

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2016年4月28日 (28.04.2016)

WIPO | PCT

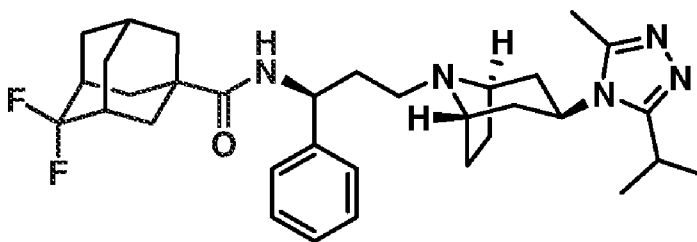
(10) 国际公布号
WO 2016/062293 A 1

- (51) 国际专利分类号：
C07D 471/08 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
- (21) 国际申请号： PCT/CN20 15/092823
- (22) 国际申请日： 2015年10月26日 (26.10.2015)
- (25) 申报语言： 中文
- (26) 公布语言： 中文
- (30) 优先权：
2014 10577726.1 2014年10月24日 (24.10.2014) CN
- (71) 申请人：艾琪康医药科技(上海)有限公司
(SHANGHAI A Q BIOPHARMA CO. LTD.) [CN/CN];
中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路780号708室, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人：卢寿福 (LU, Shoufu); 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路780号708室, Shanghai 201203 (CN)。于建明 (YU, Jianming); 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路780号708室, Shanghai 201203 (CN)。张会利 (ZHANG, Huili); 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路780号708室, Shanghai 201203 (CN)。施成进 (SHI, Chengjin); 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路780号708室, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人：上海天翔知识产权代理有限公司
(SHANGHAI L & W INTELLECTUAL PROPERTY LAW OFFICE, LLC); 中国上海市松江区新桥镇莘砖公路518号3幢701室, Shanghai 201612 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 根据细则 4.17 的声明：
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

[见续页]

(54) Title: 4,4-DIFLUORO ADAMANTANE FORMAMIDE DERIVATIVE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND PREPARATION METHOD AND USES THEREOF

(54) 发明名称：4,4-二氟金刚烷甲酰胺衍生物、药物组合物及其制备方法和用途



(I)

(57) Abstract: The present invention uses Maraviroc as a precursor, and 4,4-difluoro adamantane formyl is used to replace 4,4-difluoro cyclohexyl formyl so as to obtain a class of 4,4-difluoro adamantane formamide derivative with a structure as shown in (I). Preliminary pharmacological activity screening shows that the compound can be used for the preparation of drugs for treating CCR5-mediated diseases (HIV infection, asthma, rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and the like) as a CCR5 antagonist.

(57) 摘要：本发明以 Maraviroc (马拉维诺) 为先导物，用 4,4-二氟金刚烷甲酰基代替 4,4-二氟环己基甲酰基，从而得到一类如(I)所示结构的 4,4-二氟金刚烷甲酰胺衍生物。初步的药理活性筛选表明，该化合物可作为 CCR5 拮抗剂，用于制备治疗 CCR5 介导的疾病(HIV 感染，哮喘，类风湿性关节炎，自身免疫性疾病和慢性阻塞性肺病(COPD) 等)的药物。



WO 2016/062293 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

4, 4-二氟金刚烷甲酰胺衍生物、药物组合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及化合物合成领域，主要涉及4, 4-二氟金刚烷甲酰胺衍生物及其制备方法和其医药用途，该类化合物可用作CCR5拮抗剂尤其是可用于抗艾滋病药物。

背景技术

获得性免疫缺陷综合症（又称艾滋病，AIDS）是人类免疫缺陷病毒（HIV）引起的一 T 细胞免疫功能缺陷为主的一组综合症。据世界卫生组织统计资料显示，目前全球约有4000万艾滋病患者，约占世界人口总数的1/150，而且该数字还在以每天1.6万的速度递增（Luo M. et al, J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2011; 879 (28) : 2971-7）。因此研发抗艾滋病药物迫在眉睫。

