200819126

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：95139679

※ 申請日期：95.10.27　　※IPC 分類：~~C07D~~; A61K 31/397 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

HIV整合酶(INTEGRASE)抑制劑

HIV INTEGRASE INHIBITORS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美國默克大藥廠

MERCK & CO., INC.

代表人：（中文/英文）

唐娜 L 瑪吉歐圖

MARGIOTTO, DONNA L.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 喬瑟夫　P　瓦卡
   VACCA, JOSEPH P.
2. 約翰　S　魏
   WAI, JOHN S.
3. 琳達　S　斐恩
   PAYNE, LINDA S.
4. 李察　C　A　艾薩斯
   ISAACS, RICHARD C.A.
5. 韓韋
   HAN, WEI
6. 瑪麗莎　艾吉伯斯頓
   EGBERTSON, MELISSA
7. 李察　帕西多
   PRACITTO, RICHARD

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.
3. 美國　U.S.A.
4. 美國　U.S.A.
5. 中華人民共和國　P.R.C.
6. 美國　U.S.A.
7. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☑ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.美國；2005年05月10日；60/679.431

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於羥基多氫2,6-嗪啶二酮化合物之三環類似物及其醫藥學上可接受之鹽、其合成及其用作HIV整合酶抑制劑之用途。本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽適用於預防或治療HIV感染及預防或治療或延緩AIDS發作。

【先前技術】

指定為反轉錄病毒之人類免疫缺陷病毒(HIV)(尤其為稱為HIV 1型(HIV-1)病毒及2型(HIV-2)病毒之菌株)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。此病毒先前被稱作LAV、HTLV-III或ARV。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。咸信在以下三個步驟中由整合酶來介導整合作用：組裝具有病毒DNA序列之穩定核蛋白複合體；自線性前病毒DNA之3'末端裂解兩個核苷酸；在宿主標靶位點形成之交錯切口處共價接合前病毒DNA之凹陷3' OH末端。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。

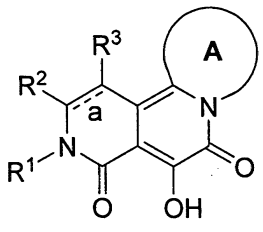
HIV之核苷酸定序顯示在一個開放閱讀框架中存在pol基因[Ratner, L.等人，Nature, 313, 277(1985)]。胺基酸序列同源性提供pol序列編碼反轉錄酶、整合酶及HIV蛋白酶之

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。

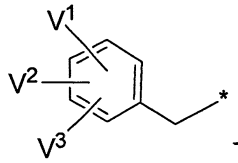
已知用作HIV複製抑制劑之某些抗病毒化合物為治療AIDS及類似疾病之有效藥劑，其包括諸如疊氮胸苷(azidothymidine，AZT)及依法韋侖(efavirenz)之反轉錄酶抑制劑及諸如印地那韋(indinavir)及奈非那韋(nelfinavir)之蛋白酶抑制劑。本發明之化合物為HIV整合酶抑制劑及HIV複製抑制劑。對活體外整合酶及細胞中HIV複製之抑制作用係抑制由重組整合酶在HIV感染細胞中活體外催化之鏈轉移反應的直接結果。本發明之特定優點為對HIV整合酶及HIV複製之高度特異性抑制。

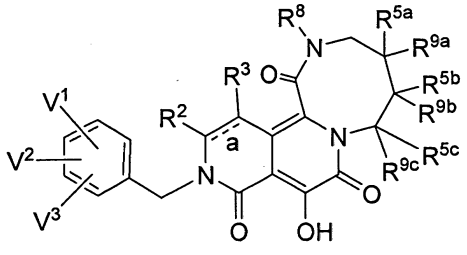
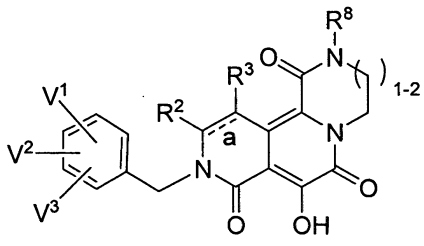
【發明內容】

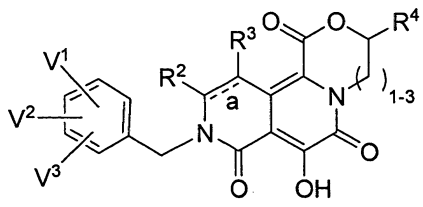
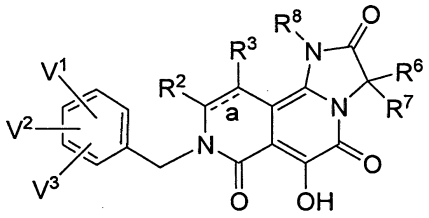
本發明係關於羥基多氫-2,6-嗦啶二酮化合物之三環類似物。該等化合物適用於以化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物(適當時)形式或以醫藥組合物成分(無論是否與其他HIV/AIDS抗病毒劑、抗感染劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗組合)之形式抑制HIV整合酶、預防HIV感染、治療HIV感染及預防、治療及延緩AIDS及/或ARC發作。更特定言之，本發明包括式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽：



(I)；

其中R^1為  且環A為5至9員雜環以提供選自由下列各物組成之群之化合物：

 (IIa)、  (IIb)、

 (IIc)、  (IId)，

及其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^2及R^3各自獨立為H或C_{1-4}烷基；

R^4為(1)H、(2)C_{1-4}烷基或(3)經OH或$OC(O)R^A$取代之C_{1-4}烷基；

R^{5a}為H、C_{1-4}烷基、OH或-HetR；

R^{9a}為H或C_{1-4}烷基；

或者，R^{5a}與R^{9a}一起形成側氧基；

R^{5b}為H、C_{1-4}烷基或OH；

R^{9b}為H或C_{1-4}烷基；

R^{5c}為H、C_{1-4}烷基或經OH取代之C_{1-4}烷基；

R^{9c}為H或C_{1-4}烷基；

或者，R^{5c}與R^{9c}一起形成$=CH_2$；

其限制條件為當R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}中之一者不為H或C_{1-4}烷基時，則R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}中之另外兩者為H或C_{1-4}烷基；

R^6及R^7中之一者為H、C_{1-4}烷基或經OH取代之C_{1-4}烷基，且R^6及R^7中之另一者為H或C_{1-4}烷基；

R^8為(1)H；(2)C_{1-4}烷基；(3)C_{1-4}鹵代烷基；(4)經OH、O-C_{1-4}烷基、$N(R^A)R^B$、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A、$S(O)R^A$、SO_2R^A、$SO_2N(R^A)R^B$、$N(R^A)C(O)R^B$、$N(R^A)SO_2R^B$或$OC(O)R^A$取代之C_{1-4}烷基；(5)C_{1-4}伸烷基-HetC；或(6)C_{1-4}伸烷基-HetR；

HetC為5或6員雜芳環，其含有獨立選自1至3個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子之總共1至3個雜原子，其中該雜芳環視情況經1或2個各自獨立為C_{1-4}烷基、OH、O-C_{1-4}烷基、鹵素、CN、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、$C(O)OR^A$或SO_2R^A之取代基取代；

HetR為5或6員飽和雜環，其含有選自1至2個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子之總共1至2個雜原子，其中S原子視情況為S(O)或SO_2，其中該飽和雜環視情況經1至2個各自獨立為C_{1-4}烷基、側氧基、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A或SO_2R^A之取代基取代；

各R^A獨立為H或C_{1-4}烷基；

各R^B獨立為H或C_{1-4}烷基；

V^1及V^2各自獨立為：(1)H、(2)C_{1-4}烷基、(3)OH、(4)O-C_{1-4}烷基、(5)C_{1-4}鹵代烷基、(6)O-C_{1-4}鹵代烷基、(7)鹵素、(8)CN、(9)$N(R^A)R^B$、(10)$C(O)N(R^A)R^B$、(11)$C(O)R^A$、(12)$C(O)OR^A$、(13)SR^A、(14)$S(O)R^A$、(15)SO_2R^A、(16)$N(R^A)SO_2R^B$、(17)$N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$、

(18)$N(R^A)C(O)R^B$ 、 (19)$N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ 、 (20)HetD、(21)HetZ或(22)C(O)-HetZ，

其中：

HetD為5或6員雜芳環，其含有獨立選自1至3個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子之總共1至3個雜原子，其中該雜芳環視情況經1或2個各自獨立為C_{1-4}烷基、OH、O-C_{1-4}烷基、鹵素、CN、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、$C(O)OR^A$或SO_2R^A之取代基取代，

HetZ為5或6員飽和雜環，其含有選自1至2個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子之總共1至2個雜原子，其中S原子視情況為S(O)或SO_2，其中該飽和雜環視情況經1至2個各自獨立為C_{1-4}烷基、側氧基、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A或SO_2R^A之取代基取代，

且其限制條件為當HetZ經由C(O)部分連接至化合物之剩餘部分時，則HetZ係經由環N原子連接至C(O)；

或者，V^1及V^2分別位於苯基環中之相鄰碳上且一起形成亞甲基二氧基或伸乙基二氧基；且

V^3為(1)H、(2)C_{1-4}烷基、(3)O-C_{1-4}烷基、(4)C_{1-4}鹵代烷基、(5)O-C_{1-4}鹵代烷基或(6)鹵素。

本發明亦包括含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本發明進一步包括治療AIDS、延緩AIDS發作、預防AIDS、預防HIV感染及治療HIV感染的方法。

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。

【實施方式】

本發明包括上述式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽。該等化合物及其醫藥學上可接受之鹽為HIV整合酶抑制劑(例如HIV-1整合酶抑制劑)。

本發明之第一實施例(或者在本文中稱為"實施例E1")為選自由下列各物組成之群之化合物：式IIa化合物、式IIb化合物、式IIc化合物、式IId化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環中之鍵"$\overset{a}{\text{----}}$"為單鍵；

R^2及R^3各自獨立為H或CH_3；

R^4為(1)H、(2)CH_3、(3)CH_2CH_3、(4)$CH_2CH_2CH_3$、(5)$CH(CH_3)_2$、(6)$(CH_2)_{1-3}$-OH或(7)$(CH_2)_{1-3}$-$OC(O)R^A$；

R^{5a}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、OH或-HetR；

R^{9a}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$；

或者，R^{5a}與R^{9a}一起形成側氧基；

R^{5b}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$或OH；

R^{9b}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$；

R^{5c}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$或$(CH_2)_{1-3}$-OH；

R^{9c}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$；

或者，R^{5c}與R^{9c}一起形成=CH_2；

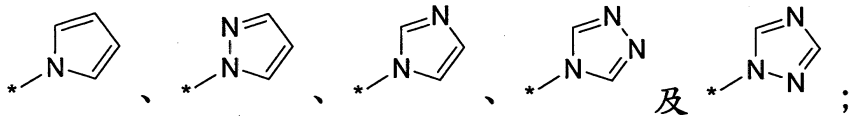
其限制條件為當R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}中之一者不為H、CH_3、

CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$時，則R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}中之另外兩者為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$；

R^6及R^7中之一者為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$或$(CH_2)_{1-3}$-OH，且R^6及R^7中之另一者為H或CH_3；

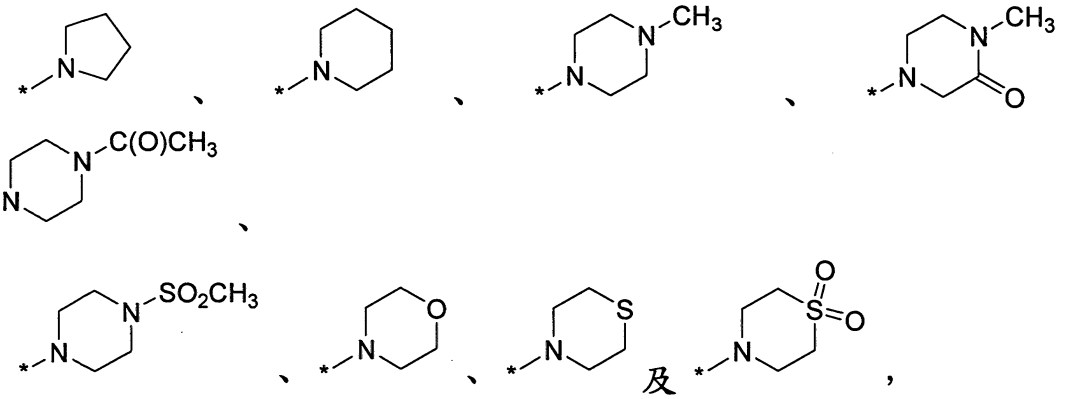
R^8為(1)H；(2)CH_3；(3)CH_2CH_3；(4)$CH_2CH_2CH_3$；(5)$CH(CH_3)_2$；(6)$CH_2CH_2CH_2CH_3$；(7)$C(CH_3)_3$；(8)$CH_2CH(CH_3)_2$；(9)$CH(CH_3)CH_2CH_3$；(10)CF_3；(11)CH_2CF_3；(12)$(CH_2)_{2-4}$-U，其中U為OH、OCH_3、$N(R^A)R^B$、$N(R^A)C(O)R^B$、$N(R^A)SO_2R^B$或$OC(O)R^A$；(13)$(CH_2)_{1-4}$-V，其中V為$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A、$S(O)R^A$、SO_2R^A或$SO_2N(R^A)R^B$；(14)$(CH_2)_{2-4}$-HetC或(15)$(CH_2)_{2-4}$-HetR；

HetC為選自由下列各物組成之群之5員雜芳環：



；

HetR為選自由下列各物組成之群之5或6員飽和雜環：



，

HetC及HetR中之星號*表示與分子剩餘部分之連接點；

各R^A獨立為H或CH_3；

各R^B獨立為H或CH_3；

V^1及V^2各自獨立為(1)H、(2)CH_3、(3)CF_3、(4)OH、(5)OCH_3、(6)Cl、Br或F、(7)CN、(8)$C(O)NH_2$、(9)$C(O)NH(CH_3)$、(10)$C(O)N(CH_3)_2$或(11)SO_2CH_3；且

V^3為H、Cl、Br、F、CH_3或OCH_3。

本發明之第二實施例(實施例E2)為選自由實例1至64中所述之化合物及實例38之R及S對映異構體組成之群的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此實施例之一態樣為選自由實例1至9中所述之化合物組成之群的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此實施例之另一態樣為選自由實例10至64中所述之化合物、實例38之R對映異構體及實例38之S對映異構體組成之群的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第三實施例(實施例E3)為如初始定義或如任何前述實施例或態樣中所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物或其鹽係大體上純的。如本文所用，"大體上純"意謂化合物或其鹽以至少約90 wt.%(例如約95 wt.%至100 wt.%)、較佳為至少約95 wt.%(例如約98 wt.%至100 wt.%)、更佳為至少約99 wt.%且最佳為100 wt.%之量存在(例如存在於自化學反應或代謝過程分離之產物中)。化合物及鹽之純度程度可使用標準分析方法來測定。具有100%純度之化合物或鹽可替代性地描述為如由一或多種標準分析方法所測定不含可偵測量之雜質的物

質。就具有一或多個不對稱中心且可以立體異構體之混合物形式存在的本發明化合物而言，大體上純的化合物可為大體上純的立體異構體之混合物或大體上純的個別非對映異構體或對映異構體。

本發明之其他實施例包括以下各物：

(a) 包含有效量之式I化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

(b) 包含藉由組合(例如混合)有效量之式I化合物及醫藥學上可接受之載劑所製備之產物的醫藥組合物。

(c) (a)或(b)之醫藥組合物，其進一步包含有效量之選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的抗HIV劑。

(d) (c)之醫藥組合物，其中該抗HIV劑為選自由HIV蛋白酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑及核苷HIV反轉錄酶抑制劑組成之群之抗病毒劑。

(e) (i)式I化合物與(ii)選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群之抗HIV劑的醫藥組合，其中式I化合物及抗HIV劑各自以使得該組合可有效抑制HIV整合酶、治療或預防HIV感染或治療、預防或延緩AIDS發作的量使用。

(f) (e)之組合，其中該抗HIV劑為選自由HIV蛋白酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑及核苷HIV反轉錄酶抑制劑組成之群之抗病毒劑。

(g) 一種在有需要之受檢者中抑制HIV整合酶之方法，

其包含向受檢者投與有效量之式I化合物。

(h) 一種在有需要之受檢者中治療或預防HIV感染之方法，其包含向受檢者投與有效量之式I化合物。

(i) (h)之方法，其中與有效量之至少一種選自由HIV蛋白酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑及核苷HIV反轉錄酶抑制劑組成之群之抗病毒劑組合投與式I化合物。

(j) 一種在有需要之受檢者中治療、預防或延緩AIDS發作之方法，其包含向受檢者投與有效量之式I化合物。

(k) (j)之方法，其中與有效量之至少一種選自由HIV蛋白酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑及核苷HIV反轉錄酶抑制劑組成之群之抗病毒劑組合投與該化合物。

(l) 一種在有需要之受檢者中抑制HIV整合酶之方法，其包含向受檢者投與(a)、(b)、(c)或(d)之醫藥組合物或(e)或(f)之組合。

(m) 一種在有需要之受檢者中治療或預防HIV感染之方法，其包含向受檢者投與(a)、(b)、(c)或(d)之醫藥組合物或(e)或(f)之組合。

(n) 一種在有需要之受檢者中治療、預防或延緩AIDS發作之方法，其包含向受檢者投與(a)、(b)、(c)或(d)之醫藥組合物或(e)或(f)之組合。

本發明亦包括(i)用於以下用途、(ii)用作用於以下用途之藥物或(iii)用於製備用於以下用途之藥物的本發明化合物：(a)抑制HIV整合酶，(b)治療或預防HIV感染或(c)治療、預防或延緩AIDS發作。在該等用途中，本發明化合

物可視情況與一或多種選自HIV抗病毒劑、抗感染劑及免疫調節劑之抗HIV劑組合使用。

本發明之額外實施例包括如上文(a)-(n)中所述之醫藥組合物、組合及方法及如前述段落中所述之用途，其中所用之本發明化合物為如上所述之化合物之實施例或態樣之一中的化合物。在所有該等實施例中，化合物可視情況以醫藥學上可接受之鹽形式使用。

如本文所用，術語"烷基"係指具有指定範圍內之碳原子數的任何直鏈或支鏈烷基。因此，舉例而言，"C_{1-6}烷基"(或"C_1-C_6烷基")係指所有己基烷基及戊基烷基異構體以及正、異、第二及第三丁基、正及異丙基、乙基及甲基。作為另一實例，"C_{1-4}烷基"係指正、異、第二及第三丁基、正及異丙基、乙基及甲基。

術語"伸烷基"係指具有指定範圍內之碳原子數的任何二價直鏈或支鏈脂族烴基(或者"烷二基")。因此，舉例而言，"-C_{1-6}伸烷基-"係指任何C_1至C_6直鏈或支鏈伸烷基。與本發明尤其相關之一類伸烷基為-$(CH_2)_{1-6}$-，且尤其相關之子類包括-$(CH_2)_{1-4}$-、-$(CH_2)_{1-3}$-、-$(CH_2)_{1-2}$-及-CH_2-。亦相關者為伸烷基-$CH(CH_3)$-。

術語"C(O)"係指羰基。術語"$S(O)_2$"及"SO_2"各自係指磺醯基。術語"S(O)"係指亞磺醯基。

鍵末端之符號"*"係指官能基或其他化學部分與作為其部分之分子剩餘部分的連接點。

術語"鹵素"(或"鹵基")係指氟、氯、溴及碘(或者稱為氟

基、氯基、溴基或碘基)。

術語"鹵代烷基"係指如上文所定義之烷基，其中氫原子中之一或多者經鹵素(亦即F、Cl、Br及/或I)置換。因此，舉例而言，"C_{1-6}鹵代烷基"(或"C_1-C_6鹵代烷基")係指具有一或多個鹵素取代基之如上文所定義之C_1至C_6直鏈或支鏈烷基。術語"氟烷基"具有類似意義，其例外為鹵素取代基僅限於氟基。合適氟烷基包括$(CH_2)_{0-4}CF_3$系列(亦即三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟正丙基等)。

