

公告本

90. 7. -3

修正

FP8039

申請日期	85. 6. 6
案 號	85106777
類 別	A61K 31/435, C07D 401/02

A4
C4

467744

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 (90年7月修正)

一、發明 名稱	中 文	抗病毒之巨環化合物，其製造方法 及含該化合物之醫藥組成物
	英 文	Macrocyclic compound for antiviral, process for Preparation Thereof, and pharmaceutical composition containing said compound
二、發明人 創作	姓 名	1. 蓋瑞詹姆士布瑞傑 Gary James BRIDGER 2. 史林尼瓦桑帕曼那邦 Sreenivasan PADMANABHAN 3. 雷那多湯尼史克爾吉 Renato Tony SKERLJ 4. 培德羅耶李奧赫曼德茲-阿巴德 Pedro Emilio HERMANDEZ-ABAD 5. 米林德普拉巴桑特 Milind Prabhakar SANT
	國 籍	1. 英國 4. 美國 2. 美國 5. 印度 3. 紐西蘭
三、申請人	住、居所	1. 美國賓州19010拜倫馬爾蒙特高馬瑞大道900號609室 2. 美國賓州19341耶克斯頓羅賓大道103號 3. 美國紐澤西州07060普蘭菲爾德瓦琴大道1311號 4. 美國賓州19355馬爾佛恩艾森豪大道15號 5. 美國麻州01801渥布恩威斯特蓋特大道14號107室
	姓 名 (名稱)	安若爾梅得股份有限公司 AnorMED Inc.
三、申請人	國 籍	加拿大
	住、居所 (事務所)	加拿大 V2Y 1N5 南格里英屬哥倫比亞第64街 200 20353 號
三、申請人	代 表 人 姓 名	麥可亞布拉姆斯 (Michael Abrams)

裝

訂

線

467744

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

本案已向：

英 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☒有 ☐無主張優先權

199~~6~~₅年6月6日 951 1357,7(優先權)

本案優先權之主張應不予受理

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

本發明係有關改良之抗病毒化合物，更特而言之，本發明係有關巨環多胺之衍生物，該衍生物於抗HIV-感染細胞之標準試驗中具有活性。

由HIV感染而引起之已知疾病如後天免疫缺乏徵候群(AIDS)因疾病在感染個體之影響，及該疾病分佈於廣泛層次之人口而吸引廣泛之研究。一般，雖然已鼓吹各種化學治療方法，且出現一些有效治療之化合物，但仍需要有其他之選擇。特而言之，大部的治療如AZT對細胞具有高毒性，而期望發現較少毒性之化合物。在人類中，由AZT引起的耐藥性累積已成為臨床使用的另一問題。

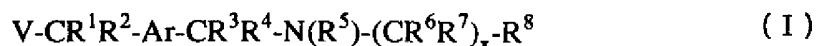
頃發現在以HIV-1及/或HIV-2攻擊之細胞的篩選活體外顯示保護性質，且因此顯示具有治療AIDS和AIDS一相關徵候群及其他病毒和特殊反轉錄病毒感染之潛能的化合物族群。因此本發明提供如下定義之通式I之化合物，其係具有抗HIV活性。本發明之另一親係提供製備通式I之方法。本發明進一步提供式I化合物在製造用以治療HIV-感染之患者的藥物之用途。根據本發明之藥學組成物包括式I化合物與藥學上可接受稀釋劑或賦形劑組合或混合，用於治療HIV-感染之患者。本發明已進一步提供治療HIV-感染之患者的方法，包括將有效劑量之該化合物投予至該患者中。其應了解的是該治療包括可能患者之預防治療，鑑於在測試中所觀察得到保護性質。該等化合物的用途亦可包括治療HIV-感染或HIV-攻擊之人類細胞預防或調整HIV之繁殖的方法，包括將有

五、發明說明 (>)

效量劑量之該等化合物投予至該細胞中。

我們的美國專利第 5021409 號揭述於活體外試驗中，具抗 HIV-1 和 -2 活性的鏈結之環多胺。我們的 W0/12096 揭示於抗 HIV-1 和 -2 試驗中具有顯著選擇指數 (SI)，例如大於 $5-10 \times 10^4$ ，之經選擇鏈結之多胺化合物。於 W092/16494，我們亦揭述某些 "長鏈抗病毒化合物"，係具有抗病毒活性。該長鏈化合物具有 9 至 32 員之多雜烷基鏈，視需要選擇性地經鏈結原子或基而鏈結至環多胺。該單一化合物測試顯示 13 之中等 SI。

