



(21)申請案號：104123125

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/64 (2006.01)

C07D213/75 (2006.01)

C07D213/81 (2006.01)

A61K31/4418(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2014/07/21 美國

62/026,782

(71)申請人：V I I V 醫療保健英國有限公司 (英國) VIIV HEALTHCARE UK LIMITED (GB)
英國(72)發明人：瓊斯 布萊恩 亞文 JOHNS, BRIAN ALVIN (US)；維特森 艾蜜利 喬恩
VELTHUISEN, EMILE JOHANN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 36 頁

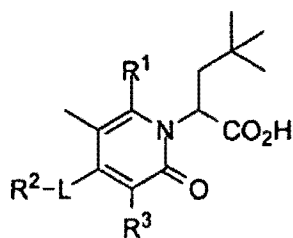
(54)名稱

吡啶酮衍生物

PYRIDONE DERIVATIVES

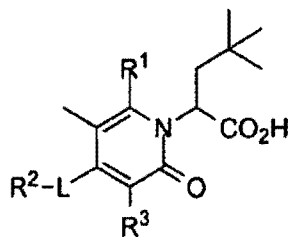
(57)摘要

本發明揭示式 I 化合物及以包含此等化合物之組合物治療病毒感染之方法。



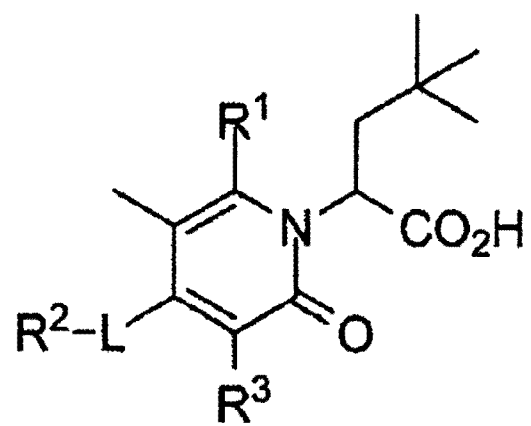
式I

Compounds of Formula I are disclosed and methods of treating viral infections with compositions comprising such compounds.



Formula I

特徵化學式：



式I

發明摘要

※ 申請案號：104123125

※ 申請日：104. 7. 16

※IPC 分類：C07D 213/64, 213/75, 213/81 (2006.01)

A61K 31/4418, 31/4439 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

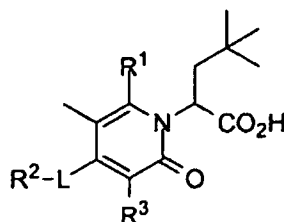
【發明名稱】

吡啶酮衍生物

PYRIDONE DERIVATIVES

【中文】

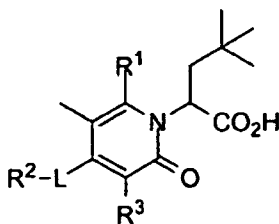
本發明揭示式I化合物及以包含此等化合物之組合物治療病毒感染之方法。



式I

【英文】

Compounds of Formula I are disclosed and methods of treating viral infections with compositions comprising such compounds.



Formula I

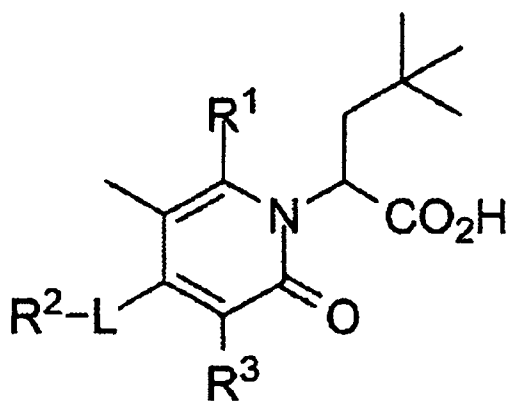
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

吡啶酮衍生物

PYRIDONE DERIVATIVES

【技術領域】

本發明係關於經取代之吡啶酮化合物、醫藥組合物，及使用其之方法，該方法藉由投與此等化合物，來(i)抑制感染HIV個體中HIV複製；及(ii)治療感染HIV之個體。

【先前技術】

人類免疫缺乏病毒類型1(HIV-1)會導致後天免疫缺乏症(AIDS)之害病。HIV病例數量持續上升，且目前全世界超過2500萬個體罹患該病毒。目前，以抗逆轉錄藥物長期抑制病毒複製係治療HIV-1感染之唯一選項。事實上，美國食品與藥品管理局已核准6種不同抑制劑類別內之25種藥品，其已顯示可極大增加患者存活及提高生活品質。然而，由於非所欲的藥物與藥物相互作用；藥物與食物相互作用；對療法無遵從性；及由於目標酶突變之耐藥性，故仍需要額外療法。

目前，幾乎所有HIV陽性患者皆使用抗逆轉錄藥物組合之治療方案(稱為高活性抗逆轉錄病毒療法(「HAART」))來治療。然而，由於不同藥物組合必須經常每天投與患者以防止耐藥性HIV-1變異體迅速出現，所以HAART療法通常係複雜的。儘管HAART對患者存活具有正影響，但是耐藥性仍會出現。耐多藥性HIV-1隔離群之出現具有嚴重臨床後果且必須用一種新穎藥物方案來抑制，稱為挽救療法。

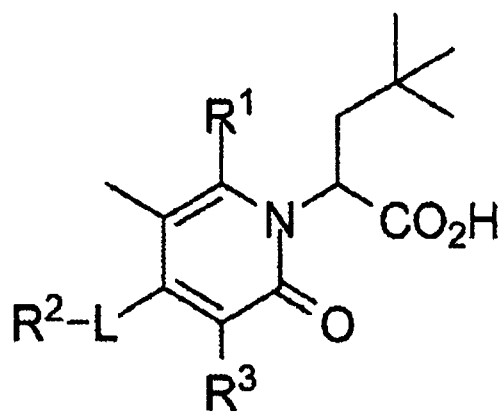
目前指導方針建議挽救療法包括至少兩種，及較佳三種完全活性藥物。典型地，一線療法組合三至四種靶向病毒酶反轉錄酶及蛋白

酶之藥物。挽救療法之一選項係投與自保持抗耐藥性隔離群活性之相同機制類別之藥物之不同組合。然而，本方法之選項通常受限，因為耐藥性突變經常賦予相同類別中不同藥物廣泛交叉耐藥性。在開發融合、進入及整合酶抑制劑下，近期替代療法策略變得可行。然而，對所有三種新藥物類別之耐藥性已經於實驗室及於患者中進行報導。因此，用抗逆轉錄藥物持續成功治療HIV-1感染患者，仍需要持續開發具有新穎目標及作用機制的新穎且改良之藥物。

例如，在過去十年間已經報導HIV抑制劑靶向HIV-1整合酶與晶狀體上皮源性生長因子/p75(「LEDGF」)間之蛋白質與蛋白質相互作用。LEDGF係HIV-1整合酶之細胞轉錄輔助因子，其藉由繫接預整合複合物至染色質來促進反轉錄病毒cDNA之病毒整合入宿主細胞基因組中。由於LEDGF與整合酶間之相互作用在早期HIV複製階段之重要作用，因此其代表HIV藥物療法之另一有吸引力目標。

【發明內容】

簡言之，在一態樣中，本發明揭示式I化合物：



式I

其中：

R¹係視情況經一至四個選自C₁₋₃烷基、鹵素或-CH₂CH₂CH₂O-之取代基取代之苯基，其中該基團係鍵結至苯基上之相鄰碳原子以形成

環；

L係鍵、 C_{1-3} 伸烷基、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHSO_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-C(O)OCH_2-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 C_{3-7} 雜芳基、或 $-C_{3-7}$ 雜芳基 $NH-$ ，其中各雜芳基包括一至三個選自S、N、及O之雜原子；

R^2 係H、環己基或苯基，其中該環己基及苯基視情況經一至三個選自 C_{1-3} 烷基及鹵素之取代基取代；

R^3 係H或 $-NHSO_2R^4$ ，其中 R^4 係 C_{1-8} 烷基及其中該烷基可包括環烷基部分。

在本發明之另一態樣揭示式I化合物之醫藥上可接受的鹽。

在另一態樣中，本發明揭示醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥上可接受的鹽。

在另一態樣中，本發明揭示一種用於治療患者之病毒感染的方
法，該病毒感染至少部分由逆轉錄病毒科病毒中之病毒介導，該方法
包括投與該患者包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的組合物。在
一些實施例中，該病毒感染係由HIV病毒介導。