目前，已有20多种抗HIV的化学药被FDA批准。根据药物作用于病毒靶点的不同，大致可将药物分为逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂、整合酶抑制剂及其他类型等。目前各国都在针对以上四种靶点药物加紧开发新一代抗HIV的新药，以及抗HIV疫苗等。在融合抑制剂方面，2007年，辉瑞公司研制的新一代药物马拉维诺（Maraviroc）是第一种经口服方式给药的该类药物，也是唯一一种被批准用于AIDS治疗的趋化因子受体5辅助受体抑制剂，它能够通过一种变构机制抑制CCR5与趋化因子和gp120的结合，使得gp41的N末端不能插入细胞膜，进而阻止病毒胞膜与宿主细胞膜的融合（Garcia-Perez J, et al., J Biol Chem 2011; 286 (38) : 33409-21; Thiele S, et al, J Biol Chem. 2011; 286 (43) : 37543-54; Bernard L c-PJ, et al., Drug Discov Today Technol 2013; 10 (2) : e219—314.）。尤其是2013年，作为HIV-1共受体CCR5的三维晶体结构的首次解析成功（Tan Q. et al., Science 2013; 341 (6152) : 1387-90），更有助于新一代抗艾滋病药物的开发。该晶体结构证明，马拉维诺作为一种反向激动剂，可将CCR5的构型稳定在一种非活性状态。因此药物分子是通过一种间接性机制达到抵抗病毒感染的目的，通过改变CCR5的构象，使其处于一种HIV病毒非敏感的状态，从而阻断病毒与CCR5的结合，使得病毒无法感染人体细胞，从而达到治疗艾滋病的效果。

目前虽然由于一些药物推到市场，艾滋病得到了一定程度的控制，但是HIV病毒的耐药性问题，抗HIV药物的毒性和不良反应以及长期用药的费用问题，迫使制药界继续寻求更

安全，更有效的抗HIV 药物。CCR5拮抗剂除了可用于抗HIV，还可用于下述疾病的治疗：哮喘和局部紊乱（如局部性皮炎，局部过敏），类风湿性关节炎，动脉硬化，牛皮癣，肉状瘤症和其它纤维化疾病，自身免疫性疾病（如多发性硬化症，炎症性肠炎），还可能用于COPD的治疗（Long Yajiu et al., W02009052708）。

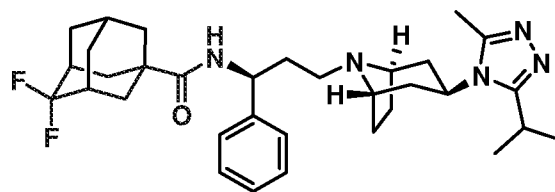
此外，氟原子在抗感染药物方面起着很重要的作用。目前有很多抗感染药物如马拉维诺，氟沙星类药物等均含有氟原子。由于氟原子的独特性，引入有机药物分子中能给分子活性及其药理学性质带来戏剧性的改变，尤其是在开发具安全性，选择性药物分子方面有着明显的优势。因而吸引了越来越多的药物学家和制药公司加入含氟药物研发的行列（Krik, K. L., J. Fluorine Chem., 2006, 127, 992, Klaus Muller, Christoph Faeh, Franfois Diederich, Science, 2007, 317, 1881, O' Hagan, D., Chem. Soc. Rev., 2008, 37, 308; Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., Chem. Soc. Rev., 2008, 37, 320; Kirk, K. L., Org. Process Res. Dev., 2008, 12, 305; Isanbor, C.; O' Hagan, D., J. Fluorine Chem., 2006, 127, 992）。

综上所述，开发具有结构新颖的含氟CCR5拮抗剂在抗HIV及其它相关疾病中将发挥及其重要的作用。

发明内容

本发明人对具有CCR5拮抗活性的化合物进行了深入的研究，设计和合成了式（I）所示的4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物。测试结果表明该4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物是强效的CCR5拮抗剂，可作为HIV病毒的进入抑制剂，并可发展为抗艾滋病药物，在此基础上完成了本发明。