因此，本發明提供一種通式 I 之巨環化合物



其中 V 為具有總計 9 至 24 員及 3 至 6 個互相間隔二個或更多之碳原子的視需要選擇性取代之環多胺部分，且其可視需要選擇性地包括稠合芳環或雜芳環；

R^1 至 R^7 可為相同或不同且分別選自氫或直鏈，支鏈環 C_1-C_6 烷基；

R^8 為雜環基，經取代芳基，或酰基；

Ar 為芳環或雜芳環，各視需要於單一位置或多個位置經供電子或拉電子基取代；

X 為 1 或 2；

及其藥學上酸加成鹽及金屬錯合物。

較佳 V 為 14-至 17-員稠合或未稠合環系，例如 cyclam 系或 4,7,10,17-四氮雜雙環 [13,3,1] 十七-(1)(17)，13,15-三烯系或其衍生物，且特別是 cyclam 系或其衍生

五、發明說明()

物。V部分可於C或N非鍵結之原子上被經基，烷氧基，硫醇，硫烷基或任何不會不利於該化合物之活性或毒性但可減少胺之鹼性的原子或基，例如鹵素，硝基，羧基，羧醯胺基，磷酸或磷酸鹽適當地取代。適合之稠合芳環或雜芳環為苯基，吡啶，嘧啶，吡嗪，咪唑或噻唑。較佳地，稠合之芳環或雜芳環為苯基或吡啶。

較佳 R^1 至 R^7 各為氫。

較佳 R^8 係選自吡啶，嘧啶，吡嗪，咪唑，噻吩，噻吩基，胺苄基，六氫吡啶基，六氫吡嗪基或巰基。

較佳Ar為苯基。較佳取代基為烷基，芳基，胺基，烷氧基，經基，鹵素，羧基和羧醯胺基。

本發明亦包括可稱為"前藥"者，亦即等化合物之經保護形式，其於投予至患者後可釋出化合物。例如化合物可攜帶保護基，該保護基可於體液（例如血流）中藉由水解而分裂，因此釋出活性化合物或於個體流體中氧化或還原以釋出化合物。前藥之討論可見於"Smith和Williams"介紹之藥物設計之原理(Principles of Drug Design)，H J. Smith. Wright，第二版倫敦，1988。

酸加成鹽，例如鹽酸鹽，及非毒性不安定的式I化合物之金屬錯合物亦為根據本發明之活性化合物。在本發明中非毒性考慮沒有治療之經感染患者的病狀之預斷。雖然其他的金屬，例如鎳亦被考慮，但較佳為銅和鋅錯合物，然而較安定之金屬例如鈷和鎘為較不佳的，因為可能之較低選擇性。

五、發明說明(4)

式 I 化合物是新穎的。因此本發明另一觀點為提供製備式 I 化合物的方法，其係包括下列步驟：

- (i) 藉由具有單一未經保護之胺氮，所有其他胺氮原子被保護之環多胺 V 親核性攻擊過量之式 II 化合物。



其中 R^1 至 R^4 和 Ar 如前述所定義，且各 Y 為可以多胺 V 之未經保護氮置換的活性取代基且較佳為選自 Br, Cl, I, 甲烷磺酸基，4-甲苯磺酸基，三氟甲烷磺酸基。

諳熟合成之化學家之能力和知識範圍內已知環多胺之胺氮之保護，及其較佳使用以甲烷磺酸基及／或甲苯磺酸基及／或二乙氧基磺酸基之取代(參見 Bridger 等人，J. Med. Chem. 1995, 38, 366-3783 Bridger 等人 W093/12096)。

經保護之多胺 V 先與 5-至 16-倍過量之式 II 化合物反應於溶劑例如乙腈或二甲基甲醯胺，四氫呋喃或二噁烷中且在鹼，例如碳酸鈉或碳酸鉀存在下。該反應一般進行於室溫至高溫以產生環多胺，其中所有胺氮係經保護。一般，該等產物將被獲得且發現該等產物可方便地以矽凝膠層析或結晶純化。

- (ii) 式 III 化合物之親核性攻擊



其中 R^5 至 R^8 及 X 如上述 (i) 所述反應之產物之定義，及接著將胺氮去保護。該以過量式 III 化合物之反應係進行於與使用多胺 V 之反應的條件下。

五、發明說明(5)

該去保護步驟適合在水性 HBr 和乙酸或濃硫酸之混合物中回流經保護之分子或在氣體氯化氫或氣體溴化氫之存在下於乙酸中之二乙氧基磷酸基之情形進行。

如上所述，本發明之化合物具有抗病毒感染活性，特別是反轉錄病毒感染且特別是 HIV。因此本發明另一觀點係提供一種用於藥物之式 I 化合物。更詳而言之，本發明提供式 I 化合物於製備用於治療 HIV 感染之患者的藥物之用途。在另一方面，提供一種治療 HIV-感染患者之方法包括投予該患者，一藥學有效量之式 I 化合物。雖然式 I 化合物可以原料投予，但其較佳以包含式 I 化合物作為活性成份而與藥學上可接稀釋劑或載體，及視需要選之一個或更多其他治療組分混合的藥學組成物之型式存在，該組成物提供本發明之另一觀點。

