I695003

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I695003 B**

(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：104141539　(22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl.：　*C07D471/04 (2006.01)*　*C07D491/147(2006.01)*

C07D491/20 (2006.01)　*A61K31/4985(2006.01)*

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/23　美國　62/096,291

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC.　(US)
美國

(72)發明人：貝肯　伊麗莎白 BACON, ELIZABETH M. (US)；蔡　珍紅 CAI, ZHENHONG R. (US)；科特爾　傑若米 COTTELL, JEROMY J. (US)；季明哲 JI, MINGZHE (CN)；金　浩崙 JIN, HAOLUN (CA)；拉澤威斯　史考特 LAZERWITH, SCOTT E. (US)；摩根納利　菲利浦 MORGANELLI, PHILIP A. (US)；邊　衡正 PYUN, HYUNG-JUNG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US　2009/0143356A1　US　2014/0221356A1

WO　2014/200880A1

審查人員：方冠岳

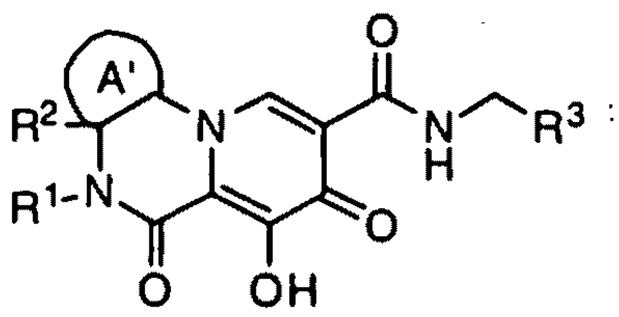
申請專利範圍項數：69 項　圖式數：0　共 295 頁

(54)名稱

多環胺甲醯基吡啶酮化合物及其醫藥用途

(57)摘要

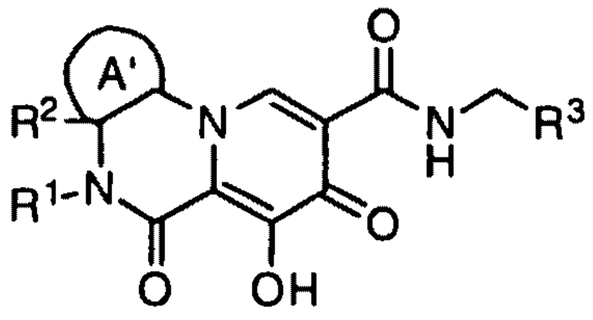
揭示用於治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之化合物。該化合物具有下式(Ia)：



(Ia)

包括其立體異構物及醫藥上可接受之鹽，其中 A’ 、R^1、R^2 及 R^3 為如同本案中所定義者。亦揭示與此化合物以及包含此化合物之醫藥組成物的製備和用途有關之方法。

Compounds for use in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection are disclosed. The compounds have the following Formula (Ia):

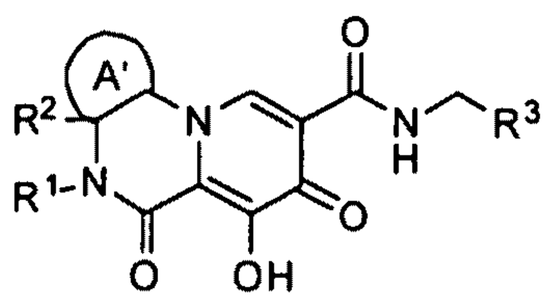


(Ia)

including stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A', R^1, R^2 and R^3 are as defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, as well as pharmaceutical compositions comprising such compounds, are also disclosed.

特徵化學式：

式 Ia



(Ia)

公告本

I695003

發明摘要

※申請案號：104141539

※申請日：104 年 12 月 10 日　　**※IPC 分類：**

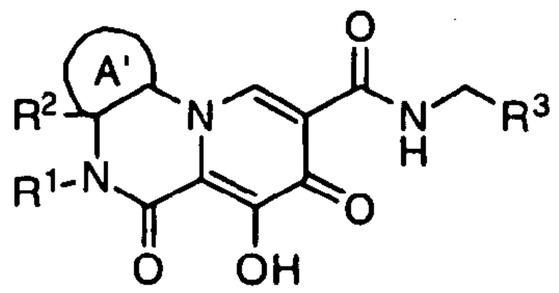
【發明名稱】(中文/英文)

多環胺甲醯基吡啶酮化合物及其醫藥用途

Polycyclic-carbamoylpyridone compounds and their pharmaceutical use

【中文】

揭示用於治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之化合物。該化合物具有下式(Ia)：

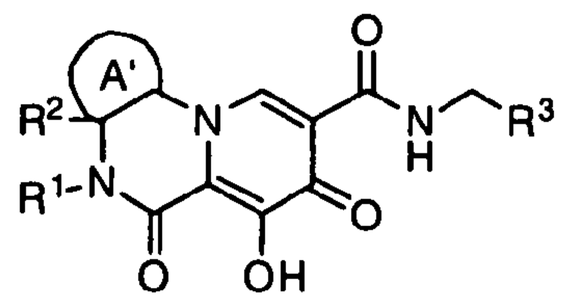


(Ia)

包括其立體異構物及醫藥上可接受之鹽，其中 A'、R^1、R^2 及 R^3 為如同本案中所定義者。亦揭示與此化合物以及包含此化合物之醫藥組成物的製備和用途有關之方法。

【英文】

Compounds for use in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection are disclosed. The compounds have the following Formula (Ia):



(Ia)

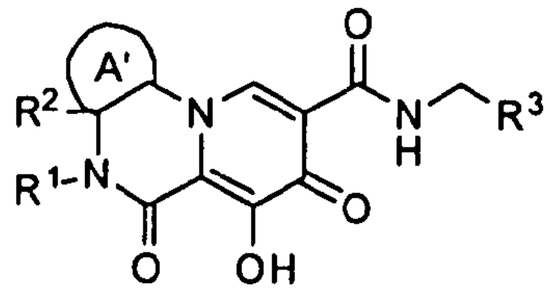
including stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A', R^1, R^2 and R^3 are as defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, as well as pharmaceutical compositions comprising such compounds, are also disclosed.

【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 Ia



(Ia)

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】(中文/英文)

多環胺甲醯基吡啶酮化合物及其醫藥用途

Polycyclic-carbamoylpyridone compounds and their pharmaceutical use

【技術領域】

揭示用於治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之化合物、組成物、及方法。尤其揭示新穎之多環胺甲醯基吡啶酮化合物及彼等之製備方法及作為治療或預防劑之用途。

【先前技術】

人類免疫缺乏病毒感染及相關疾病為全世界主要的公共衛生問題。人類免疫缺乏病毒第1型(HIV-1)編碼三種病毒複製所需的酵素：反轉錄酶、蛋白酶、及整合酶。雖然標靶為反轉錄酶及蛋白酶的藥物廣泛使用且已顯示有效性，但當組合使用時，毒性及抗性株的發展限制其有用性(Palella, et al. *N. Engl. J Med.* (1998) 338:853-860；Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995-1001)。因此需要可抑制HIV複製的新穎藥劑。

抗反轉錄病毒療法的目的係為達成受HIV感染患者的病毒抑制。美國健康與人類服務部(United States Department of Health and Human Services)所發佈的現今治療導引規定病毒抑制的達成需要使用組合療法，亦即來自

二或多種藥物類別的一些藥物(Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Section accessed March 14, 2013.)。此外，有關於受HIV感染之患者的治療決定在當該患者需要治療其他醫學病症時是複雜的(Id. at E-12)。因為照護標準需要使用多重不同藥物以抑制HIV以及治療病患可能經歷的其他病症，故藥物交互作用的可能性為選擇藥物治療方案的準則。就此點而言，需要具有降低藥物交互作用可能性的抗反轉錄病毒療法。

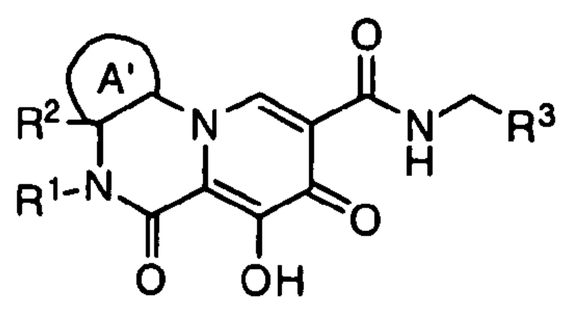
此外，HIV病毒已知於受感染的個體中突變(Tang et al., *Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25)。因為HIV病毒的突變傾向，故需要有效以對抗已知HIV變種範圍的抗HIV藥物(Hurt et al., *HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431)。

【發明內容】

本發明係關於新穎之具有抗病毒活性的多環胺甲醯基吡啶酮化合物，包括其立體異構物及醫藥上可接受之鹽。本發明化合物可用於治療HIV感染、抑制HIV整合酶活性及/或降低HIV複製。一些實施態樣中，本案所揭示之化合物可對抗一系列已知之HIV突變種。一些實施態樣中，本案所揭示之化合物當與其他藥物共同投予時，可使藥物-

藥物交互作用的可能性減至最小。

一實施態樣中，提供具有下式(Ia)之化合物：



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自隨意地經1至5個R^4基取代；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

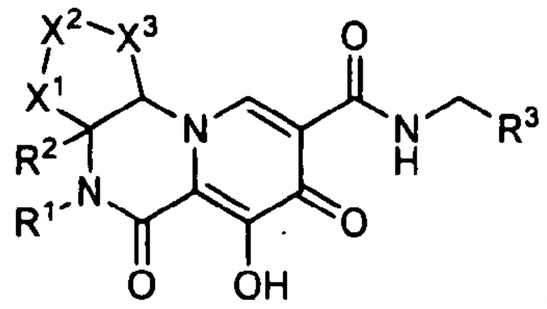
R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經至少3個R^5基取代之苯基；

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ib)之化合物：



(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1、X^2、及X^3各自獨立地選自由以下所組成之群組：CHR^4、O、C=O及CH_2CHR^4；前提是 X^1、X^2、及X^3之至多一者為O或C=O；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：H及CH_3；

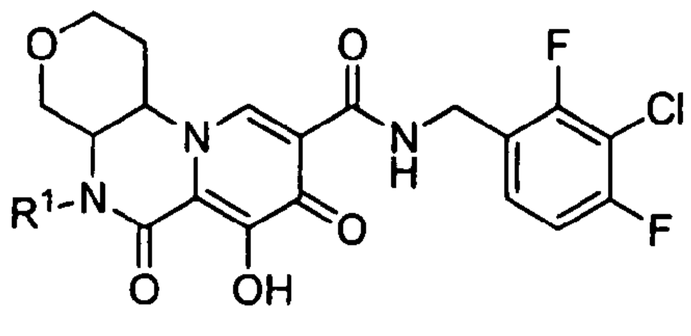
R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3 選自由以下所組成之群組：經三個 R^5 基取代之苯基；

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ic)之化合物：



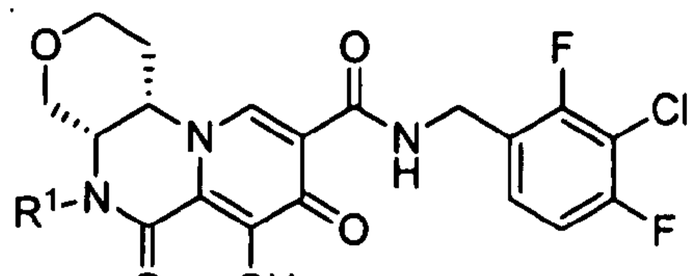
(Ic)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷

基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，提供具有下式(Id)之化合物：

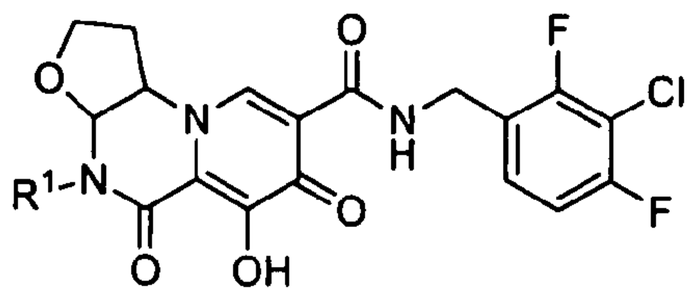


(Id)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ie)之化合物：

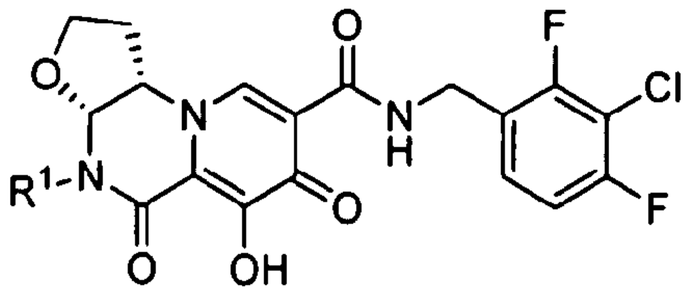


(Ie)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，提供具有下式(If)之化合物：



(If)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，提供醫藥組成物，其包含具有式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

另一實施態樣中，提供治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法，其係藉將治療有效量之式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽，或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物投予該人類。

另一實施態樣中，提供式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽，或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物於治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之用途。

另一實施態樣中，提供式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽，或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於醫學治療。

另一實施態樣中，提供式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽，或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於HIV感染之預防性或治療性治療。

另一實施態樣中，提供使用具有式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物於治療法中之方法。尤其，提供治療哺乳動物(例如人類)之HIV病毒增生、治療愛滋病、或延緩愛滋病或ARC症狀發作之方法，其包含將具有式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑投予該哺乳動物。

另一實施態樣中，揭示如本案所述之式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染。

另一實施態樣中，揭示製品，其包含有效以治療HIV感染之組成物；及含有標籤的包裝材料，該標籤標示可用以治療HIV感染之組成物。例示之組成物包含如本案所揭示之式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

再另一實施態樣中，揭示抑制HIV複製之方法，該方法包含將有效量之 式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其鹽於可抑制HIV複製之條件下暴露至該病毒。

另一實施態樣中，揭示使用式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物以抑制HIV整合酶酵素活性之用途。

另一實施態樣中，揭示使用式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽以抑制HIV整合酶酵素活性之用途。

另一實施態樣中，揭示使用式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其鹽以抑制HIVt複製之用途。

另一實施態樣中，提供使用式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽於作為研究工具之用途。

本發明亦提供本案每一化學式化合物，以及其每一亞群及實施態樣，包括選自式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)及(If)群組之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，或用於本案所定義之本發明任何方法中之一種本案實例特定化合物或其醫藥上可接受之鹽。

其他實施態樣、目標、特徵及優點可描述於下列實施態樣之詳細說明中，且部分地可由所主張之實施態樣的說明中顯而易見，或可藉由所主張之實施態樣的操作而習知。這些目標及優點可藉由所書寫之說明及其申請專利範圍中特別指出之方法及組成物而實現及達成。可以理解的是，前述的發明內容被認為是本案所述之一些實施態樣的簡單及一般概要，其僅提供以供讀者之利益及方便，且不意在以任何方式限制所附申請專利範圍所合法行使之範圍、或等效物範圍。

【實施方式】

下列說明書中，若干具體細節係描述以便提供本案所揭示之各種實施態樣的徹底了解。然而，熟諳此藝者應了

解，本案所揭示之實施態樣可無這些細節地進行操作。若干實施態樣之以下說明可以理解的是，本說明書被認為是所申請主題之例示，而不意在將所附申請專利範圍限制在所闡述的具體實施態樣中。整個本說明書中所用的標頭僅提供方便起見，而不應解釋為以任何方式限制申請專利範圍。於標頭底下所闡述之實施態樣可與任何其他標頭底下所闡述之實施態樣組合。

定義

除非上下文另有需要，否則整個本說明書及申請專利範圍中，字“包含(comprise)”及其變化諸如“包含(comprises)”及“包含(comprising)”應以開放、包括的意義解釋，亦即“包括，但不限定於”。

整個本專利說明書中所提及“一實施態樣”或“實施態樣”意指所述之與該實施態樣有關的特定特徵、結構或特性係包括在本案所揭示之至少一種實施態樣中。故，在整個本專利說明書各個地方中的詞組“一實施態樣中”或“於實施態樣中”並不必要均意指相同實施態樣。此外，特定特徵、結構或特性可以任何適當方式組合於一或多個實施態樣中。

“胺基”意指-NH_2基。

“羥基(Hydroxy)”或“羥基(hydroxyl)”意指-OH基。

“側氧基”意指=O取代基。

字首諸如“C_{u-v}”或(C_u-C_v)意指下面基團具有u至v個碳

原子。例如，“C_{1-6}烷基”意指該烷基具有1至6個碳原子。

“烷基”意指僅由碳及氫原子所組成之直鏈或支鏈烴鏈，其為飽和，具有一至十二個碳原子(C_1-C_{12} 烷基)，某些實施態樣中具有一至八個碳原子(C_1-C_8 烷基)或一至六個碳原子(C_1-C_6 烷基)且其藉由單鍵連接至分子的其餘部分，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(三級丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等等。

“環烷基”或“碳環”意指僅由碳及氫原子所組成之安定非芳族單環烴，具有三至十五個碳原子，某些實施態樣中具有三至十個碳原子且其為飽和且藉由單鍵連接至分子的其餘部分，或者如果A’，則藉由兩個單鍵連接至分子的其餘部分。環烷基包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。

“稠”意指本案所述之任何環結構，其稠合至本案所揭示化合物中存在的環結構。

“鹵基”或“鹵素”意指溴基、氯基、氟基或碘基。

“鹵烷基”意指如上所定義之烷基，其經如上所定義之一或多個鹵基取代，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等等。

“雜環基”或“雜環”意指安定之飽和單環3至18員非芳族環，其由二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫所組成之群組的雜原子所組成且藉於單鍵連接至分子的其

餘部分，或者如果A'，則藉由兩個單鍵連接至分子的其餘部分。雜環基中之氮、碳或硫原子可隨意地氧化；氮原子可隨意地四級化。此雜環基之實例包括(但不限定於)二氧雜環戊烷基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、吡唑啶基、咪唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、硫雜嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基、及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。

本案所揭示之實施態樣亦意指涵蓋經同素素標記之所有醫藥上可接受之式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)及(39)化合物，其有一或多個原子被具有不同原子質量或質量數的原子所替代。可併入所揭示化合物中的同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯、及碘，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、及^{125}I。這些放射標記化合物可用以藉(例如)將作用位或作用模式特徵化以協助測定或測量化合物之有效性或用以協助測定或測量結合至藥學上重要作用位的結合親合力。 式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)及(39)之某些同位素標記化合物，例如併有放射活性同位素者，可用於藥物及/或基質組織分佈研究中。放射活性同位素氚(亦即^{3}H)及碳-14(亦即^{14}C)特別可用於供此目的，

因其易於併入且偵檢方法方便之故。

以較重之同位素諸如氘(亦即^{2}H)取代則可能因為較大之代謝安定性，例如丁增加於體內之半生期或減低劑量需求而得到某些治療優勢。因此，較重之同位素在一些狀況下可能較佳。

以正子發射同位素諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N取代則可用於正子斷層造影(PET)研究中以檢查基質受體之佔有率。式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)及(39)之同位素標記化合物通常可藉熟諳技藝者已知之慣用技術或藉類似於下列實例中所述之方法，使用適當之同位素標記試劑取代先前使用之未標記試劑製得。

本案提供之方法、組成物、套組及製品使用或包括化合物(例如 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)及(39))或其醫藥上可接受之鹽、前藥、或溶劑化物，其中連接至碳原子的1至n個氫原子可被氘原子或D替代，其中n為分子中之氫原子數。如同技藝中已知，氘原子為氫原子之非放射活性同位素。此些化合物可增加對代謝之抗性，故當投予哺乳動物時，可用於增加化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、或溶劑化物之半生期。例如參見Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)。此些化合物係藉技藝中詳知之方法，例如藉使用其中一或多個氫原子被氟所

替代之起始材料合成。

本案所揭示之實施態樣亦涵蓋所揭示化合物之體內代謝產物。此些產物可(例如)因所投予化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化等反應，主要由於酵素過程所致。因此，本案所揭示之實施態樣包括藉由下列方法所產生之化合物，該方法包含將根據本案所揭示實施態樣之化合物投予哺乳動物一段足以產生其代謝產物的時間。此些產物典型係藉下列方法鑑定：將根據本案所揭示實施態樣之放射標記化合物以可偵測之劑量投予動物諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴、或人類，容許足夠發生代謝之時間，再將其轉化產物由尿、血液或其他生物學樣品中分離出來。

“安定化合物”及“安定結構”意指化合物，其足夠強健以由反應混合物中倖存地分離出來至有用之純度，且調配成有效之治療劑。

“哺乳動物”包括人類及兩種家養動物諸如實驗室動物及家中寵物(例如貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔)、及非家養動物諸如野生動物等等。

“隨意的”或“隨意地”意指隨後所述之情況事件可發生或可不發生，且本說明書包括其中該事件或情況發生的狀況及其中該事件或情況並未發生的狀況。例如，“隨意經取代之雜環基”意指該雜環基可經取代或可未經取代且本說明書包括經取代之雜環基及未具有取代之雜環基。

“醫藥上可接受之賦形劑”包括(未限制)任何佐劑、載體、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/

著色劑、增味劑、表面活性劑、濕化劑、分散劑、懸浮劑、安定劑、等張劑、溶劑、或乳化劑，其為美國食品藥物管理局(United States Food and Drug Administration)所認可之可接受地用於人類或家養動物者。

本案所揭示化合物之“醫藥上可接受之鹽”的實例包括衍生自適當鹼諸如鹼金屬(例如，鈉)、鹼土金屬(例如，鎂)、銨及NX_4^+ (其中X為C_1–C_4 烷基)之鹽。氮原子或胺基之醫藥上可接受之鹽包括(例如)有機羧酸諸如乙酸、苯甲酸、乳酸、富馬酸、酒石酸、馬來酸、丙二酸、蘋果酸、2-羥乙磺酸、乳糖醛酸及琥珀酸；有機磺酸諸如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸；及無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸及胺磺酸之鹽。羥基化合物之醫藥上可接受之鹽包括該化合物之陰離子與適當陽離子諸如 Na^+與NX_4^+ (其中X獨立地選自H或C_1–C_4 烷基)之組合。

在治療用途方面，本案所揭示化合物之活性成分之鹽典型地會是醫藥上可接受的，亦即彼等會是衍生自生理學上可接受之酸或鹼之鹽。然而，非醫藥上可接受之酸或鹼之鹽亦可見用於(例如)式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)及(39)化合物或本案所揭示實施態樣之其他化合物的製備及純化中。所有鹽無論是否衍生自生理學上可接受之酸或鹼，均在本案所揭示實施態樣之範圍內。

金屬鹽典型地係藉將金屬氫氧化物與根據本案所揭示實施態樣之化合物反應而製得。以此方式製得之金屬鹽的

實例為含有Li^+、Na^+、及K^+之鹽。較不可溶之金屬鹽可由較可溶之鹽溶液中藉加入適當金屬化合物而沈澱出。

此外，鹽可由某些有機及無機酸例如HCl、HBr、H_2SO_4、H_3PO_4或有機磺酸進行酸加成地加至鹼性中心典型地加至胺而形成。最後，應該理解的是，本案之組成物包括本案所揭示化合物之非離子化以及兩性離子形式，及與化學計量之水組合成於水合物中之形式。

結晶化通常產生本案所揭示實施態樣之化合物的溶劑化物。本案所用之術語“溶劑化物”意指聚集體，其包含一或多種本案所揭示實施態樣化合物之分子與一或多種溶劑分子。溶劑可為水，此情況下該溶劑化物可為水合物。此外，溶劑可為有機溶劑。故本案所揭示實施態樣之化合物可以水合物，包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等等，以及相應之溶劑化形式存在。本案所揭示實施態樣之化合物可為真的溶劑化物，而其他情況下，本案所揭示實施態樣之化合物 可僅保留外來之水或為水加上一些外來溶劑之混合物。

“醫藥組成物”意指配方，其包含本案所揭示實施態樣之化合物及技藝中一般被接受之用於將生物活性化合物遞送予哺乳動物例如人類之介質。此介質包括所有醫藥上可接受之賦形劑。

“有效量”或“治療有效量”意指根據本案所揭示實施態樣之化合物的量，其當投予有此需求之患者時，足以有效治療該化合物所具有之用途的疾病狀態、病症、或失調。

此量足以引發研究者或臨床醫師所尋求之組織系統或患者的生物或醫學反應。構成治療有效量之根據本案所揭示實施態樣之化合物的量將依諸如化合物及其生物活性、用於投予之組成物、投予時間、投予路徑、化合物之排泄速率、治療持續期間、待治療之疾病狀態或失調型式及其嚴重性、與本案所揭示實施態樣之化合物組合或巧合使用之藥物、及患者之年齡、體重、一般健康狀況、姓別及飲食等因素而定。此治療有效量可由熟諳此藝者根據其本身知識、最先進技藝、及本說明書而常規地決定。

本案所用之術語“治療”旨在意指根據本案所揭示實施態樣之化合物或組成物之投予以減輕或消除HIV感染之症狀及/或減少患者之病毒載量。術語“治療”亦涵蓋根據本案所揭示實施態樣之化合物或組成物之投予係在個體暴露至病毒之後但在疾病症狀出現之前及/或在血中病毒偵側之前，以預防疾病症狀的出現及/或避免血中病毒達到可偵測的濃度，且涵蓋根據本案所揭示實施態樣之化合物或組成物之投予以藉由在生產前投予母親及投予出生第一天內的孩童以避免HIV於週產期由母親傳給嬰兒。

本案所用之術語“抗病毒劑”旨在意指藥劑(化合物或生物劑)，其有效以抑制病毒於人體之形成及/或複製，包括(但不限定於)干擾病毒於人體形成及/或複製所需之宿主或病毒機轉的藥劑。

本案所用之術語“HIV複製之抑制劑”旨在意指可減少或消除HIV於宿主細胞中複製(無論是試管內、體外或體內

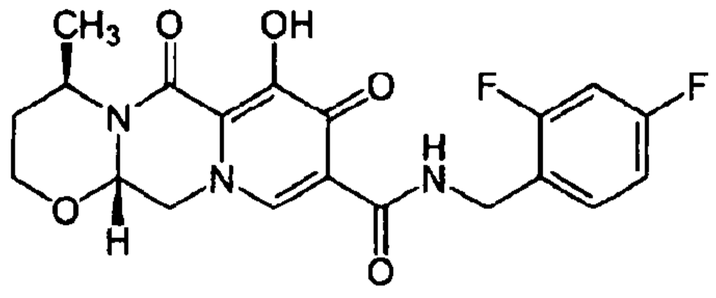
)之能力的藥劑。

本案所揭示實施態樣之化合物或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，故可產生鏡像異構物、非鏡像異構物、及其他立體異構物形式，其可依據絕對立體化學而定義為(*R*)-或(*S*)-或用於胺基酸之(D)-或(L)-。本說明書包括所有此些可能之異構物，以及其消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-、或(D)-及(L)-異構物可使用手性合成組元或手性試劑製得，或使用慣用技術例如層析法及分步結晶法解析。用於製備/分離個別鏡像異構物之慣用技術包括由適當光學純先質中進行手性合成或將消旋物(或鹽或衍生物之消旋物)使用例如手性高壓液相層析(HPLC)進行解析。當本案所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，則除非另有指定，否則該化合物旨在包括E及Z幾何異構物二者。同樣地，所有互變異構物均意予包括。

"立體異構物"意指由經相同鍵所鍵結之相同原子所組成但具有不同的三維結構之化合物，彼等為不可互換的。本說明書考慮各種立體異構物及其混合物且包括"鏡像異構物"，其意指兩種立體異構物，其分子彼此為不可重疊之鏡像。

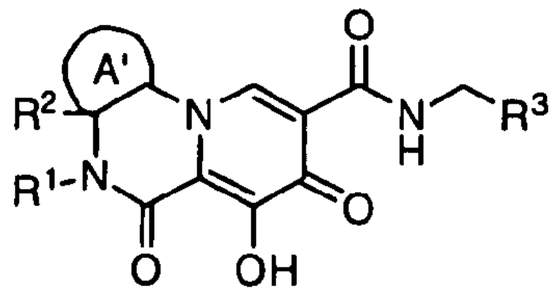
"互變異構物"意指由分子的一個原子質子位移至同一分子的另一個原子。本說明書包括任何所述化合物之互變異構物。

"度魯特韋(dolutegravir)"或DTG為：



化合物

如上所述，一實施態樣中，提供具有下式(Ia)之化合物：



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自隨意地經1至5個R^4基取代；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經至少3個R^5基取代之

苯基；

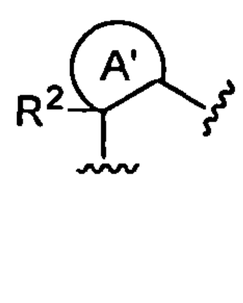
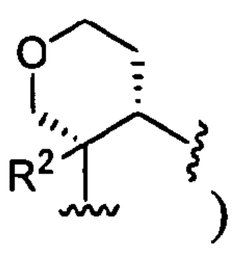
且

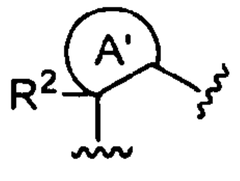
R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

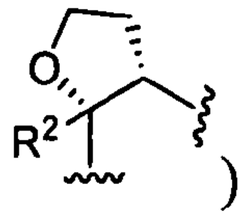
另一實施態樣中，A’選自由以下所組成之群組：C_{5-6}單環環烷基及5至6員單環雜環基；其中C_{5-6}單環環烷基及5至6員單環雜環基各自隨意地經1至5個R^4基取代；其中R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環。

另一實施態樣中，A’選自由以下所組成之群組：環己基、環戊基、四氫呋喃基及四氫哌喃基；其各自隨意地經一或二個R^4基取代，其中R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基及甲基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺二氧雜環戊烷或稠環丙基環。

另一實施態樣中，A’係經二個R^4基取代，其中連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺二氧雜環戊烷或稠環丙基環。

另一實施態樣中，A’為四氫呋喃基(例如  為 )。

另一實施態樣中，A’為四氫哌喃基(例如  為


)。

另一實施態樣中，R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-2}鹵烷基、乙基 及甲基。

另一實施態樣中，R^2選自由以下所組成之群組：氫、CHF_2及甲基。

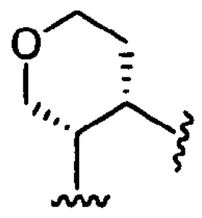
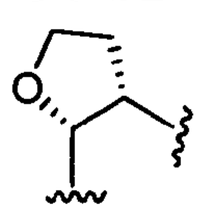
另一實施態樣中，R^2為氫。

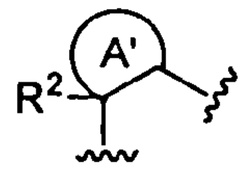
另一實施態樣中，R^2 為C_{1-3}鹵烷基。

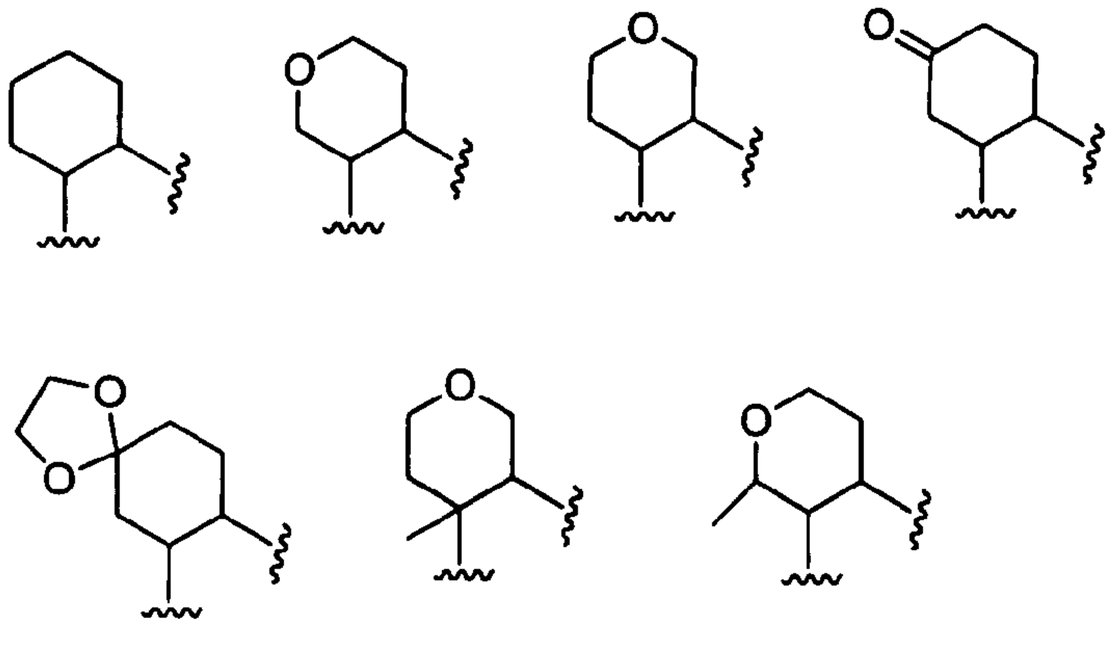
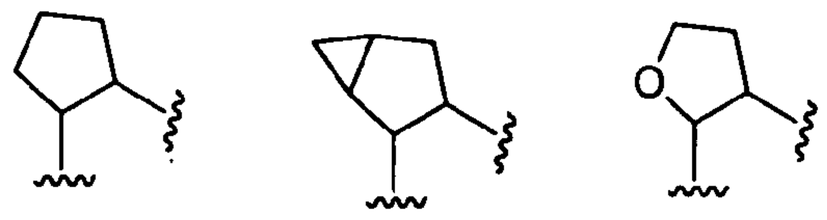
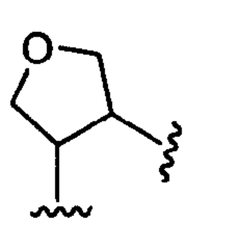
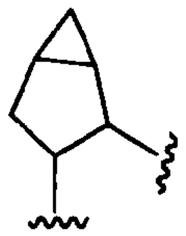
另一實施態樣中，R^2為CHF_2。

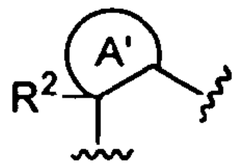
另一實施態樣中，A’選自由以下所組成之群組：四氫呋喃基及四氫哌喃基且R^2為氫。

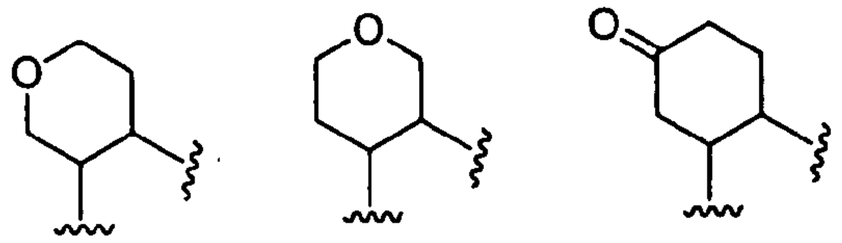
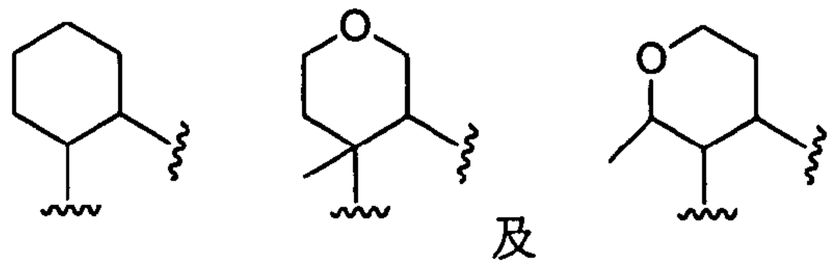
另一實施態樣中，A’選自由以下所組成之群組：

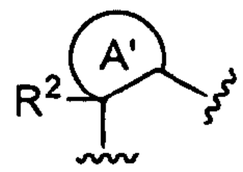

及

。

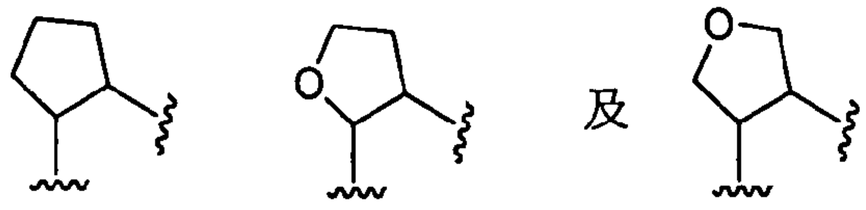
另一實施態樣中，
選自由以下所組成之群組：

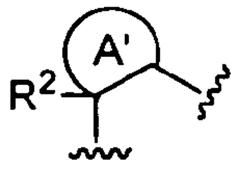



及


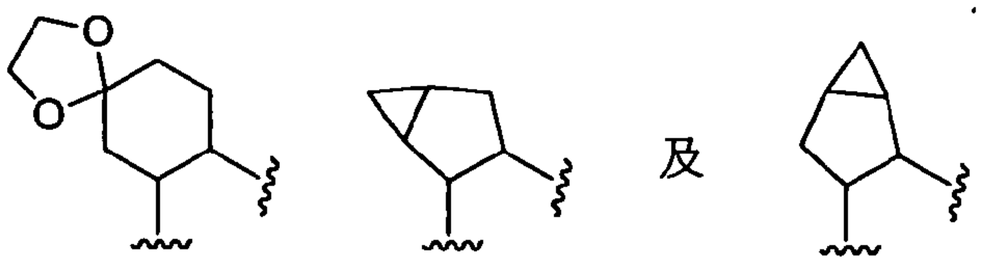
另一實施態樣中，選自由以下所組成之群組：

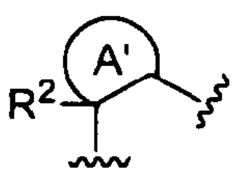
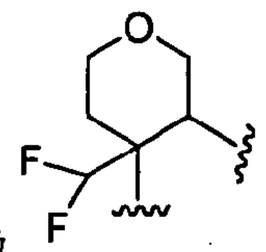


及。

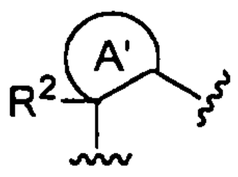
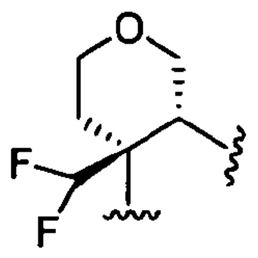
另一實施態樣中，選自由以下所組成之群組：

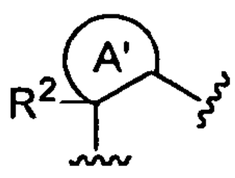


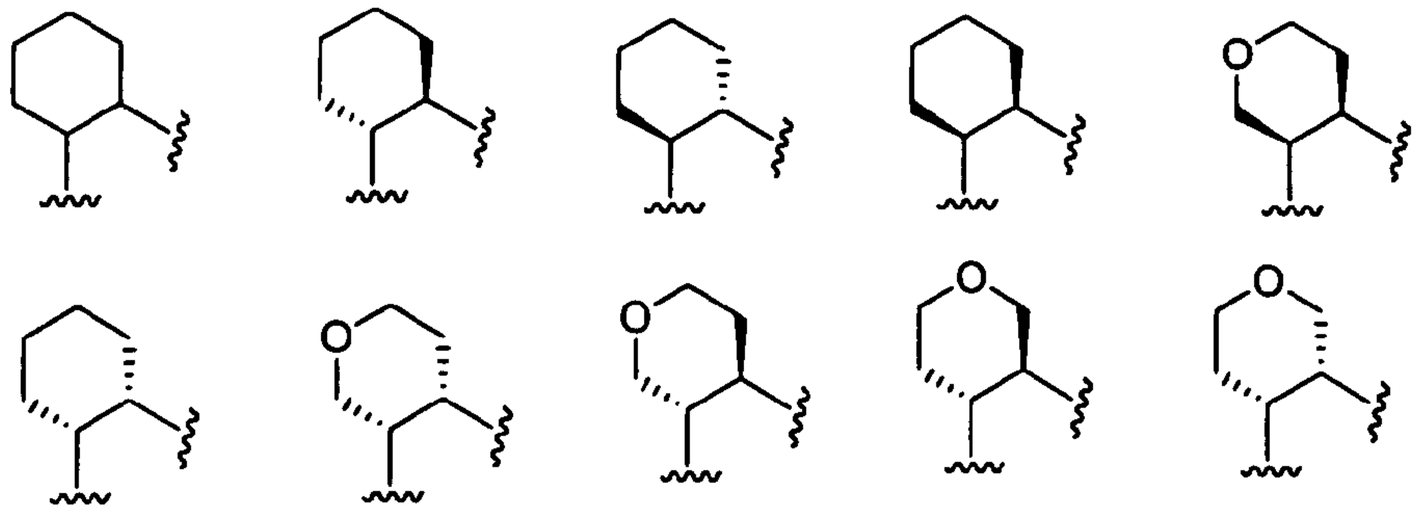
另一實施態樣中，選自由以下所組成之群組：

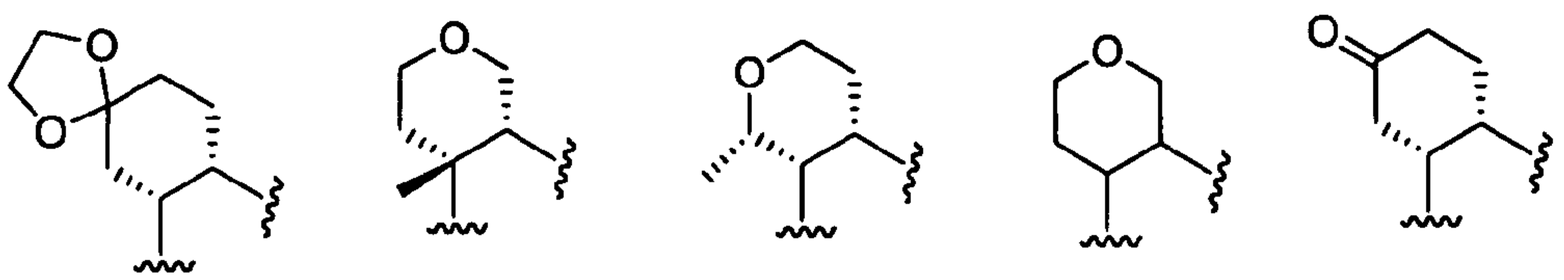


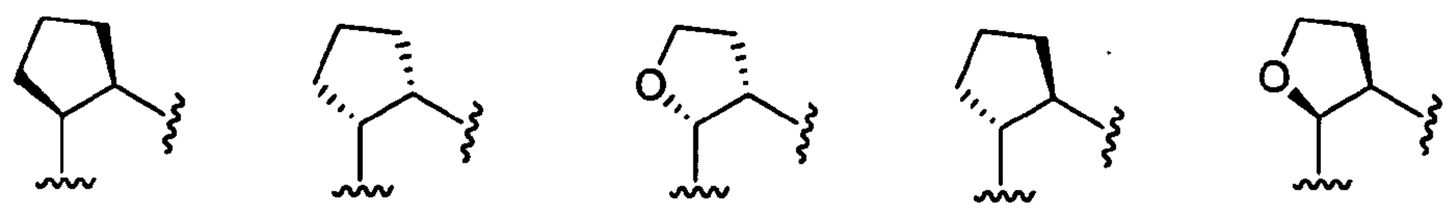
另一實施態樣中，為。

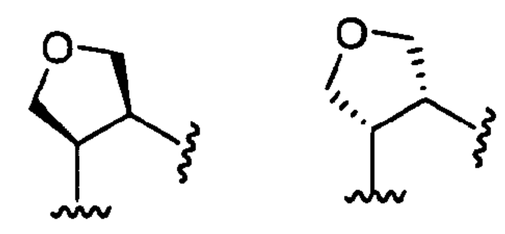
另一實施態樣中，為。

另一實施態樣中，選自由以下所組成之群組：

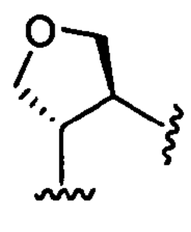




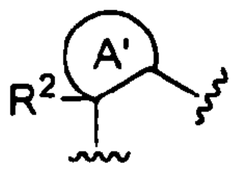


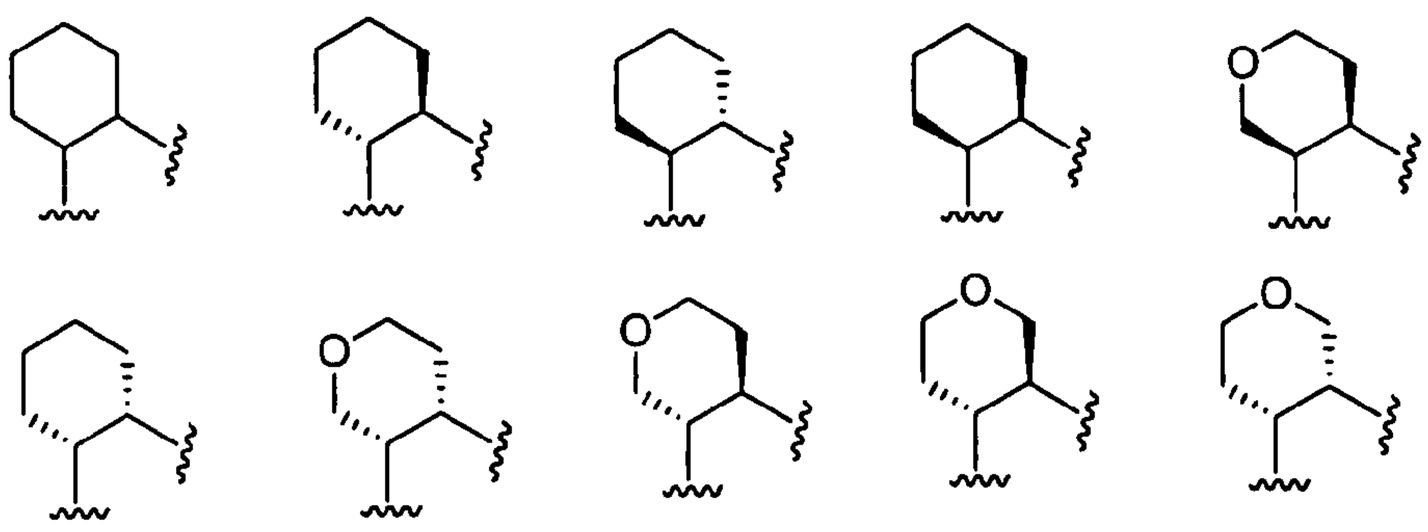


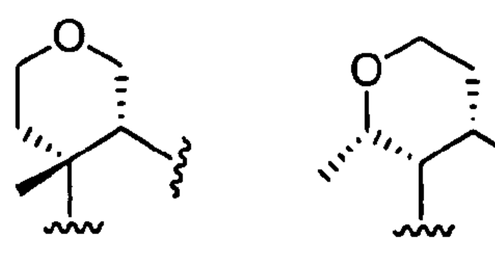
及



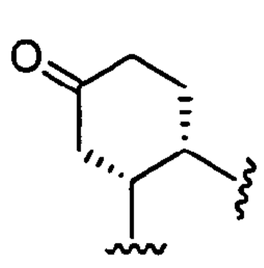
。

另一實施態樣中，選自由以下所組成之群組：

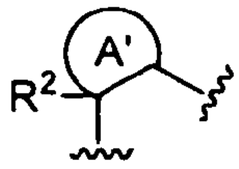


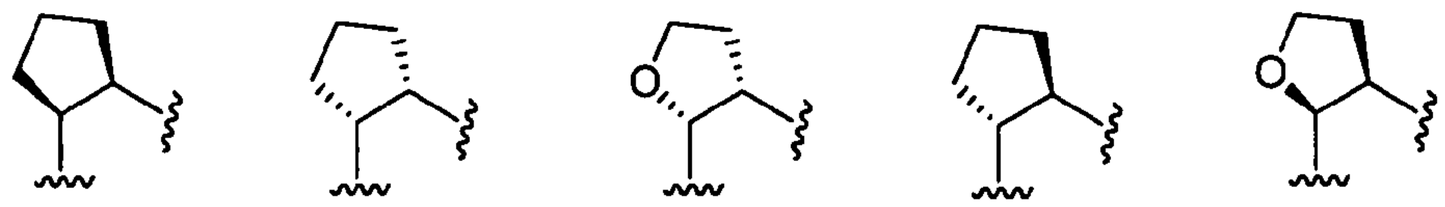


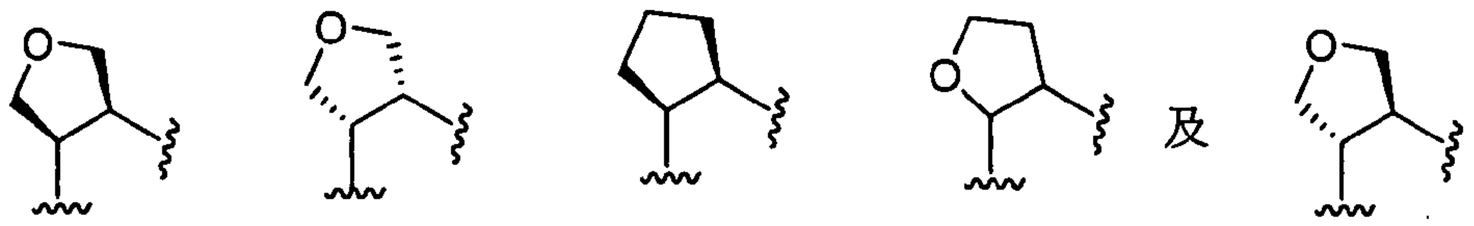
及



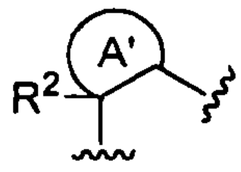
。

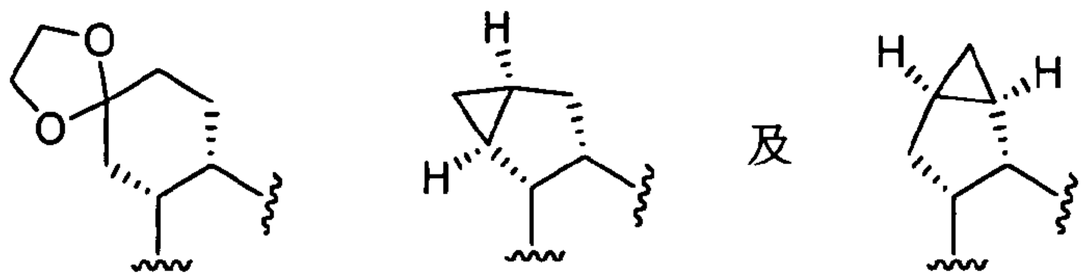
另一實施態樣中，選自由以下所組成之群組：





。

另一實施態樣中，選自由以下所組成之群組：



。

另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基、C_{1-2}鹵烷基 及C_{3-4}環烷基。

另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、CH_2CF_3、CH_2CHF_2及環丙基。

另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

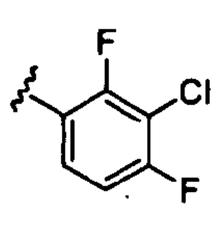
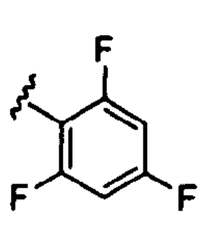
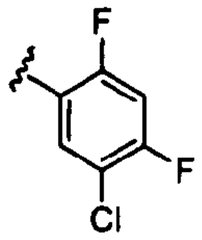
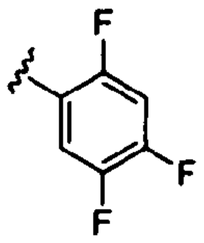
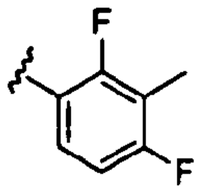
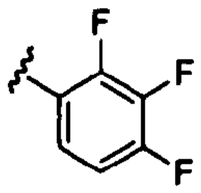
另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：CH_2CF_3、CH_2CHF_2及環丙基。

另一實施態樣中，R^1 為乙基。

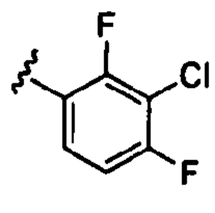
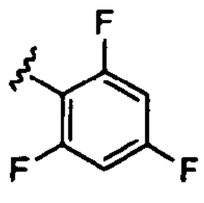
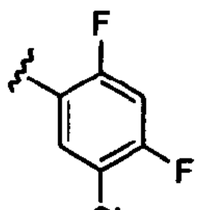
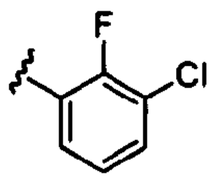
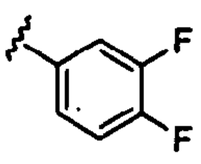
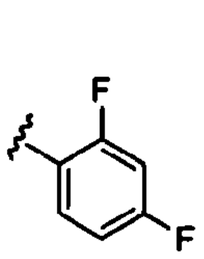
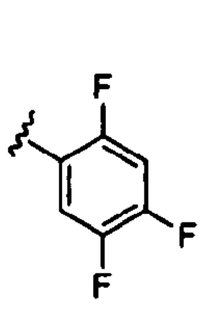
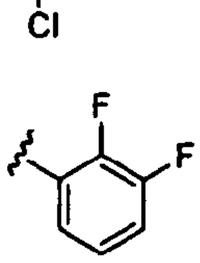
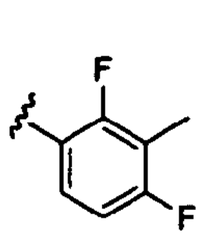
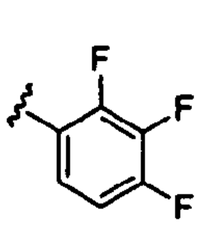
另一實施態樣中，R^3為經三個R^5基取代之苯基，其中

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：甲基、乙基、及鹵素。

另一實施態樣中，R^3選自由以下所組成之群組：






及

。

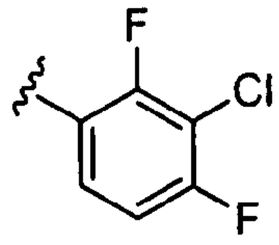
另一實施態樣中，R^3選自由以下所組成之群組：










及

。

另一實施態樣中，R^3為經三個R^5基取代之苯基，其中R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：氟基及氯基。

另一實施態樣中，R^3為經二個氟基及一個氯基取代之苯基。

另一實施態樣中，R^3為：

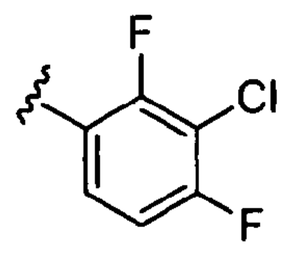

。

另一實施態樣中，A'選自由以下所組成之群組：四氫呋喃基及四氫哌喃基，R^2為氫，R^1 為乙基且R^3為經三個

鹵素取代之苯基，該三個鹵素獨立地選自由以下所組成之群組：氟基及氯基。

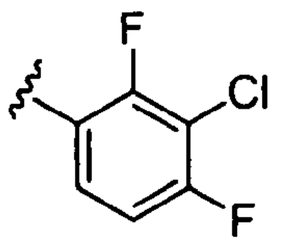
另一實施態樣中，A’選自由以下所組成之群組：四氫呋喃基及四氫哌喃基，R^2為氫，R^1 為乙基且R^3為經二個氟基及一個氯基取代之苯基。

另一實施態樣中，A’為四氫呋喃基，R^2為氫，R^1 為乙基且R^3為：



。

另一實施態樣中，A’為四氫哌喃基，R^2為氫，R^1 為乙基且R^3為：



。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自經二個R^4基取代，其中連接至相同或相鄰碳原子的該兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經一至三個R^5基取代之

苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自隨意地經1至5個R^4基取代；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1為C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經一至三個R^5基取代之苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基

各自隨意地經1至5個R^4基取代；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1為C_{1-4} 鹵烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經一至三個R^5基取代之苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自隨意地經1至5個R^4基取代；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2 為C_{1-3}鹵烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經一至三個R^5基取代之

苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自經二個R^4基取代，其中連接至相同或相鄰碳原子的該兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經一至三個R^5基取代之苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自經二個R^4基取代，其中連接至相同或相鄰碳原子的該

兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3 選自由以下所組成之群組：經三個 R^5 基取代之苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自隨意地經1至5個R^4基取代；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1為C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3 選自由以下所組成之群組：經三個 R^5 基取代之苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自隨意地經1至5個R^4基取代；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1為C_{1-4} 鹵烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3 選自由以下所組成之群組：經三個 R^5 基取代之苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自隨意地經1至5個R^4基取代；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲

基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2為 C_{1-3}鹵烷基；

R^3 選自由以下所組成之群組：經三個 R^5 基取代之苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一實施態樣中，揭示式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7} 單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自經二個R^4基取代，其中連接至相同或相鄰碳原子的該兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

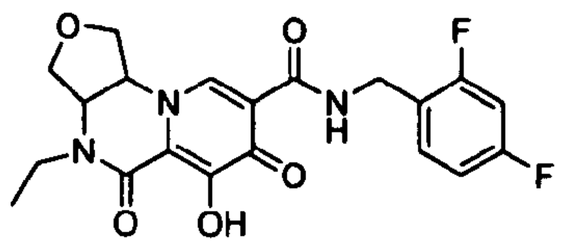
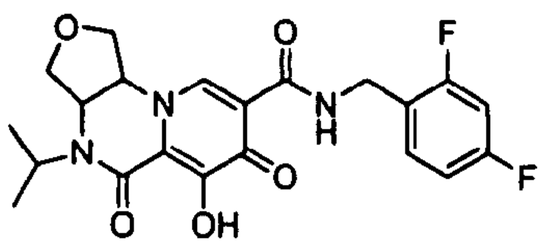
R^3 選自由以下所組成之群組：經三個 R^5 基取代之苯基；

且

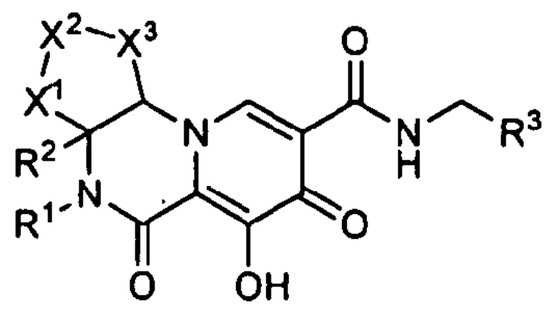
R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及

鹵素。

一些實施態樣中，該式(Ia)化合物不為


或

。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ib)之化合物：


(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1、X^2、及X^3各自獨立地選自由以下所組成之群組：CHR^4、O、C=O及CH_2CHR^4；前提是 X^1、X^2、及X^3 之至多一者為O或C=O；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：H及CH_3；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3 選自由以下所組成之群組：經三個 R^5 基取代之苯基；

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

另一實施態樣中，X^3為CHR^4；且X^1及X^2各自獨立地

為O、CHR^4 或C=O。

另一實施態樣中，X^3 為CHR^4；且X^1及X^2各自獨立地為O或CHR^4。

另一實施態樣中，R^4為H。

另一實施態樣中，$-X^1-X^2-X^3-$選自由以下所組成之群組：$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-$、及$-O-CH_2-CH_2-$。

另一實施態樣中，$-X^1-X^2-X^3-$為$-O-CH_2-CH_2-$。

另一實施態樣中，X^1及X^3之一者為CH_2CHR^4且X^1 及X^3之另一者為CHR^4；且X^2為O、CHR^4或C=O。

另一實施態樣中，X^1為CH_2CHR^4，X^3為CHR^4；且X^2為O、CHR^4 或 C=O。

另一實施態樣中，X^3為CH_2CHR^4，X^1為CHR^4；且X^2為O、CHR^4或C=O。

另一實施態樣中，R^4為H。

另一實施態樣中，$-X^1-X^2-X^3-$選自由以下所組成之群組：$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$、$-CH_2-O-CH_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-O-CH_2-CH_2$、$-CH_2-CH_2-O-CH_2$、及$-CH_2-C(O)-CH_2-CH_2$。

另一實施態樣中，$-X^1-X^2-X^3-$為$-CH_2-O-CH_2-CH_2-$。

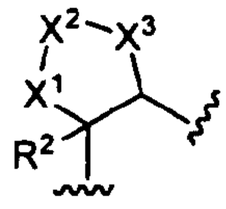
另一實施態樣中，R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-2}鹵烷基、甲基及乙基。

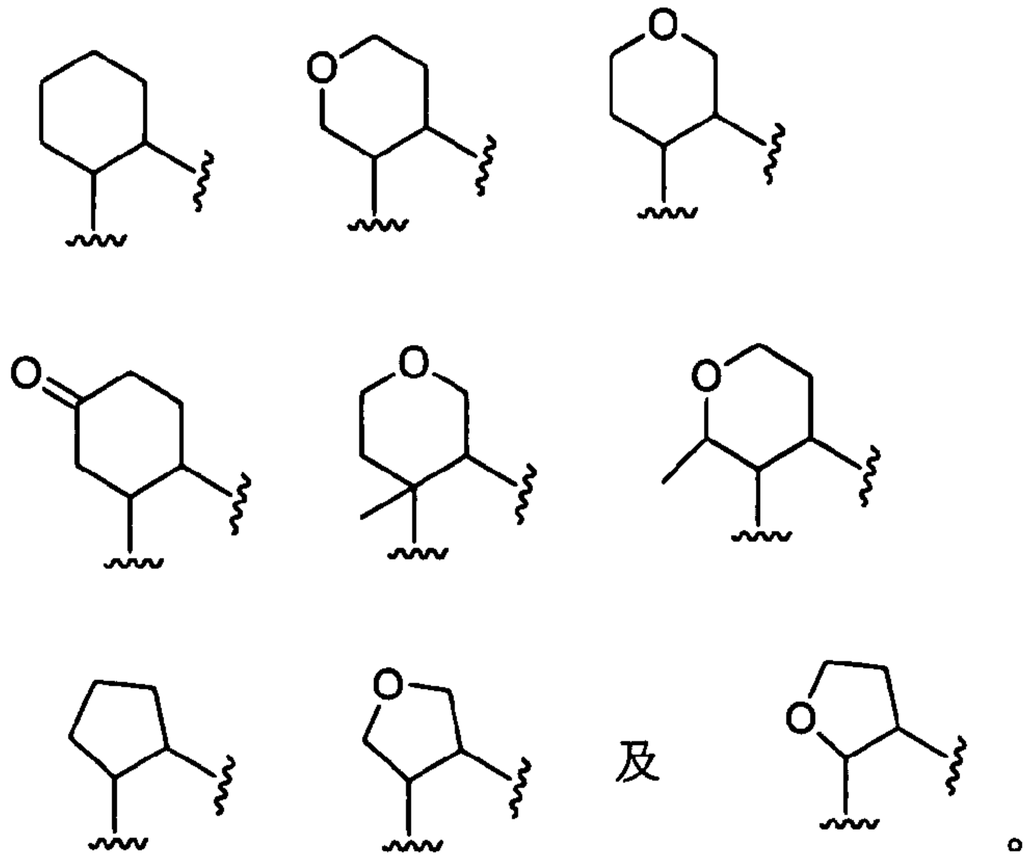
另一實施態樣中，R^2選自由以下所組成之群組：氫、甲基及CHF_2。

另一實施態樣中，R^2為氫。

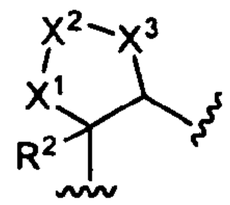
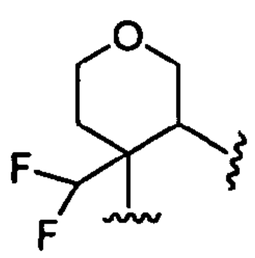
另一實施態樣中，R^2為C_{1-3}鹵烷基。

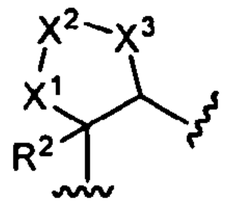
另一實施態樣中，R^2為CHF_2。

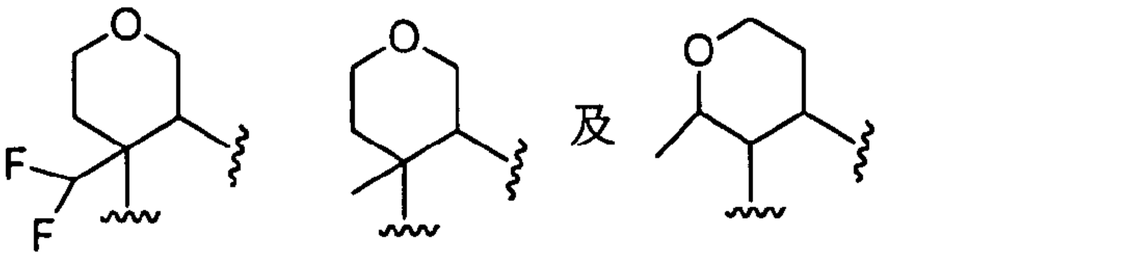
另一實施態樣中， 選自由以下所組成之群組：


及

。

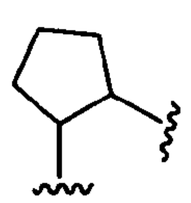
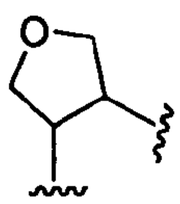
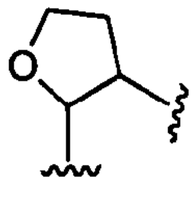
另一實施態樣中， 為 。

另一實施態樣中， 選自由以下所組成之群組：

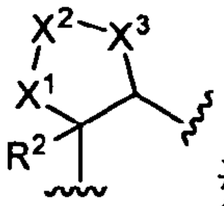

及

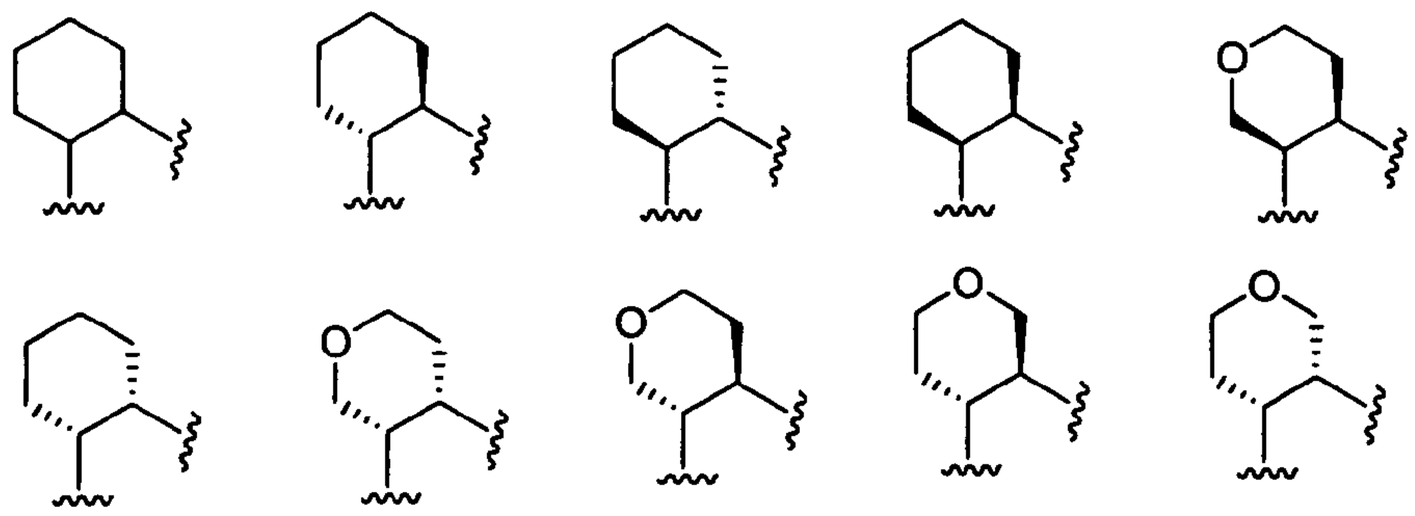
。

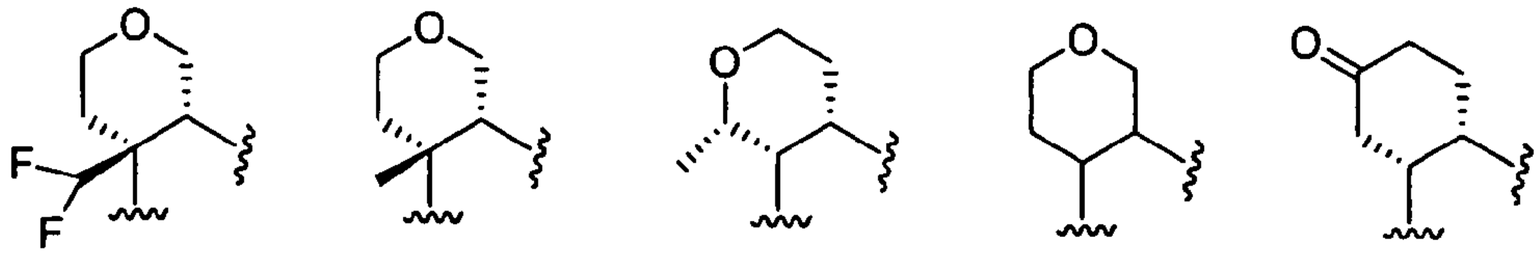
另一實施態樣中， 選自由以下所組成之群組：

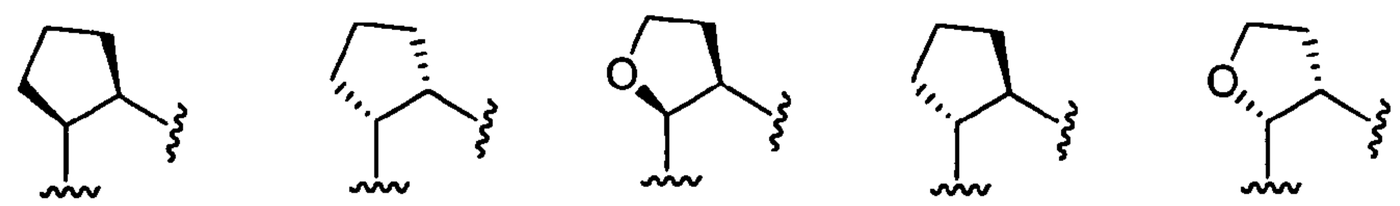
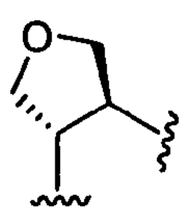


及

。

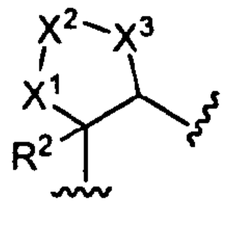
另一實施態樣中，

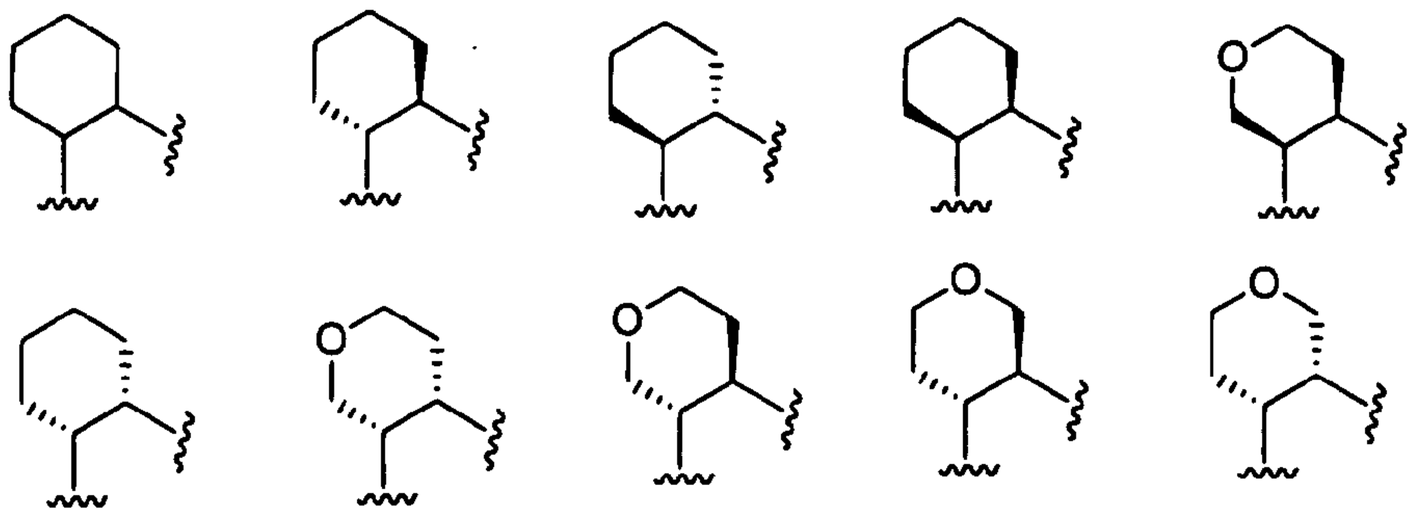
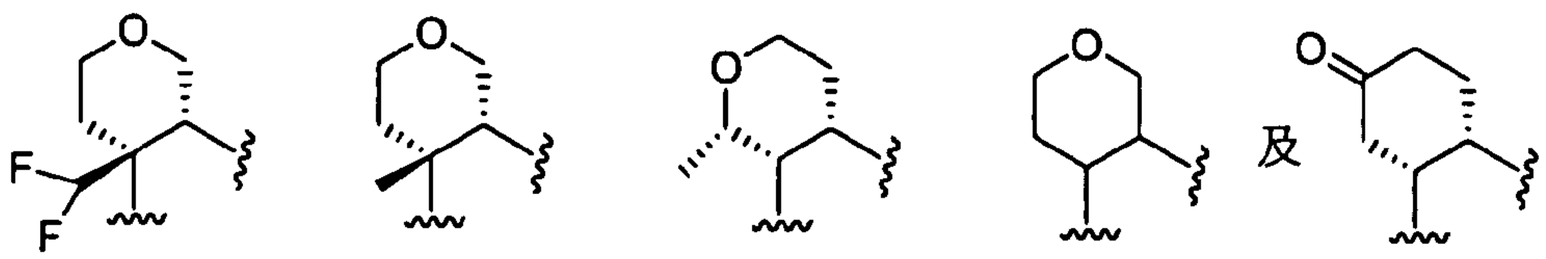

選自由以下所組成之群組：

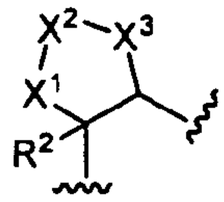


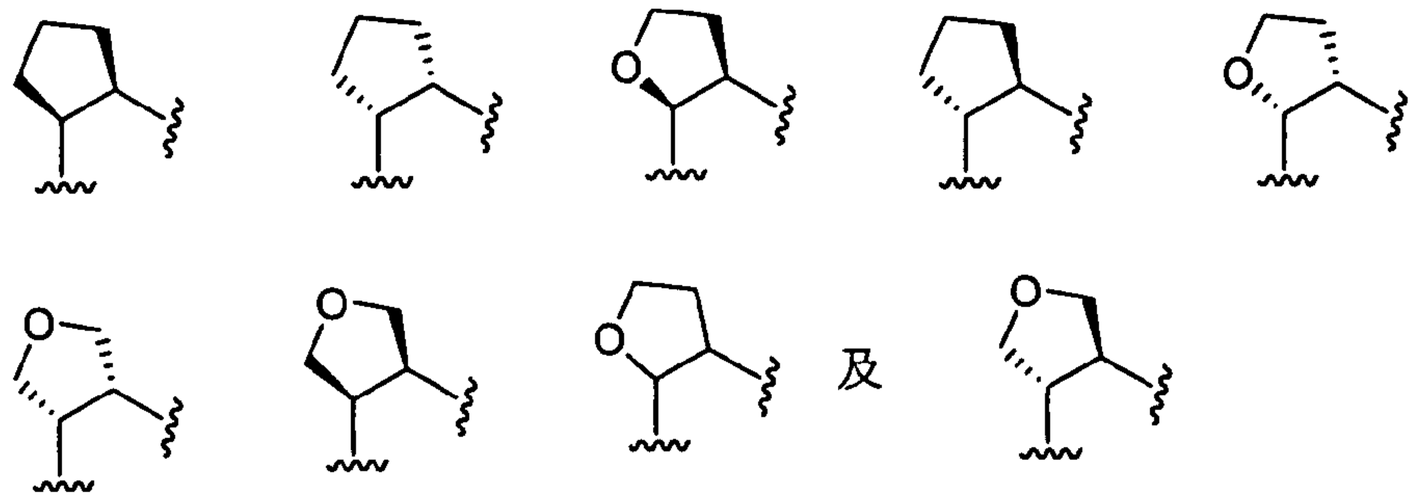


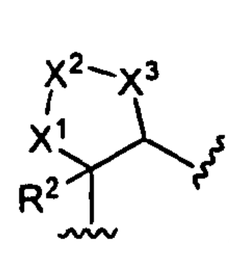
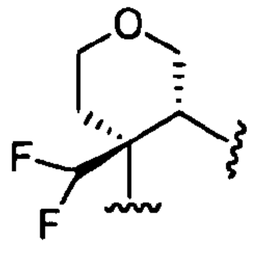

及

。

另一實施態樣中，選自由以下所組成之群組：

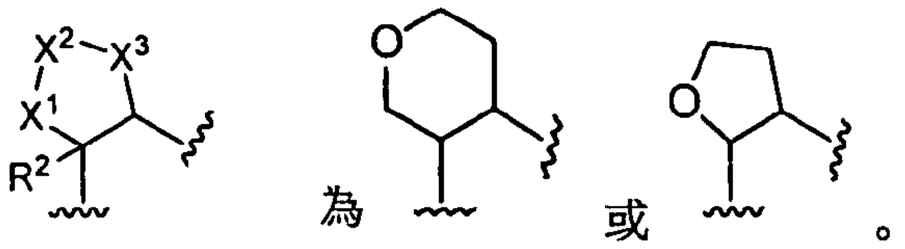



另一實施態樣中，選自由以下所組成之群組：

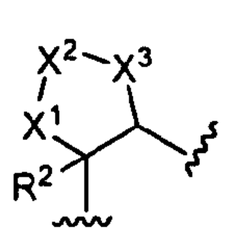
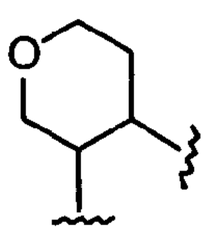


另一實施態樣中，為。

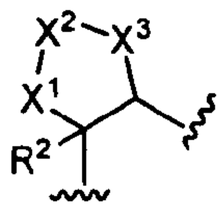
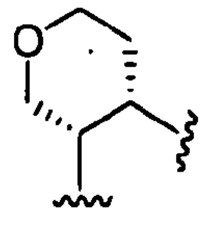
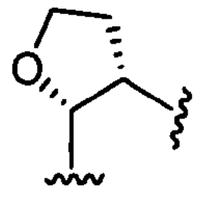
另一實施態樣中，



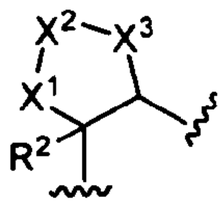
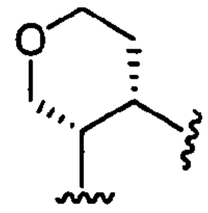
另一實施態樣中，

為。

另一實施態樣中，


為

或

。

另一實施態樣中，


為

。

另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-3}烷基、C_{1-2}鹵烷基、及C_{3-5}環烷基。

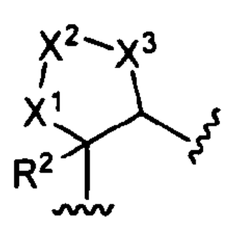
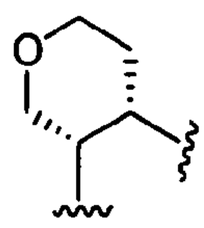
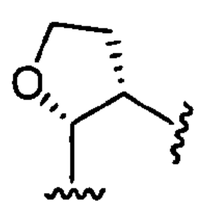
另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、CH_2CF_3及 CH_2CHF_2及環丙基。

另一實施態樣中，R^1 為乙基。

另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：CH_2CF_3、CH_2CHF_2及環丙基。

另一實施態樣中，

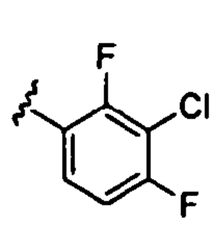
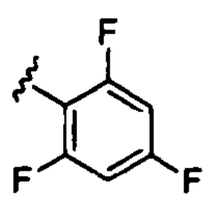
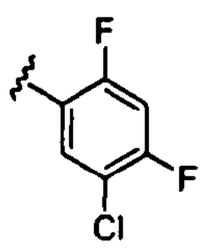
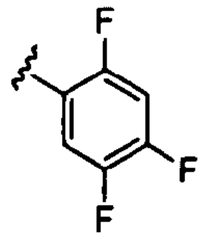
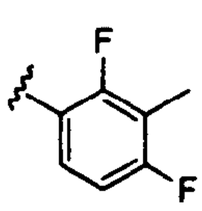
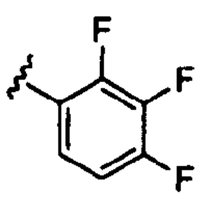

為

或

，且R^1 為乙基。

另一實施態樣中，R^3為經三個R^5基取代之苯基，其中R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：甲基、乙基、及鹵素。

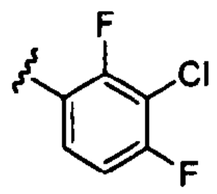
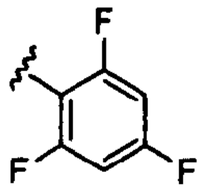
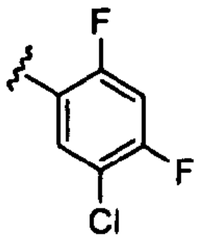
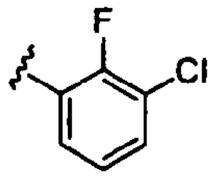
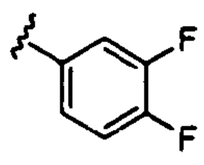
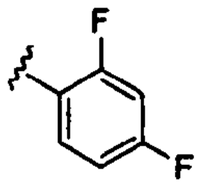
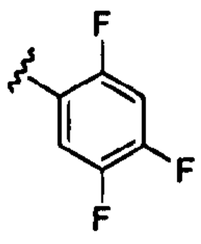
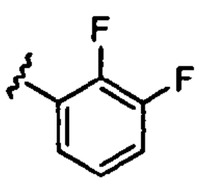
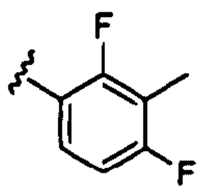
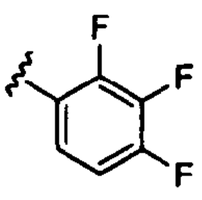
另一實施態樣中，R^3為經三個R^5基取代之苯基，其中R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：甲基、氟基及氯

基。

另一實施態樣中，R^3選自由以下所組成之群組：






及

。

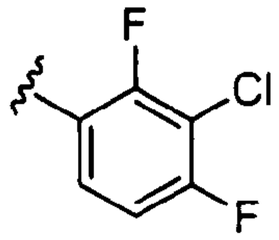
另一實施態樣中，R^3選自由以下所組成之群組：










及

。

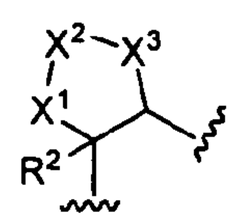
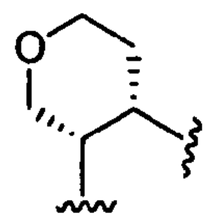
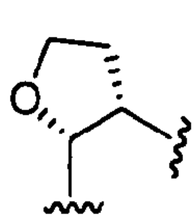
另一實施態樣中，R^3為經3個鹵素取代之苯基。

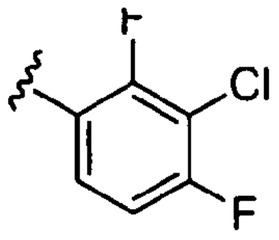
另一實施態樣中，R^3為經2個氟基及一個氯基取代之苯基。

另一實施態樣中，R^3為


。

另一實施態樣中，


為

或

，R^1為乙基，且R^3為


。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ib)之化合物或其醫

藥上可接受之鹽，其中：

X^1、X^2、及X^3各自獨立地選自由以下所組成之群組：CHR^4、O、C=O及CH_2CHR^4；前提是 X^1、X^2、及X^3 之至多一者為O或C=O；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：H及CH_3；

R^1為C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經1至3個R^5 基取代之苯基；

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1、X^2、及X^3各自獨立地選自由以下所組成之群組：CHR^4、O、C=O及CH_2CHR^4；前提是 X^1、X^2、及X^3 之至多一者為O或C=O；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：H及CH_3；

R^1為C_{1-4} 鹵烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經1至3個R^5 基取代之苯基；

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及

鹵素。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1、X^2、及X^3各自獨立地選自由以下所組成之群組：CHR^4、O、C=O及CH_2CHR^4；前提是 X^1、X^2、及X^3 之至多一者為O或C=O；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：H及CH_3；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2為C_{1-3}鹵烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經1至3個R^5 基取代之苯基；

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1、X^2、及X^3各自獨立地選自由以下所組成之群組：CHR^4、O、C=O及CH_2CHR^4；前提是 X^1、X^2、及X^3 之至多一者為O或C=O；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：H及CH_3；

R^1為C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經3個R^5 基取代之苯

基；

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1、X^2、及X^3各自獨立地選自由以下所組成之群組：CHR^4、O、C=O及CH_2CHR^4；前提是 X^1、X^2、及X^3 之至多一者為O或C=O；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：H及CH_3；

R^1為C_{1-4} 鹵烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經 3 個 R^5 基取代之苯基；

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1、X^2、及X^3各自獨立地選自由以下所組成之群組：CHR^4、O、C=O及CH_2CHR^4；前提是 X^1、X^2、及X^3 之至多一者為O或C=O；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：H及CH_3；

