

公告本

A4

C4

申請日期	88.12.23
案 號	88 119614
類 別	C07D 21/48, 21/46, 21/50, 21/52, 21/54, 21/56, 21/58, 21/60, 21/62, 21/64, 21/66, 21/68, 21/70, 21/72, 21/74, 21/76, 21/78, 21/80, 21/82, 21/84, 21/86, 21/88, 21/90, 21/92, 21/94, 21/96, 21/98, 21/100

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	抑制 HIV 複製之嘧啶類
	英 文	HIV replication inhibiting pyrimidines
二、發明人 創作	姓 名	1. 白柯特 De Corte, Bart 2. 藍喬 de Jonge, Marc Rene 3. 詹賀 Heeres, Jan 4. 何季洋 Ho, Chih Yung 5. 詹保羅 Janssen, Paul Adriaan Jan
	國 籍	1., 5. 比利時; 2.-3. 荷蘭; 4. 美國
	住、居所	1. 美國賓州南安敦城衛登路 1590 號 1590 Winding Road, PA 18966 Southampton, USA 2. 荷蘭提伯城韓特路 3 號 Hontenissestraat 3, 5045 CA Tilburg, Netherlands 3. 比利時佛斯勒城林斯肯路 18 號 Leemskuilen 18, 2350 Vosselaar, Belgium 4. 美國賓州蘭朵城卓衛路 600 號 600 Drinnon Way, PA 19446 Lansdale, Pennsylvania, USA 5. 比利時佛斯勒城安堤路 20 號 Antwerpsesteenweg 20, 2350 Vosselaar, Belgium
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica Inc.
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州提特區雀桐路 1125 號 1125 Trenton-Harbourton Road, Titusville, New Jersey 08560-0200, USA
	代 表 人 姓 名	藍班傑 (Benjamin F. Lambert)

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	6. 凱羅伯 Kavash, Robert W. 7. 韓瑪麗 Koymans, Lucien Maria Henricus 8. 約瑟夫 Kukla, Michael Joseph 9. 唐威廉 Ludovici, Donald William 10. 艾法斯 Van Aken, Koen Jeanne Alfons
	國 籍	6. 8.-9. 皆美國； 7. 荷蘭； 10. 比利時 6. 美國賓州格蘭城凱斯北路 148 號 148 N. Keswick Avenue, PA 19038 Glenside, USA
	住、居所	7. 比利時朵賀城巴士區站街 68 號 Stationstraat 68 bus 4, 2300 Turnhout, Belgium 8. 美國賓州梅城橡街 1551 號 1551 Oak Hollow Drive, PA 19002 Maple Glen, USA 9. 美國賓州分城麥斯路 1390 號 1390 Masi Road, PA 18951 Quakertown, USA 10. 比利時朵賀城巴士區圖伯路 22 號 Tuinbouwstraat 22, bus 2, 2300 Turnhout, Belgium
	三、申請人	姓 名 (名稱)
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☒有 ☐無主張優先權

①美國 ①西元一九九八年十一月十日 ① 60/107,792
②美國 ②西元一九九九年七月十五日 ② 60/143,962

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

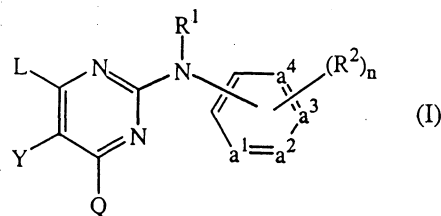
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明()

本發明係關於具有抑制人類免疫缺乏病毒(HIV)複製特徵之嘧啶衍生物的用途。其亦關於嘧啶衍生物之新穎種類，其作為醫藥品之用途，其製備方法及含其之製藥組成物。

EP-0,834,507 中揭示具有抑制 HIV 複製特徵之經取代的二胺基 1,3,5-三吡啶衍生物。本發明化合物與已知之 1,3,5-三吡啶類不同處在於結構及在於其改良之抑制 HIV 複製特徵。

本發明係關於下式(I)化合物，其 N-氧化物，製藥上可接受的加成鹽類，季胺類及立體化學異構型式於製備用來治療罹患 HIV (人類免疫缺乏病毒) 感染之病患之醫藥品的用途，



其中

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 代表下式之二價基

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1) ;

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2) ;

$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (a-3) ;

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-4) ;

$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-5) ;

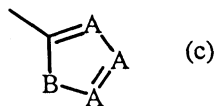
n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ; 且當 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 為 (a-1) 時，則 n 亦可

五、發明說明(2)

為 5；

R^1 為氫；芳基；甲醯基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基羰基；被甲醯基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷氧基羰基， C_{1-6} 烷基羰基氧基取代之 C_{1-6} 烷基；被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；

每一個 R^2 獨立地為羥基，鹵素，選擇地被氰基或 $-C(=O)R^6$ 取代之 C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 環烷基，選擇地被一或多個鹵素原子或氰基取代之 C_{2-6} 烯基，選擇地被一或多個鹵素原子或氰基取代之 C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基羰基，羧基，氰基，硝基，胺基，單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基，多鹵素甲硫基， $-S(=O)_pR^6$ ， $-NH-S(=O)_pR^6$ ， $-C(=O)R^6$ ， $-NHC(=O)H$ ， $-C(=O)NHNH_2$ ， $-NHC(=O)R^6$ ， $-C(=NH)R^6$ 或下式之基



其中每一個 A 獨立地為 N，CH 或 CR^6 ；

B 為 NH，O，S 或 NR^6 ；

p 為 1 或 2；且

R^6 為甲基，胺基，單-或二甲基胺基或多鹵素甲基；

L 為 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-10} 炔基， C_{3-7} 環烷基，其中每一個該脂族基可被一或二個獨立選自下列之取代基所取代：

* C_{3-7} 環烷基，

五、發明說明(3)

* 吡啶基或異吡啶基，每一個可選擇地被一、二、三或四個各自獨立選自鹵素， C_{1-6} 烷基，羥基， C_{1-6} 烷氧基，氰基，胺基羰基，硝基，胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基及 C_{1-6} 烷基羰基之取代基所取代，

* 苯基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或噻嗪基，其中每一個該芳族環可選擇地被一、二、三、四或五個各自獨立選自定義於 R^2 中之取代基所取代；或

L 為 $-X-R^3$ ，其中

R^3 為苯基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或噻嗪基，其中每一個該芳族環可選擇地被一、二、三、四或五個各自獨立選自定義於 R^2 中之取代基所取代；且

X 為 $-NR^1-$ ， $-NH-NH-$ ， $-N=N-$ ， $-O-$ ， $-C(=O)-$ ， $-CHOH-$ ， $-S-$ ， $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

Q 代表氫， C_{1-6} 烷基，鹵素，多鹵素 C_{1-6} 烷基或 $-NR^4R^5$ ；
且

R^4 及 R^5 為各自獨立地選自氫，羥基， C_{1-12} 烷基， C_{1-12} 烷氧基， C_{1-12} 烷基羰基， C_{1-12} 烷氧基羰基，芳基，胺基，單-或二 (C_{1-12} 烷基) 胺基，單-或二 (C_{1-12} 烷基) 胺基羰基，其中每一個前述 C_{1-12} 烷基可選擇地且各獨立地被一或二各自獨立選自羥基， C_{1-6} 烷氧基，羥基 C_{1-6} 烷氧基，羰基， C_{1-6} 烷氧基羰基，氰基，胺基，亞胺基，單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基，多鹵素甲硫基， $-S(=O)_pR^6$ ， $-NH-S(=O)_pR^6$ ， $-C(=O)R^6$ ，

五、發明說明(4)

-NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ 芳基及 Het 之取代基所取代；或

R⁴ 及 R⁵ 可一起形成吡咯啉基，六氫吡啶基，嗎福啉基，疊氮基或單-或二(C₁₋₁₂ 烷基)胺基 C₁₋₄ 亞烷基；

Y 代表羥基，鹵素，C₃₋₇ 環烷基，選擇地被一或多個鹵素原子取代之 C₂₋₆ 烯基，選擇地被一或多個鹵素原子取代之 C₂₋₆ 炔基，被氰基或-C(=O)R⁶ 取代之 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基，C₁₋₆ 烷氧基羰基，羧基，氰基，硝基，胺基，單-或二(C₁₋₆ 烷基)胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基，多鹵素甲硫基，-S(=O)_pR⁶，-NH-S(=O)_pR⁶，-C(=O)R⁶，-NHC(=O)H，-C(=O)NHNH₂，-NHC(=O)R⁶，-C(=NH)R⁶ 或芳基；

芳基為苯基或被一、二、三、四或五個各自獨立選自鹵素，C₁₋₆ 烷基，C₃₋₇ 環烷基，C₁₋₆ 烷氧基，氰基，硝基，多鹵素 C₁₋₆ 烷基及多鹵素 C₁₋₆ 烷氧基之取代基所取代的苯基；

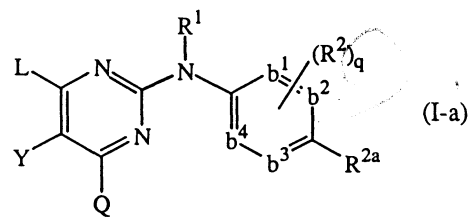
Het 為脂族或芳族雜環基；該脂族雜環基係選自吡咯啉基，六氫吡啶基，高六氫吡啶基，六氫吡嗪基，嗎福啉基，四氫呋喃基及四氫噻吩基，其中每一個該等脂族雜環基可選擇地被一個酮基所取代；且該芳族雜環基係選自吡咯基，呋喃基，噻吩基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基及嗒嗪基，其中每一個該等芳族雜環基可選擇地被羥基所取代。

本發明亦有關於治療罹患 HIV (人類免疫缺乏病毒)

五、發明說明(5)

感染之溫血動物的方法。該方法包括將治療有效劑量之式(I)化合物或其 N-氧化物型式，製藥上可接受的加成鹽或立體化學異構型式與製藥載體摻和而給藥。

本發明亦有關於具下式之新穎化合物，其 N-氧化物物，加成鹽類，季胺及立體化學異構型式，



其中

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ 代表下式之二價基：

$-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1)；

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-2)；

$-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-3)；

$-N=CH-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-4)；

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-N=$ (b-5)；

$-CH=N-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-6)；

$-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-7)；

a 為 0, 1, 2；或 a 可能為 3 或 4；

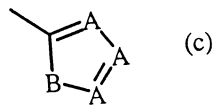
R^1 為氫；芳基；甲醯基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基羰基；被甲醯基， C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧基羰基； C_{1-6} 烷基羰基氧基取代之 C_{1-6} 烷基；被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；

R^{2a} 為氰基，胺基羰基，單-或二（甲基）胺基羰基，被氰

五、發明說明(6)

基，胺基羰基或單-或二(甲基)胺基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；被氰基取代之 C_{2-6} 烯基，或被氰基取代之 C_{2-6} 炔基；

每一個 R^2 獨立地為羥基，鹵素，選擇地被氰基或 $-C(=O)R^6$ 取代之 C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 環烷基，選擇地被一或多個鹵素原子或氰基取代之 C_{2-6} 烯基，選擇地被一或多個鹵素原子或氰基取代之 C_{2-6} 炔基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷氧基羰基，羧基，氰基，硝基，胺基，單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基，多鹵素甲硫基， $-S(=O)_pR^6$ ， $-NH-S(=O)_pR^6$ ， $-C(=O)R^6$ ， $-NHC(=O)H$ ， $-C(=O)NHNH_2$ ， $-NHC(=O)R^6$ ， $-C(=NH)R^6$ 或下式之基



其中每一個 A 獨立地為 N，CH 或 CR^6 ；

B 為 NH, O, S 或 NR^6 ；

p 為 1 或 2；且

R^6 為甲基，胺基，單-或二甲基胺基或多鹵素甲基；

L 為 C_{1-10} 烷基， C_{2-10} 烯基， C_{2-10} 炔基， C_{3-7} 環烷基，其中每一個該脂族基可被一或二個獨立選自下列之取代基所取代：

* C_{3-7} 環烷基，

* 吡啶基或異吡啶基，每一個可選擇地被一、二、三或四個各自獨立選自鹵素， C_{1-6} 烷基，羥基， C_{1-6} 烷氧

五、發明說明(7)

基，氰基，胺基羰基，硝基，胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基及 C_{1-6} 烷基羰基之取代基所取代，

* 苯基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或噻嗪基，其中每一個該芳族環可選擇地被一、二、三、四或五個各自獨立選自定義於 R^2 中之取代基所取代；或

L 為 $-X-R^3$ ，其中

R^3 為苯基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或噻嗪基，其中每一個該芳族環可選擇地被一、二、三、四或五個各自獨立選自定義於 R^2 中之取代基所取代；且

X 為 $-NR^1-$ ， $-NH-NH-$ ， $-N=N-$ ， $-O-$ ， $-C(=O)-$ ， $-CHOH$ ， $-S-$ ， $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

Q 代表氫， C_{1-6} 烷基，鹵素，多鹵素 C_{1-6} 烷基或 $-NR^4R^5$ ；

且

R^4 及 R^5 為各自獨立地選自氫，羥基， C_{1-12} 烷基， C_{1-12} 烷氧基， C_{1-12} 烷基羰基， C_{1-12} 烷氧基羰基，芳基，胺基，單-或二(C_{1-12} 烷基)胺基，單-或二(C_{1-12} 烷基)胺基羰基，其中每一個前述 C_{1-12} 烷基可選擇地且各自獨立地被一或二個各自獨立選自羥基， C_{1-6} 烷氧基，羥基 C_{1-6} 烷氧基，羰基， C_{1-6} 烷氧基羰基，氰基，胺基，亞胺基，單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基，多鹵素甲硫基， $-S(=O)_pR^6$ ， $-NH-S(=O)_pR^6$ ， $-C(=O)R^6$ ， $-NHC(=O)H$ ， $-C(=O)NHNH_2$ ， $-NHC(=O)R^6$ ， $-C(=NH)R^6$ ，芳基及 Het 之取代基所取代；或

R^4 及 R^5 可一起形成吡咯啶基，六氫吡啶基，嗎福啉基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

疊氮基或單-或二(C_{1-12} 烷基)胺基 C_{1-4} 亞烷基；

Y 代表羥基，鹵素， C_{3-7} 環烷基，選擇地被一或多個鹵素原子取代之 C_{2-6} 烯基，選擇地被一或多個鹵素原子取代之 C_{2-6} 炔基，被氰基或 $-C(=O)R^6$ 取代之 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基羰基，羧基，氰基，硝基，胺基，單或二(C_{1-6} 烷基)胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基，多鹵素甲硫基， $-S(=O)_pR^6$ ， $-NH-S(=O)_pR^6$ ， $-C(=O)R^6$ ， $-NHC(=O)H$ ， $-C(=O)NHNH_2$ ， $-NHC(=O)R^6$ ， $-C(=NH)R^6$ 或芳基；