於本發明之所有觀點中，有了解的是式 I 化合物之內消旋型式，鏡像異構物及光學分割後的光學活性型式亦包括在內。以非毒性或其他活性物質稀釋之式 I 化合物，包括在本發明範圍內。

本發明現將以下列製備實施例說明。

一般步驟 A

1-〔1-伸甲基-4(溴伸甲基)伸苯基〕-4,8,11-三〔二乙氧基膦基〕-1,4,8,11-四氮雜十四烷

將 α, α' -二溴-對-二甲苯(13.2克, 0.05莫耳)加至 4,8,11-參(二乙氧基膦基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷(參見 Bridger 等人, J. Med. Chem. 1995, 38, 366-378)

五、發明說明(6)

(6.1克, 0.01莫耳)和 K_2CO_3 (1.89克, 0.013莫耳)於 CH_3CN (150毫升)之經攪拌溶液中, 且將該混合物於 $70^\circ C$ 攪拌1小時。該溶液冷卻至室溫及於減壓下除去溶劑。(殘留物分佈於鹽水(50毫升)和 CH_2Cl_2 (100毫升)中。將有機相分離, 乾燥(Na_2SO_4)及濃縮至最小體積, 過濾固體及於減壓下蒸發溶劑以產生呈灰黃色油狀物之粗產物, 以管柱層析於矽凝膠純化(CH_2Cl_2 / CH_3OH , 25:1)產生1-[1-伸甲基-4-(溴-伸甲基)伸苯基]-4, 8, 11-參(二乙氧磷醯基-1, 4, 8, 11-四氫雜環十四烷(4.7克, 59%), 呈灰黃色油狀物, $^1H NMR(CDCl_3) \delta$ 1.21-1.37(m, 18H), 1.66-1.74(m, 2H), 1.82-1.91(m, 2H), 2.30-2.35(m, 2H), 2.58-2.63(m, 2H), 2.99-3.16(m, 12H), 3.48(s, 2H), 3.95-4.07(m, 12H), 4.48(s, 2H), 7.21-7.35(4H)。

一般步驟B

溴苄基 cyclam 中間物與胺之第二烷基化作用(參見圖示2)。

將1-[1-伸甲基-4-(溴伸甲基)伸苯基]-4, 8, 11-參(二乙氧基磷醯基-1, 4, 8, 11-四氫雜環十四烷(0.6毫莫耳)於 CH_3CN (10毫升)之溶液經15-20分鐘逐滴加至於 $80^\circ C$ 之適當胺(5.0當量)於含 K_2CO_3 (1.5當量)之懸浮液的無水 CH_3CN (5毫升)之溶液中並攪拌。於 $80^\circ C$ 再攪拌1小時之後, 該溶液濃縮至乾及將殘留物分佈於 CH_2Cl_2 和水之間。分離有機層並以水(3x)洗滌, 然後乾燥($MgSO_4$)及蒸發。該粗殘留物以管柱層析於矽凝膠, 並

五、發明說明(7)

以 5-15% MeOH/CH₂Cl₂ 溶離以產生黏稠油狀物。

一般步驟 C

於室溫使用 HBr/HOAc 去保護二乙氧基磷醯胺化基 (參見圖 2, 亦參見 Bridger 等人 J. Med. Chem. 1995, 38, 366-378)。

將 30% HBr 於乙 (Aldrich, 5 毫升) 中加至從步驟 B 製得之經保護 cyclam 衍生物 (0.1-0.5 毫莫耳) 於乙酸 (3 毫升) 之攪拌溶液中且該溶液於室溫攪拌 14 小時。所得沈澱物以過濾收集並以乙酸然後 Et₂O 洗滌。然後將固體溶解於 H₂O (3 毫升) 中及以活性碳 (100 毫克) 處理及將混合物加熱至 80°C 經 30 分鐘。經 celite 過濾該熱溶液及將濾液濃縮至約 1 毫升, 之後加入乙酸, 立即形成白色沈澱物。該白色沈澱物以過濾收集且於真空乾燥。

下列實施例藉由該等方法製備:

