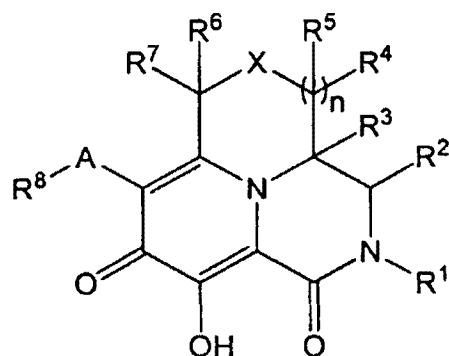
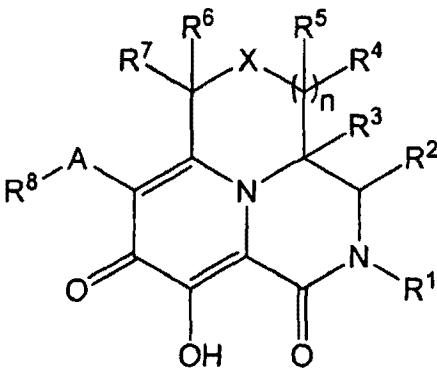




申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 120 頁



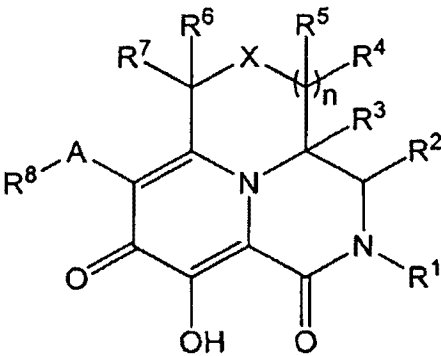
The present invention relates to Fused Tricyclic Heterocycle Derivatives of Formula (I):



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹-R⁸, A, X and n are as defined herein. The present invention also relates to compositions comprising at least one Fused Tricyclic Heterocycle Derivative, and methods of using the Fused Tricyclic Heterocycle Derivatives for treating or preventing HIV infection in a subject.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

作為HIV整合酶抑制劑之稠合三環雜環化合物

FUSED TRICYCLIC HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS HIV
INTEGRASE INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於稠合三環雜環衍生物；包含至少一種稠合三環雜環衍生物之組合物；及使用該等稠合三環雜環衍生物用於治療或預防個體中之HIV感染的方法。

【先前技術】

指定為反轉錄病毒之人類免疫缺乏病毒(HIV)(尤其為稱為HIV 1型(HIV-1)病毒及2型(HIV-2)病毒之病毒株)為複雜疾病之病原體，該複雜疾病包括免疫系統之進行性損壞(後天免疫缺乏症候群，AIDS)及中樞及周邊神經系統之退化。反轉錄病毒複製之常見特徵為由+前病毒DNA之經病毒編碼之整合酶插入宿主細胞基因組中，此為HIV在人類T淋巴樣細胞及單核細胞樣細胞中複製之必需步驟。成信整合由整合酶在三個步驟中介導：具有病毒DNA序列之穩定核蛋白複合物的集合；兩個核苷酸自直鏈前病毒DNA之3'末端的裂解；前病毒DNA之凹3' OH末端在宿主標靶位點處作出之交錯切口處的共價連接。該方法中之第四步驟(所得間隙之修復合成)可由細胞酶來實現。

HIV之核苷酸定序顯示在一個開放閱讀框架中存在pol基因[Ratner, L.等人, Nature, 313, 277(1985)]。胺基酸序列同源性提供pol序列編碼反轉錄酶、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於HIV複製均很重要。

已知充當HIV複製抑制劑之某些抗病毒化合物為治療AIDS及類似疾病之有效藥劑，其包括諸如疊氮胸苷(azidothymidine, AZT)及依法韋侖(efavirenz)之反轉錄酶抑制劑及諸如茚地那韋(indinavir)及奈非那韋(nelfinavir)之蛋白酶抑制劑。本發明化合物為HIV整合酶抑制劑及HIV複製抑制劑。

以下參考文獻作為先前技術而受到關注：

國際公開案第WO 11/045330號及第WO 11/121105號揭示具有HIV整合酶抑制活性之大環化合物。

Kinzel等人, *Tet. Letters* 2007, **48**(37): 第6552-6555頁揭示合成四氫吡啶并嘧啶酮作為HIV-1整合酶抑制劑之骨架。

Ferrara等人, *Tet. Letters* 2007, **48**(37), 第8379-8382頁揭示合成適用作HIV整合酶抑制劑之六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲醯胺衍生物。

Muraglia等人, *J. Med. Chem.* 2008, **51**: 861-874揭示設計及合成雙環嘧啶酮作為有效且經口生物可用之HIV-1整合酶抑制劑。

US2004/229909揭示某些具有整合酶抑制活性之化合物。

US 7232819及US 2007/0083045揭示某些作為HIV整合酶抑制劑之5,6-二羥基嘧啶-4-甲醯胺。

US 7169780、US 7217713及US 2007/0123524揭示某些作為HIV整合酶抑制劑的N經取代之5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲醯胺。

US 7279487揭示某些適用作HIV整合酶抑制劑之羥基嘧啶酮羧醯胺。

US 7135467及US 7037908揭示某些適用作HIV整合酶抑制劑之嘧啶羧醯胺。

US 7211572揭示某些為HIV整合酶抑制劑之含氮稠合環化合物。

US 7414045揭示某些適用作HIV整合酶抑制劑之四氫-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶羧醯胺、六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋羧醯胺及相關化合物。

WO 2006/103399揭示某些適用作HIV整合酶抑制劑之四氫-4H-嘧啶并噁氮呋羧醯胺、四氫吡嗪并嘧啶羧醯胺、六氫嘧啶并二氮呋羧醯胺及相關化合物。

US 2007/0142635揭示用於製備六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-羧酸酯及相關化合物之方法。

US 2007/0149556揭示某些具有HIV整合酶抑制活性之羥基嘧啶酮衍生物。

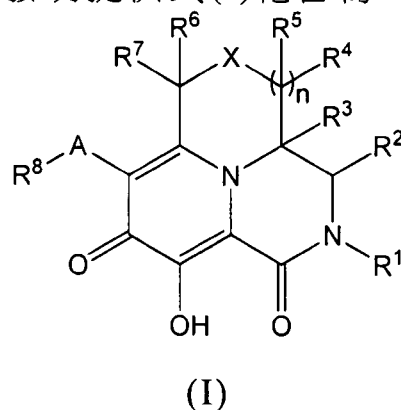
適用作HIV整合酶抑制劑之各種嘧啶酮化合物亦揭示於US 7115601、US 7157447、US 7173022、US 7176196、US 7192948、US 7273859及US 7419969中。

US 2007/0111984揭示一系列適用作HIV整合酶抑制劑之雙環嘧啶酮化合物。

US 2006/0276466、US 2007/0049606、US 2007/0111985、US 2007/0112190、US 2007/0281917、US 2008/0004265各自揭示一系列適用作HIV整合酶抑制劑之雙環嘧啶酮化合物。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽及前藥，

其中：

A為C₁-C₄伸烷基、C₂-C₄伸烯基、伸芳基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至7員雜環烷基、-O-、-NH-C(O)-、-C(O)NH-或-C(O)-；

X為O、-N(C₁-C₆烷基)-或-C(R¹⁰)(R¹¹)，當X = O或-N(C₁-C₆烷基)-時，則R⁴、R⁵、R⁶及R⁷各自不為-OR⁹、-N(R⁹)₂或鹵基；

m每次出現時獨立地為0或1；

n為0或1，當n為0時，則R⁴及R⁵不存在；

R¹為C₁-C₆烷基，其視情況經至多3個各自獨立地選自以下之基團取代：C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁹及-SR⁹，其中該C₃-C₇環烷基、該5或6員單環雜芳基、該4至6員單環雜環烷基及該C₆-C₁₀芳基可各自視情況且獨立地經一或多個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁹及-SR⁹；

R²、R⁵、R⁶、R⁷、R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂及-NHC(O)R⁹，其中該C₁-C₆烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SH或-S(C₁-C₆烷基)；

R³為H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、C₁-C₆鹵烷基、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂及-NHC(O)R⁹，其中該C₁-C₆烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SH或-S(C₁-C₆烷基)；

R⁴為H，或R⁴及R⁵與其所連接之共用碳原子連接以形成內環-

C(O)-基團；

R^8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ - $(C_3-C_7$ 環烷基)、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ - $(5$ 或 6 員單環雜芳基)、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ - $(4$ 至 6 員單環雜環烷基)及 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ - $(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中該 C_3-C_7 環烷基、該 5 或 6 員單環雜芳基、該 4 至 6 員單環雜環烷基及該 C_6-C_{10} 芳基可各自視情況且獨立地經至多 5 個各自獨立地選自以下之基團取代： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 5 或 6 員單環雜芳基、 4 至 6 員單環雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、鹵基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^9$ 及 $-SR^9$ ；且

R^9 每次出現時獨立地選自 H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基及苯甲基。

式(I)化合物(在本文中亦稱為「稠合三環雜環衍生物」)及其醫藥學上可接受之鹽可適用於例如抑制HIV病毒複製或複製子活性，及用於治療或預防個體中之HIV感染。不受任何特定理論限制，咸信稠合三環雜環衍生物藉由抑制HIV整合酶而抑制HIV病毒複製。

因此，本發明提供治療或預防個體中之HIV感染之方法，其包含向該個體投與有效量之至少一種稠合三環雜環衍生物。

本發明之詳情闡述於如下隨附實施方式中。

儘管任何類似於本文所述之方法及材料均可用於本發明之實踐或測試，但現描述說明性方法及材料。在隨後描述、實例及隨附申請專利範圍中進一步描述或將自其顯而易見本發明之其他實施例、態樣及特徵。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明係關於稠合三環雜環衍生物；包含至少一種稠合三環雜

環衍生物之組合物；及使用該等稠合三環雜環衍生物用於抑制HIV整合酶、抑制HIV病毒複製或用於治療或預防個體中之HIV感染的方法。

定義及縮寫

本文所用之術語具有其普通含義且該等術語之含義在其每次出現時係獨立的。儘管如此且除非另外規定，以下定義適用於整篇說明書及申請專利範圍中。化學名、通用名及化學結構可互換用於描述相同結構。除非另外指明，否則不論術語單獨或與其他術語組合使用，此等定義均適用。因此，「烷基」之定義適用於「烷基」以及「羥基烷基」、「鹵烷基」、「-O-烷基」等之「烷基」部分。

除非另外指明，否則如本文及本發明通篇使用之以下術語應理解為具有以下含義：

「個體」為人類或非人類哺乳動物。在一個實施例中，個體為人類。在另一實施例中，個體為靈長類動物。在另一實施例中，個體為猴。在另一實施例中，個體為黑猩猩。在另一實施例中，個體為恆河猴。

如本文所用，術語「有效量」係指稠合三環雜環衍生物及/或另一治療劑或其組合物當向罹患HIV感染或AIDS之個體投與時有效產生所要治療、改善、抑制或預防作用的量。在本發明之組合療法中，有效量可指各個別藥劑或整個組合，其中所投與之所有藥劑之量一起有效，但其中組合之各組分藥劑可能不個別地以有效量存在。

如本文所用，關於HIV病毒感染或AIDS之術語「預防」係指減小HIV感染或AIDS之可能性或嚴重程度。

如本文所用之術語「烷基」係指氫原子之一經一鍵置換之脂族烴基。烷基可為直鏈或分支鏈烷基且含有約1至約20個碳原子。在一個實施例中，烷基含有約1至約12個碳原子。在不同實施例中，烷基

含有1至6個碳原子(C₁-C₆烷基)或約1至約4個碳原子(C₁-C₄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。烷基可未經取代或經一或多個可相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、烯基、炔基、芳基、環烷基、氰基、羥基、-O-烷基、-O-芳基、-伸烷基-O-烷基、烷基硫基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-NH(環烷基)、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(O)OH及-C(O)O-烷基。在一個實施例中，烷基為直鏈烷基。在另一實施例中，烷基為分支鏈烷基。除非另外指明，否則烷基未經取代。

如本文所用之術語「烯基」係指含有至少一個碳碳雙鍵且其中之一氫原子經一鍵置換的脂族烴基。烯基可為直鏈或分支鏈烯基且含有約2至約15個碳原子。在一個實施例中，烯基含有約2至約12個碳原子。在另一實施例中，烯基含有約2至約6個碳原子。烯基之非限制性實例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基及癸烯基。烯基可未經取代或經一或多個可相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、烯基、炔基、芳基、環烷基、氰基、羥基、-O-烷基、-O-芳基、-伸烷基-O-烷基、烷基硫基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-NH(環烷基)、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(O)OH及-C(O)O-烷基。術語「C₂-C₆烯基」係指具有2至6個碳原子之烯基。除非另外指明，否則烯基未經取代。

如本文所用之術語「炔基」係指含有至少一個碳碳參鍵且氫原子之一經一鍵置換的脂族烴基。炔基可為直鏈或分支鏈炔基且含有約2至約15個碳原子。在一個實施例中，炔基含有約2至約12個碳原子。在另一實施例中，炔基含有約2至約6個碳原子。炔基之非限制性實例

包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。炔基可未經取代或經一或多個可相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、烯基、炔基、芳基、環烷基、氰基、羥基、-O-烷基、-O-芳基、-伸烷基-O-烷基、烷基硫基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-NH(環烷基)、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(O)OH及-C(O)O-烷基。術語「C₂-C₆炔基」係指具有2至6個碳原子之炔基。除非另外指明，否則炔基未經取代。

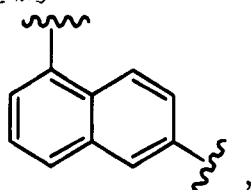
如本文所用，術語「伸烷基」係指一個烷基氫原子已經一鍵置換的如上文所定義之烷基。伸烷基之非限制性實例包括-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-及-CH₂CH(CH₃)CH₂-。在一個實施例中，伸烷基具有1至約6個碳原子。在另一實施例中，伸烷基具有約3至約5個碳原子。在另一實施例中，伸烷基為分支鏈伸烷基。在另一實施例中，伸烷基為直鏈伸烷基。在一個實施例中，伸烷基為-CH₂-。術語「C₁-C₆伸烷基」係指具有1至6個碳原子之伸烷基。術語「C₃-C₅伸烷基」係指具有3至5個碳原子之伸烷基。

如本文所用之術語「伸烯基」係指如上所定義之烯基，其中烯基之一氫原子已經一鍵置換。伸烯基之非限制性實例包括-CH=CH-、-CH=CHCH₂-、-CH₂CH=CH-、-CH₂CH=CHCH₂-、-CH=CHCH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH=CH-及-CH(CH₃)CH=CH-。在一個實施例中，伸烯基具有2至約6個碳原子。在另一實施例中，伸烯基具有約2至約4個碳原子。在另一實施例中，伸烯基為分支鏈伸烯基。在另一實施例中，伸烯基為直鏈伸烯基。術語「C₂-C₆伸烷基」係指具有2至6個碳原子之伸烯基。術語「C₂-C₄伸烯基」係指具有2至4個碳原子之伸烷基。

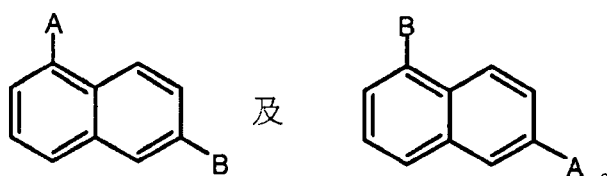
如本文所用之術語「芳基」係指包含約6至約14個碳原子之芳族單環或多環系統。在一個實施例中，芳基含有約6至約10個碳原子。

芳基可視情況經一或多個可相同或不同且如本文以下所定義之「環系統取代基」取代。在一個實施例中，芳基可視情況與環烷基或環烷醯基稠合。芳基之非限制性實例包括苯基及萘基。在一個實施例中，芳基為苯基。除非另外指明，否則芳基未經取代。

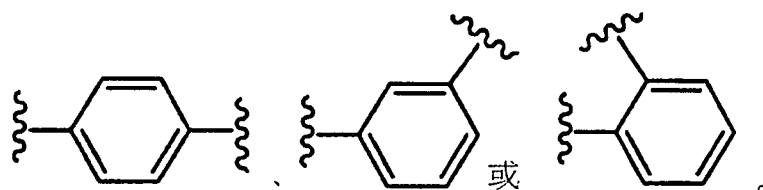
如本文所用之術語「伸芳基」係指藉由自如上文所定義之芳基的環碳移除一個氫原子而衍生自芳基的二價基團。伸芳基可衍生自包含約6至約14個碳原子之單環或多環系統。在一個實施例中，伸芳基含有約6至約10個碳原子。在另一實施例中，伸芳基為伸萘基。在另一實施例中，伸芳基為伸苯基。伸芳基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文所定義之「環系統取代基」取代。伸芳基為二價基團且伸芳基上之任一可用鍵可連接於任一側接伸芳基。舉例而言，基團「A-伸芳基-B」，其中伸芳基為：



視為表示以下兩者：

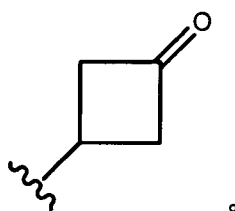


在一個實施例中，伸芳基可視情況與環烷基或環烷醯基稠合。伸芳基之非限制性實例包括伸苯基及萘。在一個實施例中，伸芳基未經取代。在另一實施例中，伸芳基為：



除非另外指明，否則伸芳基未經取代。

如本文所用之術語「環烷基」係指包含約3至約10個環碳原子之非芳族單環或多環系統。在一個實施例中，環烷基含有約5至約10個環碳原子。在另一實施例中，環烷基含有約3至約7個環原子。在另一實施例中，環烷基含有約5至約6個環原子。術語「環烷基」亦涵蓋與芳基環(例如苯)或雜芳基環稠合的如上文所定義之環烷基。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基之非限制性實例包括1-十氫萘基、降萘基及金剛烷基。環烷基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文所定義之「環系統取代基」取代。在一個實施例中，環烷基未經取代。術語「3至7員環烷基」係指具有3至7個環碳原子之環烷基。除非另外指明，否則環烷基未經取代。環烷基之環碳原子可官能化為羰基。該種環烷基(在本文中亦稱為「環烷醯基」)之一說明性實例包括(但不限於)環丁醯基：



如本文所用之術語「鹵基」意謂-F、-Cl、-Br或-I。

如本文所用之術語「鹵烷基」係指如上文所定義之烷基，其中烷基之一或多個氫原子經鹵素置換。在一個實施例中，鹵烷基具有1至6個碳原子。在另一實施例中，鹵烷基經1至3個F原子取代。鹵烷基之非限制性實例包括-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl及-CCl₃。術語「C₁-C₆鹵烷基」係指具有1至6個碳原子之鹵烷基。

如本文所用之術語「羥基烷基」係指如上文所定義之烷基，其中烷基之一或多個氫原子經-OH基團置換。在一個實施例中，羥基烷基具有1至6個碳原子。羥基烷基之非限制性實例包括-CH₂OH、-

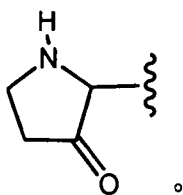
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。術語「 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基」係指具有1至6個碳原子之羥基烷基。

如本文所用之術語「雜芳基」係指包含約5至約14個環原子之芳族單環或多環環系統，其中1至4個環原子獨立地為O、N或S且其餘環原子為碳原子。在一個實施例中，雜芳基具有5至10個環原子。在另一實施例中，雜芳基為單環且具有5或6個環原子。在另一實施例中，雜芳基為雙環。雜芳基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文所定義之「環系統取代基」取代。雜芳基經由環碳原子連接，且雜芳基中之任何氮原子可視情況氧化為相應N-氧化物。術語「雜芳基」亦涵蓋稠合至苯環的如上所定義之雜芳基。雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括N經取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、酞嗪基、羧吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、苯并咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基及其類似基團及其所有異構形式。術語「雜芳基」亦指部分飽和之雜芳基部分，諸如四氫異喹啉基、四氫喹啉基及其類似基團。在一個實施例中，雜芳基為5員雜芳基。在另一實施例中，雜芳基為6員單環雜芳基。在另一實施例中，雜芳基包含與苯環稠合之5至6員單環雜芳基。除非另有說明，否則雜芳基未經取代。

如本文所用之術語「雜環烷基」係指包含3至約11個環原子之非芳族飽和單環或多環環系統，其中1至4個環原子獨立地為O、S、N或Si，且其餘環原子為碳原子。雜環烷基可經由環碳、環矽原子或環氮

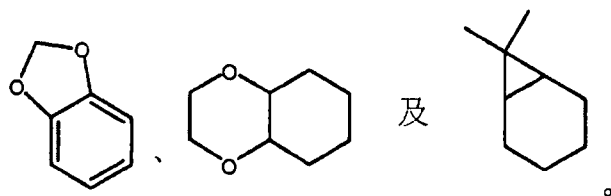
原子連接。在一個實施例中，雜環烷基為單環且具有約3至約7個環原子。在另一實施例中，雜環烷基為單環且具有約4至約7個環原子。在另一實施例中，雜環烷基為雙環且具有約7至約11個環原子。在另一實施例中，雜環烷基為單環且具有5或6個環原子。在一個實施例中，雜環烷基為單環。在另一實施例中，雜環烷基為雙環。在環系統中不存在相鄰之氧及/或硫原子。雜環烷基環中之任何-NH基團可以諸如保護為-N(BOC)、-N(Cbz)、-N(Tos)基團及其類似基團之形式存在；該等經保護雜環烷基為本發明之考慮部分。術語「雜環烷基」亦涵蓋與芳基環(例如苯)或雜芳基環稠合的如上文所定義之雜環烷基。雜環烷基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文所定義之「環系統取代基」取代。雜環烷基之氮或硫原子可視情況氧化為相應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。單環雜環烷基環之非限制性實例包括氧雜環丁烷基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、 Δ -內醯胺、 Δ -內酯及其類似基團及其所有異構體。

雜環烷基之環碳原子可官能化為羰基。該種雜環烷基之一說明性實例為：



在一個實施例中，雜環烷基為5員單環雜環烷基。在另一實施例中，雜環烷基為6員單環雜環烷基。術語「3至6員單環雜環烷基」係指具有3至6個環原子之單環雜環烷基。術語「4至7員單環雜環烷基」係指具有4至7個環原子之單環雜環烷基。術語「7至11員雙環雜環烷基」係指具有7至11個環原子之雙環雜環烷基。除非另有說明，否則雜環烷基未經取代。

如本文所用之術語「環系統取代基」係指連接於芳族或非芳族環系統之取代基，其例如置換環系統上之可用氫。環系統取代基可相同或不同，各自獨立地選自由以下組成之群：烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、-伸烷基-芳基、-伸芳基-烷基、-伸烷基-雜芳基、-伸烯基-雜芳基、-伸炔基-雜芳基、-OH、羥基烷基、鹵烷基、-O-烷基、-O-鹵烷基、-伸烷基-O-烷基、-O-芳基、-O-伸烷基-芳基、醯基、-C(O)-芳基、鹵基、-NO₂、-CN、-SF₅、-C(O)OH、-C(O)O-烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-伸烷基-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)₂-芳基、-S(O)-雜芳基、-S(O)₂-雜芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S-雜芳基、-S-伸烷基-芳基、-S-伸烷基-雜芳基、-S(O)₂-伸烷基-芳基、-S(O)₂-伸烷基-雜芳基、-Si(烷基)₂、-Si(芳基)₂、-Si(雜芳基)₂、-Si(烷基)(芳基)、-Si(烷基)(環烷基)、-Si(烷基)(雜芳基)、環烷基、雜環烷基、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(=N-CN)-NH₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NH(烷基)、-N(Y₁)(Y₂)、-伸烷基-N(Y₁)(Y₂)、-C(O)N(Y₁)(Y₂)及-S(O)₂N(Y₁)(Y₂)，其中Y₁及Y₂可相同或不同且獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、芳基、環烷基及-伸烷基-芳基。「環系統取代基」亦可意謂同時置換環系統上之兩個相鄰碳原子上之兩個可用氫(每個碳上一個H)的單一部分。該部分之實例為亞甲二氧基、伸乙二氧基、-C(CH₃)₂-及其類似基團，其形成諸如以下之部分：



術語「經取代」意謂指定原子上之一或多個氫經選自指定基團之基團置換，其限制條件為在現有狀況下不超過指定原子之正常原子價且取代產生穩定化合物。僅若取代基及/或變數之組合產生穩定化

合物，則可許可該等組合。「穩定化合物」或「穩定結構」意謂足夠穩固從而以適用純度自反應混合物分離而繼續存在且經調配為有效治療劑之化合物。

如本文所用之術語「實質上經純化形式」係指在化合物自合成製程(例如自反應混合物)、天然來源或其組合分離後化合物之物理狀態。術語「實質上經純化形式」亦指在化合物以足以由本文所述或熟習此項技術者熟知之標準分析技術表徵之純度自本文所述或熟習此項技術者熟知之純化製程(例如層析、再結晶及其類似製程)獲得後化合物之物理狀態。

亦應注意，本文之正文、流程、實例及表格中之具有不飽和價態的任何碳以及雜原子可假設具有足夠數目之氫原子以滿足原子價。

當化合物中之官能基稱為「受保護」時，此意謂基團呈改質形式，以在化合物進行反應時防止受保護位點發生不期望之副反應。適合保護基將為一般熟習此項技術者以及藉由參考諸如T. W. Greene等人, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York之標準課本而識別。

除非另外指明，否則當任何取代基或變數(例如烷基、 R^1 、 R^7 等)在任何成分或在式(I)中出現一次以上時，其在每次出現時之定義獨立於其在所有其他出現時之定義。

如本文所使用之術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成分的產物，以及由指定量之指定成分的組合直接或間接產生的任何產物。

本發明化合物之前藥及溶劑合物亦涵蓋於本文中。有關前藥之討論提供於A.C.S. Symposium Series之T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14中及*Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical

Association and Pergamon Press中。術語「前藥」意謂活體內轉化以提供稠合三環雜環衍生物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽的化合物(例如藥物前體)。轉化可藉由多種機制(例如,藉由代謝或化學過程)發生,諸如經由血液中之水解發生。舉例而言,若稠合三環雜環衍生物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物含有一羧酸官能基,則前藥可包含藉由以諸如以下基團之基團置換該酸基之氫原子形成的酯:(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷醯基氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯基氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯基氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧基羰基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(諸如 β -二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基及哌啶基-、吡咯啶基-或嗎啉基(C₂-C₃)烷基及其類似物。

類似地,若稠合三環雜環衍生物含有醇官能基,則前藥可藉由用以下基團置換醇基之一或多個氫原子來形成:諸如(C₁-C₆)烷醯氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基胺基甲基、丁二醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷基、 α -胺基(C₁-C₄)伸烷基-芳基、芳基醯基及 α -胺基醯基或 α -胺基醯基- α -胺基醯基,其中各 α -胺基醯基獨立地選自天然存在之L-胺基酸或糖基(移除碳水化合物之半縮醛形式之羥基所產生的基團)。

若稠合三環雜環衍生物併有胺官能基,則前藥可藉由用以下基團置換胺基之氫原子來形成:諸如R-羰基-、RO-羰基-、NRR'-羰基-、

其中R及R'各獨立地為(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苯甲基；天然 α -胺基醯基；-C(OH)C(O)OY¹，其中Y¹為H、(C₁-C₆)烷基或苯甲基；-C(OY²)Y³，其中Y²為(C₁-C₄)烷基，且Y³為(C₁-C₆)烷基；羧基(C₁-C₆)烷基；胺基(C₁-C₄)烷基或單-N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基或二-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基；-C(Y⁴)Y⁵，其中Y⁴為H或甲基，且Y⁵為單-N-(C₁-C₆)烷基胺基嗎啉基或二-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基嗎啉基；哌啶-1-基或吡咯啶-1-基；及其類似基團。

本發明化合物之醫藥學上可接受之酯包括下組：(1)藉由使羥基化合物之羥基酯化而獲得之羧酸酯，其中酯分組之羧酸部分之非羰基部分係選自直鏈或分支鏈烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、第二丁基或正丁基)、烷氧基烷基(例如甲氧基甲基)、芳烷基(例如苯甲基)、芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)、芳基(例如視情況經例如鹵素、C₁₋₄烷基、-O-(C₁₋₄烷基)或胺基取代之苯基)；(2)磺酸酯，諸如烷基或芳烷基磺醯基(例如甲烷磺醯基)；(3)胺基酸酯，包括對應於天然及非天然胺基酸之酯(例如L-纈胺醯基或L-異白胺醯基)；(4)膦酸酯；及(5)單、二或三磷酸酯。磷酸酯可進一步經(例如)C₁₋₂₀醇或其反應性衍生物酯化或經2,3-二(C₆₋₂₄)醯基甘油酯化。

一或多種本發明化合物可以非溶劑合物形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)形成之溶劑合物的形式存在，且預期本發明包括溶劑合物與非溶劑合物形式。「溶劑合物」意謂本發明化合物與一或多個溶劑分子之物理性締合。此物理性締合涉及不同程度之離子鍵結及共價鍵結，包括氫鍵結。在某些情況下，例如當將一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離之溶劑合物。溶劑合物之非限制性實例包括乙醇化物、甲醇化物及其類似物。「水合物」為溶劑分子為水之溶劑合物。

一或多種本發明化合物可視情況轉化為溶劑合物。一般已知溶劑合物之製備。因此，例如M. Caira等人，*J. Pharmaceutical Sci.*, **93(3)**, 601-611(2004)中描述抗真菌氟康唑(fluconazole)於乙酸乙酯以及水中之溶劑合物的製備。溶劑合物、半溶劑合物、水合物及其類似物之類似製備由E. C. van Tonder等人，*AAPS PharmSciTech*., **5(1)**, 文章12 (2004)；及A. L. Bingham等人，*Chem. Commun.*, 603-604 (2001)描述。典型的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要量之所要溶劑(有機溶劑或水或其混合物)中，且以足以形成晶體之速率冷卻溶液，隨後藉由標準方法分離晶體。分析技術(諸如IR光譜法)展示呈溶劑合物(或水合物)形式之晶體中溶劑(或水)的存在。

稠合三環雜環衍生物可形成亦屬於本發明之範疇內的鹽。除非另有說明，否則本文中提及稠合三環雜環衍生物視為包括提及其鹽。如本文所用之術語「鹽」表示與無機酸及/或有機酸形成之酸式鹽，以及與無機鹼及/或有機鹼形成之鹼式鹽。另外，當稠合三環雜環衍生物含有諸如(但不限於)吡啶或咪唑之鹼性部分與諸如(但不限於)羧酸之酸性部分時，可形成兩性離子(「內鹽」)，且該等兩性離子包括於本文所用之術語「鹽」內。在一個實施例中，鹽為醫藥學上可接受(亦即無毒、生理學上可接受)之鹽。在另一實施例中，鹽不為醫藥學上可接受之鹽。式(I)化合物之鹽可例如藉由使稠合三環雜環衍生物與一定量(諸如等量)之酸或鹼在介質(諸如其中鹽沈澱之介質)中或在水性介質中反應，接著凍乾來形成。

例示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、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸

鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)(亦稱為甲苯磺酸鹽(tosylate))及其類似鹽。另外，一般視為適用於自鹼性醫藥化合物形成醫藥學上適用之鹽的酸論述於例如P. Stahl等人, Camille G. (編) *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)中。此等揭示案以引用的方式併入本文中。

例示性鹼性鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼(例如有機胺)形成之鹽，該等有機鹼諸如二環己胺、第三丁胺、膽鹼；及與胺基酸形成之鹽，該等胺基酸諸如精胺酸、離胺酸及其類似胺基酸。可用諸如以下試劑使鹼性含氮基團四級化：低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基氯化物、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、月桂基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苯甲基溴及苯乙基溴)及其他試劑。

預期所有該等酸式鹽及鹼式鹽均為處於本發明範疇內之醫藥學上可接受之鹽，且認為所有酸式鹽及鹼式鹽與用於本發明之目的的游離形式之相應化合物等效。

非對映異構混合物可基於其個別非對映異構體之物理化學差異而藉由熟習此項技術者所熟知之方法(諸如藉由層析及/或分步結晶)分離為其個別非對映異構體。對映異構體可如下分離：藉由與適當光學

活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應將對映異構體混合物轉化為非對映異構體混合物，分離非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如水解)成相應純對映異構體。立體化學純化合物亦可藉由使用對掌性起始物質或藉由使用鹽解析技術來製備。此外，一些稠合三環雜環衍生物可為滯轉異構體(例如經取代之聯芳基)且視為本發明之一部分。對映異構體亦可使用對掌性層析技術直接分離。

亦可能的是，稠合三環雜環衍生物可以不同互變異構形式存在，且所有該等形式均包含於本發明之範疇內。舉例而言，該等化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯胺形式均包括於本發明中。

本發明化合物之所有立體異構體(例如幾何異構體、光學異構體及其類似物)(包括該等化合物之鹽、溶劑合物、水合物、酯及前藥以及前藥之鹽、溶劑合物及酯)，諸如因各種取代基上之不對稱碳而可能存在之立體異構體，包括對映異構形式(其甚至在無不對稱碳的情況下亦可能存在)、旋轉異構形式、滯轉異構體及非對映異構形式，均涵蓋在本發明之範疇內。若稠合三環雜環衍生物併入雙鍵或稠合環，則順式及反式形式以及混合物均包含於本發明之範疇內。

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，或可混合為(例如)外消旋體或與所有其他或其他所選立體異構體混合。本發明之對掌性中心可具有如由 *IUPAC* 1974 標準所定義之 S 或 R 構型。術語「鹽」、「溶劑合物」、「酯」、「前藥」及其類似術語之使用欲同樣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、位置異構體、外消旋體或前藥之鹽、溶劑合物、酯及前藥。

申請專利範圍中在無特定立體構形指定之情況下或在以該種指定用於少於所有對掌性中心之情況下對特定化合物(亦即物質)之敘述

或描繪欲涵蓋化合物之外消旋體、外消旋混合物、各個別對映異構體、非對映異構混合物及各個別非對映異構體，其中該等形式由於一或多個不對稱中心之存在而為可能的。

在式(I)化合物中，原子可展現其天然同位素豐度，或一或多個原子可人為地富含具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於自然界中主要存在之原子質量或質量數的特定同位素。本發明意欲包括通式I化合物之所有適合同位素變化形式。舉例而言，氫(H)之不同同位素形式包括氕(¹H)及氘(²H)。氕為自然界中存在之主要氫同位素。增濃氕可提供某些治療優勢，諸如增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供適用作表徵生物樣品之標準物之化合物。富含同位素之式(I)化合物可不經過度實驗而藉由熟習此項技術者熟知之習知技術或藉由類似於本文流程及實例中所述之製程使用適當富含同位素之試劑及/或中間物製備。在一個實施例中，式(I)化合物之一或多個氫原子經氕置換。

稠合三環雜環衍生物及稠合三環雜環衍生物之鹽、溶劑合物、水合物、酯及前藥的多晶型欲包括於本發明中。

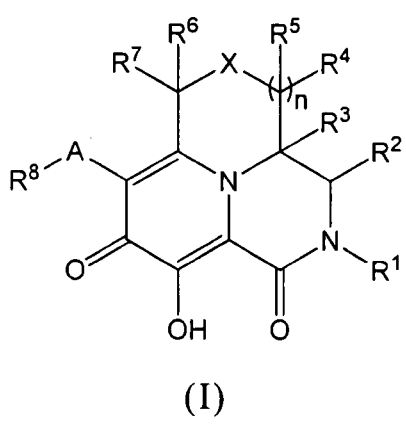
通用縮寫清單

AcOH	=	乙酸
Alk	=	烷基
Ar	=	芳基
Boc	=	第三丁氧基羰基
br	=	寬峰
d	=	二重峰
DCE	=	1,2-二氯乙烷
DEA	=	<i>N,N</i> -二乙胺
DHP	=	二氫吡喃
DIEA	=	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMA	=	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DMF	=	二甲基甲醯胺
DMSO	=	二甲亞砜
EDC	=	1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
ESI	=	電噴霧電離