除非相反明確說明，否則本文所引用之所有範圍均為包涵性。舉例而言，描述為含有"1至3個雜原子"之雜環意謂該環可含有1、2或3個雜原子。亦應瞭解本文所引用之任何範圍均在其範疇內包括該範圍內之所有子範圍。

當任何變數(例如R^A或R^B)在任何組份或式I或在描繪及描述本發明化合物之任何其他式中出現一次以上時，在每次出現時其定義均與其在其他每次出現時之定義無關。另外，僅在取代基及/或變數之組合導致穩定化合物時，方允許該等組合。

術語"經取代"(例如在"視情況經1至5個取代基取代....."中)包括以指定取代基單及多取代，其程度為化學上允許該單及多取代(包括在相同位點處之多取代)。除非相反明確說明，否則允許在環中之任何原子上以指定取代基取代，其限制條件為化學上允許該環取代且其導致穩定化合物。

任何本文所定義之各種碳環及雜環及環系統均可在任何

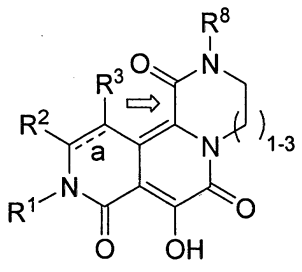
環原子(亦即任何碳原子或任何雜原子)處連接至化合物之剩餘部分，其限制條件為產生穩定化合物。

"穩定"化合物為可經製備並分離且其結構及特性在足以允許將該化合物用於本文所述目的(例如治療性或預防性投與至受檢者)之時期內保持或可經致使其基本上保持不變的化合物。

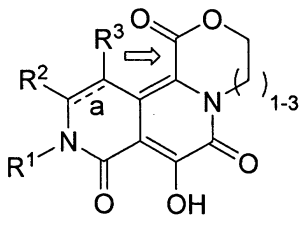
由於取代基及取代模式之選擇，因此某些本發明化合物可具有不對稱中心且可以立體異構體之混合物形式或個別非對映異構體或對映異構體之形式存在。該等化合物之所有異構形式(無論經分離或呈混合物)均在本發明之範疇內。

如一般熟習此項技術者所認識，某些本發明化合物可以互變異構體之形式存在。該等化合物之所有互變異構形式(無論經分離或呈混合物)均在本發明之範疇內。

某些本發明化合物可呈現由於存在阻礙圍繞鍵自由旋轉之龐大取代基而導致的對掌性。該等旋轉對映異構體即所謂滯轉異構體，且相互轉化可足夠緩慢以允許其分離及表徵。例如參見J. March, **Advanced Organic Chemistry**，第4版，John Wiley & Sons, 1992，第101-102頁；及Ahmed等人，*Tetrahedron* 1998, 13277。舉例而言，如下文結構A及B所例示之某些本發明化合物(其中存在足夠位阻以沿箭頭所指定之鍵旋轉)允許分離對映異構體，例如使用對掌性固定相上之管柱層析。本發明包括單獨及呈混合物形式之由式I涵蓋之化合物的滯轉異構體。



(A)



(B)

本發明化合物適用於抑制HIV整合酶(例如HIV-1整合酶)、預防或治療HIV感染及預防、治療或延緩後續病理病症(諸如AIDS)之發作。預防AIDS、治療AIDS、延緩AIDS發作、預防HIV感染或治療HIV感染係定義為包括(但不限於)治療以下多種HIV感染狀態：AIDS、ARC(AIDS相關綜合症)、對HIV之有症狀及無症狀的實際性或潛在性暴露。舉例而言，本發明化合物適用於治療在以諸如輸血、體液交換、叮咬、意外針刺或在外科手術期間暴露於患者血液之方式而可能暴露於HIV後的HIV感染。

本發明化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式投與。術語"醫藥學上可接受之鹽"係指具有母體化合物之效用且在生物學或其他方面並非不當(例如無毒亦對其受體無害)的鹽。合適之鹽包括酸加成鹽，其例如可藉由將本發明化合物之溶液與醫藥學上可接受之酸(諸如鹽酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸或苯甲酸)之溶液混合而形成。某些本發明化合物具有酸性部分，在此情況下其合適之醫藥學上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽)及與合適有機配位基形成之鹽(諸如四級銨鹽)。另外，在存在酸(-COOH)或醇基團之情況下，醫藥學上可接受之酯可用於修飾化合物之溶解性或水解特徵。

關於本發明化合物之術語"投與"意謂對需要治療或預防之個體提供化合物或化合物之前藥。當本發明化合物或其前藥與一或多種其他活性劑(例如適用於預防或治療HIV感染或AIDS之抗病毒劑)組合提供時，"投與"應理解為包括在同一時間或不同時間提供化合物或前藥及其他藥劑。當在同一時間投與組合之藥劑時，其可於單一組合物中一起投與或其可單獨投與。

如本文所用，術語"組合物"意欲涵蓋包含特定成分之產物，以及由組合特定成分而直接或間接產生之任何產物。

"醫藥學上可接受"意謂醫藥組合物之成分必須彼此相容且對其受體無害。

如本文所用之術語"受檢者"(或者"患者")係指已作為治療、觀察或實驗對象之動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類。

如本文所用之術語"有效量"意謂在組織、系統、動物或人類中引起研究者、獸醫、醫生或其他臨床醫師所尋求之生物學或醫學反應的活性化合物或醫藥劑之量。在一實施例中，有效量為用於緩和所治療疾病或病症之症狀的"治療有效量"。在另一實施例中，有效量為用於預防所預防疾病或病症之症狀的"預防有效量"。該術語在本文中亦包括足以抑制HIV整合酶且藉此引起所尋求之反應的活性化合物之量(亦即"抑制有效量")。當活性化合物(亦即活性成分)係以鹽形式投與時，活性成分之量係關於化合物之游離酸或游離鹼形式。

出於抑制HIV整合酶、預防或治療HIV感染或預防或治療或延緩AIDS發作之目的，視情況呈鹽形式之本發明化合物可藉由任何使活性劑與藥劑作用位點產生接觸的方式投與。以個別治療劑或與治療劑組合之形式，其可以任何可使用之習知方式結合醫藥品一起投與。其可單獨投與，但通常係與基於所選投藥途徑及標準醫藥實踐而選擇之醫藥載劑一起投與。舉例而言，本發明化合物可以含有有效量之化合物及習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑的醫藥組合物之單位劑量的形式，經口、非經腸(包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術)、藉由吸入噴霧或經直腸投與。適於經口投藥之液體製劑(例如懸浮液、糖漿、酒劑及其類似物)可根據此項技術中已知之技術來製備且可使用任何常用介質，諸如水、二醇、油、醇及其類似物。適於經口投藥之固體製劑(例如粉劑、丸劑、膠囊及錠劑)可根據此項技術中已知之技術來製備且可使用諸如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物之固體賦形劑。非經腸組合物可根據此項技術中已知之技術來製備且通常使用無菌水作為載劑且視情況使用其他成分，諸如溶解助劑。可注射溶液可根據此項技術中已知之方法來製備，其中載劑包含生理食鹽水溶液、葡萄糖溶液或含有生理食鹽水與葡萄糖之混合物的溶液。對於適用於製備本發明之醫藥組合物之方法及適用於該等組合物中之成分的進一步描述在**Remington's Pharmaceutical Sciences**，第18版，A. R. Gennaro編，

Mack Publishing Co., 1990及**Remington - The Science and Practice of Pharmacy**，第21版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005中提供。

本發明化合物可以單劑量或分劑量形式以每天約0.001至約1000 mg/kg哺乳動物(例如人類)體重之劑量範圍經口投與。一個較佳劑量範圍為單劑量或分劑量形式之經口每天約0.01至約500 mg/kg體重。另一較佳劑量範圍為單劑量或分劑量形式之經口每天約0.1至約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患者進行症狀調節。用於任何特定患者之特定劑量及給藥頻率可有所變化且取決於多種因素，包括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、總體健康、性別、飲食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病症之嚴重性及經受治療之主體。

如上所述，本發明亦係關於具有一或多種抗HIV劑之本發明HIV整合酶抑制劑化合物用於治療HIV感染或AIDS之用途。"抗HIV劑"為可直接或間接有效抑制HIV整合酶或HIV複製或感染所必需之另一種酶、治療或預防HIV感染及/或治療、預防或延緩AIDS發作的任何藥劑。應瞭解，抗HIV劑可有效治療、預防或延緩HIV感染或AIDS之發作及/或自其產生或與其相關之疾病或病症。舉例而言，本

發明化合物可與有效量之一或多種適用於治療HIV感染或AIDS之HIV抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或疫苗(諸如WO 01/38332之表1或WO 02/30930之表格中所揭示者)有效組合投與(在暴露前及/或暴露後之時期)。與本發明化合物組合使用之合適HIV抗病毒劑例如包括HIV蛋白酶抑制劑(例如印地那韋、阿紮那韋(atazanavir)、洛匹那韋(lopinavir)，視情況具有利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)或奈非那韋(nelfinavir))、核苷HIV反轉錄酶抑制劑(例如阿巴卡韋(abacavir)、拉米夫定(lamivudine，3TC)、齊多夫定(zidovudine，AZT)或替諾福韋(tenofovir))及非核苷HIV反轉錄酶抑制劑(例如依法韋侖(efavirenz)或奈韋拉平(nevirapine))。應瞭解，本發明化合物與HIV抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或疫苗之組合的範疇並不限於前述物質或WO 01/38332及WO 02/30930中上述表格中之列表，但原則上包括與適用於治療HIV感染或AIDS之任何醫藥組合物的任何組合。HIV抗病毒劑及其他藥劑通常以如此項技術所報導之其習知劑量範圍及方案而用於該等組合中，例如包括**Physicians' Desk Reference**，第58版，Thomson PDR, 2004或其第59版，2005中所述之劑量。本發明化合物在該等組合中之劑量範圍與上述劑量範圍相同。應瞭解，亦可使用本發明化合物及/或其他藥劑之醫藥學上可接受之鹽(例如硫酸印地那韋)。

本文所用之縮寫包括以下：AcOH=乙酸；BOC或Boc=第三丁氧基羰基；BOP=苯幷三唑-1-基氧基參-(二甲基胺基)

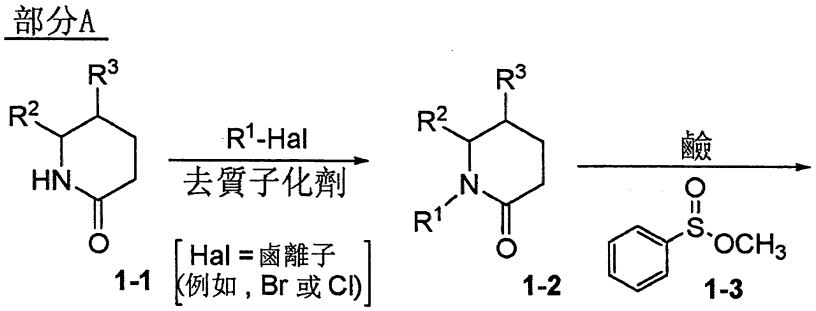
鏻；Bu=丁基；DIPEA=二異丙基乙胺(或休尼格鹼(Hunig's base))；DMF=N,N-二甲基甲醯胺；DMSO=二甲亞碸；dppa=二苯基磷醯基疊氮化物；EDC或EDAC=1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二醯亞胺；ES MS=電噴霧質譜分析；Et=乙基；EtOAc=乙酸乙酯；HOAT=1-羥基-7-氮雜苯幷三唑；HPLC=高效液相層析；LDA=二異丙基醯胺鋰；LHMDS=雙(三甲基矽烷)胺基鋰；Me=甲基；MeOH=甲醇；MTBE=甲基第三丁基醚；NaHMDS=雙(三甲基矽烷)胺基鈉；NMR=核磁共振；TEA=三乙胺；TFA=三氟乙酸；THF=四氫呋喃。

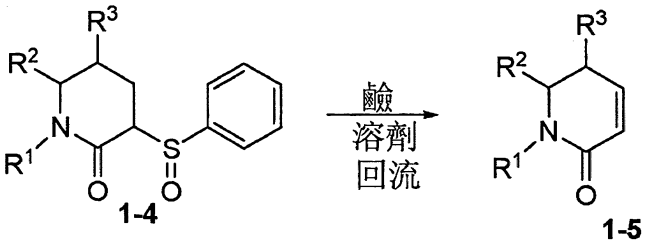
使用易於獲得之起始物質、試劑及習知合成程序，根據下列反應流程及實例或其修正可易於製備本發明化合物。在該等反應中，亦可能利用一般熟習此項技術者對其自身已知但未更詳細提及之變體。此外，根據下列反應流程及實例，製備本發明化合物之其他方法將易於為一般熟習此項技術者所瞭解。除非另外說明，否則所有變數均如上文所定義。

流程1描繪製備適用於製造本發明化合物之5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧酸酯中間物的方法。在該流程之部分A中，使用Jerry March, **Advanced Organic Chemistry**，第3版，John Wiley & Sons, 1985，第377-379頁中所述之方法，可在去質子化劑(例如NaH、NaHMDS或LHMDS)存在下以適當烷基鹵化物對內醯胺**1-1**進行烷基化以得到**1-2**。可根據Meyers等人，*Tet. Lett.* 1995, **36**: 7051-7054中所述之兩個

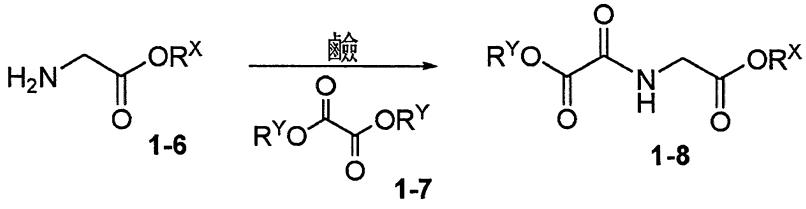
步驟程序將哌啶-2-酮**1-2**轉化為相應的二氫吡啶酮化合物**1-5**，其中可用鹼(例如LHMDS、LDA或Na HMDS)及甲基苯亞磺酸鹽處理內醯胺以得到中間物**1-4**，接著可藉由在高沸點溶劑(例如甲苯或二甲苯)中且視情況在鹼(例如Na_2CO_3或K_2CO_3)存在下加熱來對其進行處理以實現消除反應而得到**1-5**。分別如流程1之部分B中所示，易於由以下步驟製備**1-9**型噁唑：在鹼(例如三級胺，諸如TEA、DIPEA或吡啶)存在下用草酸酯**1-7**醯化胺基酸酯**1-6**以提供經醯化之化合物**1-8**，接著可以Krapcho等人。*J. Heterocyclic Chem.* 1995, **32**, 1693-1702中所述之方式將其環化且脫水(使用諸如P_2O_5之脫水劑)以提供噁唑**1-9**。接著視情況在水或酸(例如AcOH或TFA)存在下(較佳在如"Catalysis of Diels-Alder Reactions in Water and in Hydrogen-Bonding Environments", Wittkopp, A. & Schreiner, P. R., **Chemistry of Dienes and Polyenes**, 2000，第2卷，John Wiley & Sons，第1029-1088頁中所述之水存在下)進行之**1-9**與**1-5**之迪爾-阿德反應(Diels-Alder Reaction)將提供所要嗒啶中間物**1-10**。

流程1

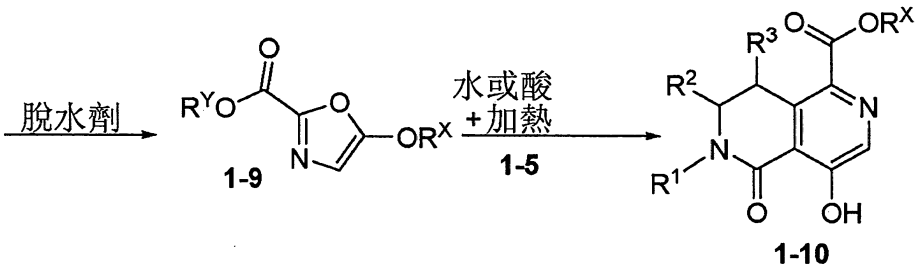




部分B



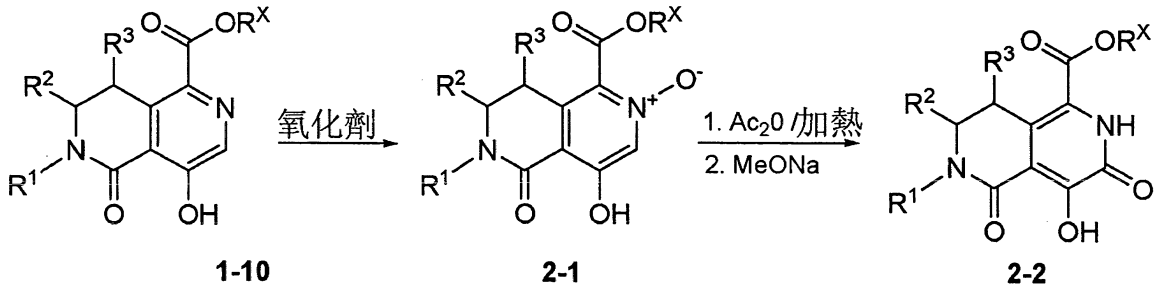
R^X = H, C_{1-6}烷基, 或
經芳基取代之C_{1-6}烷基
R^Y = 烷基



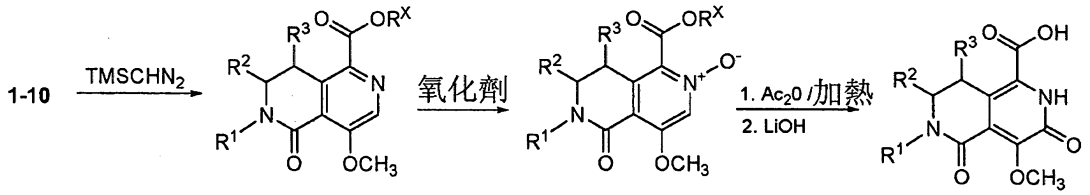
流程2描繪自啥啶中間物**1-10**製備本發明所涵蓋之啥啶羧酸鹽及羧醯胺之方法，其中可如Sharpless等人，*J. Org. Chem.* 1998, 1740及Caron等人，*Tet. Letters* 2000, 2299及其中所引用之參考文獻中所述以合適氧化劑(例如過氧化氫或間氯過苯甲酸)處理中間物**1-10**以獲得N-氧化物**2-1**，可接著如Suzuki等人，*J. Med. Chem.* 1992, **35**, 4045-4053中所述以乙酸酐對其進行處理以實現重排反應而得到O-醯化中間物，且接著以親核試劑(例如烷醇鹽，諸如NaOMe)進行處理以提供所要二側氧基六氫-2,6-啥啶-1-羧酸鹽**2-2**。在需要保護**2-2**上之酚系羥基的本發明化合物之製備中，可用三甲基矽烷基重氮甲烷處理中間物**1-10**以選擇性