實施例 1

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-2-(胺甲基)吡啶六溴酸鹽

Mp 200-205°C (dec); ¹H NMR (D₂O) δ 2.04 (m, 4H), 3.20-3.40 (m, 8H), 3.40-3.60 (m, 8H), 4.34 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.75 (t, 1H, J=6.6 Hz), 7.82 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.26 (t, 1H, J=7.9 Hz), 8.63 (d, 1H, J=5.3 Hz); ¹³C NMR (D₂O) δ 18.30, 18.96, 37.04, 37.28, 37.40, 40.92, 41.13, 41.49, 44.26, 47.61, 48.01, 51.29, 58.88, 127.46, 127.75, 130.40, 131.05, 131.23, 131.47, 132.10, 132.44, 144.95, 145.81, 146.01; FAB MS m/z 493 (M+H⁸¹Br, 7), 491 (M+H⁷⁹Br, 7), 411 (M+H, 100);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

分

五、發明說明(8)

元素分析： $C_{24}H_{38}N_6 \cdot 6HBr$

計算值：C, 32.36; H, 4.98; N, 9.44; Br, 53.21

實測值：C, 32.20; H, 5.00; N, 9.30; Br, 53.10。

實施例 2

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-N-甲基-2-(胺甲基)吡啶六溴酸鹽水合物

Mp 220-225°C (dec); 1H NMR (D_2O) δ 2.06 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 3.20 - 3.65 (m, 16H), 4.47 (bs, 4H), 4.65 (s, 2H), 7.54 (bs, 4H), 7.80 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.68 (d, 1H); ^{13}C NMR (D_2O) δ 18.14, 18.75, 18.89, 36.74, 37.04, 37.15, 37.62, 40.38, 40.72, 40.91, 41.28, 44.05, 47.50, 56.98, 58.88, 60.28, 127.60, 128.86, 130.78, 130.96, 132.16, 132.64, 144.91, 145.04, 146.12; FAB MS m/z 507 ($M+H^{81}Br$, 27), 507 ($M+H^{79}Br$, 22), 425 ($M+H$, 100);

元素分析： $C_{25}H_{40}N_6 \cdot 6HBr \cdot 1.5H_2O$

計算值：C, 32.04; H, 5.27; N, 8.97; Br, 51.16

實測值：C, 31.88; H, 5.30; N, 8.93; Br, 51.00。

實施例 3

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-4-(胺甲基)吡啶六溴酸鹽

白色固體: mp 201-204°C (dec); 1H NMR (D_2O) δ 1.91 - 2.12 (m, 4H), 3.00 - 3.49 (m, 16H), 4.13 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.39 - 7.57 (m, 4H), 8.02 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 8.74 (d, 2H, $J=6.3$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) δ 18.26, 18.88, 36.94, 37.29, 37.36, 40.89, 41.06, 41.44, 44.21, 47.61, 49.17, 51.43, 59.02, 127.84, 130.21, 131.64, 132.15, 132.45, 142.19, 151.67; FAB MS m/z 493 ($M+H^{81}Br$, 8), 491 ($M+H^{79}Br$, 10), 411 ($M+H$, 83), 320 (37), 247 (58), 201 (100).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

元素分析： $C_{24}H_{38}N_6 \cdot 6HBr$

計算值： $C, 32.17; H, 4.95; N, 9.34; Br, 53.50$

實測值： $C, 32.16; H, 5.03; N, 9.41; Br, 53.28。$

實施例 4

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-3-(胺甲基)吡啶六溴酸鹽

白色固體： $mp\ 198-202^{\circ}C\ (dec); ^1H\ NMR\ (D_2O)\ \delta\ 1.83 - 2.07$

(m, 4H), 2.96 - 3.47 (m, 16H), 4.11 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.38 - 7.56 (m, 4H), 8.04 (t, 1H, $J=6.4\ Hz$), 8.63 (d, 1H, $J=8.3\ Hz$), 8.76 (d, 1H, $J=5.6\ Hz$), 8.86 (s, 1H); $^{13}C\ NMR\ (D_2O)\ \delta\ 18.23, 18.87, 36.92, 37.29\ (2C), 40.88, 41.05, 41.43, 44.17, 47.22, 47.60, 51.18, 59.04, 128.29, 130.01, 131.49, 132.14, 132.66\ (2C), 142.55, 142.76, 148.98; FAB\ MS\ m/z\ 493\ (M+H^{81}Br, 7), 491\ (M+H^{79}Br, 6), 411\ (M+H, 100), 320\ (33), 247\ (24)。$

元素分析： $C_{24}H_{38}N_6 \cdot 6HBr$

計算值： $C, 32.17; H, 4.95; N, 9.34; Br, 53.50$

實測值： $C, 32.08; H, 5.02; N, 9.25; Br, 53.28。$

實施例 5

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-(2-胺甲基-5-甲基)吡啶五溴酸鹽

白色固體： $mp\ 194-197^{\circ}C\ (dec); ^1H\ NMR\ (D_2O)\ \delta\ 1.93 - 2.12$

五、發明說明(10)

(m, 4H), 2.42 (s, 3H), 3.25 (s, 8H), 3.48 (s, 8H), 4.28 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.44 (s, 4H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (s, 1H); ^{13}C NMR (D_2O) δ 18.01, 18.72, 19.80, 36.66, 37.05, 37.13, 40.70, 40.89, 41.27, 43.99, 47.47, 48.14, 50.61, 59.06, 129.97, 131.43, 132.04, 132.99, 140.93, 144.98, 146.49, 153.51; FAB MS m/z 509 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 17), 507 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 15), 426 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 320 (21), 247 (20).