因此本发明的第一个目的是提供一类结构新颖的具有拮抗CCR5活性的式（I）所示的4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物及其可药用的盐，所述4,4-二氟金刚烷甲酰胺类具有衍生物式（I）所示的结构式：



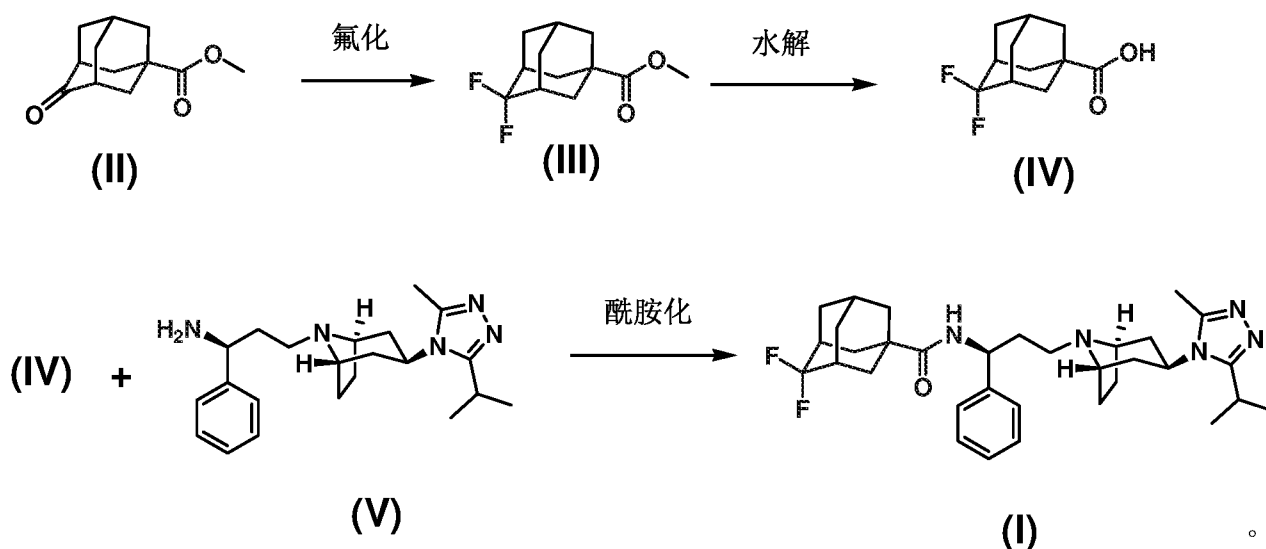
(I)

本发明的式 (I) 所示的 4, 4-二氟金刚烷甲酰胺化合物药学上可接受的盐, 按照药学上常规成盐的方法, 为式 (I) 所示的 4, 4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物与盐酸, 酒石酸, 枸橼酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硝酸, 磷酸, 硫酸或甲磺酸形成的盐。

本发明的第二个目的是提供具有上述式 (I) 的 4, 4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物及其可药用的盐的制备方法, 包括如下步骤:

- (1) 式 (II) 所示化合物在 -78°C - 25°C , 氟化试剂作用下, 进行氟化反应生成式 (III) 所示化合物;
- (2) 式 (III) 所示化合物在碱作用下水解生成式 (IV) 所示化合物;
- (3) 式 (IV) 所示化合物在二氯亚砷作用下生成酰氯, 不经分离直接和式 (V) 所示化合物, 在碱作用下酰胺化生成式 (I) 所示 4, 4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物;

具体反应路线如下:



在本发明的一个优选实施例中, 所述可药用的盐为所述式 (I) 所示的 4, 4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物与盐酸, 酒石酸, 枸橼酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硝酸, 磷酸, 硫酸或甲磺酸形成的盐。

