

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

(2006.01)

※申請案號：45115285

6070471/14, 487/14,

※申請日期：95.4.28

※IPC 分類：A61K31/4485, A61P31/18, 37/02

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具 HIV 接合酶抑制活性之聚環性胺甲醯基吡啶酮衍生物

POLYCYCLIC CARBAMOYLPYRIDONE DERIVATIVE HAVING HIV INTEGRASE
INHIBITORY ACTIVITY

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章) ID：

1. 鹽野義製藥股份有限公司(塩野義製薬株式会社)

SHIONOGI & CO., LTD.

2. 史密斯克蘭蜜晴股份有限公司

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

代表人：(中文/英文)(簽章)

1. 鹽野元三(塩野元三)/SHIONO, MOTOZO

2. 查爾斯 E. 戴史威/CHARLES E. DADSWELL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國大阪府大阪市中央區道修町 3 丁目 1 番 8 號

2. 美國 19101 賓州費城 PO BOX 7929 富蘭克林廣場 1 號

One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, PA 19101, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1. 日本/Japan

2. 美國/U.S.A.



三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文) ID：

- 1.瓊斯布萊恩艾文/JOHNS, BRIAN, ALVIN
- 2.川筋孝/KAWASUJI, TAKASHI
- 3.大司照彥/TAISHI, TERUHIKO
- 4.埤田善之/TAODA, YOSHIYUKI

國 籍：(中文/英文)

- 1.美國/U.S.A.
- 2.~4.日本/Japan

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.日本 2005.04.28 特願 2005-131161
- 2.日本 2005.10.27 特願 2005-312076

☒ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2005.02.21 特願 2005-043310

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。



三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文) ID：

- 1.瓊斯布萊恩艾文/JOHNS, BRIAN, ALVIN
- 2.川筋孝/KAWASUJI, TAKASHI
- 3.大司照彥/TAISHI, TERUHIKO
- 4.埤田善之/TAODA, YOSHIYUKI

國 籍：(中文/英文)

- 1.美國/U.S.A.
- 2.~4.日本/Japan

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.日本 2005.04.28 特願 2005-131161
- 2.日本 2005.10.27 特願 2005-312076

☒ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2005.02.21 特願 2005-043310

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有抗病毒活性之新穎化合物，具體而言，對 HIV 接合酶具有抑制活性之聚環性胺甲醯基吡啶酮衍生物，及含其之醫藥組成物，尤其是抗-HIV 藥劑。

【先前技術】

在病毒之中，人類免疫不全病毒（HIV）為一種反轉錄病毒，已知引起後天免疫不全症候群（AIDS）。對於 AIDS 之治療藥劑主要選自反轉錄酶抑制劑之族群（例如 AZT、3TC）及蛋白酶抑制劑（例如 Indinavir），但其被證實伴隨著副作用，例如腎病及抗藥性病毒之出現，因此，已需要具有其他作用機轉之抗-HIV 藥劑之研發。

另一方面，組合療法被發表有效的治療 AIDS，因為抗藥性突變經常發生，反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑為臨床上使用作為抗-HIV 藥劑。然而，具有相同作用機轉之藥劑通常呈現交差抗藥性或僅有附加的活性。因此，需要具有其他作用機轉之抗-HIV 藥劑。

在上述情況下，HIV 接合酶抑制劑被致力於作為具有新穎作用機轉之抗-HIV 藥劑（參考：專利文件 1 及 2）。關於具有此類作用機轉之抗-HIV 藥劑，已知為經胺甲醯基取代之羥基嘧啶酮衍生物（參考：專利文件 3 及 4）及經胺甲醯基取代之羥基吡咯啶酮衍生物（參考：專利文件 5）。此外，關於經胺甲醯基取代之羥基吡啶酮衍生物之專利申請案已經申請（參考：專利文件 6，實施例 8）。

其他已知的胺甲醯基吡啶酮衍生物包括 5-烷氧基吡啶-3-甲醯胺衍生物及 γ -哌啶-3-甲醯胺衍生物，其為一種植物生長抑制劑或除草劑（參考：專利文件 7-9）。

其他 HIV 接合酶抑制劑包括含 N 縮合環化合物（參考：專利文件 10）。

[專利文件 1]WO03/0166275

[專利文件 2]WO2004/024693

[專利文件 3]WO03/035076

[專利文件 4]WO03/035076

[專利文件 5]WO2004/004657

[專利文件 6]JP 專利申請案 2003-32772

[專利文件 7]JP 專利公開案 1990-108668

[專利文件 8]JP 專利公開案 1990-108683

[專利文件 9]JP 專利公開案 1990-96506

[專利文件 10]WO2005/016927

【發明內容】

[發明欲解決之問題]

一種新穎接合酶抑制劑之研發已被需求。

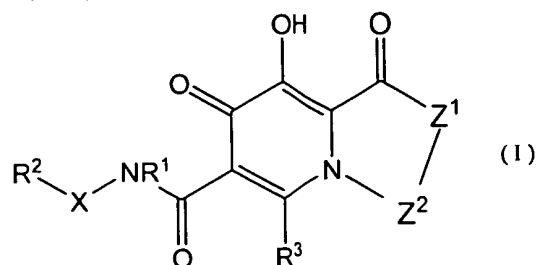
[解決問題之方法]

本發明者密集地研究而發現一種具有有效 HIV 接合酶抑制活性之新穎聚環性胺甲醯基吡啶酮衍生物。

再者，本發明者已發現，本發明化合物及含其之醫藥組成物有用於作為抗病毒藥劑、抗反轉錄病毒藥劑、抗-HIV 藥劑、抗-HTLV-1（人類 T 細胞白血病毒第 1 型）藥劑、抗

-FIV(貓免疫不全病毒)藥劑或抗-SIV(類人猿免疫不全病毒)藥劑，尤其是抗-HIV藥劑或抗-AIDS藥劑，已完成顯示於下之本發明。

(1) 一種下式化合物：



(其中，

Z^1 為 NR^4 ；

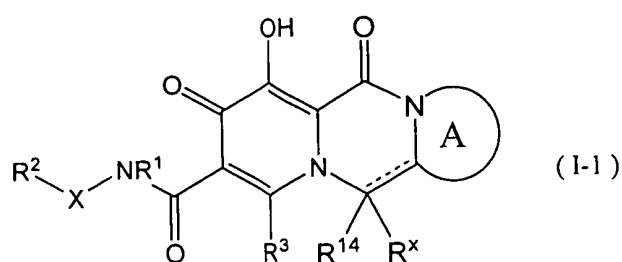
R^1 為氫或低級烷基；

X 為單鍵、選自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 及 NH 之雜原子基、或各可被插入雜原子之低級伸烷基或低級伸烯基；

R^2 為選擇性經取代之芳基；

R^3 為氫、鹵素、羥基、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環氧基或選擇性經取代之胺基；

R^4 及 Z^2 部分一起形成環，其化合物 (I) 以下式 (I-1)、或 (I-11) 表示：



(其中 ,

A 環 爲 選 擇 性 經 取 代 之 雜 環 ;

R^{14} 及 R^X 各 自 爲 氫、選 擇 性 經 取 代 之 低 級 烷 基、選 擇 性 經 取 代 之 環 烷 基、選 擇 性 經 取 代 之 環 烷 基 低 級 烷 基、選 擇 性 經 取 代 之 低 級 烯 基、選 擇 性 經 取 代 之 低 級 烷 氧 基、選 擇 性 經 取 代 之 低 級 烯 氧 基、選 擇 性 經 取 代 之 芳 基、選 擇 性 經 取 代 之 芳 基 低 級 烷 基、選 擇 性 經 取 代 之 芳 氧 基、選 擇 性 經 取 代 之 雜 環 基、選 擇 性 經 取 代 之 雜 環 低 級 烷 基、選 擇 性 經 取 代 之 雜 環 氧 基、選 擇 性 經 取 代 之 磷 酸 殘 基、以 選 擇 性 經 取 代 之 磷 酸 殘 基 取 代 之 芳 基、經 選 擇 性 經 取 代 之 磷 酸 殘 基 取 代 的 芳 烷 基、經 選 擇 性 經 取 代 之 磷 酸 殘 基 取 代 的 羥 基、經 選 擇 性 經 取 代 之 磷 酸 殘 基 取 代 的 胺 基、或 經 選 擇 性 經 取 代 之 磷 酸 殘 基 取 代 的 低 級 烷 基 (低 級 烷 基 可 插 入 選 自 O、S、SO、SO₂、NR⁵ (R⁵ 各 選 自 與 R⁴ 相 同 之 取 代 基)、-N=及 =N-之 雜 原 子 基)、羥 基、選 擇 性 經 取 代 之 胺 基、選 擇 性 經 取 代 之 低 級 烷 基 羰 基、選 擇 性 經 取 代 之 環 烷 基 羰 基、選 擇 性 經 取 代 之 環 烷 基 低 級 烷 基 羰 基、選 擇 性 經 取 代 之 低 級 烷 氧 基 羰 基、選 擇 性 經 取 代 之 芳 基 羰 基、選 擇 性 經 取 代 之 芳 基 低 級 烷 基 羰 基、選 擇 性 經 取 代 之 芳 氧 基 羰 基、選 擇 性 經 取 代 之 雜 環 羰 基、選 擇 性 經 取 代 之 雜 環 低 級 烷 基 羰 基、選 擇 性 經 取 代 之 雜 環 氧 基 羰 基 或 選 擇 性 經 取 代 之 胺 基 羰 基 ;

虛 線 代 表 鍵 之 存 在 或 不 存 在 , 惟 當 虛 線 表 示 鍵 之 存 在 時 , 則 R^X 不 存 在 ;

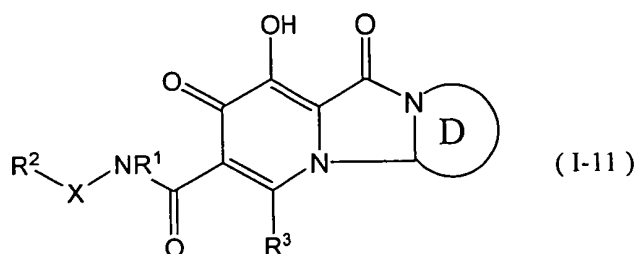
R^1 爲 氫 或 低 級 烷 基 ;