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_7 \cdot 5.5\text{HBr}$

計算值: C, 33.10; H, 5.15; N, 11.26; Br, 50.47

實測值: C, 32.80; H, 5.41; N, 11.00; Br, 50.58。

實施例 6

N-[1,4,8,11-四氫雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-2-(胺乙基)吡啶六溴酸鹽

白色固體: mp 195-198°C (dec); ^1H NMR (D_2O) δ 1.98 - 2.17

(m, 4H), 3.20 - 3.38 (m, 8H), 3.38 - 3.63 (m, 12H), 4.27 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.50 (s, 4H), 7.80 - 7.89 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=5.8$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) δ 18.51, 19.14, 29.85, 37.56 (3C), 41.21, 41.41, 41.82, 44.57, 45.27, 47.83, 51.10, 58.74, 126.35, 127.93, 130.66, 131.27, 131.99, 132.69, 141.89, 147.79, 150.91; FAB MS m/z 507 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 40), 505 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 34), 425 ($\text{M}+\text{H}$, 100).

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_8 \cdot 6\text{HBr}$

計算值: C, 32.99; H, 5.09; N, 9.23; Br, 52.67

實測值: C, 32.79; H, 5.34; N, 9.11; Br, 52.45。

五、發明說明(11)

實施例 7

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-2-(胺甲基)噻吩五溴酸鹽

白色固體：mp 245-248°C (dec); ^1H NMR (D_2O) δ 1.87 - 2.12

(m, 4H), 3.02 - 3.51 (m, 16H), 4.17 (s, 4H), 4.38 (s, 2H), 6.97 (t, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 7.41 (s, 5H); ^{13}C NMR (D_2O) δ 18.80, 19.52, 38.03, (3C), 41.59 (2C), 42.21, 44.89 (2C), 48.15, 49.83, 58.52, 128.13, 129.12, 131.15, 131.47, 131.50, 131.90, 132.42, 132.87; FAB MS m/z 498 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 11), 496 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 9), 416 ($\text{M}+\text{H}$, 53), 218 (100), 201 (64).

元素分析：C₂₃ H₃₇ N₅ S₅ 5HBr

計算值：C, 33.68; H, 5.16; N, 8.54; Br, 48.71

實測值：C, 33.85; H, 5.22; N, 8.50; Br, 48.52。

實施例 8

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-2-(胺乙基)硫醇五溴酸鹽二水合物

白色固體：mp 234 - 236°C (dec); ^1H NMR (D_2O) δ 1.75 - 2.05

(m, 4H), 2.75 - 3.45 (m, 20H), 4.05 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 7.35 (s, 4H). FAB MS m/z 462 ($\text{MH}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 15), 460 ($\text{MH}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 15), 380 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 300 (64), 279 (47), 239 (49).

元素分析：C₂₀ H₃₇ N₅ S₅ 5HBr · 2H₂O · 0.5HOAc

要求值：C, 29.67; H, 5.69; N, 8.24; Br, 46.99

實測值：C, 29.31; H, 5.72; N, 8.25; Br, 46.64。

五、發明說明(12)

實施例 9

N-〔1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)〕-2-胺苄基胺五溴酸鹽

白色固體 : mp 203-206°C (dec.); ^1H NMR (D_2O) δ 1.85 - 2.13

(m, 4H), 3.02 - 3.58 (m, 16H), 4.23 (s, 2H), 4.31 (s, 4H), 7.23 - 7.54 (m, 8H);

^{13}C NMR (D_2O) δ 18.03, 19.29, 37.78, (3C), 41.37 (2C), 42.00, 44.82, 46.25, 47.96,

51.16, 58.68, 124.04, 124.40, 129.40, 130.75, 131.21 (2C), 131.88, 131.96, 132.46,

132.83; FAB MS m/z 507 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 15), 505 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 18), 425 ($\text{M}+\text{H}$, 100),

320 (30), 201 (51).

元素分析 : $\text{C}_{25} \text{H}_{40} \text{N}_6 \cdot 5.75 \text{HBr} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$

計算值 : C, 33.42; H, 5.19; N, 9.35; Br, 51.14

實測值 : C, 33.69; H, 5.35; N, 9.00; Br, 51.13.