芳基為苯基或被一、二、三、四或五個各自獨立選自鹵素， C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 環烷基， C_{1-6} 烷氧基，氰基，硝基，多鹵素 C_{1-6} 烷基及多鹵素 C_{1-6} 烷氧基之取代基所取代的苯基；

Het 為脂族或芳族雜環基；該脂族雜環基係選自吡咯啉基，六氫吡啶基，高六氫吡啶基，六氫吡嗪基，嗎福啉基，四氫吡喃基及四氫噻吩基，其中每一個該等脂族雜環基可選擇地一個酮基所取代；且該芳族雜環基係選自吡咯基，呋喃基，噻吩基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基及噻嗪基，其中每一個該等芳族雜環基可選擇地被羥基所取代。

本文中，作為一基或一基之部份的 C_{1-6} 烷基係定義為直鏈或分支具有由 1 至 6 個碳原子之飽和烴基，例如，甲基，乙基，丙基，1-甲基乙基，丁基，戊基，己基，2-甲基丙基，2-甲基丁基等；作為一基或一基之部份的 C_{1-10} 烷

五、發明說明(9)

基係定義為直鏈或分支具有由 1 至 10 個碳原子之飽和烴基，例如定義於 C_{1-6} 烷基中之基及庚基，辛基，壬基，癸基等；作為一基或一基之部份的 C_{1-12} 烷基係定義為直鏈或分支具有由 1 至 12 個碳原子之飽和烴基，例如定義於 C_{1-10} 烷基中之基及十一烷基，十二烷基等； C_{1-4} 亞烷基係定義為直鏈或分支具有由 1 至 4 個碳原子之飽和二價烴基，例如，亞甲基，1,2-乙二基或 1,2-亞乙基，1,3-丙二基或 1,3-亞丙基，1,4-丁二基或 1,4-亞丁基等； C_{3-7} 環烷基通常係指環丙基，環丁基，環戊基，環己基及環庚基； C_{2-6} 烯基係指直鏈或分支具有由 2 至 6 個碳原子並含有 1 個雙鍵之烴基，例如，乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基等； C_{2-10} 烯基定義為直鏈或分支具有由 2 至 10 個碳原子並含有 1 個雙鍵之烴基，例如定義於 C_{2-6} 烯基中之基及庚烯基，辛烯基，壬烯基，癸烯基等； C_{2-6} 炔基係定義為直鏈或分支具有由 2 至 6 個碳原子並含有 1 個參鍵之烴基，例如，乙炔基，丙炔基，丁炔基，戊炔基，己炔基等； C_{2-10} 炔基係定義為直鏈或分支具有由 2 至 10 個碳原子並含有 1 個參鍵之烴基，例如定義於 C_{2-6} 炔基中之基及庚炔基，辛炔基，壬炔基，癸炔基等；

如同前文中者，(=O)一詞當連接至一碳原子時形成一羰基，當連接一次至一硫原子時形成一亞砜基，且當連接二次至一硫原子時形成一磺基。

鹵素一詞通常是指氟，氯，溴及碘。如前文及後文中者，作為一基或一基之部份的多鹵素甲基係定義為單-或

五、發明說明 (10)

多鹵素取代之甲基，特別是具有一或多個氟原子的甲基，例如，二氟甲基或三氟甲基；作為一基或一基之部份的多鹵素 C_{1-6} 烷基係定義為單-或多鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，例如，定義於鹵素甲基中之之基，1,1-二氟乙基等。當多於1個鹵素原子連接到多鹵素甲基或多鹵素 C_{1-6} 烷基定義中之烷基時，其可為相同或不同。

Het 係指包括所有於 Het 定義中提及之雜環的可能異構型式，例如，吡咯基亦包括 2H-吡咯基。

Het 基可經由任何適當的環碳或雜原子而連接到式(I)或(I-a)分子殘基上。因此，例如，當雜環為吡啶基時，其可為 2-吡啶基，3-吡啶基或 4-吡啶基。

當任何變數(例如，芳基， R^2 ， R^6 等)於任何結構中出現大於一次時，每一個定義係獨立的。

當線由取代基拉到環系中時，係指該鍵可連接到任何適當的環原子上。

有些式(I)或(Ia)化合物及其 N-氧化物，加成鹽類，季胺及立體化學異構型式中可含有一或多個對掌中心且以立體化學異構型式存在。

前文中所使用之“立體化學異構型式”一詞係定義為式(I)或(I-a)化合物，及其 N-氧化物，加成鹽類，季胺或生理性官能衍生物可具有之所可能的立體異構型式。除非另有提及或指示，化合物之化學標準型係為所有可能之立體化學異構型式之混合物，該含有式(I)或(I-a) 化合物及其 N-氧化物，鹽類，溶劑合物或季胺之基本分子結構式以及

五、發明說明 (11)

各別異構型式之所有非對映立體異構物及對映結構體的混合物實質上不含其他異構物，亦即含量少於 10%，以少於 5%為較佳，以少於 2%為最佳且以少於 1%為特別佳。特別的，立體結構體中心可具有 R-或 S-構型；二價環狀(部份)飽和基上之取代基可具有順式-或反式-構型。含有雙鍵之化合物在該雙鍵上可具有 E 或 Z-立體化學性質。式(I)或(I-a)化合物之立體化學異構型式顯然意欲包括在本發明範圍內。

為了治療之用途，該式(I)或(I-a)化合物之鹽類為那些其中平衡離子為製藥上可接受的。然而，不為製藥上可接受之酸及鹼的鹽類亦發現可，例如，用於製藥上可接受之化合物的製備或純化。所有的鹽類無論屬於或不屬於製藥上可接受者，均包含在本發明之範圍內。

上述製藥上可接受之酸及鹼加成鹽類係包括式(I)或(I-a)化合物可以形成之治療活性無毒之酸及鹼加成鹽型式。製藥上可接受的酸加成鹽類可容易地藉著用適當的酸處理鹼型式而得到。適當的酸包括，例如，無機酸，如氫鹵酸，如氫氯酸或氫溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等；或有機酸，例如，醋酸，丙酸，羥基醋酸，乳酸，丙酮酸，草酸(亦即，乙二酸)，丙二酸，琥珀酸(亦即，丁二酸)，順式丁烯二酸，反式丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，苯磺酸，對甲苯磺酸，環己基磺酸，水楊酸，對氨基水楊酸，棕櫚酸等。

相反的，該鹽型式可藉著用適當的鹼處理而轉化為游

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

離鹼型式。

含有一酸性質子之式(I)或(I-a)化合物亦可藉著用適當有機及無機鹼處理而轉化為其無毒之金屬或胺加成鹽型式。適當的鹼鹽型式包括，例如，銨鹽，鹼金屬及鹼土金屬鹽類，如，鋰，鈉，鉀，鎂，鈣等之鹽類，與有機鹼之鹽類，如，優卡因，N-甲基-D-還原葡糖胺，羥基胺鹽類，以及與胺基酸之鹽類，例如，精胺酸，離胺酸等。

前文中所使用之加成鹽一詞亦包括式(I)或(I-a)化合物以及其鹽類可以形成的溶劑合物。此等溶劑合物例如為水合物、醇化物等。

一些式(I)或(I-a)化合物亦可以其互變異構型式存在。雖然沒有很明確的在上述化學式中指明，此等型式意欲涵蓋於本發明之範圍內。

於下文中，“式(I)化合物”或“式(I-a)化合物”一詞亦包括 N-氧化物，加成鹽類，季胺及所有立體異構型式。

特別的化合物包括那些式(I)化合物，其中， R^1 為氫，芳基，甲醯基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基羰基，被甲醯基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基。

其他特別的化合物包括那些式(I)化合物，其中係採用一或多項下列限定：

- i) $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 為式(a-1)之基；
- ii) R^1 為氫；

五、發明說明 (13)

- iii) n 為 1 ;
- iv) R^2 為氰基，宜位於相對於 $-NR^1$ -基之對位位置；
- v) Y 為氰基， $-C(=O)NH_2$ 或一鹵素，宜為鹵素；
- vi) Q 為氫或 $-NR^4R^5$ ，其中 R^4 及 R^5 宜為氫；
- vii) L 為 $-X-R^3$ ，其中 X 宜為 NR^1 ， O 或 S ， X 最好為 NH ，且 R^3 為以 C_{1-6} 烷基，鹵素及氰基屬較佳取代基之經取代的苯基。

另外其他特別的化合物包括那些式(I-a)化合物，其中 R^1 為氫，芳基，甲醯基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基羰基，被甲醯基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基。

其他特別的化合物亦包括那些式(I-a)化合物，其中係採用一或多項下列限定：

- i) $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4$ 為式(b-1)之基；
- ii) a 為 0；
- iii) R^{2a} 為氰基或 $-C(=O)NH_2$ ， R^{2a} 宜為氰基；
- iv) Y 為氰基， $-C(=O)NH_2$ 或鹵素，宜為鹵素；
- v) Q 為氫或 $-NR^4R^5$ ，其中 R^4 及 R^5 宜為氫；
- vi) L 為 $-X-R^3$ ，其中 X 宜為 NR^1 ， O 或 S ， X 最好為 NH ，且 R^3 為以 C_{1-6} 烷基，鹵素及氰基屬較佳取代基之經取代的苯基。

令人感興趣之化合物為那些式(I)或(I-a)化合物，其中， L 為 $-X-R^3$ ，其中， R^3 為 2,4,6-三取代之苯基，每一個取代基係獨立地選自氯、溴、氟、氰基或 C_{1-4} 烷基。

五、發明說明 (14)

亦令人感興趣者為那些式(I)或(I-a)化合物，其中，Y為氯或溴且 Q 為氫或胺基。

特別的化合物為那些式(I)或(I-a)化合物，其中位於嘧啶環上 2-位置之部份為 4-氯基-苯胺基。

較佳之化合物為那些式(I)或(I-a)化合物，其中，位於嘧啶環上 2-位置之部份為 4-氯基-苯胺基，L 為-X-R³，其中，R³ 為 2,4,6-三取代之苯基，Y 為鹵素且 Q 為氫或 NH₂。

最佳之化合物為：

4-[[4-胺基-5-氯-6-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苄腈；

4-[[5-氯-4-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苄腈；

4-[[5-溴-4-(4-氯基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘧啶基]胺基]苄腈；

4-[[4-胺基-5-氯-6-[(4-氯基-2,6-二甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苄腈；

4-[[5-溴-6-[(4-氯基-2,6-二甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苄腈；

4-[[4-胺基-5-氯-6-(4-氯基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘧啶基]胺基]苄腈；及

4-[[4-胺基-5-溴-6-(4-氯基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘧啶基]胺基]苄腈；其 N-氧化物，加成鹽類，季胺及立體化學異構型式。

通常，式(I-a)化合物可藉著將式(II)中間體，其中 W¹

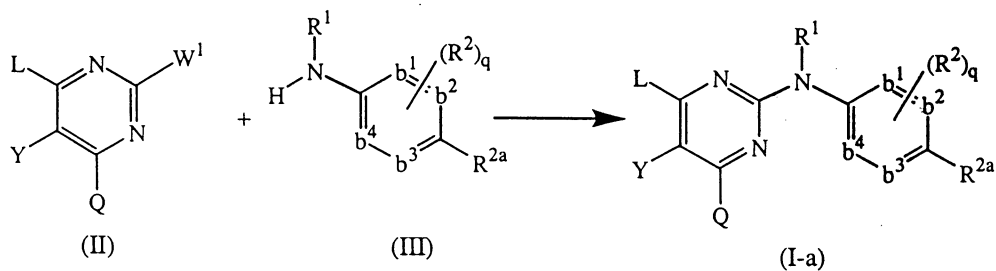
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

為一適當的釋離基，例如，鹵素，羥基，三氟甲烷磺酸鹽，甲苯磺酸鹽，硫代甲基，甲基磺醯基，三氟甲基磺醯基等，與式(III)胺基衍生物選擇地在不含溶劑條件下或於一反應惰性溶劑中，例如，乙醇，1-甲基-2-吡咯烷酮，N,N-二甲基甲醯胺，1,4-二噁烷，四氫呋喃，二甲亞砜，苯滿，硫烷，乙腈等中，在一反應惰性氛圍中，例如不含氧氣之氬氣或氮氣中，且選擇地在一酸，例如，於二乙醚中之 1N 氫氯酸等存在之下進行反應而製得。此反應可在 50°C 及 250°C 之溫度範圍間進行。

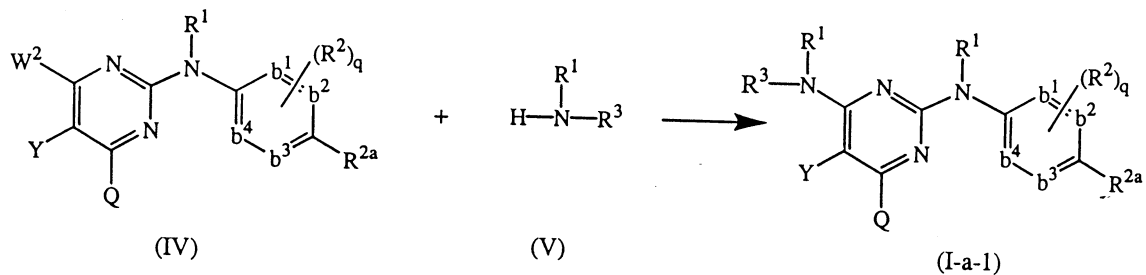


於此反應及下列之製備法中，反應產物可由反應介質中單離出來且，如果需要，進一步根據技藝已知之一般方法純化，例如，萃取法，結晶法，蒸餾法，碾製法及色層分離法。

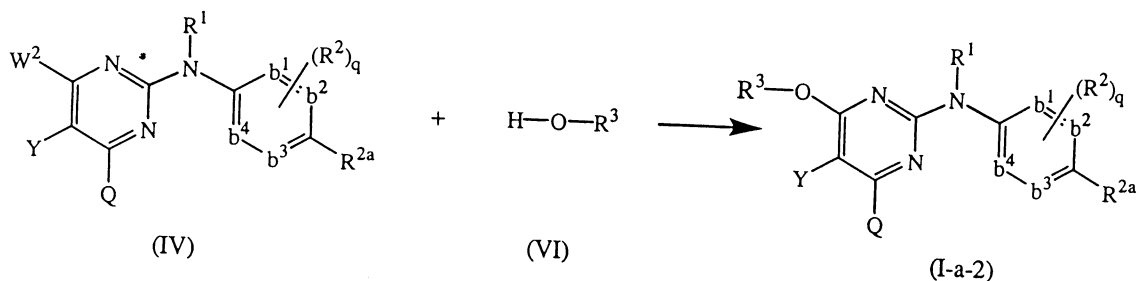
式(I-a)化合物，其中 L 為式-NR¹-R³之基，此化合物以式(I-a-1)代表，可藉著將式(IV)中間體，其中，W²為一適當的釋離基，例如，鹵素或三氟甲烷磺酸鹽，與式(V)中間體，在不含溶劑之條件下或於一適當溶劑中，例如，乙醇，1-甲基-2-吡咯烷酮，N,N-二甲基甲醯胺，1,4-二噁烷，四氫呋喃，二甲亞砜，苯滿，硫烷，乙腈等中，在一

