

(21) 申請案號：111105302

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 14 日

(51) Int. Cl.:

C07D498/22 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/535 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30) 優先權：2021/02/16 美國

63/149,927

(71) 申請人：美商默沙東有限責任公司 (美國) MERCK SHARP & DOHME LLC (US)
美國(72) 發明人：哈汀 提摩西 約翰 HARTINGH, TIMOTHY JOHN (US)；麥克考利 約翰 A
MCCAULEY, JOHN A. (US)；于濤 YU, TAO (CN)；張 永璉 ZHANG,
YONGLIAN (US)

(74) 代理人：陳長文

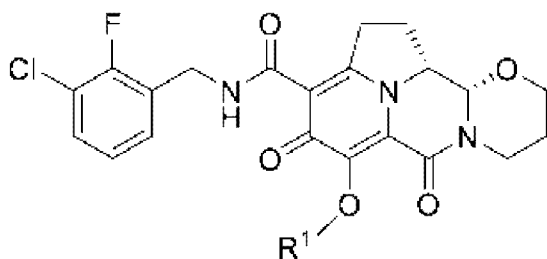
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 49 頁

(54) 名稱

作為 HIV 整合酶抑制劑之四環雜環化合物

(57) 摘要

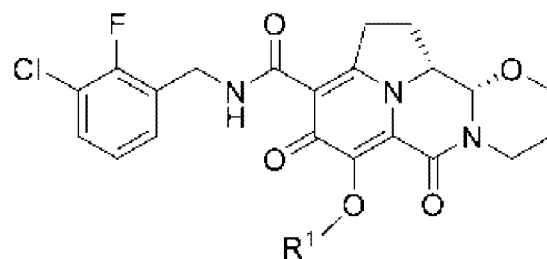
本發明係關於式(I)之四環雜環化合物：



(I)

及其醫藥上可接受之鹽或前藥，其中 R¹ 如本文中所定義。本發明亦關於包含至少一種四環雜環化合物之組合物，及使用該等四環雜環化合物治療或預防個體之 HIV 感染之方法。

The present invention relates to Tetracyclic Heterocycle Compounds of Formula (I):

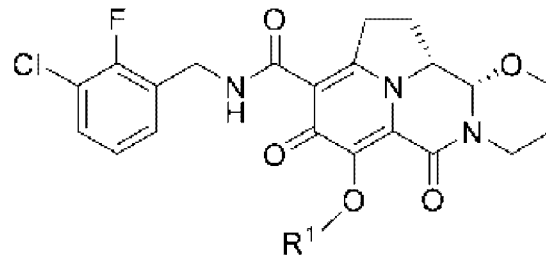


(I)

and pharmaceutically acceptable salts or prodrug thereof, wherein R¹ is as defined herein. The present invention also relates to compositions comprising at least one Tetracyclic Heterocycle Compound, and

methods of using the Tetracyclic Heterocycle Compounds for treating or preventing HIV infection in a subject.

特徵化學式：



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

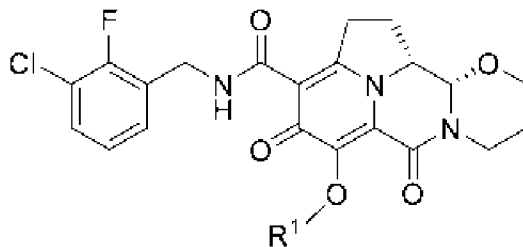
作為HIV整合酶抑制劑之四環雜環化合物

【英文發明名稱】

TETRACYCLIC HETEROCYCLE COMPOUNDS USEFUL AS HIV
INTEGRASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於式(I)之四環雜環化合物：

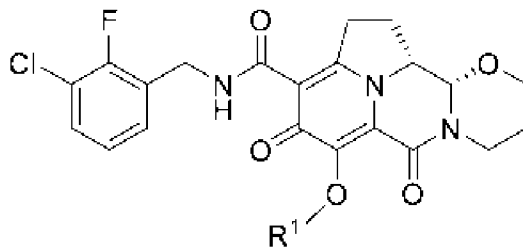


(I)

及其醫藥上可接受之鹽或前藥，其中R¹如本文中所定義。本發明亦關於包含至少一種四環雜環化合物之組合物，及使用該等四環雜環化合物治療或預防個體之HIV感染之方法。

【英文】

The present invention relates to Tetracyclic Heterocycle
Compounds of Formula (I):



(I)

and pharmaceutically acceptable salts or prodrug thereof, wherein

R¹ is as defined herein. The present invention also relates to compositions comprising at least one Tetracyclic Heterocycle Compound, and methods of using the Tetracyclic Heterocycle Compounds for treating or preventing HIV infection in a subject.

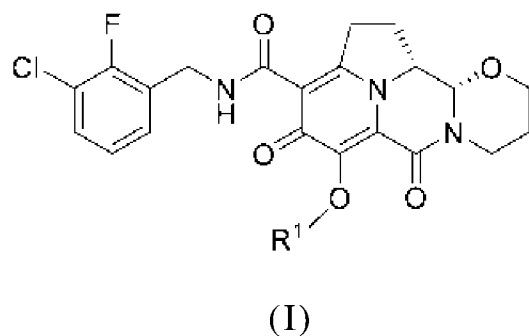
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為HIV整合酶抑制劑之四環雜環化合物

【英文發明名稱】

TETRACYCLIC HETEROCYCLE COMPOUNDS USEFUL AS HIV
INTEGRASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於四環雜環化合物，包含至少一種四環雜環化合物之組合物，及使用該等四環雜環化合物治療或預防個體之HIV感染之方法。

【先前技術】

【0002】 指定為逆轉錄病毒之人類免疫缺陷病毒(HIV)，特定言之稱作HIV 1型(HIV-1)病毒及2型(HIV-2)病毒之株系，為複雜疾病之病原體，該複雜疾病包括免疫系統之漸進破壞(獲得性免疫缺陷症候群；AIDS)及中樞及外周神經系統之退化。逆轉錄病毒複製之常見特徵為藉由病毒編碼之整合酶將+前病毒DNA插入宿主細胞基因組中，一個人類T-淋巴細胞及單核細胞樣細胞中之HIV複製之必需步驟。據信，整合藉由整合酶以三個步驟介導：組裝具有病毒DNA序列之穩定核蛋白複合物；裂解來自線性前病毒DNA之3'端之兩個核苷酸，及共價接合在宿主標靶位點製成之交錯切口處之前病毒DNA之凹陷3' OH端。製程之第四個步驟(修復合成所產生空隙)可藉由細胞酶實現。

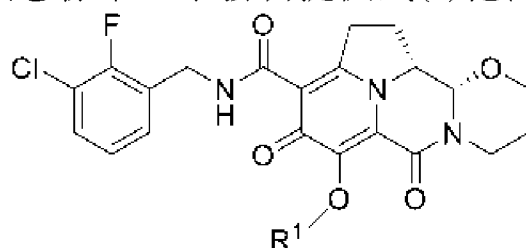
【0003】 HIV之核苷酸定序顯示存在一個開放閱讀框中之pol基因[Ratner, L.等人，Nature, 313, 277(1985)]。胺基酸序列同源性提供pol序

列編碼逆轉錄酶、整合酶及HIV蛋白酶之證據[Toh, H.等人，EMBO J. 4, 1267 (1985)；Power, M.D.等人，Science, 231, 1567 (1986)；Pearl, L.H.等人，Nature, 329, 351 (1987)]。已顯示所有三種酶對HIV之複製係必需的。

【0004】 已知充當HIV複製之抑制劑之一些抗病毒化合物為治療AIDS及相似疾病之有效藥劑，包括逆轉錄酶抑制劑(諸如疊氮胸苷(azidothymidine) (AZT)及依法韋崙(efavirenz))及蛋白酶抑制劑(諸如因地那韋(indinavir)及奈非那韋(nelfinavir))。本發明之化合物為HIV整合酶之抑制劑及HIV複製之抑制劑。

【發明內容】

【0005】 於一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：

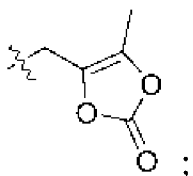


(I)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R^1 為 $CHR^2-O-C(O)-Y-R^3$ 、 $C(O)-C_1-C_{10}$ 烷基、 $CHR^2-O-P(O)(OH)_2$ 或



Y 為鍵或 $-O-$ ；

R^2 為氫或 C_1-C_6 烷基；

R^3 選自由 C_1-C_6 烷基、 $(CH_2)_x-O-C_1-C_6$ 烷基及 $(CH_2)_x-NR^4R^5$ 組成之

群，其中該C₁-C₆烷基可視情況經1至3個基團取代，該等基團獨立地選自由鹵基、羥基、甲氧基及乙氧基組成之群；

R⁴為氫或C₁-C₆烷基；

R⁵為氫或C₁-C₆烷基；

x為1至4之整數。

【0006】 式(I)化合物(本文中亦稱作「四環雜環化合物」)及其醫藥上可接受之鹽或前藥可用於(例如)抑制個體之HIV病毒複製或複製子活性，或用於治療或預防HIV感染。不侷限於任何特定理論，據信，四環雜環化合物藉由抑制HIV整合酶來抑制HIV病毒複製。

【0007】 因此，本發明提供治療或預防個體之HIV感染之方法，其包括向該個體投與有效量之至少一種式I之四環雜環化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0008】 於以下隨附實施方式中闡述本發明之細節。

【0009】 雖然與本文中所述彼等相似之任何方法及材料可用於實踐或測試本發明，但是現在描述說明性方法及材料。本發明之其他實施例、態樣及特徵經進一步描述於隨後描述、實例及隨附申請專利範圍或將自隨後描述、實例及隨附申請專利範圍顯然。

