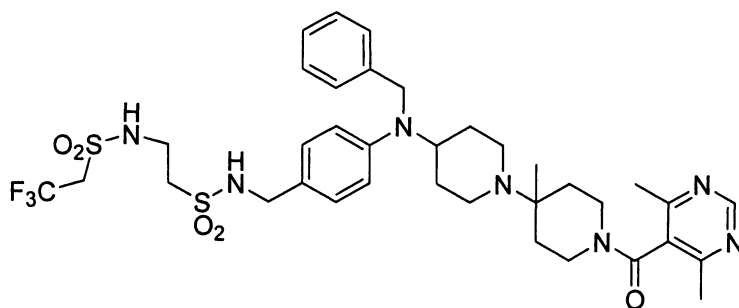
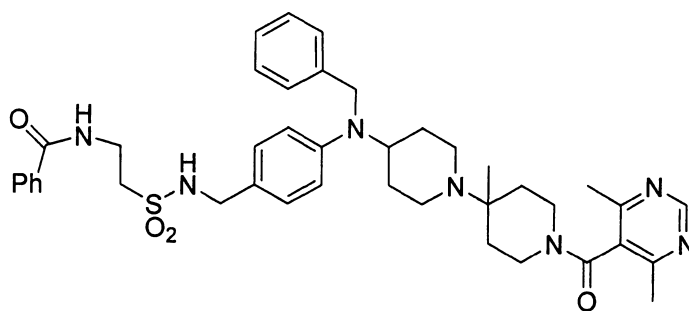


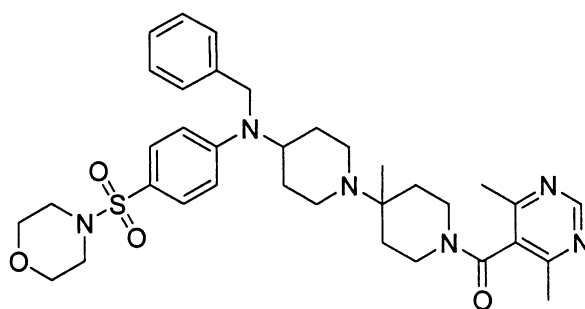
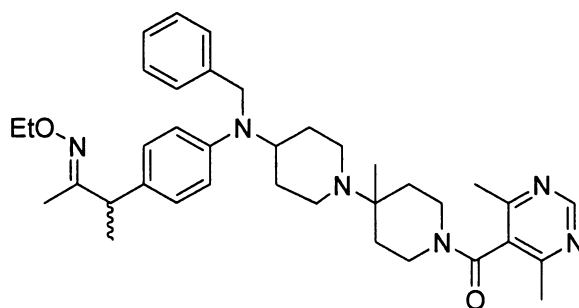
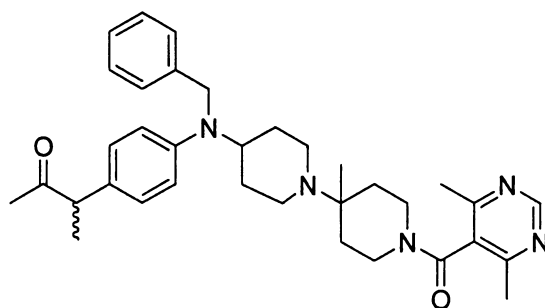
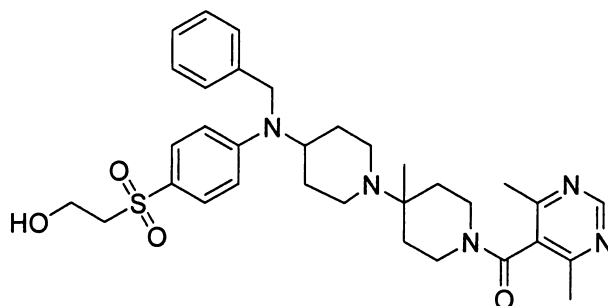
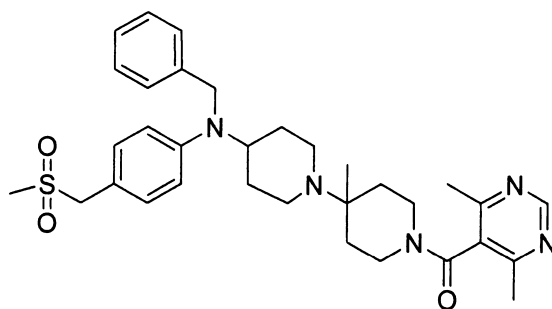