五、發明說明 (16)

反應-惰性氛圍中，例如不含氧氣之氫氣或氮氣中，且選擇地在一酸，例如，於二乙醚中之 1N 氫氯酸等存在之下進行反應而製得。此反應可在 50°C 及 250°C 之溫度範圍間進行。



式(I-a)化合物，其中 L 為式-O-R³，此化合物以式(I-a-2)代表，可藉著將式(IV)中間體，其中，W² 為一適當的釋離基，例如，鹵素或三氟甲烷磺酸鹽，與式(VI)中間體，在一適當溶劑中，例如，1,4-二噁烷，二甲亞砜，苯，硫烷等中，在一反應-惰性氛圍中，例如，不含氧氣之氫氣或氮氣中，且在一鹼，例如，氫化鈉，氫化鉀，氫氧化鈉等存在之下進行反應而製得。此反應可在 50°C 及 250°C 之溫度範圍間進行。



式(I-a)化合物可進一步根據技藝已知之轉化反應藉著將式(I-a)化合物互相轉化而製得。

五、發明說明 (17)

式(I-a)化合物可根據技藝已知之用來將三價氮轉化為N-氧化物型式之步驟而轉化為相同之N-氧化物型式。該N-氧化反應通常可藉著將式(I-a)起始物質與適當有機或無機過氧化物進行反應而進行。適當的無機過氧化物包括，例如過氧化氫，鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如，過氧化鈉，過氧化鉀；適當的有機過氧化物可包括過氧酸，例如，苯羧過氧酸或鹵素取代之苯羧過氧酸，如，3-氯苯羧過氧酸，過烷酸，如過醋酸，烷基氫過氧化物，如，第三丁基氫過氧化物。適當的溶劑為，例如，水，低級醇類，如乙醇等，烴類，如甲苯，酮類，如2-丁酮，鹵化烴類，如，二氯甲烷，及此等溶劑之混合物。

例如，式(I-a)化合物，其中，Q為鹵素，可用 NH_2R^4 作為試劑，在一反應惰性溶劑中，例如1,4-二噁烷等，選擇地在一適當鹼，例如三乙胺或N,N-二異丙基乙基胺等存在之下，轉化為相關之化合物，其中Q為 $-\text{NR}^4\text{H}$ 。當 R^4 含有羥基部份時，亦可輕易地進行採保護型式之 NH_2R^4 的反應，其中之羥基部份攜有一適當的保護基P，其例如可為一三烷基矽烷基，且隨即根據技藝已知之方法移除該保護基。

本發明中之一些式(I-a)化合物及一些中間體可含有不對稱碳原子。該化合物及該中間體之純的立體化學異構型式可藉著使用技藝已知之步驟得到。例如，非對映立體異構物可藉物理方法分離，例如，選擇性結晶法或色層分離技術，例如，逆流分佈法，液體色層分離法等。對映結構

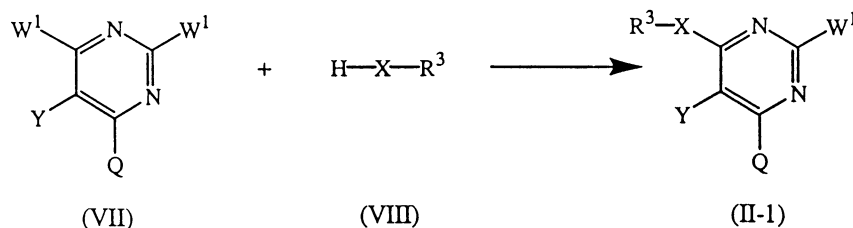
五、發明說明 (18)

體可由外消旋混合物中藉著先將該外消旋混合物用適當的解析試劑，例如，對掌酸，轉化為非對映立體異構鹽或化合物；然後將該非對映立體異構鹽或化合物之混合物藉著例如，選擇性結晶法或色層分離技術，例如，液體色層分離法等進行物理性分離；且最後將該分離出之非對映立體異構鹽或化合物轉化為相關之對映結構體而獲得。純的立體化學異構型式亦可由純的立體化學異構型式之適當中間體及起始物質製得，倘若該插入反應係立體有擇性發生。

分離式(I-a)化合物及中間體之對映結構體型式的替代方式包括液體色層分離法，特別是使用對掌性固定相之液體色層分離法。

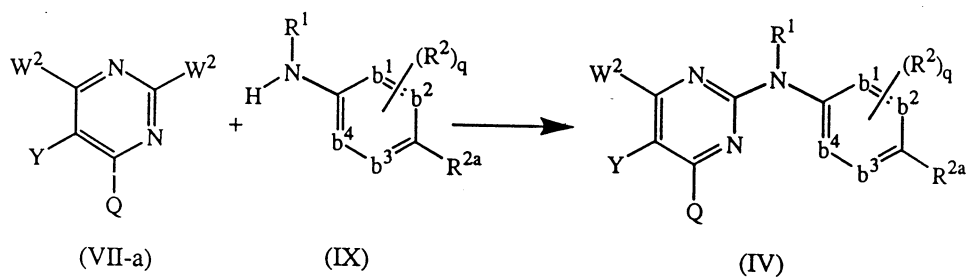
一些中間體及起始物質為已知之化合物且為市售可得者或可依據技藝已知之步驟製得。

式(II)中間體，其中 L 為 $-X-R^3$ ，該中間體以式(II-1)代表，可藉著將式(VII)之嘓啉衍生物，其中每一個 W^1 定義如前，與 HXR^3 (VIII)在一反應惰性溶劑中，例如，1,4-二噁烷，2-丙醇等，且在一鹼，例如，三乙胺或 N,N-二異丙基乙基胺等存在之下進行反應而製得。可形成不同的專一區域異構體且可用適當的分離技術，例如，色層分離法，而由另一個分離出來。

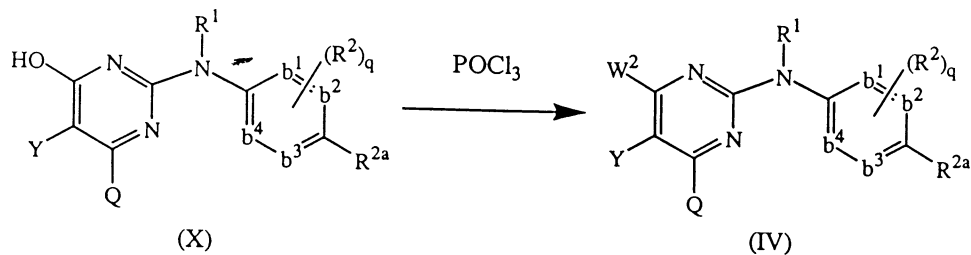


五、發明說明 (19)

式(IV)中間體可藉著將式(VII-a)中間體，其中， W^2 為一適當釋離基，例如，鹵素，與式(IX)中間體在一適當溶劑中，例如，1-甲基-2-吡咯烷酮，1,4-二噁烷等，在一酸，例如於二乙醚中之 1N 氫氯酸存在之下進行反應而製得。此反應可在 50°C 及 250°C 之溫度範圍間進行。



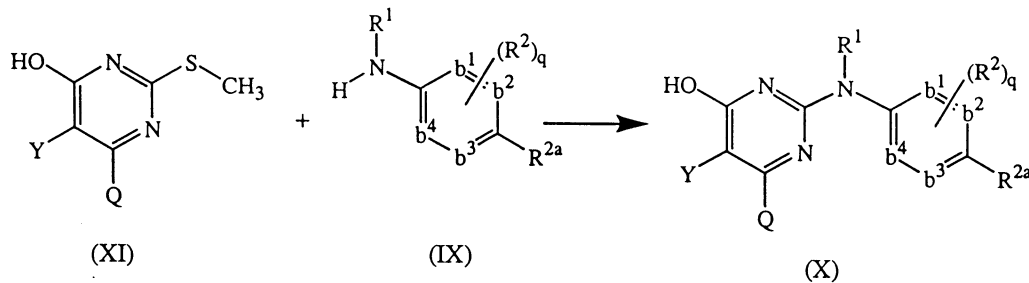
替代的，式(IV)中間體可藉著將式(X)中間體與磷酰氯，三氟甲烷磺酸酐或其官能性衍生物在一反應惰性氛圍中，例如不含氧氣之氫氣或氮氣中進行反應而製得。此反應可在 20°C 及 150°C 之溫度範圍間進行。



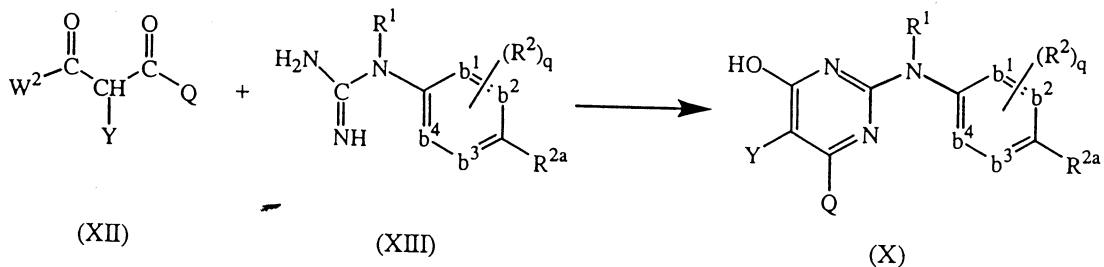
式(X)中間體可藉著將式(XI)中間體或其官能性衍生物與式(IX)中間體進行反應而製得。此反應可在無溶劑條件下或在一適當溶劑中，例如，二甘咪(diglyme)，苯滿等，於一反應-惰性氛圍中，例如不含氧氣之氫氣或氮氣中，且選擇地在一鹼，例如氫化鈉，氫化鉀等存在之下進行。

五、發明說明 (20)

此反應可在 100°C 及 250°C 之溫度範圍間進行。

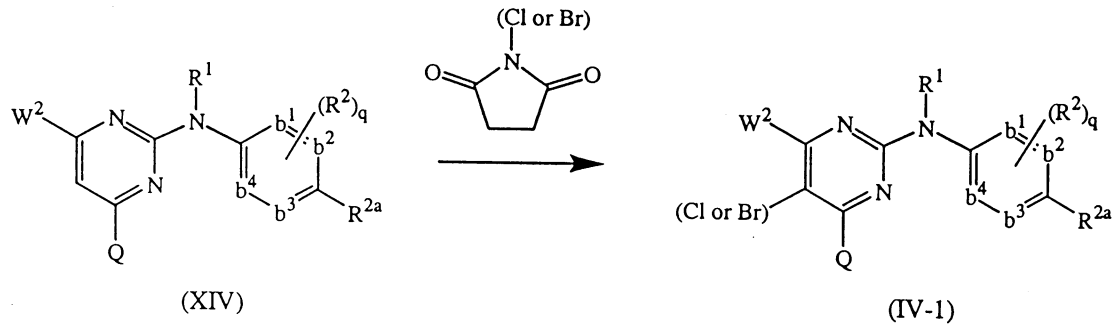


式(X)中間體亦可藉著將式(XII)中間體，其中 W^2 為一適當釋離基且 Y 及 Q 定義如式(I-a)中者，與式(XIII)中間體在一適當溶劑中，例如乙醇等，及在一鹼，例如乙醇鈉等存在之下，在一反應-惰性氛圍中，例如不含氧氣之氬氣或氮氣中進行反應而製得。此反應可在 20°C 及 125°C 之溫度範圍間進行。



一種製備式(IV)中間體，其中 Y 為溴或氯原子，該中間體以式(IV-1)代表，之簡易方法包括將溴或氯原子導引入式(XIV)中間體，其中 W^2 定義如前，其係用 N-溴琥珀醯亞胺或 N-氯琥珀醯亞胺於一反應-惰性溶劑中，例如氯仿，四氯化碳等中進行。此反應可在 20°C 及 125°C 之溫度範圍間進行。

五、發明說明 (21)



類似於式(I-a)化合物，其中 Q 為鹵素，轉化為式(I-a)化合物，其中 Q 為 -NHR^4 之反應，式(II)，(IV)及(VII)中間體亦可轉化。

依前文所述製法製得之式(I-a)化合物可以立體異構型式之混合物合成，特別是以可由另一個根據技藝已知之解析步驟分離之對映結構體的外消旋混合物型式。式(I-a)化合物之外消旋化合物可藉著與適當的對掌酸進行反應而轉化為相關的非對映立體異構物鹽型式。該非對映立體異構物鹽型式則隨即藉者，例如，選擇性或分級結晶法而分離且對映結構體則藉者鹼而由其間釋出。式(I-a)化合物對映結構體之分離的代替方式包括用對掌固定相之液體色層分離法。該純的立體化學異構型式亦可由相關之適當起始物質之純立體化學異構型式衍生出來，倘若反應係以立體有擇性發生。如果想要特定之立體異構物，該化合物宜藉立體有擇之製備方法合成。這些方法以使用對映結構之純起始物質為有利的。

那些精於此方面技藝之人士將會樂見於上述製法中，中間體化合物之官能基需要被保護基保護。

需要被保護之官能基包括羥基，胺基及羧酸。羥基之

五、發明說明 (22)

適當的保護基包括三烷基矽烷基(例如，第三丁基二甲基矽烷基，第三丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)，苄基及四氫呋喃基。胺基之適當的保護基包括第三丁氧羰基或苄氧羰基。羧酸之適當的保護基包括 C₁₋₆ 烷基或苄基酯。

官能基之保護及去保護可在反應步驟之前或之後進行。

保護基之使用係完整的敘述於“有機化學之保護基”，JW, F McOmie 編輯，Plenum Press(1973)，及“於有機合成中之保護基”第二版，TW Greene 及 P G M Wutz, Wiley Interscience(1991)。

式(I)及(I-a)化合物顯示出抗逆轉錄病毒特性，特別是抗人類免疫缺乏病毒(HIV)，其為人類後天免疫缺乏徵候群(AIDS)之病原。該 HIV 病毒首先感染人類 T-4 細胞且破壞它們或改變其正常功能，特別是免疫系統的協調作用。結果，被感染的病患具有非常少的 T-4 細胞數目，其亦表現不正常。因此，免疫性防衛系統不能對抗感染及腫瘤且被 HIV 感染之個體通常會因趁機之感染，例如，肺炎，或因癌症而死亡。其餘伴隨著 HIV 感染之情況包括血小板減少症，克氏(Kaposi's)肉瘤及以進行性脫髓鞘作為特徵之中樞神經系統感染，造成了癡呆及例如，進行性發音不良，共濟失調及定向力障礙等徵候。HIV 感染亦伴隨著末梢神經病變，進行性全身性淋巴腺病(PGL)及 AIDS-相關徵候群(ARC)。