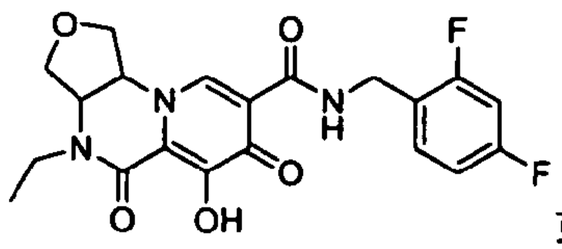
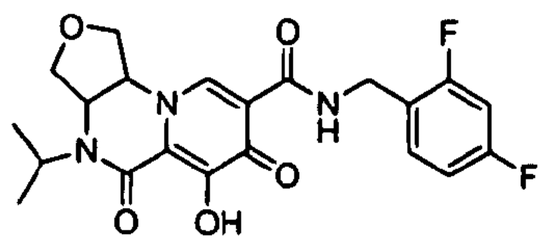
R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2為C_{1-3}鹵烷基；

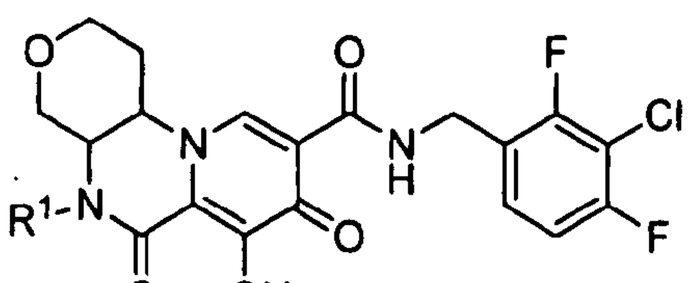
R^3選自由以下所組成之群組：經3個R^5基取代之苯基；

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

一些實施態樣中，該式(Ib)化合物不為


或

。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ic)之化合物：

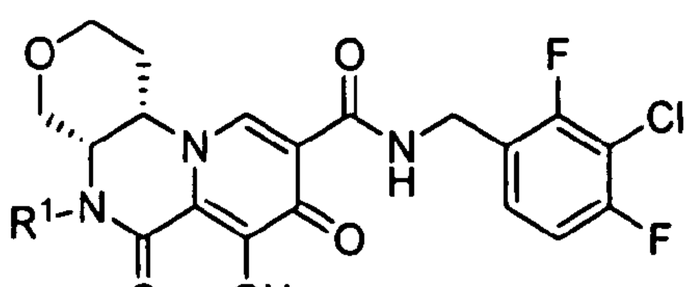


(Ic)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，提供具有下式(Id)之化合物：

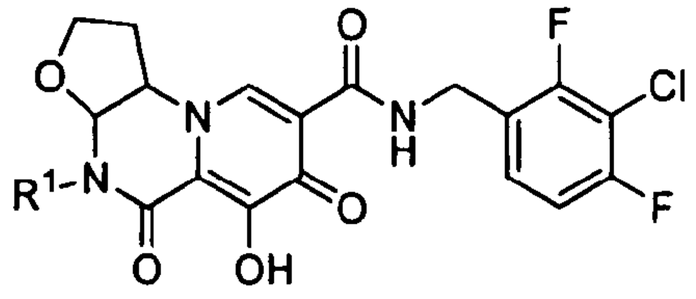


(Id)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，提供具有下式(Ie)之化合物：

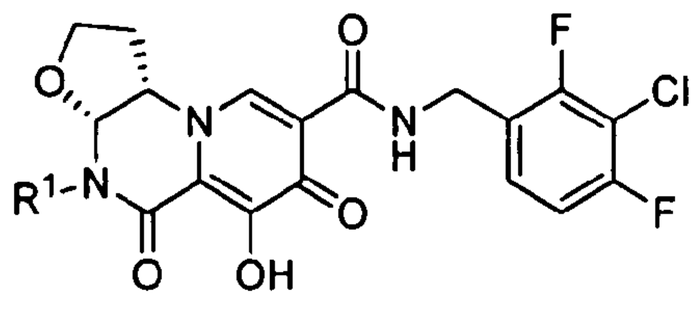


(Ie)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，提供具有下式(If)之化合物：



(If)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-3}烷基、C_{1-2}鹵烷基、及C_{3-5}環烷基。

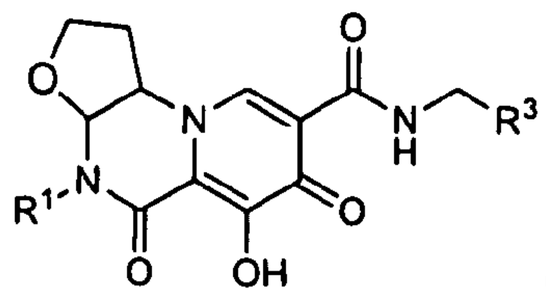
另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、CH_2CF_3、CH_2CHF_2及環丙基。

另一實施態樣中，R^1 為乙基。

另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基。

另一實施態樣中，R^1選自由以下所組成之群組：CH_2CF_3、CH_2CHF_2及環丙基。

另一實施態樣中，提供具有下式(II)之化合物：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經一至三個R^5基取代之苯基；且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

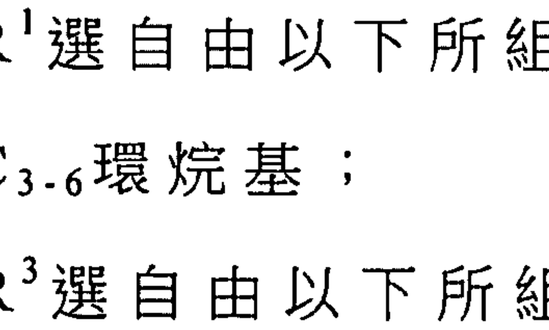
另一實施態樣中，提供具有下式(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經三個R^5基取代之苯基；且

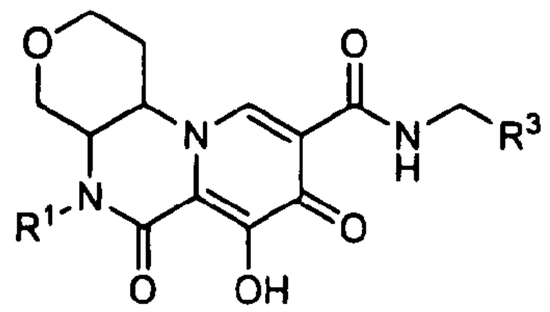
R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

另一實施態樣中，該式(II)化合物為式(IIa)化合物



(IIa)。

另一實施態樣中，提供具有下式(III)之化合物：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經一至三個R^5 基取代之苯基；且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

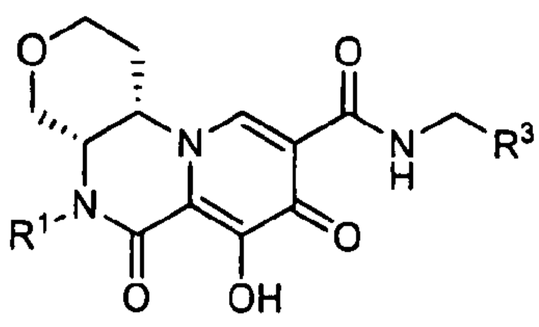
另一實施態樣中，提供具有下式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經三個R^5 基取代之苯基；且

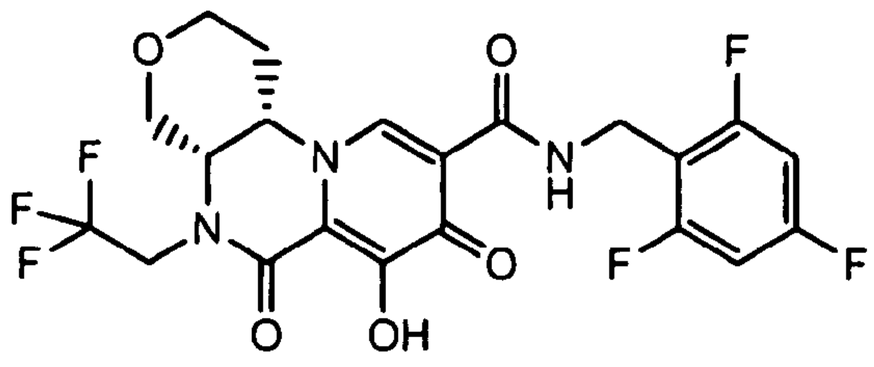
R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

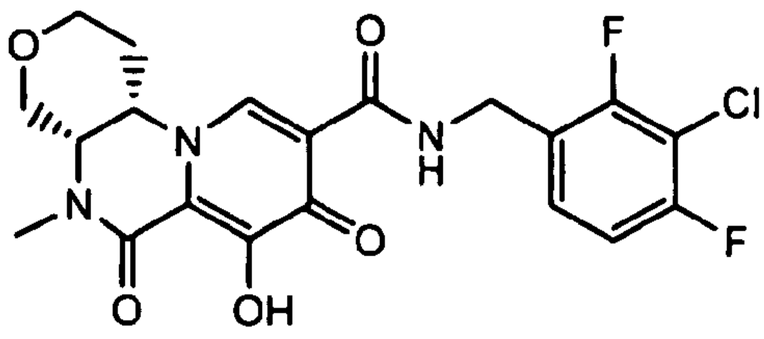
另一實施態樣中，該式III 化合物為式(IIIa)化合物：

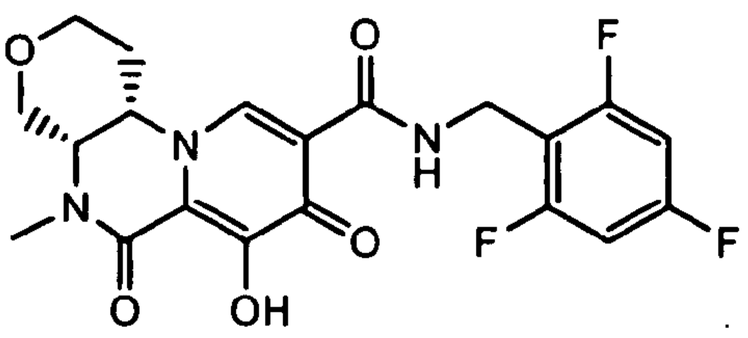


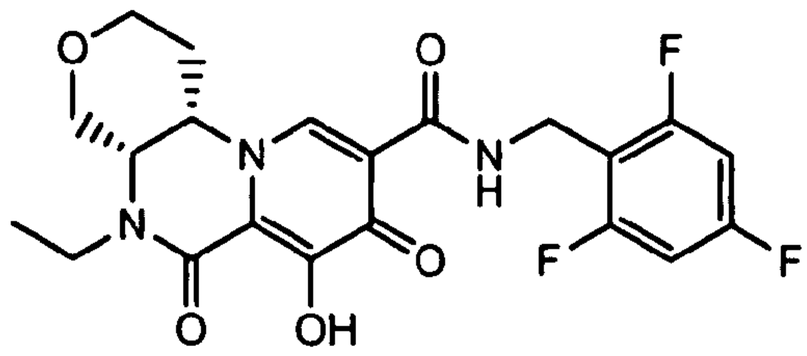
(IIIa) 。

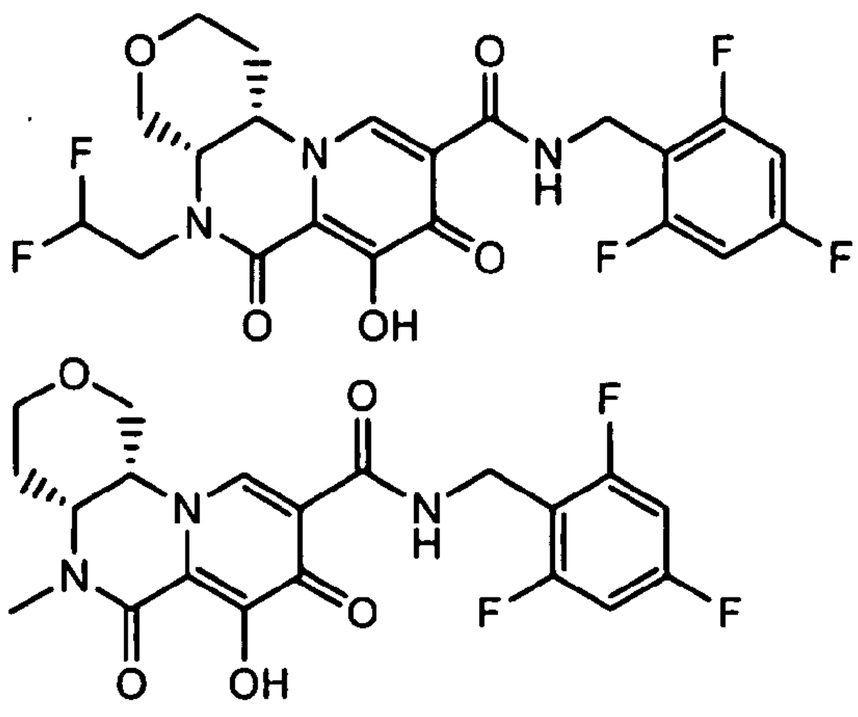
另一實施態樣中，提供具有下列結構之化合物：

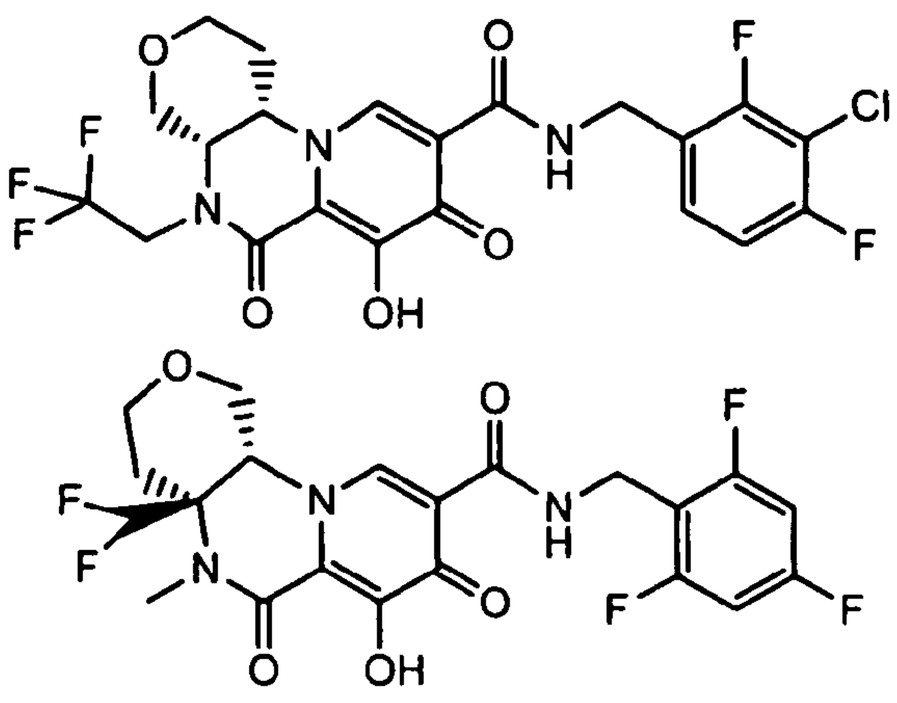


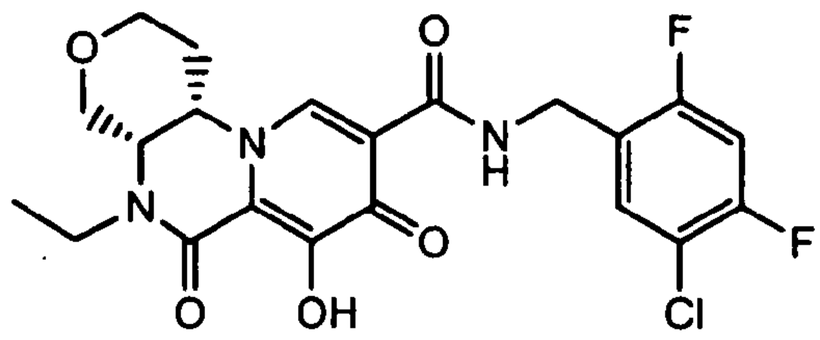


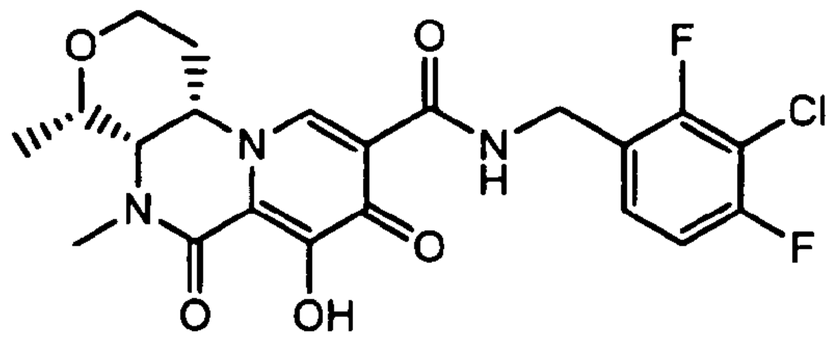


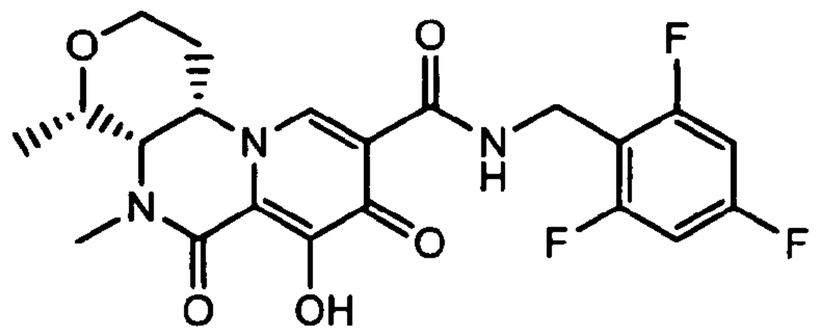


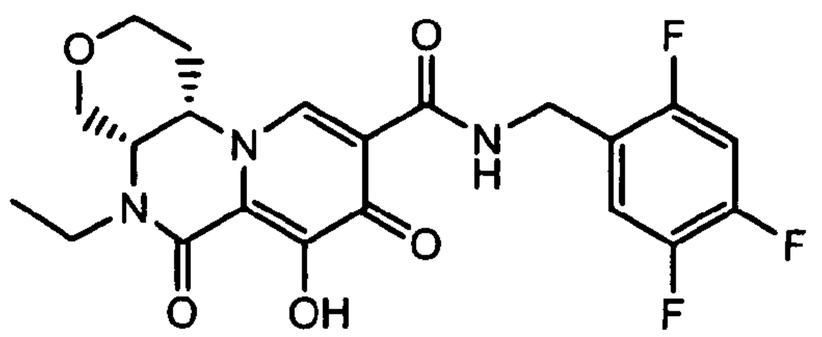


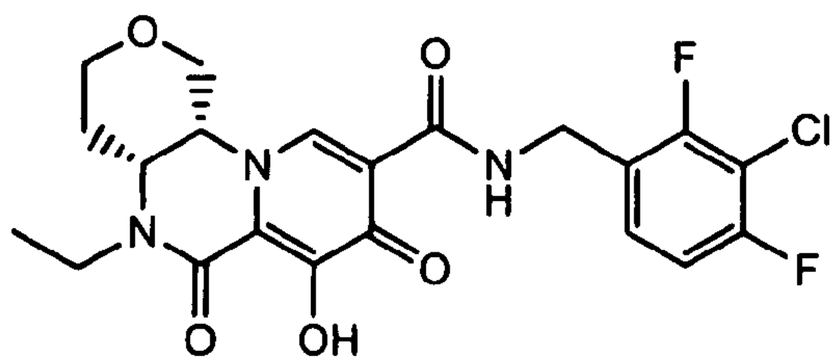


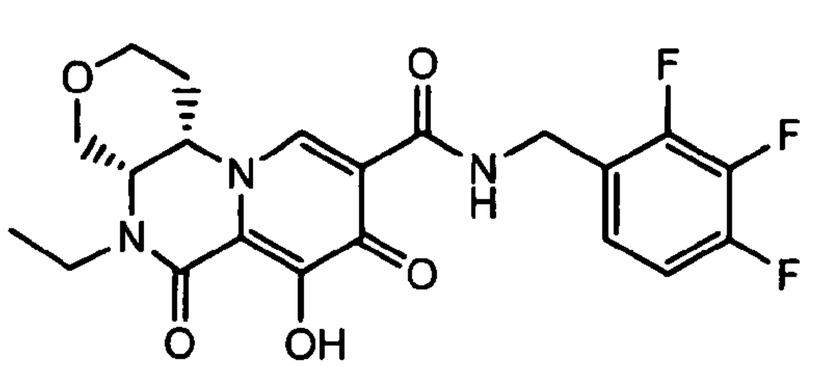


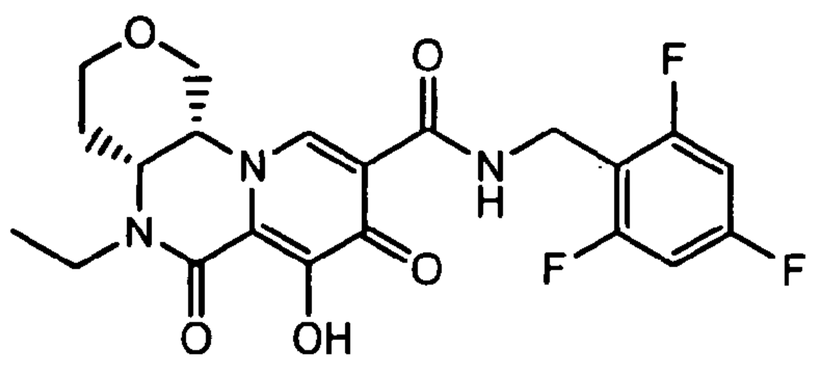


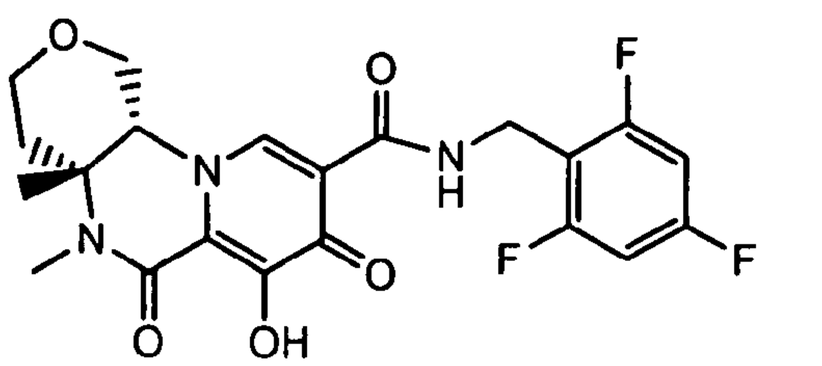


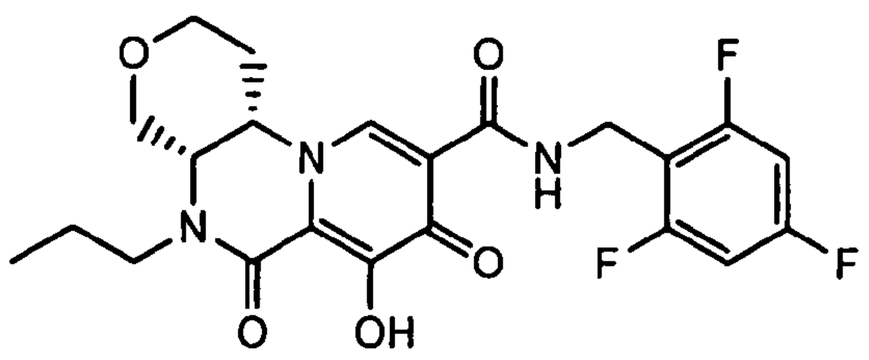


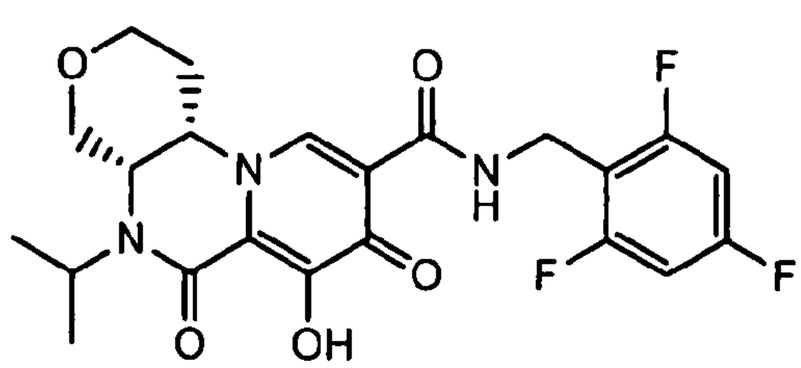


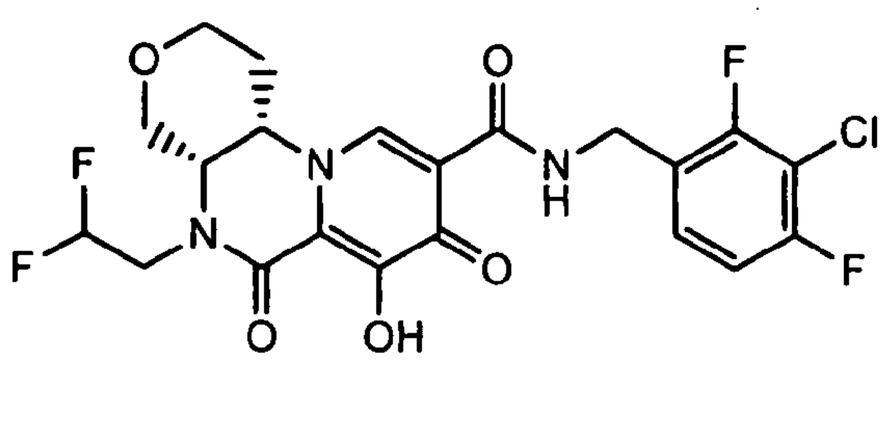




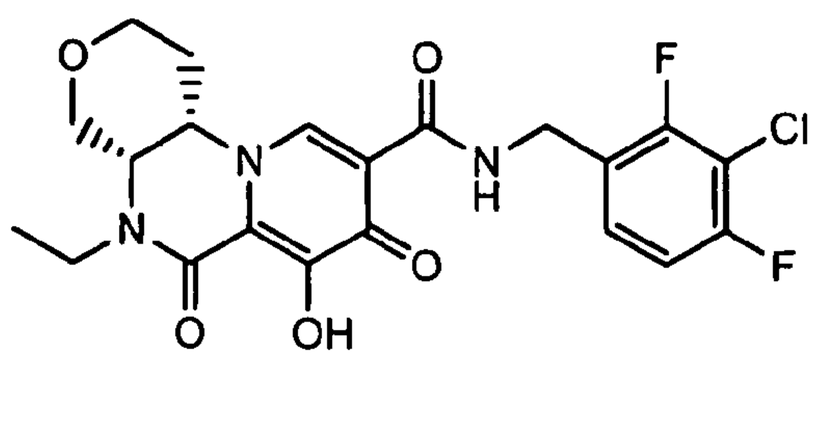






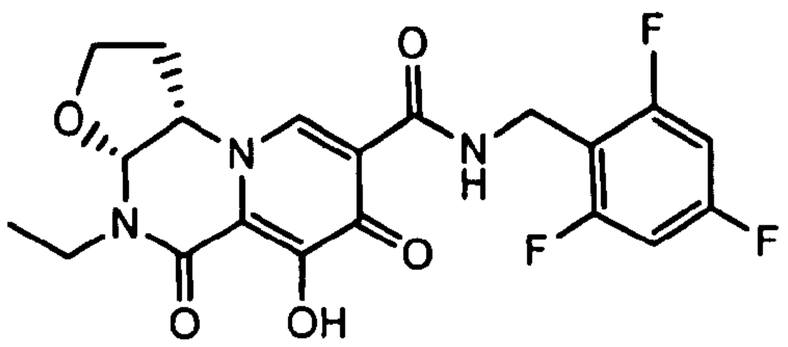


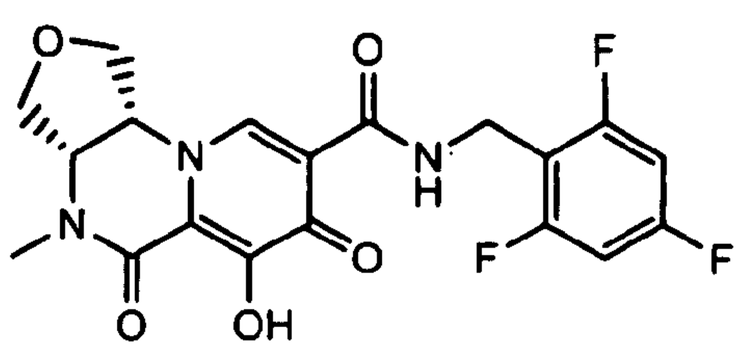
及

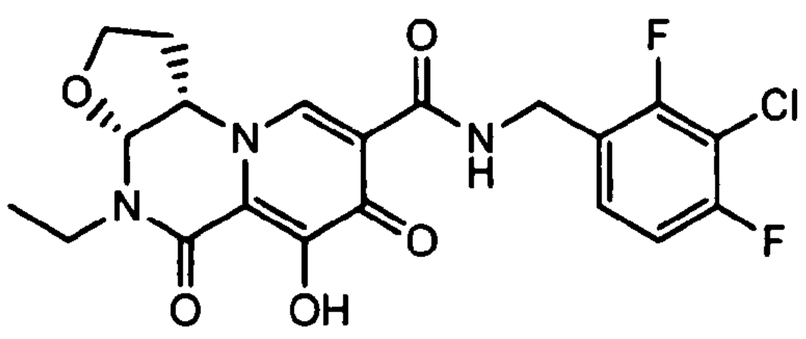


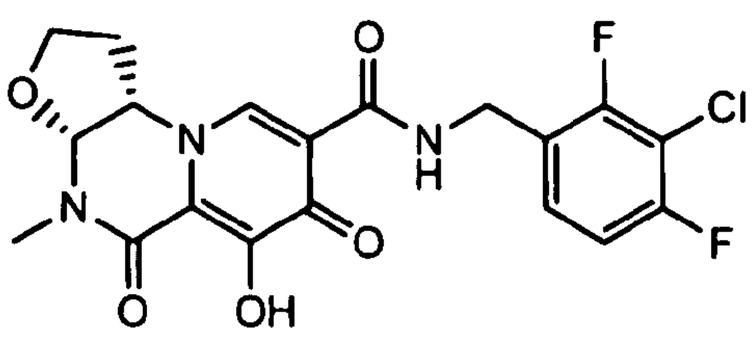
或其醫藥上可接受之鹽。

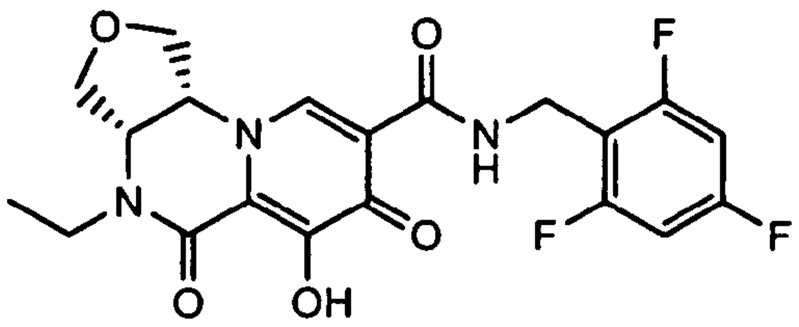
另一實施態樣中，提供具有下列結構之化合物：







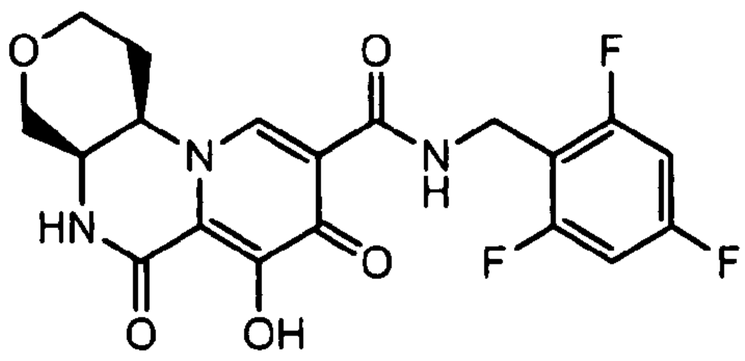


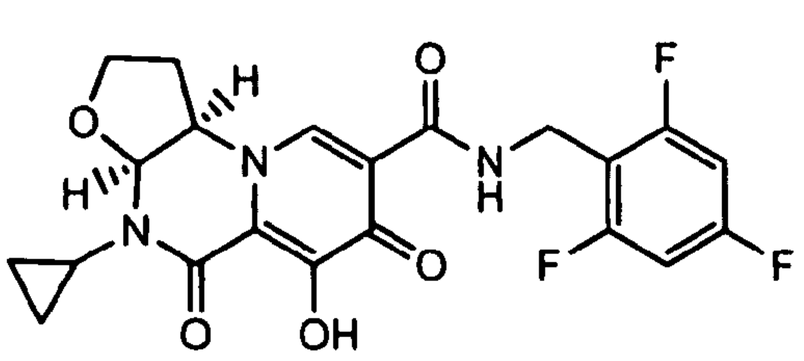


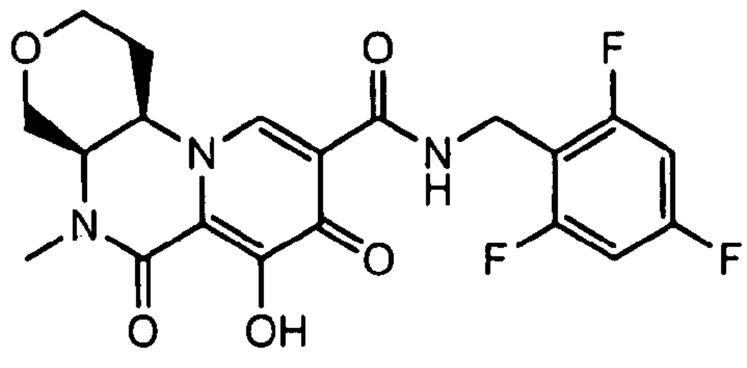
及

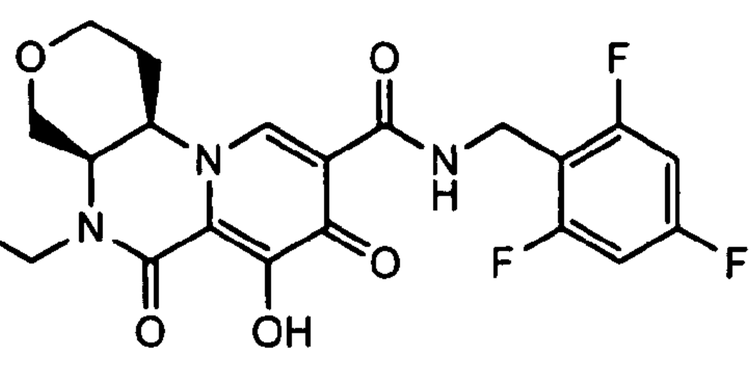
或其醫藥上可接受之鹽。

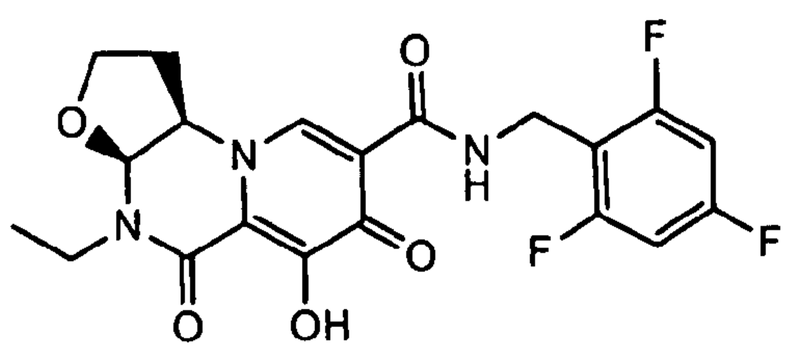
另一實施態樣中，提供具有下列結構之化合物：

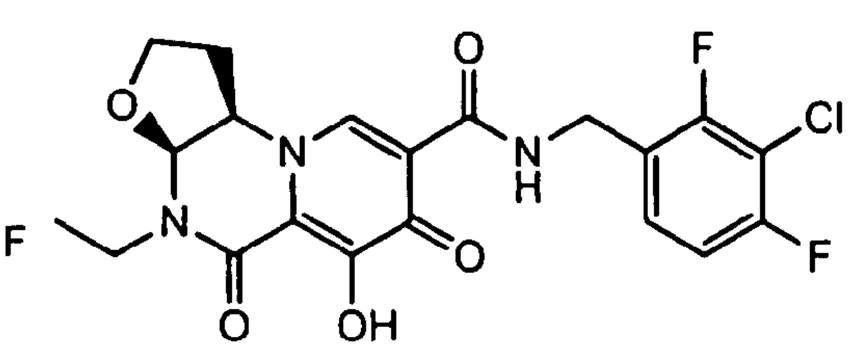


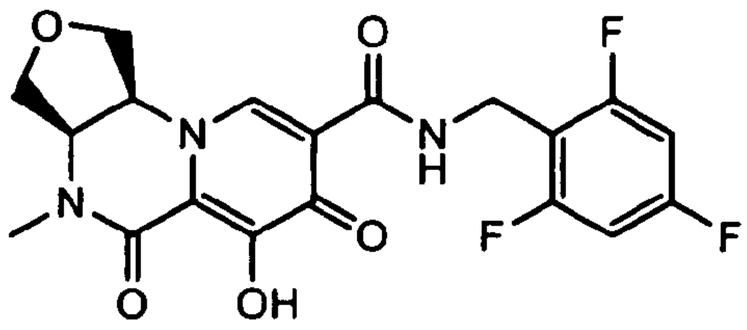
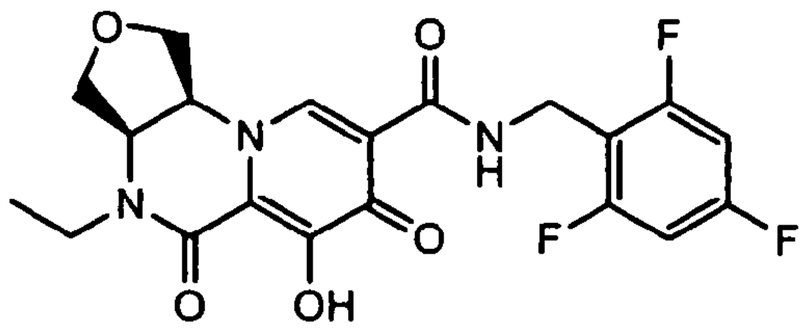
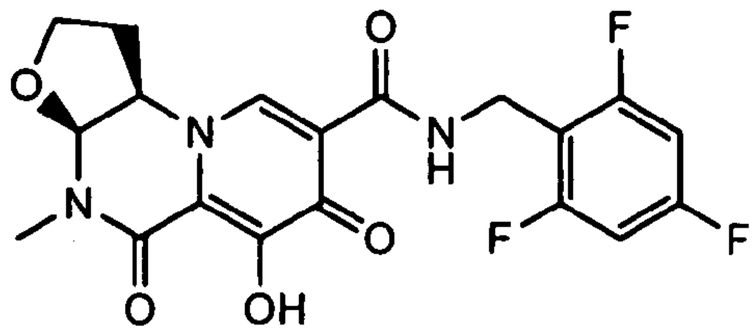




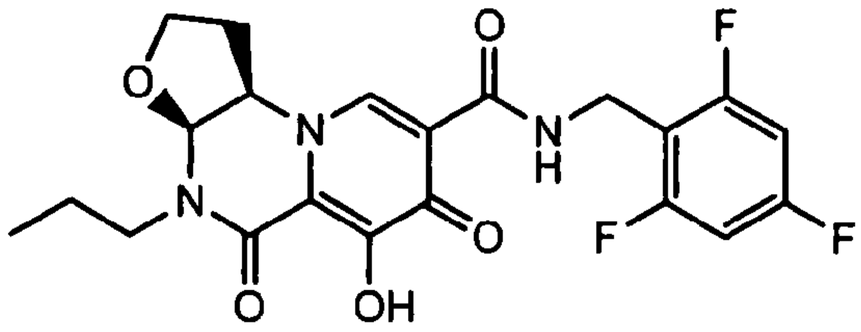






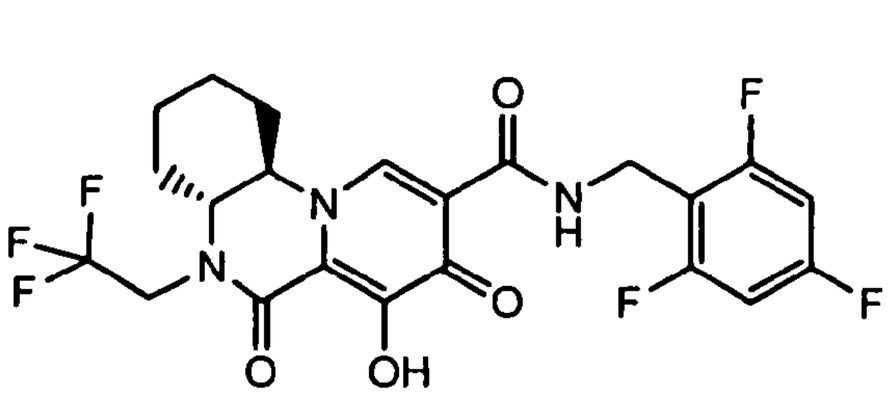
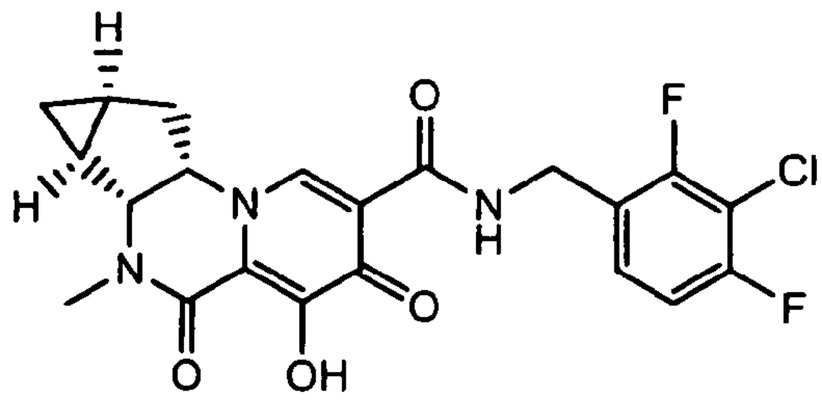
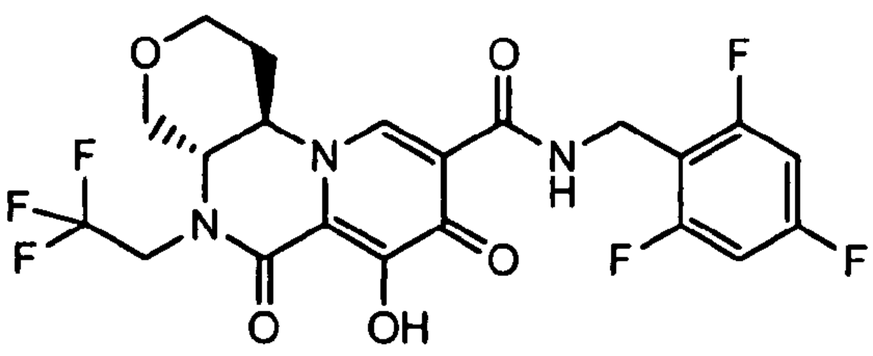
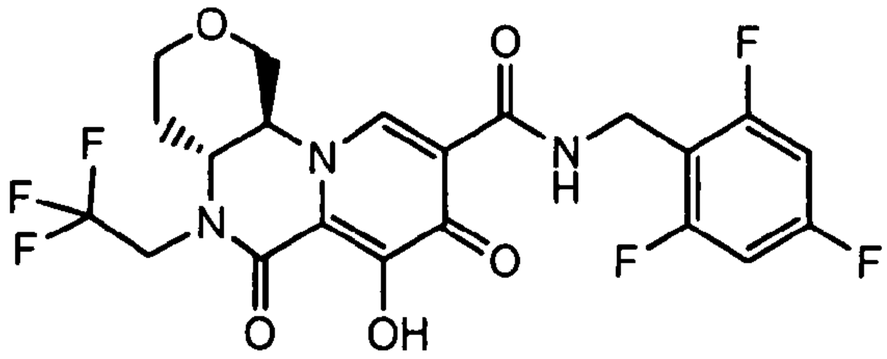
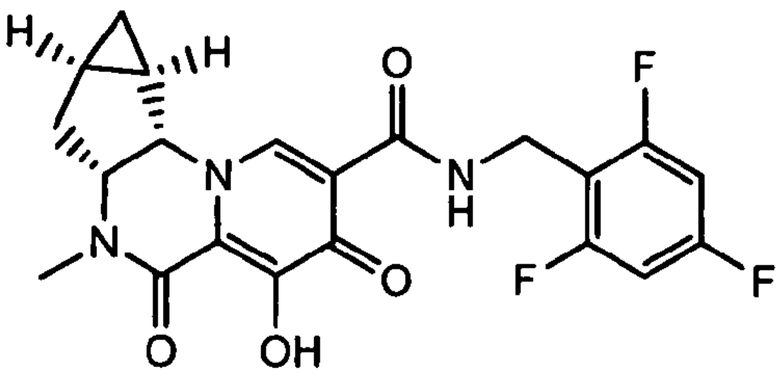
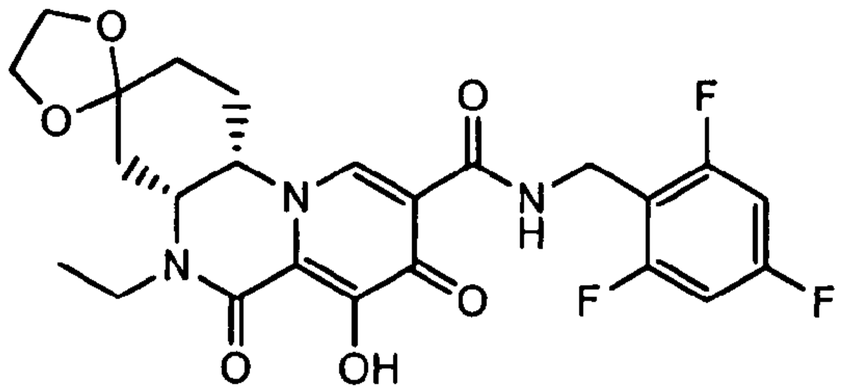




及

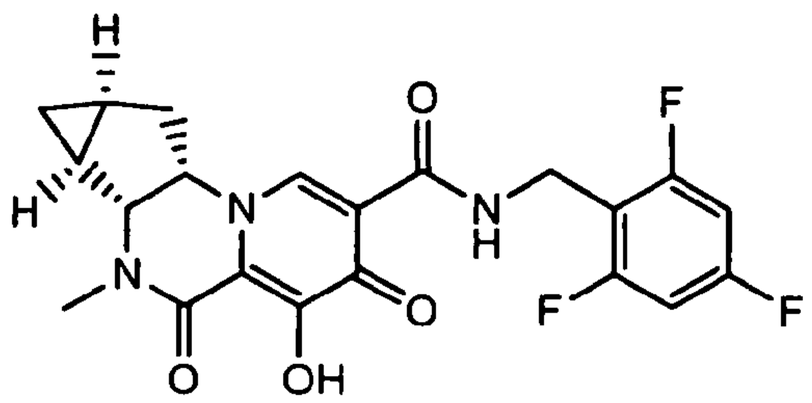


或其醫藥上可接受之鹽。

另一實施態樣中，提供具有下列結構之化合物：

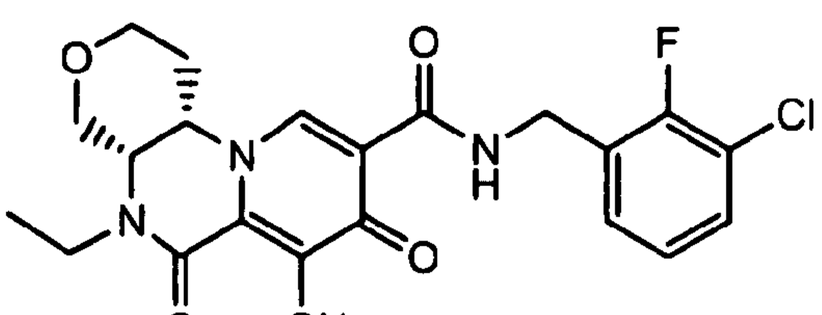







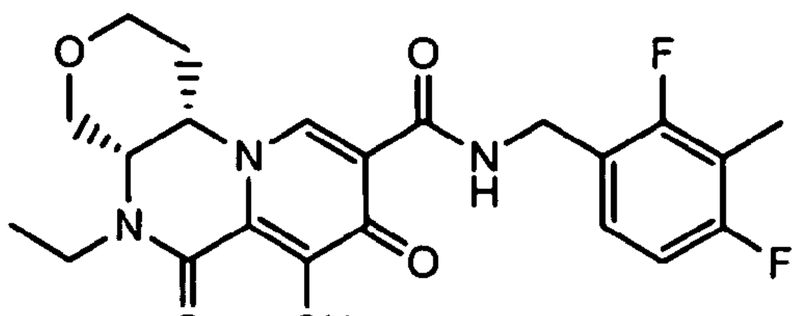
及

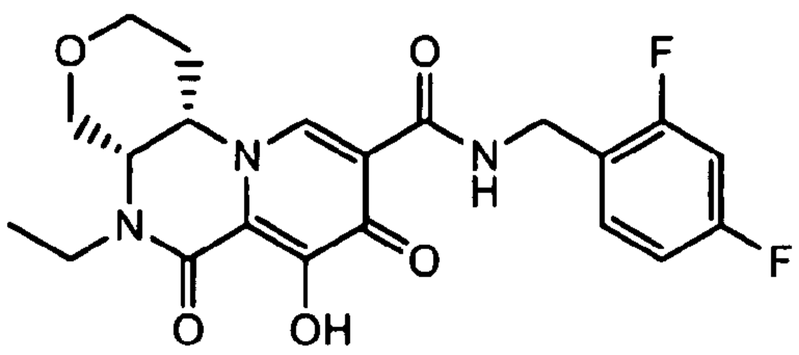


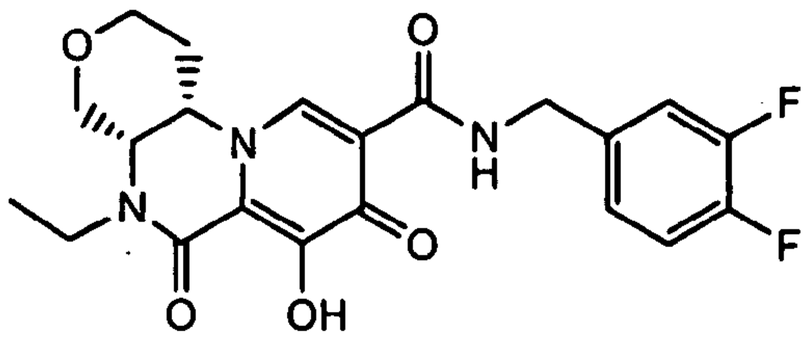
或其醫藥上可接受之鹽。

另一實施態樣中，提供具有下列結構之化合物：

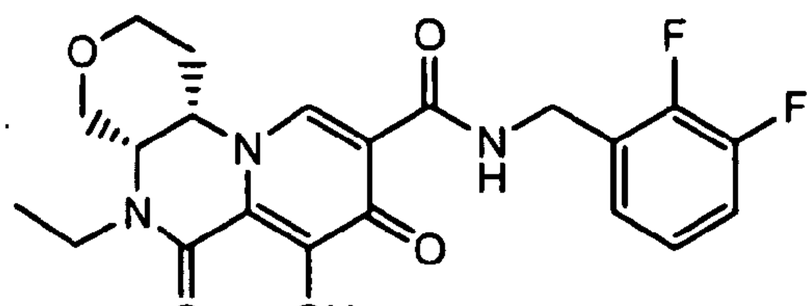








及

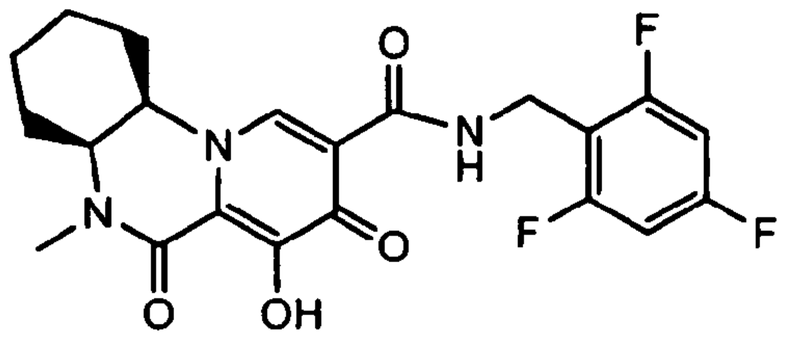
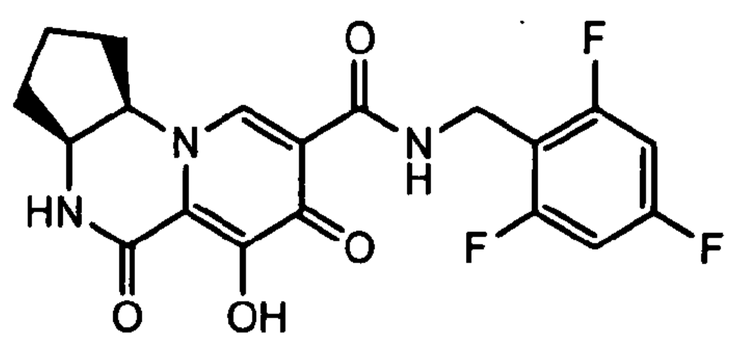
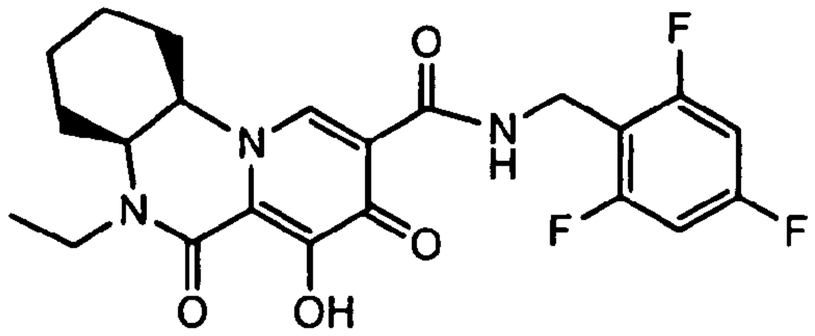
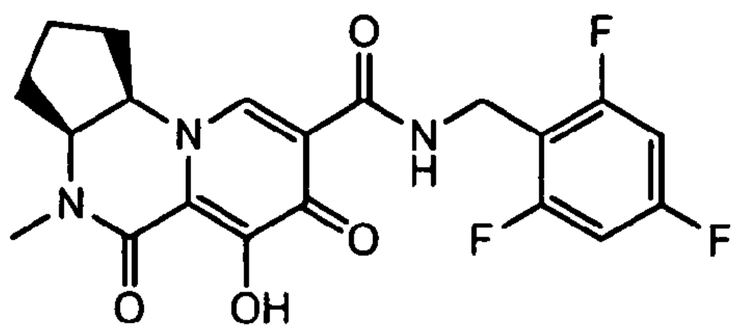
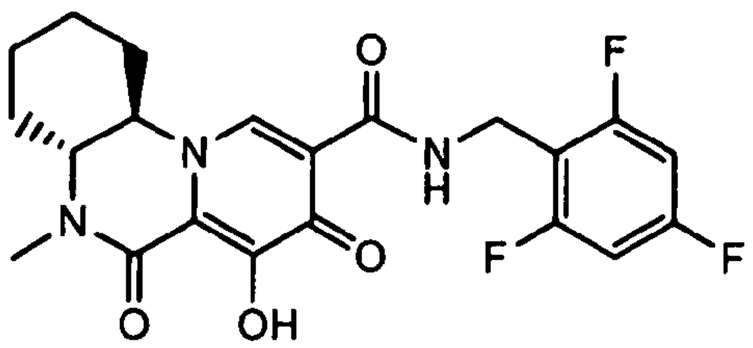
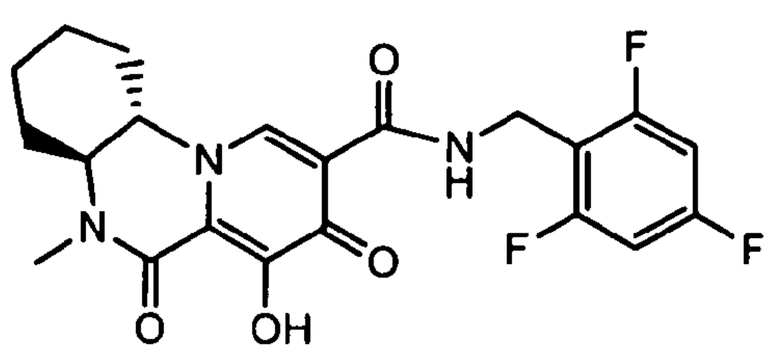
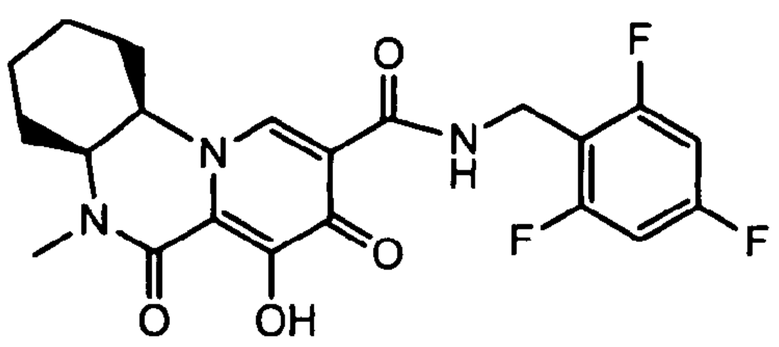
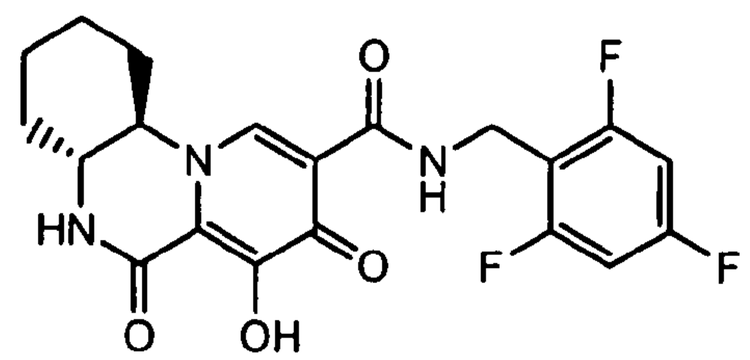
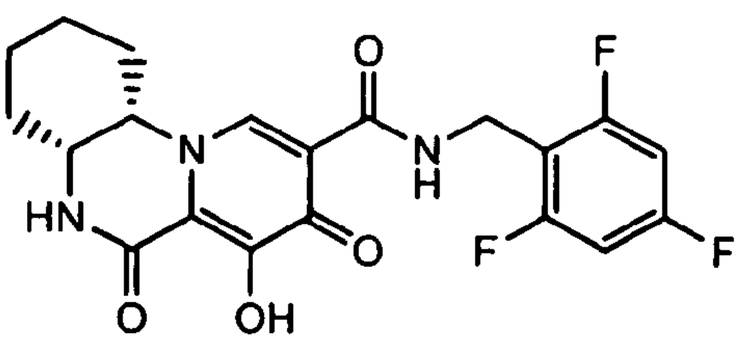
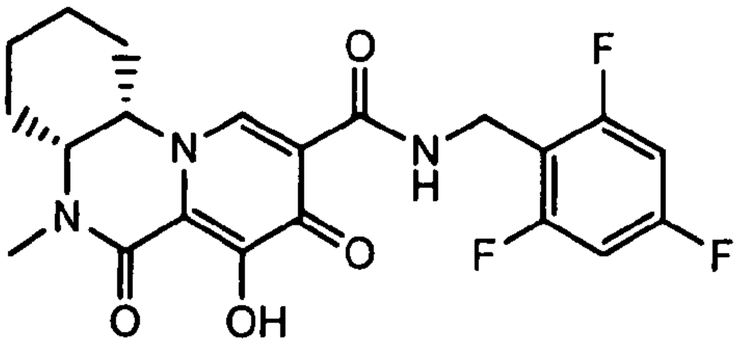
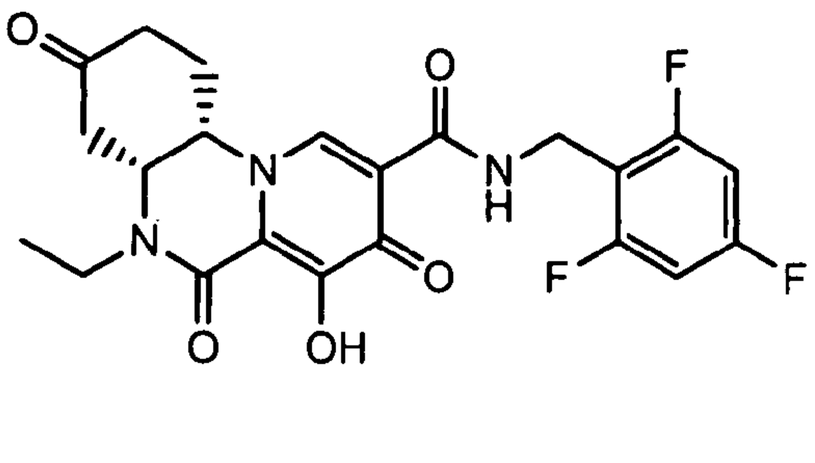
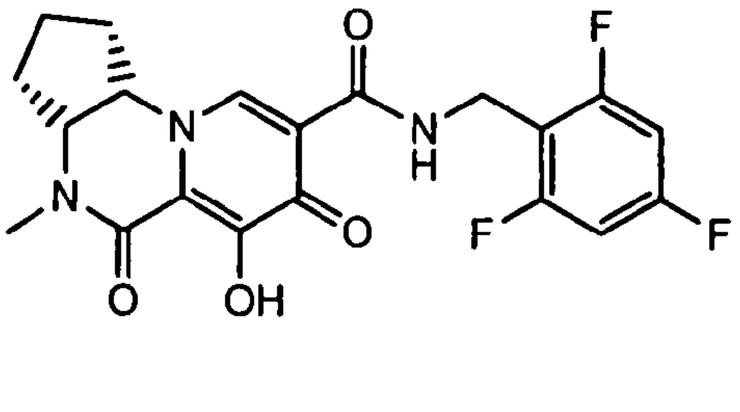


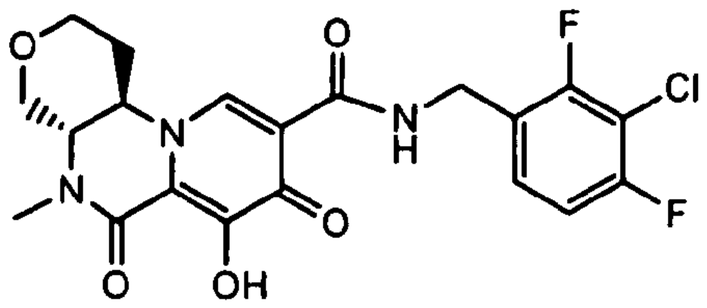
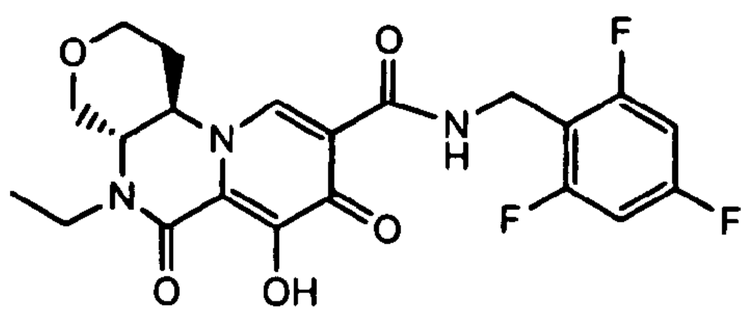
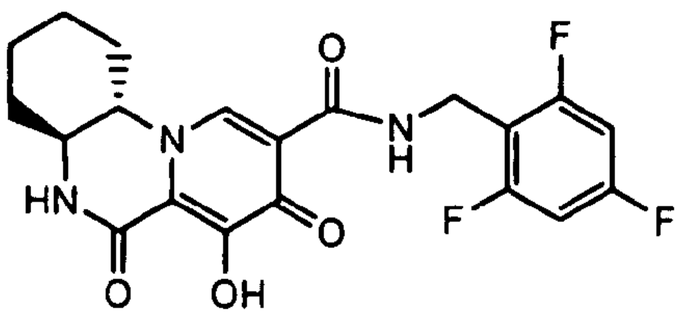
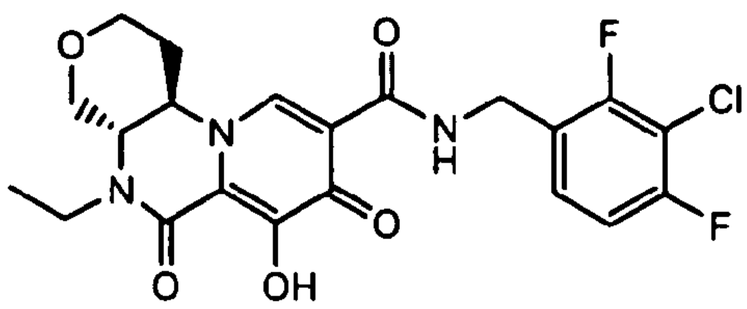
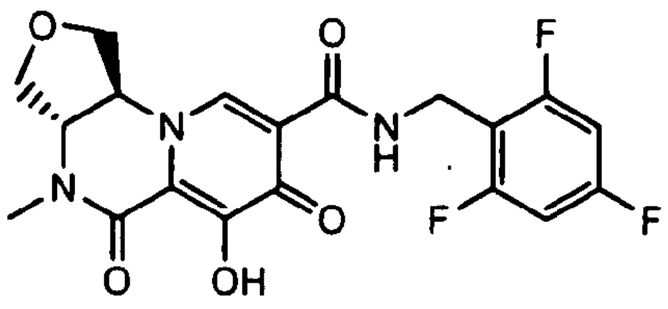
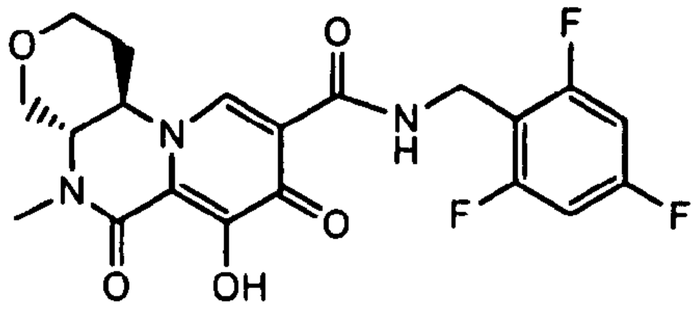
或其醫藥上可接受之鹽。

另一實施態樣中，提供具有下列結構之化合物：



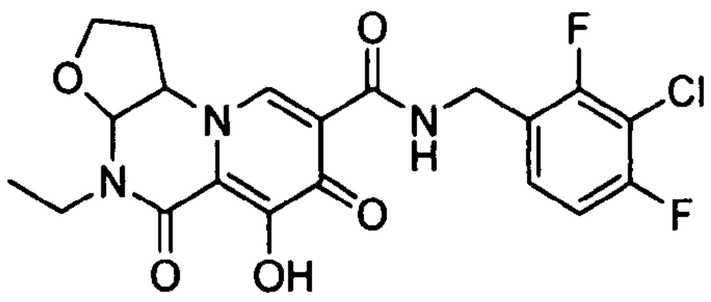


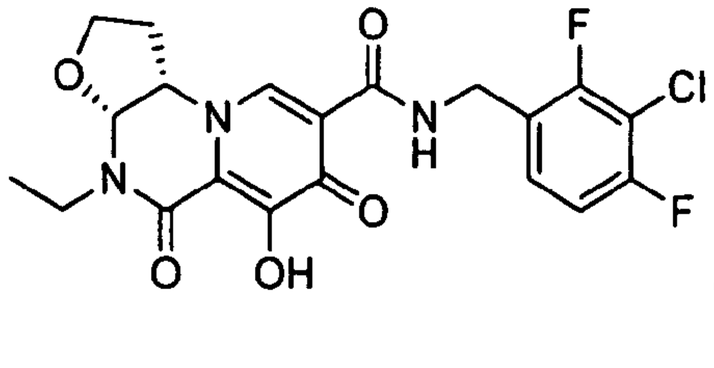





及


或其醫藥上可接受之鹽。

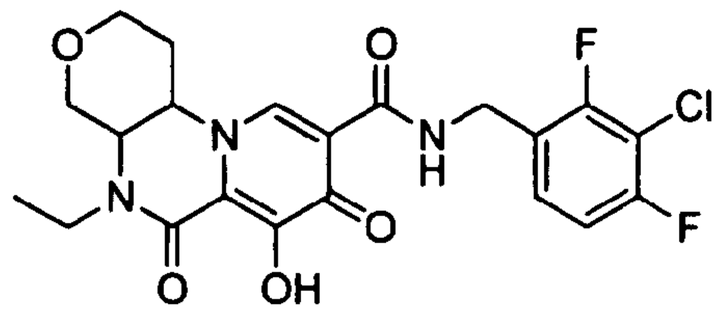
另一實施態樣中，提供式(25-M)化合物或其醫藥上可接受之鹽：


(25-M)。

另一實施態樣中，提供式(25b)化合物或其醫藥上可接受之鹽：

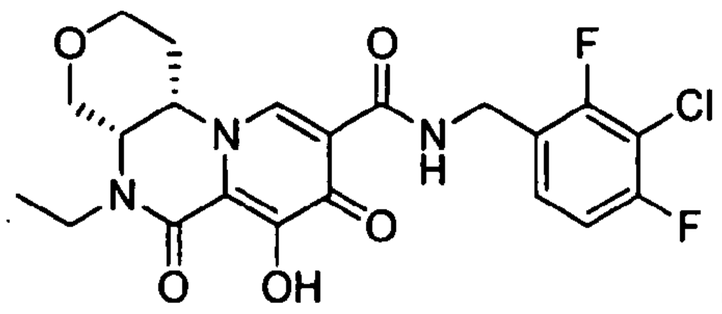

(25b)。

另一實施態樣中，提供式(39-M)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(39-M)。

另一實施態樣中，提供式(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(39)。

另一實施態樣中，提供醫藥組成物，其包含具有式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

另一實施態樣中，該醫藥組成物進一步包含一或多種額外治療劑。

另一實施態樣中，該醫藥組成物進一步包含一或多種抗HIV劑。

另一實施態樣中，該醫藥組成物進一步包含一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自由以下所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及其組合。

另一實施態樣中，該醫藥組成物進一步包含選自由以下所組成之群組的第一種額外治療劑：硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯

(tenofovir disoproxil fumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)及選自由以下所組成之群組的第二種額外治療劑：恩曲他濱(emtricitabine)及拉米夫定(lamivudine)。

另一實施態樣中，該醫藥組成物進一步包含富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)及恩曲他濱(emtricitabine)。

另一實施態樣中，該醫藥組成物進一步包含半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)及恩曲他濱(emtricitabine)。

另一實施態樣中，提供治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法，其係藉將治療有效量之式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽，或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物投予該人類。

另一實施態樣中，該治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法進一步包含將治療有效量之一或多種額外治療劑投予該人類。

另一實施態樣中，該治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法進一步包含將治療有效量之一或多種額外抗HIV劑投予該人類。

另一實施態樣中，該治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法進一步包含將治療有效量之一或多種額外治療劑投予該人類，該一或多種額外治療劑選自由以下所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及其組合。具體實施態樣中，另一實施態樣中，該治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法進一步包含將治療有效量之HIV非核苷反轉錄酶抑制劑投予該人類。

另一實施態樣中，該治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法進一步包含將治療有效量之選自由以下所組成之群組的第一種額外治療劑：硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)及選自由以下所組成之群組的第二種額外治療劑：恩曲他濱(emtricitabine)及拉米夫定((lamivudine)投予該人類。

另一實施態樣中，該治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法進一步包含將治療有效量之替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)及恩曲他濱(emtricitabine)投予該人類。

另一實施態樣中，該治療具有感染或處於具有感染風

險之人類的HIV感染之方法進一步包含將治療有效量之富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate) 及恩曲他濱(emtricitabine)投予該人類。

另一實施態樣中，該治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法進一步包含將治療有效量之替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及恩曲他濱(emtricitabine)投予該人類。

另一實施態樣中，該治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法進一步包含將治療有效量之半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)及恩曲他濱(emtricitabine)投予該人類。

另一實施態樣中，提供使用式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物於治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之用途。

另一實施態樣中，提供式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於醫學治療。

另一實施態樣中，提供式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於HIV感染之預防性或治療性治療。

另一實施態樣中，提供使用具有式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)之化合物於治療法中之方法。尤其，提供治療哺乳動物(例如人類)之HIV病毒增生、治療愛滋病；或延緩愛滋病或ARC症狀發作之方法，其包含將具有式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑投予該哺乳動物。

另一實施態樣中，揭示如本案所述之式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染。

另一實施態樣中，提供如本案所述之式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽於作為研究工具之用途。

另一實施態樣中，揭示製品，其包含有效以治療HIV感染之組成物；及含有標籤的包裝材料，該標籤標示可用以治療HIV感染之組成物。例示之組成物包含根據本案所揭示之此實施態樣的式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

再另一實施態樣中，揭示抑制HIV複製之方法，該方法包含將有效量之 式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其鹽於可抑制HIV複製之條件下暴露至該病毒。

另一實施態樣中，揭示使用式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物以抑制HIV整合酶酵素活性之用途。

另一實施態樣中，揭示使用式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其鹽以抑制HIV複製之用途。

本發明亦提供本案每一化學式化合物，以及其每一亞群及實施態樣，包括選自式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)群組之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，或用於本案所定義之本發明任何方法中之一種本案實例特定化合物或其鹽。

可以理解的是，如上所述之任一式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物的任何實施態樣，及如上所述之於式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物中的本案所述任何特定取代基A'、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、X^1、X^2或X^3基可與任一式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物的其他實施態樣及/或取代基獨立地組合以形成未特定於上文述及之實施態樣。此外，如果取代基列表係列出以用於特定實施態樣及/或申請專利範圍中之任何特定 A'、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、X^1、X^2或X^3時，可以理解的是，個別取代基可各自由該特定實施態樣及/或申請專利範圍中刪除，而列表之剩餘取代基將視為在本案所揭示實施態樣之範圍內。

醫藥組成物

欲供投予之目的，某些實施態樣中，本案所述之化合物係以粗製化學品形式投予或調配成醫藥組成物形式。本案所揭示實施態樣範圍內之醫藥組成物包含式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物、及醫藥上可接受之賦形劑。式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物係以有效以

治療受關注之特定疾病或病症的量存在於組成物中。式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物之活性可由熟諳此藝者(例如)如同下列實例所述地決定。適當的濃度及劑量可由熟諳此藝者輕易決定。

本案所揭示實施態樣之化合物或其醫藥上可接受之鹽(以純形式或以適當之醫藥組成物形式)的投予可經由公認之用於類似用途之任何藥劑投予模式進行。本案所揭示實施態樣之醫藥組成物可藉將本案所揭示實施態樣之化合物與適當醫藥上可接受之賦形劑結合而製得，且可調配成固體、半固體、液體或氣體形式，諸如片劑、膠囊、粉末、顆粒、軟膏、溶液、坐藥、注射劑、吸入劑、凝膠、微球、及氣溶膠。此些醫藥組成物之典型投予路徑包括(未限制)經口、局部、經皮、吸入、非經腸部、舌下、頰部、直腸部、陰道部、及鼻內。本案所揭示實施態樣之醫藥組成物可予調配以於組成物投予患者後令其內所含之活性成分具有生物可利用性。投予個體或患者之組成物採用一或多種劑量單位形式，其中例如，片劑可為單一劑量單位，而含有氣溶膠形式之本案所揭示實施態樣之化合物的容器則可容納複數個劑量單位。此些劑型之實際製備方法為熟諳此藝者已知，或將顯而易見；例如，參見*Remington：The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。無論如何，待投予之組成物會含有治療有效量之本案所揭示

實施態樣之化合物或其醫藥上可接受之鹽以根據本說明書之教示用於治療受關注之疾病或病症。

本案所揭示之醫藥組成物可藉醫藥技藝中詳知之方法論製得。例如，欲藉注射法投予之醫藥組成物可藉將本案所揭示實施態樣之化合物與無菌蒸餾水結合以便形成溶液而製得。表面活性劑可加入以促進均勻溶液或懸浮液之形成。表面活性劑為與本案所揭示實施態樣之化合物非共價地交互作用以便促進化合物於水性遞送系統中之溶解或均勻懸浮的化合物。

本案所揭示實施態樣之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以治療有效量投予，該治療有效量係依各種因素包括所用特定化合物之活性；化合物之代謝安定性及作用時間長度；患者之年齡、體重、一般健康狀況、姓別及飲食；投予之模式及時間；排泄速率；藥物組合；特定失調或病症之嚴重性；及個體接受之療法而定。

組合療法

某些實施態樣中，提供治療或預防具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法，其包含將治療有效量之本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，與治療有效量之一或多種(例如一種、二種、三種、一或二種、或一至三種)額外治療劑組合地投予該人類。一實施態樣中，提供治療具有感染或處於具有感染風險之人類的HIV感染之方法，其包含將治療有效量之本案所揭示之化

合物或其醫藥上可接受之鹽，與治療有效量之一或多種(例如一種、二種、三種、一或二種、或一至三種)額外治療劑組合地投予該人類。

某些實施態樣中，本說明書提供治療HIV感染之方法，其包含將治療有效量之本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與治療有效量之一或多種適於治療HIV感染之額外治療劑組合地投予有此治療需求之患者。

本案所揭示之化合物(例如任何式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物)可以任何式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物之劑量(例如由50毫克至1000毫克之化合物)與一或多種額外治療劑組合。

一實施態樣中，提供醫藥組成物，其包含本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，組合一或多種(例如一種、二種、三種、一或二種、或一至三種)額外治療劑，及醫藥上可接受之賦形劑。

一實施態樣中，提供套組，其包含本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，組合一或多種(例如一種、二種、三種、一或二種、或一至三種)額外治療劑。

上述實施態樣中，該額外治療劑可為抗HIV劑。 例如，一些實施態樣中，該額外治療劑選自由以下所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合

酶抑制劑、HIV非催化部位(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑(例如CCR5抑制劑、gp41抑制劑(亦即融合抑制劑)及CD4 附著抑制劑)、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、HIV疫苗、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑(例如組蛋白去乙醯酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、蛋白激酶C (PKC) 活化劑、及BRD4抑制劑)、標靶為HIV殼體之化合物(“殼體抑制劑”；例如殼體聚合反應抑制劑或殼體分裂化合物、HIV核殼體 p7(NCp7)抑制劑、HIV p24 殼體蛋白抑制劑)、藥物動力學增強劑、以免疫為基底之療法(例如Pd-1調節劑、Pd-L1調節劑、toll樣受體調節劑、IL-15激動劑)、HIV抗體、雙特異性抗體及“抗體樣”治療性蛋白質(例如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs ®、Fab衍生物)包括標靶為HIV gp120或gp41者、用於HIV之組合藥物、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽醯-脯胺醯順反式異構酶A調節劑、蛋白質二硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA 甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM結構域之蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、反周期素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀細胞ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG 蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因

子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、脫氧胞苷激酶抑制劑、周期素依賴性激酶抑制劑前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA 螺旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合體抑制劑、PI3K抑制劑、化合物諸如揭示於WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、US20140221380 (Japan Tobacco)、US20140221378 (Japan Tobacco)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2012/003497 (Gilead Sciences)、WO2014/100323 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2013/159064 (Gilead Sciences)及WO 2012/003498 (Gilead Sciences)及WO 2013/006792 (Pharma Resources)中者，及其他用於治療HIV之藥物、及其組合。

某些實施態樣中，該額外治療劑選自由以下所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化部位(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑、及其組合。

某些實施態樣中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物係調配成片劑，其可隨意地含有一或多種可用

於治療HIV的其他化合物。某些實施態樣中，片劑可含有用於治療HIV的其他活性成分，諸如HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化部位(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑、及其組合。

某些實施態樣中，此些片劑適於每日投予一次。某些實施態樣中，該額外治療劑選自下列之一或多者：

(1) 組合藥物，選自由以下所組成之群組：ATRIPLA® (伊法韋侖+富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱(efavirenz+tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine))、COMPLERA® (EVIPLERA®，利匹韋林+富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱(rilpivirine+tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine))、STRIBILD® (埃替格韋+考比司特+富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱(elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine))、度魯特韋+ 硫酸阿巴卡韋+拉米夫定 (dolutegravir+abacavir sulfate+lamivudine)、TRIUMEQ® (度魯特韋+ 阿巴卡韋+ 拉米夫定(dolutegravir+abacavir+lamivudine))、拉米夫定+ 奈韋拉平+ 齊多夫定(lamivudine+nevirapine+zidovudine)、度魯特韋+利匹韋林(dolutegravir+rilpivirine)、硫酸阿扎那韋+ 考比司特(atazanavir sulfate+ cobicistat)、地瑞那韋+考比司特(darunavir+cobicistat)、伊法韋侖+ 拉米夫定+富馬酸替諾福韋二吡呋酯(efavirenz+lamivudine+tenofovir

disoproxil fumarate)、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺+ 恩曲他濱+ 考比司特+ 埃替格韋(tenofovir alafenamide hemifumarate+emtricitabine+cobicistat+elvitegravir)、Vacc-4x + 羅米地辛(Vacc-4x +romidepsin)、地瑞那韋+半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺+ 恩曲他濱+ 考比司特(darunavir+tenofovir alafenamide hemifumarate+emtricitabine+cobicistat)、APH-0812、雷特格韋+ 拉米夫定(raltegravir+lamivudine)、KALETRA® (ALUVIA®，洛匹那韋+利托那韋(lopinavir+ritonavir))、硫酸阿扎那韋+利托那韋(atazanavir sulfate+ritonavir)、COMBIVIR® (齊多夫定+拉米夫定(zidovudine+lamivudine)，AZT+3TC)、EPZICOM® (Livexa®，硫酸阿巴卡韋+拉米夫定(abacavir sulfate+lamivudine)，ABC+3TC)、TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋+齊多夫定+拉米夫定(abacavir sulfate+zidovudine+lamivudine)，ABC+AZT+3TC)、TRUVADA® (富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱(tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine)，TDF+FTC)、替諾福韋+ 拉米夫定(tenofovir+lamivudine)及拉米夫定+ 富馬酸替諾福韋二吡呋酯(lamivudine+tenofovir disoproxil fumarate)；

(2) HIV 蛋白酶抑制劑，選自由以下所組成之群組：安普那韋(amprenavir)、阿扎那韋(atazanavir)、福沙那韋(fosamprenavir)、福沙那韋鈣(fosamprenavir calcium)、英地那韋(indinavir)、硫酸英地那韋(indinavir sulfate)、洛匹那韋(lopinavir)、利托那韋(ritonavir)、萘非那韋

(nelfinavir)、甲磺酸萘非那韋(nelfinavir mesylate)、沙奎那韋(saquinavir)、甲磺酸沙奎那韋(saquinavir mesylate)、替拉那韋(tipranavir)、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋(darunavir)、DG-17、TMB-657 (PPL-100)及TMC-310911；

(3) HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑，選自由以下所組成之群組： 地拉維定(delavirdine)、甲磺酸地拉維定(delavirdine mesylate)、奈韋拉平(nevirapine)、伊曲韋林(etravirine)、達匹韋林(dapivirine)、多拉韋林(doravirine)、利匹韋林(rilpivirine)、伊法韋侖(efavirenz)、KM-023、VM-1500、香菇多糖(lentinan)及AIC-292；

(4) HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑，選自由以下所組成之群組：VIDEX®及VIDEX® EC (地達諾辛(didanosine)，ddl)、齊多夫定(zidovudine)、恩曲他濱(emtricitabine)、地達諾辛(didanosine)、司他夫定(stavudine)、扎西他濱(zalcitabine)、拉米夫定(lamivudine)、仙沙夫定(censavudine)、阿巴卡韋(abacavir)、硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、安多索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、阿格夫定(alovudine)、疊氮膦(phosphazid)、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、阿立他濱(apricitabine)、安多索韋(amdoxovir)、KP-1461、福齊夫定替酯(fosalvudine tidoxil)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯

(tenofovir disoproxil fumarate)、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil hemifumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)、富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamidefumarate)、阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、及非替那韋(festinavir)；

(5) HIV整合酶抑制劑，選自由以下所組成之群組：薑黃素、薑黃素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、雷特格韋(raltegravir)、埃替格韋(elvitegravir)、度魯特韋(dolutegravir)及卡波格韋(cabotegravir)；

(6) HIV非催化部位(或別位)整合酶抑制劑(NCINI)，選自由以下所組成之群組：CX-05168、CX-05045及CX-14442；

(7) HIV gp41抑制劑，選自由以下所組成之群組：恩夫韋地(enfuvirtide)、西夫韋地(sifuvirtide)及艾博衛泰(albuvirtide)；

(8) HIV進入抑制劑，選自由以下所組成之群組：西尼韋羅(cenicriviroc)；

(9) HIV gp120抑制劑，選自由以下所組成之群組：

Radha-108 (Receptol)及BMS-663068；

(10) CCR5抑制劑，選自由以下所組成之群組：阿拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅(maraviroc)、西尼韋羅(cenicriviroc)、PRO-140、Adaptavir (RAP-101)、TBR-220 (TAK-220)、尼非韋羅(nifeviroc，TD-0232)、TD-0680、及vMIP (Haimipu)；

(11) CD4 附著抑制劑，選自由以下所組成之群組：ibalizumab；

(12) CXCR4抑制劑，選自由以下所組成之群組：普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、vMIP及Haimipu；