在本发明的一个优选实施例中, 所述步骤 (1) 中的氟试剂选自 DAST (二乙胺基三氟化硫)、BAST (Deoxofl, [双(2-甲氧基乙基)胺]三氟化硫)、 SF_4 (四氟化硫)、 PhSF_3 、FLUOLEAD(4-叔丁基-2,6-二甲基苯基三氟化硫)、XialFluor- ϵ' (二乙胺基三氟化硫氟硼酸盐) 或 XtalFluor-M (Morpholinodifluorosulfonium Tetrafluoroborate, 吗啉基三氟化硫氟硼酸盐)。

在本发明的一个优选实施例中, 所述步骤 (2) 中的碱选自氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢氧化锂中的一种。

激动模式：

(4) . 将染料吸尽弃去，用新鲜配制的钙缓冲液洗一遍后，换上501钙缓冲液。

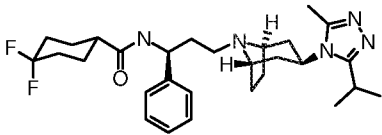
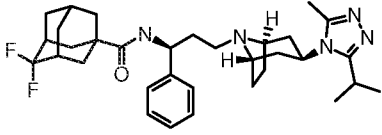
(5) . 用FlexStation II 仪检测，第15秒开始由仪器自动加入251溶解有待测药物的钙缓冲液，最终读取525 nm处荧光值。

拮抗模式：

(4) . 将染料吸尽弃去，用新鲜配制的钙缓冲液洗一遍后，换上501溶解有待测药物的钙缓冲液。

(5) . 用FlexStation II 仪检测，第15秒开始由仪器自动加入251溶解有已知激动剂的钙缓冲液，最终读取525 nm处荧光值。

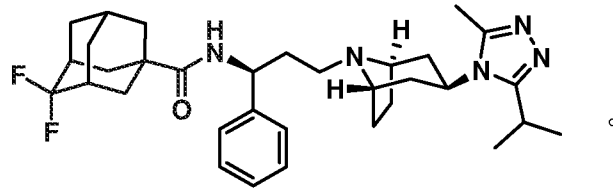
表一：CCR5 拮抗剂活性筛选结果：

Name	Structure	IC ₅₀ (M)	Formula	FW
4,4-difluoro-N-((S)-3-((1S,3R,5R)-3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-phenylpropyl)cyclohexanecarboxamide		2.84E-08	C29H41F2N5O	513.33
4,4-difluoro-N-((S)-3-((1S,3R,5R)-2-fluoro-3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-phenylpropyl)adamantanecarboxamide		2.54E-09	C33H45F2N5O	565.36

* 马拉维诺(Maraviroc) 为阳性对照物

权 利 要 求

1. 式 (I) 所示的4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物及其可药用的盐, 所述4,4-二氟金刚烷甲酰胺类具有衍生物式 (I) 所示的结构式:



(I)

2. 权利要求1所述的式 (I) 所示的4,4-二氟金刚烷甲酰胺化合物药学上可接受的盐, 其按照药学上常规成盐的方法, 为式 (I) 所示的4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物与盐酸, 酒石酸, 枸橼酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硝酸, 磷酸, 硫酸或甲磺酸形成的盐。

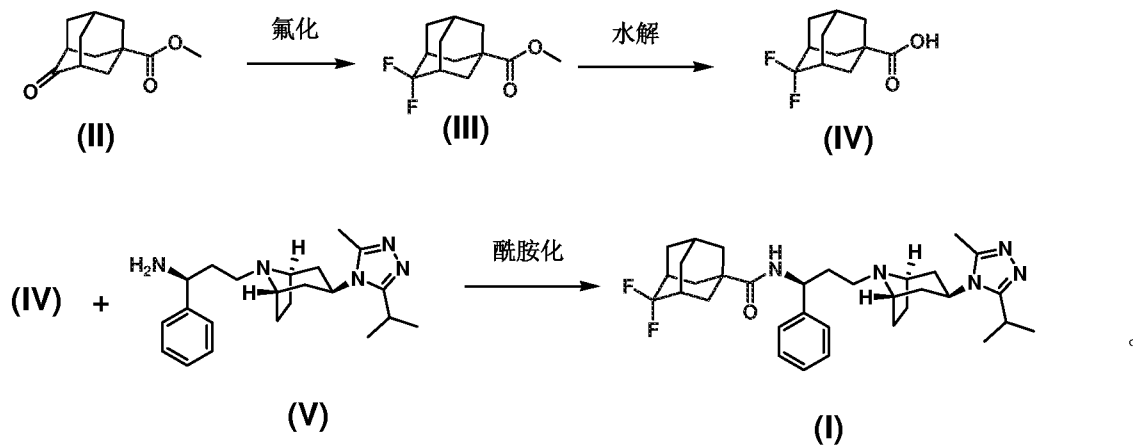
3. 权利要求1所述的式 (I) 的4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物及其可药用的盐的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