【實施方式】

【0010】 本發明包含四環雜環化合物，包含至少一種四環雜環化合物之組合物，及使用該等四環雜環化合物治療或預防個體之HIV感染之方法。

【0011】

定義及縮寫

本文中所用之術語具有其尋常含義及每次出現時，此等術語之含義係獨立的。儘管如此且除非另有指定之情況，整篇說明書及申請專利範圍下列定義適用。化學名稱、常見名稱及化學結構可互換使用以描述相同結構。除非另有指定，否則此等定義適用，不管術語是否自身或與其他術語組合使用。因此，「烷基」之定義適用於「烷基」以及「羥烷基」、「鹵烷基」、「-O-烷基」等之「烷基」部分。

【0012】 如本文及整篇本發明中所用，除非另有指定，否則下列術語應理解為具有下列含義：

【0013】 「個體」為人類或非人類哺乳動物。於一個實施例中，個體為人類。於另一實施例中，個體為靈長類動物。於另一實施例中，個體為猴。於另一實施例中，個體為黑猩猩。於仍另一實施例中，個體為恆河猴。

【0014】 如本文中所用，術語「有效量」係指當向患有HIV感染或AIDS之個體投與時有效抑制HIV複製及產生所需治療、改善、抑制或預防效應之四環雜環化合物及/或附加治療劑的量。於本發明之組合療法中，有效量可係指各個別劑或作為整體之組合，其中所投與之所有劑之量為一起有效，但是其中該組合之組分劑可不以個別地有效量存在。

【0015】 如本文中關於HIV病毒感染或AIDS所用之術語「治療(treating/treatment)」包括抑制HIV感染或AIDS之嚴重度，即，抑制或減少HIV感染或AIDS或其臨床症狀之發展；或減輕HIV感染或AIDS，即，引起HIV感染或AIDS或其臨床症狀之嚴重度之消退。

【0016】 如本文中關於HIV病毒感染或AIDS所用之術語「預防(preventing/prophylaxis)」係指降低HIV感染或AIDS之可能性或嚴重

度。

【0017】 如本文中所用，術語「烷基」係指其氫原子中之一者經鍵置換之脂族烴基。烷基可係直鏈或分支鏈且含有約1至約20個碳原子。於一個實施例中，烷基含有約1至約12個碳原子。於不同實施例中，烷基含有1至6個碳原子(C₁-C₆烷基)或約1至約10個碳原子(C₁-C₁₀烷基)。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、新戊基、異戊基、正己基、異己基及新己基。於一個實施例中，烷基係直鏈。於另一實施例中，烷基係分支鏈。除非另有指定，否則烷基未經取代。

【0018】 如本文中所用，術語「鹵基」意指-F、-Cl、-Br或-I。

【0019】 術語「經取代」意指指定原子上之一或多個氫經來自指定基團之選擇置換，限制條件為不超過在現有情況下之指定原子之正常價，且該取代導致穩定化合物。僅若此等組合導致穩定化合物，則取代基及/或變量之組合係許可。「穩定化合物」或「穩定結構」意指足夠穩健以自反應混合物生存分離至可用程度之純度，及調配成有效治療劑之化合物。

【0020】 如本文中所用，術語「以實質上純化形式」係指於自合成方法(例如，自反應混合物)、天然來源或其組合分離化合物後該化合物之物理狀態。術語「以實質上純化形式」亦係指於自本文中所述或熟習技工熟知之純化方法(例如，層析法、再結晶及類似者)獲得化合物後該化合物之物理狀態，其純度足以可藉由本文中所述或熟習技工熟知之標準分析技術表徵。

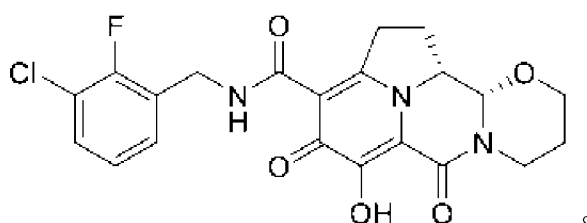
【0021】 亦應注意，於本文文本、反應圖、實例及表中具有未滿足價之任何碳以及雜原子假設為具有足夠數目之氫原子以滿足價。

【0022】 當將化合物中之官能基稱作「保護」時，此意指該基團呈改性形式以當化合物經受反應時排除在經保護位點之非所需副反應。適宜保護基將由一般技術者以及藉由參考標準教科書，諸如，例如，T. W. Greene 等人，*Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York 識別。

【0023】 除非另有指定，否則當任何取代基或變量(例如， R^4)於任何成分或式(I)中出現超過一次時，每次出現時，其定義獨立於其每次在其他地方出現時之定義。

【0024】 如本文中所用，術語「組合物」意欲包涵包含指定量之指定成分之產品，以及自指定量之指定成分之組合產生之任何產品。

【0025】 本發明之化合物為(11aS,11bR)-N-(3-氯-2-氟苄基)-5-羥基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]喹啉-3-甲醯胺之前藥，其亦稱作化合物A且具有下列化學結構：



【0026】 (11aS,11bR)-N-(3-氯-2-氟苄基)-5-羥基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]喹啉-3-甲醯胺之合成及其抑制HIV整合酶之能力述於2018年6月7日公開之頒與Merck Sharp & Dohme Corp.之PCT國際申請案WO2018/102485中，其全文係以引用的方式併入本文中。

【0027】 術語「前藥」意指於活體內轉化以提供藥理學活性化合物

或該化合物之醫藥上可接受之鹽之化合物(例如，藥物前驅體)。轉化可藉由各種機制(例如，藉由代謝或化學製程)，諸如，例如，透過於血液中水解發生。

【0028】 本發明之化合物之溶劑化物亦涵蓋於本文中。

【0029】 本發明之一或多種化合物可以非溶劑化形式以及與醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似者)之溶劑化形式存在，及意欲本發明涵蓋溶劑化及非溶劑化形式二者。「溶劑化物」意指本發明化合物與一或多種溶劑分子之物理締合。此物理締合涉及變化程度之離子及共價鍵結，包含氫鍵結。於某些情況下，該溶劑化物將能分離，例如，當一或多個溶劑分子被併入結晶固體之晶格中時。「溶劑化物」包含溶液相及可分離溶劑化物二者。溶劑化物之非限制性實例包括乙醇化物、甲醇化物及類似者。「水合物」為其中溶劑分子為水之溶劑化物。

【0030】 可將本發明之一或多種化合物視情況轉化成溶劑化物。溶劑化物之製備係眾所周知。因此，例如，M. Caira 等人，*J. Pharmaceutical Sci.*, **93(3)**, 601-611 (2004)描述抗真菌氟康唑於乙酸乙酯中以及自水之溶劑化物之製備。溶劑化物、半溶劑化物、水合物及類似者之相似製備由E. C. van Tonder 等人，*AAPS PharmSciTechours.*, 5(1)，文章12 (2004)；及A. L. Bingham等人，*Chem. Commun.*, 603-604 (2001)描述。典型非限制性製程涉及在高於室溫下，將本發明化合物溶解於所需量之所需溶劑(有機物或水或其混合物)中，及將溶液以足以形成晶體之速率冷卻，然後將該等晶體藉由標準方法分離。分析技術(諸如，例如，IR光譜)顯示呈溶劑化物(或水合物)之晶體中溶劑(或水)之存在。

【0031】 四環雜環化合物可形成鹽，該等鹽亦於本發明之範圍內。

除非另有指定，否則本文中提及四環雜環化合物，應理解為包含提及其鹽。如本文中所採用，術語「鹽」表示與無機酸及/或有機酸形成之酸性鹽，以及與無機鹼及/或有機鹼形成之鹼性鹽。此外，當四環雜環化合物含有鹼性部分，諸如(但不限於)吡啶或咪唑，及酸性部分，諸如(但不限於)羧酸二者時，兩性離子(「內鹽」)可經形成及包含於如本文中所用之術語「鹽」內。於一個實施例中，該鹽為醫藥上可接受(即，無毒生理上可接受)之鹽。於另一實施例中，該鹽並非醫藥上可接受之鹽。式(I)化合物之鹽可(例如)藉由將四環雜化化合物與一定量之酸或鹼(諸如等當量)於介質(諸如其中鹽會沉澱者)中或於水性介質中反應，接著凍乾形成。

【0032】 示例性酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦、樟腦磺酸鹽、富馬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate) (亦稱作甲苯磺酸鹽(tosylate))及類似者。另外，一般認為適用於自鹼性醫藥化合物形成醫藥上可用鹽之酸由例如P. Stahl等人，Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH；S. Berge等人，*Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) **66(1)** 1-19；P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) **33** 201-217；Anderson等人，*The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York；及*The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C.在其網站上)討論。此等揭示內容係以引用的方式併入本文中。

【0033】 示例性鹼性鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉、鋰及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣及鎂鹽)、與有機鹼(例如有機胺，諸如二環己胺、第三丁胺、膽鹼)之鹽、及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及類似者)之鹽。鹼性含氮基團可利用諸如以下之劑季銨化：低碳數烷基鹵(例如，甲基氯化物、溴化物及碘化物；乙基氯化物、溴化物及碘化物及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(例如，硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二丁酯)、長鏈鹵化物(例如，癸基氯化物、溴化物及碘化物；月桂基氯化物、溴化物及碘化物及硬脂醯基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如，苜基溴化物及苜乙基溴化物)及其他。

