



(21)申請案號：109120334

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2019/06/19 美國

62/863,406

(71)申請人：英商 V I I V 醫療保健英國 (NO 5) 有限公司 (英國) VIIV HEALTHCARE UK
(NO.5) LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：意娃格烏 克里斯堤安娜 IWUAGWU, CHRISTIANA (US)；吉利斯 艾瑞克 P
GILLIS, ERIC P. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 202031261A

WO 2018/203235A1

WO 2020/157692A1

審查人員：蔡榮哲

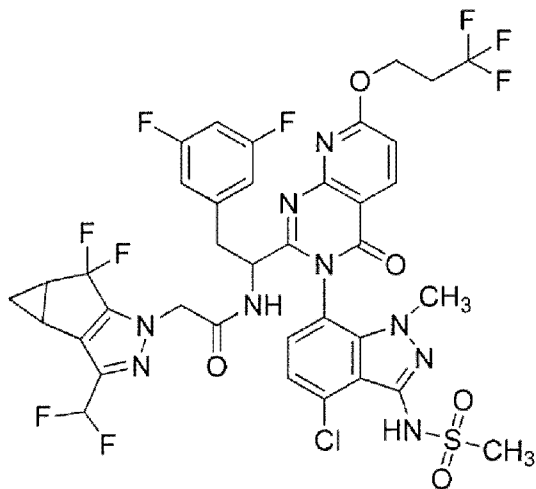
申請專利範圍項數：24 項 圖式數：1 共 68 頁

(54)名稱

人類免疫缺乏病毒複製之抑制劑

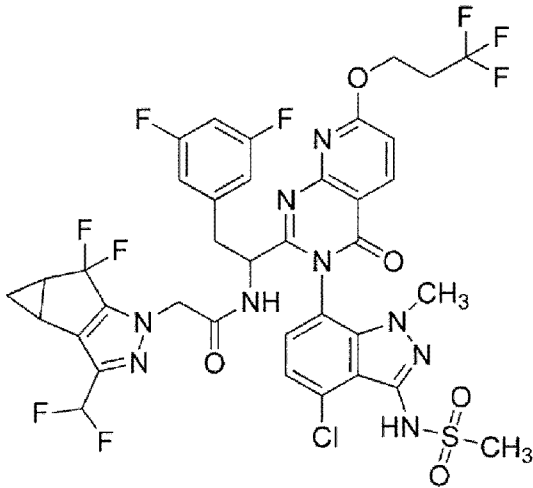
(57)摘要

本發明闡釋一種化合物



及其醫藥學上可接受之鹽，及用於治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之組合物及方法。

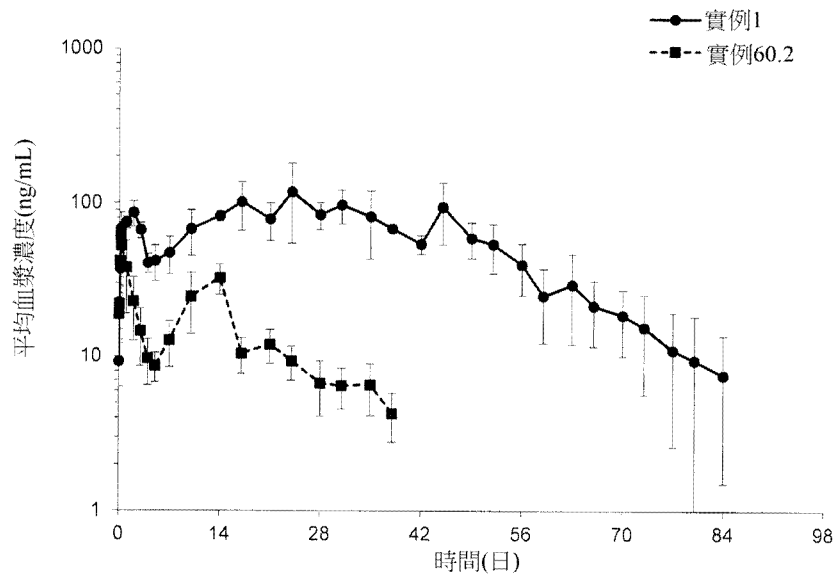
The compound



and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compositions and methods for treating human immunodeficiency virus (HIV) infection are set forth:

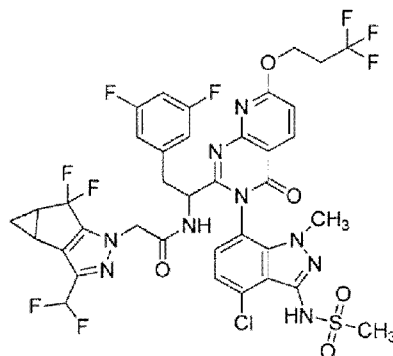
指定代表圖：

以20 mg/kg進行單次SC注射後雄性Wistar Han大鼠中之平均血漿濃度-時間情況(N = 3/時間點)



【圖1】

特徵化學式：





I850403

【發明摘要】

【中文發明名稱】

人類免疫缺乏病毒複製之抑制劑

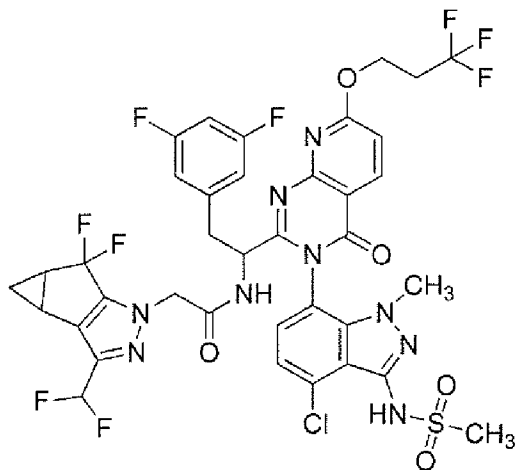
【英文發明名稱】

INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

REPLICATION

【中文】

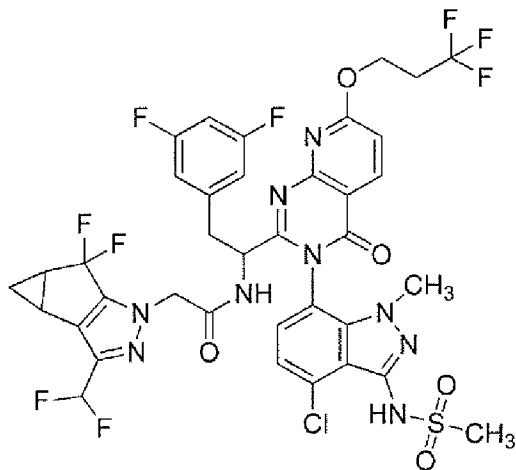
本發明闡釋一種化合物



及其醫藥學上可接受之鹽，及用於治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之組合物及方法。

【英文】

The compound



and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compositions and methods for treating human immunodeficiency virus (HIV) infection are set forth:

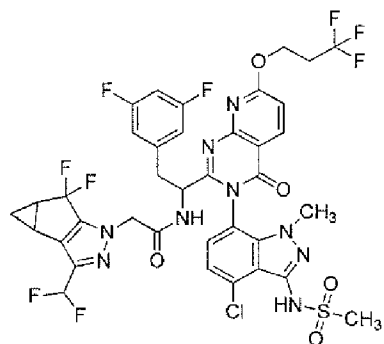
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

人類免疫缺乏病毒複製之抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS
REPLICATION

【技術領域】

【0001】本發明係關於用於治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之化合物、組合物及方法。更特定而言，本發明提供新穎之HIV抑制劑、含有此類化合物之醫藥組合物及使用此等化合物治療HIV感染的方法。本發明亦關於製備下文中所描述之化合物的方法。

【先前技術】

【0002】後天性免疫缺乏症候群(AIDS)係HIV感染之結果。HIV仍係主要的全球公共衛生問題。在2015年，據估計，3670萬人攜帶HIV (包括180萬兒童) -全球HIV盛行率係0.8%。此數目中之絕大部分生活於低收入及中等收入國家。同年，110萬人死於AIDS相關疾病。

【0003】當前針對HIV感染個體之療法係由批准之抗逆轉錄病毒藥劑之組合組成。目前近四十多種藥物經批准用於HIV感染，其呈單一藥劑、固定劑量組合或單一錠劑方案；後兩者含有2至4種經批准之藥劑。此等藥劑屬於多種不同類別，其靶向病毒酶或病毒複製週期期間的病毒蛋白質功能。因此，藥劑分為核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)，或進入抑制劑(一者(馬拉維若(maraviroc))靶向宿主CCR5蛋白質，而另一

者(恩夫韋地(enfuvirtide))係靶向病毒gp160蛋白質之gp41區域的肽)。此外，藥物動力學促進劑(可比西太(cobicistat)或利托那韋(ritonavir)可與需要增效之抗逆轉錄病毒藥劑(ARV)組合使用。

【0004】儘管存在藥劑及藥物組合之物資，但在醫學上仍需要新穎抗逆轉錄病毒藥劑。高病毒異質性、藥物相關之毒性、耐受度問題及較差依從性均可導致治療失敗，且可能導致選擇具有突變之病毒，該等突變提供針對一或多種抗逆轉錄病毒藥劑或甚至來自整個類別之多種藥物的耐藥性(Beyrer, C., Pozniak A. HIV drug resistance – an emerging threat to epidemic control. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1605-1607 ; Gupta, R. K., Gregson J.等人. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2017, 18, 346-355 ; Zazzi, M., Hu, H., Prosperi, M. The global burden of HIV-1 drug resistance in the past 20 years. *PeerJ.* 2018, DOI 10.7717/peerj.4848)。因此，需要新穎藥物更容易服用，對耐藥性的發展具有較高遺傳學障礙且具有優於當前藥劑的經改良之安全性。在此巨量選擇中，可用作較佳抗逆轉錄病毒療法(ART)之部分的新穎作用機制(MOA)仍可發揮主要作用，此係因為其應有效對抗對現行藥劑具有耐藥性之病毒。使藥物在長時間段內或甚至一生中易於服用之改良可包括以下中之全部或一些：減少之副作用、減少之藥物-藥物相互作用、延長之給藥間持續時間或與個體患者偏好匹配之備用投與途徑。提昇之安全性的目標將明確包括針對引起給藥中斷之任何毒性具有較高治療指標，且亦可包括減少之副作用或減少之藥物-藥物相互作用。在組合方案中使用較少總

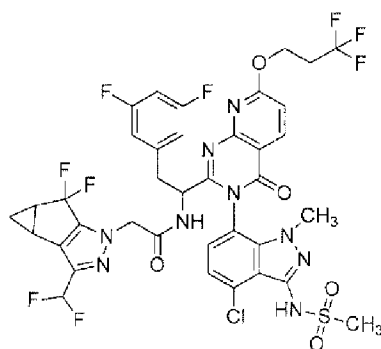
藥物之可能性亦可引起順應性及安全性之提昇。尤其在人類血漿及血清白蛋白之存在下保持時，針對抗病毒目標提昇之效力亦將引起劑量減少，且可直接且正面影響給藥之持續時間及副作用及毒性上之治療指數。總之，若發現具有新穎作用機制之抗HIV藥物亦具有上文所描述之促進長期順應性及安全性之其他優點，則將為HIV感染患者實現最大效益。

【0005】 特定潛在治療化合物現已描述於此項技術中且陳述於以下中：Blair, Wade S.等人. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2009), 53(12), 5080-5087、Blair, Wade S.等人. *PLoS Pathogens* (2010), 6(12), e1001220, Thenin-Houssier, Suzie；Valente, Susana T. *Current HIV Research*, 2016, 14, 270-282及以下編號之PCT專利申請案：WO 2012065062、WO 2013006738、WO 2013006792、WO 2014110296、WO 2014110297、WO 2014110298、WO 2014134566、WO 2015130964、WO2015130966、WO 2016033243、WO2018035359及WO2018203235。

【0006】 在此項技術中現需要的是新穎且適用於治療HIV之其他化合物。此外，此等化合物應針對醫藥用途提供優勢，例如在以下中之一或多者方面具有優勢：其作用機制、黏合性、抑制功效、標靶選擇性、溶解度、安全性狀況、生物有效性及/或降低之給藥頻率。亦需要利用此等化合物之新穎調配物及治療方法。

【發明內容】

【0007】 簡言之，在一個態樣中，本發明揭示如下描述之化合物



及其醫藥學上可接受之鹽(在後文中係「本發明之化合物及鹽」)。

【0008】在另一態樣中，本發明揭示一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或鹽。

【0009】在另一態樣中，本發明揭示一種治療人類中之HIV感染之方法，其包含投與本發明之化合物或鹽。

【0010】在另一態樣中，本發明揭示一種在治療中使用之本發明之化合物或鹽。

【0011】在另一態樣中，本發明揭示一種用於治療人類中之HIV感染的本發明之化合物或鹽。

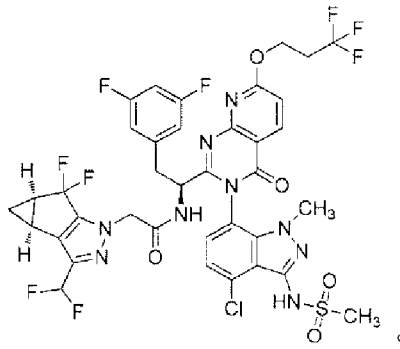
【0012】在另一態樣中，本發明揭示本發明之化合物或鹽之用途，其用於製造用於治療人類中之HIV感染之藥物。

【圖式簡單說明】

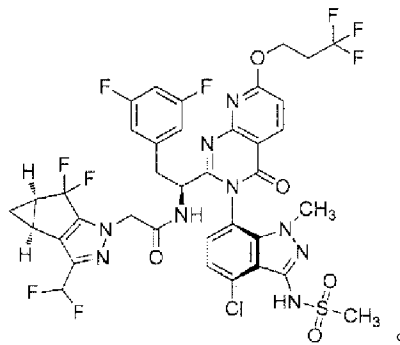
【0013】圖1係下文描述之研究中大鼠體內之平均血漿濃度-時間情況的概括。

【實施方式】

【0014】較佳地，本發明之化合物及鹽具有如下描述之立體化學結構



【0015】在另一態樣中，本發明之化合物及鹽具有如下描述之立體化學結構



【0016】本發明之鹽係醫藥學上可接受的。此類鹽可為酸加成鹽或鹼加成鹽。合適醫藥學上可接受之鹽的綜述參見例如Berge等人, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977。

【0017】代表性醫藥學上可接受之酸加成鹽包括但不限於4-乙醯胺基苯甲酸鹽、乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、丁酸鹽、依地酸鈣、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽(camphorsulfonate/camsylate)、癸酸鹽(caprate/decanoate)、己酸鹽(caproate/hexanoate)、辛酸鹽(caprylate/octanoate)、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、2,5-二羥基苯甲酸鹽、二丁二酸鹽、十二烷基硫酸鹽(依託酸鹽(estolate))、依地酸鹽(乙二胺四乙酸鹽(ethylenediaminetetraacetate))、依託酸鹽(月桂基硫酸鹽)、乙烷-1,2-二

磺酸鹽(乙二磺酸鹽)、乙磺酸鹽(ethanesulfonate/esylate)、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖二酸鹽(galactarate/mucate)、龍膽酸鹽(2,5-二羥基苯甲酸鹽)、葡庚糖酸鹽(glucoheptonate/gluceptate)、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、甘油基亞磷酸鹽、乙醇酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、馬尿酸鹽、哈胺(hydrabamine) (N,N'-二(去氫松脂基(dehydroabietyl))-乙二胺)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、羥基萘甲酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽(methanesulfonate/mesylate)、甲基硫酸鹽、半乳糖二酸鹽、萘-1,5-二磺酸鹽(萘二磺酸鹽)、萘-2-磺酸鹽(萘磺酸鹽)、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、對胺基水楊酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、泛酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、苯乙酸鹽、苯乙基巴比妥酸鹽、磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽(甲苯磺酸鹽)、焦麩胺酸鹽、丙酮酸鹽、水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式醋酸鹽、丁二酸鹽、胺基磺酸鹽、硫酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(8-氯茶酸鹽)、硫氰酸鹽、三乙基碘、十一烷酸鹽、十一碳烯酸鹽及戊酸鹽。

【0018】代表性醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括(但不限於)鋁、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇(TRIS, 緩血酸胺)、精胺酸、苯乙苄胺(N-苯甲基苯乙基胺)、苄星(benzathine)(N,N'-二苯甲基乙二胺)、雙-(2-羥乙基)胺、鈹、鈣、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、克立咪唑(clemizole) (1-對氯苯甲基-2-吡咯啉-1'-基甲基苯并咪唑)、環己胺、二苯甲基乙二胺、二乙胺、二乙基三胺、二甲胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-組胺酸、鐵、異喹啉、萊哌啉(lepidine)、鋰、賴胺酸、鎂、葡