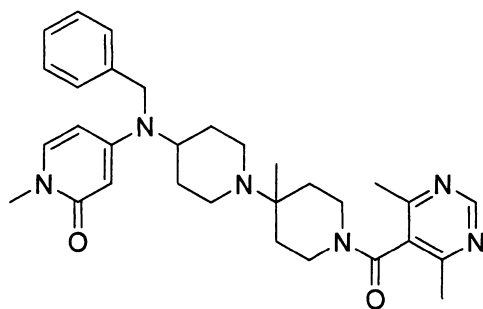






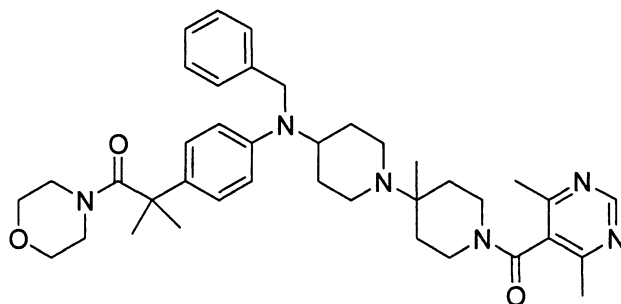
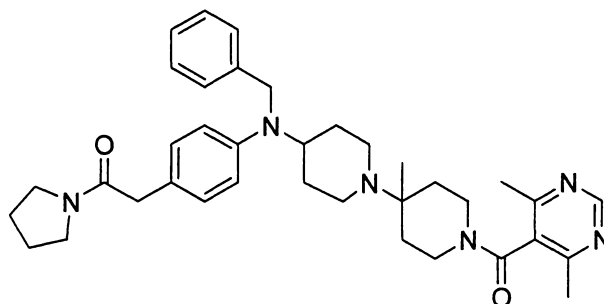
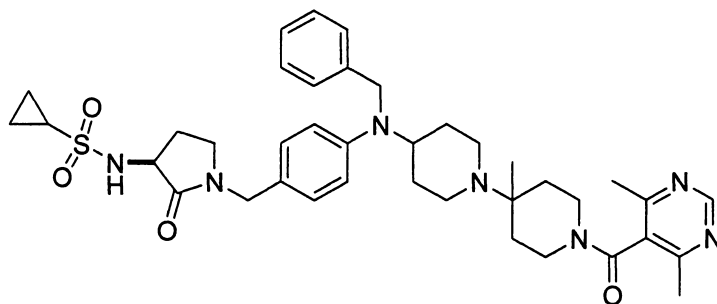