本發明化合物亦顯示出對抗 HIV-1 株之活性，該株對

五、發明說明 (23)

於技藝已知之非核苷逆轉錄酶抑制劑具有後天的抗性。其對於人類 α -1 酸糖蛋白亦具很小或不具有結合親合性。

由於其抗逆轉錄病毒特性，特別是其抗-HIV 特性，尤其是其抗-HIV-1-活性，式(I)或(I-a)化合物，其 N-氧化物，製藥上可接受的加成鹽類，季胺及立體化學異構型式可用來治療 HIV 之個別感染及用來預防這些感染。通常，本發明化合物可用來治療被病毒(其存在係藉酵素逆轉錄酶傳介或依據其者)感染之溫血動物。可用本發明化合物來避免或治療之情況，尤其是伴隨著 HIV 及其他病原性逆轉錄病毒之情況，包括 AIDS, AIDS-相關徵候群(ARC)，進行性全身性淋巴腺病(PGL)，以及由逆轉錄病毒造成之慢性 CNS 疾病，例如，HIV 傳介之癡呆及多發性硬化。

本發明化合物或其任何副族因此與用作為對抗上述情況之醫藥品。該醫藥品之用途或治療之方法包括將有效之劑量系統性的給藥到 HIV-感染之個體以對抗與 HIV 及其他病原性逆轉錄病毒，尤其是與 HIV-1 有關聯之情況。

本發明化合物或其任何副族可調配成為各種給藥目的之製藥型式。它們可以引用通常使用於全身性給藥之藥劑的所有組成物作為適當的組成物。於製備本發明之製藥組成物時，將有效量之作為活性成份的特定化合物，選擇的以加成鹽型式，與製藥上可接受的載體一起結合到緊密摻合物中，該載體可根據所欲給藥之製劑的型式而為多種型式。此等製藥組成物宜為適用於經口，經直腸，經皮，或非經腸胃注射給藥之單一劑量型式。例如，於製備口服劑

五、發明說明 (24)

量型式之組成物時，可使用任何一般的製藥介質，於口服液態製劑如懸浮液，糖漿，酏劑，乳濁液及溶液之情形時可使用，如水、乙二醇、油類、醇類等；或於粉劑、藥丸、膠囊、及錠劑之情形時，可使用固態載體，如，澱粉、糖類、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩散劑等。由於其易於給藥，錠劑及膠囊代表最有利的口服劑量單位型式，於此情形時，顯然係使用固態製藥載體。於非經腸胃用之組成物時，載體一般包含無菌水，至少為大部份，雖然亦可含有其他組份以例如幫助溶解。例如，可製備注射用溶液，其中載體包含食鹽水溶液，葡萄糖溶液或食鹽水及葡萄糖溶液之混合物。亦可製備注射用懸浮液，於此情形時係使用適當的液態載體，懸浮劑等。亦可包含的為固態型式製劑，其將於使用前轉化為液態型式製劑。於適用於經皮給藥之組成物中，載體選擇地包含一滲透促進劑及／或適當的潤濕劑，選擇地包含少量之任何性質的適當添加劑，該添加劑不會在皮膚上造成顯著的有害效應。該添加劑可幫助給藥至皮膚及／或有助於製備所要的組成物。此等組成物可以藉多種途徑給藥，例如，皮膚貼布，點片，軟膏。

為了幫助式(I-a)化合物之溶解，組成物中可包含適當的組份，例如，環糊精。適當的環糊精為 α -， β -， γ -環糊精或醚類及其混合之醚類，其中環糊精之無水葡萄糖單位之一或多個羥基被下列所取代： C_{1-6} 烷基，特別是甲基，乙基或異丙基，如隨意甲基化之 β -CD；羥基 C_{1-6} 烷

五、發明說明(25)

基，特別是羥基乙基，羥基丙基或羥基丁基；羧基 C_{1-6} 烷基，特別是羧基甲基或羧基乙基， C_{1-6} 烷基羰基，特別是乙醯基。尤其值得注意作為絡合物及／或增溶劑的為 β -CD，隨意甲基化之 β -CD，2,6-二甲基- β -CD，2-羥基乙基- β -CD，2-羥基乙基- γ -CD，2-羥基丙基- γ -CD 及(2-羧基甲氧基)丙基- β -CD，且特別為 2-羥基丙基- β -CD(2-HP- β -CD)。

混合之醚一詞為環糊精衍生物，其中至少兩個環糊精羥基被不同的基，例如羥基丙基及羥基乙基所醚化。

平均莫耳取代(M.S)係用作為每莫耳無水葡萄糖之烷氧基單位之平均莫耳數的量度單位。平均取代程度(D.S)係指每無水葡萄糖單位之經取代羥基的平均數。M.S.及 D.S. 值可藉多種分析技術例如，核磁共振(NMR)，質譜法(MS)及紅外光譜學(IR)來測定。根據所使用之技術，每一給定的環糊精衍生物可得到稍許不同的值。藉質譜法測量時，以 M.S.範圍 0.125 至 10 且 D.S.範圍 0.125 至 3 為宜。

其他經口或經直腸給藥之適當組成物包括顆粒物，其係藉著將包含式(I-a)化合物及一適當水可溶性聚合物之混合物熔融擠壓且隨即將該熔融擠壓之混合物碾磨。然後該顆粒可藉習用技藝調配成製藥劑量型式，例如錠劑及膠囊。

該顆粒包含一固態分散體，其含有式(I-a)化合物及一或多種製藥上可接受的水可溶性聚合物。製備固態分散體之較佳技藝為包含下列步驟之熔融-擠壓法：

五、發明說明 (26)

- a) 將式(I-a)化合物及一適當水可溶性聚合物混合，
- b) 選擇地將添加物與如此得到的混合物摻合，
- c) 將如此得到的摻合物加熱直到得到一均勻的熔融物，
- d) 將如此得到的熔融物強壓通過一或多個噴嘴；及
- e) 將熔融物冷卻直到其固化。

將固態分散產物碾磨或磨碎成具有小於 1500 μ m 粒子尺寸之顆粒，宜為小於 400 μ m，尤其是小於 250 μ m 且最好是小於 125 μ m。

顆粒中之水可溶性聚合物當其於 20°C 以 2%(w/v)溶解於水性溶液時具有 1 至 500mPa.s.，尤其是 1 至 700mPa.s.，且特別是 1 至 100mPa.s.之表現黏度。例如，適當的水可溶性聚合物包括烷基纖維素，羥基烷基纖維素，羥基烷基烷基纖維素，羧基烷基纖維素，羧基烷基纖維素之鹼金屬鹽類，羧基烷基烷基纖維素，羧基烷基纖維素酯，澱粉，果膠，甲殼質衍生物，多糖類，聚丙烯酸及其鹽類，聚甲基丙烯酸及其鹽類及酯類，甲基丙烯酸酯共聚物，聚乙烯基醇，聚伸烷基氧化物及乙烯化氧及丙烯化氧之共聚物。較佳之水可溶性聚合物為 Eudragit E®(Röhm GmbH, Germany)及羥基丙基甲基纖維素。

亦有一或多種如揭示於 WO 97/18839 中之環糊精可於製備上述顆粒中用作為水可溶性聚合物。該環糊精包括技藝已知之製藥上可接受的未經取代及經取代之環糊精，特別是 α ， β 或 γ 環糊精或其製藥上可接受的衍生物。

可使用之經取代之環糊精包括揭示於美國專利

五、發明說明 (27)

3,459,731 之聚醚類。另外經取代之環糊精為醚類，其中，一或多個環糊精羥基之氫被 C_{1-6} 烷基，羥基 C_{1-6} 烷基，羧基- C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基羧基 C_{1-6} 烷基所取代或其混合之醚類。特別是此等經取代之環糊精為醚類，其中一或多個環糊精羥基之氫被 C_{1-3} 烷基，羥基 C_{2-4} 烷基或羧基 C_{1-2} 烷基所取代，特別是被甲基，乙基，羥基乙基，羥基丙基，羥基丁基，羧基甲基或羧基乙基所取代。

特別有用者為 β -環糊精醚類，例如，由 M. Nogradi (1984)於 Drugs of the Future, Vol. 9, No. 8，第 577-578 頁中所說明之二甲基- β -環糊精及聚醚類，例如，羥基丙基 β -環糊精及羥基乙基 β -環糊精。此等烷基醚可為一取代程度為約 0.125 至 3，例如，約 0.3 至 2 之甲基醚。此等羥基丙基環糊精可例如由 β -環糊精及氧化丙烯間之反應形成且具有約 0.125 至 10，例如約 0.3 至 3 之 MS 值。

另一新穎型式之經取代的環糊精為磺酸基環糊精。

式(I-a)化合物與環糊精之比值可有很大變化。例如，比值可為 1/100 至 100/1。較令人感興趣之式(I-a)化合物與環糊精之比值範圍為約 1/10 至 10/1。更令人感興趣之比值範圍為約 1/5 至 5/1。

亦可方便地將式(I-a)化合物配製成小顆粒型式，其具有表面改良劑以足以維持小於 1000nm 之有效平均顆粒的量吸附在其表面上。一般相信有用的表面改良劑係包括那些物理性吸附在式(I-a)化合物表面而非化學性鍵結至該化合物。

五、發明說明 (28)

適當的表面改良劑宜選自己知之有機及無機製藥賦形劑。此等賦形劑包括各種聚合物，低分子量之齊聚物，天然產物及表面活性劑。較佳之表面改良劑包括非離子性及陰離子性表面活性劑。

仍有其他包含製藥組成物之調配式(I-a)化合物的有趣方式，其中式(I-a)化合物係加到親水性聚合物中並將此混合物當作外套膜而塗敷在許多小球上，因此獲得一可容易製得且適用來製備供經口給藥之製藥劑量型式。

該小球包括一中央，圖形或球形的核心，一親水性聚合物之外套膜及式(I-a)化合物及一密封-外套之聚合物層。

適用作為小球中之核心的物質為多支管，倘若該物質為製藥上可接受的且具有適當的直徑及堅固性。此等物質之例為聚合物，無機物質，有機物質，及糖類及其衍生物。

尤其有利的是將前述製藥組成物調配成單一劑量型式以便於給藥或劑量之均質化。此處所用之單一劑量型式係指適用作為單一劑量之物理性的個別單位，每一單位中含有經計算可產生所要治療效果之預定質量的活性組份以及所需之製藥載體。此等單位劑量型式之例為錠劑(包括劃線或包埋錠劑)，膠囊，藥丸，粉末包，乾膠片，栓劑，可注射之溶液或懸浮液等，以及其分離之複數包。

那些精於治療 HIV-感染者可以由此處所提供之結果來決定每日之有效量。通常，預計的每日有效劑量係由 0.01 毫克/公斤體重至 50 毫克/公斤體重，更佳者為由 0.1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)

毫克/公斤體重至 10 毫克/公斤體重。將所需劑量於適當期間於一天中分二、三、四或多個次劑量給藥亦適合。該次劑量可以單位劑量型式配製，例如，每單位劑量型式中含有 1 至 1000 毫克，且特別是 5 至 200 毫克活性組份。

給藥之確實劑量及頻率係根據所用式(I)或(I-a)之特定化合物所要治療之特定情形，所要治療之情形的嚴重程度，特定病患之年齡，體重及一般體能狀況以及個體所服用之其他醫藥而定，如同精於此方面技藝者所熟知。再者，很顯然的該每日有效劑量可根據所治療的對象之反應及/或根據醫生處方本發明化合物之評估而降低或增加。因此，前文所提及之每日有效劑量範圍僅係導引且並非用來限制本發明之範圍或用途至任何程度。

而且，一抗逆轉錄病毒化合物及式(I)或(I-a)化合物之組合可用作為醫藥品。因此，本發明亦關於含有(a)式(I)或(I-a)化合物，(b)另一個抗逆轉錄病毒化合物之合併的製劑產物以同時，一分開或連續的用於抗-HIV 治療。不同的藥物可與製藥上可接受之載體一起合併於一單一製劑中。該其他抗逆轉錄病毒化合物可為已知之抗逆轉錄病毒化合物，例如，核苷逆轉錄酶抑制劑，如疊氮胸腺嘧啶核苷(3'-疊氮基-3'-去氧胸腺嘧啶核苷，AZT)，二氫辛(didanosine)(二去氧次黃嘌呤核苷；ddI)，若塞提賓(zalcitabine)(二去氧胞苷，ddC)或拉密威定(lamivudine)(3'-噻-2'-3'-二去氧胞苷，3TC)等；非-核苷逆轉錄酶抑制劑，例如，蘇拉明(suramine)，戊聚脒(pentamidine)，胸腺五

五、發明說明(30)

肽，卡坦諾普明(castanospermine)，伊發威諾(efavirenz)，葡聚糖(硫酸葡聚糖)，福斯卡尼-鈉(麟酸甲酸三鈉)，尼威拉派(nevirapine)(11-環丙基-5,11-二氫-4-甲基-6H-二吡啶並[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮雜萘-6-酮)，9-氨基四氫吡啶(四氫氨基吡啶)等；TIBO(四氫咪唑並[4,5,1-jk][1,4]-苯並二氮雜萘-2(1H)-酮及硫酮)-型式之化合物，例如，(S)-8-氯-4,5,6,7-四氫-5-甲基-6-(3-甲基-2-丁烯基)咪唑並[4,5,1-jk][1,4]苯並二氮雜萘-2-(1H)-硫酮； α -APA(α -苯胺基苯基乙醯胺)型式之化合物，例如， α -[(2-硝基-苯基)胺基]-2,6-二氯苯-乙醯胺等；TAT-抑制劑，例如，RO-5-3335等；脢酶抑制劑，例如，因頂那微(indinavir)，瑞坦微(ritanovir)，史癸那微(saquinovir)，ABT-378等；或免疫調節劑，例如，左旋咪唑等。式(I)或(I-a)化合物亦可與其他式(I)或(I-a)化合物合併。

下列實例係用來闡明本發明。

實驗部份A. 中間體化合物之製備實例 A1

在氫氣氛圍中進行反應。將一含 2,4,6-三甲基苯胺(0.00461 莫耳)於 1,4-二噁烷(5 毫升)之溶液加到一含 5-溴-2,4-二氯嘧啶(0.00439 莫耳)於 1,4-二噁烷(5 毫升)之溶液中。將反應混合物攪拌並迴流 20 小時。將溶劑蒸發。將殘質溶解於醋酸乙酯中，用飽和水性碳酸氫鈉溶液，水及食鹽水清洗，用硫酸鈉乾燥，過濾，並將溶劑蒸發。將殘