甲胺(*N*-甲基葡萄糖胺)、哌嗪、哌啶、鉀、普魯卡因(procaine)、奎寧(quinine)、喹啉(quinoline)、鈉、鋇、第三丁胺及鋅。

【0019】在一實施例中，酸加成鹽係選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、乙酸鹽、苯甲酸鹽、丁二酸鹽、蔗糖鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、葡萄糖酸鹽、樟腦磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽。在一實施例中，鹼加成鹽包括金屬鹽(諸如鈉、鉀、鋁、鈣、鎂及鋅)及銨鹽(諸如異丙胺、二乙胺、二乙醇胺鹽)。其他鹽(諸如三氟乙酸鹽及草酸鹽)可用於製造本發明之化合物及鹽，且包括於本發明之範疇內。

【0020】本發明之化合物之鹽的所有可能之化學計量或非化學計量形式均可包括於本發明之範疇內。可由技術化學師藉由用合適酸或鹼於合適溶劑中處理本發明之化合物，隨後結晶且過濾以製備酸及鹼加成鹽。

【0021】本發明之醫藥組合物進一步包含醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑。在一個實施例中，本發明之醫藥組合物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【0022】在本發明之方法中，較佳投與途徑係經口及藉由注射以進行皮下或肌內投遞。因此，較佳醫藥組合物包括適於經口投與之組合物(例如錠劑)及適於注射(例如皮下或肌內注射)之組合物。

【0023】在另一態樣中，本發明揭示預防人類中之HIV感染或降低感染風險之方法，其包含投與本發明之化合物或鹽。曝露前預防(或PrEP)係在人們面臨HIV感染之風險時使其每日服用藥物以降低其HIV感染之可能性。已顯示PrEP有效降低感染風險。如本文所用，「HIV」或「人類免

疫缺乏病毒」係指HIV-1及/或係指HIV-2。

【0024】 咸信本發明之化合物及鹽將HIV蛋白衣作為其生物標靶，且因此其作用機制係以一或多種方式調節HIV蛋白衣之功能。舉例而言，本發明之化合物及鹽可用作蛋白衣抑制劑。

【0025】 本發明之化合物及鹽可單獨使用或與其他治療劑組合使用。因此，根據本發明之組合療法包含投與至少一種本發明之化合物或鹽，及投與至少一種可用於治療HIV感染之其他藥劑。本發明之化合物及鹽及任何其他醫藥學上之活性藥劑可一同投與或分開投與，且當分開投與時，可同時或以任意次序相繼投與。舉例而言，本發明之化合物或鹽及其他藥劑可以單一醫藥組合物形式一同調配且投與，或可分開調配且投與。

【0026】 將選擇本發明之化合物及鹽以及其他醫藥學上活性之藥劑的量及相對投與時機以便達成所需之組合治療效果。以本發明化合物及其鹽、溶劑化物或其他醫藥學上可接受之衍生物與其他治療劑之組合投與可為伴隨以下各者組合投與：(1)包括多種化合物之單一醫藥組合物；或(2)各自包括化合物中之一者的獨立醫藥組合物。或者，該組合可以依序方式分開投與，其中首先投與一種治療劑且隨後投與另一治療劑或反之亦然，且不同藥劑可在適當情況下以不同排程投與。此依序投與可在時間上接近或在時間上間隔較久。將選擇本發明之化合物或其鹽及其他醫藥學上活性之藥劑的量以及相對投與時機以便達成所需之組合治療效果。

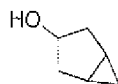
【0027】 因此，本發明之化合物及鹽可與一或多種用於預防或治療HIV之藥劑組合使用。此類藥劑包括(例如)核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、非核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、HIV融合抑制劑、HIV附著抑制劑、CCR5抑制劑、CXCR4抑制劑、HIV出芽或成熟抑制劑及HIV

整合酶抑制劑。合適之其他藥劑包括例如阿巴卡維(abacavir)、阿紮那韋(atazanavir)、比克替拉韋(bictegravir)、卡博替拉韋(cabotegravir)、達魯那韋(darunavir)、地拉韋啉(delavirdine)、地達諾新(didanosine)、二脫氧肌昔(dideoxyinosine)、度魯特韋(dolutegravir)、多拉韋林(doravirine)、依非韋倫(efavirenz)、埃替拉韋(elvitegravir)、恩曲他濱(emtricitabine)、依曲韋林(etavirine)、福沙那韋(fosamprenavir)、福斯他韋(fostemsavir)、GSK3640254、茚地那韋(indinavir)、斯拉曲韋(slatravir)、拉米夫定(lamivudine)、洛匹那韋(lopinavir)、馬拉韋羅(maraviroc)、奈非那韋(nelfinavir)、奈韋拉平(nevirapine)、拉替拉韋(raltegravir)、利匹韋林(rilpiverine)、洛匹那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)、斯拉曲韋(slatravir)、斯達烏丁(stavudine)、替拉那韋(tipranavir)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、紮西他濱(zalcitabine)、齊多夫定(zidovudine)、抗體N6LS、GSK3739937/VH3739937及S-648414。進一步合適之其他藥劑包括度魯特韋、拉米夫定、福斯他韋、卡博替拉韋、馬拉韋羅、利匹韋林、瑞塔滋(Reyataz)、替諾福韋、艾拉酚胺、EfDA、多拉韋林及普利他(Preziata)。進一步合適之其他藥劑包括度魯特韋、拉米夫定、福斯他韋及卡博替拉韋。較佳藥劑包括例如比克替拉韋、卡博替拉韋、度魯特韋、福斯他韋、埃斯他韋(islatravir)及拉米夫定。尤佳藥劑包括例如比克替拉韋、卡博替拉韋、度魯特韋、福斯他韋及拉米夫定。

【0028】

實例

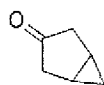
製備二環[3.1.0]己-3-醇



在3小時之時間段內，在0至5°C下於N₂氛圍下向環戊-3-烯醇(130 g，1545 mmol)於DCM (1200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加二乙基鋅於己烷中(1.0 M，3091 mL，3091 mmol)之溶液。在1小時之時間段內，在0°C下向溶液逐滴添加二碘甲烷(249 mL，3091 mmol)於DCM (300 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至27°C，此時觀測到形成白色沈澱物。攪拌混合物16小時。藉由TLC (SiO₂，20% EtOAc/pet，R_f = 0.3，UV失活，PMA活性)監測反應進展。經由謹慎添加飽和NH₄Cl水溶液(1.5 L)淬滅反應混合物。使混合物瀘過矽藻土墊。用DCM (2 × 1L)萃取水層。經無水Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾且隨後在減壓下濃縮，得到180 g呈紅色液體之粗製雙環[3.1.0]己-3-醇。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.41 - 4.35 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.73 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 0.57 - 0.43 (m, 2H). GCMS: m/z = 98.1)。

【0029】

製備二環[3.1.0]己-3-酮

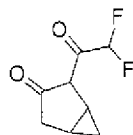


在0°C下於N₂氛圍下向二環[3.1.0]己-3-醇(210 g，2054 mmol)於DCM (5000 mL)中之攪拌溶液中逐份添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (954 g，225 mmol)。使混合物升溫至27°C，且隨後攪拌16小時。藉由TLC (SiO₂，20% 丙酮/己烷，R_f = 0.3，UV失活，PMA活性)監測反應進展。使反應混合物瀘過矽藻土墊，且用NaOH水溶液(1 N，8 × 1 L)洗滌過濾物。用DCM (5 × 1 L)萃取合併之水相。經無水Na₂SO₄乾燥

合併之有機層，過濾，且隨後在減壓下(浴溫：20°C)濃縮，得到呈棕色液體之粗製雙環[3.1.0]己-3-酮。在70°C下藉由向下蒸餾進一步純化液體，得到呈淺黃色黏性液體之雙環[3.1.0]己-3-酮，125 g (62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 0.92 - 0.86 (m, 1H), -0.01 - -0.08 (m, 1H); GCMS: M/Z = 96.1。

【0030】

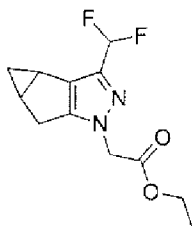
製備2-(2,2-二氟乙醯基)二環[3.1.0]己-3-酮



在-78°C下於N₂氛圍下向二環[3.1.0]己-3-酮(125 g, 1274 mmol)於THF (1500 mL)中之攪拌溶液中添加LDA (2.0 M於THF中, 0.701 L, 1402 mmol)。在-78°C下攪拌溶液1小時。在30分鐘內向溶液中緩慢添加乙基二氟乙酸鹽(174 g, 1402 mmol)於THF (300 mL)中之溶液，將溫度維持在-78°C。使反應混合物升溫至27°C，且隨後攪拌1小時。藉由TLC (SiO₂, 20%丙酮/己烷, R_f = 0.3, UV活性)監測反應進展。經由添加HCl水溶液(1N, 2000 mL)淬滅反應混合物。攪拌混合物30分鐘，且隨後用EtOAc (3 × 1000 mL)萃取。用鹽水(1000 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，且過濾。在減壓下濃縮過濾物，得到呈淺黃色黏性液體之2-(2,2-二氟乙醯基)二環[3.1.0]己-3-酮，180 g (71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.18 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.04-1.03 (m, 1H), 0.22-0.21 (m, 1H), LCMS: M/Z = 173.17)。

【0031】

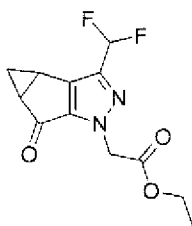
製備2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯



在27°C下於N₂氛圍下向2-(2,2-二氟乙醯基)二環[3.1.0]己-3-酮(180 g, 910 mmol)於乙醇(2 L)中之攪拌溶液中添加鹽酸2-胍基乙酸乙酯(422 g, 2729 mmol), 隨後添加硫酸(20 mL, 375 mmol)。攪拌混合物30分鐘, 且隨後加熱至100°C, 且攪拌16小時。藉由TLC (SiO₂, 20%丙酮/己烷, R_f = 0.3, UV活性)監測反應進展。在減壓下濃縮反應混合物。將剩餘物溶解於EtOAc (2000 mL)中, 且用水(2 × 1 L)、鹽水(1.0 L)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且隨後在減壓下濃縮。使所得剩餘物經歷矽膠管柱層析術(pet.: 丙酮100:0→98:2), 得到呈灰白色固體之2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯, 110 g (46%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.86 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.14 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H)。

【0032】

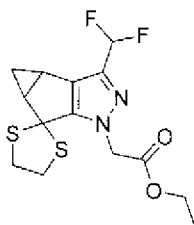
製備2-(3-(二氟甲基)-5-側氧基-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯



在0°C下，向2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(110 g, 422 mmol)及矽藻土(395 g)於環己烷(3.5 L)中之攪拌溶液逐份添加重鉻酸吡啶(794 g, 2110 mmol)。在10分鐘之時段內於氮氣氛圍下向混合物中逐滴添加氫過氧化第三丁基(355 mL, 2130 mmol)。使反應混合物升溫至27°C，且隨後在該溫度下攪拌48小時。藉由TLC (SiO₂, 30%丙酮/pet, R_f = 0.4, UV活性)監測反應進展。過濾反應混合物，且用EtOAc (1000 mL)萃取濾餅。用飽和Na₂S₂O₃水溶液(2 × 500 mL)洗滌過濾物；用飽和FeSO₄水溶液(300 mL)洗滌；且隨後用鹽水(500 mL)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮以獲得粗製標題化合物(150 g)。

【0033】

製備2-(3-(二氟甲基)-4,4a-二氫螺環[環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-5,2'-[1,3]二硫烷]-1(3bH)-基)乙酸乙酯



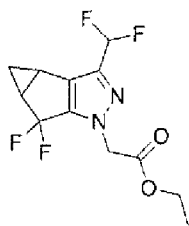
在氮氣氛圍下於27°C下向2-(3-(二氟甲基)-5-側氧基-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(75 g, 269 mmol)於DCM (1500 mL)中之攪拌溶液中添加乙烷-1,2-二硫醇(43.0 mL, 511 mmol)，隨後添加乙酸三氟化硼 (72.6 mL, 511 mmol)。攪拌溶液16小時。藉由TLC (SiO₂, 20%丙酮/Pet, R_f = 0.35, UV活性)監測反應進展。完成後，使反應混合物冷卻至0°C，且經由添加飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)淬滅。用DCM (2 × 1000 mL)萃取混合物。用鹽水(1000 mL)洗滌合併之有機物，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得

第 13 頁(發明說明書)

棕色液體。使此材料經歷矽膠管柱層析術(Pet.:EtOAc 95:5→90:10)，得到呈灰白色固體之2-(3-(二氟甲基)-4,4a-二氫螺環[環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-5,2'-[1,3]二硫烷]-1(3bH)-基)乙酸乙酯，80 g (74%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.61 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 4H), 0.65 - 0.60 (m, 1H)。LCMS M+H = 346.9。

【0034】

製備2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙酸乙酯



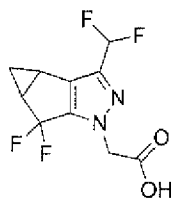
在N₂氛圍下於-70°C下向1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(26.3 g, 92 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加HF-吡啶(2.460 g, 24.83 mmol)。攪拌溶液30分鐘。向溶液中添加2-(3-(二氟甲基)-4,4a-二氫螺環[環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-*c*]吡啶-5,2'-1,3]二硫烷]-1(3*b*H)-基)乙酸乙酯(10 g, 25 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至-40°C，且隨後在該溫度下攪拌1小時。藉由TLC (SiO₂, 30% EtOAc/Pet, R_f = 0.3, UV失活)監測反應進展。經由添加飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)淬滅反應混合物。使混合物升溫至室溫，且隨後用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機物；經無水Na₂SO₄乾燥；過濾，且在減壓下濃縮，得到棕色固體。使此材料經歷矽膠管柱層析術(Pet.:EtOAc 100:0→75-25)，得到呈淺黃色固體之2-(3-(二氟甲基)-5,5-

第 14 頁(發明說明書)

二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯，8.5 g (91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.62 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 3H), 1.14 - 1.08 (m, 1H)。LCMS M+H = 293.07。

【0035】

製備2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸

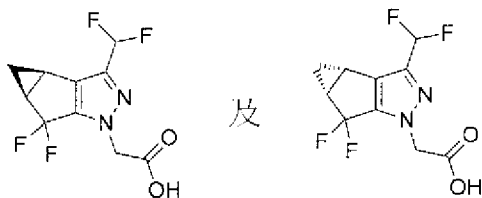


在N₂氛圍下於0°C下向2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(15 g, 50 mmol)於THF (17 mL)及MeOH (66 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (1.788 g, 74.7 mmol)於水(66 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至27°C，且隨後在該溫度下攪拌3小時。藉由TLC (SiO₂, 5% MeOH/DCM, R_f = 0.2, UV活性)監測反應進展。完成後，在減壓下濃縮反應混合物；用水(50 mL)稀釋；且用EtOAc (2 × 250 mL)洗滌以移除雜質。使用HCl水溶液(1 M)將水層調節至pH 2-3，隨後用EtOAc (3 × 1000 mL)萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併之有機物；過濾；且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，14 g (98%)。LCMS M+H = 265.15。

【0036】

分離生成2-((3b*S*,4a*R*)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯

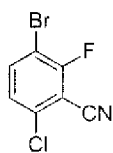
并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸及2-((3bR,4aS)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸



將2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(5.5 g)溶解於異丙醇(20 mL)中。如下逐份對溶液進行SFC對掌性分離：儀器= Thar 80；管柱= Chiralpak IC 30 × 250 mm，5微米；溶劑A =超臨界CO₂；溶劑B =異丙醇與0.5%異丙胺(v/v)；溶離劑組成= 70%A:30%B；流速= 65克/分鐘；背壓= 100巴；溫度= 30℃；注射體積= 2.5 mL；偵測= 220 nm。以7.5分鐘至14分鐘溶離之峰形式收集2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸；以2.7分鐘至5.8分鐘溶離之峰形式收集2-((3bR,4aS)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸。對於各鏡像異構物，在減壓下濃縮所得溶液且將所得固體溶解於EtOAc中，隨後用檸檬酸水溶液(1 M)洗滌兩次，隨後用水洗滌，隨後用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機溶液；過濾；隨後在真空中濃縮，得到80至90%回收率之經分離之鏡像異構物。

【0037】

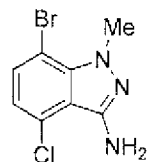
製備3-溴-6-氯-2-氟苯甲腈



在室溫下向3-溴-6-氯-2-氟苯甲醛(210.0 g, 0.89 mol, 1.0當量)於水(2.1 L)中之攪拌溶液中添加羥胺-O-磺酸(175.15 g, 1.55 mol, 1.75當量)。將反應混合物加熱至50°C且攪拌18小時。使混合物冷卻至室溫，且攪拌1至1.5小時。經由過濾分離固體，且隨後用水洗滌。在50°C下於真空下乾燥濕潤固體12至15小時，得到3-溴-6-氯-2-氟苯甲腈，190.0 g (91%)。