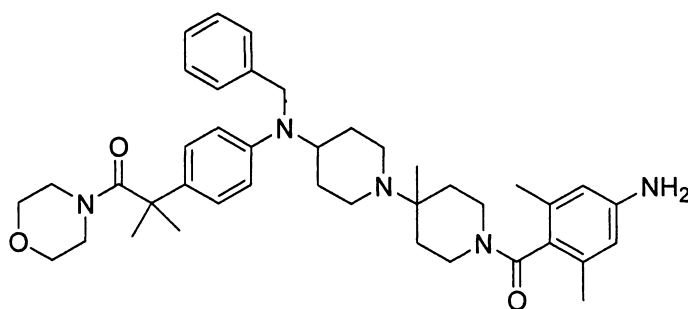
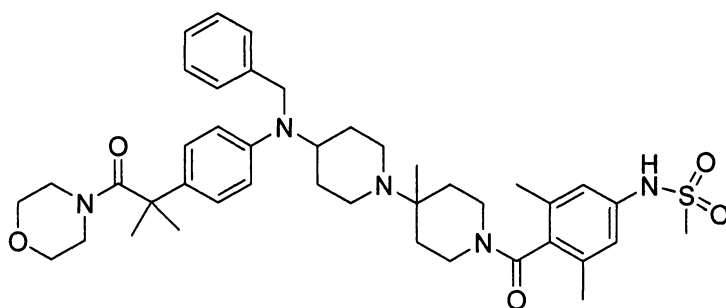
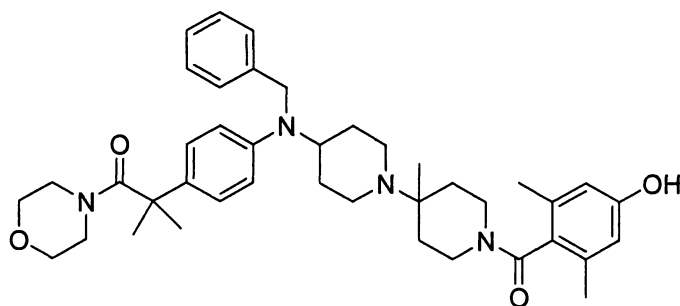
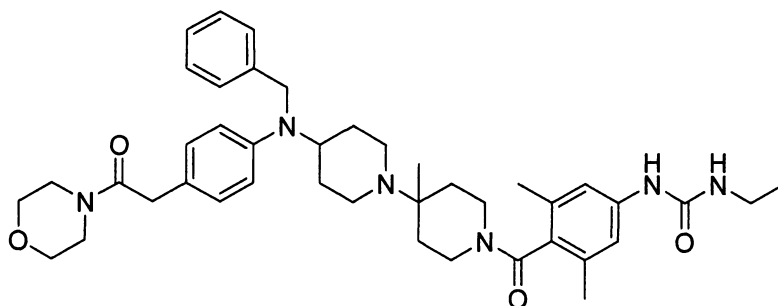
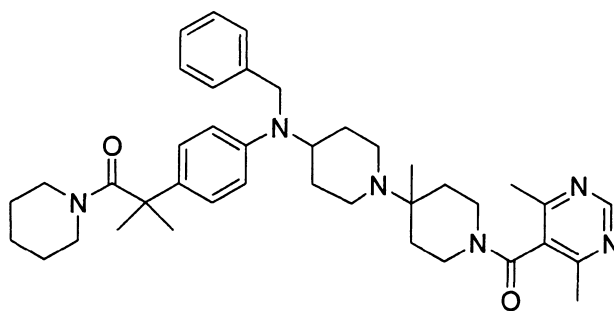


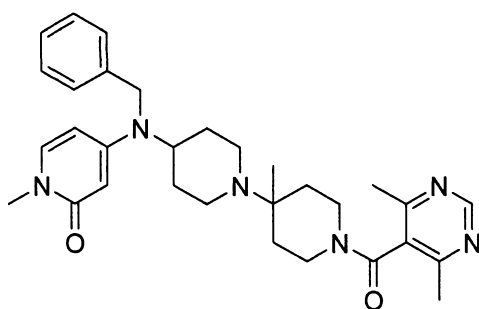
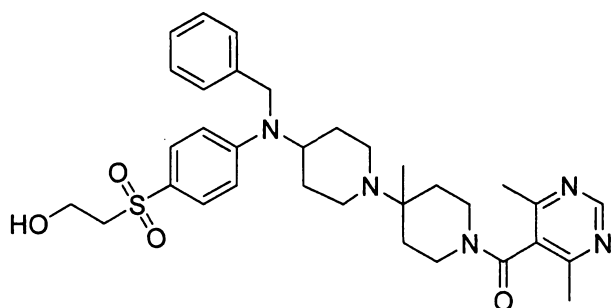
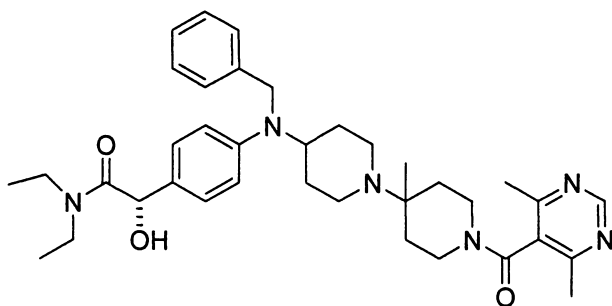
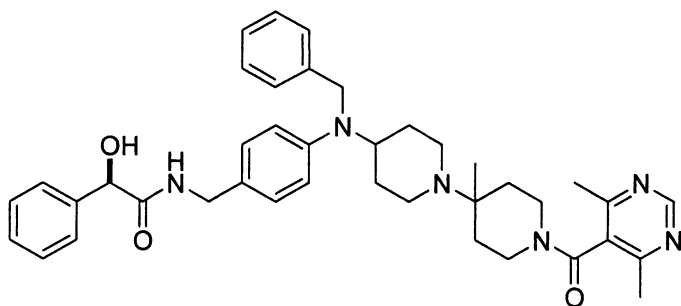
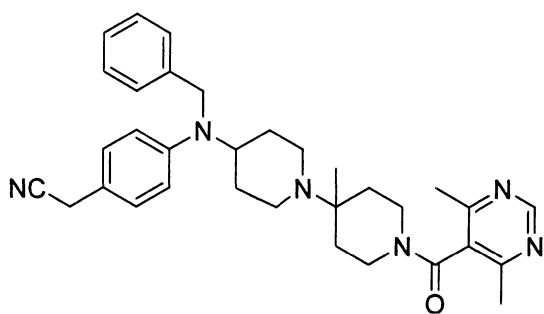