實施例 10

N-〔1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)〕-4-胺苄基胺六溴酸鹽

黃色固體 : mp = 120-125°C; ^1H NMR (D_2O) δ 1.8 - 2.0 (m, 4H),

2.9 - 3.4 (m, 16H), 4.1 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 7.2 - 7.5 (m, 8H); ^{13}C NMR (D_2O)

δ 18.86, 19.57, 38.14, 41.76, 43.74, 45.14, 48.24, 50.14, 50.42, 51.49, 58.38, 124.13,

131.13, 131.30, 131.83, 131.92, 131.96, 132.67; FAB MS m/z 507 ($\text{MH}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 5),

505 ($\text{MH}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 5), 425 ($\text{M}+\text{H}$, 45), 201 (47), 155 (75), 106 (100).

元素分析 : $\text{C}_{25} \text{H}_{40} \text{N}_6 \cdot 6 \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$

要求值 : C, 33.43; H, 5.19; N, 8.66; Br, 49.42; O, 3.30

實測值 : C, 33.42; H, 5.49; N, 8.62; Br, 49.23.

五、發明說明 (13)

實施例 11

N - [1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)] -4-(胺乙基)咪唑六溴酸鹽

灰白色固體 : mp = 135-140°C (dec.); ^1H NMR (D_2O) δ 1.75

(m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.70 - 3.27 (m, 20H), 3.77 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, $J=7.97$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=7.97$ Hz), 8.48 (s, 1H); FAB MS m/z 496 ($\text{MH}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 5), 494 ($\text{MH}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 5), 414 ($\text{M}+\text{H}$, 17), 201 (15).

元素分析 : $\text{C}_{23} \text{H}_{39} \text{N}_7 \cdot 6\text{HBr}$

要求值 : C, 30.73; H, 5.04; N, 10.91; Br, 53.52

實測值 : C, 30.39; H, 5.41; N, 10.41; Br, 53.66。

實施例 12

N - [1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)] 苄基胺五溴酸鹽

灰白色固體 : mp = 245 - 250°C (dec.); ^1H NMR (D_2O) δ 1.9 - 2.1

(m, 4H), 3.2 - 3.6 (m, 16H), 4.12 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.30 (s, 5H), 7.41 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J=8.3$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) δ 18.43, 19.06, 37.29, 37.46, 37.63, 41.09, 41.32, 41.68, 44.46, 47.74, 50.18, 51.00, 58.79, 129.53, 129.97, 130.18, 130.35, 130.68, 131.18, 131.92, 133.14. FAB MS m/z 492 ($\text{MH}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 13), 490 ($\text{MH}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 13), 410 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 201 (36).

五、發明說明 (14)

元素分析： $C_{25}H_{39}N_5 \cdot 5HBr$

要求值：C, 36.88; H, 5.45; N, 8.60; Br, 49.07

實測值：C, 36.79; H, 5.56; N, 8.48; Br, 48.79。

藉由MTT方法(J.Virol.Methods 120:309-321[1988])掃描測試本發明之化合物。MT-4細胞(2.5×10^4 / 細胞)以HIV-1(HTLV-IIIB)或HIV-2(LAV-2 ROD)攻擊於100CCID₅₀之濃度且培育於各種濃度之測試化合物存在下，該化合物於以病毒攻擊後立刻加入。於37°C在CO₂培育器培養5天之後，以MTT(四唑鎢)方法分析活細胞。該等化合物的抗病毒活性和細胞毒性分別以EC₅₀(微克/毫升)和CC₅₀(微克/毫升)表示於下表中。藉由計算相當於CC₅₀對EC₅₀之比的選擇性指數(SI)分析治療效能。

表 I

抗病毒活性數據

化合物	CC ₅₀ (微克/毫升)	EC ₅₀ (微克/毫升)		SI HIV-1
		HIV-1 (HIB)	HIV-2	
1	>250	0.008	0.032	3×10^4
2	>250	0.1	6.7	2.5×10^4
3	>250	0.6	10.3	417
4	>250	1.8	28.5	138
5	>250	0.2	7.1	1.2×10^4
6	>250	1.8	3.8	138
7	158	0.7	9.8	225

五、發明說明 (15)

CC ₅₀		EC ₅₀ (微克/毫升)		SI
化合物	(微克/毫升)	HIV-1 (H1B)	HIV-2	HIV-1
8	175	0.5	2.0	350
9	153	0.8	10.6	191
10	222	0.7	3.7	3 x 10 ³
11	239	0.2	1.0	1 x 10 ⁴
12	130	0.4	2.6	325

於此研究之領域中，進一步研究中認為顯示選擇性指數大於100之任何具有顯著之效能。HIV為格殺之大部分免疫抗原性病毒之一，上述所得結果提供抗其他反轉錄病毒及抗其他一般病毒活性之指標。