(1) 式 (II) 所示化合物在 -78°C - 25°C , 氟化试剂作用下, 进行氟化反应生成式 (III) 所示化合物;

(2) 式 (III) 所示化合物在碱作用下水解生成式 (IV) 所示化合物;

(3) 式 (IV) 所示化合物在二氯亚砷作用下生成酰氯, 不经分离直接和式 (V) 所示化合物, 在碱作用下酰胺化生成式 (I) 所示4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物;

具体反应路线如下:



4. 如权利要求3所述的制备方法，其特征在于，所述可药用的盐为所述式 (I) 所示的4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物与盐酸，酒石酸，枸橼酸，氢溴酸，氢碘酸，硝酸，磷酸，硫酸或甲磺酸形成的盐。
5. 如权利要求3所述的制备方法，其特征在于，所述步骤 (1) 中的氟试剂选自DAST、BAST、SF₄、PhSF₃、FLUOLEAD、XtalFluor-威 XtalFluor-M。
6. 如权利要求3所述的制备方法，其特征在于，所述步骤 (2) 中的碱选自氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂中的一种。
7. 权利要求1所述的式 (I) 所示的4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物及其可药用的盐作为CCR5拮抗剂，在治疗CCR5介导的疾病的药物中的应用。
8. 一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效量的一种或多种式 (I) 所示的4,4-二氟金刚烷甲酰胺类衍生物及其可药用的盐的药物组合物。
9. 权利要求8所述的药物组合物，其特征在于，还包括制剂允许的药物赋形剂或载体。
10. 权利要求9所述的药物组合物，其特征在于，所述的制剂形式为固体或液体制剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/092823

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/08 (2006.01) i; A61K 31/439 (2006.01) i; A61P 31/18 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, SIPOABS, CNKI, CPRS, CAPLUS, REG: CCR5, fluorine, hyoscyamine, maraviroc, fluoro, adamantane, HIV, receptor, carboxamide, tropane, azabicyclo[3.2.1]octane, CA register number [1678517-29-7] and [376348-65-1]

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 104402883 A (AIQIKANG MEDICAL TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.), 11 March 2015 (11.03.2015), the whole document	1-10
A	CN 1437599 A (PFIZER INC.), 20 August 2003 (20.08.2003), the whole document, particularly claim 1 and embodiment 4	1-10
A	CN 101712679 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES; SHANGHAI TARGETDRUG CO., LTD.), 26 May 2010 (26.05.2010), the whole document, particularly embodiment 5	1-10
A	CN 101412692 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES; SHANGHAI TARGETDRUG CO., LTD.), 22 April 2009 (22.04.2009), the whole document, particularly embodiment 16	1-10
A	CN 104693039 A (SUN YAT-SEN UNIVERSITY), 10 June 2015 (10.06.2015), the whole document	3-6
A	CN 102596949 A (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.), 18 July 2012 (18.07.2012), the whole document	1-10

II Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 08 January 2016 (08.01.2016)	Date of mailing of the international search report 29 January 2016 (29.01.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Shujing Telephone No.: (86-10) 62086345

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/092823

Box No. 11 Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claims No.: 7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] claim 7 relates to a method of treatment of the human or animal body (PCT Rule 39.1 (iv)). However, the search is still carried out on the basis of use of said compounds in the preparation of medications treating CCR5-mediated diseases.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/092823