提供O-甲基醚。以與將**1-10**轉化為**2-2**中所述類似之方式進行化學轉型作用以提供**2-5**，其可經去保護以得到所要苯酚。

流程2



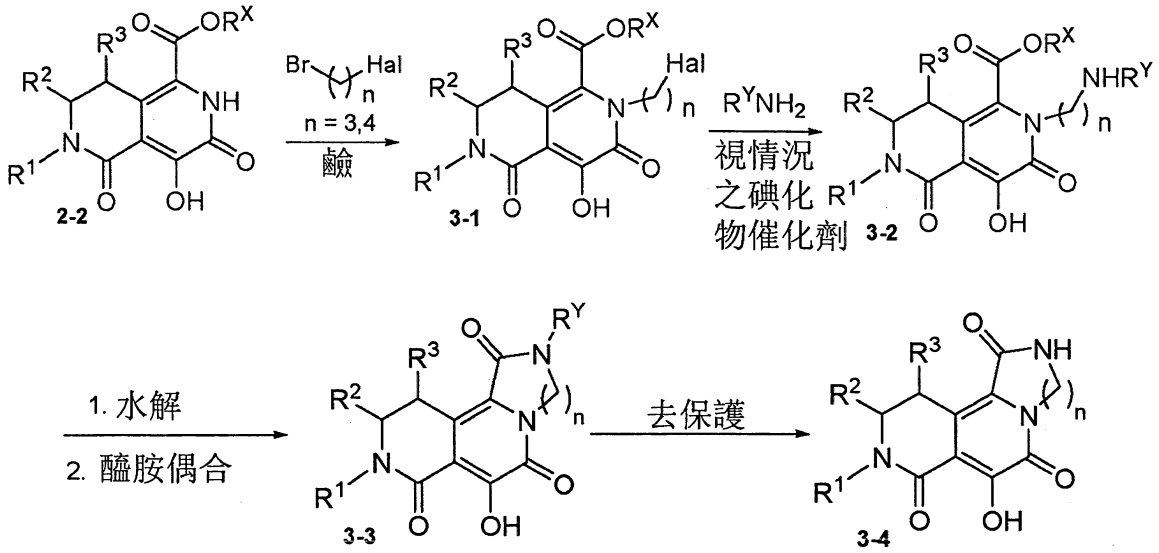
1-10 **2-1** **2-2**



2-3 **2-4** **2-5**

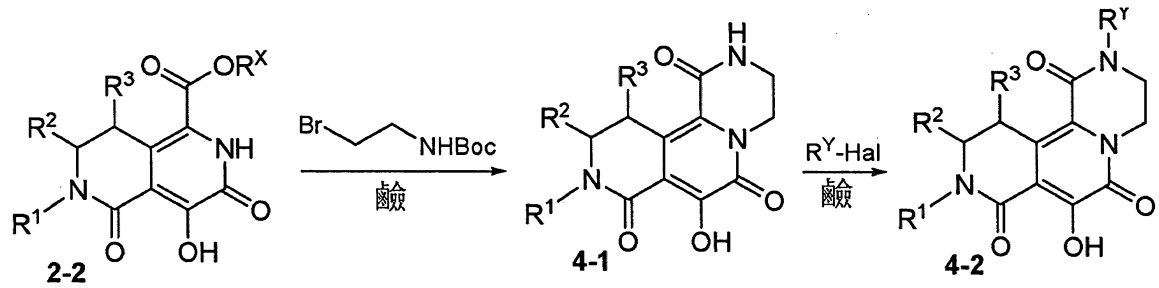
流程3描繪自嗒啶中間物**2-2**製備本發明所涵蓋之二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗒啶**3-3**及**3-4**(n=4)及二氮呼幷[2,1-a]-2,6-嗒啶**3-3**及**3-4**(n=3)的方法，其中以合適鹼(例如烷醇鎂)及合適二鹵代烷烴(例如1-溴-4-氯丁烷或1-溴-3-氯丙烷)處理中間物**2-2**以提供烷基化中間物**3-1**。在有或無碘化物催化劑(例如碘化鉀或四正丁基碘化銨)存在下以一級胺處理鹵化物**3-1**以提供胺基酯中間物**3-2**。對胺基酯**3-2**進行以鹼催化之水解以提供相應之胺基酸，其經醯胺偶合試劑(例如EDC或BOP)處理以提供三環嗒啶產物**3-3**。可在適當條件下移除**3-3**上之R^Y取代基以提供產物**3-4**。

流程3



流程4描繪自嗒啶中間物**2-2**製備本發明所涵蓋之吡嗪幷[2,1-a]-2,6-嗒啶**4-1**及**4-2**的方法，其中以合適鹼(例如烷醇鎂、碳酸銫或碳酸鉀)及經適當保護之α-胺基-β-鹵代烷烴(例如經保護之1-胺基-2-鹵代乙烷，諸如(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯)處理中間物**2-2**以提供三環嗒啶產物**4-1**。以合適鹼及烷基化試劑(例如烷基鹵化物)處理**4-1**以提供**4-2**。

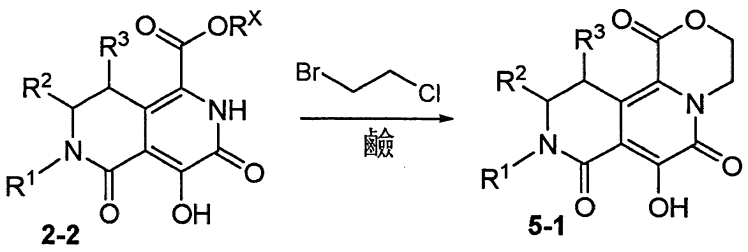
流程4



流程5描繪自嗒啶中間物**2-2**製備本發明所涵蓋之噁嗪幷[2,1-a]-2,6-嗒啶**5-1**的方法，其中以合適鹼(例如烷醇鎂、碳酸銫或碳酸鉀)及合適α,β-二鹵代烷烴(例如二鹵代乙烷，諸如1-溴-2-氯乙烷)處理中間物**2-2**以提供三環嗒啶產物**5-1**。可使用諸如Br-$CH_2CH_2CH_2$-Cl或Br-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-Cl之合適二鹵代烷烴類似地製備噁氮呼基

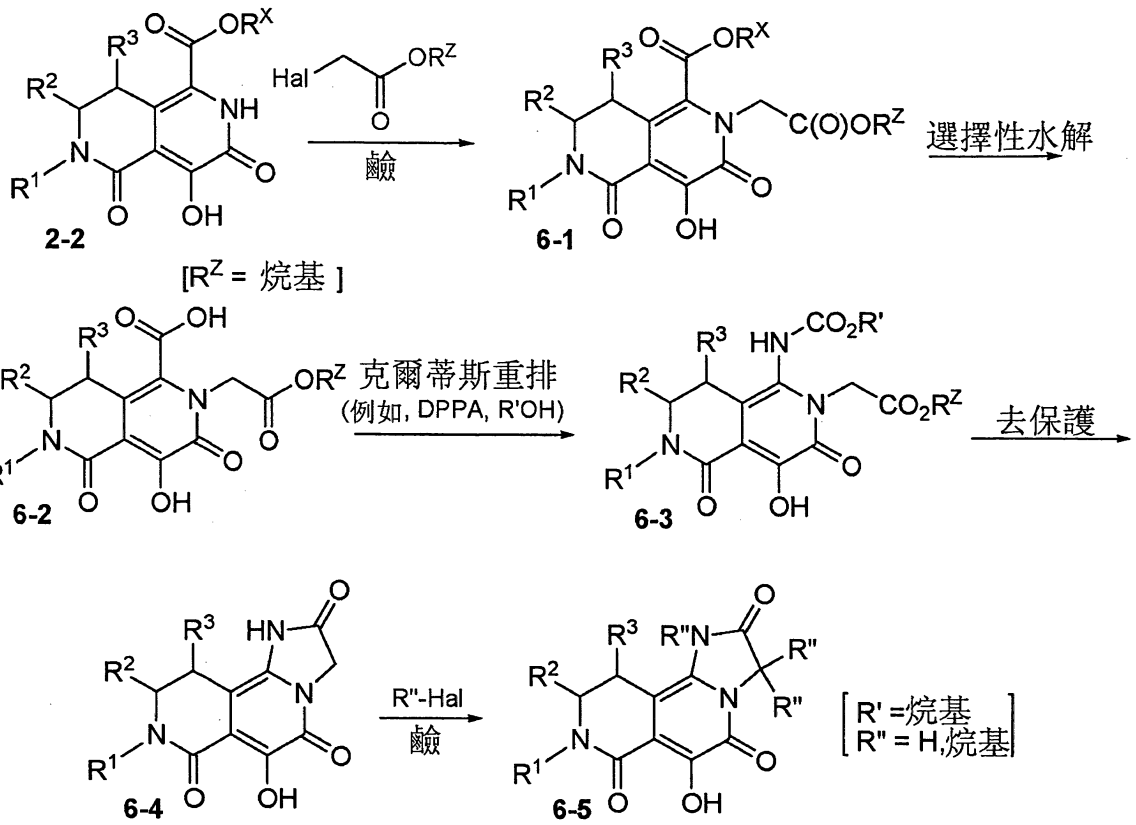
及噁唑啶基類似物。

流程5



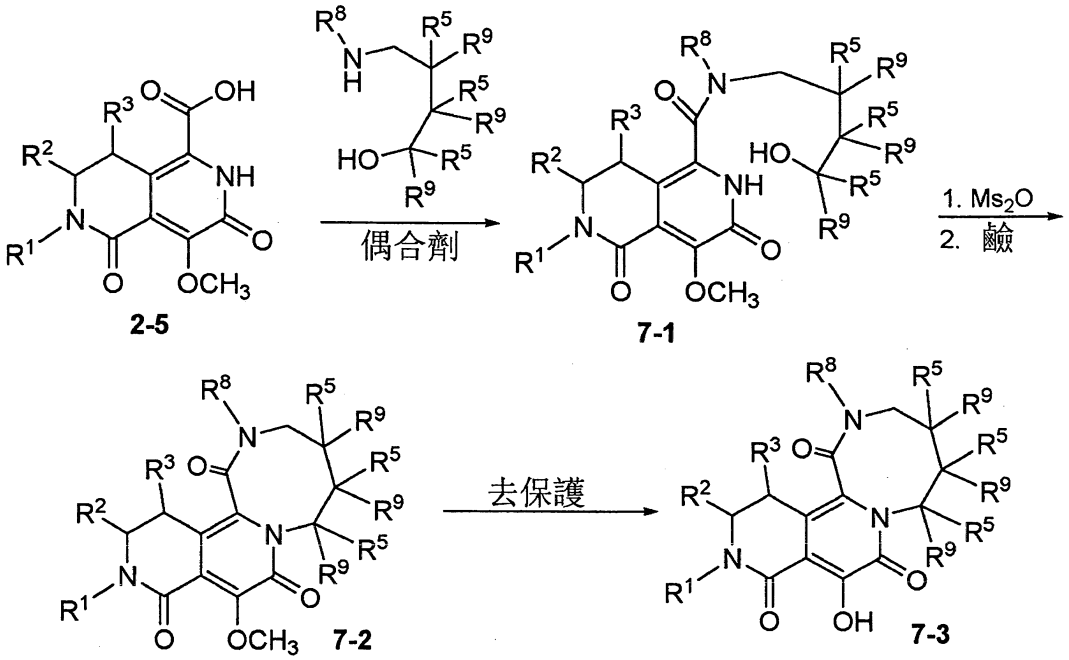
流程6描繪自嗒啶中間物**2-2**製備本發明所涵蓋之咪唑幷[2,1-a]-2,6-嗒啶**6-4**及**6-5**的方法，其中以合適鹼(例如烷醇鎂、碳酸銫或碳酸鉀)及合適之經取代鹵代乙酸烷基酯(例如溴乙酸第三丁酯)處理中間物**2-2**以提供烷基化產物**6-1**。選擇性水解提供嗒啶羧酸**6-2**，其可以J. March, **Advanced Organic Chemistry**，第3版，John Wiley & Sons, 1992，第1091頁中所述之方式經由克爾蒂斯重排(Curtius rearrangement)而轉化為相應之胺基甲酸第三丁酯**6-3**(例如可在無水第三丁醇存在下以二苯基磷醯基疊氮化物處理酸**6-2**以提供胺基甲酸酯**6-3**)。接著可以與T. W. Greene & P. G. M. Wuts, **Protective Groups in Organic Synthesis**，第3版，John Wiley & Sons, 1999中所述條件類似之方式用酸(例如HCl或TFA)處理胺基甲酸酯**6-3**以提供三環嗒啶衍生物**6-4**。在鹼(例如NaH、NaHMDS、LHMDS或LDA)存在下以合適烷基化劑(例如烷基鹵化物、溴乙酸烷基酯或苯甲基氧基烷基鹵化物)處理**6-4**以提供產物**6-5**。R''側鏈上進一步習知之官能基相互轉化可提供本發明之額外化合物。

流程6



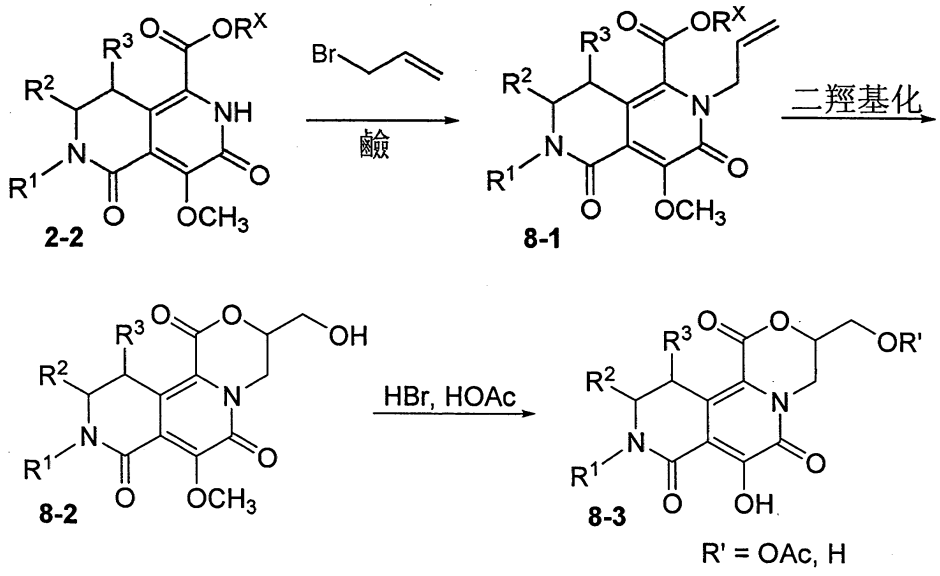
流程7描繪自嗪啶中間物**2-5**製備3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗪啶-1,8,10(11H)-三酮**7-3**之方法，其中以合適之經取代胺基醇及醯胺偶合試劑(例如EDC或BOP)處理中間物**2-5**以提供醯胺產物**7-1**。以烷基或芳基磺酸酐(例如甲烷磺酸酐)，繼而以合適鹼(例如碳酸銫)相繼處理**7-1**以提供三環嗪啶衍生物**7-2**。在側鏈R^a至R^g上之進一步標準官能基相互轉化及甲醚保護基之移除提供目標抑制劑**7-3**。

流程7



流程8描繪自啥啶中間物**2-2**製備噁嗪幷[2,1-a]-2,6-啥啶的方法，其中以合適鹼(例如烷醇鎂、碳酸銫或碳酸鉀)及合適之烯丙基鹵化物(例如烯丙基溴)處理中間物**2-2**以提供經烯丙基化之啥啶產物**8-1**。對末端烯烴進行四氧化鐵催化之二羥基化作用(VanRheenen等人。Tet. Lett. 1973, **1976**)，繼而進行分子內環化以提供中間物噁嗪幷啥啶**8-2**。對**8-2**上之甲醚保護基去保護以提供目標化合物**8-3**。

流程8

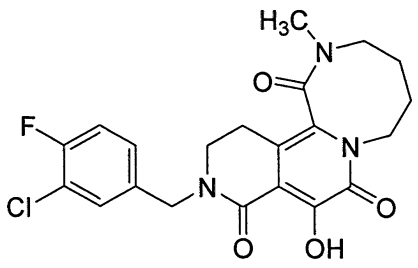


在前述流程中所述之製備本發明化合物之方法中，各種部分及取代基中之官能基(除前述流程中已明確提到者之外)在所用反應條件下及/或在所用試劑存在下可具有敏感性或反應性。該敏感性/反應性可干擾所要反應之進程，從而減少所要產物之產量或甚至可能阻礙其形成。因此，可能必需或需要保護任何相關分子上之敏感性或反應性基團。可藉助於習知保護基(諸如**Protective Groups in Organic Chemistry**, J.F.W. McOmie編，Plenum Press, 1973及T.W. Greene & P.G.M. Wuts, **Protective Groups in Organic Synthesis**,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

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。

實例1

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮



步驟1： 1-(3-氯-4-氟苯甲基)哌啶-2-酮

經5分鐘之時期向戊內醯胺(153.30 g, 1.54 mol)於無水1-

甲基-2-吡咯啶酮(3.5 L)中之冷(0℃)溶液中添加氫化鈉(67.7 g, 1.69 mol, 油中之60%分散液)。將反應混合物攪拌30分鐘，且在0℃下經30分鐘添加3-氯-4-氟苯甲基溴(345.5 g, 1.54 mol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(200 mL)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，且使其升溫並在室溫下攪拌隔夜。用蒸餾水(5 L)中止反應混合物，且用二氯甲烷(3次；2 L, 1 L, 1 L)萃取。將有機萃取物組合，用水洗滌(3次；每次4 L)。將殘餘油狀物溶解於乙酸乙酯(4 L)中且用水萃取(3次；每次2 L)。將有機層分離，真空濃縮以得到標題產物，其在靜置時固化。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.19 (t, *J*=4.9 Hz, 2H), 2.46 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.8-1.75 (m, 4H).

步驟2： 1-(3-氯-4-氟苯甲基)-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮

在維持反應溫度為-20℃之同時，在氮氣氛下經40分鐘之時期向1-(3-氯-4-氟苯甲基)哌啶-2-酮(340 g, 1.41 mol)於無水四氫呋喃(5 L)中之冷(-20℃)溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰溶液(3.09 L, 3.09 mol; 1 M於THF中)。在添加完成後，在-20℃下將反應混合物攪拌1小時。經30分鐘之時期將磺酸甲基苯(231 mL, 1.69 mol)添加至反應混合物中。在-20℃下將反應混合物攪拌30分鐘。將產物混合物用乙酸乙酯(4 L)稀釋且用水洗滌(4次；每次2 L)。真空濃縮有機萃取物。將殘餘物溶解於甲苯(4 L)中，用固體碳酸鈉(500 g)處理且在100℃下加熱1小時。將產物混合物用乙

酸乙酯(4 L)稀釋且用水洗滌(4次；每次2 L)。真空濃縮有機萃取物。使殘餘物經受以庚烷中之0-60% EtOAc梯度溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供呈油狀之標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.3 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.1 (t, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.33 (t, 2H), 1.38 (m, 2H). ES MS M+1=240.13。

步驟3： 2-丁氧基-2-側氧基乙銨氯化物

向鹽酸甘胺酸(400 g, 3.58 mol)於正丁醇(8 L)中之懸浮液中緩慢逐滴添加亞硫醯氯(1.37 L, 18.84 mol)。添加完成後，在70℃下將反應加熱隔夜。真空濃縮產物混合物，且用庚烷/乙酸乙酯之混合物濕磨殘餘物。過濾所沉澱之白色固體，且在無水氮氣流下乾燥，以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.5 (br s, 3H), 4.18 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.0 (br s, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). ES MS M+1=132。

步驟4： N-[乙氧基(側氧基)乙醯基]甘胺酸丁酯

將2-丁氧基-2-側氧基乙銨氯化物(573.5 g, 3.42 mol)、三乙胺(415 g, 4.1 mol)及草酸二乙酯(1.0 kg, 6.8 mol)於乙醇(7 L)中之混合物在50℃下加熱3小時。冷卻產物混合物及真空濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，且用兩份4 L水洗滌。將有機部分經無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空濃縮。使殘餘油狀物經受以庚烷/乙酸乙酯梯度溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份，以提供標題物質。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (br s, 1H), 4.37 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.2 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.12 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 1.64 (p, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.15 Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). ES MS M+1=232。

步驟5： 5-丁氧基-1,3-噁唑-2-羧酸乙酯

向具有頂置式攪拌器之50 L玻璃反應器中N-[乙氧基(側氧基)乙醯基]甘胺酸丁酯(783 g, 3.38 mol)於乙腈(8 L)中之溶液中逐份添加五氧化二磷(415 g, 2.92 mol)。在60℃下將反應加熱1小時。冷卻產物混合物，且在將混合物維持在20℃的同時添加水(8 L)。用二氯甲烷(8 L，及3次2 L)萃取所得混合物。將有機萃取物合併，用飽和碳酸氫鈉水溶液(總共8 L)洗滌2次，經無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空濃縮。使殘餘油狀物經受以0-30%庚烷/乙酸乙酯梯度溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份，以提供標題物質。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.33 (s, 1H), 4.42 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.18 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.8 (p, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.47 (p, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.15 Hz, 3H), 0.97 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). ES MS M+1=214。