(13) 藥物動力學增強劑，選自由以下所組成之群組：考比司特(cobicistat)及利托那韋(ritonavir)；

(14) 以免疫為基底之療法，選自由以下所組成之群組：dermaVir、介白素-7、plaquenil (羥氯喹(hydroxychloroquine))、proleukin (阿地介白素(aldesleukin)、IL-2)、干擾素α、干擾素α-2b、干擾素α-n3、聚乙二醇干擾素α、干擾素γ、羥基脲、馬地麥考酚酸酯(mycophenolate mofetil (MPA)及其酯衍生物馬地麥考酚酸酯(MMF)、WF-10、三氮唑核苷(ribavirin)、IL-2、IL-12、聚合物聚乙烯亞胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、toll樣受體調節劑 (tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12 及tlr13)、rintatolimod 及IR-103；

(15) HIV疫苗，選自由以下所組成之群組：肽疫苗、

重組亞單位蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、病毒樣微粒疫苗(假病毒粒子疫苗)、CD4衍生性肽疫苗、疫苗組合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、PEP-6409、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分化體DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、Pennvax-G、VRC-HIV MAB060-00-AB、AVX-101、Tat Oyi疫苗、AVX-201、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚ICLC佐劑疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、AGS-004、gp140[δ]V2.TV1+ MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、Ad35-GRIN/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、ThV-01、TUTI-16、VGX-3300、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、TL-01、SAV-001、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、ETV-01及DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)；

(16) HIV抗體、雙特異性抗體及“抗體樣”治療性蛋白(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)包括BMS-936559、TMB-360及標靶為HIV gp120或gp41者，選自由以下所組成之群組：巴維昔單株

抗體(bavituximab)、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117 、PGT145、PGT121、MDX010 (易普利單株抗體(ipilimumab))、VRC01、A32、7B2、10E8 及VRC07；

(17) 潛伏期逆轉劑，選自由以下所組成之群組：組蛋白去乙醯酶抑制劑諸如羅米地辛(romidepsin)、伏利諾他(vorinostat)、帕比司他(panobinostat)；蛋白酶體抑制劑諸如Velcade；蛋白激酶C (PKC)活化劑諸如 Indolactam、Prostratin、Ingenol B及DAG-lactones、Ionomycin、GSK-343、PMA、SAHA、BRD4抑制劑、IL-15、JQ1、二硫龍(disulfram)、及兩性黴素B(Amphotericin B)；

(18) HIV核殼體 p7 (NCp7)抑制劑，選自由以下所組成之群組：偶氮二甲醯胺(azodicarbonamide)；

(19) HIV成熟抑制劑，選自由以下所組成之群組：BMS-955176及GSK-2838232；

(20) PI3K抑制劑，選自由以下所組成之群組：艾代拉里斯(idelalisib)、AZD-8186、布帕里斯(buparlisib)、CLR-457、皮克里斯(pictilisib)、來那替尼(neratinib)、里格色替(rigosertib)、里格色替鈉(rigosertib sodium)、EN-3342、TGR-1202、阿皮里斯(alpelisib)、度維里斯(duvelisib)、UCB-5857、塔昔里斯(taselisib)、XL-765、吉達妥里斯(gedatolisib)、VS-5584、科帕里斯(copanlisib)、CAI乳清酸鹽、哌立福辛(perifosine)、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕努里斯(panulisib)、GSK-2269557、GSK-

2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、皮拉里斯 (pilaralisib)、BAY-1082439、甲磺酸普唑替尼 (puquitinib mesylate)、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索諾里斯 (sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301及CLR-1401；

(21) 揭示於 WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US20140221380 (Japan Tobacco)、US20140221378 (Japan Tobacco)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2012/003497 (Gilead Sciences)、WO2014/100323 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2013/159064 (Gilead Sciences) 及WO 2012/003498 (Gilead Sciences)之化合物；

及

(22) 用於治療HIV之其他藥物，選自由以下所組成之群組：BanLec、MK-8507、AG-1105、TR-452、MK-8591、REP 9、CYT-107、艾里斯普韋(alisporivir)、NOV-205、IND-02、美坦弗林(metenkefalin)、PGN-007、

Acemannan、Gamimune、Prolastin、1、5-二咖啡醯奎寧酸(dicaffeoylquinic acid)、BIT-225、RPI-MN、VSSP、Hlviral、IMO-3100、SB-728-T、RPI-MN、VIR-576、HGTV-43、MK-1376、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、MazF基因療法、BlockAide、ABX-464、SCY-635、納曲酮(naltrexone)及PA-1050040 (PA-040)。

某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一種、二種、三種、四種或多種額外治療劑組合。某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與兩種額外治療劑組合。其他實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與三種額外治療劑組合。進一步實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與四種額外治療劑組合。該一種、二種、三種、四種或多種額外治療劑可為選自相同治療劑類別的不同治療劑，及/或彼等可選自不同治療劑類別。具體實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV非核苷反轉錄酶抑制劑組合。具體實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑及HIV 非核苷反轉錄酶抑制劑組合。另一具體實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。進一步實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、及

HIV蛋白酶抑制化合物組合。額外實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、及藥物動力學增強劑組合。某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與至少一種HIV核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、及藥物動力學增強劑組合。另一實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與兩種 HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑組合。

特定實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一種、二種、三種、四種或多種額外治療劑組合，該一種、二種、三種、四種或多種額外治療劑選自Triumeq® (度魯特韋+阿巴卡韋+拉米夫定(dolutegravir+abacavir+lamivudine))、度魯特韋+ 硫酸阿巴卡韋+拉米夫定(dolutegravir+abacavir sulfate+lamivudine)、雷特格韋(raltegravir)、Truvada® (富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱(tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine)，TDF+FTC)、馬拉韋羅(maraviroc)、恩夫韋地(enfuvirtide)、Epzicom® (Livexa®，硫酸阿巴卡韋+拉米夫定(abacavir sulfate+lamivudine)，ABC+3TC)、Trizivir® (硫酸阿巴卡韋+齊多夫定+拉米夫定 (abacavir sulfate+zidovudine+lamivudine)，ABC+AZT+3TC)、阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、Stribild ® (埃替格韋+考比司特+富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱

(elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine))、利匹韋林(rilpivirine)、鹽酸利匹韋林(rilpivirine hydrochloride)、Complera® (Eviplera®，利匹韋林+富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱(rilpivirine+tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine))、考比司特(cobicistat)、Atripla® (伊法韋侖+富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱(efavirenz+tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine))、阿扎那韋(atazanavir)、硫酸阿扎那韋(atazanavir sulfate)、度魯特韋(dolutegravir)、埃替格韋(elvitegravir)、Aluvia® (Kaletra®，洛匹那韋+利托那韋(lopinavir+ritonavir))、利托那韋(ritonavir)、恩曲他濱(emtricitabine)、硫酸阿扎那韋+利托那韋(atazanavir sulfate+ritonavir)、地瑞那韋(darunavir)、拉米夫定(lamivudine)、Prolastin、福沙那韋(fosamprenavir)、福沙那韋鈣(fosamprenavir calcium)、伊法韋侖(efavirenz)、Combivir® (齊多夫定+拉米夫定(zidovudine+lamivudine)，AZT+3TC)、伊曲韋林(etravirine)、萘非那韋(nelfinavir)、甲磺酸萘非那韋(nelfinavir mesylate)、干擾素、地達諾辛(didanosine)、司他夫定(stavudine)、英地那韋(indinavir)、硫酸英地那韋(indinavir sulfate)、替諾福韋+拉米夫定(tenofovir+lamivudine)、齊多夫定(zidovudine)、奈韋拉平(nevirapine)、沙奎那韋(saquinavir)、甲磺酸沙奎那韋(saquinavir mesylate)、阿地介白素(aldesleukin)、扎西他濱(zalcitabine)、替拉那韋(tipranavir)、安普那韋

(amprenavir)、地拉維定(delavirdine)、甲磺酸地拉維定(delavirdine mesylate)、Radha-108 (Receptol)、Hlviral、拉米夫定+富馬酸替諾福韋二吡呋酯(lamivudine+tenofovir disoproxil fumarate)、伊法韋侖+拉米夫定+富馬酸替諾福韋二吡呋酯(efavirenz+lamivudine+tenofovir disoproxil fumarate)、疊氮膦(phosphazid)、拉米夫定+奈韋拉平+齊多夫定(lamivudine+nevirapine+zidovudine)、阿巴卡韋(abacavir)、硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)。

特定實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil hemifumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)或半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)組合。

特定實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯

(tenofovir disoproxil fumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、或半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)組合。

特定實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與選自由以下所組成之群組的第一種額外治療劑：硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)及選自由以下所組成之群組的第二種額外治療劑：恩曲他濱(emtricitabine)及拉米夫定(lamivudine)組合。

特定實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與選自由以下所組成之群組的第一種額外治療劑：替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)及第二種額外治療劑組合，其中該第二種額外治療劑為恩曲他濱(emtricitabine)。

某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與 5-30 毫克富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate)、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)、或替諾福韋艾

拉酚胺(tenofovir alafenamide)及 200 毫克恩曲他濱(emtricitabine)組合。某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與 5-10； 5-15； 5-20； 5-25； 25-30； 20-30； 15-30；或 10-30 毫克富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate)、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)、或替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及 200 毫克恩曲他濱(emtricitabine)組合。某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與 10 毫克富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate)、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)、或替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及 200 毫克恩曲他濱(emtricitabine)組合。某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與 25 毫克富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate)、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)、或替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及 200 毫克恩曲他濱(emtricitabine)組合。本案所揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物)可與本案提供之藥劑以任何化合物劑量之量(例如 50 毫克至 500 毫克之化合物)組合，尤如每一劑量組合具體且個別地列出一樣。

某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與200-400毫克富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil hemifumarate)、或替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)及200毫克恩曲他濱(emtricitabine)組合。某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與200-250；200-300；200-350；250-350；250-400；350-400；300-400；或250-400毫克富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil hemifumarate)、或替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)及200毫克恩曲他濱(emtricitabine)組合。某些實施態樣中，本案所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與300毫克富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil hemifumarate)、或替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)及200毫克恩曲他濱(emtricitabine)組合。本案所揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(25-M)、(25b)、(39-M)或(39)化合物)可與本案提供之藥劑以任何化合物劑量之量(例如50毫克至500毫克之化合物)組合，尤如每一劑量組合具體且個別地列出一樣。

某些實施態樣中，當本案所揭示之化合物與一或多種如上所述之額外治療劑組合時，該組成物之組份係以同步

或接續之治療方案投予。當接續地投予時，該組合可以二或多種投予方式投予。

某些實施態樣中，本案所揭示之化合物係與一或多種額外治療劑組合於單一劑型中以供同步投予患者，例如以固體劑型用於口服。

某些實施態樣中，本案所揭示之化合物係與一或多種額外治療劑投予。本案所揭示之化合物與一或多種額外治療劑之共同投予通常意指本案所揭示之化合物 及一或多種額外治療劑之同步或接續投予以使得治療有效量之本案所揭示之化合物 及一或多種額外治療劑均存在於患者體內。

共同投予包括在投予單位劑量之一或多種額外治療劑之前或之後投予單位劑量之本案所揭示之化合物，例如，在投予一或多種額外治療劑之數秒、數分鐘或數小時內投予本案所揭示之化合物。例如，一些實施態樣中，首先投予單位劑量之本案所揭示之化合物，繼而在數秒或數分鐘內投予單位劑量之一或多種額外治療劑。此外，其他實施態樣中，首先投予單位劑量之一或多種額外治療劑，繼而在數秒或數分鐘內投予單位劑量之本案所揭示之化合物。一些實施態樣中，首先投予單位劑量之本案所揭示之化合物，其後，經過數小時期間後(例如1-12小時)，再投予單位劑量之一或多種額外治療劑。其他實施態樣中，首先投予單位劑量之一或多種額外治療劑，其後，經過數小時期間後(例如1-12小時)，再投予單位劑量之本案所揭示之化

合物。

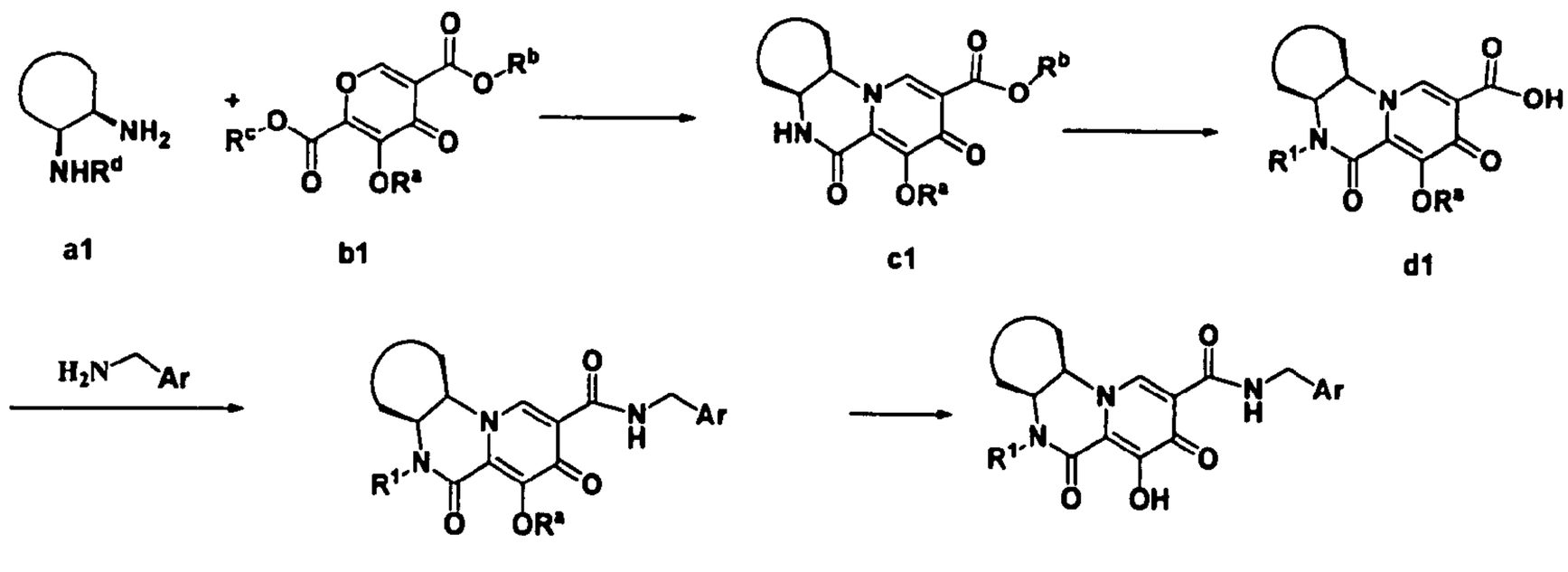
一般合成步驟

一些實施態樣亦指引可用於製備主題化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法及中間體。

可用於實施態樣方法中之例示化學實體如今將藉由本案中用於其一般製備的闡述性合成反應圖及下列之具體實例說明。技藝者將理解，欲得到本案之各種化合物，可適當地選擇起始材料以便經由反應圖依情況予以保護或未予保護地帶有最終期望之取代基以得期望產物。或者，可能需要或可能合乎需要的是使用適當基團來替代最終期望之取代基，該適當基團可經由反應圖而帶有且依情況以期望取代基替代。此外，熟諳此藝者將理解，以下反應圖中所示之變換作用可以任何可與特定側基之官能基相容的順序進行。

本說明書之化合物的代表性合成法乃述於下列反應圖及下列特定實例中。反應圖1及2係提供作為本發明之進一步實施態樣且闡述用於製備具有式(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、及(IIIa)之化合物的一般方法，且其可用於製備具有式(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、及(IIIa)之其他化合物。該方法可與種種官能度相容。

反應圖1

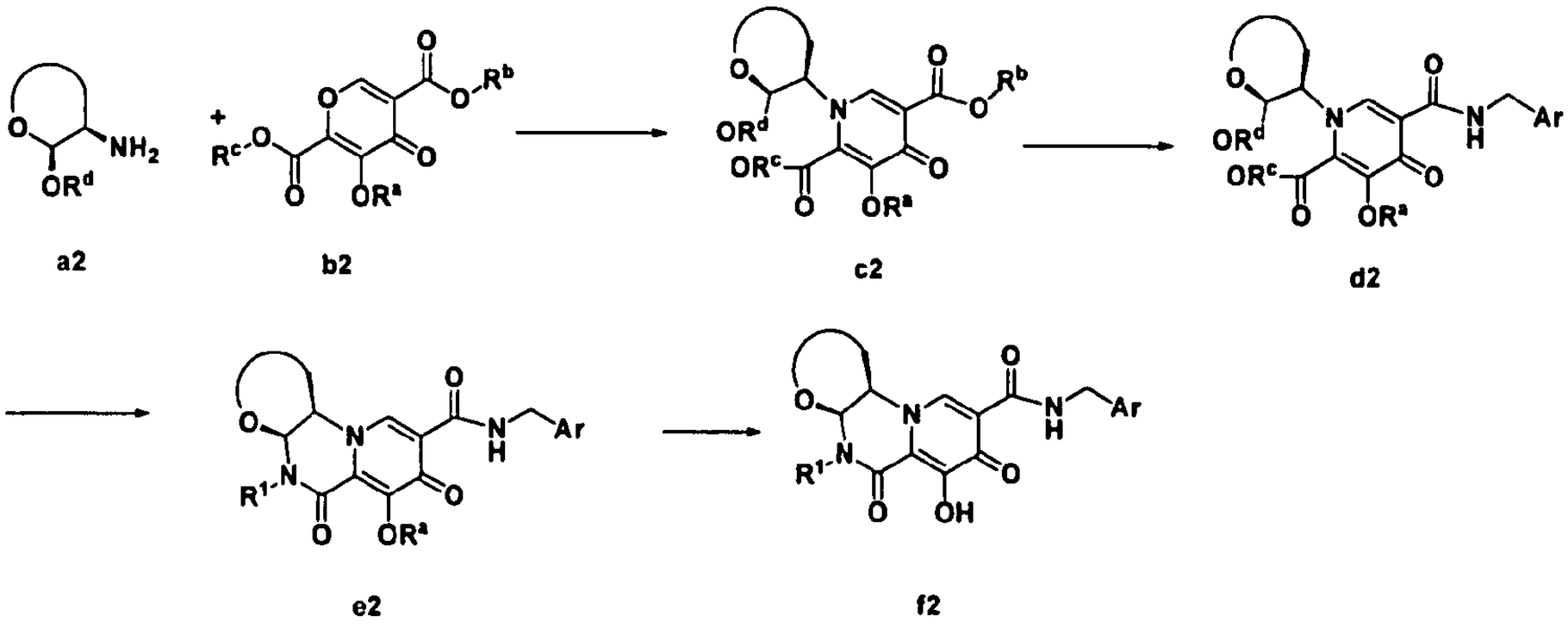


a1 b1 c1 d1

e1 f1

經保護之二胺**a1**可與經取代之哌喃酮**b1** 於弱鹼諸如碳酸氫鈉之存在下、於水與醇性溶劑之混合液中結合。以強酸或氫化反應移除保護基R^d其後以較強鹼諸如DBU加熱後，形成三環**c1**。**c1**可以烷基化劑(諸如MeI或EtI)於鹼之存在下處理，其後將酯水解以產生化合物**d1**。**d1**可以胺諸如經取代之苄胺於偶合劑諸如HATU或EDCI 之存在下處理以產生**e1**。**e1**可以適當之試劑諸如溴化鎂或溴化鋰或鈀/碳於氫氣氛之存在下脫保護，即得**f1**。

反應圖2



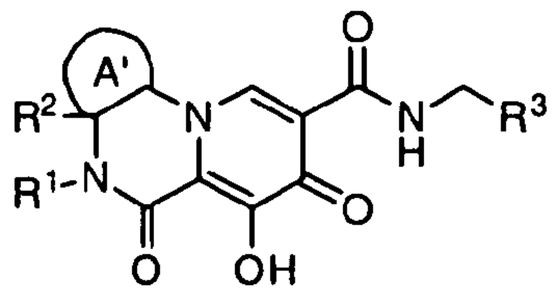
a2 b2 c2 d2

e2 f2

經保護之胺基-鄰位羥基內醚 **a2**可與經取代之哌喃酮

b2於弱鹼諸如碳酸氫鈉之存在下、於水與醇性溶劑之混合液中結合以得中間體**c2**。以-O-R^b表示之酯的水解反應可以1當量適當氫氧化物試劑諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉完成。於此時點，以-O-R^c表示之酯的轉酯化反應可使用適當之醇化物試劑諸如異丙醇鋰達成，其後以試劑諸如HATU或EDCI及適當之苄胺進行醯胺偶合反應以產生中間體**d2**。使用強酸諸如甲磺酸進行鄰位羥基內醚脫保護反應，其後以一級胺(R^1NH_2) 諸如乙胺或甲胺加熱以得三環**e2**。**e2**可以適當之試劑諸如溴化鎂或溴化鋰或鈀/碳於氫氣氛之存在下脫保護，即得 **f2**。

下列實例 闡述製造本說明書化合物亦即式(Ia)化合物之各種方法：



(Ia)

其中A'、R^1、R^2及R^3 為如上所定義者。應該理解的是，熟諳此藝者可藉類似方法或藉將熟諳此藝者已知之其他方法結合而製造這些化合物。亦應該理解的是，熟諳此藝者可以類似於上述之方法藉使用適當起始組份且依所需修改合成參數而製造未特別於下面闡述之其他式(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、及(IIIa)化合物。通常，起始組份可得自諸如 Sigma AldricH、Lancaster Synthesis, Inc.、

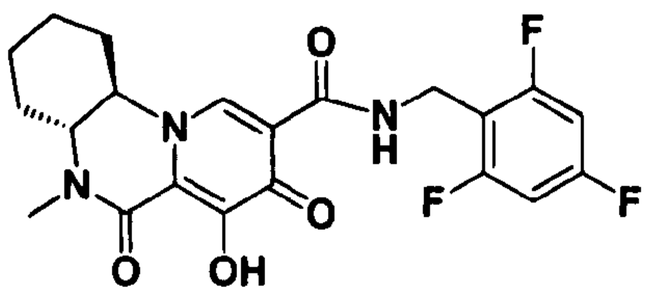
Maybridge, Matrix Scientific、TCI、Fluorochem USA等等來源，或根據熟諳此藝者已知之來源合成(例如參見Advanced Organic Chemistry：Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000))或如本案所述地製備。

下列實例係提供以供闡述之目的而非限制。

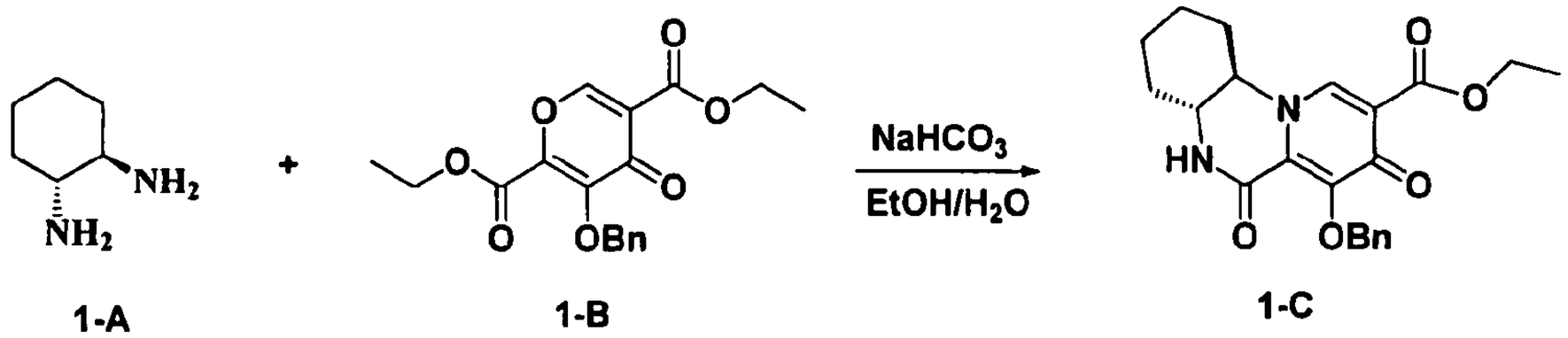
實例

實例 1

化合物1之製備



1



1-A 1-B 1-C 1-D 1-E 1

步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物 1-A (0.165克，1.45毫莫耳)、1-B (0.50克，1.45毫莫耳)及$NaHCO_3$(0.25克，2.9毫莫耳)之乙醇(10毫升)及水(10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於乙酸乙酯(50毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱

層析予以純化，即得1-C。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$；實測值：397.

步驟2

於 50 毫升 1 頸式圓底燒瓶內裝入反應物 1-C (0.11 克，0.27 毫莫耳)之 THF (5 毫升)液。將 NaH (0.033 克，60% 之礦油液，0.81 毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌 5 分鐘。將 MeI (0.04 克，0.27 毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌 5 分鐘。將水(0.5 毫升)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌 10 分鐘以將酯水解且形成酸。以 1 N HCl 酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製物 1-D 係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$ 實測值：383。

步驟3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物1-D (得自步驟2之粗製物，0.27毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.084克，0.52毫莫耳)、DIPEA (0.169克，1.3毫莫耳)及HATU (0.20克，0.52毫莫耳)之DCM (10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得 1-E。**LCMS-**

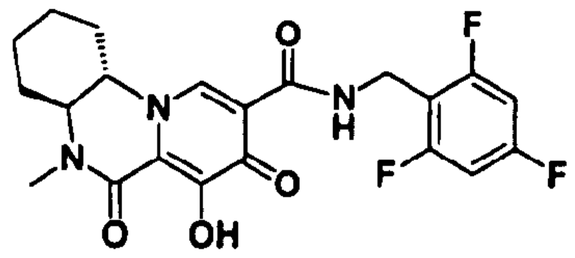
ESI$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$；實測值：526。

步驟4

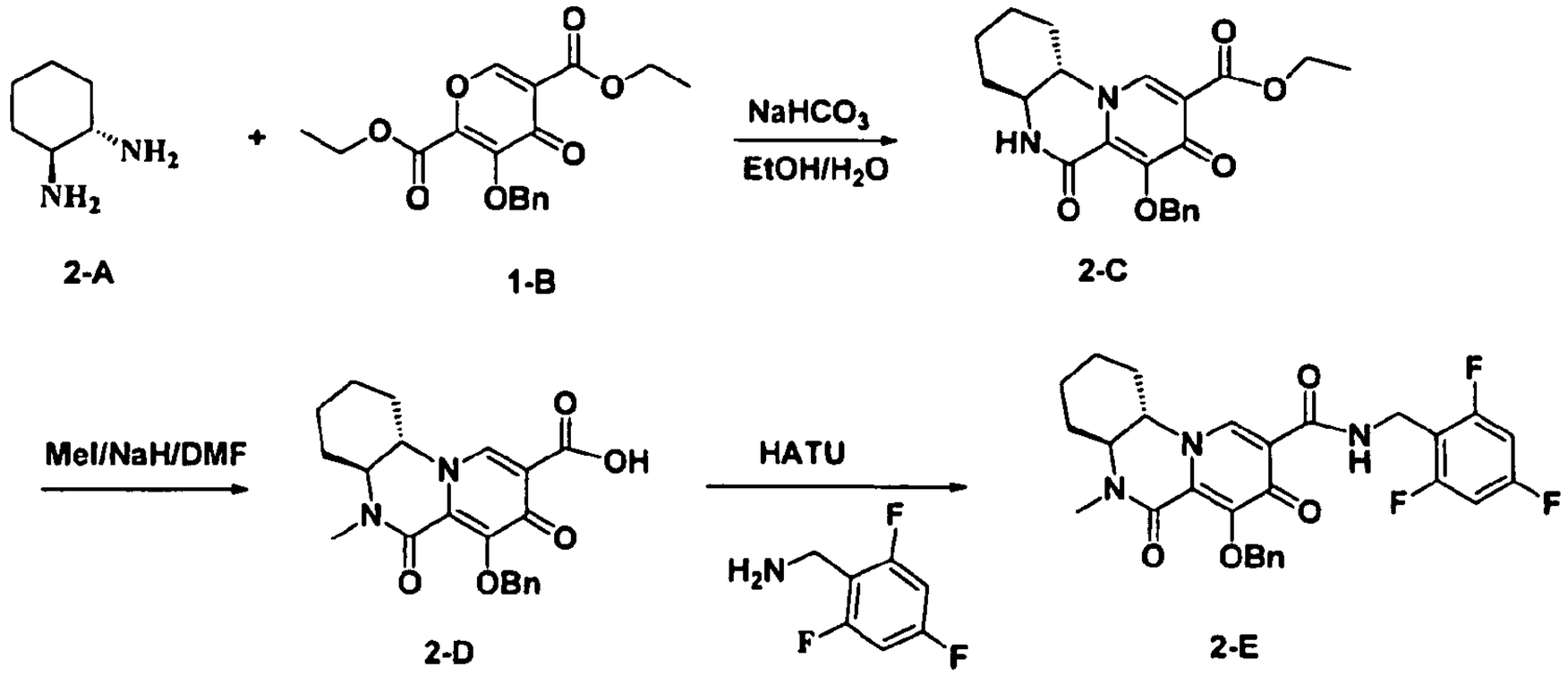
於 50 毫升 1 頸式圓底燒瓶內裝入反應物 1-E (0.03 克，0.06 毫莫耳)之 TFA(2 毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉 CombiFlash (12 克管柱，舊的匣(used cartridge))使用 0 至 20%甲醇之乙酸乙酯液作為洗提液予以純化，即得化合物 1。**^{1}H NMR** (400 MHz、氯仿-d) δ 10.40 (d、J = 6.1 Hz、1H)、8.47 (s、1H)、6.58 (dd、J = 8.7、7.5 Hz、2H)、4.58 (d、J = 5.7 Hz、2H)、3.73 (td、J = 10.6、4.0 Hz、1H)、3.54 - 3.25 (m、1H)、3.03 (s、3H)、2.83 - 2.56 (m、1H)、2.56 - 2.30 (m、1H)、2.23 - 1.78 (m、4 H)、1.76 - 1.21 (m、3H)。**^{19}F NMR** (377 MHz、氯仿-d) δ -109.17 (t、J = 8.3 Hz、1F)、-112.03 (t、J = 7.0 Hz、2F)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$ 實測值：436。

實例 2

化合物2之製備



2



2

步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物2-A (0.33克，2.9毫莫耳)、1-B (1.0克，2.9毫莫耳) 及$NaHCO_3$(0.5克，5.8毫莫耳)之乙醇(10毫升)及水(10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得2-C。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；

實測值：397。

步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物2-C (0.22克，0.54毫莫耳)之DMF (5毫升)液。將NaH (0.066克，60%之礦油液，1.62毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將MeI (0.08克，0.54毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(0.5毫升)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製2-D係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI$^+$ (m/z)：$[M+H]^+$ 實測值：383。

步驟3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物2-D (得自步驟2之粗製物，0.54毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.168克，1.04毫莫耳)、DIPEA (0.34克，2.6毫莫耳) 及HATU (0.40克，1.04毫莫耳)之DCM (20毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得2-E。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：526。

步驟 4

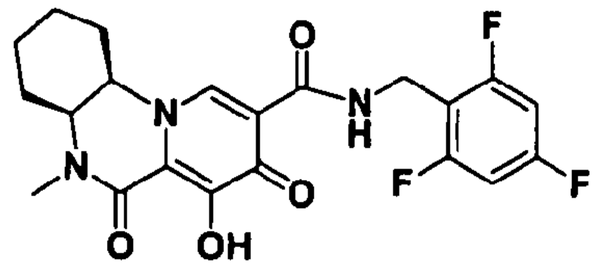
於 50 毫升 1 頸式圓底燒瓶內裝入反應物 2-E (0.03

克，0.06 毫莫耳)之 TFA(2 毫升)液。

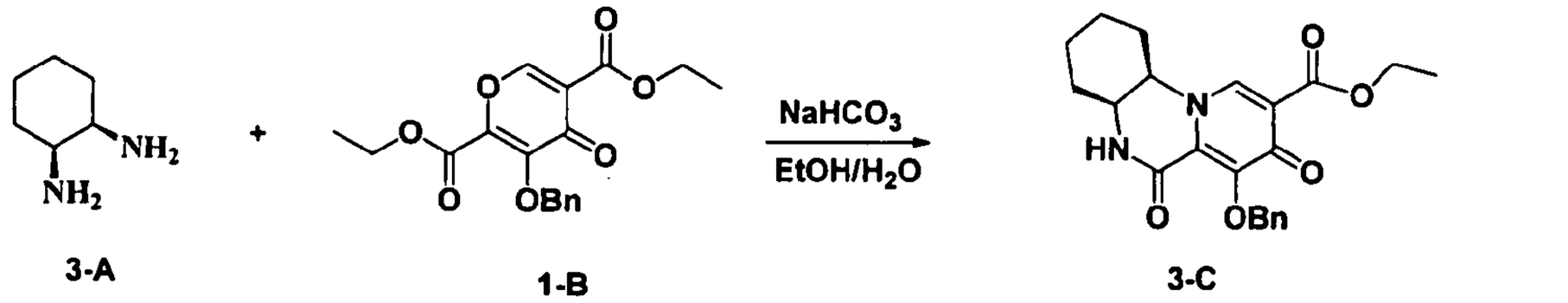
將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉 CombiFlash (12 克管柱，舊的匣(used cartridge))使用 EtOAc-20% MeOH 之 EtOAc 液作為洗提液予以純化，即得化合物 2。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.48 (t，J = 5.1 Hz，1H)，8.55 (s，1H)，7.26 (s，1H)，6.65 (dd，J = 8.8，7.5 Hz，2H)，4.66 (d，J = 5.7 Hz，2H)，3.83 (td，J = 10.9，4.1 Hz，1H)，3.65 - 3.42 (m，1H)，3.13 (s，3H)，2.90 - 2.61 (m，1H)，2.57 - 2.40 (m，1H)，2.07 (dd，J = 43.2，12.6 Hz，2H)，1.85 - 1.26 (m，4H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，氯仿-d) δ -109.35 (m，1F)，-112.49 (m，2F)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：436。

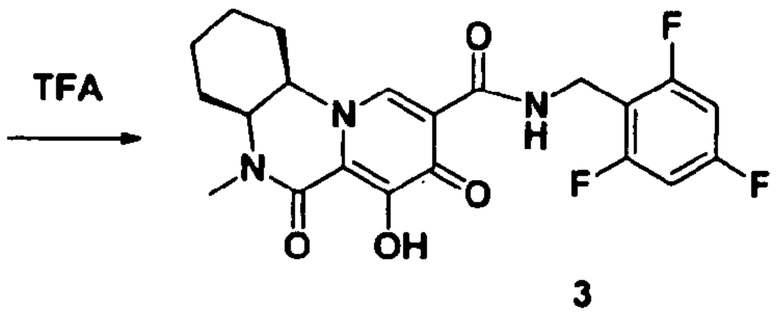
實例 3

化合物3之製備



3





步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物3-A (0.66克，5.8毫莫耳)、1-B (2.0克，5.8毫莫耳)及$NaHCO_3$ (0.97克，11.6毫莫耳)之乙醇(30毫升)及水(30毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (100毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得3-C。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$

；實測值：397。

步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物3-C (0.11克，0.27毫莫耳)之DMF (5毫升)液。將NaH (0.033克，60%之礦油液，0.81毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將MeI (0.04克，0.27毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(0.5毫升)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製3-D係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI$^+$ (m/z)：$[M+H]^+$ 實測值：383。

步驟3

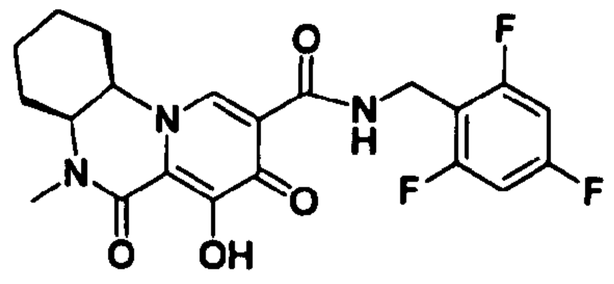
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物3-D (得自步驟2之粗製物，0.27毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.084克，0.52毫莫耳)、DIPEA (0.169克，1.3毫莫耳)及HATU (0.20克，0.52毫莫耳)之DCM (10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得3-E。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：526。

步驟 4

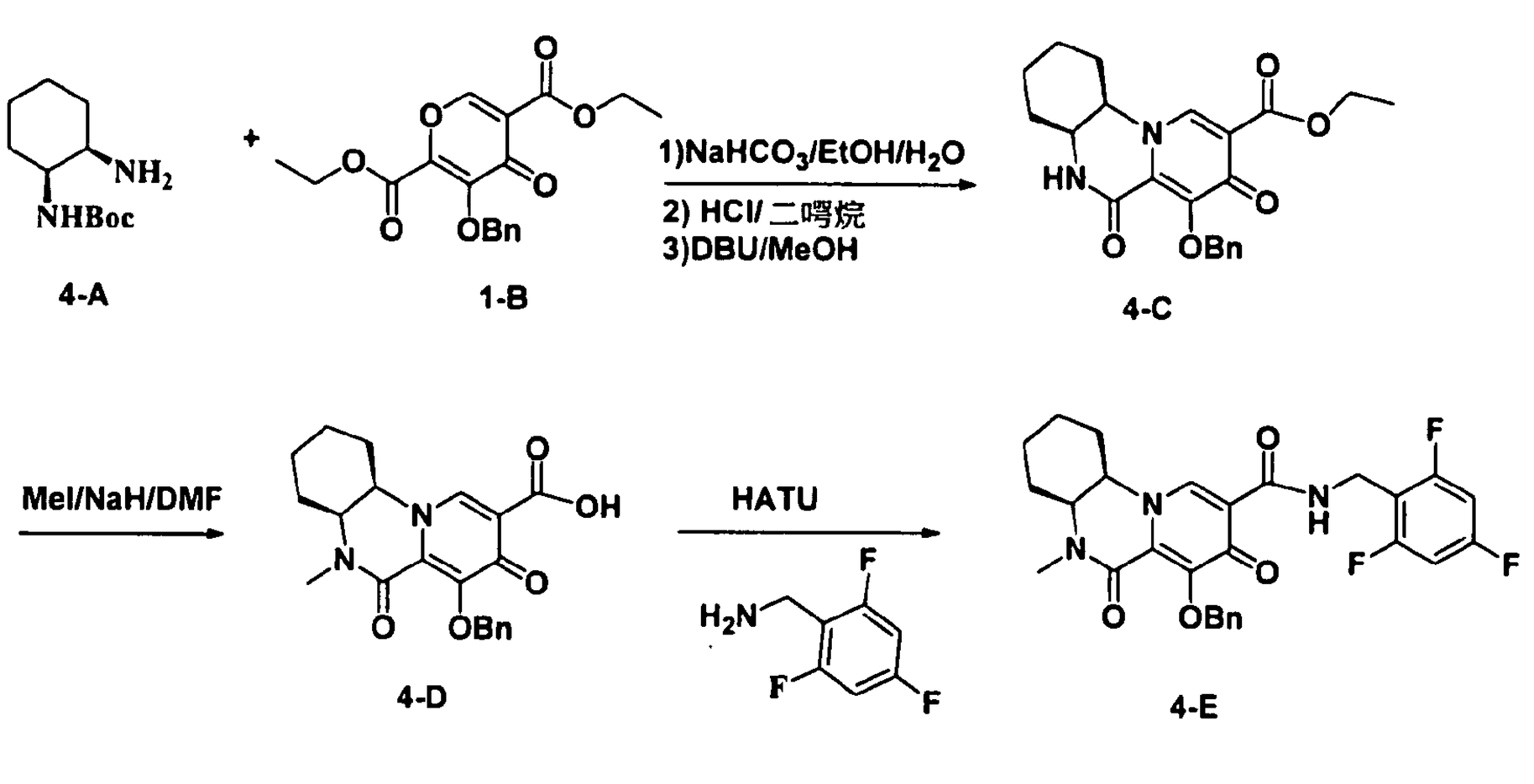
於 50 毫升 1 頸式圓底燒瓶內裝入反應物 3-E (0.10 克，0.19 毫莫耳)之 TFA(2 毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉 CombiFlash (12 克管柱，舊的匣(used cartridge))使用 EtOAc-20% MeOH 之 EtOAc 液作為洗提液予以純化，即得順式鏡像異構物混合物形式之化合物 3。**^{1}H NMR** (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.82 (s，1H)，10.42 (t，J = 5.8 Hz，1H)，8.37 (s，1H)，7.19 (t，J = 8.6 Hz，2H)，4.80 - 4.31 (m，3H)，3.99 (d，J = 5.6 Hz，1H)，3.13 (s，3 H)，1.97 (s，1H)，1.87 - 1.62 (m，3H)，1.43 (d，J = 37.9 Hz，4H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，DMSO-d6) δ -74.89 ，-108.61 - -110.08 (m，1 F)，-112.47 (t，J = 7.2 Hz，2F)。LCMS-ESI^{+} (*m/z*)：[M+H]$^{+}$ 實測值：436。

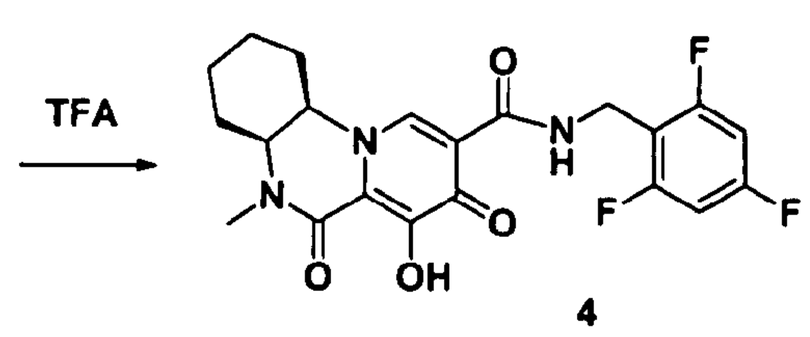
實例 4

化合物4之製備



4





步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物4-A (1.86克，8.7毫莫耳)、1-B (3.0克，8.7毫莫耳)及$NaHCO_3$ (1.45克，17.3毫莫耳)之乙醇(30毫升)及水(30毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (100毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物溶於4N HCl/二噁烷(40毫升)中，再於室溫攪拌3小時以移除Boc保護基。將反應混合物再度濃縮。將殘留物及DBU (6.5克，43.5毫莫耳)溶於EtOH中，再加熱

至50 °C 20 分鐘。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得4-C。LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+；實測值：397。

步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物4-C (0.4克，1.0毫莫耳)之THF (10毫升)液。將NaH (0.08克，60%之礦油液，2.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將MeI (0.142克，1.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(1毫升)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製4-D係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI$^+$ (m/z)：[M+H]$^+$ 實測值：383。

步驟3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物4-D (得自步驟2之粗製物，1.0毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.34克，2.1毫莫耳)、DIPEA (0.68克，5.2毫莫耳) 及HATU (0.80克，2.1毫莫耳)之DCM (10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯

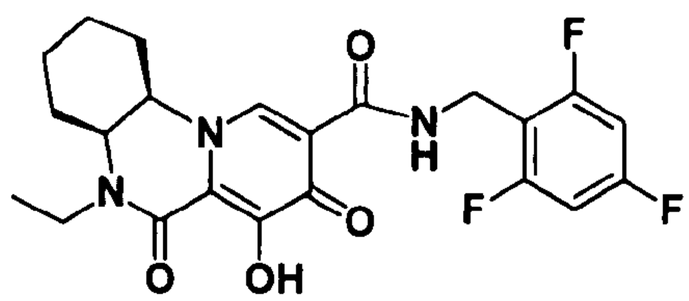
洗提進行管柱層析予以純化，即得4-E。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：526。

步驟4

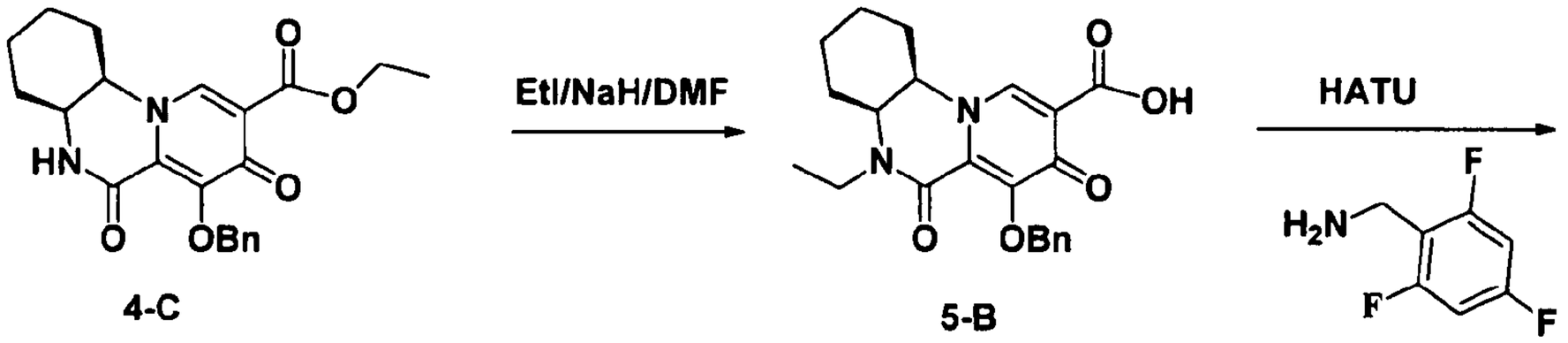
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物4-E (0.10克，0.19毫莫耳)之TFA(2毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉CombiFlash (12克管柱，舊的匣(used cartridge))使用EtOAc-20% MeOH之EtOAc液作為洗提液予以純化，即得化合物4。**^{1}H NMR** (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.82 (s，1H)，10.42 (t，J = 5.8 Hz，1H)，8.37 (s，1H)，7.19 (t，J = 8.6 Hz，2H)，4.80 - 4.31 (m，3H)，3.99 (d，J = 5.6 Hz，1H)，3.11 (s，3 H)，1.97 (s，1H)，1.87 - 1.62 (m，3H)，1.43 (d，J = 37.9 Hz，4H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，DMSO-d6) δ -108.61 - -110.08 (m，1F)，-112.47 (t，J = 7.2 Hz，2F)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：436。

實例 5

化合物5之製備



5



步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物4-C (0.4克，1.0毫莫耳)之THF (10毫升)液。將NaH (0.2克，60%之礦油液，5.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將乙基碘(0.32克，2.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(1毫升)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製5-B係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+ 實測值：397。

步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物5-B (得自步驟2之粗製物，1.0毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.33克，2.0毫莫耳)、DIPEA (0.65克，5.0毫莫耳) 及HATU (0.77克，2.0毫莫耳)之DCM (10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得5-C。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：540。

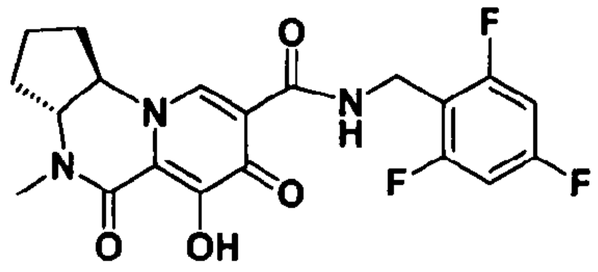
步驟3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物5-C (0.10克，0.19毫莫耳)之TFA(2毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉CombiFlash (12克管柱，舊的匣(used cartridge))使用EtOAc-20% MeOH之EtOAc液作為洗提液予以純化，即得化合物5。**^{1}H NMR** (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.88 (s，1H)，10.42 (t，J = 5.8 Hz，1H)，8.35 (s，1H)，7.18 (dd，J = 9.3，7.9 Hz，2H)，4.69 - 4.43 (m，2H)，4.29 (m，1H)，4.06 - 3.79 (m，2H)，3.31 - 3.01 (m，1H)，2.18 (s，1H)，1.98 - 1.58 (m，3H)，1.61 - 1.34 (m，4H)，1.14 (t，J = 7.1 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，DMSO-d6) δ -109.37 (m，1F)，-111.01--114.55(m，2F)。LCMS-ESI$^+$ (m/z)：

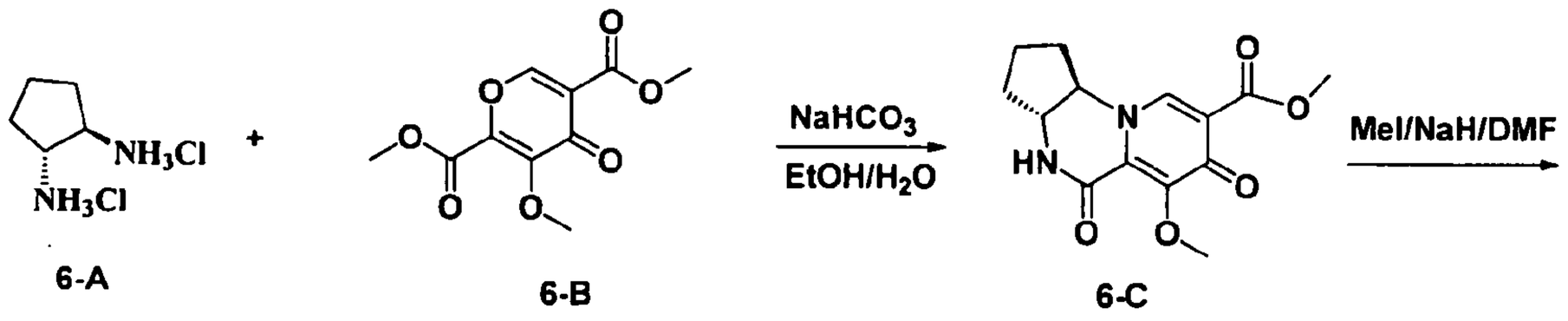
$[M+H]^+$ 實測值：450。

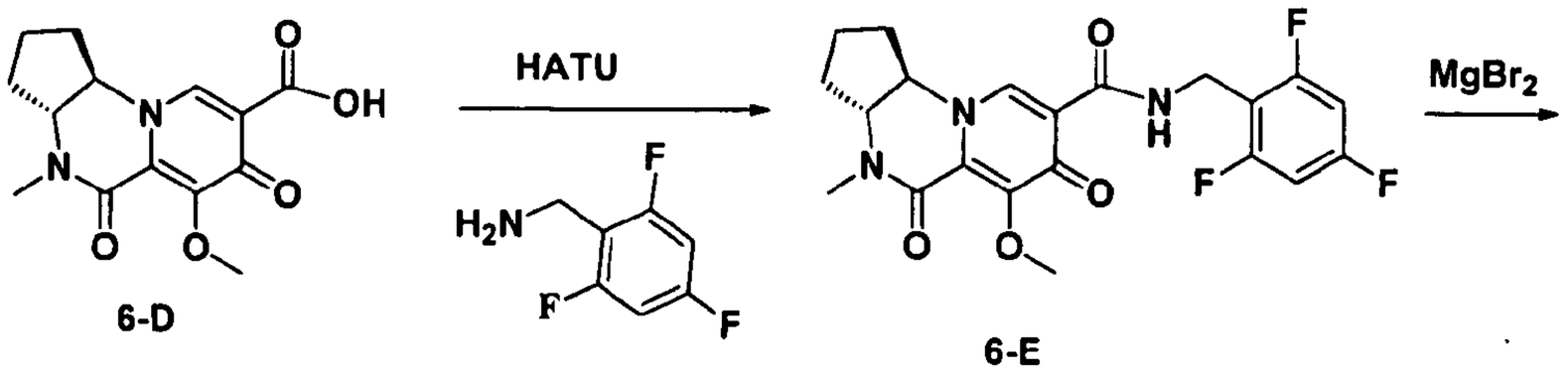
實例 6

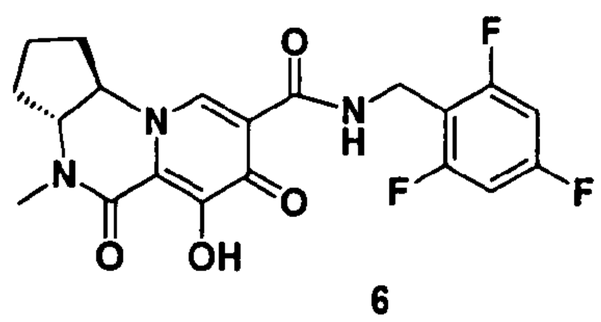
化合物6之製備



6







6

步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物6-A (0.70克，4.1毫莫耳)、6-B (1.0克，4.1毫莫耳)及$NaHCO_3$ (0.69克，8.3毫莫耳)之甲醇(10毫升)及水(10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (100

毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得6-C。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：293。

步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物6-C (0.1克，0.34毫莫耳) 之DMF (10毫升)液。將NaH (0.041克，60%之礦油液，1.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將MeI (0.1克，0.68毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(0.5毫升)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製6-D係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：293。

步驟3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物6-D (得自步驟2之粗製物，0.27毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.088克，0.55毫莫耳)、DIPEA (0.177克，1.4毫莫耳) 及HATU (0.21克，0.55毫莫耳)之DCM (10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷

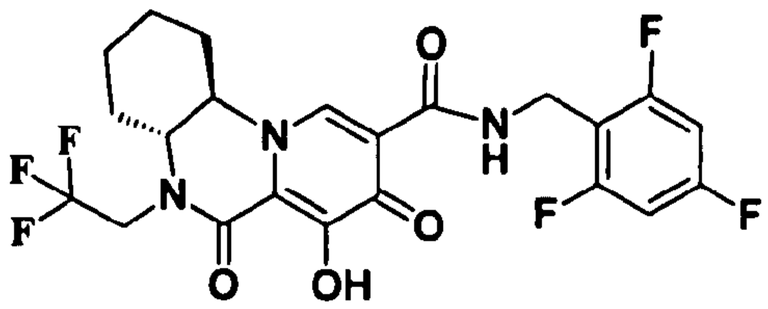
-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得6-E。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$；實測值：436。

步驟4

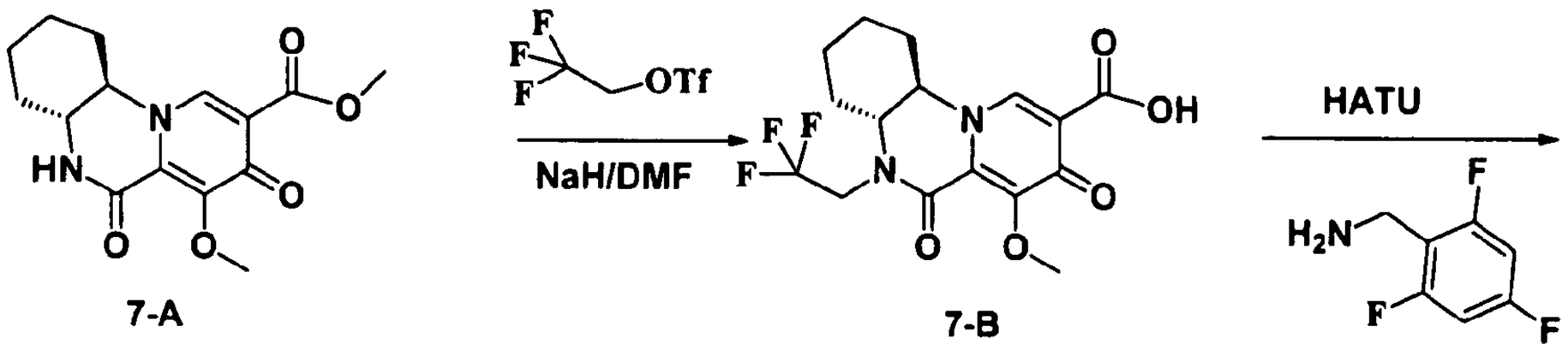
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物6-E (0.05克，0.11毫莫耳)及溴化鎂(0.05克，0.3毫莫耳)之乙腈(5毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C，再將1 N鹽酸(4毫升)加入。將一些水(~ 5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物6。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.47 (s，1H)，8.26 (s，1H)，6.79 - 6.54 (m，2H)，4.66 (d，J = 5.7 Hz，2H)，4.01 (td，J = 10.5，7.0 Hz，1H)，3.72 (td，J = 11.4，7.0 Hz，1H)，3.12 (s，3H)，2.68 - 2.41 (m，1H)，2.31 (d，J = 10.3 Hz，1H)，2.22 - 1.95 (m，3H)，2.02 - 1.73 (m，1H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，氯仿-d) δ -109.17(m，1F)，-112.02 (t，J = 7.0 Hz，2F)。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$ 實測值：422。

實例 7

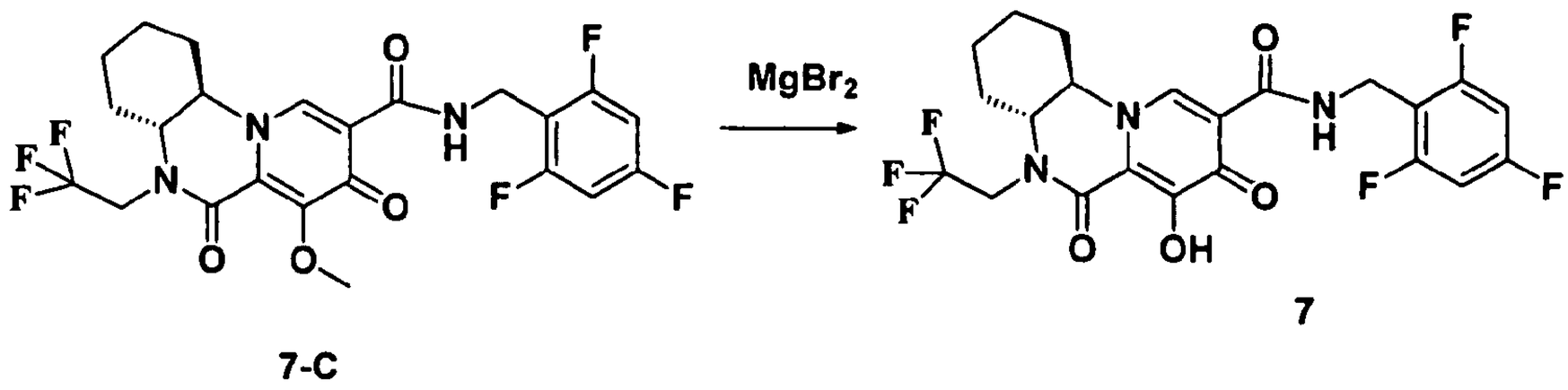
化合物7之製備



7



7-A　　7-B



7-C　　7

步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物7-A (0.1克，0.33毫莫耳；7-A係以類似於1-C之方法使用6-B取代1-B製得)之DMF (5毫升)液。將NaH (0.06克，60%之礦油液，1.5毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(0.23克，1.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(1毫升)逐滴加入。將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製7-B係用於下一步驟而不必進一

步純化。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$ 實測值：375。

步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物7-B (得自步驟1之粗製物，0.33毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.13克，0.82毫莫耳)、DIPEA (0.53克，4.0毫莫耳) 及HATU (0.37克，0.98毫莫耳) 之DCM (5毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得7-C。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$；實測值：518。

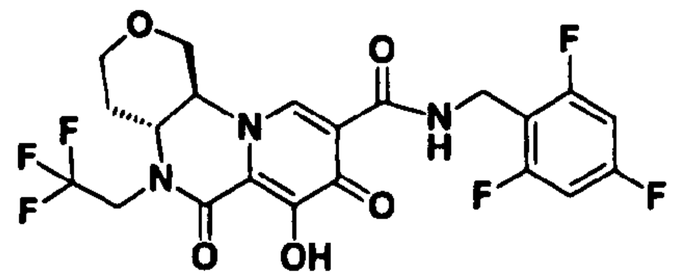
步驟 3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物7-C (0.02克，0.04毫莫耳)及溴化鎂(0.02克，0.1毫莫耳)之乙腈(5毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C，再將1 N鹽酸(4毫升)加入。將額外的水(~ 5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物7。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.32 (s，1H)，8.52 (s，1H)，6.58 (dd，J = 8.7，7.5 Hz，2H)，4.79 (dd，J = 15.9，8.8 Hz，1H)，4.58 (d，J = 5.6 Hz，2H)，3.78 (ddd，J = 15.0，11.7，6.1 Hz，2H)，3.59 (td，J = 10.5，4.4 Hz，

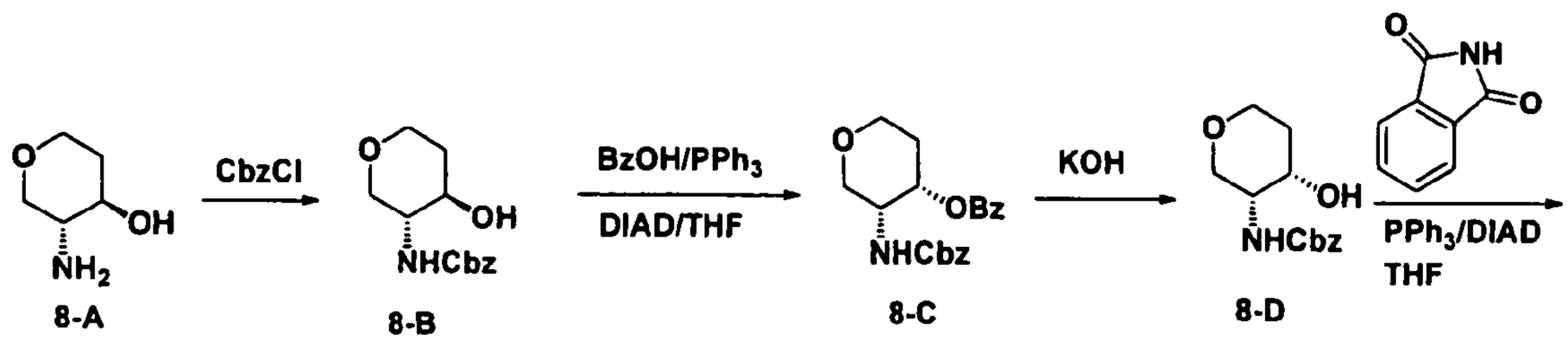
1H)，2.69 (d，J = 12.2 Hz，1H)，2.41 (s，1H)，2.03 (dd，J = 37.1，9.3 Hz，2H)，1.64 (q，J = 10.4，8.3 Hz，1H)，1.39 (q，J = 9.9，7.5 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (377 MHz，氯仿-d) δ -69.01 (t，J = 8.5 Hz，3F)，-109.05 (t，J = 7.7 Hz，1F)，-112.05 (t，J = 7.0 Hz，2F)。 LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：504。

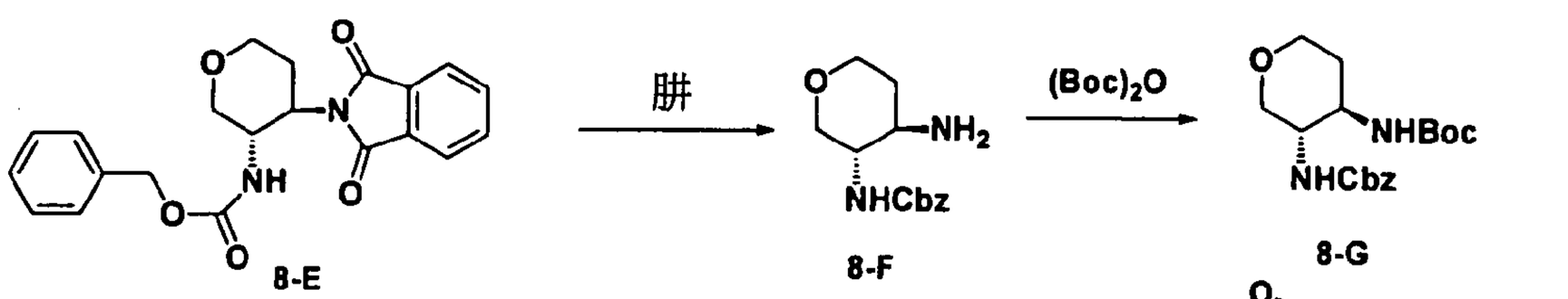
實例 8

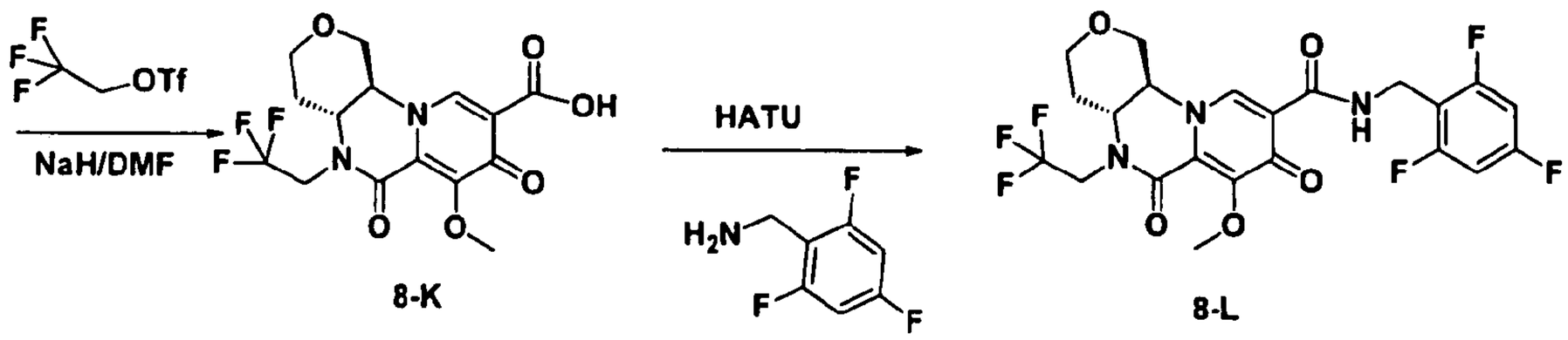
化合物8之製備

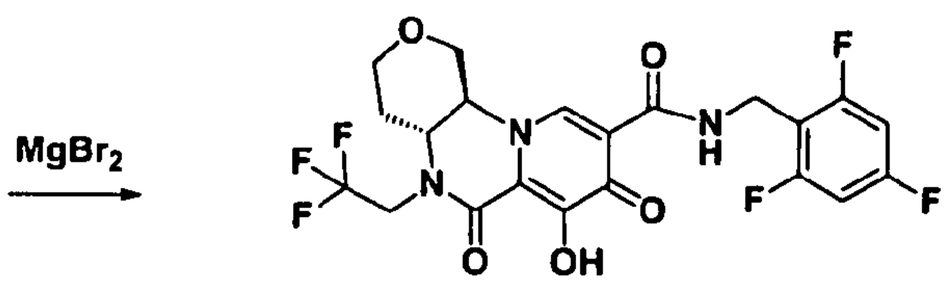


8









8

步驟 1

於250毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-A (2.0克，17.1毫莫耳)及三乙胺(2.1克，20.7毫莫耳)之THF (40毫升)

液。將反應混合物冷卻至0°C。將氯甲酸苄酯(3.2克，19.0毫莫耳)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌2小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (100毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得8-B。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：252。

步驟2

於 250 毫升 1 頸式圓底燒瓶內裝入反應物 8-B (1.6 克，6.4 毫莫耳)、苯甲酸(1.24 克，10.2 毫莫耳)及三苯膦(3.67 克，14.0 毫莫耳)之 THF (40 毫升)液。將反應混合物冷卻至 0°C。將 DIAD (3.0 克，14.6 毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮；將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得 8-C。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：356。

步驟 3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-C (0.36克，1.0毫莫耳) in THF (10毫升)及MeOH (5毫升)液。將1N KOH (2毫升)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，再將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得8-D。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$

實測值：252。

步驟4

於250毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-D (1.0克，4.0毫莫耳)、酞醯亞胺(0.94克，6.0毫莫耳)及三苯膦(2.3克，9.0毫莫耳)之THF (30毫升)液。將反應混合物冷卻至0°C。將DIAD (1.77克，9.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得8-E。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：381。

步驟5

於100毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-E (1.2克，3.0毫莫耳)之乙醇(20毫升)液。將水合肼(0.79克，16.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於70oC攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫。過濾以移除固狀物後，將濾液濃縮，再於高真空下1小時。 粗製之8-F係用於下一步驟而不必進一步純化及特性化。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：251。

步驟6

於250毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-F (0.7克，2.8毫莫耳)、DIPEA (1.3克，10毫莫耳)及二碳酸二三級丁

酯(1.2克，5.6毫莫耳)之DCM (20毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (100毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得8-G。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：351。

步驟7

於100毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-G (0.23克，0.65毫莫耳)之乙醇(20毫升)液。將 $Pd(OH)_2/C$ (0.05 g)加至反應混合物中。將反應混合物於H_2下攪拌1小時。過濾以移除固狀物後，將濾液濃縮，再於高真空下1小時。粗製之8-H係用於下一步驟而不必進一步純化及特性化。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：217。

步驟8

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-H (0.13克，0.6毫莫耳)、6-B (0.14克，0.6毫莫耳)及$NaHCO_3$ (0.11克，1.3毫莫耳)之乙醇(10毫升)及水(10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (100毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物溶於4N HCl/二噁烷(3.3毫升)中，再於室溫攪拌3小時以移除Boc保護基。將反應混合物再度濃縮。將殘留物及DBU (0.49克，3.0毫莫耳)溶於MeOH

(10毫升)中，再加熱至50°C 20 分鐘。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得8-J。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：309。

步驟9

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-J (0.01克，0.16毫莫耳)之DMF (5毫升)液。將NaH(0.032克，60%之礦油液，0.8毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(0.075克，0.32毫莫耳)加入。將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(1毫升)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製8-K係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：377。

步驟10

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-K (得自步驟1之粗製物，0.16毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.064克，0.4毫莫耳)、DIPEA (0.26克，2.0毫莫耳) 及HATU (0.18克，0.48毫莫耳)之DCM (5毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸

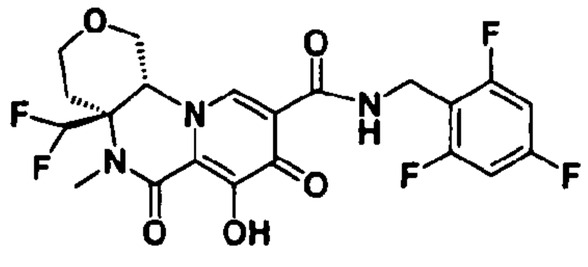
乙酯洗提進行管柱層析予以純化 ，即得8-L。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：520。

步驟11

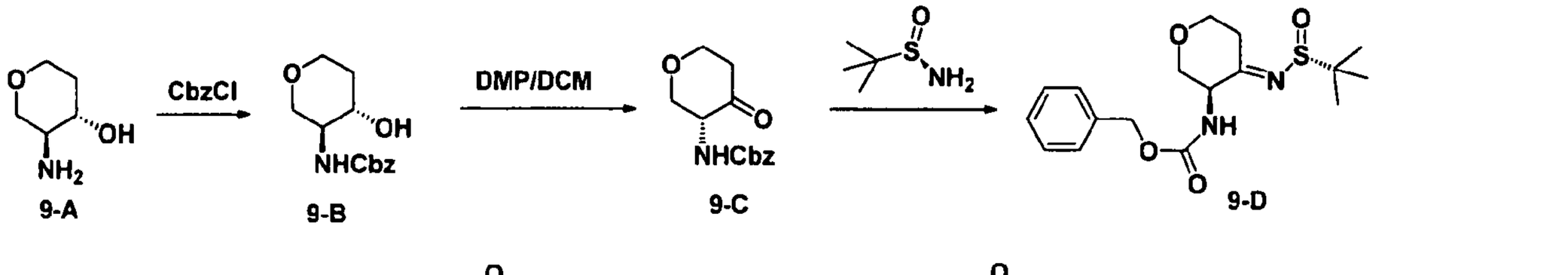
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物8-L (0.02克，0.04毫莫耳)及溴化鎂(0.02克，0.1毫莫耳)之乙腈(5毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C ，再將1N鹽酸(4毫升)加入。將額外的水(~ 5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物8。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.25 (s，1H)，8.19 (s，1H)，6.66 (t，J = 8.2 Hz，2H)，4.82 (d，J = 10.7 Hz，2H)，4.65 (d，J = 5.6 Hz，2H)，4.41 - 4.12 (m，1H)，3.90 (d，J = 63.1 Hz，1H)，3.77 - 3.48 (m，2H)，2.53 - 2.20 (m，2H)，1.94 (d，J = 52.4 Hz，1H)，1.63 (s，1H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，氯仿-d) δ -69.01 (t，J = 8.3 Hz，3F)，-109.04 (d，J = 8.7 Hz，1F)，-112.07 (d，J = 7.1 Hz，2F)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：506。

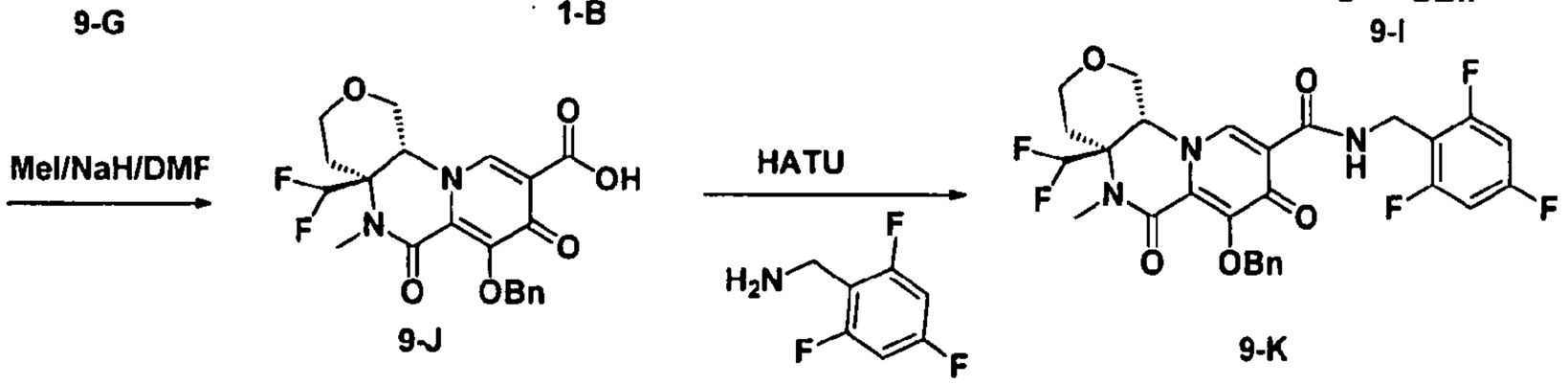
實例 9

化合物9之製備



9





步驟1

於250毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-A (2.0克，17.1毫莫耳)及三乙胺(2.1克，20.7毫莫耳)之THF (40毫升)液。將反應混合物冷卻至0°C。將氯甲酸苄酯(3.2克，19.0毫莫耳)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪

拌2小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (100毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得9-B。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：252。

步驟2

於250毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-B (2.0克，8.0毫莫耳)之DCM (34毫升)液。將戴斯馬丁氧化劑(Dess Martin periodinane，4.1克，9.6毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌2小時。將反應混合物濃縮；將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得9-C。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：250。

步驟3

於100毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-C (1.0克，4.0毫莫耳)及三級丁基亞磺亞醯胺(0.58克，4.8毫莫耳)之THF (20毫升)液。將乙醇鈦 (1.8克，8.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌過夜，然後以EtOAc (100毫升)稀釋。將飽和 $NaHCO_3$水性溶液(2毫升)加至反應混合物中。將混合物通過矽藻土(celite)過濾。將濾液濃縮以完全地移除溶劑，再將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得9-D。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：353。

步驟4

於250毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-D (0.5克，1.4毫莫耳)及二氟甲苯基磺酸酯(0.28克，0.14毫莫耳)之THF (10毫升)液。將反應混合物冷卻 -78°C。將LiHMDS (3毫升，1N之THF液，3毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於-78°C攪拌30分鐘。將反應混合物以EtOAc (50毫升)稀釋，再以水(5毫升)令反應中止。分層後，將有機層於硫酸鈉上乾燥，再濃縮，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得9-E。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：545。

步驟5

於100毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-E (1.7克，3.1毫莫耳)及Na_2HPO_3 (4.4克，31.0毫莫耳)之甲醇(20毫升)液。將反應混合物冷卻至-20℃。將Na/Hg (4.2克，19.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於-20°C攪拌2小時。將反應溶液倒至另一燒瓶中。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得9-F。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：405。

步驟6

於100毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-F (0.62克，

1.5 毫 莫 耳) 之 乙醇(20毫升) 液 。 將 $Pd(OH)_2/C$ (0.12 g)加至反應混合物中。將反應混合物於H_2下攪拌1小時。過濾以移除固狀物後，將濾液濃縮，再於高真空下1小時。粗製之 9-G係用於下一步驟而不必進一步純化及特性化。LCMS-ESI^+ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：271。

步驟7

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-G (0.39克，1.44毫莫耳)、1-B (0.5克，1.44毫莫耳)及$NaHCO_3$ (0.24克，2.8毫莫耳)之乙醇(10毫升)及水(10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (100毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物溶於 4N HCl/二噁烷(2毫升) 中，再於室溫攪拌3小時以移除Boc保護基。將反應混合物再度濃縮。將殘留物及DBU (1.1克，7.0毫莫耳)溶於MeOH (10毫升)中，再加熱至50°C 20 分鐘。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得9-I。**LCMS-ESI^+** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：449。

步驟8

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-I (0.08克，0.18毫莫耳)之DMF (10毫升)液。將NaH(0.022克，60%之礦油液，0.54毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將MeI (0.05克，0.36毫莫耳)加入，再

將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(0.5毫升)逐滴加入，再將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製9-J係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+ 實測值：435。

步驟9

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-J (得自步驟1之粗製物，0.18毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.033克，0.2毫莫耳)、DIPEA (0.25克，1.9毫莫耳) 及HATU (0.18克，0.48毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得9-K。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：578。

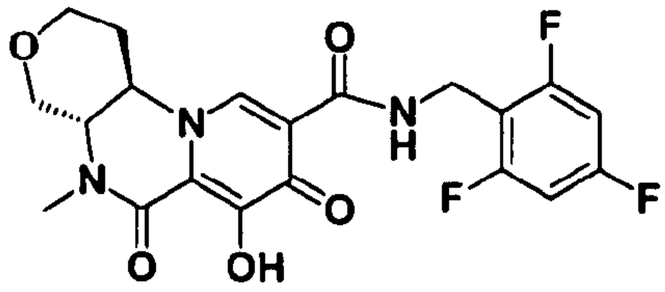
步驟10

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-K (0.02克，0.04毫莫耳) 之TFA(2毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉CombiFlash (12克管柱，舊的匣(used cartridge))使用EtOAc-20% MeOH之EtOAc液作為洗提液予以純化，即得化合物9。**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.48 (s，1H)，6.98 - 6.82

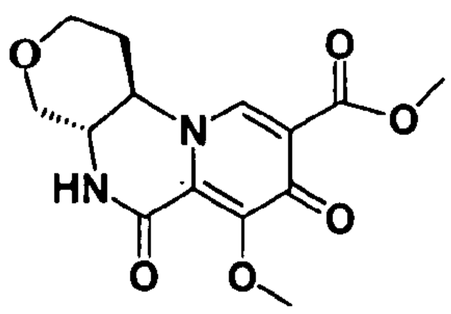
(m，2H)，6.13 (t，J = 54.3 Hz，1H)，5.05 - 4.85 (m，1H)，4.72 - 4.55 (m，2H)，4.15 - 3.86 (m，2H)，3.74 - 3.47 (m，2H)，3.25 (s，3H)，2.51 (d，J = 15.8 Hz，1H)，2.19 - 1.97 (m，1H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，甲醇-d4) δ -110.68 (m，1F)，-114.27 (t，J = 7.3 Hz，2F)，-128.99 (dd，J = 288.0，54.2 Hz，1F)，-132.26 (dd，J = 288.0，54.5 Hz，1F)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：488。

實例 10

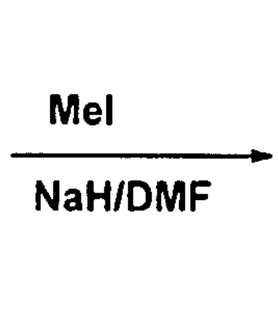
化合物10之製備

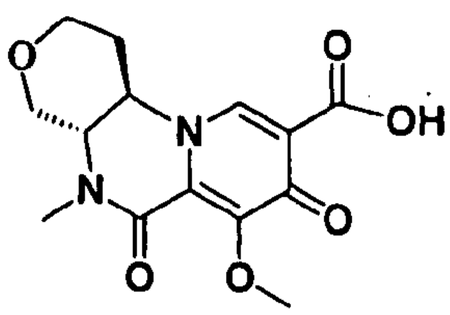


10

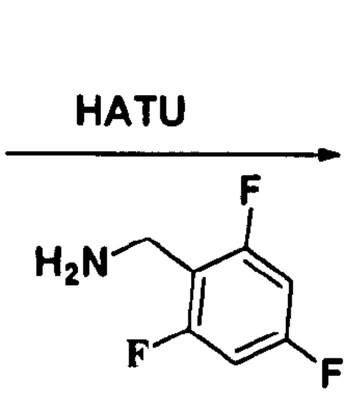


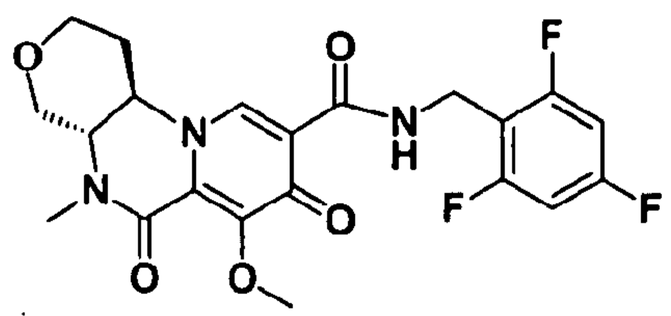
10-A



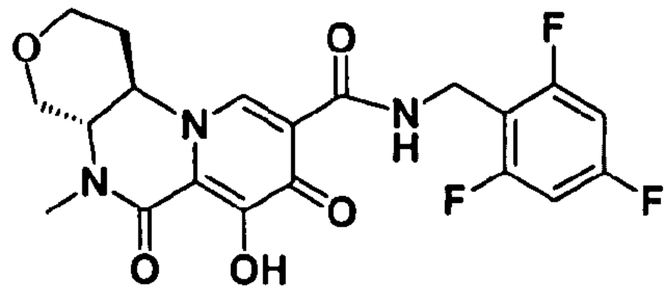


10-B





10-C



10

步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物10-A (0.15克，0.49毫莫耳，10-A之合成乃闡述於實例 35中)之DMF (3毫升)液。將NaH (0.082克，60%之礦油液，2.0毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將MeI (0.1克，0.68毫莫耳)加入，再將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(0.5毫升)逐滴加入，再將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製10-B係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$ 實測值：309。

步驟2

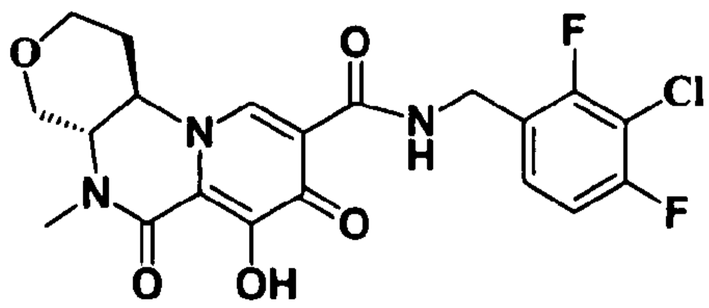
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物10-B (得自步驟1之粗製物，0.27毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.043克，0.27毫莫耳)、DIPEA (0.33克，2.5毫莫耳) 及HATU (0.18克，0.49毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得10-C。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$；實測值：452。

步驟3

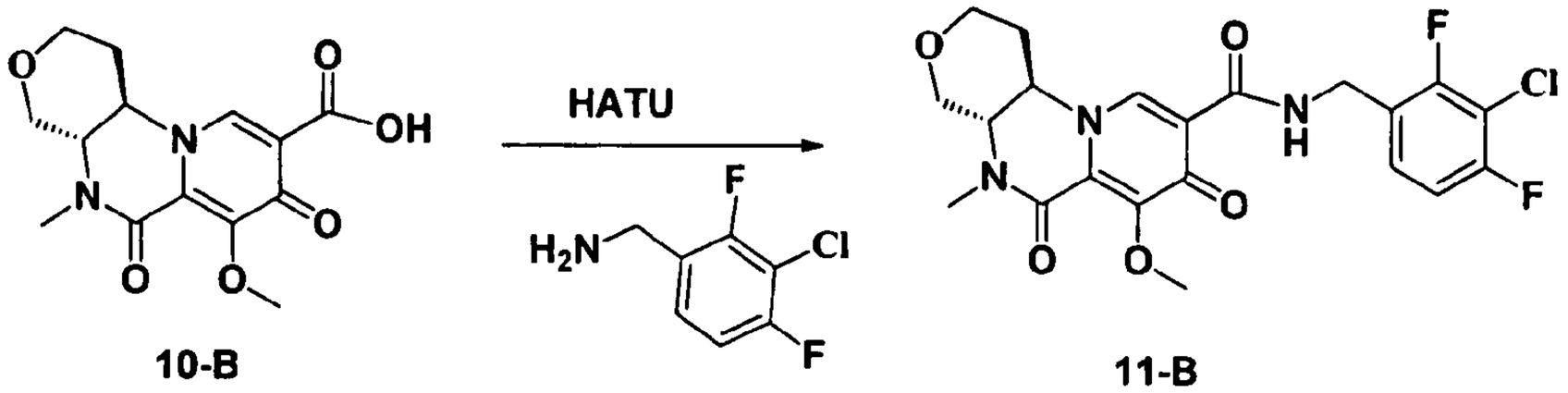
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物10-C (0.01克，0.022毫莫耳)及溴化鎂(0.01克，0.058毫莫耳)之乙腈(5毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C，再將1 N鹽酸(4毫升)加入。將額外之水(~5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物10。**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.43 (s，1H)，7.05 - 6.79 (m，2H)，4.66 (s，2H)，4.63 - 4.42 (m，1H)，4.25 (td，J = 12.1，5.8 Hz，2H)，4.10 (q，J = 7.1 Hz，1H)，3.76 (td，J = 10.6，4.6 Hz，1H)，3.67 - 3.53 (m，1H)，3.51 (t，J = 10.8 Hz，1H)，3.07 (s，3H)，2.59 (d，J = 12.4 Hz，1H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，甲醇-d4) δ -110.71 (ddd，J = 8.9，6.2，2.7 Hz，1F)，-114.26 (t，J = 7.1 Hz，2F)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：438。