【0038】

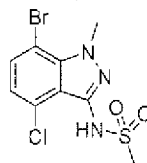
製備7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-胺



在25至35°C向3-溴-6-氯-2-氟苯甲腈(360.0 g, 1.55 mol, 1.0當量)於乙醇(1.08 L)中之溶液中添加硫酸甲基胍(1.11 kg, 7.73 mol, 5.0當量)，隨後添加三乙胺(1.3 L, 9.3 mol, 6.0當量)。將反應混合物加熱至110°C且保持15小時(藉由TLC監測反應)。反應完成後，使混合物冷卻至室溫。添加水(3.0 L)，且在室溫下攪拌混合物1小時。經由過濾分離固體，且用水洗滌。在50°C下於真空下乾燥濕潤固體12至15小時。藉由管柱層析術(10% EA/己烷至40% EA/己烷)純化粗製固體，得到呈淺黃色固體之產物。產率：185.0 g (46.0%)。

【0039】

製備N-(7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲烷磺醯胺

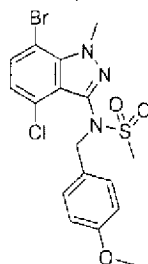


向7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-胺(1.40 g, 5.37 mmol)於DCM (30

mL)中之溶液中添加哈氏鹼(Hunig's Base) (3.75 mL, 21.5 mmol), 且隨後在冰浴中冷卻反應物, 且添加甲烷磺醯氯(1.26 mL, 16.1 mmol)。在此溫度攪拌反應混合物1小時(形成沈澱)。隨後用二氯甲烷(100 mL)稀釋混合物, 且用水、1 M HCl及鹽水洗, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾且在真空中濃縮。剩餘物溶入EtOH (30 ml)及10 ml之20% NaOH水溶液中。用熱風槍加熱所得混合物至其變為均質溶液, 且在室溫攪拌30分鐘。用水(80 mL)稀釋混合物, 且用1 N HCl (60 mL)酸化。過濾沈澱物, 用水洗, 且在真空中乾燥, 得到呈灰白色固體之標題產物(1.5 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.95 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)。LC/MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 337.80。

【0040】

製備N-(7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)甲烷磺醯胺

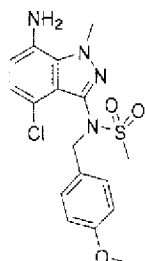


向N-(7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲烷磺醯胺(1.3 g, 3.84 mmol)與1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(0.625 mL, 4.61 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物中添加碳酸銨(1.626 g, 4.99 mmol), 且在80°C加熱混合物2小時。將混合物倒入水(100 mL)中, 且用EtOAc (50 mL, 2 ×)萃取。用鹽水洗合併之有機層, 在 MgSO_4 上乾燥, 過濾且在真空中濃縮。藉由Bioatag (0~35% EtOAc-己烷)純化剩餘物, 得到呈白色泡沫之標題產物(1.5 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.99 (br

s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)。

【0041】

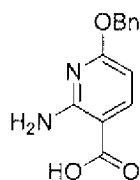
製備N-(7-胺基-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-甲氧基苯甲基) 甲烷磺醯胺



遵循參考文獻：Andersen, Jacob等人, *Synlett* **2005** (14), 2209-2213。向N-(7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-甲氧基苯甲基)甲烷磺醯胺(600.0 mg, 1.308 mmol)、碘化銅(I) (49.8 mg, 0.262 mmol)、抗壞血酸鈉(518 mg, 2.62 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(46.5 mg, 0.327 mmol)於NMP (10 mL)中之混合物中添加疊氮化鈉(255 mg, 3.92 mmol)於水(2.0 mL)中之溶液。隨後密封混合物，且於微波系統中在120°C加熱2.5小時。隨後經由矽藻土墊過濾混合物，且用EtOAc洗該墊。將過濾物倒入水(100 mL)中，且用EtOAc (50 mL, 2 ×)萃取。用鹽水洗合併之有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾且在真空中蒸發。藉由Bioatge (5至100% EtOAc/己烷)純化剩餘物，得到呈灰白色固體之標題產物(400 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.29 (m, 2H), 6.89 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.48 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.11 (br.s, 1H), 4.81 (br.s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (s, 3H)。LC/MS (M+H)⁺ = 395.00。

【0042】

製備2-胺基-6-(苯甲氧基)菸鹼酸

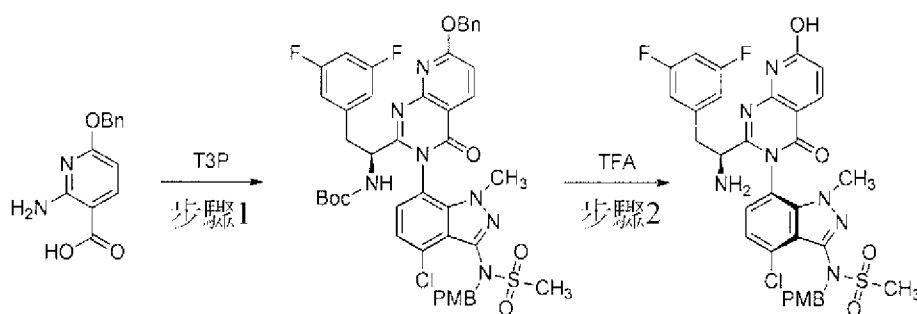


將2-氨基-6-氯菸鹼酸(5 g, 29 mmol)及第三丁氧基鉀(9.75 g, 87 mmol)於苯甲醇(97 mL)中之溶液加熱至120°C持續3小時。冷卻至環境溫度後，將顏色極深之反應混合物添加至水中，且用醚洗滌($\times 3$)。隨後用0.5 M檸檬酸酸化水層。過濾黃褐色沈澱物以提供產物(4.4 g, 62%)，其未經進一步純化直接用於下一反應中。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (br s, 1H), 7.94 (d, $J=8.55$ Hz, 1H), 7.06-7.52 (m, 5H), 6.04 (d, $J=8.24$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H)。LC/MS: $m/z = 245.15$ [M+1] $^+$ 。

【0043】

製備*N*-[(6*P*)-7-{2-[(1*S*)-1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基]-7-羥基-4-側氧基-3*H*,4*H*-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-3-基}-4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]甲烷磺醯胺

流程：



【0044】

步驟1：

在-25°C下，向(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)-3-(3,5-二氟苯基)丙酸(5.49 g, 18.23 mmol)及2-氨基-6-(苯甲氧基)菸鹼酸(4.45 g, 18.23 mmol)於乙腈(92 mL)中之懸浮液(黃色溶液)中添加吡啶(9.83 mL, 122

mmol)，隨後添加2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷(「T3P」, 45.2 mL, 76 mmol)。在4.5小時內於-25°C至10°C下攪拌反應混合物(添加T₃P後變為澄清溶液)，隨後添加N-(7-胺基-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)甲烷磺醯胺(6 g, 15.19 mmol)，且攪拌混合物18小時同時升溫至室溫。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用1 N NaOH洗滌，隨後用水洗滌，隨後用0.5 M檸檬酸洗滌，隨後用水洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥，且在真空中濃縮。在15 CV內使用0至60%乙酸乙酯/己烷在二氧化矽(330 g RediSep Gold管柱)上純化所得剩餘物，隨後針對10 CV保持在60% EtOAc。聚集所需部分且濃縮，得到淺黃色固體(8.1 g, 9.14 mmol, 60.1%產率)，其係N-[(1S)-1-[(3P,3P)-7-(苯甲氧基)-3-(4-氯-3-{N-[(4-甲氧基苯基)甲基]甲烷磺醯胺基})-1-甲基-1H-吡啶-7-基]-4-側氧基-3H,4H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-(3,5-二氟苯基)乙基]胺甲酸第三丁酯(主要)與N-[(1S)-1-[(3M,3M)-7-(苯甲氧基)-3-(4-氯-3-{N-[(4-甲氧基苯基)甲基]甲烷磺醯胺基})-1-甲基-1H-吡啶-7-基]-4-側氧基-3H,4H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-(3,5-二氟苯基)乙基]胺甲酸第三丁酯(次要)之混合物。LC/MS: m/z = 886.25 [M+1]⁺。

【0045】

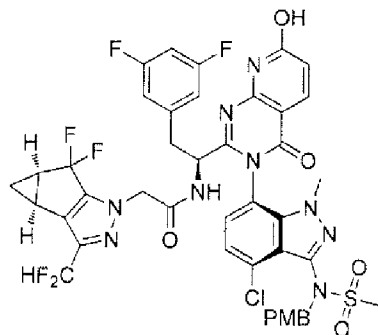
步驟2：

將TFA (21.1 mL, 274 mmol)添加至(S)-(1-(7-(苯甲氧基)-3-(4-氯-3-(N-(4-甲氧基苯基)甲基磺醯胺基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺甲酸第三丁酯(來自步驟1之產物, 8.1 g, 9.14 mmol)於二氯甲烷(45.7 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時。濃縮所得淺黃色溶液。剩餘物溶入乙酸乙酯

中，隨後用1 N NaOH洗滌三次，隨後經Na₂SO₄乾燥，且隨後在真空中濃縮，得到油狀剩餘物。藉由溶劑A:溶劑B 65:35→0:100 (2 CV)，隨後0:100 (9 CV)；溶劑A = 己烷；溶劑B = 9:9:2 己烷:乙酸乙酯:MeOH之梯度方法在矽膠(330 g RediSep Gold管柱)上純化剩餘物。收集第一溶離異構物(主要)，且在真空中濃縮，得到N-[(6P)-7-{2-[(1S)-1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基]-7-羥基-4-側氧基-3H,4H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-3-基}-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]甲烷磺醯胺(4.1 g, 5.89 mmol, 64.5%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 - 7.98 (m, 1 H) 7.15 - 7.37 (m, 4 H) 6.97 - 7.06 (m, 1 H) 6.70 - 6.89 (m, 4 H) 6.40 - 6.48 (m, 1 H) 4.70 - 4.88 (m, 2 H) 3.41 - 3.81 (m, 7 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 3.08 - 3.12 (m, 3 H) 2.71 - 2.79 (m, 1 H) 1.69 - 2.00 (m, 2 H)。LC/MS: m/z = 696.20 [M+1]⁺。

【0046】

製備N-((S)-1-((3P)-3-(4-氯-3-(N-(4-甲氧基苯基)甲基)磺醯胺基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-7-羥基-4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺

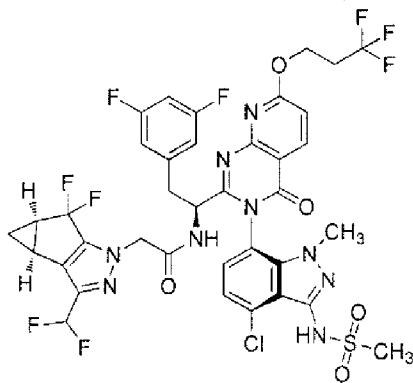


向N-[(6P)-7-{2-[(1S)-1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基]-7-羥基-4-側氧基-3H,4H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-3-基}-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-N-[(4-甲

氧基苯基)甲基]甲烷磺醯胺(0.926 g, 1.330 mmol)於DMF (13 ml)中之攪拌溶液中添加2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(0.351 g, 1.330 mmol)、六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎊(V) (「HATU」, 0.531 g, 1.397 mmol)及DIPEA (0.581 mL, 3.33 mmol)。攪拌反應混合物2小時, 此後用水稀釋反應混合物, 且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之EtOAc萃取物, 經Na₂SO₄乾燥, 且在真空中濃縮。使用10至100%乙酸乙酯/己烷經由矽膠急驟層析術純化粗製產物以提供呈灰白色泡沫狀固體之N-((S)-1-((3P)-3-(4-氯-3-(N-(4-甲氧基苯基)甲基)甲烷磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-7-羥基-4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(1.1 g, 88%)。LC/MS: m/z = 942.25 [M+1]⁺。

【0047】

製備實例1: N-((S)-1-((3P)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺



在室溫下將(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(「DIAD」, 0.125 mL,

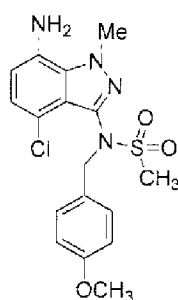
第 23 頁(發明說明書)

0.637 mmol)於THF (0.2 mL)中之溶液逐滴添加至N-(1-((3P)-3-(4-氯-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺醯胺基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-7-羥基-4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(0.2 g, 0.212 mmol)、3,3,3-三氟丙-1-醇(0.073 g, 0.637 mmol)及三苯基膦(0.178 g, 0.679 mmol)於四氫呋喃(2.1 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物18小時，且隨後在真空中濃縮。在15 CV內使用0至60%乙酸乙酯/己烷之梯度在矽膠(24 g RediSep Gold管柱)上純化剩餘物，且隨後針對5 CV保持在60%乙酸乙酯/己烷。聚集含有純產物之部分，且隨後濃縮，得到黃色固體。此固體溶入DCM (1 mL):TFA (0.5 mL)中；使溶液冷卻至0°C；且向溶液中添加三氟甲磺酸(0.057 mL, 0.637 mmol)。攪拌混合物1小時，且隨後在真空中濃縮。剩餘物溶入乙酸乙酯中；用1 N NaOH洗滌；用0.5 M檸檬酸洗滌；經Na₂SO₄乾燥；過濾；且隨後在真空中濃縮。在20 CV內使用0至60%乙酸乙酯/己烷使剩餘物經歷矽膠層析術(24 g RediSep Gold管柱)，隨後針對10 CV係60%乙酸乙酯。聚集含有純產物之部分，且隨後在真空中濃縮，得到呈棕色固體之N-(1-((6P)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(0.078 g, 0.081 mmol, 38.0%產率)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.46 - 8.53 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 1 H) 6.53 - 6.81 (m, 4 H) 4.80 (dd, J=5.96, 2.98 Hz, 3 H) 4.49 - 4.62 (m, 2 H) 3.58 - 3.62 (m, 3 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.22 - 3.24 (m, 3 H) 3.06 - 3.14 (m, 1

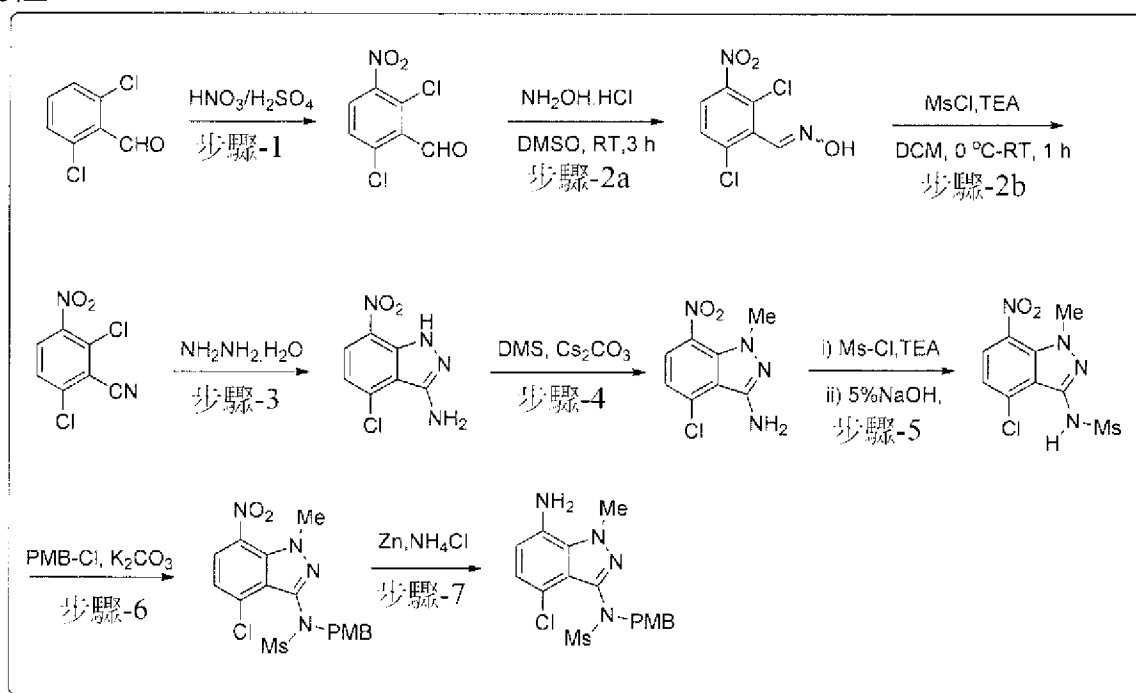
H) 2.80 - 2.89 (m, 2 H) 2.37 - 2.44 (m, 2 H) 1.32 - 1.37 (m, 1 H) 0.96 - 1.01 (m, 1 H)。LCMS分析方法：管柱= Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 100 mm，1.7 μm 粒子；注射體積= 5.00 μL；流速= 0.80 毫升/分鐘；溶劑 A = 95:5 水:MeCN w/ 0.1% v/v 甲酸；溶劑 B = 5:95 水:MeCN w/ 0.1% v/v 甲酸；溶離情況=開始%B: 0，結束%B: 100，梯度時間：3.5分鐘，隨後保持在100% B 持續1分鐘；偵測波長1 = 220 nm，波長2 = 254 nm。LCMS滯留時間= 3.097 min；m/z = 918.05 [M+1]⁺。