在另一態樣中，本發明之一特定實施例提供一種治療感染HIV之
個體之方法，其包括投與該個體治療上有效量之式I化合物或其醫藥
上可接受之鹽。

在又一態樣中，本發明之一特定實施例提供一種抑制處於感染
HIV危險之個體之HIV感染進展的方法，其包括投與該個體治療上有
效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。彼等及其他實施例係進一
步述於下文中。

根據本發明之另一實施例，提供一種預防或治療哺乳動物之至
少部分由逆轉錄病毒科病毒中之病毒介導之病毒感染的方法，該方法
包括投與式I定義之化合物給已被確診該病毒感染或處於發展該病毒

感染之危險的哺乳動物，其中該病毒係HIV病毒及進一步包括投與治療上有效量之一或多種抗HIV病毒之活性藥劑，其中該抗HIV病毒之活性藥劑選自由核苷酸逆轉錄酶抑制劑；非核苷酸逆轉錄酶抑制劑；蛋白酶抑制劑；進入、附著及融合抑制劑；整合酶抑制劑；成熟抑制劑；CXCR4抑制劑；及CCR5抑制劑組成之群。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

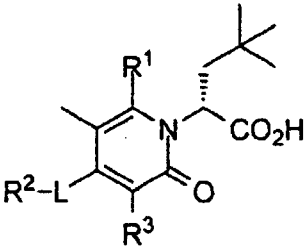
較佳地， R^1 係視情況經甲基取代之苯基。

較佳地，L係鍵、-噁二唑基-NH-、-C(O)NH-或-C(O)NHCH₂-。

較佳地， R^2 係H、環己基、或苯基，其中該環己基及苯基視情況經1或2個甲基取代。

較佳地， R^3 係H、-NHSO₂CH₃、或-NHSO₂CH₂環己基。

較佳地，第三丁基所鍵結之碳上的立體化學係如下所描繪：

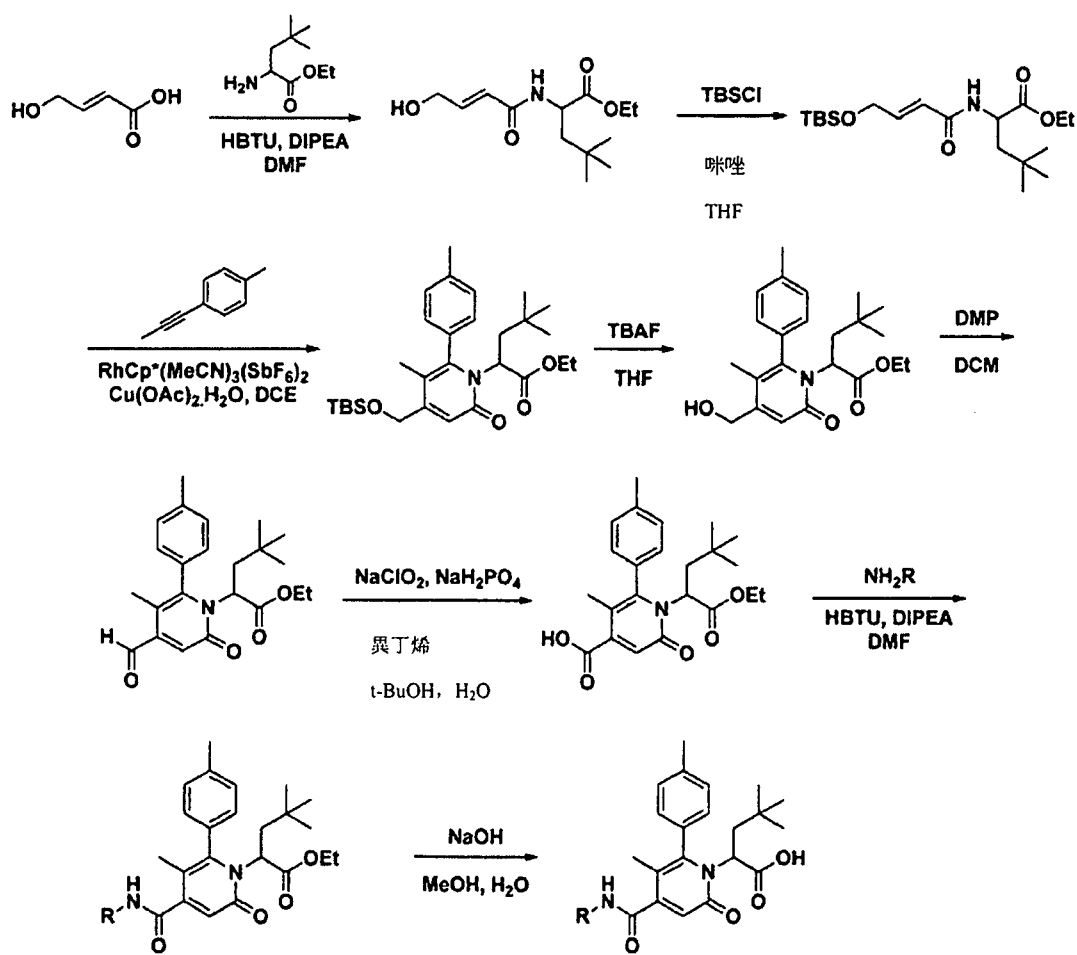


「醫藥上可接受之鹽」係指衍生自技術上熟知之多種有機及無機抗衡離子之醫藥上可接受的鹽，及包括，僅舉例言之，鈉、鉀、鈣、鎂、銨、及四烷基銨，及當該分子包含鹼性官能度時，有機或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽及草酸鹽。合適鹽包括彼等描述於P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編輯), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002中者。

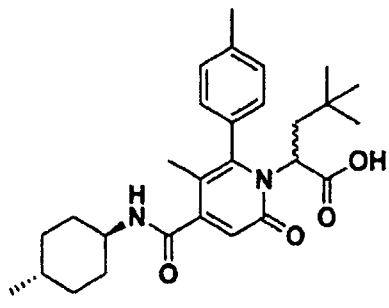
實例

本發明化合物可藉由多種方法，包括熟知的標準合成方法製得。說明性一般合成方法陳述於下，然後於工作實例中製備本發明之特定化合物。

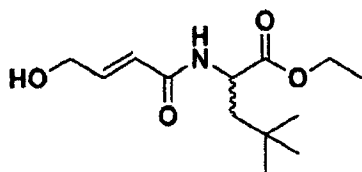
反應圖1



實例1：4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(((1*r*,4*r*)-4-甲基環己基)胺甲醯基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸

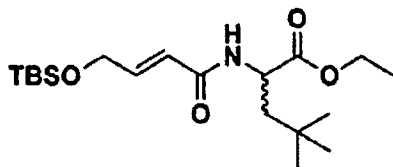


步驟1：(E)-2-(4-羥基丁-2-烯醯胺基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



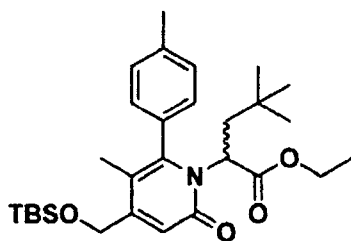
向含於DMF(5 mL)中之(E)-4-羥基丁-2-烯酸(418 mg, 4.09 mmol)之溶液添加DIPEA (3.5 mL, 20.5 mmol)、HBTU (3.2 g, 8.2 mmol)及2-胺基-4,4-二甲基戊酸乙酯(1.05 g, 6.1 mmol)。30分鐘後，將反應混合物分配在DCM與水之間。分離層及用DCM(20 mL×2)萃取水層。用NaHCO₃(水溶液)及鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=1:1)純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(1.05 g, 64%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 258.23。

步驟2：(E)-2-(4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-2-烯醯胺基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於DCM (10 mL)中之(E)-(4-羥基丁-2-烯醯胺基)-4,4-二甲基戊酸乙酯之溶液添加DMAP (498 mg, 4.1 mmol)、咪唑(833 mg, 12.3 mmol)及TBSCl (922 mg, 6.2 mmol)。2小時後，用水驟冷反應混合物及用DCM(20 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=5:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(800 mg, 53%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 372.24。