五、發明說明 (31)

質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化(洗提液：1:5, 1:2 及 1:1 CH_2Cl_2 ：己烷)。收集兩個純餾份並將其溶劑蒸發，得到 0.35 克(24%)5-溴-4-氯-N-(2,4,6-三甲基苯基)-2-嘧啶胺(中間體 1)及 0.93 克(65%)5-溴-2-氯-N-(2,4,6-三甲基苯基)-4-嘧啶胺(中間體 2)。

實例 A2

- a) 4-羥基-5-氯-2-甲基硫代嘧啶(0.0156 莫耳)及 4-胺基苄腈(0.078 莫耳)以熔融物合併且於 180-200°C 攪拌 6 小時。將反應混合物冷卻，且隨即用沸騰的 CH_2Cl_2 及 CH_3CN 碾製以得到 95%純化合物，將其乾燥，得到 1.27 克(33%)4-[(5-氯-4-羥基-2-嘧啶基)胺基]苄腈(中間體 3；熔點>300°C)。
- b) 將 POCl_3 (10 毫升)加到中間體(3)(0.0028 莫耳)中。將燒瓶裝置以一冷凝器並加熱至 80°C 達 35 分鐘。將物質於冰中驟冷並收集產生的沈澱物且用水(50 毫升)清洗。將樣品乾燥。將其餾份收集起來並將溶劑蒸發，得到 4-[(4,5-二氯-2-嘧啶基)胺基]苄腈(中間體 4)。
- c) 將含中間體(4)(0.0132 莫耳)之四氫呋喃(75 毫升)及 CH_2Cl_2 (10 毫升)之混合物攪拌 15 分鐘。將含於二乙醚(0.0145 莫耳)之 HCl 緩緩加入，且將混合物攪拌 5 分鐘。將溶劑於減壓下移除，得到 3.98 克 4-[(4,5-二氯-2-嘧啶基)胺基]苄腈-氫氯化物(中間體 5)。

實例 A3

- a) 將 2,4,5,6-四氫嘧啶(0.0134 莫耳)，1,4-二噁烷(30 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

升)，2,4,6-三甲基苯胺(0.0134 莫耳)，及 N,N 二雙(1-甲基乙基)乙胺(0.0136 莫耳)於氫氣中加到一燒瓶內且於 55°C 攪拌 16 小時。蒸發出溶劑，並將殘質溶解於 CH_2Cl_2 中，然後藉管柱色層分離法於矽膠上(洗提液： CH_2Cl_2 ／己烷 1/4，及 1/2)予以純化。收集所要的餾份並將其溶劑蒸發，得到 0.15 克 4,5,6-三氯-N-(2,4,6-三甲基苯基)-2-嘧啶胺(中間體 6)及 3.15 克 2,5,6-三氯-N-(2,4,6-三甲基苯基)-4-嘧啶胺(中間體 7)

- b) 將含中間體 7(0.00474 莫耳)於 NH_3 (2.0M 於 2-丙醇；20 毫升)之混合物於一壓力皿中在 75-80°C 時加熱 40 分鐘。將溫度提高至 110-115°C。將溶劑蒸發以產生 1.85 克殘質。於 125°C 將樣品與 NH_3 (0.5M 於 1,4-二噁烷；20 毫升)一起加熱 18 小時。將溶劑蒸發，得到 1.7 克兩個異構物之混合物，亦即，2,5-二氯-N4-(2,4,6-三甲基苯基)-4,6-嘧啶二胺(中間體 8)及 5,6-二氯-N4-(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺(中間體 9)。

實例 A4

- a) 將一含 4-[(1,4-二氫-4-酮基-2-嘧啶基)胺基]苺腈(0.12 莫耳)於 POCl_3 (90 毫升)之混合物於氫氣中攪拌並迴流 20 分鐘，將反應混合物緩緩的倒到 750 毫升冰／水中，並將固體藉過濾法分離。將固體懸浮於 500 毫升水中，並將懸浮液之 pH 藉添加 20%NaOH 溶液而調整至中性。再次將固體藉過濾法分離，懸浮於 200 毫升 2-丙酮中，並加入 1000 毫升 CH_2Cl_2 。將混合物加熱直

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

到所有固體溶解。冷卻至室溫後，分離出水性層，並將有機層乾燥。於藉著過濾法移除乾燥試劑期間，於濾液中形成一白色固體。再將濾液於冷凍器中冷卻，接著過濾，得到 21.38 克(77.2%)4-[(4-氯-2-嘓啶基)胺基]苺腈(中間體 10)。

- b) 將中間體(10)(0.005 莫耳)，1-溴-2,5-吡咯啶二酮(0.006 莫耳)及三氯甲烷(10 毫升)合併於一密封管中並於 100 °C 加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫。加入矽膠(2 克)，並將溶劑蒸發。將殘質藉閃蒸管柱色層分離法於矽膠上(洗提液： CH_2Cl_2 ／己烷 9/1)予以純化。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到 1.31 克(84.5%)4-[(5-溴-4-氯-2-嘓啶基)胺基]苺腈(中間體 11)。

實例 A5

於氫氣下將 4-胺基-2,5,6-三氯嘓啶(0.08564 莫耳)，4-胺基-苺腈(0.1071 莫耳)，1-甲基-2-吡咯啶酮(17 毫升)及 HCl 於二乙醚(1M；85.6 毫升)加到一燒瓶中。將混合物於氫氣流中置於 130°C 之油浴中直到醚用完。另外加入 10 毫升 1-甲基-2-吡咯啶酮。將混合物於 145°C 氫氣中加熱 16 小時。加入 1,4-二噁烷。將混合物迴流，冷卻，然後過濾。將濾液蒸發。將固體溶解於 2-丙酮中，於矽膠上蒸發，並收集且將溶劑蒸發，得到 1.63 克(6.8%)4-[(4-胺基-5,6-二氯-2-嘓啶基)胺基]苺腈(中間體 12)。

B 最終化合物之製備

實例 B1

五、發明說明 (34)

- a) 於氫氣中將醚加到裝有中間體(1)(0.00107 莫耳)之燒瓶中。將 HCl/二乙醚(1M; 0.00109 莫耳)加到此均勻溶液中。將溶劑蒸發並加入 1,4-二噁烷(35 毫升)及 4-氨基苄腈(0.00322 莫耳)。將反應混合物攪拌並迴流 4 天。將溶劑蒸發。將殘質溶解於 CH_2Cl_2 中，用飽和碳酸氫鈉溶液清洗，乾燥，過濾並將溶劑蒸發得到 0.79 克琥珀色油。將油藉逆相 HPLC 純化。收集所要的餾份並將溶劑蒸發，得到殘質 1 及 2。殘質 1 用管柱色層分離法於矽膠上(洗提液：0 及 2% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)予以純化。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到 0.0079 克 (2.0%)4-[[5-氯-2-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-4-嘧啶基]胺基]苄腈(化合物 1)。

將殘質 2 藉管柱色層分離法於矽膠上(洗提液：0 及 2% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)予以純化。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到 0.0044 克(1%)4-[[5-溴-2-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-4-嘧啶基]胺基]苄腈(化合物 2)。

- b) 將醚加到裝有中間體 2(0.00285 莫耳)之燒瓶中。將 HCl/二乙醚(1M; 0.00855 莫耳)加到此均勻溶液中。將溶劑蒸發並加入 1,4-二噁烷(20 毫升)。最後，加入 4-氨基苄腈(0.00291 莫耳)及 1,4-二噁烷(15 毫升)並將反應混合物攪拌並迴流數天。將溶劑蒸發，將殘質溶解於 CH_2Cl_2 中，用 1M 之 NaOH 清洗，並將溶劑蒸發。將殘質溶解於 CH_2Cl_2 (10 毫升)並將沈澱物過濾出來並乾燥，得到 0.15 克(13%)4-[[5-溴 4-[(2,4,6-三甲基苯基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (35)

胺基]-2-嘧啶基]胺基]苺脲(化合物 3)。

實例 B2

- a) 將中間體(8)及中間體(9)[如同於實例 A3b 中製得者]3:1 之混合物及 4-胺基苺脲(0.01422 莫耳)於 180°C 壓力槽中加熱 5 小時。將樣品於 CH_2Cl_2 及稀 NaHCO_3 之間分佈，於 K_2CO_3 上乾燥，過濾，並蒸發。將 CH_3CN 攪拌加入，將產生的沈澱藉過濾法移除。再將濾液藉逆相 HPLC 予以純化。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到 0.17 克 4-[[4-胺基-5-氯-6-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苺脲三氟醋酸鹽(1:1)(化合物 4)。

實例 B3

將合於二乙醚之 HCl (1M; 0.0045 莫耳)加到一含中間體(4)(0.003 莫耳)於 1,4-二噁烷(5 毫升)之懸浮液中，於氬氣中可密封管中攪拌。將混合物加熱以蒸發二乙醚，並加入 2,4,6-三甲基苯胺(0.009 莫耳)。將管子密封，且將反應混合物加熱到 -150°C 達 12 小時。將反應混合物予以冷卻至室溫。連續的加入矽膠(2.2 克)及 CH_3OH (50 毫升)。將溶劑蒸發後，將殘質藉閃蒸色層分離法(洗提級度： CH_2Cl_2 ： CH_3OH ： NH_4OH 99.5：0.45：0.05 上至 99：0.9：0.1)予以純化。收集純餾份並將溶劑蒸發。將殘質乾燥，得到 0.80 克(73.4%)4-[[5-氯-4-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苺脲(化合物 5)。

實例 B4

於氬氣下將一含中間體(5)(0.0025 莫耳)及 2,6-二溴-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

甲基苯胺(0.0075 莫耳)於 1,3-二噁烷(5.0 毫升)之混合物於一密封管中 160°C 加熱並攪拌 16 小時。將反應混合物藉旋轉蒸發法於矽膠(2.0 克)上濃縮。將物質藉閃蒸色層分離法(洗提液: 1:1 己烷: CH₂Cl₂; 純 CH₂Cl₂; 0.5%, 1%(10% NH₄OH 於 CH₃OH)於 CH₂Cl₂)予以純化達 90%純度。再結晶可得到 0.15 克(12.2%)4-[[5-氯-4-[(2,6-二溴-4-甲基苯基)胺基]-2-嘓啶基]胺基]苄腈(化合物 10; 95%純度)。

實例 B5

於氫氣下將 NaH (0.0075 莫耳; 60%於油中之懸浮液)加到一可密封式管中之含 2,4,6-三甲基苯酚(0.0075 莫耳)於 1,4-二噁烷(5 毫升)之懸浮液中。將混合物攪拌 15 分鐘, 且加入中間體(4)(0.0025 莫耳)。將管子密封, 並將混合物加熱至 150°C 達 15 小時。將反應冷卻至室溫。加入矽膠(2.0 克)後, 將溶劑蒸發。將殘質藉閃蒸管柱色層分離法於矽膠上(洗提梯度: CH₂Cl₂: 己烷: 9:1 上至 100:0; 然後 CH₂Cl₂: NH₄OH: 100:0:0 上至 97:2.7:0.3)予以純化。收集純餾份並將溶劑蒸發。將殘質乾燥, 得到 0.73 克(80.2%)4-[[5-氯-4-(2,4,6-三甲基苯氧基)-2-嘓啶基]胺基]苄腈(化合物 6)。

實例 B6

a) 於氫氣下在一可密封式管子中將 NaH, 60%於油(0.003 莫耳)中之懸浮液及 1-甲基-2-吡咯啶酮(3 毫升)加到一含 4-羥基-3,5-二甲基苄腈(0.003 莫耳)於 1,4-二噁烷(3 毫升)之懸浮液中。於 H₂ 放出後, 加入中間體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (37)

(11)(0.001 莫耳)。將管子密封並將反應混合物加熱至 160°C 達 16 小時。將混合物冷卻至室溫，移到一燒杯中並用甲醇(20 毫升)稀釋。逐滴加入水(200 毫升)。將水性混合物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10(3X300 毫升)萃取。將有機層分離，乾燥，過濾並吸附在矽膠上(1 克)。將溶劑蒸發並將殘質藉閃蒸管柱色層分離法於矽膠上(洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 由 100/0/0 至 98/1.8/0.2)予以純化。收集所要的餾份並將溶劑蒸發。將殘質用熱 CH_3CN 碾製，過濾出來，然後乾燥，得到 0.20 克(47.6%)4-[[5-溴-4-(4-氟基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘓啶基]胺基]苄腈(化合物 17)。

- b) 將正丁基鋰(0.010 莫耳)加到一含 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.010 莫耳)於四氫呋喃(250 毫升)之溶液中，於 0°C 攪拌。攪拌冷卻 30 分鐘後，加入化合物(17)(0.005 莫耳)。將產生的混合物攪拌冷卻 15 分鐘，於該點加入 2-溴乙醇乙酯(0.015 莫耳)且將溫度上升至室溫並將反應混合物攪拌 16 小時，其使得反應完成 50%。用 0.5 毫升水驟冷，將樣品藉旋轉蒸發法於矽膠上濃縮，且藉閃蒸色層分離法(Biotage Flash 40M，用 0，0.5，1%(10%於 CH_3OH 之 NH_4OH)於 CH_2Cl_2 洗提)予以純化，得到白色固體，其為 1：1 之起始物質 A：產物。藉製備性 HPLC 純化法洗提至含 1 毫莫耳 NaHCO_3 之管子進行最後之純化。將凍乾的物質於水/ CH_2Cl_2 (1：1(全部 50 毫升))提取並分離。將水相用 25

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

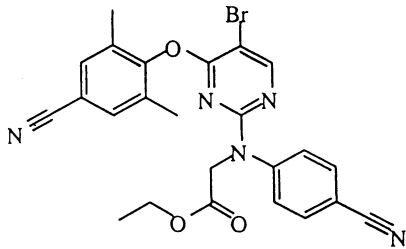
裝

訂

錄

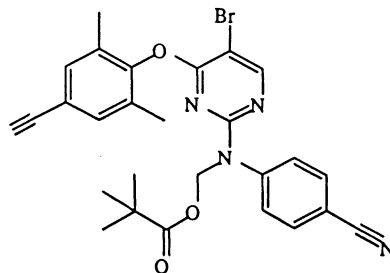
五、發明說明 (38)