EtOAc	=	乙酸乙酯
EtOH	=	乙醇
HATU	=	六氟磷酸2-(1 <i>H</i> -7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄
HOAt	=	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
HOBt	=	1-羥基苯并三唑
HRMS	=	高解析度質譜分析
LCMS	=	液相層析/質譜分析
LiHMDS	=	雙(三甲基矽烷基)胺化鋰
LRMS	=	低解析度質譜分析
m	=	多重峰
mCPBA	=	間氯過氧苯甲酸
min	=	分鐘
MS	=	質譜分析
NMR	=	核磁共振光譜法
Piv	=	特戊酸酯，2,2-二甲基丙醯基
Ph	=	苯基
s	=	單峰
SFC	=	超臨界流體層析
t	=	三重峰
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氫呋喃
wt%	=	重量%

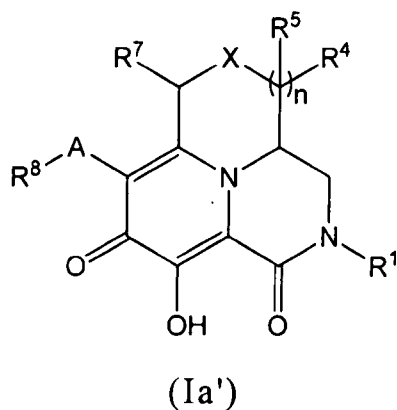
式(I)化合物

本發明提供式(I)之稠合三環雜環衍生物：



及其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹-R⁸、n、A及X如以上關於式(I)化合物所定義。

在一個實施例中，式(I)化合物具有式(Ia')：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A為C₁-C₄伸烷基、C₂-C₄伸烯基、伸芳基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至7員雜環烷基、-O-、-NH-C(O)-、-C(O)NH-或-C(O)-；

X為O、-N(C₁-C₆烷基)-或-CH₂，當X = O或-N(C₁-C₆烷基)-時，則R⁴、R⁵、R⁶及R⁷各自不為-OR⁹、-N(R⁹)₂或鹵基；

n為0或1；

R¹為C₁-C₆烷基，其視情況經至多3個各自獨立地選自以下之基團取代：C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)N(R¹¹)₂、-NHC(O)R¹¹及-SR¹¹，其中該C₃-C₇環烷基、該5或6員單環雜芳基、該4至6員單環雜環烷基及該C₆-C₁₀芳基可各自視情況且獨立地經一或多個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁹及-SR⁹；

R²、R⁵、R⁶及R⁷係各自獨立地選自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂及-NHC(O)R⁹，其中該C₁-C₆烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷

基)、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SH$ 或 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

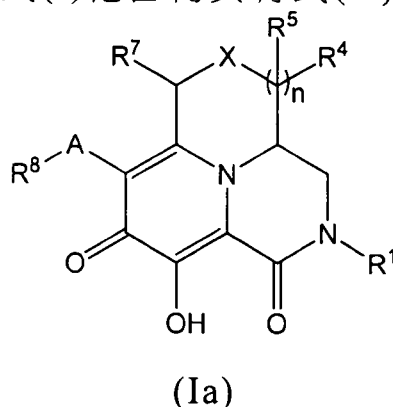
R^3 為H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 及 $-NHC(O)R^9$ ，其中該 C_1-C_6 烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自以下之基團取代：鹵基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SH$ 或 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

R^4 為H，或 R^4 及 R^5 與其所連接之共用碳原子連接以形成內環- $C(O)$ -基團；

R^8 係選自 C_1-C_6 烷基、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_n-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_n-(5\text{或}6\text{員單環雜芳基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_n-(4\text{至}6\text{員單環雜環烷基})$ 及 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_n-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ ，其中該 C_3-C_7 環烷基、該5或6員單環雜芳基、該4至6員單環雜環烷基及該 C_6-C_{10} 芳基可各自視情況且獨立地經至多5個各自獨立地選自以下之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、鹵基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^9$ 及 $-SR^9$ ；且

R^9 每次出現時獨立地選自H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基及苯甲基。

在一個實施例中，式(I)化合物具有式(Ia)：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A為5或6員單環雜芳基或-NH-C(O)-；

X為O、-N(C₁-C₆烷基)-或-C(R¹⁰)(R¹¹)，當X = O或-N(C₁-C₆烷基)-時，則R⁴、R⁵、R⁶及R⁷各自不為-OR⁹、-N(R⁹)₂或鹵基；

n為0或1，當n為0時，則R⁴及R⁵不存在；

R¹為C₁-C₆烷基，其視情況經選自以下之基團取代：苯基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基及-OR⁹，其中該苯基及該5或6員單環雜芳基可各自視情況且獨立地經至多兩個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁹及-SR⁹；

R⁴為H，或R⁴及R⁵與其所連接之共用碳原子連接以形成內環-C(O)-基團；

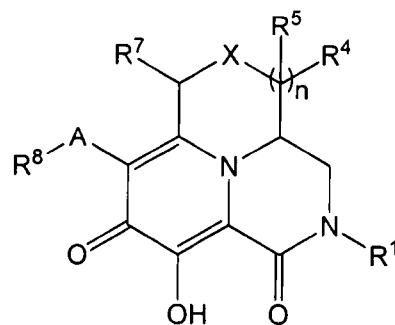
R⁵、R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自H、C₁-C₆烷基及-OR⁹；

R⁷係選自H、C₁-C₆烷基、-OR⁹及-OH；

R⁸係選自C₁-C₆烷基或苯甲基，其中該苯甲基之苯基部分可視情況且獨立地經至多3個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁹及-SR⁹；且

R⁹每次出現時獨立地選自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、C₆-C₁₀芳基及苯甲基。

在一個實施例中，式(I)化合物具有式(Ib)：



(Ib)

及其醫藥學上可接受之鹽及前藥，

其中：

A為吡唑基、噻二唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基或-NHC(O)-；

X為O、-N(C₁-C₆烷基)-或-C(R¹⁰)(R¹¹)，當X = O或-N(C₁-C₆烷基)-時，則R⁴、R⁵、R⁶及R⁷各自不為-OR⁹、-N(R⁹)₂或鹵基；

n為0或1，當n為0時，則R⁴及R⁵不存在；

R¹為C₁-C₆烷基，其視情況經選自以下之基團取代：苯基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基及-O-(C₁-C₆烷基)，其中該苯基及該5或6員單環雜芳基可各自視情況且獨立地經至多兩個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、鹵基及-O-(C₁-C₆烷基)；

R⁴為H，或R⁴及R⁵與其所連接之共用碳原子連接以形成內環-C(O)-基團；

R⁵、R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自H、C₁-C₆烷基及-O-(C₁-C₆烷基)；

R⁷係選自H、C₁-C₆烷基、-O-(C₁-C₆烷基)及-OH；

R⁸係選自C₁-C₆烷基或苯甲基，其中該苯甲基之苯基部分可視情況且獨立地經至多3個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、-O-(C₁-C₆烷基)及鹵基；且

R⁹每次出現時獨立地選自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、C₆-C₁₀

芳基及苯甲基。

在一個實施例中，A為NH-C(O)-。

在另一實施例中，A為5員雜芳基。

在另一實施例中，A為吡唑基、噻二唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基或-NHC(O)-。

在另一實施例中，A為吡唑基、噻二唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基或噁二唑基。

在另一實施例中，A為吡唑基、噻二唑基或-NHC(O)-。

在另一實施例中，A為噻二唑基。

在另一實施例中，A為吡唑基。

在一個實施例中，X為O。

在另一實施例中，X為-N(C₁-C₆烷基)-。

在另一實施例中，X為-CH₂-。

在一個實施例中，R¹為C₁-C₆烷基，其視情況經選自以下之基團取代：苯基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基及-O-(C₁-C₆烷基)，其中該苯基及該5或6員單環雜芳基可各自視情況且獨立地經至多兩個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、鹵基及-O-(C₁-C₆烷基)。

在另一實施例中，R¹為C₁-C₆烷基，其視情況經選自以下之基團取代：環丙基、苯基、吡啶基及甲氧基，其中該苯基及該5或6員單環雜芳基可各自視情況且獨立地經至多5個各自獨立地選自以下之基團取代：甲氧基、C₁-C₆烷基及氟基。

在另一實施例中，R¹為C₁-C₆烷基。

在另一實施例中，R¹為-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₇環烷基)。

在另一實施例中，R¹為乙基。

在另一實施例中，R¹為異丙基。

在另一實施例中，R¹係選自甲基、乙基、異丙基、異丁基、-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、對氟苯甲基、 $-\text{CH}_2$ -環丙基及
 $-\text{CH}_2$ -吡啶基。

在一個實施例中， R^2 為H。

在一個實施例中， R^3 為H。

在另一實施例中， R^2 及 R^3 各自為H。

在一個實施例中， R^4 為H。

在另一實施例中， R^2 、 R^3 及 R^4 各自為H。

在一個實施例中， R^5 為H。

在另一實施例中， R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各自為H。

在一個實施例中， R^6 為H。

在另一實施例中， R^6 為-OH。

在一個實施例中， R^7 為H。

在另一實施例中， R^7 為-OH。

在另一實施例中， R^7 為-O-(C_1 - C_6 烷基)。

在另一實施例中， R^7 為甲氧基。

在一個實施例中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自為H且 R^7 為H、甲氧基或-OH。

在另一實施例中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自為H且 R^7 為甲氧基。

在另一實施例中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自為H， n 為0，且 R^7 為甲氧基。

在一個實施例中， R^1 為 C_1 - C_6 烷基； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自為H；且 R^7 為H、甲氧基或-OH。

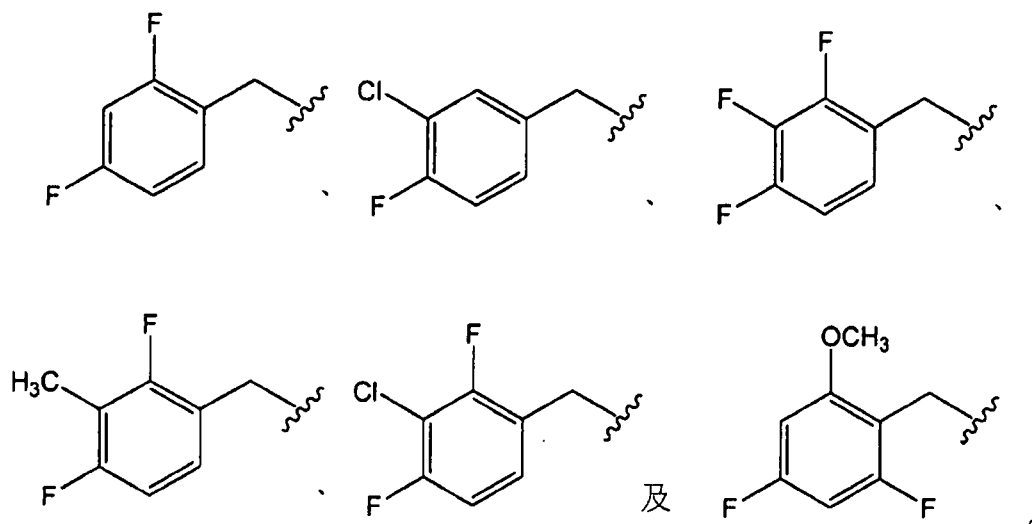
在另一實施例中， R^1 為乙基； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自為H；且 R^7 為甲氧基。

在一個實施例中， R^8 為苯甲基，其中該苯甲基之苯基部分可視情況且獨立地經至多3個各自獨立地選自以下之基團取代： $-\text{OR}^{11}$ 、 C_1 -

C₆烷基及鹵基。

在另一實施例中，R⁸為苯甲基，其中該苯甲基之苯基部分可視情況且獨立地經至多3個各自獨立地選自以下之基團取代：F、Cl及甲基。

在另一實施例中，R⁸係選自：



在另一實施例中，R⁸為C₁-C₆烷基。

在另一實施例中，R⁸為甲基。

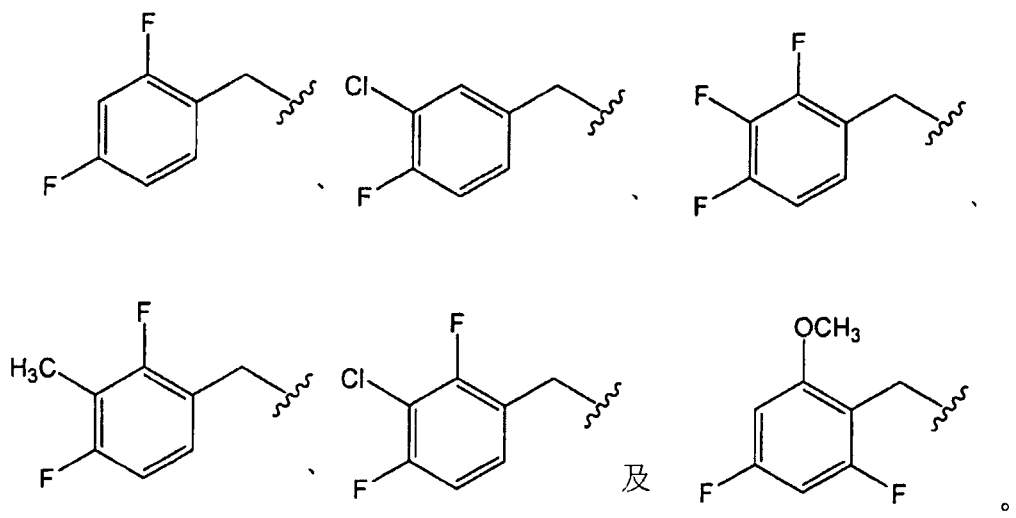
在一個實施例中，X為-CH₂-；n為0；且R⁷為H、甲氧基或-OH。

在另一實施例中，X為-O-；n為1；且R⁴、R⁵及R⁷各自為H。

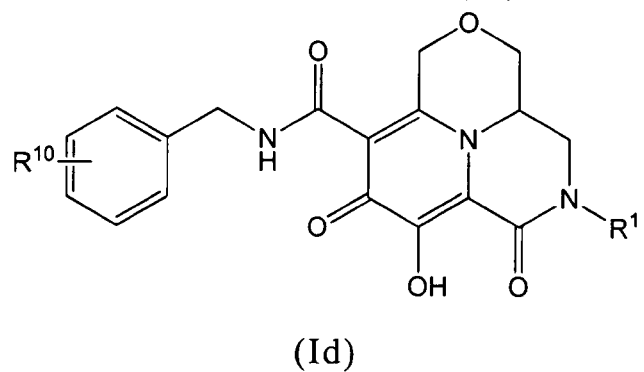
在一個實施例中，(i) R¹為C₁-C₆烷基，其視情況經選自以下之基團取代：C₃-C₇環烷基、苯基、5或6員單環雜芳基及-O-(C₁-C₆烷基)，其中該苯基及該5或6員單環雜芳基可各自視情況且獨立地經至多兩個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、鹵基及-O-(C₁-C₆烷基)，且(ii) R⁸為苯甲基，其中該苯甲基之苯基部分可視情況且獨立地經至多3個各自獨立地選自以下之基團取代：-OR¹¹、C₁-C₆烷基及鹵基。

在另一實施例中，(i) R¹係選自甲基、乙基、異丙基、異丁基、-CH₂CH₂OCH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃、對氟苯甲基、-CH₂-環丙基及

-CH₂-吡啶基，且(ii) R⁸係選自：



在一個實施例中，式(I)化合物具有式(Id)：

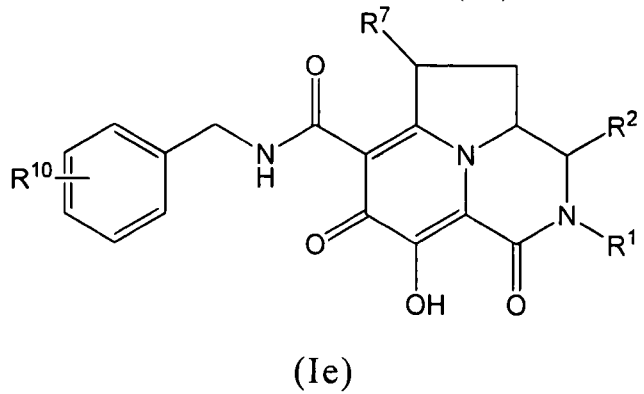


及其醫藥學上可接受之鹽及前藥，
其中：

R¹為C₁-C₆烷基；且

R¹⁰表示至多3個各自獨立地選自以下之苯基取代基：C₁-C₆烷基、-O-(C₁-C₆烷基)及鹵基。

在一個實施例中，式(I)化合物具有式(Ie)：



及其醫藥學上可接受之鹽及前藥，

其中：

R^1 為 C_1 - C_6 烷基，其視情況經以下取代： C_3 - C_7 環烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1 - C_6 鹵烷基或苯基，其中該苯基取代基視情況經鹵基取代；

R^2 為H或 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)；

R^7 為H、 C_1 - C_6 烷基或 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)；且

R^{10} 表示至多3個各自獨立地選自以下之苯基取代基： C_1 - C_6 烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)及鹵基。

在一個實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^1 為 C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^1 為甲基。

在另一實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^1 為乙基。

在另一實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^1 為異丙基。

在一個實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^2 為H。

在一個實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^7 為H。

在另一實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^7 為 C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^7 為 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)。

在另一實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^7 為甲氧基。

在另一實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^1 為乙氧基。

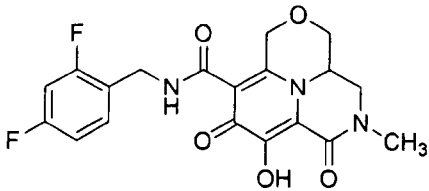
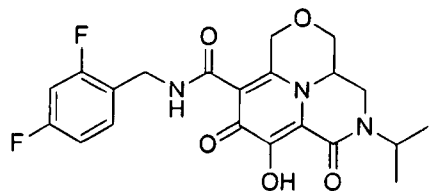
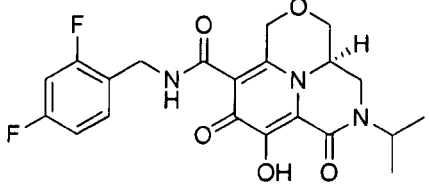
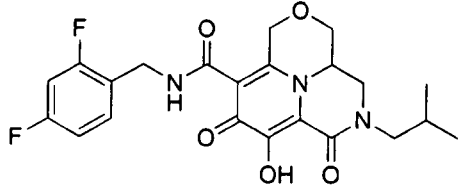
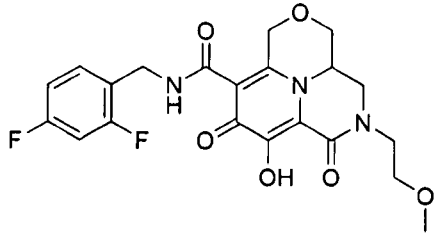
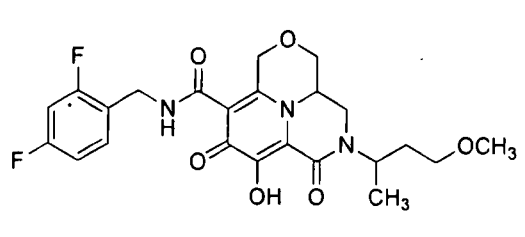
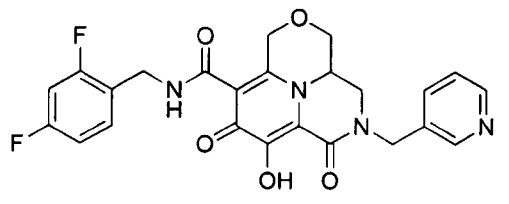
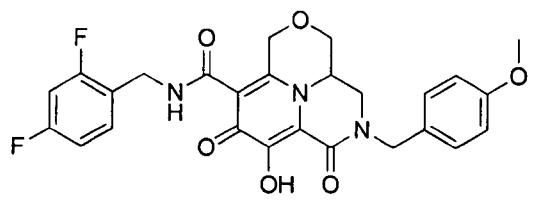
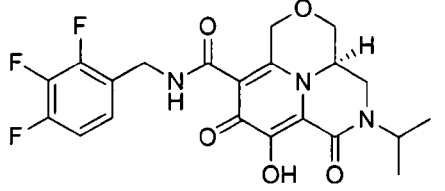
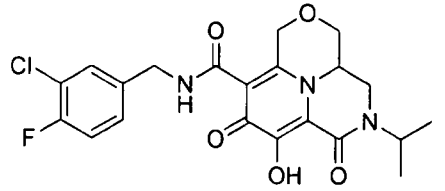
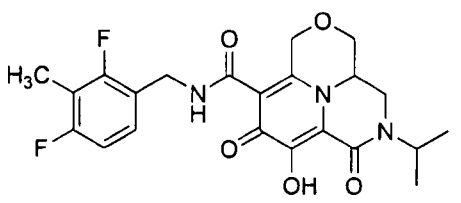
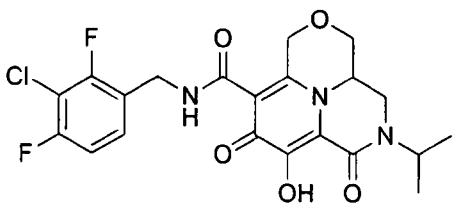
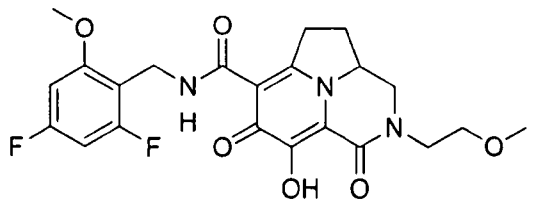
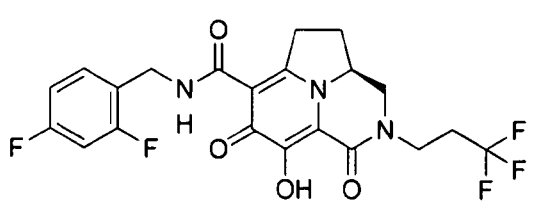
在一個實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^{10} 每次出現時為鹵基。

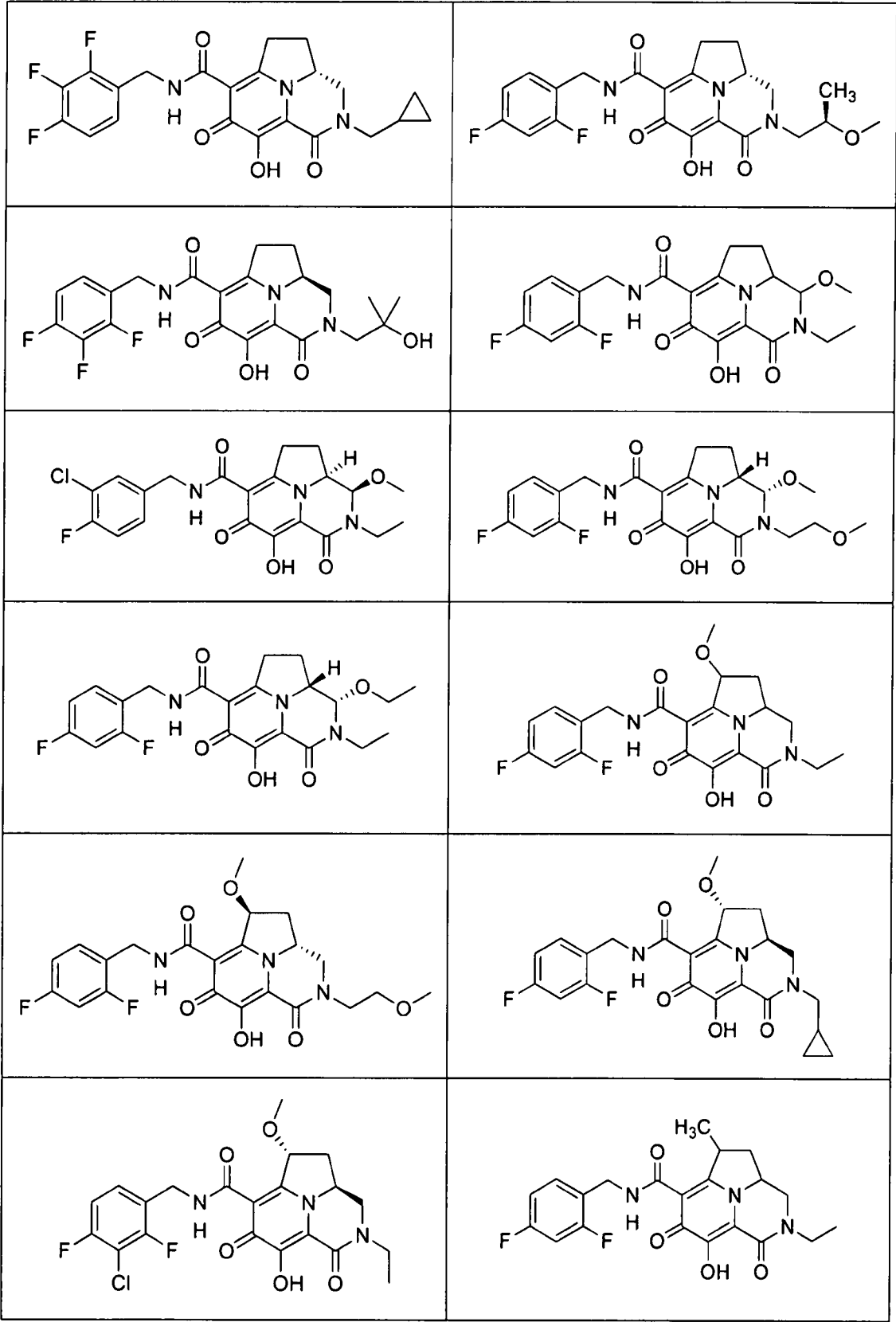
在一個實施例中，就式(Ie)化合物而言， R^1 為 C_1 - C_6 烷基； R^2 為H， R^7 為 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)；且 R^{10} 每次出現時為鹵基。

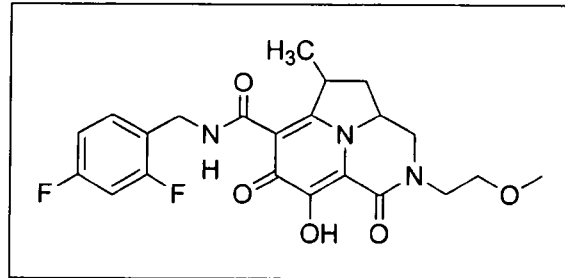
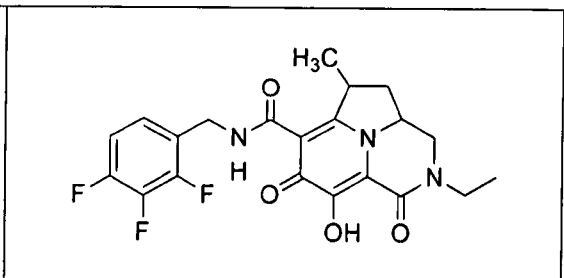
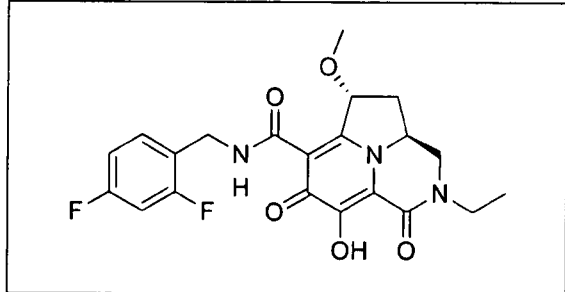
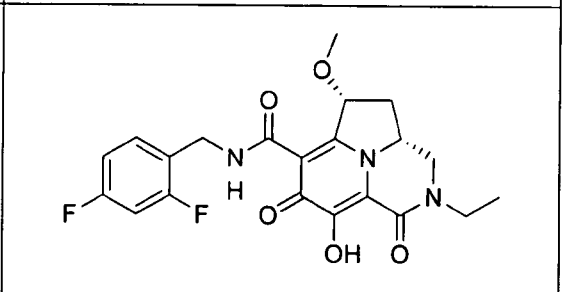
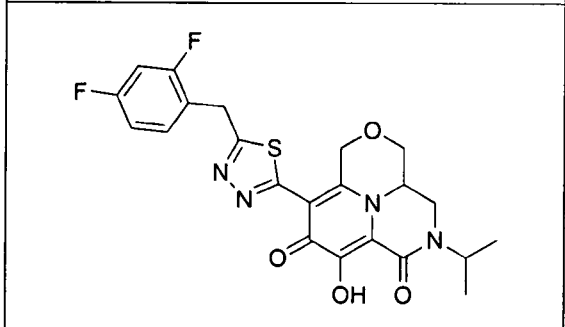
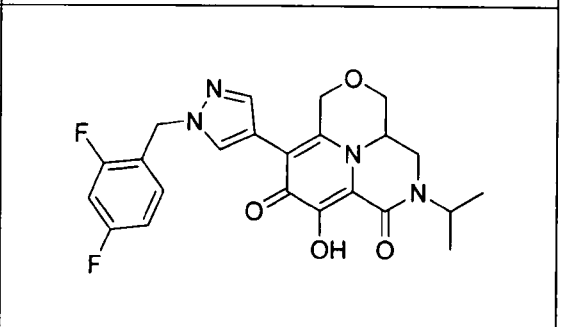
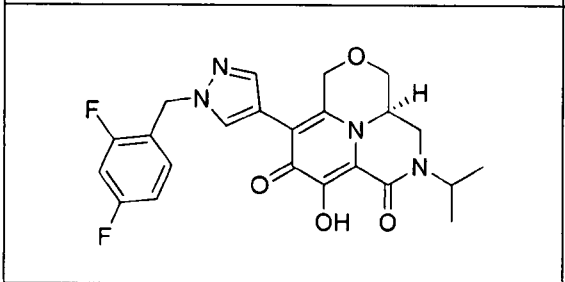
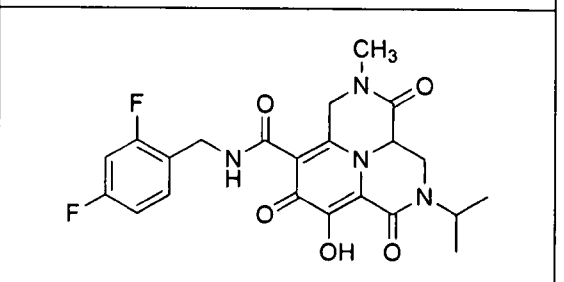
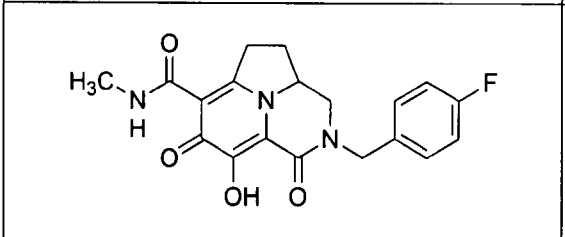
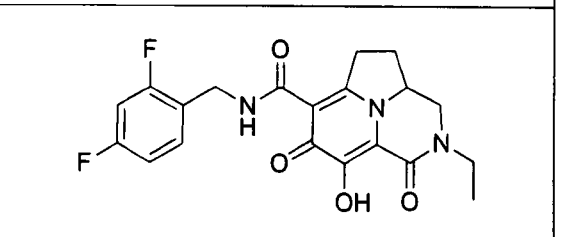
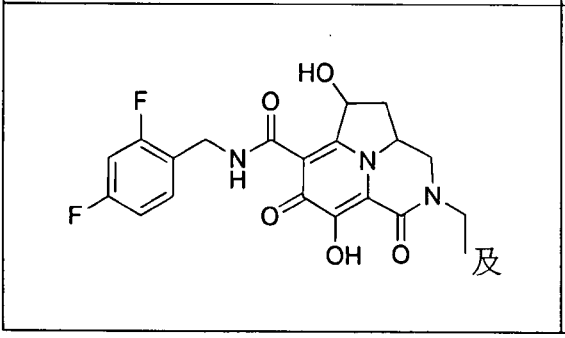
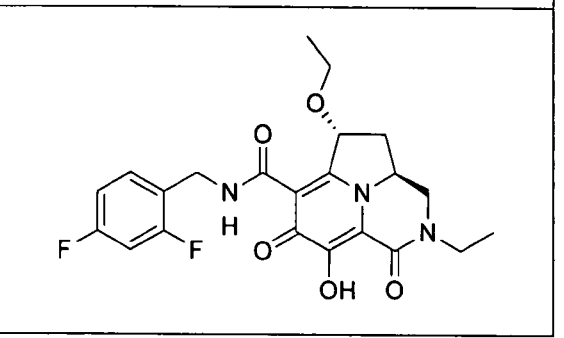
在一個實施例中，變數 R^1 - R^{11} 、 n 、 A 及 X 就式(I)化合物而言彼此獨立地進行選擇。

在另一實施例中，式(I)化合物為實質上經純化形式。

在一個實施例中，本發明提供以下式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之其他實施例包括以下各物：

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

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

(c) 如(b)之醫藥組合物，其中該HIV抗病毒劑為選自由以下組成之群之抗病毒劑：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑、CCR5輔助受體拮抗劑及非核苷反轉錄酶抑制劑。

(d) 一種醫藥組合，其為(i)式(I)化合物與(ii)選自由以下組成之群之第二治療劑：HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑；其中該式(I)化合物及該第二治療劑各自以使得該組合可有效抑制HIV複製或治療HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染症狀之嚴重性的量使用。

(e) 如(d)之組合，其中該HIV抗病毒劑為選自由以下組成之群之抗病毒劑：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑、CCR5輔助受體拮抗劑及非核苷反轉錄酶抑制劑。

(f) 一種抑制有需要之個體之HIV複製的方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)化合物。

(g) 一種治療有需要之個體之HIV感染及/或降低有需要之個體之HIV感染之可能性或HIV感染症狀之嚴重性的方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)化合物。

(h) 如(g)之方法，其中該式(I)化合物係與有效量之至少一種選自由以下組成之群之第二治療劑組合投與：HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑。

(i) 如(h)之方法，其中該HIV抗病毒劑為選自由以下組成之群之抗病毒劑：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑、CCR5輔助受體拮抗劑及非核苷反轉錄酶抑制劑。

(j) 一種抑制有需要之個體之HIV複製的方法，其包含向該個體投與如(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或如(d)或(e)之組合。

(k) 一種治療有需要之個體之HIV感染及/或降低有需要之個體之HIV感染的可能性或HIV感染症狀之嚴重性的方法，其包含向該個體投與如(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或如(d)或(e)之組合。

本發明亦包括本發明化合物，其係(i)用於如下用途，(ii)用作用於如下用途之藥劑，或(iii)用於製備供如下用途用之藥劑：(a)醫學，(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感染症狀之嚴重性。在此等用途中，本發明化合物可視情況與一或多種選自以下之第二治療劑組合使用：HIV抗病毒劑、抗感染劑及免疫調節劑。

本發明之其他實施例包括以上(a)-(k)中所述之醫藥組合物、組合及方法及前段中所述之用途，其中所用本發明化合物為上述化合物之實施例、態樣、類別、子類或特徵之一的化合物。在所有此等實施例中，化合物可視情況如適合以醫藥學上可接受之鹽或水合物形式使用。應理解，提及化合物適當時應包括其呈現形式以及不同形式(諸如多形物、溶劑合物及水合物)的化合物。

此外，應理解，以上(a)至(k)提供之組合物及方法的實施例應視為包括化合物之所有實施例，包括由實施例組合產生之實施例。

在本文中，式(I)化合物可由化學結構及/或化學名稱提及。在提供式(I)化合物之結構與名稱且發現化學結構與相應化學名稱之間存在差異的情況下，應理解將以化學結構為準。