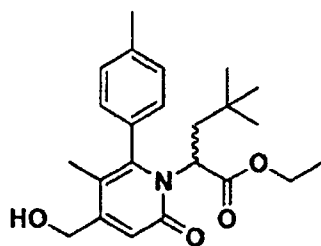
步驟3：2-(4-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



自如 *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2012** 51, 1287–1294 中所述之已知程序製備 1-甲基-4-(丙-1-炔-1-基)苯。

於 80°C 下，攪拌含於 DCE (10 mL) 中之 (E)-2-(4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-2-烯醯胺基)-4,4-二甲基戊酸乙酯 (300 mg, 0.81 mmol)、1-甲基-4-(丙-1-炔基)苯 (132 mg, 1.0 mmol)、 $\text{RhCp}^*(\text{MeCN})_3(\text{SbF}_6)_2$ (33.7 mg, 0.04 mmol) 及 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (340 mg, 1.7 mmol) 之混合物。18 小時後，將該混合物冷卻至環境溫度及用含於飽和 NH_4Cl (水溶液) 中之 10% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 驟冷及用 DCM (20 mL $\times$ 3) 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析 (矽膠，含於 DCM 中之 2% MeOH) 純化，以提供呈黃色固體之標題化合物 (114 mg, 28% 產率)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) = 500.31。

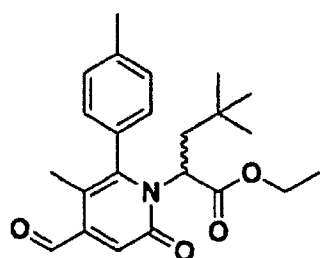
步驟 4：2-(4-(羥甲基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於 THF (3 mL) 中之 2-(4-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯 (114 mg, 0.23 mmol) 之溶液添加 TBAF (120 mg, 0.46 mmol)。1 小時後，將該反應混合物分配在 EtOAc 與水之間。分離該等層及用 H_2O 及鹽水洗

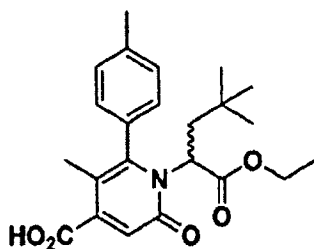
滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到呈黃色油之標題化合物(108 mg，定量產率)，將其用於下一步驟而無需進一步純化。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 386.18。

步驟5：2-(4-甲醯基-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於DCM(5 mL)中之2-(4-(羥甲基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(108 mg，0.28 mmol)之溶液添加DMP(214 mg，0.50 mmol)。1小時後，用 NaHCO_3 (水溶液)驟冷反應混合物及用DCM(20 ml $\times$ 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=2:1)純化，以提供呈黃色固體之標題化合物(63 mg，58%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 384.3。

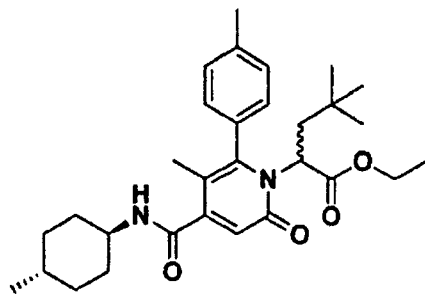
步驟6：1-(1-乙氧基-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸



於密封管中，向含於THF(2.2 mL)、t-BuOH (2.2 mL)及異丁烯(4.5 mL)中之2-(4-甲醯基-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(63 mg，0.16 mmol)之溶液添加含於 H_2O (5 mL)中之 NaH_2PO_4 及 NaClO_2 溶液。18小時後，用1N HCl (0.5 mL)酸化反應混

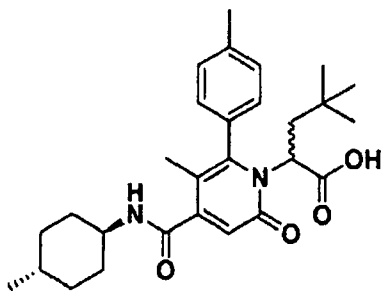
合物及用乙酸乙酯(20 ml × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到呈黃色固體之標題化合物(51 mg, 80%產率)，將其用於下一步驟而無需進一步純化。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 400.1。

步驟7：4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-((1*r*,4*r*)-4-甲基環己基胺甲鹽基)-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯



用DIPEA(0.06 mL, 0.35 mmol)、HBTU (54.2 mg, 0.14 mmol)及反式-4-甲基環己基胺(0.02 ml, 0.14 mmol)處理含於DMF (2 mL)中之1-(1-乙氧基-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸 (28 mg, 0.07 mmol)溶液。18小時後，用水稀釋反應混合物及用DCM(20 ml×3)萃取。用NaHCO₃(水溶液)及鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由製備型TLC (PE:EA=1:1)純化，以提供呈黃色固體之標題化合物(30 mg, 86%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 495.37。

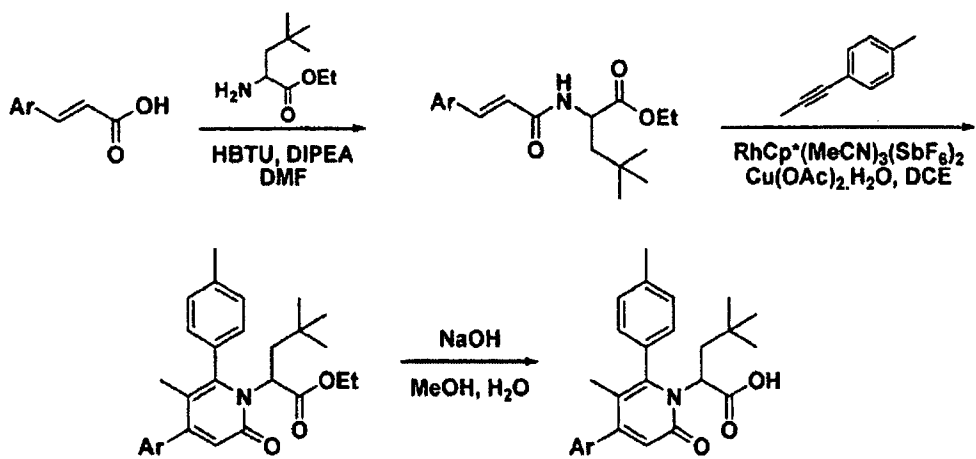
步驟8：4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-((1*r*,4*r*)-4-甲基環己基胺甲鹽基)-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2*H*)-基)戊酸



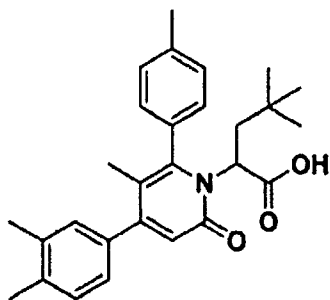
向含於MeOH(2 mL)中之4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-((1*r*,4*r*)-4-甲基環

己基胺甲鹽基)-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(30 mg , 0.06 mmol)溶液添加1N NaOH (0.6 mL)及加熱至回流。18小時後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用1N HCl (0.6 mL)酸化(pH=6~7)及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由反相HPLC(C₁₈具有0.1%甲酸之含於水中的70~100% CH₃CN)純化，以提供呈白色粉末之標題化合物(12 mg , 40%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 3H), 1.76 – 1.60 (m, 5H), 1.32 – 1.23 (m, 3H), 1.05 – 0.95 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.58 (s, 9H)。LC-MS (ESI) : *m/z* (M+1) = 467.33。