毫升 CH_2Cl_2 再萃取兩次。合併有機層並於硫酸鈉上乾燥，過濾於 65°C 真空中旋轉蒸發 18 小時成為一白色固體。產量：0.33 克之



(13%，白色固體)；熔點：
 $185-190^\circ\text{C}$ (化合物 59)。

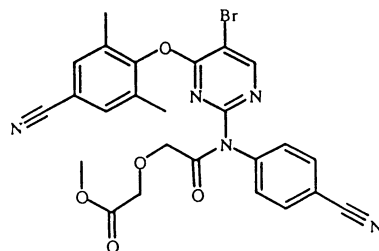
- c) 於 Ar 氣流中反應。將 NaH 60% (0.00600 莫耳) 於四氫呋喃 (20 毫升) 中攪拌。加入化合物 (17) (0.00476 莫耳) 並將混合物攪拌 15 分鐘。加入氯甲基-2,2-二甲基丙酸酯 (0.00600 莫耳) 且將反應混合物於室溫攪拌 16 小時，然後攪拌並迴流 4.5 小時，然後冷卻。加入四氫呋喃 (20 毫升) 加入 NaH 60% (0.00600 莫耳) 及氯甲基-2,2-二甲基丙酸酯 (0.00600 莫耳) 且將產生的反應混合物攪拌 24 小時。將溶劑蒸發。將殘質溶解於 CH_2Cl_2 中，用水清洗，且將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上 (洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 及 99.5/0.5) 予以純化。收集所要的餾份並將溶劑蒸發。將殘質於 Gilson 上純化。將此餾份由 2-丙醇中結晶出來，過濾出來並乾燥。產量：0.60 克之



五、發明說明 (39)

(23.6%，白色固體)(化合物 60)。

- d) 將一含化合物(17)(0.0020 莫耳)於四氫呋喃(40 毫升)之懸浮液用 0.24 克 NaH 成份處理。將起泡的混合物攪拌 2 小時以得到嫩黃色懸浮液。製備一含 2,2'-氧基雙乙醯氯(0.020 莫耳)於四氫呋喃(10 毫升)之溶液並於冰浴中冷卻。經由套管，將產生的 A/B 懸浮液於 10 分鐘期間逐滴轉移到 2,2'-氧基雙乙醯氯之冷溶液中。將混合物加溫至室溫並攪拌 3 天。再加入 0.24 克之 NaH 且於兩天後將反應於冰浴中冷卻且用甲醇(0.150 莫耳)及 N,N-二乙基乙胺(0.150 莫耳)之混合物於 30 分鐘期間逐滴處理。將反應混合物加溫至室溫且於 16 小時後倒至醚中且用飽和 NaHCO₃ 萃取。將水性餾份用醚萃取兩次且將合併之醚萃出物用水回洗三次且於 MgSO₄ 上乾燥。濃縮得到 2.91 克油狀殘質，將之予以逆相製備性 HPLC。將適當餾份凍乾，得到 0.16 克灰棕色粉末樣品(14.5%純化產量)(化合物 61)。



實例 B7

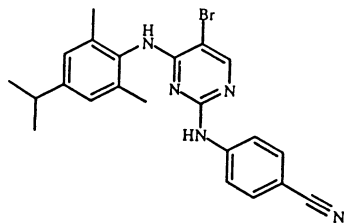
於氫氣下將中間體 12(0.00286 莫耳)，4-氰基-2,6-二甲

五、發明說明 (40)

基苯胺(0.00571 莫耳)，1M HCl 於二乙醚(0.00140 莫耳)及 1,4-二噁烷(8 毫升)加到一壓力槽中。將反應混合物於油浴中在氮氣流下加熱直到所有的溶劑蒸發出來。加入 1-甲基-2-吡咯啉酮(3 毫升)，且將反應混合物於 220-240°C 加熱 3 小時。繼續於 210-220°C 加熱 6 小時。將殘質溶解於 1,4-二噁烷，蒸發，於 CH₂Cl₂ 及 1N 及 NaOH 間分佈，過濾，用碳酸鉀乾燥有機層並蒸發。將所要的化合物藉製備性逆相色層分離法予以單離並純化。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到 0.0165 克(1.1%於凍乾後)4-[[4-胺基-5-氯-6-[(4-氯基-2,6-二甲基苯基)胺基]-2-嘓啉基]-胺基]苄腈三氟醋酸鹽(1:1)(化合物 19)。

實例 B8

將一含有中間體(11)(0.0011 莫耳)2,6-二甲基-4-(2-丙基)苯胺(0.0011 莫耳)，N,N,N',N'-四甲基-1,8-萘二胺(0.0022 莫耳)及 1M HCl 於醚(2.3 毫升)(0.0023 莫耳)於 1,4-二噁烷(25 毫升)之混合物攪拌並加熱到 95°C 達 16 小時。藉旋轉蒸發法移除溶劑並將殘質藉逆相製備性 HPLC 予以純化。將含有所要物質之合併餾份凍乾，得到 0.23 克之



(48%)；熔點：198-201°C (化合物)。

五、發明說明 (41)

實例 B9

將 N,N-二(甲基乙基)乙胺(0.0024 莫耳)加到 4-胺基-2,5-二甲基-3,4-苜腈(0.00219 莫耳)及 4-[[[(5-溴-4,6-二氯)-2-嘓啶基]胺基]-苜腈(0.00219 莫耳)中。將反應瓶密封並攪拌加熱至 155-160°C 達 1.5 天。將樣品冷卻至室溫。將樣品用閃蒸管柱色層分離法於矽膠上(洗提液: CH₂Cl₂)處理。經由製備性 HPLC 完成純化, 得到 0.05 克 4-[[[5-溴-4-氯-6-[(4-氯基-2,6-二甲基苯基)胺基]-2-嘓啶基]胺基]苜腈(5.0%); 熔點: 259-260°C(化合物 42)。

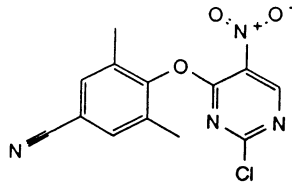
實例 B10

連續將 2,4,6-三甲基苯胺(0.0022 莫耳)及 N,N-二(甲基乙基)-乙胺(0.0024 莫耳)加到一含 4-[[[5-溴-4,6-二氯]-2-嘓啶基]胺基]苜腈(0.00218 莫耳)於 1,4-二噁烷(10 毫升)之溶液中。將管子密封並將懸浮液於油浴中攪拌加熱至 120-130°C 達 90 小時。將混合物冷卻至室溫。再加入 N,N-二(甲基乙基)-乙胺(15 毫升), 並將樣品再加熱至 120-130°C 達 64 小時。將反應於 150°C 加熱 6 天。將樣品冷卻至室溫。將樣品用醋酸乙酯稀釋並用冷的 1M NaOH 萃取。將水相用醋酸乙酯回洗。將合併之有機相乾燥並濃縮。於矽膠上(洗提液: CH₂Cl₂)進行閃蒸管柱色層分離。將樣品再次藉製備性 HPLC 予以純化, 得到 0.53 克 4-[[[5-溴-4-氯-6-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘓啶基]胺基]苜腈(54.9%); 熔點: 220-221°C(化合物 41)。

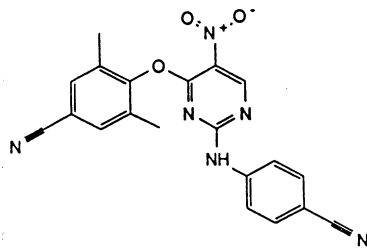
實例 B11

五、發明說明 (42)

將一含 4-胺基苳腈(0.0043 莫耳)及

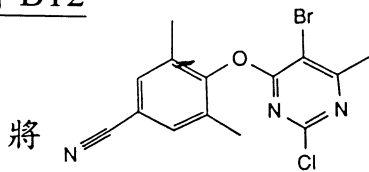


(0.0021 莫耳)於 1,4-二噁烷(30 毫升)之混合物於 100°C 攪拌 16 小時。將溶劑藉旋轉蒸發法移除。將固體殘質碾製並將殘質於 40°C 真空中乾燥 16 小時，得到 0.452 克之



(55%)；熔點：>300°C (化合物 43)。

實例 B12



將 (0.00567 莫耳)，4-胺基苳腈 (0.01163 莫耳)及 1-甲基-2-吡咯啉酮(20 毫升)加到一壓力槽中。將反應混合物於 140°C 加熱達 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫並加入乙腈及水。將產生的沈澱過濾出來，並將固體用乙腈再結晶，得到 1.27 克 4-[[5-溴-4-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-6-甲基-2-嘓啉基]胺基]苳腈(52)；熔點：260-262°C (化合物 44)。

實例 B13

五、發明說明 (43)

將中間體(11)(0.001 莫耳)及 2,6-二甲基-4-胺基苻腓 (0.00473 莫耳)合併且於攪拌時加熱至 150°C 達 16 小時。將樣品溶解於 CH₃OH 並蒸發至矽膠(1 克)且用 1:1 己烷:CH₂Cl₂, 4:1 CH₂Cl₂:己烷, 及純 CH₂Cl₂ (2L)洗提。將所要的餾份蒸發並將殘質於 45°C 真空中乾燥 16 小時。將如此所得者移轉到 4 毫升小管中之 CH₂Cl₂, 且將溶劑蒸發, 得到 0.120 克 4-[[5-溴-6-(4-氟基-2,6-二甲基苯基)胺基]-2-嘓啉基]胺基]苻腓(28.6%); 熔點: 277-280°C (化合物 45)。

實例 B14

將 4-[[5-溴-4-(4-氟基-2,6-二甲基苯氧基)-6-氯-2-嘓啉基]胺基]苻腓(0.00250 莫耳)及 NH₃/1,4-二噁烷 0.5M(0.015 莫耳)於一壓力槽中於 150°C 加熱 4 天。將樣品於周遭情況下靜置 2 天。緩緩將水加到混合物中直到形成沈澱。將混合物攪拌 2 小時並過濾。將固體由 CH₃CN 中再結晶出來得到 0.58 克(餾份 1)。將濾液蒸發(餾份 2)。合併兩個餾份並藉管柱色層分離法用 CH₂Cl₂ 洗提而予以純化。將產生之所要餾份殘質由 CH₃CN 中再結晶出來得到 0.44 克 4-[[4[胺基-5-溴-6-(4-氟基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘓啉基]胺基]苻腓(40.5%)。將樣品於 80°C 0.2 mmHg 乾燥 16 小時(化合物 46)。

實例 B15

將 4-[[5-溴-4-(4-氟基-2,6-二甲基苯氧基)-6-氯-2-嘓啉基]胺基]苻腓(0.000660 莫耳), 四氫呋喃(1 毫升), 及 1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (44)

吡咯啉乙胺(0.00198 莫耳)加到一壓力槽中。將混合物於 75°C 加熱 16 小時。加入 CH_2Cl_2 ，並將混合物用水清洗，乾燥，過濾並將濾液蒸發。藉閃蒸管柱色層分離法用 1:9 之甲醇:二氯甲烷洗提而予以純化，得到一固體，其再溶解於 CH_3CN 中。加入 HCl /二乙醚 1.0M (0.48 毫升)，並將混合物於冰中冷卻。過濾得到 0.19 克 4-[[5-溴-4-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-6-[(1-吡咯啉基)乙胺基]-2-嘧啶基]胺基]苄腈氫氯酸鹽(1:1)(50.6%); 熔點: 208-210°C (化合物 47)。

實例 B16

將 4-[[5-溴-4-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-6-氯-2-嘧啶基]胺基]苄腈(0.00064 莫耳)，四氫呋喃(3 毫升)，O-甲基羥基胺(0.06 克)，四氫呋喃及 NaOH 1N (0.00067 莫耳)加到一壓力槽中。將反應混合物於室溫下攪拌 3 天，然後於 75°C 攪拌 1 天，於 90°C 攪拌 1 天且於 110°C 攪拌 2 天。將四氫呋喃(4 毫升)及 NaOH 50% (0.00719 莫耳)加到 O-甲基羥基胺(0.60 克)中。將液體傾析至反應瓶中並將反應混合物於 110°C 加熱 3 天。將溶劑蒸發。將殘質溶解於 CH_2Cl_2 ，用飽和 NaHCO_3 溶液及水清洗，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2)予以純化。收集純餾份並將溶劑蒸發。將殘質由 CH_3CN 中結晶出來，過濾出來並乾燥，得到 0.15 克 4-[[5-溴-4-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-6-(甲氧基胺基)-2-嘧啶基]胺基]苄腈(51%); 熔點:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

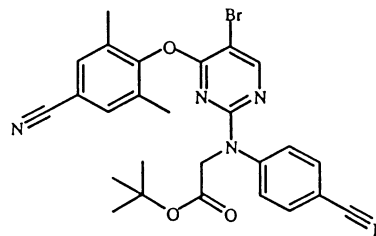
訂

五、發明說明(45)

185-186°C。將樣品乾燥(0.2 mmHg, 80°C, 16 小時)(化合物 48)。

實例 B17

- a) 於 0°C 時將正-丁基鋰(2.0 毫升, 0.005 莫耳)加到一含 1-(甲基乙基)-2-丙胺(0.70 毫升, 0.005 莫耳)及四氫呋喃(300 毫升)之經攪拌的溶液中。攪拌冷卻達 30 分鐘後, 加入化合物(17)(0.005 莫耳)。將產生的混合物攪拌冷卻達 30 分鐘, 於該點加入 1,1-二甲基乙基溴醋酸酯(1.5 毫升, 10 毫莫耳)並將溫度提昇至室溫並將反應攪拌 3 小時。於一分開之燒瓶中將正-丁基鋰(20 毫升, 5 莫耳)加到一含 1-(甲基乙基)-2-丙胺(0.70 毫升, 5 毫莫耳)於四氫呋喃(50 毫升)之經攪拌的 0°C 溶液中, 且予以反應 30 分鐘, 於此時其轉化為室溫反應。重覆此過程。用 0.5 毫升 H₂O 驟冷, 將樣品藉旋轉蒸發法濃縮至矽膠上, 且藉閃蒸色層分離法(用 0.10, 20% 之於己烷的醋酸乙酯洗提)予以純化, 得到一白色固體之

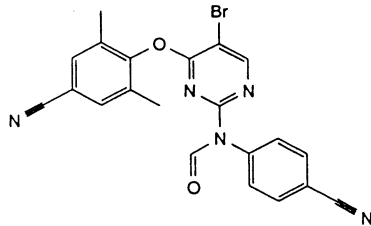


熔點: 195-197°C (化合物 56)

- b) 將一含化合物(17)於 40 毫升 N,N-二甲基甲醯胺之懸浮

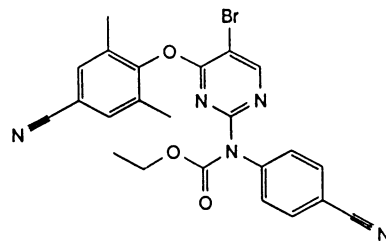
五、發明說明 (46)