式(I)化合物之非限制性實例包括如以下闡述之化合物1-38及其醫藥學上可接受之鹽。

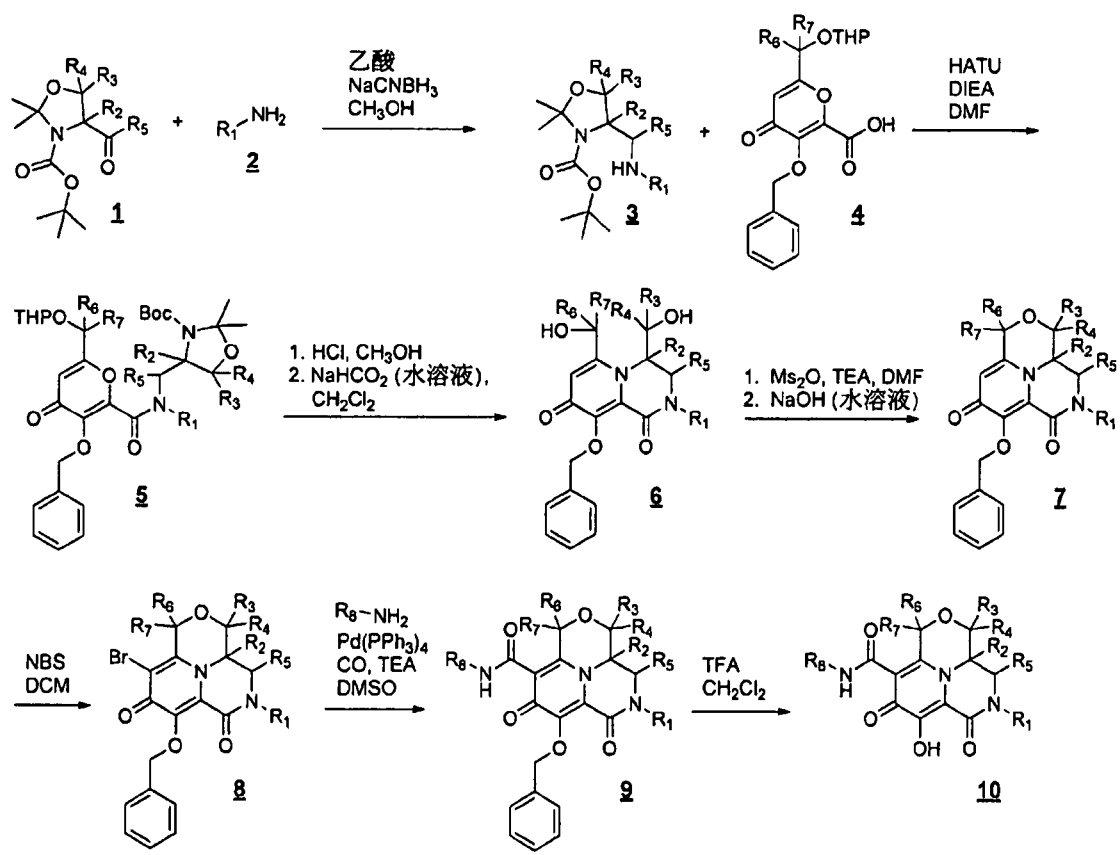
製造式(I)化合物之方法

式(I)化合物可由已知或輕易製備之起始物質根據熟習有機合成

之技術者已知之方法製備。適用於製造式(I)化合物之方法闡述於以下實例中且概括於以下流程A-G中。替代性合成路徑及類似結構對於熟習有機合成之技術者顯而易見。除非另外說明，否則所有變數如上文所定義。

流程A描繪一種製備本發明化合物之通用方法，其中對掌性醛1與胺2之間的還原胺化提供關鍵胺構築嵌段3。此胺與羧酸4在標準條件下偶合以提供醯胺5。隨後，酸介導之總體去保護同時移除三個保護基且釋放中間物胺基醇，其隨後在弱鹼性兩相條件下環化以提供二醇6。6之甲磺醯化獲得單與雙甲磺酸化中間物之混合物，其經NaOH就地處理以影響分子內環化成三環嗎啉7。用NBS選擇性溴化、接著在羰基化條件下醯胺化提供倒數第二個中間物9，其用TFA在弱酸性條件下脫除保護基以提供式10之本發明之代表性化合物。

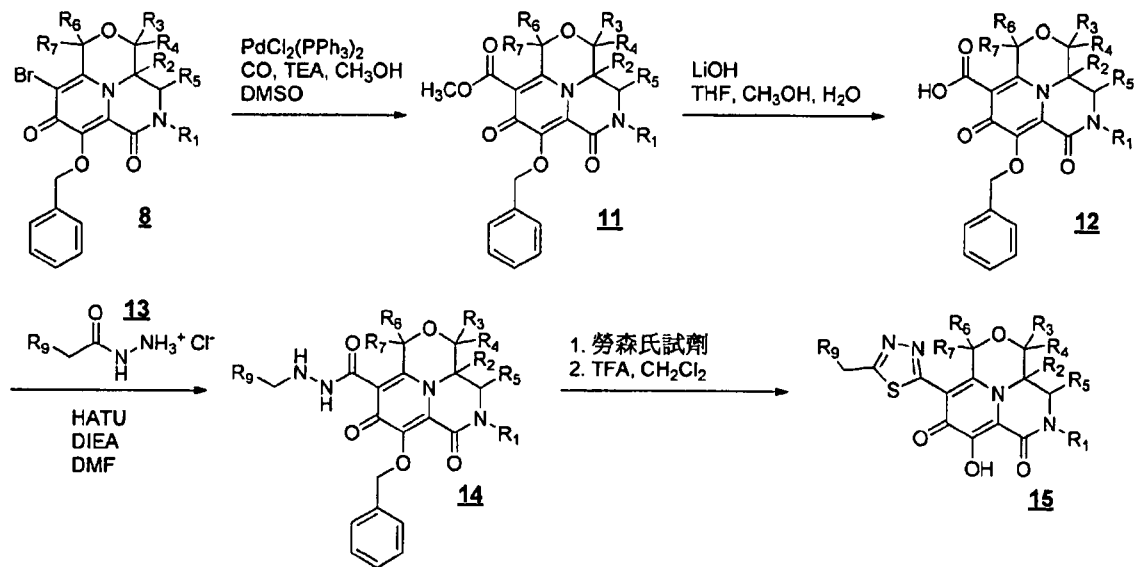
流程A



流程B描繪一種製備本發明中之化合物的方法，其中關鍵溴化中

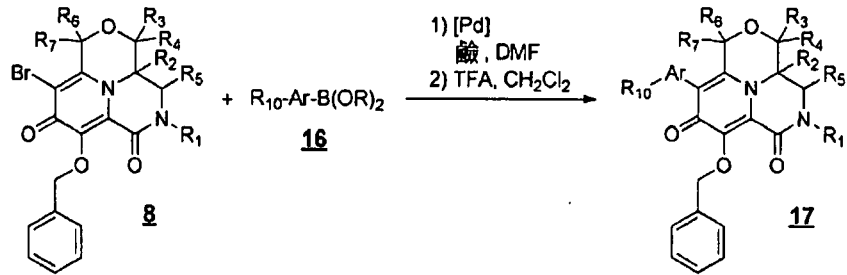
間物**8**在CH₃OH存在下羰基化以提供酯**11**。此酯在標準條件下皂化為羧酸**12**且隨後與醯肼**13**偶合以提供中間物**14**。在用勞森氏試劑(Lawesson's reagent)處理後，**14**環化為相應噻二唑，其隨後用TFA就地脫除保護基以提供式**15**之本發明之代表性化合物。

流程B



流程C描繪一種製備本發明中之化合物的方法，其中關鍵溴化中間物**8**在鈴木偶合(Suzuki coupling)條件下與形式**16**之芳基硼酸酯偶合以提供中間物芳烴產物，其在輕度酸性條件下用TFA脫除保護基以提供式**17**之本發明之代表性化合物。

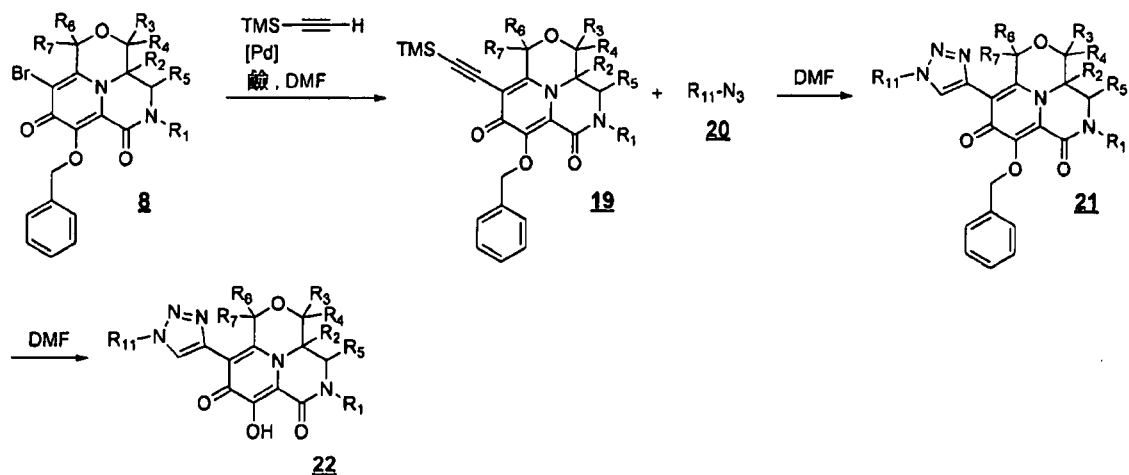
流程C



流程D描繪一種製備本發明中之化合物的方法，其中關鍵溴化中

間物**8**在蘭頭偶合(Sonogashia coupling)條件下與TMS炔構築嵌段偶合以提供形式**19**之中間物。**19**經歷與形式**20**之疊氮化物之[3+2]環加成以提供*N*鍵聯之形式**21**之三唑。**21**可在輕度酸性條件下用TFA容易地脫除保護基以提供式**22**之本發明之代表性化合物。

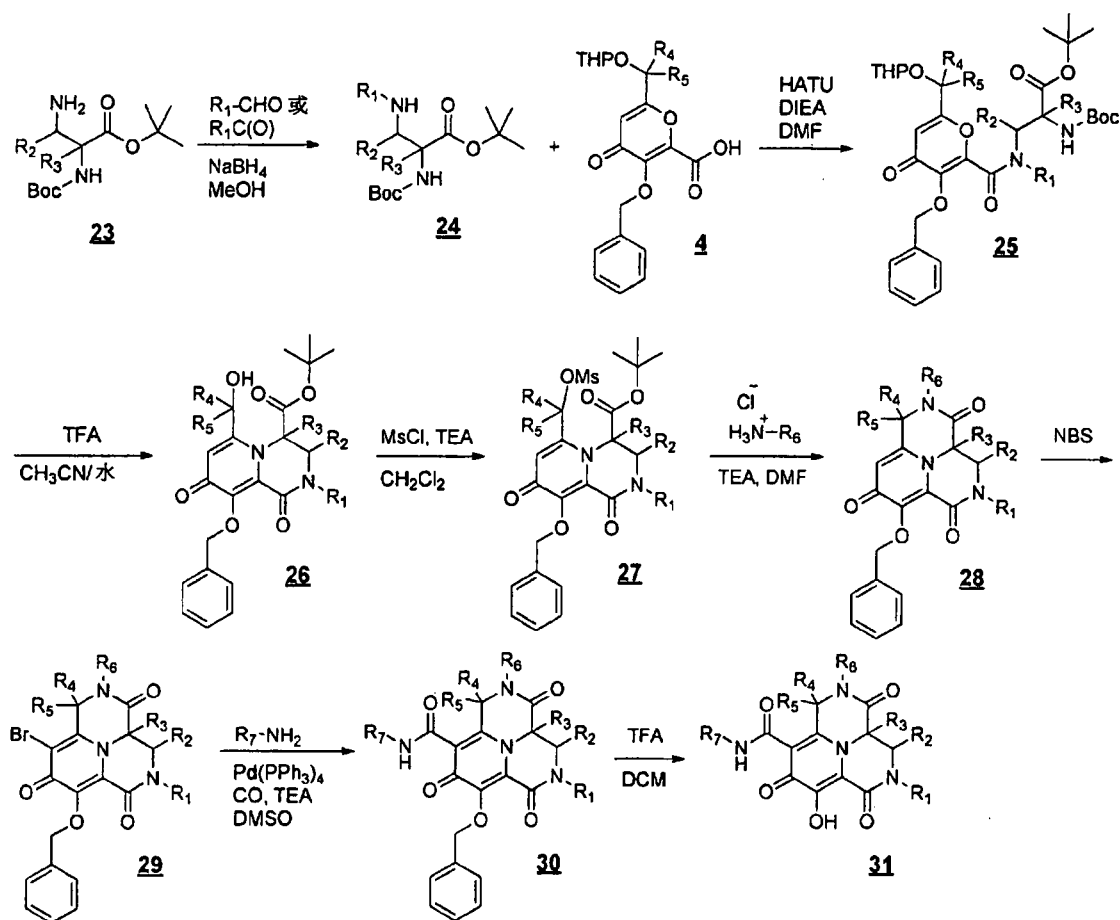
流程D



流程E描繪一種製備本發明化合物之通用方法，其中對掌性胺**23**與酮或醛之間的還原胺化提供關鍵胺構築嵌段**24**。此胺與羧酸**4**在標準條件下偶合以提供醯胺**25**。隨後，酸介導之去保護同時移除兩個保護基且促進環化以提供雙環酯**26**。**26**之一級醇在標準條件下之甲磺醯化獲得中間物**27**，其隨後在施力條件下經甲胺處理以同時分子間置換甲磺酸酯接著將所得二級胺分子內環化至側位酯上以提供三環哌嗪酮**28**。用NBS選擇性溴化、接著在羰化條件下醯胺化提供倒數第二個中間物**30**，其用TFA在輕度酸性條件下脫除保護基以提供式**31**之本發明之代表性化合物。

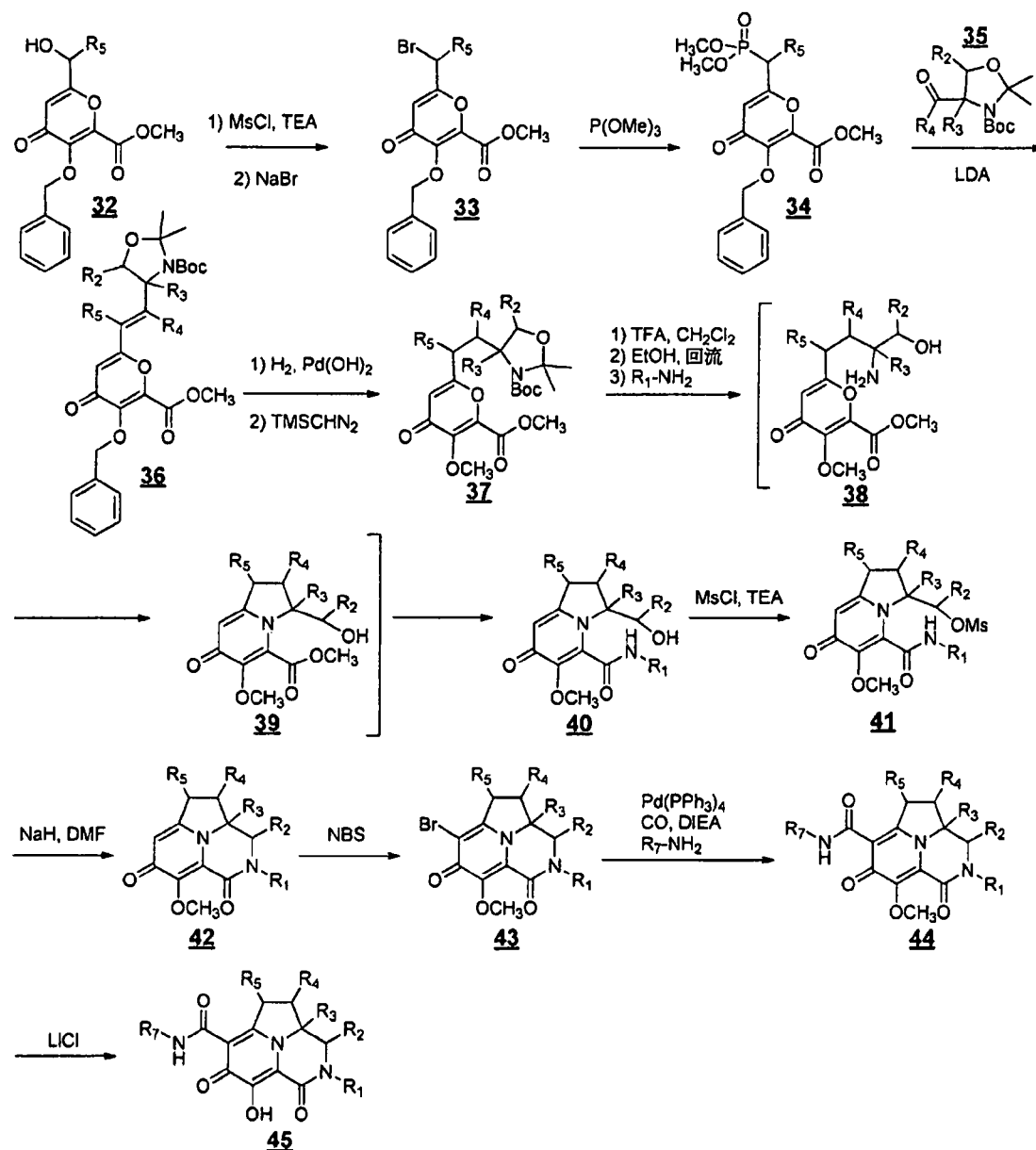
流程E之溴化物**29**為有價值之常見中間物。其以對映異構體之混合物形式形成，但此等對映異構體可在此階段容易地藉由製備型對掌性SFC分離以提供穩定單一對映異構體，該等對映異構體可在此及相關化學過程中推進。

流程E



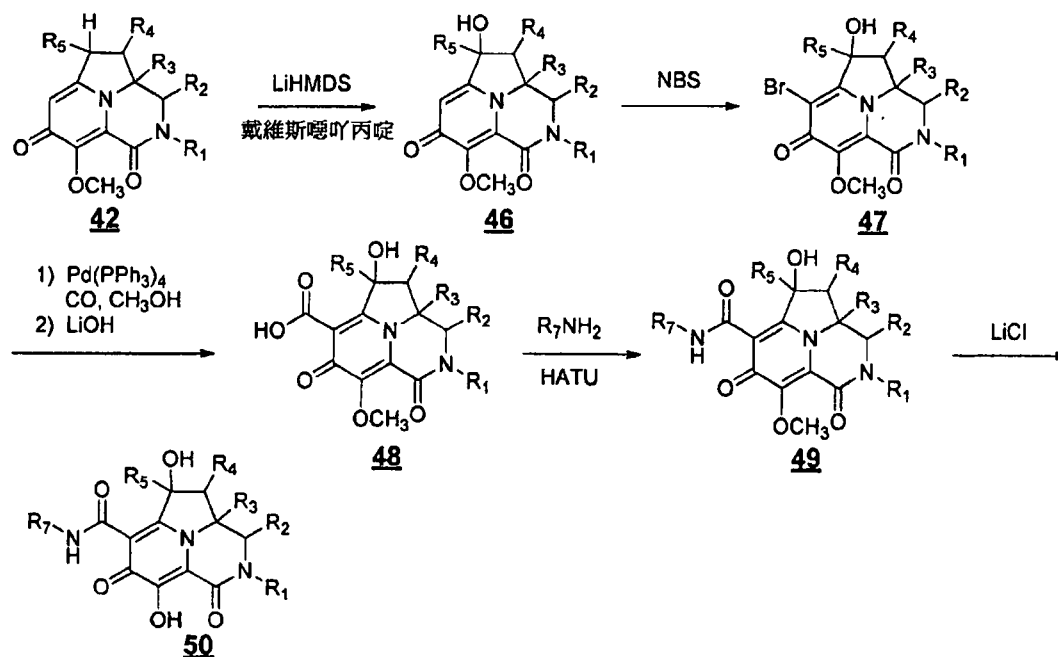
流程F描繪一種製備本發明化合物之通用方法，其中4-吡喃酮酯**32**首先轉化為相應苯甲基溴化物**33**，且隨後經由艾伯佐夫反應 (Arbuzov reaction)轉化為相應膦酸酯**34**。**34**經歷與對掌性羰基化合物**35**之烯化，其產物在標準條件下氫化且再受保護為**37**。藉由TFA介導之一鍋去保護、接著熱環化及就地醯化獲得關鍵雙環構築嵌段**40**。雖然**38**及**39**可經分離/表徵且獨立地進行指定操作，但其典型地一直進行至更穩定之**40**。游離羥基部分之甲磺醯化、接著環化提供關鍵三環構築嵌段**42**。**42**隨後選擇性溴化，且隨後進行由 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 催化之羰化醯胺化以提供倒數第二個醯胺中間物**44**。最終， LiCl 介導之脫甲基化提供式**45**之本發明之代表性化合物。

流程F



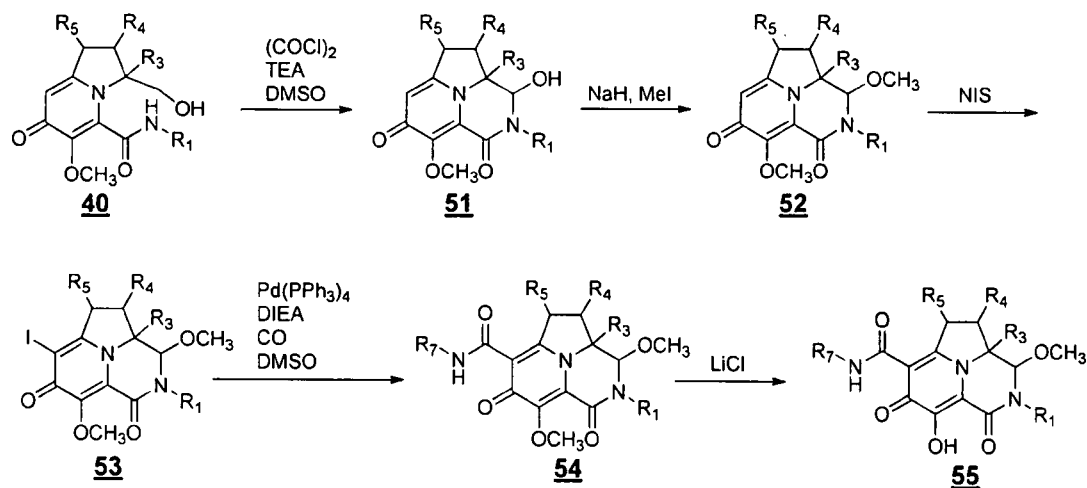
流程G描繪一種製備本發明化合物之通用方法，其中來自流程F之推進之三環中間物**42**可在苯甲基位置處在戴維斯(Davis)噁吡丙啶存在下氧化以提供醇**46**。使用類似於流程F中所述之方案，**46**經溴化、羧化及皂化以提供羧酸**48**。**48**隨後經歷標準醯胺偶合反應及隨後LiCl介導之脫甲基化以提供式**50**之本發明之代表性化合物。此指定步驟順序(羧化、皂化、醯胺偶合)已典型地經發現可與流程F中突出之更流線型一步驟羧化醯胺化(**43**至**44**)互換。

流程G



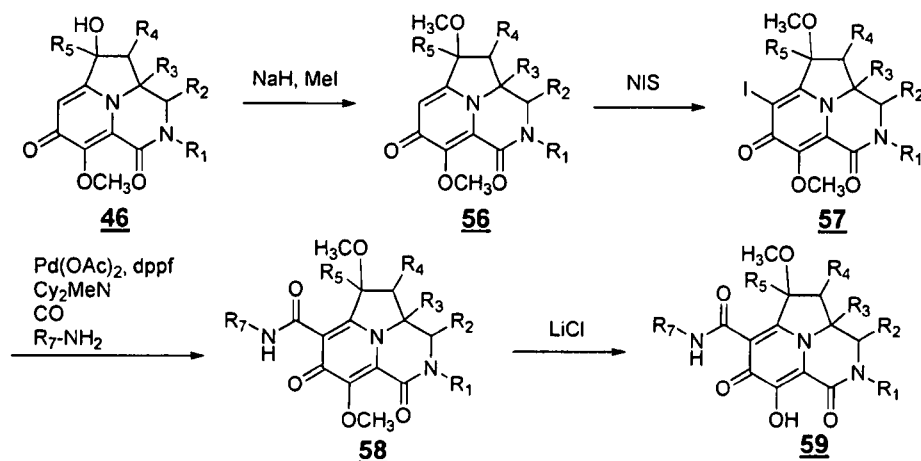
流程H描繪一種製備本發明化合物之通用方法，其中來自流程F之推進之雙環中間物**40**氧化為相應醛，導致側位醯胺部分就地環化以提供羥基三環**51**。此化合物隨後甲基化以提供**52**，且隨後經由類似於流程F中所示之順序推進以提供通式結構**55**之甲氧基化合物。

流程H



流程I描繪一種製備本發明化合物之通用方法，其中來自流程G之推進之三環中間物**46**經甲基化，且隨後經由類似於流程F中所示之順序推進以提供通式結構**59**之甲氧基化合物。

流程I



在前述流程中所述之製備本發明化合物之方法中，各種部分及取代基中之官能基(除前述流程中已明確提到者之外)在所用反應條件下及/或在所用試劑存在下可具有敏感性或反應性。該敏感性/反應性可干擾所要反應之進程，從而減少所要產物之產率或甚至可能阻礙其形成。因此，可能必需或需要保護任何相關分子上之敏感性或反應性基團。保護可藉助於習知保護基達成，該等保護基諸如 **Protective Groups in Organic Chemistry**，編輯 J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, **Protective Groups in Organic Synthesis**, John Wiley & Sons, 第3版, 1999 及第2版, 1991 中所述之保護基。保護基可在適宜後續階段使用此項技術中已知之方法移除。或者，干擾基團可在有關反應步驟之後引入分子中。

熟習有機合成之技術者應認識到合成具有多個反應官能基(諸如-OH及 NH_2)之化合物可能需要保護某些官能基(亦即，出於與特定反應條件化學相容之目的進行衍生)。此等化合物之各種官能基的適合保護基及其安裝及移除方法為有機化學技術中所熟知。此等方法中多者之概述可見於 Greene & Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 第3版 (1999) 中。

熟習有機合成之技術者亦應認識到視附接取代基之選擇而定，

合成式(I)化合物之一種途徑可能較適宜。另外，熟習相關技術者應認識到，在一些情況下，反應次序可能不同於本文所提供之反應次序以避免官能基不相容性，由此相應地調整合成途徑。

式**10**、**15**、**17**、**22**、**31**、**45**、**50**、**55**及**59**之化合物及其指定中間物可使用熟習有機合成技術者熟知之方法或例如以下實例中所述之方法進一步加工，以構成式(I)化合物之全部範疇。

所用起始物質及使用流程A-G中所述之方法製備的中間物必要時可使用習知技術(包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似技術)分離且純化。可使用習知方式(包括物理常數及光譜資料)來表徵該等物質。

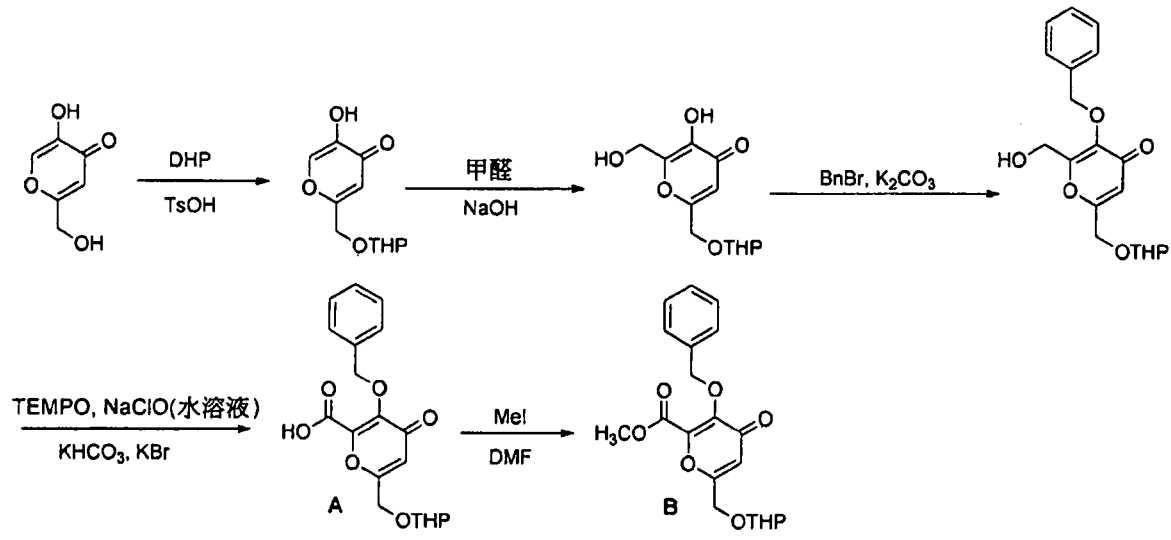
實例

通用方法

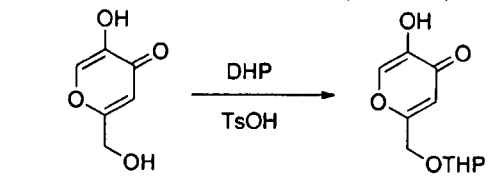
以下實例僅用於說明本發明及其實踐。該等實例不應解釋為對本發明之範疇或精神構成限制。在此等實例中，除非另有說明，否則所有溫度均為攝氏度，且「室溫」係指約20°C至約25°C範圍內之溫度。質譜(MS)係藉由電噴霧離子質譜分析(ESI)量測。¹H NMR光譜係在Varian或Bruker儀器上在400-500 MHz下記錄。除非另外陳述，否則在實驗程序中，本文所述之化合物係以外消旋混合物形式合成。

實例1

製備中間化合物**A**及**B**

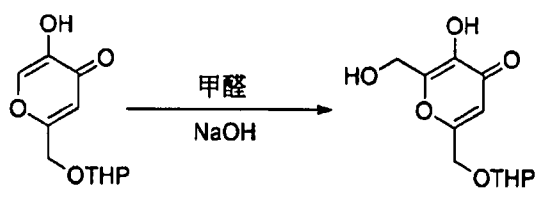


步驟1：5-羥基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-4H-吡喃-4-酮



向用N₂惰性氛圍淨化且維持之5 L 4頸圓底燒瓶中置放5-羥基-2-(羥甲基)-4H-吡喃-4-酮(225 g，1.58 mol)於CH₂Cl₂ (2 L)及DHP (158 g，1.88 mol)中之溶液。此繼之以在10℃下添加4-甲基苯-1-磺酸(2.7 g，15.68 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌3小時。隨後將反應物藉由添加0.5 N NaOH水溶液(20 mL)而淬滅。將所得混合物用鹽水(200 mL)洗滌。將有機層分離，且在真空中濃縮，以提供呈黃色固體狀之標題化合物(250 g)，其未經進一步純化即用於後續步驟。

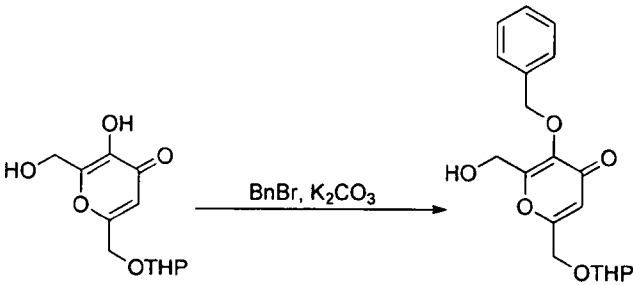
步驟2：3-羥基-2-(羥甲基)-6-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-4H-吡喃-4-酮



向用N₂惰性氛圍淨化且維持之5 L 4頸圓底燒瓶中置放5-羥基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-4H-吡喃-4-酮(250 g，1.11 mol)於水 (1 L)、甲醛(100 mL)及1 N NaOH水溶液(1 L)中之溶液。將所得溶液

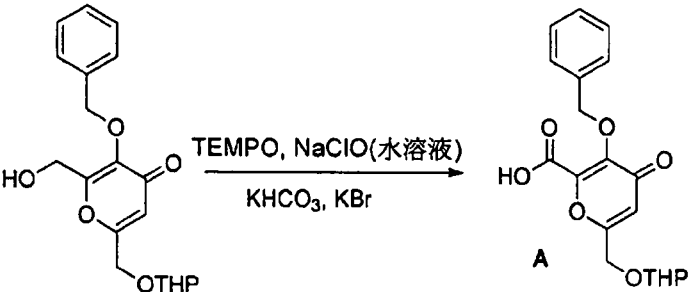
在室溫下攪拌隔夜。將溶液之 pH 值用 AcOH 調節至 pH=5，隨後用 EtOAc (3×500 mL) 萃取。將有機層合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，且在真空中濃縮，以提供呈黃色油狀之標題化合物(310 g，未經純化)，其未經進一步純化即用於後續步驟。

步驟3：3-(苯甲氧基)-2-(羥甲基)-6-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-甲基)-4H-吡喃-4-酮



向用 N₂ 惰性氛圍淨化且維持之 2 L 4 頸圓底燒瓶中置放 3-羥基-2-(羥甲基)-6-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-4H-吡喃-4-酮(310 g，1.21 mol)於 DMF (1.2 L) 中之溶液、K₂CO₃ (334 g，2.40 mol) 及溴甲苯 (217 g，1.27 mol)。將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時，且隨後傾入水 (5 L) 中。將所得溶液用 EtOAc (3×1000 mL) 萃取。將有機層合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，且在真空中濃縮，以提供呈黃色油狀之標題化合物(350 g，84% 經 2 個步驟)，其未經進一步純化即用於後續步驟。

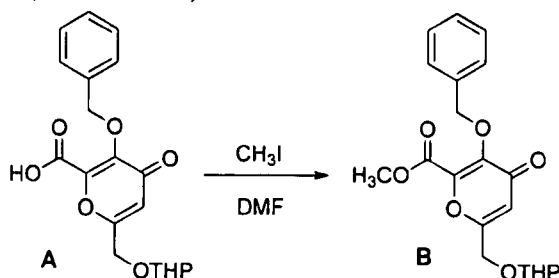
步驟4：3-(苯甲氧基)-4-側氧基-6-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-4H-吡喃-2-甲酸(中間物 A)



向用 N₂ 惰性氛圍淨化且維持之 10 L 4 頸圓底燒瓶中置放 3-(苯甲氧基)-2-(羥甲基)-6-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-4H-吡喃-4-酮(350

g, 1.01 mol)於CH₂Cl₂ (3.5 L)、TEMPO (3.16 g, 20.22 mmol)、1 N KHCO₃水溶液(300 mL)中之溶液，及溴化鉀(24 g, 201.68 mmol)於水(20 mL)中之溶液。此繼之以添加NaClO水溶液(748.6 g, 30%)，在0°C下攪拌下經30分鐘逐滴添加。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用冰/鹽浴冷卻至5°C，且用5% NaHSO₄水溶液將pH值調節至pH 3。將所得溶液用EtOAc (6×500 mL)萃取。將有機層合併，經Na₂SO₄乾燥，且在真空中濃縮，以提供呈白色固體狀之中間化合物**A** (125 g, 34%)。

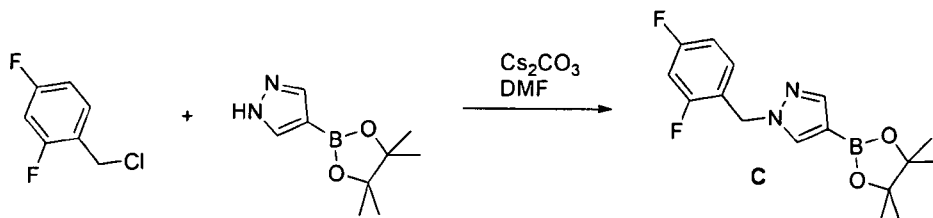
步驟5：3-(苯甲氧基)-4-側氧基-6-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-4H-哌喃-2-甲酸甲酯(中間物**B**)



向用氮氣惰性氛圍淨化且維持之2 L 4頸圓底燒瓶中置放3-(苯甲氧基)-4-側氧基-6-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-4H-哌喃-2-甲酸(125 g, 346.9 mmol)於DMF (600 mL)中之溶液、Cs₂CO₃ (226 g, 695.38 mmol)及碘甲烷(98.6 g, 694.66 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌16小時。隨後，將其傾入2 L水/冰中。將固體藉由過濾來收集，且在烘箱中在減壓下乾燥，以提供呈黃色固體狀之中間化合物**B** (105 g, 81%)。LRMS (+ESI) *m/z* = 375。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.44 (2H, d); 7.39-7.29 (3H, m); 6.58 (1H, s); 5.31 (2H, s); 4.74-4.72 (1H, d); 4.59-4.54 (1H, d); 4.40-4.35 (1H, d); 3.86-3.78 (4H, m); 3.58-3.54 (1H, m); 1.87-1.65 (6H, m)。