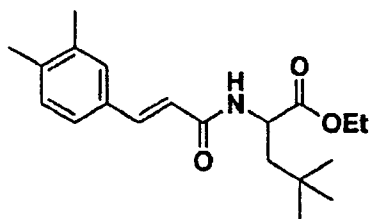
反應圖2



實例2：2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸

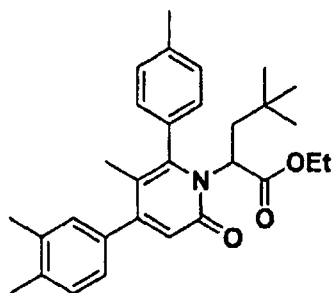


步驟1：(E)-2-(3-(3,4-二甲苯基)胺甲醯基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



於 r.t 下攪拌含於 DCM (10 mL) 中之 (E)-3-(3,4-二甲苯基) 丙烯酸 (200 mg, 1.14 mmol)、2-胺基-4,4-二甲基戊酸乙酯 (240 mg, 1.4 mmol)、HBTU (880 mg, 2.3 mmol) 及 DIPEA (733 mg, 5.7 mmol) 之混合物 40 分鐘。用飽和 NaHCO_3 (水溶液) 稀釋反應混合物及用 DCM (20 ml $\times$ 3) 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析 (矽膠，PE:EA = 3:1) 純化，以提供呈黃色油之標題化合物 (228 mg, 77% 產率)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) = 332.3。

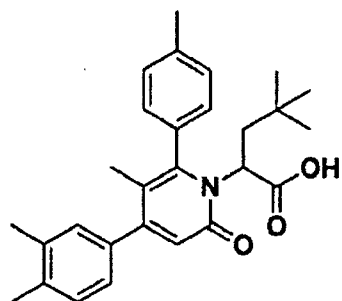
步驟2：2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



於 100°C 下，攪拌含於 DCE (2 mL) 中之 (E)-2-(3-(3,4-二甲苯基)胺甲醯基)-4,4-二甲基戊酸乙酯 (60 mg, 0.18 mmol)、1-甲基-4-(丙-1-炔基) 苯 (24 mg, 0.18 mmol)、 $\text{RhCp}^*(\text{MeCN})_3(\text{SbF}_6)_2$ (7.5 mg, 0.01 mmol) 及 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (152 mg, 0.76 mmol) 之混合物。24 小時後，將該混合物冷卻至環境溫度及用含於飽和 NH_4Cl (水溶液) 中之 10% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 驟冷及用 DCM (10 ml $\times$ 3) 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱

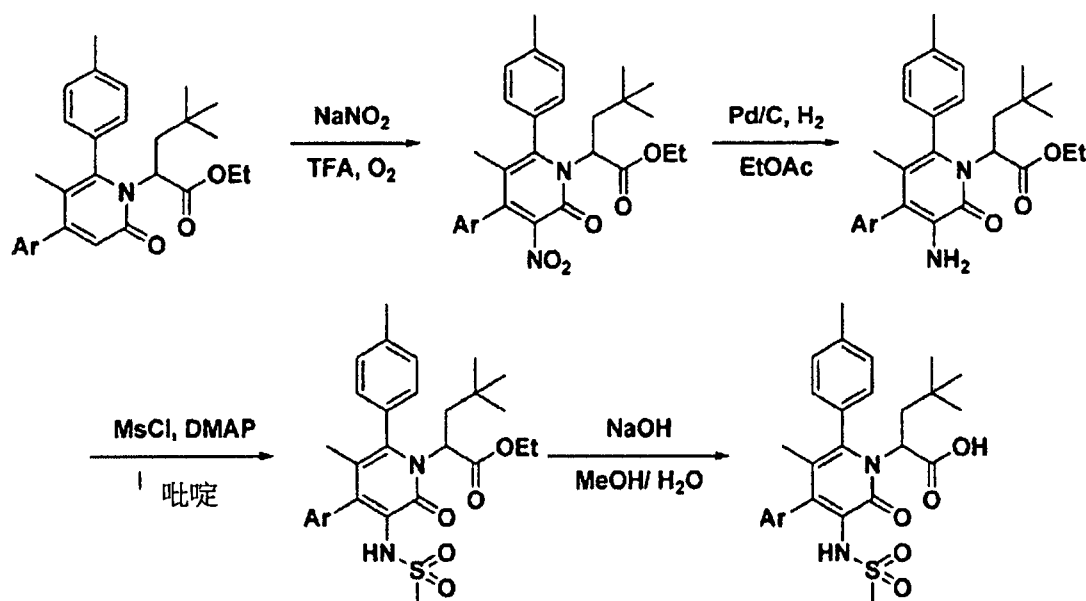
層析(矽膠，PE:EA=3:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(50 mg，60%產率)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) = 460.5。

步驟3：2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸

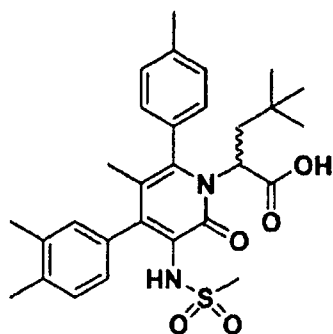


向含於MeOH (2 mL)中之2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(50 mg，0.11 mmol)溶液添加1N NaOH (1.0 mL)及加熱至回流。12小時後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用1N HCl (1.0 mL)酸化(pH=6~7)及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由反相HPLC(C_{18} 具有0.1%甲酸之含於水中的50~100% CH_3CN)純化，以提供呈白色粉末之標題化合物(37 mg，77%產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.86 (br, 1H), 7.57 – 6.99 (m, 7H), 6.24 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 – 2.15 (m, 7H), 1.96 – 1.79 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 0.61 (s, 9H)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) = 432.4。

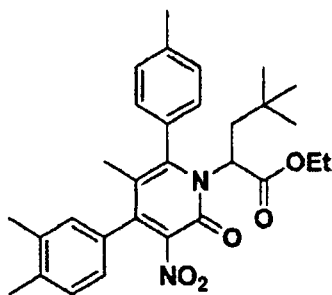
反應圖3



實例3：2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸



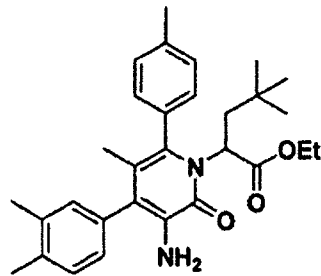
步驟1：2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-3-硝基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



在O₂氛圍下，向含於DCM (5 mL)中之2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(153 mg，0.33 mmol)及NaNO₂ (28 mg，0.37 mmol)之混合物添加TFA (0.5 mL)。12小時後，用飽和NaHCO₃(水溶液)驟冷反應混合物及用DCM(20 ml ×

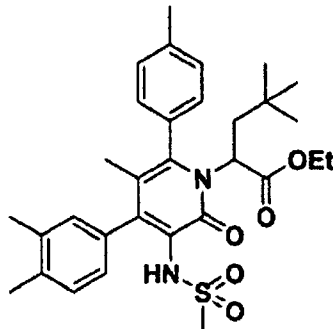
3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=3:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(140 mg，83%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 505.3。

步驟2：2-(3-胺基-4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



使用H₂淨化含於EtOAc (5 mL)中之2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-3-硝基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(140 mg，0.28 mmol)及Pd/C (130 mg)之混合物三次。2小時後，通過矽藻土墊過濾反應混合物及於減壓下濃縮濾液，以提供呈黃色固體之標題化合物(133 mg，99%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 475.4。

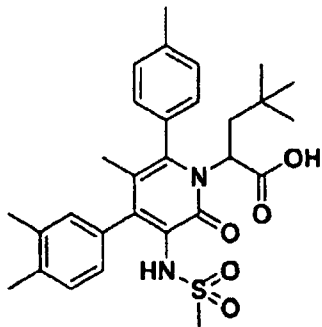
步驟3：2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於吡啶(1 mL)中之2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯 (36 mg，0.076 mmol)及DMAP (5 mg，0.003 mmol)溶液添加MsCl (44 mg，0.38 mmol)。12小時後，用飽和NH₄Cl(水溶液)稀釋反應混合物