或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。

18. 一種下式化合物：

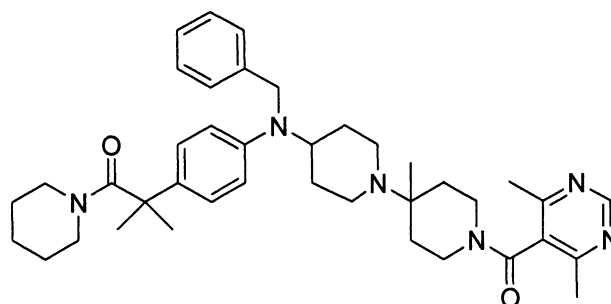
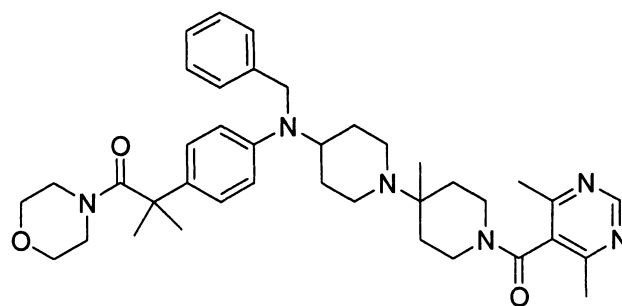
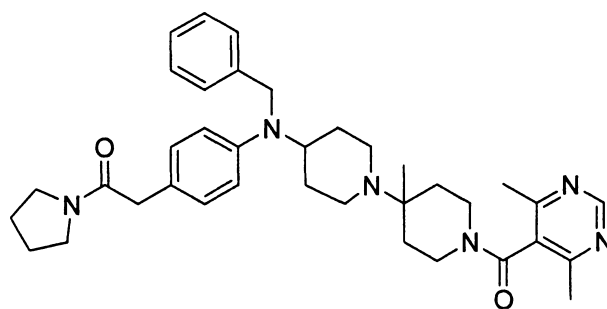
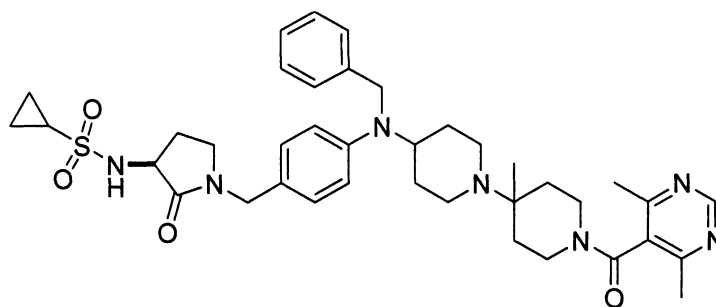