【0034】 出於本發明之目的，意欲所有此等酸性鹽及鹼性鹽為本發明之範圍內之醫藥上可接受之鹽及認為所有酸性及鹼性鹽等效於對應化合物之游離形式。

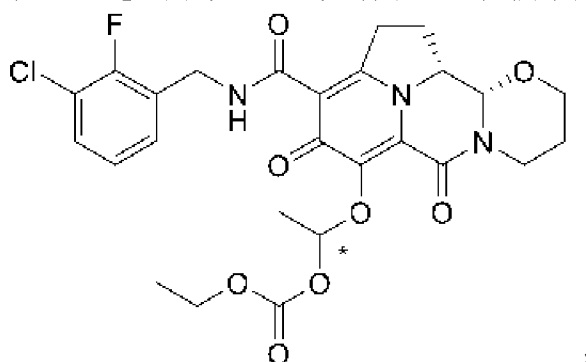
【0035】 可基於非對映異構體混合物之物理化學差異藉由熟習此項技術者熟知之方法，諸如，例如，藉由層析法及/或分級結晶將非對映異構體混合物分離成其個別非對映異構體。對映異構體可藉由與適宜光學活性化合物(例如，對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫舍氏(Mosher's)醯基氯)反應將對映異構體混合物轉化成非對映異構體混合物，將該等非對映異構體分離及將個別非對映異構體轉化(例如，水解)成對應純對映異構體分離。立體化學純化合物亦可藉由使用對掌性起始物質或藉由採用鹽解析技術製備。同樣，四環雜環化合物中之一些可為阻轉異構體(例如，經取代之聯芳基)及認為為本發明之部分。對映異構體亦可使用對掌性層析技術直接分離。

【0036】 亦可能的是四環雜環化合物可以不同互變異構形式存在，

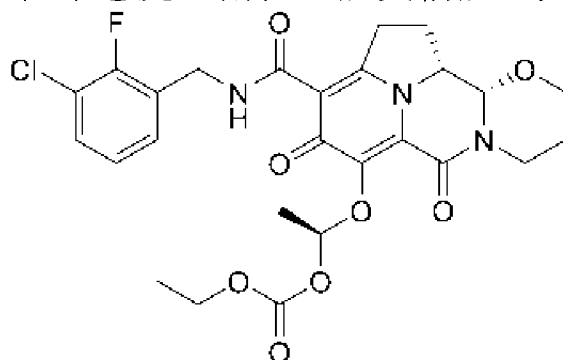
及所有此等形式包含於本發明之範圍內。例如，化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯胺形式包含於本發明中。

【0037】 除非另有指定，否則本發明化合物(包括化合物之鹽、溶劑化物、水合物、酯及前藥以及前藥之鹽、溶劑化物及酯之彼等)之所有立體異構體(例如，幾何異構體、光學異構體及類似者)，諸如可由於各種取代基上之不對稱碳存在之彼等，包含對映異構體形式(其甚至可在不存在不對稱碳下存在)、旋轉異構體形式、阻轉異構體及非對映異構體形式包含於本發明之範圍內。若四環雜環化合物併入雙鍵或稠合環，則順式及反式形式二者以及混合物包含於本發明之範圍內。

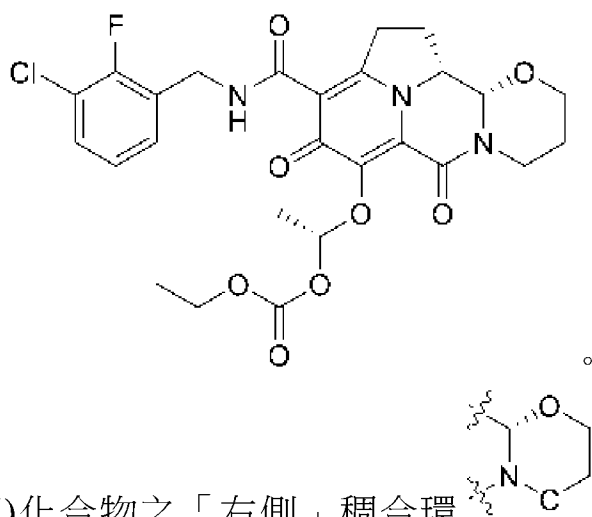
【0038】 當描述對掌性碳原子上之取代基不具有指定立體化學(藉由使用至對掌性中心之直線鍵)時，應瞭解，認為該取代基之 α 及 β 構型二者為本發明之部分。例如，應瞭解，如下繪製之本發明之化合物：



包含在指定對掌性中心處之兩種立體異構體，其結構係如下：



及



【0039】 式(I)化合物之「右側」稠合環中之N-C鍵可以任何可變取向存在。

【0040】 於以下實例部分中，已經純化為個別立體異構體之本發明之化合物有時以非立體特異性形式描述，但是使用以下術語中之一或多者識別：「非對映異構體1」、「非對映異構體2」、「異構體1」、「異構體2」、「對映異構體A」及「對映異構體B」。於此情況中，尚未測定各經分離之非對映異構體及對映異構中心之絕對立體化學及以上所用之術語係用於表示各個別經純化之立體化學純化合物。

【0041】 本發明化合物之個別立體異構體可(例如)實質上不含其他異構體，或可(例如)作為外消旋體或與所有其他或其他選定立體異構體混合。本發明之對掌性中心可具有S或R構型，如由IUPAC 1974 Recommendations所定義。意欲術語「鹽」、「溶劑化物」及類似者之使用同等適用於本發明化合物之對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或外消旋體之鹽及溶劑化物。

【0042】 於式(I)化合物中，原子可展示其天然同位素豐度，或原子中之一或多者可於具有相同原子數目，但是不同於自然界中主要發現之原子質量或質量數之原子質量或質量數之特定同位素中人工濃化。本發明意欲包含通式I化合物之所有適宜同位素變型。例如，氫(H)之不同同位素形

式包含氕(^1H)及氘(^2H)。氕為於自然界中發現之主要氫同位素。氘之濃化可提供某些治療優點，諸如增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供可用作表徵生物樣品之標準之化合物。式(I)之同位素濃化化合物可在無不當實驗下藉由熟習此項者熟知之習知技術或藉由類似於本文反應圖及實例中所述彼等之方法使用適宜同位素濃化試劑及/或中間體製備。於一個實施例中，式(I)化合物具有其氫原子中之一或多者經氘置換。

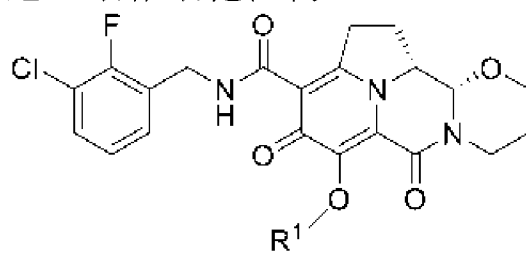
【0043】 四環雜環化合物可用於治療或預防個體之HIV感染之人類及獸用藥劑中。於一個實施例中，該等四環雜環化合物可為HIV病毒複製之抑制劑。於特定實施例中，該等四環雜環化合物為HIV-1之抑制劑。因此，四環雜環化合物可用於治療HIV感染及AIDS。根據本發明，四環雜環化合物可向有需要治療或預防HIV感染之個體投與。

【0044】 因此，於一個實施例中，本發明提供治療個體之HIV感染之方法，其包括向該個體投與有效量之至少一種四環雜環化合物或其醫藥上可接受之鹽。於特定實施例中，本發明提供治療個體之AIDS之方法，其包括向該個體投與有效量之至少一種四環雜環化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0045】

式(I)化合物

本發明提供式(I)之四環雜環化合物：



(I)

【0056】 (b)如(a)之醫藥組合物，其進一步包含選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群之第二治療劑。

【0057】 (c)如(b)之醫藥組合物，其中該HIV抗病毒劑為選自由HIV NRTI (核苷逆轉錄酶抑制劑)及HIV NNRTI (非核苷逆轉錄酶抑制劑)組成之群之抗病毒劑。

【0058】 (d)一種醫藥組合，其為(i)式(I)化合物及(ii) 第二治療劑，該第二治療劑選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群；其中該式(I)化合物及該第二治療劑各以致使該組合有效抑制HIV複製或治療HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染之症狀之嚴重度的量採用。

【0059】 (e)如(d)之組合，其中該HIV抗病毒劑為選自由HIV NRTI (核苷逆轉錄酶抑制劑)及HIV NNRTI (非核苷逆轉錄酶抑制劑)組成之群之抗病毒劑。

【0060】 (f)一種抑制有需要個體之HIV複製之方法，其包括向該個體投與有效量之式(I)化合物。

【0061】 (g)一種治療有需要個體之HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染之症狀之嚴重度的方法，其包括向該個體投與有效量之式(I)化合物。

【0062】 (h)如(g)之方法，其中該式(I)化合物與有效量之至少一種第二治療劑組合投與，該第二治療劑選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群。

【0063】 (i)如(h)之方法，其中該HIV抗病毒劑為選自由HIV NRTI (核苷逆轉錄酶抑制劑)及HIV NNRTI (非核苷逆轉錄酶抑制劑)組成之群

之抗病毒劑。

【0064】 (j)一種抑制有需要個體之HIV複製之方法，其包括向該個體投與(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或(d)或(e)之組合。

【0065】 (k)一種治療有需要個體之HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染之症狀之嚴重度的方法，其包括向該個體投與(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或(d)或(e)之組合。

【0066】 本發明之另外實施例包含下列：

(l)一種醫藥組合物，其包含有效量之式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。

【0067】 (m)如(l)之醫藥組合物，其進一步包含選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群之第二治療劑。

【0068】 (n)如(m)之醫藥組合物，其中該HIV抗病毒劑為選自由HIV NRTI (核苷逆轉錄酶抑制劑)及HIV NNRTI (非核苷逆轉錄酶抑制劑)組成之群之抗病毒劑。

【0069】 (o)一種醫藥組合，其為(i)式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽及(ii) 第二治療劑，該第二治療劑選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群；其中該式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽及該第二治療劑各以致使該組合有效抑制HIV複製或治療HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染之症狀之嚴重度的量採用。

【0070】 (p)如(o)之組合，其中該HIV抗病毒劑為選自由HIV NRTI (核苷逆轉錄酶抑制劑)及HIV NNRTI (非核苷逆轉錄酶抑制劑)組成之群之抗病毒劑。