【0048】

交替製備N-(7-胺基-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-甲氧基苯甲基) 甲烷磺醯胺

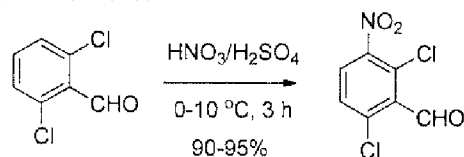


合成流程



【0049】

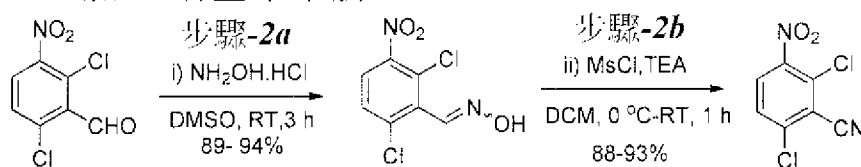
步驟1：製備2,6-二氯-3-硝基苯甲醛



在0至5°C下向圓底燒瓶中之硫酸(H₂SO₄) (5.63 L, 4.5 V)溶液中逐份添加低於15°C之2,6-二氯苯甲醛(1.25 kg, 7.10 mol, 1.0當量)。在0至5°C下攪拌反應物料30分鐘。在低於10°C下將新鮮製備之硝化混合物之溶液[在0°C下由濃H₂SO₄ (0.425 L, 0.34 V)及70% HNO₃ (0.85 kg, 13.49 mol, 1.30當量)製備]添加至上文反應混合物中[注意：反應輕微放熱(3至6°C)；因此較佳在低溫下進行添加]。在5至10°C下攪拌反應混合物2至3小時。反應完成後(藉由TLC監測)，在低於25°C下用冰水(18.75 L, 15 V)淬滅。隨後使反應物料升溫至室溫，且攪拌2小時。藉由過濾分離固體，且隨後用水(2.5 L, 2.0 V)洗滌。藉由保持真空過濾60至90分鐘自固體中移除大部分剩餘水分。首先在大氣氛圍下乾燥粗製濕潤固體；隨後在50至55°C下於熱風爐中乾燥10至12小時(直至水含量低於5.0%)以獲得經乾燥之標題產物，其係呈黃色固體之2,6-二氯-3-硝基苯甲醛(1.44 kg, 92%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.44 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)。

【0050】

步驟2：製備2,6-二氯-3-硝基苯甲腈



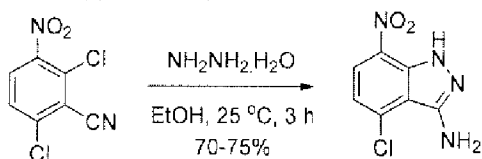
(步驟-2a) 在室溫下向圓底燒瓶中之DMSO (5.9 L, 5.0 V)溶液中添

加2,6-二氯-3-硝基苯甲醛(1.17 kg, 5.31 mol, 1.0當量)。在室溫下攪拌30分鐘後，添加鹽酸脛胺(0.63 kg, 9.04 mol, 1.70當量)，且在室溫下攪拌反應物料3小時。完成反應後(藉由TLC監測)，藉由添加冰水(18.0 L, 15.0 V)淬滅反應物料，添加速率足以將溫度維持在低於30°C(觀測：在添加水時形成固體)。在室溫下攪拌反應物料60至90分鐘。藉由過濾分離固體；用水(2.5 L, 2.0 V)洗滌；隨後用丙酮與己烷之混合物(6.0 L, 1:1比率)洗滌。藉由保持真空過濾60至90分鐘自固體中移除大部分剩餘水分。首先風乾濕潤固體，且隨後最終在50至55°C下於熱風爐中乾燥10至12小時(直至水含量低於1.0%)以獲得經乾燥之目標產物，其係呈灰白色固體之2,6-二氯-3-硝基苯甲脛(1.22 kg, 92%產率)。粗製產物(其含有10至20%之2,6-二氯-3-硝基苯甲脛)未經進一步純化直接用於下一步驟中。

【0051】(步驟-2b) 在0至5°C下向粗製脛(上文描述之製備，1.13 kg, 4.80 mol, 1.0當量)於DCM (9.04 L, 8.0 V)中之攪拌溶液中添加三乙胺(「TEA」, 1.02 kg, 10.09 mol, 2.1當量)。攪拌5分鐘後，在15°C下緩慢添加甲磺醯氯(0.60 kg, 5.29 mol, 1.1當量)(觀測：在添加期間出現放熱)。隨後在室溫下攪拌反應物料30至45分鐘。反應完成後(藉由TLC監測反應進展；移動相：20%乙酸乙酯/己烷)，用水(6.78 L, 6.0 V)稀釋反應物料；分離有機層；且用DCM (3.4 L, 3.0 V)萃取水層。用鹽水(5.65 L, 5.0 V)洗滌合併之有機層；經Na₂SO₄乾燥；且在真空下濃縮。在室溫下用己烷(4.50 L, 4.0 V)研磨所得粗製固體。在50至55°C下於熱風爐中乾燥濕潤材料5至6小時以獲得經乾燥之產物，其係呈黃色固體之2,6-二氯-3-硝基苯甲脛(0.95 kg, 91%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)。

【0052】

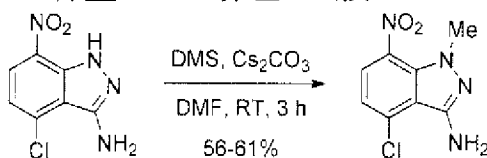
步驟3：製備4-氯-7-硝基-1*H*-吡唑-3-胺



在15至20°C下向2,6-二氯-3-硝基苯甲腈(750.0 g, 3.45 mol, 1.0當量)於乙醇(7.5 L, 10.0 V)中之攪拌溶液中緩慢添加肼基水合物(519.0 g, 10.36 mol, 3.0當量), 同時將反應物料保持在低於25°C (觀測: 添加係輕微放熱, 且將在添加時開始形成固體)。使反應混合物溫度緩慢升至室溫, 且隨後攪拌混合物3小時(觀測: 在此期間, 固體之數量將增加)。反應完成後(藉由TLC監測), 用水(7.5 L, 10.0 V)稀釋混合物, 且進一步在室溫下攪拌1小時。經由過濾分離固體, 且隨後用水(2.25 L, 3.0 V)洗滌。用1:1混合比率之丙酮 (1.875 L, 2.5 V)與己烷(1.875 L, 2.5 V)洗滌濕潤固體。藉由保持真空過濾60至90分鐘自固體移除大部分剩餘水分。最終在50°C下於熱風爐中乾燥濕潤固體7至8小時(直至水含量低於1.5%)以獲得經乾燥之產物, 其係呈磚紅色固體之4-氯-7-硝基-1*H*-吡唑-3-胺(549.0 g, 75%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.36 (bs, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 4.73 (bs, 2H)。

【0053】

步驟4：製備4-氯-1-甲基-7-硝基-1*H*-吡唑-3-胺

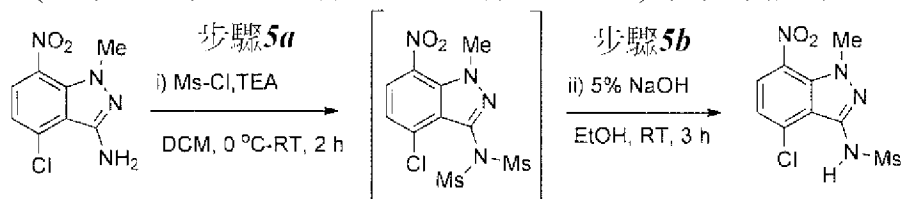


在5至10°C下向4-氯-7-硝基-1*H*-吡唑-3-胺(500 g, 0.42 mol, 1.0當量)於DMF (5.0 L, 10.0 V)中之攪拌溶液中緩慢添加碳酸銫(Cs₂CO₃)

(1.91 kg, 5.88 mol, 2.5當量), 同時將反應物料保持在低於10°C。攪拌5至10分鐘後, 添加硫酸二甲酯(326.3 g, 2.59 mol, 1.1當量), 同時將反應物料保持在低於10°C (注意: 較佳係緩慢添加以用於獲得更佳區域選擇性)。隨後, 使反應溫度緩慢升至室溫, 且在相同溫度下另外繼續攪拌2小時。反應完成後(藉由TLC監測), 藉由添加冰水(15.0 L, 30.0 V)淬滅反應物料, 且隨後在室溫下攪拌所得混合物6至8小時。經由過濾分離固體, 且隨後用水(1.5 L, 3.0 V)洗滌。用IPA (1.5 L, 3.0 V)洗滌濕潤固體, 隨後用己烷(1.0 L, 2.0 V)洗滌。藉由保持真空過濾60至90分鐘自固體中移除大部分剩餘水分。在50°C下於熱風爐中乾燥濕潤固體7至8小時(直至含水量低於1.0%)。經分離之材料4-氯-1-甲基-7-硝基-1*H*-吡啶-3-胺(319.0 g, 60%產率)未經進一步純化直接用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 4.63 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H)。

【0054】

步驟5: 製備*N*-(4-氯-1-甲基-7-硝基-1*H*-吡啶-3-基)甲烷磺醯胺



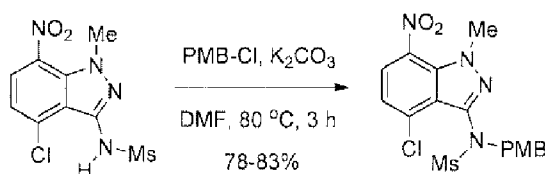
(步驟5a) 在0至5°C下向4-氯-1-甲基-7-硝基-1*H*-吡啶-3-胺(625.0 g, 2.76 mol, 1.0當量)於DCM (6.25 L, 10.0 V)中之溶液中添加三乙胺(TEA) (837.0 g, 8.27 mol, 3.0當量); 隨後添加4-二甲基胺基吡啶(DMAP) (20.60 g, 0.165 mol, 0.06當量)。攪拌反應物料5至10分鐘, 隨後緩慢添加甲烷磺醯氯(MsCl) (790.0 g, 6.89 mol, 2.5當量), 同時將反應物料保持在低於10°C。使反應混合物升溫至室溫, 且隨後攪拌1.5至2.0

小時。反應完成後(藉由TLC監測)，用水(6.25 L，10.0 V)稀釋混合物，且隨後在室溫下攪拌15分鐘。分離有機層，且用DCM (6.25 L，10.0 V)萃取水層。用鹽水(1.25 L，2.0 V)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且濃縮以獲得粗製固體。在室溫下用己烷(1.25 L，2.0 V)研磨固體以獲得中間物N-(4-氯-1-甲基-7-硝基-1H-吡啶-3-基)-N-(甲基磺醯基)甲烷磺醯胺，其直接用於下一步驟。

【0055】 (ii)在室溫下向N-(4-氯-1-甲基-7-硝基-1H-吡啶-3-基)-N-(甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(上文製備)於乙醇(10.5 L，20.0 V)中之攪拌溶液中緩慢添加5% NaOH水溶液(4.38 L，7.0 V) [注意：較佳經由滴液漏斗緩慢添加]。在相同溫度下攪拌反應物料3小時。反應完成後(藉由TLC監測) [用於TLC分析之樣本製備：用2.0 N HCl水溶液酸化~1.0 ml樣本以到達pH：2至3，用乙酸乙酯萃取，且藉由TLC分析有機層]，使反應物料冷卻至0至5°C，且藉由添加2.0 N HCl水溶液(3.13 L，5.0 V)將pH調節至2至3，同時將反應溫度保持在低於10°C [注意：在添加HCl時出現沈澱且隨著攪拌增加]。使反應混合物升溫至室溫，且隨後攪拌1.5至2.0小時。經由過濾分離所得固體，且隨後用水(1.25 L，2.0 V)洗滌；隨後用己烷(1.25 L，2.0 V)洗滌。藉由保持真空過濾60至90分鐘自固體中移除大部分剩餘水分。在50°C下於熱風爐中乾燥濕潤材料6至7小時(直至水含量低於1.0%)以獲得經乾燥之產物，其係呈黃色固體之N-(4-氯-1-甲基-7-硝基-1H-吡啶-3-基)甲烷磺醯胺(640.0 g，76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。

【0056】

步驟6：製備*N*-(4-氯-1-甲基-7-硝基-1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(4-甲氧基苯基)甲磺醯胺

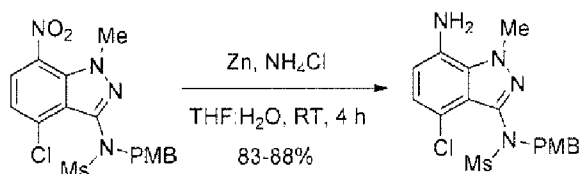


在室溫下向*N*-(4-氯-1-甲基-7-硝基-1*H*-吡啶-3-基)甲磺醯胺(635.0 g, 2.08 mol, 1.0當量)與1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(359.0 g, 2.30 mol, 1.1當量)於DMF (6.35 L, 10.0 V)中之混合物中添加碳酸鉀(374.7 g, 2.70 mol, 1.3當量)。將反應混合物加熱至80至90°C，且保持在該溫度下持續3小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將混合物倒入冰水(19.05 L, 30.0 V)中[注意：較佳緩慢淬滅伴隨劇烈攪拌以避免產物沈澱時結塊]。經由過濾分離所得固體，且用水(1.90 L, 3.0 V)洗滌；隨後用己烷(1.27 L, 2.0 V)洗滌固體。藉由保持真空過濾60至90分鐘自固體中移除大部分剩餘水分。將分離之固體溶解於乙酸乙酯(12.7 L, 20.0 V)中，且添加木炭(63.5 g)。將混合物加熱至60至70°C，且隨後在該溫度下攪拌30至45分鐘。在混合物仍較熱(40至50°C)時使其濾過矽藻土墊，且隨後用乙酸乙酯(3.17 L, 5.0 V)萃取矽藻土墊。在低於50°C下於減壓下濃縮合併之過濾物至乾燥。在室溫下將乙酸乙酯(0.635 L, 1.0 V)添加至固體中。攪拌所得固體懸浮液30分鐘。經由過濾分離固體，且隨後用己烷(1.27 L, 2.0 V)洗滌。藉由保持真空過濾45至60分鐘自固體中移除剩餘水分，得到呈黃色固體之產物*N*-(4-氯-1-甲基-7-硝基-1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(4-甲氧基苯基)甲磺醯胺(705.0 g, 80%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.68 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H), 4.95-4.76 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.01

(s, 3H)。

【0057】

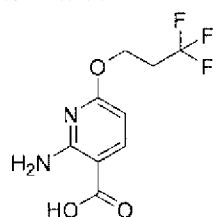
步驟7：製備*N*-(7-胺基-4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(4-甲氧基苯甲基)甲烷磺醯胺