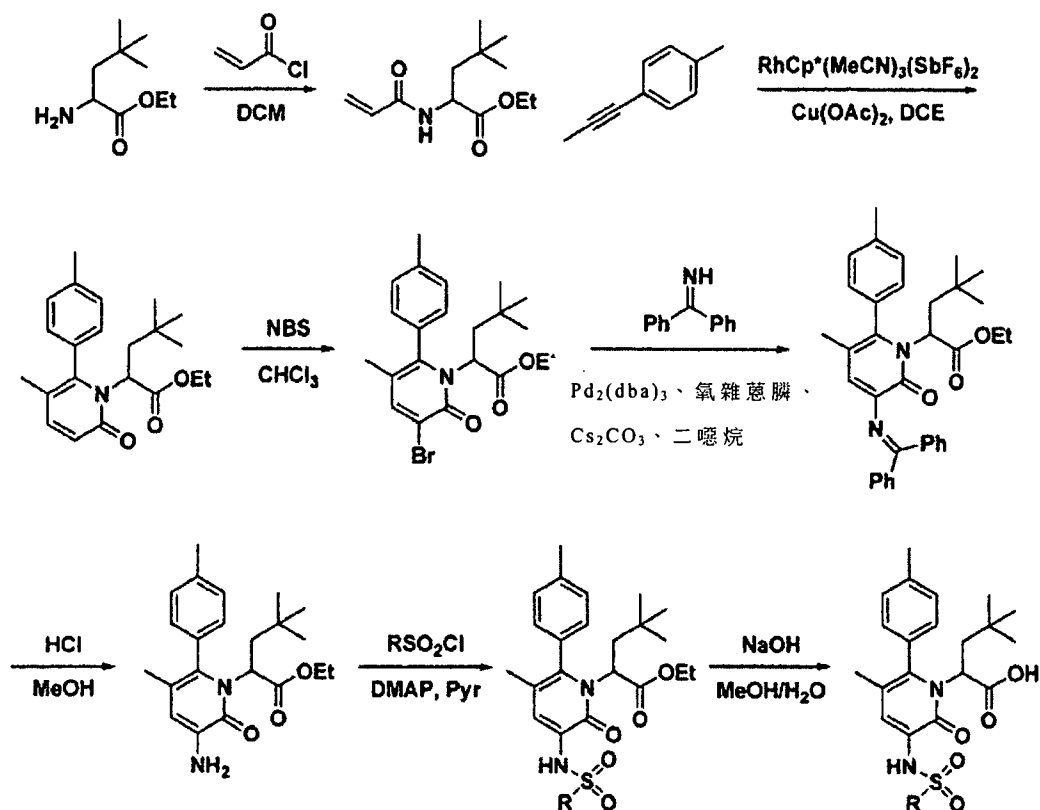
及用EtOAc (10 ml×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=2:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(24 mg，57%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 553.4。

步驟4：2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸

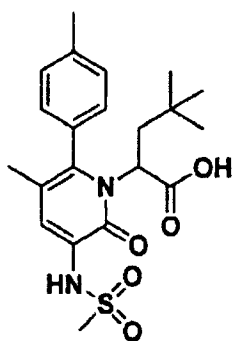


向含於MeOH (2 mL)中之2-(4-(3,4-二甲苯基)-5-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯 (30 mg，0.054 mmol)溶液添加1N NaOH (0.6 mL)及加熱至回流。12小時後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用1N HCl (0.6 mL)酸化(pH=6~7)及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由反相HPLC(C₁₈具有0.1% 甲酸之含於水中的70~100% CH₃CN)純化，以提供呈白色粉末之標題化合物(14 mg，49%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.93 (br, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 4H), 7.28 – 7.16 (m, H), 7.08 – 6.92 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 2.91 (d, *J* = 4.6Hz, 3H), 2.41 – 2.31 (m, 4H), 2.31 – 2.18 (m, 6H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.61 (s, 9H)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 525.8。

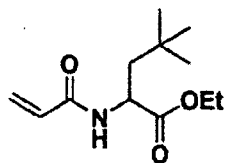
反應圖4



實例 4：4,4-二甲基-2-(5-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸



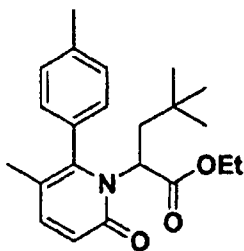
步驟 1：2-丙烯醯胺基-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於 DCM (4 mL) 中之 2-胺基-4,4-二甲基戊酸乙酯 (150 mg, 0.86 mmol) 溶液添加丙烯醯氯 (156 mg, 1.72 mmol)。1 小時後，用飽和 NaHCO₃ (水溶液) 稀釋反應混合物及用 DCM (20 mL × 2) 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗

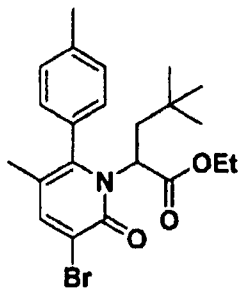
製產物，其藉由管柱層析(矽膠，DCM:MeOH=20:1)純化，以提供呈黃色固體之標題化合物(190 mg，96%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 228.3。

步驟2：4,4-二甲基-2-(5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



於100℃下，攪拌含於DCE (2 mL)中之2-丙烯醯胺基-4,4-二甲基戊酸乙酯(200 mg，0.18 mmol)、1-甲基-4-(丙-1-炔基)苯(250 mg，0.35 mmol)、RhCp*(MeCN)₃(SbF₆)₂(30 mg，0.01 mmol)及Cu(OAc)₂·H₂O (365 mg，0.37 mmol)之混合物。24小時後，將混合物冷卻至環境溫度及用含於飽和NH₄Cl(水溶液)中之10% NH₃·H₂O驟冷及用DCM(10 ml × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=2:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(50 mg，16%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 356.2。

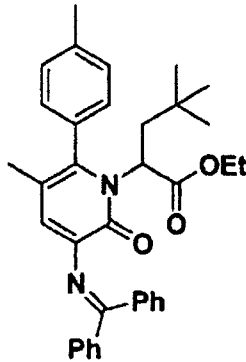
步驟3：2-(3-溴-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於CHCl₃(4 mL)中之4,4-二甲基-2-(5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(105 mg，0.3 mmol)溶液添加NBS (61

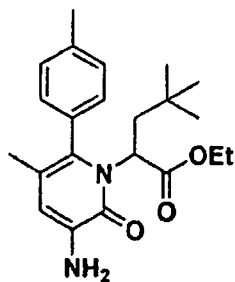
mg, 0.33 mmol)及加熱至40℃。12小時後，用水稀釋反應混合物及用DCM(20 ml×2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=5:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(115 mg, 90%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) = 434.2/436.2。

步驟4：2-(3-((二苯基亞甲基)胺基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



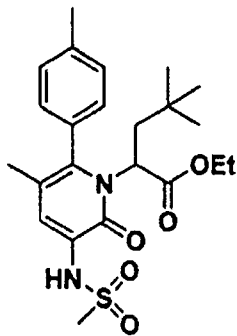
於90℃下，N₂氛圍下，攪拌含於二噁烷(3 mL)中之2-(3-溴-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(130 mg, 0.30 mmol)、二苯基甲亞胺(165 mg, 0.90 mmol)、Pd₂(dba)₃(30 mg, 0.03 mmol)、氧雜蒽膦(17 mg, 0.03 mmol)及Cs₂CO₃(292 mg, 0.90 mmol)混合物。20小時後，將混合物冷卻至環境溫度及用水稀釋及用EtOAc (20 ml×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=3:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(100 mg, 63%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 535.3。

步驟5：2-(3-胺基-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於MeOH (5 mL)中之2-(3-((二苯基亞甲基)胺基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(100 mg, 0.19 mmol)溶液添加1N HCl (1 mL)。1小時後，用飽和NaHCO₃(水溶液)中和反應混合物及用DCM(20 ml × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=2:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(53 mg, 77%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.7, 7.1 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.56 (s, 9H). LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) = 371.2。

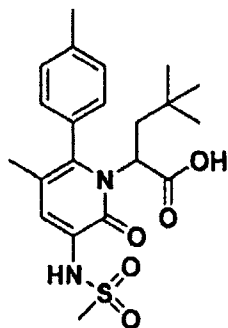
步驟6：4,4-二甲基-2-(5-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯



向含於吡啶(2 mL)中之2-(3-胺基-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(13 mg, 0.035 mmol)及DMAP (1 mg, 0.008 mmol)溶液添加MsCl (12 mg, 0.105 mmol)。1小時後，用