X 為單鍵、選自 O、S、SO、SO₂ 及 NH 之雜原子基、或各被雜原子基插入之低級伸烷基或低級伸烯基；

R² 為選擇性經取代之芳基；

R³ 為氫、鹵素、羥基、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環氧基或選擇性經取代之胺基)



(其中，

D 環為選擇性經取代之雜環；

R¹ 為氫或低級烷基；

X 為單鍵、選自 O、S、SO、SO₂ 及 NH 之雜原子基、或經雜原子基插入之低級伸烷基或低級伸烯基；

R² 為選擇性經取代之芳基；

R³ 為氫、鹵素、羥基、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環氧基或選擇性經取代之胺基))，其醫藥可接受性鹽類，或溶劑合物。

(2) 根據以上(1)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^1 為氫。

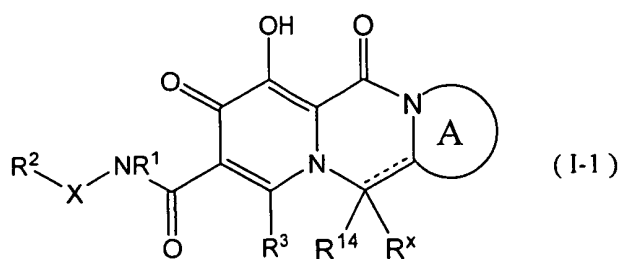
(3) 根據以上(1)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 X 為低級伸烷基； R^2 為苯基或至少經鹵素取代之苯基。

(4) 根據以上(1)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^3 為氫、鹵素、羥基、低級烷基、低級烯基、低級烷氧基、低級烯氧基或選擇性經取代之胺基。

(5) 根據以上(1)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^3 為氫。

(6) 根據以上(1)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^1 為氫或低級烷基； X 為低級伸烷基； R^2 為苯基或經至少鹵素取代之苯基； R^3 為氫、鹵素、羥基、低級烷基、低級烯基、低級烷氧基、低級烯氧基或選擇性經取代之胺基。

(7) 下式之化合物：



(其中，

A 環係選自選擇性經取代之雜環；

R^{14} 及 R^x 各自為氫、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之環烷基低級烷基、選擇性

經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳基低級烷基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環低級烷基、選擇性經取代之雜環氧基、選擇性經取代之磷酸殘基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳烷基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的羥基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的胺基、或經選擇性經取代之磷酸殘基取代的低級烷基（低級烷基可插入選自 O、S、SO、SO₂、NR⁵（R⁵各選自與 R⁴相同之取代基）、-N=及=N-之雜原子基）、羥基、選擇性經取代之胺基、選擇性經取代之低級烷基羰基、選擇性經取代之環烷基羰基、選擇性經取代之環烷基低級烷基羰基、選擇性經取代之低級烷氧基羰基、選擇性經取代之芳基羰基、選擇性經取代之芳基低級烷基羰基、選擇性經取代之芳氧基羰基、選擇性經取代之雜環羰基、選擇性經取代之雜環低級烷基羰基、選擇性經取代之雜環氧基羰基或選擇性經取代之胺基羰基；

虛線代表鍵之存在或不存在，惟當虛線表示鍵之存在時，則 R^x 不存在；

R¹ 為氫或低級烷基；

X 為單鍵、選自 O、S、SO、SO₂ 及 NH 之雜原子基、或各被雜原子基插入之低級伸烷基或低級伸烯基；

R² 為選擇性經取代之芳基；

R³ 為氫、鹵素、羥基、選擇性經取代之低級烷基、選擇

性經取代之環烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環氧基或選擇性經取代之胺基)，其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物。

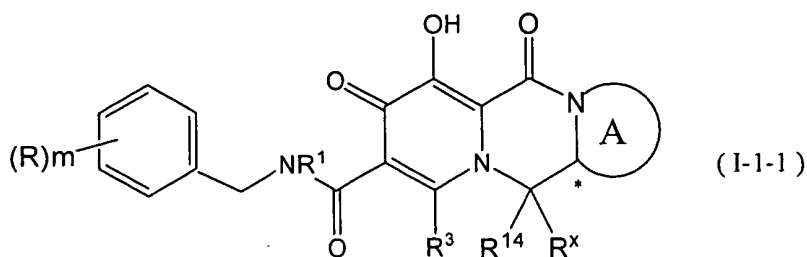
(8) 根據以上(7)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^1 為氫或低級烷基；X 為低級伸烷基； R^2 為經至少鹵素取代之苯基或苯基； R^3 為氫、鹵素、羥基、低級烷基、低級烯基、低級烷氧基、低級烯氧基或選擇性經取代之胺基。

(9) 根據以上(7)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中虛線代表鍵不存在。

(10) 根據以上(7)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^x 為氫； R^{14} 為氫或選擇性經取代之低級烷基。

(11) 根據以上(7)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 A 環係選擇性經取代及選擇性地經縮合之含 1 至 2 個雜原子之 5-至 7-員雜環。

(12) 下式之化合物：



(其中，

A 環係選擇性經取代及選擇性經縮合之含 1 至 2 個雜原子之 5-至 7-員雜環；

以 * 表示之不對稱碳之立體化學顯示 R-或 S-結構，或其之混合物；

R^{14} 及 R^X 各自為氫、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之環烷基低級烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳基低級烷基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環低級烷基、選擇性經取代之雜環氧基、選擇性經取代之磷酸殘基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳烷基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的羥基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的胺基或經選擇性經取代之磷酸殘基取代的低級烷基（低級烷基可插入選自 O、S、SO、SO₂、NR⁵（R⁵ 各選自與 R⁴ 相同之取代基）、-N=及=N-之雜原子基）、羥基、選擇性經取代之胺基、選擇性經取代之低級烷基羰基、選擇性經取代之環烷基羰基、選擇性經取代之環烷基低級烷基羰基、選擇性經取代之低級烷氧基羰基、選擇性經取代之芳基羰基、選擇性經取代之芳基低級烷基羰基、選擇性經取代之芳氧基羰基、選擇性經取代之雜環羰基、選擇性經取代之雜環低級烷基羰基、選擇性經取代之雜環氧基羰基或選擇性經取代之胺基羰基；

R^3 為氫、鹵素、羥基、選擇性經取代之低級烷基、選擇性

經取代之環烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環氧基或選擇性經取代之胺基)，其醫藥可接受性鹽類，或

R^1 為氫或低級烷基；

R 各選自鹵素及取代基 S1；

取代基 S1 (：選擇性經取代之磷酸殘基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳烷基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的羥基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的胺基、或經選擇性經取代之磷酸殘基取代的低級烷基(其中低級烷基可插入選自 CO、O、O、S、SO、SO₂、NR^a (R^a 為氫或低級烷基)、-N=及=N-)之雜原子基、低級烷氧基低級烷基、選擇性經單-或二-低級烷基、鹵化低級烷基、低級烷氧基取代之胺基低級烷基、選擇性經單-或二-低級烷基取代之胺甲醯基、選擇性經取代之低級烷基磺醯基胺基、鹵化低級烷氧基、羥基低級烷基)

m 為 0 至 3 之整數，其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物。

(13) 根據以上(12)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^x 及 R^{14} 各為氫或選擇性經取代之低級烷基。

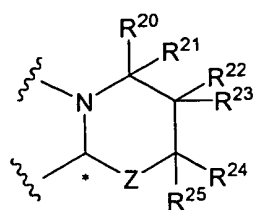
(14) 根據以上(12)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^x 及 R^{14} 為氫。

(15) 根據以上(12)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或

溶劑合物，其中 R^3 為氫。

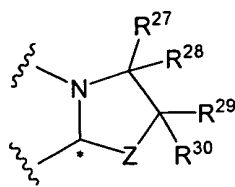
(16) 根據以上 (12) 之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 m 為 0 或 1 至 3 且至少一個 R 為鹵素。

(17) 根據以上 (7) 或 (12) 之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 A 環為下列任何之一者：



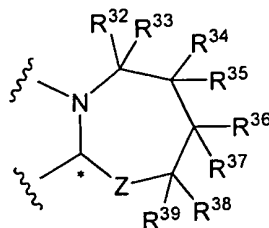
$Z = O \text{ or } NR^{26}$

(A-1)



$Z = O \text{ or } NR^{31}$

(A-2)



$Z = O \text{ or } NR^{40}$

(A-3)

(其中， R^{20} 至 R^{40} 各自選自下列取代基 S2 組成之群組，或任何二個結合至同一碳原子之 R^{20} 至 R^{40} 基，其一起與碳原子可形成選擇性經取代之碳環或選擇性經取代之雜環，或每一 (R^{20} 及 R^{22})、(R^{23} 及 R^{24})、(R^{25} 及 R^{26})、(R^{27} 及 R^{29})、(R^{30} 及 R^{31})、(R^{32} 及 R^{34})、(R^{35} 及 R^{36})、(R^{37} 及 R^{38})、及 (R^{39} 及 R^{40}) 之組合與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之碳環或選擇性經取代之雜環。

取代基 S2：氫、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之環烷基低級烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳基低級烷基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環，選擇性經取代之雜環低級烷基、選擇性經取代之雜環氧基、羥基、選擇性經取代之胺基、選擇性經取代之低級烷基羰基、

選擇性經取代之環烷基羰基、選擇性經取代之環烷基低級烷基羰基、選擇性經取代之低級烷氧基羰基、選擇性經取代之芳基羰基、選擇性經取代之芳基低級烷基羰基、選擇性經取代之芳氧基羰基、選擇性經取代之雜環羰基、選擇性經取代之雜環低級烷基羰基、選擇性經取代之雜環氧基羰基、選擇性經取代之胺基羰基、選擇性經取代之磷酸殘基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代之芳基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代之芳烷基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代之羥基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代之胺基、或經選擇性經取代之磷酸殘基取代之低級烷基（低級烷基可插入選自 CO、O、S、SO、SO₂、NR⁵（R⁵各選自與 R⁴相同之取代基）、-N=及=N-之雜原子基）