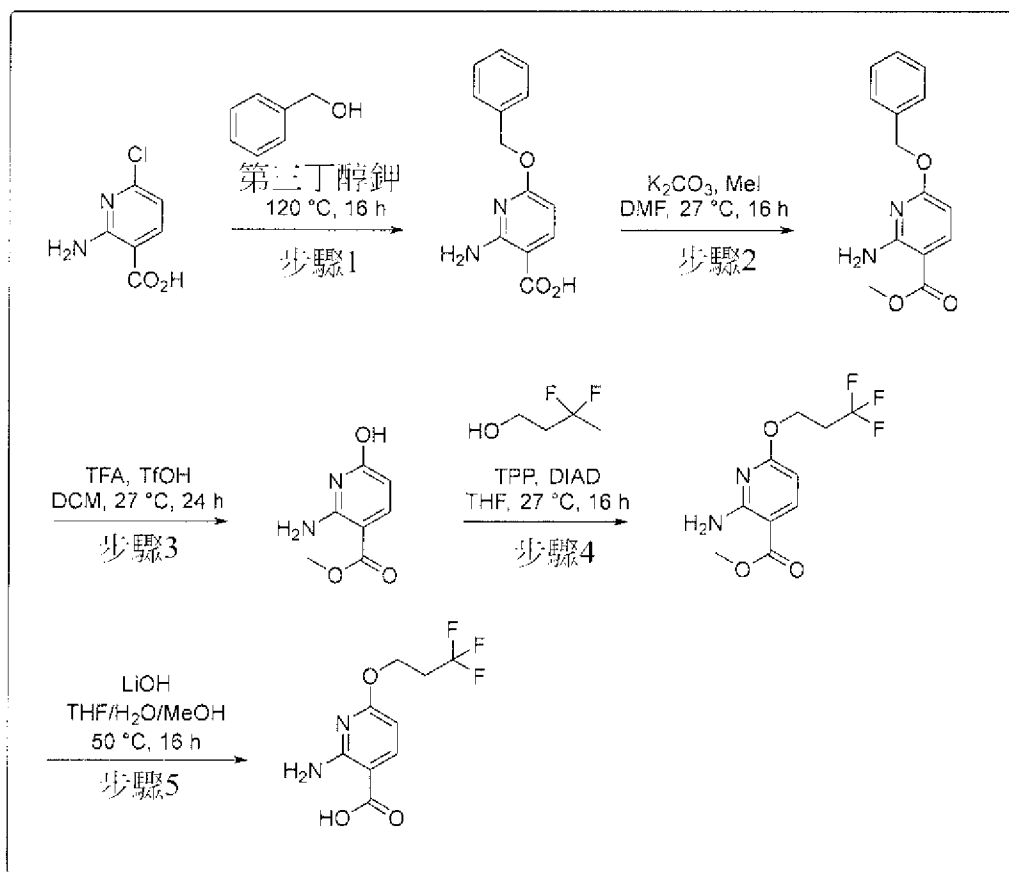
在室溫下向鋅粉(540.0 g, 8.23 mol, 10.0當量)於THF (3.50 L, 10.0 V)與水(7.0 L, 20.0 V)之混合物中之攪拌懸浮液中添加氯化銨(NH₄Cl) (449.0 g, 8.23 mol, 10.0當量)。向混合物中添加*N*-(4-氯-1-甲基-7-硝基-1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(4-甲氧基苯甲基)甲烷磺醯胺(350 g, 0.823 mol, 1.0當量)於THF (7.0 L, 20.0 V)中。在室溫下攪拌反應混合物3至4小時。反應完成後(藉由過程中之TLC/HPLC監測), 用乙酸乙酯(3.5 L, 10.0 V)及水(1.12 L, 2.5 V)稀釋混合物。攪拌混合物15分鐘。使反應物料瀘過用乙酸乙酯(1.75 L, 5.0 V)洗滌之矽藻土床墊。收集雙相瀘物, 且使相分離。用乙酸乙酯(3.50 L, 10.0 V)萃取水層。用鹽水(3.50 L, 10 V)洗滌合併之有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 且隨後在真空中濃縮, 得到粗製固體。向粗製產物中添加MTBE (3.25 L, 10 V), 且在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。藉由瀘過分離固體。藉由保持真空瀘過30至45分鐘自固體中移除大部分剩餘水分。在熱風爐(50°C)中乾燥濕潤產物2小時, 得到標題產物, 其係呈灰白色固體之*N*-(7-胺基-4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(4-甲氧基苯甲基)甲烷磺醯胺(276.0 g, 85%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.26 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H), 4.99-4.70 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.77 (s, 5H), 2.98 (s, 3H)。

【0058】

製備2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸

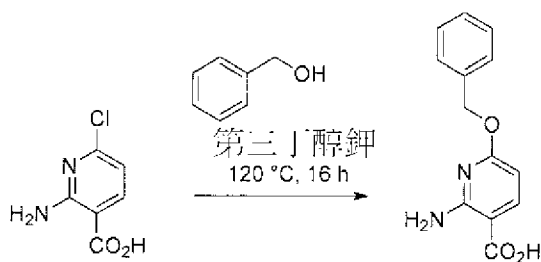


合成流程：



【0059】

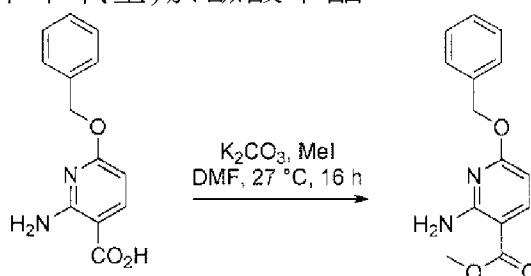
步驟1：製備2-胺基-6-(苯甲氧基)菸鹼酸

在N₂氛圍下於26°C下向2-胺基-6-氯菸鹼酸(200 g, 1159 mmol)於苯

甲醇(1400 mL, 13464 mmol)中之攪拌溶液中添加第三丁氧化鉀(390 g, 3477 mmol)。將反應混合物加熱至120°C, 且在該溫度下攪拌16小時。藉由TLC (SiO₂, 10% MeOH/DCM, R_f = 0.5)監測反應進展。完成時, 用水(3 L)稀釋反應混合物, 且用二乙醚(2 × 1000 mL)萃取。分離有機層, 且使用檸檬酸水溶液(0.5 M)將水層酸化至pH 4。藉由過濾收集沈澱之固體, 且隨後在減壓下乾燥, 得到呈灰白色固體之2-胺基-6-(苯甲氧基)菸鹼酸(220 g, 產率= 72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.56 - 12.32 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.11 (m, 5H), 6.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 2H)。LCMS純度= 93%; m/z = 245.29 (M+H)。

【0060】

步驟2：製備2-胺基-6-(苯甲氧基)菸鹼酸甲酯

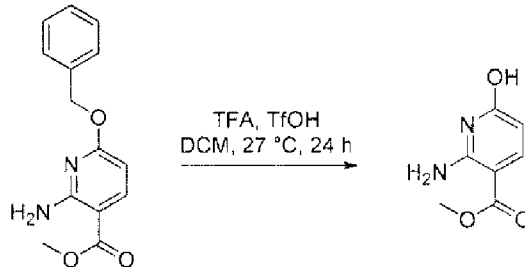


在N₂氛圍下於26°C下向2-胺基-6-(苯甲氧基)菸鹼酸(220 g, 901 mmol)於DMF (2.5 L)中之攪拌溶液中緩慢添加碳酸鉀(373 g, 2702 mmol)及碘甲烷(0.282 L, 4504 mmol)。在27°C下攪拌反應混合物16小時。藉由TLC (SiO₂, 40% EtOAc/Pet., R_f = 0.6)監測反應進展。完成時, 用水(5 L)稀釋反應混合物。藉由過濾分離沈澱之固體, 且隨後在真空下乾燥, 得到呈灰白色固體之2-胺基-6-(苯甲氧基)菸鹼酸甲酯(220 g, 產率= 92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42–7.40 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.34–7.31 (m, 1H), 6.01 (d, *J* =

8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。LCMS純度= 97%, $m/z = 259.30$ (M+H)。

【0061】

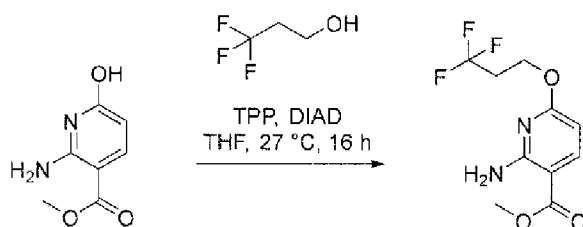
步驟3：製備2-胺基-6-羥基菸鹼酸甲酯



在 N_2 氛圍下於 $26^\circ C$ 下向2-胺基-6-(苯甲氧基)菸鹼酸甲酯(50 g, 190 mmol)於DCM (500 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加TFA (800 mL)及三氟甲磺酸(25 mL, 282 mmol)。在 $26^\circ C$ 下攪拌反應混合物16小時。藉由TLC (SiO_2 , EtOAc, $R_f = 0.2$)監測反應進展。完成時，在真空下移除揮發物，得到粗製產物。用二乙醚(3×1000 mL)研磨此材料，且隨後藉由過濾分離沈澱之固體。向固體中添加水(2 L)，且隨後攪拌混合物5小時。藉由過濾收集固體，且用水洗滌。在真空下乾燥固體，得到呈灰白色固體之2-胺基-6-羥基菸鹼酸甲酯(25 g, 產率= 78%)。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 10.92-10.76$ (m, 1H), 7.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.43–6.87 (m, 2H), 5.51 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H)。LCMS純度= 99.32%; $m/z = 169.32$ (M+H)。藉由 ^{19}F -NMR證實產物中不存在TFA及三氟甲磺酸。在不另外純化之情況下將產物直接用於下一步驟中。

【0062】

步驟4：製備2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸甲酯

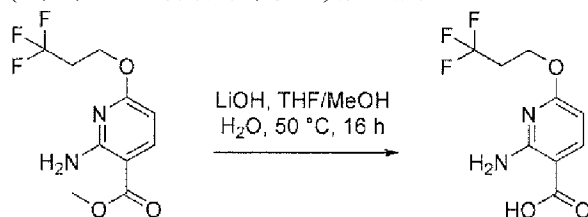


在氮氣氛圍下於27°C向2-胺基-6-羥基菸鹼酸甲酯(50 g, 297 mmol)於THF (1000 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基磷(156 g, 595 mmol)。使反應物料冷卻至0°C，且向反應物料中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(「DIAD」 116 mL, 595 mmol)。攪拌溶液30分鐘。在0°C向溶液中添加3,3,3-三氟丙-1-醇(52.4 mL, 595 mmol)於THF (200 mL)中之溶液。隨後使反應物料緩慢升溫至27°C，且隨後在該溫度攪拌16小時。藉由TLC (SiO₂, 10% EtOAc/Pet. R_f = 0.5)監測反應進展。完成時，用水(500 mL)稀釋反應混合物，且用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。用水(500 mL)及然後用鹽水溶液(500 mL)洗合併之有機相。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黃色半固體之粗製產物(100 g)。此物質經由矽膠層析術用5至10% EtOAc於pet中溶離純化。聚集含有所需產物之部分，且在減壓下濃縮，得到呈黃色液體之2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸甲酯(50 g, 60%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21–6.85 (brs, 1H), 6.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.63–2.55 (m, 2H)。LCMS分析方法：管柱= Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)；移動相A = 0.05%甲酸於水中；移動相B = 0.05%甲酸於CAN中；梯度= 時間(分鐘) / %B：0/3, 0.4/3, 2.5/98, 3.4/98, 3.5/3, 4/3；管柱溫度= 35°C；流速= 0.6毫升/分鐘。LCMS結果：滯留時間= 2.03分鐘；觀測之離子= 265.15 (M+H)；LCMS純度= 93%。

【0063】

第 36 頁(發明說明書)

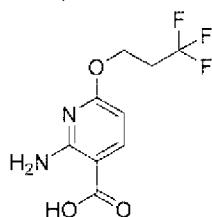
步驟5：製備2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸



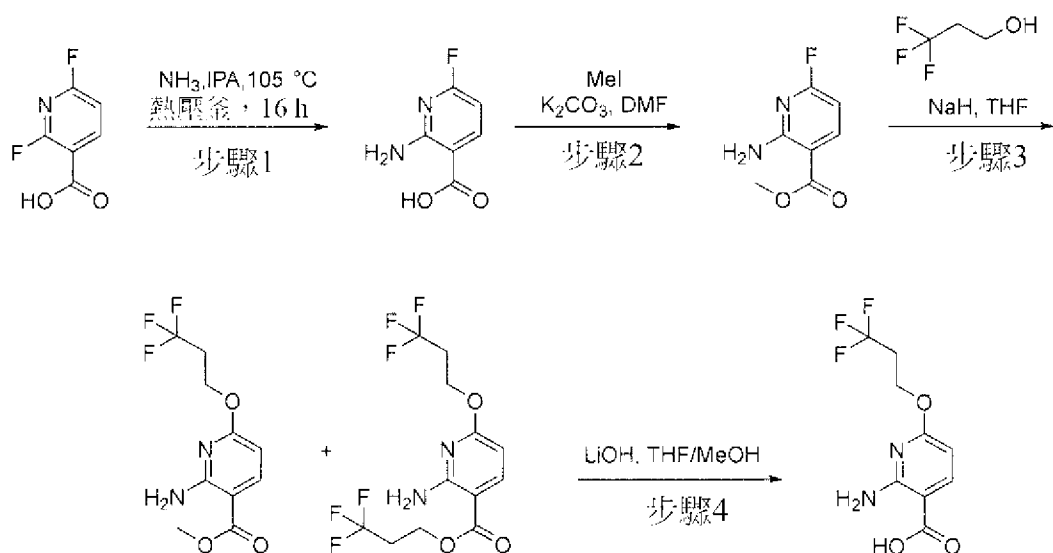
在氮氣氛圍下於0°C向2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸甲酯(50 g, 189 mmol)於四氫呋喃(THF) (500 mL)、甲醇(150 mL)及水(80 mL)中之攪拌溶液中添加一水合氫氧化鋰(22.66 g, 946 mmol)。在50°C攪拌反應混合物16小時。藉由TLC (SiO₂, 50% EtOAc/Pet. R_f = 0.3)監測反應進展。完成時，在減壓下濃縮反應混合物，得到剩餘物水溶液。隨後經由添加1N HCl將剩餘物酸化至pH 4。經由過濾收集所得沈澱物，且用水(500 mL)洗，隨後用正己烷(400 mL)洗，且隨後乾燥，得到呈灰白色固體之2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸(45 g, 90%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.47 (brs, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (brs, 2H), 5.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.84–2.73 (m, 2H)。產物未經進一步純化直接用於下一步驟中。

【0064】

交替製備2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸

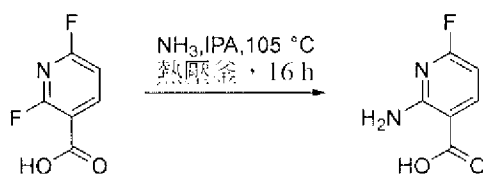


合成流程：



【0065】

步驟1：製備2-胺基-6-氟菸鹼酸

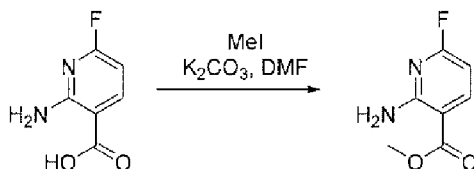


在0°C下用氨氣噴灑NH₃於水中(「25% NH₃於H₂O中」, 1 L, 4V)與異丙醇(6.5 L, 26V)之混合物1小時。向熱壓釜(25 L)中之混合物中添加2,6-二氟菸鹼酸(250 g, 1571 mmol)。隨後在105°C下攪拌反應混合物20小時。藉由TLC (SiO₂, 80% EtOAc/Pet. R_f = 0.3)監測反應進展。完成時, 使反應混合物冷卻至20°C, 且隨後在低於20°C下於減壓下濃縮至4至6V (1.5 L)之體積。將剩餘物溶解於水(5 L)中, 且經由添加2 N HCl (700 mL)酸化至pH 2-3, 且隨後攪拌2小時。經由過濾收集所得沈澱物, 且用水(4000 mL)洗滌, 隨後用正己烷(5000 mL)洗滌, 且隨後在50°C下於真空爐中乾燥, 得到呈灰白色固體之2-胺基-6-氟菸鹼酸(250 g, 92%產率)。使此產物與藉由相同方法製備之其他批次產物摻混, 得到2000 g合併之產物。藉由使固體懸浮於甲苯(10 L)中自固體中移除剩餘溶劑, 且隨後藉由蒸餾移除甲苯。在60°C下於真空爐中乾燥所得固體7日, 得到呈灰

白色固體之2-胺基-6-氟菸鹼酸(1.6 kg, 77%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.94 (brs, 1H), 8.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (brs, 2H), 6.25 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 1H)。LCMS方法：管柱= Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)；移動相A = 0.05%甲酸於水中；移動相B = 0.05%甲酸於乙腈中；梯度=時間(分鐘) /%B：0/3, 0.4/3, 2.5/98, 3.4/98, 3.5/3, 4/3；管柱溫度= 35°C；流速= 0.6毫升/分鐘。LCMS結果：滯留時間= 1.24分鐘；觀測之離子= 157.04 (M+H)；LCMS純度= 96%。

【0066】

步驟2：製備2-胺基-6-氟菸鹼酸甲酯

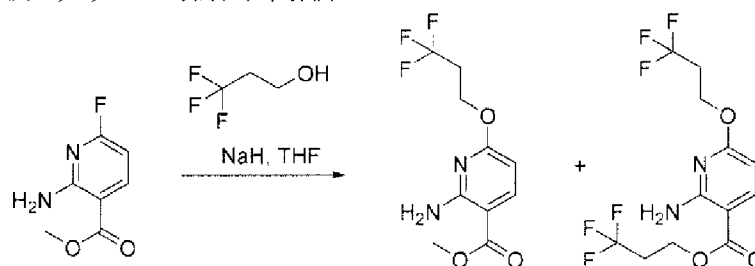


向2-胺基-6-氟菸鹼酸(150 g, 961 mmol)及碳酸鉀(398 g, 2882 mmol)於DMF (1500 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(300 mL, 4804 mmol)。在氮氣氛圍下於27°C下攪拌反應混合物16小時。藉由TLC (SiO₂, 30% EtOAc/Pet. R_f = 0.7)監測反應進展。完成時，藉由添加冰水(5000 mL)淬滅反應混合物。經由過濾收集所得沈澱物，且用水(2000 mL)洗滌，隨後用正己烷(1000 mL)洗滌，且隨後乾燥，得到呈棕色固體之2-胺基-6-氟菸鹼酸甲酯(120 g, 70%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (brs, 2H), 6.29 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 3H)。LCMS方法：管柱= Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)；移動相A = 0.05%甲酸於水中；移動相B = 0.05%甲酸於乙腈中；梯度=時間(分鐘) /%B：0/3, 0.4/3, 2.5/98, 3.4/98, 3.5/3,