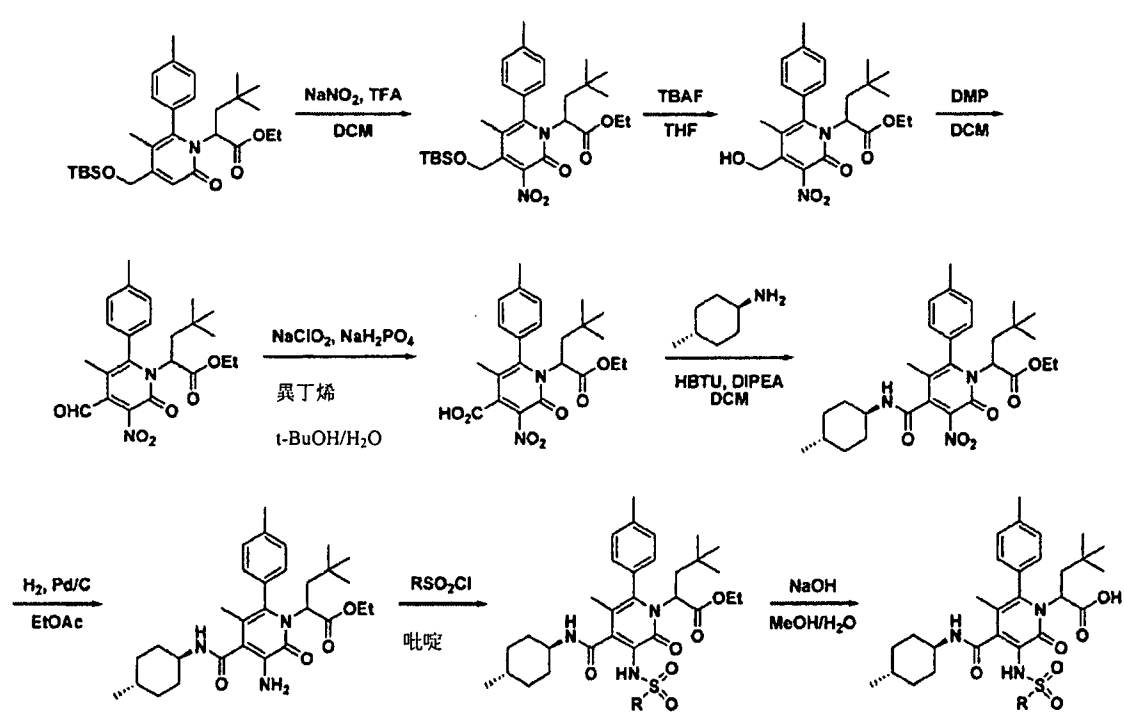
飽和NH₄Cl(水溶液)驟冷反應混合物及用DCM(20 ml×2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以提供呈黃色油之標題化合物(53 mg，77%產率)，將其用於下一步驟而無需進一步純化。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 449.3。

步驟7：4,4-二甲基-2-(5-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸

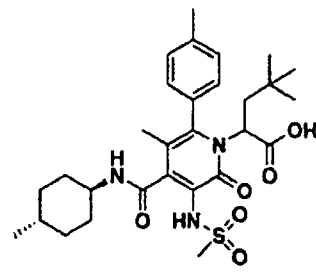


向含於MeOH (3 mL)中之4,4-二甲基-2-(5-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(15 mg，0.033 mmol)溶液添加1N NaOH (0.3 mL)及加熱至回流。6小時後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用1N HCl (0.3 mL)酸化(pH=6~7)及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由反相HPLC(C₁₈具有0.1%甲酸之含於水中的60~100% CH₃CN)純化，以提供呈白色粉末之標題化合物(7 mg，50%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.93 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.45 – 7.22 (m, 5H), 4.34 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (dd, J = 15.1, 3.7 Hz, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 0.57 (s, 9H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 421.2。

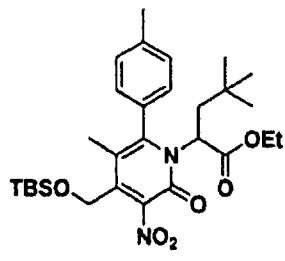
反應圖5



實例 5：4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(((1s,4s)-4-甲基環己基)胺甲醯基)-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸



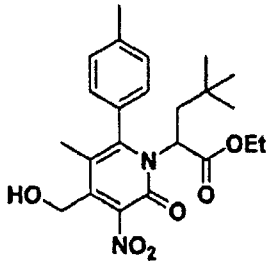
步驟 1：2-(4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-甲基-3-硝基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



在 O_2 氛圍下，向含於DCM(5 mL)中之2-(4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(50 mg, 0.10 mmol)、 NaNO_2 (7.5 mg, 0.11 mmol)之混合物添加TFA(0.05 mL)。12小時後，用飽和 NaHCO_3 (水溶液)驟冷反應混合物

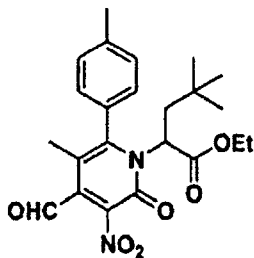
及用DCM(20 ml×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=5:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(54 mg，92%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 545.6。

步驟2：2-(4-(羥甲基)-5-甲基-3-硝基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於THF(10 mL)中之2-(4-(((第三丁基二甲基矽烷)氧基)甲基)-5-甲基-3-硝基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(138 mg，0.25 mmol)溶液添加TBAF(133 mg，0.51 mmol)。30分鐘後，將反應混合物分配在EtOAc與水之間。分離該等層及用H₂O及鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA = 2:1)純化，以得到呈黃色油之標題化合物(104 mg，95%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 431.4。

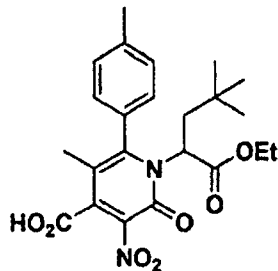
步驟3：2-(4-甲醯基-5-甲基-3-硝基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於DCM(5 mL)中之2-(4-(羥甲基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(33 mg，0.08 mmol)溶液添加DMP (49 mg，0.12 mmol)。1小時後，用NaHCO₃(水溶液)驟冷反應混

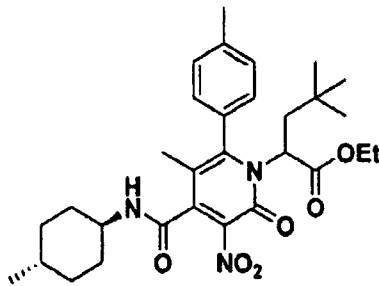
合物及用DCM(20 ml×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，DCM)純化，以提供呈黃色固體之標題化合物(27 mg，82%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 429.5。

步驟4：1-(1-乙氧基-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基)-5-甲基-3-硝基-2-側氧基-6-(對甲苯基)-1,2-二氫吡啶-4-甲酸



於密封管中，向含於THF (1 mL)、t-BuOH (1 mL)及異丁烯(1 ml)中之2-(4-甲醯基-5-甲基-3-硝基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(27 mg，0.06 mmol)溶液添加含於H₂O (1 mL)中之NaH₂PO₄(59 mg，0.38 mmol)及NaClO₂ (46 mg，0.50 mmol)溶液。12小時後，用1N HCl酸化反應混合物及用EtOAc (20 ml×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到呈黃色固體之標題化合物(30 mg，99%產率)，將其用於下一步驟而無需進一步純化。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 445.5。

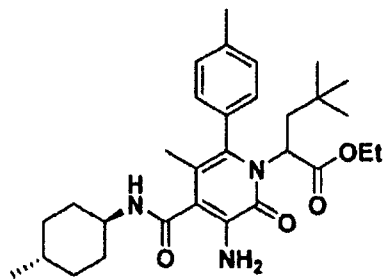
步驟6：4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(((1s,4s)-4-甲基環己基)胺甲醯基)-3-硝基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



用DIPEA (35 mg，0.27 mmol)、HBTU (52 mg，0.13 mmol)及反式-4-甲基環己基胺(15 mg，0.14 mmol)處理含於DMF (3 mL)中之1-(1-

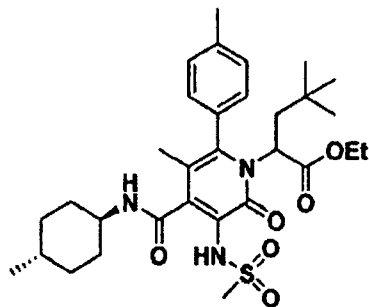
乙氧基-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基)-5-甲基-3-硝基-2-側氧基-6-(對甲
 苯基)-1,2-二氫吡啶-4-甲酸(30 mg, 0.067 mmol)溶液。30分鐘後，用
 水稀釋反應混合物及用EtOAc(20 ml×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機
 層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由
 管柱層析(矽膠，PE:EA=2:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(18
 mg, 50%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 540.8。