實例2

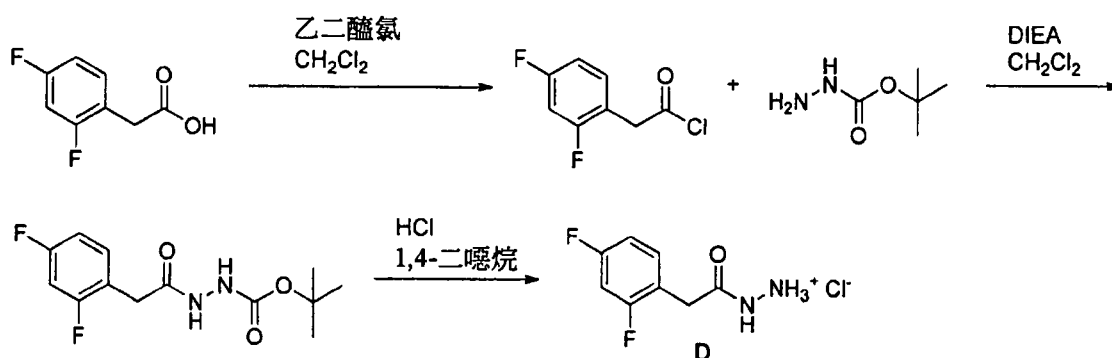
製備中間化合物**C**



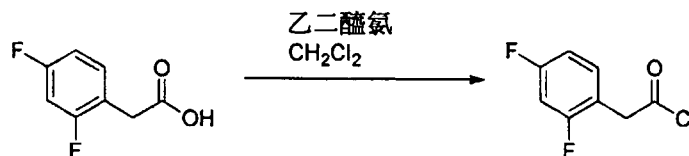
在室溫下將1-(氯甲基)-2,4-二氟苯(948 mg, 5.8 mL)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(750 mg, 3.87 mmol)於DMF (12 mL)中組合。隨後添加固體 Cs_2CO_3 (2.5 g, 7.73 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物經由燒結玻璃漏斗過濾, 且將濾液藉由逆相梯度溶離(50×250 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 27至62% CH_3CN /水, 具有0.1% TFA改質劑, 經30 min, 在90 mL/min下)來直接純化, 以提供呈橙色油狀之中間化合物C (540 mg, 44%)。LRMS (+ESI) m/z = 321.4。

實例3

製備中間化合物D



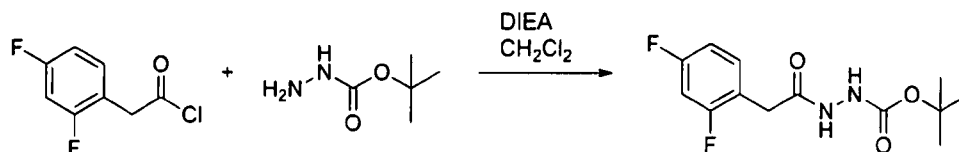
步驟1：2-(2,4-二氟苯基)乙醯氯



向2-(2,4-二氟苯基)乙酸(1.15 g, 6.68 mmol)於 CH_2Cl_2 (66.8 mL)中之溶液中相繼添加乙二醯氯(4.01 mL, 8.02 mmol)及2滴DMF。將溶液在室溫下攪拌2小時, 且隨後在真空中濃縮至乾燥。將所得未經純化之殘餘物(1.27 g)未經進一步純化即用於後續步驟, 假定為定量轉

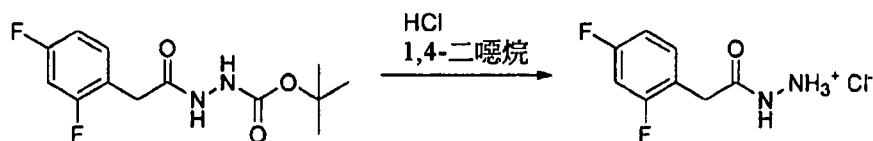
化。

步驟2：2-(2-(2,4-二氟苯基)乙醯基)肼甲酸第三丁酯



將未經純化之2-(2-(2,4-二氟苯基)乙醯氯)(0.406 g, 2.13 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液逐滴添加至肼甲酸第三丁酯(0.282 g, 2.130 mmol)及DIEA (0.446 ml, 2.56 mmol)於CH₂Cl₂ (21.3 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，且隨後依序用1 N HCl水溶液(30 mL)及飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，且在真空中濃縮，且將所得未經純化之殘餘物(0.564 g)未經進一步純化即用於後續步驟。

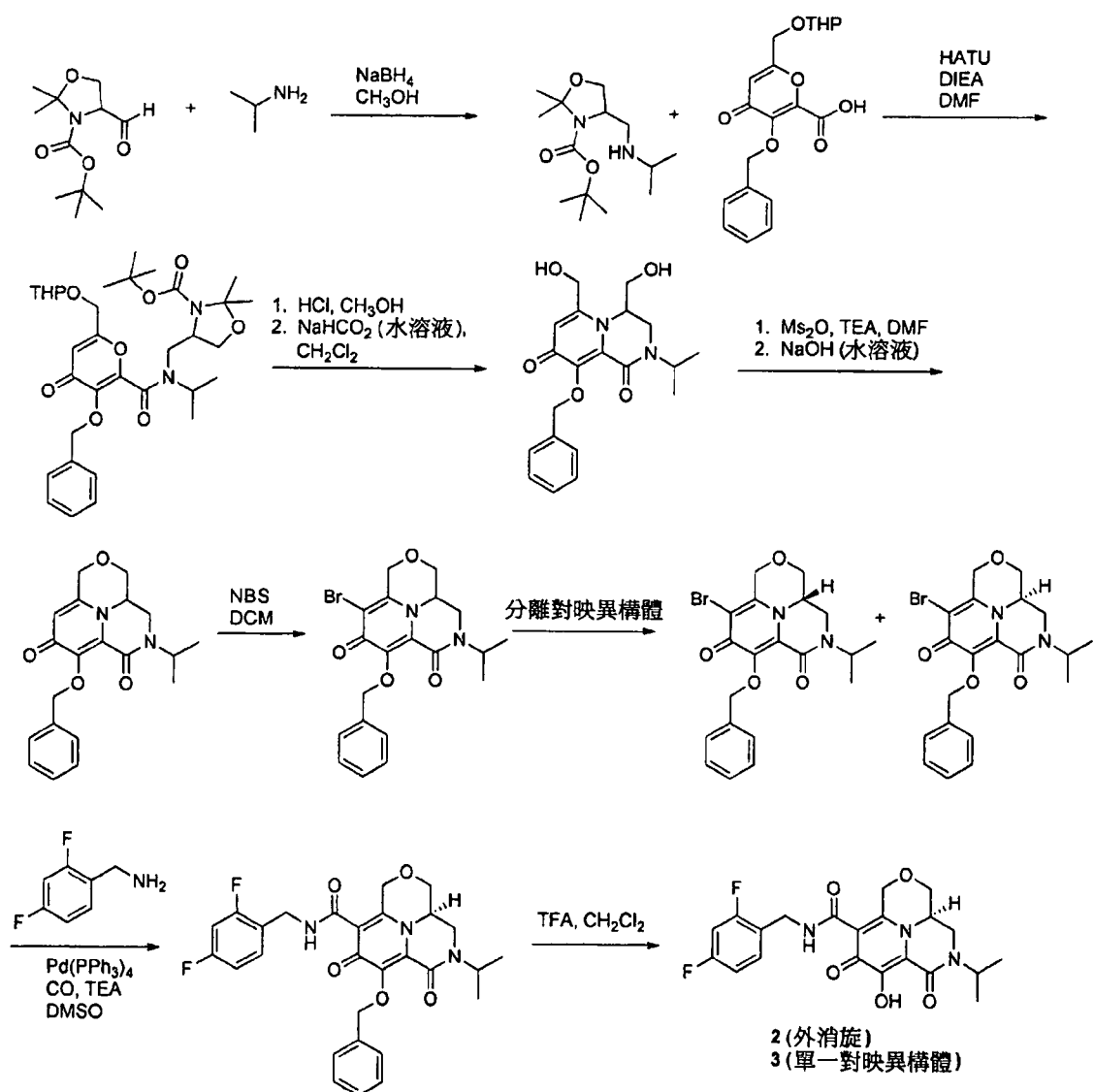
步驟3：2-(2-(2,4-二氟苯基)乙醯基)肼鹽酸鹽



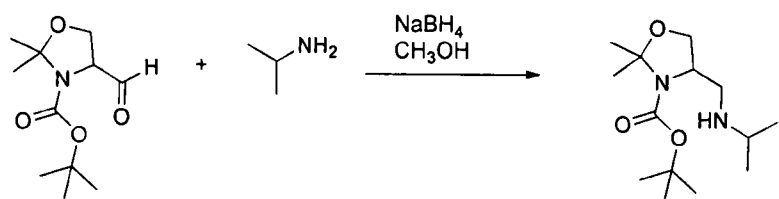
向未經純化之2-(2-(2,4-二氟苯基)乙醯基)肼甲酸第三丁酯(0.564 g, 1.970 mmol)於1,4-二噁烷(19.70 mL)中添加4 N HCl之1,4-二噁烷溶液(1.72 mL, 6.90 mmol)，且在室溫下攪拌2天。將反應混合物在真空中濃縮，且將所得鹽酸鹽(0.395 g)未經進一步純化即用於後續化學過程。LRMS (+ESI) m/z = 187.1。

實例4

製備化合物2及3



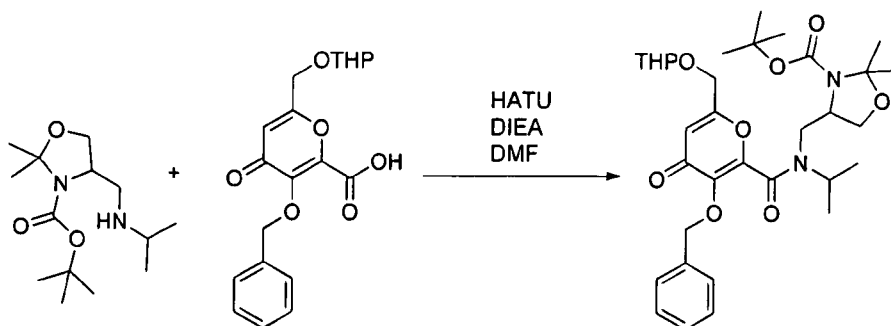
步驟1：4-((異丙基胺基)甲基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯



向4-甲醯基-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯(10 g, 43.6 mmol)於CH₃OH (87 mL)中添加異丙胺(14.86 mL, 174 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫，且添加NaBH₄ (4.95 g, 131 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。添加飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)，且將漿液用約4:1 CH₂Cl₂/EtOH (2×500 mL)萃取。將有機物合併，且濃縮，以提供呈淺黃色油狀之標題化合物(11.9 g，

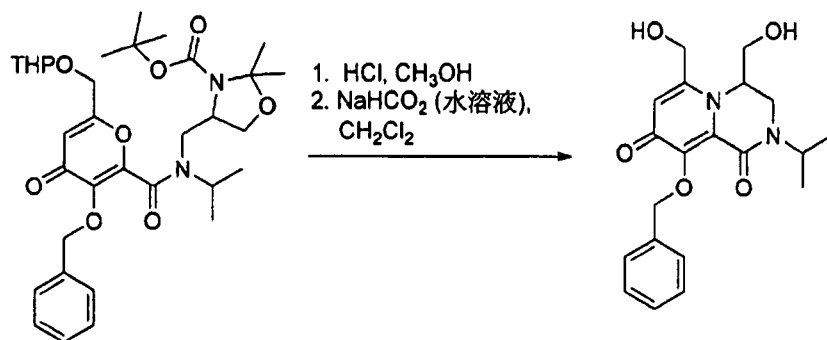
99%)。LRMS (+ESI) m/z = 273.5。

步驟2：4-((3-(苯甲氧基)-N-異丙基-4-側氧基-6-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-4H-哌喃-2-甲醯胺基)甲基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯



將4-((異丙基胺基)甲基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯(10 g, 36.7 mmol)及中間物A (12.4 g, 34.4 mmol)於DMF (68.8 mL)中之溶液相繼用HATU (14.39 g, 37.9 mmol)及DIEA (18.03 mL, 103 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，且隨後分配於水(300 mL)與EtOAc (500 mL)之間。將有機相用水(2×300 mL)及鹽水(1×200 mL)洗滌，且隨後經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。將所得殘餘物(約24 g)未經進一步純化即用於後續步驟。LRMS (+ESI) m/z = 615.4。

步驟3：9-(苯甲氧基)-4,6-雙(羥甲基)-2-異丙基-3,4-二氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,8(2H)-二酮



將4-((3-(苯甲氧基)-N-異丙基-4-側氧基-6-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-4H-哌喃-2-甲醯胺基)甲基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三

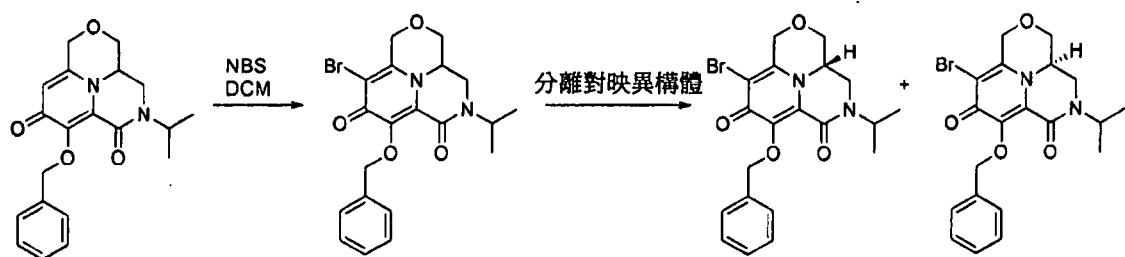
丁酯(21.2 g, 34.5 mmol)於CH₃OH (86 mL)中之溶液用濃HCl (7.18 mL, 86 mmol)處理，且在70℃下攪拌30分鐘。將混合物在真空中濃縮，及將殘餘物懸浮於CH₂Cl₂ (100 mL)中，用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)處理，劇烈攪拌20分鐘，且隨後將各層分離。將水相用約4:1 CH₂Cl₂/EtOH (3×500 mL)反萃取。將有機層合併，且在真空中濃縮，以提供呈茶色泡沫狀之標題化合物(12.8 g)，其未經一般純化即用於後續步驟。LRMS (+ESI) m/z = 373.3。

步驟4：7-(苯甲氧基)-5-異丙基-3,3a,4,5-四氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-6,8-二酮



將9-(苯甲氧基)-4,6-雙(羥甲基)-2-異丙基-3,4-二氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,8(2H)-二酮(12.8 g, 34.4 mmol)於DMF (344 mL)中之溶液用TEA (9.58 mL, 68.7 mmol)處理，且冷卻至0℃。將混合物用甲磺酸酐(5.99 g, 34.4 mmol)處理，且在0℃下攪拌20分鐘。將混合物用1 N NaOH水溶液(172 mL, 172 mmol)處理，且在0℃下攪拌20分鐘。隨後，將反應混合物用CH₂Cl₂ (400 mL)萃取。將水相用約4:1 CH₂Cl₂:EtOH混合物(2×500 mL)反萃取。將有機相合併，且總體積減少至約250 mL(主要為DMF)，且所得溶液未經進一步純化即進入後續步驟，假定為定量轉化。LRMS (+ESI) m/z = 355.2。

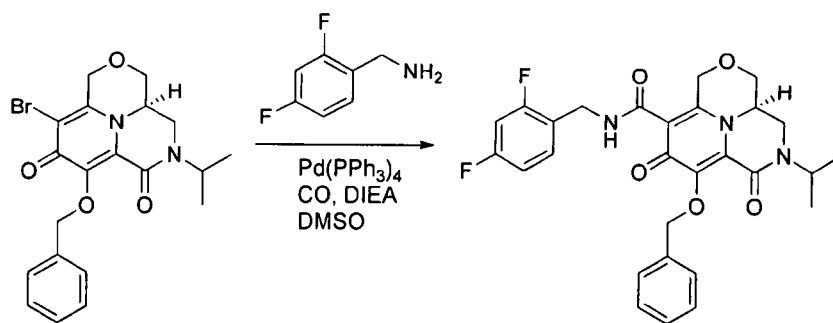
步驟5：(S)及(R)-7-(苯甲氧基)-9-溴-5-異丙基-3,3a,4,5-四氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-6,8-二酮



將來自先前步驟的未經純化之7-(苯甲氧基)-5-異丙基-3,3a,4,5-四氫-1H-2-氧雜-3a,5-二氮雜萘-6,8-二酮於約250 mL DMF (12 g, 33.9 mmol)中之溶液用DCM (100 mL, 0.1 M總濃度)稀釋，用NBS (9.04 g, 50.8 mmol)處理，且在室溫下攪拌10分鐘。將混合物濃縮，且分配於水(300 mL)與EtOAc (400 mL)之間。將水相用EtOAc (400 mL)及隨後用CH₂Cl₂ (400 mL)反萃取。將經合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠梯度溶離(RediSep-Rf-330 g, 0至100% [10% MeOH於CH₂Cl₂中]/CH₂Cl₂, 35分鐘梯度)來純化，以提供呈橙色油狀之標題外消旋化合物(6.8 g, 45.6%經4個步驟，約80%純)。LRMS (+ESI) m/z = 433.3。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, J = 7.4 Hz, 2 H); 7.33-7.35 (m, 3 H); 5.34 (d, J = 9.4 Hz, 1 H); 5.04 (d, J = 9.4 Hz, 1 H); 4.94 (d, J = 16.7 Hz, 1 H); 4.80-4.82 (m, 1 H); 4.71 (d, J = 16.8 Hz, 1 H); 4.01-4.07 (m, 2 H); 3.74 (t, J = 11.3 Hz, 1 H); 3.31 (t, J = 12.8 Hz, 1 H); 2.96-2.98 (m, 1 H); 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3 H); 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

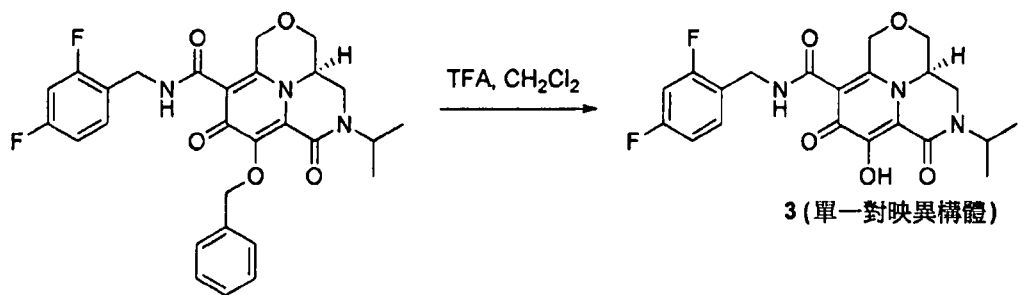
藉由對掌性製備型SFC (2 cm×25 cm OD-H管柱；等濃度[50% (0.1% DEA/CH₃OH)]/[50% CO₂]; 50 mL/min流速；220 nm)分離對映異構體，以提供呈茶色固體狀之(S)及(R)-7-(苯甲氧基)-9-溴-5-異丙基-3,3a,4,5-四氫-1H-2-氧雜-3a,5-二氮雜萘-6,8-二酮。第二溶離對映異構體經測定為所關注之對映異構體。

步驟6：(R)-7-(苯甲氧基)-N-(2,4-二氟苯甲基)-5-異丙基-6,8-二側氧基-3,3a,4,5,6,8-六氫-1H-2-氧雜-3a,5-二氮雜萘-9-甲醯胺



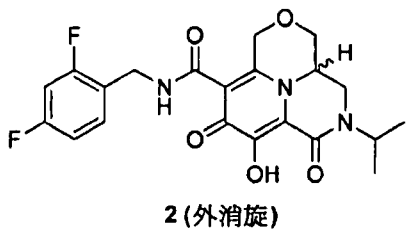
將 (*R*)-7-(苯甲氧基)-9-溴-5-異丙基-3,3a,4,5-四氫-1H-2-氧雜-3a,1,5-二氮雜萘-6,8-二酮(200 mg, 0.462 mmol)、DIEA (0.403 mL, 2.308 mmol)、(2,4-二氟苯基)甲胺(264 mg, 1.846 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (213 mg, 0.185 mmol)於DMSO (15.4 mL)中之懸浮液用N₂流脫氣，將燒瓶抽空，且用CO_(g)回填三次。將反應混合物在CO_(g)氛圍(氣球)下在100℃下攪拌16小時。將混合物分配於水(50 mL)與EtOAc (50 mL)之間。將有機相用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由逆相梯度溶離(30×150 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 5至95% CH₃CN/水，具有0.1% TFA改質劑，經20 min，在40 mL/min下)來純化，以提供呈茶色泡沫狀之標題化合物(167 mg, 69%)。LRMS (+ESI) *m/z* = 524.3。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 11.03 (s, 1 H); 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H); 7.33-7.35 (m, 4 H); 6.81-6.83 (m, 2 H); 5.73 (d, *J* = 18.4 Hz, 1 H); 5.40 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H); 5.17-5.18 (m, 2 H); 4.88-4.89 (m, 1 H); 4.58-4.60 (m, 2 H); 4.21-4.24 (m, 2 H); 3.59 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H); 3.28-3.30 (m, 1 H); 3.12 (t, *J* = 12.4 Hz, 1 H); 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H); 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H)。

步驟7：(*R*)-N-(2,4-二氟苯甲基)-7-羥基-5-異丙基-6,8-二側氧基-3,3a,4,5,6,8-六氫-1H-2-氧雜-3a,1,5-二氮雜萘-9-甲醯胺(化合物3)



將(R)-7-(苯甲氧基)-N-(2,4-二氟苯甲基)-5-異丙基-6,8-二側氧基-3,3a,4,5,6,8-六氫-1H-2-氧雜-3a,1,5-二氮雜萘-9-甲醯胺(167 mg, 0.319 mmol)於TFA (1.5 mL, 19.47 mmol)中之溶液加熱至60℃，且攪拌10分鐘。將混合物在真空中濃縮，且藉由逆相梯度溶離(30×150 mm (5 um) Sunfire Prep C18; 5至95% CH₃CN/水，具有0.1% TFA改質劑，經20 min，在40 mL/min下)來直接純化，以提供呈灰白色結晶固體狀之化合物2 (83.8 mg, 60.6%)。LRMS (+ESI) m/z = 434.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.71 (s, 1 H); 7.36 (q, J = 7.8 Hz, 1 H); 6.78-6.81 (m, 2 H); 5.52 (d, J = 17.9 Hz, 1 H); 5.09 (d, J = 17.9 Hz, 1 H); 4.92-4.94 (m, 1 H); 4.56 (bm, 2 H); 4.24-4.27 (m, 2 H); 3.72 (t, J = 10.7 Hz, 1 H); 3.40-3.42 (m, 2 H); 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。

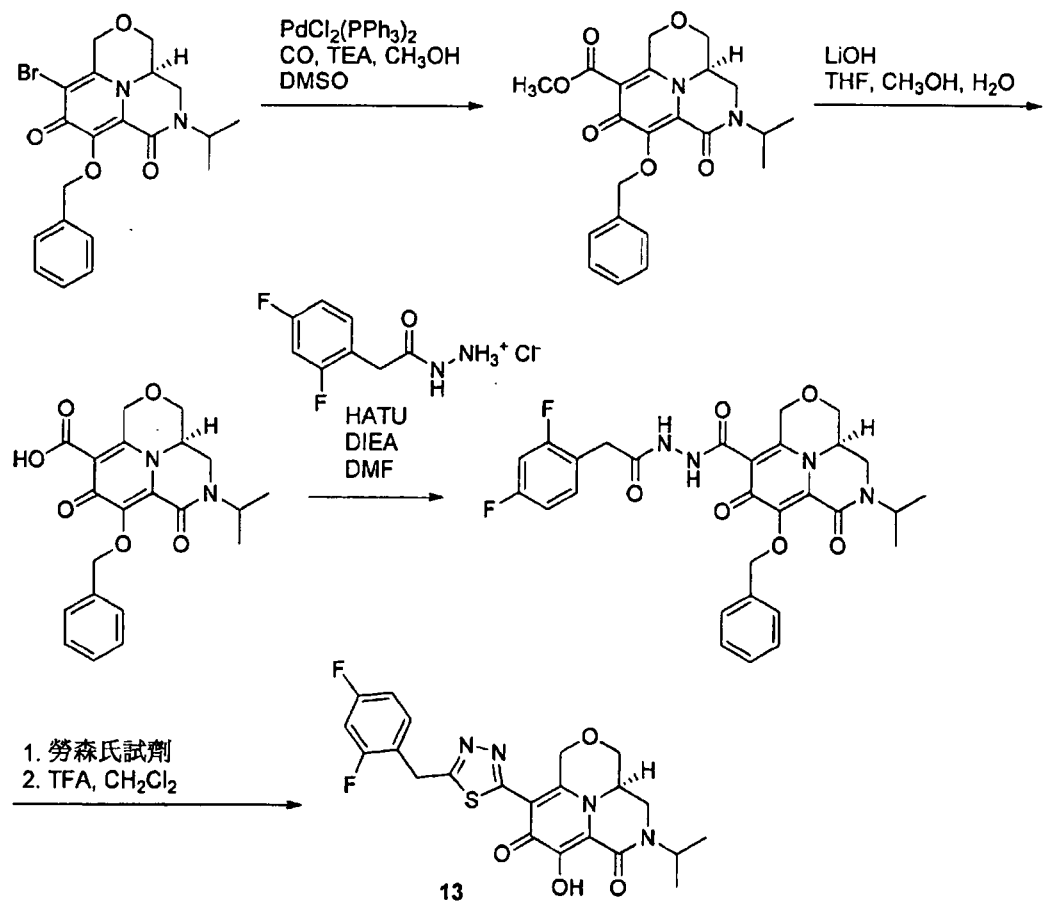
外消旋7-(苯甲氧基)-9-溴-5-異丙基-3,3a,4,5-四氫-1H-2-氧雜-3a,1,5-二氮雜萘-6,8-二酮亦根據上文所述之方法繼續進行，以提供外消旋化合物2：



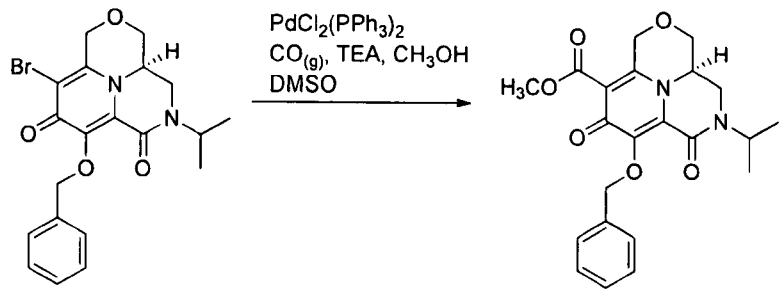
LRMS (+ESI) m/z = 434.2

實例5

製備化合物13



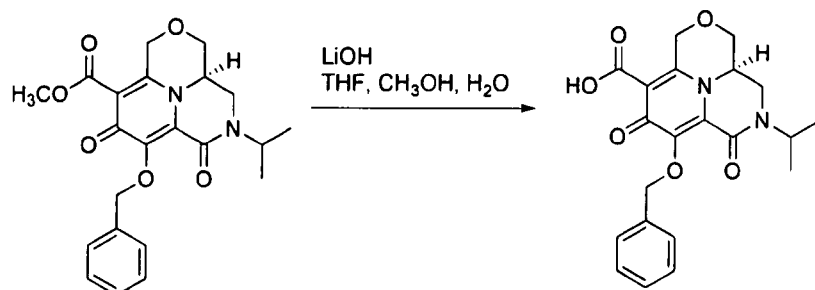
步驟1：7-(苯甲氧基)-5-異丙基-6,8-二側氧基-3,3a,4,5,6,8-六氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-9-甲酸甲酯



將7-(苯甲氧基)-9-溴-5-異丙基-3,3a,4,5-四氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-6,8-二酮(實例4，100 mg，0.231 mmol)、DIEA (202 μl，1.154 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (107 mg，0.092 mmol)於DMSO (5770 μl)及CH₃OH (1923 μl)中之懸浮液用N₂脫氣2分鐘。隨後，將燒瓶抽空，且用CO_(g)回填三次。將反應混合物加熱至90℃，且在CO_(g)氛圍(氣球)下攪拌16小時。將混合物經由注射器過濾器過濾，且將濾液藉由逆相梯度溶離 (30×150 mm (5 μm) Sunfire Prep C18；5至95% CH₃CN/水，具有0.1%

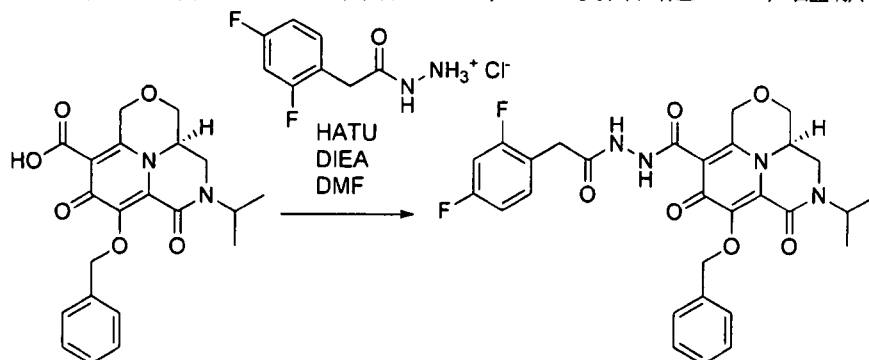
TFA改質劑，經20 min，在40 mL/min下)來直接純化，以提供呈黃色膜狀之標題化合物(14 mg，14.7%)。LRMS (+ESI) m/z = 413.2。

步驟2：7-(苯甲氧基)-5-異丙基-6,8-二側氧基-3,3a,4,5,6,8-六氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-9-甲酸



向7-(苯甲氧基)-5-異丙基-6,8-二側氧基-3,3a,4,5,6,8-六氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-9-甲酸甲酯(14 mg，0.034 mmol)於THF (226 μ l)、CH₃OH (56.6 μ l)及水(56.6 μ l)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(1.42 mg，0.034 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。隨後，將反應混合物以1 N HCl中和，在真空中濃縮，且未經進一步純化即用於後續步驟，假定為定量轉化。LRMS (+ESI) m/z = 399.2。

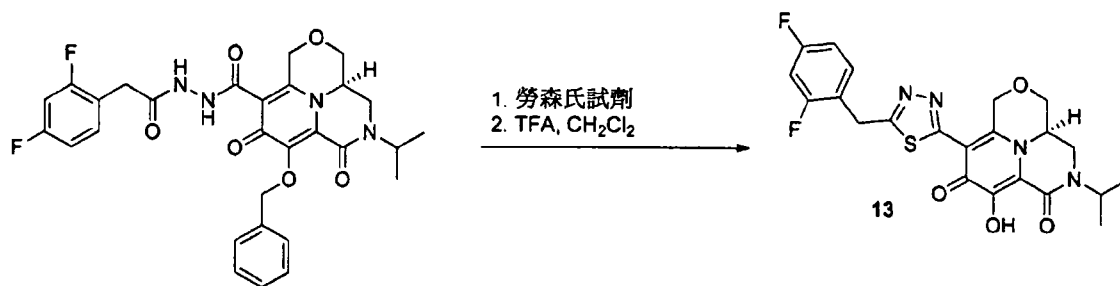
步驟3：7-(苯甲氧基)-N'-(2-(2,4-二氟苯基)乙醯基)-5-異丙基-6,8-二側氧基-3,3a,4,5,6,8-六氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-9-甲醯肼



向未經純化之7-(苯甲氧基)-5-異丙基-6,8-二側氧基-3,3a,4,5,6,8-六氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-9-甲酸(13.5 mg，0.034 mmol)於DMF (339 μ l)中之溶液中添加2-(2,4-二氟苯基)乙醯肼鹽酸鹽 (9.05 mg，0.041 mmol)、DIEA (23.67 μ l，0.136 mmol)及HATU (14.17 mg，0.037 mmol)。將溶液在室溫下攪拌10分鐘，且隨後藉由逆相梯度溶離

(30×150 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 5至95% CH₃CN/水，具有0.1% TFA改質劑，經20 min，在40 mL/min下)來直接純化，以提供呈淺黃色膜狀之標題化合物(8.5 mg，44.3%)。LRMS (+ESI) m/z = 567.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.92 (s, 1 H); 8.63 (s, 1 H); 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 2 H); 7.25-7.40 (m, 4 H); 6.80-6.85 (m, 2 H); 5.61 (d, J = 18.0 Hz, 1 H); 5.23 (d, J = 9.4 Hz, 1 H); 5.05-5.08 (m, 2 H); 4.76-4.79 (m, 1 H); 4.02-4.09 (m, 2 H); 3.63 (s, 2 H); 3.55 (t, J = 11.1 Hz, 1 H); 3.21 (t, J = 12.5 Hz, 1 H); 2.94 (d, J = 13.7 Hz, 1 H); 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

步驟4：9-(5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-羥基-5-異丙基-3,3a,4,5-四氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-6,8-二酮

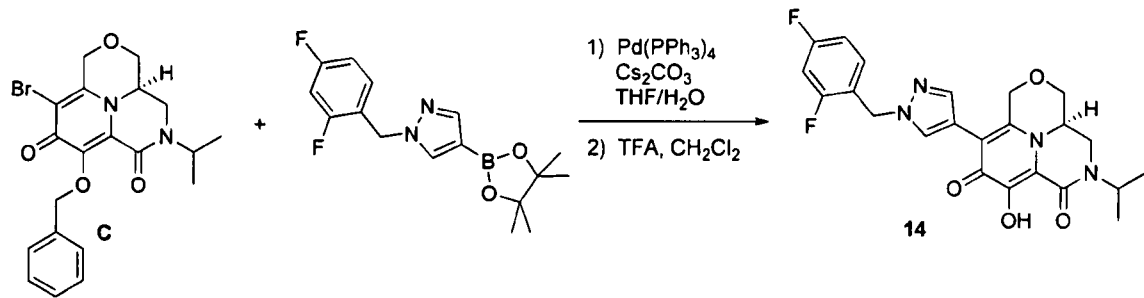


將7-(苯甲氧基)-N'-(2-(2,4-二氟苯基)乙醯基)-5-異丙基-6,8-二側氧基-3,3a,4,5,6,8-六氫-1H-2-氧雜-3a1,5-二氮雜萘-9-甲醯肼(8.4 mg，0.015 mmol)於THF (148 μl)中之溶液用勞森氏試劑(Lawesson's Reagent) (6.60 mg，0.016 mmol)處理，且在60℃下攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮，用TFA (228 μl，2.97 mmol)處理，且在60℃下攪拌15分鐘。將反應混合物再次在真空中濃縮，且隨後藉由逆相梯度溶離(30×150 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 5至95% CH₃CN/水，具有0.1% TFA改質劑，經20 min，在40 mL/min下)來純化，以提供呈茶色固體狀之化合物13 (5.5 mg，75%)。LRMS (+ESI) m/z = 475.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); 6.83-6.85 (m, 2

H); 5.67 (d, $J = 18.2$ Hz, 1 H); 5.20 (d, $J = 18.2$ Hz, 1 H); 4.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H); 4.44 (s, 2 H); 4.31 (t, $J = 15.1$ Hz, 2 H); 3.84 (t, $J = 10.3$ Hz, 1 H); 3.44-3.47 (m, 2 H); 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H); 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H)。