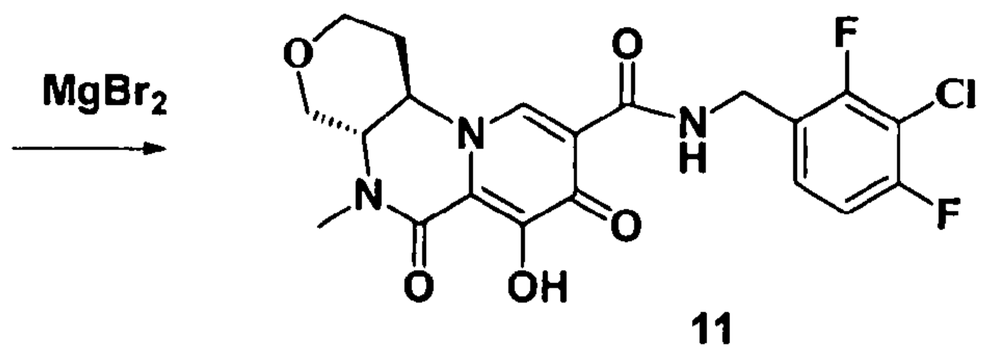
實例 11

化合物11之製備



11





11

步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物10-B (0.075克，0.24毫莫耳)、(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(0.047克，0.27毫莫耳)、DIPEA (0.33克，2.5毫莫耳) 及HATU (0.18克，0.49毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得11-B。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：468。

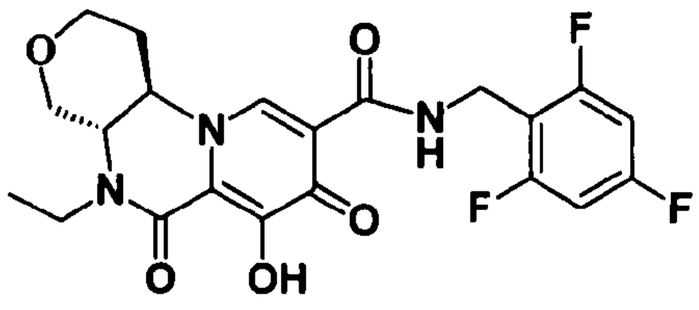
步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入11-B (0.03克，0.064毫莫耳)及溴化鎂(0.03克，0.167毫莫耳)之乙腈(5毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C ，再將1 N鹽酸(4毫升)加入。將額外之水(~ 5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物11。**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.43 (s，1H)，7.38 (td，J = 8.4，6.0 Hz，1H)，7.09 (td，J = 8.7，1.8 Hz，1H)，4.65 (s，2H)，4.51 (dd，J = 10.9，4.6 Hz，1H)，4.35 - 4.07 (m，2H)，3.78 (td，J = 10.7，4.6 Hz，1H)，3.60 (td，J = 12.1，2.2 Hz，1H)，3.50 (d，J = 10.8 Hz，1H)，3.08 (s，3 H)，2.58 (ddt，J = 14.4，4.2，2.0 Hz，1H)，2.03 (qd，J = 12.0，5.0 Hz，1H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，甲醇-d4) δ -117.31(s，1F) ，-119.84 (d，J = 7.8 Hz，1F)。

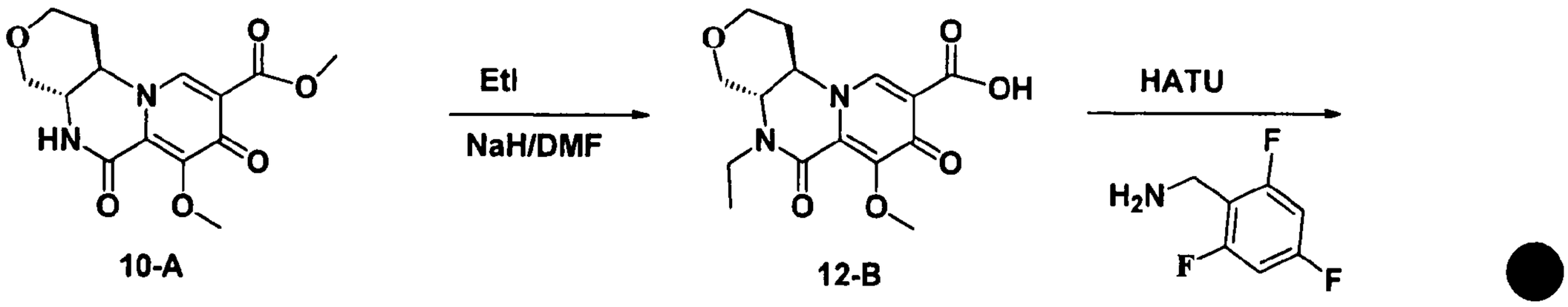
LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：454。

實例 12

化合物12之製備



12



步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物10-A (0.1克，0.32毫莫耳)之DMF (3毫升)液。將 NaH(0.064克，60%之礦油液，1.6毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將EtI (0.1克，0.64毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(0.5毫升)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製12-B係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI+ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：323。

步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物12-B (0.075克，0.23毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.041克，0.26毫莫耳)、DIPEA (0.33克，2.5毫莫耳) 及HATU (0.18克，0.49毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得12-C。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：466。

步驟3

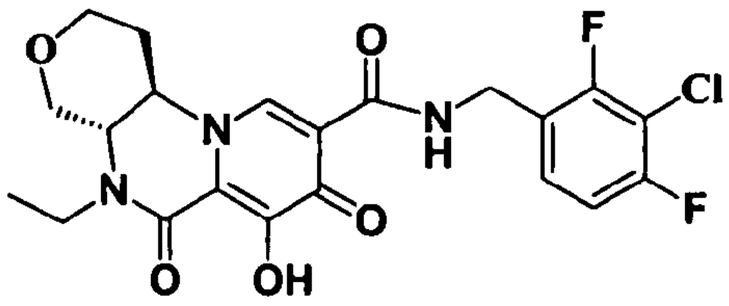
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物12-C (0.03克，0.066毫莫耳)及溴化鎂(0.03克，0.174毫莫耳)之乙腈(5毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C，再將1 N鹽酸(4毫升)加入。將額外之水(~5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。然後將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物12。**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.42 (s，1H)，6.89 (dd，J = 9.0，7.9 Hz，2H)，4.66 (s，2H)，4.49 (dd，J = 11.1，4.5 Hz，1H)，4.29 - 4.17 (m，2H)，4.09 (q，J = 7.1 Hz，1H)，3.97 - 3.80 (m，2H)，3.67 - 3.43 (m，2H)，2.69 - 2.53 (m，1H)，2.18 - 1.99 (m，2H)，1.21 (dt，J = 17.1，7.2 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (377 MHz，甲醇-d4) δ

-109.27 - -111.99 (m，1F)，-114.23 (t，J = 7.1 Hz，2F)。

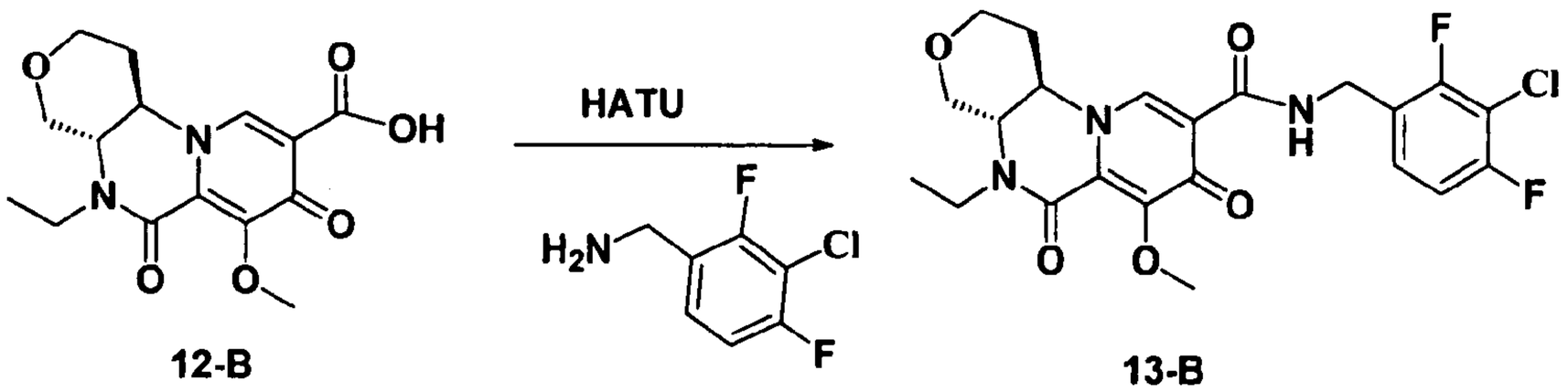
LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$ 實測值：452。

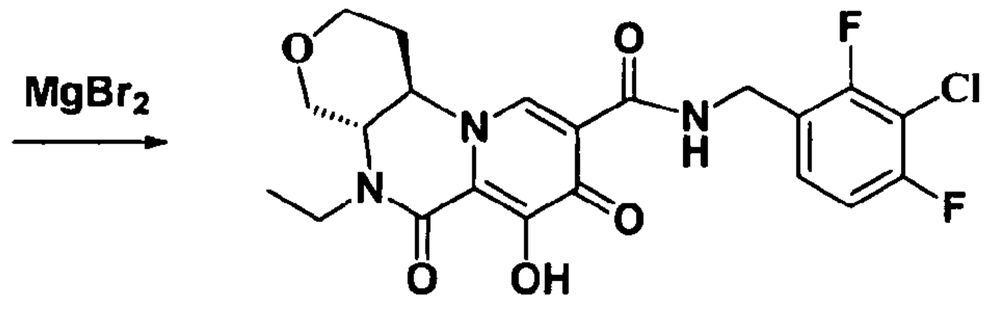
實例 13

化合物13之製備



13





13

步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物12-B (0.04克，0.12毫莫耳)、(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(0.024克，0.14毫莫耳)、DIPEA (0.17克，1.28毫莫耳)及HATU (0.094克，0.25毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌

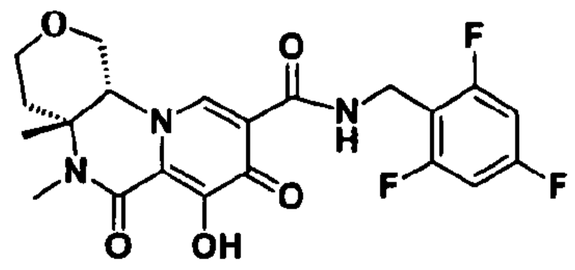
1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得13-B。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：483。

步驟2

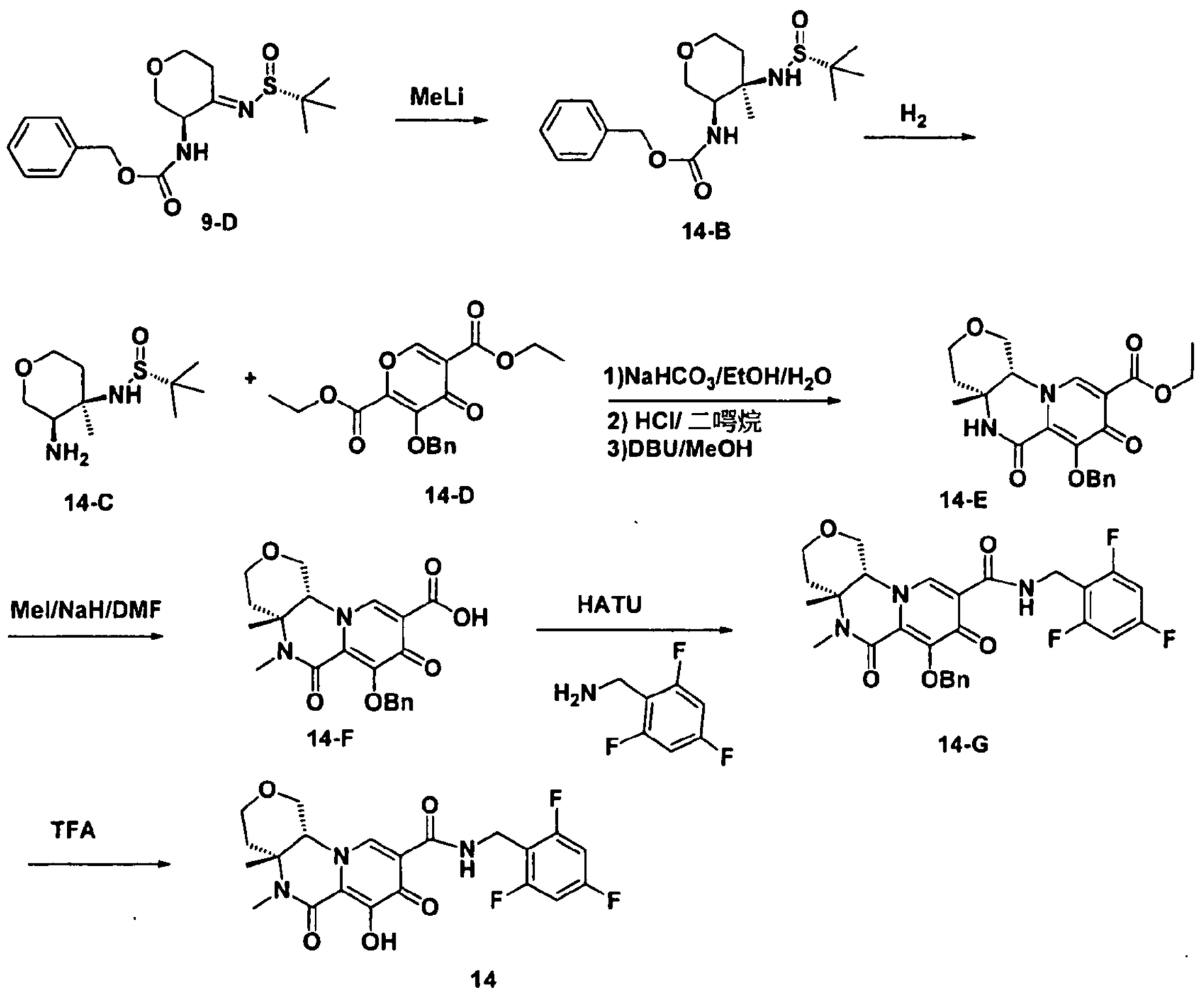
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物13-B (0.015克，0.031毫莫耳)及溴化鎂(0.015克，0.081毫莫耳)之乙腈(3毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C ，再將1 N鹽酸(4毫升)加入。將額外之水(~ 5毫升)加入，再再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。然後將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物13。**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.44 (s，1H)，7.38 (td，J = 8.4，6.1 Hz，1H)，7.08 (td，J = 8.7，1.8 Hz，1H)，4.66 (s，2H)，4.50 (dd，J = 11.0，4.8 Hz，1H)，4.27 (qd，J = 11.5，4.6 Hz，2H)，4.08 (d，J = 7.1 Hz，1H)，4.02 - 3.79 (m，3H)，3.65 - 3.48 (m，2H)，2.60 (d，J = 14.0 Hz，1H)，1.21 (q，J = 7.0 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，甲醇-d4) δ -117.31(s，1F)，-119.84 (d，J = 7.8 Hz,1F)。LCMS-ESI$^+$ (m/z)：$[M+H]^+$ 實測值：469。

實例 14

化合物14之製備



14



步驟1

於250毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物9-D (0.6克，1.7毫莫耳)之THF (10毫升)液。將反應混合物冷卻至-78 °C。將甲基鋰(3.86毫升，1.14 M之乙醚液，4.4毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於-78 °C攪拌2小時。將反應混合物以EtOAc (50毫升)稀釋，再以水(5毫升)令反應中止

。分層後，將有機層於硫酸鈉上乾燥，再濃縮，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得14-B。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：369。

步驟2

於100毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物14-B (0.13克，0.35毫莫耳)之乙醇(10毫升)液。將$Pd(OH)_2/C$ (0.03 g)加至反應混合物中。將反應混合物於H_2下攪拌1小時。過濾以移除固狀物後，將濾液濃縮，再於高真空下1小時。粗製14-C係用於下一步驟而不必進一步純化及特性化。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：235。

步驟3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物14-C (0.08克，0.38毫莫耳)、14-D (0.13克，0.38毫莫耳)及$NaHCO_3$ (0.064克，0.75毫莫耳)之乙醇(5毫升)及水(5毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以水清洗兩次，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物溶於4N HCl/二噁烷中，再攪拌2小時。將反應混合物再度濃縮。將殘留物及DBU (0.15克，1.0毫莫耳)溶於EtOH (5毫升)中，再加熱至50°C 20分鐘。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得14-E。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：413。

步驟4

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物14-E (0.05克，0.12毫莫耳)之DMF (5毫升)液。將NaH(0.014克，60%之礦油液，0.36毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌5分鐘。將MeI (0.034克，0.24毫莫耳)加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌另5分鐘。將水(0.5毫升)逐滴加至反應混合物中。將反應混合物於室溫攪拌10分鐘以將酯水解且形成酸。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製14-F係用於下一步驟而不必進一步純化。LCMS-ESI$^+$ (m/z)：$[M+H]^+$ 實測值：399。

步驟5

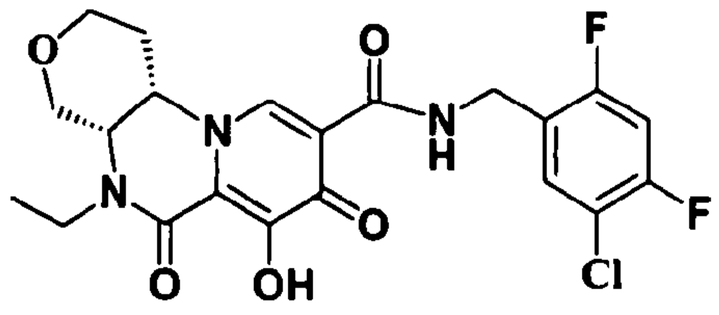
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物14-F (0.048，0.12毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.033克，0.2毫莫耳)、DIPEA (0.25克，1.9毫莫耳) 及HATU (0.18克，0.48毫莫耳) 之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得14-G。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：542。

步驟6

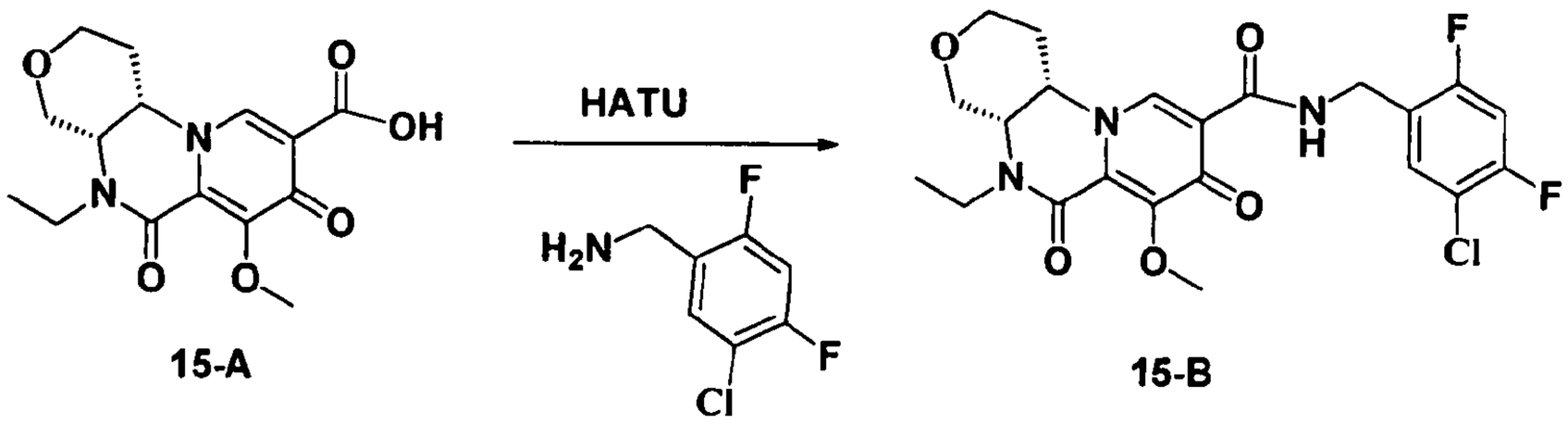
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物14-G (0.07克，0.13毫莫耳)之TFA(2毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉CombiFlash (12克管柱，舊的匣(used cartridge))使用EtOAc-20% MeOH之EtOAc液作為洗提液予以純化，即得化合物14。**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.47 (s，1H)，6.89 (dd，J = 9.0，7.9 Hz，2H)，4.66 (s，2H)，4.55 (dd，J = 11.1，5.1 Hz，1H)，3.86 (dd，J = 11.4，5.4 Hz，2H)，3.51 (dt，J = 29.8，11.8 Hz，2H)，3.11 (s，3H)，2.40 (d，J = 15.7 Hz，1H)，2.05 - 1.79 (m，1H)，1.33 (s，3H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，甲醇-d4) δ -109.24 - -112.06 (m，1F)，-114.26 (t，J = 7.2 Hz，2F)。LCMS-ESI^{+} (*m/z*)：[M+H]$^{+}$ 實測值：452。

實例 15

化合物15之製備

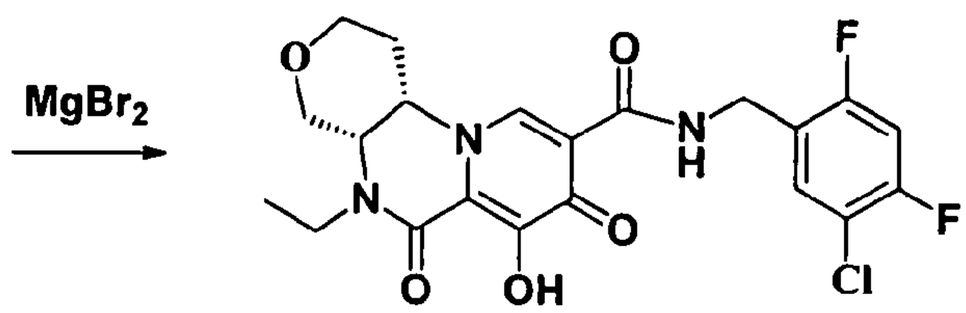


15



15-A

15-B



15

步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物15-A (0.015克，0.047毫莫耳，15-A之合成乃述於實例 41中)、(5-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(0.009克，0.05毫莫耳)、DIPEA (0.06克，0.47毫莫耳) 及HATU (0.035克，0.09毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得15-B。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；

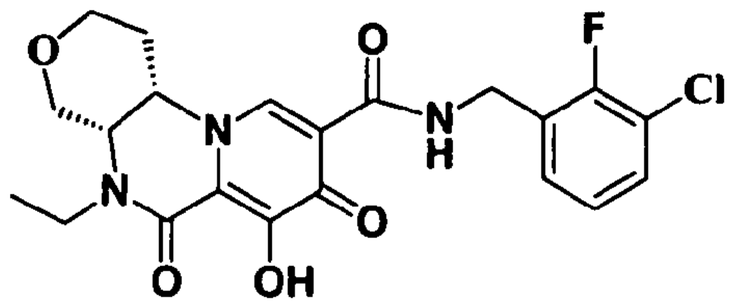
實測值：483。

步驟2

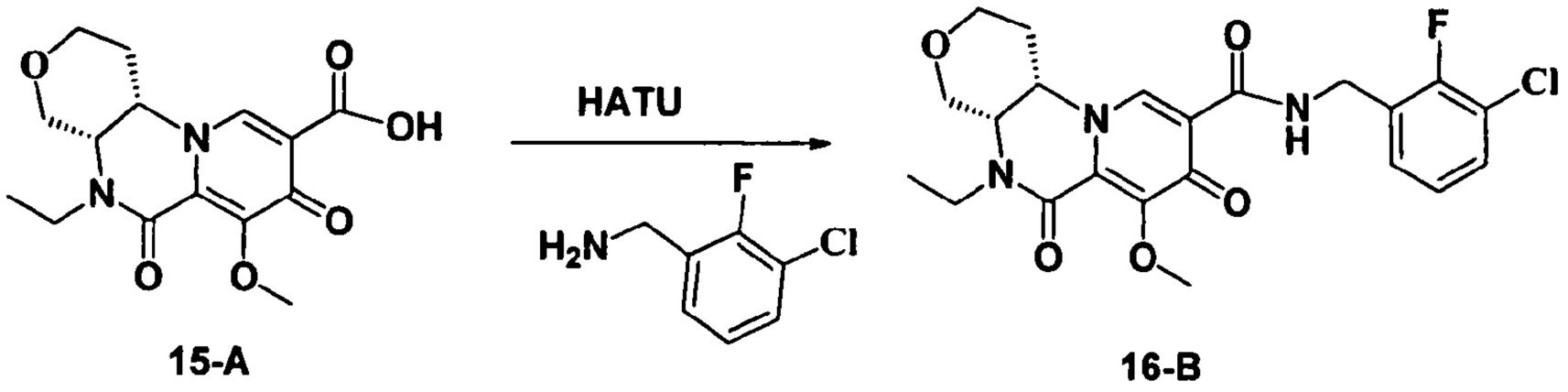
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物15-B (0.015克，0.031毫莫耳)及溴化鎂(0.015克，0.081毫莫耳)之乙腈(3毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C ，再將1 N鹽酸(4毫升)加入。將額外之水(~ 5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。然後將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物15。**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.48 (s，1H)，7.50 (t，J = 7.9 Hz，1H)，7.15 (t，J = 9.4 Hz，1H)，4.61 (s，2H)，4.34 (d，J = 13.6 Hz，1H)，4.07 (dd，J = 14.4，7.4 Hz，2H)，3.94 (d，J = 4.0 Hz，1H)，3.83 - 3.63 (m，2H)，3.50 (dt，J = 14.2，7.0 Hz，1H)，2.35 - 2.04 (m，1H)，2.00 - 1.84 (m，1H)，1.25 (t，J = 7.2 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，甲醇-d4) δ -115.23 (q，J = 8.2 Hz，1F)，-117.95 (d，J = 8.6 Hz，1F)。LCMS-ESI^{+} (*m/z*)：$[M+H]^{+}$ 實測值：469。

實例 16

化合物16之製備



16



15-A　16-B　16

步驟1

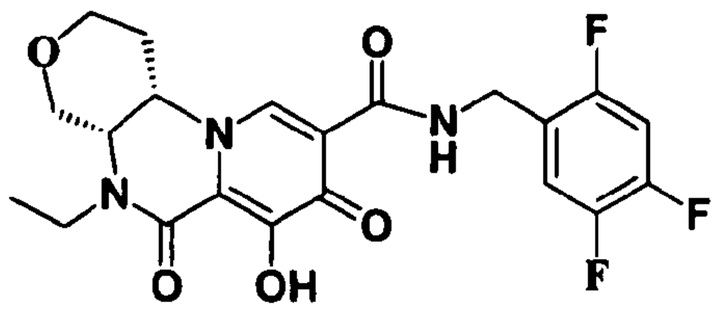
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物15-A (0.015克，0.047毫莫耳)、(3-氯-2-氟苯基)甲胺(0.008克，0.05毫莫耳)、DIPEA (0.06克，0.47毫莫耳) 及HATU (0.035克，0.09毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得16-B。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：465。

步驟2

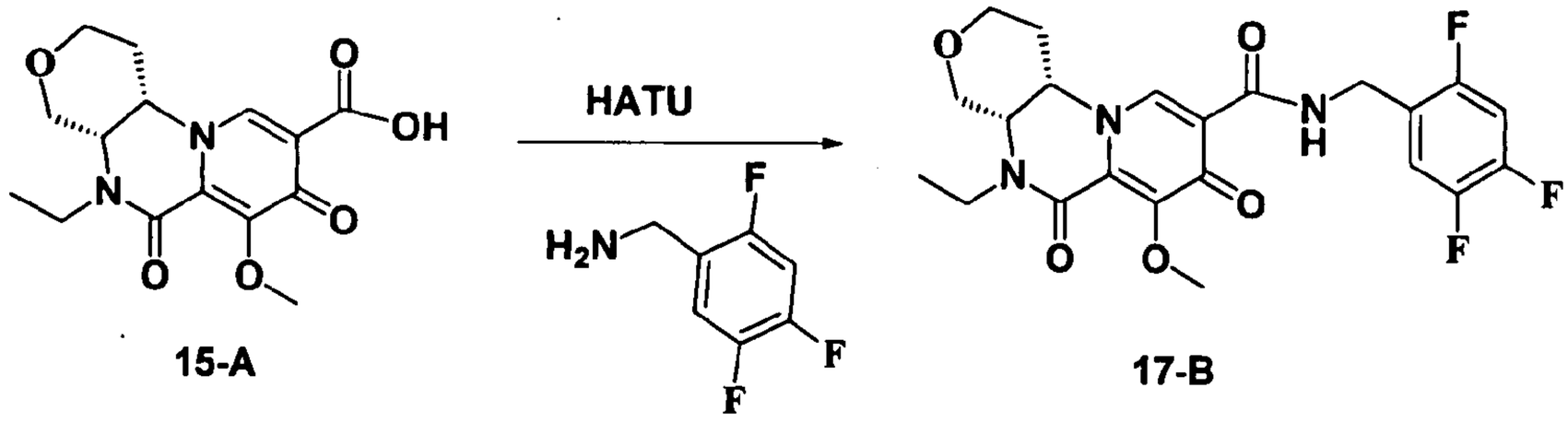
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物16-B (0.015克，0.032毫莫耳)及溴化鎂(0.015克，0.081毫莫耳)之乙腈(3毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C，再將1N鹽酸(4毫升)加入。將額外之水(~5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。然後將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物16。**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.49 (s，1H)，7.46 - 7.27 (m，2H)，7.19 - 7.05 (m，1H)，4.78 (dt，J = 11.1，4.2 Hz，1H)，4.68 (s，2H)，4.34 (d，J = 13.7 Hz，1H)，4.15 - 3.98 (m，2H)，4.00 - 3.86 (m，1H)，3.78 - 3.59 (m，2H)，3.58 - 3.41 (m，1H)，2.31 - 2.05 (m，1H)，2.00 - 1.80 (m，1H)，1.25 (t，J = 7.2 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，甲醇-d4) δ -123.45 (s，1F)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：451。

實例 17

化合物17之製備



17



15-A

17-B

17

步驟1

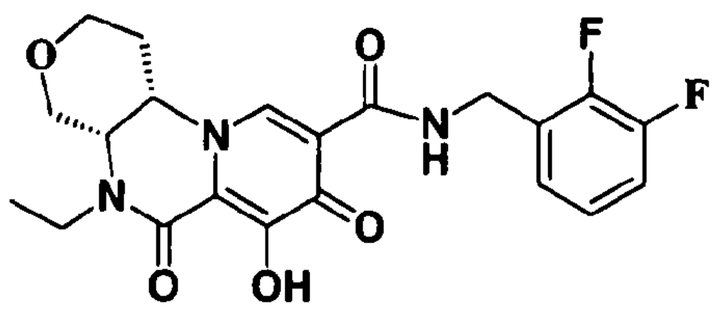
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物15-A (0.015克，0.047毫莫耳)、(2,4,5-三氟苯基)甲胺(0.008克，0.05毫莫耳)、DIPEA (0.06克，0.47毫莫耳) 及HATU (0.035克，0.09毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得17-B。LCMS-ESI^+ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：466。

步驟2

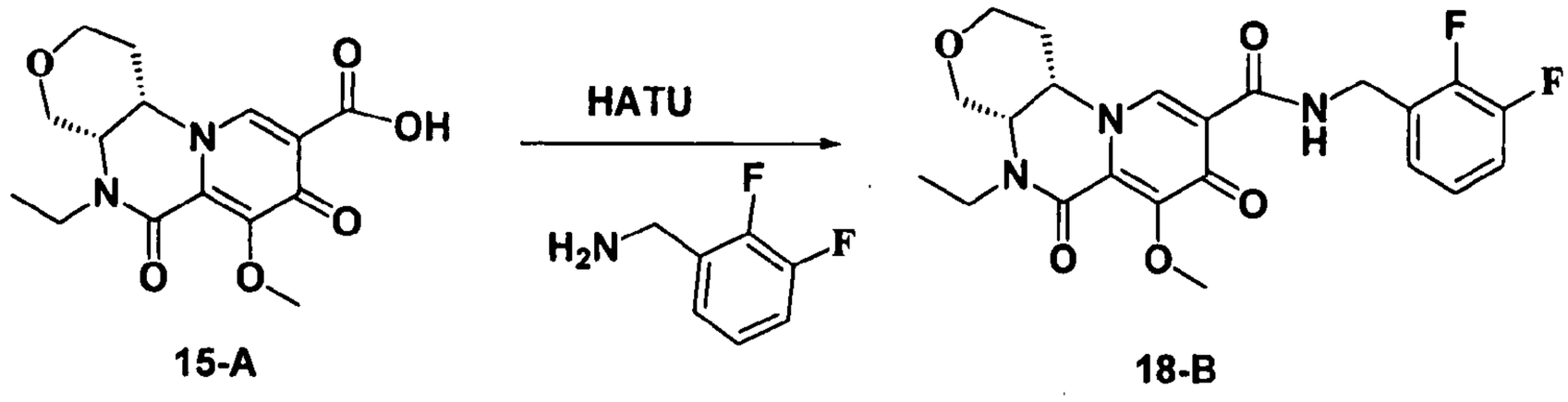
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物17-B (0.015克，0.032毫莫耳)及溴化鎂(0.015克，0.081毫莫耳)之乙腈(3毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C ，再將1N鹽酸(4毫升)加入。將額外之水(~5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。然後將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物17。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.58 (s，1H)，8.47 (s，1H)，7.25 - 7.09 (m，1H)，6.92 (td，J = 9.6，6.4 Hz，1H)，4.68 - 4.52 (m，2H)，4.49 - 4.33 (m，1H)，4.24 (t，J = 14.9 Hz，1H)，4.15 (dt，J = 14.6，7.3 Hz，1H)，4.11 - 3.89 (m，2H)，3.77 - 3.58 (m，2H)，3.42 (dq，J = 14.2，6.9 Hz，1H)，2.29 (d，J = 10.7 Hz，1H)，2.11 - 1.85 (m，1H)，1.27 (t，J = 7.2 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，氯仿-d) δ -120.46 (dd，J = 10.1，6.3 Hz，1F)，-134.38 - -136.34 (m，1F)，-140.61 - -145.04 (m，1F)。LCMS-ESI^{+} (*m/z*)：$[M+H]^{+}$ 實測值：452。

實例 18

化合物18之製備



18



15-A　　18-B　　18

步驟 1

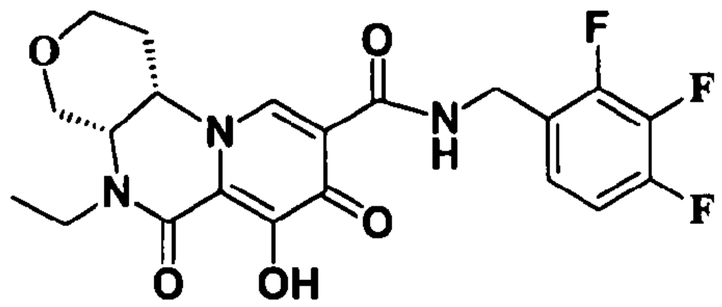
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物15-A (0.015克，0.047毫莫耳)、(2,3-二氟苯基)甲胺(0.007克，0.05毫莫耳)、DIPEA (0.06克，0.47毫莫耳) 及HATU (0.035克，0.09毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得18-B。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：448。

步驟 2

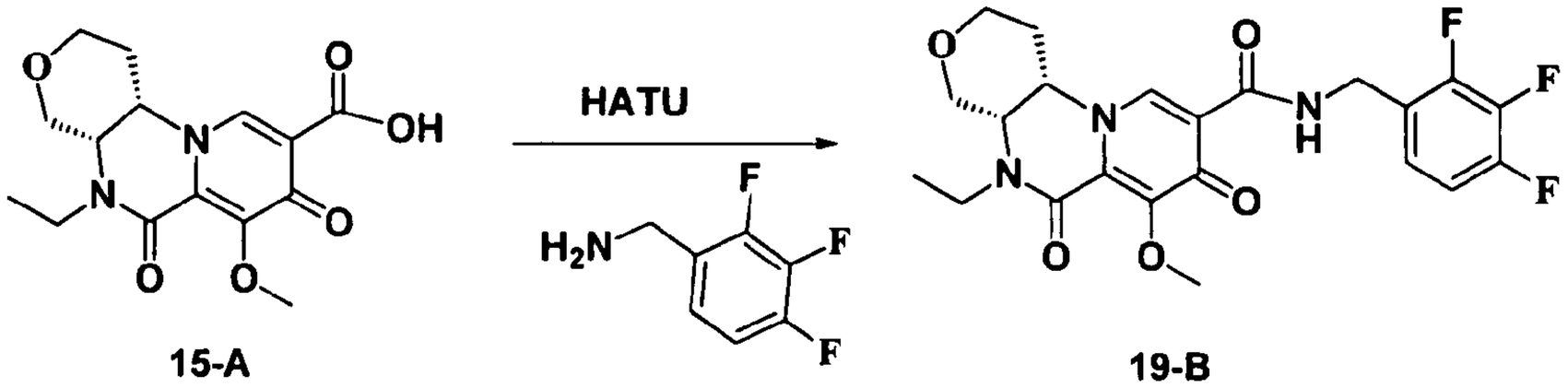
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物18-B (0.02克，0.045毫莫耳)及溴化鎂(0.015克，0.081毫莫耳)之乙腈(3毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C，再將1N鹽酸(4毫升)加入。將額外之水(~5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。然後將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物18。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.62 (d，J = 6.5 Hz，1H)，8.52 (s，1H)，7.20 - 6.97 (m，3H)，4.86 - 4.59 (m，2H)，4.43 (dt，J = 10.8，4.0 Hz，1H)，4.34 - 4.06 (m，2H)，4.00 (d，J = 17.8 Hz，2H)，3.78 - 3.53 (m，2H)，3.43 (dq，J = 14.2，6.8 Hz，1H)，2.39 - 2.16 (m，1H)，1.95 (d，J = 13.8 Hz，1H)，1.26 (t，J = 7.2 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (377 MHz，氯仿-d) δ -138.97 (ddd，J = 20.8，9.7，5.1 Hz，1F)，-143.93 (dt，J = 20.7，6.5 Hz，1F)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：434。

實例 19

化合物19之製備



19



15-A　19-B　19

步驟1

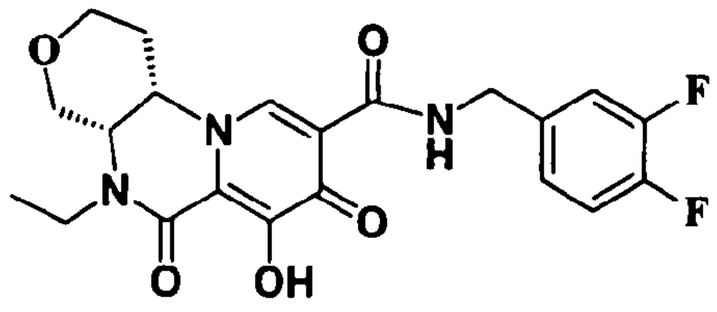
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物15-A (0.015克，0.047毫莫耳)、(2,3,4-三氟苯基)甲胺(0.008克，0.05毫莫耳)、DIPEA (0.06克，0.47毫莫耳) 及HATU (0.035克，0.09毫莫耳)之DCM (3毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得19-B。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：466。

步驟2

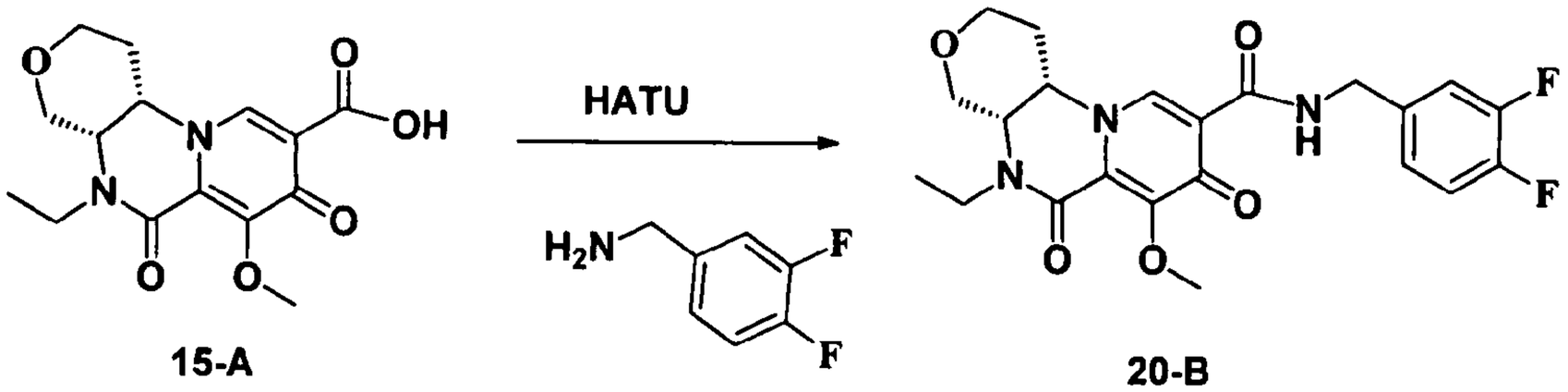
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物19-B (0.015克，0.032毫莫耳)及溴化鎂(0.015克，0.081毫莫耳)之乙腈(3毫升)液。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘後，將反應混合物冷卻至0°C ，再將1N鹽酸(4毫升)加入。將額外之水(~5毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。然後將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物19。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.59 (t，J = 5.9 Hz，1H)，8.48 (s，1H)，7.08 (t，J = 6.8 Hz，1H)，6.91 (tdd，J = 9.1，6.9，2.1 Hz，1H)，4.81 - 4.53 (m，2H)，4.43 (dt，J = 10.7，4.1 Hz，1H)，4.36 - 4.22 (m，1H)，4.15 (dq，J = 14.6，7.3 Hz，1H)，4.00 (d，J = 12.3 Hz，2H)，3.77 - 3.59 (m，2H)，3.43 (dq，J = 14.1，6.8 Hz，1H)，2.40 - 2.13 (m，1H)，1.95 (d，J = 13.9 Hz，1H)，1.27 (t，J = 7.1 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，氯仿-d) δ -134.81 - -137.16 (m，1F)，-139.27 (dt，J = 20.1，7.0 Hz，1F)，-158.56 - -162.98 (m，1F)。LCMS-ESI^{+} (*m/z*)：$[M+H]^{+}$ 實測值：452。

實例 20

化合物20之製備



20



步驟1

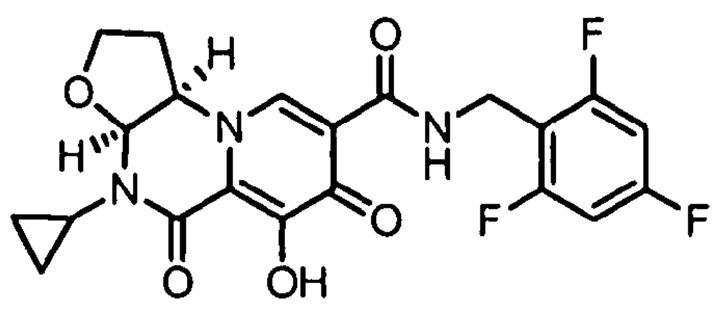
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物15-A (0.015克，0.047毫莫耳)、(3,4-二氟苯基)甲胺(0.007克，0.05毫莫耳)、DIPEA (0.06克，0.47毫莫耳) 及HATU (0.035克，0.09毫莫耳)之DCM (3毫升)。將反應混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得20-B。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：448。

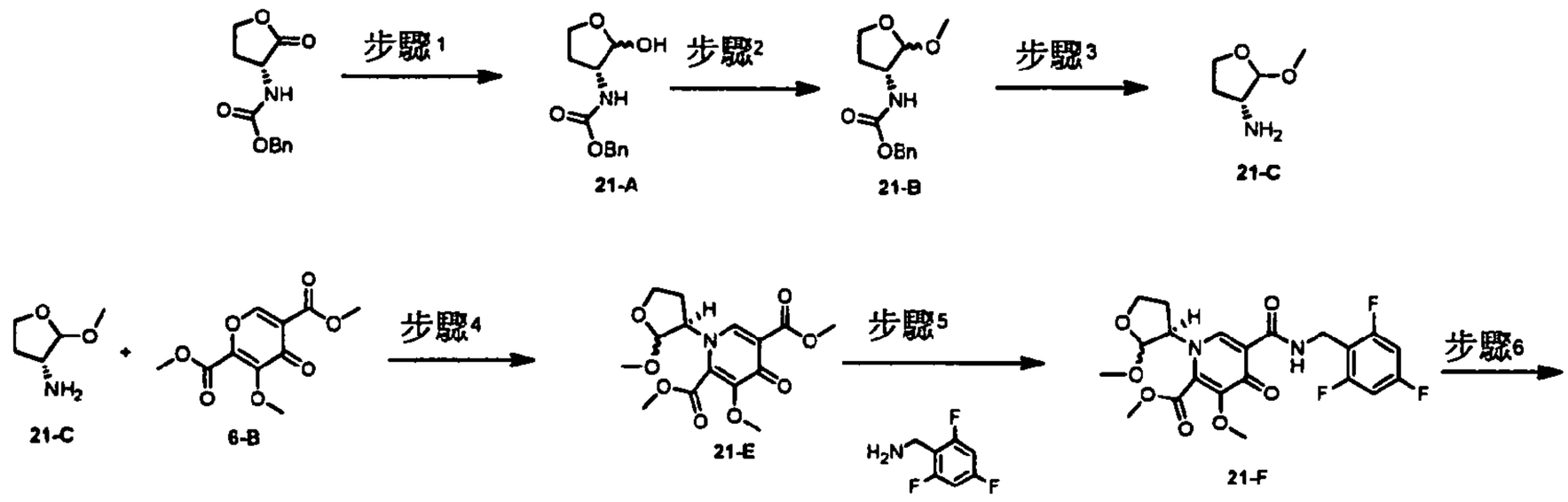
步驟2

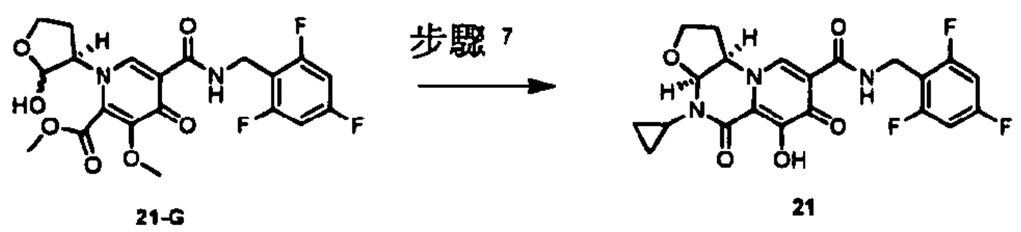
於 50 毫升 1 頸式圓底燒瓶內裝入反應物 20-B (0.02 克，0.045 毫莫耳)及溴化鎂(0.015 克，0.081 毫莫耳)之乙腈(3 毫升)液。將反應混合物加熱至 50°C。10 分鐘後，將反應混合物冷卻至 0°C ，再將 1N 鹽酸(4 毫升)加入。將額外之水(~5 毫升)加入，再將形成之固狀物過濾，再以水清洗。然後將固狀物轉移至小玻璃瓶，再凍乾過夜，即得化合物 20。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.79 - 10.57 (m，1H)，8.57 (s，1H)，7.22 - 6.96 (m，3H)，4.58 (qd，J = 15.2，5.9 Hz，2H)，4.46 (dt，J = 10.8，4.1 Hz，1H)，4.28 (d，J = 13.8 Hz，1H)，4.15 (dt，J = 14.6，7.3 Hz，1H)，4.07 - 3.91 (m，2H)，3.80 - 3.58 (m，2H)，3.43 (dq，J = 14.1，7.0 Hz，1H)，2.26 (dd，J = 12.6，8.4 Hz，1H)，1.97 (t，J = 13.6 Hz，1H)，1.27 (t，J = 7.2 Hz，3H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，氯仿-d) δ -137.90 (ddd，J = 21.2，11.0，7.5 Hz，1F)，-139.18 – -141.35 (m，1F)。LCMS-ESI^{+} (*m/z*)：[M+H]$^{+}$ 實測值：34。

實例 21

化合物21之製備







步驟1

將(2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸(R)-苄酯(3.29克，14.0毫莫耳)藉由甲苯中蒸發予以共沸乾燥，再溶於二氯甲烷(25毫升)中。將溶液於-78°C浴中冷卻以導致沈澱。令混合物加溫直至大多數為勻相為止，再將DIBAL-H (29.4毫升，1.0 M之甲苯液，29.4毫莫耳)加入，同時將反應混合物再冷卻至-78°C。將額外之二氯甲烷(10毫升)加入以保持均勻性。將反應混合物於-78°C攪拌2小時，然後藉加入乙酸乙酯(2-3毫升)令反應中止。接著將羅謝耳氏鹽(Rochelle's Salt，20毫升，飽和水性溶液)加入，再令混合物加溫至室溫。分配與乙酸乙酯與水之間後，將額外之羅謝耳氏鹽(Rochelle's Salt)溶液加入以得均勻之雙相層。分層，再將水性層再度地以乙酸乙酯萃取。將結合之有機層於硫酸鈉(無水)上乾燥，過濾及濃縮，即得非鏡像異構物混合物形式之粗製鄰位羥基內醚 21-A。

步驟2

將鄰位羥基內醚 21-A (3.18克，13.4毫莫耳)溶於甲醇(65毫升)中，再以甲磺酸(0.044毫升，0.67毫莫耳)處理。將反應混合物加蓋，再於室溫攪拌。16小時後，將約一半的溶劑於真空中移除，再將剩餘之溶液分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉(飽和水性)之間。分層，再將有機層以水及鹽水清洗，再於硫酸鈉上乾燥。過濾後，將溶劑於真空中移除，再將殘留物藉於矽膠上進行急驟層析(20-60%乙酸乙酯：己烷)予以純化，即得期望之 縮酮 21-B。

步驟3

將縮酮 21-B (2.14克，8.52毫莫耳)及10%鈀/碳於圓底燒瓶中結合，以氮吹洗，再懸浮乙醇(35毫升)中。將反應混合物以氫氣(經由氣球)真空吹洗三次，再於室溫攪拌1 ¾小時。以氮真空吹洗數次後，將混合物通過矽藻土(celite)過濾。將濾塊以甲醇清洗數次，再將所得溶液小心地濃縮至約20毫升的量。此粗製胺基-縮酮 21-C之溶液係以粗製方式帶至下一步驟。

步驟4

將胺基-縮酮 21-C (8.5毫莫耳)之乙醇(~20毫升)液以水(20毫升)稀釋，再以3-甲氧基-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二羧酸二甲酯6-B (2.06克，8.5毫莫耳)及碳酸氫鈉(1.43克，17.0毫莫耳)處理。將混合物於室溫攪拌2小時，再濃縮成

橙色固狀物。將殘留物再懸浮於甲醇中，再於50°C攪拌16小時。冷卻後。將大部分的溶劑於真空中移除，再將剩餘者分配於乙酸乙酯與水之間。將有機層分離出，再將水性層再度地以乙酸乙酯萃取。將水性層以氯化鈉(固體)處理，且以乙酸乙酯及2-丁醇再度萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，即得粗製二酯21-E。

步驟5

將粗製二酯21-E (2.15克，6.30毫莫耳)溶於THF (8毫升)及甲醇(4毫升)中，再以氫氧化鋰(2.36毫升，2 M水性溶液，4.72毫莫耳)於約2分鐘期間處理。攪拌20分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯(40毫升)稀釋，再以HCl (12.6毫升，0.5 M水性溶液)小心地令反應中止。分層後，將水性層以鹽水處理，且以乙酸乙酯再度萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，即得粗製羧酸：**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{19}H_{18}F_3N_3O_5$之計算值：328.10；實測值：328.0。

將粗製羧酸中間體(2.1克，6.41毫莫耳)及2,4,6-三氟苄胺(1.14克，7.06毫莫耳)溶於乙腈(15毫升)中，再以N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.24克，9.6毫莫耳)及HATU (2.68克，7.05毫莫耳)處理。於室溫攪拌1小時後，將反應混合物以乙酸乙酯(100毫升)稀釋，再以0.5 M HCl及水清洗。於硫酸鈉上乾燥後，將溶液過濾再濃縮。急驟層析(0-40%　乙酸乙酯：二氯甲烷)後即得期望醯胺21-

F：**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{22}F_3N_2O_7$之計算值：471.14；實測值：471.1。

步驟6

將醯胺21-F (0.476克，1.01毫莫耳)之乙腈(3.6毫升)及乙酸(0.4毫升)混合液以甲磺酸(0.020毫升，0.30毫莫耳)處理。將反應混合物加蓋，再於75°C浴中攪拌。18小時後，將水(0.040毫升)加入，再將混合物於75°C攪拌另16小時，即得粗製鄰位羥基內醚 21-G：**LCMS-ESI$^+$**(*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{20}H_{20}F_3N_2O_7$之計算值：457.12；實測值：457.1。

步驟7

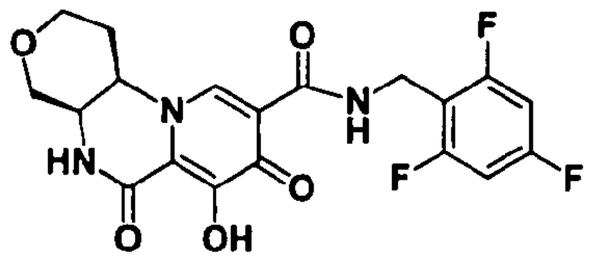
將一部分得自步驟6之粗製鄰位羥基內醚溶液(1毫升溶液，0.25毫莫耳)以乙腈(1毫升)稀釋，以環丙胺(0.069毫升，1.00毫莫耳)處理，加蓋，再於75°C攪拌。30分鐘後，將反應混合物冷卻，以乙腈(1毫升)稀釋，再以溴化鎂(0.129克，0.7毫莫耳)處理。將混合物加蓋，再於50°C攪拌15分鐘，冷卻，再分配於二氯甲烷與0.5 M HCl之間。將有機層分離出，再於硫酸鈉上乾燥。過濾再於真空下濃縮後，將殘留物藉prep HPLC (乙腈/水梯度，含0.1 %TFA)予以純化，即得鏡像異構物混合物形式之期望化合物21。

^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.59 (s，1H)，10.34 (t，J = 5.9 Hz，1H)，8.50 (s，1H)，7.35 - 7.04 (m，2H)，5.45 (d，J = 5.2 Hz，1H)，5.09 (dt，J = 7.6，5.6 Hz，

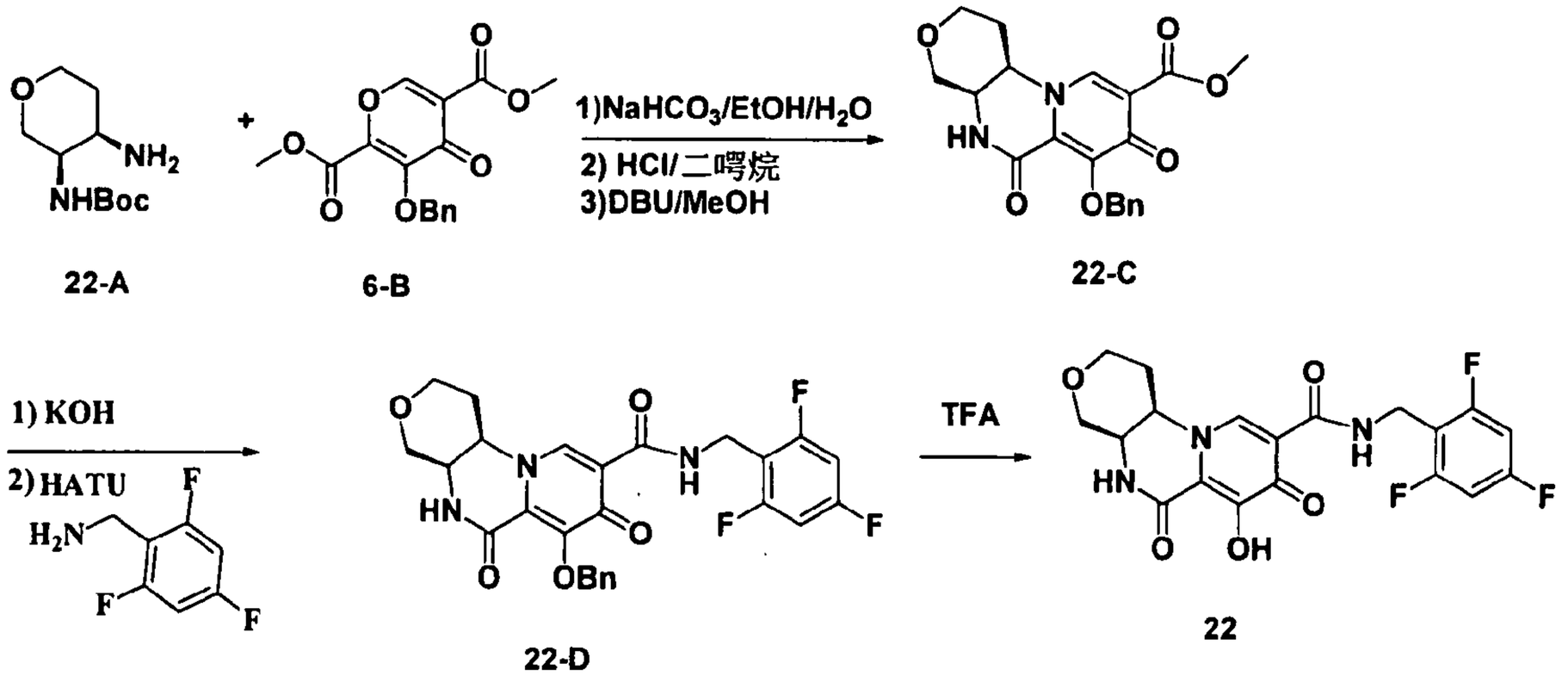
1H)，4.64 - 4.54 (m，1H)，4.49 (dd，J = 14.6，5.7 Hz，1H)，3.95 - 3.83 (m，2H)，2.78 - 2.70 (m，1H)，2.64 - 2.55 (m，1H)，2.28 - 2.16 (m，1H)，1.01 - 0.88 (m，1H)，0.87 - 0.73 (m，3H)。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{19}F_3N_3O_5$之計算值：450.13；實測值：450.2。

實例 22

化合物22之製備



22



22-A　6-B　22-C　22-D　22

步驟 1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物22-A (0.50克，2.31毫莫耳)、6-B (0.80克，2.31 毫莫耳)及$NaHCO_3$ (0.39克，4.6毫莫耳)之乙醇(10毫升)及水(10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc

(100毫升)中，以水(2x)清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物溶於4N HCl/二噁烷(11毫升)中，再於室溫攪拌3小時以脫去Boc。將反應混合物再度濃縮。將殘留物及DBU (1.58克，10.4毫莫耳)溶於EtOH (10毫升)中。加熱至50°C 20分鐘。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得22-C。**LCMS-ESI**$^+$ (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：399。

步驟2

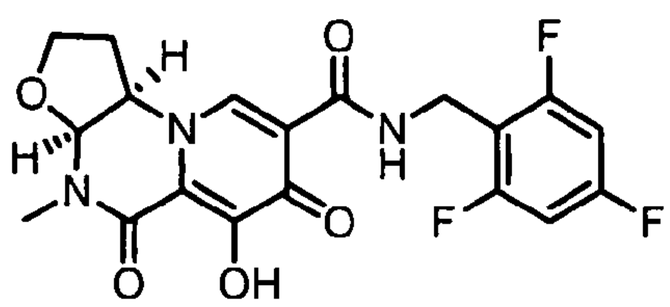
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物22-C (0.10克，0.25毫莫耳)之THF (5毫升) 及MeOH (5毫升)液。將1 N KOH之水(1.0毫升)液加至反應溶液中。將反應混合物於室溫攪拌1小時。 以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製酸係用於下一步驟而不必進一步純化。將粗製酸(0.25毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.08克，0.5毫莫耳)、DIPEA (0.169克，1.3毫莫耳) 及HATU (0.20克，0.52毫莫耳)之DCM (10毫升)液於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$清洗兩次，以飽和NH_4Cl清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得22-D。**LCMS-ESI**$^+$ (m/z)：$[M+H]^+$；實測值：514。

步驟3

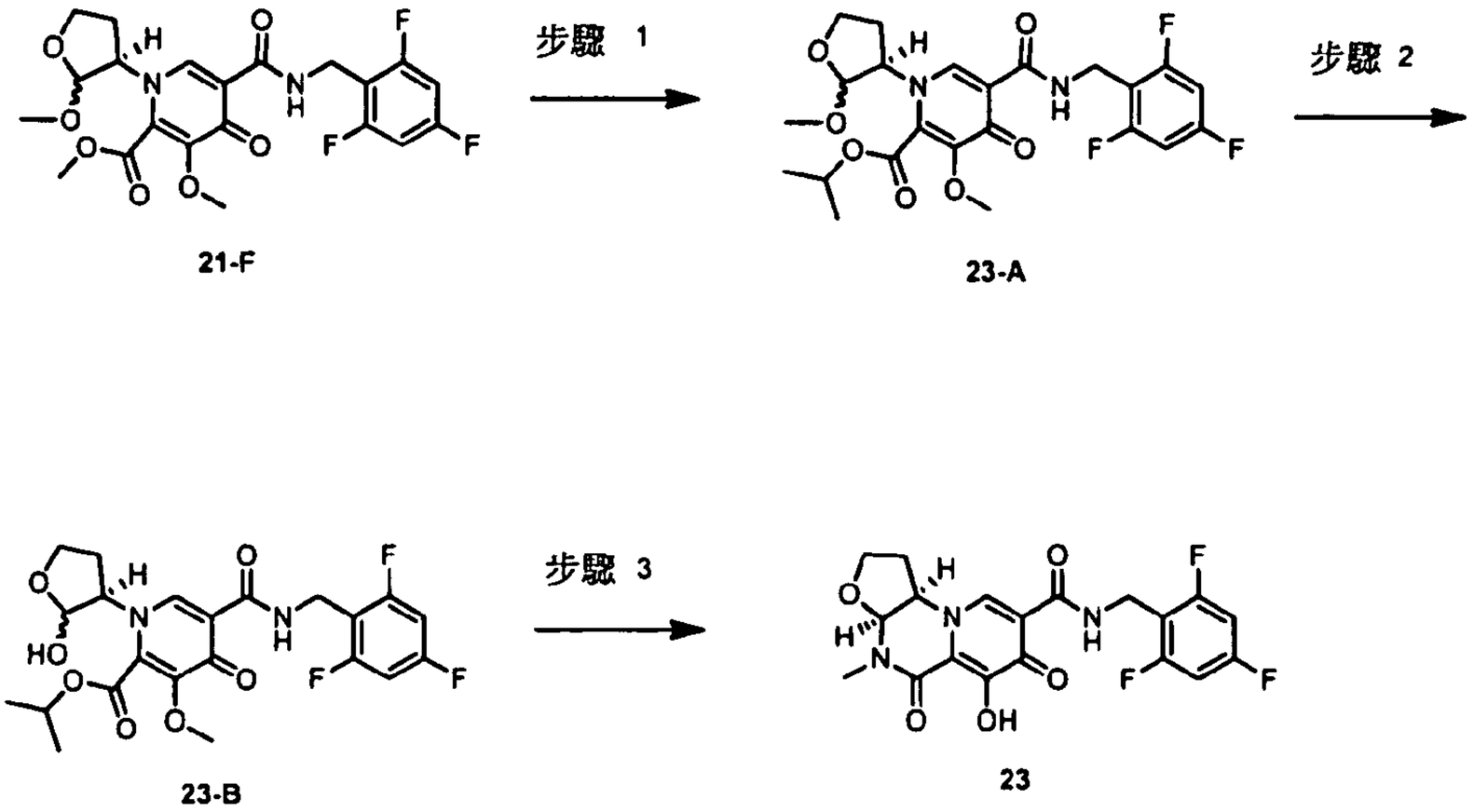
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物22-D (0.10克，0.19毫莫耳) 之TFA(2毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉CombiFlash (12克管柱，舊的匣(used cartridge))使用EtOAc-20% MeOH之EtOAc液作為洗提液予以純化，即得化合物22。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 11.70 (s，1H)，10.65 - 10.18 (m，1H)，8.27 (s，1H)，7.26 (m，1H)，6.90 (td，J = 9.7，6.4 Hz，1H)，4.89 (s，1H)，4.60 (d，J = 6.0 Hz，2H)，4.09 (dd，J = 11.4，2.6 Hz，1H)，3.96 - 3.66 (m，2H)，2.68 (s，1H)，2.15 - 1.43 (m，6H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，氯仿-d) δ 120.53 - -120.85 (m，1F)，-134.68 - -136.79 (m，1F)，-142.26 - -144.11 (m，1F)。LCMS-ESI^{+} (*m/z*)：$[M+H]^{+}$ 實測值：424。

實例 23

化合物23之製備



23



步驟1

將醯胺21-F (0.102克，0.217毫莫耳)之2-甲基-THF (1毫升)液以異丙醇鋰之THF溶液(0.119毫升，2 M溶液，0.239毫莫耳)處理，加蓋，再於室溫攪拌。數分鐘後，將另外之異丙醇鋰之THF液(0.109毫升，2 M溶液，0.217毫莫耳)加入。3小時後，將反應混合物分配於二氯甲烷與0.5 M HCl之間。分層，再將水性層以二氯甲烷再度萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，即得異丙酯23-A，其係以粗製方式帶至下一步驟：**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$　　$C_{23}H_{26}F_3N_2O_7$之計算值499.17；

實測值：499.1。

步驟2

將　異丙酯23-A　(0.102克，0.205毫莫耳)　溶　於乙腈(1毫升)中，以甲磺酸(0.004毫升，0.06毫莫耳)、乙酸(0.1毫升)及水(0.009毫升，0.51毫莫耳)處理。將反應

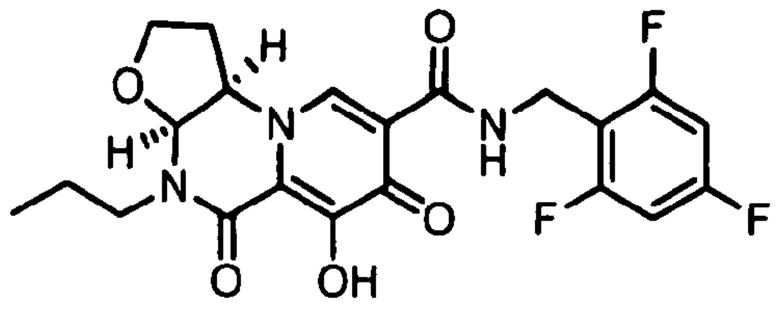
混合物加蓋，再於75°C攪拌16小時，即得粗製鄰位羥基內醚 23-B溶液：**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}F_3N_2O_7$之計算值：485.15；實測值：485.1。

步驟3

將一部分之得自步驟2的粗製鄰位羥基內醚溶液(0.5毫升溶液，0.1毫莫耳)以乙腈(0.3毫升)稀釋，以甲胺(0.200毫升，2M之THF液，0.40毫莫耳)處理，加蓋，再於50°C攪拌。2小時後，將反應混合物冷卻，再以溴化鎂(0.074克，0.4毫莫耳)處理。將混合物加蓋，再於50°C攪拌15分鐘，冷卻，再分配於二氯甲烷與0.5 M HCl之間。將有機層分離出，再於硫酸鈉上乾燥。過濾再於真空中濃縮後，將殘留物藉 prep HPLC(乙腈/水梯度，含0.1%TFA)予以純化，即得鏡像異構物混合物形式之期望化合物23：**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.34 (s，1H)，8.40 (s，1H)，6.66 (t，J = 8.3 Hz，2H)，5.39 (d，J = 5.4 Hz，1H)，4.80 - 4.58 (m，3H)，4.22 - 3.97 (m，2H)，3.13 (s，3H)，2.74 - 2.57 (m，1H)，2.22 - 2.04 (m，1H)。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{19}H_{17}F_3N_3O_5$之計算值：424.11；實測值：424.1。

實例 24

化合物24之製備

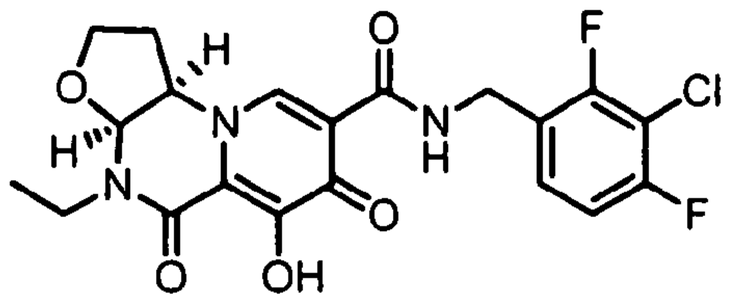


24

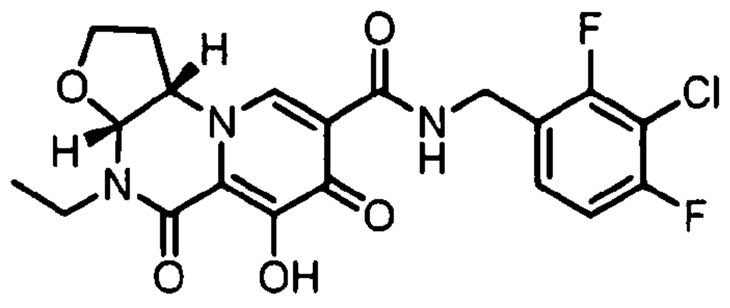
化合物24係以類似於化合物23之方法，於最終步驟於75°C使用丙胺取代甲胺製備，得鏡像異構物混合物形式之24。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 10.41 (s，1H)，8.44 (s，1H)，6.66 (t，J = 8.2 hz，2H)，5.44 (d，J = 5.2 Hz，1H)，4.82 - 4.52 (m，3H)，4.23 - 3.99 (m，2H)，3.76 - 3.58 (m，1H)，3.58 - 3.40 (m，1H)，2.77 - 2.57 (m，1H)，2.31 - 2.12 (m，1H)，1.87 - 1.56 (m，2H)，1.49 - 1.35 (m，1H)，0.98 (t，J = 7.4 Hz，3H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{20}H_{19}F_3N_3O_5$之計算值：452.14；實測值：452.1。

實例 25

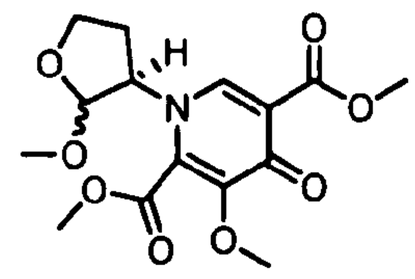
化合物25a及25b之製備



25a



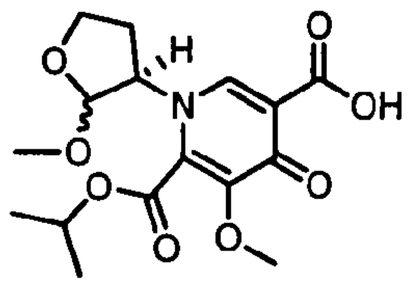
25b



21-E

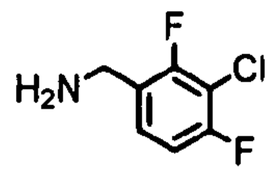
步驟1

步驟2

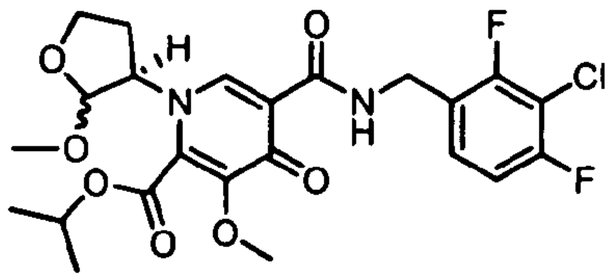


25-J

步驟3

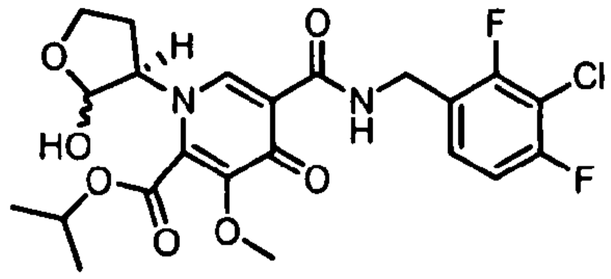


(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺



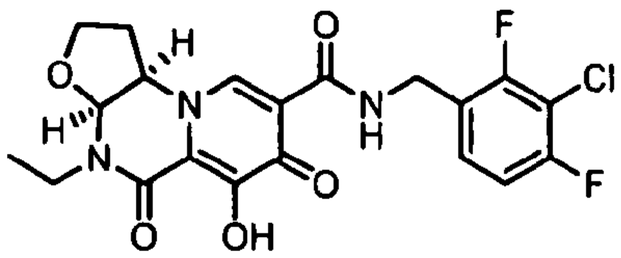
25-K

步驟 4



25-L

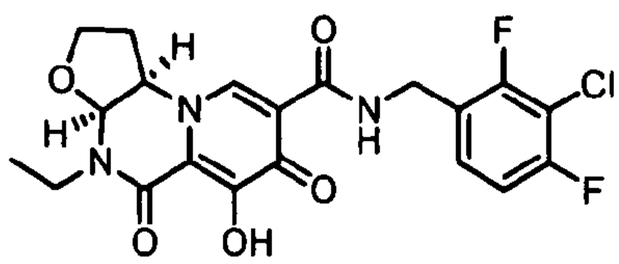
步驟5



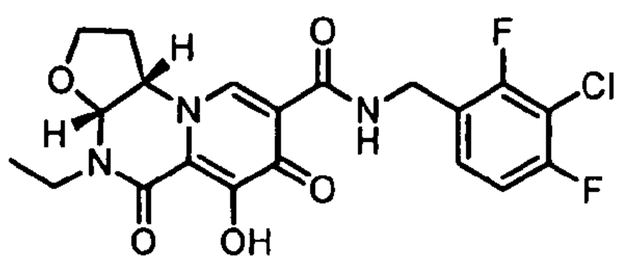
25

消旋混合物

手性分離



25a



25b

步驟 1及2

將二酯21-E (3.80克，11.1毫莫耳)於THF (14毫升)及甲醇(11毫升)中攪拌直至幾乎溶解為止。將氫氧化鋰(6.97毫升，2 M水性溶液，13.9毫莫耳)於約2小時期間分批加

入。攪拌另1小時後，將反應混合物以0.5 M HCl (35毫升)及乙酸乙酯(200毫升)處理。將有機層分離出。將水性層以鹽水處理，且以乙酸乙酯再度萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，以得粗製酸，接著：

CMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+　C14H18NO8之計算值：328.10；實測值：328.1。

於0°C將粗製酸(0.500克，1.53毫莫耳)之甲基-THF(6毫升)液加至異丙醇鋰溶液(藉將異丙醇(0.351毫升)之甲基-THF液以n-BuLi (1.528毫升，2.5M之己烷液)處理而製得)中。令反應混合物加溫至室溫。16小時後，將混合物分配於0.5 M HCl與乙酸乙酯之間。分層，再將水性層以乙酸乙酯再度萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，即得異丙酯25-J：

LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$　$C_{16}H_{22}NO_8$之計算值：356.13；實測值：356.1。

步驟3

將異丙酯25-J (0.543克，1.53毫莫耳)及(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(0.326克，1.83毫莫耳) 懸浮於乙腈中，再以DIEA (0.546毫升，3.06毫莫耳) 及HATU (0.697克，1.834毫莫耳)處理。將反應混合物加蓋，再於室溫攪拌。16小時後，將混合物濃縮，再分配於於乙酸乙酯與0.5 M HCl之間。分層，再 將水性層以乙酸乙酯再度萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。將殘留物藉於矽

膠上進行急驟層析(10-60%乙酸乙酯：己烷)予以純化，即得期望醯胺25-K：LCMS-ESI+ (m/z)：$[M+H]^+$ $C_{23}H_{26}ClF_2N_2O_7$之計算值：515.14；實測值：515.2。

步驟4及5

驟 4及5係以類似於化合物23步驟2及3之方法、於最終步驟使用乙胺取代甲胺進行，得鏡像異構物混合物，將其藉於ChiralPak AD-H管柱(EtOH)上進行手性HPLC予以分離，即得單一鏡像異構物25a及25b。

25a：**^{1}H NMR** (400 MHz， DMSO-d6) δ 12.81 (s，1H)， 10.40 (t， J = 6.2 Hz， 1H)， 8.54 (s， 1H)， 7.38 (td， J = 8.3， 6.2 Hz， 1H)， 7.29 (td， J = 8.7， 1.3 Hz， 1H)， 5.57 (d， J = 5.5 Hz， 1H)， 5.26 - 5.14 (m， 1H)， 4.68 - 4.48 (m， 2H)， 4.01 - 3.90 (m， 2H)， 3.64 - 3.42 (m， 2H)， 2.65 - 2.53 (m，1H)， 2.21 - 2.05 (m， 1H)， 1.16 (t， J = 7.1 Hz，3H)。

LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{20}H_{19}ClF_2N_3O_5$之計算值：454.2；實測值：454.1。

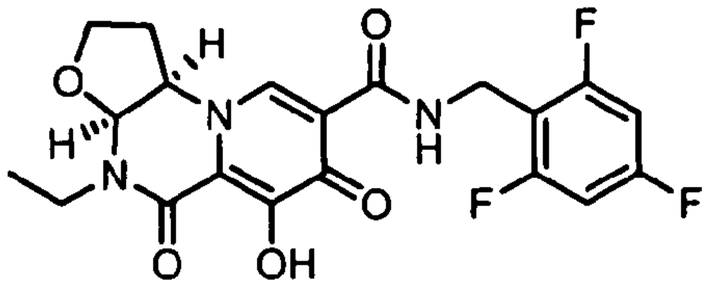
25b：**^{1}H NMR** (400 MHz， DMSO-d6) δ 12.81 (s，1H)， 10.40 (t， J = 6.4 Hz， 1H)， 8.54 (s， 1H)， 7.44 - 7.33 (m， 1H)， 7.29 (td， J = 8.7， 1.3 Hz，1H)， 5.57 (d， J = 5.6 Hz， 1H)， 5.20 (td， J = 9.8， 9.3， 5.7 Hz， 1H)， 4.68 - 4.49 (m， 2H)，

3.95 (m，2H)，3.63 - 3.44 (m，2H)，2.65 - 2.53 (m，1H)，2.20 - 2.07 (m，1H)，1.17 (t，J = 7.1 Hz，4H)。

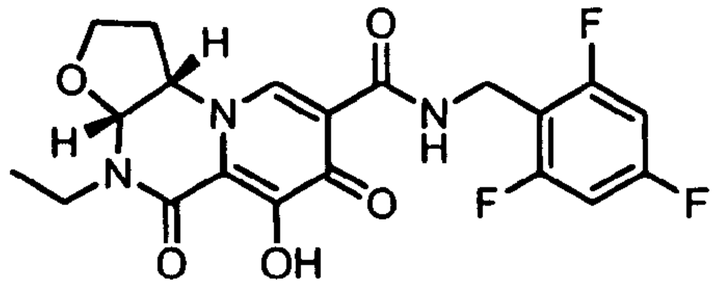
LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{20}H_{19}ClF_2N_3O_5$之計算值：454.2；實測值：454.1。

實例 26

化合物26a及26b之製備



26a



26b

化合物26a及26b係以類似於化合物23之方法、於最終步驟使用乙胺取代甲胺進行，即得鏡像異構物混合物，將其藉於ChiralPak AD-H管柱(EtOH)上進行手性HPLC予以分離，即得單一鏡像異構物26a 及26b。

26a：**^{1}H NMR** (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.79 (s，1H)，10.44 - 10.25 (m，1H)，8.52 (s，1H)，7.33 - 7.07 (m，2H)，5.56 (d，J = 5.4 Hz，1H)，5.29 - 5.09 (m，1H)，4.59 (dd，J = 14.6，5.2 Hz，1H)，4.50 (dd，J = 14.2，5.7 Hz，1H)，4.01 - 3.89 (m，2H)，3.61 - 3.42 (m，2H)，2.56 (s，1H)，2.09 (s，1H)，1.16 (t，J = 7.1 Hz，3H)。

LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{20}H_{18}F_3N_3O_5$之

計算值：438.13；實測值：438.2。

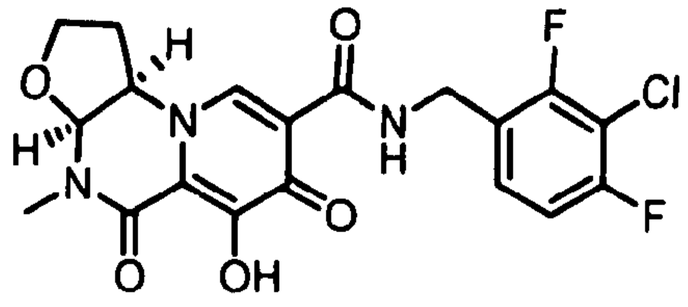
26b：**^{1}H NMR** (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.79 (s，1H)，10.35 (t，J = 6.0 Hz，1H)，8.52 (s，1H)，7.20 (t，J = 8.7 Hz，2H)，5.56 (d，J = 5.4 Hz，1H)，5.19 (td，J = 8.5，5.5 Hz，1H)，4.59 (dd，J = 14.8，6.0 Hz，1H)，4.50 (dd，J = 14.6，5.7 Hz，1H)，4.01 - 3.87 (m，2H)，3.63 - 3.42 (m，2H)，2.64 - 2.52 (m，1H)，2.20 - 2.04 (m，1H)，1.16 (t，J = 7.1 Hz，3H)。

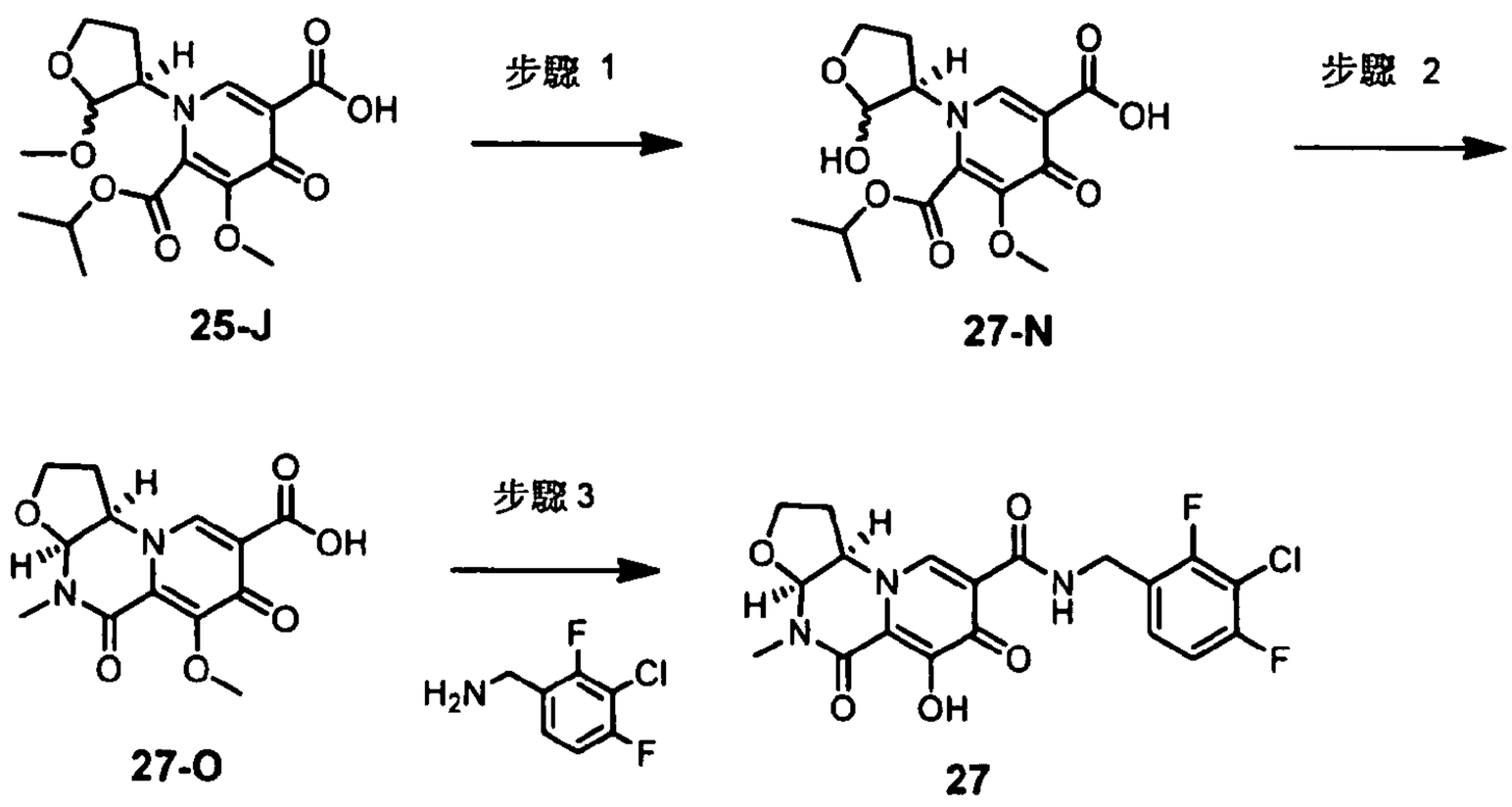
LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{20}H_{18}F_3N_3O_5$之

計算值：438.13；實測值：438.2。

實例　27

化合物27之製備





步驟1

將異丙酯25-J (0.232克，0.65毫莫耳)溶於含甲磺酸(0.013毫升)及水(0.002毫升)之乙腈(1.8毫升)及乙酸(0.2毫升)中。將混合物加蓋，再於75°C攪拌。16小時後，將反應混合物冷卻，得期望鄰位羥基內醚 27-N且以粗製方式帶至下一步驟：**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{15}H_{20}NO_8$之計算值：342.12；實測值：342.1。

步驟2

將得自前一步驟之粗製鄰位羥基內醚 27-N (0.119克，0.35毫莫耳)溶液(~1毫升)以碳酸鉀(0.097克，0.70毫莫耳)及甲胺(0.467毫升，2 M 之THF溶液，0.70毫莫耳)處