步驟6： 6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧酸乙酯

在130℃下於密封厚壁容器中於攪拌下將5-丁氧基-1,3-噁唑-2-羧酸乙酯(44.5 g, 208.6 mmol)、1-(3-氯-4-氟苯甲基)-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮(25 g, 104.3 mmol)及水(2.82

mL, 156.7 mmol)之混合物加熱72小時。在冷卻後，產物混合物固化。用乙醚濕磨固體且藉由過濾收集。藉由自沸騰乙酸乙酯中結晶來進一步純化產物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.4 (dd, *J*=2, 7 Hz, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.15 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.7 (s, 2H), 4.4 (q, *J*=7 Hz, 2H), 3.5 (m, 4H), 1.4 (t, *J*=7 Hz, 3H). ES MS M+1=379.0。

步驟7： 6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-啉啶-1-羧酸乙酯2-氧化物

在100℃下將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-啉啶-1-羧酸乙酯(22 g, 58 mmol)、冰乙酸(500 mL)及過氧化氫(65.8 mL, 水中之30重量%)之混合物加熱4小時。在冰浴中將所得溶液冷卻至25℃且用飽和亞硫酸鈉水溶液處理，同時維持反應混合物低於40℃。當澱粉試紙測試顯示殘餘過氧化物完全消耗時，將溶液濃縮至其體積的三分之二，用HCl水溶液調節pH值至約3且用二氯甲烷萃取溶液(3次)。將有機萃取物組合，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮以提供呈油狀之標題產物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.65 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.38 (dd, *J*=2, 7Hz, 1H), 7.27-7.1 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (q, *J*=7 Hz, 2H), 3.52 (t, *J*=7Hz, 2H), 2.90 (t, *J*=7Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7 Hz, 3H). ES MS M+1=395.0

步驟8： 3,4-雙(乙醯氧基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-啉啶-1-羧酸乙酯

在100℃下於氮下將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧酸乙酯2-氧化物(23 g, 58 mmol)於乙酸酐(400 mL)中之溶液加熱1小時。真空濃縮產物混合物以得到標題雙乙酸酯且無需進一步純化即可將其用於隨後步驟中。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.68 (br s, 2H), 4.4 (q, *J*=7 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.38 (br s, 6H), 1.4 (t, *J*=7 Hz, 3H). ES MS M+1=394.9。

步驟9： 6-(3-氯-4-氟苯甲基)-3,4-二羥基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧酸甲酯

在40℃下將3,4-雙(乙醯氧基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧酸乙酯(27.8 g, 58 mmol)及甲醇鈉(41.8 mL, 232 mmol; NaOMe於MeOH中之30重量%溶液)於無水甲醇(300 mL)中之溶液加熱5小時。在真空下將反應混合物之體積減少一半，用無水四氫呋喃(400 mL)稀釋且用甲醇鈉於甲醇(33 mL)中之額外溶液處理。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜且接著溫至50℃歷時4小時。用稀鹽酸將產物混合物酸化至pH 3且用氯仿萃取數次。將有機萃取物組合，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮以提供呈油狀之標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0-8.2 (br s, 1H), 7.38 (dd, *J*=6.8. 2Hz, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.34 (t, *J*=6.4

Hz, 2H). ES MS M+1=380.9。

步驟10：2-(4-氯丁基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啉啶-1-羧酸甲酯

在60℃下將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-3,4-二羥基-N,N-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-啉啶-1-羧醯胺(0.80 g, 2.19 mmol)及甲醇中之甲醇鎂(10.6 mL, 購自Aldrich之6-10%甲醇溶液)於DMSO(22 mL)中之混合物加熱1小時。在真空下經45分鐘完全移除甲醇。用1-溴-4-氯丁烷(1.80 g, 10.50 mmol)處理所得DMSO溶液且在氮氣氛下於60℃下攪拌1小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用稀鹽酸洗滌。將有機萃取物用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。用乙醚濕磨殘餘物。藉由過濾收集所沉澱之固體以提供標題化合物。ES MS M+1=471

步驟11：6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-2-[4-(甲基胺基)丁基]-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啉啶-1-羧酸甲酯

在60℃下將2-(4-氯丁基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啉啶-1-羧酸甲酯(0.10 g, 0.21 mmol)、四氫呋喃中之甲胺(1 mL, 2 M)及四正丁基碘化銨於四氫呋喃(5 mL)中之混合物加熱3天。真空濃縮反應混合物。使殘餘物在二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液之間分溶。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮以提供標題化合物。其無需進一步純化即可用於隨後步驟中。

ES MS M+1=466

步驟12：6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-2-[4-(甲基胺基)丁基]-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧酸

將在四氫呋喃-甲醇-水之1:1:1 v/v/v混合物(4.5 mL)中之6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-2-[4-(甲基胺基)丁基]-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧酸甲酯(0.18 g, 0.38 mmol)及氫氧化鉀(0.17 g, 2.3 mmol)於50℃下加熱隔夜。真空濃縮反應混合物。使殘餘物在二氯甲烷與稀鹽酸之間分溶。真空濃縮水性萃取物以提供鹽酸鹽形式之標題化合物。其無需進一步純化即可用於隨後步驟中。

ES MS M+1=452

步驟13：11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,8,10(11H)-三酮

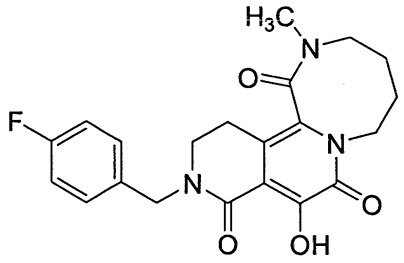
將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-2-[4-(甲基胺基)丁基]-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧酸(0.18 g, 0.40 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(0.08 g, 0.41 mmol)及1-羥基-7-氮雜苯幷三唑(0.07 g, 0.51 mmol)及N-甲基嗎啉(0.35 mL, 3.16 mmol)於無水DMF(3 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物。藉由逆相高壓液相層析來純化殘餘物。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (br s, 1H), 7.18 (br s,

1H), 7.13 (m, 1H), 4.80-4.66 (m), 4.55 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.97-2.98 (m), 3.12 (s, 3H), 2.08-1.77 (m, 4H). ES MS精確質量M+1=434.1282

實例2

11-(4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,8,10(11H)-三酮



步驟1： 6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-2-[4-(甲基胺基)丁基]-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧酸甲酯

將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-2-[4-(甲基胺基)丁基]-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧酸甲酯(0.68 g, 1.45 mmol; 實例1，步驟11)及三甲基矽烷基重氮甲烷於己烷中之溶液(2.2 mL, 4.35 mmol; 2 M)於二氯甲烷-甲醇(1.5 & 4.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。真空濃縮反應混合物以提供標題化合物。其無需進一步純化即可用於隨後步驟中。ES MS M+1=480

步驟2： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,8,10(11H)-三酮

以與實例1之步驟12及13中所述類似之方式，以6-(3-氯-

4-氟苯甲基)-4-甲氧基-2-[4-(甲基胺基)丁基]-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧酸甲酯替代6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-2-[4-(甲基胺基)丁基]-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧酸甲酯來製備標題化合物。

步驟3： 11-(4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮

在室溫下於氫氣氛下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮(52 mg, 0.12 mmol)及10%披鈀木炭(70 mg)於乙醇(6 mL)中之混合物攪拌隔夜。過濾反應混合物且真空濃縮。ES MS M+1=480

步驟4： 11-(4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮

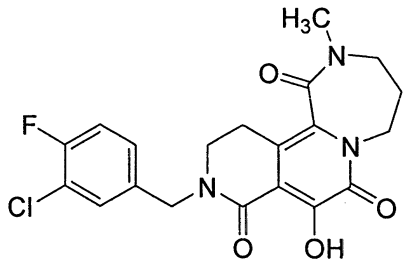
在室溫下將11-(4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮(27 mg, 0.07 mmol)於乙酸中之30%溴化氫中的溶液攪拌30分鐘。真空濃縮反應混合物。自甲苯溶液中濃縮殘餘物兩次。將所得固體用乙醚與二氯甲烷之混合物濕磨以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (dd, *J*=8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.77 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.54-3.27 (m), 3.12 (s, 3H), 2.89 (m, 1H),

2.61 (m, 1H), 2.06 (M, 1H), 1.84 (M, 2H), 1.71 (M, 1H). ES MS精確質量M+1=400.1652。

實例3

10-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-羥基-2-甲基-2,3,4,5,11,12-六氫[1,4]二氮呼幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,7,9(10H)-三酮

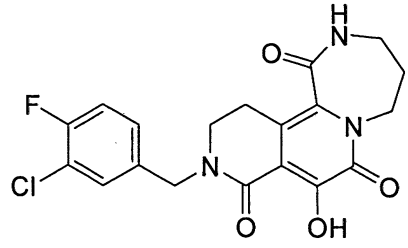


以與實例1中所述類似之方式，在步驟10中以1-溴-3-氯丙烷替代1-溴-4-氯丁烷來製備標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.40 (br s, 1H), 7.36 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=8.6, Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.73 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.49-3.14 (m), 3.14 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.10 (m, 2H). ES MS精確質量M+1=420.1122。

實例4

10-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-羥基-2,3,4,5,11,12-六氫[1,4]二氮呼幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,7,9(10H)-三酮



步驟1： 10-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-羥基-2-(4-甲氧基苯甲

基)-2,3,4,5,11,12-六氫[1,4]二氮呼幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,7,9(10H)-三酮

以與實例1中所述類似之方式，在步驟10中以1-溴-3-氯丙烷替代1-溴-4-氯丁烷且在步驟11中以4-甲氧基苯甲胺替代甲胺來製備標題化合物。ES MS M+1=526

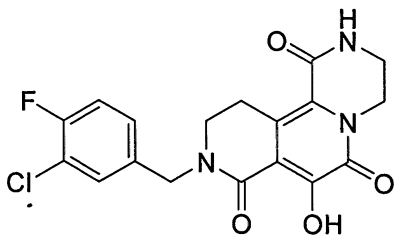
步驟2： 10-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-羥基-2,3,4,5,11,12-六氫[1,4]二氮呼幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,7,9(10H)-三酮

在110℃下將10-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5,11,12-六氫[1,4]二氮呼幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,7,9(10H)-三酮(18 mg, 30 μmol)及對甲苯磺酸(26 mg, 0.14 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之混合物加熱8小時。真空濃縮反應混合物。藉由逆相高壓液相層析純化殘餘物。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (dd, *J*=7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.23 (t, *J*=8.8, Hz, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.85 (br s, 2H), 3.13-2.78 (m), 3.29 (s, 3H), 2.03 (br s, 3H). ES MS精確質量M+1=406.0980。

實例5

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3,4,10,11-四氫-2-H-吡嗪幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,6,8(9H)-三酮

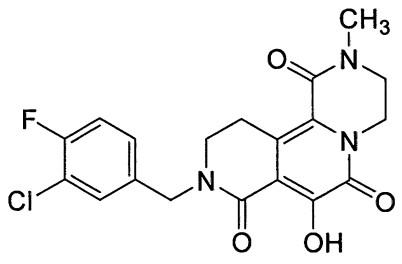


在60℃下將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-3,4-二羥基-N,N-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧醯胺(1.00 g, 2.63 mmol; 實例1，步驟9)及甲醇中之甲醇鎂(13.1 mL, 購自Aldrich之6-10%甲醇溶液)於DMSO(26 mL)中之混合物加熱1小時。在真空下經45分鐘完全移除甲醇。用(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(2.94 g, 13.13 mmol)處理所得DMSO溶液且在氮氣氛下於60℃下攪拌1小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用10%硫代硫酸鈉及鹽水依次洗滌。將有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由逆相高壓液相層析純化殘餘物。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.00 (s, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (t, *J*=8.8, Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.46 (t, 2H). ES MS精確質量M+1=392.0789。

實例6

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-2-甲基-3,4,10,11-四氫-2-H-吡嗪并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,6,8(9H)-三酮



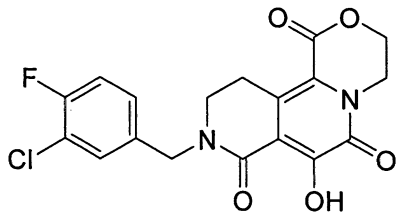
在0℃下將9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3,4,10,11-四氫-2-H-吡嗪并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,6,8(9H)-三酮(53 mg, 0.14

mmol; 實例5)及氫化鈉(12.3 mg; 油中之60%分散液)於DMF(2 mL)中之混合物攪拌20分鐘。向所得溶液中添加甲基碘(96 mg, 0.68 mmol)且在40℃下將反應混合物加熱4小時。用甲醇中止反應混合物且真空濃縮。藉由逆相高壓液相層析純化殘餘物。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (t, *J*=8.6, Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.35 (t, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.61 (t, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.14 (s, 3H). ES MS精確質量M+1=406.0963。

實例7

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗪幷[3,4-a]-2,6-嗪啶-1,6,8(9H)-三酮



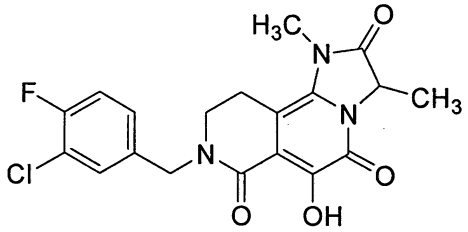
在60℃下將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-3,4-二羥基-N,N-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-1-羧醯胺(0.15 g, 0.39 mmol; 實例1，步驟9)及甲醇中之甲醇鎂(2 mL, 購自Aldrich之6-10%甲醇溶液)於DMSO(4 mL)中之混合物加熱30分鐘。在真空下經45分鐘完全移除甲醇。用1-溴-2-氯乙烷(0.28 g, 1.97 mmol)處理所得DMSO溶液且在氮氣氛下於60℃下攪拌隔夜。用乙酸乙酯及稀鹽酸稀釋反應混合物。將有機萃取物用亞硫酸鈉水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸

鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由逆相高壓液相層析純化殘餘物。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物，將其自乙酸乙酯與己烷之混合物中再結晶。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (dd, *J*=6.5, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (t, *J*=8.8, Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.55 (br s), 4.36 (br s), 3.96 (br s), 3.52 (t, 2H), 3.48 (t, 2H). ES MS 精確質量M+1=393.0652。

實例8

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮



步驟1： 2-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧酸甲酯

在60℃下將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-3,4-二羥基-N,N-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧醯胺(0.50 g, 1.31 mmol; 實例1，步驟9)及甲醇中之甲醇鎂(6.6 mL，購自Aldrich之6-10%甲醇溶液)於DMSO(13 mL)中之混合物加熱1小時。在真空下經45分鐘完全移除甲醇。用溴乙酸第三丁酯(1.80 g, 10.50 mmol)處理所得DMSO溶液且在氮氣氛下於50℃下攪拌1小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用

冰冷稀鹽酸洗滌。將有機萃取物用硫代硫酸鈉水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。用乙醚與乙酸乙酯之混合物濕磨殘餘物。藉由過濾收集所沉澱之固體以提供標題化合物。ES MS M+1=495

步驟2： 2-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧酸甲酯

在室溫下將2-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧酸甲酯(0.70 g, 1.41 mmol)及三甲基矽烷基重氮甲烷於己烷中之溶液(1.0 mL, 2.0 mmol; 2 M)於二氯甲烷-甲醇(4 & 2 mL)中之混合物攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物。使殘餘物經受以二氯甲烷中之2%甲醇溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。ES MS M+1=509

步驟3： 2-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧酸

在室溫下將2-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧酸甲酯(0.49 g, 0.96 mmol)及單水合氫氧化鋰(0.12 g, 2.9 mmol)於四氫呋喃(3 mL)與水(2 mL)之混合物中的混合物攪拌1小時。真空濃縮反應混合物。使殘餘物在二氯甲烷與稀鹽酸之間分溶。將有機萃取物經無水硫酸鈉乾

燥，過濾且真空濃縮以提供標題化合物。其無需進一步純化即可用於隨後步驟中。ES MS M+1=495。

步驟4： 1-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啉啶

在90℃下將2-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啉啶-1-羧酸(0.31 g, 0.62 mmol)、三乙胺(0.10 mL, 0.74 mmol)及二苯基磷醯基疊氮化物(0.19 g, 0.69 mmol)於無水二噁烷(6 mL)與無水第三丁醇(6 mL)之混合物中的混合物加熱隔夜。真空濃縮反應混合物。使殘餘物經受矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。ES MS M+1=566

步驟5： 8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-甲氧基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-啉啶-2,5,6(3H)-三酮

在室溫下將1-[(第三丁基羰基)胺基]-2-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啉啶(0.11 g, 0.96 mmol)及氯化氫於二噁烷(5 mL, 4 M)中之混合物攪拌4小時。真空濃縮反應混合物以提供標題化合物。其無需進一步純化即可用於隨後步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.60 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (t, *J*=8.6, Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.63 (t, *J*=5.8 Hz, 2H) ES MS M+1=392。

步驟6： 8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-甲氧基-1,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,6(3H)-三酮

在室溫下將8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-甲氧基-1,8,9,10-四氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,6(3H)-三酮(67 mg, 0.17 mmol)、氫化鈉(17 mg, 60%分散液; 0.42 mmol)、碘甲烷(49 mg, 0.35 mmol)於無水DMF(8 mL)中之混合物攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物。使殘餘物經受矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=8.6, Hz, 1H), 4.74 (t, *J*=14.8 Hz, 1H), 4.72 (q, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.63 (t, *J*=14.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 1.74 (d, *J*=6.9 Hz, 3H). ES MS M+1=420。

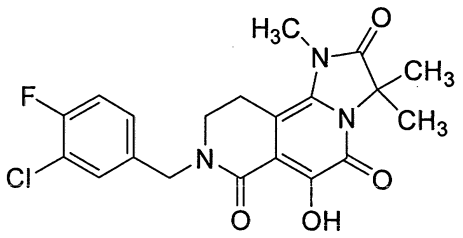
步驟7： 8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮

在室溫下將8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-甲氧基-1,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,6(3H)-三酮(10 mg, 23 μmol)及33%溴化氫於乙酸(1 mL)中之混合物攪拌2小時。真空濃縮反應混合物。將殘餘物用乙醚濕磨且過濾以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=8.6, Hz, 1H), 4.71 (br信號，3 H), 3.47 (br信號，2H), 3.40 (br s, 3H), 3.12 (br s, 2H), 1.76 (br信號，3H) ES MS精確質量

M+1=406.0969。

實例9

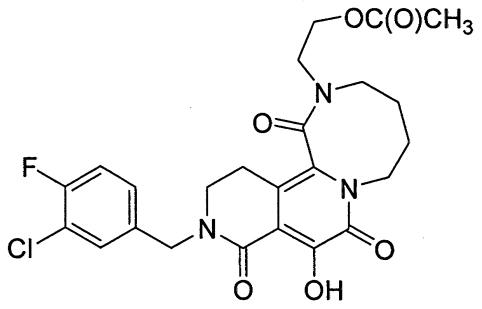
8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1,3,3-三甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮



以與實例8中所述類似之方式製備標題化合物。在步驟6中，添加額外氫化鈉及甲基碘以用於三甲基化作用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (t, *J*=8.6, Hz, 1H), 4.69 (br s, 3 H), 3.48 (br信號，2H), 3.40 (s, 3H), 3.10 (br s, 2H), 1.79 (br s, 6H) ES MS精確質量M+1=420.1112。

實例10

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(乙醯氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啡并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮



步驟1： 6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧酸乙酯

在135℃下於玻璃襯裏不銹鋼高壓反應器(襯裏與壓力容器之間的間隙充滿水)中於攪拌下將5-丁氧基-1,3-噁唑-2-羧酸乙酯(248 g, 1.16 mol; 實例1，步驟5)、1-(3-氯-4-氟苯甲基)-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮(199.2 g, 0.83 mol; 實例1，步驟2)及去離子水(22.5 mL, 1.25 mol)之混合物加熱72小時。在冰-水浴中冷卻產物混合物且小心排出氣態副產物。將橙色固體產物用甲基第三丁基醚(300 mL)濕磨且藉由過濾收集。將產物自沸騰乙醇-水(約500 mL, 9:1 v/v)中再結晶，藉由過濾收集，用少量乙醇、甲基第三丁基醚(300 mL)及庚烷(200 mL)依次洗滌，且風乾以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.4 (dd, J=2, 7 Hz, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.15 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.7 (s, 2H), 4.4 (q, J=7 Hz, 2H), 3.5 (m, 4H), 1.4 (t, J=7 Hz, 3H)。(ES MS M+1=379.0)。