液用 0.24 克 NaH 處理。將起泡的混合物攪拌。製備一含 1,4-二氯-1,4-丁二酮於 10 毫升 N,N-二甲基甲醯胺之溶液且於冰浴中冷卻。將由化合物(17)製得之混合物轉移到 1-(甲基乙基)-1-丙胺之冷溶液中並攪拌 42 小時而溫熱至室溫。再加入 0.24 克 NaH，將反應攪拌 3 天，且用醚稀釋並倒至冰中。藉過濾法移除沈澱。將 2 相濾液分離並將酸的水性餾份再用醚萃取兩次。將合併醚餾份用少量的蒸餾水清洗並乾燥。將溶劑蒸發並將殘質予以矽膠管柱色層分離。逆相製備性 HPLC 及立即性冷卻以凍乾適當餾份，得到 0.07 克之



(7.8%)；熔點：232-233°C (化合物 57)

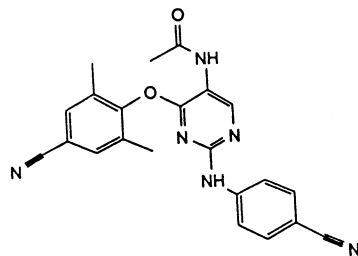
- c) 於氫氣下，將 NaH 60%及四氫呋喃加到一燒瓶中。將反應於室溫中攪拌 10 分鐘並加入化合物(17)。攪拌 1 小時後加入氯化碳酸乙酯。將反應混合物於室溫再攪拌 16 小時並將溶劑蒸發。將殘質部份地溶解於二甲亞砜中並過濾。將濾液藉逆相色層分離法予以純化並凍乾，得到 0.47 克(18%)之



(化合物 58)。

五、發明說明 (47)

- d) 將一含有 4-[[5-胺基-4-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘧啶基]-胺基]-苄腈(0.00147 莫耳)於醋酸酐(10 毫升)及 2-丙酮(10 毫升)之混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將混合物加熱至 55°C，且再加入醋酸酐(3 毫升)。將混合物於 18 小時後由熱源移開並於室溫攪拌 6 天。將樣品藉旋轉蒸發法濃縮成一固體。藉管柱色層分離法(用 0, 0.5, 1, 1.5, 2%(10% NH₄OH 於 CH₃OH)，於二氯甲烷，洗提)予以純化，得到



熔點：290-295°C。將該固體於 60°C 真空中乾燥 16 小時 (化合物 49)。

實例 B18

將一含有 4-[[4-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-5-硝基-2-嘧啶基]胺基]-苄腈(0.0005 莫耳)於四氫呋喃(20 毫升)之混合物用 Pd/C 10%(0.100 克)作為催化劑而氫化過夜。吸收 H₂ 後(3 倍量；0.0015 莫耳)，過濾出催化劑並將濾液藉旋轉蒸發法濃縮並於 40°C 真空中乾燥 16 小時，得到 0.15 克 4-[[5-胺基-4-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘧啶基]胺基]-苄腈(84%)；熔點：>300°C(化合物 50)。

實例 B19

五、發明說明 (48)

將 4-[[4-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-5-硝基-2-嘧啶基]胺基]苺腈(0.001 莫耳)，Pd/C 10% (0.025 克)，乙醇 (20 毫升)，及肼 (0.030 莫耳) 合併以形成一生料並於室溫攪拌 16 小時。將溶劑藉旋轉蒸發法移除。將殘質於四氫呋喃 (20 毫升) 及甲醇 (1 毫升) 中提取。加入第 2 份肼 (0.5 克)，並將反應於室溫攪拌 16 小時。加入第 3 份肼 (0.5 毫升) 並將反應於室溫再攪拌 16 小時。將樣品藉旋轉蒸發法濃縮至矽膠上 (1 克)，且藉閃蒸色層分離法 (洗提液：0.5，1.2%，10%(NH₄OH) 於 CH₃OH) 於 CH₂Cl₂) 予以純化。將所要的餾份藉製備性 HPLC 予以純化，得到 0.24 克 4-[[5-胺基-4-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苺腈 (70%)；熔點：224-225°C (化合物 51)。

實例 B20

將化合物(3)(0.001 莫耳)，三甲基矽烷腈 (0.0012 莫耳) Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.020 克)，CuI (0.010 克)及 CF₃COOH /H₂O(3 毫升)合併於一密封管中並加熱至 110°C 達 10 小時。加入第二份的催化劑 Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.020 克)及 CuI (0.010 克)及 CF₃COOH /H₂O (3 毫升)並將反應混合物於 110°C 攪拌 10 小時。將物質藉旋轉蒸發法濃縮。將殘質藉製備性逆相製備性 HPLC 予以純化。將所要的餾份濃縮並藉逆相 HPLC 予以純化並用 N₂ 氣流乾燥，然後於 40°C 真空中達 16 小時。產量：0.011 克之 4-[[5-乙炔基-4-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苺腈；熔點：165-175°C

五、發明說明 (49)

(化合物 52)。

實例 B21

於 N_2 下將化合物(3)(0.000906 莫耳)，三丁基苯基錫酸酯(stannane)(0.000906 莫耳)， $Pd(PPh_3)_4$ (0.002718 莫耳)，及 1,4-二噁烷 (3 毫升) 合併於一密封管子中並加熱至 $110^\circ C$ 達 16 小時。將反應混合物冷卻並藉旋轉蒸發法而濃縮。將樣品藉製備性逆相 HPLC 予以純化，然後於 Ar 氣流中乾燥，於真空中乾燥，得到 0.0845 克之 4-[[5-苯基-4-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苜腈；熔點： $209-214^\circ C$ (化合物 53)。

實例 B22

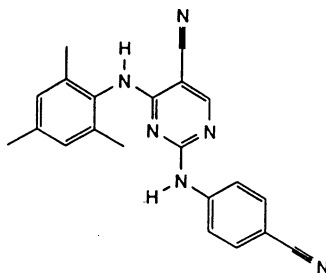
於 Ar 下將化合物(3)(0.001 莫耳)，四乙烯基錫酸酯 (0.22 毫升)，1,4-二噁烷 (2 毫升) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (0.112 克合併於一密封管中)。將混合物攪拌並加熱至 $100^\circ C$ 達 16 小時。再加入四丁烯基錫酸酯及 $Pd(PPh_3)_4$ 。將反應置於 Ar 中，攪拌並加熱。將反應藉旋轉蒸發法濃縮且於製備性 HPLC 上純化。將物質用 N_2 氣流乾燥，並於 $60^\circ C$ 真空中乾燥 4 小時，得到 0.422 克 4-[[5-乙烯基-4-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苜腈；熔點： $237-242^\circ C$ (化合物 54)。

實例 B23

於氫氣中將化合物 (3)(0.001225 莫耳)， $CuCN$ (0.001470 莫耳)及 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升)合併於一密封管中，然後攪拌並加熱至 $160^\circ C$ 達 16 小時。將殘質

五、發明說明 (50)

藉管柱色層分離法（洗提液： CH_2Cl_2 /己烷 1/1，然後為純 CH_2Cl_2 ）予以純化。收集所要的餾份並將溶劑蒸發。將殘質於室溫用 CH_2Cl_2 碾製。將固體乾燥（真空， 40°C ，24 小時），得到 0.0864 克之



(24%)；熔點： $254-259^\circ\text{C}$ (化合物 55)。

表 1、2、3 及 4 中所列出之式(I-a)化合物係依類似於上述實例之一者製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

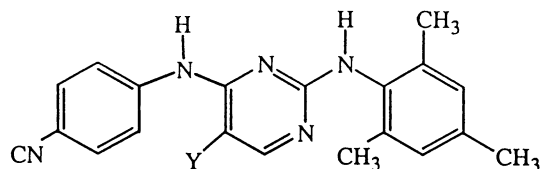
裝

訂

線

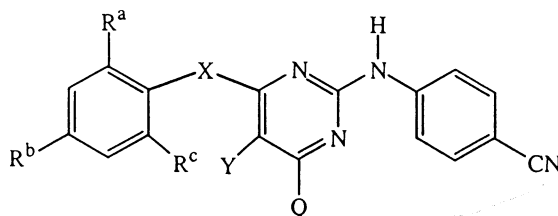
五、發明說明 (51)

表 1



化合物 號碼	實例 號碼	Y	物理數據
1	B1a	Cl	-
2	B1a	Br	mp. 227-228°C
22	B11	NO ₂	mp. 224-226°C

表 2



化合物 號碼	實例 號碼	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	mp. / 鹽
3	B1b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	H	mp. 227-228°C
4	B2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	mp. 241-242°C; 三氟醋酸鹽 (1:1)
5	B3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 224-226°C
6	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	H	mp. 218-219°C
7	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S	Cl	H	mp. 264-266°C
8	B5	CH ₃	Br	CH ₃	O	Cl	H	mp. 237-238°C
9	B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 217-219°C
10	B4	Br	CH ₃	Br	NH	Cl	H	mp. 262-263°C

五、發明說明 (52)

化合物 編號	實例 號碼	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	mp. / 鹽
11	B4	Br	Br	F	NH	Cl	H	mp. 200-202°C
12	B4	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 214-215°C
13	B4	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 281-283°C
14	B4	Cl	Cl	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 243-245°C
15	B5	Cl	Br	CH ₃	O	Cl	H	mp. 244-247°C
16	B5	CH ₃	Cl	CH ₃	O	Cl	H	mp. 232-235°C
17	B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	mp. 288-289°C
18	B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	H	mp. 283-284°C
19	B7	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	mp. 266-268°C; 三氟醋酸鹽 (1:1)
20	B3	Cl	Cl	CH ₃	NH	Br	H	mp. 253-254°C
21	B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Br	H	mp. 243-245°C
23	B23	CH ₃	CN	CH ₃	NH	CN	H	mp. 275-290°C; trifluoroacetate (1:1)
24	B23	CH ₃	Br	CH ₃	NH	CN	H	mp. 291-299°C
25	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	mp. 248-250°C
26	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	mp. 255-256°C
27	B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH ₂	-
28	B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	mp. 213-214°C
29	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-C ₂ H ₅	mp. 263-264°C
30	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	NH ₂	mp. 272-274°C
31	B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	NH ₂	mp. 199-202°C
32	B11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	NO ₂	H	mp. >300°C
33	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	H	mp. 207-215°C
34	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Cl	mp. 225-226°C
35	B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Cl	mp. 273-276°C
36	B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Br	mp. 281-282°C
37	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Br	mp. 214-215°C
40	B8	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	NH	Br	H	mp. 198°C; 三氟醋酸鹽 (1:2)
41	B10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	Cl	mp. 220°C
42	B9	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Br	Cl	mp. 259°C
43	B11	CH ₃	CN	CH ₃	O	NO ₂	H	mp. >300°C
44	B12	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	CH ₃	mp. 260°C
45	B13	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Br	H	mp. 277°C
46	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	mp. 255°C

五、發明說明 (53)

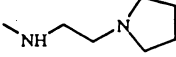
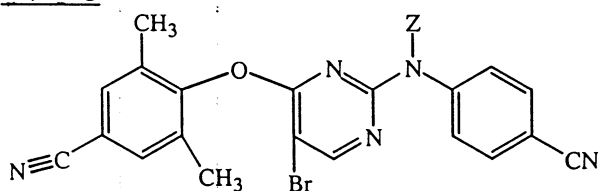
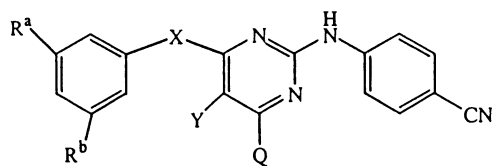
化合物 編號	實例 號碼	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	mp. / 鹽
47	B15	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br		mp. 208°C; HCl (1:1)
48	B16	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	-NH-O-CH ₃	mp. 185-186°C
49	B17d	CH ₃	CN	CH ₃	O	NH-COCH ₃	H	mp. 290-295°C
50	B18	CH ₃	CN	CH ₃	O	-NH ₂	H	mp. >300°C
51	B18	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-NH ₂	H	mp. 224-225°C; 三氟醋酸鹽 (1:1)
52	B20	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	CN	H	mp. 165-175°C
53	B21	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	phenyl	H	mp. 209-214°C
54	B22	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-CH=CH ₂	H	mp. 237-242°C; 三氟醋酸鹽 (1:1)
55	B23	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-CH=CH ₂	H	mp. 254-259°C

表 3



化合物 號碼	實例 號碼	Z	
38	B17C	-C(=O)-CH ₃	mp. 194-196 °C
56	B17a	-CH ₂ -CO-O-C(CH ₃) ₃	mp. 195-197°C
57	B17b	-CH=O	mp. 232-233°C
58	B17c	-CO-O-C ₂ H ₅	mp. 209-210°C
59	B6b	-CH ₂ -CO-OC ₂ H ₅	mp. 185-190°C
60	B6c	-CH ₂ -O-CO-C(CH ₃) ₃	mp. 168-169°C
61	B6d	-CO-CH ₂ -OCH ₂ -CO-OCH ₃	mp. 184-185°C

表 4



化合物 號碼	實例 號碼	R ^a	R ^b	X	Y	Q	
39	B5	Cl	Cl	S	Br	H	mp. 198-200 °C

五、發明說明 (54)

C. 藥理實例

實例 C.1

使用一快速、光敏且自動化之分析過程來進行抗-HIV 試劑之生體外評估。用 HIV-1 變性之 T4-細胞系作為目標細胞系，其如前所示(Koyanagi 等，Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985)為對 HIV 感染高度易受影響且可接受。對於 HIV-誘發之細胞病變效應的抑制作用係作為終點。HIV-感染及模擬感染細胞兩者之生存能力係用在原處 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎢溴化物(MTT)之還原作用來進行分光光度分析。以 50%細胞毒性濃度(CC₅₀, μM)定義為可減少模擬感染控制組樣品吸附 50%之化合物濃度。化合物在 HIV-感染細胞上所達到的保護百分比係用下列程式計算：

$$\frac{(\text{OD}_T)_{\text{HIV}} - (\text{OD}_C)_{\text{HIV}}}{(\text{OD}_C)_{\text{MOCK}} - (\text{OD}_C)_{\text{HIV}}} \text{ 以 \% 表示,}$$

其中，(OD_T)_{HIV} 係用 HIV-感染細胞之測試化合物的給定濃度所測定之光密度；(OD_C)_{HIV} 係控制組未經處理之 HIV-感染細胞所測得的光密度；(OD_C)_{MOCK} 係控制組未經處理之模擬-感染細胞所測得的光密度；所有光密度值係於 540nm 測定。根據上述程式，可達到 50%保護作用之劑量係定義為 50%抑制濃度(IC₅₀, μM)。CC₅₀ 與 IC₅₀ 之比值係定義為選擇性指數(SI)。式(I-A)化合物顯示出抑制 HIV-1 之功效。特定的 IC₅₀，CC₅₀ 及 SI 值係列於下表 5 中。

五、發明說明 (55)

表 5

化合物 編號	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
2	0.030	82.6	2730
3	0.006	4.4	738
1	0.004	10.9	2787
4	0.002	10.0	5555
5	0.002	0.4	178
6	0.009	> 100	> 11049
7	0.084	> 100	> 1182
8	0.012	> 100	> 8298
9	0.003	1.2	376
46	0.002	> 200	> 71428
61	0.002	> 100	> 52631