【0071】 (q)一種抑制有需要個體之HIV複製之方法，其包括向該個

體投與有效量之式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽。

【0072】 (r)一種治療有需要個體之HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染之症狀之嚴重度的方法，其包括向該個體投與有效量之式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽。

【0073】 (s)如(r)之方法，其中該式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽與有效量之至少一種第二治療劑組合投與，該第二治療劑選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群。

【0074】 (t)如(s)之方法，其中該HIV抗病毒劑為選自由HIV NRTI (核苷逆轉錄酶抑制劑)及HIV NNRTI (非核苷逆轉錄酶抑制劑)組成之群之抗病毒劑。

【0075】 (u)一種抑制有需要個體之HIV複製之方法，其包括向該個體投與(l)、(m)或(n)之醫藥組合物或(o)或(p)之組合。

【0076】 (v)一種治療有需要個體之HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或症狀嚴重度的方法，其包括向該個體投與(l)、(m)或(n)之醫藥組合物或(o)或(p)之組合。

【0077】 本發明之另外實施例包含下列：

(w)一種醫藥組合物，其包含有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。

【0078】 (x)如(w)之醫藥組合物，其進一步包含選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群之第二治療劑。

【0079】 (y)如(x)之醫藥組合物，其中該HIV抗病毒劑為選自由HIV NRTI (核苷逆轉錄酶抑制劑)及HIV NNRTI (非核苷逆轉錄酶抑制劑)組成之群之抗病毒劑。

【0080】 (z)一種醫藥組合，其為(i)式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及(ii) 第二治療劑，該第二治療劑選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群；其中該式(I)化合物及該第二治療劑各以使該組合有效抑制HIV複製或治療HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或症狀嚴重度的量使用。

【0081】 (aa)如(z)之組合，其中該HIV抗病毒劑為選自由HIV蛋白酶抑制劑及HIV NNRTI抑制劑組成之群之抗病毒劑。

【0082】 (bb)一種抑制有需要個體之HIV複製之方法，其包括向該個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0083】 (cc)一種治療有需要個體之HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染之症狀之嚴重度的方法，其包括向該個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0084】 (dd)如(cc)之方法，其中該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與有效量之至少一種第二治療劑組合投與，該第二治療劑選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群。

【0085】 (ee)如(dd)之方法，其中該HIV抗病毒劑為選自由HIV NRTI (核苷逆轉錄酶抑制劑)及HIV NNRTI (非核苷逆轉錄酶抑制劑)組成之群之抗病毒劑。

【0086】 (ff)一種抑制有需要個體之HIV複製之方法，其包括向該個體投與(w)、(x)或(y)之醫藥組合物或(z)或(aa)之組合。

【0087】 (gg)一種治療有需要個體之HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染之症狀之嚴重度的方法，其包括向該個體投與(w)、(x)或(y)之醫藥組合物或(z)或(aa)之組合。

【0088】 本發明亦包含本發明之化合物，其用於(i)以下中，(ii)作為用於以下之藥劑或(iii)製備用於以下之藥劑中：(a)藥物；(b)抑制HIV複製或(c)治療HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染之症狀之嚴重度。於此等用途中，本發明化合物可視情況與選自HIV抗病毒劑、抗感染劑及免疫調節劑之一或多種第二治療劑組合採用。

【0089】 本發明之另外實施例包含以上(a)至(gg)中闡述之醫藥組合物、組合及方法及上段中闡述之用途，其中在其中採用之本發明化合物為上述化合物之實施例、態樣、類別、子類別或特徵中之一者之化合物。於所有此等實施例中，視情況而定，化合物可視情況以醫藥上可接受之鹽或水合物之形式使用。

【0090】 應進一步瞭解，如以上(a)至(gg)所提供之組合物及方法之實施例應理解為包含化合物之所有實施例，包括自實施例之組合產生之此等實施例。

【0091】 式(I)化合物之非限制性實例包含如下實例中所闡述之化合物**1**至**8**，及其醫藥上可接受之鹽。

【0092】

製備式(I)化合物之方法

式(I)化合物可自己知或容易製備之起始物質，按照熟習有機合成技術者已知之方法製備。可用於製備式(I)化合物之方法闡述於以下實例中及概括於以下反應圖中。替代合成路徑及類似結構將對熟習有機合成技術者顯然。

【0093】 本文中所採用之縮寫及首字母縮略詞包含下列：

Ac	乙醯基	Me	甲基
aq	水溶液	MeCN	乙腈
AUC	曲線下面積	MeOH	甲醇
Bu	丁基	mg	毫克
Bz	苯甲醯基	MHz	兆赫
DCM	二氯甲烷	min	分鐘
DHP	3,4-二氫-2H-哌喃	μ L	微升
DIEA或許尼式 (Hünig's)鹼	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺	mL	毫升
DMAP	4-二甲胺基吡啶	mmol	毫莫耳
DMF	二甲基甲醯胺	MS	質譜法
DMSO	二甲亞砜	NaI	碘化鈉
Et	乙基	NMR	核磁共振光譜法
EtOH	乙醇	Ph	苯基
EtOAc	乙酸乙酯	P.O.	口服
g	克	PTSA	對甲苯磺酸
GI	胃腸	Pr	丙基
h	小時	RP	逆相
HCl	鹽酸	RT或rt	室溫(環境, 約25°C)
HIV	人類免疫缺陷病毒	sat或sat'd	飽和
HPLC	高效液相層析法	SFC	超臨界流體層析法
Hz	赫茲	tBu	第三丁基
IPA	異丙醇	TEA	三乙胺(Et_3N)
IV	靜脈內	TEMED	四甲基乙二胺
iPr	異丙基	TFA	三氟乙酸
K_2CO_3	碳酸鉀	THF	四氫呋喃
KI	碘化鉀	TMS	四甲基矽烷
L	公升	UPLC	超高壓液相層析法
LC	液相層析法	UV	紫外
LC/MS	液相層析法質譜法	UV/VIS	紫外/可見

【0094】

一般程序

起始物質及中間體係購買或使用已知程序製備或如另有說明。適用於合成式I化合物之一般途徑述於隨後反應圖中。於一些情況下，可改變進行反應圖中之反應步驟之順序以促進反應或避免非所需反應產物。

【0095】對水分或空氣敏感之反應係在氮氣或氬氣下使用無水溶劑及試劑進行。反應進程係藉由分析型薄層層析法(TLC)或液相層析法-質譜

法(LC/MS)測定，該TLC通常利用E. Merck經預塗覆之TLC板，矽膠60F-254，層厚度0.25 mm進行。

【0096】 通常，所用之分析型LC-MS系統由具有陽離子檢測模式之電噴霧電離之Waters ZQ™平臺與具有自動進樣器之Waters Acquity™超高效LC組成。管柱通常為Waters Acquity UPLC® BEH C18 1.0 x 50 mm，1.7 μm 。流率為1 mL/min，及注射體積為10 μL 。UV檢測係於210至400 nm之範圍內。流動相由溶劑A (水加上0.05% TFA)及溶劑B (MeCN加上0.05% TFA)組成，其中梯度為100%溶劑A持續0.7分鐘，歷時3.75分鐘變成100%溶劑B，維持1.1分鐘，然後歷時0.2分鐘恢復至100%溶劑A。

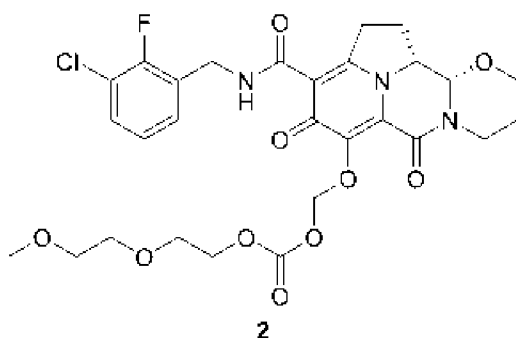
【0097】 製備型HPLC純化通常使用非質量引導之系統進行。通常，其在Teledyne ISCO ACCQPrep HP150 UV系統上進行，該系統經配置有ELSD，由UV (254及215 NM)及ELSD觸發之收集，及XBridge™ C-18 5 μm OBD™，30 mm (id) x 250 mm管柱。流動相由乙腈(10至100%) /含有0.1% TFA之水之混合物組成。流率係維持在50 mL/min，注射體積範圍為1500至8000 μL ，及UV檢測範圍為210至400 nm。針對個別化合物將流動相梯度最佳化。急驟層析法通常使用ISCO CombiFlash® Rf裝置或ISCO CombiFlash® Companion XL在矽膠(32至63 μM ，60 Å孔徑)上於指定大小之預先填裝之RediSep®高效Gold濾筒上進行。除非另有指定，否則¹H NMR光譜係在500 MHz光譜儀下於CDCl₃溶液中獲得。以百萬分率(ppm)報告化學位移。使用四甲基矽烷(TMS)作為CD₃Cl溶液之內部參考，及使用殘留CH₃OH峰或TMS作為CD₃OD溶液之內部參考。以赫茲(Hz)報告耦合常數(J)。