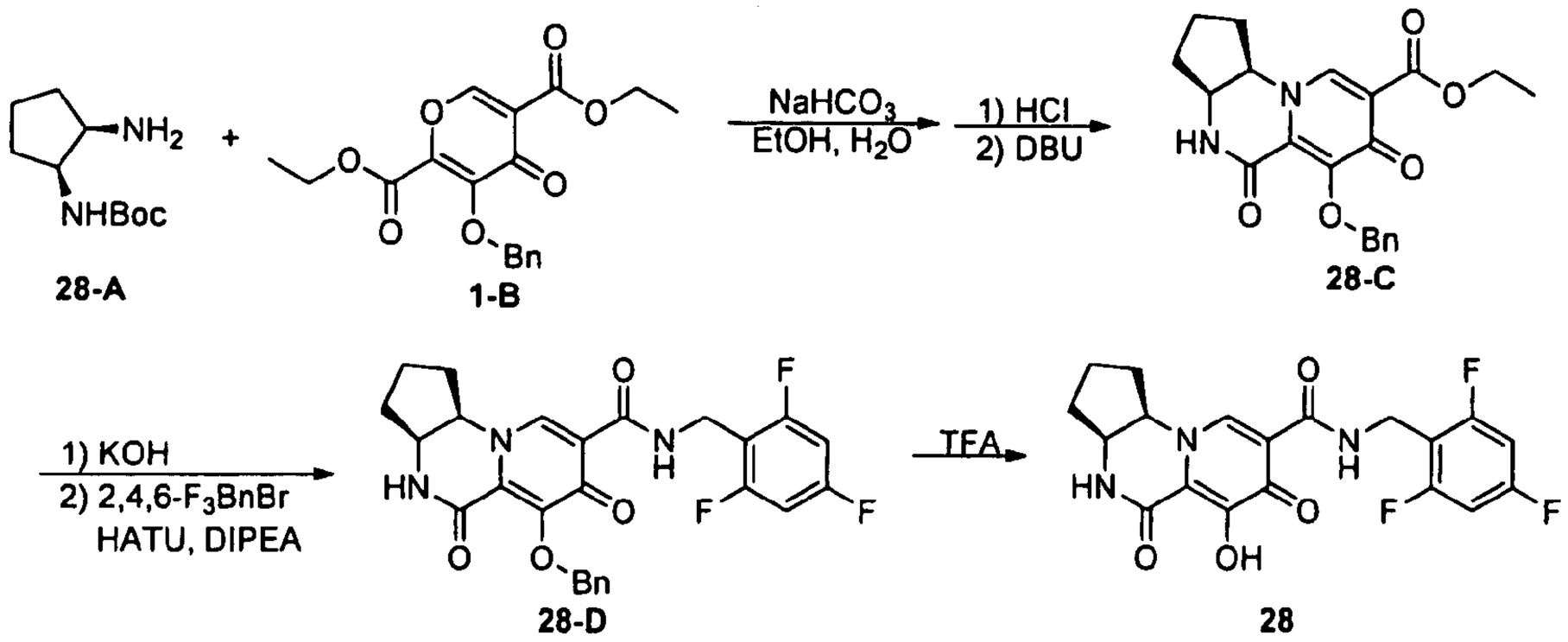
理，加蓋再於50°C攪拌。50分鐘後，將反應混合物冷卻，再以TFA(0.134毫升，1.7毫莫耳)處理。將混合物於矽膠上濃縮，再藉急驟層析(5%EtOH:二氯甲烷)予以純化，即得酸 27-O：**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{13}H_{15}N_2O_6$之計算值：295.09；實測值：295.1。

步驟3

將酸 27-O (0.044克，0.150毫莫耳)及(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(0.053克，0.30毫莫耳)懸浮於乙腈中，再以DIEA (0.053毫升，0.30毫莫耳)及HATU (0.068克，0.179毫莫耳)處理。將反應混合物於室溫攪拌數分鐘，再貯存於10°C。3天後，將粗製醯胺以溴化鎂(0.083克，0.45毫莫耳)處理，再於50°C攪拌10分鐘。將另一份乙腈(1毫升)及溴化鎂(0.041毫克)加入，再將混合物於50°C攪拌數分鐘。冷卻後，將反應混合物分配於二氯甲烷與0.5 M HCl之間。分層，再將有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。於矽膠上進行急驟層析(0-10%乙醇：二氯甲烷)，即得鏡像異構物混合物形式之期望產物27：**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{13}H_{15}N_2O_6$之計算值：440.08；實測值：440.2。

實例 28

化合物28之製備



步驟1

將化合物28-A (501毫克，2.502毫莫耳)、哌喃酮1-B (865毫克，2.498毫莫耳)、及$NaHCO_3$ (424毫克，5.047毫莫耳)之水(5毫升)及乙醇(5毫升)混合液於室溫攪拌。1.25小時後，將反應混合物以水稀釋，再以乙酸乙酯(x 2)萃取。將萃取物以水清洗後，將有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物於真空中乾燥30分鐘，溶於二氯甲烷(2毫升)中，再以4 N HCl之二噁烷液(6毫升)處理1小時。將溶液濃縮，與甲苯共蒸發(x 1)，再於真空中乾燥30分鐘。將殘留物及DBU (1.5毫升，10.03毫莫耳)之甲苯(15毫升)混合液於100°C浴攪拌。將混合物冷卻至室溫再以二氯甲烷溶解後，將溶液濃縮。將殘留物藉於矽膠(80克管柱)上使用乙酸乙酯- 20%甲醇之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物28-C。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.41 (s，1H)，7.66 - 7.53 (m，2H)，7.37 - 7.27 (m，3H)，6.69 (s，1H)，5.41 (d，J = 10.0 Hz，1H)，5.20 (d，J = 10.0 Hz，1H)，4.43 (q，J = 7.2 Hz，3H)，

4.14 (m，1H)，2.45 - 2.20 (m，2H)，2.11 - 1.80 (m，4H)，1.42 (t，J = 7.1 Hz，3H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{23}N_2O_5$之計算值：383.16；實測值：383.24。

步驟2

將反應物28-C (50毫克，0.131毫莫耳)之THF (1毫升)及乙醇(1毫升)混合液於室溫攪拌，再將1 N KOH (0.26毫升)加入。30分鐘後，將反應混合物以水稀釋再以乙醚清洗 (x 1)。將水性份以1 N HCl (0.3-0.4毫升)酸化後，將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再於真空中濃縮及乾燥以得粗製酸。將粗製酸、2,4,6-三氟苄胺(28毫克，0.174毫莫耳)、及HATU (76毫克，0.200毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.2毫升，1.148毫莫耳)加入。30分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、水(x 1)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(12克管柱)上使用乙酸乙酯作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物28-D。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.40 (s，1H)，8.48 (s，1H)，7.59 - 7.53 (m，2H)，7.32 (dddd，J = 12.2，7.0，4.5，2.3 Hz，3H)，6.74 - 6.60 (m，2H)，6.43 (s，1H)，5.37 (d，J = 10.2 Hz，1H)，5.20 (d，J = 10.1 Hz，1H)，4.75 - 4.58 (m，2H)，4.35 (s，1H)，4.07 (t，J = 4.1 Hz，1H)，2.31 (s

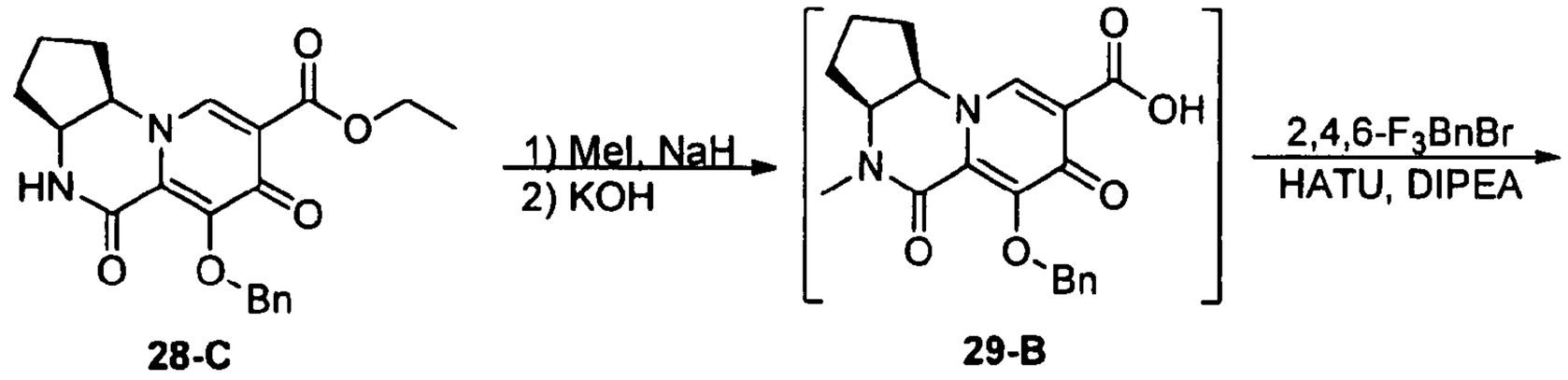
，1H)，2.11 - 1.77 (m，5H)。 ^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -109.05 (s，1F)，-111.85 (s，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$ $C_{26}H_{23}F_3N_3O_4$之計算值：498.16；實測值：498.10。

步驟3

於室溫將化合物28-D (35毫克，0.070毫莫耳)溶於三氟乙酸(1毫升)中，再於室溫攪拌。30分鐘後，將溶液濃縮再將殘留物溶於二氯甲烷中。將溶液以0.1 N HCl (x 1)清洗後，將水性份以二氯甲烷(x 2)萃取。將有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(12克管柱)上使用二氯甲烷-20%甲醇之二氯甲烷液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物28。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 12.35 (s，1H)，10.47 (t，J = 5.7 Hz，1H)，8.55 (s，1H)，7.40 (s，1H)，6.74 - 6.52 (m，2H)，4.70 (dd，J = 14.5，5.8 Hz，1H)，4.61 (dd，J = 14.5，5.6 Hz，1H)，4.52 (td，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.35 - 4.18 (m，1H)，2.32 (dq，J = 11.8，7.6，6.3 Hz，1H)，2.22 - 1.97 (m，3H)，1.90 (dq，J = 17.2，10.0，8.1 Hz，2H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -108.93 (ddd，J = 15.1，8.6，6.0 Hz，1F)，-112.07 (t，J = 6.9 Hz，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$ $C_{19}H_{17}F_3N_3O_4$之計算值：408.12；實測值：408.12。

實例 **29**

化合物29之**製備**



28-C **29-B** **29-C** **29**

步驟1

於室溫將60% NaH (30毫克，0.75毫莫耳)加至化合物28-C (129毫克，0.337毫莫耳)之THF (3毫升)混合液中。5分鐘後，將MeI (0.03毫升，0.482毫莫耳)加入。於室溫攪拌1小時後，將水(~3毫升)加至混合物中。~15分鐘後，將1 N KOH (0.5毫升)加入以完成水解反應。10分鐘後，將反應混合物以水稀釋，再以乙醚清洗(x 1)。將水性份以 1 N HCl (~1毫升)酸化，再將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將萃取物以水(x 1)清洗後，將萃取物結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮以得粗製酸29-B。將粗製酸29-B、2,4,6-三氟苄胺(75毫克，0.465毫莫耳)、及HATU (195毫克，0.513毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.55毫升，3.158毫莫耳)加入。30分鐘後，將反應混合物以乙

酸乙酯稀釋， 以飽和NH_4Cl (x 2)、水(x 1)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(12克管柱)上使用乙酸乙酯作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得126毫克部分純化之化合物29-C。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{27}H_{25}F_3N_3O_4$之計算值：512.18；實測值：512.16。

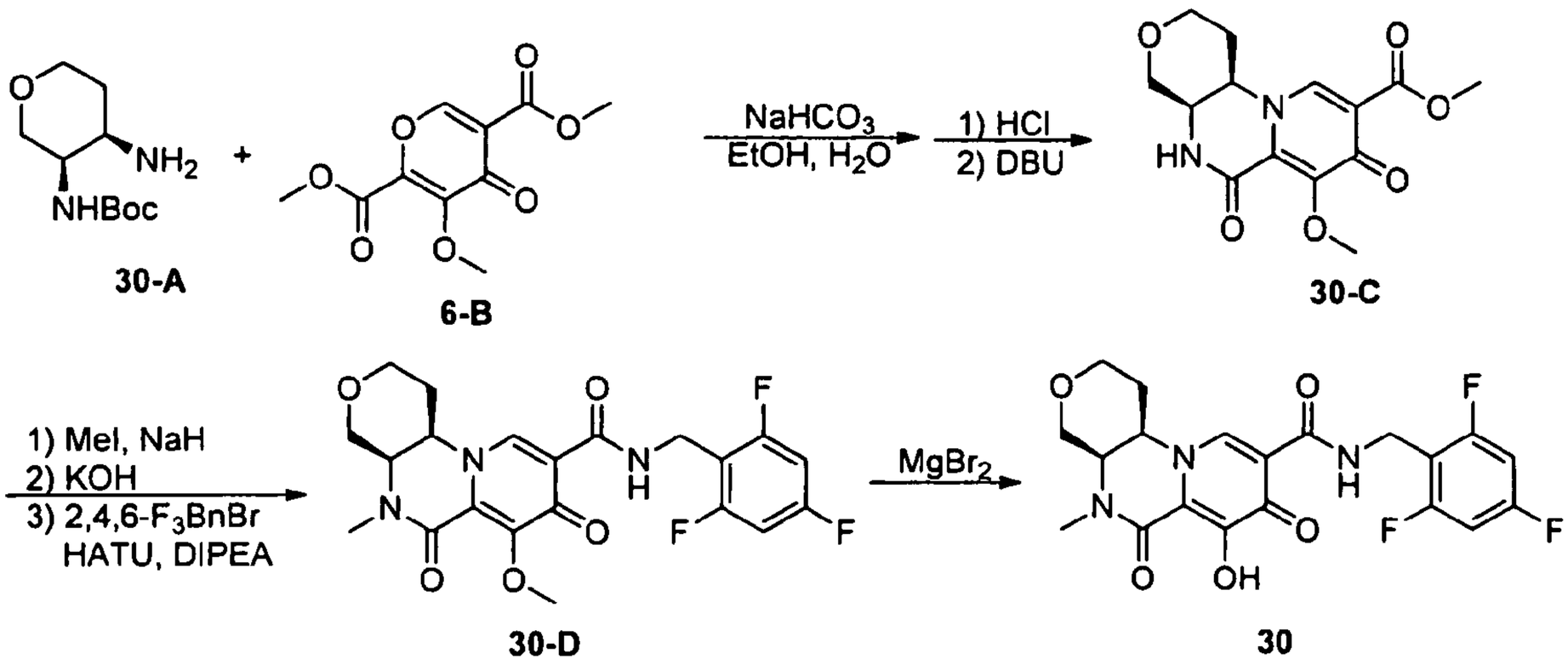
步驟2

於室溫將部分純化之化合物29-C (126毫克)溶於TFA(1.5毫升)中，再於室溫攪拌。 30分鐘後，將溶液濃縮，再將殘留物溶於DMF中，其後過濾(~2.8毫升)。將溶液注至製備HPLC上。將結合之期望產物流份濃縮以移除大部分的乙腈，再將產物以二氯甲烷(x 2)萃取，將萃取物以將萃取物以水(x 1)清洗，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮，即得化合物29。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 12.79 (s，1H)，10.42 (t，J = 5.7 Hz，1H)，8.38 (s，1H)，6.78 - 6.45 (m，2H)，4.69 (dd，J = 14.5，5.8 Hz，1H)，4.64 - 4.55 (m，1H)，4.50 (q，J = 6.9 Hz，1H)，4.10 (q，J = 4.6 Hz，1H)，3.11 (s，3H)，2.31 (dq，J = 14.0，7.3 Hz，1H)，2.10 (dt，J = 7.3，4.4 Hz，2H)，1.99 (m，1H)，1.91 - 1.76 (m，2H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -109.22 (p，J = 7.7 Hz，1F)，-111.83 - -112.22 (m，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{20}H_{19}F_3N_3O_4$之計算值：422.13；

實測值：422.19。

實例 30

化合物30之製備



步驟1

將化合物30-A (553毫克，2.556毫莫耳)、哌喃酮6-B (619毫克，2.556毫莫耳)、及$NaHCO_3$ (435毫克，5.178毫莫耳)之水(5毫升)及乙醇(5毫升)之混合液於室溫攪拌。30分鐘後，將反應混合物濃縮以移除大部分的溶劑，再將殘留物與二氯甲烷(約40毫升)混合，再強烈攪拌其後乾燥($MgSO_4$)。將乾燥之溶液濃縮。將殘留物溶於二氯甲烷(2毫升)中，再以4 N HCl之二噁烷液(6毫升)處理。40分鐘後，將混合物於真空中濃縮及乾燥過夜。將殘留物及DBU (1.9毫升，12.71毫莫耳)之甲苯(19毫升)混合液於100°C攪拌。30分鐘後，將反應混合物冷卻至室溫，溶於二氯甲烷中，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(40克管柱)上使用乙酸乙

酯- 20%甲醇之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化以得不純之化合物30-C。將不純之化合物30-C溶於DMF中，再藉製備HPLC予以純化，即與三氟乙酸成1:1混合物形式之化合物30-C。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.92 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.67 (s，1H)，4.51 (dt，J = 12.2，4.1 Hz，1H)，4.21 - 4.04 (m，3H)，3.95 (s，3H)，3.84 (s，3H)，3.73 (d，J = 12.8 Hz，1H)，3.54 (td，J = 12.3，2.2 Hz，1H)，2.24 (qd，J = 12.6，4.8 Hz，1H)，1.94 (dd，J = 13.1，4.9 Hz，1H)。 **LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{14}H_{17}N_2O_6$之計算值：309.11；實測值：309.17。

步驟2

於室溫將THF (3毫升)加至化合物30-C、TFA(85毫克，0.201毫莫耳)及60% NaH (40毫克，1毫莫耳)之混合物中。5分鐘後，將MeI (0.04毫升，0.643毫莫耳)加入。於室溫攪拌約40分鐘後，將DMF (1毫升)加入。將混合物於室溫攪拌過夜後，將1 N HCl (~1.5毫升)加至反應混合物中，再將所得混合物濃縮至幾乾以得粗製酸。將粗製酸、2,4,6-三氟苄胺(96毫克，0.596毫莫耳)、及HATU (204毫克，0.537毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.5毫升，2.871毫莫耳)加入。30分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、水(x 1)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥

(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(12克管柱)上使用乙酸乙酯-20% 甲醇之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物30-D。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.37 (d，J = 7.3 Hz，1H)，8.46 (s，1H)，6.81 - 6.54 (m，2H)，4.63 (d，J = 5.6 Hz，2H)，4.34 (d，J = 11.1 Hz，1H)，4.31 - 4.22 (m，1H)，4.02 (s，3H)，4.01 - 3.92 (m，1H)，3.86 (d，J = 3.2 Hz，1H)，3.65 (dd，J = 13.4，1.9 Hz，1H)，3.62 - 3.55 (m，1H)，3.22 (s，3H)，2.23 (qd，J = 10.8，4.5 Hz，1H)，2.01 - 1.90 (m，1H)。^{19}F NMR (377 MHz，氯仿-d) δ -108.92 (s，1F)，-112.01 (s，2F)。 **LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{21}F_3N_3O_5$之計算值：452.14；實測值：452.11。

步驟3

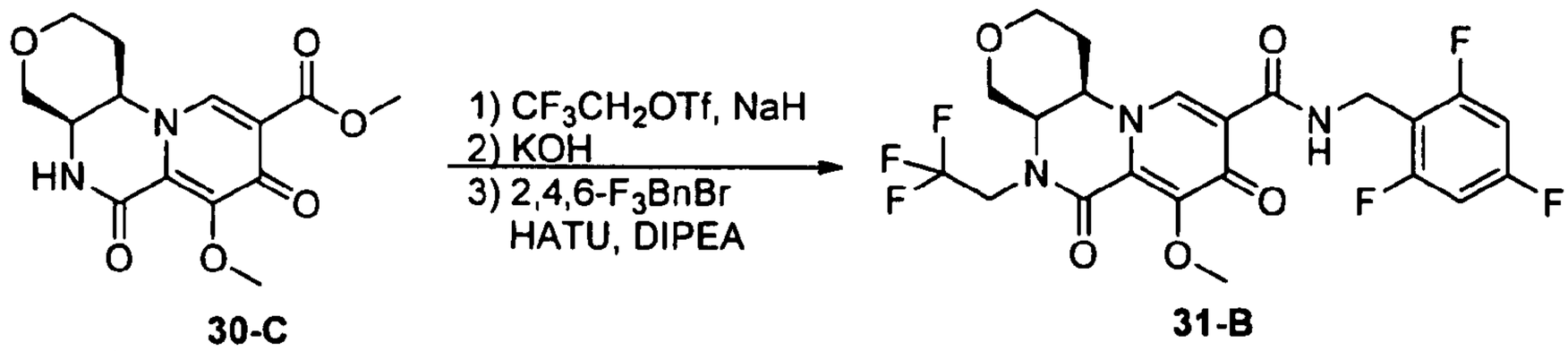
於室溫將$MgBr_2$(60毫克，0.326毫莫耳)加至化合物30-D (48毫克，0.106毫莫耳)之MeCN (3毫升)溶液中，再將所得混合物於50°C攪拌。30分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N HCl (~1毫升)加入以使混合物成溶液，再以水稀釋，其後將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(12克管柱)上使用乙酸乙酯-20% 甲醇之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物30。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.37 (d，J = 7.3 Hz，1H)，8.46 (s，1H)，6.81 - 6.54 (m，2H)，4.63 (d，J = 5.6 Hz，2H)，4.34 (d，J =

11.1 Hz，1H)，4.31 - 4.22 (m，1H)，4.02 (s，3H)，4.01 - 3.92 (m，1H)，3.86 (d，J = 3.2 Hz，1H)，3.65 (dd，J = 13.4，1.9 Hz，1H)，3.62 - 3.55 (m，1H)，3.22 (s，3H)，2.23 (qd，J = 10.8，4.5 Hz，1H)，2.01 - 1.90 (m，1H)。

^{19}F NMR (377 MHz，氯仿-d) δ -108.92 (s，1F)，-112.01 (s，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$　　$C_{20}H_{19}F_3N_3O_5$之計算值：438.13；實測值：438.29。

實例 **31**

化合物31之製備



30-C　　**31-B**　　**31**

步驟1

於室溫將THF (2毫升)及DMF (0.5毫升)加至化合物30-C (97毫克，0.230毫莫耳)及60% NaH (46毫克，1.15毫莫耳)之混合物中。5分鐘後，將CF_3CH_2OTf (0.1毫升，0.694毫莫耳)加入。於室溫攪拌~40分鐘後，將另外之DMF (1毫

升)加入。2小時後，將水(~2毫升)加至反應混合物中，於室溫約15分鐘後，將混合物於冰浴中攪拌，同時將1 N KOH (0.5毫升)加入。約30分鐘後，將所得混合物以1 N HCl (2毫升)酸化，再濃縮至幾乾以得粗製酸。

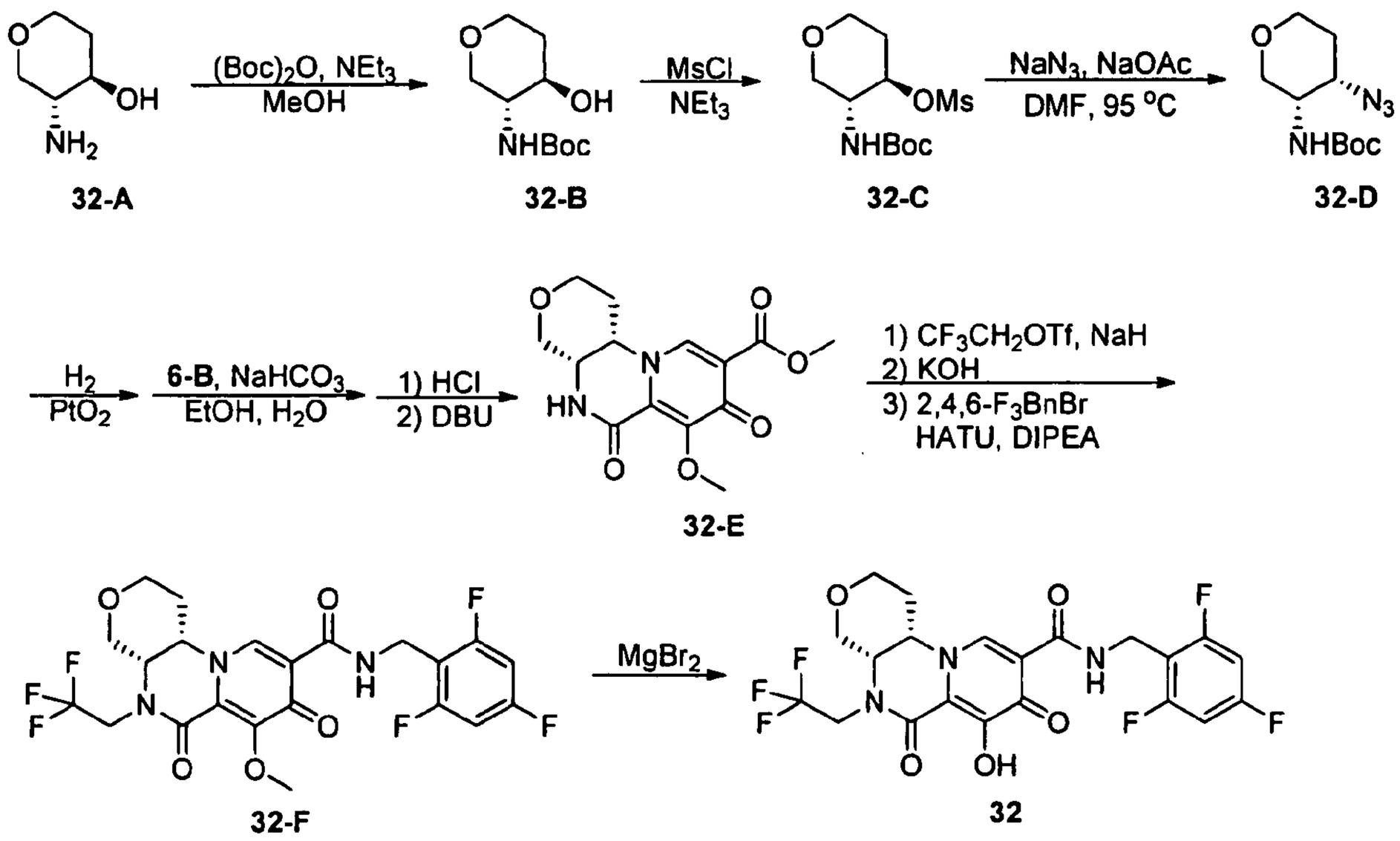
將粗製酸、2,4,6-三氟苄胺(96毫克，0.596毫莫耳)、及HATU (272毫克，0.715毫莫耳) 之二氯甲烷(3毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.5毫升，2.871毫莫耳)加入。30分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、水(x 1)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(12克管柱)上使用乙酸乙酯-20% 甲醇之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得31-B，其含有 10~15%雜質。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.30 (s，1H)，8.49 (s，1H)，6.64 (t，J = 8.1 Hz，2H)，5.16 (dq，J = 18.5，9.5 Hz，1H)，4.71 - 4.50 (m，2H)，4.43 (dt，J = 11.8，3.6 Hz，1H)，4.34 (d，J = 14.7 Hz，1H)，4.06 (s，1H)，4.02 (s，4H)，3.79 (dq，J = 16.3，8.2 Hz，1H)，3.69 (d，J = 14.3 Hz，1H)，3.62 (dd，J = 11.9，2.6 Hz，1H)，2.23 - 2.07 (m，1H)，1.97 (dd，J = 12.4，4.0 Hz，1H)。 ^{19}F NMR (377 MHz，氯仿-d) δ -69.91 (t，J = 8.8 Hz，3F)，-71.39 ，-73.29 ，-108.51 (s，1F)，-112.21 (t，J = 7.0 Hz，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}F_6N_3O_5$之計算值：520.13；實測值：520.22。

步驟2

於室溫將$MgBr_2$ (34毫克，0.185毫莫耳)加至反應物31-B (32毫克，0.062毫莫耳)之MeCN (3毫升)溶液中，再將所得混合物於50°C攪拌。 30分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N HCl加入使混合物成溶液(~1毫升)。將所得溶液以水進一步稀釋，其後將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉製備HPLC予以純化，再凍乾，即得與CF_3COOH成1:1混合物形式之化合物31。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.50 (t，J = 5.8 Hz，1H)，8.59 (s，1H)，6.67 (t，J = 8.1 Hz，2H)，5.09 (dq，J = 18.3，9.2 Hz，1H)，4.72 (dd，J = 14.5，5.4 Hz，1H)，4.63 (dd，J = 14.5，5.2 Hz，1H)，4.43 (t，J = 13.0 Hz，2H)，4.13 (s，1H)，4.06 (d，J = 11.8 Hz，1H)，3.80 (dq，J = 17.1，9.1，8.6 Hz，1H)，3.75 - 3.58 (m，2H)，2.16 (s，1H)，1.94 (d，J = 13.9 Hz，1H)。^{19}F NMR (377 MHz，氯仿-d) δ -69.07 (t，J = 8.6 Hz，3F)，-76.38 (s，3F)，-108.45 (m，1F)，-112.06 (m，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{18}F_6N_3O_5$之計算值：506.12；實測值：506.33。

實例 32

化合物32之製備



步驟 1

將化合物32-A (2010毫克，17.160毫莫耳)及Boc_2O (4128毫克，18.910毫莫耳)之甲醇(40毫升)溶液於0°C攪拌，同時將NEt_3 (2.9毫升，20.81毫莫耳)加入。將所得混合物於0°C攪拌2小時，然後於室溫攪拌17小時。將溶液濃縮，再將殘留物溶於乙酸乙酯中，其後以水(x 2)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(120克管柱)上使用己烷-乙酸乙酯作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物32-B。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.67 (s，1H)，4.01 (dd，J = 11.3，4.2 Hz，1H)，3.91 (dt，J = 11.7，4.5 Hz，1H)，3.65 (q，J = 7.1，6.6 Hz，1H)，3.47 (br，1H)，3.44 (ddd，J = 12.0，9.4，3.1 Hz，1H)，3.24 - 3.08 (m，1H)，2.01 (dtd，J = 13.7，4.7，3.1 Hz，1H)，1.64

(dtd，J = 13.4，9.1，4.3 Hz，1H)，1.45 (s，9H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H-C_4H_8]^+$ $C_6H_{12}NO_4$之計算值：162.08；實測值：161.93。

步驟2

將化合物32-B (2493毫克，11.47毫莫耳)及三乙胺(1.95毫升，13.99毫莫耳)之二氯甲烷(40毫升)溶液於0°C攪拌，同時將甲磺醯氯 (1毫升，12.92毫莫耳)逐滴加入。於0°C20分鐘後，將混合物於室溫攪拌30分鐘。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，再以水清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮，於真空乾燥後，即得化合物32-C 。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.96 (s，1H)，4.74 (td，*J* = 6.7，4.0 Hz，1H)，4.00 (dd，*J* = 11.9，3.6 Hz，1H)，3.86 (ddd，*J* = 11.5，7.7，3.5 Hz，1H)，3.66 (s，1H)，3.60 (ddd，*J* = 11.4，6.6，3.9 Hz，1H)，3.45 (dd，*J* = 11.9，5.9 Hz，1H)，3.09 (s，3H)，2.19 (ddd，*J* = 12.2，8.0，4.0 Hz，1H)，1.93 (d，*J* = 13.3 Hz，1H)，1.45 (s，9H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H-C_4H_8]^+$ $C_7H_{14}NO_6S$之計算值：240.05；實測值：239.73。

步驟3

將化合物32-C (3389毫克，11.47毫莫耳)、乙酸鈉(1890毫克，23.04毫莫耳)、及疊氮化鈉(1496毫克，23.01

毫莫耳)之DMF (20毫升)混合液於95°C浴攪拌6.5 小時。將混合物以水稀釋，再將產物以乙酸乙酯(x 2)萃取。將萃取物以水(x 1)清洗後，將其結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(120克管柱)上使用己烷-乙酸乙酯作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物32-D。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.82 (s，1H)，3.89 (m，2H)，3.74 m，1H)，3.62 (dt，J = 9.6，4.9 Hz，2H)，3.51 (dd，J = 11.4，7.5 Hz，1H)，2.01 - 1.82 (m，2H)，1.46 (s，9H)。

步驟4

將化合物32-D (2.066克，8.528毫莫耳)及PtO_2 (201毫克，0.885毫莫耳)之乙醇(30毫升)混合液於H_2氣氛下攪拌。2.5小時後，將混合物通過矽藻土(celite)過濾。將矽藻土(celite)墊以乙醇(~10毫升)清洗後，將濾液及清洗液濃縮以得粗製胺。

將粗製胺、化合物6-B (2070毫克，8.547毫莫耳)、及碳酸氫鈉(1432毫克，17.05毫莫耳) 之水(~15毫升)及乙醇(~20毫升)混合液於室溫攪拌。30分鐘後，將反應混合物濃縮以移除大部分的溶劑，再將殘留物溶於二氯甲烷(~100毫升)中。將所得混合物乾燥($MgSO_4$)後，再濃縮，將殘留物溶於二氯甲烷(8毫升)中，再以4 N HCl之二噁烷液(24毫升)處理。於室溫攪拌2.5小時後，將混合物於真空中濃縮及乾燥。

將殘留物及DBU (6.4毫升，42.64毫莫耳)溶於MeOH (50毫升)中，再於室溫攪拌20分鐘。以甲苯(~20毫升)稀釋後，將溶液濃縮 ，再藉於矽膠(120克管柱)上使用乙酸乙酯- 20% 甲醇之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物32-E。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.27 (d，J = 1.3 Hz，1H)，6.98 (s，1H)，4.43 - 4.29 (m，1H)，4.17 - 4.08 (m，2H)，4.08 - 4.05 (m，2H)，4.03 (s，3H)，3.90 (s，3H)，3.72 (dd，J = 13.1，1.6 Hz，1H)，3.53 (td，J = 12.4，2.2 Hz，1H)，2.26 (qd，J = 12.7，4.9 Hz，1H)，1.93 (dd，J = 13.3，4.8 Hz，1H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$ $C_{14}H_{17}N_2O_6$之計算值：309.11；實測值：309.06。

步驟5

於室溫將THF (4毫升)及DMF (2毫升)加至化合物32-E (251毫克，814毫莫耳)及60% NaH (132毫克，3.300毫莫耳)之混合物中。5分鐘後，將CF_3CH_2OTf (0.35毫升，2.429毫莫耳)加入。於室溫攪拌 ~30分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，同時將1 N KOH (2毫升)加入。10分鐘後，將所得混合物以濃HCl (~0.45毫升)酸化，再濃縮至幾乾以得粗製酸。

將粗製酸、2,4,6-三氟苄胺(153毫克，0.950毫莫耳)、及HATU (626毫克，1.647毫莫耳) 之二氯甲烷(7毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (1毫升，5.741毫莫耳)加

入。30分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、水(x 1)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、水(x 1)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(40克管柱)上使用己烷 - 乙酸乙酯- 20% 甲醇之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物32-F。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.29 (t，J = 5.3 Hz，1H)，8.44 (s，1H)，6.77 - 6.50 (m，2H)，5.15 (dq，J = 18.4，9.5 Hz，1H)，4.72 - 4.56 (m，2H)，4.33 (d，J = 14.4 Hz，2H)，4.09 - 3.98 (m，2H)，4.02 (s，3H)，3.79 (dq，J = 16.3，8.3 Hz，1H)，3.72 - 3.65 (m，1H)，3.65 - 3.59 (m，1H)，2.28 - 2.09 (m，1H)，2.02 - 1.92 (m，1H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -69.87 (t，J = 8.8 Hz，3F)，-108.85 (p，J = 7.5 Hz，1F)，-112.05 (t，J = 6.9 Hz，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}F_6N_3O_5$之計算值：520.13；實測值：520.34。

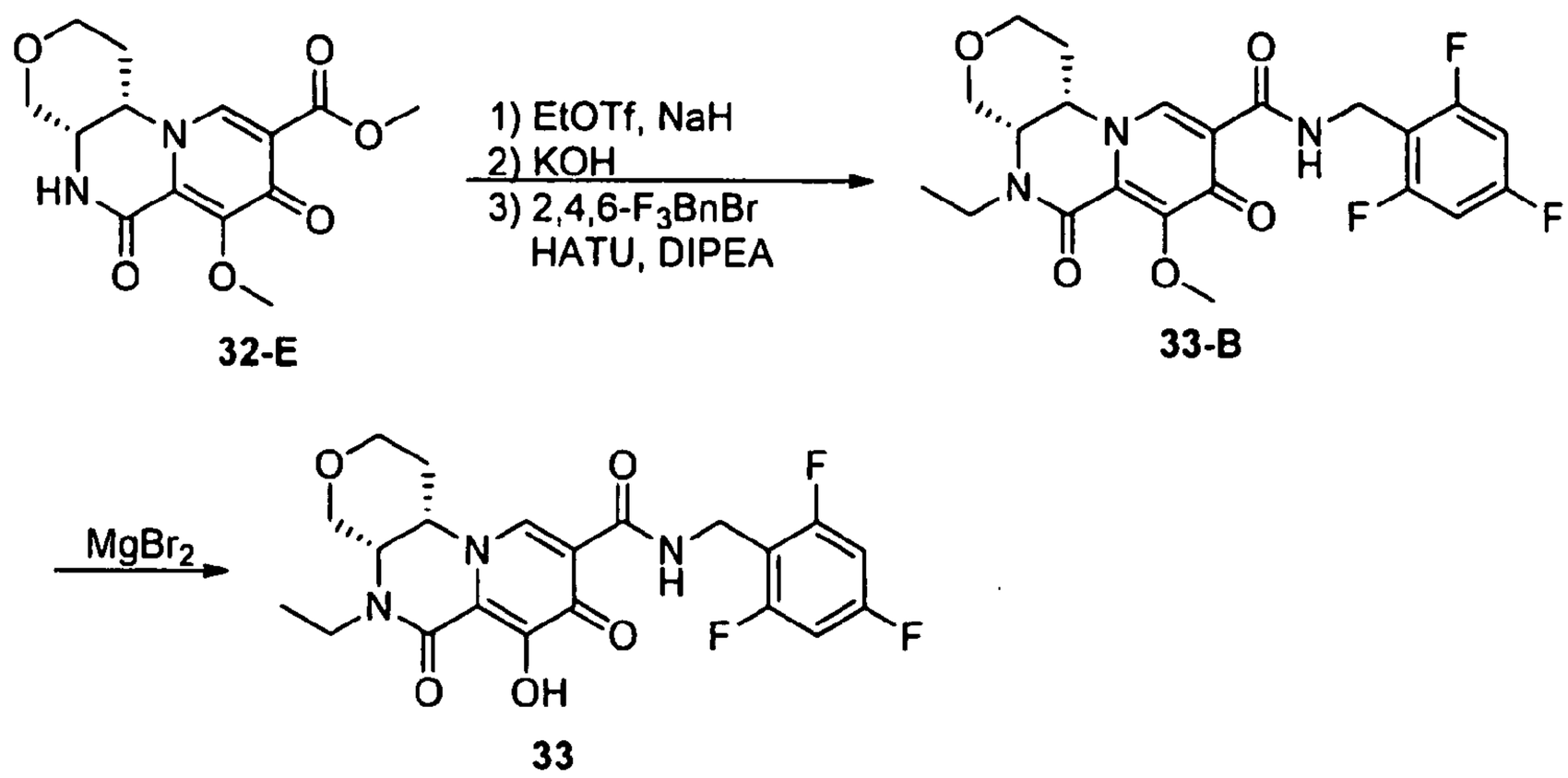
步驟6

於室溫將$MgBr_2$ (129毫克，0.701毫莫耳)加至化合物32-F (139毫克，0.268毫莫耳)之MeCN (3毫升)溶液中，再將所得混合物於50°C浴攪拌30分鐘。將反應混合物於0°C攪拌再將1 N HCl (~1毫升)加入使混合物成溶液。將所得溶液以水進一步稀釋，其後將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽

膠(24克管柱)上使用二氯甲烷 - 20% MeOH之二氯甲烷液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物32。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 11.84 (s，1H)，10.27 (t，J = 5.9 Hz，1H)，8.41 (s，1H)，6.83 - 6.49 (m，2H)，5.08 (dq，J = 15.6，9.2 Hz，1H)，4.76 - 4.54 (m，2H)，4.45 (s，1H)，4.39 (d，J = 14.0 Hz，1H)，4.21 - 4.12 (m，1H)，4.08 - 4.00 (m，1H)，3.80 (dt，J = 15.9，8.0 Hz，1H)，3.75 - 3.60 (m，2H)，2.17 (d，J = 12.8 Hz，1H)，1.93 (d，J = 13.0 Hz，1H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -69.10 (t，J = 8.5 Hz，3F)，-108.95 (s，1F)，-111.36 - -112.46 (m，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{18}F_6N_3O_5$之計算值：506.12；實測值：506.31。

實例 **33**

化合物33之製備



步驟 1

於室溫將THF (2毫升)及DMF (1毫升)加至化合物32-E (132毫克，428毫莫耳)及60% NaH (75毫克，1.875毫莫耳)之混合物中。5分鐘後，將EtOTf (0.17毫升，1.311毫莫耳)加入。1小時後，將另外之60% NaH (35毫克，0.875毫莫耳)及EtOTf (0.08毫升，0.617毫莫耳)加入。30分鐘後，將水(0.5毫升)加至反應混合物中。30分鐘後，將反應混合物濃縮，再將殘留物與甲苯(x 1)共蒸發以得粗製酸。

將粗製酸、2,4,6-三氟苄胺(833毫克，0.515毫莫耳)、及HATU (327毫克，0.860毫莫耳) 之二氯甲烷(4毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.55毫升，3.158毫莫耳)加入。30分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、水(x 1)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉製備HPLC予以純化，再將含產物之流份集結再濃縮以移除MeCN。將餘留之水性混合物以碳酸氫鈉中和，以鹽水稀釋，再將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將萃取物以水(x 1)清洗後，將有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮即得化合物33-B。

^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.51 - 10.17 (m，1H)，8.44 (s，1H)，6.66 (t，J = 8.1 Hz，2H)，4.74 - 4.54 (m，2H)，4.33 (dt，J = 8.2，3.6 Hz，1H)，4.11 (dt，J = 15.3，7.6 Hz，1H)，4.03 (s，3H)，4.01 (m，1H)，3.84 (dq，J = 8.2，5.0，3.8 Hz，2H)，3.67 (dtd，J = 11.9，8.9，7.7，4.1 Hz，2H)，3.37 (dq，J = 14.2，7.1 Hz，1H)

，2.37 (dtd，J = 13.3，9.0，4.0 Hz，1H)，2.05 (dd，J = 8.0，3.9 Hz，1H)，1.23 (t，J = 7.1 Hz，3H)。^{19}F 19F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -108.99 (p，J = 7.5 Hz，1F)，-111.82 - -112.20 (m，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{23}F_3N_3O_5$之計算值：466.16；實測值：466.24。

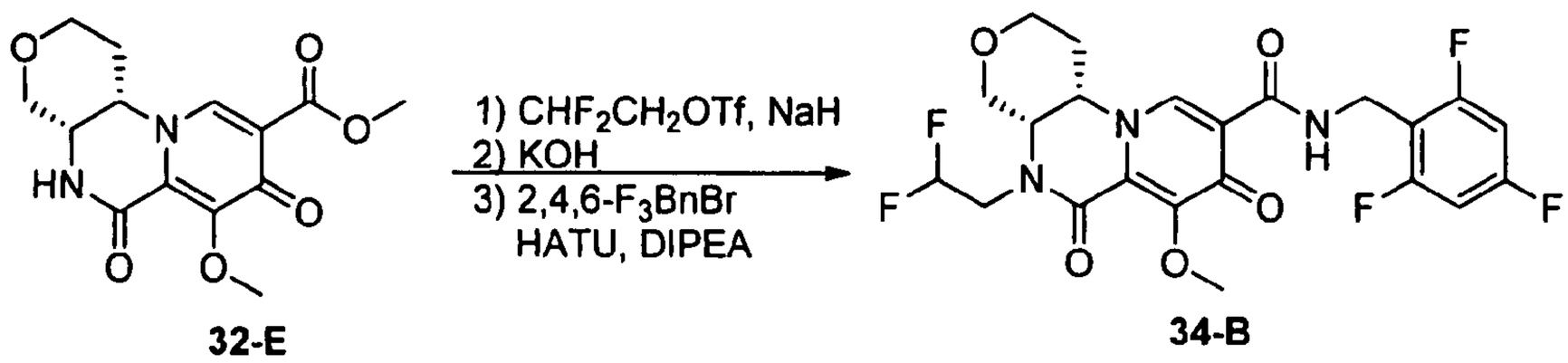
步驟2

於室溫將$MgBr_2$ (34毫克，0.185毫莫耳)加至化合物33-B (32毫克，0.062毫莫耳)之MeCN (3毫升)溶液中，再將所得混合物於50°C浴攪拌。30分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N HCl (~1毫升)加入使混合物成溶液。將所得溶液以水進一步稀釋，其後將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉製備HPLC予以純化，再凍乾，即得與CF_3COOH成1:1混合物形式之化合物33。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.57 (d，J = 6.5 Hz，1H)，8.56 (s，1H)，6.67 (dd，J = 8.8，7.5 Hz，2H)，4.76 - 4.57 (m，2H)，4.43 (dt，J = 10.7，4.0 Hz，1H)，4.26 (d，J = 13.6 Hz，1H)，4.15 (dq，J = 14.6，7.3 Hz，1H)，4.05 - 3.92 (m，2H)，3.76 - 3.61 (m，2H)，3.42 (dq，J = 14.2，7.0 Hz，1H)，2.40 - 2.16 (m，1H)，1.99 - 1.88 (m，1H)，1.26 (t，J = 7.2 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -76.38 (s，3F)，-108.50 (ddd，J = 15.2，8.8，6.5 Hz，1F)，-112.04 (t，J = 7.1 Hz，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{21}F_3N_3O_5$之

計算值：452.14；實測值：452.43。

實例 34

化合物34之製備



32-E **34-B** **34**

步驟1

於0°C將DMF (4毫升)加至化合物32-E (162毫克，0.525毫莫耳)及60% NaH (90毫克，2.25毫莫耳)之混合物中。20分鐘後，將CHF_2CH_2OTf (~0.22毫升，360毫克，1.681毫莫耳)加入。於室溫攪拌~15分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N KOH (1毫升)加入。10分鐘後，將混合物以濃HCl (0.35毫升)酸化，再濃縮至幾乾以得粗製酸。

將粗製酸、2,4,6-三氟苄胺(95毫克，0.590毫莫耳)、及HATU (400毫克，1.052毫莫耳) 之二氯甲烷(5毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.65毫升，3.732毫莫耳)

加入。20分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、水(x 1，+一些鹽水)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(40克管柱)上使用己烷 - 乙酸乙酯- 20% MeOH之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物34-B。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.30 (t，J = 5.9 Hz，1H)，8.44 (s，1H)，6.73 - 6.56 (m，2H)，6.03 (dddd，J = 57.1，54.5，6.4，2.2 Hz，1H)，4.73 - 4.50 (m，3H)，4.42 - 4.23 (m，2H)，4.03 (s，3H)，3.98 (m，2H)，3.65 (ddt，J = 21.7，14.4，4.9 Hz，3H)，2.31 - 2.15 (m，1H)，1.99 (dd，J = 14.0，3.8 Hz，1H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -108.79 (dq，J = 14.7，7.2，6.5 Hz，1F)，-112.08 (t，J = 7.0 Hz，2F)，-120.33 (ddt，J = 291.1，54.4，8.1 Hz，1F)，-123.23 (dddd，J = 290.8，57.2，26.6，13.6 Hz，1F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{21}F_5N_3O_5$之計算值：502.14；實測值：502.19。

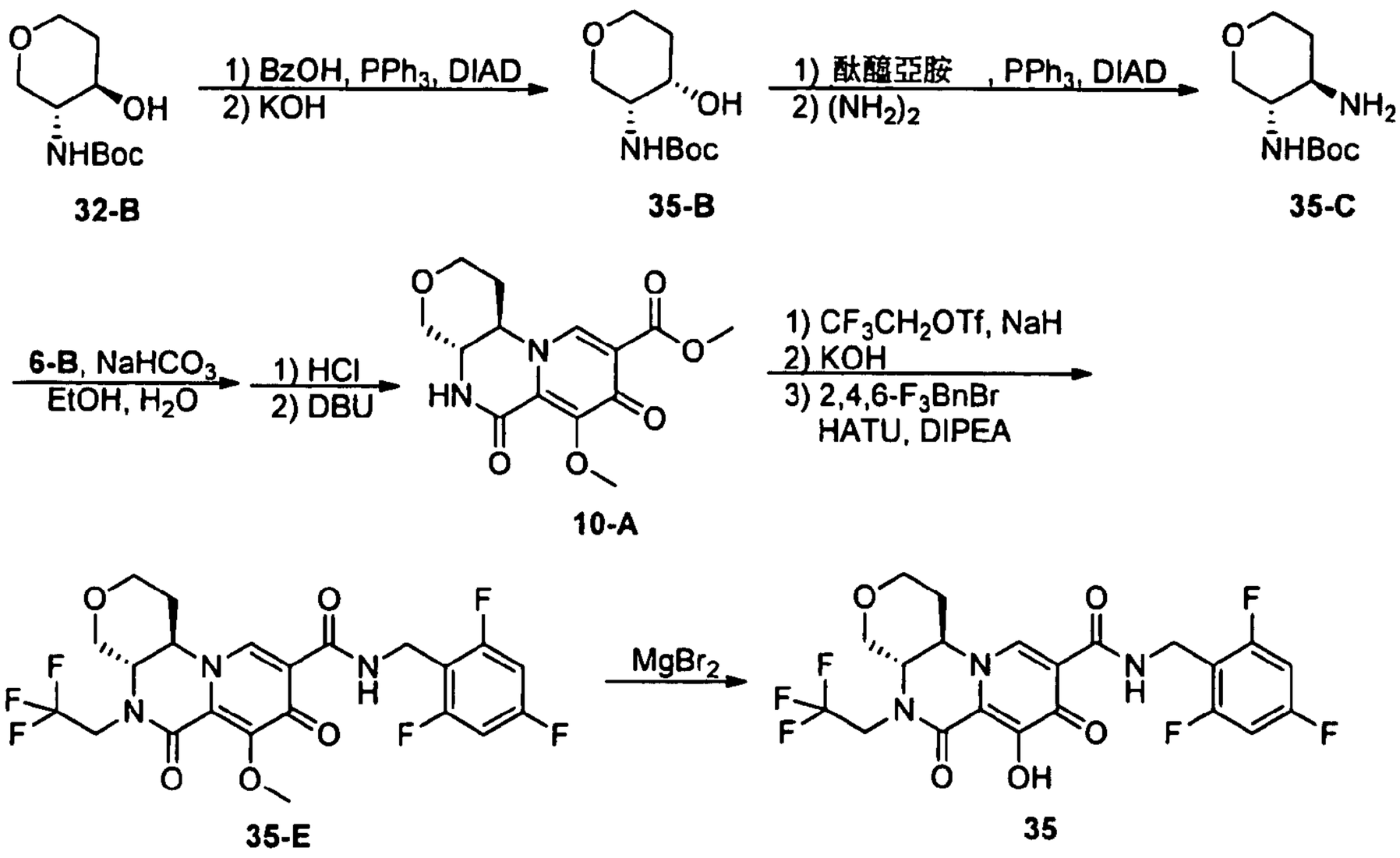
步驟2

於室溫將$MgBr_2$ (84毫克，0.456毫莫耳)加至化合物34-B (86毫克，0.172毫莫耳)之MeCN (3毫升)溶液中，再將所得混合物於 50°C浴攪拌。30分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N HCl 加入使混合物成溶液。將所得溶液以水進一步稀釋，其後將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。

將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(12克管柱)上使用二氯甲烷 - 20% MeOH之二氯甲烷洗提進行管柱層析予以純化，再將含產物之流份集結再凍乾，即得化合物34。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 12.02 (s，1H)，10.27 (t，J = 5.8 Hz，1H)，8.39 (s，1H)，6.78 - 6.49 (m，2H)，6.07 (dddd，J = 56.8，54.3，6.3，2.2 Hz，1H)，4.69 (dd，J = 14.5，5.9 Hz，1H)，4.59 (dd，J = 14.5，5.6 Hz，1H)，4.52 (ddd，J = 15.3，9.9，2.3 Hz，1H)，4.47 - 4.34 (m，2H)，4.02 (dt，J = 12.0，3.7 Hz，1H)，3.75 - 3.59 (m，3H)，2.21 (tq，J = 11.0，4.7 Hz，1H)，1.97 - 1.86 (m，1H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -108.99 (ddd，J = 15.0，8.9，6.4 Hz，1F)，-112.11 (t，J = 7.0 Hz，2F)，-119.30 - -120.56 (ddt，J = 293.0，52.7，9.4 Hz，1F)，-122.96 (dddd，J = 293.0，57.3，25.9，13.9 Hz，1F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{19}F_5N_3O_5$之計算值：488.12；實測值：488.34。

實例 **35**

化合物35之製備



步驟1

將化合物32-B (2086毫克，9.601毫莫耳)、苯甲酸(2006毫克，16.43毫莫耳)、及三苯膦(5560毫克，21.2毫莫耳)之THF (40毫升)混合液於0°C浴攪拌，同時將DIAD (4.35毫升，22.09毫莫耳) 加入。於0°C5分鐘後，將混合物於室溫攪拌22小時。將溶液濃縮，再將殘留漿液藉於矽膠 (120克管柱)上使用乙酸乙酯- 己烷作為洗提液進行管柱層析予以部分純化以得主要之流份(5.324克)。

將主要流份溶於THF (20毫升)及MeOH (20毫升)中，再於0°C攪拌，同時將1 N KOH (10毫升)加入。於 0°C攪拌1.25小時後，將溶液於室溫攪拌1小時。將溶液濃縮成~1/2 的量，再以水稀釋(至~ 100毫升)，其後以二氯甲烷(2 x ~100毫升)萃取。將萃取物以水(x 1)清洗後，將結合之有機份乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(120

克管柱)上使用己烷- 乙酸乙酯作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物35-B。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.12 (s，1H)，3.96 (dt，J = 8.1，3.8 Hz，1H)，3.84 (dt，J = 10.6，5.0 Hz，2H)，3.70 (dd，J = 11.9，5.2 Hz，1H)，3.57 (dd，J = 11.5，3.1 Hz，1H)，3.47 (ddd，J = 11.8，8.3，3.6 Hz，1H)，2.71 (s，1H)，1.94 - 1.78 (m，1H)，1.72 (dtd，J = 13.7，8.4，4.1 Hz，1H)，1.44 (s，9H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H-C_4H_8]$^+$ $C_6H_{12}NO_4$之計算值：162.08；實測值：161.90。

步驟2

將化合物35-B (1824毫克，8.395毫莫耳)、酞醯亞胺(2017毫克，13.71毫莫耳)、及PPh_3 (4872毫克，18.58毫莫耳) 之THF (50毫升)混合液於0°C 浴攪拌，同時將DIAD (3.75毫升，19.05毫莫耳)逐滴加入。加入後，將混合物於0°C攪拌30分鐘，然後於室溫攪拌過夜。將混合物濃縮成漿液，溶於乙醚(~200毫升)中，再將不可溶之材料過濾。將濾液濃縮，再將濾液濃縮。將殘留物藉於矽膠(120克管柱)上使用己烷-乙酸乙酯作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得不純之酞醯亞胺產物。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H-C_4H_8]$^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_5$之計算值：291.10；實測值：291.08。

於室溫將水合肼(1.65毫升，33.92毫莫耳)加至不純酞醯亞胺產物(3.309克)之乙醇(50毫升)溶液中，再將所得溶

液於70°C浴攪拌3小時。將混合物以乙醚稀釋，於室溫攪拌，再將不可溶之材料濾出。將濾液濃縮。將殘留物溶於含一些1 N HCl之水中，再以乙酸乙酯(x 1)清洗。將水性份以水性$NaHCO_3$溶液中和，然後以二氯甲烷(x 3)萃取，再丟棄。將水性份以NaCl飽和，以二氯甲烷(x 6)再度萃取，結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮即得化合物35-C。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H-C_4H_8]^+$　$C_6H_{13}N_2O_3$之計算值：161.09；實測值：161.00。

步驟3

將化合物6-B (810毫克，3.345毫莫耳)、化合物35-C (724毫克，3.348毫莫耳)、及$NaHCO_3$ (566毫克，6.738毫莫耳)之水(6毫升)及EtOH (8毫升)混合液於室溫攪拌。30分鐘後，將反應混合物濃縮以移除大部分的溶劑，再將殘留物溶於二氯甲烷(100毫升)中。將所得混合物乾燥($MgSO_4$)，再濃縮。將濃縮之殘留物溶於二氯甲烷(3毫升)中，再以4 N HCl之二噁烷(10毫升)液處理。2小時後，將混合物於真空中濃縮及乾燥。將濃縮之殘留物及DBU (2.5毫升，42.64毫莫耳)溶於MeOH (20毫升)中，再於50°C浴攪拌。15分鐘後，將溶液濃縮，再將殘留物邊加熱邊以二氯甲烷(20毫升)研磨。將混合物過濾，再收集不可溶的化合物10-A。將濾液藉於矽膠(80克管柱)上使用乙酸乙酯-20% MeOH之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化以得化合物10-A。將兩份收成之化合物10-A結合，再以

甲醇(25毫升)於室溫研磨1.5小時，然後於0 °C研磨30分鐘，其後過濾。將固狀物以甲醇清洗，再於真空中乾燥過夜，即得化合物10-A。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.23 (s，1H)，6.01 (d，J = 4.5 Hz，1H)，4.38 - 4.27 (m，1H)，4.21 - 4.13 (m，1H)，4.10 (d，J = 1.2 Hz，3H)，3.97 - 3.90 (m，1H)，3.92 (s，3H)，3.69 - 3.57 (m，2H)，3.36 (t，J = 10.7 Hz，1H)，2.48 (d，J = 12.7 Hz，1H)，2.04 (dd，J = 11.5，5.2 Hz，1H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$ $C_{14}H_{17}N_2O_6$之計算值：309.11；實測值：309.06。

步驟4

於0°C 將DMF (3毫升)加至化合物10-A (133毫克，0.431毫莫耳)及60% NaH (92毫克，2.300毫莫耳)之混合物中。15分鐘後，將CF_3CH_2OTf (0.25毫升，1.735毫莫耳)加入。於室溫攪拌2小時後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N KOH (0.9毫升)加入。30分鐘後， 將所得混合物以濃HCl (0.35毫升)酸化，再將混合物濃縮至幾乾。

將上述殘留物、2,4,6-三氟苄胺(182毫克，0.509毫莫耳)、及HATU (343毫克，0.902毫莫耳)之二氯甲烷(4毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.55毫升，3.158毫莫耳) 加入。20分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、水(x 1)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉製備HPLC予

以純化。將含產物之流份集結再濃縮以移除乙腈，以飽和$NaHCO_3$中和，再將有機產物以二氯甲烷(x 3)萃取，結合，乾燥(Na_2SO_4)再濃縮，即得化合物35-E。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.29 (d，J = 6.8 Hz，1H)，8.66 - 8.42 (m，1H)，6.78 - 6.53 (m，2H)，4.85 (dq，J = 17.8，9.1 Hz，1H)，4.64 (qd，J = 14.5，5.4 Hz，2H)，4.51 - 4.41 (m，1H)，4.35 - 4.24 (m，1H)，4.06 (td，J = 11.0，4.7 Hz，1H)，4.01 (s，3H)，3.77 (td，J = 10.3，4.6 Hz，1H)，3.63 - 3.45 (m，2H)，3.38 (t，J = 10.7 Hz，1H)，2.57 (d，J = 12.2 Hz，1H)，2.06 (qd，J = 12.3，5.3 Hz，1H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -69.94 (t，J = 8.6 Hz，3F)，-109.00 (t，J = 8.2 Hz，1F)，-111.70 - -112.47 (m，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}F_6N_3O_5$之計算值：520.13；實測值：520.18。

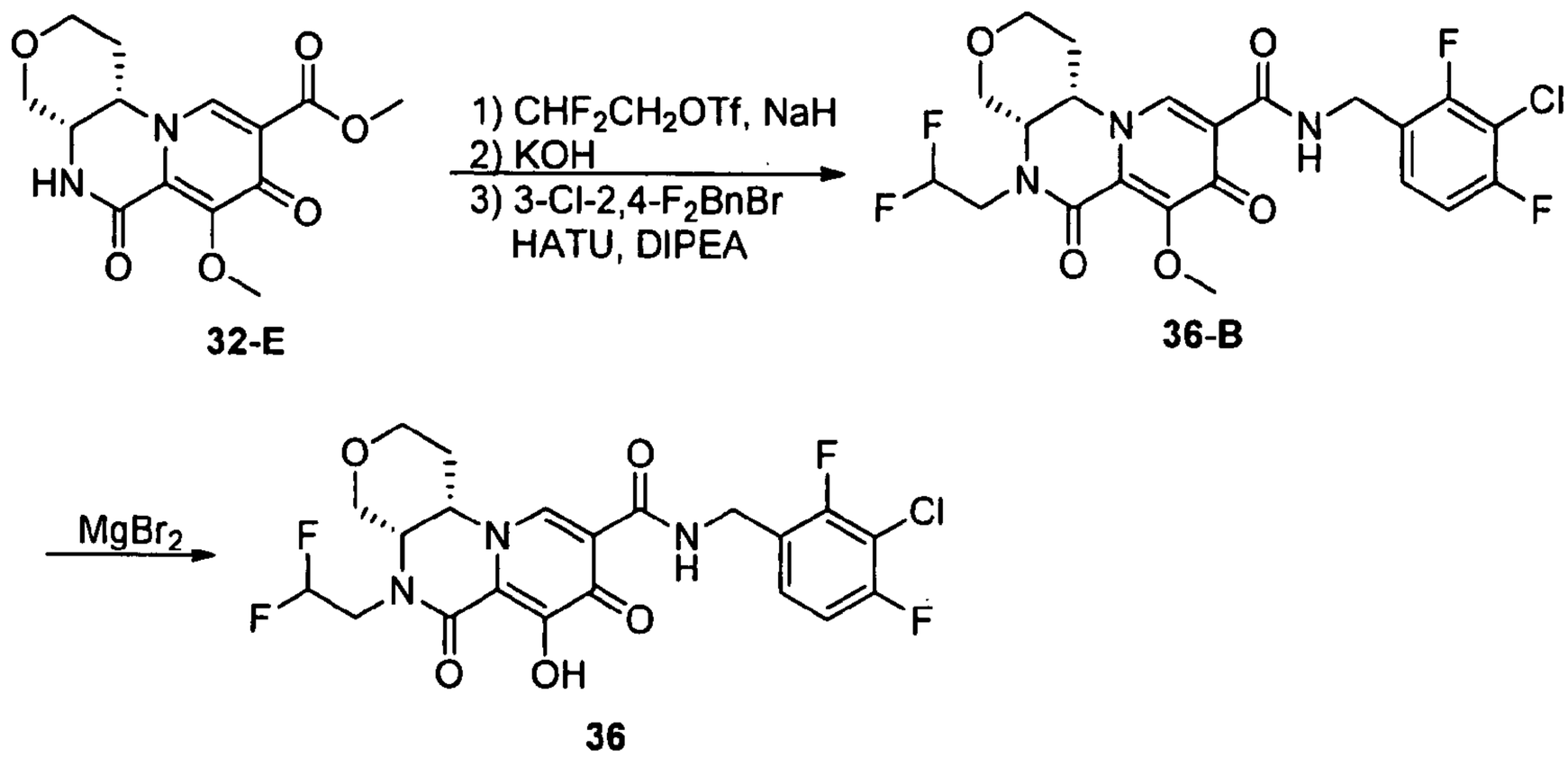
步驟5

於室溫將$MgBr_2$ (42毫克，0.228毫莫耳)加至化合物35-E (42毫克，0.081毫莫耳)之MeCN (3毫升)溶液中，再將所得混合物於50°C浴攪拌。15分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N HCl (~0.6毫升)加入使混合物成溶液。將所得溶液以水進一步稀釋，其後將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(12克管柱)上使用二氯甲烷 - 20% MeOH之二氯甲烷液洗提進行管柱層析予以純化，即得化合物35。^1H

NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.32 (s，1H)，8.54 (s，1H)，6.77 - 6.49 (m，2H)，4.72 - 4.55 (m，3H)，4.48 (dd，J = 10.9，4.3 Hz，1H)，4.32 (dt，J = 12.1，3.0 Hz，1H)，4.14 (td，J = 11.5，11.0，4.1 Hz，1H)，3.83 (td，J = 10.3，4.3 Hz，1H)，3.72 (dq，J = 16.8，8.9，8.5 Hz，1H)，3.66 - 3.54 (m，1H)，3.43 (t，J = 10.7 Hz，1H)，2.65 (d，J = 12.5 Hz，1H)，2.09 (qd，J = 12.8，12.4，5.5 Hz，1H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -69.17 (t，J = 8.4 Hz，3F)，-108.90 (H、J = 7.9，6.9 Hz，1F)，-111.77 - -112.55 (m，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$ $C_{21}H_{18}F_6N_3O_5$之計算值：506.12；實測值：506.25。

實例 **36**

化合物36之製備



步驟 1

於0°C 將DMF (3毫升)加至化合物32-E (148毫克，0.480毫莫耳)及60% NaH (77毫克，1.92毫莫耳)之混合物中。20分鐘後，將CHF_2CH_2OTf (360毫克，1.681毫莫耳)加入。於室溫攪拌 ~30分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N KOH (0.5毫升)加至混合物中。10分鐘後，將反應混合物以濃HCl (0.35毫升)酸化， 再濃縮至幾乾。

將上述殘留物、3-氯-2,4-二氟苄胺(103毫克，0.580毫莫耳)、及HATU (385毫克，1.013毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.7毫升，4.019毫莫耳) 加入。30分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、水(x 1，+ 一些鹽水)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(40克管柱)上使用己烷 - 乙酸乙酯- 20% MeOH之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物36-B。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.42 (t，J = 6.1 Hz，1H)，8.49 (s，1H)，7.36 - 7.18 (m，1H)，6.92 (td，J = 8.5，1.9 Hz，1H)，6.04 (dddd，J = 57.1，54.4，6.4，2.2 Hz，1H)，4.78 - 4.50 (m，3H)，4.43 - 4.20 (m，2H)，4.05 (s，3H)，4.04 - 3.91 (m，2H)，3.65 (dddd，J = 15.1，13.8，7.3，4.4 Hz，3H)，2.35 - 2.13 (m，1H)，2.13 - 1.93 (m，1H)。 ^{19}F NMR (377 MHz，氯仿-d) δ -114.75 (q，J = 5.3，3.8 Hz，1F)，-117.28 (d，J = 7.7 Hz，1F)，-120.31 (ddt，J = 291.4，54.6，8.1 Hz，1F)，

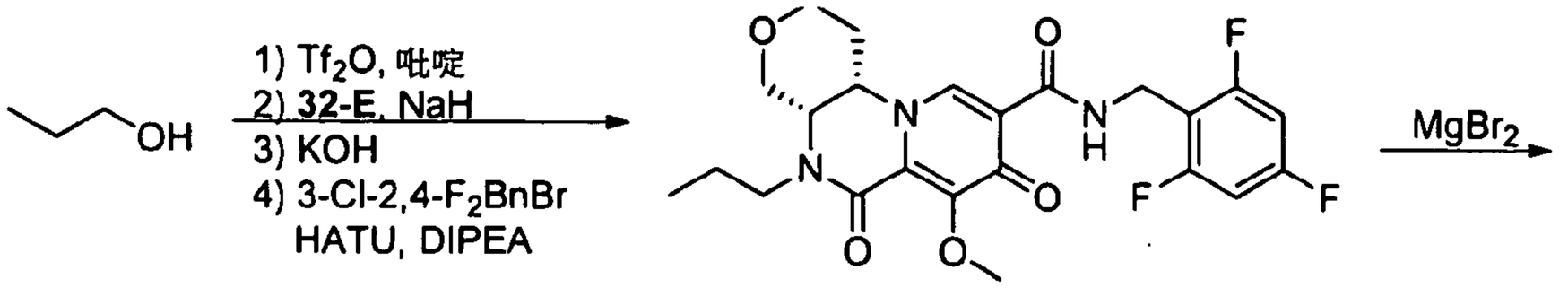
-123.21 (dddd，J = 290.8，57.4，26.5，13.9 Hz，1F)。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{22}H_{21}ClF_4N_3O_5$之計算值：518.11；實測值：518.30。

步驟2

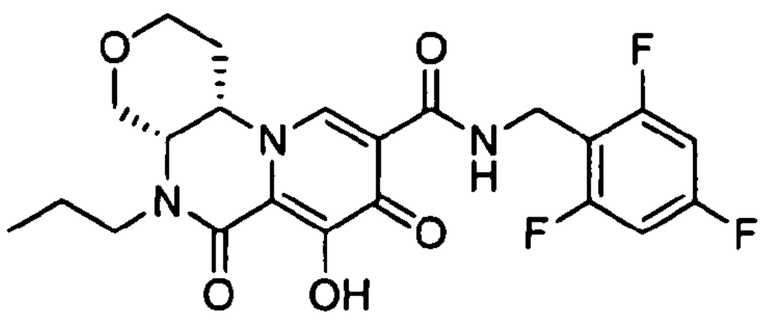
於至溫將$MgBr_2$ (83毫克，0.451毫莫耳)加至化合物36-B (85毫克，0.164毫莫耳)之MeCN (3毫升)溶液中，再將所得混合物於50 °C浴攪拌。30分鐘後，將反應混合物於0 °C 攪拌，再將1 N HCl (~1毫升)加入使混合物成溶液。將所得溶液以水進一步稀釋，其後將產物以二氯甲烷(x3)萃取。將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉製備HPLC予以純化，再將含產物之流份集結及凍乾，即得化合物36。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.59 (t，J = 6.1 Hz，1H)，11 - 9 (br，1H)，8.70 (s，1H)，7.42 - 7.15 (m，1H)，6.94 (td，J = 8.5，1.8 Hz，1H)，6.30 - 5.82 (m，1H)，4.77 - 4.41 (m，6H)，4.15 (d，J = 3.5 Hz，1H)，4.06 (dd，J = 11.3，4.3 Hz，1H)，3.70 (td，J = 12.5，6.0 Hz，3H)，2.31 - 2.08 (m，1H)，1.96 (dd，J = 13.3，3.8 Hz，1H)。　^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -76.41 (s，3F)，-114.13 (d，J = 7.7 Hz，1F)，-117.04 (s，1F)，-119.86 (ddt，J = 293.4，54.4，8.6 Hz，1F)，-122.96 (dddd，J = 293.0，56.7，24.7，14.3 Hz，1F)。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{21}H_{19}ClF_4N_3O_5$之計算值：504.09；實測值：504.30。

實例 37

化合物37之製備



37-A



37

步驟1

將*n*-PrOH (0.667毫升，8.964毫莫耳)及吡啶(0.72毫升，8.918毫莫耳)之二氯甲烷(12毫升)溶液於-40°C浴攪拌，同時將三氟甲磺酸酐(1.5毫升，8.918毫莫耳)逐滴加入。將浴溫於30分鐘期間加溫至0°C。其後，將所得混合物於室溫攪拌30分鐘。將混合物冷卻至0°C，再將混合物以無水戊烷(12毫升)稀釋。20分鐘後，將混合物通過矽藻土墊(celite pad)過濾。將濾液貯存於冷凍器中直至使用為止(假定100%產率，溶液之濃度為0.3716 mM)。

於0°C 將DMF (2毫升)加至化合物32-E (103毫克，0.334毫莫耳)及60% NaH (58毫克，1.45毫莫耳)之混合物中。15分鐘後，將上述之*n*-PrOTf 溶液(2.7毫升，~1.003毫莫耳) 加入。於0°C攪拌30分鐘後，將1 N KOH (0.5毫

升)加至混合物中。1小時後，將反應混合物以濃HCl (0.35毫升)酸化，再濃縮至幾乾。

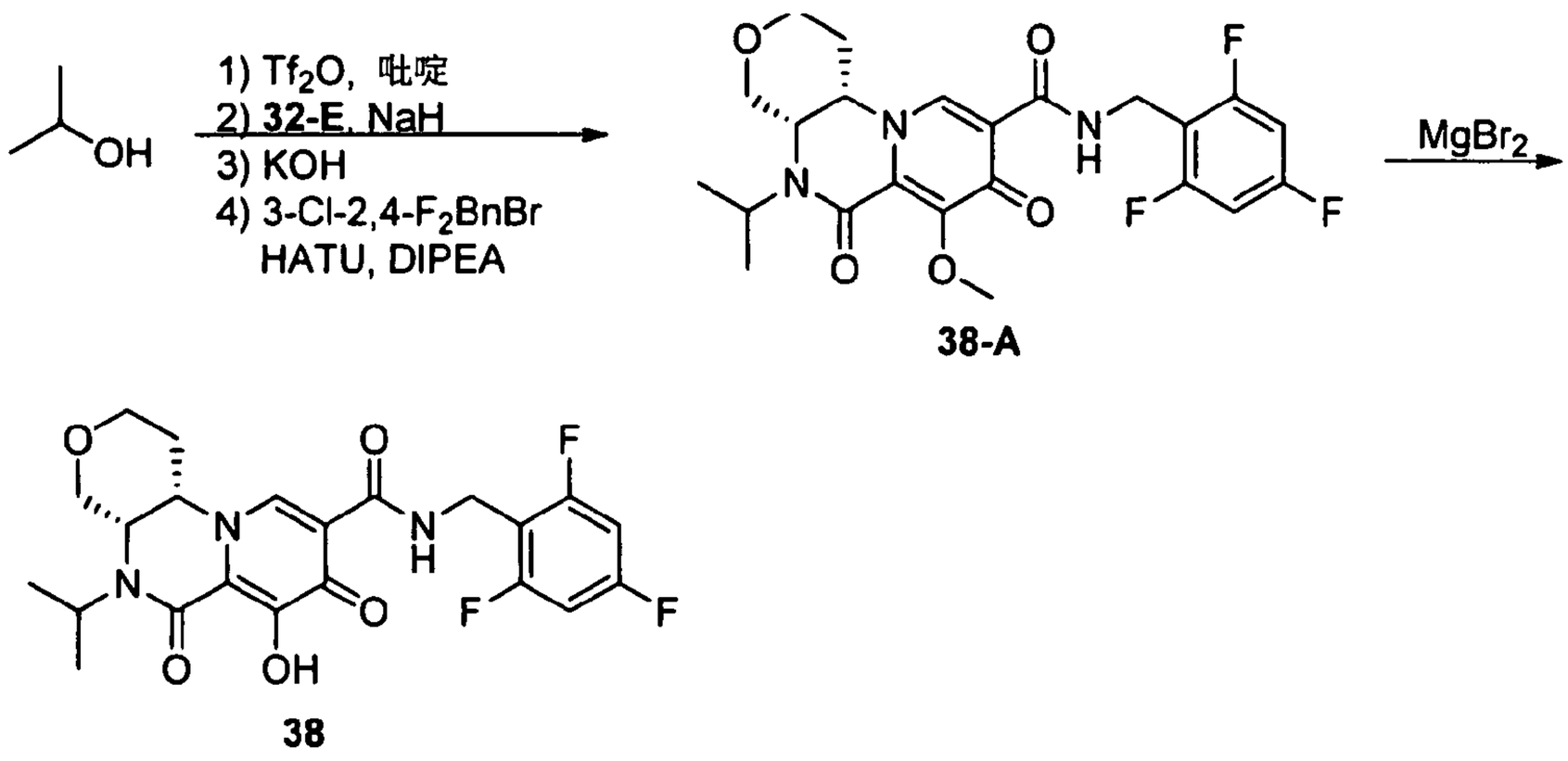
將上述殘留物、2,4,6-三氟苄胺(64毫克，0.397毫莫耳)、及HATU (280毫克，0.736毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)混合物於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.6毫升，3.445毫莫耳)加入。20分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉製備HPLC予以純化。將含產物之流份集結及濃縮以移除乙腈，以飽和$NaHCO_3$(~2毫升)中和，以鹽水(20毫升)稀釋，再將有機產物以二氯甲烷(x 3)萃取，結合，乾燥(Na_2SO_4)再濃縮，即得化合物37-A。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.39 (s，1H)，8.48 (s，1H)，6.78 - 6.54 (m，2H)，4.77 - 4.51 (m，2H)，4.37 (d，J = 8.8 Hz，1H)，4.02 (s，5H)，3.84 (s,2H)，3.75 - 3.60 (m，2H)，3.22 (ddd，J = 14.5，9.5，5.5 Hz，1H)，2.36 (d，J = 12.0 Hz，1H)，2.03 (dd，J = 11.6，7.6 Hz，1H)，1.75 - 1.51 (m，2H)，0.95 (t，J = 7.4 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -108.95 (s，1F)，-111.96 (d，J = 10.7 Hz，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{23}H_{25}F_3N_3O_5$之計算值：480.17；實測值：480.45。

步驟2

於室溫將$MgBr_2$ (28毫克，0.152毫莫耳)加至化合物37-A (26毫克，0.054毫莫耳)之MeCN (2毫升)溶液中，再將所得混合物於50°C浴攪拌。30分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N HCl (~1毫升)加入使混合物成溶液。將所得溶液以水進一步稀釋，其後將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉製備HPLC予以純化，再將含產物之流份集結及凍乾，即得化合物37。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.52 (t，J = 5.5 Hz，1H)，8.55 (s，1H)，6.66 (t，J = 8.2 Hz，2H)，4.79 - 4.65 (m，1H)，4.65 - 4.55 (m，1H)，4.48 (s，1H)，4.20 (d，J = 12.0 Hz，1H)，4.05 (dt，J = 15.5，8.2 Hz，1H)，3.97 (d，J = 11.1 Hz，2H)，3.80 - 3.55 (m，2H)，3.36 - 3.19 (m，1H)，2.27 (s，1H)，1.94 (d，J = 13.0 Hz，1H)，1.66 (q，J = 7.7 Hz，2H)，0.98 (t，J = 7.2 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -76.43 (s，3F)，-108.54 (p，J = 7.2 Hz，1F)，-111.64 - -112.56 (m，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{23}F_3N_3O_5$之計算值：466.16；實測值：466.19。

實例 38

化合物38之製備



步驟1

將i-PrOH (0.685毫升，8.948毫莫耳)及吡啶(0.72毫升，8.929毫莫耳)之二氯甲烷(12毫升)溶液於-40 °C攪拌，同時將三氟甲磺酸酐(1.5毫升，8.918毫莫耳)逐滴加入。將浴溫於30分鐘期間加溫至0°C。將所得混合物於室溫攪拌30分鐘後。將混合物冷卻至0°C ，再將混合物以無水戊烷(12毫升)稀釋。20分鐘後，將混合物通過矽藻土墊(celite pad)過濾。將濾液貯存於冷凍器中直至使用為止(假定100%產率，溶液之濃度為0.3716 mM)。

於0°C 將DMF (2毫升)加至化合物32-E (101毫克，0.328毫莫耳)及60% NaH (58毫克，1.45毫莫耳)之混合物中。10分鐘後，將上述*i*-PrOTf 溶液(2.7毫升，~1.003毫莫耳)加入。於0°C攪拌1.75小時後，將1 N KOH (0.5毫升)加至混合物中。1.25小時後，將反應混合物以濃HCl (0.35毫升)酸化，再濃縮至幾乾。

將上述殘留物、2,4,6-三氟苄胺(64 毫克，0.397 毫莫耳)、及 HATU (280 毫克，0.736 毫莫耳)之二氯甲烷(3 毫

升)混合液於室溫攪拌，同時將 DIPEA (0.6 毫升，3.445 毫莫耳)加入。30 分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和 NH_4Cl (x 2)、飽和 $NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉製備 HPLC 予以純化，即得化合物 38-A。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.67 (s，1H)，8.65 (s，1H)，6.80 - 6.56 (m，2H)，4.94 - 4.80 (m，1H)，4.79 - 4.69 (m，1H)，4.62 (dd，J = 15.0，4.6 Hz，1H)，4.47 (d，J = 3.6 Hz，1H)，4.04 (s，3H)，3.92 - 3.65 (m，3H)，3.26 (td，J = 11.5，10.9，6.0 Hz，2H)，2.77 (d，J = 15.6 Hz，1H)，2.37 (t，J = 14.1 Hz，1H)，1.27 (d，J = 6.7 Hz，6H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -76.30 (s，3F)，-108.39 (ddd，J = 15.1，8.6，6.1 Hz，1F)，-112.00 (t，J = 6.9 Hz，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{23}H_{25}F_3N_3O_5$ 之計算值：480.17；實測值：480.23。

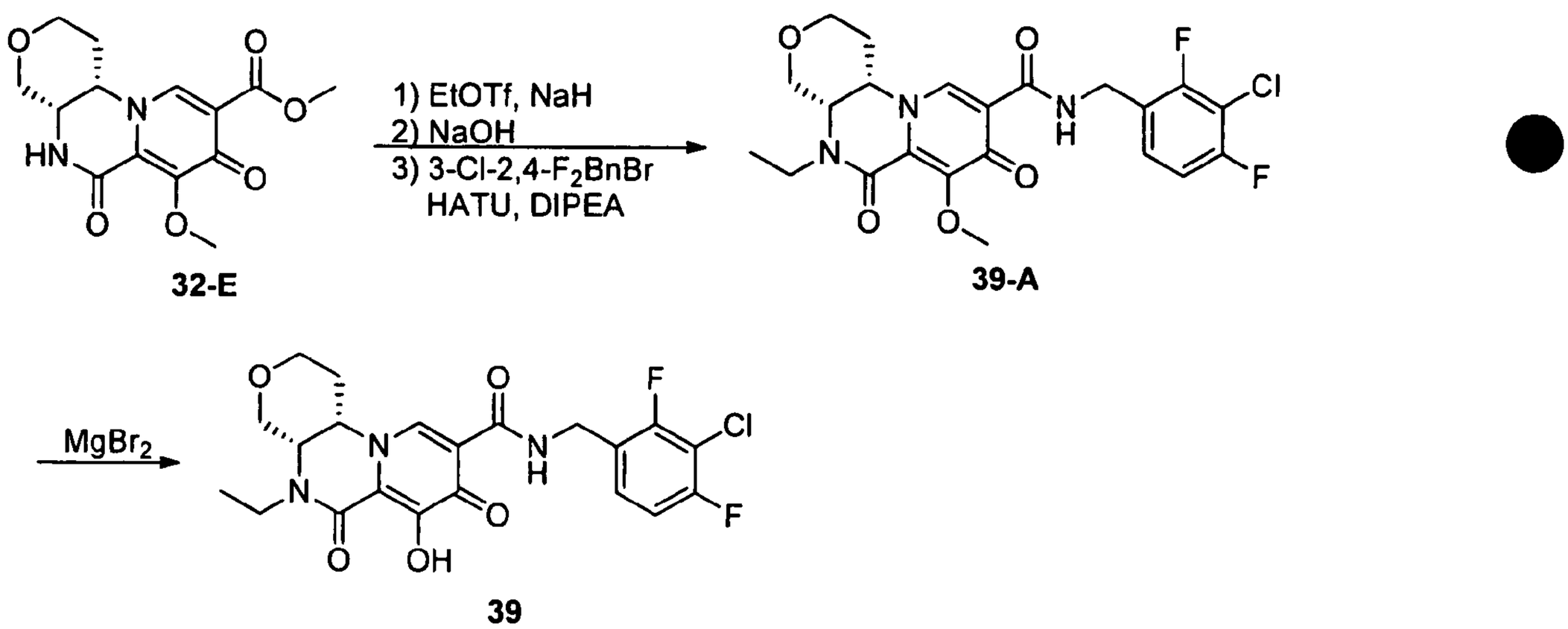
步驟 2

於室溫將 $MgBr_2$ (5毫克，0.027毫莫耳)加至化合物 38-A (3 mg~0.006毫莫耳)之 MeCN (1毫升)溶液中，再將所得混合物於 50°C 浴攪拌。30分鐘後，將反應混合物於 0°C 攪拌，再將 1 N HCl (~0.1毫升)加入使混合物成溶液。將所得溶液以水(0.3毫升)及 DMF(1毫升)進一步稀釋，過濾，再藉製備 HPLC 予以純化，再將含產物之流份凍乾，即

得化合物38。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.57 (d，J = 6.1 Hz，1H)，8.58 (s，1H)，6.80 - 6.54 (m，2H)，4.79 - 4.56 (m，3H)，4.48 (s，1H)，3.87 (q，J = 8.6，7.0 Hz，3H)，3.49 (t，J = 11.9 Hz，1H)，3.44 - 3.31 (m，1H)，2.79 (d，J = 15.9 Hz，1H)，2.34 (t，J = 14.0 Hz，1H)，1.35 (d，J = 6.8 Hz，3H)，1.34 (d，J = 6.8 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -76.38 (s，3F)，-108.68 (d，J = 10.1 Hz，1F)，-112.01 (s，2F)。**LCMS-ESI^{+}** (*m/z*)：$[M+H]^{+}$ $C_{22}H_{23}F_3N_3O_5$之計算值：466.16；實測值：466.21。

實例 **39**

化合物39之製備



32-E **39-A** **39**

步驟1

於0°C 將DMF (2毫升)加至化合物32-E (120毫克，

0.389毫莫耳)及60% NaH (69毫克，1.725毫莫耳)之混合物中。5分鐘後，將EtOTf (0.17毫升，1.311毫莫耳)加入。20分鐘後，將2 N NaOH (0.8毫升)加至混合物中。20分鐘後，將反應混合物以2 N HCl (~2毫升)酸化，再將酸化之反應混合物濃縮至幾乾。

將上述殘留物、3-氯-2,4-二氟苄胺(79毫克，0.445毫莫耳)、及HATU (315毫克，0.829毫莫耳)之二氯甲烷(4毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA(0.7毫升， 4.019毫莫耳) 加入。1小時後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(12克管柱)上使用己烷 - 乙酸乙酯- 20% MeOH 之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得不純之化合物39-A。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{23}ClF_2N_3O_5$之計算值：482.13；實測值：482.41。