以 * 表示之不對稱碳之立體化學顯示 R-或 S-結構，或其之混合物）

（18）根據以上（17）之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R²⁰至 R⁴⁰各自為氫或經取代之低級烷基、或任何二個結合至同一碳原子之 R²⁰至 R⁴⁰基其一起與碳原子可形成選擇性經取代之 3-至 7-員碳環或選擇性經取代之 3-至 7-員雜環，或每一（R²⁰與 R²²）、（R²³與 R²⁴）、（R²⁵與 R²⁶）、（R²⁷與 R²⁹）、（R³⁰與 R³¹）、（R³²與 R³⁴）、（R³⁵與 R³⁶）、（R³⁷與 R³⁸）及（R³⁹與 R⁴⁰）之組合與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之 5-至 7-員碳環或選擇性經取代之 5-至 7-員雜環。

（19）根據以上（17）之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或

溶劑合物，其中 A 環為以 (A-1) 代表之環； R^{20} 至 R^{25} 之一為選擇性經取代之低級烷基，而其他為氫。

(20) 根據以上 (17) 之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-1) 代表之環；(R^{20} 與 R^{22})、(R^{23} 與 R^{24}) 及 (R^{25} 與 R^{26}) 之一與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之 5-至 7-員碳環或選擇性經取代之 5-至 7-員雜環。

(21) 根據以上 (17) 之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-1) 代表之環； $Z=NR^{26}$ ，且 R^{25} 及 R^{26} 與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之 5-至 7-員雜環。

(22) 根據以上 (17) 之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-2) 代表之環； R^{27} 至 R^{30} 之一為選擇性經取代之低級烷基，而其他為氫。

(23) 根據以上 (17) 之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-2) 代表之環；(R^{27} 與 R^{29}) 及 (R^{30} 與 R^{31}) 之一與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之 5-至 7-員碳環或選擇性經取代之 5-至 7-員雜環。

(24) 根據以上 (17) 之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-2) 代表之環； $Z=NR^{31}$ ，且 R^{30} 與 R^{31} 與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之 5-至 7-員雜環。

(25) 根據以上 (17) 之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-3) 代表之環； R^{32} 至 R^{39} 之一



為選擇性經取代之低級烷基，而其他為氫。

(26) 根據以上(17)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中A環為以(A-3)代表之環；(R^{32} 與 R^{34})、(R^{35} 與 R^{36})、(R^{37} 與 R^{38})及(R^{39} 與 R^{40})之一與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之5-至7-員碳環或選擇性經取代之5-至7-員雜環。

(27) 根據以上(17)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中A環為以(A-3)代表之環； $Z=NR^{40}$ ，且 R^{39} 與 R^{40} 與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之5-至7-員雜環。

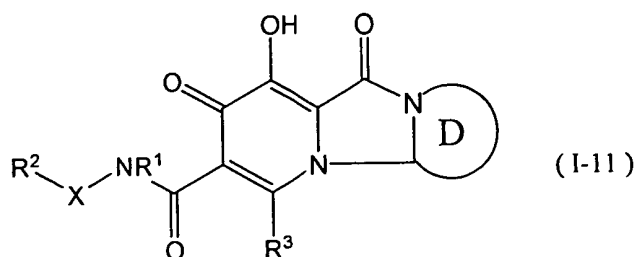
(28) 根據以上(12)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^X 為氫； R^{14} 為氫或選擇性經取代之低； R^3 為氫；m為1至3且至少一個Rs為鹵素；A環為申請專利範圍第17項所述之環。

(29) 根據以上(12)之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 R^X 為氫； R^{14} 為氫； R^3 為氫；m為0或1至3，且至少一者Rs為鹵素；A環為申請專利範圍第17項所述之環； R^{20} 至 R^{40} 各自為氫或經取代之低級烷基，或結合至相同碳原子之 R^{20} 至 R^{40} 之任何二群組一起與碳原子形成選擇性經取代之3-至7-員碳環或選擇性經取代之3-至7-員雜環，或每一(R^{20} 與 R^{22})、(R^{23} 與 R^{24})、(R^{25} 與 R^{26})、(R^{27} 與 R^{29})、(R^{30} 與 R^{31})、(R^{32} 與 R^{34})、(R^{35} 與 R^{36})、(R^{37} 與 R^{38})、與(R^{39} 與 R^{40})之組合與鄰近碳原子一起可形成選擇性經取代之5-至7-員碳環或選擇性經取代之5-至7-員



雜環。

(30) 下式化合物：



(其中，

D 環為選擇性經取代之雜環；

R¹ 為氫或低級烷基；

X 為單鍵、選自 O、S、SO、SO₂ 及 NH 之雜原子基、或各可插入雜原子基之低級伸烷基或低級伸烯基；

R² 為選擇性經取代之芳基；

R³ 為氫、鹵素、羥基、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環氧基或選擇性經取代之胺基)，其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物。

(31) 化合物選自下列之群組：

(3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嘖-8-甲醯胺；

(4*aR*,13*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯

[1',2' : 3,4]咪唑 [1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺 ;

(3*aS*,13*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-8-羟基-7,9-二酮基-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-十氢吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-*a*]吡咯 [1,2-*c*]嘧啶-10-甲酰胺 ;

(4*aS*,13*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-羟基-9,11-二酮基-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氢-1*H*-吡啶 [1,2-*a*]吡咯 [1',2' : 3,4]咪唑 [1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺 ;

(4*aS*,13*aR*) -*N*-[(4-氟苯基)甲基]-10-羟基-9,11-二酮基-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氢-1*H*-吡啶 [1,2-*a*]吡咯 [1',2' : 3,4]咪唑 [1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺 ;

(3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-5,7-二酮基-3-(苯基甲基)-2,3,5,7,11,11*a*-六氢 [1,3]呋唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺 ;

(3*aS*,13*aS*) -*N*-[(4-氟苯基)甲基]-8-羟基-7,9-二酮基-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-十氢吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-*a*]吡咯 [1,2-*c*]嘧啶-10-甲酰胺 ;

(3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-3-[(1*S*)-1-甲基丙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢 [1,3]呋唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺 ;

(3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢 [1,3]呋唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺 ;

(3*S*,11*aR*) -*N*-[(4-氟苯基)甲基]-6-羟基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢 [1,3]呋唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶



-8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-3-(1,1-二 甲 基 乙 基)-6-羥 基-5,7-二 酮 基-2,3,5,7,11,11*a*-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啶 [1,2-*d*]吡 咩-8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11*aR*)-3-(1,1-二 甲 基 乙 基)-*N*-[(4-氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基-5,7-二 酮 基-2,3,5,7,11,11*a*-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啶 [1,2-*d*]吡 咩-8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基-5,7-二 酮 基-3-苯 基-2,3,5,7,11,11*a*-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啶 [1,2-*d*]吡 咩-8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基-3-(羥 基 甲 基)-5,7-二 酮 基-2,3,5,7,11,11*a*-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啶 [1,2-*d*]吡 咩-8-甲 醯 胺 ；

(2*S*,3*R*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基-3-甲 基-5,7-二 酮 基-2-苯 基-2,3,5,7,11,11*a*-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啶 [1,2-*d*]吡 咩-8-甲 醯 胺 ；

(3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基-5,7-二 酮 基-3-(苯 基 甲 基)-2,3,5,7,11,11*a*-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啶 [1,2-*d*]吡 咩-8-甲 醯 胺 ；

(3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基-3-(2-甲 基 丙 基)-5,7-二 酮 基-2,3,5,7,11,11*a*-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啶 [1,2-*d*]吡 咩-8-甲 醯 胺 ；

(5*aR*,14*aR*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-11-羥 基-10,12-二 酮 基-1,2,3,4,5*a*,6,10,12,14,14*a*-十 氫 吡 啶 [1,2-*a*]吡 啶

[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-9-甲酰胺；

(2*S*,3*S*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-3-[(甲氧基)甲基]-5,7-二酮基-2-苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺；

(3*S*,11*aR*)-3-(环己基甲基)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-3-(1-甲基乙基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺；

(5*aR*,14*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羟基-11,13-二酮基-5*a*,6*a*,7,11,13,14*a*-六氢-5*H*-茚[1',2':4,5][1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-10-甲酰胺；

(2*S*,3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-5,7-二酮基-2,3-二苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺；

(2*S*,3*R*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-5,7-二酮基-2,3-二苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺；

(3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-3-(1-甲基乙基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲酰胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羟基-3-[2-(甲基硫基)乙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氢[1,3]噁唑



[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[2-(甲基磺醯基)乙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑

[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-(1*H*-吲哚-3-基甲基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑

[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(4*R*,12*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':

4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺；

(4*R*,12*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':

4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺；

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶

[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺；

(4*S*,12*aS*)-1-(環丙基甲基)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶

[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺；

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-(2-呋喃基甲基)-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶

[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺；

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(1,3-噻唑-2-基甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡



啉 [1',2' : 4,5] 吡 啉 [1,2-*a*] 啉 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-12-羧 基
-11,13-二 酮 基 -1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十 氢 -2*H*-吡 啉
[1',2' : 4,5] 吡 啉 [1,2-*a*] [3,1] 苯 并 喹 啉 -10-甲 醯 胺 ；

(4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(4-氟 苯 基) 甲 基]-12-羧 基 -11,13-
二 酮 基 -1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十 氢 -2*H*-吡 啉 [1',2' : 4,5]
吡 啉 [1,2-*a*] [3,1] 苯 并 喹 啉 -10-甲 醯 胺 ；

(3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-12-羧 基
-11,13-二 酮 基 -3-苯 基 -1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十 氢 -2*H*-
吡 啉 [1',2' : 4,5] 吡 啉 [1,2-*a*] [3,1] 苯 并 喹 啉 -10-甲 醯 胺 ；

(4*aS*,6*aS*,14*aS*) -10- ({ [(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基] 胺 基 } 羧
基) -6- (2-甲 基 丙 基) -11,13-二 酮 基
-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,7,11,13,14*a*-十二 氢 -吡 啉 [1',2' : 4,5] 吡 啉
[1,2-*a*] 喹 啉 啉 -12-醇 酸 鈉 ；

(6*aR*,7*aS*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-1-羧 基 -2,13-
二 酮 基 -2,6*a*,7,7*a*,8,9,10,11,11*a*,13-十 氢 -6*H*-吡 啉 [1',2' : 4,5]
吡 啉 [1,2-*a*] 苯 并 咪 唑 -3-甲 醯 胺 ；

(6*aS*,7*aS*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-1-羧 基 -2,13-
二 酮 基 -2,6*a*,7,7*a*,8,9,10,11,11*a*,13-十 氢 -6*H*-吡 啉 [1',2' : 4,5]
吡 啉 [1,2-*a*] 苯 并 咪 唑 -3-甲 醯 胺 ；