該等活性化合物可以根據已知原則調配之藥學組成物型式或將化合物與藥學上可接受稀釋劑或賦形劑合併，較佳於單位劑量型式投予。該組成物可為用於注射之溶液或懸浮液型式，灌注或於膠囊，錠劑，糖衣錠，或其他固體組成物或如用於口服授予之溶液或懸浮液，或配方成，子宮套或栓劑或任何上述用於皮下植入之緩稀釋型式。適合之稀釋劑，載劑，賦型劑及其他成分為已知的。其亦期望調配成用於局部授予之組成物例如軟膏或乳膏。本發明之化合物可使用於組成物或單獨型式。

根據本發明之藥學組成物可調配成根據習知藥劑學方法決定之單位劑型，適合提供活性化合物於人類中為0.1至100毫克/公斤體重每天之劑量範圍，於單一劑量或數份數少劑。較佳劑是範圍為1至30毫克/公斤體重每一種iv或ip。其他活性成份亦可使用於組成物中或該活性成份或補充治療可包括於療程中。

467744

90.7.

修正
年 月 日
補充A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱：抗病毒之巨環化合物，其製造方法
及含該化合物之醫藥組成物)

一種具有總計 9 至 24 環員及 3 至 6 個互相間隔二個或更多之碳原子的視需要選擇性取代之胺氮原子的巨環化合物，且其可視需要選擇性地包括稠合芳環或雜芳環，連接至經取代甲胺鏈在活體外試驗中顯示抗 HIV-1 和 HIV-1 之良好選擇性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

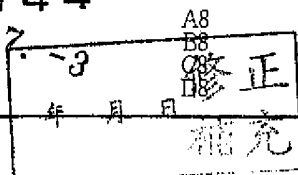
線

英文發明摘要 (發明之名稱： Macrocylic compound for antiviral, process for Preparation Thereof, and pharmaceutical composition containing said compound)

Macrocylic compounds having a total of 9 to 24 ring members and from 3 to 6 optionally substituted amine nitrogens spaced by two or more optionally substituted carbon atoms from each other, which may optionally comprise a fused aromatic or heteroaromatic ring, linked to a substituted methylamine chain, show good selectivity against HIV-1 and HIV-2 in *in vitro* tests.

467744
公告本

467744

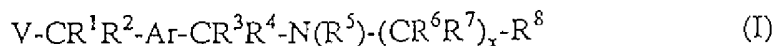


六、申請專利範圍

第85106777 號「抗病毒之巨環化合物，其製造方法及含該化合物之醫藥組成物」專利案 (90年7月修正)

六申請專利範圍：

1. 一種通式(I)之巨環化合物，



其中 V 為具有總計 9 至 24 員及 3 至 6 個互相間隔二個或更多碳原子之可任意取代之胺氮原子的環多胺部分；

R^1 至 R^7 可相同或不同且分別選自氫或直鏈、支鏈或環 C_{1-6} 烷基；

R^8 為 5-6 員雜環，其中雜原子為 N 或 S，或含 6 員環之可經取代的芳香族部分；

Ar 為可任意於單一或數個位置上經供電子基或拉電子基取代之苯基；

x 為 1 或 2；

及其醫藥可接受酸加成鹽和其金屬錯合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 為 14-17 員環多胺部分。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 為經取代之塞克來(Cyclam)系或 4,7,10,17-四氮雜雙環〔13.3.1〕十七-1(17),13,15-三烯系或其衍生物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 V 為經取代之塞克來(cyclam)系。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其係為 N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-2-(胺甲基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

吡啶；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

N-甲基-2-(胺甲基)吡啶；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

4-(胺甲基)吡啶；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

3-(胺甲基)吡啶；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

(2-胺甲基-5-甲基)吡啶；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

2-(胺乙基)噻吩；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

2-(胺甲基)吡啶；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

2-(胺乙基)硫醇；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

2-胺苄基胺；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

4-胺苄基胺；

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

4-(胺乙基)咪唑；或

N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-

基胺。

6. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其係為 N-[7-(4,7,10,17-四氮雜雙環[13.3.1]十七-1(17)，13,15-三烯基-1,4-伸苯基雙-(伸甲基)]-2-(胺甲基)吡啶。

六、申請專利範圍

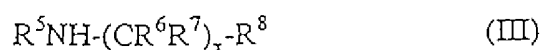
7. 一種製備如申請專利範圍第 1 項式 I 化合物之方法，其係包括下列步驟：

(i) 藉由具有單一未經保護之胺氮，所有其他胺氮原子被保護之環多胺親核性攻擊過量之式 II 之化合物



其中 R^1 至 R^4 和 Ar 如前述申請專利範圍第 1 項之定義，及各 Y 為可以多胺 V 之未經保護氮置換的活性取代基，

(ii) 接著式 III 化合物之親核性攻擊



其中 R^5 至 R^8 和 x 如上述 (i) 反應之產物中所定義，及隨後將胺氮去保護。

8. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其係用於治療病毒感染。
9. 一種改良之抗病毒用醫藥組成物，其係包括如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物作為活性組分與藥學上可接受稀釋劑或載劑混合。
10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其係於單位劑量型式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