步驟2： 6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧酸乙酯

在維持反應溫度低於15℃下，經1小時之時期向10℃之6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧酸乙酯(208 g, 0.55 mol)於二氯甲烷(830 mL)與甲醇(410 mL)之混合物中的經攪拌溶液中添加(三甲基-矽烷基)重氮甲烷(600 mL, 1.2 mol; 2 M)於己烷中之溶液。使反應混合物(未經攪拌)在10℃下靜置隔夜，且接著在20℃下再靜置4小時。將反應混合物冷卻回10℃且用乙酸(約75 mL)

中止。真空濃縮產物混合物且自沸騰甲基第三丁基醚及庚烷中再結晶殘餘物。將經再結晶之固體藉由過濾收集，用甲基第三丁基醚與庚烷之混合物(1:1, v/v)洗滌且風乾以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.41 (dd, J=2, 7 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.11 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.42 (q, J=7 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 1.42 (t, J=7 Hz, 3H)。(ES MS M+1=392.9)

步驟3： 3-(乙醯氧基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-啉啶-1-羧酸乙酯

經45分鐘之時期向6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-啉啶-1-羧酸乙酯(199 g, 0.51 mol)及過氧化氫脲(100 g, 1.06 mol)於二氯甲烷(1.5 L)中之冷(5℃)混合物中逐滴添加三氟乙酸酐。在20℃下將所得均質溶液攪拌30分鐘且冷卻回5℃。將反應混合物用磷酸氫鉀水溶液處理(水性萃取物之pH值增加至約8)，繼而緩慢添加新鮮製備之亞硫酸氫鈉水溶液，同時維持產物混合物之溫度低於25℃。將有機萃取物分離且用甲苯萃取水性部分(2次)。將有機萃取物組合，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。無需進一步純化，在110℃下將此中間物N-氧化物(約280 g)及乙酸酐(239 mL, 2.5 mol)於甲苯(2 L)中之溶液加熱16小時。真空濃縮產物混合物。將所得油狀物自甲苯(300 mL，兩次)濃縮且真空儲存隔夜。乙酸鹽產物無需進一步純化即可用於隨後步驟中。

(ES MS M+1=408.9)。

步驟4： 6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啉啶-1-羧酸

將3-(乙醯氧基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-啉啶-1-羧酸乙酯(217 g, 0.48 mol)、單水合氫氧化鋰(70.7 g, 1.67 mol)及水(320 mL)於乙醇(1.8 L)中之混合物超音波處理20分鐘。將反應混合物在冰-水浴中冷卻且用鹽酸(425 mL, 3 M)處理。將所得淺黃色固體過濾，用水(1 L)、水與乙醇之3:2 v/v混合物(500 mL)、MTBE(750 mL)依次洗滌且風乾。將黃色固體溶解於無水DMF(700 mL)中且真空濃縮。將該程序重複兩次以移除殘餘水。將黃色固體用MTBE濕磨，過濾且真空儲存隔夜以提供標題酸。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (dd, J=2, 7 Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J=5.5 Hz, 2H)。(ES MS M+1=380.9)。

步驟5： N-[2-(苯甲氧基)乙基]-4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丁-1-胺

在室溫下將4-羥基丁胺(4.0 g, 44.9 mmol)、第三丁基二甲基-矽烷基氯化物(7.4 g, 49.3 mmol)及咪唑(6.7 g, 98.7 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之混合物攪拌2小時。將產物混合物用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水依次洗滌。將有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。經此中間物矽烷化之胺基醇無需進一步純化即可使用。在室溫下向胺

(1.0 g, 4.9 mmol)及苯甲氧基乙醛(0.74 g, 4.9 mmol)於二氯乙烷(15 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.3 g, 6.3 mmol)。真空濃縮反應混合物。使殘餘物在乙酸乙酯與碳酸鈉水溶液之間分溶。將有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。使殘餘物經受以二氯甲烷中之2%甲醇溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題矽烷氧基丁胺。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 -7.25 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.79 (br t, J=4.9 Hz, 2H), 2.60 (br t, 2 H), 1.52 (br信號，5 H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

步驟6： N-[2-(苯甲氧基)乙基]-N-(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丁基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啉啶-1-羧醯胺

在室溫下將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啉啶-1-羧酸(0.19 g, 0.49 mmol)、N-[2-(苯甲氧基)-乙基]-4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丁-1-胺(0.19 g, 0.55 mmol)、EDC(0.10 g, 0.55 mmol)、HOAt(75 mg, 0.55 mmol)及二異丙基乙胺(0.35 mL, 1.99 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物攪拌隔夜。真空濃縮產物混合物。使殘餘物在二氯甲烷與水之間分溶。將有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮以提供標題化合物。此物質無需進一步純化即可用於隨後步驟中。

步驟7： N-[2-(苯甲氧基)乙基]-N-(4-羥基丁基)-6-(3-氯-4-

氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧醯胺

向N-[2-(苯甲氧基)乙基]-N-(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]-氧基}丁基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧醯胺(0.41 g, 0.59 mmol)於THF中之溶液中添加四正丁基氟化銨(0.65 mL, 1 M)於THF中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，且真空濃縮。使殘餘物經受以二氯甲烷中之3%甲醇溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。

步驟8： N-[2-(苯甲氧基)乙基]-N-(4-甲烷磺醯氧基丁基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧醯胺

向N-[2-(苯甲氧基)乙基]-N-(4-羥基丁基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧醯胺(0.20 g, 0.34 mmol)及二異丙基乙胺(0.07 mL, 0.41 mmol)於二氯甲烷中之溶液中添加甲烷磺酸酐(71 mg, 0.41 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌30分鐘。將產物混合物用水洗滌。將有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。使殘餘物經受以二氯甲烷中之0.5%甲醇溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 旋轉異構體之混合物 δ 7.36 - 7.08 (m, 8H), 4.64 (s, 1H), 4.57 (s, 1 H), 4.50 (s, 1H), 4.33 (s, 1H). 4.06 (s, 3H), 3.75 (s, 2 H), 3.69 (q, J=5.7 Hz, 1H), 3.58 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 3.49(br m, 3H), 3.44 (s, 1.5 H),

3.52 (s, 1.5H), 3.25 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 2.97 (t, 6.4 Hz, 1 H), 2.69 (q, 6.7 Hz, 2 H), 1.78 - 1.36 (m)。(ES MS M+1=664.2)。

步驟9： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-[2-(苯甲氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮

在75℃下將N-[2-(苯甲氧基)乙基]-N-(4-甲烷磺醯氧基丁基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-嗦啶-1-羧醯胺(90 mg, 0.14 mmol)及碳酸銫(53 mg, 0.16 mmol)於DMF中之混合物加熱90分鐘。真空濃縮產物混合物。使殘餘物經受以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, J=2.0, 6.8 Hz, 1H), 7.27-7.08 (m), 7.09 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.28 (s), 4.74 (dd, J=6.2, 13.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.57 (d, 14.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.46-3.16 (m, 6H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H)。(ES MS M+1=569.0)。

步驟10： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(乙醯氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮

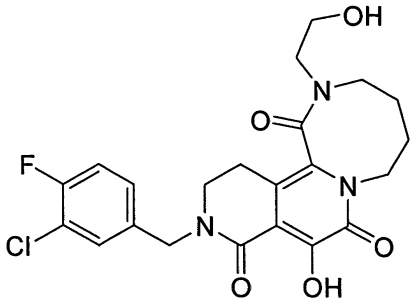
在室溫下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-[2-(苯甲氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦

啶-1,8,10(11H)-三酮(120 mg, 0.21 mmol)及乙酸中之33%溴化氫(1 mL)於二噁烷(1 mL)中之混合物攪拌1小時。真空濃縮產物混合物。使殘餘物經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, *J*=6.7,1.6 Hz, 1H), 7.18 (br信號，1H), 7.12 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.79 (br信號)，4.76 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 4.46 (br信號)，4.18 (m, 2H), 3.48-3.25 (m), 3.00-2.93 (m), 2.61-2.57 (m), 2.03 (s, 3H), 2.09-1.75 (m)。(ES MS M+1= 506.2)。

實例11

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-羥基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮



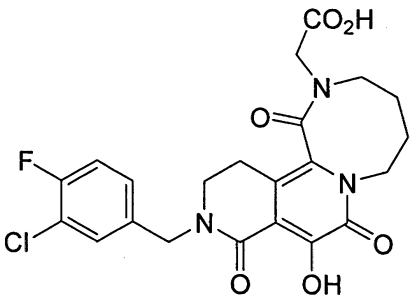
在室溫下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(乙醯氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮(50 mg, 0.1 mmol)及氫氧化鋰水溶液(0.5 mL, 1 M)於THF中之混合物攪拌1小時。真空濃縮產物

混合物。使殘餘物經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.17 (br s, 1H), 7.35 (dd, *J*=6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (br信號，1H), 7.13 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.79 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.49 - 3.35 (m), 3.29 -3.24 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.64 -2.57 (m, 1H), 2.13 - 0.09 (m)。(ES MS M+1=464.1378)。

實例12

[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-2-基]乙酸



步驟1： [(4-羥基丁基)胺基]乙酸第三丁酯

經2小時之時期向4-羥基丁胺(9.1 g, 101.8 mmol)於乙醚(100 mL)中之冷(0℃)溶液中逐滴添加溴乙酸第三丁酯(7.4 g, 49.3 mmol)於乙醚(25 mL)中之溶液。將反應混合物緩慢溫至室溫且在該溫度下攪拌隔夜。將產物混合物用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水依次洗滌。將有機萃取物經無

水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。此中間物無需進一步純化即可用於隨後反應中。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.58 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.63 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

步驟2： [11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-啥啶-2-基]乙酸第三丁酯

以與實例10之步驟6至8中所述類似之方式，在步驟6中以[(4-羥基丁基)胺基]乙酸第三丁酯替代N-[2-(苯甲氧基)乙基]-4-{[第三丁基(二甲基)-矽烷基]氧基}丁-1-胺來製備標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (dd, *J*=6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (br信號，1H), 7.08 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=13.9, 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=10.8, 13.7 Hz, 1H), 3.48-3.34 (m), 3.19 (dd, J=4,15 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.11-2.08 (m), 1.89-1.74 (m)。(ES MS M+1=549)。

步驟3： [11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-啥啶-2-基]乙酸

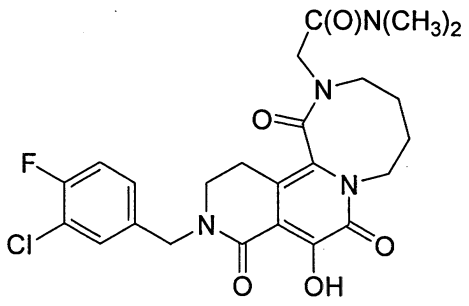
在室溫下將[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-1,8,10-三側

氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啅幷[2,1-a]-2,6-啶啶-2-基]乙酸第三丁酯(50 mg, 0.09 mmol)及乙酸中之33%溴化氫(1 mL)於二噁烷(1 mL)中之混合物攪拌1小時。真空濃縮產物混合物。使殘餘物經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, *J*=6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (br信號，1H), 7.11 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=17.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=17.8 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.51-3.36 (m), 3.23 (br d, 1H), 2.96 (m), 2.60 (m, 1H), 2.08 (m), 1.96 (m), 1.76 (m)。(ES MS M+1=478.2)。

實例13

2-[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啅幷[2,1-a]-2,6-啶啶-2-基]-N,N-二甲基乙醯胺



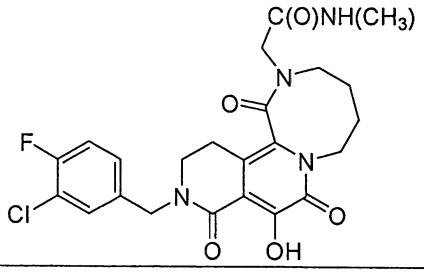
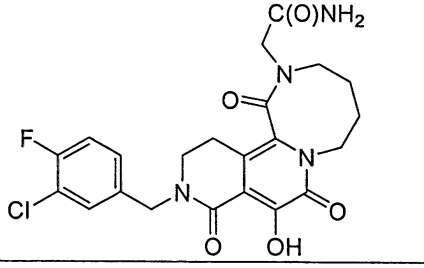
步驟1： 2-[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啅幷[2,1-a]-2,6-啶啶-2-基]-N,N-二甲基乙醯胺

在室溫下將[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-啥啶-2-基]乙酸(25 mg, 0.05 mmol)、BOP(28 mg, 0.06 mmol)、二異丙基乙胺(7 mg, 0.07 mmol)及二甲胺(0.11 mL, 2 M於THF中)於DMF(0.5 mL)中之溶液攪拌隔夜。真空濃縮產物混合物。使殘餘物經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.2 (br s, 1H), 7.35 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.18 (br信號，1H), 7.12 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.80 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J=16.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J=15.9 Hz, 1H), 3.68 (app t, J=12.2 Hz, 1H), 3.50-3.15 (br m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.01-2.92 (br m, 4H), 2.77 (dt, J=5.3, 15.9 Hz, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.96-1.74 (br m, 3H)。(ES MS M+1=505.3)。

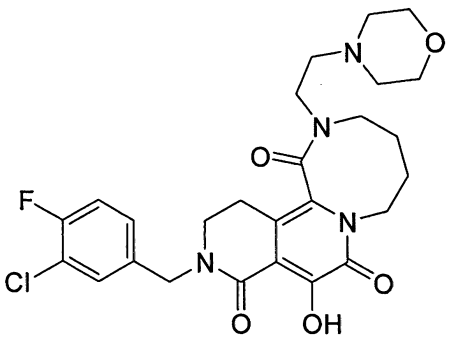
實例14-15

根據如實例13中所述之程序，使用適當胺替代二甲胺來製備下表中之化合物。

實例	化合物	資料
14	2-[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啶幷[2,1-a]-2,6-啥啶-2-基]-N-甲基乙醯胺 	ES MS M+1=491.3
15	2-[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啶幷[2,1-a]-2,6-啥啶-2-基]乙醯胺 	HRMS (APCI, M+1)：實驗值 477.1334

實例16

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,8,10(11H)-三酮



步驟1： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-(2-羥基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,8,10(11H)-三酮

在室溫下於氬氣氛下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-[2-(苯甲氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮(0.55 g, 0.97 mmol)及5%碳載鈀(1.10 g)於乙酸乙酯(22 mL)中之混合物攪拌隔夜。經由矽藻土墊過濾產物混合物。真空濃縮濾液以提供標題化合物。此物質無需進一步純化即可用於隨後反應中。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.10 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.83-4.61 (m, 3 H), 4.19-4.00 (m, 4H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.49-3.14 (br m, 5H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 1.95-1.43 (br信號), 1.21-1.13 (br m, 1H), 0.93-0.84 (br m, 1H)。(ES MS M+1=478.1)。

步驟2： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-[2-(甲烷磺醯氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮

向11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-(2-羥基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮(250 mg, 0.52 mmol)及二異丙基乙胺(0.19 mL, 1.05 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之冷(0℃)溶液中添加甲烷磺酸酐(0.1 g, 0.63 mmol)。將反應混合物溫至室溫且在室溫下攪拌2小時。將產物混合物用二氯甲烷稀釋且用氯化銨水溶液洗滌。將有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮以提供標題化合物。此物質無需進一步純化

即可用於隨後反應中。(ES MS M+1=556.3)

步驟3： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮

在40℃下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-(2-甲烷-磺醯基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮(97 mg, 0.17 mmol)、嗎啉(30 mg, 0.35 mmol)及二異丙基乙胺(0.06 mL, 0.355 mmol)於THF(1.7 mL)中之混合物攪拌隔夜。真空濃縮產物混合物。使殘餘物經受以甲醇於二氯甲烷中之梯度混合物溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (dd, J=2.0, 7.0 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=6.2, 13.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J=15.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 4H), 3.45-3.30 (m, 5H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.66-2.42 (m, 7H), 2.08 (br m, 1H), 1.91-1.72 (br m, 3H)。(ES MS M+1=547.4)。

步驟4： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮

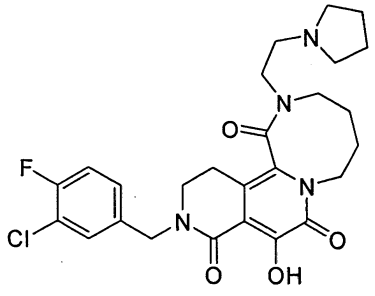
在室溫下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦

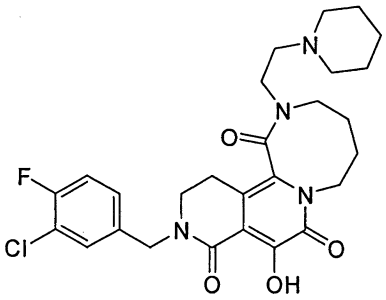
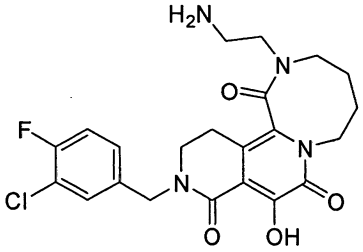
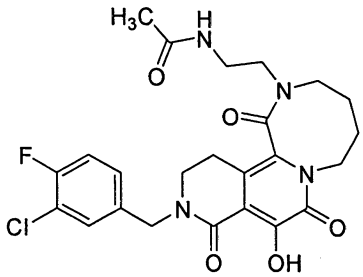
啶-1,8,10(11H)-三酮(30 mg, 0.06 mmol)及乙酸中之33%溴化氫(0.4 mL)於二噁烷(2 mL)中之混合物攪拌30分鐘。真空濃縮產物混合物。使殘餘物經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

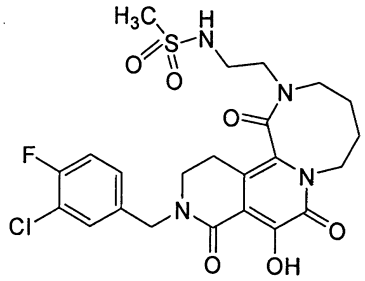
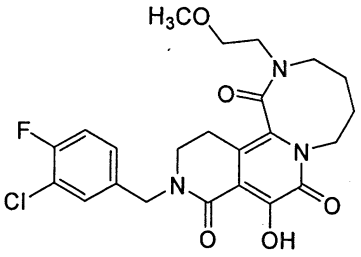
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.3 (s, 1H), 7.35 (dd, J=2.0, 7.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.67 (app q, J=14.5 Hz, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.02-2.85 (br信號，17H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.11-2.01 (br m, 1H), 1.94 (br m, 1H), 1.78-1.69 (br m, 2H). (ES MS M+1=533.3)。

實例17-22

根據實例16中所述之程序，在實例17-19及22中使用適當胺或烷醇鈉替代嗎啉來製備下表中之化合物。對用於製備19之中間物進行乙醯化及甲烷磺醯化以提供實例20及21。

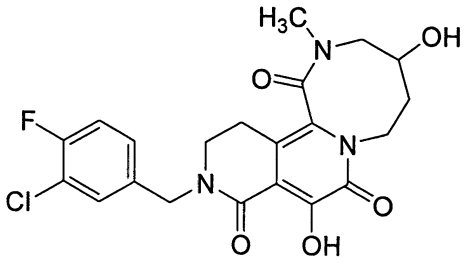
實例	化合物	資料
17	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖呯幷[2,1-a]-2,6-嗪啶-1,8,10(11H)-三酮 	ES MS M+1=517.3

18	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-哌啶-1-基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮 	ES MS M+1=531.2
19	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-胺基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮 	ES MS M+1=463.2
20	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(乙醯基胺基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮 	ES MS M+1=505.3

21	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(甲烷磺醯基胺基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,8,10(11H)-三酮 	ES MS M+1=541.3
22	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(甲氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,8,10(11H)-三酮 	ES MS M+1=478.2

實例23-24

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,8,10(11H)-三酮



以與實例10之步驟6至10中所述類似之方式，在步驟6中以4-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}-1-(甲基胺基)丁-2-醇替代N-[2-(苯甲氧基)乙基]-4-{[第三丁基(二甲基)-矽烷基]氧基}丁-1-胺(Romeril, S. P.等人，*Tet. Lett.* **2003**, 7757)來製備標題化合物。