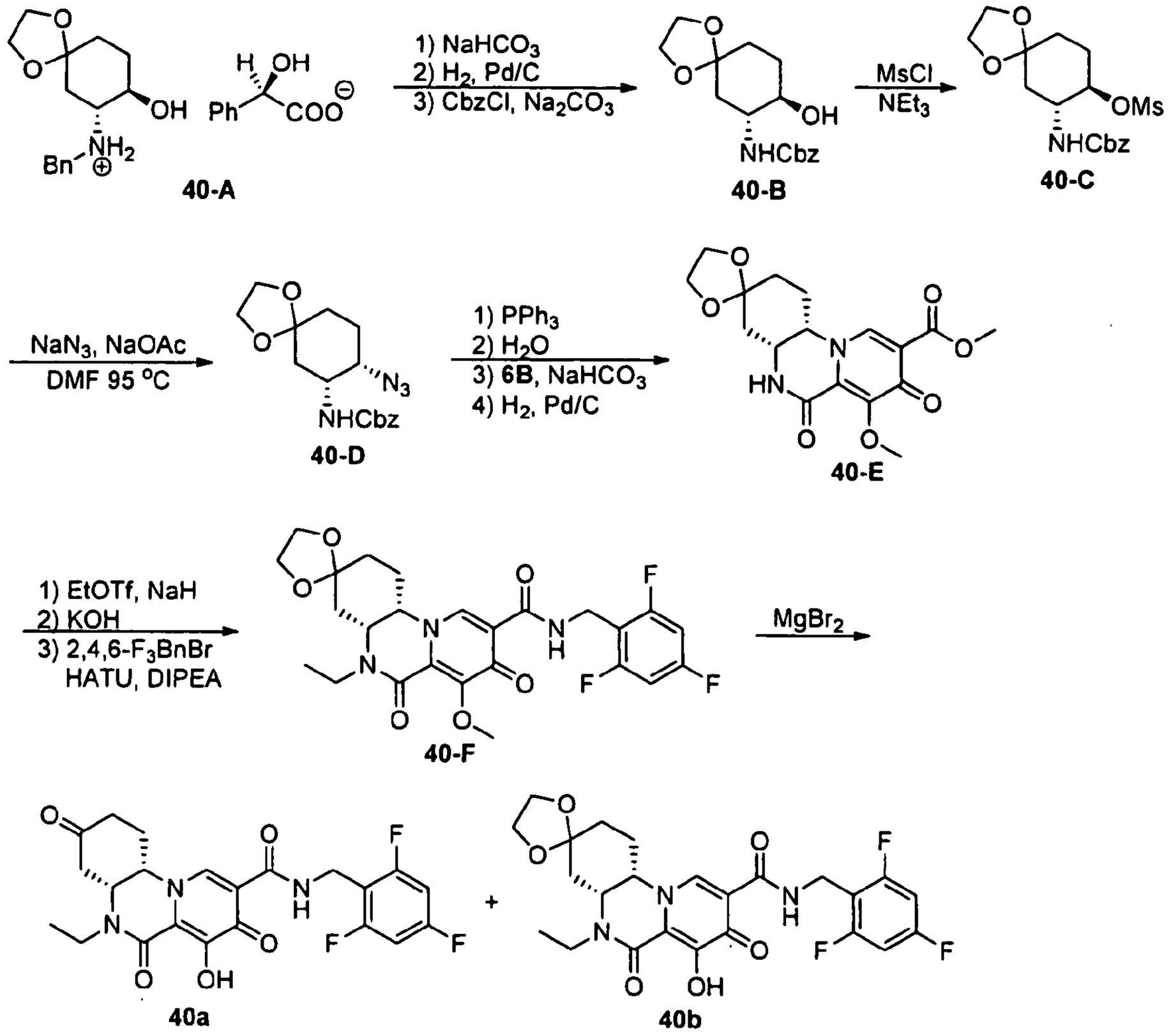
步驟2

於室溫將$MgBr_2$ (44毫克，0.239毫莫耳)加至化合物39-A (43 mg~0.089毫莫耳)之MeCN (3毫升)溶液中，再將所得混合物於50°C浴攪拌。30分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N HCl (~0.2毫升)加入使混合物成溶液。將所得溶液以水進一步稀釋，其後將產物以二氯甲烷(x 3)萃取。將結合之萃取物乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物

藉製備HPLC予以純化，再將含產物之流份集結及凍乾，即得化合物**39**。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.68 - 10.40 (m，1H)，8.52 (s，1H)，7.36 - 7.20 (m，1H)，6.93 (td，J = 8.6，1.9 Hz，1H)，4.65 (qd，J = 15.2，5.4 Hz，2H)，4.48 (s，1H)，4.36 - 4.21 (m，1H)，4.13 (dq，J = 14.5，7.3 Hz，1H)，4.05 (s，1H)，4.00 (d，J = 12.2 Hz，1H)，3.86 - 3.55 (m，2H)，3.43 (dq，J = 14.0，6.9 Hz，1H)，2.38 - 2.14 (m，1H)，2.03 - 1.82 (m，1H)，1.27 (t，J = 7.1 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -76.43 (s，3F)，-114.60 (s，1F)，-117.24 (d，J = 7.7 Hz，1F)。**LCMS-ESI^{+}** (*m/z*)：$[M+H]^{+}$　$C_{21}H_{21}ClF_2N_3O_5$之計算值：468.11；實測值：468.20。

實例　40

化合物40a及40b之製備



步驟1

將化合物40-A (9.999克，24.07毫莫耳)溶於二氯甲烷(100毫升)及飽和$NaHCO_3$溶液(200毫升)。分兩層後，將水性份以二氯甲烷(100毫升)萃取。將兩份有機份以水(x 1)清洗，結合，乾燥($MgSO_4$)，濃縮，再於真空中乾燥。

將乾燥之殘留物連同 10% Pd/C (2.11 g)溶於乙醇中，再將所得混合物於 40~50 psi H_2 氣氛下搖動 20 小時。將混合物通過矽藻土墊(celite pad)過虑，再將濾液濃縮至幾乾。

將殘留物及Na_2CO_3 (3830毫克，36.14毫莫耳)之水

(200毫升)液於0°C攪拌，同時將氯甲酸苄酯(4.35毫升，95%純度，28.95毫莫耳)加入。將所得混合物於室溫攪拌67小時，再將產物以二氯甲烷(100毫升x 3)萃取。將萃取物以水水(x 1)清洗，其後結合，乾燥(Na_2SO_4)再濃縮。

將殘留物藉於矽膠(120 克管柱)上使用己烷 - 乙酸乙酯作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物 40-B。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.44 - 7.28 (m，5H)，5.45 (d，J = 8.2 Hz，1H)，5.10 (d，J = 4.3 Hz，2H)，3.94 (m，4H)，3.87 - 3.74 (m，1H)，3.65 (m，1H)，2.14 (ddd，J = 13.2，4.6，1.8 Hz，1H)，1.93 (dq，J = 12.5，4.0 Hz，1H)，1.87 - 1.75 (m，1H)，1.68 (ddd，J = 12.4，10.1，5.7 Hz，1H)，1.62 - 1.47 (m，2H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{16}H_{22}NO_5$ 之計算值：308.15；實測值：307.89。

步驟2

將化合物40-B (1066毫克，3.468毫莫耳)及三乙胺(0.59毫升， 4.233毫莫耳)之二氯甲烷(12毫升)溶液於0°C攪拌，同時將甲磺醯氯(0.3毫升，3.876毫莫耳)逐滴加入。於0°C20分鐘後，將混合物於室溫攪拌30分鐘，再將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，再以水(x 2)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉於矽膠(40克管柱)上使用己烷 - 乙酸乙酯作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物40-C

。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.46 - 7.29 (m，5H)，5.86 (s，1H)，5.10 (q，J = 12.2 Hz，2H)，4.68 (s，1H)，4.06 (s，1H)，4.00 - 3.85 (m，4H)，3.07 (s，3H)，2.24 - 2.10 (m，1H)，2.06 (q，J = 6.5，4.3 Hz，2H)，1.86 (d，J = 11.9 Hz，1H)，1.75 - 1.57 (m，2H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$　$C_{17}H_{24}NO_7S$之計算值：386.13；實測值：386.04。

步驟3

將化合物40-C (1282毫克，3.326毫莫耳)、NaOAc (547毫克，6.668毫莫耳)、及疊氮化鈉(441毫克，6.784毫莫耳)之DMF (6毫升)混合液於95°C浴攪拌9小時。將混合物以水稀釋，再將產物以乙酸乙酯(x 2)萃取。將萃取物以水(x 1)清洗後，結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮，將殘留物藉於矽膠(80克管柱)上使用己烷 - 乙酸乙酯作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得40-D。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.43 - 7.28 (m，5H)，5.22 (d，J = 9.2 Hz，1H)，5.11 (s，2H)，4.08 (t，J = 7.0 Hz，1H)，3.93 (dd，J = 4.6，2.7 Hz，4H)，3.83 (s，1H)，2.01 - 1.83 (m，2H)，1.83 - 1.67 (m，3H)，1.64 - 1.56 (m，1H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$　$C_{16}H_{21}N_4O_4$之計算值：333.16；實測值：332.83。

步驟4

將化合物40-D (680毫克，2.046毫莫耳)及三苯膦(600毫克，2.288毫莫耳)之THF (10毫升)溶液於室溫攪拌18小時，再將水(2毫升)加入。將混合物於70°C浴迴流4小時，再於真空中濃縮及乾燥30分鐘。將殘留物溶於二氯甲烷(~50毫升)中再乾燥($MgSO_4$)後，將不可溶之材料濾出，再將濾液濃縮。

將濃縮之殘留物、化合物6-B (496毫克，2.048毫莫耳)、及$NaHCO_3$ (345毫克，4.107毫莫耳)之水(3毫升)及MeOH (6毫升)混合液於室溫攪拌5小時。將混合物於真空中濃縮及乾燥30分鐘。將殘留物以甲醇(~20毫升)研磨，再於50°C浴攪拌5.5小時。將所得混合物濃縮，再將殘留物溶於二氯甲烷中，再乾燥($MgSO_4$)。將不可溶之材料濾出後，將濾液濃縮。

將濃縮之殘留物及10% Pd/C (140毫克)之乙醇(30毫升)液於H_2氣氛下攪拌。2小時後，將另外之Pd/C (400毫克)加入。另一小時後，將另外之Pd/C (700毫克)加入。另1.25小時後，將另外之Pd/C (580毫克)加入。將混合物於H_2氣氛下攪拌過夜。將混合物過濾再濃縮，將殘留物藉於矽膠(40克管柱)上使用乙酸乙酯- 20%MeOH之乙酸乙酯液作為洗提液進行管柱層析予以純化，即得化合物40-E。^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.56 (s，1H)，4.54 - 4.42 (m，1H)，4.22 (m，1H)，4.12 - 4.02 (m，1H)，4.00 - 3.88 (m，3H)，3.92 (s，3H)，3.86 (s，3H)，2.15 (td，J = 12.7，4.1 Hz，1H)，2.05 (m，2H)，2.03 - 1.94 (m，1H)，

1.86 (d，J = 13.9 Hz，1H)，1.78 (td，J = 13.4，4.0 Hz，1H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{17}H_{21}N_2O_7$之計算值：365.13；實測值：365.17。

步驟5

於0°C 將DMF (2毫升)加至化合物40-E (49毫克，0.134毫莫耳)及60% NaH (25毫克，0.625毫莫耳)之混合物中。15分鐘後，將EtOTf (0.06毫升，0.463毫莫耳)加入。20分鐘後，將1 N KOH (0.2毫升)加至反應混合物中。20分鐘後，將反應混合物以2 N HCl (~2毫升)酸化，再將酸化之反應混合物濃縮以移除所有的溶劑。將殘留物藉製備HPLC予以純化，得28毫克(55%)之酸。

將酸、2,4,6-三氟苄胺(25毫克，0.155毫莫耳)、及HATU (90毫克，0.237毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)混合液於室溫攪拌，同時將DIPEA (0.3毫升，1.722毫莫耳)加入。30分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH_4Cl (x 2)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)清洗。將水性份以乙酸乙酯(x 1)萃取後，將兩份有機份結合，乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。

將殘留物藉prep HPLC予以純化，即得化合物40-F。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.75 - 10.48 (m，1H)，8.58 (s，1H)，6.80 - 6.45 (m，2H)，5.25 (s，1H)，4.73 (dd，J = 14.5，5.7 Hz，1H)，4.60 (dd，J = 14.7，5.3 Hz，1H)，4.36 (d，J = 3.3 Hz，1H)，4.02 (s，3H)，3.95

(ddd，J = 7.0，5.4，3.9 Hz，3H)，3.86 (dq，J = 14.2，7.2 Hz，1H)，3.75 (dt，J = 12.5，3.8 Hz，1H)，3.29 (dq，J = 14.2，7.1 Hz，1H)，2.72 (dd，J = 16.2，3.5 Hz，1H)，2.30 - 2.14 (m，1H)，1.92 (dt，J = 13.4，3.1 Hz，1H)，1.76 - 1.64 (m，1H)，1.55 (t，J = 12.9 Hz，1H)，1.45 (td，J = 14.3，3.5 Hz，1H)，1.27 (t，J = 7.1 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -76.37 (s，3F)，-108.71 (ddd，J = 15.0，8.8，6.3 Hz，1F)，-111.97 (t，J = 6.9 Hz，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}F_3N_3O_6$之計算值：522.19；實測值：522.25。

步驟6

於室溫將$MgBr_2$ (10毫克，0.054毫莫耳)加至化合物40-F (10毫克，0.01574毫莫耳)之MeCN (1毫升)溶液中，再將所得混合物於50°C攪拌。~25分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將0.1 N HCl (~3-4滴)加至混合物中使混合物成溶液。將所得溶液以DMF稀釋，過濾，將濾液藉製備HPLC予以純化，再將兩份含產物之流份分別地凍乾，即分別得化合物40a及化合物40b。

化合物**40a**：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.50 (s，1H)，8.68 (s，1H)，6.67 (t，J = 8.1 Hz，2H)，4.67 (q，J = 15.6，15.1 Hz，3H)，4.32 (s，2H)，4.11 (s，1H)，3.39 - 3.07 (m，1H)，2.97 - 2.40 (m，4H)，2.30 (s，1H)，1.25 (dd，J = 8.7，6.8 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-

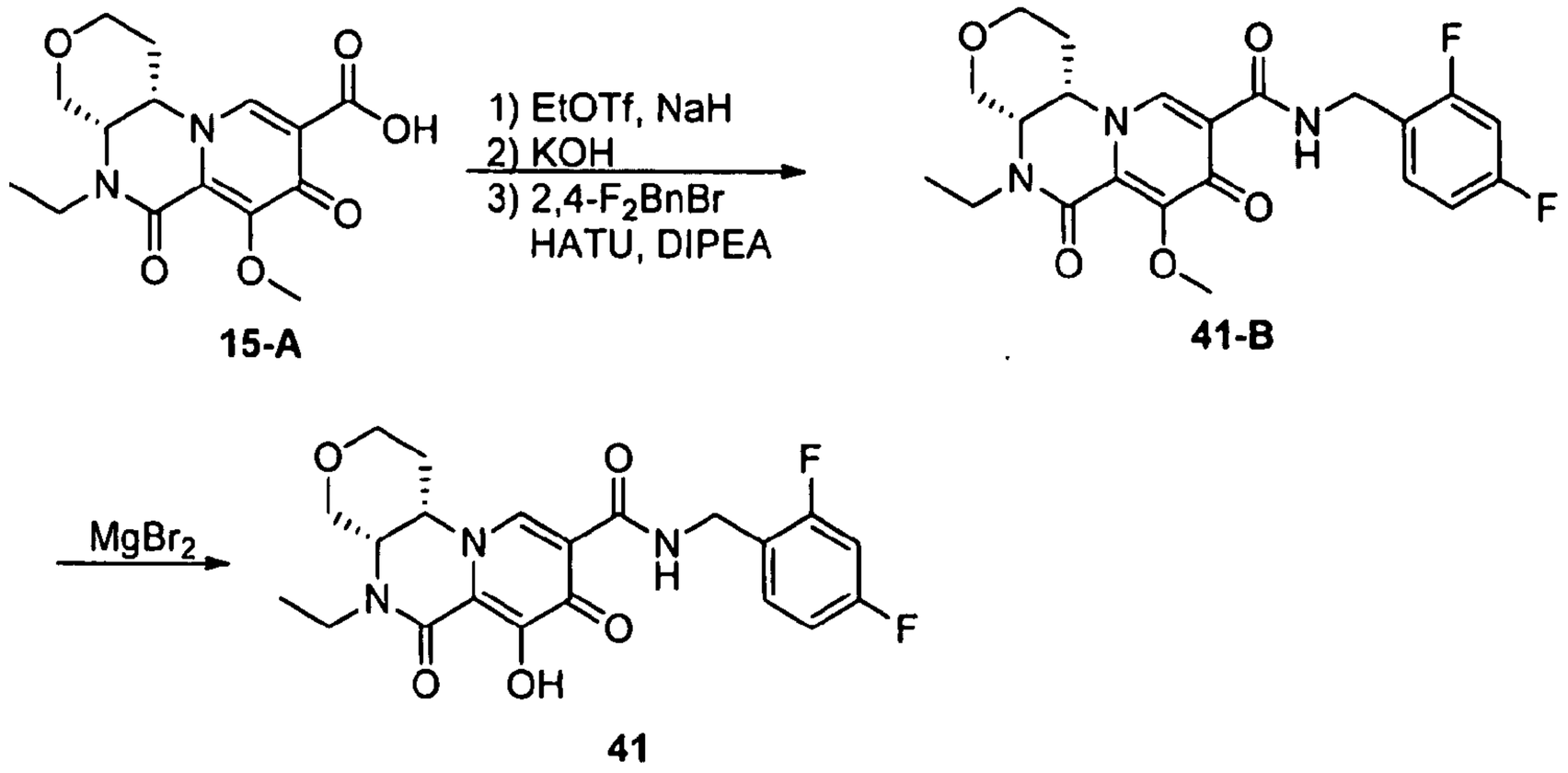
d) δ -76.36 (s，3F)，-108.47 (s，1F)，-112.01 (s，2F)。

LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{22}H_{23}F_3N_3O_5$之計算值：464.14；實測值：464.17。

化合物**40b**：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.56 (s，1H)，8.57 (s，1H)，6.66 (dd，J = 8.7，7.5 Hz，2H)，4.67 (d，J = 5.2 Hz，2H)，4.37 (s，1H)，4.07 - 3.90 (m，5H)，3.86 (d，J = 11.7 Hz，1H)，3.21 (dd，J = 13.9，7.0 Hz，1H)，2.76 (d，J = 15.7 Hz，1H)，2.20 (t，J = 14.4 Hz，1H)，1.98 (d，J = 13.1 Hz，1H)，1.75 (d，J = 14.3 Hz，1H)，1.64 (q，J = 12.2 Hz，2H)，1.29 (t，J = 7.2 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -76.36 (s，3F)，-108.92 (s，1F)，-111.96 (s，2F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{24}H_{25}F_3N_3O_6$之計算值：508.17；實測值：508.19。

實例 **41**

化合物41之製備



15-A　41-B　41

步驟1

中間體 41-B係以類似於39-A之方法，以2,4-二氟苄胺取代3-氯-2,4-二氟苄胺製得：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.46 (s，1H)，8.48 (s，1H)，7.44 - 7.29 (m，1H)，6.90 - 6.68 (m，2H)，4.62 (dt，J = 4.9，1.9 Hz，2H)，4.36 (s，1H)，4.28 (q，J = 7.1 Hz，1H)，4.13 (dq，J = 9.9，7.1 Hz，1H)，4.05 (s，3H)，3.85 (t，J = 6.4 Hz，2H)，3.76 - 3.59 (m，2H)，3.38 (dqd，J = 14.1，7.0，2.7 Hz，1H)，2.39 (dd，J = 14.6，7.9 Hz，1H)，2.04 (s，1H)，1.25 (td，J = 7.3，3.2 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -112.03 (s，1F)，-114.69 (s，1F)。**LCMS-ESI^{+}** (*m/z*)：$[M+H]^{+}$ $C_{22}H_{24}F_2N_3O_5$之計算值：448.17；實測值：448.18。

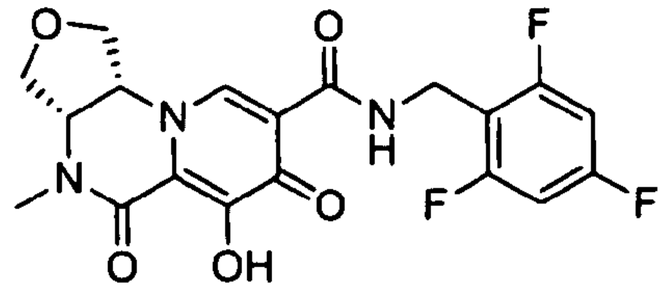
步驟2

於室溫將$MgBr_2$ (17毫克，0.093毫莫耳)加至化合物41-B (16毫克，0.036毫莫耳)之MeCN (1毫升)溶液中，再將所得混合物於50°C浴攪拌。30分鐘後，將反應混合物於0°C攪拌，再將1 N HCl (~0.1毫升)加入使混合物成溶液。將所得溶液以水(~0.3毫升)及DMF (1毫升)進一步稀釋，過濾，再藉製備HPLC予以純化。將含產物之流份凍乾，即得化合物41。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.60 (s，1H)，8.64 (s，1H)，7.35 (q，J = 7.9 Hz，1H)，6.83 (q，J = 9.2，8.7 Hz，2H)，4.65 (qd，J = 15.3，5.3 Hz，2H)，

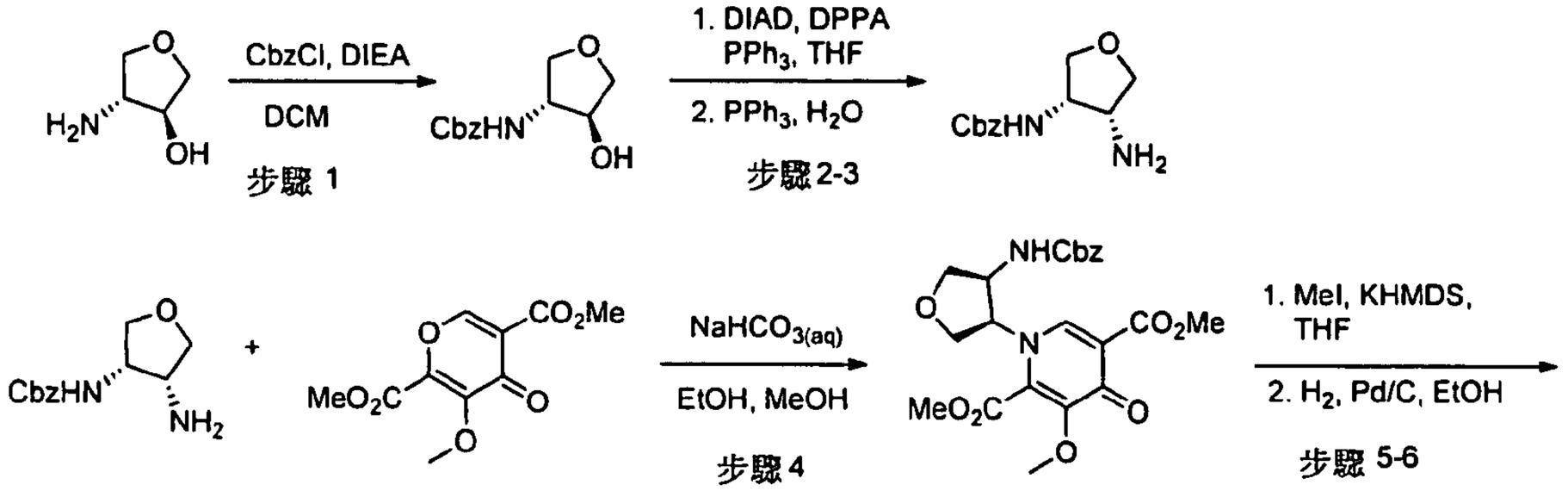
4.50 (s，1H)，4.29 (d，J = 13.5 Hz，1H)，4.16 (dq，J = 14.6，7.3 Hz，1H)，4.02 (d，J = 10.0 Hz，2H)，3.79 - 3.61 (m，2H)，3.44 (dq，J = 14.1，7.0 Hz，1H)，2.26 (q，J = 11.8，10.7 Hz，1H)，1.95 (d，J = 13.8 Hz，1H)，1.27 (t，J = 7.1 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -76.40 (s，3F)，-111.08 - -111.68 (m，1F))，-114.43 (q，J = 8.6，8.0 Hz，1F)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H]$^+$ $C_{21}H_{21}ClF_2N_3O_5$之計算值：434.15；實測值：434.19。

實例 42

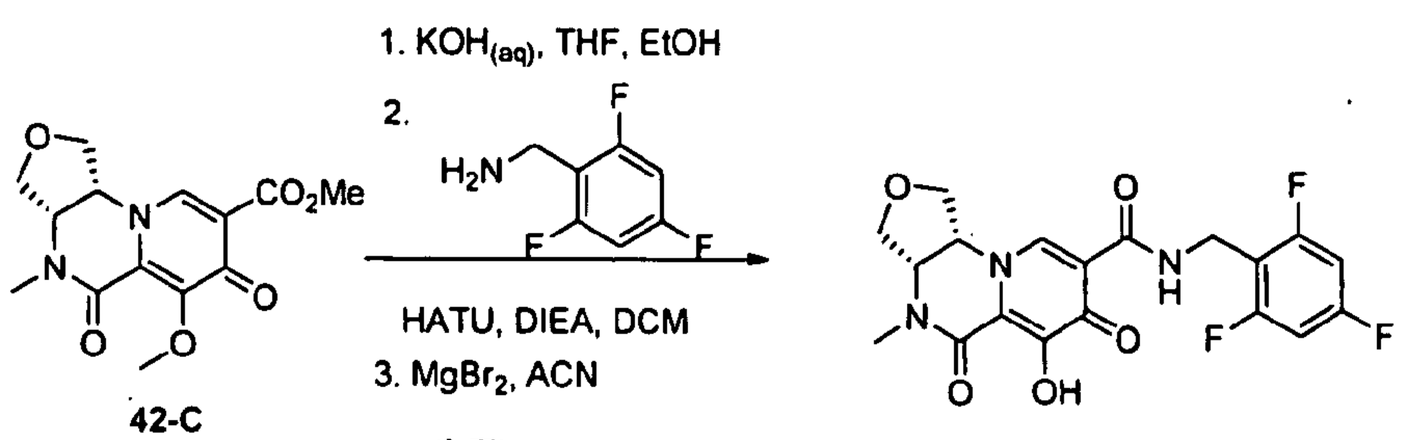
化合物42之製備



42



42-A **42-B**



42-C **42**

步驟 1

將(3S,4R)-4-胺基四氫呋喃-3-醇(1.99克，19.3毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)溶液於氮下冷卻至0°C，再以N,N-二異丙基乙胺(5毫升，29毫莫耳)其後氯甲酸苄酯(3毫升，21毫莫耳)處理。令反應混合物逐漸加溫至室溫，再攪拌18小時。然後將反應混合物接續地以水、飽和$NaHCO_{3(aq)}$、及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮以得((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸苄酯，將其往前進行而不必進一步純化。

步驟 2-3

將N,N-二異丙基乙胺(0.75毫升，4.3毫莫耳)加至((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸苄酯(1.00克，4.2毫莫耳)及三苯膦(1.32克，5.2毫莫耳)之四氫呋喃(20毫升)溶液中。然後將混合物冷卻至0°C，再將偶氮二羧酸二異丙酯(1毫升，5.1毫莫耳)逐滴加入。令應混合物攪拌10分鐘，於此時點將疊氮磷酸二苯酯(1.1毫升，5.1毫莫耳)逐滴加入，再令反應混合物逐漸加溫且攪拌3小時。

然後將反應混合物再冷卻至0°C，再將三苯膦(1.44克，5.5毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升)溶液逐滴加入。將反應溶液加溫至室溫，再攪拌2小時，於此時點將水(1毫升)加入，再將反應於50°C攪拌18小時。將另1毫升水加入，反應溫度升至70°C，再連續攪拌6小時以驅使反應完成，於此時點將反應溶液冷卻，以鹼化之鹽水清洗，於硫酸鈉上乾

燥，過濾，再濃縮。藉矽膠層析法(0-10% MeOH/DCM)予以純化，即得((3S,4R)-4-胺基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸苄酯。

步驟4

將中間體42-A (356毫克，1.47毫莫耳)、((3S,4R)-4-胺基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸苄酯(346毫克，1.46毫莫耳)、及碳酸氫鈉(260毫克，3.09毫莫耳)之1:1 水：乙醇(10毫升)溶液於室溫攪拌18小時。將反應混合物濃縮，置於甲醇(10毫升)中，再於 50°C攪拌3小時以達完全的轉化。將反應混合物濃縮，分配於鹽水與乙酸乙酯之間，再將水性相以乙酸乙酯萃取三次。將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮以得中間體 42-B，其係往前進行而不必進一步純化。

步驟 5-6

將中間體42-B (151毫克，0.33毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)溶液冷卻至0°C ，再以1M KHMDS之四氫呋喃溶液(0.5毫升，0.5毫莫耳)逐滴處理。然後將反應溶液加溫至室溫，攪拌15分鐘，以碘甲烷(60微升，0.96毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)溶液逐滴處理，再攪拌另18小時。然後將反應溶液分配於飽和$NH_4Cl_{(aq)}$與乙酸乙酯之間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，將結合之有機相以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮。

將10wt%鈀/碳 (84毫克，0.08毫莫耳)及乙醇(5毫升)加至此粗製殘留物中。將反應於1氣氛氫下攪拌18小時，於此時點LCMS顯示完全轉化成中間體42-C。將反應溶液通過矽藻土(celite)過濾，再濃縮以得粗製中間體42-C，其係往前進行而不必進一步純化。

步驟 7-9

將1M $KOH_{(aq)}$溶液(0.65毫升)加至中間體42-C (0.33毫莫耳最大量)之1:1 四氫呋喃：乙醇(6毫升)溶液中。將反應溶液攪拌2小時，以乙酸乙酯稀釋，以10% $HCl_{(aq)}$酸化，再分配於乙酸乙酯與鹽水之間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，再進一步萃取至2-丁醇。將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再以粗製方式帶至下一步驟。

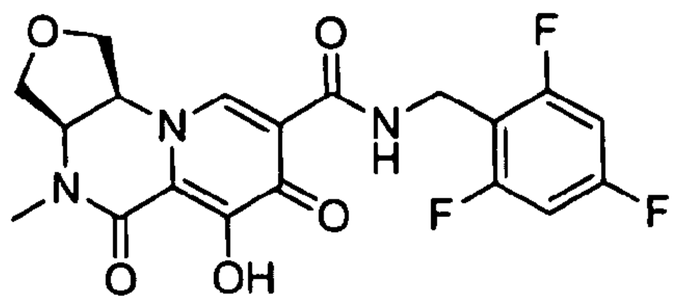
將得自前一步驟之殘留物置於二氯甲烷(5毫升)中，再接續地以(二甲胺基)-*N*,*N*-二甲基(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)甲亞胺鎓六氟磷酸鹽(HATU，0.16克，0.41毫莫耳)、(2,4,6-三氟苯基)甲胺(50微升，0.41毫莫耳)、及N,N-二異丙基乙胺(240微升，1.34毫莫耳)處理。將反應混合物攪拌30分鐘，再分配於$NH_4Cl_{(aq)}$與乙酸乙酯之間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，再將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，濃縮，再以粗製方式帶至下一步驟。

將得自前一步驟之殘留物置於乙腈(2毫升)中，以溴化鎂(133毫克，0.72毫莫耳)處理，再於50°C加熱1小時。藉加入0.5M $HCl_{(aq)}$令反應中止，以二氯甲烷萃取三次，

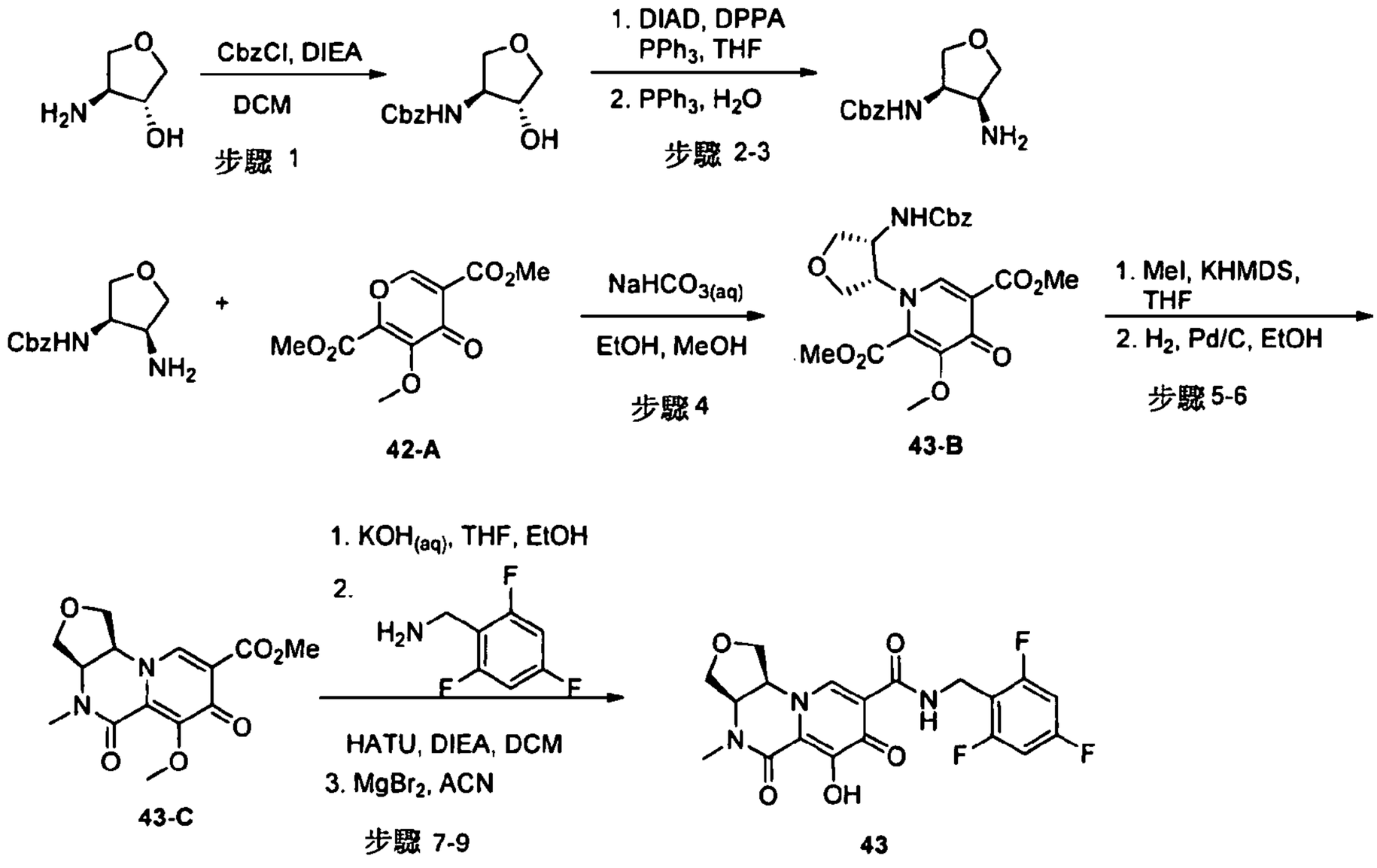
於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再藉矽膠層析法(0-10% MeOH/DCM)予以純化，即得化合物42。**^{1}H NMR** (400 MHz，$CDCl_3$) δ 12.78 (br s，1H)，10.28 (t，*J* = 5.6 Hz，1H)，8.34 (s，1H)，6.64 (t，*J* = 8.1 Hz，2H)，4.96 (q，*J* = 7.1 Hz，1H)，4.67 (dd，*J* = 14.4，5.9 Hz，1H)，4.56 (dd，*J* = 14.4，5.5 Hz，1H)，4.42 - 4.36 (m，1H)，4.32 (dd，*J* = 9.3，7.8 Hz，1H)，4.20 (dd，*J* = 10.4，2.7 Hz，1)，4.13 (dd，*J* = 10.4，4.3 Hz，1H)，3.84 (dd，*J* = 9.4，7.2 Hz，1H)，3.16 (s，3H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{19}H_{17}F_3N_3O_5$之計算值：424.11；實測值：424.2。

實例 43

化合物43之製備



43



步驟 1

將(3R,4S)-4-胺基四氫呋喃-3-醇(2.02克，19.5毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)溶液於氮下冷卻至0°C，再以N,N-二異丙基乙胺(5毫升，29毫莫耳)其後氯甲酸苄酯(3毫升，21毫莫耳)處理。令反應混合物逐漸加溫至室溫，再攪拌18小時。將反應混合物接續地以水、飽和$NaHCO_{3(aq)}$、及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮，即得(3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸苄酯，其係往前進行而不必進一步純化。

步驟 2-3

將N,N-二異丙基乙胺(0.75毫升，4.3毫莫耳)加至((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸苄酯(1.0克，4.2毫莫耳)及三苯膦(1.31克，5.0毫莫耳)之四氫呋喃(20毫升)溶液中。然後將混合物冷卻至0°C，再將偶氮二羧酸二異

丙酯(1毫升，5.1毫莫耳)逐滴加入。 令反應混合物攪拌10分鐘，於此時點將疊氮磷酸二苯酯(1.1毫升，5.1毫莫耳)逐滴加入，再令反應混合物逐漸加溫且攪拌3小時。

然後將反應混合物再冷卻至0°C，再將三苯膦(1.43克，5.4毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升)溶液逐滴加入。將反應溶液加溫至室溫，再攪拌2小時，於此時點將水(1毫升)加入，再將反應於 50°C攪拌18小時。將另1毫升水加入，反應溫度升至70°C，再連續攪拌6小時以驅使反應完成，於此時點將反應溶液冷卻，以鹼化之鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮。藉矽膠層析法(0-10% MeOH/DCM)予以純化，即得((3R,4S)-4-胺基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸苄酯。

步驟4

將中間體42-A (325毫克，1.34毫莫耳)、((3R,4S)-4-胺基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸苄酯(316毫克，1.34毫莫耳)、及碳酸氫鈉(226毫克，2.69毫莫耳)之1:1水：乙醇(10毫升)溶液於室溫攪拌18小時。將反應混合物濃縮，置於甲醇(10毫升)中，再於 50°C攪拌3小時以達完全的轉化。將反應混合物濃縮，分配於鹽水與乙酸乙酯之間，再將水性相以乙酸乙酯萃取三次。將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮以得中間體 43-B，其係往前進行而不必進一步純化。

步驟 5-6

將中間體43-B (149毫克，0.32毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)溶液冷卻至 0°C，再以1M KHMDS之四氫呋喃溶液(0.5毫升，0.5毫莫耳)逐滴處理。然後將反應溶液加溫至室溫，攪拌15分鐘，以碘甲烷(60微升，0.96毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)溶液逐滴處理，再攪拌另18小時。然後將反應溶液分配於飽和$NH_4Cl_{(aq)}$與乙酸乙酯之間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，將結合之有機相以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮。

將10wt%鈀/碳 (72毫克，0.07毫莫耳)及乙醇(5毫升)加至此粗製殘留物中。將反應於1氣氛氫下攪拌18小時，於此時點LCMS顯示完全轉化成中間體43-C。將反應溶液通過矽藻土(celite)過濾，再濃縮以得粗製中間體43-C，其係往前進行而不必進一步純化。

步驟 7-9

將1M $KOH_{(aq)}$溶液(0.65毫升)加至中間體43-C (0.32毫莫耳最大量)之1:1 四氫呋喃：乙醇(6毫升)溶液中。將反應溶液攪拌2小時，以$HCl_{(aq)}$中和，再於真空下濃縮至幾乾。將所得殘留物以粗製方式帶至下一步驟。

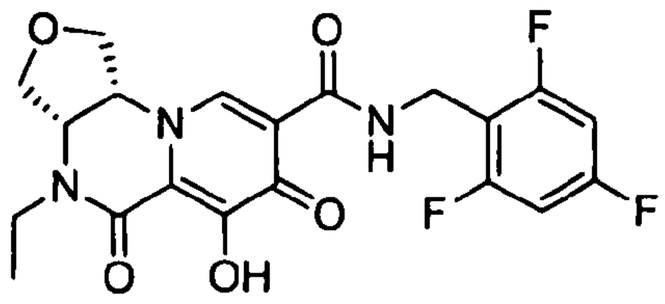
將得自前一步驟之殘留物置於二氯甲烷(5毫升)中，再接續地以(二甲胺基)-*N*,*N*-二甲基(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)甲亞胺鎓六氟磷酸鹽(HATU，0.16克，0.42毫莫耳)、(2,4,6-三氟苯基)甲胺(50微升，0.41毫莫耳)

、及N,N-二異丙基乙胺(240微升，1.34毫莫耳)處理。將反應混合物攪拌45分鐘，然後分配於$NH_4Cl_{(aq)}$與乙酸乙酯之間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，再將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，濃縮，再以粗製方式帶至下一步驟。

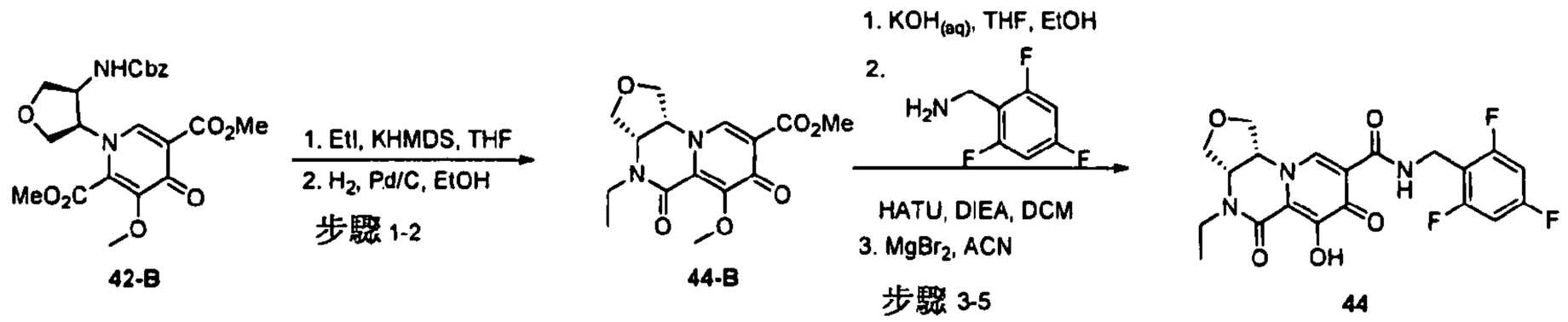
將得自前一步驟之殘留物置於乙腈(2毫升)中，以溴化鎂(119毫克，0.65毫莫耳)處理，再於50°C加熱1小時。藉加入0.5M $HCl_{(aq)}$令反應中止，以二氯甲烷萃取三次，於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再藉矽膠層析法(0-10% MeOH/DCM)予以純化，即得化合物43：**^{1}H NMR** (400 MHz，$CDCl_3$) δ 12.73 (br s，1H)，10.28 (t，*J* = 5.6 Hz，1H)，8.34 (s，1H)，6.64 (t，*J* = 8.1 Hz，2H)，4.99 (q，*J* = 7.1 Hz，1H)，4.67 (dd，*J* = 14.5，5.9 Hz，1H)，4.55 (dd，*J* = 14.5，5.4 Hz，1H)，4.43 - 4.37 (m，1H)，4.32 (dd，*J* = 9.4，7.8 Hz，1H)，4.20 (dd，*J* = 10.4，2.7 Hz，1H)，4.13 (dd，*J* = 10.4，4.3 Hz，1H)，3.83 (dd，*J* = 9.4，7.1 Hz，1H)，3.16 (s，3H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{19}H_{17}F_3N_3O_5$之計算值：424.11；實測值：424.2。

實例 44

化合物44之製備



44



步驟 1-2

將中間體42-B (236毫克，0.51毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)溶液冷卻至0°C，再以1M KHMDS之四氫呋喃溶液(0.8毫升，0.8毫莫耳)逐滴處理。然後將反應溶液加溫至室溫，攪拌15分鐘，以碘甲烷(130微升，1.62毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)溶液逐滴處理，再攪拌另18小時。然後將反應溶液分配於飽和$NH_4Cl_{(aq)}$與乙酸乙酯之間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，將結合之有機相以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮。

將10wt%鈀/碳 (160毫克，0.15毫莫耳)及乙醇(4毫升)加至此粗製殘留物中。將反應於1氣氛氫下攪拌18小時，於此時點LCMS顯示完全轉化。將反應溶液通過矽藻土(celite)過濾，再濃縮以得粗製中間體44-B，其係往前進行而不必進一步純化。

步驟 3-5

將1M $KOH_{(aq)}$溶液(1.3毫升)加至中間體44-B (0.64毫莫耳最大量)之1:1 四氫呋喃：乙醇(6毫升)溶液中。將反應溶液攪拌1小時，以$HCl_{(aq)}$中和，再於真空下濃縮至幾乾。將所得殘留物以粗製方式帶至下一步驟。

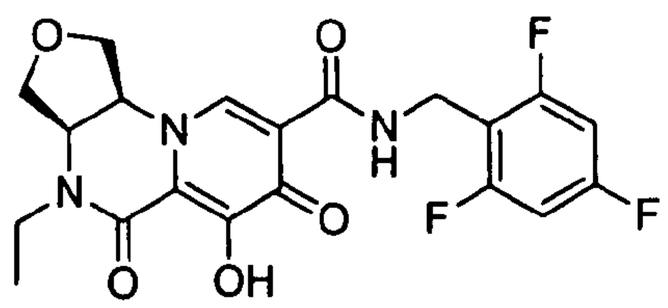
將得自前一步驟之殘留物置於二氯甲烷(10毫升)中，再接續地以(二甲胺基)-*N*,*N*-二甲基(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)甲亞胺鎓六氟磷酸鹽(HATU，300毫克，0.79毫莫耳)、(2,4,6-三氟苯基)甲胺(100微升，0.82毫莫耳)、及N,N-二異丙基乙胺(470微升，2.63毫莫耳)處理。將反應混合物攪拌30分鐘，然後分配於$NH_4Cl_{(aq)}$與乙酸乙酯之間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，再將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，濃縮，再以粗製方式帶至下一步驟。

將得自前一步驟之殘留物置於乙腈(3毫升)中，以溴化鎂(225毫克，1.2毫莫耳)處理，再於50°C加熱3小時。藉加入0.5M $HCl_{(aq)}$令反應中止，以二氯甲烷萃取三次，於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再藉矽膠層析法(0-10% MeOH/DCM)予以純化，即得化合物44：**^{1}H NMR** (400 MHz，$CDCl_3$) δ 12.99 (br s，1H)，10.28 (t，*J* = 5.6 Hz，1H)，8.34 (s，1H)，6.65 (t，*J* = 8.4 Hz，2H)，4.94 (q，*J* = 6.4 Hz，1H)，4.67 (dd，*J* = 14.3，6.0 Hz，1H)，4.57 (dd，*J* = 14.5，5.5 Hz，1H)，4.48 - 4.40 (m，1H)，4.33 (dd，*J* = 9.8，7.0 Hz，1H)，4.19 (dd，*J* = 10.1，4.9 Hz，1H)，4.07 (dd，J = 10.1，3.9 Hz，1H)，3.99 (dd，*J* =

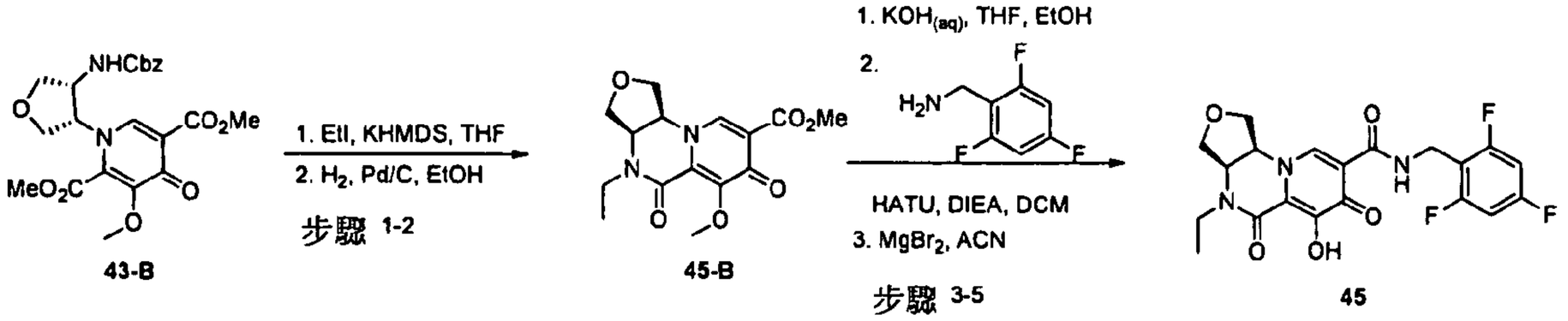
9.8，6.1 Hz，1H)，3.78 - 3.66 (m，3H)，1.29 (t，J = 7.2 Hz，3H)。**LCMS-ESI$^+$** (m/z)：$[M+H]^+$ $C_{20}H_{19}F_3N_3O_5$之計算值：438.13；實測值：438.1。

實例 45

化合物45之製備



45



步驟 1-2

將中間體43-B (240毫克，0.52毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)溶液冷卻至0°C，再以1M KHMDS之四氫呋喃溶液(0.8毫升，0.8毫莫耳)逐滴處理。然後將反應溶液加溫至室溫，攪拌15分鐘，以碘甲烷(130微升，1.62毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)溶液逐滴處理，再攪拌另18小時。然後將反應溶液分配於飽和$NH_4Cl_{(aq)}$與乙酸乙酯之間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，將結合之有機相以

鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮。

將10wt%鈀/碳 (145毫克，0.13毫莫耳)及乙醇(4毫升)加至此粗製殘留物中。將反應於1氣氛氫下攪拌18小時，於此時點LCMS顯示完全轉化。將反應溶液通過矽藻土(celite)過濾，再濃縮以得粗製中間體45-B，其係往前進行而不必進一步純化。

步驟 3-5

將1M $KOH_{(aq)}$溶液(0.75毫升)加至中間體45-B (0.52毫莫耳最大量)之1:1 四氫呋喃：乙醇(6毫升)溶液中。將反應溶液攪拌1小時，以$HCl_{(aq)}$中和，再於真空下濃縮至幾乾。將所得殘留物以粗製方式帶至下一步驟。

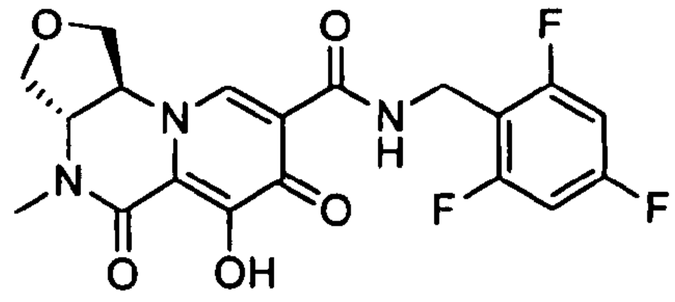
將得自前一步驟之殘留物置於二氯甲烷(5毫升)中，再接續地以(二甲胺基)-*N*,*N*-二甲基(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)甲亞胺鎓六氟磷酸鹽(HATU，160毫克，0.42毫莫耳)、(2,4,6-三氟苯基)甲胺(100微升，0.45毫莫耳)、及N,N-二異丙基乙胺(260微升，1.46毫莫耳)處理。將反應混合物攪拌45分鐘，然後分配於$NH_4Cl_{(aq)}$與乙酸乙酯之間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，再將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，濃縮，再以粗製方式帶至下一步驟。

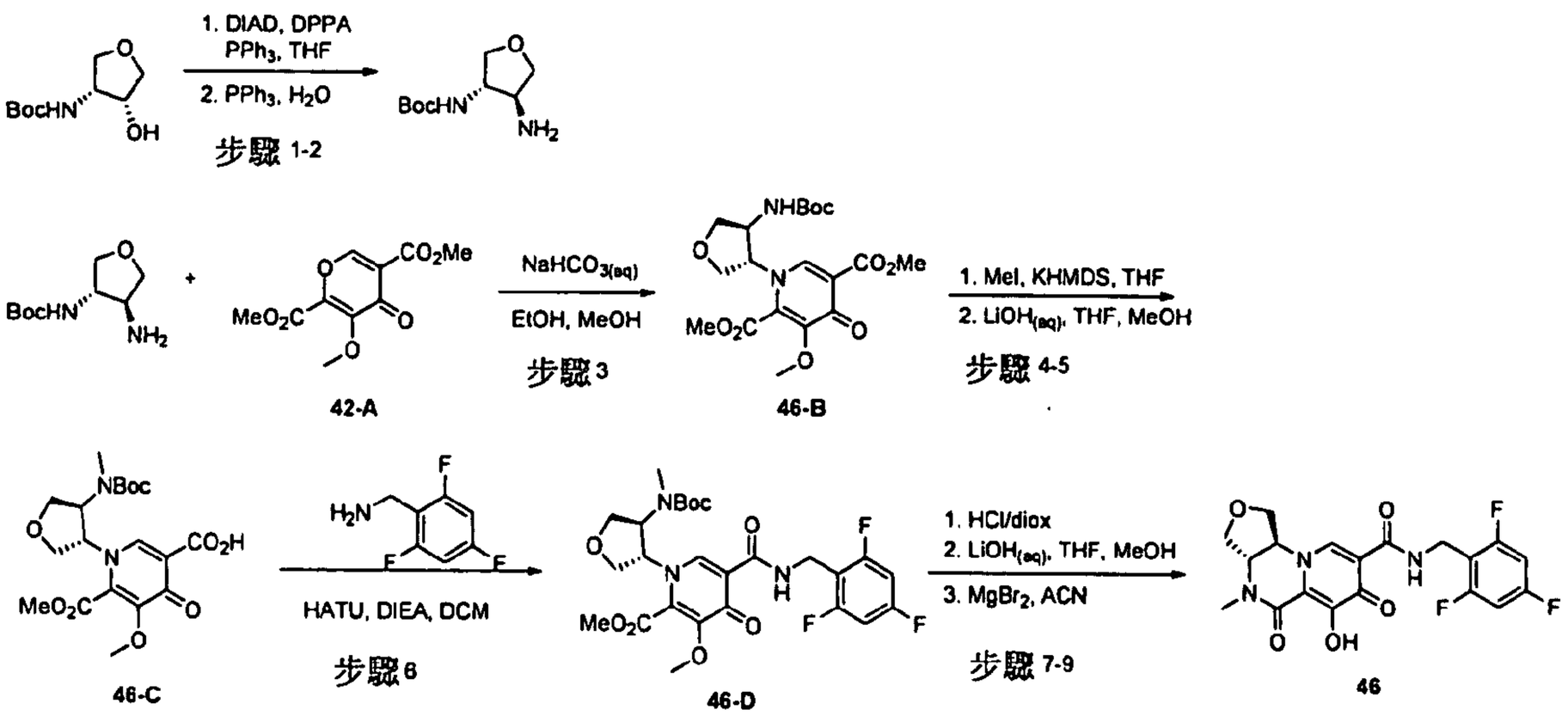
將得自前一步驟之殘留物置於乙腈(2毫升)中，以溴化鎂(145毫克，0.8毫莫耳)處理，再於50°C加熱2小時。藉加入0.5M $HCl_{(aq)}$令反應中止，以二氯甲烷萃取三次，於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再藉矽膠層析法(0-10%

MeOH/DCM)予以純化，即得化合物45：**^{1}H NMR** (400 MHz，$CDCl_3$) δ 13.04 (br s，1H)，10.28 (t，*J* = 5.5 Hz，1H)，8.34 (s，1H)，6.65 (t，*J* = 7.2 Hz，2H)，4.95 (q，*J* = 6.4 Hz，1H)，4.67 (dd，*J* = 14.4，5.9 Hz，1H)，4.61 - 4.53 (m，1H)，4.45 (ddd，*J* = 6.2，4.8，3.7 Hz，1H)，4.33 (dd，*J* = 9.8，7.0 Hz，1H)，4.18 (dd，*J* = 10.2，4.9 Hz，1H)，4.07 (dd，*J* = 10.2，3.9 Hz，1H)，3.99 (dd，*J* = 9.8，6.0 Hz，1H)，3.77 - 3.66 (m，2H)，1.29 (t，*J* = 7.2 Hz，3H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{20}H_{19}F_3N_3O_5$之計算值：438.13；實測值：438.2。

實例 46

化合物46之製備





步驟 1-2

將 N,N-二異丙基乙胺(0.45 毫升，2.6 毫莫耳)加至((3R,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸三級丁酯(0.52克，2.55 毫莫耳)及三苯膦(0.8 克，3.1 毫莫耳)之四氫呋喃(12 毫升)溶液中。然後將混合物冷卻至 0°C，再將偶氮二羧酸二異丙酯(0.6 毫升，3.1 毫莫耳)逐滴加入。令反應混合物攪拌 10 分鐘，於此時點將疊氮磷酸二苯酯(0.65 毫升，3.0 毫莫耳)逐滴加入，再令反應混合物逐漸加溫及攪拌 2 小時。

然後將反應混合物再冷卻至0°C，再將三苯膦(0.88克，3.35毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升)溶液逐滴加入。將反應

溶液加溫至室溫，再攪拌2小時，於此時點將水(2毫升)加入，再將反應於60°C攪拌18小時。然後將反應溶液冷卻，以鹼化之鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮。藉矽膠層析法(0-10% MeOH/DCM)予以純化，即得((3S,4S)-4-胺基四氫呋喃-3-基胺基甲酸三級丁酯。

步驟3

將中間體42-A (537毫克，2.22毫莫耳)、((3S,4S)-4-胺基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸三級丁酯(444毫克，2.2毫莫耳)、及碳酸氫鈉(386毫克，4.59毫莫耳)之1:1水：甲醇(15毫升)溶液於室溫攪拌2小時。將反應混合物濃縮，置於甲醇(10毫升)中，再於50°C攪拌1.5小時以達成完全轉化。將反應混合物濃縮，分配於鹽水與乙酸乙酯之間，再將水性相以乙酸乙酯萃取三次。將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮，即得577 毫克(62%產率)中間體46-B ，其係往前進行而不必進一步純化。

步驟 4-5

將中間體46-B (95毫克，0.22毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)溶液冷卻至0°C，再以1M KHMDS之四氫呋喃溶液(0.4毫升，0.4毫莫耳)逐滴處理。然後將反應溶液加溫至室溫，攪拌15分鐘，以碘甲烷(45微升，0.72毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(0.5毫升)溶液逐滴處理，再攪拌另18小時。然後將反應溶液分配於飽和$NH_4Cl_{(aq)}$與乙酸乙酯之

間。將水性相以乙酸乙酯萃取三次，將結合之有機相以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再藉矽膠層析法(0-10% MeOH/DCM)予以純化以得甲基化之產物。

將此材料(38.2毫克，0.09毫莫耳)溶於2:1 THF:MeOH (1.5毫升)中，再將0.5M $LiOH_{(aq)}$ (162微升)小心滴定入以得單酯水解產物46-C。反應完成後，藉加入0.5M $HCl_{(aq)}$ (180微升)令溶液之反應中止。將水性相以乙酸乙酯萃取3次，將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再以粗製方式帶至下一步驟。

步驟6

將(二甲胺基)-*N*,*N*-二甲基(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)甲亞胺鎓六氟磷酸鹽(HATU，0.40克，0.11毫莫耳)、(2,4,6-三氟苯基)甲胺(40微升，0.32毫莫耳)、及N,N-二異丙基乙胺(60微升，0.34毫莫耳)接續地加至中間體46-C (0.09毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液中。將反應混合物攪拌45分鐘，濃縮至矽膠上，再藉矽膠層析法(0-100% EtOAc/己烷)予以純化，即得中間體46-D。

步驟 7-9

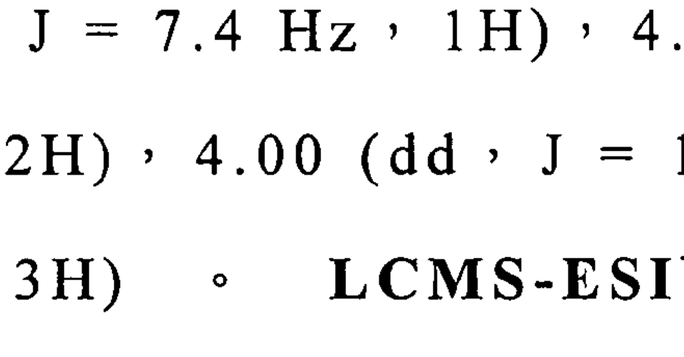
將中間體46-D (36.4毫克，0.06毫莫耳)之4M HCl/二噁烷(0.8毫升)溶液於室溫攪拌一小時。完成Boc脫保護後，將反應混合物濃縮，由甲苯共沸三次，再以粗製方式繼續進行。

將得自前一步之殘留物溶於 2:1 THF:MeOH (1.5 毫升)中，以 0.5M $LiOH_{(aq)}$ (0.5 毫升) 處理，再攪拌 2 小時直至完成為止。將反應以 0.5M $HCl_{(aq)}$中和，萃取至二氯甲烷，於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再以粗製方式繼續進行。

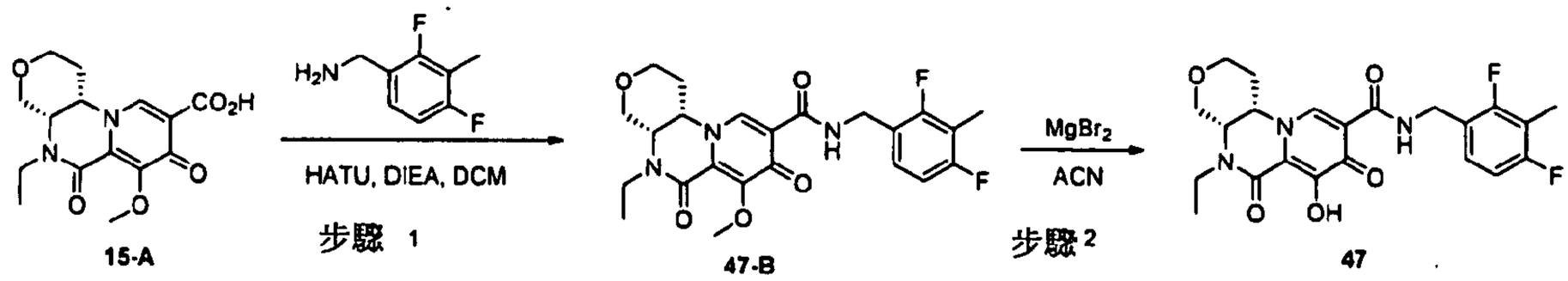
將得自前一步之殘留物置於乙腈(1毫升)，以溴化鎂(29毫克，0.16毫莫耳)處理，再於50°C加熱30分鐘。藉加入0.5M $HCl_{(aq)}$令反應中止，以二氯甲烷萃取3次，於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再藉矽膠層析法(0-10% MeOH/DCM)予以純化，即得化合物46：**^{1}H NMR** (400 MHz，$CDCl_3$) δ 12.22 (s，1H)，10.33 - 10.18 (m，1H)，7.95 (s，1H)，6.65 (t，*J* = 8 Hz，2H)，4.64 (d，J = 5.7 Hz，2H)，4.59 (t，J = 7.4 Hz，1H)，4.49 - 4.35 (m，2H)，4.24 - 4.13 (m，2H)，4.00 (dd，J = 10.5，7.6 Hz，1H)，3.08 (s，3H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{19}H_{17}F_3N_3O_5$之計算值：424.11；實測值：424.2。

實例 47

化合物47之製備



47



步驟 1

將中間體15-A (20.7毫克，0.06毫莫耳)之二氯甲烷(1.5毫升)液接續地以(二甲胺基)-*N*,*N*-二甲基(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)甲亞胺鎓六氟磷酸鹽(HATU，32毫克，0.08毫莫耳)、(2,4-二氟-3-甲苯基)甲胺(20微升，0.15毫莫耳)、及N,N-二異丙基乙胺(45微升，0.25毫莫耳)處理。將反應混合物攪拌45分鐘，然後分配於 $NH_4Cl_{(aq)}$ 與乙酸乙酯之間。將水性相以乙酸乙酯萃取3次，再將結合之有機層以5% $NaHCO_{3(aq)}$清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾以得中間體47-B，將其以粗製方式帶至下一步驟。

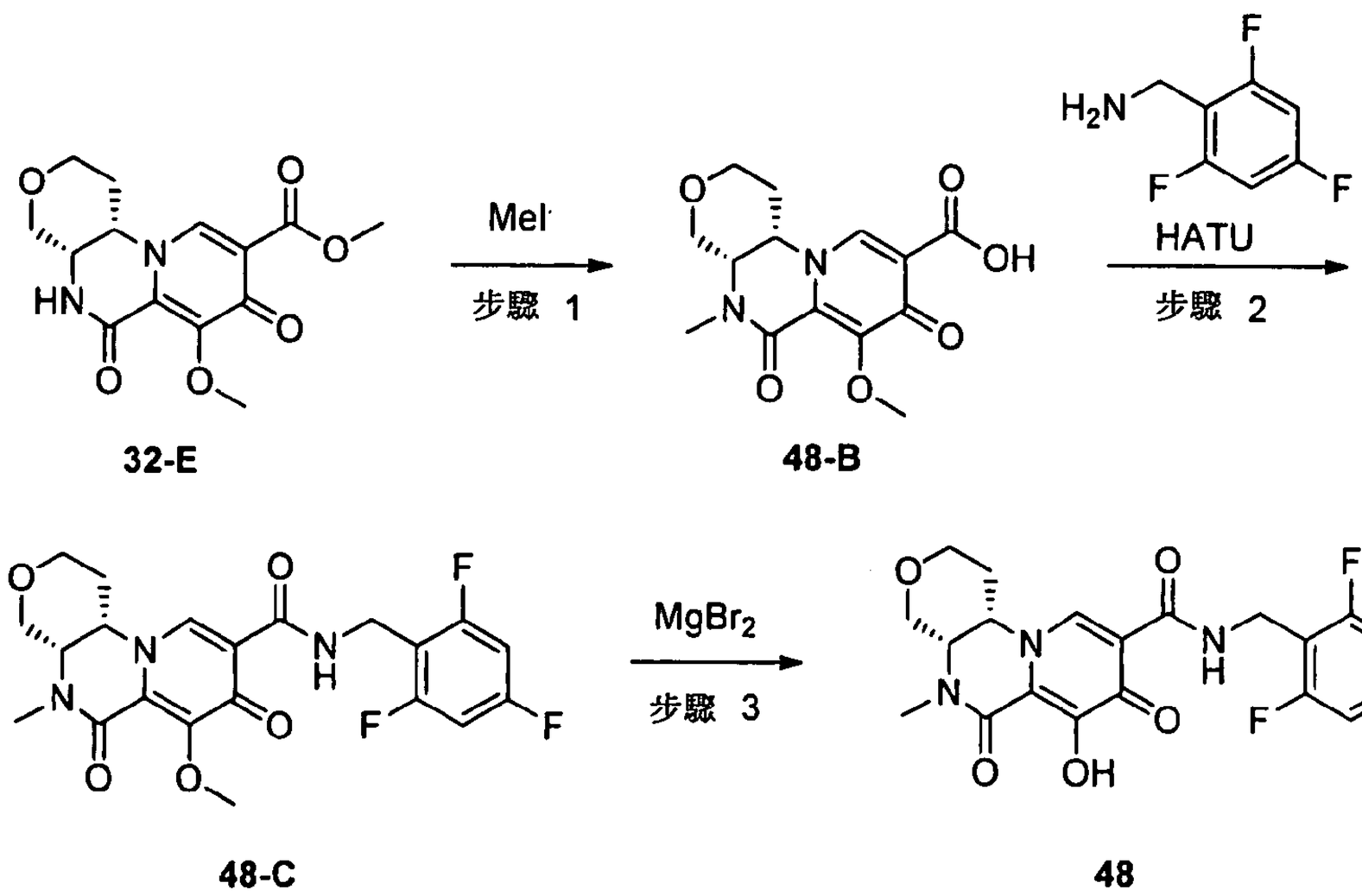
步驟 2

將粗製中間體47-B (0.06毫莫耳最大量)置於乙腈(1毫升)中，以溴化鎂(26毫克，0.14毫莫耳)處理，再於50°C加熱1小時。藉加入 0.5M $HCl_{(aq)}$令反應中止，以二氯甲烷萃取3次，於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮，再藉矽膠層析法(0-10% MeOH/DCM)予以純化，即得化合物47：**^{1}H NMR** (400 MHz，$CDCl_3$) δ 12.71 (s，1H)，10.40 (t，*J* = 5.4 Hz，1H)，8.36 (s，1H)，7.15 (q，*J* = 8.2 Hz，1H)，6.76 (t，*J* = 8.8 Hz，1H)，4.58 (qd，*J* = 15.3，5.8 Hz，

2H)，4.46 - 4.38 (m，1H)，4.23 (d，J = 15.5 Hz，1H)，4.12 (dt，J = 14.4，7.2 Hz，1H)，4.01 - 3.92 (m，2H)，3.73 - 3.62 (m，2H)，3.41 (dd，J = 14.2，7.1 Hz，1H)，2.31 - 2.19 (m，1H)，2.17 (s，3H)，1.96 - 1.87 (m，1H)，1.26 (t，J = 7.2 Hz，3H)。**LCMS-ESI**$^+$ (m/z)：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}F_2N_3O_5$之計算值：448.17；實測值：448.2。

實例 48

化合物48之製備



32-E　　48-B

48-C　　48

步驟 1

將中間體32-E (0.10克，0.32毫莫耳)溶於1:1 DMF:THF混合液(2毫升)中，再將氫化鈉(60%，0.026克，0.65毫莫耳)加入。將溶液於室溫攪拌5分鐘，然後將碘甲烷(0.05毫升，0.8毫莫耳)加入。攪拌1.5小時後，將水性氫氧化鉀(1M，0.5毫升，0.5毫莫耳)加入。將溶液攪拌另45

分鐘，其後將水性鹽酸(6M，0.22毫升，1.3毫莫耳)加入，再將溶液濃縮至乾。將所得粗製材料用於接續步驟中。

LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{14}H_{16}N_2O_6$之計算值：309.11；實測值：309.09。

步驟2

將(2,4,6-三氟苯基)甲胺(0.078克，0.48毫莫耳)、HATU (0.15克，0.41毫莫耳)、及 N,N-二異丙基乙胺(0.2毫升，1.15毫莫耳)加至中間體48-B (0.1克，0.32毫莫耳)之CH_2Cl_2 (4毫升)漿液中。將所得溶液於室溫攪拌1小時，然後以CH_2Cl_2稀釋。然後將溶液以HCl (水性，1M)清洗。將水性層以CH_2Cl_2反萃取(2次)，再將結合之有機層於硫酸鎂上乾燥，再濃縮至乾。然後將粗製材料藉管柱層析法(SiO_2，2→10% MeOH之CH_2Cl_2液)予以純化，即得中間體48-C。

LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$　$C_{21}H_{20}F_3N_3O_5$之計算值：452.14；實測值：452.23。

步驟3

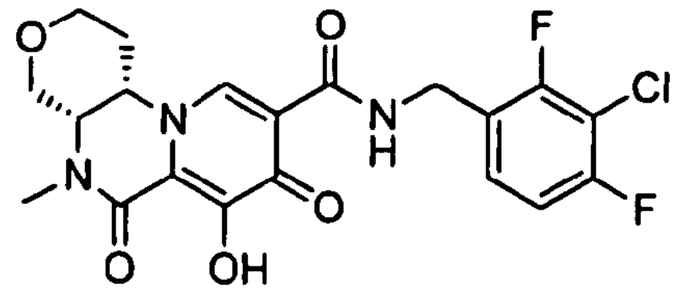
將$MgBr_2$ (0.12克，0.68毫莫耳)加至中間體48-C (0.15克，0.34毫莫耳)之乙腈(5毫升)溶液中。將反應混合物於45°C攪拌1.5小時，再以CH_2Cl_2稀釋。將溶液以水性鹽酸(1N)及水性NaCl (飽和)清洗。將結合之水性層以CH_2Cl_2反萃取(2次)。再將結合之有機層濃縮，再將所得粗製材料

藉製備HPLC(10→60% ACN/H_2O(含0.1% TFA修飾劑)予以純化，即得化合物48:

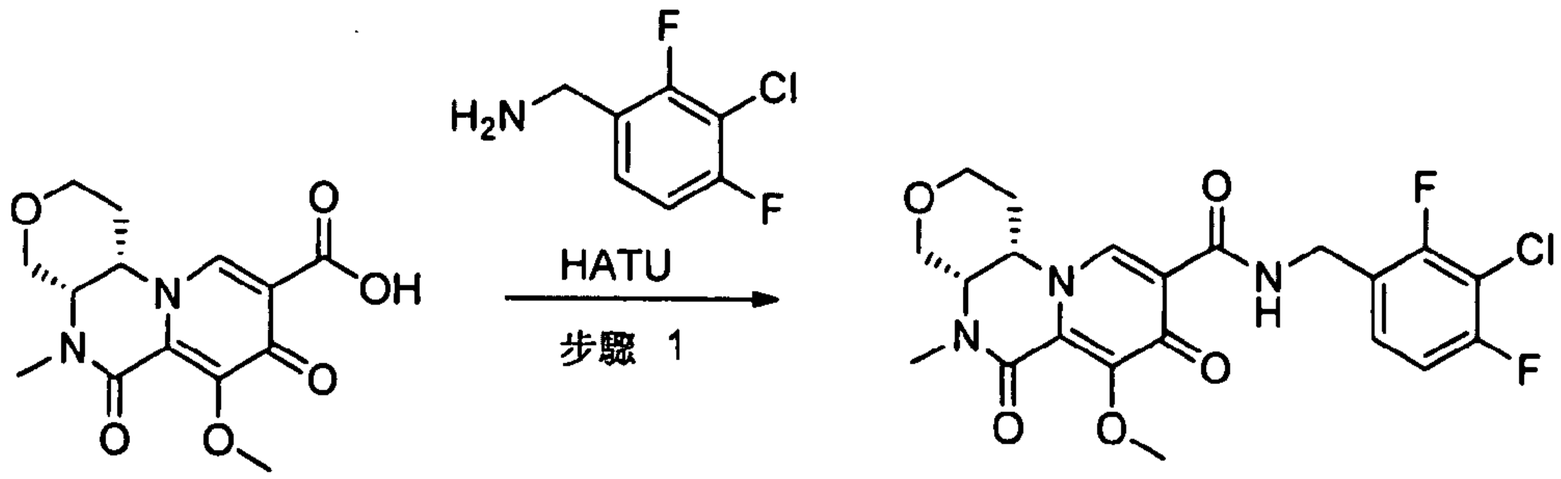
^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.67 (s，1H)，10.39 (t，1H)，8.44 (s，1H)，7.19 (t，2H)，4.85 (dt，1H)，4.53 (qd 2H)，4.38 - 4.26 (m，1H)，4.08 - 4.00 (m，1H)，3.90 - 3.82 (m，1H)，3.50 (ddd，2H)，3.09 (s，3H)，1.98 - 1.76 (m，2H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{20}H_{18}F_3N_3O_5$之計算值：438.13；實測值：438.74。

實例 49

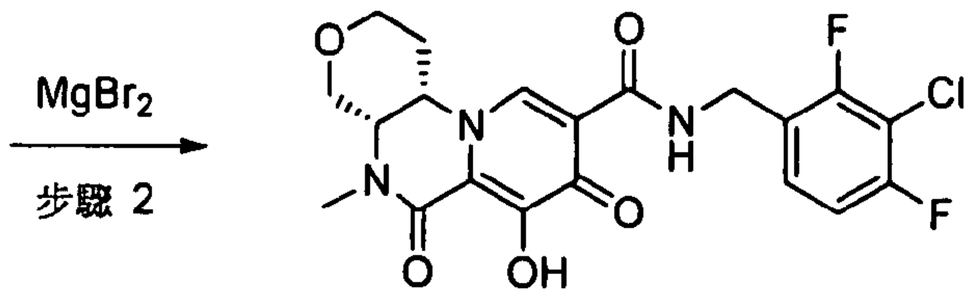
化合物49之製備



49



48-B **49-B**



49

步驟 1

將(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(0.075克，0.42毫莫耳)、HATU (0.15克，0.41毫莫耳)、及N,N-二異丙基乙胺(0.2毫升，1.15毫莫耳)加至中間體48-B (0.1克，0.32毫莫耳)之CH_2Cl_2 (4毫升)漿液中。將所得溶液於室溫攪拌1小時，然後以CH_2Cl_2稀釋。然後將溶液以HCl (水性，1M)清洗。將水性層以CH_2Cl_2反萃取(2次)，再將結合之有機層於硫酸鎂上乾燥，再濃縮至乾。然後將粗製材料藉管柱層析法(SiO_2，2→10% MeOH之CH_2Cl_2液)予以純化，即得中間體49-B。

LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_5$之

計算值：68.11；實測值：468.44。

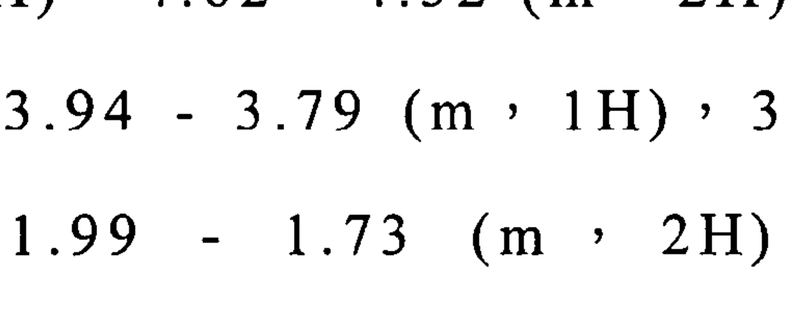
步驟3

將$MgBr_2$ (0.1克，0.54毫莫耳)加至中間體49-B (0.11克，0.23毫莫耳)之乙腈(4毫升)溶液中。將反應混合物於45 °C攪拌45分鐘，再以CH_2Cl_2稀釋。將溶液以水性鹽酸(1N)及水性NaCl (飽和)清洗。將結合之水性層以CH_2Cl_2反萃取(2次)。將結合之有機層濃縮，再將所得粗製材料藉製備HPLC(10→65% ACN/H_2O(含0.1% TFA修飾劑))予以純化，即得化合物49：

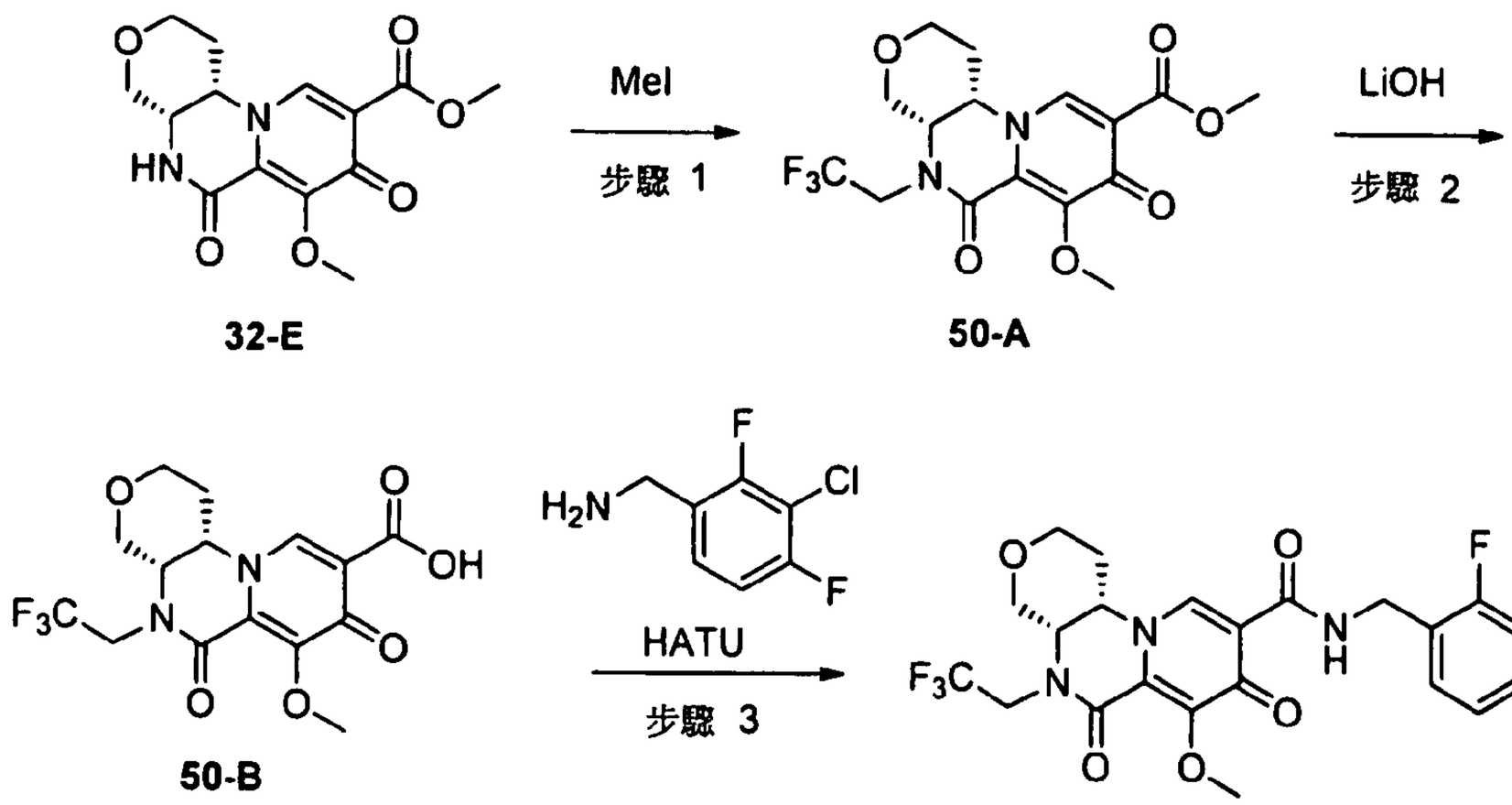
^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.70 (s，1H)，10.44 (t，1H)，8.46 (s，1H)，7.37 (td，1H)，7.28 (td，1H)，4.87 (dt，1H)，4.62 - 4.52 (m，2H)，4.34 (dd，1H)，4.04 (d，1H)，3.94 - 3.79 (m，1H)，3.50 (ddd，2H)，3.10 (s，3H)，1.99 - 1.73 (m，2H)。 **LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{20}H_{18}ClF_2N_3O_5$之計算值：454.10；實測值：455.17。

實例 50

化合物50之製備



50



32-E　50-A

50-B　50-C

50

步驟 1

將中間體 32-E (0.25 克，0.81 毫莫耳)溶於 1:1 DMF:THF混合液(2毫升)中，再將氫化鈉(60%，0.065克，1.63毫莫耳)加入。將溶液於室溫攪拌5分鐘，然後將2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(0.25毫升，1.74毫莫耳)加入。攪拌1.5小時後，加入MeOH令反應中止。將溶液以EtOAc稀釋，再以水性NH_4Cl (50%)清洗。將水性層以EtOAc反萃取(2次)，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，再濃縮至乾。將粗製材料藉管柱層析法(SiO_2，2→10% MeOH之CH_2Cl_2液)予以純化，即得中間體50-A。

步驟 2

將氫氧化鋰(0.05克，1.19毫莫耳)加至中間體50-A (0.22克，0.56毫莫耳)之3:1:1 THF:MeOH:H_2O混合液(5毫升)之溶液中。將溶液攪拌另2小時，其後將水性鹽酸(6M，0.25毫升，2毫莫耳)加入，再將溶液濃縮至乾。將所得粗製材料50-B用於接續步驟中。

步驟3

將(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(0.12克，0.69毫莫耳)、HATU (0.25克，0.67毫莫耳)、及N,N-二異丙基乙胺(0.3毫升，1.67毫莫耳)加至中間體50-B (0.21克，0.56毫莫耳)之CH_2Cl_2 (4毫升)漿液中。將所得溶液於室溫攪拌1小時，再將另外之HATU (0.25克，0.67毫莫耳)及N,N-二異丙基乙胺(0.3毫升，1.67毫莫耳)加入。於室溫攪拌18小時後，將溶液以 CH_2Cl_2稀釋。然後將溶液以HCl (水性，1M)清洗。將水性層以CH_2Cl_2反萃取(2次)，再將結合之有機層於硫酸鎂上乾燥，再濃縮至乾。然後將粗製材料藉管柱層析法(SiO_2，2→10% MeOH之CH_2Cl_2液)予以純化，即得中間體50-C。

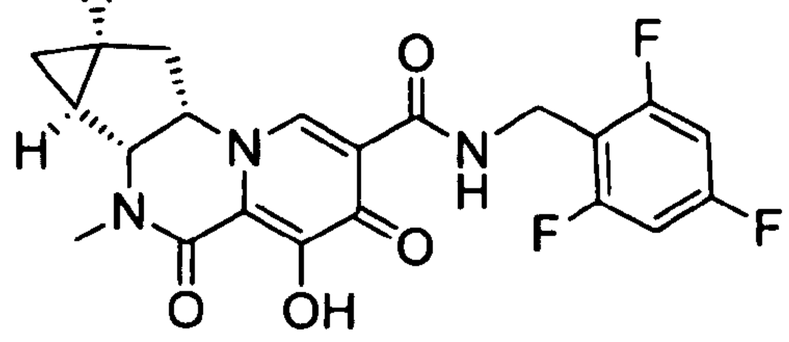
步驟4

將$MgBr_2$ (0.05克，0.26毫莫耳)加至中間體50-C (0.06克，0.12毫莫耳)之乙腈(5毫升)溶液中。將反應混合物於45°C攪拌1.5小時，再以CH_2Cl_2稀釋。將溶液以水性鹽酸(1N)及水性NaCl (飽和)清洗。將結合之水性層以CH_2Cl_2反