實例6

製備化合物14

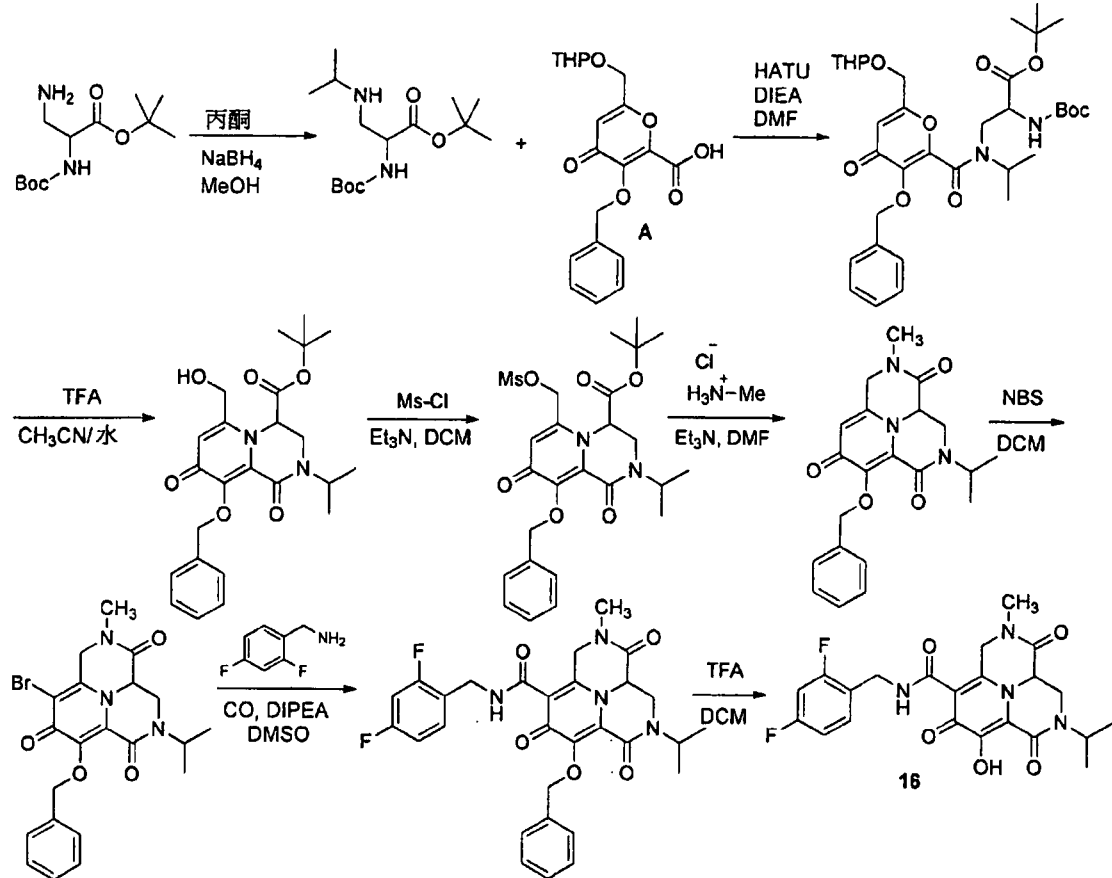


將7-(苯甲氧基)-9-溴-5-異丙基-3,3a,4,5-四氫-1H-2-氧雜-3a,1,5-二氫雜萘-6,8-二酮(實例4, 15 mg, 0.035 mmol)、1-(2,4-二氟苯甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(22.17 mg, 0.069 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (4.00 mg, 3.46 μmol)及Cs₂CO₃ (22.56 mg, 0.069 mmol)於THF (700 μl)及水(70 μl)中之懸浮液在N₂流下脫氣1分鐘，封入壓力小瓶中，且在110℃下攪拌16小時。隨後，將混合物冷卻至室溫，且用TFA(500 μl)處理，加熱至60℃，且攪拌10分鐘。將混合物濃縮，且藉由逆相梯度溶離(30×150 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 5至95% CH₃CN/水，具有0.1% TFA改質劑，經20 min，在40 mL/min下)來直接純化，以提供呈茶色膜狀之化合物**14** (8.2 g, 52%)。LRMS (+ESI) $m/z = 457.2$ 。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (s, 1 H); 7.46 (s, 1 H); 7.38-7.40 (m, 1 H); 6.82-6.90 (m, 2 H); 5.35 (dd, $J = 19.7, 15.5$ Hz, 2 H); 4.97-4.98 (m, 1 H); 4.86 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H); 4.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H); 4.27 (dd, $J = 11.8, 4.5$ Hz, 1 H); 4.19-4.21 (m, 1 H); 3.75 (t, $J = 10.9$ Hz, 1 H); 3.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H); 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

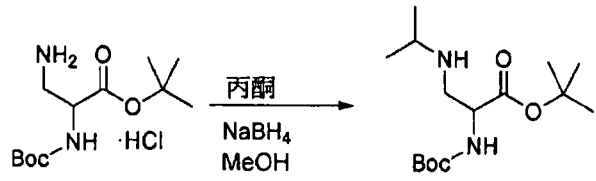
1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

實例7

製備化合物16



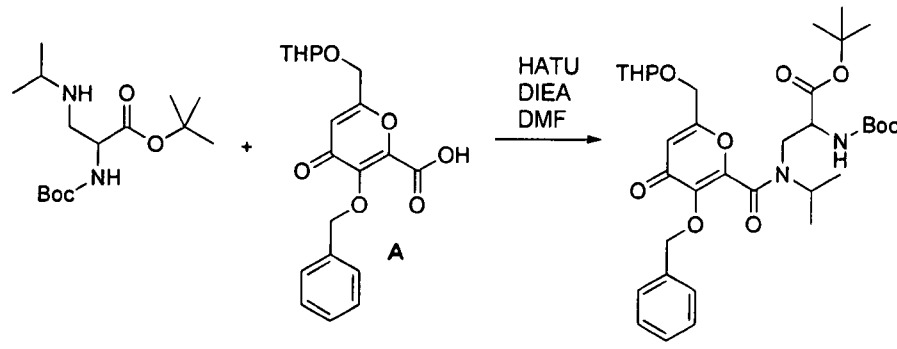
步驟1：2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(異丙基胺基)丙酸第三丁酯



向3-胺基-2-((第三丁氧羰基)胺基)丙酸第三丁酯鹽酸鹽(16.9 mmol，5 g)於CH₃OH (33.7 mL)中添加丙酮(84 mmol，6.2 mL)。將所得混合物在50℃下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫，且添加NaBH₄ (51 mmol，1.9 g)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。添加飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)，且將混合物用CH₂Cl₂ (3×200 mL)萃取。將有機物合併，且在真空中濃縮，以提供呈無色油狀之標題化合物(5.1

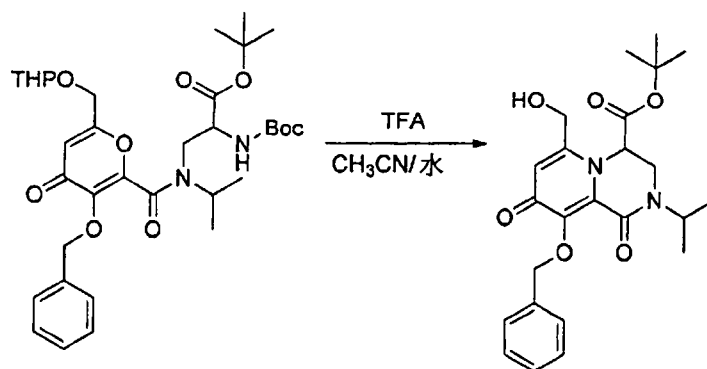
g , 100%) 。 LRMS (+ESI) m/z = 303.2 。 ^1H NMR (499 MHz, DMSO): δ 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 3.92 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 2.74 (d, J = 5.9 Hz, 2 H); 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 1.39 (app s, 18 H); 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3 H); 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3 H) 。

步驟2：3-(3-(苯甲氧基)-N-異丙基-4-側氧基-6-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-4H-哌喃-2-甲醯胺基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)丙酸第三丁酯



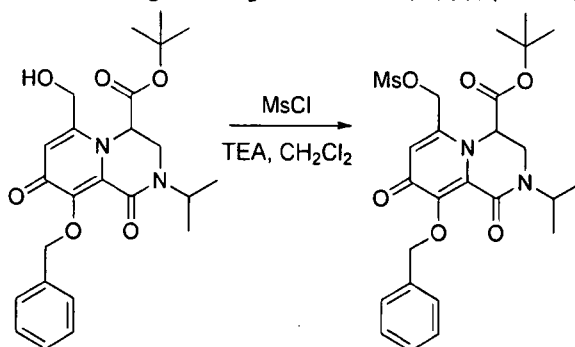
向2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(異丙基胺基)丙酸第三丁酯(17 mmol , 5.1g)於DMF (43.5 mL)中相繼添加中間物A (13 mmol , 3.6 g) 以及DIEA (39.1 mmol , 6.8 mL)及HATU (19.6 mmol , 7.4 g) 。將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘。將反應混合物用EtOAc (600 mL)稀釋，且依序用飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)及水(3×200 mL)洗滌，且將有機層分離。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮。將殘餘物藉由SiO₂梯度溶離(330 g SiO₂，含0至100% EtOAc之己烷)來純化，以提供黃色膠狀之標題化合物(6.5 g , 77%) 。 LRMS (+ESI) m/z = 645.4 。

步驟3：9-(苯甲氧基)-6-(羥甲基)-2-異丙基-1,8-二側氧基-2,3,4,8-四氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-4-甲酸第三丁酯



向3-(3-(苯甲氧基)-N-異丙基-4-側氧基-6-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-4H-哌喃-2-甲醯胺基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)丙酸第三丁酯(4.9 mmol, 3.5g)於95:5 CH₃CN/水混合物(245 mL)中添加濃TFA(150 mmol, 11.3 mL)。將所得混合物在70℃下攪拌5小時。將混合物冷卻至室溫，且用CH₂Cl₂ (600 mL)稀釋。將有機層小心地以飽和NaHCO₃水溶液中中和，依序用飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)及水(200 mL)洗滌，且隨後將有機層分離。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮，以提供呈淺黃色泡沫狀之標題化合物(1.6 g, 73%)，其未經進一步純化即進行後續步驟。LRMS (+ESI) m/z = 443.3。

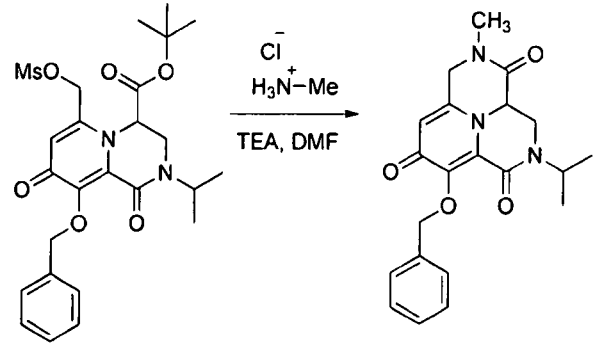
步驟4：9-(苯甲氧基)-2-異丙基-6-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-1,8-二側氧基-2,3,4,8-四氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-4-甲酸第三丁酯



向冷卻至0℃的9-(苯甲氧基)-6-(羥甲基)-2-異丙基-1,8-二側氧基-2,3,4,8-四氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-4-甲酸第三丁酯(3.4 mmol, 1.5 g)於CH₂Cl₂ (17 mL)中相繼添加TEA (8.5 mmol, 1.2 mL)及甲磺醯氯(4 mmol, 0.3 mL)。將所得混合物升溫至室溫，且攪拌5分鐘。將混合物用CH₂Cl₂ (150 mL)稀釋，依序用飽和NaHCO₃水溶液(35 mL)及水(35

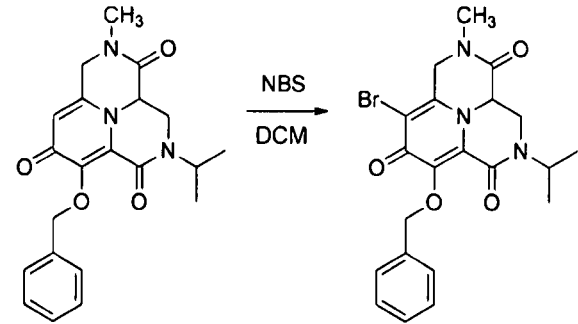
mL)洗滌，且將有機層分離。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮，以提供呈淺黃色泡沫狀之標題化合物(1.7 g，99%)，其未經進一步純化即進行後續步驟。LRMS (+ESI) *m/z* = 521.3。

步驟5：9-(苯甲氧基)-2-異丙基-5-甲基-3,3a,5,6-四氫-2,3a1,5-三氮雜萘-1,4,8(2H)-三酮



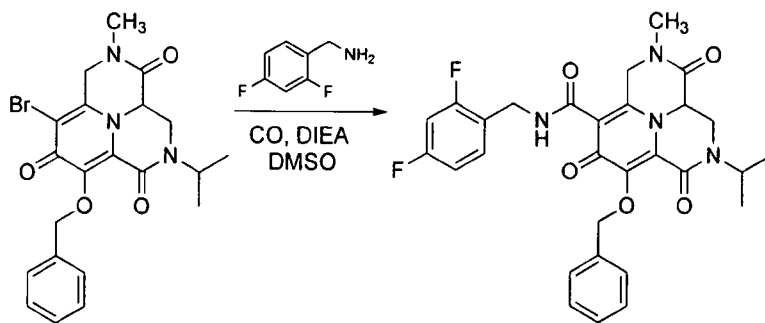
向9-(苯甲氧基)-2-異丙基-6-(((甲磺酰基)氧基)甲基)-1,8-二側氧基-2,3,4,8-四氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-4-甲酸第三丁酯(3.3 mmol，1.7 g)於DMF (17 mL)中相繼添加甲胺鹽酸鹽(5 mmol，340 mg)及TEA (10 mmol，1.4 mL)。將所得混合物在70℃下攪拌2小時。隨後使溫度增至140℃，且將混合物在那個溫度下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫，用CH₂Cl₂ (150 mL)，依序用飽和NaHCO₃水溶液(35 mL)及水(35 mL)洗滌，且將有機層分離。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮，以提供呈棕色泡沫狀之標題化合物(1 g，79%)，其未經進一步純化即進行後續步驟。LRMS (+ESI) *m/z* = 382.3。

步驟6：9-(苯甲氧基)-7-溴-2-異丙基-5-甲基-3,3a,5,6-四氫-2,3a1,5-三氮雜萘-1,4,8(2H)-三酮



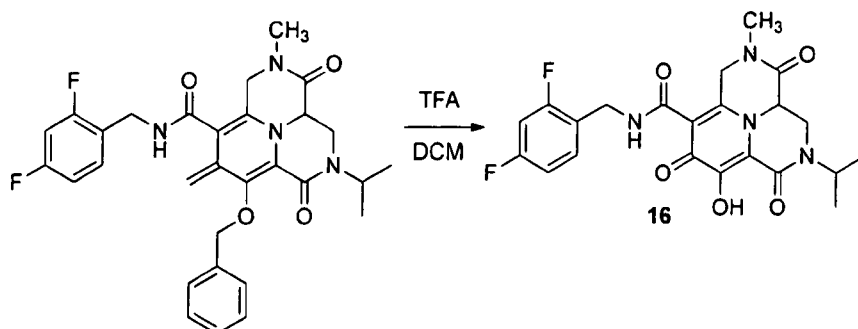
向9-(苯甲氧基)-2-異丙基-5-甲基-3,3a,5,6-四氫-2,3a1,5-三氮雜萵-1,4,8(2H)-三酮(0.1 mmol, 40 mg)於CH₂Cl₂ (1 mL)中添加NBS (0.1 mmol, 21 mg)。將所得混合物在室溫下攪拌5分鐘。將混合物藉由SiO₂梯度溶離(4 g SiO₂, 含0至15% CH₃OH之CH₂Cl₂)來直接純化, 以提供呈黃色固體狀之標題化合物(44 mg, 91%)。LRMS (+ESI) *m/z* = 462.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H); 7.32 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 3 H); 5.35 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H); 5.10 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H); 4.88-4.90 (m, 1 H); 4.77 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H); 4.54 (t, *J* = 16.0 Hz, 2 H); 4.07 (dd, *J* = 14.3, 3.4 Hz, 1 H); 3.50 (t, *J* = 13.0 Hz, 1 H); 3.08 (s, 3 H); 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H); 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。

步驟7: 9-(苯甲氧基)-N-(2,4-二氟苯甲基)-2-異丙基-5-甲基-1,4,8-三側氧基-1,2,3,3a,4,5,6,8-八氫-2,3a1,5-三氮雜萵-7-甲醯胺



在氮氣下向9-(苯甲氧基)-7-溴-2-異丙基-5-甲基-3,3a,5,6-四氫-2,3a1,5-三氮雜萵-1,4,8(2H)-三酮(0.1 mmol, 42 mg)於DMSO (3 mL)中添加2,4-二氟苯甲胺(0.4 mmol, 52 mg)、DIEA (0.5 mmol, 80 μL)及Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol, 42 mg)。將所得混合物抽空且用CO_(g)淨化三次, 且在100°C下在CO_(g)氛圍(氣球)下攪拌隔夜。將混合物在氮氣流下濃縮以移除揮發物, 且隨後藉由逆相層析(SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μm 30 × 150 mm管柱; 10至70% CH₃CN/水, 具有0.1% TFA改質劑, 經20 min)來直接純化, 以提供呈白色固體狀之標題化合物(22 mg, 44%)。LRMS (+ESI) *m/z* = 551.3。

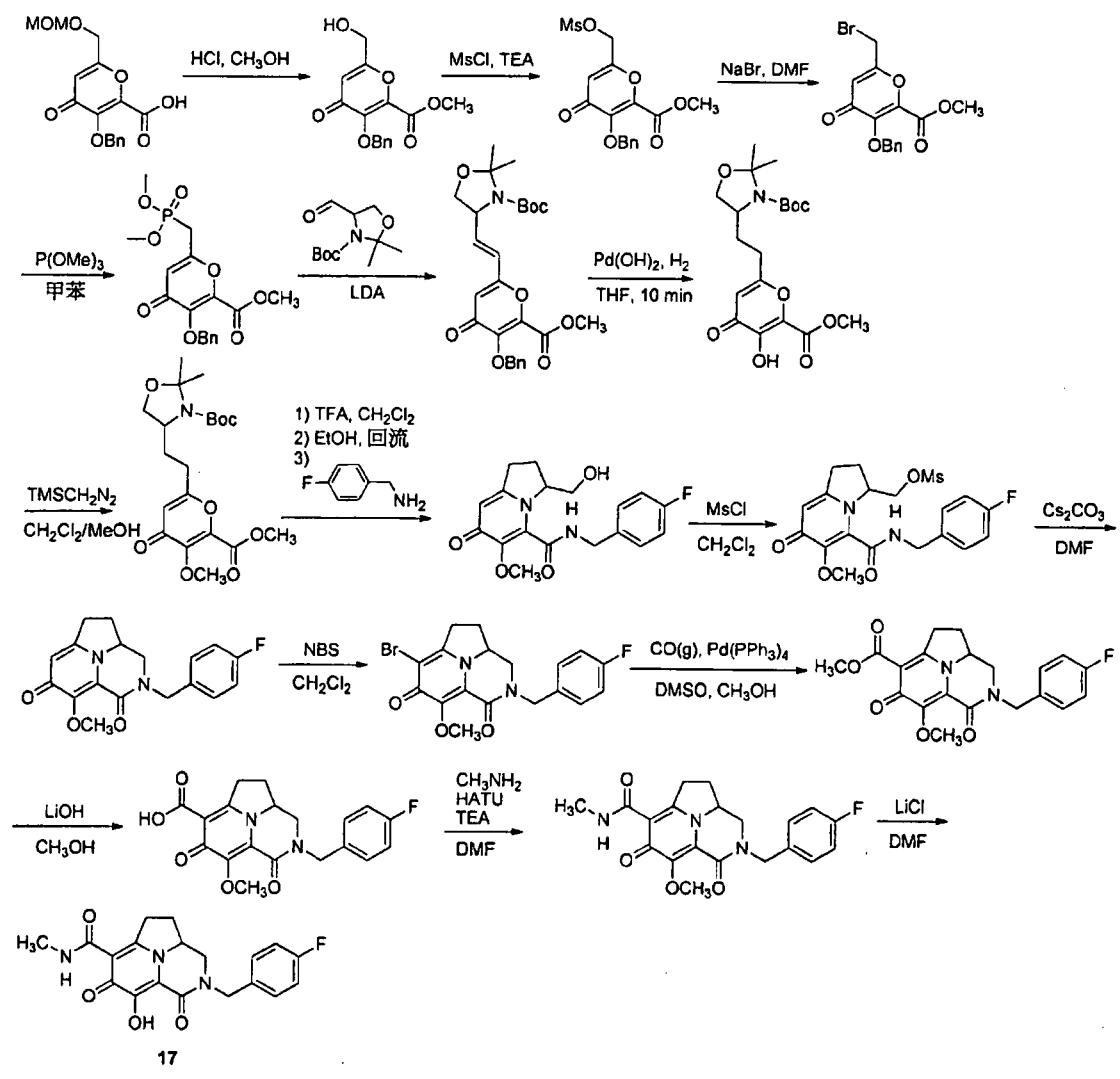
步驟8：*N*-(2,4-二氟苯甲基)-9-羥基-2-異丙基-5-甲基-1,4,8-三側氧基-1,2,3,3a,4,5,6,8-八氫-2,3a1,5-三氮雜萆-7-甲醯胺



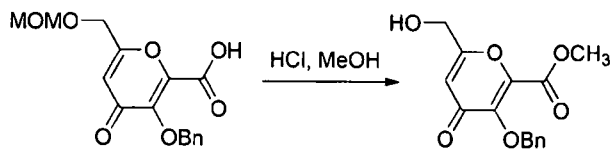
向9-(苯甲氧基)-*N*-(2,4-二氟苯甲基)-2-異丙基-5-甲基-1,4,8-三側氧基-1,2,3,3a,4,5,6,8-八氫-2,3a1,5-三氮雜萆-7-甲醯胺(0.04 mmol, 22 mg)於CH₂Cl₂ (1 mL)中添加濃TFA (6.5 mmol, 500 μL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物在N₂流下濃縮以移除揮發物，且隨後藉由逆相層析(SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μm 30 × 150 mm管柱；10至70% CH₃CN/水，具有0.1% TFA改質劑，經20分鐘)來純化，以提供呈白色固體狀之化合物**16** (8 mg, 43%)。LRMS (+ESI) *m/z* = 461.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.79 (s, 1 H); 7.36 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H); 6.81-6.84 (m, 2 H); 5.96 (d, *J* = 19.3 Hz, 1 H); 4.92-4.93 (m, 1 H); 4.83 (d, *J* = 19.3 Hz, 1 H); 4.61 (t, *J* = 13.6 Hz, 3 H); 4.29 (dd, *J* = 14.2, 4.0 Hz, 1 H); 3.57 (dd, *J* = 14.2, 12.0 Hz, 1 H); 3.17 (s, 3 H); 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H); 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。

實例8

製備化合物**17**



步驟1：3-(苯甲氧基)-6-(羥甲基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸甲酯

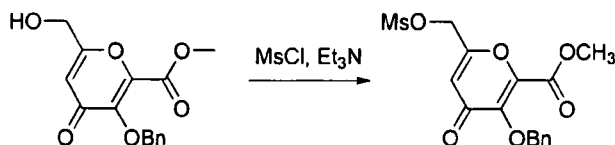


3-(苯甲氧基)-6-((甲氧基甲氧基)甲基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸
係根據美國專利US 7,211,572 (S. Miyazaki，發明人；2007年5月01日)
中概述之合成途徑製備。來自實例1之中間化合物A可與此起始物質
互換用於後續化學過程中。

在0℃向3-(苯甲氧基)-6-((甲氧基甲氧基)甲基)-4-側氧基-4H-哌喃
-2-甲酸(4.0 g，12.5 mmol)於CH₃OH (35 mL)中之溶液中添加含4 N
HCl之CH₃OH (35 mL)。所得混合物在室溫攪拌6小時。反應混合物在
真空中濃縮，用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×100 mL)萃取，經

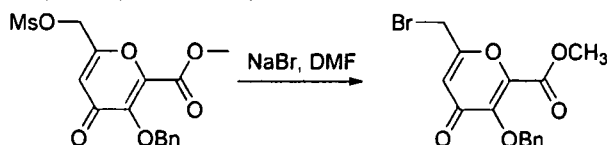
Na₂SO₄乾燥，且有機相在真空中濃縮，提供標題化合物(3.0 g，83%)，其未經進一步純化即進行後續步驟。LRMS (+ESI) *m/z*: 291.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.43 (m, 1H); 7.38-7.34 (m, 4H); 6.61 (s, 1H); 5.28 (s, 2H); 4.53 (s, 2H); 3.86 (s, 3H)。

步驟2：3-(苯甲氧基)-6-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸甲酯



在0°C向3-(苯甲氧基)-6-(羥甲基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸甲酯(5 g，17.2 mmol)於CH₂Cl₂ (100 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (4.6 mL，34.4 mmol)及甲磺醯氯(2.1 mL，25.8 mmol)。在室溫攪拌2小時之後，混合物用CH₂Cl₂ (50 mL)稀釋，且用鹽水(30 mL)洗。有機層經Na₂SO₄乾燥，且濃縮，提供標題化合物(5.3 g，84%)，其未經進一步純化即進行後續步驟。LRMS (+ESI) *m/z*: 369.1。

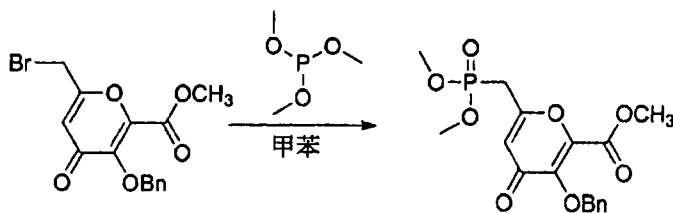
步驟3：3-(苯甲氧基)-6-(溴甲基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸甲酯



在室溫向3-(苯甲氧基)-6-(((甲磺醯基)氧基)-甲基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸甲酯(5.3 g，14.4 mmol)於DMF (35 mL)中之攪拌溶液中添加NaBr (2.9 g，28.8 mmol)。在進一步攪拌50分鐘之後，將反應混合物傾入水(100 mL)中，且由EtOAc (3×100 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，且在真空中濃縮。殘餘物藉由在SiO₂上梯度溶離(200 g SiO₂，含0至10% EtOAc之己烷)純化，提供標題化合物(4 g，81%)。LRMS (+ESI) *m/z*: 354.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.46 (m, 2H); 7.34-7.36 (m, 3H); 6.53 (s, 1H); 5.30 (s, 2H); 4.19 (s, 2H); 3.80 (s,

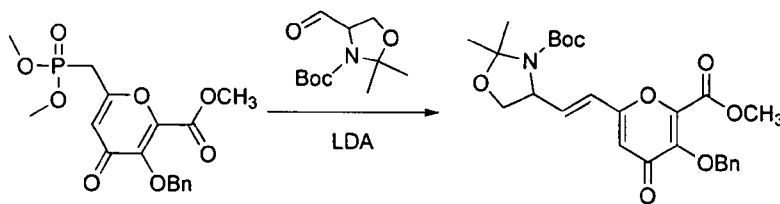
3H)。

步驟4：3-(苯甲氧基)-6-((二甲氧基磷醯基)甲基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸甲酯



向3-(苯甲氧基)-6-(溴甲基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸甲酯(4 g, 11.2 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加亞磷酸三甲酯(10 mL, 112 mmol)，且將混合物加熱至回流後持續86小時。將過量亞磷酸三甲酯藉由蒸餾而移除，且將所得油性殘餘物藉由SiO₂梯度溶離(180 g SiO₂，含50%至10% EtOAc之己烷)來純化，以提供呈黃色油狀之標題化合物(3.4 g, 79%)。LRMS (+ESI) *m/z*: 383.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.46 (m, 2H); 7.32-7.35 (m, 3H); 6.43 (s, 1H); 5.29 (s, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.78 (s, 6H); 3.10 (s, 2H)。

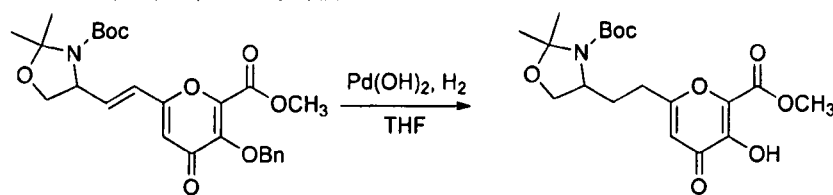
步驟5：4-(2-(5-(苯甲氧基)-6-(甲氧羰基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-基)乙烯基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯



在N₂下向3-(苯甲氧基)-6-((二甲氧基磷醯基)甲基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸甲酯(500 mg, 1.30 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加1.88 M LDA之THF溶液(0.8 mL, 1.50 mmol)，且隨後將混合物在-78℃下攪拌30分鐘。隨後添加含4-甲醯基-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.30 mmol)之THF (5 mL)，且將混合物在相同溫度下攪拌2小時。將混合物藉由添加1 N HCl水溶液淬滅，且在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物藉由SiO₂梯度溶離(10 g SiO₂，含0%至30% EtOAc之己

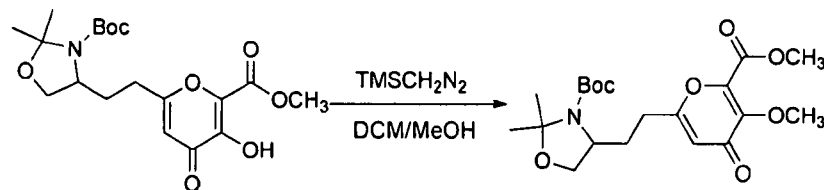
烷)來純化，以提供呈黃色油狀之標題化合物(358 mg, 58%)。LRMS (+ESI) m/z : 486.2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.47 (m, 2H); 7.30-7.37 (m, 3H); 6.59-6.66 (m, 1H); 6.31 (s, 1H); 6.15~6.27 (m, 2H); 5.31 (s, 2H); 4.44-4.57 (m, 3H); 4.08-4.15 (m, 1H); 3.87 (s, 1H); 1.42-1.66 (m, 15H)。

步驟6：4-(2-(5-羥基-6-(甲氧羰基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-基)乙基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯



將(E)-4-(2-(5-(苯甲氧基)-6-(甲氧羰基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-基)乙烯基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯(485 mg, 1.0 mmol)及10% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ /碳(100 mg)於THF (2 mL)中之混合物在室溫下在 H_2 (氣球)氛圍下攪拌20分鐘。將混合物過濾，且將濾液在真空中濃縮，以提供標題化合物(350 mg, 95%)，其未經進一步純化即進行後續步驟。LRMS (+ESI) m/z : 398.2。

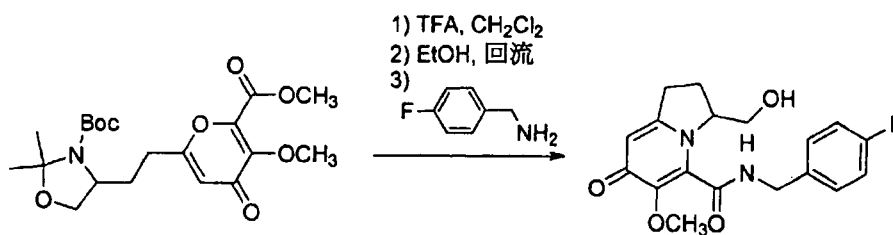
步驟7：4-(2-(5-甲氧基-6-(甲氧羰基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-基)乙基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯



將4-(2-(5-羥基-6-(甲氧羰基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-基)乙基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯(500 mg, 2.60 mmol)於1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (10 mL)及 TMSCH_2N_2 (5 mL, 10.0 mmol)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物溶解於水(30 mL)中，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，且在真空中濃縮。將所得

殘餘物藉由SiO₂梯度溶離(10 g SiO₂，含0%至20% EtOAc之己烷)來純化，以提供呈固體狀之標題化合物(420 mg，81%)。LRMS (+ESI) *m/z*: 412.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29-6.33 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 3.72-3.81 (m, 3H); 2.54~2.61 (m, 2H); 1.92~2.08 (m, 2H); 1.65 (s, 9H); 1.43 (s, 6H)。

步驟8：*N*-(4-氟苯基)-3-(羥甲基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吡啶-5-甲醯胺



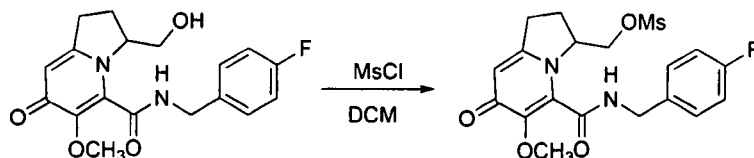
在0°C下向4-(2-(5-甲氧基-6-(甲氧羰基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-基)乙基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁酯(500 mg，1.21 mmol)於CH₂Cl₂ (25 mL)中之混合物中添加TFA (6 mL)。隨後將混合物在室溫下攪拌2小時，在減壓下濃縮，且未經進一步純化即進入後續步驟。MS (+ESI) *m/z*: 272.1。

將未經純化之6-(3-胺基-4-羥基丁基)-3-甲氧基-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸甲酯(320 mg，1.21 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液加熱至回流後持續2小時，在減壓下濃縮，且未經進一步純化即進入後續步驟。MS (+ESI) *m/z*: 282.3。

向粗7-乙氧基-3-(羥甲基)-6-甲氧基-5-(甲氧羰基)-2,3-二氫-1H-吡啶-4-鎗(300 mg，1.12 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加(4-氟苯基)甲胺(423 mg，3.6 mmol)，且將混合物於微波反應器中在80°C下照射30分鐘。將反應混合物在真空中濃縮，且將混合物藉由逆相層析(Synergi™ Max-RP C18 4 μm 30×150 mm管柱；1至25% CH₃CN/水，具有0.075% TFA改質劑，經8分鐘)來直接純化，以提供呈黃色油狀之

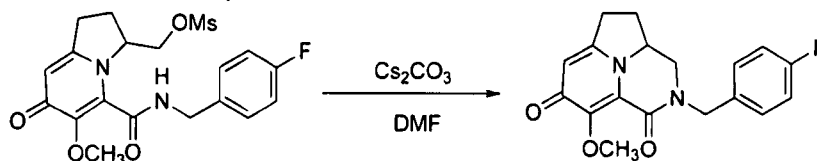
標題化合物(300 mg, 72%經3個步驟)。LRMS (+ESI) m/z : 347.1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H); 7.44-7.48 (m, 2H); 7.01-7.09 (m, 2H); 6.67 (m, 1H); 4.88 (s, 1H); 4.51-4.64 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.65-3.78 (m, 2H); 2.88-3.01 (m, 2H); 2.29-2.46 (m, 2H)。

步驟9：甲烷磺酸(5-((4-氟苯基)胺甲酯基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吡啶-3-基)甲酯



向 *N*-(4-氟苯基)-3-(羥甲基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吡啶-5-甲酯胺(300 mg, 0.87 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加 TEA (263 mg, 2.6 mmol)及MsCl (171 mg, 1.5 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。隨後，添加水(10 mL)，且將混合物用 CH_2Cl_2 (3×20 mL)萃取，且隨後在真空中濃縮，以提供標題化合物(360 mg, 91%)，其未經進一步純化即進行後續步驟。LRMS (+ESI) m/z : 425.1。

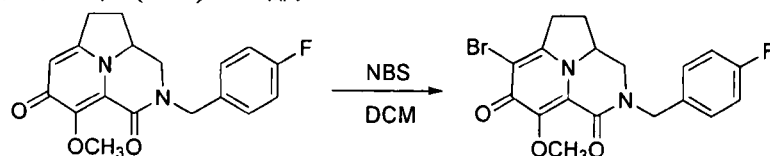
步驟10：甲烷磺酸(5-((4-氟苯基)胺甲酯基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吡啶-3-基)甲酯



將 Cs_2CO_3 (530 mg, 1.5 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在105℃下攪拌30分鐘。隨後，逐滴添加含甲烷磺酸(5-((4-氟苯基)胺甲酯基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吡啶-3-基)甲酯(220 mg, 0.54 mmol)之DMF (3 mL)，且將混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫，添加水(10 mL)，且將反應混合物用 CH_2Cl_2 (4×20 mL)萃取，且在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由製備型薄層層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ =

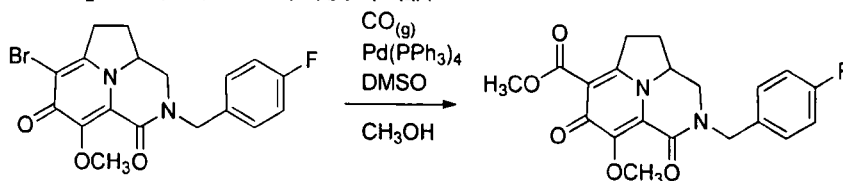
10:1)來純化，以提供呈黃色油狀之標題化合物(100 mg，58%)。LRMS (+ESI) m/z : 329.1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.33 (m, 2H); 7.04-7.08 (m, 2H); 6.92 (s, 1H); 5.00 (s, 1H); 4.43-4.47 (m, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.56-3.70 (m, 2H); 3.12-3.16 (m, 2H); 2.45-2.47 (m, 1H); 1.94-2.00 (m, 1H)。