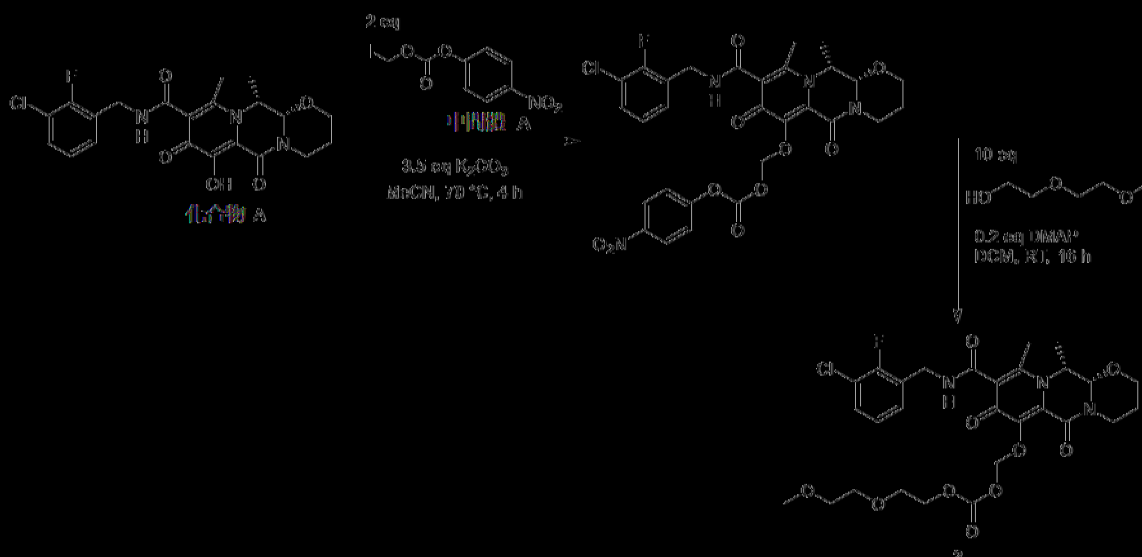
【0098】 用於製備本發明之化合物之若干方法亦述於實例中。起始

過濾，用DCM (200 mL)洗滌，及將濾液濃縮。將殘留物回溶於DCM (500 mL)中及過濾。將濾液直接藉由急驟層析法(330 g RediSep Rf Gold；0至10% MeOH / DCM於60分鐘內；針對CombiFlash Companion XL系統經由泵裝載濾液(DCM)及然後在CombiFlash Rf系統上梯度運行)純化及將純溶離份濃縮，以得到碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基)-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吡嗪-5-基)氧基)甲酯(2-甲氧基乙基)酯(實例 1)。然後將物質自100% IPA結晶。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 10.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 4H), 7.02 (td, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 5.91 - 5.84 (m, 2H), 4.95 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 4.65 (qd, J = 15.5, 5.9 Hz, 2H), 4.48 (ddd, J = 10.8, 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 19.2, 8.9 Hz, 1H), 3.93 (td, J = 12.4, 2.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.10 (td, J = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 2.04 m, 1H), 1.54 (d, J = 13.9 Hz, 1H)。LRMS (M+H)⁺ : 580.3。

【0101】

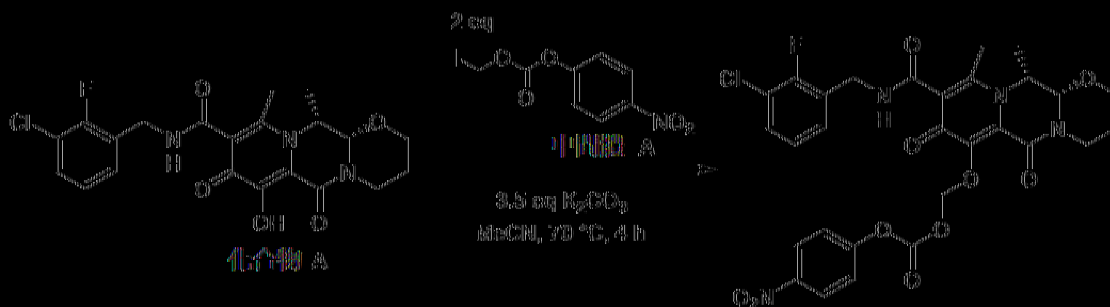
實例2





步驟 1：

(4-硝基苯基)碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺)甲醯基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吡嗪-5-基)氧基)甲酯



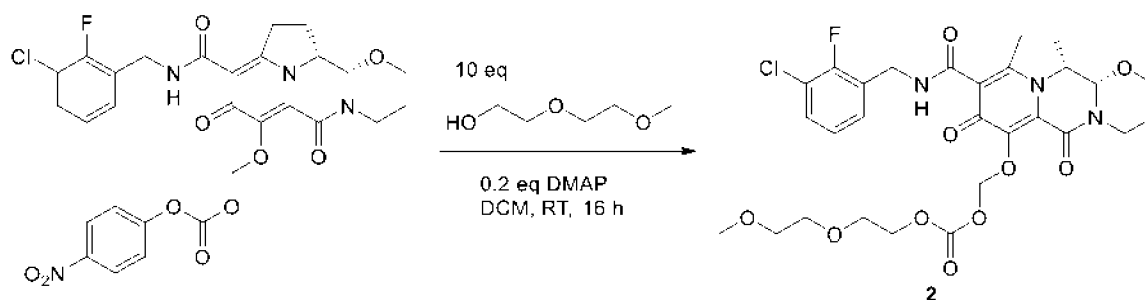
向含於乙腈(120 mL)中之((11aS,11bR)-N-(3-氯-2-氟苄基)-5-羥基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吡嗪-3-甲醯胺(化合物A) (7.5 g, 16.8 mmol)及碳酸碘甲酯(4-硝基苯基)酯(中間體A) (10.8 g, 33.5 mmol)之混合物中添加碳酸鉀(8.0 g, 57.8 mmol)。將所得混合物在80°C下攪拌4小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用DCM (120 mL)稀釋，及在相同溫度下攪拌20分鐘。將混合物過濾，用DCM (100 mL)洗滌，及將濾液濃縮。將殘留物回溶於DCM (20 mL)中及直接藉由急驟層析法(330 g RediSep Rf Gold; 0至10%

MeOH / DCM於35分鐘內；CombiFlash Rf系統；DP溶離約4% MeOH)純化。合併純溶離份及濃縮，得到(4-硝基苯基)碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]喹啉-5-基)氧基)甲酯。LRMS (M+H)⁺: 643.3。

【0102】

步驟2：

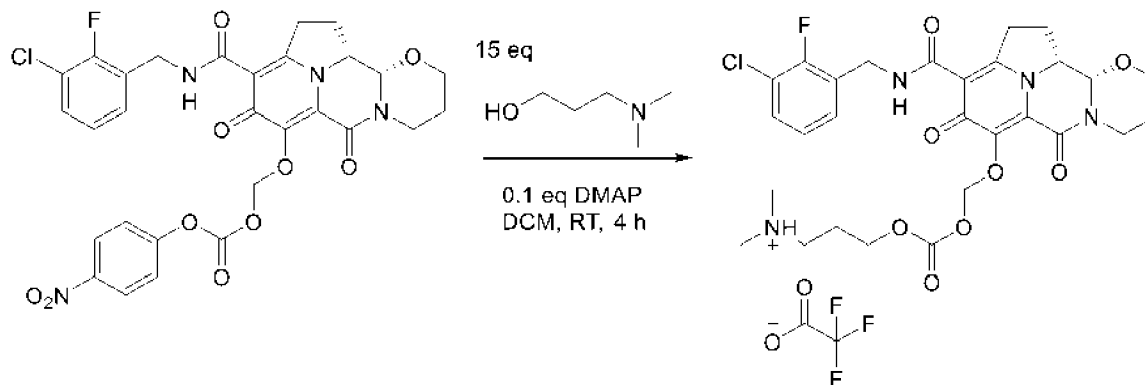
碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]喹啉-5-基)氧基)甲酯(2-(2-甲氧乙氧基)乙基)酯



向含於DCM (25.3 mL)中之(4-硝基苯基)碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]喹啉-5-基)氧基)甲酯(6.5 g, 10.1 mmol)之溶液中添加2-(2-甲氧乙氧基)乙-1-醇(11.9 mL, 101 mmol)，接著添加DMAP (0.25 g, 2.0 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物直接藉由急驟層析法(330 g RediSep Rf Gold；30至100% 3:1 EtOAc/EtOH摻合物/己烷，歷時50分鐘；CombiFlash Rf系統)純化。一些母體化合物A與所需產物2共溶離。合併含有化合物2之溶離份及濃縮。將殘留物溶解於DMSO中及藉由製備型逆相層析法(Waters XBridge™ 5 μm

步驟1：

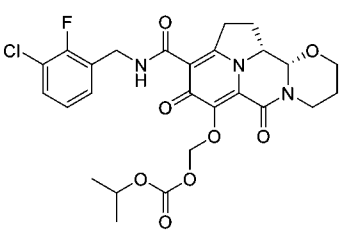
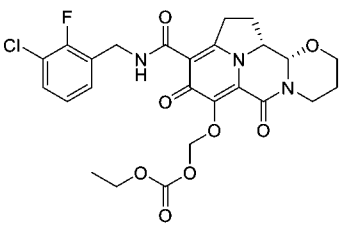
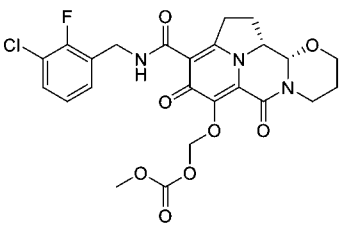
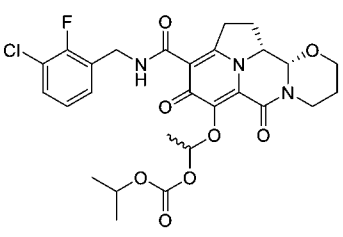
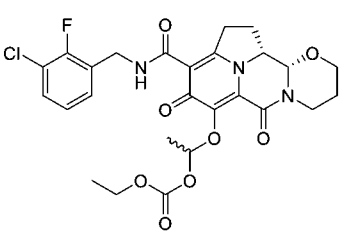
碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吡嗪-5-基)氧基)甲酯(3-(二甲胺基)丙基)酯2,2,2-三氟乙酸鹽