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104402883 A	11 March 2015	None	
CN 1437599 A	20 August 2003	IL 152531 D O	29 May 2003
		ME 00555 A	20 December 2011
		UY 26727 A I	28 December 2001
		JP 3693957 B 2	14 September 2005
		HU 0302474 A 2	28 November 2003
		EP 1526134 A 2	27 April 2005
		CN 1680371 A	12 October 2005
		PT 1284974 E	30 June 2004
		CZ 20023806 A 3	14 January 2004
		SK 286129 B 6	07 April 2008
		SI 1284974 T I	31 August 2004
		AR 060159 A 2	28 May 2008
		CR 10145 A	19 August 2008
		EA 007580 B I	29 December 2006
		EP 1284974 B I	03 March 2004
		EP 1526134 A 3	29 November 2006
		NO 20025227 D O	31 October 2002
		AP 200202663 D O	31 December 2002
		HK 1078573 A I	02 May 2008
		AU 2001252482 B 2	19 January 2006
		EE 05110 B I	15 December 2008
		PA 8517101 A I	24 October 2002
		TN SN01077 A I	03 April 2003
		TR 200400541 T 4	21 April 2004
		AT 407134 T	15 September 2008
		CN 1279040 C	11 October 2006
		RS 50904 B	31 August 2010
		CA 2408909 C	27 June 2006
		HR P20020938 A 2	28 February 2005
		IL 152531 A	17 May 2010
		WO 0190106 A 3	28 March 2002
		JP 4854970 B 2	18 January 2012
		NL 300338 11	01 May 2008
		AU 5248201 A	03 December 2001
		BG 107140 A	30 May 2003
		NL 300338 12	02 June 2008
		BR 0110955 A	03 June 2003
		CU 23288 B 7	30 June 2008
		GE P20063799 B	25 April 2006
		RS 20090438 A	07 May 2010
		PE 13712001 A I	18 January 2002
		WO 0190106 A 2	29 November 2001
		DE 60102233 T 2	27 January 2005
		CZ 299102 B 6	23 April 2008
		AP I 965 A	04 March 2009
		MA 26902 A I	20 December 2004
		EP 1990341 B I	23 January 2013
		AT 260914 T	15 March 2004
		ES 2401812 T 3	24 April 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/092823

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101712679 A	26 May 2010	DK 1526134 T3	17 November 2008
		US 8410094 B2	02 April 2013
		US 2011251192 A I	13 October 2011
		CN 101712679 B	10 April 2013
		WO 2010040272 A I	15 April 2010
CN 101412692 A	22 April 2009	CN 101412692 B	17 October 2012
		WO 2009052708 A I	30 April 2009
CN 104693039 A	10 June 2015	None	
CN 102596949 A	18 July 2012	ES 2529768 T3	25 February 2015
		MX 2012005426 A	19 June 2012
		EP 2500345 A I	19 September 2012
		AU 2010319142 A I	17 May 2012
		US 2012225876 A I	06 September 2012
		CA 2778175 A I	19 May 2011
		RU 2012124027 A	20 December 2013
		KR 20120092150 A	20 August 2012
		JP 5753790 B2	22 July 2015
		EP 2500345 A4	27 March 2013
		HK 1175776 A I	20 November 2015
		US 8933229 B2	13 January 2015
		TW 1472331 B	11 February 2015
		CN 102596949 B	19 August 2015
		TW 201127380 A	16 August 2011
EP 2500345 B I	28 January 2015		
WO 2011059021 A I	19 May 2011		