步驟11：6-溴-2-(4-氟苯甲基)-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-1,7(2H)-二酮



向甲烷磺酸(5-((4-氟苯甲基)胺甲醯基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吡啶-3-基)甲酯(100 mg，0.303 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加無水NBS (179 mg，1.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。將所得殘餘物藉由製備型薄層層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ = 10:1)來純化，以提供呈固體狀之標題化合物(100 mg，80.6%)。LRMS (+ESI) m/z : 409.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.33 (m, 2H); 7.02-7.06 (m, 2H); 4.93 (s, 1H); 4.00-4.47 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.50-3.70 (m, 2H); 3.00-3.24 (m, 2H); 2.37-2.39 (m, 1H); 2.05-2.10 (m, 1H)。

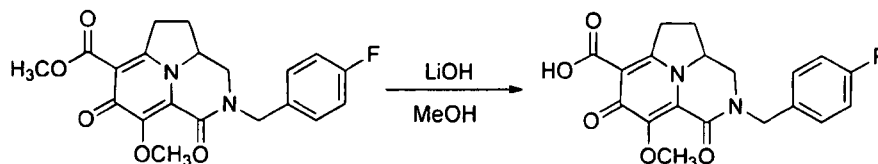
步驟12：2-(4-氟苯甲基)-8-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-6-甲酸甲酯



向6-溴-2-(4-氟苯甲基)-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-1,7(2H)-二酮(100 mg，0.25 mmol)於約1:4 $\text{DMSO}/\text{CH}_3\text{OH}$ (5 mL)中之溶液中添加DIEA (129 mg，1.0 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23

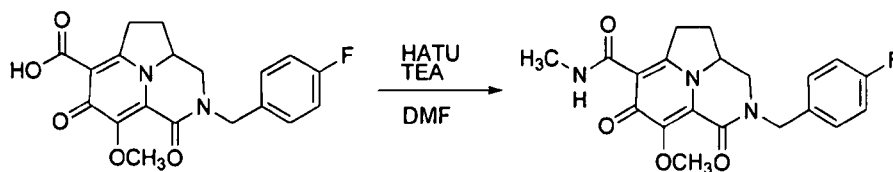
mg, 0.02 mmol)。將所得混合物在80℃下在CO_(g)氣球下攪拌16小時。將所得殘餘物藉由製備型薄層層析(CH₂Cl₂/CH₃OH = 10:1)來純化，以提供呈白色固體狀之標題化合物(40 mg, 42%)。LRMS (+ESI) *m/z*: 387.1。

步驟13：2-(4-氟苯基)-8-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-6-甲酸



向2-(4-氟苯基)-8-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-6-甲酸甲酯(150 mg, 0.386 mmol)於CH₃OH (10 mL)中之溶液中添加1 N LiOH水溶液(1.2 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌2小時。向反應混合物中添加水(10 mL)，且隨後將其用CH₂Cl₂ (4×15 mL)萃取，且在真空中濃縮，以提供標題化合物(120 mg, 83%)，其未經進一步純化即進行後續步驟。LRMS (+ESI) *m/z*: 373.1。

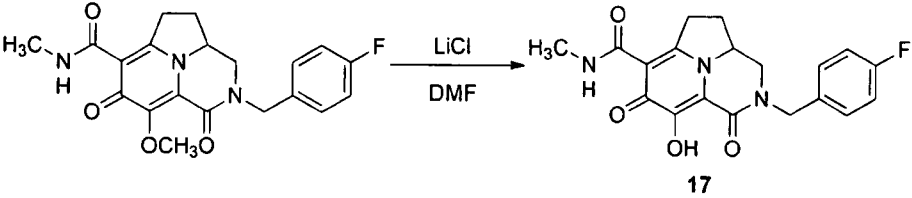
步驟14：2-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-甲基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-6-甲醯胺



向2-(4-氟苯基)-8-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-6-甲酸(120 mg, 0.322 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加HATU (380 mg, 1.0 mmol)及TEA (150 mg, 1.5 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。添加EtOAc (20 mL)及水 (20 mL)，將反應混合物用EtOAc (3×15 mL)萃取，用鹽水(2×10 mL)洗滌，且將經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，且在真空中濃縮。將所得

殘餘物藉由製備型薄層層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$)來純化，以提供標題化合物(100 mg，80%)。LRMS (+ESI) m/z : 386.1。

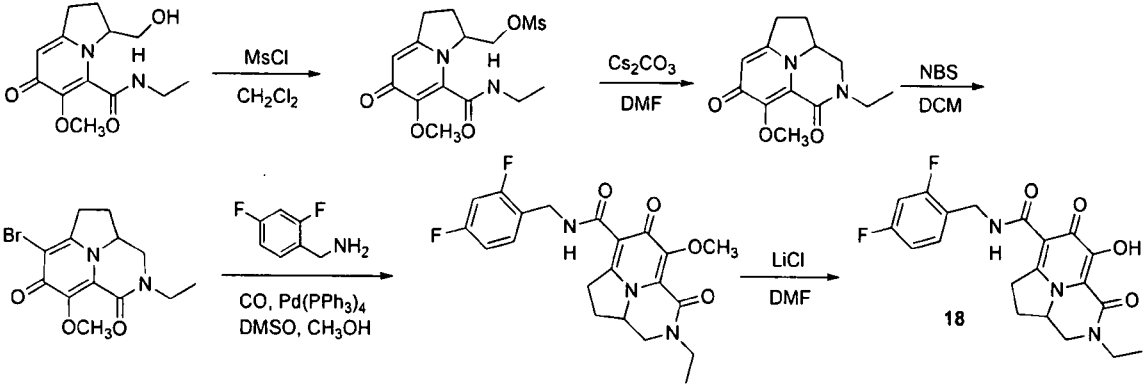
步驟15：2-(4-氟苯甲基)-8-羥基-N-甲基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-6-甲醯胺



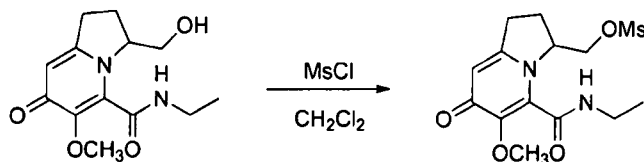
向2-(4-氟苯甲基)-8-甲氧基-N-甲基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-6-甲醯胺(100 mg，0.26 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加無水LiCl (40 mg，1.0 mmol)。將所得溶液在 N_2 下在攪拌下加熱至 110°C 後持續2小時。將反應混合物藉由逆相層析(YMCTM Actus Triart C18 150×30 mm；27至57% CH_3CN /水，具有0.075% TFA改質劑，經8 min)來直接純化，以提供呈白色固體狀之化合物17 (33 mg，33%)。LRMS (+ESI) m/z : 372.1。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33-7.43 (m, 2H); 7.08-7.13 (m, 2H); 4.75-4.83 (m, 3H); 3.81-3.91 (m, 2H); 3.58-3.70 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 2.45 (s, 1H); 1.90 (s, 1H)。

實例9

製備化合物18



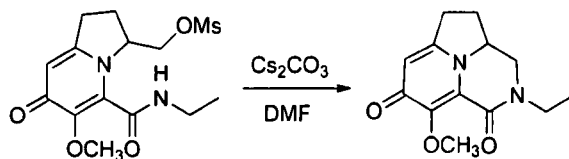
步驟1：甲烷磺酸(5-(乙基胺甲醯基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吡啶-3-基)甲酯



N-乙基-3-(羥甲基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吲哚嗪-5-甲醯胺係根據實例8中詳述之途徑、用乙胺取代苯甲胺來製備。

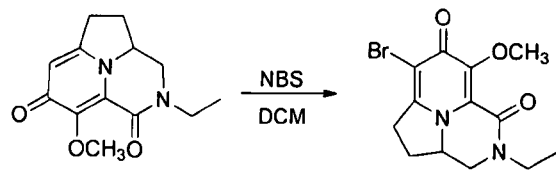
向 *N*-乙基-3-(羥甲基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吲哚嗪-5-甲醯胺 (330 mg, 1.23 mmol) 於 CH_2Cl_2 (15 mL) 中之溶液中添加 TEA (400 mg, 4.0 mmol) 及 MsCl (285 mg, 2.5 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水 (20 mL)，且將反應混合物用 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 萃取，且隨後在真空中濃縮，以提供標題化合物 (300 mg, 70%)，其未經進一步純化即進行後續步驟。LRMS (+ESI) m/z : 345.1。

步驟2：2-乙基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚嗪-1,7(2H)-二酮



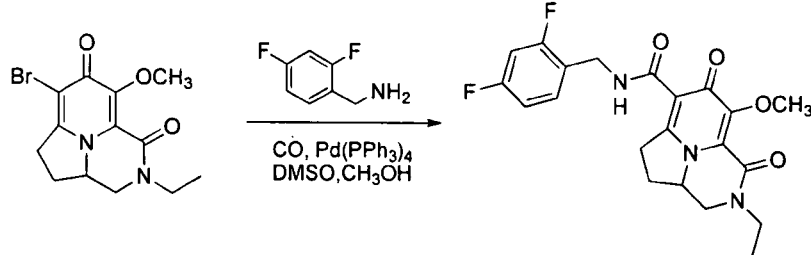
將 Cs_2CO_3 (530 mg, 1.5 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之混合物在 105°C 下攪拌30分鐘。隨後，逐滴添加含甲磺酸(5-(乙基胺甲醯基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吲哚嗪-3-基)甲酯 (300 mg, 0.87 mmol) 之 DMF (10 mL)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫，添加水 (50 mL)，且將反應混合物用 CH_2Cl_2 (3×30 mL) 萃取，且隨後在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由製備型薄層層析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ = 10:1) 來純化，以提供呈黃色油狀之標題化合物 (130 mg, 61%)。LRMS (+ESI) m/z : 249.1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (s, 1H); 4.94-4.99 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.66-3.70 (m, 2H); 3.63-3.65 (m, 2H); 3.37-3.39 (m, 2H); 2.63-2.69 (m, 1H); 2.11-2.17 (m, 1H); 1.24-1.27 (m, 3H)。

步驟3：6-溴-2-乙基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-1,7(2H)-二酮



向2-乙基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-1,7(2H)-二酮(130 mg, 0.53 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加NBS (179 mg, 1.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物藉由製備型薄層層析(CH₂Cl₂/CH₃OH = 10:1)來直接純化，以提供呈黃色固體狀之標題化合物(160 mg, 93%)。LRMS (+ESI) *m/z*: 328.0。 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.54-4.56 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.60-3.73 (m, 4H), 3.26-3.33 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 1H), 1.21-1.27 (m, 3H)。

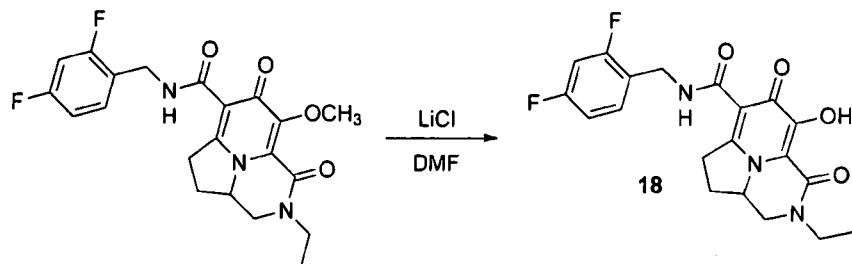
步驟4：N-(2,4-二氟苯基)-2-乙基-8-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-6-甲醯胺



向6-溴-2-乙基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-1,7(2H)-二酮(160 mg, 0.48 mmol)於DMSO/CH₃OH (1 mL/4 mL)中之溶液中添加DIEA (205 mg, 1.05 mmol)、(2,4-二氟苯基)甲胺(143 mg, 1.0 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02mmol)。將混合物在80℃下在CO_(g)氛圍(氣球)下攪拌16小時。將反應混合物藉由製備型薄層層析(CH₂Cl₂/CH₃OH = 10:1)來直接純化，以提供呈黃色固體狀之標題化合物(50 mg, 24.5%)。LRMS (+ESI) *m/z*: 418.2。

步驟5：N-(2,4-二氟苯基)-2-乙基-8-羥基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-

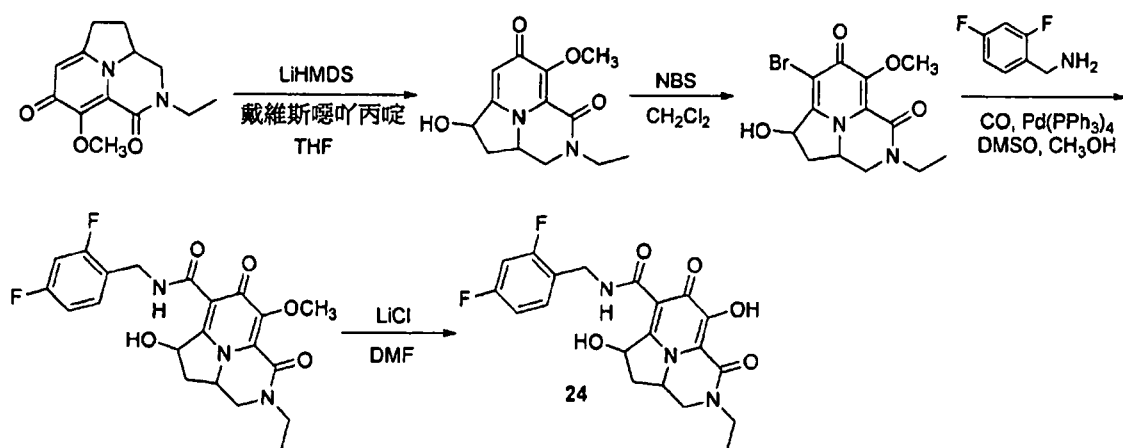
六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]呋啉-6-甲醯胺



向 *N*-(2,4-二氟苯甲基)-2-乙基-8-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]呋啉-6-甲醯胺 (50 mg, 0.117 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加無水 LiCl (20 mg, 0.5 mmol)。將所得溶液在 N₂ 下在攪拌下在 110°C 下加熱 2 小時。將反應混合物藉由逆相層析 (YMCTM Actus Triart C18 150×30 mm; 31 至 61% CH₃CN/水, 具有 0.075% TFA 改質劑, 經 8 min) 來直接純化, 以提供呈白色固體狀之化合物 **18** (27 mg, 56.5%)。MS (+ESI) *m/z*: 404.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (s, 1H); 10.89 (s, 1H); 7.36-7.37 (m, 1H); 7.19-7.22 (m, 1H); 7.04-7.06 (m, 1H); 4.54-4.65 (m, 3H); 3.74-3.84 (m, 4H); 2.54-2.56 (m, 3H); 1.82-1.84 (m, 1H); 1.10-1.14 (m, 3H)。

實例 10

製備化合物 **24**

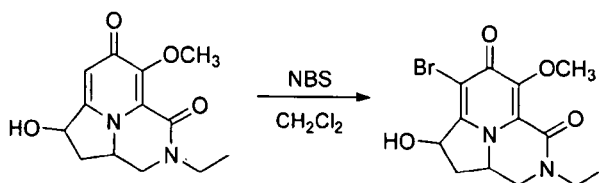


步驟 1: 2-乙基-5-羥基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]呋啉-1,7(2H)-二酮



在 N_2 下向冷卻至 -78°C 的2-乙基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚-1,7(2H)-二酮(實例9, 150 mg, 0.60 mmol)於無水THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加1 N LiHMDS之THF溶液(1.8 mL, 1.8 mmol)。在1小時之後, 緩慢添加含戴維斯噁吡丙啉(224 mg, 1.0 mmol)之THF (100 mL), 將混合物緩慢溫至室溫, 且隨後攪拌1小時。將反應物用飽和 NH_4Cl (10 mL)水溶液淬滅, 且將混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。將經合併之萃取物用水(2×20 mL)及鹽水(3×20 mL)洗滌, 在真空中濃縮, 且將所得殘餘物藉由製備型薄層層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 8:1$)來純化, 以提供呈非對映異構體混合物形式之標題化合物(70 mg, 46%)。MS (+ESI) m/z : 265.1。 ^1H NMR: (400 MHz, CH_3OD) δ 6.64 (s, 1H); 5.17-5.18 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.82-3.85 (m, 1H); 3.65-3.70 (m, 4H); 2.41-2.45 (m, 1H); 2.20-2.21 (m, 1H); 1.25-1.27 (m, 3H)。

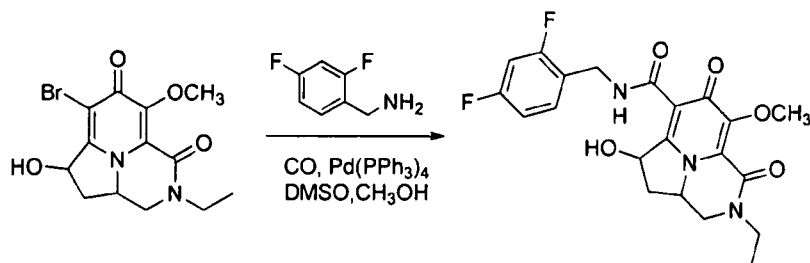
步驟2: 6-溴-2-乙基-5-羥基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚-1,7(2H)-二酮



向2-乙基-5-羥基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚-1,7(2H)-二酮(70 mg, 0.27 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加無水NBS (179 mg, 1.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物在真空中濃縮, 且隨後藉由製備型薄層層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$)來直接純化, 以提供呈黃色固體狀之標題化合物(75 mg, 83%)。MS (+ESI) m/z : 344.0。 ^1H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 5.37-5.42

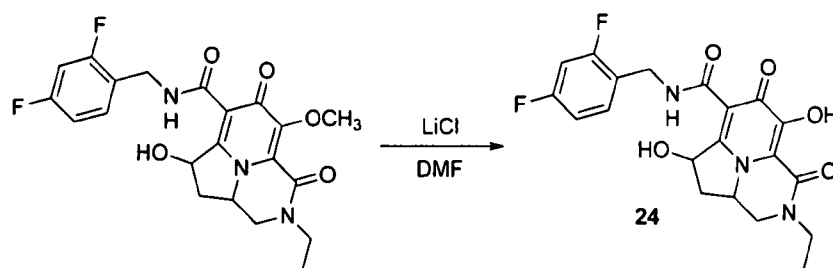
(m, 1H); 4.97-5.00 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.62-3.73 (m, 4H); 2.62-2.46 (m, 1H); 2.19-2.27 (m, 1H); 1.23-1.27 (m, 3H)。

步驟3：*N*-(2,4-二氟苯基)-2-乙基-5-羥基-8-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-6-甲醯胺



向6-溴-2-乙基-5-羥基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-1,7(2H)-二酮(75 mg, 0.22 mmol)於DMSO/CH₃OH (1.5/6 mL)中之溶液中添加DIEA (205 mg, 1.00 mmol)、(2,4-二氟苯基)甲胺(143 mg, 1.0 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol)。將混合物在80℃下在CO_(g)氛圍(氣球)下攪拌16小時。將混合物在真空中濃縮，且隨後藉由製備型薄層層析(CH₂Cl₂/CH₃OH = 8:1)來直接純化，以提供呈淺黃色固體之標題化合物(40 mg, 51%)。MS (+ESI) *m/z*: 434.1。

步驟4：*N*-(2,4-二氟苯基)-2-乙基-5,8-二羥基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-6-甲醯胺

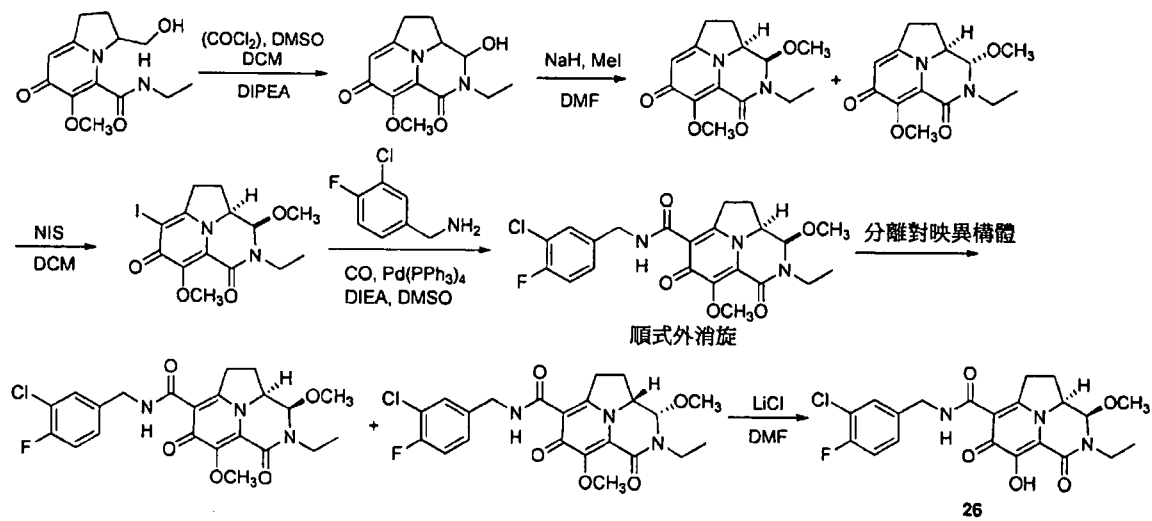


向*N*-(2,4-二氟苯基)-2-乙基-5-羥基-8-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-6-甲醯胺(45 mg, 0.103 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加無水LiCl (20 mg, 0.5 mmol)。將所得溶液在N₂下在攪拌下在110℃下加熱2小時。將反應混合物藉由逆相層析(Synergi™ Max-RP C18 4 μm 30×150 mm管柱；25至55%

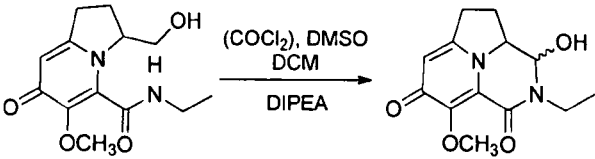
CH₃CN/水，具有0.075% TFA改質劑，經8分鐘)來直接純化，以提供呈白色固體狀之化合物**24** (9.5 mg，21.3%)。MS (+ESI) *m/z*: 420.1。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H); 10.86 (s, 1H); 7.41-7.44 (m, 1H); 7.25-7.27 (m, 1H); 7.08-7.09 (m, 1H); 5.78-5.79 (m, 1H); 4.53-4.57 (m, 3H); 3.62-3.63 (m, 5H); 2.23-2.28 (m, 1H); 2.10-2.13 (m, 1H); 1.12-1.16 (m, 3H)。

實例11

製備化合物**26**



步驟1：2-乙基-3-羥基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吡啶-1,7(2*H*)-二酮

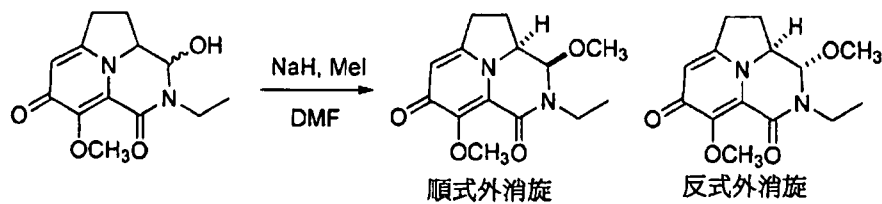


將乙二醯氯(0.49 mL，5.63 mmol)於CH₂Cl₂ (6 mL)中之溶液冷卻至-78℃，且逐滴添加DMSO (0.53 mL，7.51 mmol)於CH₂Cl₂ (6 mL)中之溶液至攪拌混合物中。在20分鐘之後，在相同溫度下逐滴添加*N*-乙基-3-(羥甲基)-6-甲氧基-7-側氧基-1,2,3,7-四氫吡啶并[2,1,6-*cd*]吡啶-5-甲醯胺(500 mg，1.88 mmol)於CH₂Cl₂ (6 mL)中之溶液至反應混合物中。將混合物在-78℃下攪拌1小時。隨後添加DIEA (1.64 mL，9.39 mmol)至混合物

中，且使所得混合物升溫至室溫後隔夜。將反應混合物在真空中濃縮，以提供標題化合物，其未經進一步純化即進行後續步驟。假定為定量產率。MS (+ESI) m/z : 265.2。

步驟2：(順)-2-乙基-3,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吲哚嗪-1,7(2*H*)-二酮

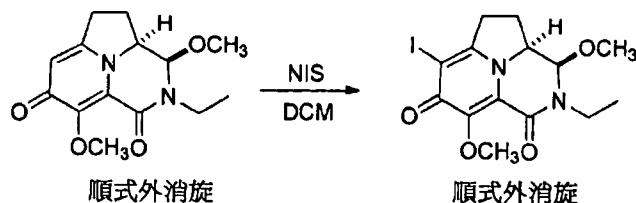
(反)-2-乙基-3,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吲哚嗪-1,7(2*H*)-二酮



向2-乙基-3-羥基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吲哚嗪-1,7(2*H*)-二酮(496 mg, 1.88 mmol)於DMF (19 mL)中之未經純化之混合物中相繼添加60% NaH (375 mg, 9.4 mmol)及CH₃I (0.35 mL, 5.6 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌。在10分鐘之後，添加額外5當量60% NaH (375 mg, 9.4 mmol)及額外4當量CH₃I (0.47 mL, 7.5 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌10分鐘。將混合物冷卻至0°C，且藉由逐滴添加MeOH (5 mL)淬滅。隨後將反應混合物藉由與甲苯一起共沸而濃縮至乾燥。將所得殘餘物藉由逆相梯度溶離(50×250 mm (10 μm) Phenomenex Prep C18；0至50% CH₃CN/水，具有0.1% TFA改質劑，經30 min，在90 mL/min下)來純化，以分離非對映異構體且獲得呈茶色膠狀之(順)-2-乙基-3,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吲哚嗪-1,7(2*H*)-二酮(224 mg, 42%)(第一溶離非對映異構體)及呈茶色膠狀之(反)-2-乙基-3,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吲哚嗪-1,7(2*H*)-二酮(59 mg, 11%)。MS (+ESI) m/z : 279.3。

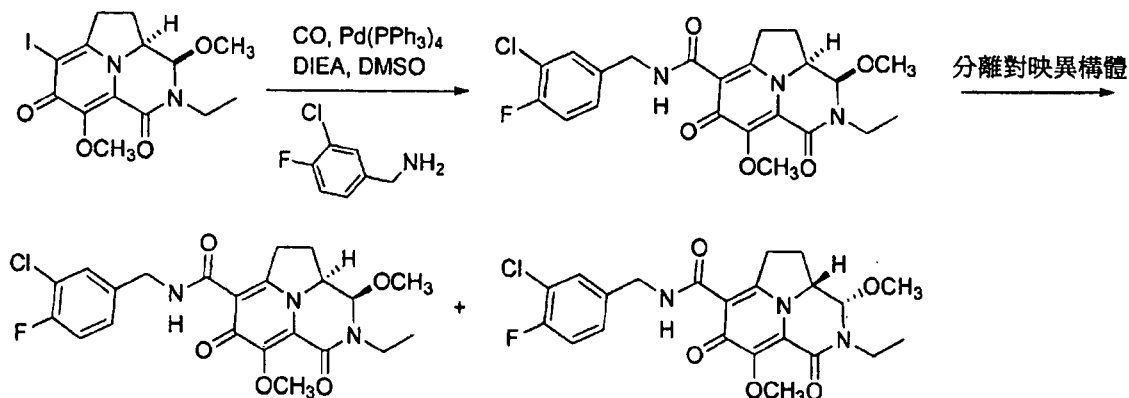
步驟3：(順)-2-乙基-6-碘-3,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1*H*-吡嗪并

[2,1,6-*cd*]吡啶-1,7(2*H*)-二酮



向(順)-2-乙基-3,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1*H*-吡啶并[2,1,6-*cd*]吡啶-1,7(2*H*)-二酮(280 mg, 1.0 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加NIS (453 mg, 2.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物用最小量CH₂Cl₂洗滌來過濾，且濃縮至乾燥，以獲得呈深棕色固體狀之標題化合物。其未經進一步純化即進行後續步驟。假定為定量產率。MS (+ESI) *m/z*: 405.2。

步驟4：(3*R*,3*aS*)-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-3,8-二甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3*a*,4,5,7-六氫-1*H*-吡啶并[2,1,6-*cd*]吡啶-6-甲酰胺

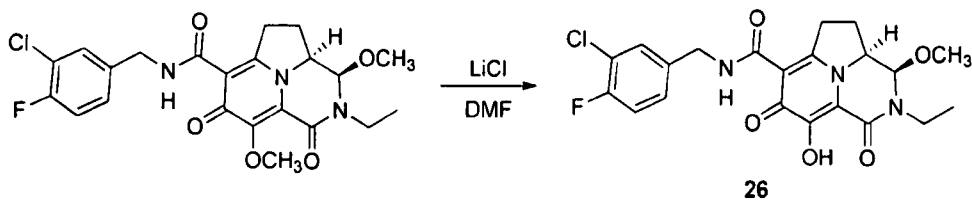


向未經純化之外消旋(順)-2-乙基-6-碘-3,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1*H*-吡啶并[2,1,6-*cd*]吡啶-1,7(2*H*)-二酮(407 mg, 1.0 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加DIEA (0.86 mL, 5.0 mmol)、(3-氯-4-氟苯基)甲胺(632 mg, 4.0 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (172 mg, 0.15 mmol)。將反應容器抽空且用CO_(g)回填3次。將混合物在100℃下在CO_(g)氛圍(氣球)下攪拌2小時。將混合物分配於水(30 mL)與EtOAc (200 mL)之間。將有機相用水(4×30 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由逆相梯度溶離(50×250 mm

(10 μ m) Phenomenex Prep C18；20至70% CH₃CN/水，具有0.1% TFA 改質劑，經30 min，在90 mL/min下)來純化，且藉由矽膠梯度溶離 (RediSep-Gold-12 g，含20至100% EtOAc之己烷及100%[含10% MeOH 之EtOAc]，35分鐘梯度)來再純化，以自三苯基氧膦分離產物，且提供呈黃色泡沫狀之標題化合物(190 mg，41%)。MS (+ESI) m/z : 464.3。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.99 (s, 1 H); 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 7.21 (s, 1 H); 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 1 H); 4.73 (s, 1 H); 4.60 (dd, J = 15.2, 6.2 Hz, 1 H); 4.45-4.49 (m, 2 H); 4.27 (dq, J = 13.7, 7.2 Hz, 1 H); 4.12 (dd, J = 18.9, 8.7 Hz, 1 H); 4.05 (s, 3 H); 3.42 (s, 3 H); 3.23 (dq, J = 13.7, 7.2 Hz, 1 H); 2.30-2.37 (m, 2 H); 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

藉由對掌性製備型SFC (2 cm $\times$ 25 cm OJ-H管柱；等濃度[15% (0.1% DEA/CH₃OH)]/[85% CO₂]；50 mL/min流速；254 nm；溶解於 MeOH中；1 mL/注射)分離對映異構體，以提供呈灰白色固體狀之 (3*R*,3*aS*)-*N*-(3-氯-4-氟苯甲基)-2-乙基-3,8-二甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3*a*,4,5,7-六氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吡啶-6-甲醯胺及(3*R*,3*aR*)-*N*-(3-氯-4-氟苯甲基)-2-乙基-3,8-二甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3*a*,4,5,7-六氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吡啶-6-甲醯胺。第一溶離對映異構體經測定為所關注之化合物。

步驟6：(3*R*,3*aS*)-*N*-(3-氯-4-氟苯甲基)-2-乙基-8-羥基-3-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3*a*,4,5,7-六氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吡啶-6-甲醯胺

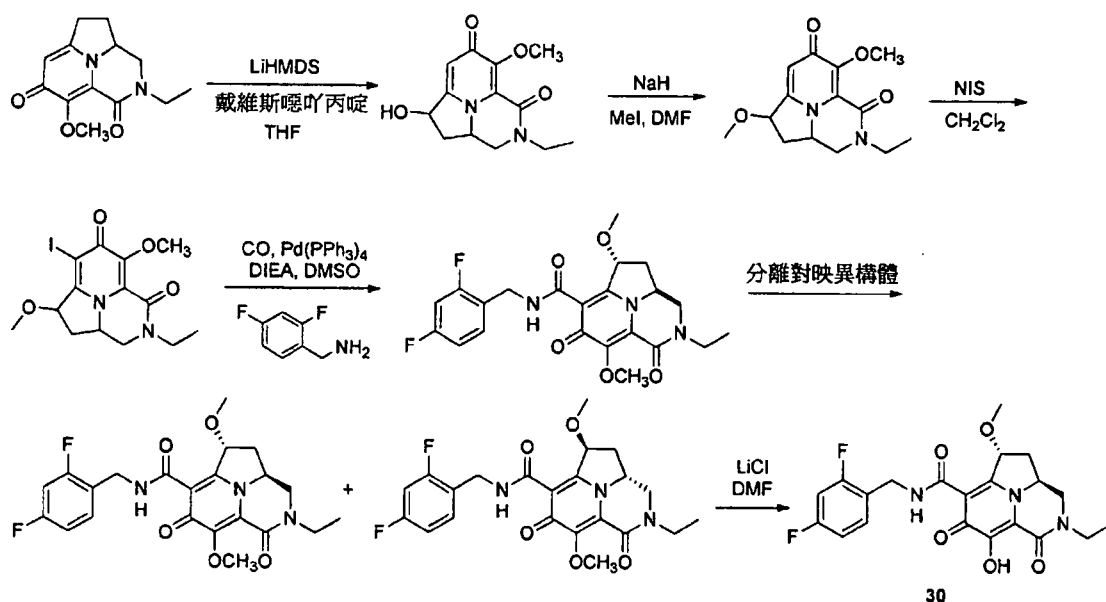


向(3*R*,3*aS*)-*N*-(3-氯-4-氟苯甲基)-2-乙基-3,8-二甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3*a*,4,5,7-六氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吡啶-6-甲醯胺(156 mg，

0.34 mmol)於DMF (6.7 mL)中之溶液中添加無水LiCl (428 mg, 10.1 mmol)。將所得溶液在N₂下在攪拌下在100℃下加熱2小時。將反應混合物藉由逆相梯度溶離(30×150 mm (5 μm) SunFire Prep C18; 20至70% CH₃CN/水, 具有0.1% TFA改質劑, 經20 min, 在40 mL/min下)來直接純化, 以提供呈桃紅色泡沫狀之化合物**26** (115 mg, 76%)。MS (+ESI) *m/z*: 450.3。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.92 (s, 1 H); 7.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H); 7.21 (s, 1 H); 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H); 5.30 (s, 1 H); 4.83 (s, 1 H); 4.58 (dd, *J* = 15.5, 5.7 Hz, 1 H); 4.52 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H); 4.26 (dd, *J* = 13.9, 7.2 Hz, 1 H); 4.11 (dd, *J* = 18.9, 9.0 Hz, 1 H); 3.48 (s, 3 H); 3.35-3.43 (m, 1 H); 3.27-3.31 (m, 1 H); 2.01 (s, 2 H); 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H)。

實例12

製備化合物30

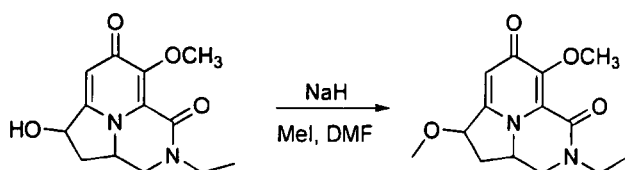


步驟1：2-乙基-5-羥基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-1,7(2H)-二酮



將2-乙基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]呋啉-1,7(2H)-二酮(1.2 g, 4.83 mmol)於THF (40 mL)中之溶液冷卻至-78°C, 且逐滴用LiHMDS (1 M於四氫呋喃中, 9.67 ml, 9.67 mmol)處理, 且在-78°C下攪拌1小時(淡橙色溶液變成深紫色)。將混合物用3-苯基-2-(苯磺醯基)-1,2-噁吡丙啶(戴維斯噁吡丙啶)(1.516 g, 5.80 mmol)於THF (8 mL)中之溶液處理, 且隨後自乾冰浴移出, 且在其升溫至室溫時攪拌10分鐘。將反應混合物濃縮, 且將殘餘物溶解於MeOH中, 且藉由逆相梯度溶離(50×250 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 0至50% CH₃CN/水, 具有0.1% TFA改質劑, 經30 min, 在90 mL/min下, 2次注射)來直接純化, 以產生呈茶色膜狀之標題化合物(467 mg, 37%)。LRMS (+ESI) m/z = 265.2。