向含於DCM (8.5 mL)中之碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吡嗪-5-基)氧基)甲酯(4-硝基苯基)酯(1.09 g, 1.70 mmol)之溶液中添加3-(二甲胺基)丙-1-醇(2.97 mL, 25.4 mmol), 接著DMAP (21 mg, 0.17 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌直至反應完全(LCMS顯示於3小時後反應幾乎完全)。將混合物濃縮, 將殘留物溶解於DMF中, 及直接藉由製備型逆相層析法(Phenomenex Luna 5 μ m 50 x 250 mm C18管柱; 2次注射; 5至70% MeCN/水與0.1% TFA改性劑歷時30分鐘)純化。合併純溶離份及在減壓下濃縮(與MeCN共沸), 以得到碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吡嗪-5-基)氧基)甲酯(3-(二甲胺基)丙基)酯2,2,2-三氟乙酸鹽。LRMS (M+H)⁺: 607.4。

【0104】

步驟2：

實例編號	結構	名稱	所用製備方法	LRMS (ESI) [M+1] ⁺
4		碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基)-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]呷嗪-5-基)氧基)甲酯異丙酯	實例1	564.2
5		碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基)-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]呷嗪-5-基)氧基)甲酯乙酯	實例1	550.3
6		碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基)-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]呷嗪-5-基)氧基)甲酯甲酯	實例1	536.3
7		碳酸1-(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基)-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]呷嗪-5-基)氧基)乙酯異丙酯	實例1	578.4
8		碳酸1-(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基)-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]呷嗪-5-基)氧基)乙酯乙酯	實例1	564.3

碳酸(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)胺甲醯基)-4,6-二側氧基-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氫-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]呷嗪-5-基)氧基)甲酯(3-(二甲胺基)丙基)酯鹽酸鹽

犬藥物動力學研究

使用雄性比格(Beagle)犬(Marshall農場)用於藥物動力學研究。在由WP-IACUC批准之協定(動物程序聲明編號2018-600787-MAR)下進行研究。於禁食過夜後，將犬利用以10 mg/kg及25 mg/kg之化合物A或以等效於10 mg/kg及25 mg/kg之化合物A的劑量的相應前藥中之一者經口給藥，其調配成含於0.5%甲基纖維素與0.25%月桂基硫酸鈉或10% Tween 80-5 mM HCl中之懸浮液。於給藥後4小時恢復食物。在給藥前、給藥後0.25、0.5、1、2、4、6、24、48、72、96及168小時抽血(0.5 mL)至含有25 µL之2 mM二氯松(dichlorvos)水溶液之經EDTA塗覆的收集管中。在血液收集之前及整個血漿分離期間將管保持冷凍。藉由離心(在10000 g下2分鐘)分離血漿。將血漿樣品立即冷凍及保持在-70°C下，直至藉由LC-MS/MS分析。

於以等效於10 mg/kg化合物A之劑量向禁食之比格犬口服投與後化合物之平均[± SD]藥物動力學參數。

給藥之化合物	給藥途徑	量測之化合物	AUC _{0-168 hr} (µM·hr)	C _{max} (µM)
A	口服	A	6133 ± 1408	58 ± 18
1	口服	A	6870 ± 408	74 ± 15
2*	口服	A	9633 ± 2311	134 ± 34
3*	口服	A	5369 ± 1016	65 ± 11
4	口服	A	2282 ± 249	22 ± 0.8
5	口服	A	2595 ± 571	41 ± 8.4
6	口服	A	6198 ± 1436	48 ± 6
7	口服	A	-	-
8	口服	A	-	-

*非晶型前藥之PK數據。

於以等效於25 mg/kg化合物A之劑量向禁食之比格犬口服投與後化合物之平均[± SD]藥物動力學參數。

給藥之化合物	給藥途徑	量測之化合物	AUC _{0-168 hr} (μM•hr)	C _{max} (μM)
A	口服	A	8371 ± 386	79 ± 17
1	口服	A	13376 ± 890	157 ± 19
2	口服	A	待定	待定
3	口服	A	-	-
4	口服	A	-	-
5	口服	A	-	-
6	口服	A	9861 ± 968	103 ± 7
7	口服	A	-	-
8	口服	A	-	-

【0107】 如上所示，化合物1及6（其為本發明之代表性化合物）顯示吸收相對於其代謝產物(化合物A)之增加。

【0108】

治療或預防HIV感染

四環雜環化合物可用於抑制HIV、抑制HIV整合酶、治療HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染之症狀之嚴重度及抑制HIV病毒複製及/或細胞基系統中之HIV病毒產生。例如，四環雜環化合物可用於治療疑似過去藉由諸如血液輸注、體液交換、咬、意外針紮或在手術期間暴露於個體血液或其他醫療程序之方式暴露於HIV後的因HIV之感染。

【0109】 因此，於一個實施例中，本發明提供治療個體之HIV感染之方法，該方法包括向該個體投與有效量之至少一種四環雜環化合物或其醫藥上可接受之鹽或前藥。於一個特定實施例中，所投與之量有效治療或預防個體之HIV之感染。於另一特定實施例中，所投與之量有效抑制個體中之HIV病毒複製及/或病毒產生。於一個實施例中，該HIV感染已進展至

AIDS。

【0110】 四環雜環化合物亦可用於抗病毒化合物之製備及篩選檢定之執行。例如，四環雜環化合物可用於識別具有突變之抗HIV細胞系，其為更強大抗病毒化合物之極佳篩選工具。此外，四環雜環化合物可用於建立或確定其他抗病毒劑與HIV整合酶之結合位點。

【0111】 本發明之組合物及組合可用於治療患有與任何HIV基因型相關之感染之個體。

【0112】

組合療法

於另一實施例中，用於治療或預防HIV感染之本發明方法可進一步包括投與一或多種非四環雜環化合物之附加治療劑。

【0113】 於一個實施例中，該附加治療劑為抗病毒劑。

【0114】 於另一實施例中，該附加治療劑為免疫調節劑，諸如免疫抑制劑。

【0115】 因此，於一個實施例中，本發明提供治療個體之病毒感染之方法，該方法包括向該個體投與：**(i)**至少一種四環雜環化合物(其可包含兩種或更多種不同四環雜環化合物)或其醫藥上可接受之鹽或前藥，及**(ii)**至少一種非四環雜環化合物之附加治療劑，其中所投與之量為一起有效治療或預防病毒感染。

【0116】 當向個體投與本發明之組合療法時，組合中之治療劑，或包含治療劑之醫藥組合物，可以任何順序，諸如依序、並行、一起、同時及類似者投與。此組合療法中之各種活性物之量可為不同量(不同劑量)或相同量(相同劑量)。因此，出於非限制性說明目的，四環雜環化合物及附

加治療劑可以固定量(劑量)存在於單一劑量單位(例如膠囊、錠劑及類似者)中。

【0117】 於一個實施例中，在當該(等)附加治療劑發揮其預防或治療效應之時間期間投與至少一種四環雜環化合物，或反之亦然。

【0118】 於另一實施例中，當此等劑作為單藥療法用於治療病毒感染時，以共同採用之劑量投與至少一種四環雜環化合物及該(等)附加治療劑。

【0119】 於另一實施例中，當此等劑作為單藥療法用於治療病毒感染時，以低於共同採用之劑量之劑量投與至少一種四環雜環化合物及該(等)附加治療劑。

【0120】 於仍另一實施例中，當此等劑作為單藥療法用於治療病毒感染時，至少一種四環雜環化合物及該(等)附加治療劑協同作用及以低於共同採用之劑量之劑量投與。

【0121】 於一個實施例中，至少一種四環雜環化合物及該(等)附加治療劑存在於相同組合物中。於一個實施例中，此組合物適用於口服投與。於另一實施例中，此組合物適用於靜脈內投與。於另一實施例中，此組合物適用於皮下投與。於仍另一實施例中，此組合物適用於非經腸投與。

【0122】 可使用本發明之組合療法治療或預防之病毒感染及病毒相關病症包括(但不限於)以上所列彼等。

【0123】 於一個實施例中，該病毒感染為HIV感染。

【0124】 於另一實施例中，該病毒感染為AIDS。

【0125】 至少一種四環雜環化合物及該(等)附加治療劑可附加或協

同作用。協同組合可允許使用一或多種劑之更低劑量及/或組合物療法之一或多種劑之更低頻率投與。一或多種劑之更低劑量或更低頻率投與可降低療法之毒性而不減少療法之功效。

【0126】於一個實施例中，至少一種四環雜環化合物及該(等)附加治療劑之投與可抑制病毒感染對此等劑之抗性。

【0127】如上所指定，本發明亦關於式I化合物與一或多種抗HIV劑之用途。「抗HIV劑」為於抑制HIV逆轉錄酶或針對HIV複製或感染所需之另一種酶，治療或預防HIV感染，及/或治療、預防或延遲AIDS之發作或進展中直接或間接有效之任何劑。應瞭解，抗HIV劑於治療、預防或延遲HIV感染或AIDS及/或由此產生或與之相關之疾病或病狀之發作或進展中有效。例如，無論是否在暴露前及/或暴露後之時期，本發明化合物可與有效量之選自HIV抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或可用於治療HIV感染或AIDS之疫苗之一或多種抗HIV劑組合有效投與。與本發明化合物組合使用之適宜HIV抗病毒劑包括(例如)如下表A中所列之彼等：

表A

名稱	商標名
阿巴卡韋(abacavir)，ABC	Ziagen®
阿巴卡韋+拉米夫定(lamivudine)	Epzicom®
阿巴卡韋+拉米夫定+齊多夫定(zidovudine)	Trizivir®
安普那韋(amprenavir)	Agenerase®
阿紮那韋(atazanavir)	Reyataz®
AZT，齊多夫定，疊氮胸苷	Retrovir®
卡博特韋(cabotegravir)	Cabenuva®，Vocabria®
達蘆那韋(darunavir)	Prezista®
ddC，紮西他濱(zalcitabine)，二脫氧胞苷	Hivid®
ddI，地達諾新(didanosine)，二脫氧胞苷	Videx®
ddI (腸包衣)	Videx EC®
地拉夫定(delavirdine)，DLV	Rescriptor®
度魯特韋(dolutegravir)	Tivicay®
朵拉韋林(doravirine)	Pifeltro®
朵拉韋林+拉米夫定+替諾福韋(tenofovir) DF	Delstrigo®