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/08 (2006. 01) i ; A61K 31/439 (2006. 01) i ; A61P 31/18 (2006. 01) i</p> <p>按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D ; A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))</p> <p>CNABS, DWPI, SIPOABS, CNKI, CPRS, CAPLUS, REG, 金刚烷, 甲酰胺, 马拉维诺, CCR5, 受体, 氟, 莨菪碱, 氮杂双环 [3. 2. 1] 辛院, maraviroc, f luoro, adamantane, HIV, receptor, carboxamide, tropane, azabicyclo [3. 2. 1] octane, CA登记号 [1678517- 29-7], [376348-65-1]</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">类 型*</th> <th style="width:70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width:20%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 104402883 A (琪康医药科技上海有限公) 2015 年 3 月 11 0 (2015 - 03 - 11) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1437599 A (辉瑞大药厂) 2003 年 8 月 20 日 (2003 - 08 - 20) 全文, 特别是权利要求 1 和实施例 4</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101712679 A (中国科学院上海药物研究所 上海靶点药物有限公司) 2010 年 5 月 26 日 (2010 - 05 - 26) 全文, 特别是实施例 5</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101412692 A (中国科学院上海药物研究所 上海靶点药物有限公司) 2009 年 4 月 22 日 (2009 - 04 - 22) 全文, 特别是实施例 16</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104693039 A (中山大学) 2015 年 6 月 10 日 (2015 - 06 - 10) 全文</td> <td>3-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102596949 A (大日本住友制药株式会社) 2012 年 7 月 18 日 (2012 - 07 - 18) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 104402883 A (琪康医药科技上海有限公) 2015 年 3 月 11 0 (2015 - 03 - 11) 全文	1-10	A	CN 1437599 A (辉瑞大药厂) 2003 年 8 月 20 日 (2003 - 08 - 20) 全文, 特别是权利要求 1 和实施例 4	1-10	A	CN 101712679 A (中国科学院上海药物研究所 上海靶点药物有限公司) 2010 年 5 月 26 日 (2010 - 05 - 26) 全文, 特别是实施例 5	1-10	A	CN 101412692 A (中国科学院上海药物研究所 上海靶点药物有限公司) 2009 年 4 月 22 日 (2009 - 04 - 22) 全文, 特别是实施例 16	1-10	A	CN 104693039 A (中山大学) 2015 年 6 月 10 日 (2015 - 06 - 10) 全文	3-6	A	CN 102596949 A (大日本住友制药株式会社) 2012 年 7 月 18 日 (2012 - 07 - 18) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PX	CN 104402883 A (琪康医药科技上海有限公) 2015 年 3 月 11 0 (2015 - 03 - 11) 全文	1-10																					
A	CN 1437599 A (辉瑞大药厂) 2003 年 8 月 20 日 (2003 - 08 - 20) 全文, 特别是权利要求 1 和实施例 4	1-10																					
A	CN 101712679 A (中国科学院上海药物研究所 上海靶点药物有限公司) 2010 年 5 月 26 日 (2010 - 05 - 26) 全文, 特别是实施例 5	1-10																					
A	CN 101412692 A (中国科学院上海药物研究所 上海靶点药物有限公司) 2009 年 4 月 22 日 (2009 - 04 - 22) 全文, 特别是实施例 16	1-10																					
A	CN 104693039 A (中山大学) 2015 年 6 月 10 日 (2015 - 06 - 10) 全文	3-6																					
A	CN 102596949 A (大日本住友制药株式会社) 2012 年 7 月 18 日 (2012 - 07 - 18) 全文	1-10																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%;"> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“V” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> </td> <td style="width:50%;"> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			<p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“V” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																			
<p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“V” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																						
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p style="text-align: center;">2016 年 1 月 8 日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p style="text-align: center;">2016 年 1 月 29 日</p>																						
<p>ISA/CN 的名称和邮寄地址</p> <p style="text-align: center;">中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10) 62019451</p>	<p>受权官员</p> <p style="text-align: center;">刘 姝 晶</p> <p>电话号码 (86-10) 62086345</p>																						

第 11 栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见 (续第 1 页第 2 项)

根据条约第 17 条 (2) (a) , 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下 :