4/3；管柱溫度= 35°C；流速= 0.6毫升/分鐘。LCMS結果：滯留時間= 1.55分鐘；觀測之離子= 171.07 (M+H)；LCMS純度= 96%。

【0067】

步驟3：製備2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸甲酯及2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸3,3,3-三氟丙酯

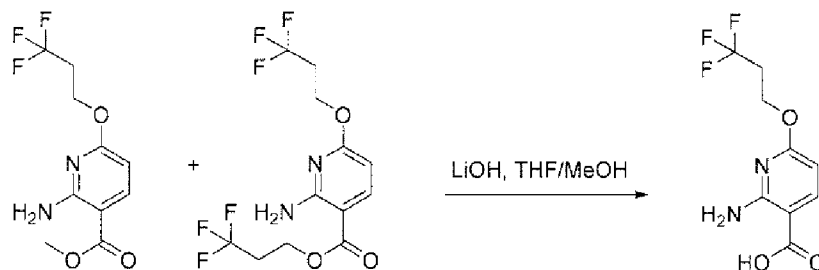


在氮氣氛圍下於0°C下向2-胺基-6-氟菸鹼酸甲酯(25 g, 147 mmol)及3,3,3-三氟丙-1-醇(15.54 mL, 176 mmol)於THF (500 mL)中之攪拌溶液中逐份添加氫化鈉(於油中之60%分散液, 8.82 g, 220 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物30分鐘，且隨後使其緩慢升溫至27°C，且在該溫度下攪拌16小時。藉由TLC (SiO₂, 10% EtOAc/Pet. R_f = 0.5)監測反應進展。完成時，使反應混合物冷卻至0°C，且用飽和NH₄Cl水溶液(300 mL)淬滅。用EtOAc (2 × 500 mL)萃取混合物。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機物，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黃色液體之2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸甲酯(40 g)。在反應中亦觀測到轉酯化副產物2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸3,3,3-三氟丙酯之形成。LCMS方法：管柱= Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)；移動相A = 0.05%甲酸於水中；移動相B = 0.05%甲酸於乙腈中；梯度=時間(分鐘)/%B：0/97, 0.4/97, 2.5/2, 3.4/2, 3.5/97, 4.0/97；管柱溫度= 35°C；流速= 0.6毫升/分鐘。LCMS結果：滯留時間= 2.04 & 2.22分鐘；觀測之離子= 265.18 & 347.29 (M+H)；LCMS純度= 57%之2-胺基-6-

(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸甲酯及15%之2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸3,3,3-三氟丙酯。使此粗製產物混合物與藉由相同方法製備之兩個其他批次之粗製產物(40 g與50 g)摻混。藉由用10至20% EtOAc/pet溶離之矽膠層析術純化合併之材料(130 g)。聚集含有所需產物之部分，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色液體之2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸甲酯與2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸3,3,3-三氟丙酯之6:1混合物(100 g，90%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.02–7.97 (m, 1H), 7.04–6.48 (m, 1H), 6.08–6.03 (m, 1H), 4.52–4.47 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.64–2.54 (m, 2H)。LCMS方法：管柱= Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)；移動相A = 0.05%甲酸於水中；移動相B = 0.05%甲酸於乙腈中；梯度=時間(分鐘)/%B：0/97，0.4/97，2.5/2，3.4/2，3.5/97，4.0/97；管柱溫度= 35°C；流速= 0.6毫升/分鐘。LCMS結果：滯留時間= 2.02 & 2.21分鐘；觀測之離子= 264.97 & 346.97 (M+H)；LCMS純度= 66%之2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸甲酯及11%之2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸3,3,3-三氟丙酯。

【0068】

步驟4：製備2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸

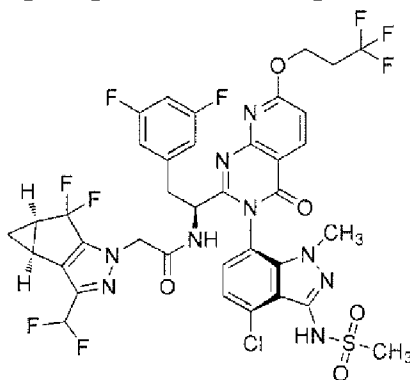


在氮氣氛圍下於27°C下向2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸甲酯及2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸3,3,3-三氟丙酯(6:1, 100 g, 310 mmol)於四氫呋喃(THF) (800 mL)、甲醇(300 mL)及水(200 mL)中之攪拌

溶液中添加一水合氫氧化鋰(37.2 g, 1552 mmol)。在50°C下攪拌反應混合物8小時。藉由TLC (SiO₂, 50% EtOAc/Pet. R_f = 0.3)監測反應進展。完成時，在減壓下濃縮反應混合物，且隨後經由添加1 N HCl使所得剩餘物水溶液酸化至pH 4。經由過濾收集所得沈澱物，且用水(2000 mL)洗滌，隨後用正己烷(1000 mL)洗滌，且隨後乾燥，得到呈灰白色固體之2-氨基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸(80 g, 97%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.47 (brs, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (brs, 2H), 5.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.83–2.74 (m, 2H)。LCMS方法：管柱= Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm；移動相A = 0.05%甲酸於水中；移動相B = 0.05%甲酸於乙腈中；梯度=時間(分鐘)/%B：0/3, 0.4/3, 2.5/98, 3.4/98, 3.5/3, 4/3；管柱溫度= 35 °C；流速= 0.6毫升/分鐘。LCMS結果：滯留時間= 1.73分鐘；觀測之離子= 251.17 (M+H)；LCMS純度= 94%。產物未經進一步純化直接用於下一步驟中。

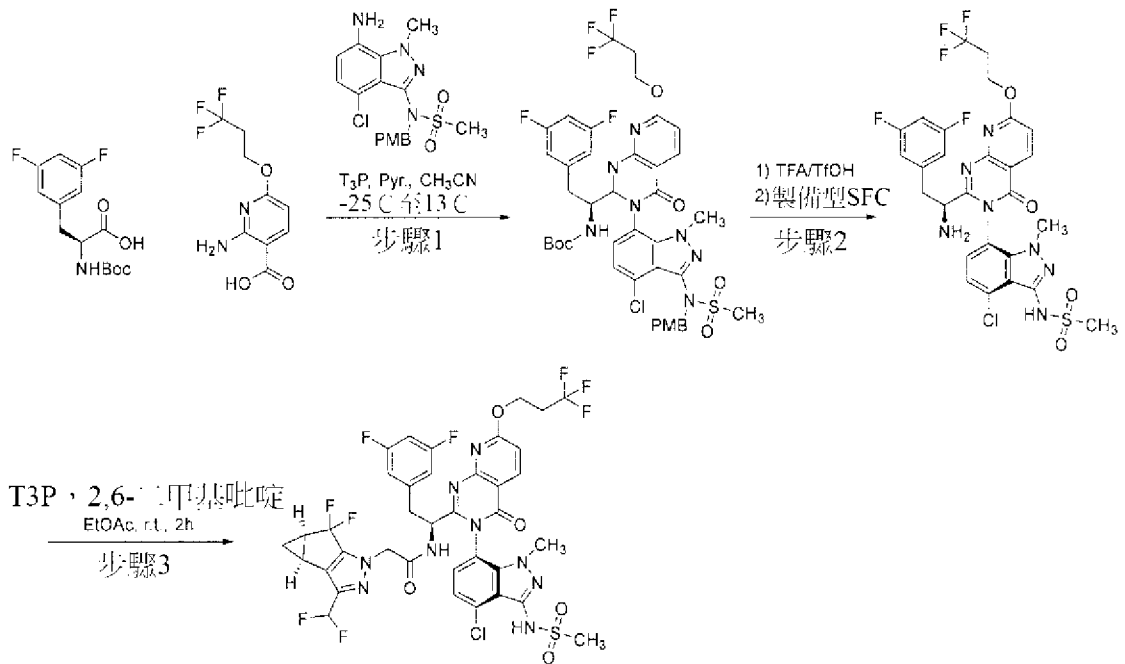
【0069】

交替製備實例1：N-((S)-1-((3P)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺



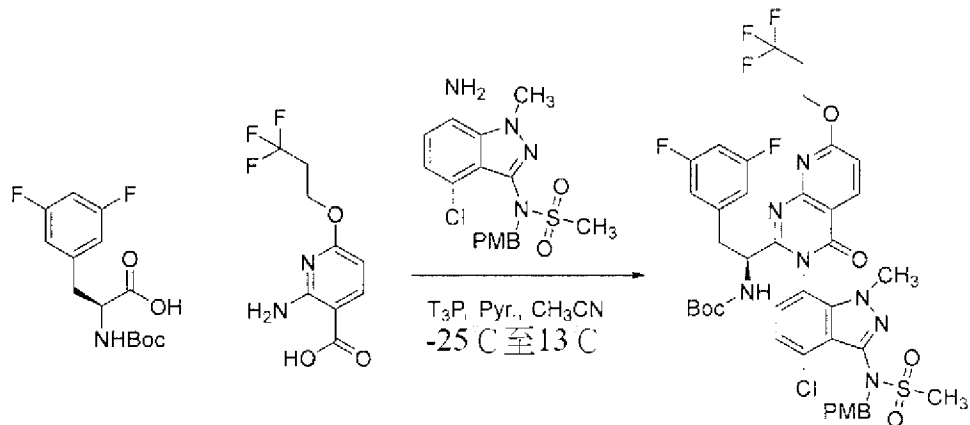
第 42 頁(發明說明書)

合成流程：



【0070】

步驟1：製備(S)-1-(3-(4-氯-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺醯胺基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺甲酸第三丁酯

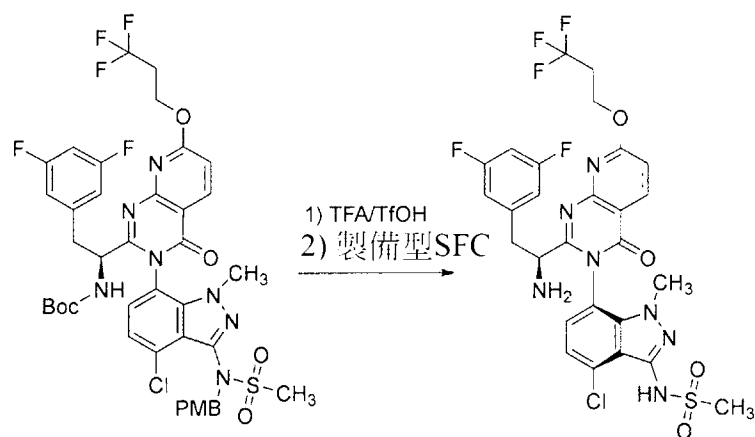


在-25°C下於氮氣氛圍下向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3,5-二氟苯基)丙酸(62.3 g, 207 mmol)及2-胺基-6-(3,3,3-三氟丙氧基)菸鹼酸(55 g, 207 mmol)於乙腈(600 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(41.8 mL, 517 mmol)。在15分鐘內，向所得混合物中逐滴添加2,4,6-三氧化2,4,6-三

丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷(「T3P」, 50% wt於EtOAc中, 609 mL, 1033 mmol)。在-25°C下攪拌溶液1小時, 隨後使其緩慢升溫至13°C, 且攪拌5小時。在13°C下向溶液中添加N-(7-胺基-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-甲氧基苯甲基)甲烷磺醯胺(82 g, 207 mmol)。隨後使反應物料緩慢升溫至27°C, 且隨後在該溫度下攪拌16小時。藉由TLC (SiO₂, 40% EtOAc/Pet. R_f = 0.4)監測反應進展。完成時, 在減壓下濃縮反應混合物。將剩餘物溶解於EtOAc (500 mL)中, 且隨後用檸檬酸水溶液洗滌(0.5M, 2 × 500 mL), 隨後用NaOH水溶液洗滌(1 N, 3 × 500 mL)。經Na₂SO₄乾燥有機層, 過濾, 且隨後在減壓下濃縮, 得到粗製產物(180 g), 其藉由用40至50% EtOAc/pet溶離之矽膠層析術純化。聚集含有所需產物之部分, 且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體之(S)-(1-(3-(4-氯-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺醯胺基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺甲酸第三丁酯(85 g, 39%產率)。產物係同對掌性構型異構物(非鏡像異構物)之混合物。LCMS方法: 管柱= Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm); 移動相A = 0.05%甲酸於水中; 移動相B = 0.05%甲酸於乙腈中; 梯度=時間(分鐘)/%B: 0/3, 0.4/3, 2.5/98, 3.4/98, 3.5/3, 4/3; 管柱溫度= 35°C; 流速= 0.6毫升/分鐘。LCMS結果: 滯留時間= 2.46分鐘; 觀測之離子= 892.53 (M+H); LCMS純度= 85%。

【0071】

步驟2: 製備(S)-N-((6P)-7-((3P)-2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲烷磺醯胺

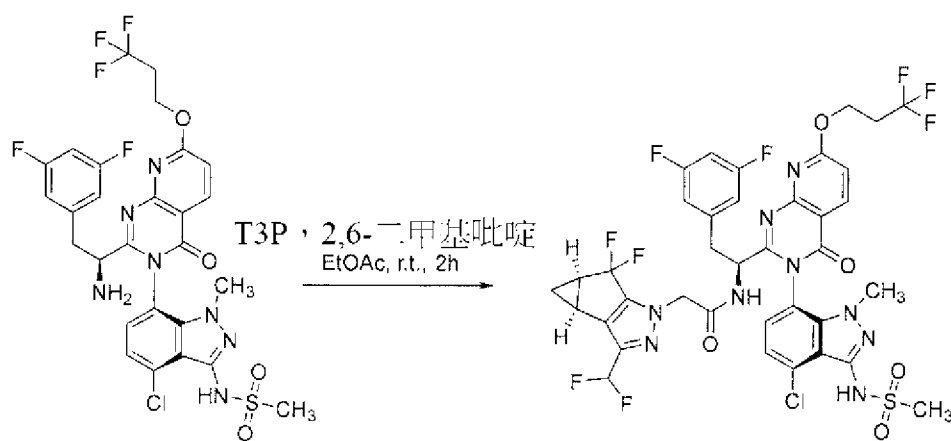


在0°C下向(S)-(1-(3-(4-氯-3-(N-(4-甲氧基苯基)甲基磺醯胺基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺甲酸第三丁酯(85 g, 95 mmol)於DCM (300 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(TFA, 294 mL, 3810 mmol), 隨後添加三氟甲磺酸(25.4 mL, 286 mmol)。使溶液升溫至27°C, 且在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由TLC (SiO₂, 80% EtOAc/Pet. R_f = 0.3)監測反應進展。完成時, 在輕緩氮氣流下移除揮發物。將剩餘物溶解於EtOAc (1000 mL)中, 且用2 N NaOH (2 × 500 mL)洗滌, 且隨後用鹽水(500 mL)洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層, 過濾, 且隨後在減壓下濃縮, 得到粗製產物, 其藉由用50至99% EtOAc/pet溶離之矽膠層析術純化。聚集含有所需產物之部分, 且在減壓下濃縮, 得到呈淺黃色固體之(S)-N-(7-(2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲烷磺醯胺(63 g)。材料係如LCMS所測定以64:26比率混合之同對掌性構型異構物(非鏡像異構物)之混合物。使此產物混合物與藉由以下相同程序製備之三個其他批次之產物摻混。將合併之產物(195 g)溶解於甲醇:乙腈(80:20, 1300 mL)中, 且使用以下方法藉由prep-SFC純化此溶液: 管柱= (R,R) Whelk-01 (250 × 30 × 5μ); 溶離物= CO₂:MeOH (65:35); 流速= 90克/分鐘; 背壓

= 120巴；偵測= 214 nm (UV)；堆疊時間= 14分鐘；每次注射之載藥量= 430 mg。收集純主峰，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之單立體異構物(S)-N-((6P)-7-((3P)-2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲烷磺醯胺(113 g，63%產率)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) 7.03–6.97 (m, 1H), 6.75–6.70 (m, 2H), 4.73–4.69 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58–3.52 (m, 1H), 3.28–3.24 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.97–2.83 (m, 3H)。LCMS方法：管柱=XBridge C18 (75 mm × 4.6 mm，3.5 μm)；移動相A = 5 mM碳酸氫銨於水中；移動相B=乙腈；梯度=時間(分鐘)/%B：0/5，0.5/5，1.0/15，4.0/98，7.0/98，7.5/5，8.0/5；管柱溫度=35°C；流速= 1.3毫升/分鐘。LCMS結果：滯留時間= 4.03分鐘；觀測之離子= 672.07 (M+H)；LCMS純度= 98%；HPLC純度= 98%；對掌性HPLC純度= 98%。