(5*aS*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-11-羧 基 -10,12-
二 酮 基 -1,2,3,4,5*a*,6,10,12,14,14*a*-十 氢 吡 啉 [1,2-*a*] 吡 啉
[1',2' : 3,4] 咪 唑 [1,2-*d*] 吡 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*aR*,14*aR*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-9-羧 基 -8,10-二



酮基 -2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a- 十 氫 -1H- 吡 啶 [1,2-c] 吡 啶
[1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-a] 嘧 啶 -11- 甲 醯 胺 ；

(4*R*,12*aR*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-7- 羥 基 -4- 甲 基 -1-
(3- 甲 基 丁 基) -6,8- 二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*- 八 氫 吡 啶
[1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-*a*] 嘧 啶 -9- 甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-7- 羥 基 -4- 甲 基 -1-
(1- 甲 基 乙 基) -6,8- 二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*- 八 氫 吡 啶
[1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-*a*] 嘧 啶 -9- 甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-7- 羥 基 -4- 甲 基 -1-
(3- 甲 基 丁 基) -6,8- 二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*- 八 氫 吡 啶
[1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-*a*] 嘧 啶 -9- 甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-7- 羥 基 -4- 甲 基 -6,8-
二 酮 基 -1- (3- 吡 啶 甲 基) -1,2,3,4,6,8,12,12*a*- 八 氫 吡 啶
[1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-*a*] 嘧 啶 -9- 甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -1- 環 丙 基 -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-7- 羥 基
-4- 甲 基 -6,8- 二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*- 八 氫 吡 啶 [1',2' : 4,5]
吡 啶 [1,2-*a*] 嘧 啶 -9- 甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-7- 羥 基 -4- 甲 基 -1-[2-
(甲 氧 基) 乙 基]-6,8- 二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*- 八 氫 吡 啶
[1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-*a*] 嘧 啶 -9- 甲 醯 胺 ；

(3*aS*,5*aS*,13*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-11- 羥 基 -5-
(2- 甲 基 丙 基) -10,12- 二 酮 基 -2,3,3*a*,4,5,5*a*,6,10,12,13*a*- 十
氫 -1H- 環 戊 [e] 吡 啶 [1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-*a*] 嘧 啶 -9- 甲 醯 胺 ；

(3*R*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-3- 乙 基 -6- 羥 基 -5,7-



二 酮 基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3] 嘮 啞 [3,2-*a*] 吡 啞 [1,2-*d*] 吡 吡
-8-甲 醯 胺 ；

(4a*S*,6a*S*,14a*S*) -N-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-12-羥 基 -6-[2-
(4- 嗎 啶 基) 乙 基]-11,13- 二 酮 基
-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十 二 氫 吡 啞 [1',2' : 4,5] 吡 吡
[1,2-*a*] 啞 啞 啞 -10-甲 醯 胺 ；

(3a*R*,5a*R*,13a*S*) -N-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-11-羥 基
-10,12-二 酮 基 -1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-十 氫 環 戊 [*d*] 吡 啞
[1',2' : 4,5] 吡 吡 [2,1-*b*] [1,3] 嘮 吡 -9-甲 醯 胺 ；

(4a*S*,6a*S*,14a*S*) -N-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-12-羥 基 -6-
甲 基 -11,13-二 酮 基 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十 二 氫 吡
啞 [1',2' : 4,5] 吡 吡 [1,2-*a*] 啞 啞 啞 -10-甲 醯 胺 ；

(4a*S*,6a*S*,14a*S*) -N-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-12-羥 基 -6-[2-
(甲 氧 基) 乙 基]-11,13- 二 酮 基
-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十 二 氫 吡 啞 [1',2' : 4,5] 吡 吡
[1,2-*a*] 啞 啞 啞 -10-甲 醯 胺 ；

(4a*S*,6a*S*,14a*S*) -6-[2-(乙 醯 基 胺 基) 乙 基]-N-[(2,4-
二 氟 苯 基) 甲 基]-12- 羥 基 -11,13- 二 酮 基
-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十 二 氫 吡 啞 [1',2' : 4,5] 吡 吡
[1,2-*a*] 啞 啞 啞 -10-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11a*R*) -N-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-3-乙 基 -6-羥 基 -5,7-
二 酮 基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3] 嘮 啞 [3,2-*a*] 吡 啞 [1,2-*d*] 吡 吡
-8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11a*R*) -3-丁 基 -N-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基 -5,7-

二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶
-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[(4-
羥基苯基)甲基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔唑
[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(4*S*,12*aS*)-1-環丁基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基
-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]
吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺；

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-
二酮基-1-(四氫-2*H*-硫基哌喃-4-基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-
八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺；

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-雙(2-
甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':
4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺；

(4*aS*,6*aS*,14*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-6-
(2-羥基乙基)-11,13-二酮基-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,7,11,13,14*a*-
十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]喹啉-10-甲醯胺；

(4*aS*,6*aS*,14*aS*)-6-環丙基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-
羥基-11,13-二酮基-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,7,11,13,14*a*-十二氫吡
啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]喹啉-10-甲醯胺；

(4*aS*,6*aS*,14*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基
-11,13-二酮基-6-[2-(1-吡咯啶)乙
基]-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,7,11,13,14*a*-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡
啶[1,2-*a*]喹啉-10-甲醯胺；



其鏡像異構物；其非對映異構物；其鏡像異構物之混合物；其非對映異構物之混合物；其鏡像異構物及非對映異構物之混合物；

及其醫藥可接受性鹽類。

(32) 選自下列所組成群組之化合物：

(4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(4a*S*,13a*R*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[(1*S*)-1-甲基丙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺；

(4*S*,12a*S*)-1-(環丙基甲基)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-



羥基 -4- 甲基 -6,8- 二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12a- 八 氫 吡 啶
[1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-*a*] 嘧 啶 -9- 甲 醯 胺 ；

(4*aR*, 6*aR*, 14*aS*) -*N*-[(2,4- 二 氟 苯 基) 甲 基]-12- 羥 基
-11,13- 二 酮 基 -1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*- 十 氫 -2*H*- 吡 啶
[1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-*a*] [3,1] 苯 并 嘧 啶 -10- 甲 醯 胺 ；

(4*aR*, 6*aR*, 14*aS*) -*N*-[(4- 氟 苯 基) 甲 基]-12- 羥 基 -11,13-
二 酮 基 -1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*- 十 氫 -2*H*- 吡 啶 [1',2' : 4,5]
吡 啶 [1,2-*a*] [3,1] 苯 并 嘧 啶 -10- 甲 醯 胺 ；

4*S*, 9*aR*) -5- 羥 基 -4- 甲 基 -6,10- 二 酮 基 -3,4,6,9,9*a*,10- 六 氫
-2*H*-1- 氧 雜 -4*a*, 8*a*- 二 氮 -蒽 -7- 羧 酸 2,4,- 二 氟 - 苯 甲 醯 胺 ；

4*R*, 9*aS*) -5- 羥 基 -4- 甲 基 -6,10- 二 酮 基 -3,4,6,9,9*a*,10- 六 氫
-2*H*-1- 氧 雜 -4*a*, 8*a*- 二 氮 -蒽 -7- 羧 酸 2,4,- 二 氟 - 苯 甲 醯 胺 ；

2*R*, 9*aS*) -5- 羥 基 -2- 甲 基 -6,10- 二 酮 基 -3,4,6,9,9*a*,10- 六 氫
-2*H*-1- 氧 雜 -4*a*, 8*a*- 二 氮 -蒽 -7- 羧 酸 4- 氟 - 苯 甲 醯 胺 ；

其 鏡 像 異 構 物 ； 其 非 對 映 異 構 物 ； 其 鏡 像 異 構 物 之 混 合
物 ； 其 非 對 映 異 構 物 之 混 合 物 ； 其 鏡 像 異 構 物 及 非 對 映 異 構
物 之 混 合 物 ；

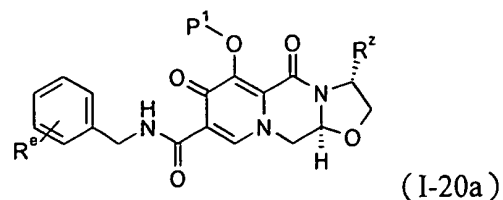
及 其 醫 藥 可 接 受 性 鹽 類 。

(33) 根 據 以 上 (31) 或 (32) 之 化 合 物 ， 其 中 醫 藥 可 接 受
性 鹽 類 為 鈉 鹽 。

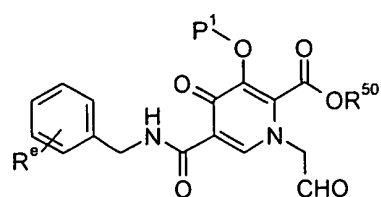
(34) 一 種 含 以 上 (1) 至 (33) 中 任 何 一 者 之 化 合 物 、 或
其 醫 藥 可 接 受 性 鹽 類 、 或 溶 劑 合 物 的 醫 藥 組 成 物 。

(35) 一 種 含 以 上 (34) 之 醫 藥 組 成 物 ， 其 為 抗 -HIV 藥 劑 。

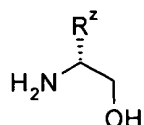
(36) 一 種 製 備 式 (I-20*a*) 化 合 物 之 方 法 ；



其中 R^e 一或二個鹵素； R^z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基、或烷氧基；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
包含縮合下式化合物



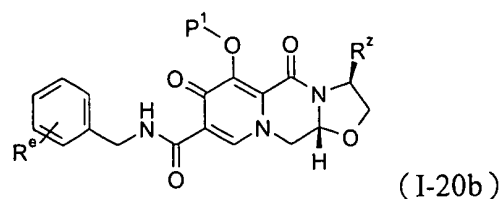
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
與下式化合物



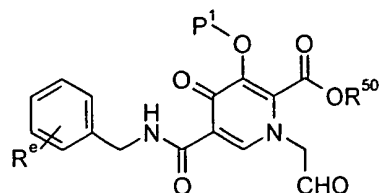
其中 R^z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基、或
烷氧基；

而形成式 (I-20a) 化合物。

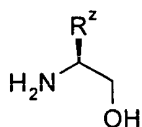
(37) 一種製備式 (I-20b) 化合物之方法：



其中 R^e 爲一或二個鹵素； R^z 爲 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基、或烷氧基；且 P^1 爲 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
包含縮合下式化合物。