1. 权利要求 : 7
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题 , 即 :
[1] 权利要求 7 涉及对人体或动物体实施的治疗方法 (细则 39. 1 (iv) PCT) 。尽管如此 , 仍基于所述化合物在制备治疗 CCR5 介导的疾病的药物中的用途的技术主题进行了检索。
2. 权利要求 :
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分 , 以致不能进行任何有意义的国际检索 , 具体地说 :
3. 权利要求 :
因为它们是从属权利要求 , 并且没有按照细则 6. 4 (a) 第 2 句和第 3 句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/092823

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104402883	A	2015年3月11日	无			
CN	1437599	A	2003年8月20日	IL	152531	DO	2003年5月29日
				ME	00555	A	2011年12月20日
				UY	26727	A1	2001年12月28日
				JP	3693957	B2	2005年9月14日
				HU	0302474	A2	2003年11月28日
				EP	1526134	A2	2005年4月27日
				CN	1680371	A	2005年10月12日
				PT	1284974	E	2004年6月30日
				cz	20023806	A3	2004年1月14日
				SK	286129	B6	2008年4月7日
				SI	1284974	T1	2004年8月31日
				AR	060159	A2	2008年5月28日
				CR	10145	A	2008年8月19日
				EA	007580	B1	2006年12月29日
				EP	1284974	B1	2004年3月3日
				EP	1526134	A3	2006年11月29日
				NO	20025227	DO	2002年10月31日
				AP	200202663	DO	2002年12月31日
				HK	1078573	A1	2008年5月2日
				AU	2001252482	B2	2006年1月19日
				EE	05110	B1	2008年12月15日
				PA	8517101	A1	2002年10月24日
				TN	SN01077	A1	2003年4月3日
				TR	200400541	T4	2004年4月21日
				AT	407134	T	2008年9月15日
				CN	1279040	C	2006年10月11日
				RS	50904	B	2010年8月31日
				CA	2408909	C	2006年6月27日
				HR	P20020938	A2	2005年2月28日
				IL	152531	A	2010年5月17日
				WO	0190106	A3	2002年3月28日
				JP	4854970	B2	2012年1月18日
				NL	300338	11	2008年5月1日
				AU	5248201	A	2001年12月3日
				BG	107140	A	2003年5月30日
				NL	300338	12	2008年6月2日
				BR	0110955	A	2003年6月3日
				CU	23288	B7	2008年6月30日
				GE	P20063799	B	2006年4月25日
				RS	20090438	A	2010年5月7日
				PE	13712001	A1	2002年1月18日
				WO	0190106	A2	2001年11月29日
				DE	60102233	T2	2005年1月27日
				CZ	299102	B6	2008年4月23日
				AP	1965	A	2009年3月4日
				MA	26902	A1	2004年12月20日
				EP	1990341	B1	2013年1月23日
				AT	260914	T	2004年3月15日
				ES	2401812	T3	2013年4月24日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/092823

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				DK	1526134	T3	2008年11月17日
CN	101712679	A	2010年5月26日	US	8410094	B2	2013年4月2日
				US	201 1251 192	A1	2011年10月13日
				CN	101712679	B	2013年4月10日
				WO	2010040272	A1	2010年4月15日
CN	101412692	A	2009年4月22日	CN	101412692	B	2012年10月17日
				WO	2009052708	A1	2009年4月30日
CN	104693039	A	2015年6月10日	无			
CN	102596949	A	2012年7月18日	ES	2529768	T3	2015年2月25日
				MX	2012005426	A	2012年6月19日
				EP	2500345	A1	2012年9月19日
				AU	2010319142	A1	2012年5月17日
				US	2012225876	A1	2012年9月6日
				CA	2778175	A1	2011年5月19日
				RU	2012124027	A	2013年12月20日
				KR	20120092150	A	2012年8月20日
				JP	5753790	B2	2015年7月22日
				EP	2500345	A4	2013年3月27日
				HK	1175776	A1	2015年11月20日
				US	8933229	B2	2015年1月13日
				TW	1472331	B	2015年2月11日
				CN	102596949	B	2015年8月19日
				TW	201127380	A	2011年8月16日
				EP	2500345	B1	2015年1月28日
				WO	201 1059021	A1	2011年5月19日