依法韋崙，EFV	Sustiva®，Stocrin®
依法韋崙+恩曲他濱(emtricitabine)+替諾福韋DF	Atripla®
恩曲他濱，FTC	Emtriva®
恩曲他濱+替諾福韋DF	Truvada®
埃姆韋林(emvirine)	Coactinon®
恩夫韋肽(enfuvirtide)	Fuzeon®
腸包衣之地達諾新	Videx EC®
伊曲韋林(etravirine)，TMC-125	Intelence®
福沙那韋(fosamprenavir)鈣	Lexiva®
因地那韋	Crixivan®
伊拉曲韋(islatravir) (EfdA，4'-乙炔基-2-氟-2'-脫氧腺苷)	
拉米夫定，3TC	Epivir®
拉米夫定+齊多夫定	Combivir®
樂那卡韋(lenacapavir)	
洛匹那韋(Lopinavir)	
洛匹那韋+利托那韋(ritonavir)	Kaletra®
馬拉韋羅(maraviroc)	Selzentry®
奈非那韋	Viracept®
奈韋拉平(nevirapine)，NVP	Viramune®
利匹韋林(rilpivirine)，TMC-278	Edurant®
利托那韋	Norvir®
沙奎那韋(saquinavir)	Invirase®，Fortovase®
司他夫定(stavudine)，d4T，二脫氫脫氧胸苷	Zerit®
替諾福韋DF (DF =富馬酸酯)，TDF	Viread®
替拉那韋(tipranavir)	Aptivus®

表中所列之藥物中之一些係以鹽形式使用；例如，硫酸阿巴卡韋、硫酸因地那韋、硫酸阿紮那韋、甲磺酸奈非那韋。

【0128】於一個實施例中，一或多種抗HIV藥物選自拉米夫定、阿巴卡韋、利托那韋、達蘆那韋、阿紮那韋、恩曲他濱、替諾福韋、利匹韋林、朵拉韋林、EFdA及洛匹那韋。

【0129】於另一實施例中，式(I)化合物與拉米夫定組合使用。

【0130】於仍另一實施例中，式(I)化合物與阿紮那韋組合使用。

【0131】於另一實施例中，式(I)化合物與達蘆那韋組合使用。

【0132】於另一實施例中，式(I)化合物與利匹韋林組合使用。

【0133】 於一個實施例中，式(I)化合物與拉米夫定及阿巴卡韋組合使用。

【0134】 於另一實施例中，式(I)化合物與伊拉曲韋組合使用。

【0135】 於另一實施例中，式(I)化合物與恩曲他濱及替諾福韋組合使用。

【0136】 於仍另一實施例中，式(I)化合物與朵拉韋林組合使用。

【0137】 於仍另一實施例中，式(I)化合物與朵拉韋林、拉米夫定及替諾福韋DF組合使用。

【0138】 於另一實施例中，式(I)化合物與利托那韋及洛匹那韋組合使用。

【0139】 於一個實施例中，式(I)化合物與阿巴卡韋及拉米夫定組合使用。

【0140】 於另一實施例中，式(I)化合物與洛匹那韋及利托那韋組合使用。

【0141】 於一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(i)式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或前藥；(ii)醫藥上可接受之載劑；及(iii)選自拉米夫定、阿巴卡韋、利托那韋、伊拉曲韋、朵拉韋林及洛匹那韋或其醫藥上可接受之鹽或前藥之一或多種附加抗HIV劑，其中組分(i)及(iii)存在之量為一起有效用於治療或預防因HIV之感染或用於治療、預防或延遲有需要個體之AIDS之發作或進展。

【0142】 於另一實施例中，本發明提供一種治療或預防因HIV之感染或治療、預防或延遲有需要個體之AIDS之發作或進展的方法，其包括向該個體投與(i)式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或前藥及(ii)選自拉米

夫定、阿巴卡韋、利托那韋、伊拉曲韋、朵拉韋林及洛匹那韋或其醫藥上可接受之鹽或前藥之一或多種附加抗HIV劑，其中投與之組分(i)及(ii)之量為一起有效用於治療或預防因HIV之感染或用於治療、預防或延遲有需要個體之AIDS之發作或進展。

【0143】 應瞭解，本發明化合物與抗HIV劑之組合之範圍不限於表A中所列之HIV抗病毒劑，但是原則上包含與可用於治療或預防AIDS之任何醫藥組合物之任何組合。HIV抗病毒劑及其他劑通常將於此等組合中以其習知劑量範圍及方案如此項技術中所報道採用，包含(例如) **Physicians' Desk Reference**, Thomson PDR, Thomson PDR，第57版(2003)、第58版(2004)、第59版(2005)及類似者中所述之劑量。此等組合中之本發明化合物之劑量範圍與以上闡述之彼等相同。

【0144】 用於治療或預防HIV感染之本發明之組合療法中之其他劑之劑量及劑量方案可藉由主治醫師考慮包裝插入物中之批准劑量及劑量方案、個體之年齡、性別及一般健康及病毒感染或相關疾病或病症之類型及嚴重度確定。當以組合投與時，該(等)四環雜環化合物及其他劑可同時(即，於相同組合物中或於分開組合物中一個接一個)或依序投與。當組合之組分以不同給藥時程表提供(例如，每日一次投與一種組分及每六個小時投與另一組分)時，或當醫藥組合物係不同(例如，一者為錠劑及一者為膠囊)時，此特別有用。因此，包含分開劑型之套組係有利。

【0145】

組合物及投與

當向個體投與時，四環雜環化合物可作為包含醫藥上可接受之載劑或媒劑之組合物之組分投與。本發明提供醫藥組合物，其包含有效量之至

少一種四環雜環化合物及醫藥上可接受之載劑。於本發明之醫藥組合物及方法中，活性成分通常以與關於意欲投與形式，即，口服錠劑、膠囊(固體填充、半固體填充或液體填充)、構成粉末、口服凝膠、酏劑、可分散顆粒、糖漿、懸浮液及類似者適宜選擇之適宜載劑材料混合投與，及與習知醫藥實踐一致。例如，針對以錠劑或膠囊形式之口服投與，可將活性藥物組分與任何口服無毒醫藥上可接受之惰性載劑(諸如乳糖、澱粉、蔗糖、纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、滑石、甘露醇、乙醇(液體形式)及類似者)組合。固體形式製劑包括粉末、錠劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉末及錠劑可包含約0.5至約95%本發明組合物。錠劑、粉末、扁囊劑及膠囊可以適用於口服投與之固體劑型使用。

【0146】 此外，當期望或需要時，亦可將適宜黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠)、藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇及蠟。在潤滑劑中，可提及硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及類似者用於此等劑型中。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓜兒膠及類似者。在適宜之情況下，亦可包含甜味劑及調味劑及防腐劑。

【0147】 液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液及可包括用於非經腸注射之水或水-丙二醇溶液。

【0148】 液體形式製劑亦可包括用於鼻內投與之溶液。

【0149】 亦包含固體形式製劑，意欲將其在使用之前不久轉變成用於口服或非經腸投與之液體形式製劑。此等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

【0150】 用於製備栓劑，首先將低熔點蠟，諸如脂肪酸甘油酯或可

可脂之混合物熔化，及如藉由攪拌將活性成分於其中均勻分散。然後將熔融均勻混合物倒入方便大小磨具中，允許冷卻及從而固化。

【0151】 另外，可將本發明之組合物以持續釋放形式調配以提供組分或活性成分中之任一者或多者之速率控制釋放以最佳化治療效應，即，抗病毒活性及類似者。用於持續釋放之適宜劑型包括含有變化崩解速率之層之分層錠劑或利用活性組分浸漬且以錠劑形式定形之控制釋放聚合物基質或含有此等經浸漬或封裝之多孔聚合物基質之膠囊。

【0152】 於一個實施例中，該一或多種四環雜環化合物係經口投與。

【0153】 於另一實施例中，該一或多種四環雜環化合物係經靜脈內投與。

【0154】 於一個實施例中，包含至少一種四環雜環化合物之醫藥製劑係呈單位劑型。於此形式中，將製劑細分成含有有效量之活性組分之單位劑量。

【0155】 可各自根據習知混合、造粒或包衣方法製備組合物，及於一個實施例中，本發明組合物可含有以重量或體積計約0.1%至約99%之該(等)四環雜環化合物。於各種實施例中，本發明組合物於一個實施例中可含有以重量或體積計約1%至約70%或約5%至約60%之該(等)四環雜環化合物。

【0156】 式I化合物可以0.001至1000 mg/kg哺乳動物(例如，人類)體重/天之劑量範圍以單劑量或分開劑量經口投與。一個劑量範圍為0.01至500 mg/kg體重/天以單劑量或分開劑量經口。另一劑量範圍為0.1至100 mg/kg體重/天以單劑量或分開劑量經口。針對口服投與，可以含有1.0至

500毫克活性成分，特定言之1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400及500毫克活性成分之錠劑或膠囊之形式提供組合物用於待治療之個體之劑量的症狀調整。任何特定個體之特定劑量水平及劑量頻率可改變及將取決於各種因素，包括所採用之特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用長度、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與模式及時間、排泄率、藥物組合、特定病狀之嚴重度及正在經歷療法之宿主。

【0157】 為了方便，若所需，則可將總每日劑量分開及在該天期間分部分投與。於一個實施例中，以一份式投與每日劑量。於另一實施例中，歷時24小時以兩個分開劑量投與總每日劑量。於另一實施例中，歷時24小時以三個分開劑量投與總每日劑量。於仍另一實施例中，歷時24小時以四個分開劑量投與總每日劑量。