【0072】

步驟3：製備N-((S)-1-((3P)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺



向(S)-N-((6P)-7-((3P)-2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲烷磺醯胺(55 g, 82 mmol)及2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(22.70 g, 86 mmol)於乙酸乙酯(818 ml)中之攪拌溶液中添加2,6-二甲基吡啶(23.83 mL, 205 mmol)。向混合物中逐滴添加2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷(「T3P」, 50% wt.於乙酸乙酯中)(97 mL, 164 mmol), 此時內部溫度自17°C升至24°C。在室溫下攪拌混合物2小時。藉由添加水(500 mL)淬滅反應。劃分各相, 且用水(500 mL)洗滌有機相, 隨後經Na₂SO₄乾燥。過濾混合物, 且將過濾物濃縮至初始體積之1/4, 得到呈於乙酸乙酯中之溶液的粗製產物。

【0073】 遵循如下更改之相同程序製備第二批產物：使用(S)-N-((6P)-7-((3P)-2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲烷磺醯胺(53.4 g, 79 mmol)進行反應, 且相應地調整所有其他試劑之量。流程最後用鹽水(300 mL)洗滌, 隨後在MgSO₄上乾燥。

【0074】 合併粗製產物, 且隨後吸附於矽藻土上。使所得粉末經歷用30至85%乙酸乙酯/己烷溶離之矽膠層析術(3 kg RediSep Gold管柱)。

聚集含有所需產物之部分，且在減壓下濃縮，得到黃色泡沫。將材料置於高度真空下持續18小時。使用研鉢及研棒將材料轉化為細粉，且在50°C下將固體置於真空爐中持續48小時，得到呈黃色粉末之N-((S)-1-((3P)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(134.1 g, 90%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.84 - 9.91 (1 H, m) 9.49 (1 H, d, *J*=8.34 Hz) 8.47 (1 H, d, *J*=8.35 Hz) 7.79 (1 H, d, *J*=7.75 Hz) 7.49 (1 H, d, *J*=8.05 Hz) 7.11 (1 H, d, *J*=8.64 Hz) 6.80 - 7.09 (2 H, m) 6.66 (2 H, dd, *J*=8.20, 2.24 Hz) 4.69 - 4.75 (3 H, m) 4.57 (1 H, d, *J*=16.39 Hz) 4.48 (1 H, ddd, *J*=11.03, 8.35, 2.68 Hz) 3.51 (3 H, s) 3.42 (1 H, dd, *J*=14.01, 2.38 Hz) 3.20 (3 H, s) 3.05 (1 H, dd, *J*=14.01, 11.03 Hz) 2.89 - 2.99 (2 H, m) 2.42 - 2.48 (2 H, m) 1.32 - 1.40 (1 H, m) 0.81 - 0.86 (1 H, m)。LCMS方法：管柱= Acquity UPLC BEH C18 (2.1 × 100 mm, 1.7 μm 粒子)；溶劑A = 水:MeCN (95:5)與0.1% v/v甲酸；溶劑B = MeCN:水(95:5)與0.1% v/v甲酸；梯度=時間(分鐘)/%B：0/0, 3.5/100, 4.5/100；流速= 0.8毫升/分鐘。LCMS結果：滯留時間= 3.173分鐘；觀測之物料= 917.95 (M+H)。UPLC純度= 99.8%。

【0075】

實例1之命名：

如上文製備之實例1之化合物係含有軸對掌性之同對掌性材料。如 IUPAC Gold Book (doi:10.1351/goldbook.A00547)中詳述，可使用P/M

命名法描述軸對掌性。然而在此時，僅有限數目之能夠生成含有P/M命名法之化學名稱的軟體工具可供使用，且使用此命名法將化學名稱轉化為分子之結構化表示之可供使用的選擇甚至更少。因此，清晰及簡便起見，下文提供實例1之若干名稱：

由ChemDraw Ultra 12 (無P/M命名)生成之實例1的名稱係：

N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺

由JChem for Excel (包括P/M命名)生成之實例1的化學名稱係：

N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-氯-3-甲烷磺醯胺基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3H,4H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-(3,5-二氟苯基)乙基]-2-[(2S,4R)-9-(二氟甲基)-5,5-二氟-7,8-二氮雜三環[4.3.0.0^{2,4}]壬-1(6),8-二烯-7-基]乙醯胺

由具有手動添加之P/M命名的ChemDraw Ultra 12生成之化學名稱係：

N-((S)-1-((3P)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-4-側氧基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烯并[3,4]環戊二烯并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺

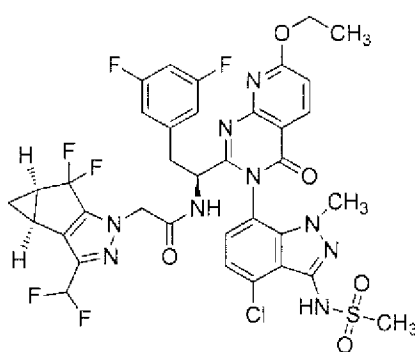
【0076】

比較測試：

在若干測試中比較實例1之化合物與WO2018203235 (流程1)中描述之實例60.2之化合物。出於此等比較之目的，吾等選擇使用各化合物之同

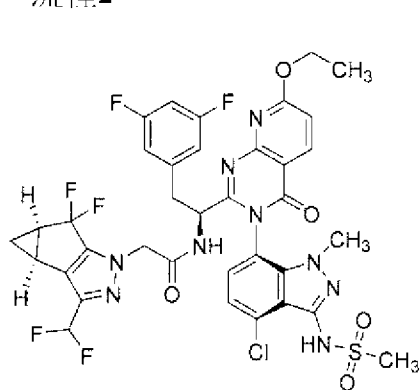
對掌性材料，此係因為此純度水準最能代表用於人類臨床試驗之水準。特定而言，關於指示之吡啶的C-N鍵合之限制性旋轉導致實例1及實例60.2中之構型異構物(非鏡像異構物)，其可藉由層析術分離且在室溫下不可相互轉化。因此，吾等使用層析術分離流程2中描繪之純粹形式之立體異構物。

流程1

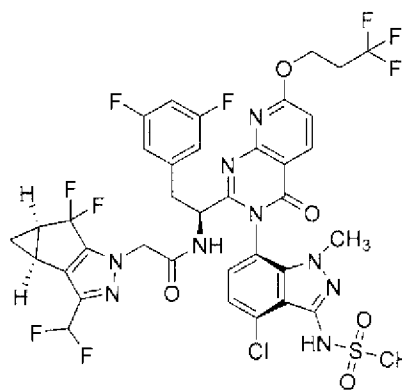


如WO2018203235中描繪
之實例60.2

流程2



實例60.2描繪用於描述之比較測試中之同對掌性材料的立體化學結構



本專利之實例1描繪用於描述之比較測試中之同對掌性材料的立體化學結構

【0077】

經由LC-MS/MS確定化合物數量之一般程序：

在Exion LC 4500 Triple Quad™ LC-MS/MS系統上注射所有體外樣本。所用分析管柱係保持在室溫之Phenomenex C18 (C18, 4.6 mm × 50

mm, 5 μm)。移動相A係由0.1% (v/v)甲酸於MilliQ水中組成。移動相B係由100%甲醇組成。流速係1毫升/分鐘。梯度如下：移動相B在0.7分鐘內自5%線性增加至90%，保持在90%持續1.4分鐘，且保持在5%持續0.7分鐘。

【0078】 在具有保持在60°C之管柱之Triple Quad™ 6500 LC-MS/MS系統上注射所有體外樣本。移動相A係由H₂O、1 mM NH₄OAc、0.025%甲酸組成。移動相B係由MeOH、5mM NH₄OAc組成。流速係0.6毫升/分鐘。自下文描述之一般分析方法中之一者選擇管柱及溶離梯度。

【0079】

一般分析方法A：

管柱= Waters X-Bridge BEH C18 (2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子)；梯度：時間(分鐘)/%B = 0.0/10, 0.2/10, 0.8/90, 1.3/90, 1.31/10, 2.0/10。

【0080】

一般分析方法B：

管柱= Waters BEH C18 (2.1 × 50mm, 2.5 μm粒子)；梯度：時間(分鐘)/%B = 0.0/10, 0.2/10, 0.8/90, 1.3/90, 1.31/10, 2.0/10。

【0081】

一般分析方法C：

管柱= Waters BEH C18 (2.1 × 50mm, 1.7 μm粒子)；梯度：時間(分鐘)/%B = 0.0/2, 0.40/2, 0.7/65, 1.3/90, 1.9/90, 1.91/2, 2.5/2。

【0082】

量測效力及細胞毒性之程序：

MT-2細胞、293T細胞及NL₄₋₃病毒之前病毒DNA純系係獲自NIH艾滋病研究(NIH AIDS Research)及參考試劑項目(Reference Reagent Program)。MT-2細胞在補充有10%熱失活胎牛血清(FBS)、100 mg/mL青黴素G及高達100個單位/毫升鏈黴素(streptomycin)之RPMI 1640培養基中繁殖。293T細胞在補充有10%熱失活FBS、100 mg/mL青黴素G及100 mg/mL鏈黴素之DMEM培養基中繁殖。重組NL₄₋₃前病毒純系(其中nef基因之一段經海腎螢光素酶基因置換)用作此等研究中所用的參考病毒。使用得自Mirus Bio LLC (Madison, WI)之Transit-293轉染試劑，經由將重組NL₄₋₃前病毒純系轉染至293T細胞中來製備重組病毒。2至3日後收集上清液，且使用螢光素酶活性作為標記藉由量測螢光素酶活性來滴定MT-2細胞中所存在之病毒量。使用得自Promega (Madison, WI)之EnduRen活細胞受質確定螢光素酶之數量。藉由在化合物之連續稀釋液存在下量測經重組病毒感染4至5日之MT-2細胞中之螢光素酶活性來定量化合物針對重組病毒之抗病毒活性。

【0083】 藉由使用其中 $(Fa) = 1/[1 + (ED_{50}/藥物濃度)^m]$ 之半數效應方程(Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research編. Aldovini A, Walker BD. 71-76. 紐約: Stockton Press.1990)之指數形式計算50%有效濃度(EC₅₀)。藉由使用其中抑制百分比 $= 1/[1 + (EC_{50}/藥物濃度)^m]$ 之半數效應方程之指數形式計算50%抑制濃度(EC₅₀)，其中 m 係反映濃度-反應曲線之斜率的參數。

【0084】 化合物細胞毒性及相應CC₅₀值係使用如抗病毒分析中所述的相同方案測定，但其中使用未感染之細胞。藉由使用XTT (2,3-雙[2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基]-2H-四唑鎘-5-羧基醯苯胺內鹽)類比色分析(西格瑪

-奧德里奇(Sigma-Aldrich)，聖路易斯(St Louis)，密蘇里州)分析未感染之MT2細胞中第4日之細胞毒性。

結果：

實例1及實例60.2之效力係在初始抗HIV病毒學分析之誤差內(EC_{50} 實例1 = 25 ± 8 pM， EC_{50} 實例60.2 = 18 ± 13 pM)。注意：在開始測試時，實例1之 EC_{50} 係0.034 nM，然而，進一步測試導致 25 ± 8 pM之修正平均值。針對實例1及實例60.2，量測之細胞毒性 CC_{50} 分別係 >0.5 μ M及 >10 μ M。

【0085】

量測肝微粒體中之代謝的程序：

融化來自人類、大鼠、犬及猴子之肝微粒體且稀釋至1 mg/mL於100 mM磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中之最終濃度。在1 μ M於1:1 乙腈:水(v/v)中之 $100\times$ 最終濃度下製備測試化合物及對照物，且等分為微粒體混合物。在搖晃水浴中於37°C下預培育混合物10分鐘。一式兩份進行培育。培育包括三種對照物；殺鼠靈(warfarin)、非那西汀(phenacetin)及維拉帕米(verapamil)。預培育後，以1 mM之最終濃度使用NADPH引發反應。在0、5、15、30、45及60分鐘時，移除25 μ L樣本，且用300 μ L含有中間標準物(替米沙坦(Telmisartan))之乙腈淬滅。以1200 rpm使樣本揮發5分鐘，且隨後以4000 rpm離心10分鐘。用水將100 μ L上清液之等分試樣稀釋三倍，且在Exion LC 4500 Triple Quad LC-MS/MS系統上注射。結果報道為剩餘母本之百分比，且在各時間點且與零時培育比較後，自剩餘測試化合物之峰面積比計算百分比。

【0086】

結果：

在犬肝微粒體中，相較於實例60.2，實例1之穩定性高六倍，且在猴子肝微粒體中，相較於實例60.2，實例1之穩定性至少高兩倍。此資料顯示，相較於實例60.2，實例1針對犬及猴子之活體內代謝明顯更穩定。

表1.

肝微粒體穩定性	實例1	實例60.2
人類肝微粒體 $T_{1/2}$	> 120分鐘	> 120分鐘
大鼠肝微粒體 $T_{1/2}$	> 120分鐘	> 120分鐘
犬肝微粒體 $T_{1/2}$	105分鐘	17分鐘
猴子肝微粒體 $T_{1/2}$	> 120分鐘	55分鐘

【0087】

量測人類肝細胞中之代謝的程序：

融化來自人類、猴子、犬、大鼠及小鼠之懸浮液中之凍存肝細胞且在預升溫之威廉培養基E (William's Medium E) (pH 7.4)中稀釋。將肝細胞懸浮液之等分試樣添加至製備於預升溫之威廉培養基E (pH 7.4)中之測試化合物工作溶液中以達成 $0.5 \mu\text{M}$ 於 0.5×10^6 個細胞/毫升及 $\leq 0.25\%$ DMSO中之最終濃度。在 37°C 下用 5% 二氧化碳培育此等樣本，且以 200 rpm 搖晃。單次進行培育。在0、10、30、60、120及240之時間點處，移除 $50 \mu\text{L}$ 培育混合物之等分試樣，且添加至 $100 \mu\text{L}$ 含有中間標準物之乙腈溶液中，且蒸發混合物，且隨後在 4°C 及 3500 rpm 下離心15分鐘。完成實驗後，藉由LC-MS/MS分析樣本。代謝穩定性結果報導為剩餘母本測試化合物之百分比。如下計算此百分比：培育後之測試化合物的峰面積比(t_x)除以培育前零時之測試化合物峰面積比(t_0)。

【0088】使用與以下方程擬合之非線性回歸計算消除速率常數(k ，分鐘 $^{-1}$)：

$$C_t = C_0 \times e^{(-k \times t)}$$

第 54 頁(發明說明書)

其中：

C_0 係初始濃度，表示為峰面積比(測試化合物峰面積/內部標準物峰面積)；

C_t 係 t 處之濃度，表示為面積比(測試化合物峰面積/內部標準物峰面積)；

e 係自然對數之底

t 係時間(分鐘)；

k 係消除速率常數(分鐘⁻¹)。

【0089】 使用以下方程計算半衰期($t_{1/2}$ ，分鐘)：

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

其中：

k 係消除速率常數(分鐘⁻¹)。

【0090】 使用以下方程計算體外內在清除率(CL_{int} ，毫升/分鐘/百萬個細胞)：

$$CL_{int} = 0.693 / t_{1/2} / n$$

其中：

$t_{1/2}$ 係半衰期；

n 係每毫升細胞之數目。

【0091】

結果：

人類肝細胞中實例1之半衰期經計算為>480分鐘，而人類肝細胞中實例60.2之半衰期經計算為350分鐘。人類肝細胞中實例60.2之內在清除率係0.465毫升/分鐘/克肝，相較於實例1中所發現之0.312毫升/分鐘/克肝清

除率，其快1.5倍。

【0092】

量測體內藥物動力學參數(PK)之程序：

在雄性CD1小鼠、Wistar Han大鼠、石蟹獼猴及比格犬中研究PK。兩組動物(每組N = 3)接受靜脈內(IV)劑量(1 mg/kg)或藉由口服(5 mg/kg 溶液及懸浮液)之測試化合物。藥物經調配為90% PEG 400、10%乙醇以用於IV投與及90% PEG400、5%乙醇以用於PO注射。在IV給藥後0.167、0.25、0.5、0.75、1、2、3、5、7、24、48、72及96小時；經口給藥後0.25、0.5、0.75、1、2、3、5、7、24、48、72及96小時收集血液樣本。將血液樣本收集至K₃EDTA試管中，且以1500至2000 × g離心以獲得血漿。將血漿樣本儲存於-20°C下直至藉由LC-MS/MS分析。在Exion LC 4500 Triple Quad™ LC-MS/MS系統上注射所有活體內樣本，其中使用管柱保持在60°C且流速係0.6毫升/分鐘。在原始資料文件中，所有LC-MS/MS分析參數均以電子形式捕獲。藉由一般分析方法A分析大鼠IV、犬IV、猴子IV及猴子PO PK樣本。藉由一般分析方法B分析小鼠IV、小鼠PO及犬PO PK樣本。藉由一般分析方法C分析大鼠PO樣本。

【0093】藉由血漿濃度對比時間資料之非分區分析獲得PK參數(Phoenix WinNonlin v8.1)。自實驗觀測直接記錄峰濃度(C_{max})及 C_{max} 之時間(T_{max})。使用線性對數梯形法則計算零時至最後取樣時間之曲線下的面積[AUC_{0-T}]及零時至無窮大之曲線下的面積[AUC_{INF}]。在IV投與後估算總血漿清除率(CL_{Tp})、分佈之穩定狀態體積(V_{ss})、明顯清除半衰期(T-HALF)及平均滯留時間(MRT)。最少使用具有可量化之濃度的三個時間估算AUC及T-HALF。絕對口服生物有效性(F)係估算為經口及IV給藥後劑

量標準化AUC值的比率。

【0094】

結果：

量測四個臨床前物種中之實例1及實例60.2之IV藥物動力學(PK)參數：小鼠、大鼠、犬及猴子。相較於實例60.2，實例1在全部四個物種中均呈現改良之清除率。與上文提及之肝微粒體分析之結果一致，對於犬及猴子，清除率之差異最顯著，其中清除率分別提昇4.9倍及2.6倍。同樣地，相較於實例60.2，犬及猴子之身體循環中實例1之半衰期分別高3.4倍及2倍。

表2.