化合物 編號	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
10	0.005	0.4	92
11	0.002	0.4	183
12	0.020	48.5	2393
13	0.0005	0.4	860
14	0.002	0.4	191
15	0.010	> 100	> 9661
16	0.010	> 100	> 10416
17	0.002	> 10	> 6451
18	0.001	> 10	> 7142
60	0.002	74.52	39223

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

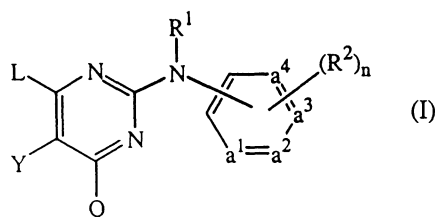
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：抑制 HIV 複製之嘧啶類)

本發明係關於下式化合物，其 N-氧化物，製藥上可接受的加成鹽類，季胺類及立體化學異構型式於製備用來治療罹患 HIV (人類免疫缺乏病毒) 感染之病患之醫藥品的用途，



其中， $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 與相連之乙烯基一起形成一苯基，吡啶基，嘧啶基，嗒咭基或吡咭基； n 為0至4；且可能為5； R^1 為氫，芳基，甲醯基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基羰基，經取代之 C_{1-6} 烷基，或經取代之 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；每一個 R^2 各自獨立為羥基，鹵素，經選擇取代之 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基， C_{3-7} 環烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基羰基，羧基，氰基，硝基，胺基，單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基，多鹵素甲硫基， $-S(=O)_pR^6$ ， $-NH-S(=O)_pR^6$ ， $-C(=O)R^6$ ， $-NHC(=O)H$ ， $-C(=O)NHNH_2$ ， $-NHC(=O)R^6$ ， $-C(=NH)R^6$ 或一五元雜環； p 為1或2； L 為經選擇取代之 C_{1-10} 烷基， C_{2-10} 烯基， C_{2-10} 炔基或 C_{3-7} 環烷基；或 L 為 $-X-R^3$ ，其中 R^3 為經選擇取之苯基，吡啶基，嘧啶基，吡咭基或嗒咭基； X 為 $-NR^1-$ ， $-NH-NH-$ ， $-N=N-$ ， $-O-$ ， $-C(=O)-$ ， $-CHOH-$ ， $-S-$ ， $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ； Q 為氫； C_{1-6} 烷基，鹵素，多鹵素- C_{1-6} 烷基或經選擇取代之胺基， Y 代表羥基，鹵素， C_{3-7} 環烷基，經選擇取代之 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基羰基，羧基，氰基，硝基，胺基，單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基，多鹵素甲基，多鹵素甲氧基，多鹵素甲硫基， $-S(=O)_pR^6$ ， $-NH-S(=O)_pR^6$ ， $-C(=O)R^6$ ， $-NHC(=O)H$ ， $-C(=O)NHNH_2$ ， $-NHC(=O)R^6$ ， $-C(=NH)R^6$ 或芳基，芳基為經選擇取代之苯基， Het 為經選擇取代之雜環基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

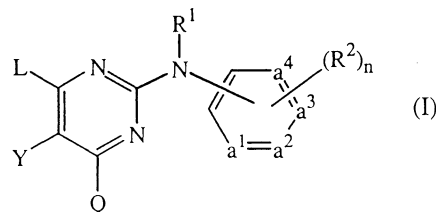
訂

線

四、~~英~~文發明摘要(發明之名稱:)

HIV REPLICATION INHIBITING PYRIMIDINES

This invention concerns the use of compounds of formula



the *N*-oxides, the pharmaceutically acceptable addition salts, quaternary amines and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ forms a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or pyrazinyl with the attached vinyl group; *n* is 0 to 4; and where possible 5; R^1 is hydrogen, aryl, formyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy-carbonyl, substituted C_{1-6} alkyl, or substituted C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkylcarbonyl; each R^2 independently is hydroxy, halo, optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxy carbonyl, carboxyl, cyano, nitro, amino, mono- or di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalomethyl, polyhalomethyloxy, polyhalomethylthio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ or a 5-membered heterocyclic ring; *p* is 1 or 2; *L* is optionally substituted C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl or C_{3-7} cycloalkyl; or *L* is $-X-R^3$ wherein R^3 is optionally substituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or pyridazinyl; *X* is $-NR^1$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)-$ or $-S(=O)_2-$; *Q* is hydrogen, C_{1-6} alkyl, halo, polyhalo- C_{1-6} alkyl or an optionally substituted amino group; *Y* represents hydroxy, halo, C_{3-7} cycloalkyl, optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxy carbonyl, carboxyl, cyano, nitro, amino, mono- or di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalomethyl, polyhalomethyloxy, polyhalomethylthio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ or aryl; aryl is optionally substituted phenyl; Het is an optionally substituted heterocyclic radical; for the manufacture of a medicine for the treatment of subjects suffering from HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection.



六、申請專利範圍

專利申請案第 88119614 號

ROC Patent Appln. No.88119614

修正後無劃線之申請專利範圍中文修正本—附件(一)

Amended Claims in Chinese – Encl. (I)

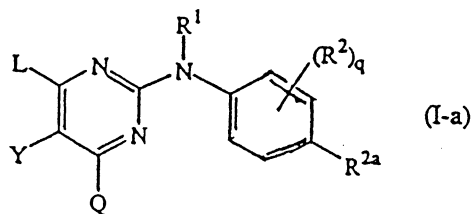
5

(民國 93 年 12 月 30 日 送呈)

(Submitted on December 30, 2004)

1. 一種具下式之化合物、其 N-氧化物或加成鹽，

10



15

其中

q 為 0、1 或 2；

R^1 為氫；甲醯基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧基羰基；
經 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{1-6} 烷基羰基氧基取代之 C_{1-4}
烷基；經 C_{1-4} 烷氧基羰基取代之 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4}
20 烷基羰基；

 R^{2a} 為氰基或 C_{1-4} 烷基；每一個 R^2 為 C_{1-4} 烷基； L 為 $-X-R^3$ ，其中

R^3 為苯基，其經一、二或三個各自獨立選自氰基、
25 鹵素或 C_{1-6} 烷基之取代基所取代；且

 X 為 $-NH-$ 、 $-O-$ 、或 $-S-$ ； Q 代表氫， C_{1-4} 烷基，鹵素或 $-NHR^4$ ；

六、申請專利範圍

且

R⁴ 選自氫，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₄ 烷氧基或經吡咯啉基取代之 C₁₋₆ 烷基；

Y 代表鹵素，氰基，硝基，胺基，C₂₋₄ 烯基，
5 -NHC(=O)CH₃ 或苯基；

其限制條件為當 R¹ 代表氫，Q 代表氫或 C₁₋₄ 烷基，及 Y 代表鹵素、胺基、硝基、C₂₋₄ 烯基或 -NH-C(=O)CH₃ 時，則 X 不為 S。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R¹ 為氫，甲醯
10 基，C₁₋₆ 烷基羰基，C₁₋₆ 烷氧基羰基，經 C₁₋₆ 烷氧基羰基取代之 C₁₋₄ 烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R³ 為 2,4,6-三取代之苯基，其中取代基各自獨立選自氰基、鹵素或 C₁₋₆ 烷基。

15 4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 Y 為氰基或鹵素。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 Q 為氫或 NHR⁴。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中化合物為 4[[4-
20 胺基-5-氯-6-[(2,4,6-三甲基苯基)胺基]-2-嘓啉基]胺基]苄腈；4-[[5-氯-4-[2,4,6-三甲基苯基]胺基]-2-嘓啉基]胺基]苄腈；4-[[5-溴-4-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘓啉基]胺基]苄腈；4[[4-胺基-5-氯-6-[(4-氰基-2,6-二甲基苯基)胺基]-2-嘓啉基]胺基]苄腈；4-[[5-溴-6-[(4-氰基

六、申請專利範圍

-2,6-二甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基]胺基]苺脒；4[[4-胺基-5-氯-6-(4-氯基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘧啶基]胺基]苺脒；或 4-[[4-胺基-5-溴-6-(4-氯基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘧啶基]胺基]苺脒；其 N-氧化物及加成鹽。

5 7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中該化合物為 4-[[4-胺基-5-溴-6-(4-氯基-2,6-二甲基苯氧基)-2-嘧啶基]胺基]苺脒，其 N-氧化物及加成鹽。

8. 如申請專利範圍第 1、2、6 或 7 項中任一項之化合物，其係用於治療 HIV 感染。

10 9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於製備用來治療 HIV(人類免疫不全病毒)感染之醫藥品。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其係用於製備用來治療對多種藥具抗性之 HIV 感染的醫藥品。

15 11. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其係用於製備用來治療 HIV 感染之醫藥品，該 HIV 對於如申請專利範圍第 9 項之化合物以外的非核苷逆轉錄酶抑制劑具抗性。

20 12. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其係用於製備用來治療 HIV1 感染之醫藥品，該 HIV1 對於如申請專利範圍第 9 項之化合物以外的非核苷逆轉錄酶抑制劑具抗性。

13. 如申請專利範圍第 1、2、6 或 7 項中任一項之化合物，其係用於製備用來治療 HIV 感染的醫藥品。

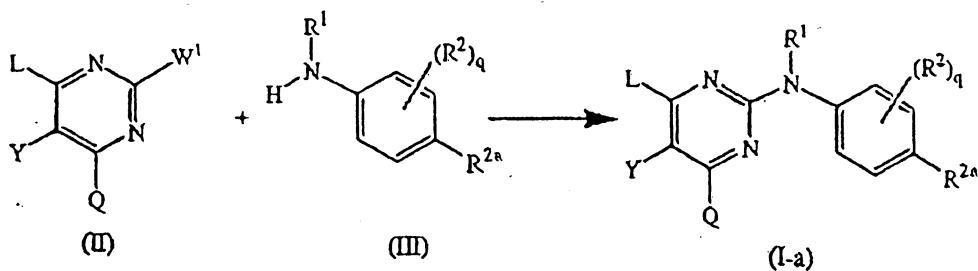
14. 如申請專利範圍第 1、2、6 或 7 項中任一項之化合物，其係用於製備用來治療對多種藥具抗性之 HIV 感染的

六、申請專利範圍

醫藥品。

15. 如申請專利範圍第 1、2、6 或 7 項中任一項之化合物，其係用於製備用來治療 HIV 感染之醫藥品，該 HIV 對如申請專利範圍第 1、2、6 或 7 項中任一項之化合物以外的非核苷逆轉錄酶抑制劑具抗性。
16. 如申請專利範圍第 1、2、6 或 7 項中任一項之化合物，其係用於製備用來治療 HIV1 感染之醫藥品，該 HIV1 對如申請專利範圍第 1、2、6 或 7 項中任一項之化合物以外的非核苷逆轉錄酶抑制劑具抗性。
- 10 17. 一種用於治療 HIV 感染之醫藥組成物，其包含製藥上可接受的載體及治療活性劑量之如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物。
18. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物的方法，其特徵在於
- 15 a) 使式(II)中間體與式(III)胺基衍生物在無溶劑條件下或於反應-惰性溶劑如乙醇、1-甲基-2-吡咯啉酮、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、四氫呋喃、二甲基亞砷、四氫茶、磺醯烷(sulfolane)、乙腈等之中，在反應-惰性氛圍如無氧之氫或氮中進行反應

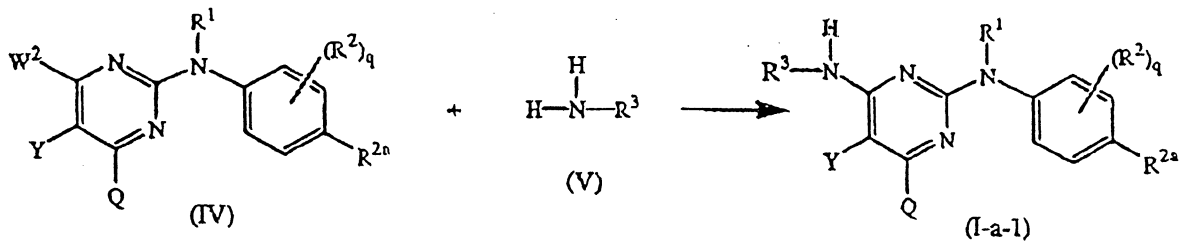
20



六、申請專利範圍

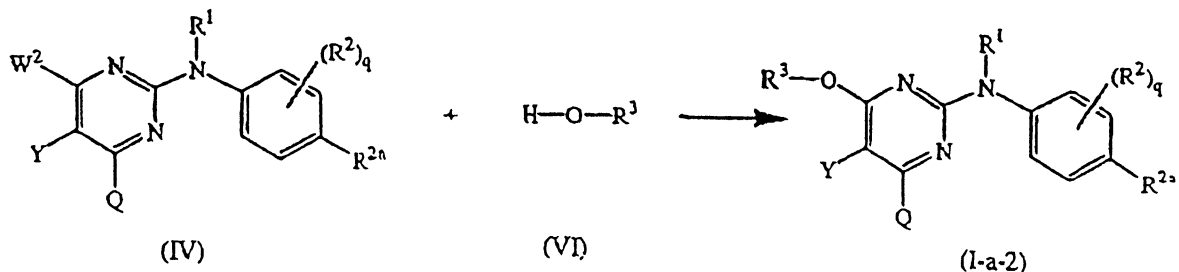
其中， W^1 為一適當的釋離基且 L , Y , Q , R^1 , R^2 , R^{2a} 及 q 係如申請專利範圍第 1 項中所定義；

- b) 使式(IV)中間體與式(V)中間體在無溶劑條件或在適當溶劑如乙醇、1-甲基-2-吡咯啉酮、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、四氫呋喃、二甲基亞砷、四氫茶、磺醯烷、乙腈等下於反應-惰性氛圍中進行反應



其中， W^2 為一適當釋離基且 Y , Q , R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 及 q 係如申請專利範圍第 1 項中所定義；

- c) 使式(IV)中間體與式(VI)中間體在適當溶劑如 1,4-二噁烷、二甲基亞砷、四氫茶、磺醯烷等中在反應-惰性氛圍如無氧之氫或氮中於適當鹼如氫化鈉、氫化鉀、氫氧化鈉等存在之下進行反應



其中， W^2 為一適當釋離基且 Y , Q , R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 及 q 係如申請專利範圍第 1 項中所定義；

六、申請專利範圍

或，如果想要，可根據技藝已知之轉化反應將式(I-a)化合物互相轉換；且又，如果想要，可藉著用酸處理將式(I-a)化合物轉化為酸加成鹽，或相反地，可藉著用鹼處理而將酸加成鹽型式轉化為游離鹼。

裝

訂

線