【0158】 四環雜環化合物之單位劑量可以變化頻率投與。於一個實施例中，四環雜環化合物之單位劑量可每日一次投與。於另一實施例中，四環雜環化合物之單位劑量可每週兩次投與。於另一實施例中，四環雜環化合物之單位劑量可每週一次投與。於仍另一實施例中，四環雜環化合物之單位劑量可每兩週一次投與。於另一實施例中，四環雜環化合物之單位劑量可每月一次投與。於又一實施例中，四環雜環化合物之單位劑量可每兩個月一次投與。於另一實施例中，四環雜環化合物之單位劑量可每3個月一次投與。於另一實施例中，四環雜環化合物之單位劑量可每6個月一次投與。於另一實施例中，四環雜環化合物之單位劑量可每年一次投與。

【0159】 四環雜環化合物之投與量及頻率將根據主治醫師之判斷考慮如個體之年齡、病狀及大小以及正在治療之症狀之嚴重度之此等因素調

節。本發明之組合物可進一步包含選自上文中所列彼等之一或多種附加治療劑。

【0160】

套組

於一個態樣中，本發明提供套組，其包含治療上有效量之至少一種四環雜環化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽或前藥及醫藥上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

【0161】 於本發明之另一態樣中，提供包含一定量之至少一種四環雜環化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽或前藥及一定量之以上所列之至少一種附加治療劑之套組，其中兩種或更多種活性成分之量導致所需治療效應。於一個實施例中，該一或多種四環雜環化合物及一或多種附加治療劑於相同容器中提供。於一個實施例中，該一或多種四環雜環化合物及一或多種附加治療劑於分開容器中提供。

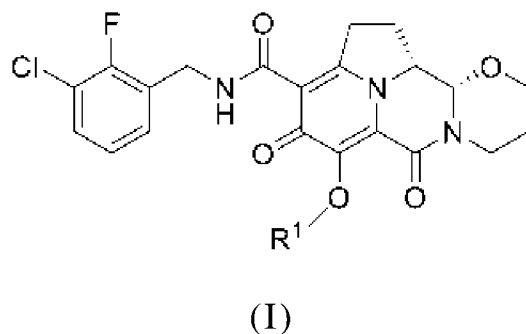
【0162】 本發明不受實例中所揭示之特定實施例限制，該等實例意欲作為本發明之幾個態樣之說明且功能等效之任何實施例係於本發明之範圍內。的確，除了本文中所示及所述彼等外，本發明之各種修改將對熟習此項技術者變得顯然且意欲落入隨附申請專利範圍之範圍內。

【0163】 本文中已引用許多參考文獻，其全部揭示內容係以引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

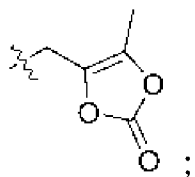
【請求項1】

一種具有式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯，



其中：

R^1 為 $CHR^2-O-C(O)-Y-R^3$ 、 $C(O)-C_1-C_{10}$ 烷基、 $CHR^2-O-P(O)(OH)_2$ 或



Y 為鍵或 -O- ；

R^2 為氫或 C_1-C_6 烷基 ；

R^3 選自由 C_1-C_6 烷基、 $(CH_2)_x-O-C_1-C_6$ 烷基及 $(CH_2)_x-NR^4R^5$ 組成之群，其中該 C_1-C_6 烷基可視情況經 1 至 3 個獨立地選自由鹵基、羥基、甲氧基及乙氧基組成之群之基團取代 ；

R^4 為氫或 C_1-C_6 烷基 ；

R^5 為氫或 C_1-C_6 烷基 ；

x 為 1 至 4 之整數。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯，其中 Y 為 O。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯，其中 R^2 為氫或甲基。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯，其中 R^3 為 C_1-C_6 烷基，其視情況經1至3個基團取代，該等基團獨立地選自由鹵基、羥基、甲氧基及乙氧基組成之群。

【請求項5】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯，其中 R^3 為 $(CH_2)_x-O-C_1-C_6$ 烷基且 x 為2。

【請求項6】

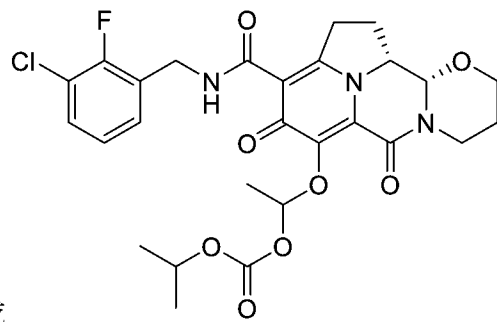
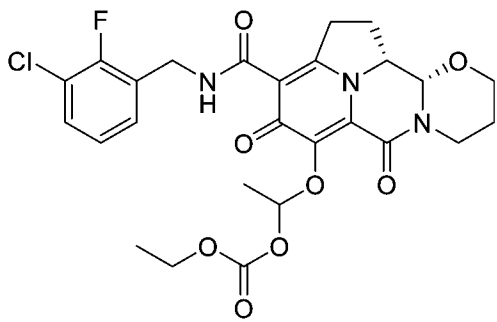
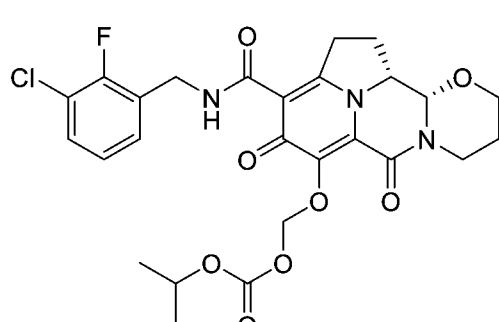
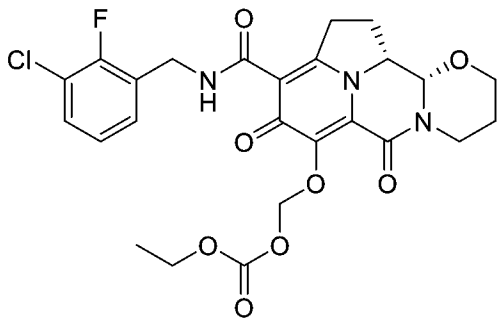
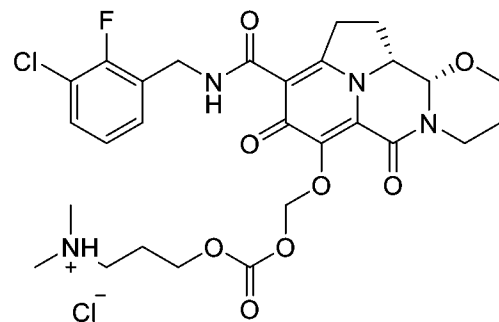
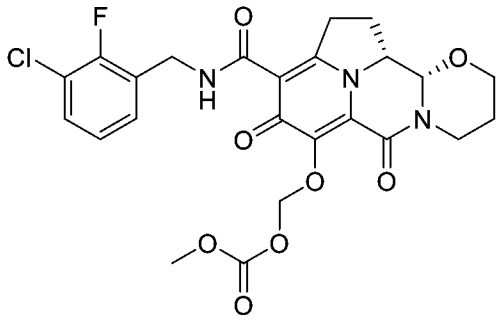
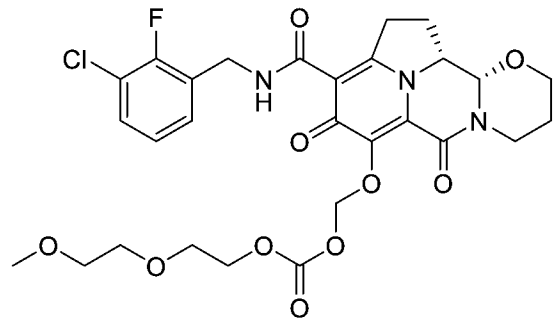
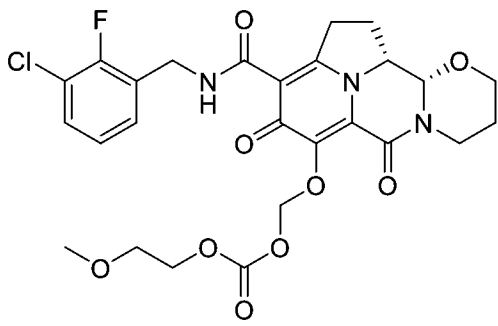
如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯，其中 R^3 為 $(CH_2)_x-NR^4R^5$ 。

【請求項7】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯，其中 R^4 為甲基且 R^5 為甲基。

【請求項8】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯，其中 R^1 選自：



、或

【請求項11】

一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯，及醫藥上可接受之載劑。

【請求項12】

一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯之用途，其用於製造用於抑制HIV整合酶之藥劑。

【請求項13】

一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、水合物或酯之用途，其用於製造用於治療HIV之感染或用於治療、預防或延遲AIDS之發作或進展之藥劑。

【請求項14】

如請求項11之組合物，其進一步包含一或多種選自由以下組成之群之附加治療劑：雷特格韋(raltegravir)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、利托那韋(ritonavir)、多替拉韋(dolutegravir)、阿倫那韋(arunavir)、阿紮那韋(atazanavir)、恩曲他濱(emtricitabine)、替諾福韋(tenofovir)、艾維拉韋(elvitegravir)、利匹韋林(rilpivirine)、洛匹那韋(lopinavir)、朵拉韋林(doravirine)及伊拉曲韋(islatravir)。

【請求項15】

如請求項13之用途，其中該藥劑與一或多種選自由雷特格韋、拉米夫定、阿巴卡韋、利托那韋、多替拉韋、阿倫那韋、阿紮那韋、恩曲他濱、替諾福韋、艾維拉韋、利匹韋林、洛匹那韋、朵拉韋林及伊拉曲韋組成之群之附加治療劑組合使用，其中該藥劑及該一或多種附加治療劑之投與量為一起有效治療HIV之感染或治療、預防或延遲AIDS之發作或進展。