實例1 PK參數	單位	小鼠	大鼠	猴子	犬
CL	毫升/分鐘/公斤	0.50	2.64	8.50	1.68
V _{ss}	L/kg	0.24	3.34	1.18	0.83
T _{1/2}	小時	7.6	17.4	3.0	8.6

表3.

實例60.2 PK參數	單位	小鼠	大鼠	猴子	犬
CL	毫升/分鐘/公斤	5.20	5.89	22.2	8.21
V _{ss}	L/kg	2.14	2.86	1.34	0.96
T _{1/2}	小時	5.2	11.0	1.4	2.5

【0095】 在預期藥物可進入人類臨床試驗之前，通常應在兩種臨床前物種中分析化合物之安全性：一種係嚙齒動物且一種係非嚙齒動物。此等物種通常係大鼠及犬或猴子。活體內安全性研究之一個目標在於，達到高於向人類提供有效劑量之藥物時所預期之濃度數倍之循環中的藥物濃度。安全性研究中實現之藥物濃度對比人類服用有效劑量之藥物時所預期之藥物濃度之間的倍數差異係稱為「差額」。在安全性研究中實現高差額係重要的，此係因為當差額增加時，若可能出現藥物相關之不利情況，則

在臨床前安全性分析中觀測到之把握亦增加。

【0096】大鼠、犬或猴子中改良之PK參數意謂將需要較低劑量之化合物以實現此等臨床前物種之循環中之較高藥物濃度。因此，相較於接收相同劑量之實例60.2，接受一定劑量之實例1的猴子或犬將實現更高差額。歸因於劑量尺寸之粒子限制，非嚙齒動物安全性分析研究中可使用實例1實現之差額(及因此實現之把握)高於可使用實例60.2實現之差額。

【0097】

確定臨床前PK參數之異速生長比例以預測人類劑量之程序：

採用種群建模之ModelRisk附加程序使用Phoenix WinNonlin (v 8.0)軟體及Microsoft Excel進行人類劑量預測。基於來自所有Vss物種之小鼠、大鼠、猴子及犬IV資料(體重比例因數係0.75)及平均值(體重比例因數係1.0)之平均異速生長比例獲得各化合物之 CL_{Tp} 的人類估值。使用人類Vss及 CL_{Tp} 估值採用來自臨床前物種(小鼠、大鼠、犬(dog/cyno))之平均滯留時間(MRT)比例確定人類IV參數(V_c 、 K_a 、 K_{12} 、 K_{21} 、 K_{el})。藉由去捲積(PO)或自臨床前物種($K_a = LN(2)/t_{1/2}$)中之半衰期(SC)確定吸收率(K_a)。考慮人類易變性計算PO及SC之預計人類劑量，且其經計算涵蓋95%之人口。

【0098】

結果：

臨床前物種PK參數常用於在人類臨床試驗前預測人類PK參數。用於此預測之方法稱為「確定異速生長比例」且在文獻中得以普遍討論及實踐。使用異速生長比例，實例1在人類中維持有效藥物血漿濃度所需之預計每日一次的口服劑量比實例60.2低7倍。特定而言，實例1之預計人類

QD PO劑量小於10 mg，而實例60.2之預計人類QD PO劑量大於30 mg。

【0099】儘管特質藥物反應(亦即，過敏反應)本質上不可預測且較為嚴重，且因此表示嚴重臨床問題，但已指出，若其與特質藥物反應之高發病率相關，則不常以10 mg或更少之每日劑量提供藥物(Utrecht, J. P. New Concepts in Immunology Relevant to Idiosyncratic Drug Reactions: The 「Danger Hypothesis」 and Innate Immune System. Chem. Res. Toxicol. 1999, 12(5), 387-395, DOI:10.1021/tx980249i)。

【0100】

皮下活體內實驗中量測藥物動力學參數之程序：

以1% Kolliphor P188/1% PEG3350/3.5%甘露醇/94.5%水調配藥物，且隨後以20 mg/kg之劑量採用皮下注射方式投與至Wistar Han大鼠。在0.167、0.25、0.5、0.75、1、2、3、5、7、24、48、72、96小時處收集血液樣本，且隨後每3日收集持續至多122日。將血液樣本收集至K₃EDTA試管中，且以1500至2000 × g離心以獲得血漿。將血漿樣本儲存於-20°C直至藉由LC-MS/MS分析。

【0101】

結果：

在大鼠SC PK實驗中評估各化合物用於皮下(SC)投與之適用性。如藉由此實驗所測定，實例1血漿中化合物之明顯半衰期係13日且實例60.2係11.5日。實例1之AUC_{0-無窮大}係4,941日*奈克/毫升(推測2.89%之AUC)。實例60.2之AUC_{0-無窮大}係609日*奈克/毫升(推測12.8%之AUC)。實例1之生物有效性係93%且實例60.2係25%。實例1之藥物濃度在所有動物中保持在高於7 ng/mL持續73日，且實例60.2係24日(圖1)。使用自SC大鼠PK導

出之明顯半衰期及生物有效性以及自異速生長比例導出之預測的人類清除率值計算預測之人類一月一次之皮下(Q1M SC)劑量。實例1在人類中保持有效藥物血漿濃度所需之預測的Q1M SC劑量比實例60.2低15倍。

【0102】

在凍存人類肝細胞中量測細胞色素P450誘導之程序：

遵循FDA (「活體內代謝及轉運子介導之藥物-藥物相互作用研究行業指導(In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry)」)之指導，實例1及實例60.2誘導CYP2B6表現之可能性係使用來自相同三個單獨供體(而非聚集之供體)之肝細胞進行測試，且使用「倍數變化方法」評估酶mRNA含量之變化。在此測試中，將mRNA含量之倍數變化小於2倍視為負面結果，而變化 ≥ 2 倍視為正面結果。

【0103】使用來自三個供體之可誘導性凍存人類初級肝細胞於CYP誘導分析中測試化合物以確定引發CYP2B6之誘導的可能性(如藉由mRNA轉錄中之增加而量測)。將測試化合物(0.12至30 μM 最終濃度)與自然表現所有參與調節各種CYP酶之表現量的核受體之初級人類肝細胞一同培育48小時。在分析培養基中稀釋測試化合物及對照物之新鮮溶液，且每24小時以0.1%之最終DMSO濃度進行添加持續兩日。培育結束時，評估細胞單層之完整性、細胞密度及生存力以分析細胞毒性效應。隨後將細胞溶解於細胞溶解緩衝液中，且純化所有來自各分析樣本之RNA。隨後將樣本用於逆轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)以確定編碼人類CYP2B6基因之特定mRNA種類之數量。

【0104】將測試化合物及對照物之誘導可能性與已知CYP2B6誘導

物苯巴比妥(Phenobarbital) (1000 μM)作比較。此分析之結果表現為倍數誘導。倍數誘導計算為用測試化合物處理之細胞中之mRNA含量與僅用DMSO (溶劑對照物)處理之細胞的基礎mRNA含量之比，且因此其表示測試化合物之誘導可能性。倍數誘導值用於計算對照活性值之百分比，其隨後與4-參數邏輯式回歸模型擬合以確定 EC_{50} 與 E_{max} 值(若觀測到誘導)。亦平行分析細胞毒性以避免因細胞毒性出現之錯誤正面CYP誘導結果。應避免細胞毒性濃度下CYP誘導可能性之分析及闡釋。

【0105】

結果：

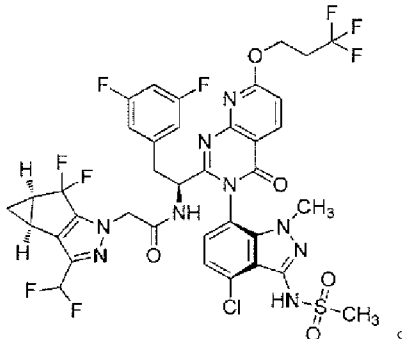
兩種化合物在所測試之濃度的任一者下(至多30 μM)均未觀測到細胞毒性。對於實例1，全部三種供體均發現負面結果(無誘導)。對於實例60.2，3種供體中之2者發現正面結果(誘導) (EC_{50} 值係1.5 μM 及1.8 μM)。

【0106】將CYP酶表現之誘導視為藥物-藥物相互作用之根本原因，其導致經誘導之CYP同功型控制其代謝之犧牲藥物的清除率提高。在CYP同功型中，CYP2B6因依非韋倫(EFV)而在HIV治療之情況下尤為重要，EFV係廣泛用於治療HIV之藥品(其包括於2019世界衛生組織核心藥品列表中)，其主要由CYP2B6代謝(Ward, B. A., Gorski, J. C., Jones, D. R., Hall, S. D., Flockhard, D. A., Desta, Z. The Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) Is the Main Catalyst of Efavirenz Primary and Secondary Metabolism: Implication for HIV/AIDS Therapy and Utility of Efavirenz as a Substrate Marker of CYP2B6 Catalytic Activity, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 306, 287-300, DOI: 10.1124/jpet.103.049601)。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有下式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



【請求項2】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項3】

如請求項2之組合物，其適用於經口投與、適用於肌內注射或適用於皮下注射。

【請求項4】

一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療人類之HIV感染之藥物。

【請求項5】

如請求項4的用途，其中該藥物係用於經口投與。

【請求項6】

如請求項4的用途，其中該藥物係用於經肌內注射之投與。

【請求項7】

如請求項4之用途，其中該藥物進一步包含至少一種用於治療人類之HIV感染的其他藥劑或與至少一種用於治療人類之HIV感染的其他藥劑組

合使用。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中該至少一種其他藥劑係選自由以下組成之群：阿巴卡維(abacavir)、阿紮那韋(atazanavir)、比克替拉韋(bictegravir)、卡博替拉韋(cabotegravir)、度魯特韋(dolutegravir)、達魯那韋(darunavir)、多拉韋林(doravirine)、福斯他韋(fostemsavir)、拉米夫定(lamivudine)、馬拉韋羅(maraviroc)、利匹韋林(rilpiverine)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋艾酚胺(tenofovir afenamide)、S-648414、GSK3640254、抗體N6LS及GSK3739937/VH3739937。

【請求項9】

如請求項7之用途，其中該至少一種其他藥劑係選自由以下組成之群：度魯特韋、拉米夫定、福斯他韋、卡博替拉韋、抗體N6LS及GSK3739937/ VH3739937。

【請求項10】

如請求項4的用途，其中該藥物係用於經皮下注射之投與。

【請求項11】

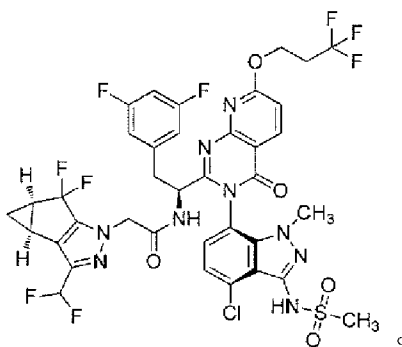
如請求項7之用途，其中該至少一種其他藥劑係卡博替拉韋。

【請求項12】

如請求項7之用途，其中該至少一種其他藥劑係度魯特韋。

【請求項13】

一種化合物，其係：

**【請求項14】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項13之化合物，進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項15】

如請求項14之組合物，其適用於經口投與、適用於肌內注射或適用於皮下注射。

【請求項16】

一種如請求項13之化合物的用途，其用於製造用於治療人類之HIV感染之藥物。

【請求項17】

如請求項16的用途，其中該藥物係用於經口投與。

【請求項18】

如請求項16的用途，其中該藥物係用於經肌內注射之投與。

【請求項19】

如請求項16的用途，其中該藥物係用於經皮下注射之投與。

【請求項20】

如請求項16之用途，其中該藥物進一步包含至少一種用於治療人類之HIV感染的其他藥劑或與至少一種用於治療人類之HIV感染的其他藥劑組合使用。

【請求項21】

如請求項20之用途，其中該至少一種其他藥劑係選自由以下組成之群：阿巴卡維(abacavir)、阿紮那韋(atazanavir)、比克替拉韋(bictegravir)、卡博替拉韋(cabotegravir)、度魯特韋(dolutegravir)、達魯那韋(darunavir)、多拉韋林(doravirine)、福斯他韋(fostemsavir)、拉米夫定(lamivudine)、馬拉韋羅(maraviroc)、利匹韋林(rilpiverine)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋艾酚胺(tenofovir afenamide)、S-648414、GSK3640254、抗體N6LS及GSK3739937/VH3739937。

【請求項22】

如請求項20之用途，其中該至少一種其他藥劑係選自由以下組成之群：度魯特韋、拉米夫定、福斯他韋、卡博替拉韋、抗體N6LS及GSK3739937/VH3739937。

【請求項23】

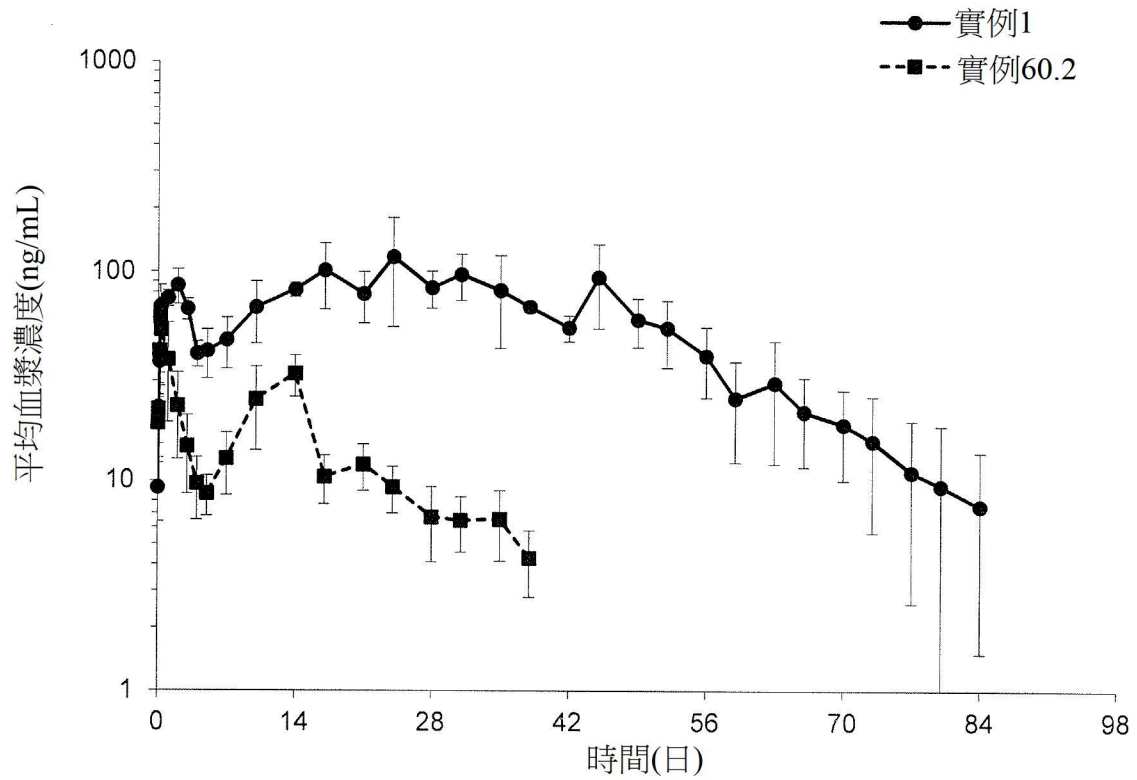
如請求項20之用途，其中該至少一種其他藥劑係卡博替拉韋。

【請求項24】

如請求項20之用途，其中該至少一種其他藥劑係度魯特韋。

【發明圖式】

以20 mg/kg進行單次SC注射後雄性Wistar Han大鼠中之平均血漿濃度-時間情況(N = 3/時間點)



【圖1】