公告本

90. 7. -3

修正

FP8039

申請日期	85. 6. 6
案 號	85106777
類 別	A61K 31/435, C07D 401/02

A4
C4

467744

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 (90年7月修正)

一、發明 名稱	中 文	抗病毒之巨環化合物，其製造方法 及含該化合物之醫藥組成物
	英 文	Macrocyclic compound for antiviral, process for Preparation Thereof, and pharmaceutical composition containing said compound
二、發明人 創作	姓 名	1. 蓋瑞詹姆士布瑞傑 Gary James BRIDGER 2. 史林尼瓦桑帕曼那邦 Sreenivasan PADMANABHAN 3. 雷那多湯尼史克爾吉 Renato Tony SKERLJ 4. 培德羅耶李奧赫曼德茲-阿巴德 Pedro Emilio HERMANDEZ-ABAD 5. 米林德普拉巴桑特 Milind Prabhakar SANT
	國 籍	1. 英國 4. 美國 2. 美國 5. 印度 3. 紐西蘭
三、申請人	住、居所	1. 美國賓州19010拜倫馬爾蒙特高馬瑞大道900號609室 2. 美國賓州19341耶克斯頓羅賓大道103號 3. 美國紐澤西州07060普蘭菲爾德瓦琴大道1311號 4. 美國賓州19355馬爾佛恩艾森豪大道15號 5. 美國麻州01801渥布恩威斯特蓋特大道14號107室
	姓 名 (名稱)	安若爾梅得股份有限公司 AnorMED Inc.
三、申請人	國 籍	加拿大
	住、居所 (事務所)	加拿大 V2Y 1N5 南格里英屬哥倫比亞第64街 200 20353 號
三、申請人	代 表 人 姓 名	麥可亞布拉姆斯 (Michael Abrams)

裝

訂

線

467744

90.7.

修正
年 月 日
補充

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱：抗病毒之巨環化合物，其製造方法及含該化合物之醫藥組成物)

一種具有總計 9 至 24 環員及 3 至 6 個互相間隔二個或更多之碳原子的視需要選擇性取代之胺氮原子的巨環化合物，且其可視需要選擇性地包括稠合芳環或雜芳環，連接至經取代甲胺鏈在活體外試驗中顯示抗 HIV-1 和 HIV-1 之良好選擇性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

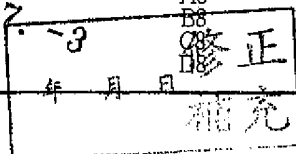
線

英文發明摘要 (發明之名稱：Macrocyclic compound for antiviral, process for Preparation Thereof, and pharmaceutical composition containing said compound)

Macrocyclic compounds having a total of 9 to 24 ring members and from 3 to 6 optionally substituted amine nitrogens spaced by two or more optionally substituted carbon atoms from each other, which may optionally comprise a fused aromatic or heteroaromatic ring, linked to a substituted methylamine chain, show good selectivity against HIV-1 and HIV-2 in *in vitro* tests.

467744
公告本

467744

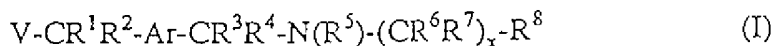


六、申請專利範圍

第85106777 號「抗病毒之巨環化合物，其製造方法及含該化合物之醫藥組成物」專利案 (90年7月修正)

六申請專利範圍：

1. 一種通式(I)之巨環化合物，



其中 V 為具有總計 9 至 24 員及 3 至 6 個互相間隔二個或更多碳原子之可任意取代之胺氮原子的環多胺部分；

R^1 至 R^7 可相同或不同且分別選自氫或直鏈、支鏈或環 C_{1-6} 烷基；

R^8 為 5-6 員雜環，其中雜原子為 N 或 S，或含 6 員環之可經取代的芳香族部分；

Ar 為可任意於單一或數個位置上經供電子基或拉電子基取代之苯基；

x 為 1 或 2；

及其醫藥可接受酸加成鹽和其金屬錯合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 為 14-17 員環多胺部分。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 為經取代之塞克來(Cyclam)系或 4,7,10,17-四氮雜雙環〔13.3.1〕十七-1(17),13,15-三烯系或其衍生物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 V 為經取代之塞克來(cyclam)系。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其係為 N-[1,4,8,11-四氮雜環十四基-1,4-伸苯基雙(伸甲基)]-2-(胺甲基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線