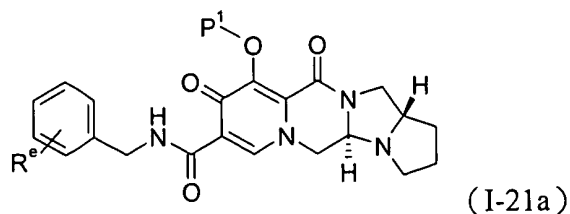
其中 R^e 爲一或二個鹵素； R^{50} 爲 C_{1-8} 烷基；且 P^1 爲 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
與下式化合物



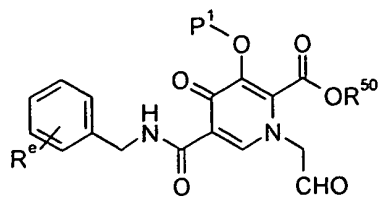
其中 R^z 爲 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基、或
烷氧基；

而形成式 (I-20b) 化合物。

(38) 一種製備式 (I-21a) 化合物之方法：

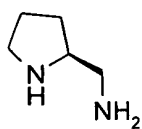


其中 R^e 爲一或二個鹵素；且 P^1 爲 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
包含縮合下式化合物



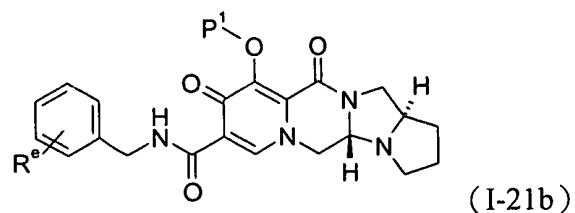
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

與下式化合物



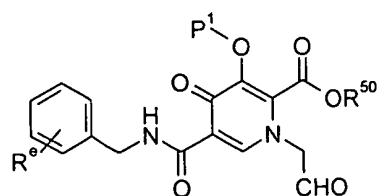
而形成式 (I-21a) 化合物。

(39) 一種製備式 (I-21b) 化合物之方法：



其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

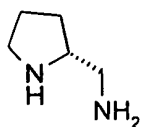
包含縮合下式化合物



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14}

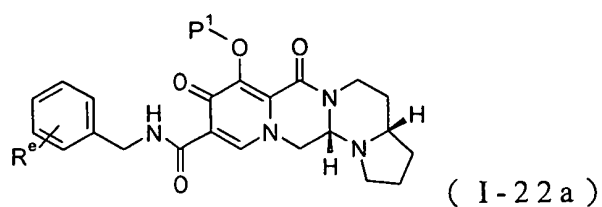
芳基 C₁₋₈ 烷基；

與下式化合物



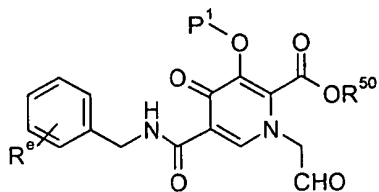
而形成式 (I-21b) 化合物。

(40) 一種製備式 (I-22a) 化合物之方法：



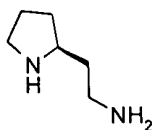
其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P¹ 為 C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基；

包含縮合下式化合物



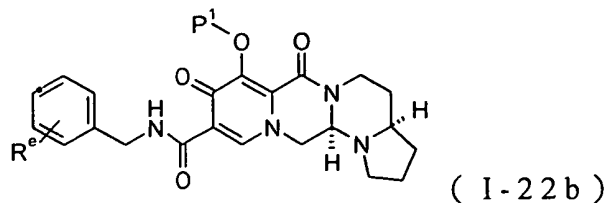
其中 R^e 為一或二個鹵素；R⁵⁰ 為 C₁₋₈ 烷基；及 P¹ 為 C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基；

與下式化合物



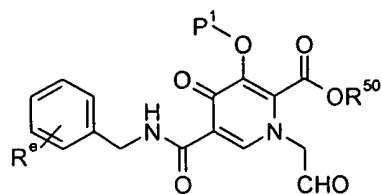
而形成式 (I-22a) 化合物。

(41) 一種製備式 (I-22b) 化合物之方法：



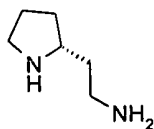
其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



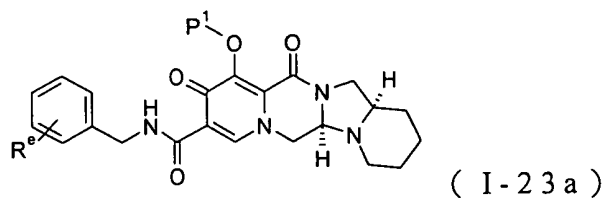
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

與下式化合物



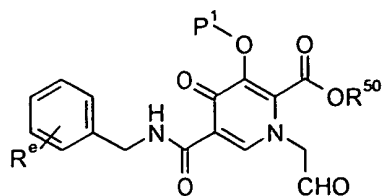
而形成式 (I-22b) 化合物。

(42) 一種製備式 (I-23a) 化合物之方法：



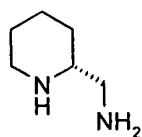
其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



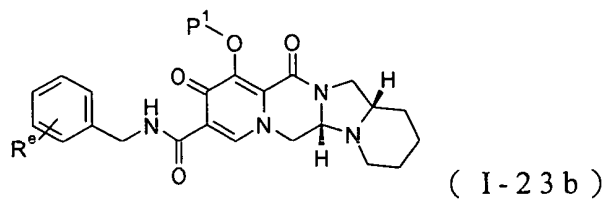
其中 R^e 爲一或二個鹵素； R^{50} 爲 C_{1-8} 烷基；及 P^1 爲 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

與下式化合物



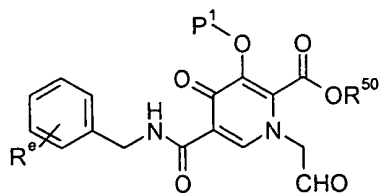
而形成式 (I-23a) 化合物。

(43) 一種製備式 (I-23b) 化合物之方法：



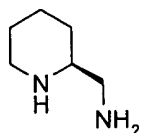
其中 R^e 爲一或二個鹵素；且 P^1 爲 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



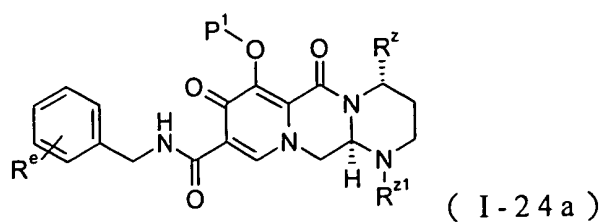
其中 R^e 爲一或二個鹵素； R^{50} 爲 C_{1-8} 烷基；

與下式化合物



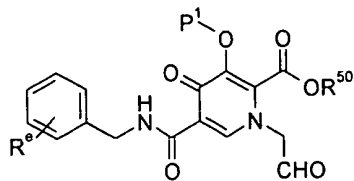
而形成式 (I-23b) 化合物。

(44) 一種製備式 (I-24a) 化合物之方法：



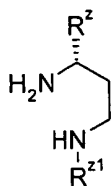
其中 R^e 爲一或二個鹵素； R^z 爲 C_{1-8} 烷基； R^{z1} 爲氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；且 P^1 爲 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



其中 R^e 爲一或二個鹵素； R^{50} 爲 C_{1-8} 烷基；及 P^1 爲 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

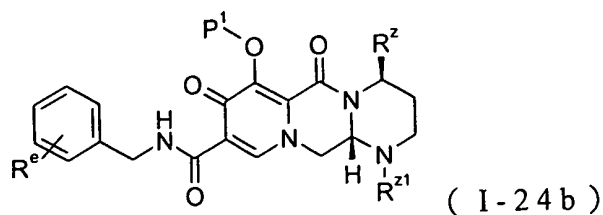
與下式化合物



其中 R^z 爲 C_{1-8} 烷基； R^{z1} 爲氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、

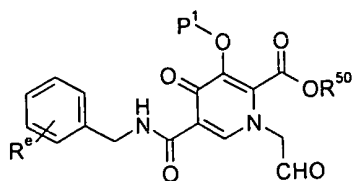
C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；而形成式 (I-24a) 化合物。

(45) 一種製備式 (I-24b) 化合物之方法：



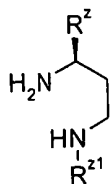
其中 R^e 一或二個鹵素； R^z 為 C_{1-8} 烷基； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

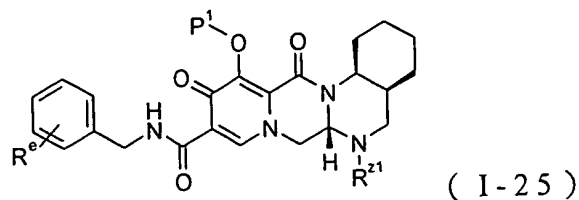
與下式化合物



其中 R^z 為 C_{1-8} 烷基；且 R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；

而形成式 (I-24b) 化合物。

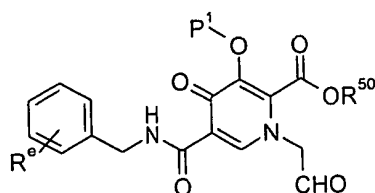
(46) 一種製備式 (I-25) 外消旋化合物之方法：



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；

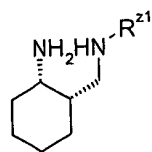
；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

與下式外消旋化合物

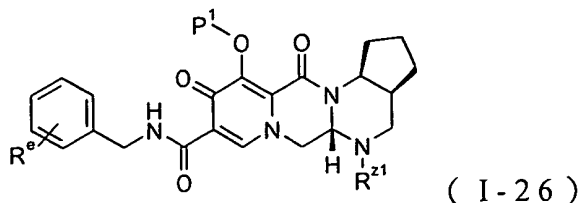


其中 R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；



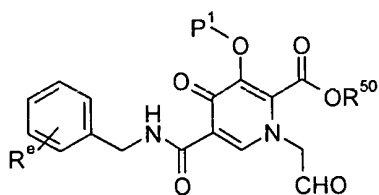
而形成式 (I-25) 外消旋化合物。

(47) 一種製備式 (I-26) 外消旋化合物之方法：



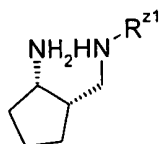
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{21} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