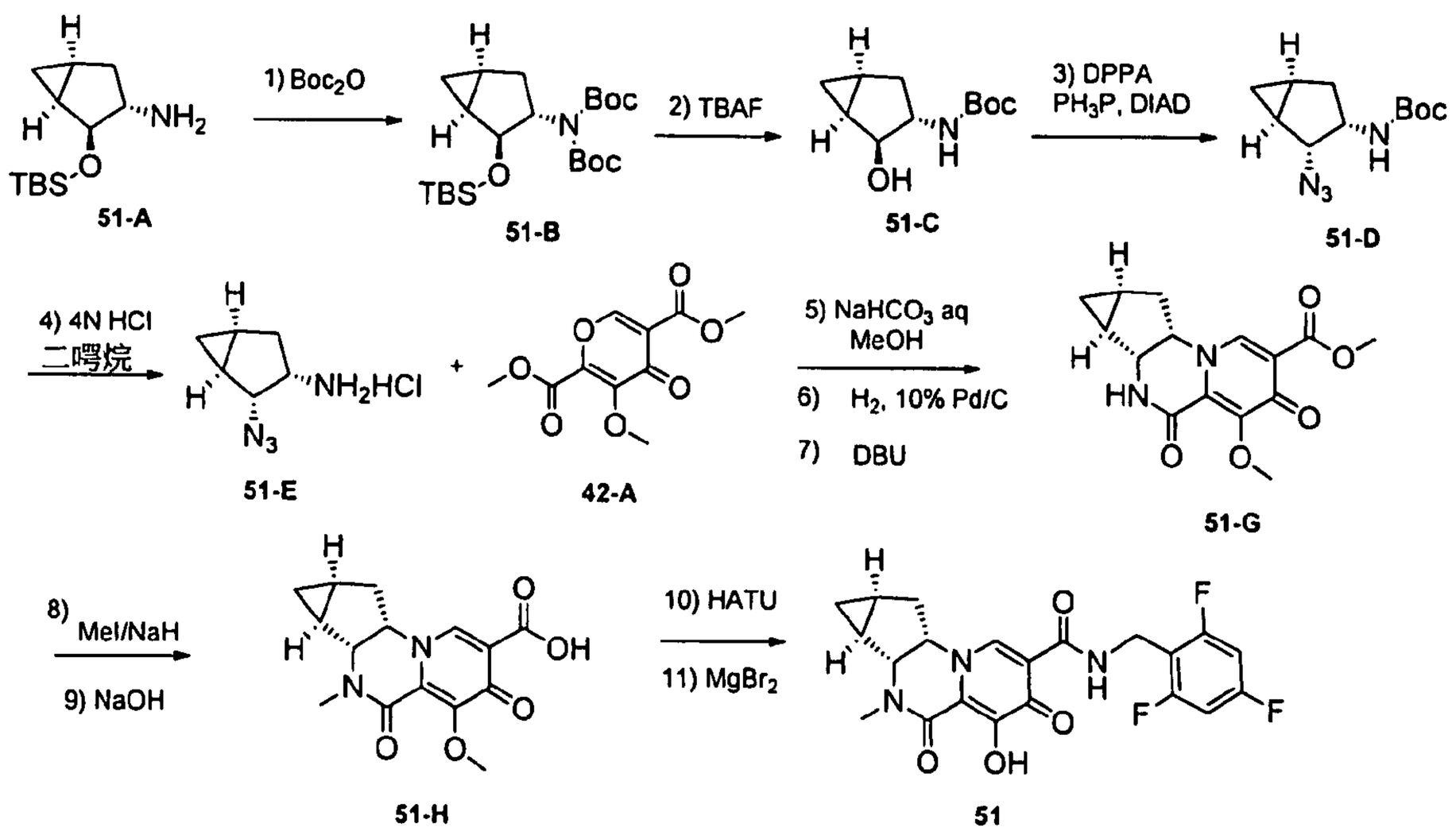
萃取(2次)。將結合之有機層濃縮，再將所得粗製材料藉製備HPLC(10→75% ACN/H_2O(含0.1% TFA修飾劑))予以純化，即得化合物50：**^{1}H NMR** (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.80 (s，1H)，10.35 (t，1H)，8.50 (s，1H)，7.32 (dt，2H)，4.89 (dt，2H)，4.67 - 4.51 (m，2H)，4.32 - 4.02 (m，3H)，3.84 (d，1H)，3.64 (d，1H)，2.09 - 1.81 (m，2H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ $C_{21}H_{17}ClF_5N_3O_5$ 之計算值：522.09；實測值：522.64。

實例 **51**

化合物51之製備



51



步驟1

將反應物51-A (1S,2S,3S,5S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)雙環[3.1.0]己-3-胺(2.06克，9.06毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)液於室溫攪拌，同時將N,N-二異丙基乙胺(6.31毫升，36.23毫莫耳)及二碳酸二三級丁酯 97% (3.95克，18.12毫莫耳)加入。16小時後，將反應混合物濃縮。將殘留物藉急驟層析法使用0-50%乙酸乙酯/己烷作為洗提液予以純化，即得(1S,2S,3S,5S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)雙環[3.1.0]己-3-胺51-B：**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 4.23 (s，1H)，4.11 (dd，J = 7.7，4.8 Hz，1H)，3.32 (s，1H)，2.05 (dd，J = 12.6，7.6 Hz，1H)，1.68 - 1.47 (m，1H)，1.46 (s，9H)，1.35 (s，9H)，1.31 - 1.20 (m，1H)，1.20 - 1.10 (m，1H)，0.83 (s，9H)，0.56 (q，J = 4.3 Hz，1H)，0.30 (td，J = 8.0，5.5 Hz，1H)，0.01 (d，J = 7.0 Hz，6H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{22}H_{41}NO_5Si$，分子量之計算值：427.65；實測值：327.73 (M+1-100)。

步驟2

將四正丁基氟化銨(TBAF) (13.9毫升1 M之四氫呋喃溶液，13.9毫莫耳)加至冷(0 °C) 矽基醚51-B (6.93毫莫耳)之無水四氫呋喃(70毫升)溶液中，再將所得溶液攪拌，再加溫至60°C 3小時。將反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc

(100毫升)稀釋，再以飽和$NaHCO_3$及鹽水(50毫升)清洗，然後於硫酸鎂上乾燥，其後於真空中使溶劑減少。將粗製產物藉急驟層析法(0-100% 乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得 ((1S,2S,3S,5S)-2-羥基雙環[3.1.0]己-3-基)胺基甲酸三級丁酯51-C。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 4.54 (s，1H)，4.28 - 4.20 (m，1H)，3.35 (q，J = 7.9 Hz，1H)，2.55 (br，1H)，2.19 (dd，J = 12.4，7.7 Hz，1H)，1.71 - 1.51 (m，2H)，1.43 (s，9H)，1.37 - 1.23 (m，1H)，0.65 (q，J = 4.0 Hz，1H)，0.47 (td，J = 7.8，5.5 Hz，1H)。

步驟3

將N,N-二異丙基乙胺(1.5毫升，8.6毫莫耳)加至((1S,2S,3S,5S)-2-羥基雙環[3.1.0]己-3-基)胺基甲酸三級丁酯51-C (1.63克，7.64毫莫耳)及三苯膦(2.6克，9.9毫莫耳)之76 毫升THF液中，然後於冰浴中冷卻。將偶氮二羧酸二異丙酯，95% (1.8毫升，9.17毫莫耳)徐緩地加入，再將混合物攪拌10分鐘。將疊氮磷酸二苯酯(2.0毫升，9.28毫莫耳)逐滴加入，再將反應於2小時期間逐漸加溫至室溫且保持於室溫另3小時。將其以乙醚稀釋，再將白色固狀物濾出。將有機相以飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水清洗。於硫酸鈉上乾燥再濃縮後，將殘留物藉急驟層析法(0-50% 乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得((1S,2R,3S,5S)-2-疊氮基雙環[3.1.0]己-3-基)胺基甲酸三級丁酯51-D：**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 4.30 (s，1H)，3.56 (d，J = 5.3 Hz，

1H)，3.40 (t，J = 8.4 Hz，1H)，1.68 (dd，J = 12.4，7.3 Hz，1H)，1.28 - 1.07 (m，3H)，1.06 (s，9H)，0.19 (td，J = 8.2，6.0 Hz，1H)，0.02 (q，J = 4.1 Hz，1H)。

步驟4

於室溫將1克((1S,2R,3S,5S)-2-疊氮基雙環[3.1.0]己-3-基)胺基甲酸三級丁酯51-D溶於二氯甲烷(10毫升)中。將4 N HCl之二噁烷(4毫升)液加入。將混合物於室溫攪拌60分鐘，濃縮，再藉由甲苯中蒸發進行共沸乾燥兩次，即得(1S,2R,3S,5S)-2-疊氮基雙環[3.1.0]己-3-胺鹽酸鹽51-E：**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_6H_{10}N_4$，分子量之計算值：138.17；實測值：138.98。

步驟5, 6, 7

將哌喃酮42-A (1017毫克，4.2毫莫耳)、(1S,2R,3S,5S)-2-疊氮基雙環[3.1.0]己-3-胺鹽酸鹽 51-E (733毫克，4.2毫莫耳)與碳酸氫鈉(2.12克，25.19毫莫耳)之水(50毫升)及甲醇(20毫升)混合液於周圍溫度攪拌4小時。將混合物濃縮，與乙腈共蒸發以移除水。將乙醇(150毫升)加入，再將不可溶物經由矽藻土(Celite)濾出。將濾液以4毫升4N HCl/二噁烷處理，攪拌1小時，再原樣地用於下一反應。

將0.5克10% Pd/C催化劑加至粗製混合物中。將其以氫吹洗三次，再於氫氣氛下攪拌18小時。將催化劑濾出後

，將混合物濃縮至乾。純化後，得4-甲氧基-3,5-二側氧基-5,6,6a,6b,7,7a,8,8a-八氫-3H-環丙[4,5]環戊[1,2-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸(6aR,6bS,7aS,8aS)-甲酯51-G：**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{15}H_{16}N_2O_5$，分子量之計算值：304.30；實測值：LCMS[m+1] = 305.16。

步驟8, 9

於室溫將氫化鈉(60%，222毫克，5.55毫莫耳)加至4-甲氧基-3,5-二側氧基-5,6,6a,6b,7,7a,8,8a-八氫-3H-環丙[4,5]環戊[1,2-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸(6aR,6bS,7aS,8aS)-甲酯 51-G (422毫克，1.387毫莫耳)之THF(20毫升)及DMF(8毫升)液中。5分鐘後，將碘甲烷(345微升，5.55 毫莫耳)加入。於室溫攪拌120分鐘後，將 1N NaOH (5毫升)加入。將其於室溫攪拌 ~5分鐘。將所得混合物以3 N HCl酸化，再濃縮，即得 (6aR,6bS,7aS,8aS)-4-甲氧基-6-甲基-3,5-二側氧基-5,6,6a,6b,7,7a,8,8a-八氫-3H-環丙[4,5]環戊[1,2-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸 51-H，其係用於下一步驟：**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：C15H16N2O5，分子量之計算值：304.30；實測值：305.18。

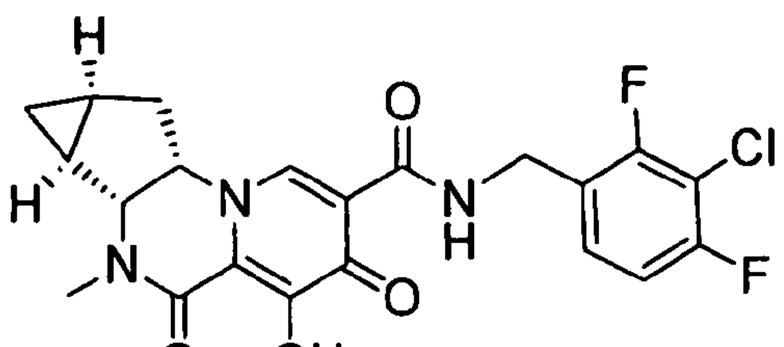
步驟10, 11

步驟 10及11係以類似於化合物48步驟2及3之方法製備，得51 (6aR,6bS,7aS,8aS)-4-羥基-6-甲基-3,5-二側氧基-

N-(2,4,6-三氟苄基)-5,6,6a,6b,7,7a,8,8a-八氫-3H-環丙[4,5]環戊[1,2-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-甲醯胺：**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 12.75 (s，1H)，10.36 (t，J = 5.6 Hz，1H)，8.23 (s，1H)，6.82 - 6.51 (m，2H)，5.29 (s，1H)，4.76 - 4.47 (m，2H)，4.31 - 4.00 (m，2H)，3.23 (s，3H)，2.32 (dd，J = 12.7，7.4 Hz，1H)，2.14 - 1.95 (m，1H)，1.90 (ddd，J = 9.1，6.0，3.6 Hz，1H)，1.59 (ddd，J = 10.2，8.2，4.2 Hz，1H)，1.34 - 1.19 (m，1H)，0.78 (q，J = 7.7 Hz，1H)，0.56 (dt，J = 7.0，3.8 Hz，1H)。**^{19}F NMR** (377 MHz，氯仿-d) δ -109.19 (p，J = 7.4 Hz)，-111.98 (t，J = 6.9 Hz)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$化學式：$C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$，分子量之計算值：433.38；實測值：434.61。

實例 52

化合物52之製備



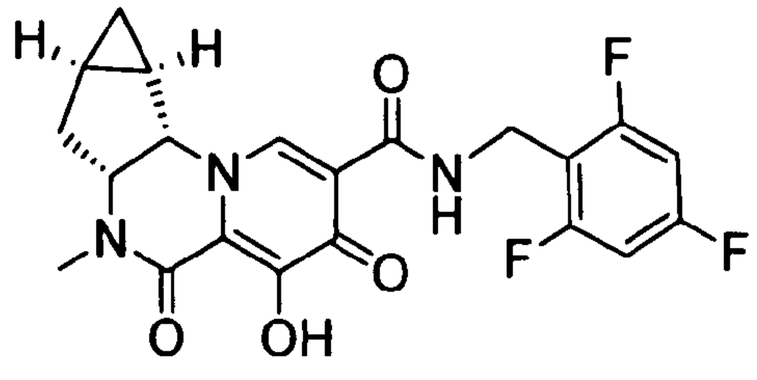
52

化合物52係以類似於化合物51之方法，使用(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺取代 2,4,6-三氟苄胺製備，得52 (6aR,6bS,7aS,8aS)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-羥基-6-甲基-

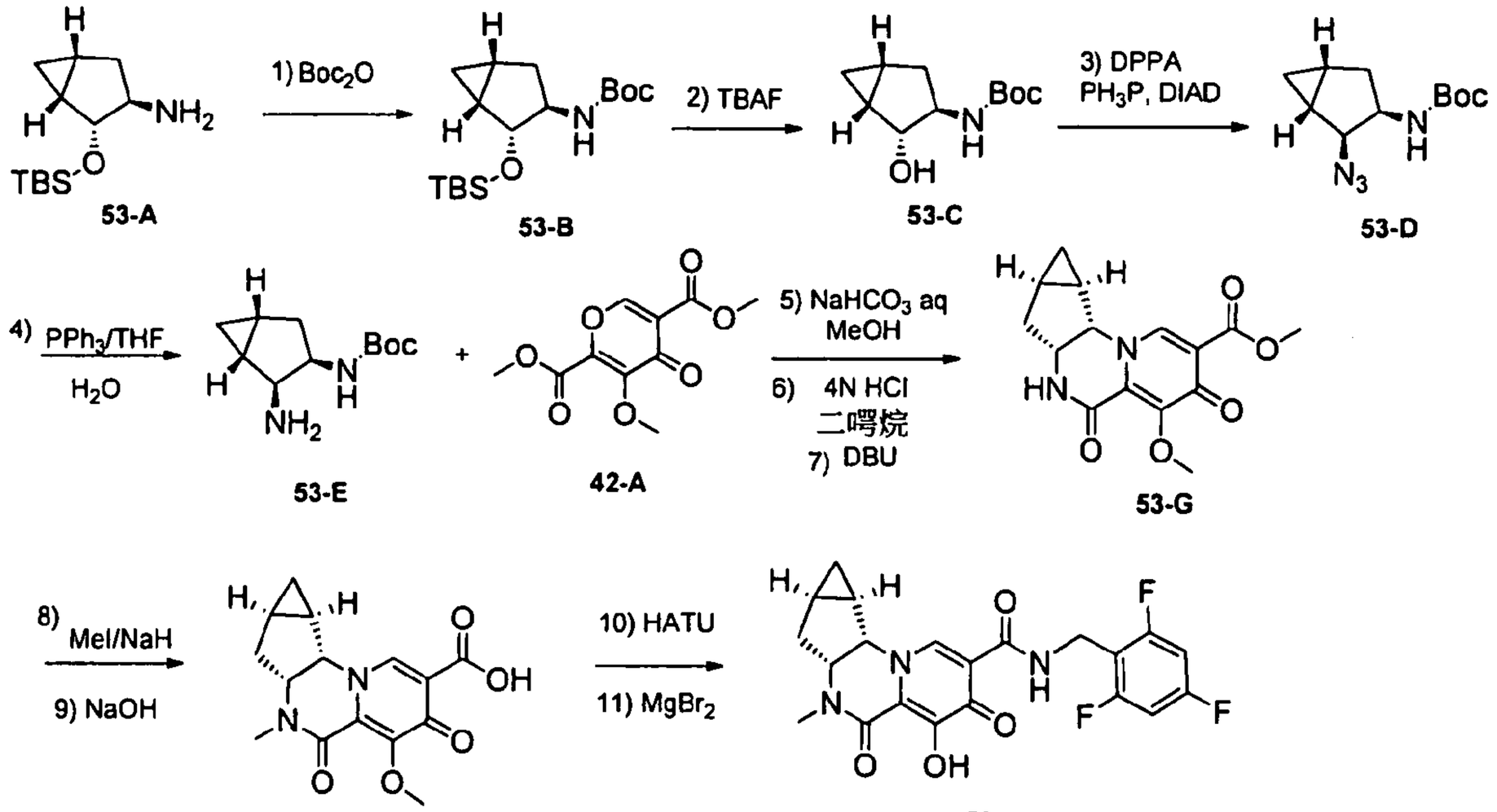
3,5-二側氧基-5,6,6a,6b,7,7a,8,8a-八氫-3H-環丙[4,5]環戊[1,2-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-甲醯胺：**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 12.82 (s，1H)，10.49 (t，J = 5.9 Hz，1H)，8.24 (s，1H)，7.41 - 7.11 (m，1H)，6.90 (td，J = 8.5，1.8 Hz，1H)，4.74 - 4.46 (m，2H)，4.25 - 4.15 (m，2H)，3.23 (s，3H)，2.44 - 2.27 (m，1H)，2.10 - 2.04 (m，1H)，1.91 (ddd，J = 8.6，6.0，3.6 Hz，1H)，1.60 (ddd，J = 8.0，4.3，1.3 Hz，1H)，0.77 (q，J = 7.9 Hz，1H)，0.57 (dt，J = 6.4，3.8 Hz，1H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，氯仿-d) δ -72.01，-73.90 ，-113.53 - -116.27 (m)，-117.43 (dd，J = 8.6，3.0 Hz)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_4$，分子量之計算值：：449.84；實測值：450.47。

實例 53

化合物53之製備



53



53H

53

步驟 1

將 53-A (1R,2R,3R,5R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)雙環[3.1.0]己-3-胺(2.3克，10.11毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)液於室溫攪拌，同時將N,N-二異丙基乙胺(3.5毫升，20.22毫莫耳)及二碳酸二三級丁酯 97% (2.65克，12.14毫莫耳)加入。16小時後，將反應混合物濃縮。將殘留物藉急驟層析法使用0-50%乙酸乙酯/己烷作為洗提液予以純化，即得(1R,2R,3R,5R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)雙環[3.1.0]己-3-胺 53-B：^{1}**H** (400 MHz，氯仿-d) δ 4.34 - 4.01 (m，2H)，3.33 (d，J = 11.0 Hz，1H)，2.05 (dd，J = 12.6

，7.6 Hz，1H)，1.53 (d，J = 11.9 Hz，1H)，1.46 (s，2H)，1.35 (s，9H)，1.31 - 1.22 (m，1H)，1.21 - 1.09 (m，1H)，0.83 (s，9H)，0.61 - 0.52 (m，1H)，0.30 (td，J = 7.7，5.3 Hz，1H)，0.01 (d，J = 7.1 Hz，6H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{17}H_{33}NO_3Si$，分子量之計算值：327.53；實測值：227.73 (M+1-100)。

步驟2

將四正丁基氟化銨(TBAF) (23毫升1 M之四氫呋喃溶液，23毫莫耳)加至冷(0 °C) 矽基醚53-B (3.23克，9.86毫莫耳)之無水四氫呋喃(70毫升)溶液中，再將所得溶液攪拌加溫至60°C 2小時。將反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc (100毫升)稀釋，再以飽和$NaHCO_3$及鹽水(50毫升)清洗，然後於硫酸鎂上乾燥，其後於真空中使溶劑減少。將粗製產物藉急驟管柱層析法(0-100% 乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得((1R,2R,3R,5R)-2-羥基雙環[3.1.0]己-3-基)胺基甲酸三級丁酯 53-C：**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 4.53 (s，1H)，4.24 (dd，J = 6.7，5.0 Hz，1H)，3.35 (dt，J = 11.4，5.9 Hz，1H)，2.19 (dd，J = 12.4，7.6 Hz，1H)，1.73 - 1.51 (m，2H)，1.43 (s，9H)，1.37 - 1.27 (m，1H)，0.65 (q，J = 4.3 Hz，1H)，0.47 (td，J = 7.8，5.4 Hz，1H)。

步驟3

將 N,N-二異丙基乙胺(1.67 毫升，9.57 毫莫耳)加至((1R,2R,3R,5R)-2-羥基雙環[3.1.0]己-3-基)胺基甲酸三級丁酯 53-C (1.7 克，7.97 毫莫耳)及三苯膦(2.7 克，10.36 毫莫耳)之 80 毫升 THF 液中，然後於冰浴中冷卻。將偶氮二羧酸二異丙酯，95% (1.88 毫升，9.57 毫莫耳)徐緩地加入，再將混合物攪拌~10 分鐘。然後將疊氮磷酸二苯酯(2.06 毫升，9.57 毫莫耳)逐滴加入，再將反應於 2 小時期間逐漸加溫至室溫且保持於室溫另 3 小時。將其以乙醚稀釋，再將白色固狀物濾出。將有機相以飽和 NH_4Cl、飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水清洗。於硫酸鈉上乾燥再濃縮後，將殘留物藉急驟層析法(0-50% 乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得((1R,2S,3R,5R)-2-疊氮基雙環[3.1.0]己-3-基)胺基甲酸三級丁酯 53-D：**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{11}H_{18}N_4O_2$，分子量之計算值：238.29；實測值：238.98。

步驟 4

於 0°C 將三苯膦(3 克，11.44 毫莫耳)加至((1R,2S,3R,5R)-2-疊氮基雙環[3.1.0] 己-3-基)胺基甲酸三級丁酯 53-D (1.2克，5.036毫莫耳)之THF溶液中。將反應溶液於0°C攪拌20分鐘，然後於室溫攪拌20小時。將20毫升水加至此混合物中，再將其於室溫攪拌1小時，然後加溫至80°C，再攪拌30小時。冷卻至室溫後，將反應混合物以EtOAc稀釋，再以飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水清洗。乾燥

(Na_2SO_4)及濃縮後，將殘留物藉急驟管柱層析法(0-20%甲醇/二氯甲烷)予以純化，即得((1R,2S,3R,5R)-2-胺基雙環[3.1.0]己-3-基)胺基甲酸三級丁酯 53-E：**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 3.22 (dt，J = 12.0，6.4 Hz，1H)，3.05 - 2.92 (m，2H)，2.85 (d，J = 5.5 Hz，1H)，1.57 (dd，J = 12.4，7.5 Hz，1H)，1.36 (td，J = 11.7，4.2 Hz，1H)，1.11 (s，9H)，1.00 (dt，J = 8.6，4.1 Hz，2H)，0.15 (td，J = 8.2，5.7 Hz，1H)，0.01 (q，J = 4.3 Hz，1H)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{11}H_{20}N_2O_2$，分子量之計算值：212.29；實測值：212.83。

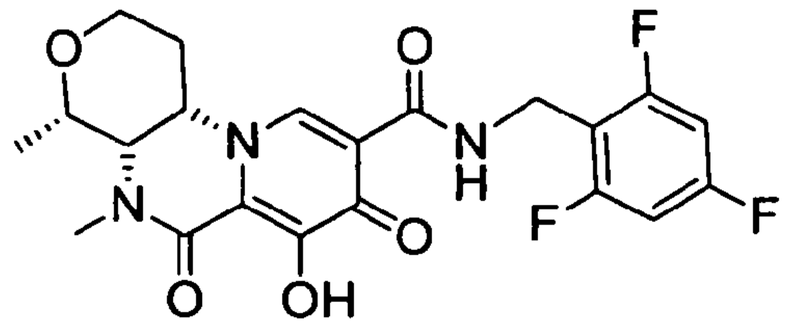
步驟 5-11

步驟 5-11係以類似於化合物51步驟5-11之方法進行，即得化合物53 (6aR,7aR,8aR,8bS)-4-羥基-6-甲基-3,5-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-5,6,6a,7,7a,8,8a,8b-八氫-3H-環丙[3,4]環戊[1,2-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-甲醯胺：**^{1}H NMR** (400 MHz，DMSO-d6) δ 13.22 (d，J = 19.1 Hz，1H)，10.42 (t，J = 5.8 Hz，1H)，8.59 (s，1H)，7.28 - 6.97 (m，2H)，4.64 (d，J = 5.7 Hz，1H)，4.54 (dd，J = 5.9，2.8 Hz，2H)，3.95 - 3.87 (m，1H)，3.03 (s，3H)，2.29 (dd，J = 12.3，6.9 Hz，1H)，2.07 (ddd，J = 9.0，5.8，3.4 Hz，1H)，1.68 (td，J = 11.6，4.4 Hz，1H)，1.47 (dt，J = 5.8，3.7 Hz，1H)，0.79 - 0.58 (m，2H)。**19F NMR** (377 MHz，DMSO-d6) δ -75.52，-108.85 - -110.57 (m)，

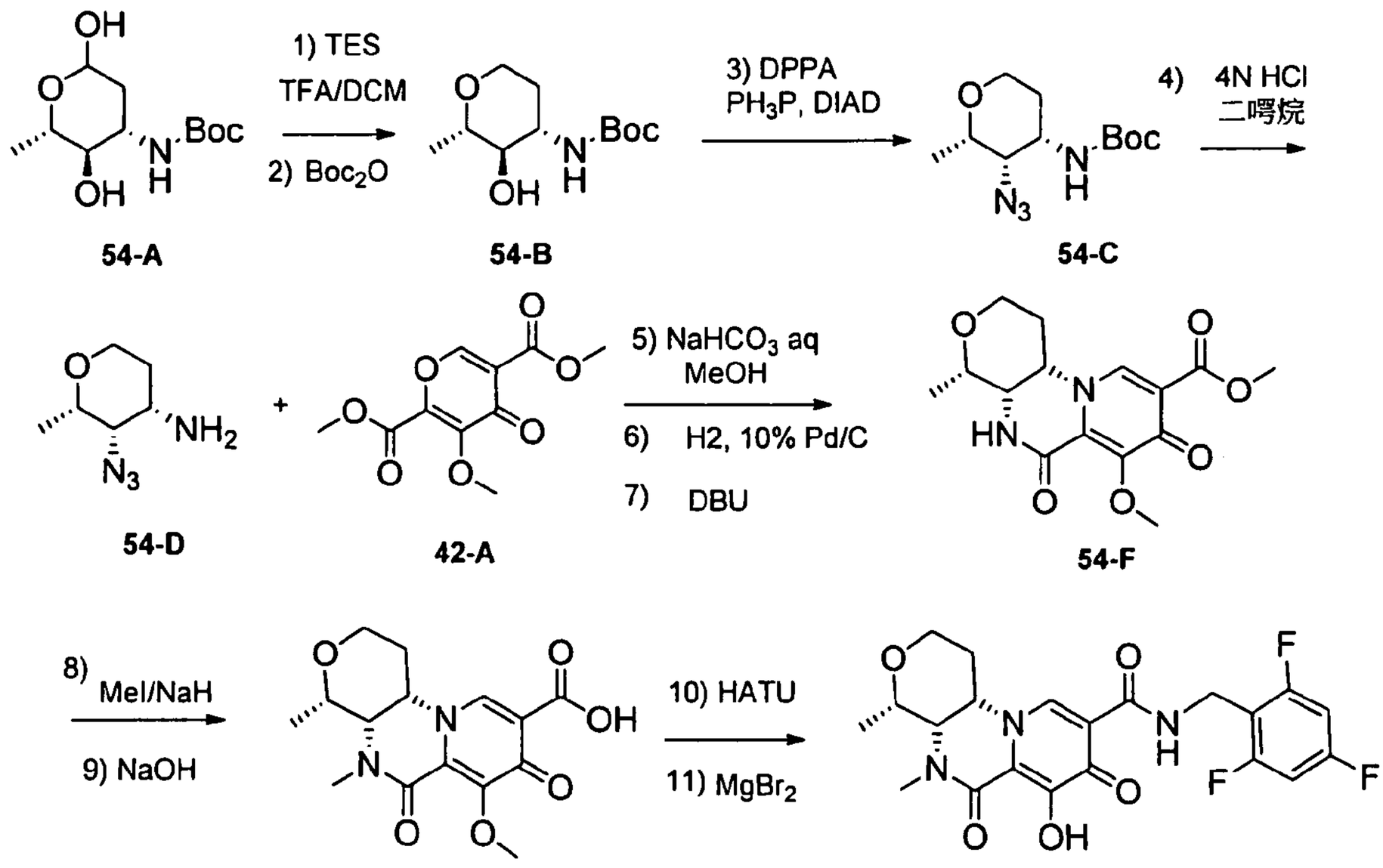
-112.47 (t，J = 7.2 Hz)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$，分子量之計算值：433.38；實測值：434.51。

實例 54

化合物54之製備



54



54-A **54-B** **54-C** **54-D** **42-A** **54-F** **54-G** **54**

步驟1

將((2S,3R,4S)-3,6-二羥基-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯 54-A (3克，12.13毫莫耳)溶於50毫升

30% TFA 之二氯甲烷液中。將三乙基矽烷(2.91毫升，0.02莫耳)之二氯甲烷(35毫升)液加入。將其於室溫攪拌1小時。將溶液以10毫升甲苯稀釋，再濃縮。以己烷研磨，即得(2S,3R,4S)-4-胺基-2-甲基四氫-2H-哌喃-3-醇之TFA鹽。其係原樣地用於下一步驟中。

步驟2

於室溫將(2S,3R,4S)-4-胺基-2-甲基四氫-2H-哌喃-3-醇之TFA鹽溶於乙酸乙酯(50毫升) 及飽和NaHCO3 (50毫升) (至pH >7)中。將二碳酸二三級丁酯 97% (13克，60毫莫耳)加入。將其於室溫攪拌過夜。將鹽水加入，再分層。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉急驟管柱層析法使用0-100% 乙酸乙酯/己烷作為洗提液予以純化，即得

((2S,3R,4S)-3-羥基-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯 54-B。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 4.60 (s，1H)，3.92 (ddd，J = 11.9，4.9，1.6 Hz，1H)，3.55 (d，J = 12.7 Hz，1H)，3.50 - 3.39 (m，1H)，3.22 (dq，J = 9.1，6.2 Hz，1H)，3.00 (t，J = 9.1 Hz，1H)，1.95 - 1.84 (m，1H)，1.64 - 1.49 (m，1H)，1.45 (s，8H)，1.30 (d，J = 6.1 Hz，3H)。藉LCMS為無質量。

步驟3

將N,N-二異丙基乙胺(0.985毫升，5.655毫莫耳)加至

((2S,3R,4S)-3-羥基-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯 54-B (1.09克，4.713毫莫耳)及三苯膦(1.358克，5.184毫莫耳)之100毫升THF液中，然後於冰浴中冷卻。將偶氮二羧酸二異丙酯，95% (1.113毫升，5.655毫莫耳)徐緩加入，再將混合物攪拌~10分鐘。然後將疊氮磷酸二苯酯(1.22毫升，5.655毫莫耳)逐滴加入，再將反應於2小時期間逐漸加溫至室溫且保持於室溫另3小時。將其以乙醚稀釋，再過濾。將濾液以飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$、鹽水清洗，再於硫酸鈉上乾燥。過濾後，將濾液濃縮，再藉急驟管柱層析法(0-100% 乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得((2S,3S,4S)-3-疊氮基-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯 54-C。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 4.78 (d，J = 8.0 Hz，2H)，3.97 (ddd，J = 11.8，4.9，1.6 Hz，3H)，3.90 - 3.69 (m，5H)，3.66 (d，J = 3.3 Hz，2H)，3.58 (qd，J = 6.4，1.4 Hz，3H)，3.46 (td，J = 12.1，2.5 Hz，3H)，3.26 (ddd，J = 11.8，10.9，4.7 Hz，1H)，2.84 (td，J = 6.6，1.3 Hz，1H)，2.46 (dd，J = 6.5，2.1 Hz，1H)，2.07 - 1.91 (m，1H)，1.87 - 1.74 (m，2H)，1.70 (td，J = 12.5，4.9 Hz，2H)，1.63 - 1.51 (m，4H)，1.45 (d，J = 7.0 Hz，34H)，1.33 (dd，J = 16.2，6.4 Hz，11H)。

步驟4

於室溫將((2S,3R,4S)-3-羥基-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯 54-C (830毫克，3.24毫莫耳)溶於

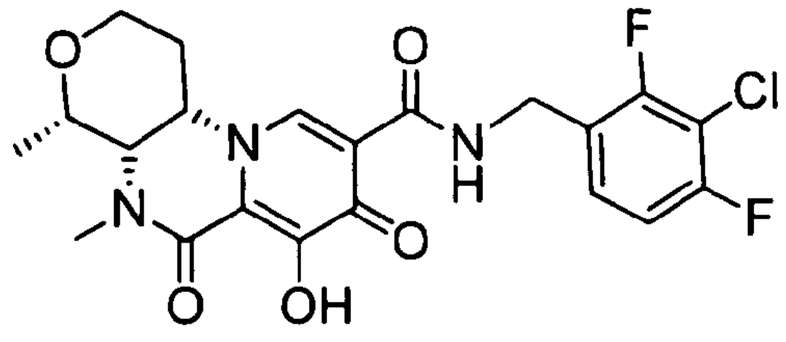
二氯甲烷中，再以4N HCl之二噁烷液處理。將其蒸發至乾，然後以甲苯共沸兩次，即得(2S,3S,4S)-3-疊氮基-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺 54-D之HCl鹽。

步驟5-11

步驟 5-11係以類似於化合物51步驟5-11之方法進行，即得化合物54 (4S,4aS,11aS)-7-羥基-4,5-二甲基-6,8-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,4,4a,5,6,8,11a-八氫哌喃并[3,4-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-甲醯胺：**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.45 (s，1H)，6.97 - 6.74 (m，2H)，4.74 - 4.53 (m，3H)，4.13 - 3.86 (m，3H)，3.71 (ddd，J = 12.3，9.0，3.5 Hz，1H)，3.26 (s，3H)，2.28 (ddt，J = 13.7，9.0，4.5 Hz，1H)，2.00 (dt，J = 14.4，4.5 Hz，1H)，1.36 (d，J = 7.0 Hz，3H)。**19F NMR** (377 MHz，甲醇-d4) δ -78.26 ，-110.66 (ddd，J = 15.3，9.0，6.1 Hz)，-114.22 (t，J = 7.1 Hz)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{21}H_{20}F_3N_3O_5$，分子量之計算值：451.40；實測值：452.17。

實例 55

化合物55之製備

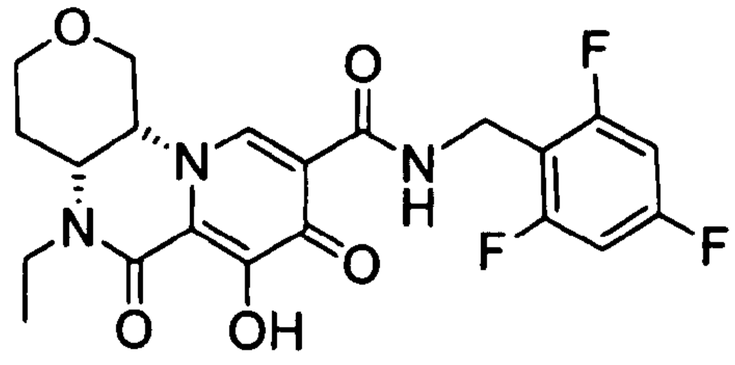


55

化合物55係以類似於化合物54之方法，以3-氯-2,4,-二氟苯基)甲胺取代2,4,6-三氟苄胺製備，即得(4S,4aS,11aS)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-7-羥基-4,5-二甲基-6,8-二側氧基-1,2,4,4a,5,6,8,11a-八氫哌喃并[3,4-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-甲醯胺：**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.47 (s，1H)，7.37 (td，J = 8.1，5.8 Hz，1H)，7.20 - 6.93 (m，1H)，4.68 (d，J = 31.9 Hz，3H)，4.14 - 3.87 (m，3H)，3.71 (ddd，J = 12.2，9.1，3.4 Hz，1H)，3.27 (s，3H)，2.39 - 2.18 (m，1H)，2.05 - 1.88 (m，1H)，1.38 (d，J = 7.0 Hz，3H)。**19F NMR** (377 MHz，甲醇-d4) δ -78.25 ，-116.52 - -118.01 (m)，-119.84 (d，J = 7.7 Hz)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_5$，分子量之計算值：467.85；實測值：448.15。

實例 56

化合物56之製備



56

步驟 1

將 N,N-二異丙基乙胺(3.0毫升，17.20毫莫耳)加至((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸三級丁酯 56-A (3.0克，13.81毫莫耳)及三苯膦(4.0克，15.25毫莫耳)之100 毫升THF液中，然後將混合物於冰浴中冷卻。將偶氮二羧酸二異丙酯，95% (3.3毫升，16.76毫莫耳)徐緩加入，再將混合物攪拌~10分鐘。然後將疊氮磷酸二苯酯(3.6毫升，16.76毫莫耳)逐滴加入，再將反應於2小時期間

逐漸加溫至室溫且保持於室溫另3小時。將混合物以乙醚稀釋，過濾，再將濾液以飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水清洗；然後乾燥(Na_2SO_4)，再濃縮。將殘留物藉急驟管柱層析法(0-100% 乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得((3R,4R)-4-疊氮基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸三級丁酯 56-B。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 4.87 (d，J = 8.9 Hz，1H)，3.87 (dq，J = 9.8，4.4，4.0 Hz，2H)，3.71 (ddd，J = 11.8，7.8，3.9 Hz，1H)，3.59 (dd，J = 11.7，4.3 Hz，2H)，3.48 (dd，J = 11.4，7.5 Hz，1H)，1.87 (dtd，J = 8.7，5.5，3.7 Hz，2H)，1.42 (s，9H)。

步驟2

於室溫將((3R,4R)-4-疊氮基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸三級丁酯 56-B (1.72克，7.1毫莫耳)溶於DCM中，再以4N HCl之二噁烷液處理。將其蒸發至乾，然後與甲苯共沸兩次，即得(3R,4R)-4-疊氮基四氫-2H-哌喃-3-胺 56-C之HCl鹽。

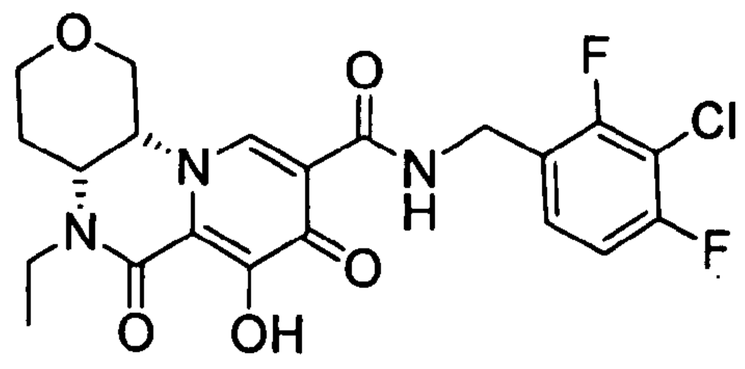
步驟 3-9

步驟 3-9係以類似於化合物51步驟5-11之方法，以乙基碘取代甲基碘進行，即得化合物56 (4aR,11aR)-5-乙基-7-羥基-6,8-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,4a,5,6,8,11a-八氫哌喃并[4,3-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-甲醯胺：**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.60 (s，1H)，

6.88 (t，J = 8.4 Hz，2H)，4.74 (dt，J = 15.2，2.0 Hz，1H)，4.65 (s，2H)，4.44 (d，J = 2.8 Hz，1H)，4.14 (dt，J = 11.3，3.9 Hz，1H)，4.03 - 3.80 (m，3H)，3.64 (td，J = 11.5，2.5 Hz，1H)，3.39 - 3.32 (m，1H)，1.99 (dd，J = 14.0，3.6 Hz，1H)，1.71 (ddt，J = 14.1，11.0，5.7 Hz，1H)，1.28 (t，J = 7.1 Hz，3H)。**^{19}F NMR** 19F NMR (377 MHz，甲醇-d4) -78.20 ，-110.71 (ddd，J = 15.3，9.0，6.2 Hz)，-114.19 (t，J = 7.1 Hz)。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$ 化學式：$C_{21}H_{20}F_3N_3O_5$，分子量之計算值：451.40；實測值：452.19。

實例 57

化合物57之製備



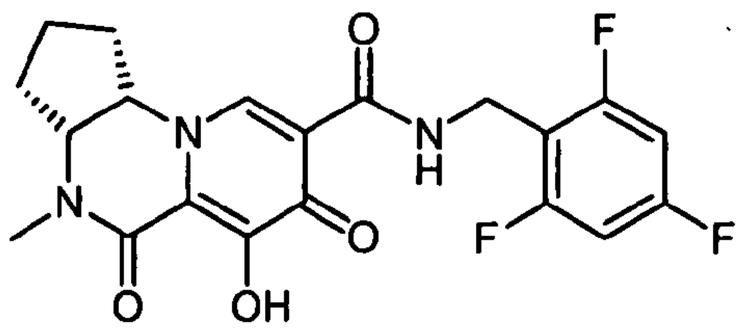
57

化合物57係以類似於化合物56之方法，以(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺取代(2,4,6-三氟苯基)甲胺製備，得化合物57 (4aR,11aR)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-5-乙基-7-羥基-6,8-二側氧基-1,3,4,4a,5,6,8,11a-八氫哌喃并[4,3-e]吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-甲醯胺：**^{1}H NMR** (400 MHz，甲醇-d4) δ

8.62 (s，1H)，7.38 (td，J = 8.4，6.0 Hz，1H)，7.08 (td，J = 8.7，1.9 Hz，1H)，4.79 - 4.68 (m，1H)，4.66 (s，2H)，4.44 (d，J = 3.4 Hz，1H)，4.14 (dt，J = 11.6，4.1 Hz，1H)，4.03 - 3.81 (m，3H)，3.64 (td，J = 11.5，2.5 Hz，1H)，3.40 - 3.32 (m，1H)，2.10 - 1.91 (m，1H)，1.81 - 1.59 (m，1H)，1.29 (t，J = 7.2 Hz，3H)。**^{19}F NMR** 19F NMR (377 MHz，甲醇-d4) δ -115.45 - -118.97 (m)，-119.92 (d，J = 7.9 Hz)。 **LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：[M+H 化學式：$C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_5$，分子量之計算值：467.85；實測值：468.15。

實例 58

化合物58之製備



58

化合物58係以類似於先前化合物29所述之合成順序，使用N-Boc保護之(1R,2S)-環戊烷-1,2-二胺作為反應參與物與先前所述之一般哌喃酮1-B製備。進行參考步驟 (見上)後，最終之純化反應係於4克矽膠管柱上以100% EtOAc至9:1 EtOAc/MeOH洗提進行，即得終產物58。

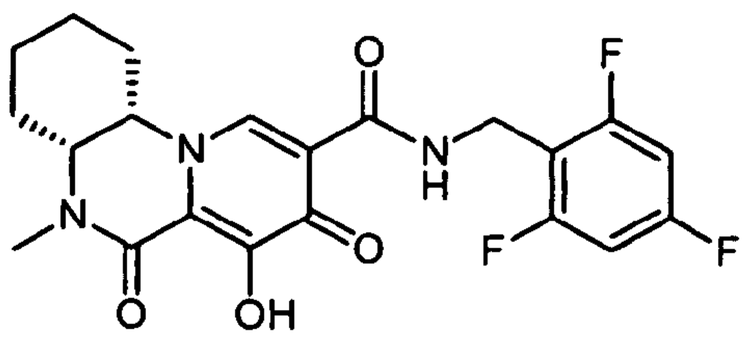
^{1}H NMR (400 MHz，CD3OD) δ 8.43 (s，1H)，6.88 (m

，2H)，4.67 (m，1H)，4.64 - 4.55 (m，1H)，4.44 (s，1H)，4.11 (m，1H)，3.12 (s，3H)，2.34 (dq，J = 14.0，7.3 Hz，1H)，2.14 (dt，J = 7.3，4.4 Hz，2H)，1.96 (m，1H)，1.91 - 1.76 (m，2H)。

LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+ $C_{20}H_{19}F_3N_3O_4$之計算值：422.13；實測值：422.2。

實例 59

化合物59之製備



59

化合物59係以類似於先前化合物4所述之合成順序，使用((1R,2S)-2-胺基環己基) 胺基甲酸三級丁酯作為反應參與物與先前所述之哌喃酮1-B製備。經由類似於先前所述之順序(見上)後，最終之純化反應係於4克矽膠管柱上以100% EtOAc至9:1 EtOAc/MeOH洗提進行，即得終產物59。

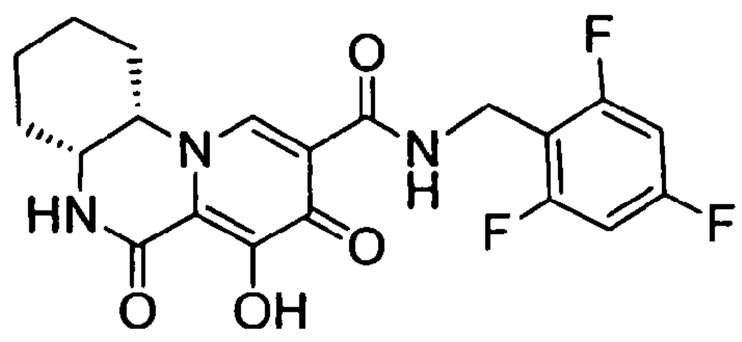
^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 12.62 (s，1H)，10.44 (s，1H)，8.41 (s，1H)，6.66 - 6.61 (m，2H)，4.65-4.60 (dd，m，1H)，4.59 (m，1H)，4.24 (m，1H)，4.10 (m，1H)，3.76 (s，3H)，2.27 (s，1H)，2.10 (m，2H)，1.99

(m，1H)，1.85 (m,2H)，1.60 - 1.76 (bm，4H)，1.22 (m,1H)。

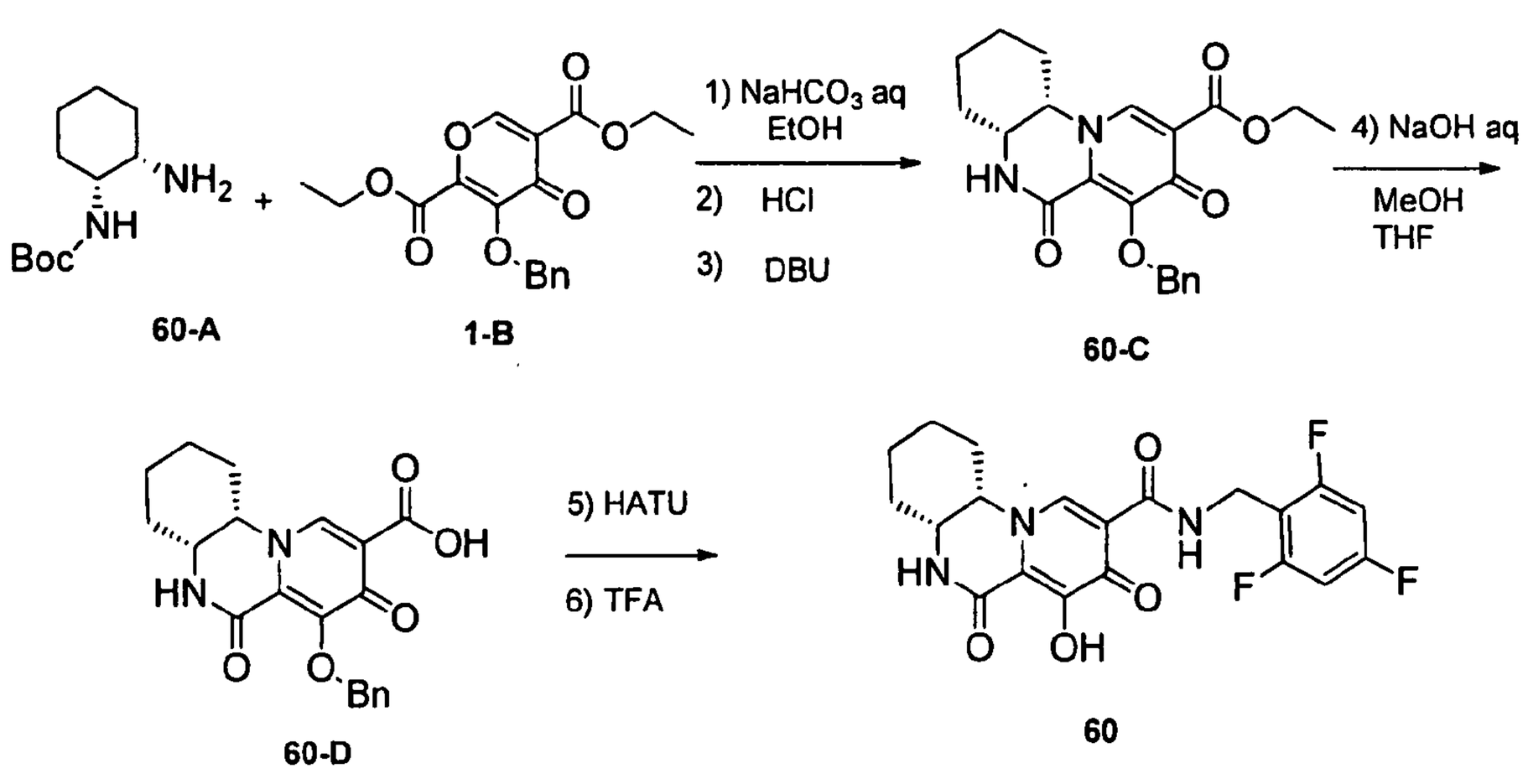
LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+ $C_{20}H_{19}F_3N_3O_4$之計算值：436.2；實測值：436.1。

實例 60

化合物60之製備



60



60-A 1-B 60-C 60-D 60

步驟1,2,3

將哌喃酮1-B (500毫克，1.44毫莫耳)及((1R,2S)-2-胺基環己基)胺基甲酸三級丁酯(60-A) (310毫克，1.44毫莫耳)與碳酸氫鈉(242毫克，2.88毫莫耳)之水(10毫升)及乙醇(10毫升)混合液於室溫攪拌16小時。將其濃縮，再與乙腈

共蒸發以移除水。粗製殘留物係原樣地用於下一反應。

將粗製殘留物溶於二氯甲烷(10毫升)中，再以4 N HCl之二噁烷(6毫升)液處理。將其於室溫攪拌2小時，再濃縮至乾。

將20毫升無水乙醇及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-e烯(2.0毫升，13.5毫莫耳)加至上述殘留物中。將混合物加溫至60 °C 120分鐘。將混合物濃縮。將殘留物藉於矽膠上進行急驟層析予以純化，即得7-甲氧基-6,8-二側氧基-2,3,4,4a,5,6,8,11a-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]喹噁啉-9-羧酸(4aR,11aS)-甲酯 60-C。LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+ 化學式：$C_{22}H_{24}N_2O_5$，分子量之計算值：396.44；實測值：397.34。

步驟4

將1N NaOH (5毫升)加至反應物60-C (528毫克，1.33毫莫耳)之THF (10毫升)及甲醇(2毫升)混合液中。將混合物於室溫攪拌約60分鐘，然後以2毫升3 N HCl酸化，再濃縮至乾。粗製酸60-D係原樣地用於下一反應。LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+ 化學式：$C_{20}H_20N_2O_5$，分子量之計算值：368.38；實測值：369.23。

步驟5, 6

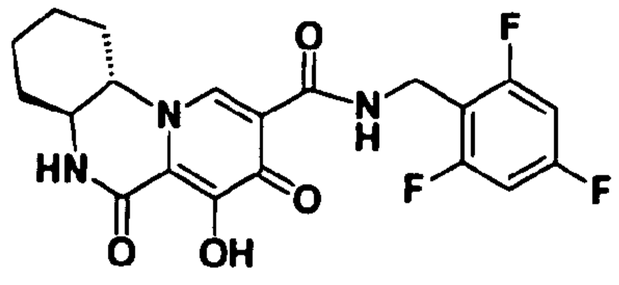
將中間體60-D (1.33毫莫耳)及(2,4,6-三氟苯基)甲胺(429毫克，2.66毫莫耳)懸浮於二氯甲烷(70毫升)中，再於

室溫以二異丙基乙胺(1毫升，6.2毫莫耳)處理。將(二甲胺基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲亞胺鎓六氟磷酸鹽(HATU，0.76克，2.0毫莫耳)加至此懸浮液中。0.5小時後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以3% 水性LiCl、飽和NH_4Cl及0.5N HCl清洗。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，濃縮。藉急驟層析法予以純化，得期望之醯胺。

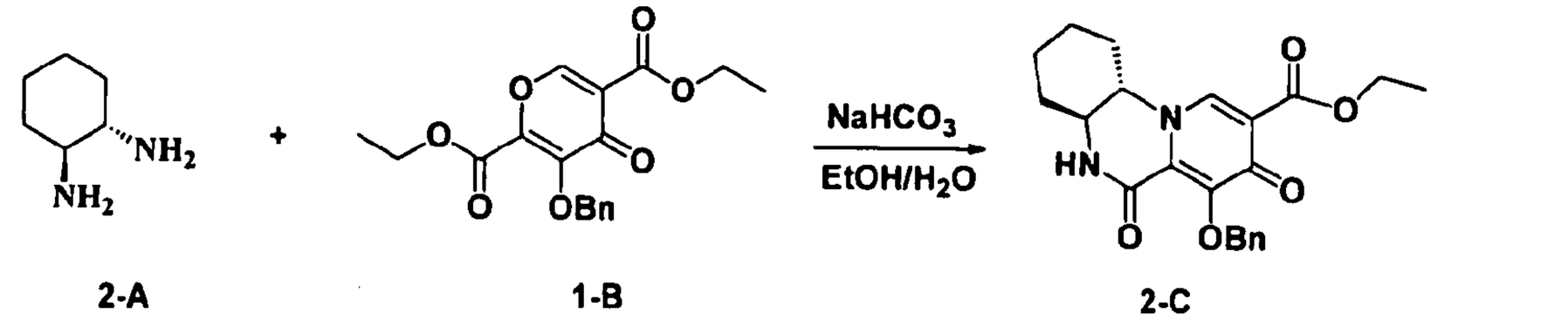
於室溫將得自前一步驟之殘留物溶於TFA(2毫升)中，再攪拌30分鐘。將混合物濃縮，再將殘留物藉急驟層析法予以純化，即得60。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.64 (s，1H)，10.41 (t，J = 5.8 Hz，1H)，9.18 (s，1H)，8.44 (s，1H)，7.31 - 6.94 (m，2H)，4.71 - 4.28 (m，3H)，4.22 - 3.88 (m，1H)，2.15 - 1.81 (m，1H)，1.78 - 1.48 (m，4H)，1.38 (dt，J = 27.0，8.4 Hz，3H)。^{19}F NMR (376 MHz，DMSO-d6) δ -109.35 (tt，J = 9.1，6.3 Hz)，-112.48 (p，J = 7.5 Hz)。LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+ 化學式：$C_{20}H_{18}F_3N_3O_4$，分子量之計算值：421.32；實測值：422.31。

實例 61

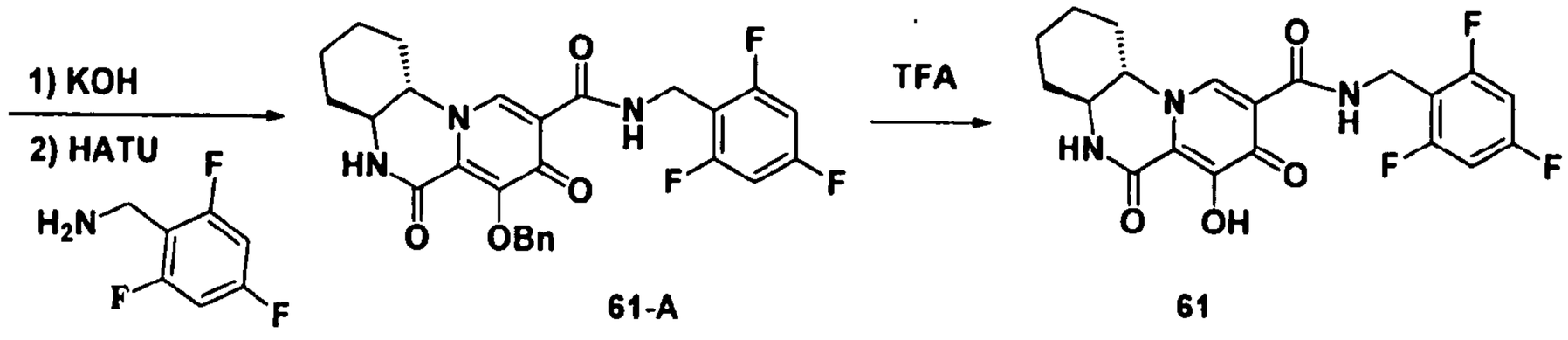
化合物61之製備



61



2-A　　1-B　　2-C



61-A　　61

步驟 1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物2-A (0.165克，1.45毫莫耳)、1-B (0.50克，1.45毫莫耳)及$NaHCO_3$ (0.25克，2.9毫莫耳)之乙醇(10毫升)及水(10毫升)。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以水(2x)清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得2-C。LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+；實測值：397。

步驟 2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物2-C (0.17克，0.43毫莫耳)之THF (5毫升)液及MeOH (5毫升)。將1 N

KOH之水(1.3毫升)液加至反應溶液中。將反應混合物於室溫攪拌1小時。以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製酸係用於下一步驟而不必進一步純化。將粗製酸(0.27毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.084克，0.52毫莫耳)、DIPEA (0.169克，1.3毫莫耳) 及HATU (0.20克，0.52毫莫耳)於DCM (10毫升)中、於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$ (2x)、飽和NH_4Cl 清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得61-A。LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]+；實測值：512。

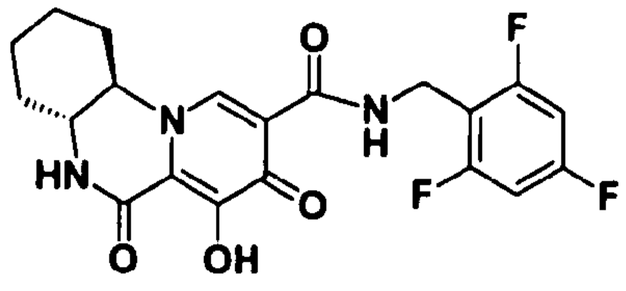
步驟3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物61-A (0.03克，0.06毫莫耳)之TFA(2毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉使用 0-20% MeOH之EtOAc液進行急驟層析法予以純化，即得化合物61。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.84 (s，1H)，10.42 (t，J = 5.6 Hz，1H)，9.37 (s，1H)，8.28 (s，1H)，7.18 (t，J = 8.7 Hz，2H)，4.53 (d，J = 5.7 Hz，2H)，3.88 (d，J = 11.3 Hz，1H)，3.51 (d，J = 10.9 Hz，1H)，2.10 - 1.78 (m，2H)，1.71 (d，J = 11.4 Hz，1H)，1.64 - 1.08 (m，4H)。^{19}F NMR (376 MHz，DMSO-d6) δ -109.41(m，1F)，-112.48 (d，J = 7.8 Hz，2 F)。LCMS-ESI+ (m/z)：

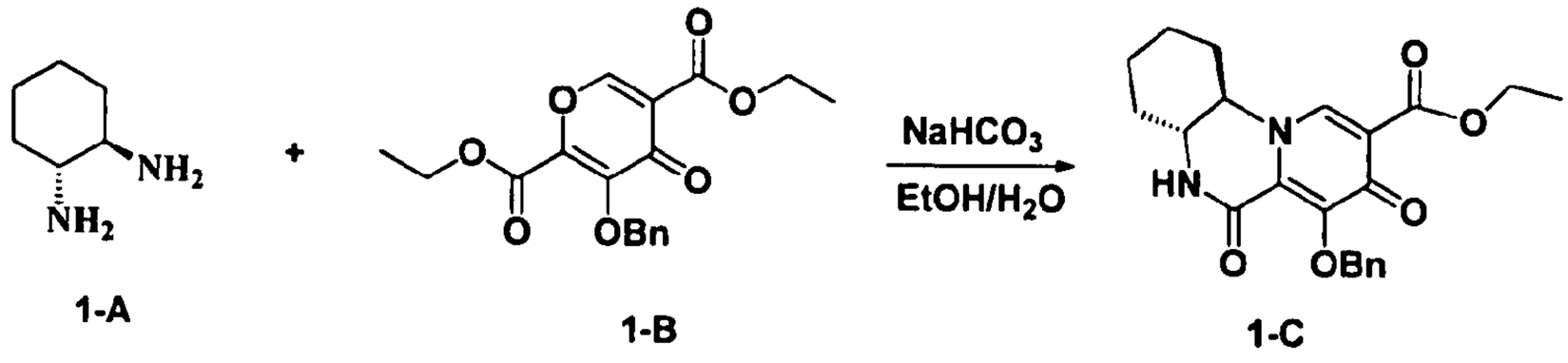
[M+H]+ 實測值：422。

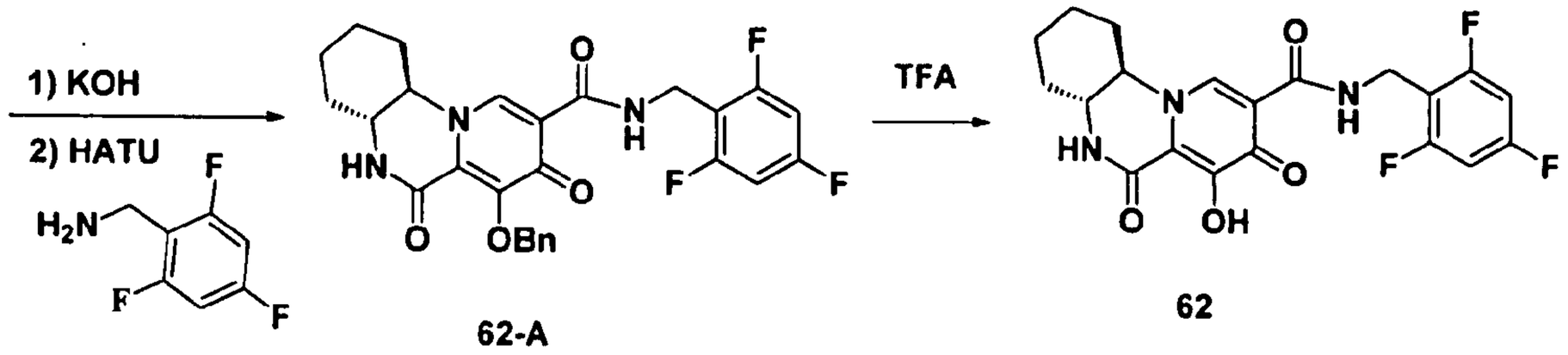
實例 62

化合物62之製備



62





步驟 1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物1-A (0.165克，1.45毫莫耳)、1-B (0.50克，1.45毫莫耳)及$NaHCO_3$ (0.25克，2.9毫莫耳)之乙醇(10毫升)及水(10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以水(2x)清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得 1-C。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；

實測值：397。

步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物1-C (0.17克，0.43毫莫耳)之THF (5毫升)及MeOH (5毫升)液。將1 N KOH之水液(1.3毫升)加至反應溶液中。將反應混合物於室溫攪拌1小時。 以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製酸係用於下一步驟而不必進一步純化。將粗製酸(0.27毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.084克，0.52毫莫耳)、DIPEA (0.169克，1.3毫莫耳)及HATU (0.20克，0.52毫莫耳)之DCM (10毫升)液於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$ (2x)、飽和NH_4Cl 清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得62-A。**LCMS-ESI$^+$** (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：512。

步驟3

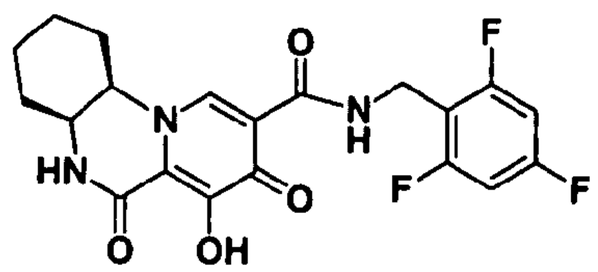
於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物62-A (0.03克，0.06毫莫耳)之TFA(2毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉使用0-20%MeOH之EtOAc液進行急驟層析予以純化，即得化合物62。**^{1}H NMR** (400 MHz，DMSO-d6) δ 10.41 (t，J = 5.9 Hz，1H)，9.38 (s，1H)，8.28 (s，1H)，7.18 (t，J = 8.6

Hz，2H)，4.53 (d，J = 5.7 Hz，2H)，3.88 (d，J = 10.4 Hz，1H)，3.48 (d，J = 11.1 Hz，1H)，1.95 (dd，J = 33.6，17.4 Hz，2H)，1.70 (d，J = 11.9 Hz，1H)，1.60 - 1.14 (m，5H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，DMSO-d6) δ -109.41 (m，1F) ，-112.48 (d，J = 7.8 Hz，2 F)。

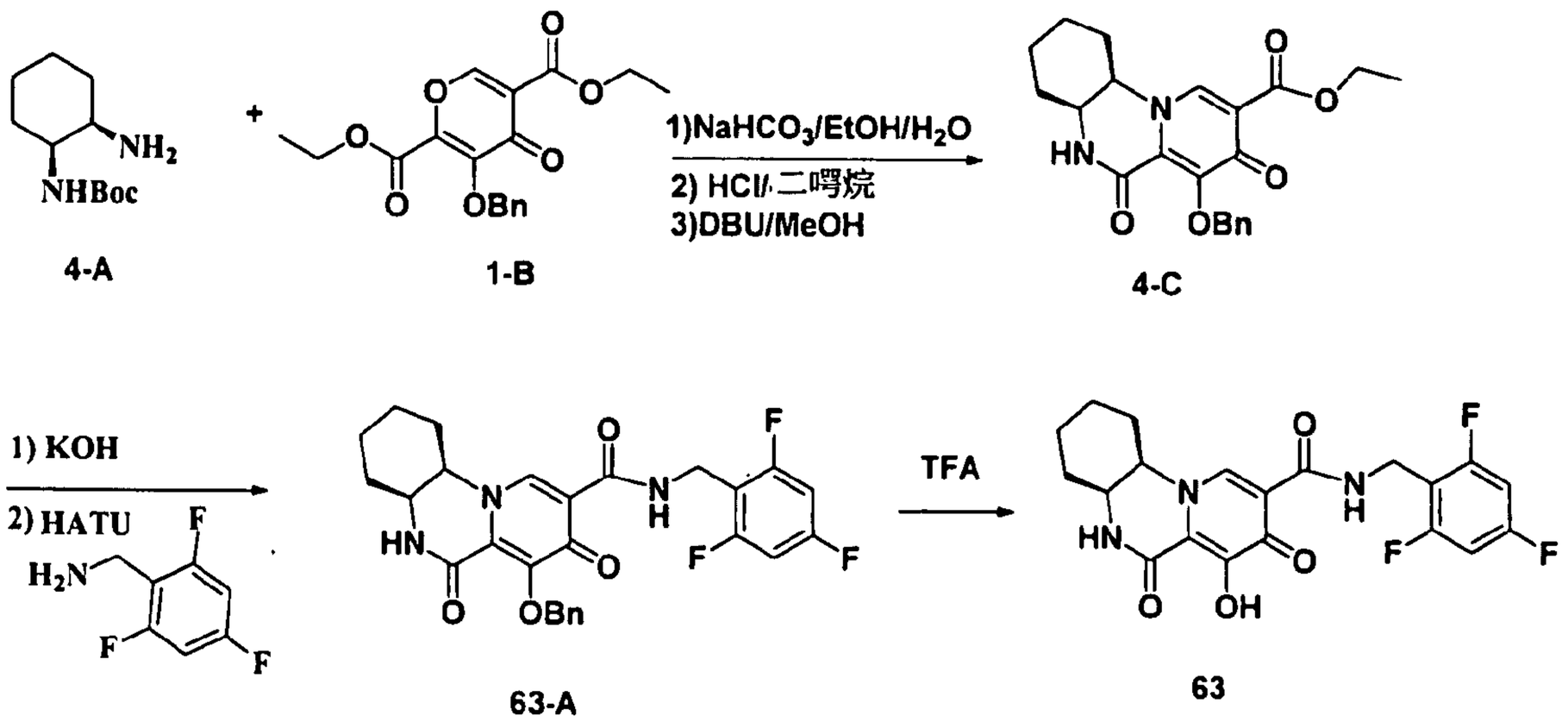
LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：[M+H]$^+$ 實測值：422。

實例 63

化合物63之製備



63



步驟1

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物4-A (0.165克，1.45毫莫耳)、1-B (0.50克，1.45毫莫耳)及$NaHCO_3$ (0.25

克，2.9毫莫耳)之乙醇(10毫升)及水(10毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以水(2x)清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得4-C。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：397。

步驟2

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物4-C (0.17克，0.43毫莫耳)之THF (5毫升)及MeOH (5毫升)液。將1 N KOH之水液(1.3毫升)加至反應溶液中。將反應混合物於室溫攪拌1小時。 以1 N HCl酸化後，將溶液濃縮以完全地移除溶劑，而粗製酸係用於下一步驟而不必進一步純化。將粗製酸(0.27毫莫耳)、2,4,6-三氟苯基甲胺(0.084克，0.52毫莫耳)、DIPEA (0.169克，1.3毫莫耳) 及HATU (0.20克，0.52毫莫耳)之DCM (10毫升)液於室溫攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和$NaHCO_3$ (2x)、飽和NH_4Cl 清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮後，將粗製物藉於矽膠上以己烷-乙酸乙酯洗提進行管柱層析予以純化，即得63-A。**LCMS-ESI**$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$；實測值：512。

步驟3

於50毫升1頸式圓底燒瓶內裝入反應物63-A (0.03克，

0.06毫莫耳)之TFA(2毫升)液。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。將溶液濃縮，再將殘留物藉使用0-20% MeOH之EtOAc液進行急驟層析予以純化，即得化合物63。**^{1}H NMR** (400 MHz，氯仿-d) δ 11.70 (s，1H)，10.65 - 10.18 (m，1H)，8.27 (s，1H)，7.26 (m，1H)，6.90 (td，J = 9.7，6.4 Hz，1H)，4.89 (s，1H)，4.60 (d，J = 6.0 Hz，2H)，4.09 (dd，J = 11.4，2.6 Hz，1H)，3.96 - 3.66 (m，2H)，2.68 (s，1H)，2.15 - 1.43 (m，6H)。**^{19}F NMR** (376 MHz，氯仿-d) δ 120.53 - -120.85 (m，1F)，-134.68 - -136.79 (m,1F)，-142.26 - -144.11 (m，1F)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*)：$[M+H]^+$ 實測值：422。

實例 64

MT4細胞中之抗病毒分析法

有關使用MT4細胞之抗病毒分析法方面，乃一式四份地於384孔式分析盤之每一孔內，將0.4微升189X測試濃度之3倍系列稀釋之化合物(於DMSO中)加至40微升細胞生長培養基(RPMI 1640，10% FBS，1%青黴素/鏈黴素，1% L-麩醯胺酸，1% HEPES)中(10種濃度)。

將1毫升等份之2 × 10^6 個MT4細胞於37 °C以25微升(MT4)或以細胞生長培養基(模擬感染)亦或新鮮1:250稀釋之HIV-IIIb濃縮ABI儲液(MT4細胞為0.004 m.o.i.)分別預感染1及3小時。將感染及未經感染的細胞於細胞培養基中稀釋，再將35微升2000個 (MT4)細胞加至分析盤之每一孔

中。

然後將分析盤於37 °C 培育箱中培育。培育5天後，將25微升2X濃縮之CellTiter-Glo™試劑(catalog # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI)加至分析盤之每一孔中。 細胞溶解係藉於室溫培育2-3分鐘進行，然後使用Envision分析儀(Envision reader) (PerkinElmer)讀取化學冷光。

如同於下表1所敍述地，本說明書之化合物於本分析法中證實具有抗病毒活性。因此本案所揭示實施態樣之化合物可用於治療HIV病毒之增生、治療愛滋病、或延緩愛滋病或ARC症狀之發作。

實例 65

人類PXR活化分析法

螢光素酶報告子基因分析法. 將安定轉型之腫瘤細胞系(DPX2)塗佈於96孔式微滴定盤上。DPX2細胞懷有人類PXR基因(NR1I2)及螢光素酶報告基因，這些基因連結至於人類CYP3A4基因中鑑定出之兩種啓動子，亦即XREM及PXRE。將細胞以六種濃度之每一化合物(0.15 ~ 50 μM)處理，再培育24小時。測定活細胞數，再評估報告基因的活性 。陽性對照組：6種濃度(0.1 ~ 20 μM)之利福平(rifampicin)。測試化合物相對於藉由10或20 μM RIF 所致最大倍數誘導作用的$\%E_{max}$ 係根據下面方程式調整DMSO 背景計算出：$\%E_{max}$ = (倍數誘導 -1)/(藉RIF所致

之最大倍數誘導-1) x 100%。

實例 66

OCT2抑制分析法

模型基質 ^{14}C-四乙基銨(TEA) 之OCT2媒介性吸收藉由測試化合物所致之劑量依賴性抑制作用係於野生型及OCT2-轉染MDCKII細胞中以0.014 μM至10 μM的7種濃度進行研究。

將MDCKII細胞保持於含有1% Pen/Strep、10% 胎牛血清、及0.25毫克/毫升潮黴素 B 之最小必需培養基中、於設定在37 °C、90%濕度及5%二氧化碳的培育箱中。 分析前的24小時，將含有5 mM丁酸鈉的培養基加至燒瓶內之MDCKII 細胞中，再令細胞生長至80-90%融合度。於分析當天，將細胞胰蛋白酶化，且以5 x 10^6百萬細胞/毫升的量再懸浮於Krebs-Henseleit 緩衝液(KHB)，pH 7.4中。將細胞於分析盤中預培育15分鐘，其後將測試化合物或基質加入。

將測試化合物於DMSO中系列稀釋，然後刺(2微升)入至0.4毫升含野生型或OCT2-轉染細胞之KHB緩衝液中，再培育 10分鐘。加入0.1毫升100 μM ^{14}C-TEA之KHB 緩衝液(混合後為20 μM最終濃度)令分析開始。TEA濃度係以K_m為基準。10分鐘培育後，加入0.5毫升冰冷之1X PBS緩衝液令分析混合物之反應中止。然後將樣品以 1000 rpm之速離心5分鐘，再移出上層液。清洗步驟以冰冷之PBS

重覆四次。最後，將細胞丸粒以0.2N NaOH 溶解，再令其於室溫放置至少30分鐘以確保完全溶解。然後將樣品於液體閃爍計數儀上計數且使用dpm計數以進行下列之計算。抑制%之計算如下：抑制% = [1- { $[OCT2]_i$ - $[WT]_{ni}$ } / {$[OCT2]_{ni}$-$[WT]_{ni}$}]*100 ，其中分別地，$[OCT2]_i$ 表示OCT2細胞於測試化合物存在下之dpm計數，$[OCT2]_{ni}$ 表示OCT2細胞於測試化合物缺乏下之dpm計數，且$[WT]_{ni}$ 表示野生型細胞於測試化合物缺乏下之dpm計數。

表1

化合物	**EC_{50} (nM)**	**CC_{50} (nM)**	**OCT2 IC_{50} (nM)**	**於15 uM之PXR抑制%(已調整)**
1	6.429	27344		32
2	3.904	11217		46
3	2.957	11030		
4	2.527	10536		65
5	4.739	16989		66
29	2.148	16714	216	49
30	3.25	10389		9
58	3.32	10893	2493	25
59	3.424	11398	2511	44
31	2.623	52456	10000	1
6	5.019	21974		
32	3.799	57143	10000	19
7	14.853	19849		36

48	4.303	32281		1
49	3.317	11994		1
33	2.838	31116		12
34	2.226	32326		3
50	2.682	48439		1
35	3.804	16456		6
8	16.53	57143		24
21	3.452	31068		6
36	1.576	19678		5
37	4.269	33946		35
38	2.827	16566		67
42	5.667	31872		3
43	2.884	11301		13
23	3.768	17969		8
24	7.293	37521		29
44	5.68	38020		32
45	7.261	36670		33
39	2.578	12846	10000	5
9	1.401	11311		27
10	7.649	34916		
11	3.685	8324		4
40a	1.278	29014		4
40b	1.31	23140		22
12	6.261	36464	6400	18
13	10.716	7320.2		5
25a	4.584	25926		20
25b	4.37	26702	10000	13
26a	5.266	24336		15
26b	4.935	30874		24
51	5.278	6711.2		33
46	2.926	28230		8

52	4.953	2825		24
14	2.894	11622		26
15	7.923	14919		6
16	2.13	11527		7
53	6.044	13293		46
27	1.169	57143		
55	1.907	9660.9		2
54	2.924	23928		8
41	2.876	27440		21
17	4.805	23913		7
18	3.334	26931		2
47	5.704	27246		9
56	3.068	4486.6		10
57	2.285	6454.4		3
19	4.278	27825		11
20	9.598	34090		1
60	1.9	13773		2
22	12.2	38349		4
28	4.4	10811	10000	4
63	2.2	10331		5
62	7.3	24246		0
61	6.3	31410		0

表1 中的數據表示每一化合物隨著每一分析時間的平均值。某些化合物方面，多重分析法已於整個項目生命周期期間進行。

實例 67

經口或靜脈內投予雄SD大鼠後之藥物動力學分析

藥物動力學分析係對化合物25b及39於靜脈內或經口投予大鼠後進行。

將測試化合物於5%乙醇、55% PEG 300、及40% 水中調配成0.1毫克/毫升以供靜脈內輸注及經口投予。

每一投藥群係由3隻雄性史培格-達利大鼠(Sprague-Dawley rat)所組成。投藥時，動物平均重0.25公斤。在投予劑量之前及投藥後之最高至4小時令動物禁食。

在IV輸注群方面，測試品係於30分鐘期間藉靜脈內輸注法投予。輸注速率係根據每隻動物體重調整以遞送0.5毫克/公斤之劑量。經口投藥群方面，測試品係藉管餵法以5毫升/公斤之量投予0.5毫克/公斤之劑量。

在靜脈內投予之化合物的藥物動力學分析方面，乃於投藥後之0、0.250、0.483、0.583、0.750、1.50、3.00、6.00、8.00、12.0、24.0、48及72小時採取每隻動物之系列靜脈血液樣品(各約0.3毫升)。將血液樣品收集至含有以EDTA-K2作為抗凝固劑之VacutainerTM管中，再立即置於濕冰上直至離心以得血漿為止。LC/MS/MS法用於測量血漿中之測試化合物的濃度。將50微升等份之每一血漿樣品加至乾淨的96孔式盤中，再將200微升冷乙腈/內部標準溶液(ACN)/(ISTD)加入。蛋白質沈澱後，將110微升等份之上層液轉移至乾淨的96孔式盤中，再以300微升水稀釋。將10微升等份之上述溶液注入 ABSciex API-4000三段四極LC/MS/MS 系統(使用HyPurity C18 HPLC管柱(30 X 2.1毫米，3微米，得自 Thermo-Hypersil (Part # 22103-

032130))中。Agilent 1200系列二元泵(P/N G1312A Bin Pump)係用於洗提及分離，而 HTS Pal自動取樣器(LEAP Technologies, Carrboro, NC)係用於樣品之注入。A API-4000三段四極質譜儀用於多重反應監測模式 (Applied Biosystems, Foster City, CA)中。液相層析係使用兩種流動相進行：流動相A 含有0.1% 甲酸及1%異丙胺於水性溶液中，且流動相B含有0.1%甲酸及1%異丙胺於水性溶液中。非房室藥物動力學分析係對血漿濃度-時間數據進行。所得數據示於表2之前三欄中。表2中，Cl意指清除度，其特徵為藥物由血漿中移除的速率。藥物的清除度愈低，則於體內之消除半生期愈長。Vss意指穩定態分佈體積且顯示藥物分佈至組織中的情況有多好。 Vss愈大，則體內之消除半生期愈長。MRT意指平均滯留時間，其為分子存在於體內之平均時間的測量。

在經口投予之化合物的藥物動力學分析方面，乃於投藥後之0、0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、48.0及72小時採取每隻動物之系列靜脈血液樣品(各約0.3毫升)。 將血液樣品收集、製備再以類似於上述靜脈內研究之方法分析。非房室藥物動力學分析係對血漿濃度-時間數據進行。所得數據示於表2中。表2中，F (%)意指口服生物利用率。

表2 -大鼠之藥物動力學

化合物	Cl (L/h/kg)	Vss (L/kg)	MRT (h)	%F (溶液)
25b	0.0013	0.141	119	39
39	0.0023	0.212	105	15
度魯特韋 (Dolutegravir)	0.01	0.17	12.4	84

一些參考化合物亦於狗之藥物動力學分析中測試。

實例 68

抗性分析法

在使用MT-2細胞之抗病毒分析法方面，乃一式三份地將50微升2X測試濃度之3倍系列稀釋於含10%FBS之培養基中的化合物加至96孔式盤之每一孔中(9種濃度)。將MT-2細胞以野生型或突變種之HIV-1使用經測定可產生90%殺細胞力的病毒接種量感染3小時。然後將五十微升於含10%FBS之培養基中的感染細胞懸浮液(~1.5 × 10^4 個細胞)加至含50微升系列稀釋化合物之每一孔中。然後將含有被HIV感染之培養物的盤於37°C、於測試化合物之存在下培育5天。培育5天後，將100微升CellTiter-Glo™試劑(catalog # G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI)加至每一孔中。細胞溶解係藉於室溫培育10分鐘其後讀出化學冷光來進行。

數據分析

將來自10點抗病毒劑量反應的化學冷光讀出值藉以方程式(I)進行曲線擬合予以直接分析以測得EC_{50}。

$$y=-\left(\frac{M\times EC_{50}{}^{n}}{EC_{50}{}^{n}+[I]^{n}}\right)+\left(\frac{(M+H)\times CC_{50}{}^{m}}{CC_{50}{}^{m}+[I]^{m}}\right) \quad (I)$$

其中y= 細胞存活，M = 藉藥物保護所能達到之最大細胞存活，H = 無藥物保護之基線細胞存活，n = 抗病毒劑量反應之希爾係數(Hill coefficient)，m = 細胞毒性劑量反應之希爾係數(Hill coefficient)，且[I] = 抑制劑濃度。

EC_{50}值(平均值±標準偏差)係由至少三次一式三份進行之獨立實驗計算出。測試化合物之抗病毒活性中的倍數變化係以每一突變型病毒之平均EC_{50}除以對照野生型病毒之EC_{50} 的比值計算出。較低之倍數變動意指該突變型病毒對彼化合物較不具抗性。

實例 69

血漿蛋白結合力

用於滲析之儀器及試劑

血漿蛋白結合力係使用具有盤底座、不鏽鋼壓力盤及鐵氟龍bock(Teflon bock)之HTD96b平衡滲析儀測定。將9個連續標記為A至I的鐵氟龍棒(Teflon bar)以兩個不鏽鋼連接桿組裝。將膜置於兩個鐵氟龍棒之間，該膜置於棒頂緣下方約2毫米處且膜之下緣與所有孔的底部重疊。將膜浸於水中約20分鐘，於乙醇(30/70 v/v)中約20分鐘，再以水

潤洗三次以移除乙醇。將其浸於 PBS中至少30分鐘。使用於EDTA鈉中之血漿 (Bioreclamation或同等物)。將該血漿(未調整pH)貯存於-80°C，且於使用前於室溫解凍。

儲液及反應中止劑

測試化合物之儲液為200 μM於DMSO中。所用之反應中止溶液為50 nM內部標準劑於100% CAN中。

於血漿中之測試品溶液及CCM

欲製備於血漿中之2 μM測試化合物溶液，乃將5微升200 μM儲液加至495微升空白血漿中。

平衡滲析步驟- HTD 96b滲析儀

將100微升血漿連同2 μM測試化合物一起加至孔的一側中。將100微升緩衝液(用於血漿相對於緩衝液)加至孔的另一側中。

使用黏著性密封薄膜覆蓋96孔式盤，再於37°C、於徐緩旋轉狀況下培育24小時。

此步驟係重覆於各化合物。

用於分析之樣品的製備

將50微升血漿樣品置於96孔式盤中，將50微升緩衝液加入。

將 50 微升緩衝液置於 96 孔式盤中，將 50 微升血漿

加入。

將300微升反應中止溶液加入，再將盤密封及搖動15分鐘。

將材料以3000 RPM之速離心30分鐘，再將~250微升轉移至短盤中。將樣品藉LC/MS分析。

所得數據示於表3最後一排以“自由度%”表示，其相當於未與蛋白結合之化合物百分比。

表 3 - 抗性 (倍數變動，突變型對野生型(wt)於MT2細胞中)及化合物於血漿蛋白結合力中之自由度%

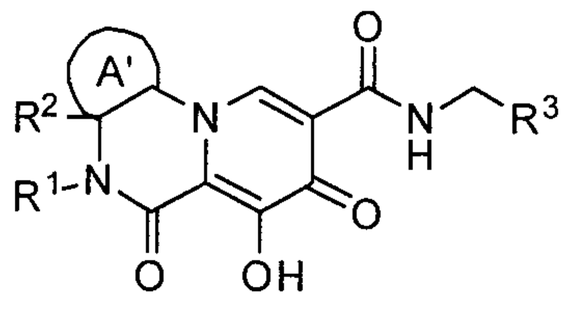
化合物	**E138K/ Q148K**	**G140S/ Q148R**	**E92Q/ N155H**	**N155H/ Q148R**	**wt (nM)**	**自由度% HP/緩衝液**
25b	2.3	1.9	2.2	2.2	1.4	<0.1%
39	1.5	1.8	2.3	2.8	0.9	0.67
41	3.5	2.9	2.1	1.8	2.0	5.7
33	5.9	2.5	0.9	2.2	2.5	5.6
44	23.8	5.9	2.3	17.7	7.8	6.8
度魯特韋 (dolutegravir)	8.2	3.7	1.9	2.5	1.7	1.0