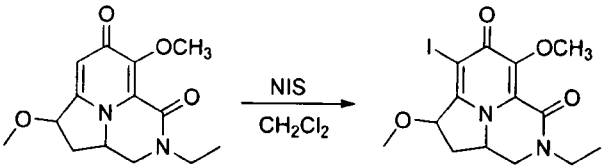
步驟2: 2-乙基-5,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]呋啉-1,7(2H)-二酮



在室溫下將2-乙基-5-羥基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]呋啉-1,7(2H)-二酮(467 mg, 1.767 mmol)於DMF (8.8 mL)中之溶液用NaH (212 mg, 5.30 mmol)及CH₃I (221 μl, 3.53 mmol)處理, 且攪拌10分鐘。隨後將混合物用5滴水淬滅, 且濃縮至乾燥, 與甲苯一起共沸(3次)。將殘餘物溶解於水/CH₃OH中, 經由注射器過濾器過濾, 且藉由逆相梯度溶離(50×250 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 5至95% CH₃CN/水, 具有0.1% TFA改質劑, 經30 min, 在90 mL/min下, 1次注射)來直接純化。將純溶離份在真空中濃縮, 以產生呈茶色膜狀之標題化合物(247 mg, 50%)。LRMS (+ESI) m/z = 279.2。

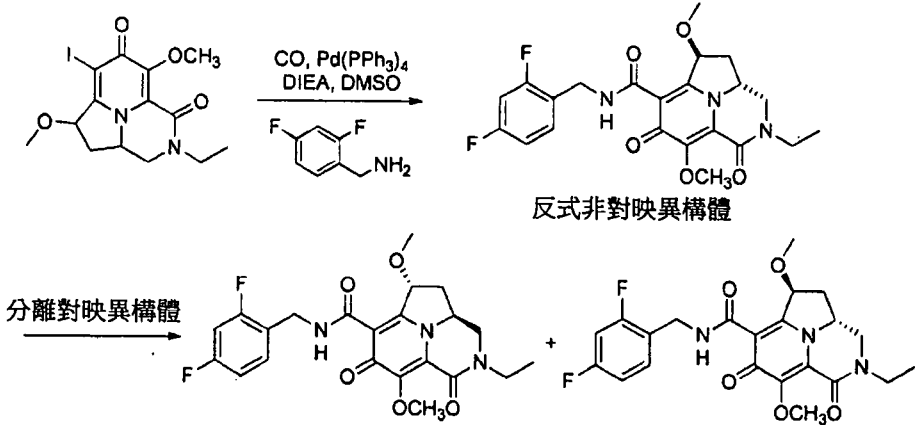
步驟3: 2-乙基-6-碘-5,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]

吡啶-1,7(2H)-二酮



將2-乙基-5,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡啶并[2,1,6-cd]吡啶-1,7(2H)-二酮(247 mg, 0.888 mmol)於CH₂Cl₂ (22.8 mL)中之溶液用*N*-碘丁二醯亞胺(399 mg, 1.775 mmol)處理，且在室溫下攪拌20分鐘。將混合物經1小時用額外*N*-碘丁二醯亞胺(399 mg, 1.775 mmol)處理四次。將反應混合物經由精細玻璃料燒結玻璃漏斗過濾，且將濾液濃縮。經分離之物質未經進一步純化即用於後續步驟，假定為定量轉化。未測定總產率。LRMS (+ESI) *m/z* = 405.2。

步驟4：(3a*S*,5*R*)-*N*-(2,4-二氟苯基)-2-乙基-5,8-二甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡啶并[2,1,6-cd]吡啶-6-甲醯胺

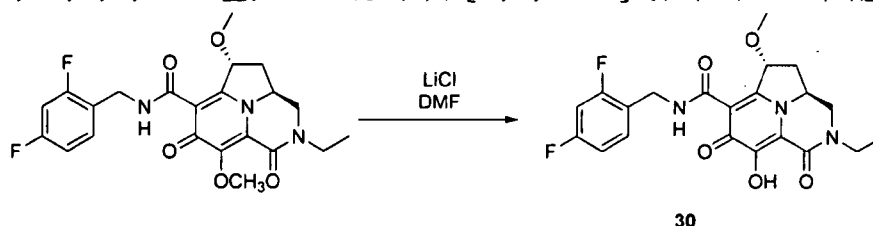


將2-乙基-6-碘-5,8-二甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡啶并[2,1,6-cd]吡啶-1,7(2H)-二酮(359 mg, 0.888 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (103 mg, 0.089 mmol)、2,4-二氟苯基)甲胺(509 mg, 3.55 mmol)及DIEA (776 μl, 4.44 mmol)於DMSO (8.8 mL)中之懸浮液用N₂ (g)流脫氣。隨後，將燒瓶抽空且用CO (g)回填，且在CO (g)氛圍(1 atm)下在100℃下攪拌25分鐘。將混合物分配於水(50 mL)與EtOAc (50 mL)之間。將有機相用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃

縮。將所得殘餘物首先藉由矽膠梯度溶離(RediSep-Rf-40 g，含0至100% 10% CH₃OH之CH₂Cl₂/CH₂Cl₂，20分鐘梯度)來純化，以獲得約300 mg不純之物質。將此不純之物質藉由矽膠梯度溶離(RediSep-Rf-24 g，含0至100% 10% CH₃OH之EtOAc/己烷，20分鐘梯度)來再次純化，以獲得呈茶色泡沫狀的標題化合物之純反式非對映異構體(84 mg，21%)。LRMS (+ESI) m/z = 448.3。順式非對映異構體亦在此純化中清潔地分離。

藉由對掌性製備型SFC (2 cm×25 cm AD-H管柱；等濃度[40% (0.1% DEA/CH₃OH)]/[60% CO₂]；70 mL/min流速；254 nm)分離對映異構體，以提供呈茶色泡沫狀之對映純標題化合物。第一溶離對映異構體經測定為所關注之對映異構體。

步驟5：(3aS,5R)-*N*-(2,4-二氟苯基)-2-乙基-8-羥基-5-甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-6-甲醯胺

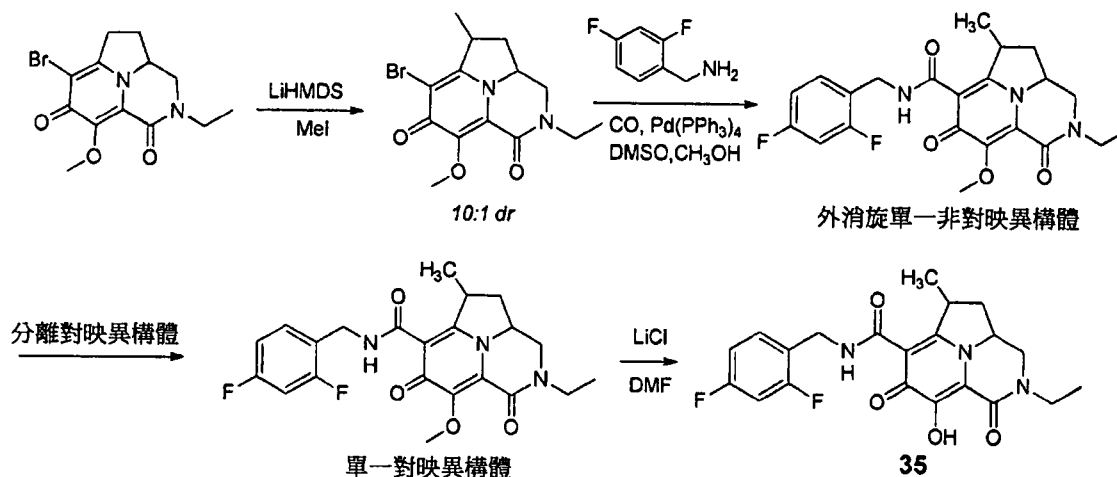


將(3aS,5R)-*N*-(2,4-二氟苯基)-2-乙基-5,8-二甲氧基-1,7-二側氧基-2,3,3a,4,5,7-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吲哚啉-6-甲醯胺(61 mg，0.136 mmol)於DMF (1363 μ l)中之溶液用LiCl (173 mg，4.09 mmol)處理，且在100℃下攪拌30分鐘。將混合物用MeOH稀釋，過濾，且藉由逆相梯度溶離(30×150 mm (5 μ m) Sunfire Prep C18；5至95% CH₃CN/水，具有0.1% TFA改質劑，經20 min，在40 mL/min下，1次注射)來直接純化，以產生呈淺橙色泡沫狀之化合物**30** (45 mg，76%)。LRMS (+ESI) m/z = 434.3。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.83 (s; 1 H); 7.38 (d; J = 8.14 Hz; 1 H); 6.80-6.83 (m; 2 H); 5.97 (d; J = 4.56 Hz; 1 H);

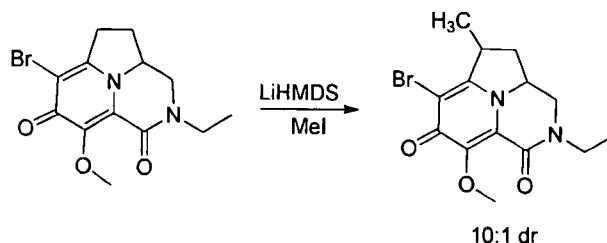
4.69 (d; $J = 13.11$ Hz; 2 H); 4.61 (d; $J = 15.61$ Hz; 1 H); 3.66-3.69 (m; 4 H); 3.47 (s; 3 H); 2.54 (dd; $J = 12.87$; 4.92 Hz; 1 H); 1.98 (m; 1 H); 1.27 (t; $J = 6.99$ Hz; 3 H)。

實例13

製備化合物35



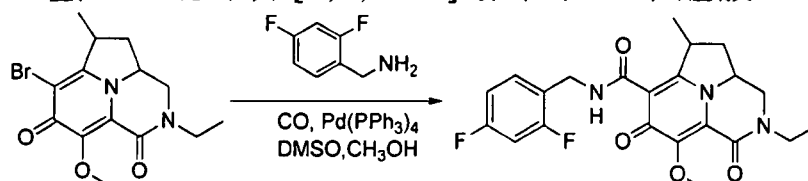
步驟1：6-溴-2-乙基-8-甲氧基-5-甲基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-1,7(2H)-二酮



將6-溴-2-乙基-8-甲氧基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-1,7(2H)-二酮(實例9, 50 mg, 0.153 mmol)於無水THF (30 mL)中之攪拌溶液在 N_2 下冷卻至 $-78^\circ C$ 。向所得溶液中添加LiHMDS之溶液(0.48 mL, 1 N於THF中, 0.48 mmol)。在1小時之後, 在 $-78^\circ C$ 下添加含 CH_3I (80 mg, 0.5 mmol)之THF (10 mL), 且將混合物在室溫下攪拌1小時。將反應物用飽和 NH_4Cl (10 mL)淬滅, 且將混合物用EtOAc (20 mL $\times$ 3)萃取。將經合併之萃取物用水及鹽水洗滌, 且蒸發。將所得殘餘物藉由製備型薄層層析($CH_2Cl_2/CH_3OH = 10:1$)來純化, 以獲得

呈黃色固體狀之標題化合物(30 mg, 57%), 呈非對映異構體之10:1混合物。LRMS (+ESI) m/z = 342。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.64 (s, 1H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.04-4.05 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 6H), 2.12-2.16 (m, 2H), 1.38-1.40 (m, 3H), 1.12-1.24 (m, 3H)。

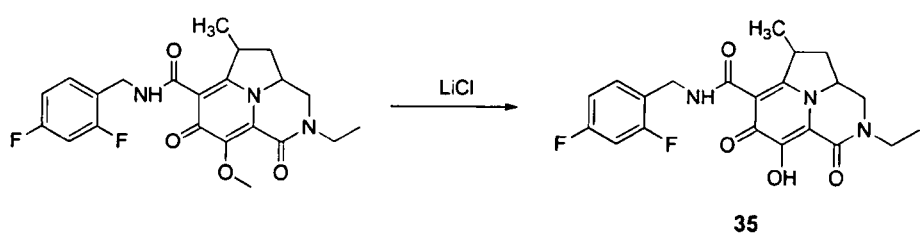
步驟2: *N*-(2,4-二氟苯甲基)-2-乙基-9-甲氧基-6-甲基-1,8-二側氧基-2,3,3a,5,6,8-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-7-甲醯胺



向6-溴-2-乙基-8-甲氧基-5-甲基-3,3a,4,5-四氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-1,7(2H)-二酮(30 mg, 0.085 mmol)於1:3 DMSO/ CH_3OH (5 mL)中之溶液中添加DIEA (170 mg, 0.8 mmol)、(4-氟-2-甲氧基苯基)甲胺(80 mg, 0.6 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg, 0.016 mmol)。將混合物在80°C下在 $\text{CO}_{(\text{g})}$ 氣球下攪拌隔夜。將反應混合物藉由製備型薄層層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ = 10:1)來直接純化, 以獲得呈白色固體狀之標題化合物(5 mg, 14.2%), 呈非對映異構體混合物。

藉由對掌性製備型SFC (4.6 mm×150 mm Chiralpak AS-H管柱; 梯度[5至40% (0.05% DEA/ CH_3OH)]/ $[\text{CO}_2]$; 3 mL/min流速; 220 nm)分離對映異構體, 以提供主要非對映異構體之各對映異構體。第一分離對映異構體經測定為所關注之對映異構體。LRMS (+ESI) m/z = 432。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.02 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 6.69-6.76 (m, 2H), 4.54-4.56 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.59-3.77 (m, 4H), 2.01-2.11 (m, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

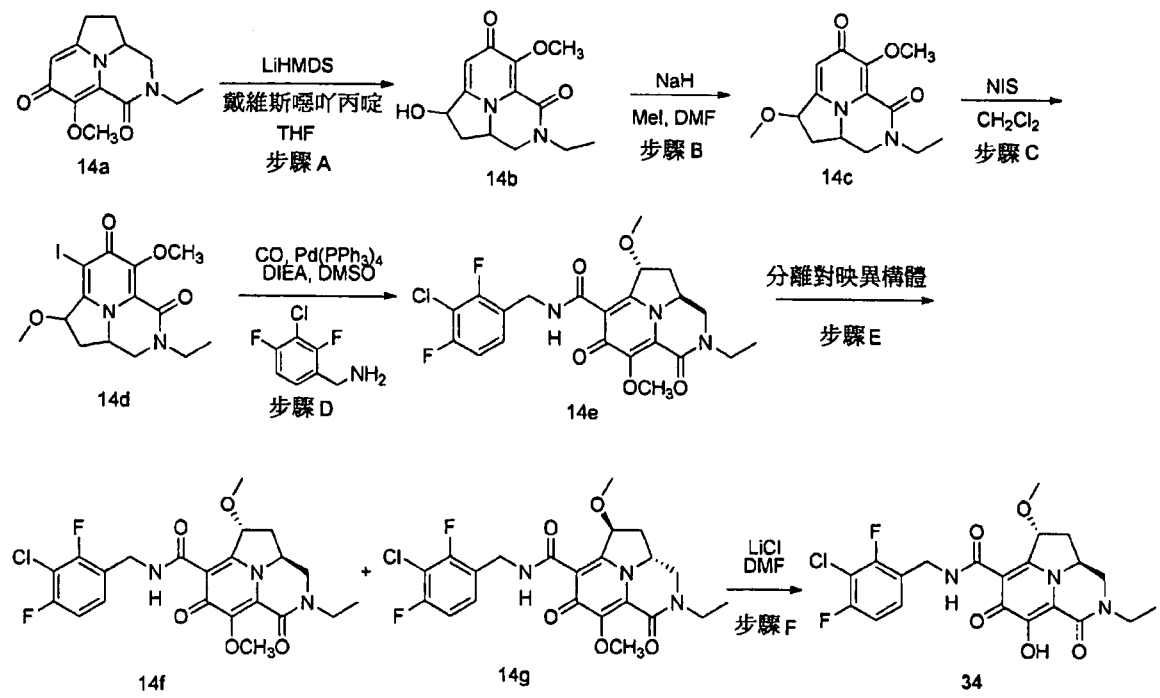
步驟3: *N*-(2,4-二氟苯甲基)-2-乙基-9-羥基-6-甲基-1,8-二側氧基-2,3,3a,5,6,8-六氫-1H-吡嗪并[2,1,6-cd]吡啶-7-甲醯胺



向化合物*N*-(2,4-二氟苯甲基)-2-乙基-9-甲氧基-6-甲基-1,8-二側氧基-2,3,3a,5,6,8-六氫-1*H*-吡嗪并[2,1,6-*cd*]吲哚嗪-7-甲醯胺(15 mg, 0.033 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加無水LiCl (20 mg, 0.5 mmol)。將所得溶液在N₂下在攪拌下加熱至110℃後持續2小時。將產物藉由製備型HPLC (Agela DuraShell C18 150*25*5 μm, 使用水及乙腈作為溶離劑。移動相A：水(含有0.05% TFA), 移動相B：乙腈。梯度：30%至60% B, 0-8.0 min。流速：35 mL/min)來純化, 以獲得呈白色固體狀之標題化合物(9.04 mg, 64.6%)。LRMS (+ESI) *m/z* = 418。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.29 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 6.70-7.78 (m, 2H), 4.53-4.58 (m, 3H), 3.51-3.63 (m, 4H), 2.09-2.13 (m, 3H), 1.33-1.35 (m, 3H), 1.17-1.30 (m, 3H)。

實例14

製備化合物34



步驟A：合成中間化合物14b

步驟A係使用上文實例12，步驟1中所述之方法且使用指定起始物質及試劑來進行，以提供化合物**14b**。LRMS ESI $[M+1]^+ = 265.2$

步驟B：合成中間化合物14c

步驟B係使用上文實例12，步驟2中所述之方法且使用指定起始物質及試劑來進行，以提供化合物**14c**。LRMS ESI $[M+1]^+ = 279.2$

步驟C：合成中間化合物14d

步驟C係使用上文實例12，步驟3中所述之方法且使用指定起始物質及試劑來進行，以提供化合物**14d**。LRMS ESI $[M+1]^+ = 405.2$

步驟D：合成中間化合物14e

步驟D係使用上文實例12，步驟4中所述之方法且使用指定起始物質及試劑來進行，以提供化合物**14e**。LRMS ESI $[M+1]^+ = 482.2$

步驟E：合成中間化合物14f及14g

步驟E(分離化合物**14e**之對映異構體)係使用上文實例12，步驟4中所述之對掌性分離方法進行，以提供化合物**14f**及**14g**。LRMS ESI $[M+1]^+ = 482.2$ (對於14f及14g兩者來說)。

步驟F：合成化合物34

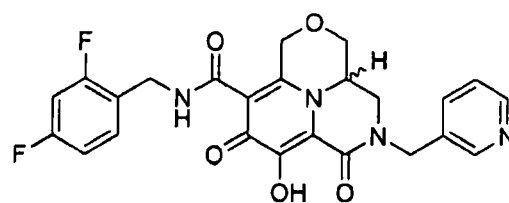
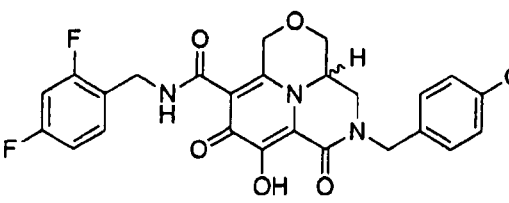
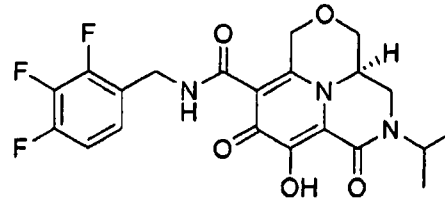
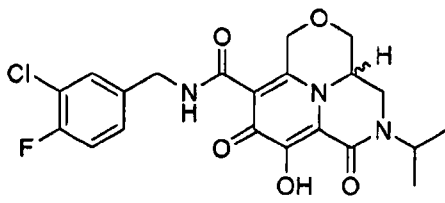
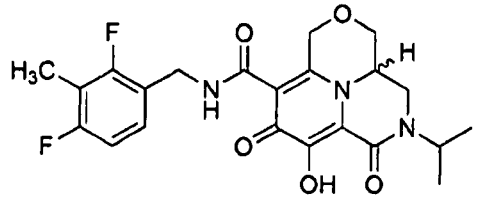
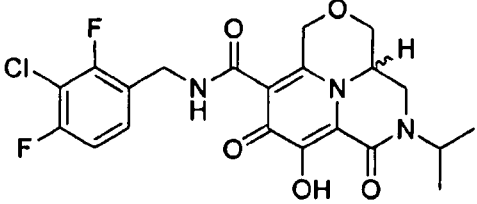
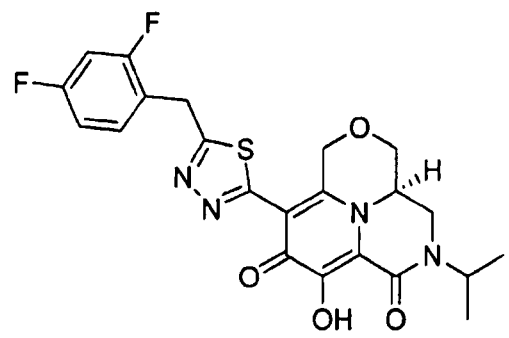
步驟F係使用上文實例12，步驟5中所述之方法且使用指定起始物質及試劑來進行，以提供化合物**34**。LRMS ESI $[M+1]^+ = 468.2$ 。

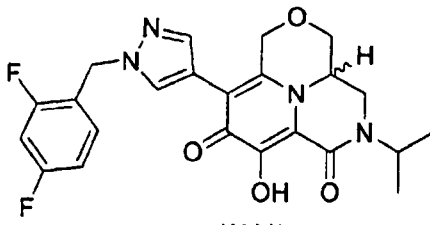
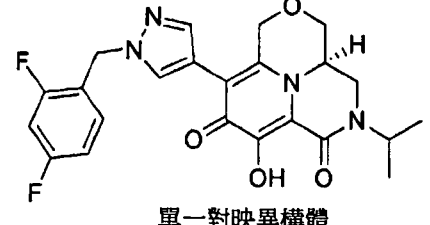
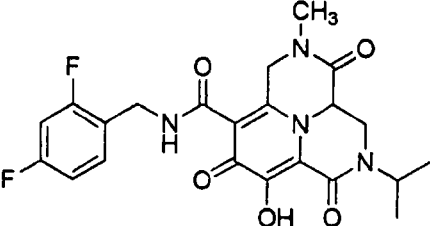
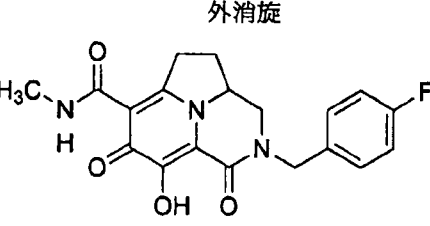
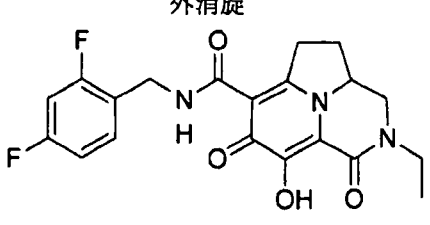
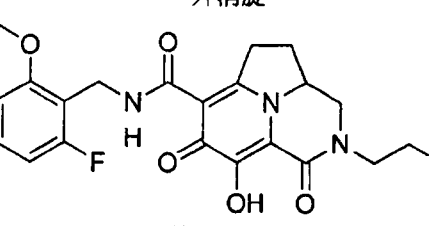
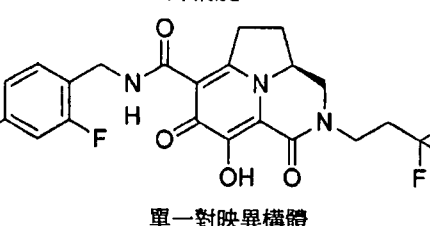
^1H NMR (ppm)(CDCl_3): δ 10.78 (1 H, s), 7.32 (1 H, q, $J = 7.37$ Hz), 6.93 (1 H, t, $J = 8.44$ Hz), 5.85 (1 H, d, $J = 5.00$ Hz), 4.59-4.70 (3 H, m), 3.77 (1 H, t, $J = 12.24$ Hz), 3.54-3.70 (3 H, m), 3.45 (3 H, s), 2.49 (1 H, dd, $J = 13.03, 5.15$ Hz), 1.97-2.02 (1 H, m), 1.26 (3 H, t, $J = 7.15$ Hz)。

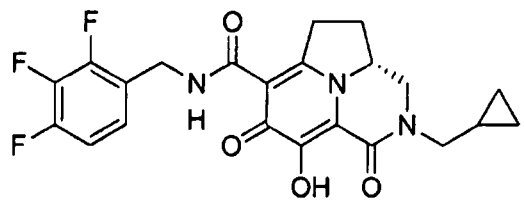
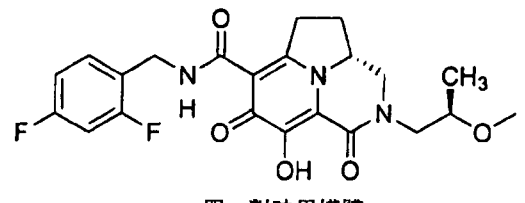
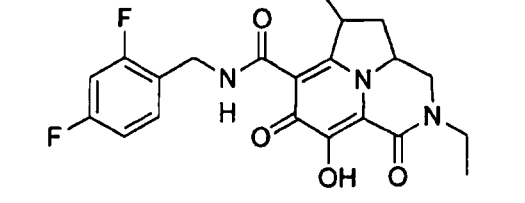
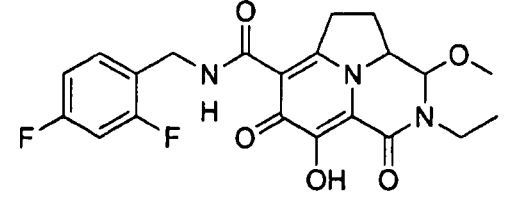
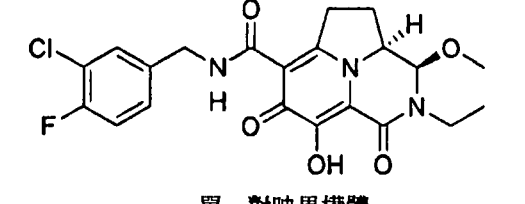
下表A中列出的本發明之說明性化合物之以下綜合性清單係使用以上實例中所述之方法獲得。

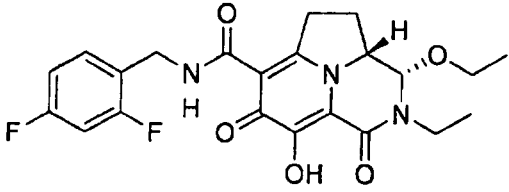
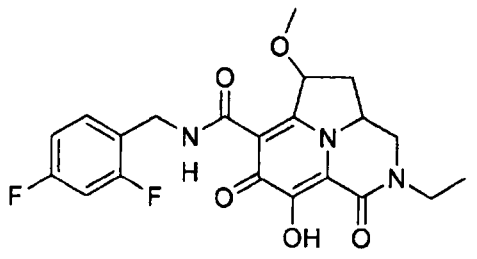
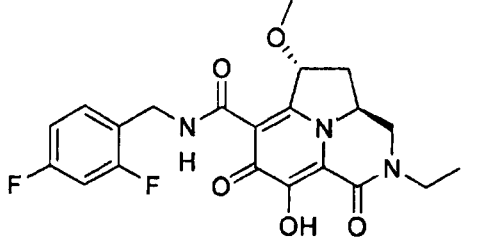
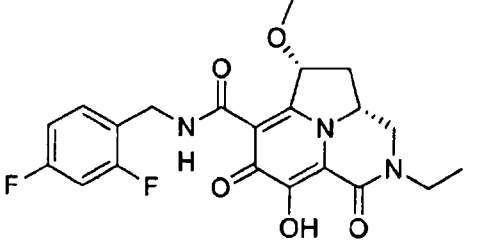
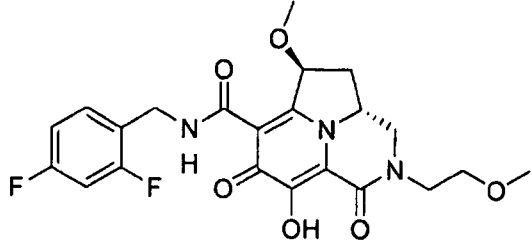
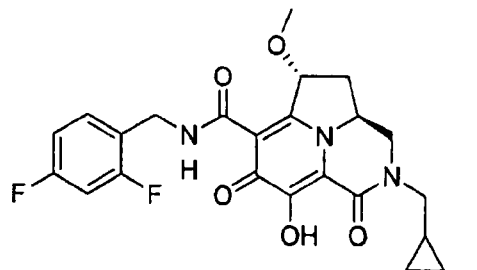
表A

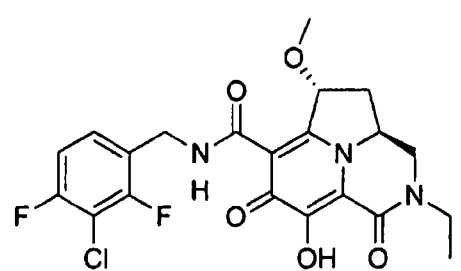
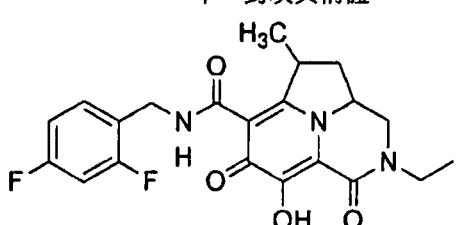
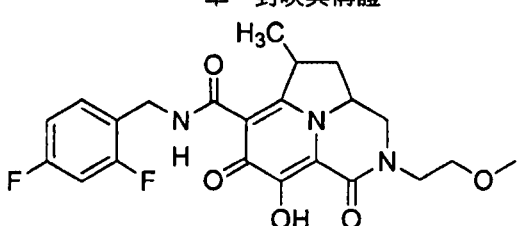
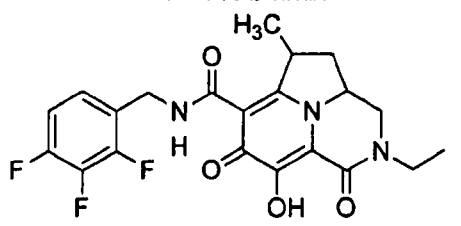
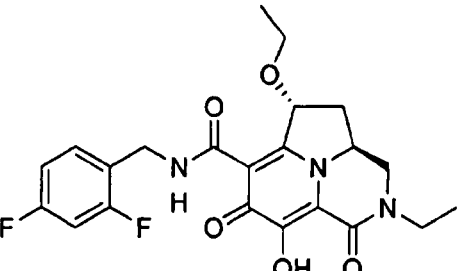
化合物編號	結構	所用製備方法	LRMS (ESI) [M+1] ⁺
1	外消旋	實例4	406
2	外消旋	實例4	434
3	單一對映異構體	實例4	434
4	外消旋	實例4	448
5	外消旋	實例4	450
6	立體異構體之混合物	實例4	478

7	 外消旋	實例4	483
8	 外消旋	實例4	512
9	 單一對映異構體	實例4	452
10	 外消旋	實例4	450
11	 外消旋	實例4	448
12	 外消旋	實例4	468
13	 單一對映異構體	實例5	475

14	 外消旋	實例6	457
15	 單一對映異構體	實例6	457
16	 外消旋	實例7	461
17	 外消旋	實例8	372
18	 外消旋	實例9	404
19	 外消旋	實例9	464
20	 單一對映異構體	實例9	472

21		實例9	448
	單一對映異構體		
22		實例9	448
	單一對映異構體		
23		實例9	466
	單一對映異構體		
24		實例10	420
	外消旋		
25		實例11	434
	外消旋		
26		實例11	450
	單一對映異構體		
27		實例11	464
	單一對映異構體		

28		實例11	448
	單一對映異構體		
29		實例12	434
	外消旋		
30		實例12	434
	單一對映異構體		
31		實例12	434
	單一對映異構體		
32		實例12	464
	單一對映異構體		
33		實例12	460
	單一對映異構體		

34		實例12	468
	單一對映異構體		
35		實例13	418
	單一對映異構體		
36		實例13	448
	單一對映異構體		
37		實例13	436
	單一對映異構體		
38		實例12	448
	單一對映異構體		

實例15

在多回合HIV-1感染分析中評估抗病毒效能

使用MT4-gag-GFP純系D3(下文稱為MT4-GFP)監測HIV-1複製，該純系為經改性以具有GFP報導基因之MT-4細胞，其表現視HIV-1表現之蛋白質tat及rev而定。用HIV-1生產性感染MT4-GFP細胞在感染後約24小時導致GFP表現。

將MT4-GFP細胞維持在37℃/5% CO₂/90%相對濕度下於補充以10%胎牛血清、100 U/ml青黴素/鏈黴素及400 µg/ml G418之RPMI 1640中，以維持報導基因。為了感染，將MT4-GFP細胞置於缺乏G418且用HIV-1 (NL4-3株)病毒在大致感染倍率0.01下感染隔夜之相同培養基中於相同培育條件下。

隨後將細胞洗滌且再懸浮於以1.6×10⁵個細胞/毫升補充以10%正常人血清(NHS)或無NHS之RPMI 1640 (10% NHS或無血清條件)中或於在2×10⁵個細胞/毫升下之100%正常人血清中(100% NHS條件)。藉由使用ECHO聲學分配器將溶解於DMSO中之化合物分配至384孔聚D離胺酸塗佈之盤的孔中(0.2微升/孔)來製備化合物盤。以10點連續3倍稀釋(典型最終濃度：8.4 µM-0.42 nM)測試各化合物。對照物不包括抑制劑(僅DMSO)且包括三種抗病毒劑組合(依法韋侖、茚地那韋及整合酶鏈轉移抑制劑L-002254051，各自最終濃度為4 µM)。添加細胞(50微升/孔)至化合物盤，且將受感染細胞維持在37℃/5% CO₂/90%相對濕度下。所選本發明化合物之結果如下展示於表B中。

表B

化合物編號	野生型細胞分析IP	% NHS
1	9.2 nM	0
2	33 nM	10
3	13 nM	0
4	21 nM	10
5	9.2 nM	0
6	24 nM	0
7	9.6 nM	0
8	23 nM	0
9	20 nM	10
10	100 nM	10
11	116 nM	10
12	50 nM	10
13	5 nM	0
14	323 nM	0
15	234 nM	0
16	17 nM	0
17	35 nM	0
18	2.6 nM	0

19	4.4 nM	0
20	3.8 nM	0
21	3.1 nM	0
22	2.8 nM	0
23	3.8 nM	0
24	2.2 nM	0
25	1.9 nM	0
26	3.2 nM	0
27	2.3 nM	0
28	2.1 nM	0
29	1.2 nM	0
30	1.0 nM	0
31	3.8 nM	0
32	2.3 nM	0
33	2.3 nM	0
34	2.9 nM	0
35	1.2 nM	0
36	3.9 nM	0
37	1.1 nM	0
38	1.9 nM	0

稠合三環雜環衍生物之用途

稠合三環雜環衍生物適用於人類及獸醫學中用於治療或預防個體中之HIV感染。在一個實施例中，稠合三環雜環衍生物可為HIV病毒複製之抑制劑。在一特定實施例中，稠合三環雜環衍生物為HIV-1之抑制劑。因此，稠合三環雜環衍生物適用於治療HIV感染及AIDS。根據本發明，稠合三環雜環衍生物可向需要治療或預防HIV感染之個體投與。

因此，在一個實施例中，本發明提供治療個體中之HIV感染之方法，其包含向該個體投與有效量之至少一種稠合三環雜環衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定實施例中，本發明提供治療個體中之AIDS之方法，其包含向該個體投與有效量之至少一種稠合三環雜環衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

治療或預防HIV感染

稠合三環雜環衍生物適用於抑制HIV、治療HIV感染及/或降低HIV感染之可能性或HIV感染症狀之嚴重性及抑制基於細胞之系統中的HIV病毒複製及/或HIV病毒產生。舉例而言，稠合三環雜環衍生物