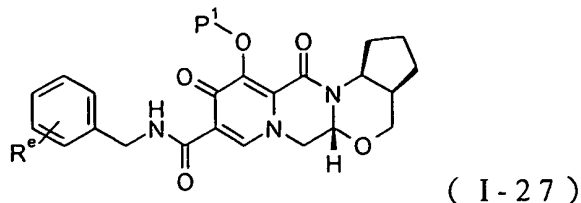
與下式外消旋化合物



其中 R^{21} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；

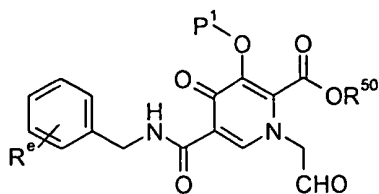
而形成式 (I-26) 外消旋化合物。

(48) 一種製備式 (I-27) 外消旋化合物之方法：



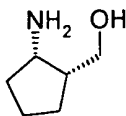
其中 R^e 為鹵素；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

與下式外消旋化合物



而形成式 (I-27) 外消旋化合物。

(49) 一種上述 (36) 之式 (I-20a)、上述 (37) 之式 (I-20b)、上述 (38) 之式 (I-21a)、上述 (39) 之式 (I-21b)、上述 (40) 之式 (I-22a)、上述 (41) 之式 (I-22b)、上述 (42) 之式 (I-23a)、上述 (43) 之式 (I-23b)、上述 (44) 之式 (I-24a)、上述 (45) 之式 (I-24b)、上述 (46) 之式 (I-25)、上述 (47) 之式 (I-26)、或上述 (48) 之式 (I-27) 化合物、或其醫藥可接受性鹽類。

50. 一種上述 (36) 之式 (I-20a)、上述 (37) 之式 (I-20b)、上述 (38) 之式 (I-21a)、上述 (39) 之式 (I-21b)、上述

(40) 之式 (I-22a)、上述 (41) 之式 (I-22b)、上述 (42) 之式 (I-23a)、上述 (43) 之式 (I-23b)、上述 (44) 之式 (I-24a)、上述 (45) 之式 (I-24b)、上述 (46) 之式 (I-25)、上述 (47) 之式 (I-26)、或上述 (48) 之式 (I-27) 化合物、或其醫藥可接受性鹽類，其中每一 P^1 為氫。

本發明進一步提供一種醫藥組成物，其含有任何以上所示之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，尤其是抗-HIV 藥劑。

[本發明之效果]

本發明化合物對於病毒具有接合酶抑制活性及/或細胞生長抑制活性，尤其是 HIV。因此，其有用於預防或治療因接合酶調控之不同疾病或病毒性感染疾病（例如 AIDS）。本發明進一步提供製備非對映異構物、其混合物或外消旋鹽之方法。

[本發明之較佳具體例]

本文使用之術語解釋如下，每一單獨或與其他術語合併使用之術語意思表示如下。

“低級伸烷基”意指直鏈或支鏈 C1 至 C6 伸烷基，例如伸甲基、伸乙基、三伸甲基、正伸丙基、四伸甲基、乙基伸乙基、五伸甲基、或六伸甲基，較佳為 C1 至 C4 直鏈伸烷基，例如伸甲基、伸乙基、三伸甲基、及四伸甲基，更佳為伸甲基或伸乙基。

“低級伸烯基”意指直鏈或支鏈 C2 至 C6 伸烯基，由具有一或多個雙鍵之上述“低級伸烷基”所組成，例如伸乙烯基、伸



丙烯基、或伸丁烯基，較佳為直鏈 C2 至 C3 伸烯基，例如伸乙烯基或伸丙烯。

“低級烷基”意指直鏈或支鏈 C1 至 C10 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、及正己基，較佳的為 C1 至 C3 烷基，更佳的為甲基、乙基或正丙基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、正己基、異己基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基，較佳為 C1 至 C6 低級烷基，更佳為 C1 至 C4 低級烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、正己基及異己基。

當低級烷基被插入“-N=”或“=N-”時，低級烷基可具有雙鍵而形成 $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_3$ 等。

“烯基”意指直鏈或支鏈 C2 至 C8 烯基，由具有一或多個雙鍵之上述“烷基”所組成，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、及 3-甲基-2-丁烯基，較佳為 C2 至 C6 烯基，且更佳為 C2 至 C4 烯基。

“低級烯氧基”意指氧連接至上述低級烯基，例如乙烯氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、1,3-丁二烯氧基、及 3-甲基-2-丁烯氧基。

“環烷基”意指 C3 至 C8 環狀飽和碳氫化合物，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基，較佳為 C3 至 C6 環烷基。

“環烷基低級烷基”意指經上述環烷基取代之低級烷基，例



如環丙基甲基、環丙基乙基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、及環己基乙基，且較佳為 C3 至 C6 環烷基低級烷基。

“芳基”意指單環狀芳族碳氫化合物（例如苯基）及多環碳氫化合物（例如 1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基、9-蒎基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基、9-菲基），較佳為苯基或萘基（例如 1-萘基、2-萘基）。

“芳烷基”或“芳基低級烷基”意指經 1 至 3 個上述芳基取代之上述低級烷基，例如苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、苯乙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基，較佳為苯甲基。

“芳氧基”意指氧連接至上述芳基，例如 1-萘氧基、2-萘氧基、1-蒎氧基、2-蒎氧基、9-蒎氧基、1-菲氧基、2-菲氧基、3-菲氧基、4-菲氧基及 9-菲氧基，較佳為苯氧基或萘氧基（例如 1-萘氧基、2-萘氧基）。

“雜環基”意指“雜環”或“雜芳基”。

“雜環”意指具有至少一個 N、O 及 / 或 S 於環上且可被結合於任何可取代之位置的非芳族環，較佳為 5-至 7-員環，例如 1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-吡咯啉、2-吡咯啉、3-吡咯啉、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌啶、2-哌啶、2-嗎啉基、3-嗎啉基、N-嗎啉基、及四氫哌喃基。非芳族環為飽和或未飽和環。



“雜芳基”意指單環芳族雜型環或縮合芳族雜型環。

“單環狀芳族雜型環”意指 5-至 8-員芳族環，其含 1 至 4 個 O、S、P 及 / 或 N 且可被結合於任何可取代之位置。

“縮合芳族雜型環”意指含 1 至 4 個 O、S、P 及 / 或 N 之芳族環與 1 至 4 個 5-至 8-員芳族環或其他 5-至 8-員芳族雜環縮合之基。

“雜芳基”之實例包括呋喃基（例如 2-呋喃基、3-呋喃基）、噻吩基（例如 2-噻吩基、3-噻吩基）、吡咯基（例如 1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基）、咪唑基（例如 1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基）、吡唑基（例如 1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基）、三唑基（例如 1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-4-基）、四唑基（例如 1-四唑基、2-四唑基、5-四唑基）、噁唑基（例如 2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基）、異噁唑基（例如 3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基）、噻唑基（例如 2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基）、噻二唑基、異噻唑基（例如 3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基）、吡啶基（例如 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基）、嗒吡基（例如 3-嗒吡基、4-嗒吡基）、嘧啶基（例如 2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基）、呋吡基（例如 3-呋吡基）、吡吡基（例如 2-吡吡基）、噁二唑基（例如，1,3,4-噁二唑-2-基）、苯并呋喃基（例如 2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基）、苯并噻吩基（例如 2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、



7-苯并[b]噻吩基)、苯并咪唑基(例如 1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基)、二苯并呋喃基、苯并噁唑基、噻噁啉基(例如 2-噻噁啉基、5-噻噁啉基、6-噻噁啉基)、吡啶基(例如 3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、8-吡啶基)、噻唑啉基(例如 2-噻唑啉基、4-噻唑啉基、5-噻唑啉基、6-噻唑啉基、7-噻唑啉基、8-噻唑啉基)、噻啉基(例如 2-噻啉基、3-噻啉基、4-噻啉基、5-噻啉基、6-噻啉基、7-噻啉基、8-噻啉基)、酞吡基(例如 1-酞吡基、5-酞吡基、6-酞吡基)、異噻啉基(例如 1-異噻啉基、3-異噻啉基、4-異噻啉基、5-異噻啉基、6-異噻啉基、7-異噻啉基、8-異噻啉基)、嘌呤基、喋啶基(例如 2-喋啶基、4-喋啶基、6-喋啶基、7-喋啶基)、呋唑基、啡啶基、吡啶基(例如 1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、9-吡啶基)、吡啶基(例如 1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基)、異吡啶基、菲啶基(phenandinyI)(例如 1-菲啶基、2-菲啶基)或菲噻啶基(例如 1-菲噻啶基、2-菲噻啶基、3-菲噻啶基、4-菲噻啶基)。

“雜環”意指可導致上述雜環基之環。

“雜環基低級烷基”或“雜環低級烷基”意指經上述雜環基取代之低級烷基。

“雜環氧基”或“雜環氧”意指一個氧連接至上述雜環基。

“雜環基羰基”或“雜環羰基”意指一個羰基連接至上述雜環基。



“低級烷基氧基”意指一個氧連接至上述低級烷基、例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基。

“低級烷基羰基”、“環烷基羰基”、“環烷基低級烷基羰基”、“低級烷基氧基羰基”、“芳基羰基”、“芳基低級烷基羰基”、“芳氧基羰基”、“雜環羰基”、“雜環低級烷基羰基”、及“雜環氧基羰基”，各意指各自連接至上述“低級烷基”、“環烷基”、“環烷基低級烷基”、“低級烷基氧基”、“芳基”、“芳基低級烷基”、“芳氧基”、“雜環”、“雜環低級烷基”、及“雜環氧基”之羰基。