異構體A：

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13.09 (s, 1H), 7.35 (dd, J=1.6, 6.7 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 4.78及4.71 (d, J=14.2 Hz，具有寬多重峰之第二d重疊，2H), 4.60及4.55 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.16及3.96 (m, 1H), 3.77及3.62 (dd, J=10.8, 14.4 Hz, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.67-2.48 (m, 2H), 1.94 (m)。

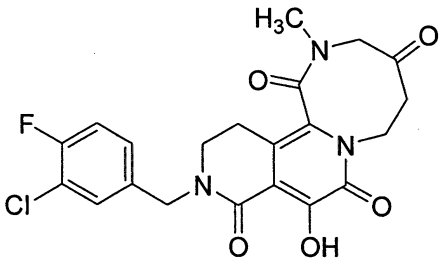
異構體B：

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13.13 (s, 1H), 7.35 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.79及4.74 (d, J=15 Hz, 1 H), 4.68 (m, 1H), 4.59及4.54 (d, J=15 Hz, 1H), 4.16及3.96 (br信號，1 H), 3.79 (m), 3.56-3.17 (m), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.62-2.54 (m), 2.48 (br m), 2.12 (br m), 1.90 (br m)。

(ES MS M+1=450.21)

實例25

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-5,6,12,13-四氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-嗏啶-1,4,8,10(3H,11H)-四酮



步驟1： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-9-甲氧基-2-甲基-

3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮

以與實例10之步驟6至9中所述類似之方式，在步驟6中以4-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}-1-(甲基胺基)丁-2-醇替代N-[2-(苯甲氧基)乙基]-4-{[第三丁基(二甲基)-矽烷基]氧基}丁-1-胺(Romeril, S. P.等人，*Tet. Lett.* **2003**, 7757)來製備標題化合物。

正相二氧化矽上之早期異構體(構象異構體之2:1混合物)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 4.89及4.71 (d, J=15 Hz, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.58及4.41 (d, J=15 Hz, 1H), 4.14 (br m), 4.08及3.96 (s, 3H), 3.90 (m), 3.76-3.70 (m), 3.67-3.52 (m), 3.38 (br s), 3.42-3.21 (m), 3.16 (s), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.06 (m), 1.86-1.77 (m, 1H)。

正相二氧化矽上之晚期異構體(構象異構體之5:2混合物)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 4.91及4.73 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.61及4.44 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.17 (br s), 4.10及3.99 (s, 3H), 3.92 (br m), 3.79-3.74 (m), 3.69-3.54 (m), 3.51 (br s), 3.42-3.24 (m), 3.18 (s), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.08 (br m), 1.88-1.73 (m, 1H)。(ES MS M+1=464.2)。

步驟2： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-5,6,12,13-四氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-

1,4,8,10(3H, 11H)-四酮

在室溫下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-9-甲氧基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮(50 mg, 0.11 mmol)、分子篩(4A)、N-甲基嗎啉N-氧化物(19 mg, 0.16 mmol)及四正丙基銨四氧化釕於二氯甲烷中之混合物攪拌2小時。過濾混合物且真空濃縮濾液。使殘餘物經受以二氯甲烷中之0-15%甲醇梯度溶離之矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (d, J=15.4 Hz, 1H), 3.66 (t, J=13.2 Hz, 1H), 3.52 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 4H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.79 (d, J=18.9 Hz, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H)。

(ES MS M+1=462.20)

步驟3： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-5,6,12,13-四氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,4,8,10(3H,11H)-四酮

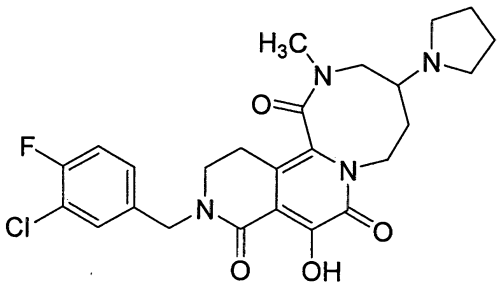
在室溫下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-5,6,12,13-四氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,4,8,10(3H, 11H)-四酮(25 mg, 0.05 mmol)及乙酸中之33%溴化氫(0.5 mL)於二噁烷(1 mL)中之混合物攪拌1.5小時。

真空濃縮產物混合物。將殘餘物溶解於DMSO中且經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.47 (s, 1H), 7.38 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.2 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.94 (br m, 1H), 4.23 (br m, 2H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.60 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 3.51 (br d, J=10.2 Hz, 1H), 3.24 (br信號，1H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (br信號，1H)。(ES MS M+1=448.0)。

實例26

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-4-吡咯啶-1-基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮



步驟1： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-吡咯啶-1-基-9-甲氧基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮

在80℃下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-5,6,12,13-四氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,4,8,10(3H, 11H)-四酮(30 mg, 0.06 mmol)、分子篩(4A)、吡咯啶(23 mg, 0.32 mmol)及乙酸(4 mg)於二氯乙烷(1 mL)

中之混合物加熱4小時。將混合物冷卻至室溫，用硼氫化鈉(12 mg, 0.19 mmol)處理且在室溫下攪拌30分鐘。將產物混合物用二氯甲烷稀釋，用碳酸鈉水溶液及鹽水依次洗滌。將有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮以提供標題化合物。此物質無需進一步純化即可用於隨後步驟中。

ES MS M+1=517.3

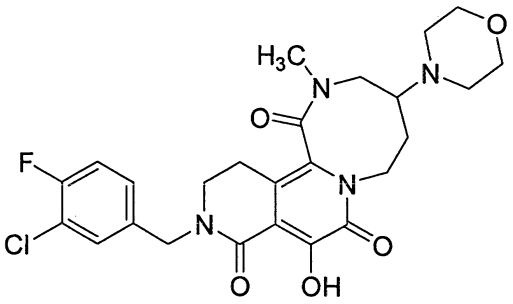
步驟2： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-5,6,12,13-四氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,4,8,10(3H,11H)-四酮

在室溫下將11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-4-吡咯啶-1-基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-啥啶-1,8,10(11H)-三酮(40 mg, 0.08 mmol)及乙酸中之33%溴化氫(0.5 mL)於二噁烷(1 mL)中之混合物攪拌1.5小時。真空濃縮產物混合物。將殘餘物溶解於DMSO中且經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.70 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.58 (dd, J=10 Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.05-2.94 (br m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.07 (br m, 3H)。(ES MS M+1=503.2)。

實例27

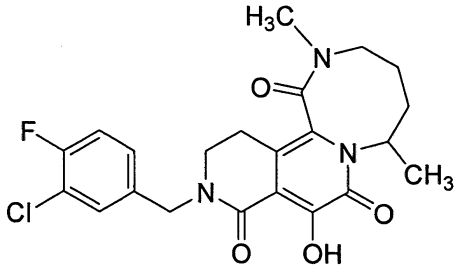
11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-4-嗎啉-4-基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮



以與實例26中所述類似之方式，用嗎啉替代吡咯啶來製備標題化合物。ES MS M+1=518.99。

實例28-29

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2,6-二甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮



步驟1： 5-(甲基胺基)戊-2-醇

在室溫下將γ-戊內酯(5.0 g, 49.9 mmol)及甲胺(75 mL, 2 M於甲醇中)於甲醇(50 mL)中之混合物攪拌隔夜。真空濃縮產物混合物。將此中間物甲基醯胺自苯中濃縮以移除殘餘甲醇且無需進一步純化即可用於隨後步驟中。向上述醯胺(2.0 g, 15.3 mmol)於無水THF中之冷(0℃)溶液中添加氫

化鋁鋰(15.2 mL, 2 M)於THF中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，且在65℃下加熱隔夜。將產物混合物冷卻至0℃且用水(1.2 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(1.2 mL)及水(3.6 mL)依次處理。將所得懸浮液用醚稀釋且以矽藻土墊過濾。用二氯甲烷洗滌經過濾之固體。將有機濾液組合且真空濃縮以提供標題化合物。

步驟2： 11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2,6-二甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮

以與實例10之步驟5至10中所述類似之方式，在步驟5中以5-(甲基胺基)戊-2-醇替代N-[2-(苯甲氧基)乙基]-4-{[*第三丁基*(二甲基)-矽烷基]氧基}丁-1-胺且以*第三丁基*二苯基矽烷基氯替代*第三丁基*二甲基矽烷基氯來製備標題化合物。在步驟10中之溴化氫去保護作用之後，以C-18固定相逆相HPLC獲得兩組對映異構體混合物(在環外醯胺部分處之滯轉異構體及6-甲基位置處之對映異構體)。

逆相上之早期異構體：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.18 (br信號，1H), 7.13 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.49-2.97 (m), 3.10 (s, 3H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.03 (br信號), 1.74 (br信號), 1.36 (d, J=7.1 Hz, 3H)。(ES MS精確質量M+1=448.1466)。

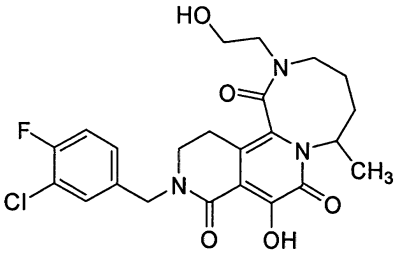
逆相上之晚期異構體：

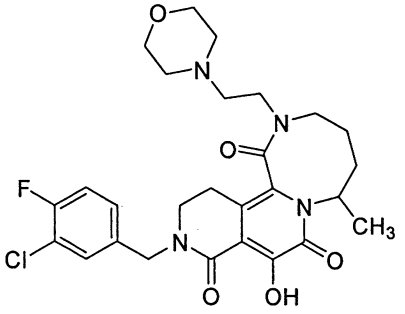
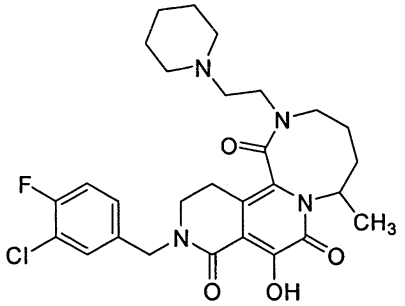
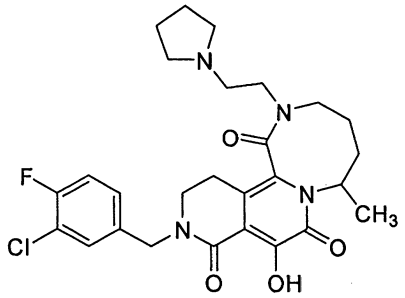
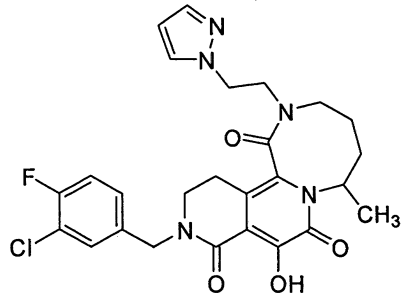
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J=6.5 Hz, 1H),

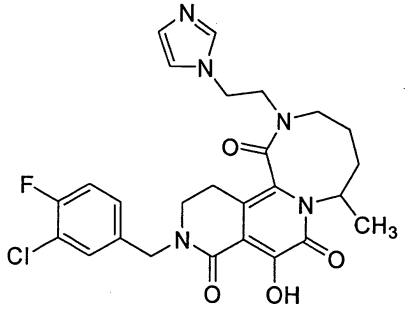
7.18 (br信號，1H), 7.13 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.05 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 3.49-2.57 (m), 3.11 (s, 3H), 1.81 (br信號), 1.72 (d, J=6.6 Hz, 3H)。(ES MS精確質量M+1=448.1457)

實例30-36

根據如實例11及29中所述之程序且使用適當胺基醇替代實例29中之5-(甲基胺基)戊-2-醇來製備下表中之化合物。以實例16中所述之方式併入胺基雜環。

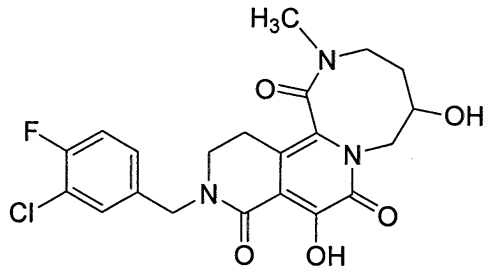
實例	化合物
30 & 31	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-羥基乙基)-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮  逆相上之早期異構體： ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, J=6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.198 (br信號，1H), 7.13 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.77 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.50-2.92 (m), 2.55 (m, 1H), 2.01-1.75 (br 信號), 1.34 (d, J=7.2 Hz, 3H)。(ES MS 精確質量 M+1=478.1548) 逆相上之晚期異構體： ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, J=6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (br信號，1H), 7.12 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 2H),4.04-3.78 (m, 2H), 3.51-3.00 (m), 2.78-2.56 (m), 1.83-1.77 (br 信號), 1.71 (d, J=6.7 Hz, 3H)。(ES MS 精確質量 M+1=478.1551)

32	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮  (ES MS M+1=547.2)
33	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-哌啶-1-基乙基)-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮  (ES MS M+1=545.2)
34	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮  (ES MS M+1=531.2)
35	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮  (ES MS M+1=528.2)

36	11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮  (ES MS M+1=528.2)

實例37

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-5,9-二羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮



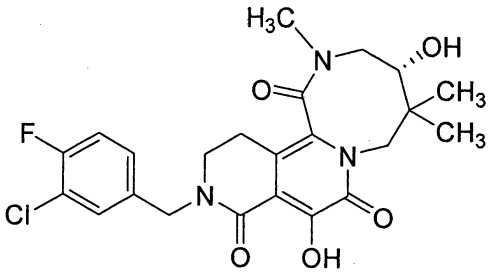
以與實例10之步驟6至10中所述類似之方式，在步驟6中以N-甲基-3-苯甲氧基-4-羥基丁-1-胺替代N-[2-(苯甲氧基)乙基]-4-{[第三丁基(二甲基)-矽烷基]氧基}丁-1-胺來製備標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.4 Hz, 1H), 5.30 (s), 4.78 (d, J= 14.7 Hz, 1H), 4.71 (br d, 1 H), 4.54 (d, J= 14.7 Hz, 1H), 4.08 (br 信號，1H), 3.54-3.34 (m) 3.20-2.98 (m), 3.13 (s, 3H)。(ES MS M+1=450.2)。

實例38

(4R/S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,5,5-三甲基-

3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮



步驟1： (4R/S)-3-(苯甲氧基)-4,4-二甲基二氫呋喃-2(3H)-酮

在室溫下於氮氣氛下將D(-)-泛解酸內酯(20.0 g, 153.7 mmol)及氫化鈉(4.4 g, 184.4 mmol)於無水THF中之混合物攪拌1小時。將所得混合物用苯甲基溴(31.5 g, 184.4 mmol)處理且在室溫下攪拌隔夜。將產物混合物用水處理且用二氯甲烷稀釋。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。使殘餘物經受以二氯甲烷中之0-5%甲醇梯度溶離之矽膠純化。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 5.03 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。

步驟2： (4R/S)-3-(苯甲氧基)-2,2-二甲基-4-(甲基胺基)丁-1-醇

以與實例28-29之步驟1中所述類似之方式，以(±)-3-(苯甲氧基)-4,4-二甲基二氫呋喃-2(3H)-酮替代γ-戊內酯來製

備標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.32 (m, 5H), 6.63 (br s, 1H), 4.55 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.43 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.37 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.84 (d, J=5.0 Hz, 3 H), 1.06 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

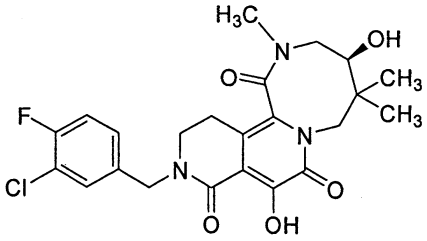
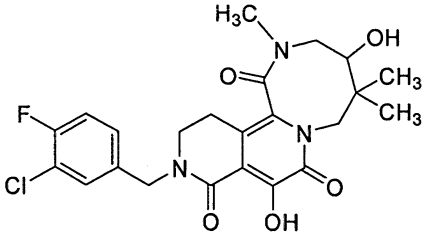
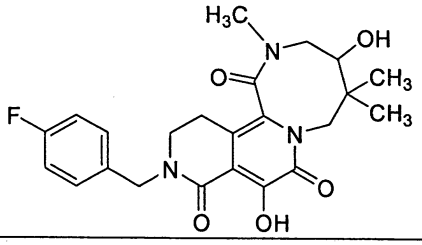
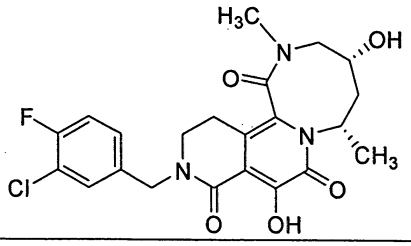
步驟3：(4R/S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,5,5-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗏啶-1,8,10(11H)-三酮

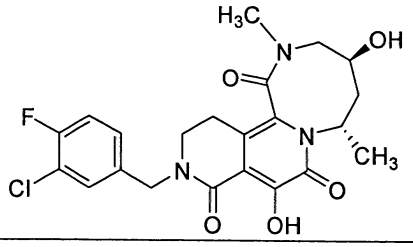
以與實例10之步驟6、8至10中所述類似之方式，在步驟6中以(±)-3-(苯甲氧基)-2,2-二甲基-4-(甲基胺基)丁-1-醇替代N-[2-(苯甲氧基)乙基]-4-{[第三丁基(二甲基)-矽烷基]氧基}丁-1-胺來製備標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.4 (dd, J=1.6, 5.4 Hz, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=15.0, 9.7 Hz, 1H), 3.44 (m), 3.19 (s, 3H), 3.19 (m), 3.03 (d, J=15.0 Hz, 1 H), 2.94 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。(ES MS M+1=478.2)。

實例39-44

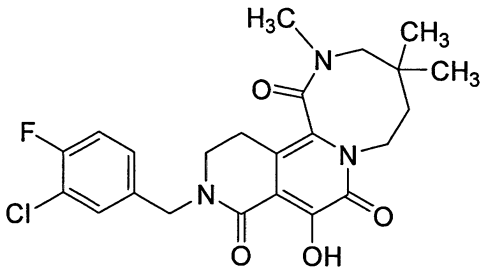
根據如實例38中所述之程序製備下表中之化合物。化合物38-40為相同的化合物。可使用對掌性層析將實例38-40之標題化合物分離為其R及S對映異構體。

實例	化合物	資料
39	(4R/S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,5,5-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮  使用L-(-)-泛解酸內酯	(ES MS M+1=478.2)
40 & 41	(4R/S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,5,5-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮  使用外消旋D/L泛醯基內酯	(ES MS M+1=478.2)
42	(4R/S)-11-(4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,5,5-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮 	(ES MS M+1=448.2)
43	(4R, 6S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,6-二甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮 	(ES MS M+1=464.1)

44	(4S, 6S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,6-二甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮 	(ES MS M+1=464.1)

實例45

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2,4,4-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啤幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮



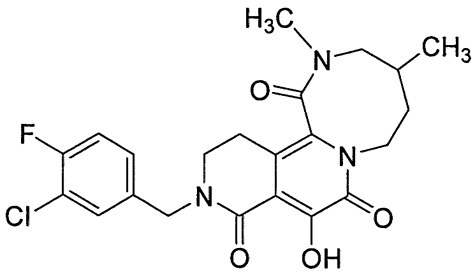
以與實例10之步驟6至10中所述類似之方式，在步驟6中以4-{[第三丁基(二苯基)-矽烷基]氧基}-N,2,2-三甲基丁-1-胺替代N-[2-(苯甲氧基)乙基]-4-{[第三丁基(二甲基)-矽烷基]氧基}丁-1-胺來製備標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, J=1.6, 6.8 Hz, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.70 (m, 4H), 4.54 (d, J=14.9 Hz, 1H), 3.53 (m), 3.18 (s, 3H), 3.05-2.93 (m), 2.84 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 2.56-2.48 (m), 1.85-1.66 (m), 1.12 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。(ES MS精確質量M+1=462.1600)。