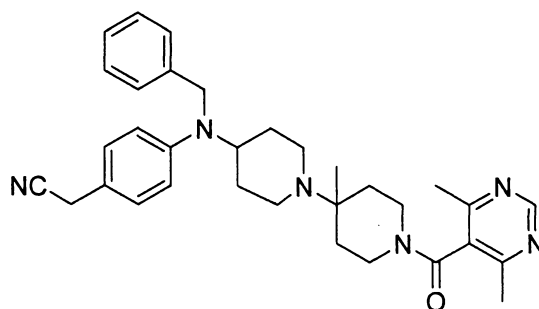
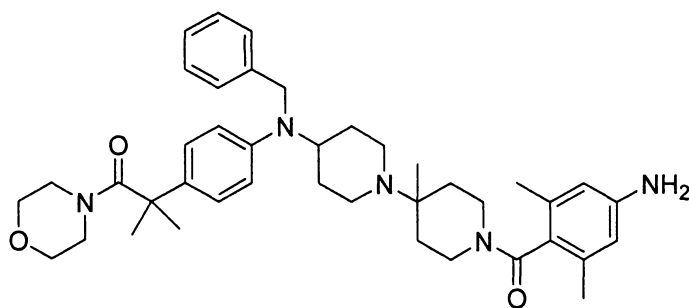
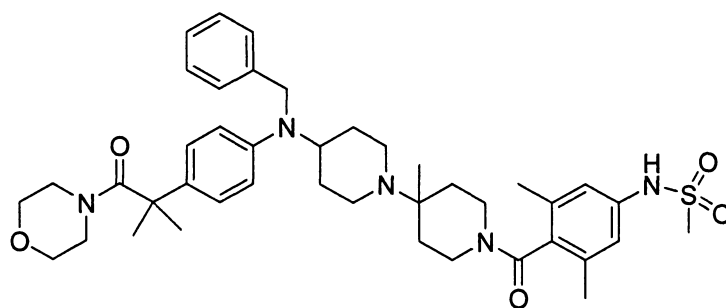
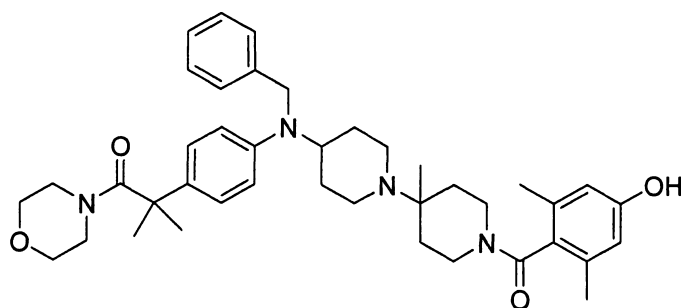
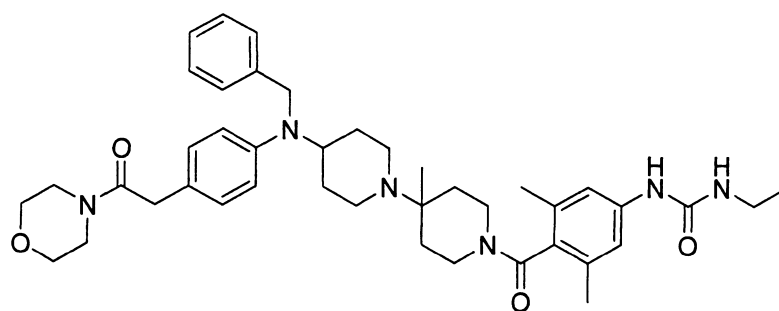


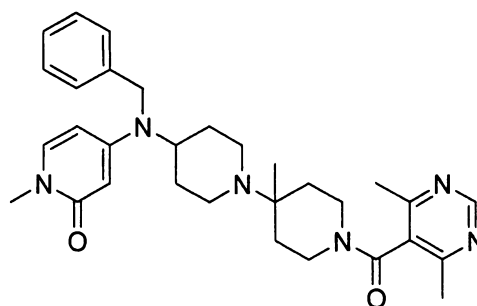
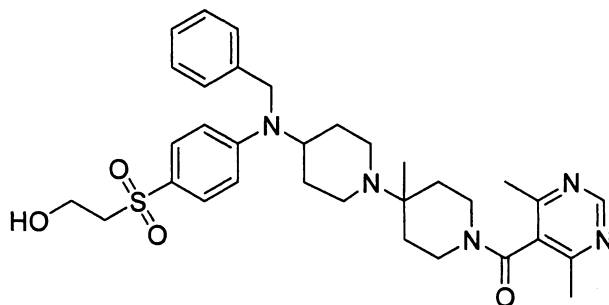
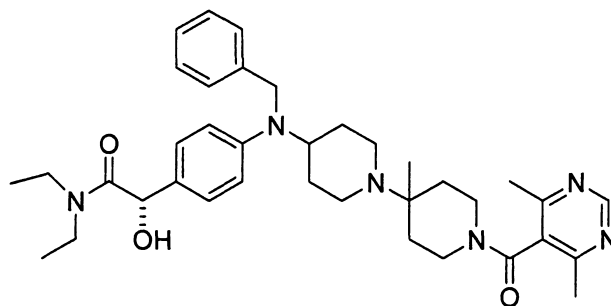
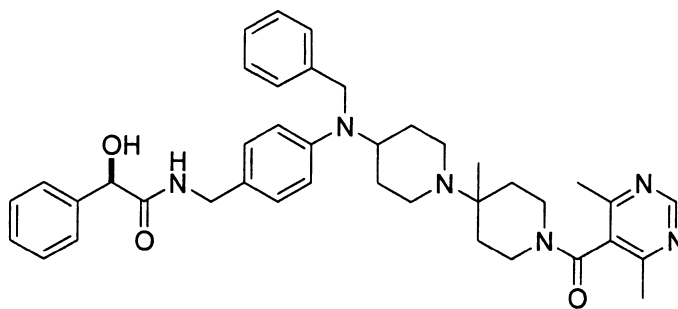