**步驟7：2-(3-胺基-5-甲基-4-(((1s,4s)-4-甲基環己基)胺甲醯基)-2-
 側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯**



用 H₂ 淨化含於 EtOAc (5 mL) 中之 4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-
 (((1s,4s)-4-甲基環己基)胺甲醯基)-3-硝基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-
 1(2H)-基)戊酸乙酯(18 mg, 0.03 mol)及Pd/C (10 mg)混合物三次。12
 小時後，通過矽藻土墊過濾反應混合物及於減壓下濃縮濾液，以提供
 呈黃色固體之標題化合物(10 mg, 65%產率)。LC-MS (ESI): m/z
 (M+1) = 510.6。

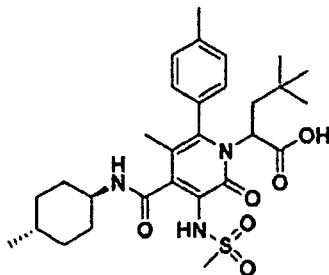
**步驟8：4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(((1s,4s)-4-甲基環己基)胺甲醯
 基)-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯**



向含於吡啶(2 mL)中之2-(3-胺基-5-甲基-4-(((1s,4s)-4-甲基環己

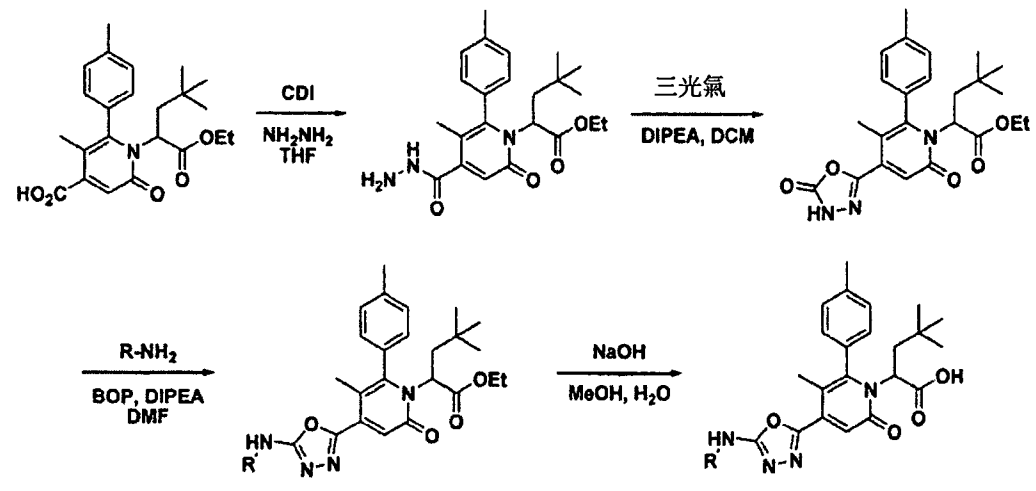
基)胺甲醯基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(19 mg, 0.037 mmol)及DMAP (1 mg, 0.008 mmol)溶液添加MsCl (0.03 mL, 0.37 mmol)。2小時後，用水稀釋反應混合物及用EtOAc (20 mL×2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA = 2:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(5 mg, 23%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) = 588.7。

步驟9：4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(((1*s*,4*s*)-4-甲基環己基)胺甲醯基)-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸

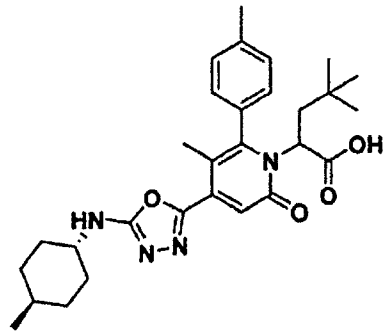


向含於MeOH (2 mL)中之4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(((1*s*,4*s*)-4-甲基環己基)胺甲醯基)-3-(甲基磺醯胺基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯(5 mg, 0.008 mmol)溶液添加1N NaOH (0.2 mL)及加熱至回流。12小時後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用1N HCl (0.2 mL)酸化(pH=6~7)及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由反相HPLC(C₁₈具有0.1%甲酸之含於水中的10~100% CH₃CN)純化，以提供呈白色粉末之標題化合物(3 mg, 67%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.65 – 3.61 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.31 – 2.26 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 3H), 1.75 – 1.56 (m, 5H), 1.32 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.57 (s, 9H)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) = 560.6。

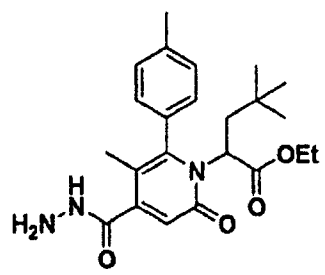
反應圖6



實例6：4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(5-(((1*r*,4*r*)-4-甲基環己基)胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸



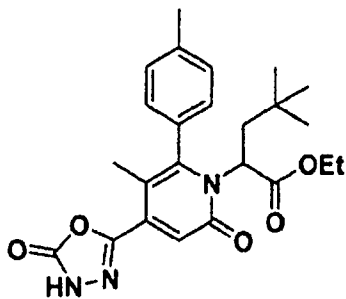
步驟1：2-(4-(肼羰基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



向含於THF(3 mL)中之1-(1-乙氧基-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸(66 mg, 0.165 mmol)溶液添加CDI(107 mg, 0.66 mmol)。30分鐘後，添加肼(0.1 mL, 1.65 mmol)及攪拌1小時。於減壓下濃縮反應混合物，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，DCM:MeOH=10:1)純化，以提供呈

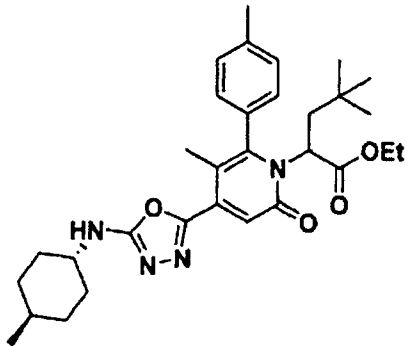
無色油之標題化合物(44 mg, 64%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 414.4。

步驟2： 4,4-二甲基-2-(5-甲基-2-側氧基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



向含於DCM(2 mL)中之2-(4-(肼羰基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(44 mg, 0.11 mmol)及DIPEA(0.04 mL, 0.22 mmol)溶液添加三光氣(13 mg, 0.04 mmol)。30分鐘後，用水驟冷反應混合物及用DCM(20 mL×2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=1:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(46 mg, 100%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 440.4。

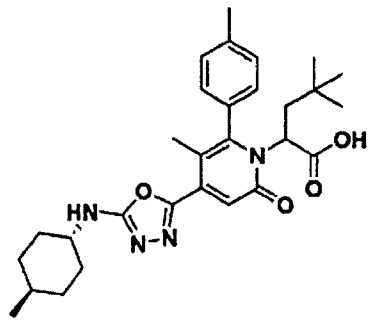
步驟3： 4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(5-(((1*r*,4*r*)-4-甲基環己基)胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



於環境溫度下攪拌含於DMF(2 mL)中之4,4-二甲基-2-(5-甲基-2-側氧基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(25 mg, 0.06 mmol)、(1*r*,4*r*)-4-甲基環己胺(0.015 mL, 0.11 mmol)、BOP(28 mg, 0.063 mmol)及DIPEA(0.02 mL, 0.11

mmol)混合物12小時。用水稀釋反應混合物及用EtOAc (20 ml×2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由管柱層析(矽膠，PE:EA=1:1)純化，以提供呈黃色油之標題化合物(20 mg，66%產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 535.6。

步驟4：4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(5-(((1*r*,4*r*)-4-甲基環己基)胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸

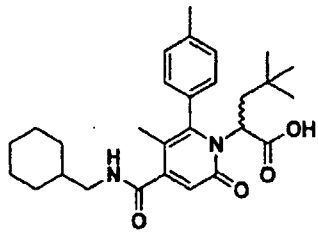


向含於MeOH(2 mL)中之4,4-二甲基-2-(5-甲基-4-(5-(((1*r*,4*r*)-4-甲基環己基)胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯(20 mg，0.037 mmol)溶液添加1N NaOH (0.4 mL)及加熱至回流。12小時後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用1N HCl (0.4 mL)酸化(pH=6~7)及於減壓下濃縮，以得到粗製產物，其藉由反相HPLC (C₁₈具有0.1%甲酸之含於H₂O中的60~100% CH₃CN)純化，以提供呈白色粉末之標題化合物(8 mg，42%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.86 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.39 – 3.36 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26 – 2.22 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 5H), 1.92 – 1.87 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.37 – 1.27 (m, 3H), 1.08 – 1.01 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.59 (s, 9H)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 507.6。

下列化合物以與上述實例1至6之程序類似之方式製備。

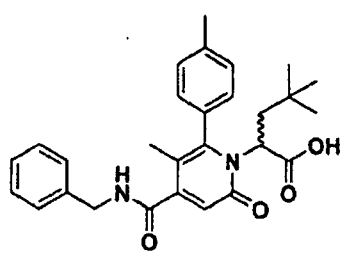
實例7：2-(4-(環己基胺甲鹽基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶

-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸



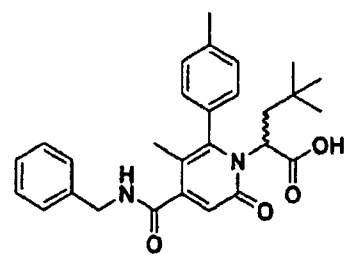
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.78 (br, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (m, 4H), 6.27 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 1.84 – 1.64 (m, 7H), 1.60 – 1.54 (m, 1H), 1.34 – 1.06 (m, 6H), 0.58 (s, 9H) 。 LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 453.6 。

實例8：2-(4-(環己基甲基胺甲鹽基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸



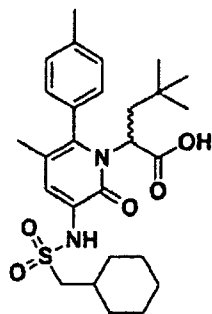
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.92 (br, 1H), 8.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 – 2.24 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 8H), 1.52 – 1.44 (m, 1H), 1.24 – 1.13 (m, 3H), 0.96 – 0.86 (m, 2H), 0.59 (s, 9H) 。 LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 467.6 。

實例9：2-(4-(苄基胺甲鹽基)-5-甲基-2-側氧基-6-對甲苯基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸



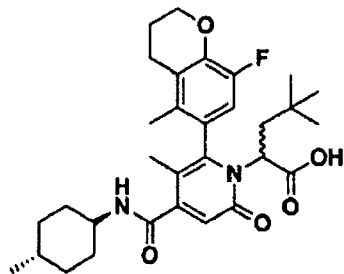
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.86 (br, 1H), 9.15 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.67 – 6.96 (m, 9H), 6.38 (s, 1H), 4.41 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.59 (s, 9H) 。 LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 461.3

實例10：2-(3-(環己基甲基磺醯胺基)-5-甲基-2-側氧基-6-(對甲苯基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.93 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 5H), 4.31 (s, 1H), 3.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 5H), 1.68 – 1.56 (m, 3H), 1.24 – 0.99 (m, 5H), 0.56 (s, 9H) 。 LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 503.3 。

實例11：2-(6-(8-氟-5-甲基色滿-6-基)-5-甲基-4-(((1s,4s)-4-甲基環己基)胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 – 6.84 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 3H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 5H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.55 (d, J = 24.2 Hz, 3H), 1.33 – 1.16 (m, 4H),

1.03 – 0.91 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 33.7 Hz, 9H) 。 LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 541.9 。

生物實例

抗-HIV活性

MT4分析

基於先前描述之方法(Hazen等人，2007，*In vitro* antiviral activity of the novel, tyrosyl-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor brecanavir (GW640385) in combination with other antiretrovirals and against a panel of protease inhibitor-resistant HIV(Hazen等人，「In vitro antiviral activity of the novel, tyrosyl-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor brecanavir (GW640385) in combination with other antiretrovirals and against a panel of protease inhibitor-resistant HIV」，*Antimicrob. Agents Chemother*，2007，51: 3147-3154；及Pauwels等人，「Sensitive and rapid assay on MT-4 cells for the detection of antiviral compounds against the AIDS virus」，*J. of Virological Methods* 1987，16：171-185)，於HTLV-1轉形細胞系MT-4中平行量測表1中本發明化合物之抗病毒HIV活性及細胞毒性值。

藉由添加cell titer glo (Promega, Madison, Wis.)96小時後量測螢光素酶活性。將相對於無化合物對照之細胞保護數據之抑制百分比繪製曲線。在同一條件下，使用cell titer Glo™ (Promega, Madison, Wis)測定化合物之細胞毒性。使用每種化合物之3至4倍連續稀釋，自10點劑量反應曲線測定IC₅₀，該反應曲線，其跨濃度範圍>1000倍。

使用以下標準四參數邏輯方程，將此等值對莫耳化合物濃度繪製曲線：

$$y = ((V_{\max} * x^n) / (K^n + x^n)) + Y_2$$

其中：

$Y_2 = y_{\text{最小值}}$ $n = \text{斜率因子}$

$V_{\text{max}} = y_{\text{最大值}}$ $x = \text{化合物濃度 [M]}$

$K = EC_{50}$

當在MT4分析中測試時，可發現化合物具有表2所列之 IC_{50} 值。

表2

實例	HIV MT4分析 IC_{50} (uM)
1	0.35
2	1.09
3	0.31
4	33
5	
6	5.6
7	0.43
8	0.84
9	3.29
10	1.56
11	

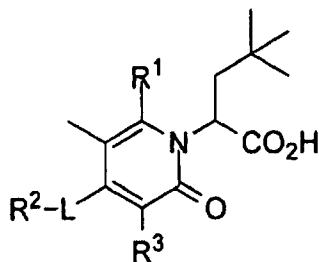
【符號說明】

無



申請專利範圍

1. 一種式I化合物：



式I

其中：

R^1 係視情況經一至四個選自 C_{1-3} 烷基、鹵素、或 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 之取代基取代的苯基，其中該基團係鍵結至苯基上之相鄰碳原子以形成環；

L 係鍵、 C_{1-3} 伸烷基、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-NH SO_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-C(O)OCH_2-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 C_{3-7} 雜芳基、或 $-C_{3-7}$ 雜芳基 $NH-$ ，其中各雜芳基包括一至三個選自 S 、 N 及 O 之雜原子；

R^2 係 H 、環己基、或苯基，其中該環己基及苯基視情況經一至三個選自 C_{1-3} 烷基及鹵素之取代基取代；

R^3 係 H 或 $-NH SO_2R^4$ ，其中 R^4 係 C_{1-8} 烷基及其中該烷基可包括環烷基部分。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係視情況經甲基取代之苯基。

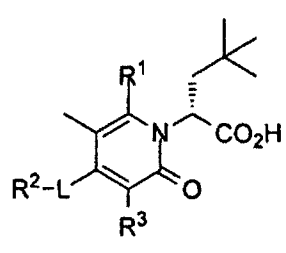
3. 如請求項1或2之化合物，其中 L 係鍵、-噁二唑基 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、或 $-C(O)NHCH_2-$ 。

4. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係 H 、環己基、或苯基，其中該環己基及苯基視情況經1或2個甲基取代。

5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係 H 、 $-NH SO_2CH_3$ 、或-

NHSO₂CH₂環己基。

6. 如請求項1或2之化合物，其中第三丁基所鍵結之碳上的立體化學係如下所描繪：



7. 如請求項1或2之化合物，其用於醫學療法。
8. 如請求項1或2之化合物，其用於治療人類之病毒感染。
9. 一種如請求項1至6中任一項之化合物之醫藥上可接受的鹽。
10. 如請求項9之鹽，其用於醫學療法。
11. 如請求項9之鹽，其用於治療人類之病毒感染。
12. 一種包含如請求項1至11中任一項之化合物或鹽之醫藥組合物。
13. 一種如請求項12之組合物之用途，其用於製造用於治療患者之病毒感染的藥物，該病毒感染至少部分係由逆轉錄病毒科病毒中之病毒介導。
14. 如請求項13之用途，其中該病毒感染係由HIV病毒介導。
15. 一種如請求項1至11中任一項所定義之化合物或鹽之用途，其用於製造用於治療人類之病毒感染的藥物。