適用於在疑似往昔因諸如輸血、體液交換、咬傷、意外針刺或在手術或其他醫療程序期間曝露於個體血液之方式曝露於HIV之後治療HIV感染。

在一個實施例中，HIV感染已進展為AIDS。

因此，在一個實施例中，本發明提供治療個體中之HIV感染之方法，該等方法包含向該個體投與有效量之至少一種稠合三環雜環衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定實施例中，所投與之量有效治療或預防該個體中之HIV感染。在另一特定實施例中，所投與之量有效抑制該個體中之HIV病毒複製及/或病毒產生。

稠合三環雜環衍生物亦適用於對於抗病毒化合物進行製備及執行篩選分析。舉例而言，稠合三環雜環衍生物適用於鑑別具有突變之抗性HIV細胞株，其為更有效抗病毒化合物之極佳篩選工具。此外，稠合三環雜環衍生物適用於確立或確定其他抗病毒劑與HIV整合酶之結合位點。

本發明之組合物及組合可適用於治療罹患與任何HIV基因型相關之感染的個體。

組合療法

在另一實施例中，用於治療或預防HIV感染之本發明方法可進一步包含投與一或多種不為稠合三環雜環衍生物之其他治療劑。

在一個實施例中，其他治療劑為抗病毒劑。

在另一實施例中，其他治療劑為免疫調節劑，諸如免疫抑制劑。

因此，在一個實施例中，本發明提供治療個體中之病毒感染之方法，該方法包含向該個體投與：(i)至少一種稠合三環雜環衍生物(其可包括兩種或兩種以上不同稠合三環雜環衍生物)或其醫藥學上可接受之鹽，及(ii)至少一種不為稠合三環雜環衍生物之其他治療劑，

其中所投與之量一起有效治療或預防病毒感染。

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次序(諸如依序、共同、一起、同時及其類似次序)投與。該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，稠合三環雜環衍生物及另一治療劑可以定量(劑量)存在於單劑量單位(例如膠囊、錠劑及其類似物)中。

在一個實施例中，至少一種稠合三環雜環衍生物係在當其他治療劑發揮其預防或治療作用時之時間期間投與，或反之亦然。

在另一實施例中，至少一種稠合三環雜環衍生物及其他治療劑係以當該等藥劑用作治療病毒感染之單一療法時常用之劑量投與。

在另一實施例中，至少一種稠合三環雜環衍生物及其他治療劑係以低於當該等藥劑用作治療病毒感染之單一療法時常用之劑量的劑量投與。

在另一實施例中，至少一種稠合三環雜環衍生物及其他治療劑協同起作用且係以低於當該等藥劑用作治療病毒感染之單一療法時常用之劑量的劑量投與。

在一個實施例中，至少一種稠合三環雜環衍生物及其他治療劑存在於相同組合物中。在一個實施例中，此組合物適用於經口投藥。在另一實施例中，此組合物適用於經靜脈內投藥。在另一實施例中，此組合物適用於經皮下投藥。在另一實施例中，此組合物適用於非經腸投藥。

可使用本發明之組合治療方法治療或預防之病毒感染及病毒相關病症包括(但不限於)上列病症。

在一個實施例中，病毒感染為HIV感染。

在另一實施例中，病毒感染為AIDS。

至少一種稠合三環雜環衍生物與其他治療劑可疊加或協同地起作用。協同組合可允許在組合療法中減少一或多種藥劑之使用劑量及/或降低一或多種藥劑之投藥頻次。一或多種藥劑之較低劑量或較低頻率投藥可降低療法毒性，而不會降低療法功效。

在一個實施例中，投與至少一種稠合三環雜環衍生物及其他治療劑可抑制病毒感染對此等藥劑之抗性。

如上所述，本發明亦針對式I化合物與一或多種抗HIV劑之用途。「抗HIV劑」為直接或間接有效抑制HIV反轉錄酶或HIV複製或感染所需之另一酶、治療或預防HIV感染及/或治療、預防或延遲AIDS之發作或進展的任何藥劑。應理解，抗HIV劑有效治療、預防或延遲HIV感染或AIDS之發作或進展及/或自其產生或與其相關之疾病或病況。舉例而言，本發明化合物可與有效量之一或多種選自以下之抗HIV劑組合有效地投與(在曝露前及/或曝露後期間)：HIV抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或適用於治療HIV感染或AIDS之疫苗。適用於與本發明化合物組合之HIV抗病毒劑包括例如如下表A中列出之抗病毒劑：

表A

名稱	類型
阿巴卡韋(abacavir), ABC, Ziagen®	nRTI
阿巴卡韋+拉米夫定(lamivudine), Epzicom®	nRTI
阿巴卡韋+拉米夫定+齊多夫定(zidovudine), Trizivir®	nRTI
安普那韋(amprenavir), Agenerase®	PI
阿紮那韋(atazanavir), Reyataz®	PI
AZT, 齊多夫定, 疊氮胸苷, Retrovir®	nRTI
CMX-157	nRTI
地瑞那韋(darunavir), Prezista®	PI
ddC, 紮西他濱(zalcitabine), 雙脫氧胞苷, Hivid®	nRTI
ddI, 去羥肌苷(didanosine), 雙脫氧肌苷, Videx®	nRTI
ddI(包覆腸溶包衣), Videx EC®	nRTI
地拉韋啉(delavirdine), DLV, Rescriptor®	nnRTI
多特格韋(Dolutegravir)	PI
依法韋侖, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI

依法韋侖+恩曲他濱(emtricitabine)+替諾福韋 DF(tenofovir DF), Atripla®	nnRTI + nRTI
埃替格韋(Elvitegravir)	InI
恩曲他濱, FTC, Emtriva®	nRTI
恩曲他濱+替諾福韋 DF, Truvada®	nRTI
依米韋林(emvirine), Coactinon®	nnRTI
恩夫韋地(enfuvirtide), Fuzeon®	FI
包覆腸溶包衣之去羥肌苷, Videx EC®	nRTI
依曲韋林(etravirine), TMC-125	nnRTI
福沙那韋鈣(fosamprenavir calcium), Lexiva®	PI
茛地那韋, Crixivan®	PI
拉米夫定, 3TC, Epivir®	nRTI
拉米夫定+齊多夫定, Combivir®	nRTI
洛匹那韋(lopinavir)	PI
洛匹那韋+利托那韋(ritonavir), Kaletra®	PI
馬拉維若(maraviroc), Selzentry®	EI
奈非那韋, Viracept®	PI
奈維拉平(nevirapine), NVP, Viramune®	nnRTI
雷特格韋(raltegravir), MK-0518, Isentress®	InI
瑞爾皮林(rilpivirine), TMC-278	nnRTI
瑞爾皮林+恩曲他濱+替諾福韋, Complera	nnRTI + nRTI
利托那韋, Norvir®	PI
沙喹那韋(saquinavir), Invirase®, Fortovase®	PI
司他夫定(stavudine), d4T, 雙脫氫脫氧胸苷(didehydrodeoxythymidine), Zerit®	nRTI
替諾福韋 DF (DF =反丁烯二酸替諾福韋酯), TDF, Viread®	nRTI
替拉那韋(tipranavir), Aptivus®	PI

EI = 進入抑制劑；FI = 融合抑制劑；InI = 整合酶抑制劑；PI = 蛋白酶抑制劑；nRTI = 核苷反轉錄酶抑制劑；nnRTI = 非核苷反轉錄酶抑制劑。表中列出之一些藥物以鹽形式使用；例如硫酸阿巴卡韋、硫酸茛地那韋、硫酸阿紫那韋、甲磺酸奈非那韋。

在一個實施例中，一或多種抗HIV藥物係選自雷特格韋、拉米夫定、阿巴卡韋、利托那韋、多特格韋、地瑞那韋、阿紫那韋、恩曲他濱、替諾福韋、埃替格韋、瑞爾皮林及洛匹那韋。

在另一實施例中，式(I)化合物與為雷特格韋之單一抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為拉米夫定之單一抗HIV藥物組

合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為阿紮那韋之單一抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為地瑞那韋之單一抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為瑞爾皮林之單一抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為多特格韋之單一抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為埃替格韋之單一抗HIV藥物組合使用。

在一個實施例中，式(I)化合物與為拉米夫定及阿巴卡韋之兩種抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為地瑞那韋及雷特格韋之兩種抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為恩曲他濱及替諾福韋之兩種抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為阿紮那韋及雷特格韋之兩種抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為利托那韋及洛匹那韋之兩種抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為拉米夫定及雷特格韋之兩種抗HIV藥物組合使用。

在一個實施例中，式(I)化合物與為阿巴卡韋、拉米夫定及雷特格韋之三種抗HIV藥物組合使用。

在另一實施例中，式(I)化合物與為洛匹那韋、利托那韋及雷特

格韋之三種抗HIV藥物組合使用。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(i)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；(ii)醫藥學上可接受之載劑；及(iii)一或多種選自以下之其他抗HIV劑：拉米夫定、阿巴卡韋、利托那韋及洛匹那韋，或其醫藥學上可接受之鹽，其中組分(i)及(iii)之存在量一起有效在有需要之個體中治療或預防HIV感染或治療、預防或延遲AIDS之發作或進展。

在另一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中治療或預防HIV感染或治療、預防或延遲AIDS之發作或進展的方法，其包含向該個體投與(i)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及(ii)一或多種選自以下之其他抗HIV劑：拉米夫定、阿巴卡韋、利托那韋及洛匹那韋，或其醫藥學上可接受之鹽，其中組分(i)及(ii)之投與量一起有效在有需要之個體中治療或預防HIV感染或治療、預防或延遲AIDS之發作或進展。

應理解，本發明化合物與抗HIV劑之組合之範疇不限於表A中列出之HIV抗病毒劑，但原則上包括與適用於治療或預防AIDS之任何醫藥組合物之任何組合。HIV抗病毒劑及其他藥劑典型地將以其如此項技術中報導之習知劑量範圍及方案用於此等組合中，包括例如 **Physicians' Desk Reference**, Thomson PDR, Thomson PDR, 第57版 (2003), 第58版 (2004), 第59版 (2005)中所述之劑量及其類似劑量。本發明化合物在此等組合中之劑量範圍與上述劑量範圍相同。

本發明化合物亦適用於對於抗病毒化合物進行製備及執行篩選分析。舉例而言，本發明化合物適用於分離酶突變體，其為更有效抗病毒化合物之極佳篩選工具。此外，本發明化合物適用於例如藉由競爭性抑制確立或確定其他抗病毒劑與HIV整合酶之結合位點。因此，本發明化合物為經出售用於此等目的之商品。

用於治療或預防HIV感染之本發明組合療法中所用之其他藥劑的劑量及給藥方案可由主治臨床醫師在考慮以下因素下確定：藥品說明書中之批准劑量及給藥方案；個體之年齡、性別及一般健康狀況；及病毒感染或相關疾病或病症之類型及嚴重性。當以組合投與時，稠合三環雜環衍生物及其他藥劑可同時(亦即於相同組合物中或一個接一個於各別組合物中)或依序投與。此在組合之組分以不同給藥時程給與(例如一種組分每日投與一次且另一組分每六小時投與一次)時或在醫藥組合物不同(例如一者為錠劑且一者為膠囊)時尤其適用。因此，包含各別劑型之套組為有利的。

組合物及投藥

當向個體投與時，稠合三環雜環衍生物可以組合物之一組分的形式投與，該組合物包含醫藥學上可接受之載劑或媒劑。本發明提供醫藥組合物，其包含有效量之至少一種稠合三環雜環衍生物及醫藥學上可接受之載劑。在本發明之醫藥組合物及方法中，活性成分典型地將與針對預期投藥形式適當選擇之適合載劑物質混合且按照習知醫藥實踐來投與，該投藥形式亦即口服錠劑、膠囊(固體填充、半固體填充或液體填充膠囊)、復原用散劑、口服凝膠、酏劑、可分散性顆粒、糖漿、懸浮液及其類似形式。舉例而言，就經口投與錠劑或膠囊形式而言，可將活性藥物組分與任何經口無毒之醫藥學上可接受之惰性載劑組合，該載劑諸如乳糖、澱粉、蔗糖、纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、滑石、甘露糖醇、乙醇(液體形式)及其類似物。固體形式製劑包括散劑、錠劑、可分散性顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。散劑及錠劑可包含約0.5至約95百分比之本發明組合物。錠劑、散劑、扁囊劑及膠囊可以適用於經口投藥之固體劑型使用。

此外，必要時或視需要，亦可將適合黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。適合黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖、玉米

甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠)、海藻酸鈉、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、氯化鈉及其類似物以用於此等劑型中。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓜爾膠及其類似物。適當時亦可包括甜味劑及調味劑及防腐劑。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，且對於非經腸注射液，可包括水或水-丙二醇溶液。

液體形式製劑亦可包括用於鼻內投與之溶液。

亦包括意欲在即將使用前轉化為用於經口或非經腸投與之液體形式製劑的固體形式製劑。該等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

為製備栓劑，首先將諸如脂肪酸甘油酯或可可脂之混合物的低熔點蠟熔融，且將活性成分如藉由攪拌均勻分散於其中。隨後將熔融均質混合物傾入適宜尺寸之模具中，使其冷卻且從而固化。

另外，本發明之組合物可以持續釋放形式調配以提供任何或多種組分或活性成分的控速釋放，使治療作用(亦即，抗病毒活性及其類似治療作用)最佳。適用於持續釋放之劑型包括含有崩解速率不同之層的多層錠劑；或浸漬有活性組分且成形為錠劑形式之受控釋放聚合物基質；或含有該等經浸漬或囊封之多孔聚合物基質的膠囊。

在一個實施例中，一或多種稠合三環雜環衍生物係經口投與。

在另一實施例中，一或多種稠合三環雜環衍生物係經靜脈內投與。

在一個實施例中，包含至少一種稠合三環雜環衍生物之醫藥製劑呈單位劑型。在該劑型中，製劑再分為含有有效量活性組分之單位劑量。

組合物可分別根據習知混合、粒化或塗佈方法製備，且在一個實施例中，本發明組合物可含有約0.1%至約99%以重量或體積計之稠合三環雜環衍生物。在各實施例中，在一個實施例中，本發明組合物

可含有約1%至約70%或約5%至約60%以重量或體積計之稠合三環雜環衍生物。

式I化合物可以每天0.001至1000 mg/kg哺乳動物(例如人類)體重之劑量範圍以單一劑量或以分次劑量經口投與。一個劑量範圍為每天經口以單一劑量或以分次劑量之0.01至500 mg/kg體重。另一劑量範圍為每天經口以單一劑量或以分次劑量之0.1至100 mg/kg體重。對於經口投藥而言，組合物可以錠劑或膠囊形式提供，其含有約1.0至約500毫克活性成分、尤其為1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400及500毫克活性成分以用於以劑量對待治療之個體進行症狀調節。用於任何特定個體之特定劑量水準及給藥頻率可有所變化且將視包括以下之多種因素而定：所用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用持續時長、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病況之嚴重性及經受治療之宿主。

為了方便起見，可將總日劑量進行劃分且在一天當中需要時逐份投與。在一個實施例中，日劑量以整份投與。在另一實施例中，總日劑量以兩個分次劑量經24小時之時期投與。在另一實施例中，總日劑量以三個分次劑量經24小時之時期投與。在另一實施例中，總日劑量以四個分次劑量經24小時之時期投與。

稠合三環雜環衍生物投與之量及頻率應根據主治臨床醫師考慮諸如以下之因素後之判斷來調節：個體之年齡、病況及體型以及正治療之症狀之嚴重性。本發明組合物可進一步包含一或多種選自上文所列治療劑之其他治療劑。因此，在一個實施例中，本發明提供組合物，其包含：(i)至少一種稠合三環雜環衍生物或其醫藥學上可接受之鹽；(ii)一或多種不為稠合三環雜環衍生物之其他治療劑；及(iii)醫藥學上可接受之載劑，其中組合物中之量一起有效治療HIV感染。

套組

在一個態樣中，本發明提供一種套組，其包含治療有效量之至少一種稠合三環雜環衍生物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或前藥，及醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包含一定量之至少一種稠合三環雜環衍生物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或前藥，及一定量之至少一種以上列出之其他治療劑，其中兩種或兩種以上活性成分之量產生所要治療作用。在一個實施例中，一或多種稠合三環雜環衍生物及一或多種其他治療劑提供於同一容器中。在一個實施例中，一或多種稠合三環雜環衍生物及一或多種其他治療劑提供於各別容器中。

本發明不受意欲作為本發明之數個態樣之說明的實例中所揭示之特定實施例限制，且功能等效之任何實施例均在本發明之範疇內。實際上，除本文所示及所述以外，本發明之各種修改將為熟習此項技術者顯而易見且欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

本文已引用許多參考文獻，其整個揭示內容係以引用的方式併入本文中。

【符號說明】

無

I656122

發明摘要

※ 申請案號：103117219

※ 申請日：103/05/15

C07D 471/16 (2006.01)

C07D 498/16 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

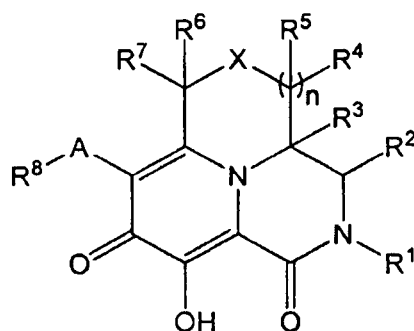
【發明名稱】

作為HIV整合酶抑制劑之稠合三環雜環化合物

FUSED TRICYCLIC HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS HIV
INTEGRASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於式(I)之稠合三環雜環衍生物：

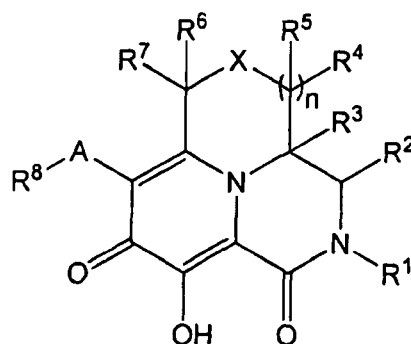


(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹至R⁸、A、X以及n如本文中所定義。本發明亦關於包含至少一種稠合三環雜環衍生物之組合物，及使用該等稠合三環雜環衍生物治療或預防個體之HIV感染的方法。

【英文】

The present invention relates to Fused Tricyclic Heterocycle Derivatives of Formula (I):



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹-R⁸, A, X and n are as defined herein. The present invention also relates to compositions comprising at least one Fused Tricyclic Heterocycle Derivative, and methods of using the Fused Tricyclic Heterocycle Derivatives for treating or preventing HIV infection in a subject.

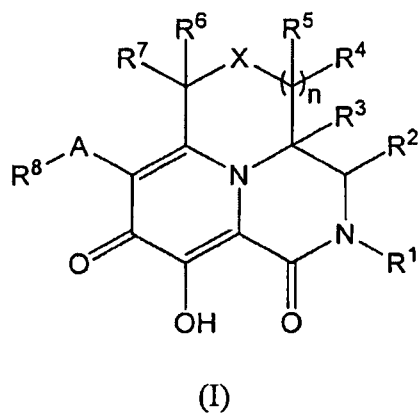
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）。

【本代表圖之符號簡單說明】：

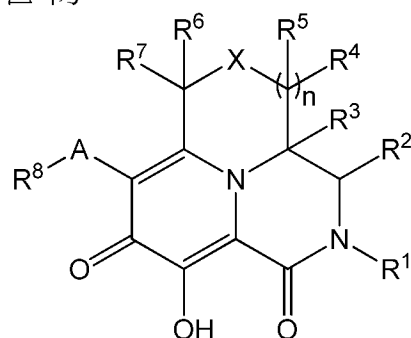
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種具有下式之化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A為C₁-C₄伸烷基、C₂-C₄伸烯基、伸芳基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至7員雜環烷基、-O-、-NH-C(O)-、-C(O)NH-或-C(O)-；

X為O、-N(C₁-C₆烷基)-或-C(R¹⁰)(R¹¹)，當X = O或-N(C₁-C₆烷基)-時，則R⁴、R⁵、R⁶及R⁷各不為-OR⁹、-N(R⁹)₂或鹵基；

m每次出現時獨立地為0或1；

n為0或1，當n為0時，則R⁴及R⁵不存在；

R¹為C₁-C₆烷基，其視情況經多至3個各獨立地選自以下之基團取代：C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁹及-SR⁹，其中該C₃-C₇環烷基、該5或6員單環雜芳基、該4至6員單環雜環烷基及該C₆-C₁₀芳基可各視情況且獨立地經一或多個各獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-

$N(R^9)_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^9$ 及 $-SR^9$ ；

R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 及 R^{11} 係各獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、鹵基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 及 $-NHC(O)R^9$ ，其中該 C_1 - C_6 烷基可視情況經一或多個各獨立地選自以下之基團取代：鹵基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SH$ 或 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

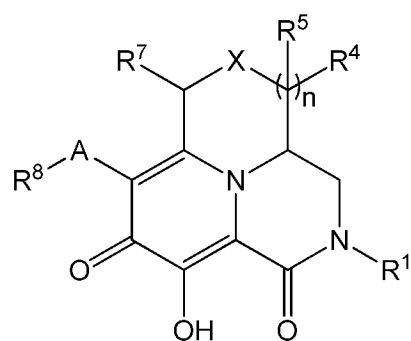
R^3 為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 及 $-NHC(O)R^9$ ，其中該 C_1 - C_6 烷基可視情況經一或多個各獨立地選自以下之基團取代：鹵基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SH$ 或 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

R^4 為H，或 R^4 及 R^5 與其所連接之共用碳原子連接形成內環- $C(O)$ -基團；

R^8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(5\text{或}6\text{員單環雜芳基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(4\text{至}6\text{員單環雜環烷基})$ 及 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ ，其中該 C_3 - C_7 環烷基、該5或6員單環雜芳基、該4至6員單環雜環烷基及該 C_6 - C_{10} 芳基可各視情況且獨立地經多至5個各獨立地選自以下之基團取代： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、鹵基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^9$ 及 $-SR^9$ ；及

R^9 每次出現時獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基及苯甲基。

2. 如請求項1之化合物，其具有下式：



(Ia)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A為5或6員單環雜芳基或-NH-C(O)-；

X為O、-N(C₁-C₆烷基)-或-C(R¹⁰)(R¹¹)，當X = O或-N(C₁-C₆烷基)-時，則R⁴、R⁵及R⁷各不為-OR⁹、-N(R⁹)₂或鹵基；

n為0或1，當n為0時，則R⁴及R⁵不存在；

R¹為C₁-C₆烷基，其視情況經選自以下之基團取代：苯基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基及-OR⁹，其中該苯基及該5或6員單環雜芳基可各視情況且獨立地經多至兩個各獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁹及-SR⁹；

R⁴為H，或R⁴及R⁵與其所連接之共用碳原子連接形成內環-C(O)-基團；

R⁵、R¹⁰及R¹¹係各獨立地選自H、C₁-C₆烷基及-OR⁹；

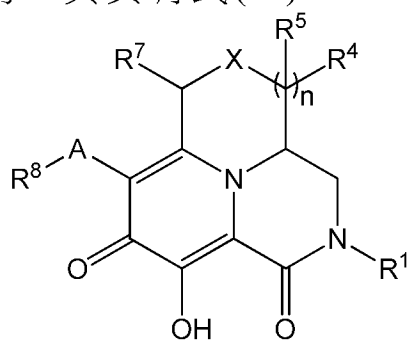
R⁷係選自H、C₁-C₆烷基及-OR⁹；

R⁸係選自C₁-C₆烷基或苯甲基，其中該苯甲基之苯基部分可視情況且獨立地經多至3個各獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、5或6員單環雜芳基、4至6員單環雜環

烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、鹵基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^9$ 及 $-SR^9$ ；及

R^9 每次出現時獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基及苯甲基。

3. 如請求項1之化合物，其具有式(Ib)：



(Ib)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A為吡唑基、噻二唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基或 $-NHC(O)-$ ；

X為O、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 或 $-C(R^{10})(R^{11})$ ，當X = O或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 時，則 R^4 、 R^5 及 R^7 各不為 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 或鹵基；

n為0或1，當n為0時，則 R^4 及 R^5 不存在；

R^1 為 C_1 - C_6 烷基，其視情況經選自以下之基團取代：苯基、 C_3 - C_7 環烷基、5或6員單環雜芳基及 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ ，其中該苯基及該5或6員單環雜芳基可各視情況且獨立地經多至兩個各獨立地選自以下之基團取代： C_1 - C_6 烷基、鹵基及 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

R^4 為H，或 R^4 及 R^5 與其所連接之共用碳原子連接形成內環 $-C(O)-$ 基團；

R^5 、 R^{10} 及 R^{11} 係各獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基及 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$

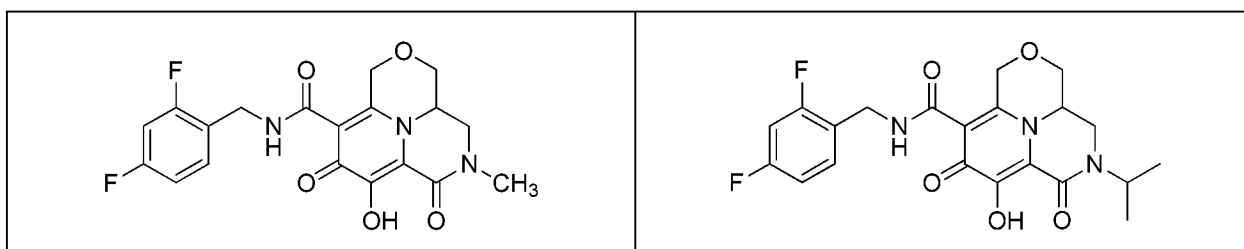
基)；

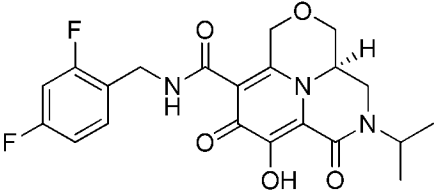
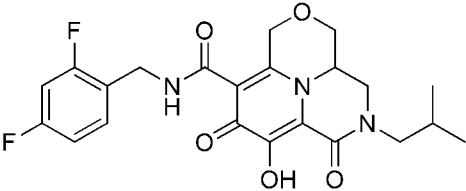
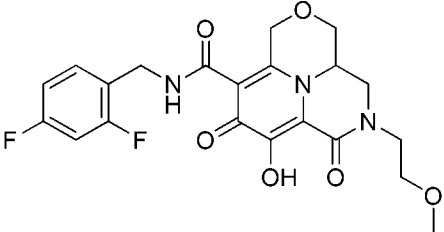
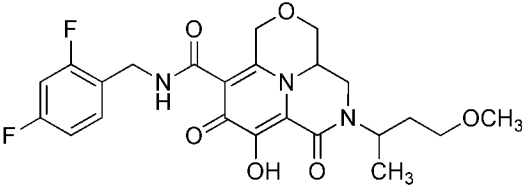
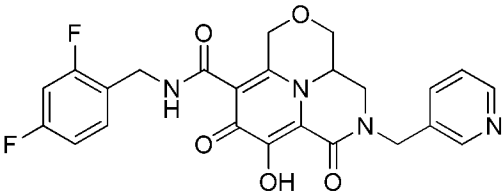
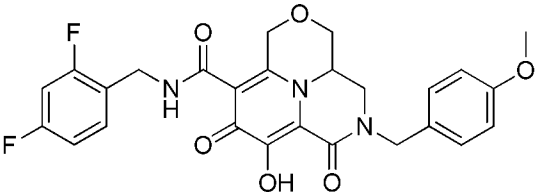
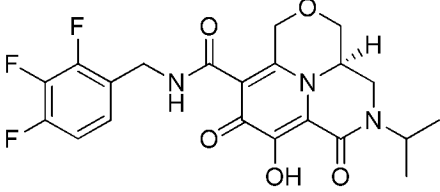
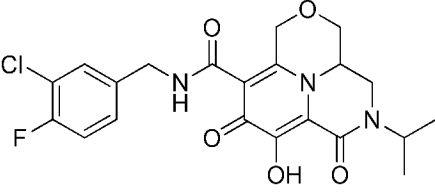
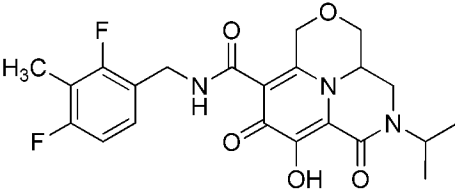
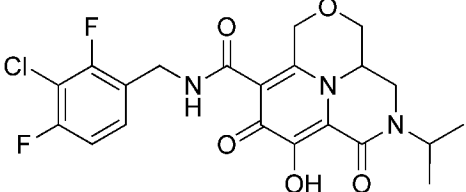
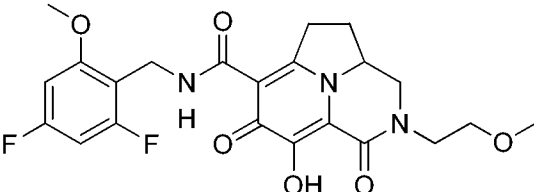
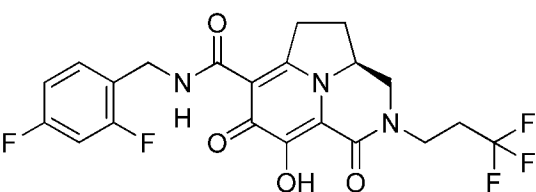
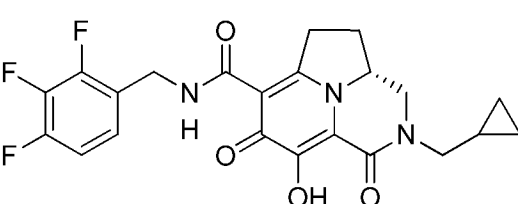
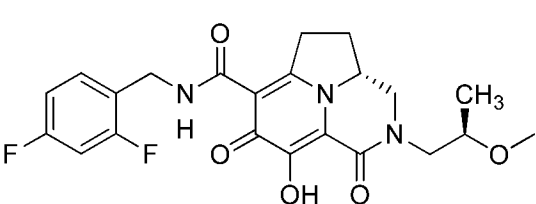
R^7 係選自H、 C_1 - C_6 烷基、-O-(C_1 - C_6 烷基)及-OH；

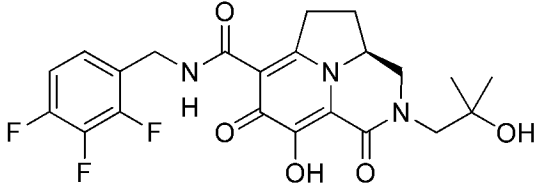
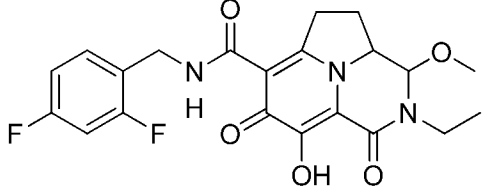
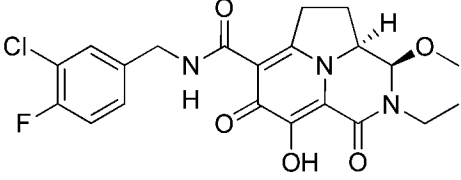
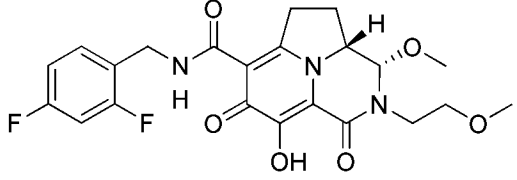
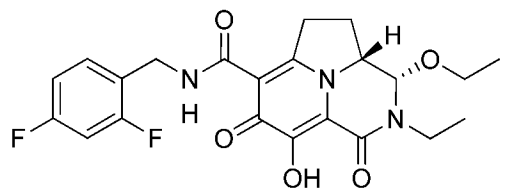
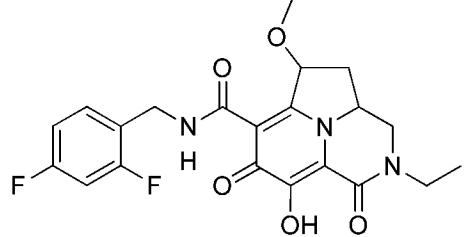
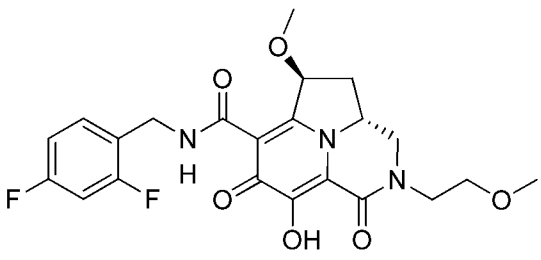
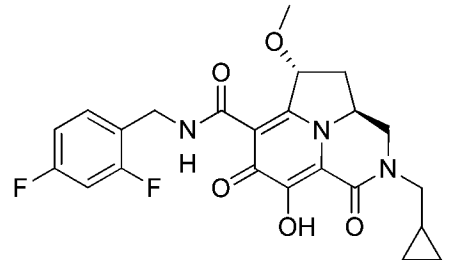
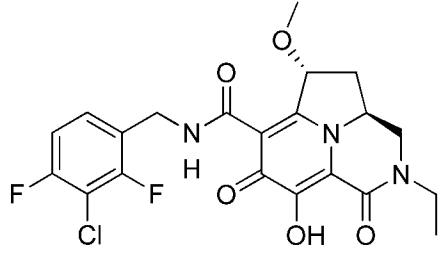
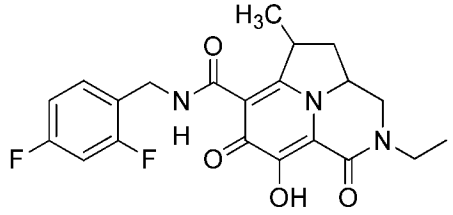
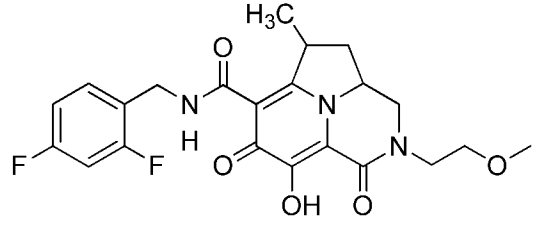
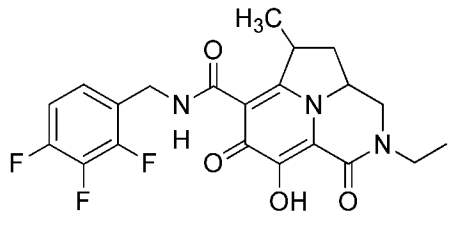
R^8 係選自 C_1 - C_6 烷基或苯甲基，其中該苯甲基之苯基部分可視情況且獨立地經多至3個各獨立地選自以下之基團取代： C_1 - C_6 烷基、-O-(C_1 - C_6 烷基)及鹵基；及

R^9 每次出現時獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基及苯甲基。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中A為-NHC(O)-。
5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中X為-O-；n為1；且 R^4 、 R^5 及 R^7 各為H。
6. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中X為-CH₂-；n為0；且 R^7 為H或-OH。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^8 為苯甲基，其中該苯甲基之苯基部分可視情況且獨立地經多至3個各獨立地選自以下之基團取代：F、Cl及甲基。
8. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為 C_1 - C_6 烷基，其視情況經選自以下之基團取代：苯基、5或6員單環雜芳基、 C_3 - C_7 環烷基及甲氧基，其中該苯基及該5或6員單環雜芳基可各視情況且獨立地經多至兩個各獨立地選自以下之基團取代：甲氧基、 C_1 - C_6 烷基及氟基。
9. 如請求項1之化合物，其具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項1至3中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療。
11. 如請求項1至3中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備用以在有需要之個體中抑制HIV整合酶、治療或預防HIV感染或治療、預防或延遲AIDS發作或進展的藥劑。

12. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自以下之其他治療劑：雷特格韋(raltegravir)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、利托那韋(ritonavir)、多特格韋(dolutegravir)、地瑞那韋(darunavir)、阿紮那韋(atazanavir)、恩曲他濱(emtricitabine)、替諾福韋(tenofovir)、埃替格韋(elvitegravir)、瑞爾皮林(rilpivirine)及洛匹那韋(lopinavir)。
14. 一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以抑制HIV整合酶之藥劑。
15. 一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療HIV感染或治療、預防或延遲AIDS之發作或進展之藥劑。
16. 如請求項15之用途，其中該藥劑進一步包含一或多種選自以下之其他治療劑或與其一起投與：雷特格韋、多特格韋、阿巴卡韋、拉米夫定、利托那韋及洛匹那韋。