或其醫藥上可接受的鹽，溶劑合物或酯。

19. 一種下式化合物：







或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或酯。

20. 一種醫藥組合物，其包含至少一種治療有效量的如請求項1之化合物及與其組合的至少一種醫藥上可接受的載劑。

21. 如請求項20之醫藥組合物，其尚包含一或多種可用於治療人類類免疫不全病毒的抗病毒劑。

22. 如請求項21之醫藥組合物，其中該抗病毒劑是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所構成的群。
23. 如請求項22之醫藥組合物，其中該抗病毒劑是選自由齊多夫定(zidovudine)，拉米夫定(lamivudine)，扎西胞苷(zalcitabine)，地達諾新(didanosine)，司他夫定(stavudine)，阿波卡韋(abacavir)，阿德福韋(adefovir)，地披福西(dipivoxil)，洛布卡韋(lobucavir)，BCH-10652，艾米催西他賓(emitricitabine)， β -L-FD4，DAPD，洛敦諾新(lodenosine)，尼維拉賓(nevirapine)，地拉韋定(delaviridine)，依非韋倫(efavirenz)，PNU-142721，AG-1549，MKC-442，(+)-卡諾來定(calanolide)A及B，沙奎那韋(saquinavir)，吲哚那韋(indinavir)，利托那韋(ritonavir)，奈非那韋(nelfinavir)，拉新那韋(lasinavir)，DMP-450，BMS-2322623，ABT-378，安潑那韋(amprenavir)，羥基脲，利巴偉林(ribavirin)，IL-2，IL-12，噴他夫賽(pentafuside)，Yissum No. 11607及AG-1549所構成的群。
24. 如請求項21之醫藥組合物，其中該至少一種如請求項1之化合物及該一或多種抗病毒劑是以不同的劑量或固定劑量存在。
25. 一種如請求項1之化合物在製成藥物以抑制人類類免疫不全病毒複製上的用途。
26. 如請求項25之用途，其中該藥物是供經口、靜脈內或皮

下給予。

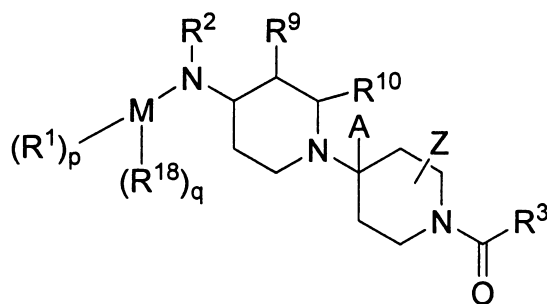
27. 如請求項25之用途，其中該藥物尚包含一或多種用於治療人類類免疫不全病毒的抗病毒劑。
28. 如請求項27之用途，其中該抗病毒劑是選自由核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑所構成的群。
29. 如請求項21之醫藥組合物，其係用於抑制免疫不全病毒的複製。
30. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量的至少一種如請求項18之化合物及至少一種醫藥上可接受的載劑。
31. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量的至少一種如請求項19之化合物及至少一種醫藥上可接受的載劑。
32. 一種如請求項18之化合物在製成藥物以抑制人類類免疫不全病毒複製上的用途。
33. 一種如請求項19之化合物在製成藥物以抑制人類類免疫不全病毒複製上的用途。
34. 一種於單一包裝內有分別的容器之套件，其包含醫藥組合物以組合治療人類類免疫不全病毒，該套件包含於一個容器內有含於一或多種醫藥上可接受的載劑內的至少一種如請求項1之化合物及於另一容器內含一或多種醫藥組合物，而此組合物含一或多種醫藥上可接受的載劑內的用於治療人類類免疫不全病毒的一或多種抗病毒劑。
35. 如請求項1之化合物，其係呈分離及純化型式。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式1