實例46

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2,4-二甲基-3,4,5,6,12,13-六

氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮

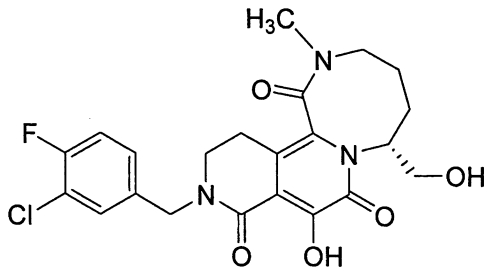


以與實例28-29中所述類似之方式，以α-甲基-γ-丁內酯替代γ-戊內酯來製備標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.21-7.18 (br信號，1H), 7.13 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.80 (m), 4.53 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.50-2.53 (m), 3.11 (s, 3H), 2.18-1.53 (m), 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3H)。(ES-MS M+1=448.17)。

實例47

(6*R*)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-6-(羥基甲基)-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2*H*-[1,4]二吖啐幷[2,1-*a*]-2,6-嗦啶-1,8,10(11*H*)-三酮



步驟1： (2*S*)-1-(苯甲氧基)-5-(甲基胺基)戊-2-醇

以與實例28-29之步驟1中所述類似之方式，以(5*S*)-5-[(苯甲氧基)甲基]二氫呋喃-2(3*H*)-酮替代γ-戊內酯來製備標題化合物。(ES MS M+1=224.0)。

步驟2： 6-(3-氯-4-氟苯甲基)-*N*-[(4*S*)-4,5-二羥基戊基]-4-甲氧基-*N*-甲基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧醯胺

以與實例10之步驟6所述類似之方式，以(2*S*)-1-(苯甲氧基)-5-(甲基胺基)戊-2-醇替代N-[2-(苯甲氧基)-乙基]-4-{[*第三丁基*(二甲基)*矽烷基*]氧基}丁-1-胺來製備標題化合物。(ES MS M+1=586.33)

步驟3： (6*R*)-6-[(苯甲氧基)甲基]-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2*H*-[1,4]二吖啐幷[2,1-*a*]-2,6-萘啶-1,8,10(11*H*)-三酮

以與實例10之步驟8及9所述類似之方式，在步驟8中以6-(3-氯-4-氟苯甲基)-*N*-[(4*S*)-4,5-二羥基戊基]-4-甲氧基-*N*-甲基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧醯胺替代N-[2-(苯甲氧基)乙基]-N-(4-羥基丁基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧醯胺來製備標題化合物。(ES MS M+1=568.3)

步驟4： (6*R*)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-6-(羥基甲基)-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2*H*-[1,4]二吖啐幷[2,1-*a*]-2,6-萘啶-1,8,10(11*H*)-三酮

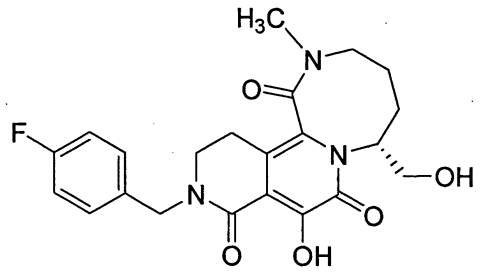
將(6*R*)-6-[(苯甲氧基)甲基]-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2*H*-[1,4]二吖啐幷[2,1-*a*]-2,6-萘啶-1,8,10(11*H*)-三酮(167 mg, 0.29 mmol)於二氯甲烷(2.9 mL)中之溶液冷卻至0℃且用三溴化硼(295 mg, 1.18 mmol)處理。移除冷卻浴且在室溫下將混合物攪拌30分

鐘。藉由添加MeOH繼而添加1 N HCl水溶液來中止反應。將混合物用二氯甲烷稀釋且用水洗滌。將有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。使殘餘物經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.15 (br s, 1H), 7.35 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.40-4.10 (br 信號), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.8-3.6 (br m), 3.54-3.47 (m), 3.41-3.31 (m), 3.22-3.16 (m), 3.10 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.26-1.14 (m)。(ES MS M+1=464.3)。

實例48

(6*R*)-11-(4-氟苯甲基)-9-羥基-6-(羥基甲基)-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2*H*-[1,4]二吖啶并[2,1-*a*]-2,6-嗏啶-1,8,10(11*H*)-三酮



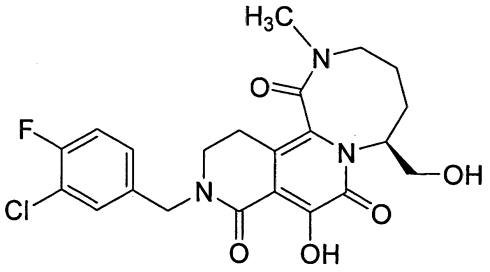
在氬氣氛下將(6*R*)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-6-(羥基甲基)-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2*H*-[1,4]二吖啶并[2,1-*a*]-2,6-嗏啶-1,8,10(11*H*)-三酮(109 mg, 0.24 mmol)、20%碳載$Pd(OH)_2$(40 mg)及二異丙基乙胺(0.1 mL)於EtOH(2.4 mL)

中之混合物攪拌20小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物且真空濃縮濾液以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.28(m), 7.04 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.80 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.81 (m, 2H)。(ES MS M+1=430.2)。

實例49

(6*S*)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-6-(羥基甲基)-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2*H*-[1,4]二吖啐幷[2,1-*a*]-2,6-嗦啶-1,8,10(11*H*)-三酮



以與實例46所述類似之方式製備標題化合物且將其分離為滯轉異構體之混合物。藉由C18管柱逆相管柱層析(以70% H_2O-CH_3CN至65% H_2O-CH_3CN經30分鐘梯度溶離，接著以65% H_2O-CH_3CN等度溶離10分鐘)進一步純化以提供呈極性較小之滯轉異構體的標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.11 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 4.78 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.54-3.42 (m, 1H),

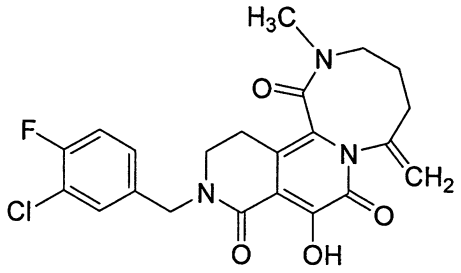
3.40-3.30 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H)。HRMS (ES M+1):實驗值464.1400；計算值464.1383。

亦自混合物分離極性較高之異構體：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.09 (s, 1H), 7.36 (dd, J=1.9, 6.8 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 5.68 (br s, 1H), 4.82 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.16-2.82 (m, 5H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H)。HRMS (ES M+1):實驗值464.1402；計算值464.1383。

實例50

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-6-亞甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2*H*-[1,4]二吖啐幷[2,1-*a*]-2,6-嗦啶-1,8,10(11*H*)-三酮

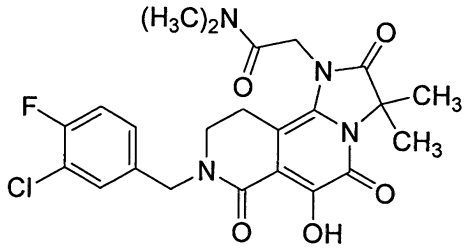


根據實例47步驟4中所述用於去保護相應(6*R*)-異構體之方法，在(6*S*)-6-[(苯甲氧基)甲基]-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-甲氧基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2*H*-[1,4]二吖啐幷[2,1-*a*]-2,6-嗦啶-1,8,10(11*H*)-三酮之由三溴化硼介導之去保護

作用期間產生標題化合物，且藉由以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析進行分離。HRMS (ES M+1)：實驗值446.1264；計算值446.1277。

實例51

2-[8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-3,3-二甲基-2,5,7-三側氧基-2,3,7,8,9,10-六氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-1(5H)-基]-N,N-二甲基乙醯胺



步驟1： [8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,5,7-三側氧基-2,3,7,8,9,10-六氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-1(5H)-基]乙酸第三丁酯

在室溫下將8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-甲氧基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,6(3H)-三酮(1.00 g, 2.55 mmol; 實例8，步驟5)、氫化鈉(112 mg, 60%分散液; 2.81 mmol)、溴乙酸第三丁酯(0.55 g, 2.81 mmol)於無水DMF (10 mL)中之混合物攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物。使殘餘物經受矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供所需之烷基化中間物。在室溫下將上述物質(0.49 g, 0.99 mmol)、氫化鈉(71 mg, 60%分散液; 2.96 mmol)、碘甲烷(0.42 g, 2.96 mmol)於無水DMF(10 mL)中之混合物攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物。使殘餘物經受矽膠管柱層析。

收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。ES MS M+1=534.2

步驟2： 2-[8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-3,3-二甲基-2,5,7-三側氧基-2,3,7,8,9,10-六氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1(5H)-基]-N,N-二甲基乙醯胺

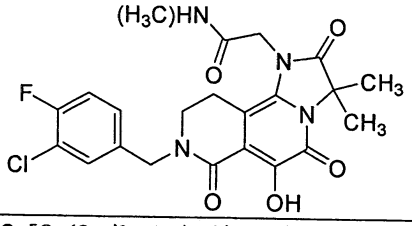
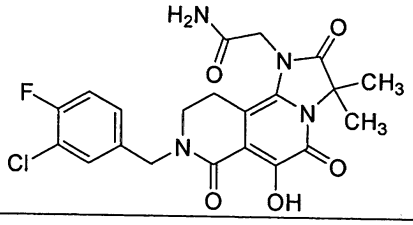
在室溫下將[8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,5,7-三側氧基-2,3,7,8,9,10-六氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1(5H)-基]乙酸第三丁酯(0.30 g, 0.56 mmol)及氯化氫(2.8 mL, 4 M於二噁烷中)於二噁烷(5 mL)中之混合物攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物。將殘餘物用乙醚濕磨且過濾以提供標題化合物。此中間物酸無需進一步純化即可用於隨後步驟中。在室溫下將該酸(40 mg, 0.08 mmol)、BOP(48 mg, 0.11 mmol)、二異丙基乙胺(12 mg, 0.12 mmol)及二甲胺(0.04 mL, 2 M於THF中)於DMF(0.5 mL)中之溶液攪拌隔夜。真空濃縮產物混合物。使殘餘物經受矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供次末級產物。在室溫下用二噁烷(1 mL)中的乙酸中之33%溴化氫(44 mg)將此物質(28 mg, 0.06 mmol)處理1.5小時。真空濃縮產物混合物。將殘餘物溶解於DMSO中且經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.18 (br信號，1H), 7.13 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 3 H), 4.63 (s, 3 H), 3.40 (br信號，2H), 3.08 (s, 3H), 2.98 (s, 3

H), 2.73 (br信號，2H), 1.84 (s, 6H)。(ES MS 精確質量 M+1=491.1570)。

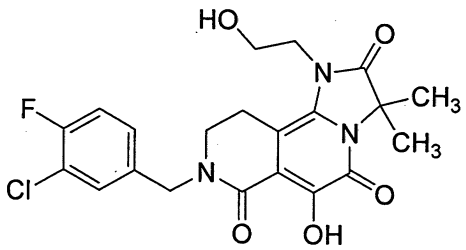
實例52-53

根據如實例51中所述之程序，使用適當胺替代二甲胺來製備下表中之化合物。

實例	化合物	資料
52	2-[8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-3,3-二甲基-2,5,7-三側氧基-2,3,7,8,9,10-六氫咪唑并[2,1-a]-2,6-啥啶-1(5H)-基]-N-甲基乙醯胺 	(ES MS 精確質量 M+1=477.1343)
53	2-[8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-3,3-二甲基-2,5,7-三側氧基-2,3,7,8,9,10-六氫咪唑并[2,1-a]-2,6-啥啶-1(5H)-基]乙醯胺 	(ES MS 精確質量 M+1=463.1179)

實例54

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(2-羥基乙基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-啥啶-2,5,7(3H)-三酮

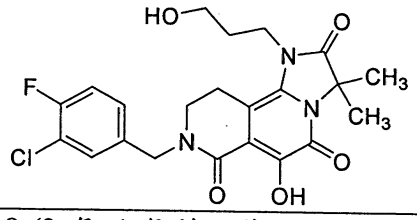
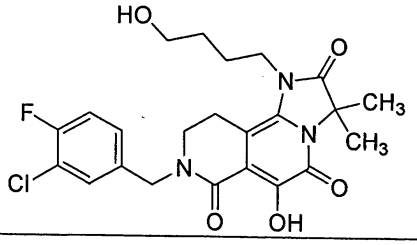


以與實例50中所述類似之方式，在步驟1中用2-苯甲氧基乙基溴替代溴乙酸第三丁酯來製備標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (dd, *J*=6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (br信號，1H), 7.13 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.02 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.87 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.44 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.04 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 1.79 (s, 6H)。(ES MS精確質量M+1=450.1225)。

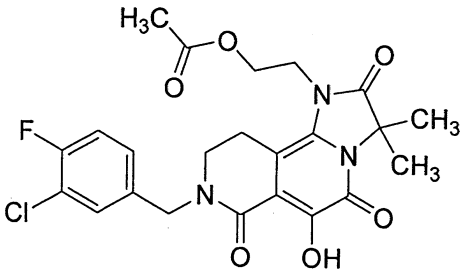
實例55-56

根據如實例55中所述之程序，使用適當苯甲氧基烷基溴替代2-苯甲氧基乙基溴來製備下表中之化合物。

實例	化合物	資料
55	8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(3-羥基丙基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮 	(ES MS 精確質量 M+1=464.1408)
56	8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(4-羥基丁基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮 	(ES MS 精確質量 M+1=478.1548)

實例57

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(2-乙醯氧基乙基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮

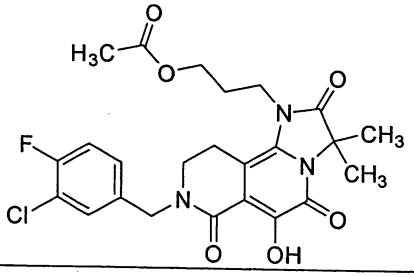


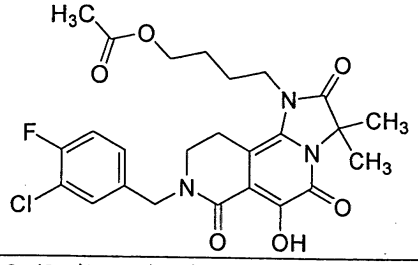
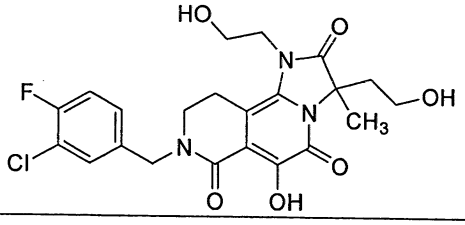
以與實例54所述類似之方式製備標題化合物，其例外為在最終去甲基化步驟中使用乙酸中之33%溴化氫。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.20 (br信號，1H), 7.14 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 2 H), 4.27 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.49 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.02 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.02 (s, 3 H), 1.80 (s, 6H)。(ES MS精確質量M+1=492.1342)。

實例58-60

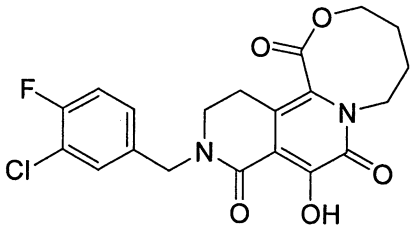
根據如實例57中所述之程序，使用適當苯甲氧基烷基溴替代2-苯甲氧基乙基溴來製備下表中之化合物。

實例	化合物	資料
58	8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(3-乙醯氧基丙基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-嗒啶-2,5,7(3H)-三酮 	(ES MS 精確質量 M+1=506.1480)

59	8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(4-乙醯氧基丁基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮 	(ES MS 精確質量 M+1=520.1645)
60	8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1,3-雙(2-羥基乙基)-3-甲基-1,8,9,10-四氫咪唑幷[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮 	(ES MS 精確質量 M+1=480.1350)

實例61

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-3,4,5,6,12,13-六氫-[1,4]噁唑啶幷[3,4-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮



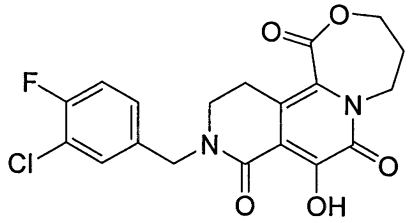
在60℃下將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-3,4-二羥基-N,N-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-1-羧醯胺(0.80 g, 2.19 mmol; 實例1，步驟9)及甲醇中之甲醇鎂(10.6 mL, 購自Aldrich之6-10%甲醇溶液)於DMSO(22 mL)中之混合物加熱30分鐘。在真空下經45分鐘完全移除甲醇。將殘餘DMSO溶液用1-溴-4-氯丁烷(1.80 g, 10.50 mmol)處理且在氮氣氛下於60℃下攪拌隔夜。在100℃下將反應混合物加熱3小時。用稀HCl處理反應混合物。將所沉澱之固體過濾，溶

解於DMSO中且經受逆相HPLC純化。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.4 (br s, 1H), 7.38 (dd, J=1.6, 6.6 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (br信號，2H), 3.46 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.83 (br信號，2H), 2.00 (br信號，4H)。(ES MS 精確質量 M+1=421.0966)。

實例62

10-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-羥基-4,5,11,12-四氫-3H-[1,4]噁氮呼幷[3,4-a]-2,6-嗦啶-1,7,9(10H)-三酮

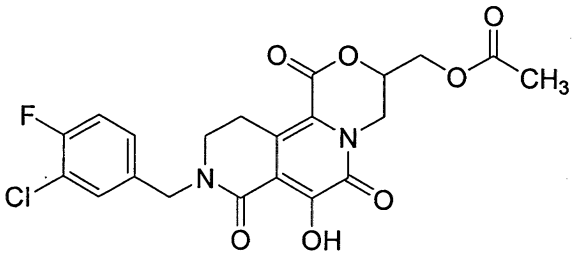


以與實例61中所述類似之方式，以1-溴-3-氯丙烷替代1-溴-4-氯丁烷來製備標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.78 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2, 7 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.14 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.23 (t, J=6 Hz, 2H), 3.45 (t, J=6 Hz, 2H), 2.97 (t, J=6 Hz, 2H), 2.23 (t, J=6 Hz, 2H)。(ES MS精確質量 M+1=407.0819)。

實例63

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3-(乙醯氧基甲基)-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗦幷[3,4-a]-2,6-嗦啶-1,6,8(9H)-三酮



步驟1： 2-(烯丙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧酸甲酯

在60℃下將6-(3-氯-4-氟苯甲基)-3,4-二羥基-N,N-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,6-啥啶-1-羧醯胺(3.99 g, 10.51 mmol; 實例1，步驟9)及甲醇中之甲醇鎂(52.4 mL, 購自Aldrich之6-10%甲醇溶液)於DMSO(100 mL)中之混合物加熱30分鐘。在真空下經45分鐘完全移除甲醇。將殘餘DMSO溶液用烯丙基溴(3.810 g, 31.52 mmol)處理且在氮氣氛下於室溫下攪拌隔夜。用稀鹽酸處理反應混合物。過濾所沉澱之固體以提供標題化合物。(ES MS M+1=421.2)

步驟2： 2-(烯丙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧酸甲酯

在40℃下將2-(烯丙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-羥基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-啥啶-1-羧酸甲酯(6.08 g, 14.92 mmol)、碳酸銫(6.08 g, 18,65 mmol)及碘甲烷(2.79 mL, 44.77 mmol)於DMF(20 mL)中之混合物加熱隔夜。過濾反應混合物且真空濃縮。使殘餘物經受矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。(ES MS M+1=435.2)。

步驟3： 9-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-(羥基甲基)-7-甲氧基-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗪幷[3,4-a]-2,6-啥啶-

1,6,8(9H)-三酮

在室溫下將2-(烯丙基)-6-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-甲氧基-3,5-二側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-2,6-萘啶-1-羧酸甲酯(0.20 g, 0.46 mmol)、N-甲基嗎啉N-氧化物(67 mg, 0.58 mmol)、水(0.2 mL)及四氧化鋨(0.75 mL, 0.08 M於第三丁醇中)於丙酮(1 mL)中之混合物攪拌隔夜。真空濃縮產物混合物。使殘餘物經受矽膠管柱層析。收集且濃縮適當溶離份以提供標題化合物。