當取代基存在於“選擇性經取代之低級烷基”、“選擇性經取代之環烷基”、“選擇性經取代之環烷基低級烷基”、“選擇性經取代之低級烯基”、“選擇性經取代之低級烷基氧基”、“選擇性經取代之芳基”、“選擇性經取代之芳基低級烷基”、“選擇性經取代之芳氧基”、“選擇性經取代之芳氧基低級烷基”、“選擇性經取代之雜環”、“選擇性經取代之雜環基”、“選擇性經取代之雜環低級烷基”、“選擇性經取代之雜環氧基”、“選擇性經取代之低級烯氧基”、“選擇性經取代之低級烷基羰基”、“選擇性經取代之環烷基羰基”、“選擇性經取代之環烷基低級烷基羰基”、“選擇性經取代之低級烷基氧基羰基”、“選擇性經取代之芳基羰基”、“選擇性經取代之芳基低級烷基羰基”、“選擇性經取代之芳氧基羰基”、“選擇性經取代之雜環羰基”、“選擇性經取代之雜環低級烷基羰基”、“選擇性經取代之雜環氧基羰基”、“選擇性經取代之低級伸烷基”、“選擇性經取代之低級伸烯基”、“選擇性經取代之磷酸

殘基”、“選擇性經取代之碳環”或“選擇性經取代之雜環”上時，各可以相同或不同、1至4個選自取代基B之基在任何位置上取代。

取代基B之實例包括羥基、羧基、鹵素(F、Cl、Br、I)、鹵低級烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3)、鹵低級烷氧基(例如 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CCl_3)、低級烷基(例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基)、低級烯基(例如乙烯基)、低炔基(例如乙炔基)、環烷基(例如環丙基)、環烯基(例如環丙烯基)、低級烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基)、低級烯氧基(例如乙烯氧基、烯丙氧基)、低級烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基)、硝基、亞硝基、選擇性經取代之胺基(例如烷基胺基(例如甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基)、醯基胺基(例如乙醯基胺基、苯甲醯基胺基)、芳烷基胺基(例如苯甲基胺基、trithylamino)、羥基胺基)、疊氮基、芳基(例如苯基)、芳烷基(例如苯甲基)、氰基、異氰基、異氰酸根、硫氰酸根、異硫氰酸根、氫硫基、烷基硫基(例如甲基硫基)、烷基磺醯基(例如甲磺醯基、乙磺醯基)、選擇性經取代之烷基磺醯基胺基(例如甲磺醯基胺基、乙磺醯基胺基、N-甲基磺醯基-N'-甲基胺基)、選擇性經取代之胺甲醯基(例如烷基胺甲醯基(例如甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基))、胺磺醯基、醯基(例如甲醯基、乙醯基)、甲醯氧基、鹵甲醯基、草醯基、硫基甲醯基、硫基羧基、二硫基羧基、硫基胺甲醯基、亞磺基、磺酸基、磺酸胺基、胼基、疊氮基、



脲基、amizino、guanidino、酞醯亞胺、酮基、磷酸殘基，經磷酸殘基取代並插入雜原子基之低級烷基、經磷酸殘基取代之芳基、經磷酸殘基取代之芳烷基、羥基低級烷基，較佳為羥基、羧基、鹵素（F、Cl、Br、I）、鹵低級烷基（例如 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 ）、鹵低級烷氧基（例如 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CCl_3 ）、低級烷基（例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基）、低級烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基）、選擇性經取代之胺基（例如烷基胺基（例如甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基）、酮基或磷酸殘基。

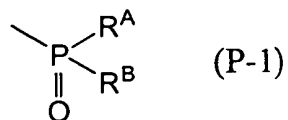
“選擇性經取代之胺基”或“選擇性經取代之胺甲醯基”之取代基實例包括單-或二-低級烷基、低級烷基羧基、低級烷基磺醯基、選擇性經取代之低級烷基（例如、甲基、乙基、異丙基、苯甲基、胺甲醯基烷基（例如、胺甲醯基甲基）、單-或二-低級烷基胺甲醯基低級烷基（例如二甲基胺甲醯基乙基）、羥基低級烷基、雜環低級烷基（例如嗎啉乙基、四氫吡喃基乙基）、烷氧基羧基低級烷基（例如乙氧基羧基甲基、乙氧基羧基乙基）、單-或二-低級烷基胺基低級烷基（例如二甲基胺基乙基）、低級烷氧基低級烷基（例如甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、異丙氧基乙基）、醯基（例如甲醯基、選擇性經取代之低級烷基羧基（例如乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、新戊醯基、己醯基、辛醯基、甲氧基乙基羧基、2,2,2-三氟乙基羧基、乙氧基羧基甲基羧基）、低級烷氧基低級烷基羧基（例如甲氧基乙基羧基）、低級烷基胺甲醯基低級烷基羧基（例如甲



基胺甲醯基乙基羰基)、烷氧基羰基乙醯基)、選擇性經取代之芳基羰基(例如苯甲醯基、甲苯甲醯基)、選擇性經取代之芳烷基(例如苯甲基、4-氟苯甲基)、羥基、選擇性經取代之低級烷基磺醯基(例如甲磺醯基、乙磺醯基、異丙基磺醯基、2,2,2-三氟乙磺醯基、苯甲基磺醯基、甲氧基乙基磺醯基)、低級烷基或選擇性經鹵素取代之芳基磺醯基(例如苯磺醯基、甲苯磺醯基、4-氟苯磺醯基、氟苯磺醯基)、環烷基(例如環丙基)、選擇性經低級烷基取代之芳基(例如苯基、trithyl)、低級烷基胺基磺醯基(例如甲基胺基磺醯基、二甲基胺基磺醯基)、低級烷基胺基羰基(例如二甲基胺基羰基)、低級烷氧基羰基(例如乙氧基羰基)、環烷基羰基(例如環丙基羰基、環己基羰基)、選擇性經取代之胺磺醯基(例如胺磺醯基、甲基胺磺醯基、二甲基胺磺醯基)、低級烷基羰基胺基(例如甲基羰基胺基)、雜環(例如嗎啉基、四氫吡喃基)、選擇性經取代之胺基(例如單-或二-烷基胺基(例如二甲基胺基)、甲醯基胺基)。

關於“選擇性經取代之胺基”、“選擇性經取代之胺甲醯基”或“選擇性經取代之胺甲醯基羰基”之胺基，在胺基上之二個取代基一起與鄰近之 N 原子可形成含 N 雜環，其在環上選擇性地含 S 及/或 O(較佳為 5-至 7-員環或飽和環)，且選擇性經酮基或羥基取代。上環上選擇性的 S 原子可以酮基取代，含 N 雜環較佳為 5-或 6-員，例如吡啶基、哌啶基、嗎啉基、吡咯啶基，2-酮基哌啶基、2-酮基吡咯啶基、4-羥基嗎啉基。

“磷酸殘基”意指下式所示之基： $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。“選擇性經取代之磷酸殘基”意指磷酸殘基，其中 OH 部分及/或 OH 之氫選擇性經磷酸殘基取代，較佳以下式表示：

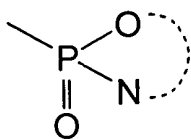


(其中， R^A 及 R^B 各為 OR^C 或 NR^DR^E (其中 R^C 、 R^D 及 R^E 各自為氫、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之雜環基，或 R^D 及 R^E 一起與鄰近 N 原子可形成選擇性經取代之雜環 (較佳為 5-至 6-員環)) 或 R^A 及 R^B 一起與鄰近 P 原子可形成選擇性經取代之雜環 (較佳為 5-至 6-員環))。

較佳地， R^A 及 R^B 皆為 OR^C ，或其之一者為 OR^C 而另一者為 NR^DR^E 。

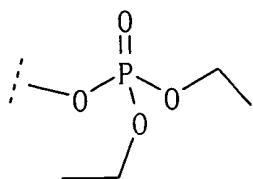
R^C 、 R^D 及 R^E 較佳各自為低級烷基 (例如甲基、乙基)。

經由 R^A 及 R^B 一起與鄰近 P 原子形成之選擇性經取代之雜環可為下述結構：

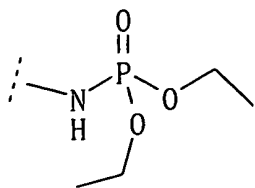


(其中，虛線意指部份之環)

以選擇性經取代磷酸殘基取代之羥基，較佳為經二低級烷基取代之磷酸殘基取代的羥基，且更佳的為下式之基：



以選擇性經取代磷酸殘基取代之胺基，較佳為經二低級烷基取代之磷酸殘基取代的胺基，且更佳的為下式之基：



(更佳之具體例)

R^1 為氫或低級烷基、較佳氫。

X 為單鍵、選自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 及 NH 之雜原子基（以下亦稱為“ M ”）、或各可插入雜原子之低級伸烷基或低級伸烯基。“插入”一詞意指下列情況：

- 1) 雜原子基存在於構成伸烷基或伸烯基之碳原子之間。
- 2) 雜原子基結合於鄰近 X 之胺甲醯基的 N 原子。
- 3) 雜原子基連接至鄰近 X 之 R^2 。

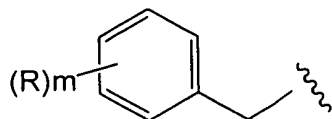
雜原子基（ M ）可為相同或相異，及一或多個原子。經雜原子基插入低級伸烷基之實例包括 $-M-CH_2-$ 、 $-CH_2-M-CH_2-$ 、 $-CH_2-M-$ 、及 $-CH_2-M-M-CH_2-$ 。

X 較佳為由 1 至 3 個結合原子所組成之間隔基（spacer）， X 更佳為各插入雜原子基或 O 之低級伸烷基或低級伸烯基， X 最佳為 $C1$ 至 $C3$ 伸烷基、 $C2$ 至 $C3$ 伸烯基或 O ，特佳為伸甲基或 O 。

R^2 為選擇性經取代之芳基，較佳為苯基。在芳基上之取代基為相同或相異、1 至 3 個，較佳為 1 至 2 個取代基，較佳地包括鹵素、羥基、胺基、低級烷基胺基、氰基、羧基、甲醯基、酮基、低級烷基、低級烷氧基、低級烷基硫基、胺甲

醯基、及低級烷基胺甲醯基，且取代基 S1（：選擇性經取代之磷酸殘基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳烷基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的羥基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的胺基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的低級烷基（該低級烷基可插入選自 O、S、SO、SO₂、NR⁵（R⁵ 各選自與 R⁴ 相同取代基）、-N=及=N-之雜原子基）、低級烷氧基低級烷基、選擇性經單-或二-低級烷基取代之胺基低級烷基、鹵化低級烷基、低級烷氧基、選擇性經單-或二-低級烷基取代之胺甲醯基、選擇性經取代之低級烷基磺醯基胺基、鹵化低級烷氧基、羥基低級烷基），更佳為鹵素、羥基、胺基、氰基、低級烷基、低級烷氧基或取代基 S1，且最佳為鹵素（例如 F）及/或選自取代基 S1 之基。在芳基上之取代基較佳在 4-位置上。R² 更佳為苯基或經至少一個鹵素取代之苯基，且最佳為 4-鹵苯基（例如 4-F-苯基）。在另一具體例中，R² 較佳為選擇性經 1 至 3 個如下述之 R 取代之苯基。