於本專利說明書有關連之所有美國專利、美國專利申請案、國外專利、國外專利申請案及非專利公開案均在不與本說明書相抵觸的程度上整體地併入本案中以供參考。

從上文應了解，雖然具體實施態樣已述於本案中以供闡述之目的，但在不脫離本說明書精髓及範圍的情況下可進行各種修改。因此，本說明書不受除了所附申請專利範圍以外的限制。

申請專利範圍

1. 一種式(Ia)化合物，



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A’選自由以下所組成之群組：C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基；其中C_{3-7}單環環烷基及4至7員單環雜環基各自隨意地經1至5個R^4基取代；

R^4各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、甲基、及乙基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個R^4形成螺或稠C_{3-6}環烷基環或4至6員雜環；

R^1選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基及C_{3-6}環烷基；

R^2選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^3選自由以下所組成之群組：經至少3個R^5基取代之苯基；

且

R^5各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3}烷基及鹵素。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A’選自由以下所組成之群組：環己基、環

戊基、四氫呋喃基及四氫哌喃基；其各自隨意地經一或二個 R^4 基取代，其中 R^4 各自獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基及甲基；或者連接至相同或相鄰碳原子的兩個 R^4 形成螺二氧雜環戊烷或稠環丙基環。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A’係經二個 R^4 基取代，其中連接至相同或相鄰碳原子的兩個 R^4 形成螺二氧雜環戊烷或稠環丙基環。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A’選自由以下所組成之群組：四氫呋喃基及四氫哌喃基。

5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、CH_2CF_3、CH_2CHF_2 及環丙基。

6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-6} 環烷基。

7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：CH_2CF_3、CH_2CHF_2 及環丙基。

8. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為乙基。

9. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或

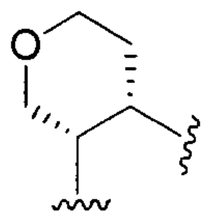
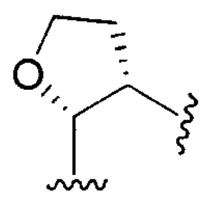
其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 選自由以下所組成之群組：氫、CHF_2 及甲基。

10. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為氫。

11. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為 C_{1-3} 鹵烷基。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為 CHF_2。

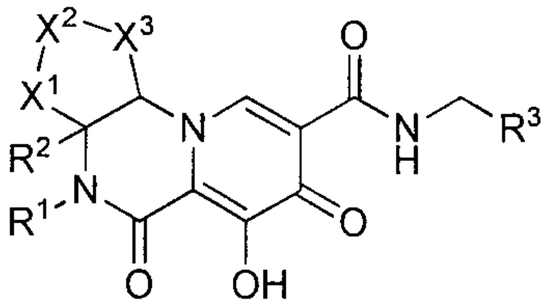
13. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 A’選自由以下所組成之群組：四氫呋喃基及四氫哌喃基且 R^2 為氫。

14. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A’ 選自由以下所組成之群組： 及 。

15. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為經三個 R^5 基取代之苯基，其中 R^5 各自獨立地選自由以下所組成之群組：甲基、乙基、及鹵素。

16. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為經三個 R^5 基取代之苯基，其中 R^5 各自獨立地選自由以下所組成之群組：氟基及氯基。

17. 一種式(Ib)化合物，



(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1、X^2、及 X^3 各自獨立地選自由以下所組成之群組：CHR^4、O、C=O 及 CH_2CHR^4；前提是 X^1、X^2、及 X^3 之至多一者為 O 或 C=O；

R^4 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H 及 CH_3；

R^1 選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-6} 環烷基；

R^2 選自由以下所組成之群組：氫、C_{1-3} 鹵烷基及 C_{1-3} 烷基；

R^3 選自由以下所組成之群組：經三個 R^5 基取代之苯基；

R^5 各自獨立地選自由以下所組成之群組：C_{1-3} 烷基及鹵素。

18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^3 為 CHR^4；且 X^1 及 X^2 各自獨立地為 O、CHR^4 或 C=O。

19. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H。

20. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 -X^1-X^2-X^3- 選自由以下所組成之群組：-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-O-CH_2-、及-O-CH_2-CH_2-。

21. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 及 X^3 之一者為 CH_2CHR^4 且 X^1 及 X^3 之另一者為 CHR^4；且 X^2 為 O、CHR^4 或 C=O。

22. 如申請專利範圍第 17 或 21 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H。

23. 如申請專利範圍第 17 或 21 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $-X^1-X^2-X^3-$ 選自由以下所組成之群組：$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-CH_2-$、及 $-CH_2-C(O)-CH_2-CH_2-$。

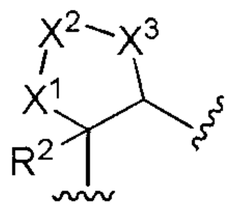
24. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 選自由以下所組成之群組：氫、甲基及 CHF_2。

25. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為氫。

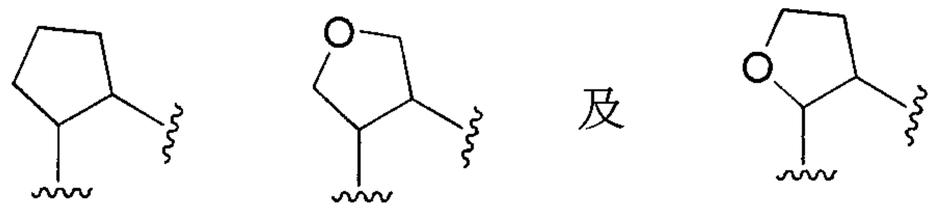
26. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為 C_{1-3} 鹵烷基。

27. 如申請專利範圍第 26 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為 CHF_2。

28. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

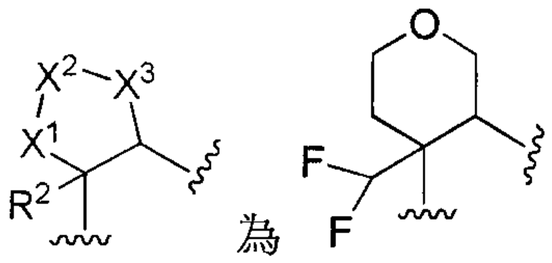


選自由以下所組成之群組：



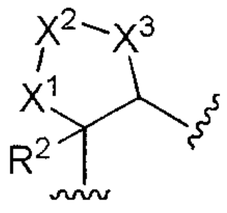
。

29. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

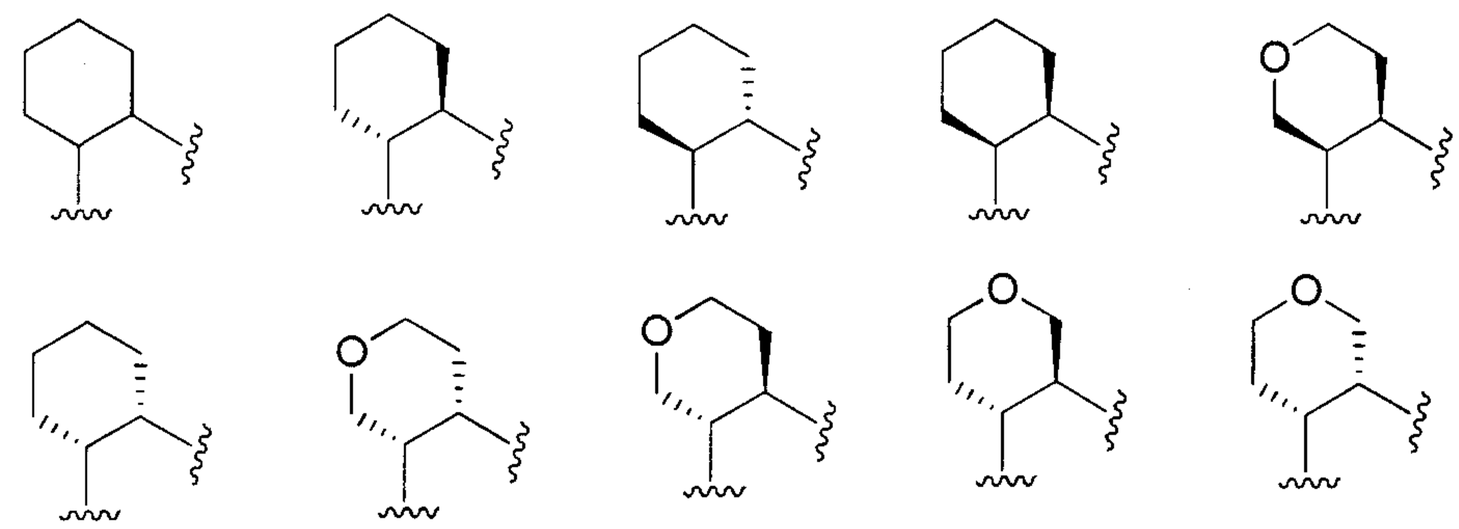


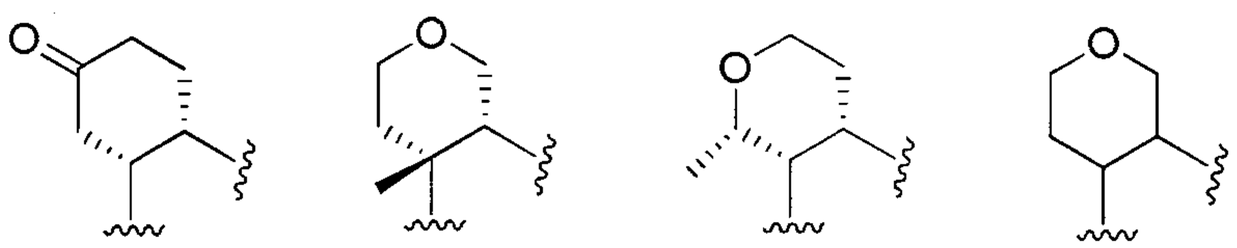
。

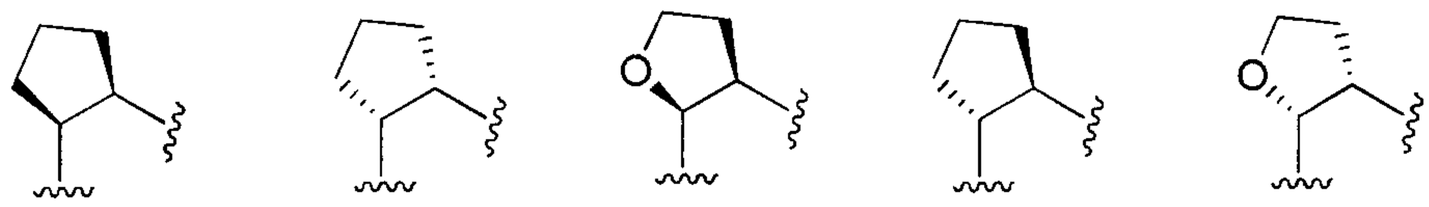
30. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

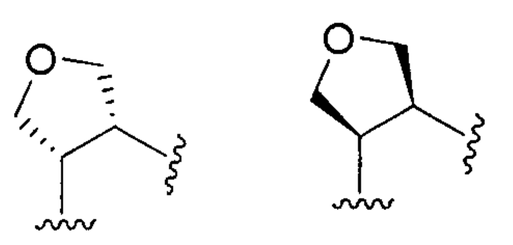


選自由以下所組成之群組：

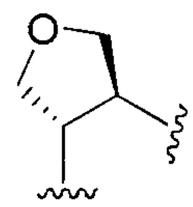






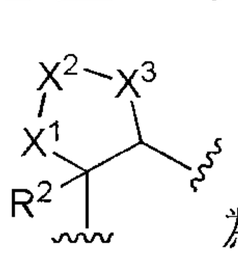


及

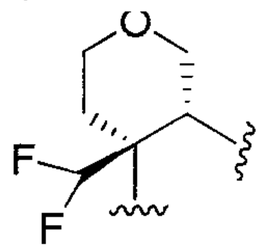


。

31. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

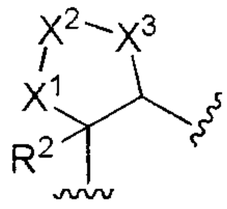


為

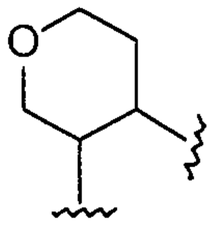


。

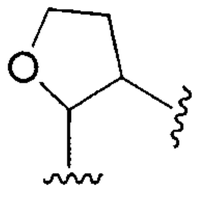
32. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中



選自由以下所組成之群組：

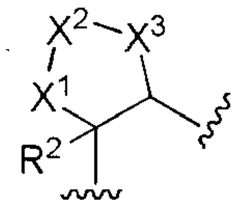


及

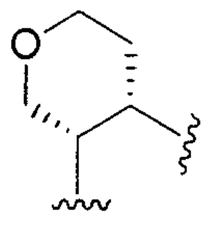


。

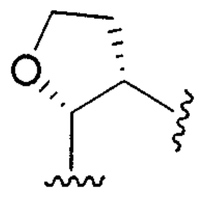
33. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中



選自由以下所組成之群組：



及



。

34. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：H、C_{1-3} 烷基、C_{1-2} 鹵烷基、及 C_{3-5} 環烷基。

35. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、CH_2CF_3、CH_2CHF_2 及環丙基。

36. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為乙基。

37. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-6} 環烷基。

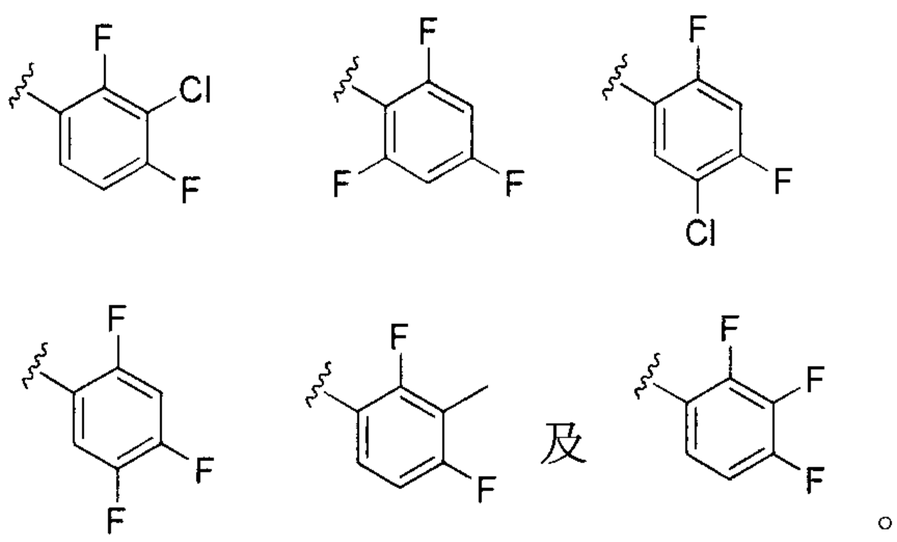
38. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：CH_2CF_3、CH_2CHF_2 及環丙基。

39. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為經三個 R^5 基取代之苯基，其中 R^5 各自獨立地選自由以下所組成之群組：甲基、乙基、及鹵素。

40. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥

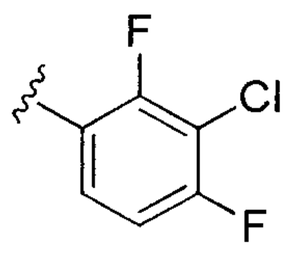
上可接受之鹽，其中 R^3 為經三個 R^5 基取代之苯基，其中 R^5 各自獨立地選自由以下所組成之群組：甲基、氟基及氯基。

41. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 選自由以下所組成之群組：



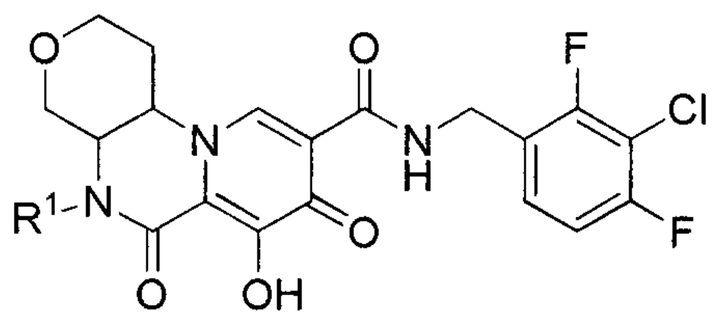
。

42. 如申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為



。

43. 一種式(Ic)化合物，

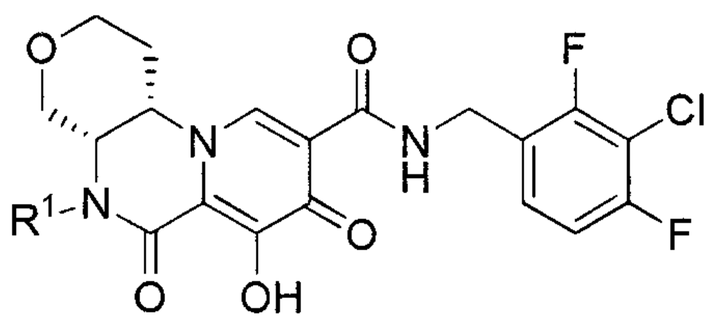


(Ic)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

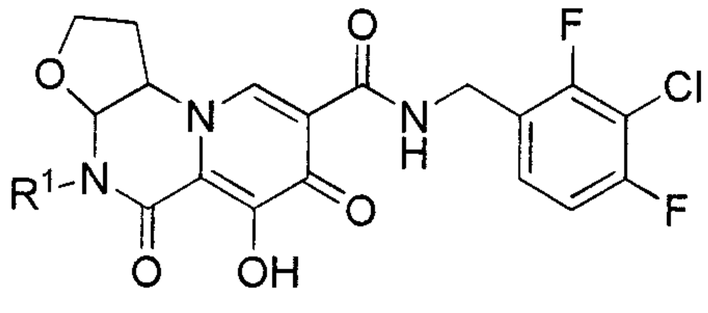
R^1 選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-6} 環烷基。

44. 如申請專利範圍第43項之化合物，其具有式(Id)



(Id)。

45. 一種式(Ie)化合物，

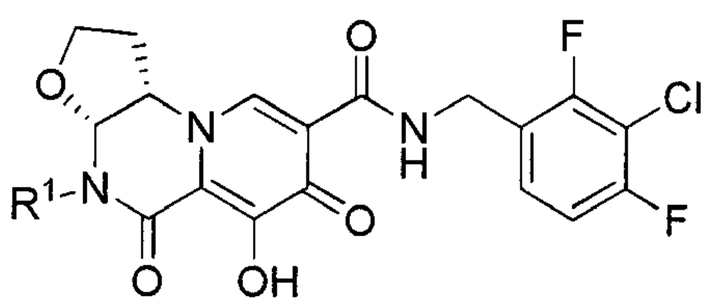


(Ie)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 選自由以下所組成之群組：H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-6} 環烷基。

46. 如申請專利範圍第45項之化合物，其具有式(If)



(If)。

47. 如申請專利範圍第43至46項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：H、C_{1-3} 烷基、C_{1-2} 鹵烷基、及 C_{3-5} 環烷基。

48. 如申請專利範圍第43至46項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、CH_2CF_3、CH_2CHF_2

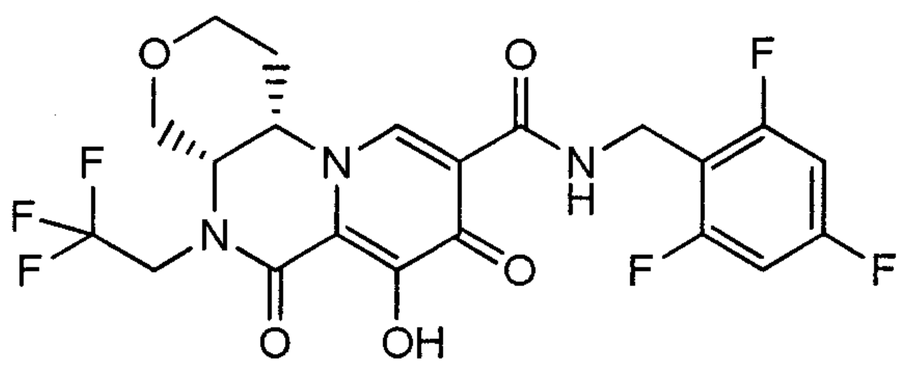
及環丙基。

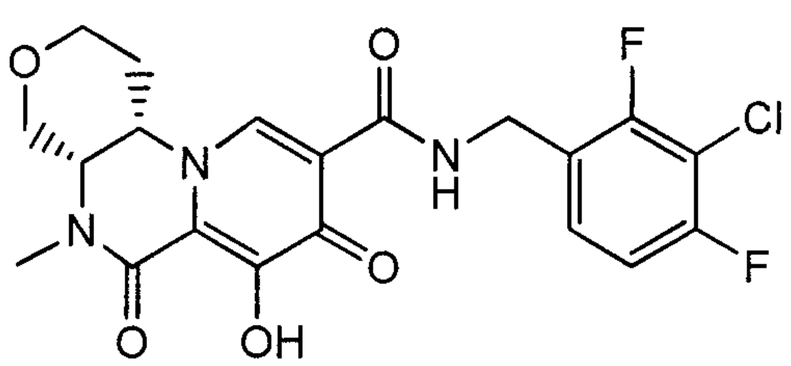
49. 如申請專利範圍第 43 至 46 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為乙基。

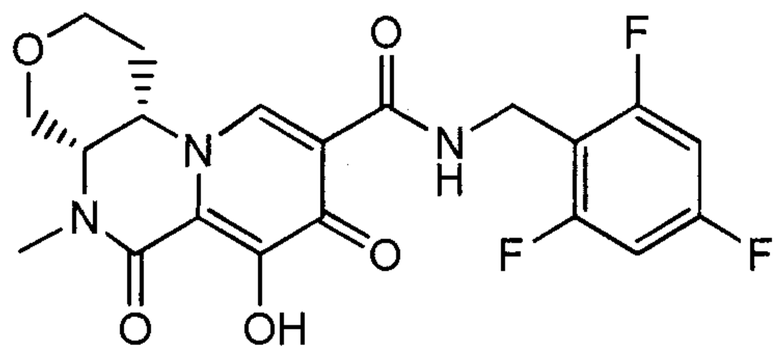
50. 如申請專利範圍第 43 至 46 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-6} 環烷基。

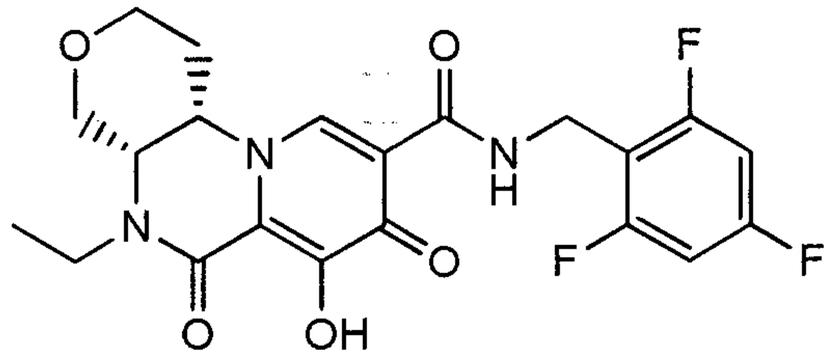
51. 如申請專利範圍第 50 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：CH_2CF_3、CH_2CHF_2 及環丙基。

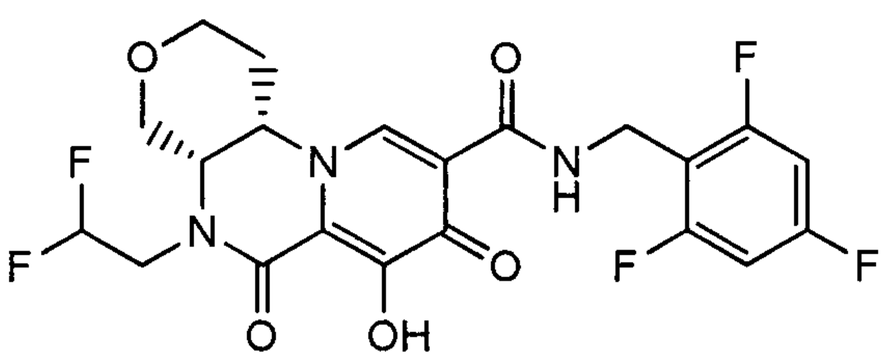
52. 一種化合物，選自由以下所組成之群組：

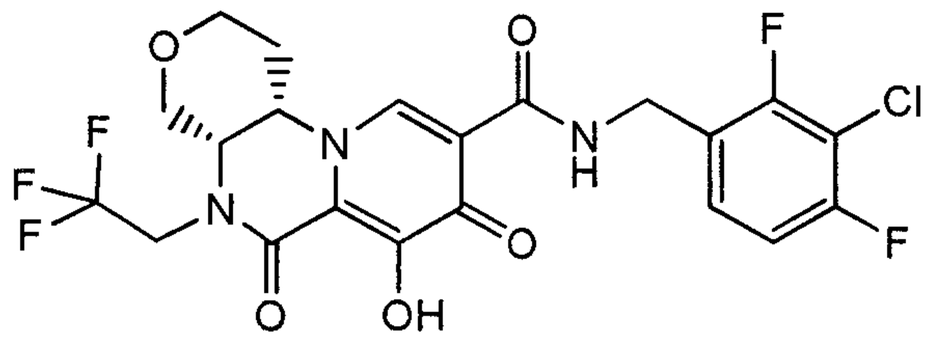


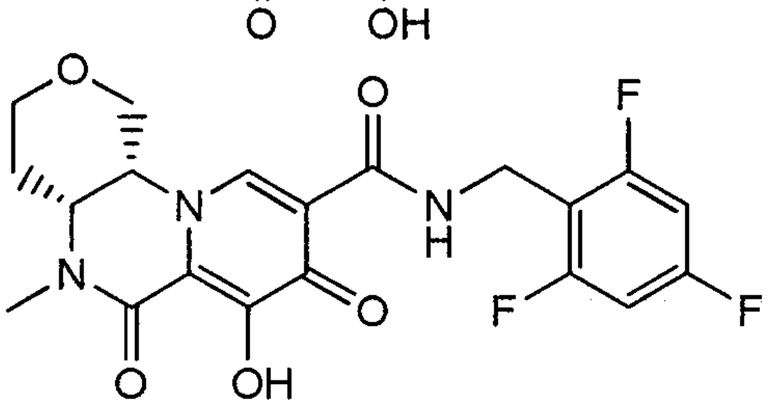


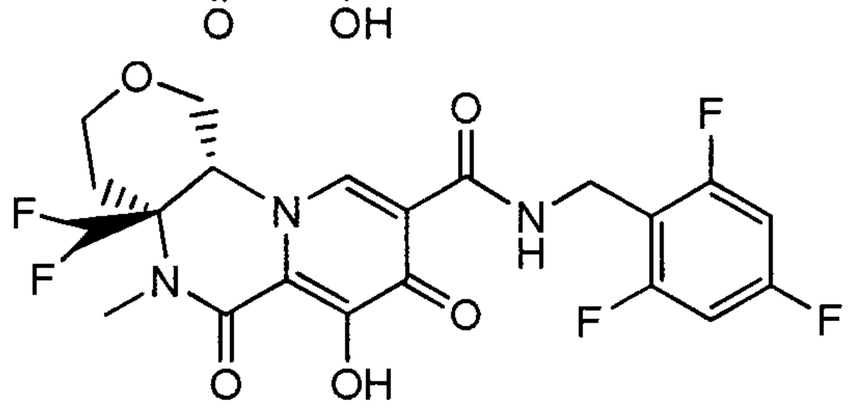


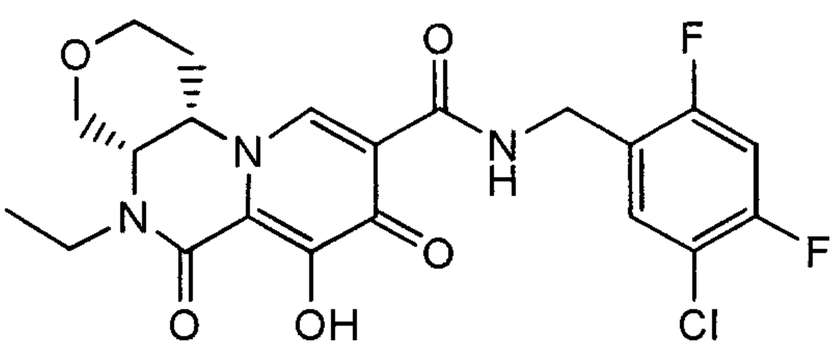


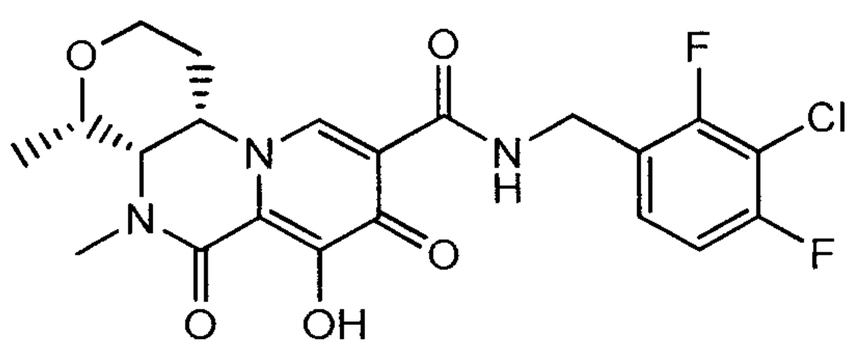


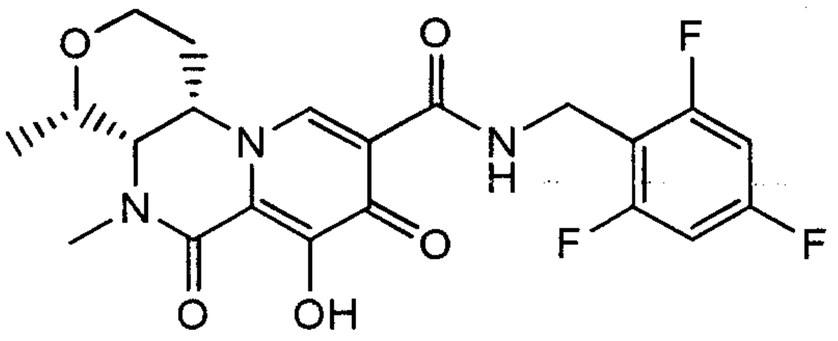


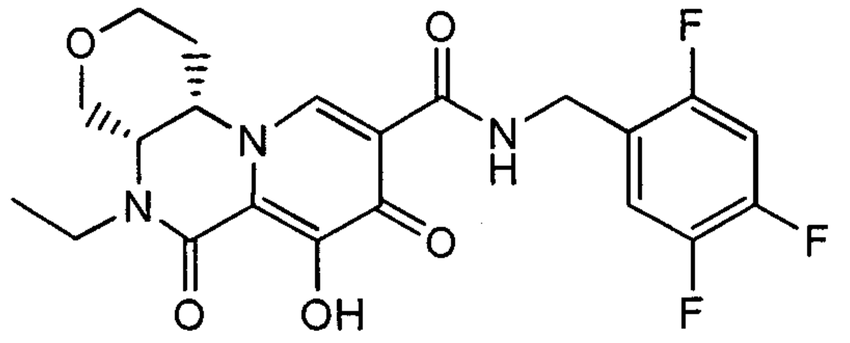


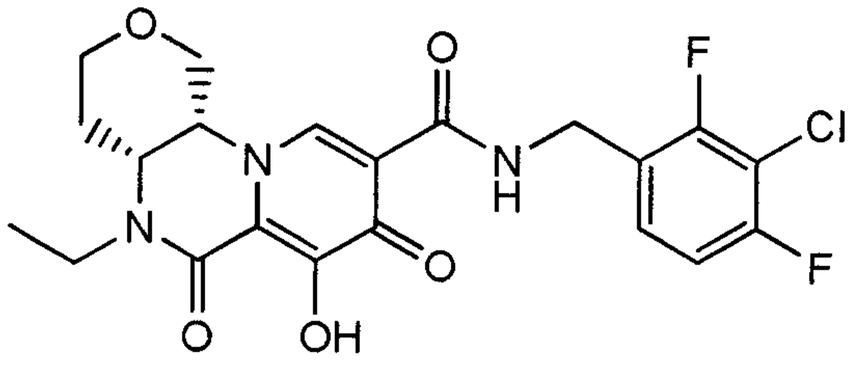
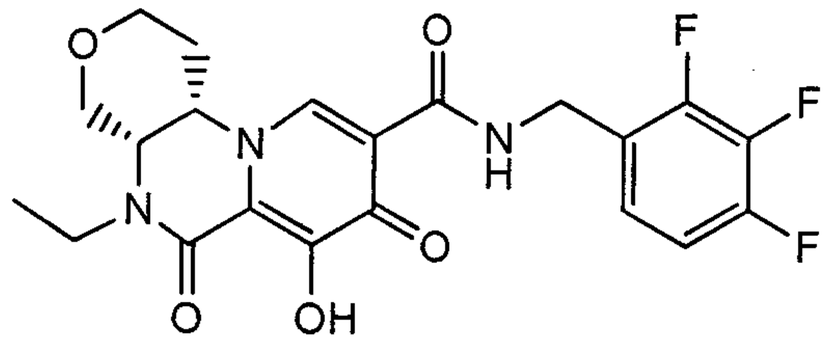
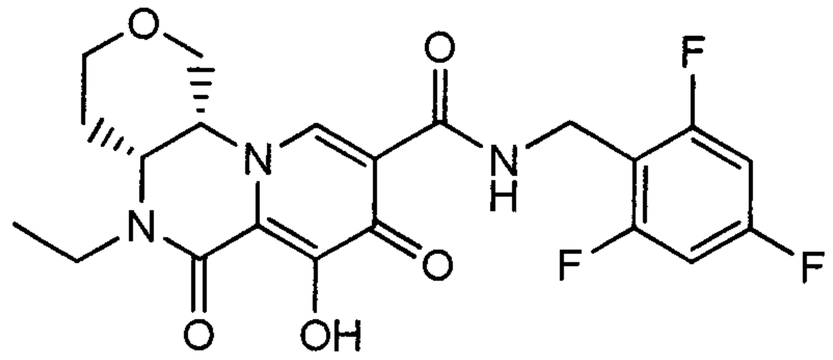
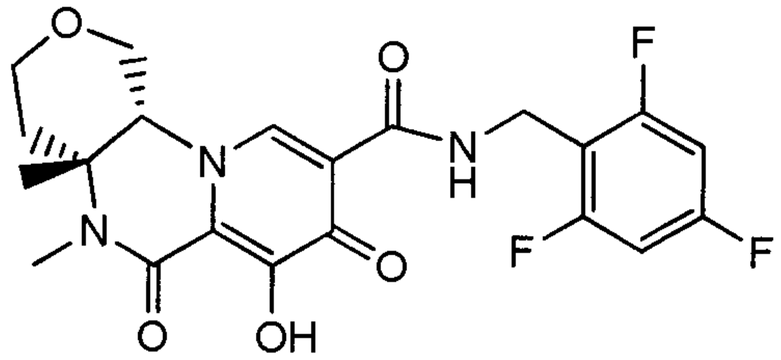
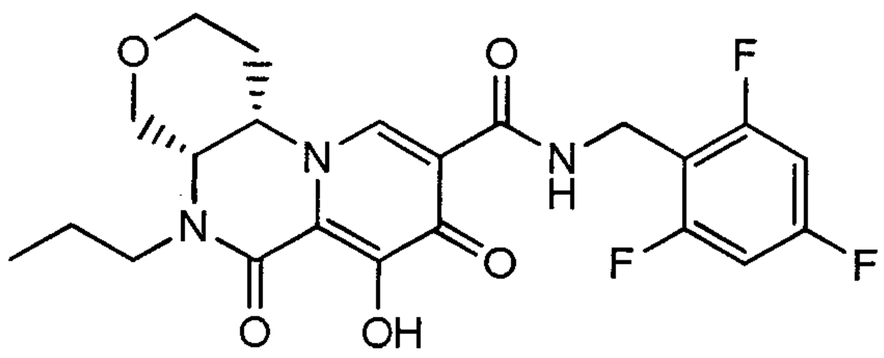
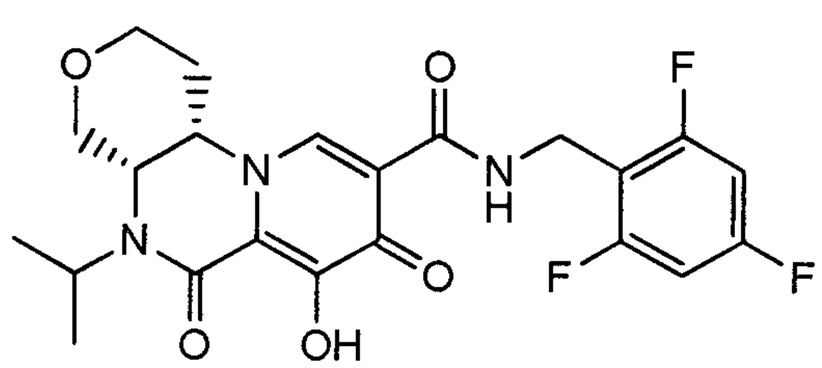
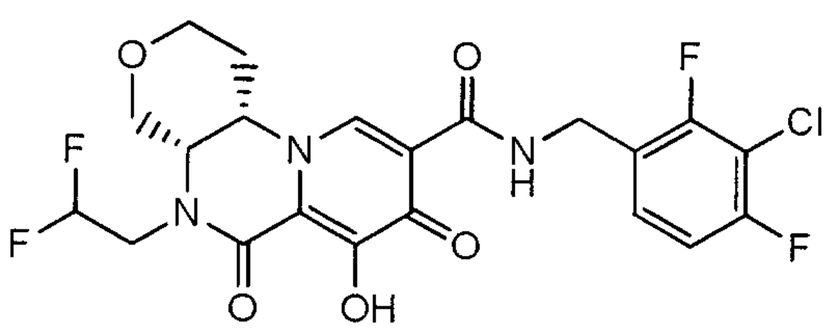
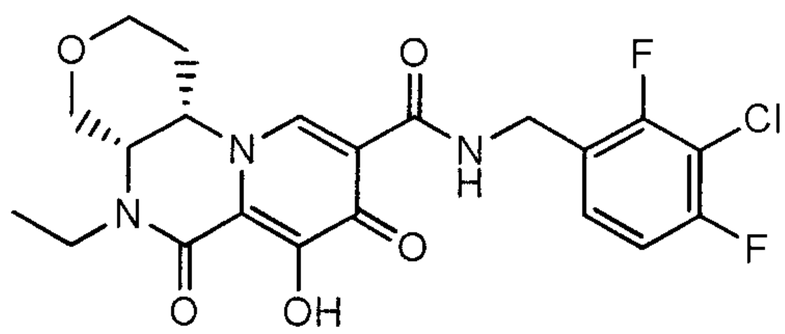






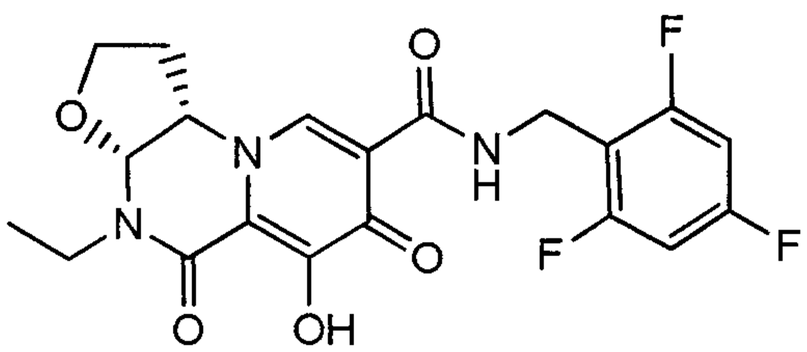
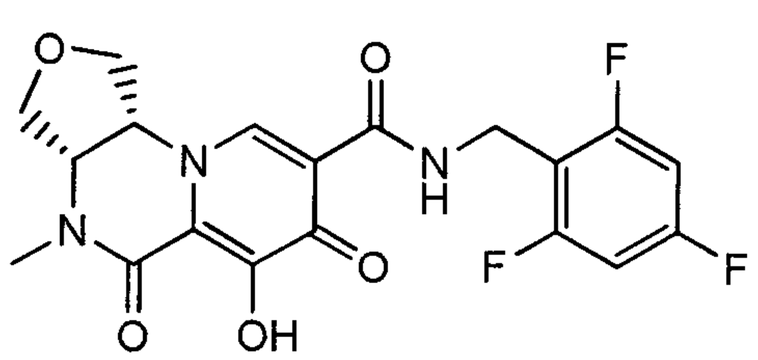
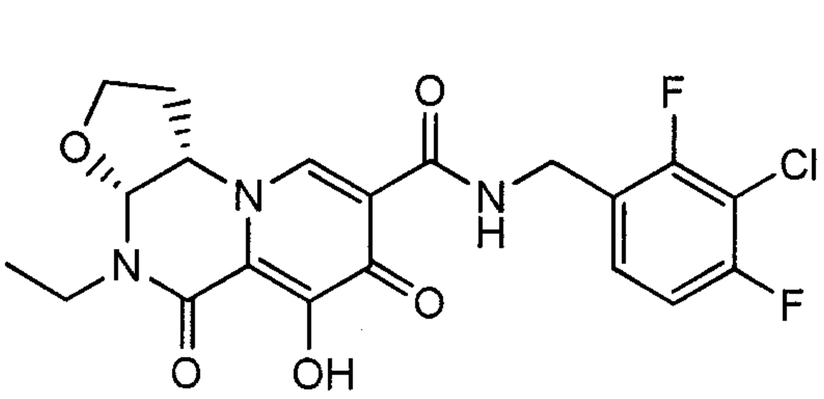
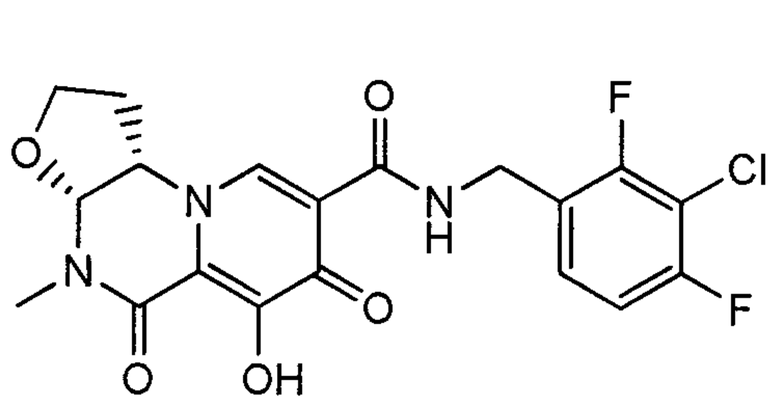


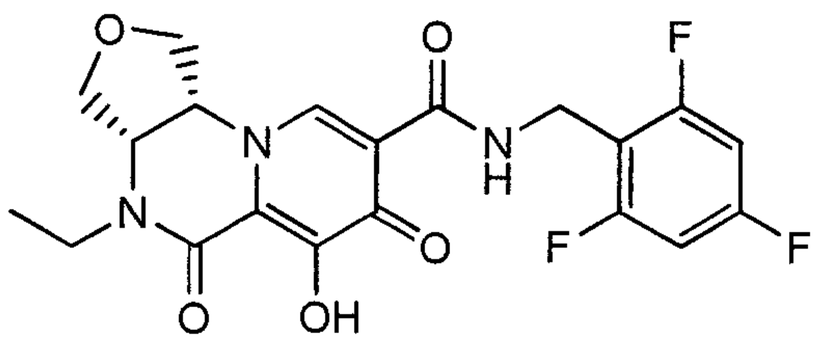









及


或其醫藥上可接受之鹽。

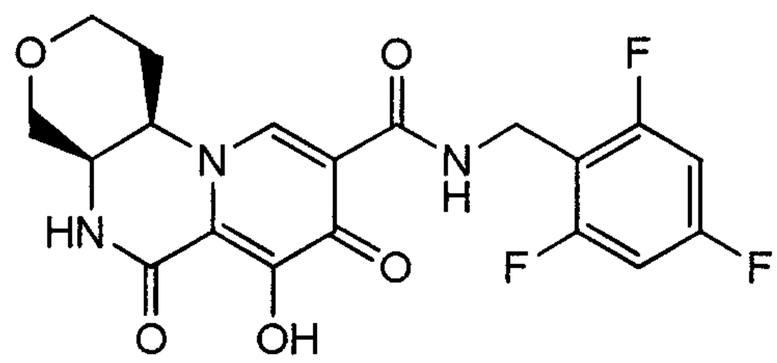
53. 一種化合物，選自由以下所組成之群組：

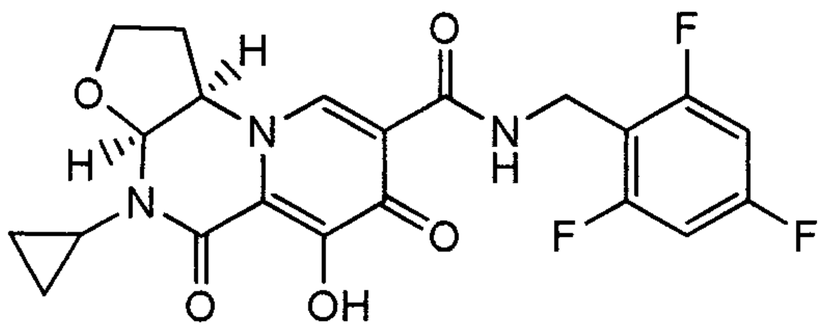





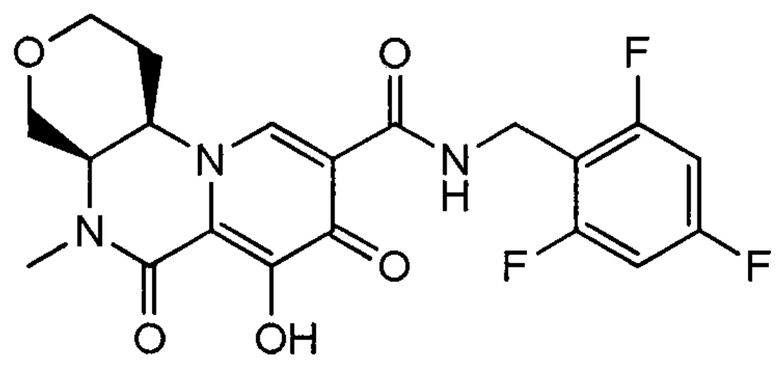
及 

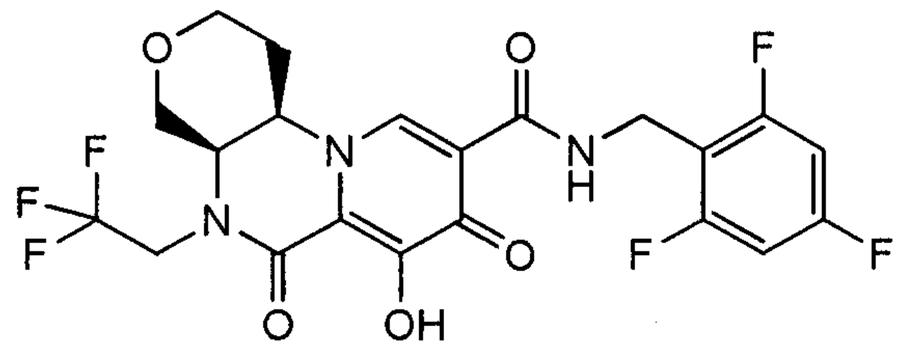
或其醫藥上可接受之鹽。

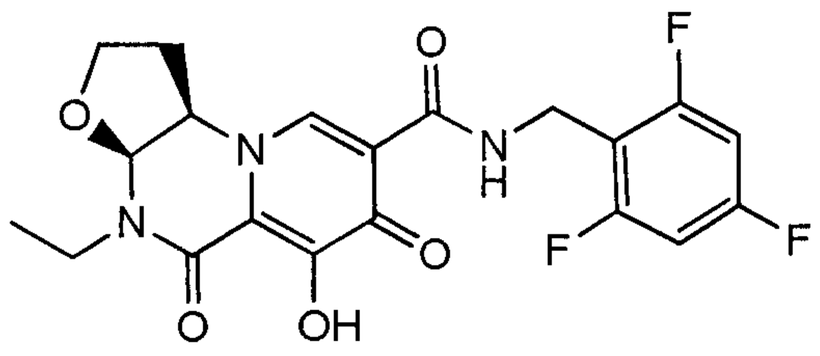
54. 一種化合物，選自由以下所組成之群組：

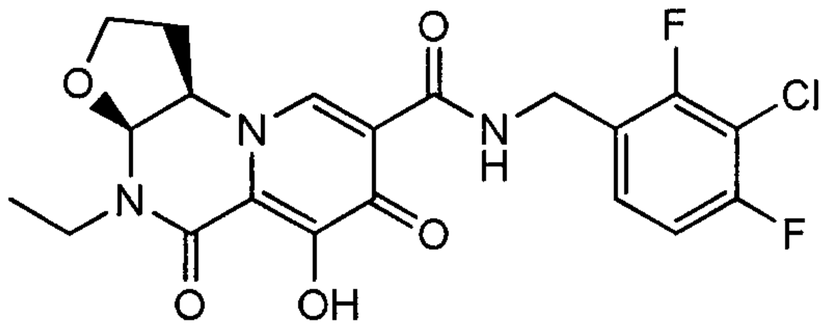


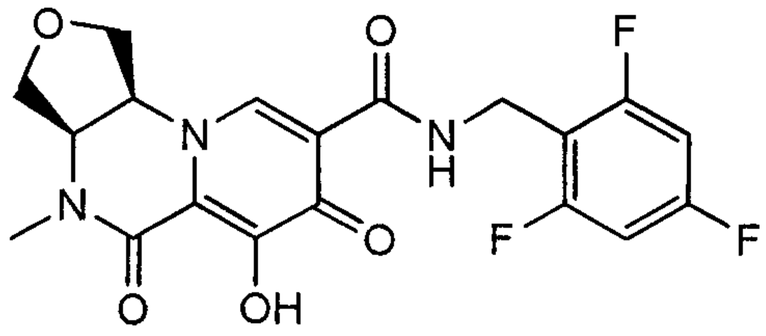


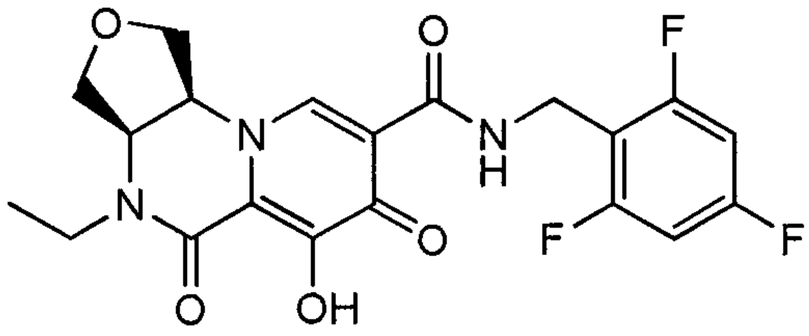


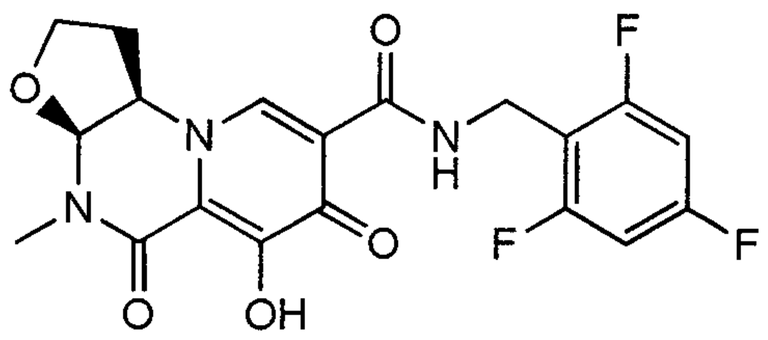


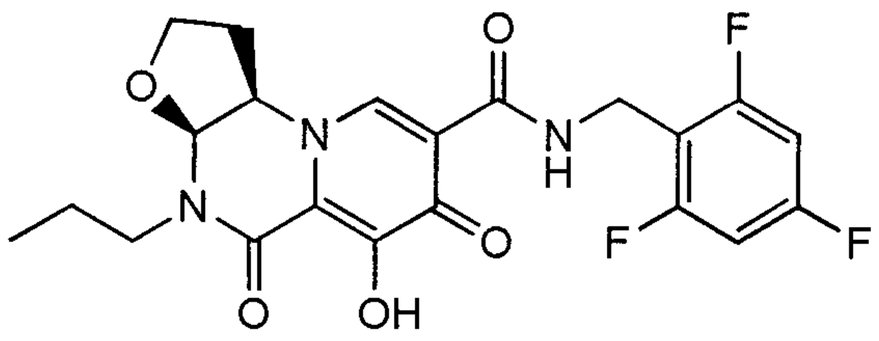






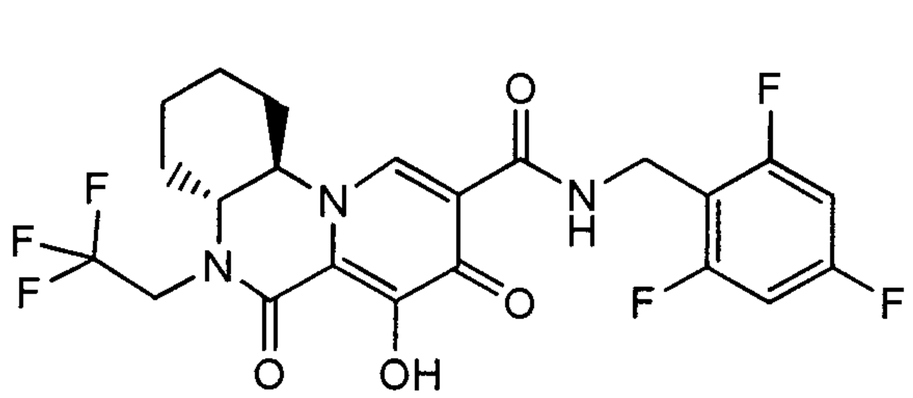


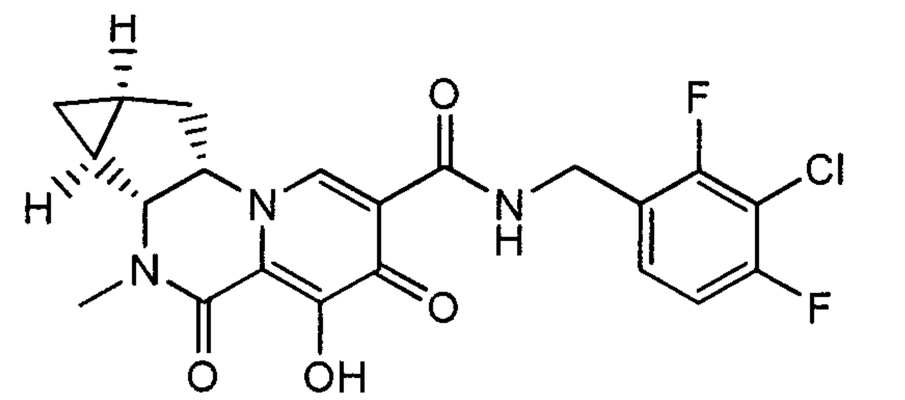


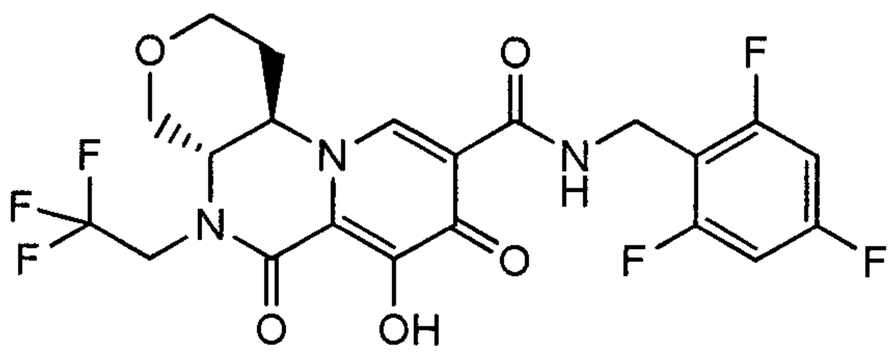
及 

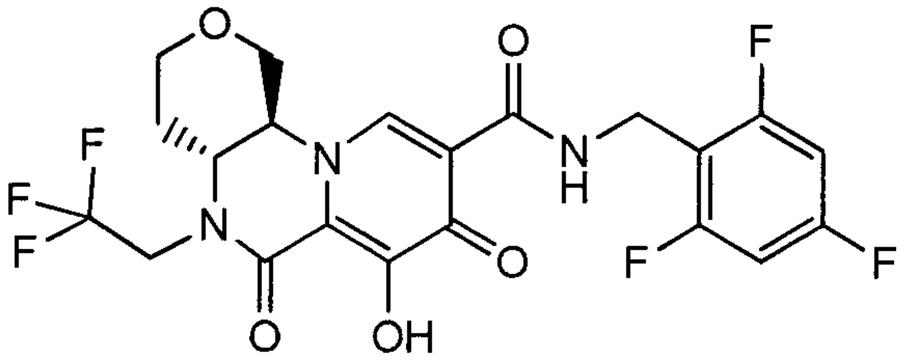
或其醫藥上可接受之鹽。

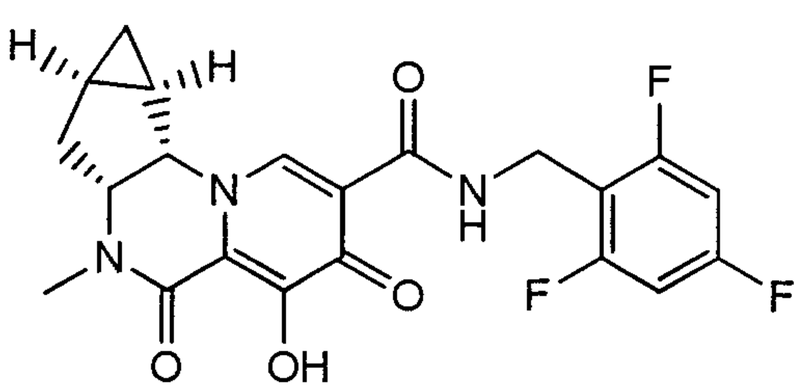
55. 一種化合物，選自由以下所組成之群組：

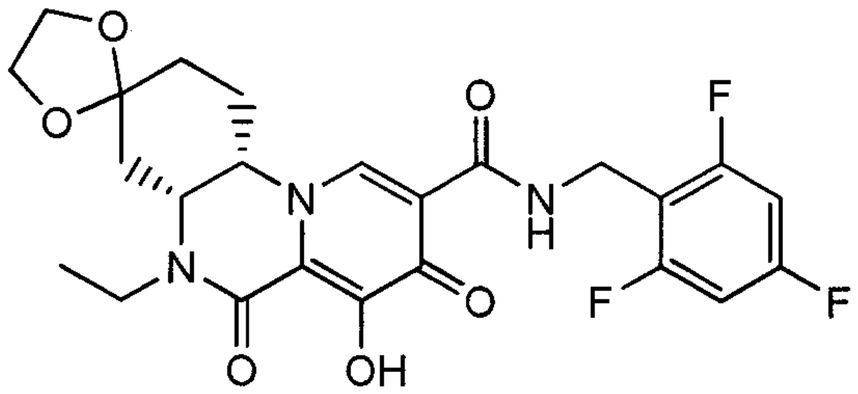


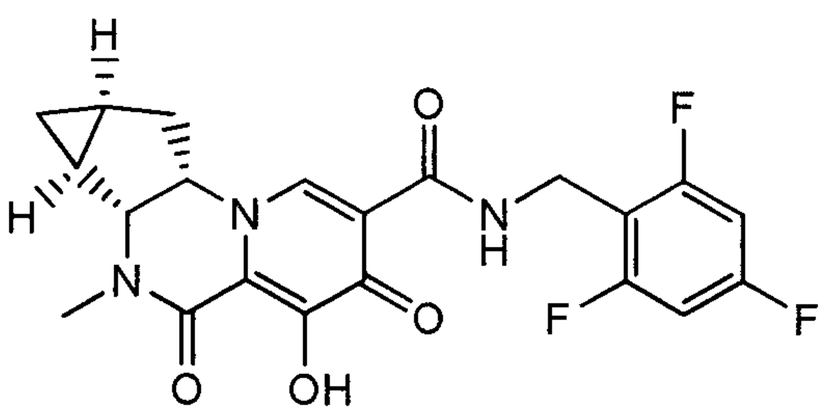








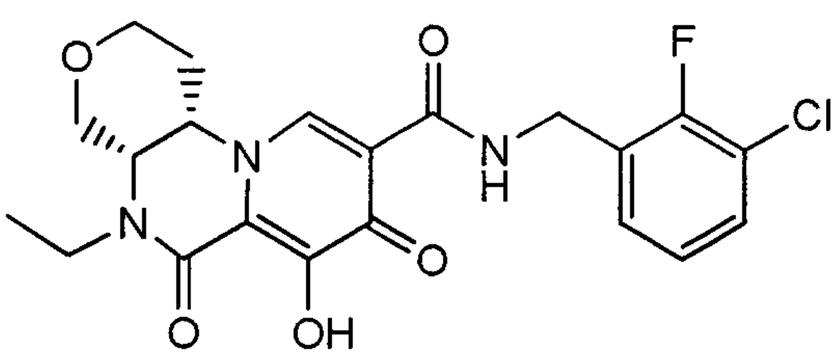


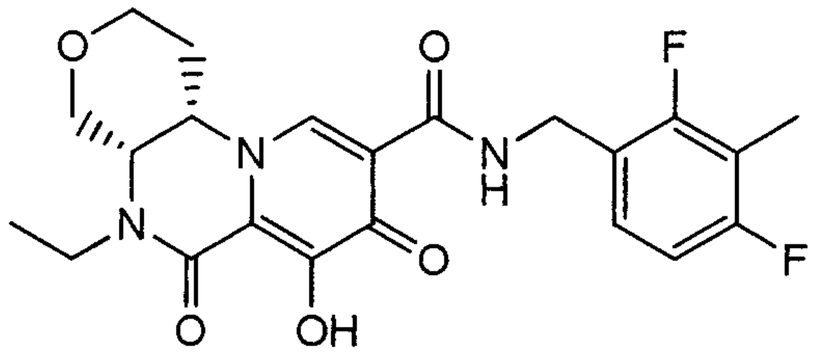


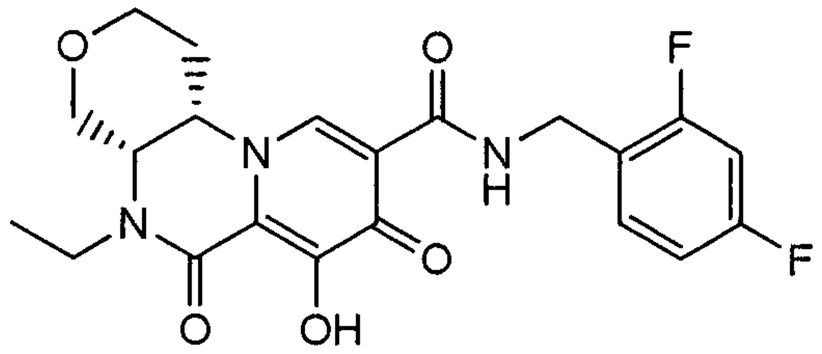
及

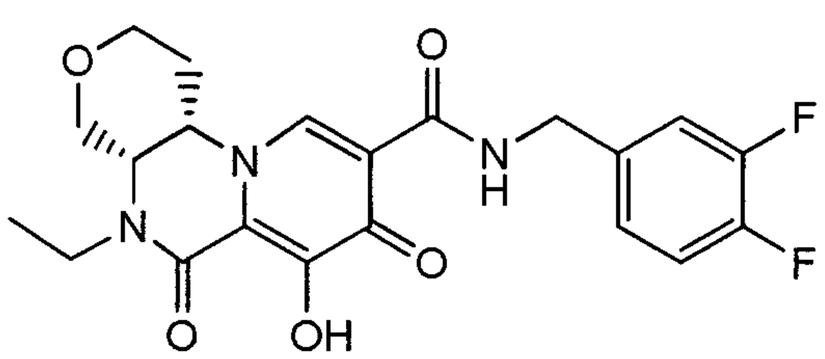
或其醫藥上可接受之鹽。

56. 一種化合物，選自由以下所組成之群組：

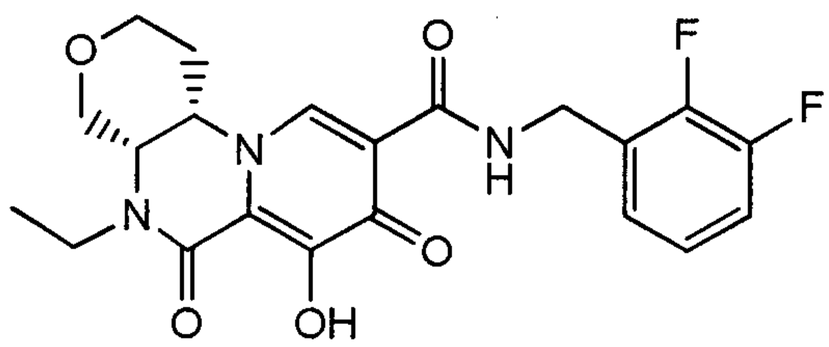






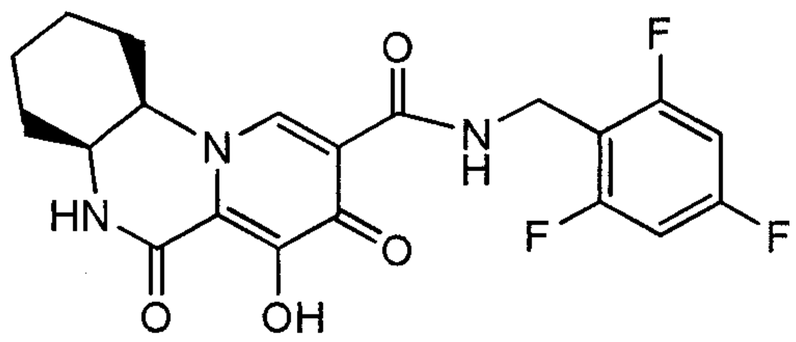


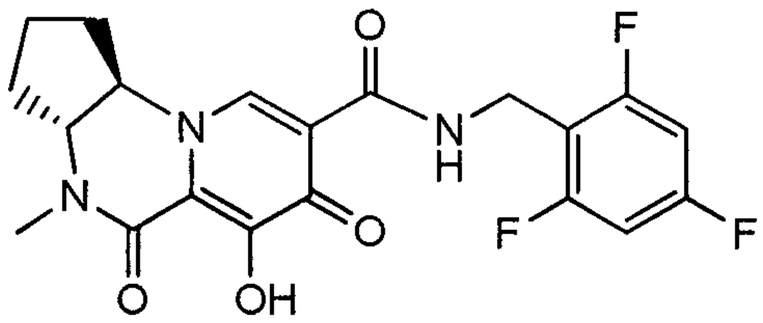
及

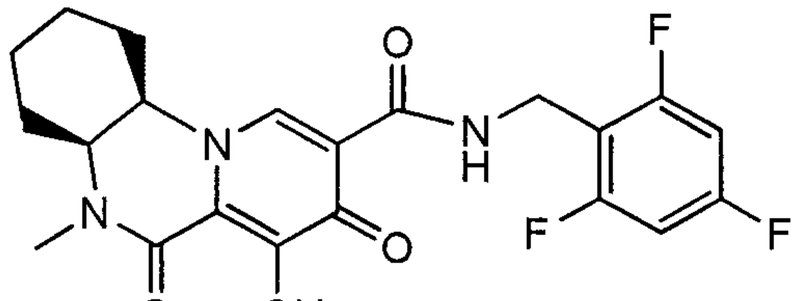


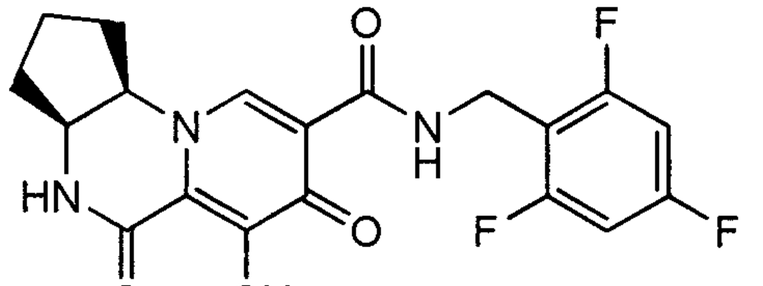
或其醫藥上可接受之鹽。

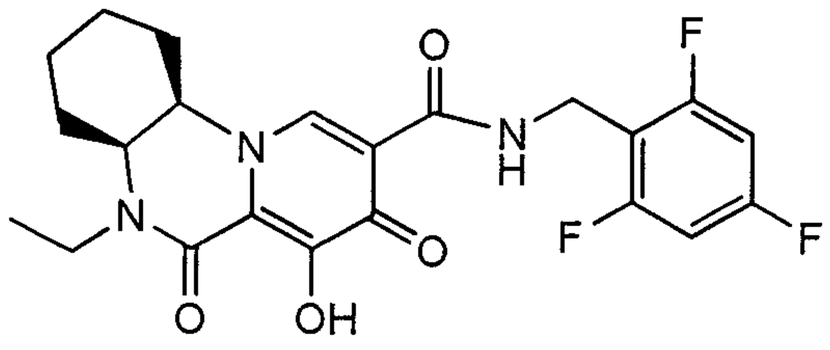
57. 一種化合物，選自由以下所組成之群組：

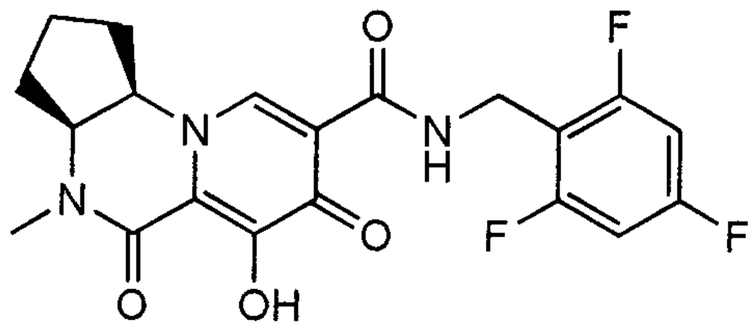


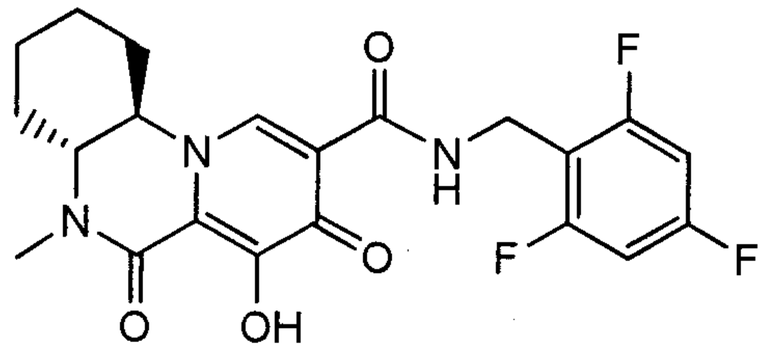


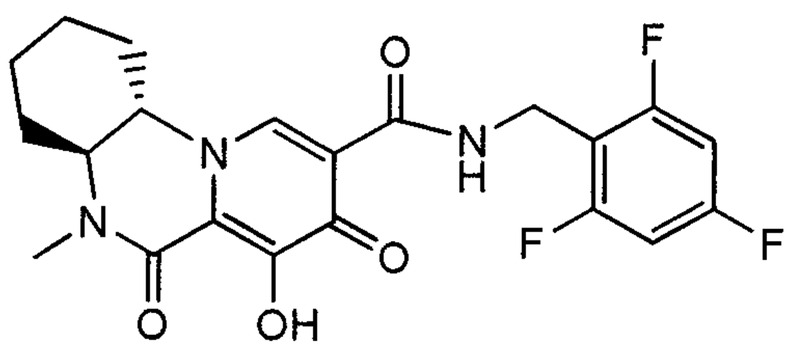


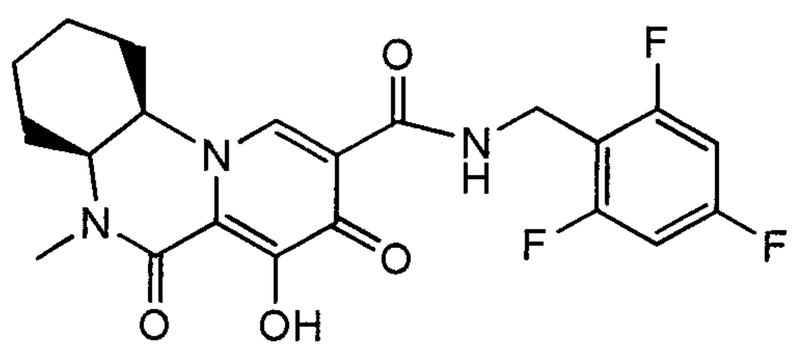


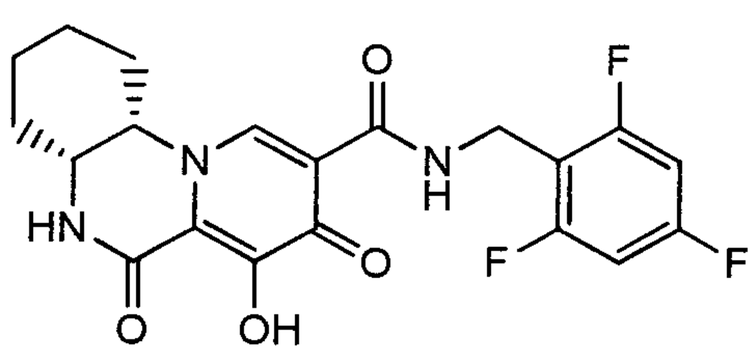


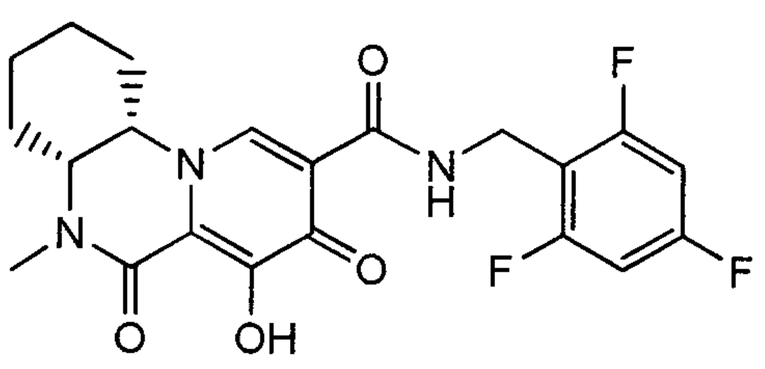


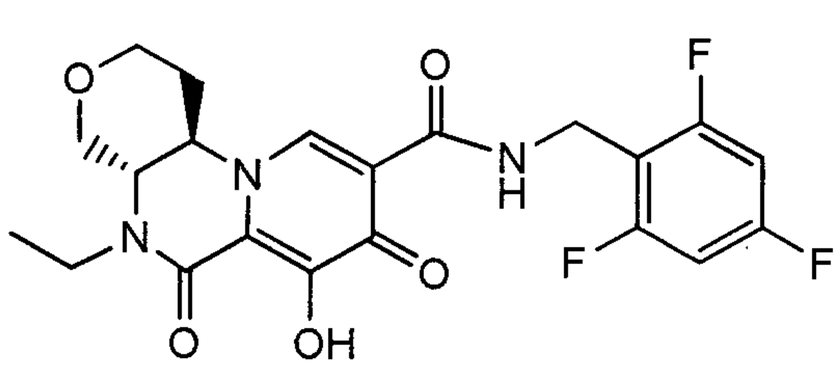


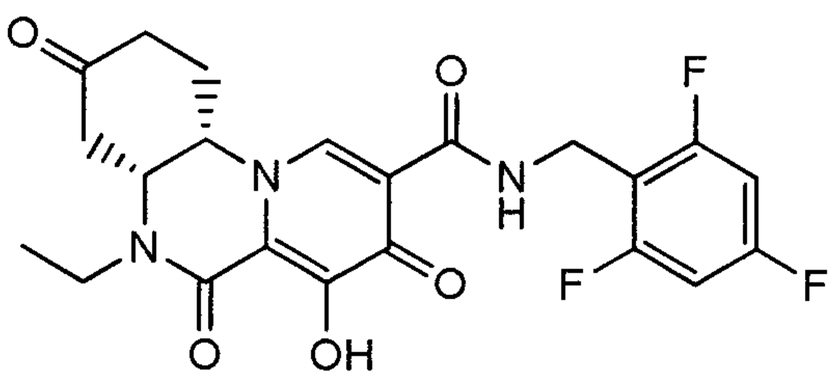


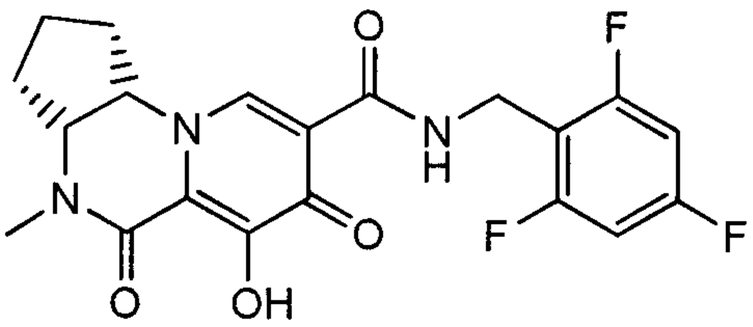


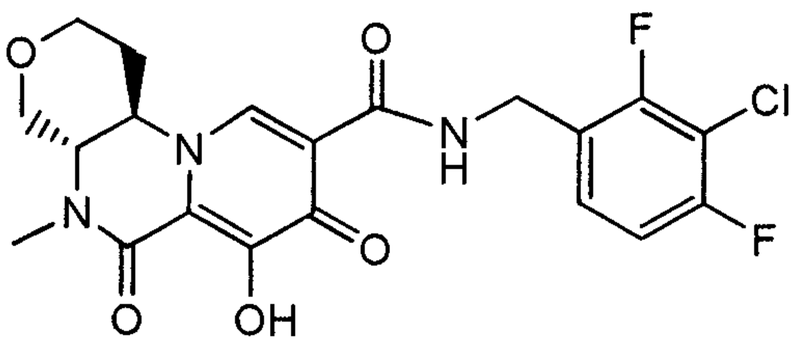


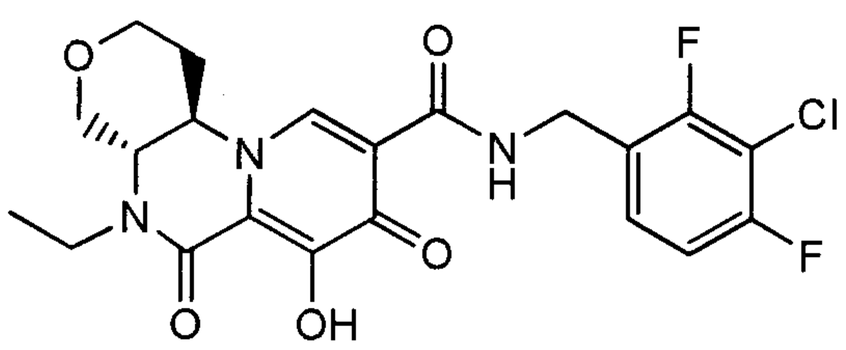


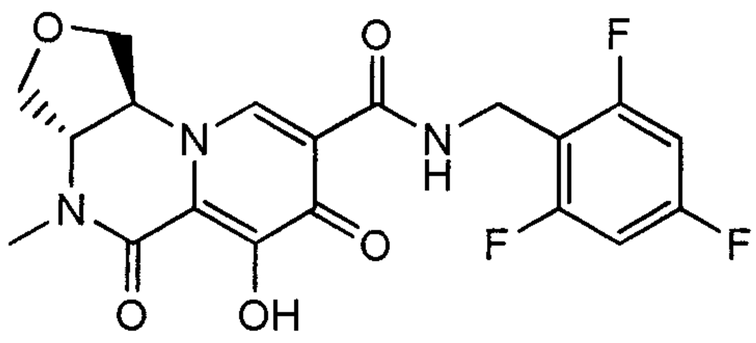
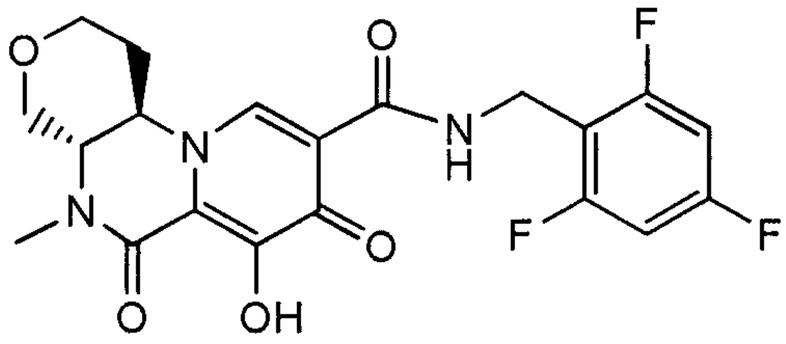
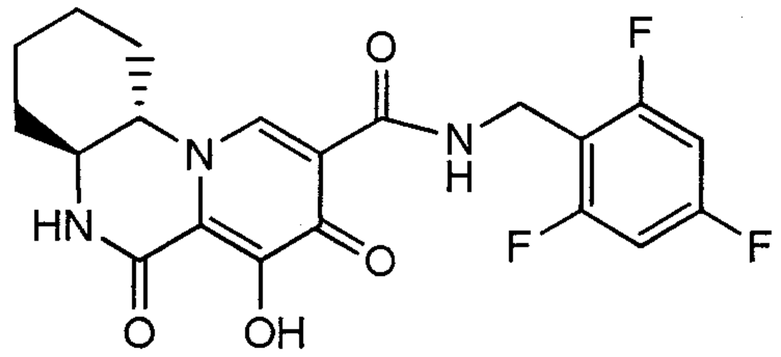
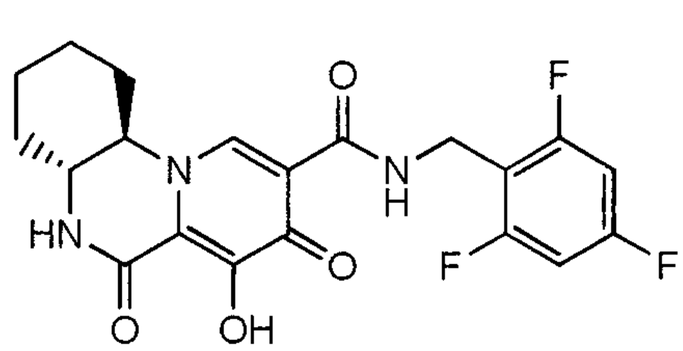






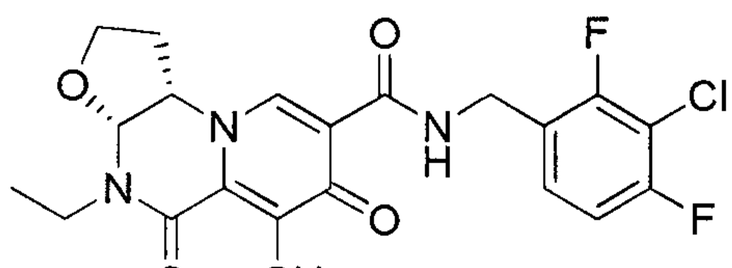







及


或其醫藥上可接受之鹽。

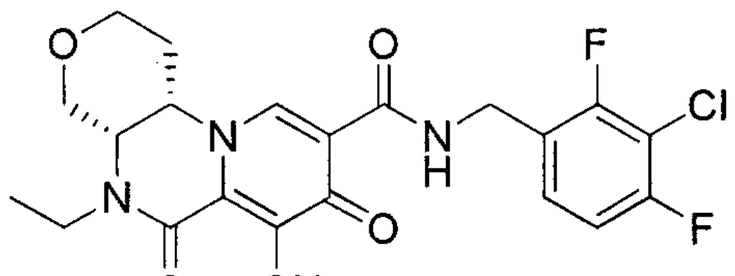
58. 一種式(25b)化合物，



(25b)

或其醫藥上可接受之鹽。

59. 一種式(39)化合物，



(39)

或其醫藥上可接受之鹽。

60. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第1至59項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可

接受之賦形劑。

61. 如申請專利範圍第 60 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

62. 如申請專利範圍第 61 項之醫藥組成物，其中該一或多種額外治療劑為抗 HIV 劑。

63. 如申請專利範圍第 61 或 62 項之醫藥組成物，其中該一或多種額外治療劑選自由以下所組成之群組：HIV 蛋白酶抑制劑、HIV 非核苷反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及其組合。

64. 如申請專利範圍第 60 項之醫藥組成物，其進一步包含選自由以下所組成之群組的第一種額外治療劑：硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)及選自由以下所組成之群組的第二種額外治療劑：恩曲他濱(emtricitabine)及拉米夫定(lamivudine)。

65. 一種如申請專利範圍第 1 至 59 項中任一項之化合物之用途，其係用於製造用於治療具有感染或處於具有感染風險之人類的 HIV 感染之醫藥組成物。

66. 如申請專利範圍第 65 項之用途，其中該藥物係與一或多種額外治療劑共同使用。

67. 如申請專利範圍第 66 項之用途，其中該一或多種額外治療劑為抗 HIV 劑。

68. 如申請專利範圍第 66 或 67 項之用途，其中該一或多種額外治療劑選自由以下所組成之群組：HIV 蛋白酶抑制劑、HIV 非核苷反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及其組合。

69. 如申請專利範圍第 65 項之用途，其中該藥物係與包含選自由以下所組成之群組的第一種額外治療劑：硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)；及選自由以下所組成之群組的第二種額外治療劑：恩曲他濱(emtricitabine)及拉米夫定(lamivudine)共同使用。