(ES MS M+1=437.2)

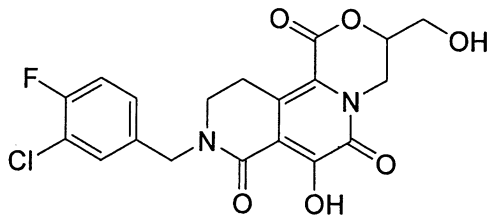
步驟4： 9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3-(乙醯氧基甲基)-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗪并[3,4-a]-2,6-萘啶-1,6,8(9H)-三酮

在室溫下將9-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-(羥基甲基)-7-甲氧基-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗪并[3,4-a]-2,6-萘啶-1,6,8(9H)-三酮(50 mg, 0.11 mmol)及乙酸中之33%溴化氫(0.1 g)於乙酸(1 mL)中之混合物攪拌30分鐘。真空濃縮產物混合物。將殘餘物溶解於DMSO中且經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (1H), 7.42 (1H), 7.38 (1H), 4.86 (1H), 4.71 (2H), 4.68 (1H), 4.34 (2H), 3.82 (1H), 3.50 (2H), 3.20 (2H), 2.07 (3H)。(ES MS精確質量M+1=465.0851)。

實例64

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3-(羥基甲基)-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗪并[3,4-a]-2,6-啥啶-1,6,8(9H)-三酮



在室溫下將9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3-(乙醯氧基甲基)-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗪并[3,4-a]-2,6-啥啶-1,6,8(9H)-三酮(46 mg, 0.10 mmol)及甲醇中之30%甲醇鈉(39 mg)於二噁烷(1.5 mL)中之混合物攪拌2小時。真空濃縮產物混合物。將殘餘物溶解於DMSO中且經受以95-5%水-乙腈梯度溶離之C-18固定相逆相管柱層析。收集且凍乾適當溶離份以提供標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (dd, J=6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (br信號，1H), 7.15 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.03-3.82 (m, 4H), 3.47-3.30 (m, 5H), 2.29 (br s, 3H)。(ES MS精確質量M+1=423.0754)。

實例65

經口組合物

作為本發明化合物之經口組合物的特定實施例，可以經充分精細分開之乳糖調配50 mg實例1之化合物以提供580至590 mg之總量，從而填充0尺寸之硬質明膠膠囊。可類似地製備含有實例2至64之化合物中任一種的囊封經口組合物。

實例66

HIV整合酶檢定：由重組整合酶催化之鏈轉移

根據WO 02/30930對重組整合酶進行整合酶之鏈轉移活性的檢定。本發明之代表性化合物在此檢定中呈現對鏈轉移活性之抑制作用。舉例而言，在整合酶檢定中測試實例1至64之化合物且發現其具有小於約1微莫耳之IC_{50}值。

關於使用預組裝複合體進行該檢定之進一步描述係發現於Wolfe, A.L.等人，*J. Virol.* 1996, **70**: 1424-1432, Hazuda等人，*J. Virol.* 1997, **71**: 7005-7011; Hazuda等人，*Drug Design and Discovery* 1997, **15**: 17-24; 及Hazuda等人，*Science* 2000, **287**: 646-650中。

實例67

檢定對HIV複製之抑制作用

根據Vacca, J.P.等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, **91**: 4096進行對T淋巴樣細胞之急性HIV感染之抑制作用的檢定。本發明之代表性化合物在此檢定(本文中亦稱為"伸展檢定")中呈現對HIV複製之抑制作用。舉例而言，在此檢定中測試實例1至64之化合物且發現其具有小於約10微莫耳之IC_{95}值。

實例68

細胞毒性

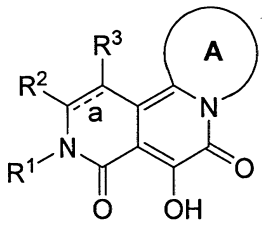
藉由在伸展檢定中顯微檢測各孔中之細胞來測定細胞毒性，其中熟練分析者觀測各培養物相比於對照培養物的任何下列形態學變化：pH失衡、細胞變態、細胞抑制、細胞變性或結晶(亦即該化合物在孔中不可溶或形成晶體)。對

給定化合物指定之毒性值為觀測到上述變化之一時化合物的最低濃度。在至多10微莫耳之濃度下，檢測在伸展檢定中所測試之本發明之代表性化合物(參看實例67)的細胞毒性，且未呈現細胞毒性。詳言之，實例1至64中所述之化合物在至多10微莫耳之濃度下未呈現細胞毒性。

雖然前述說明書以出於說明目的而提供之實例教示本發明之原理，但本發明之實踐涵蓋屬於下列申請專利範圍之範疇內的所有常見變體、改編及/或修正。

五、中文發明摘要：

本發明係關於作為HIV整合酶抑制劑及HIV複製抑制劑之式I三環化合物：



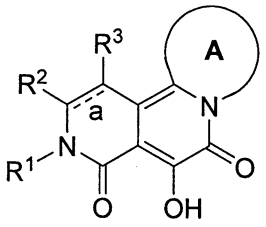
(I)

其中鍵a、環A、R^1、R^2及R^3係如本文所定義。該等化合物適用於預防或治療HIV感染，及預防、治療或延緩AIDS發作。該等化合物以化合物本身或醫藥學上可接受之鹽形式用於對抗HIV感染及AIDS。該等化合物及其鹽可視情況併與其他抗病毒劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗組合，作為醫藥組合物中之成分。

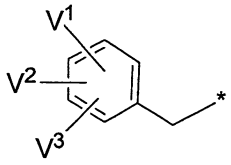
六、英文發明摘要：

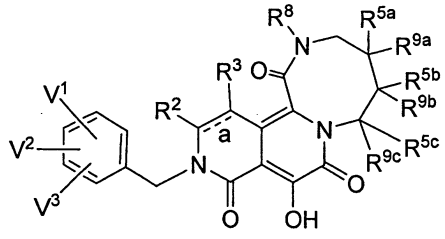
十、申請專利範圍：

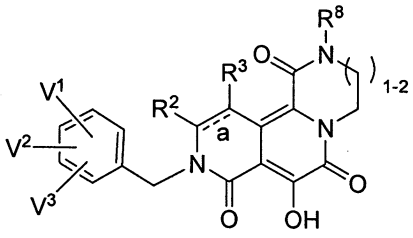
1. 一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



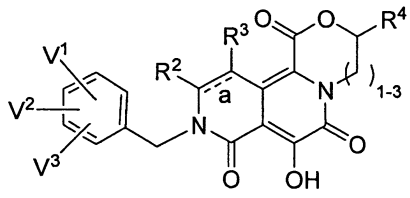
；

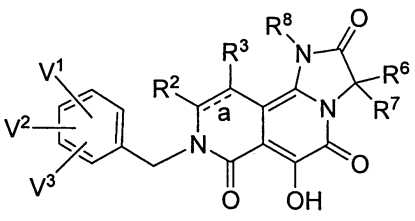
其中R^1為  ，且環A為5至9員雜環，以提供選自由下列各物組成之群之化合物：



(IIa)、 

(IIb)、



(IIc)、 

(IId)，

及其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^2及R^3各自獨立為H或C_{1-4}烷基；

R^4為：

(1) H，

(2) C_{1-4}烷基，或

(3) 經OH或$OC(O)R^A$取代之C_{1-4}烷基；

R^{5a}為H、C_{1-4}烷基、OH或-HetR；

R^{9a}為H或C_{1-4}烷基；

或者，R^{5a}與R^{9a}一起形成側氧基；

R^{5b}為H、C_{1-4}烷基或OH；

R^{9b}為H或C_{1-4}烷基；

R^{5c}為H、C_{1-4}烷基或經OH取代之C_{1-4}烷基；

R^{9c}為H或C_{1-4}烷基；

或者，R^{5c}與R^{9c}一起形成$=CH_2$；

其限制條件為當R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}其中之一不為H或C_{1-4}烷基時，則R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}中之另外兩者為H或C_{1-4}烷基；

R^6及R^7其中之一為H、C_{1-4}烷基或經OH取代之C_{1-4}烷基，則R^6及R^7中之另一者為H或C_{1-4}烷基；

R^8為：

(1) H，

(2) C_{1-4}烷基，

(3) C_{1-4}鹵代烷基，

(4) 經OH、O-C_{1-4}烷基、$N(R^A)R^B$、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A、$S(O)R^A$、SO_2R^A、$SO_2N(R^A)R^B$、$N(R^A)C(O)R^B$、$N(R^A)SO_2R^B$或$OC(O)R^A$取代之C_{1-4}烷基，

(5) C_{1-4}伸烷基-HetC，或

(6) C_{1-4}伸烷基-HetR；

HetC為含有共計1至3個雜原子之5或6員雜芳環，該等雜原子獨立選自1至3個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子，其中該雜芳環視情況經1或2個各自獨立為C_{1-4}烷基、OH、O-C_{1-4}烷基、鹵素、CN、$C(O)N(R^A)R^B$、

$C(O)R^A$、$C(O)OR^A$或SO_2R^A之取代基取代；

HetR為含有共計1至2個雜原子之5或6員飽和雜環，該等雜原子選自1至2個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子，其中該S原子視情況為S(O)或SO_2，其中該飽和雜環視情況經1至2個各自獨立為C_{1-4}烷基、側氧基、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A或SO_2R^A之取代基取代；

各R^A獨立為H或C_{1-4}烷基；

各R^B獨立為H或C_{1-4}烷基；

V^1及V^2各自獨立為：

(1) H，

(2) C_{1-4}烷基，

(3) OH，

(4) O-C_{1-4}烷基，

(5) C_{1-4}鹵代烷基，

(6) O-C_{1-4}鹵代烷基，

(7) 鹵素，

(8) CN，

(9) $N(R^A)R^B$，

(10) $C(O)N(R^A)R^B$，

(11) $C(O)R^A$，

(12) $C(O)OR^A$，

(13) SR^A，

(14) $S(O)R^A$，

(15) SO_2R^A，

(16) $N(R^A)SO_2R^B$，

(17) $N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$，

(18) $N(R^A)C(O)R^B$，

(19) $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$，

(20) HetD，

(21) HetZ，或

(22) C(O)-HetZ，

其中：

HetD為含有共計1至3個雜原子之5或6員雜芳環，該等雜原子獨立選自1至3個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子，其中該雜芳環視情況經1或2個各自獨立為C_{1-4}烷基、OH、O-C_{1-4}烷基、鹵素、CN、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、$C(O)OR^A$或SO_2R^A之取代基取代，

HetZ為含有共計1至2個雜原子之5或6員飽和雜環，該等雜原子選自1至2個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子，其中S原子視情況為S(O)或SO_2，其中該飽和雜環視情況經1至2個各自獨立為C_{1-4}烷基、側氧基、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A或SO_2R^A之取代基取代，

且其限制條件為當HetZ經由C(O)部分連接至化合物之剩餘部分時，則HetZ係經由環N原子連接至該C(O)；

或者，V^1及V^2分別位於苯基環中之相鄰碳上，且一起形

成亞甲基二氧基或伸乙基二氧基；且

V^3為：

(1) H，

(2) C_{1-4}烷基，

(3) O-C_{1-4}烷基，

(4) C_{1-4}鹵代烷基，

(5) O-C_{1-4}鹵代烷基，或

(6) 鹵素。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該環中之鍵"$\overset{a}{\text{----}}$"為單鍵；

R^2及R^3各自獨立為H或CH_3；

R^4為：

(1) H，

(2) CH_3，

(3) CH_2CH_3，

(4) $CH_2CH_2CH_3$，

(5) $CH(CH_3)_2$，

(6) $(CH_2)_{1-3}$-OH，或

(7) $(CH_2)_{1-3}$-$OC(O)R^A$；

R^{5a}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、OH或-HetR；

R^{9a}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$；

或者，R^{5a}與R^{9a}一起形成側氧基；

R^{5b}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$或

OH；

R^{9b}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$；

R^{5c}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$或$(CH_2)_{1-3}$-OH；

R^{9c}為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$；

或者，R^{5c}與R^{9c}一起形成=CH_2；

其限制條件為當R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}其中之一不為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$時，則R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}中之另外兩者為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$；

R^6及R^7其中之一為H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$或$(CH_2)_{1-3}$-OH，且R^6及R^7中之另一者為H或CH_3；

R^8為：

(1) H，

(2) CH_3，

(3) CH_2CH_3，

(4) $CH_2CH_2CH_3$，

(5) $CH(CH_3)_2$，

(6) $CH_2CH_2CH_2CH_3$，

(7) $C(CH_3)_3$，

(8) $CH_2CH(CH_3)_2$，

(9) $CH(CH_3)CH_2CH_3$，

(10) CF_3，

(11) CH_2CF_3，

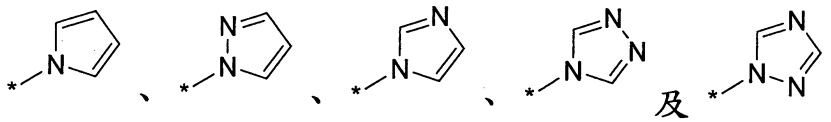
(12) $(CH_2)_{2-4}$-U，其中U為OH、OCH_3、$N(R^A)R^B$、$N(R^A)C(O)R^B$、$N(R^A)SO_2R^B$或$OC(O)R^A$，

(13) $(CH_2)_{1-4}$-V，其中V為$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A、$S(O)R^A$、SO_2R^A或$SO_2N(R^A)R^B$，

(14) $(CH_2)_{2-4}$-HetC，或

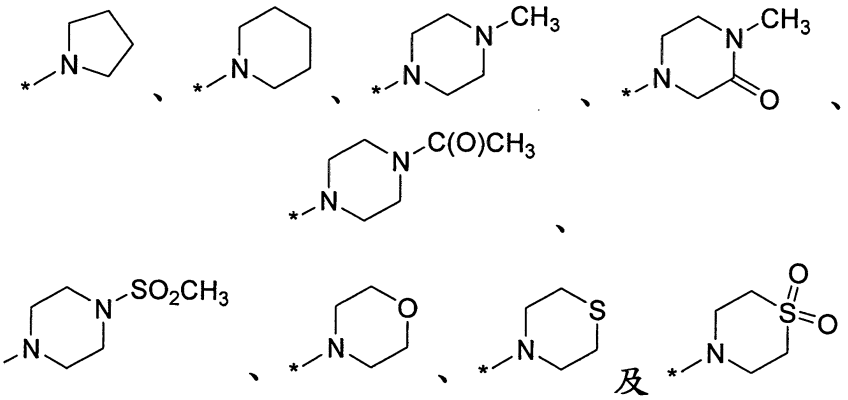
(15) $(CH_2)_{2-4}$-HetR；

HetC為選自由下列各物組成之群之5員雜芳環：



；

HetR為選自由下列各物組成之群之5或6員飽和雜環：



，

HetC及HetR中之星號*表示與分子之剩餘部分的連接點；

各R^A獨立為H或CH_3；

各R^B獨立為H或CH_3；

V^1及V^2各自獨立為：

(1) H，

(2) CH_3，

(3) CF_3，

(4) OH，

(5) OCH_3，

(6) Cl、Br或F，

(7) CN，

(8) $C(O)NH_2$，

(9) $C(O)NH(CH_3)$，

(10) $C(O)N(CH_3)_2$，或

(11) SO_2CH_3；且

V^3為H、Cl、Br、F、CH_3或OCH_3。

3. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為選自由下列各物組成之群之化合物：

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H-[1,4]-二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗇啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗇啶-1,8,10(11H)-三酮；

10-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-羥基-2-甲基-2,3,4,5,11,12-六氫-[1,4]-二氮呼幷[2,1-a]-2,6-嗇啶-1,7,9(10H)-三酮；

10-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-羥基-2,3,4,5,11,12-六氫[1,4]二氮呼幷[2,1-a]-2,6-嗇啶-1,7,9(10H)-三酮；

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3,4,10,11-四氫-2-H-吡嗪幷[2,1-a]-2,6-嗇啶-1,6,8(9H)-三酮；

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-2-甲基-3,4,10,11-四氫-

2H-吡嗪并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,6,8(9H)-三酮；

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗪并[3,4-a]-2,6-萘啶-1,6,8(9H)-三酮；

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮；及

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1,3,3-三甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮。

4. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為選自由下列各物組成之群之化合物：

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(乙醯氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-羥基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-2-基]乙酸；

2-[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-2-基]-N,N-二甲基乙醯胺；

2-[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-2-基]-N-甲基乙醯胺；

2-[11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-1,8,10-三側氧基-1,3,4,5,6,8,10,11,12,13-十氫-2H-[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-2-基]乙醯胺；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-哌啶-1-基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-胺基乙基)-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(乙醯基胺基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(甲烷磺醯基胺基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(甲氧基)乙基]-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啶并[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-5,6,12,13-四氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,4,8,10(3H,11H)-四酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-4-吡咯啶-1-基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-4-嗎啉-4-基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2,6-二甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-羥基乙基)-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-哌啶-1-基乙基)-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-[2-(1H-咪唑幷-1-基)乙基]-6-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-5,9-二羥基-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮；

(4R)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,5,5-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮；

(4S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,5,5-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮；

(4R/S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,5,5-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮；

(4R/S)-11-(4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,5,5-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗦啶-1,8,10(11H)-三酮；

(4R,6S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,6-二甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗒啶-1,8,10(11H)-三酮；

(4S,6S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-4,9-二羥基-2,6-二甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗒啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2,4,4-三甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗒啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2,4-二甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗒啶-1,8,10(11H)-三酮；

(6R)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-6-(羥基甲基)-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H-[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗒啶-1,8,10(11H)-三酮；

(6R)-11-(4-氟苯甲基)-9-羥基-6-(羥基甲基)-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H-[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗒啶-1,8,10(11H)-三酮；

(6S)-11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-6-(羥基甲基)-2-甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H-[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗒啶-1,8,10(11H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-2-甲基-6-亞甲基-3,4,5,6,12,13-六氫-2H-[1,4]二吖啐幷[2,1-a]-2,6-嗒啶-1,8,10(11H)-三酮；

2-[8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-3,3-二甲基-2,5,7-三側氧基-2,3,7,8,9,10-六氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-1(5H)-基]-N,N-二甲基乙醯胺；

2-[8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-3,3-二甲基-2,5,7-三側氧基-2,3,7,8,9,10-六氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-1(5H)-基]-N-甲基乙醯胺；

2-[8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-3,3-二甲基-2,5,7-三側氧基-2,3,7,8,9,10-六氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-1(5H)-基]乙醯胺；

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(2-羥基乙基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮；

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(3-羥基丙基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮；

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(4-羥基丁基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮；

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(2-乙醯氧基乙基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮；

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(3-乙醯氧基丙基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮；

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1-(4-乙醯氧基丁基)-3,3-二甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮；

8-(3-氯-4-氟苯甲基)-6-羥基-1,3-雙(2-羥基乙基)-3-甲基-1,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]-2,6-萘啶-2,5,7(3H)-三酮；

11-(3-氯-4-氟苯甲基)-9-羥基-3,4,5,6,12,13-六氫-[1,4]噁唑啶并[3,4-a]-2,6-萘啶-1,8,10(11H)-三酮；

10-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-羥基-4,5,11,12-四氫-3H-[1,4]噁氮呯并[3,4-a]-2,6-萘啶-1,7,9(10H)-三酮；

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3-(乙醯氧基甲基)-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗪并[3,4-a]-2,6-萘啶-1,6,8(9H)-三酮；及

9-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-羥基-3-(羥基甲基)-3,4,10,11-四氫[1,4]噁嗪并[3,4-a]-2,6-萘啶-1,6,8(9H)-三酮。

5. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至4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。

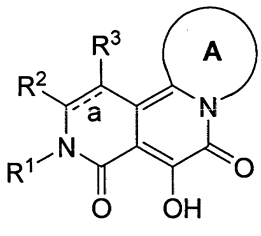
6. 如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用以製備用於在有其需要之受檢者中抑制HIV整合酶、治療或預防HIV感染，或治療、預防或延緩AIDS發作的藥物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)