在本發明所有化合物中，“-X-R²”之結構較佳地以下式顯示：



R 各自為選自鹵素及取代基 S1 之基。

取代基 S1：選擇性經取代之磷酸殘基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳烷基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的羥基、經選擇性

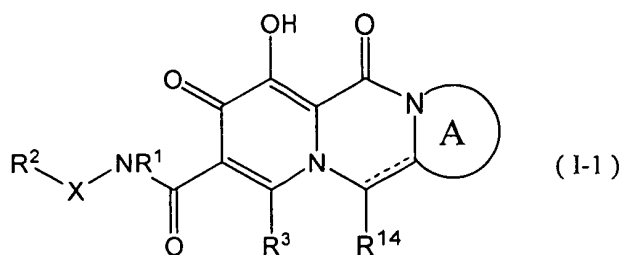
經取代之磷酸殘基取代的胺基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的低級烷基（該低級烷基可插入選自 CO、O、S、SO、SO₂、NR^a（R^a 為氫或低級烷基）、-N=及=N-之雜原子基）、低級烷氧基低級烷基、選擇性經取代之胺基低級烷基（取代基：單-或二-低級烷基、低級烷基羰基、或低級烷基磺醯基）、鹵化低級烷基、低級烷氧基、選擇性經取代之胺甲醯基（取代基：單-或二-低級烷基、低級烷基羰基、或低級烷基磺醯基）、選擇性經取代之低級烷基磺醯基胺基、鹵化低級烷氧基、及羥基低級烷基。

m 為 0 至 3 之整數，較佳為 0 或 1 至 2。當 m 為 1 時，R 較佳為鹵素。當 m 為 2 時，R 更佳為相同或相異選自下列之基：鹵素、低級烷基、低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、鹵化低級烷基、鹵化低級烷氧基、低級烷基磺醯基胺基、胺甲醯基、及低級烷基胺甲醯基。更佳地，R 為二個鹵素、或鹵素及其他基。R 較佳位於苯環上 4-位置及選擇性另一位置上。

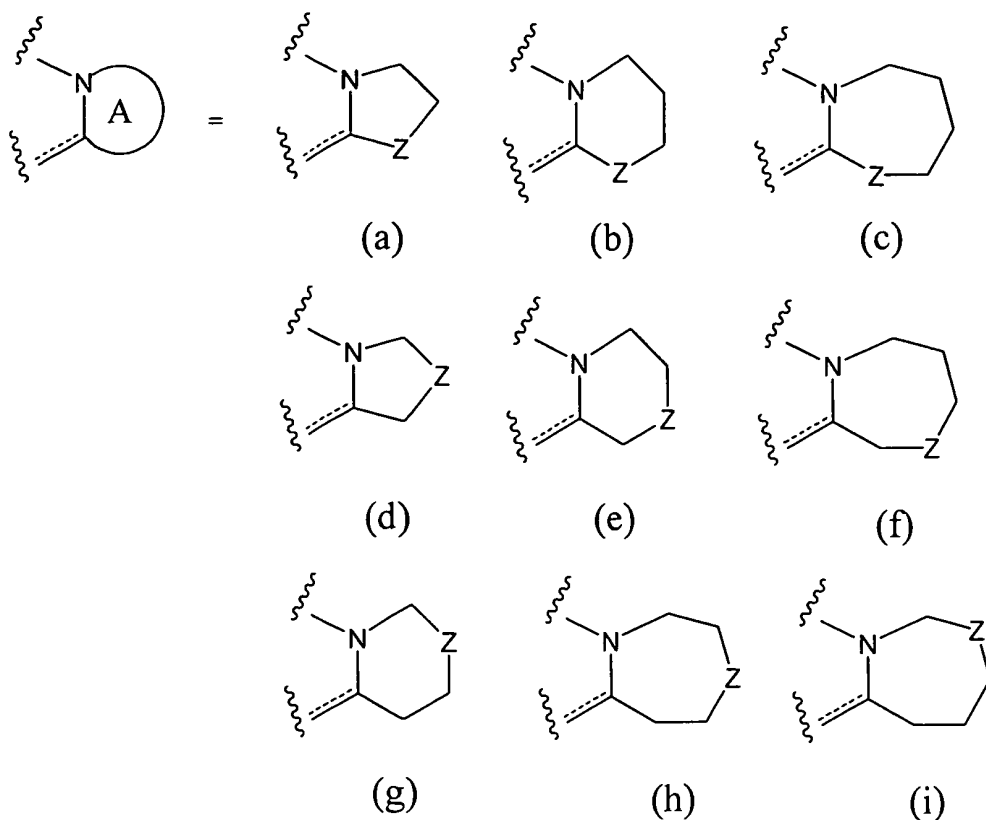
R³ 可為不會對於醫藥活性導致負面影響之不同取代基。包括氫、鹵素、羥基、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環氧基、及選擇性經取代之胺基。“選擇性經取代之”之取代基實例包括鹵素、羥基、胺基、低級烷基胺基、氰基、羰基、甲醯基、酮基、低級烷基、低級烷氧基、

低級烷基硫基、胺甲醯基、低級烷基胺甲醯基、芳基、雜環基、低級烷基羰基、低級烷基羰氧基、低級烷氧基羰基、鹵化低級烷基、鹵化低級烷氧基，且較佳為鹵素、羥基、胺基、低級烷基胺基、低級烷基、及低級烷氧基。 R^3 更佳為氫、鹵素、羥基、低級烷基、低級烯基、低級烷氧基、低級烯氧基或選擇性經取代之胺基，且最佳為氫或低級烷基（例如甲基），尤其是氫。

Z^2 表示 C、CH、選擇性經取代之低級伸烷基、低級伸烯基等，且 Z^2 及 Z^1 之 R^4 一起形成環，因此化合物 (I) 表示如下所示三環化合物 (I-1) 或 (I-11)，或其衍生物、四環化合物。



A 環為含至少 1 個 N 原子之選擇性經取代之雜環，雜環為 5-至 7-員環，其較佳的含 1 至 3 個，更較佳地含 2 至 3 個 O、S 及 / 或 N 之原子，雜環較佳選自上述之雜環，弓形部分選擇性地含 1 至 2 個雜原子於任何可能之位置，A 環之一較佳具體利為如下所示選擇性經取代之環。



(Z 為 CH₂、O、S、SO、SO₂ 或 NR¹⁹)

A 環較佳為 (a)、(b) 或 (c) 之環。

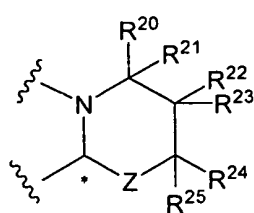
Z 較佳為 O 或 NR¹⁹。

當 Z 為 NR¹⁹ 時，R¹⁹ 之實例包括 1) 氫、2) 選擇性經取代之低級烷基 (取代基例如為選擇性經單 - 或二 - 低級烷基取代之胺基；環烷基；羥基；選擇性經取代之雜環基 (較佳為 5-至 7-員環，例如呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嗎啉基、咪唑；取代基之實例包括低級烷基、鹵素)；選擇性經取代之雜環羰基 (雜環較佳為 5-至 7-員環，例如嗎啉基羰基)；選擇性經取代之苯基 (取代基例如為低級烷基、胺基、低級烷基胺基、羥基、鹵素、鹵化低級烷基、低級烷氧基、鹵化低級烷氧基、低級烷基硫基、低級烷基磺醯基)、乙醯基胺基、胺甲醯基、經單 - 或二 - 低級烷基取代之胺甲醯基、

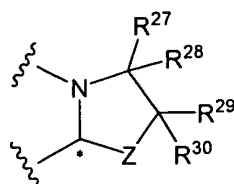
低級烷基磺醯基胺基、低級烷氧基、羰基、鹵素、硫基、低級烷基硫基)、3) 低級烯基、4) 醯基(例如低級烷基羰基)、5) 低級烷基磺醯基。 R^{19} 可選自如下所示之取代基 S2。

在 A 環上之其他取代基可選自 R^{15} 至 R^{18} 或取代基 S2, 較佳低級烷基。在 A 環上之取代基可形成如所述之縮合環或螺環, 因此化合物 (I) 包括四環化合物。

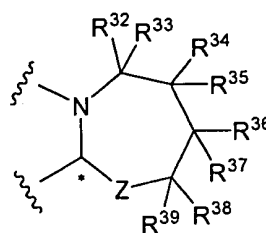
A 環較佳為下列任何之環:



$Z = O \text{ or } NR^{26}$
(A-1)



$Z = O \text{ or } NR^{31}$
(A-2)



$Z = O \text{ or } NR^{40}$
(A-3)

(其中 R^{20} 至 R^{40} 各自為選自取代基 S2 之基, 或任何二個結合至相同碳原子之 R^{20} 至 R^{40} 之基一起與碳原子形成螺環, 即選擇性經取代之碳環或選擇性經取代之雜環, 或每一 (R^{20} 與 R^{22})、(R^{23} 與 R^{24})、(R^{25} 與 R^{26})、(R^{27} 與 R^{29})、(R^{30} 與 R^{31})、(R^{32} 與 R^{34})、(R^{35} 與 R^{36})、(R^{37} 與 R^{38})、及 (R^{39} 與 R^{40}) 之組合, 與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之碳環或選擇性經取代之雜環。

取代基 S2: 氫、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之環烷基低級烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳基低級烷基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環、

選擇性經取代之雜環低級烷基、選擇性經取代之雜環氧基、
 經基、選擇性經取代之胺基、選擇性經取代之低級烷基羰
 基、選擇性經取代之環烷基羰基、選擇性經取代之環烷基低
 級烷基羰基、選擇性經取代之低級烷氧基羰基、選擇性經取
 代之芳基羰基、選擇性經取代之芳基低級烷基羰基、選擇性
 經取代之芳氧基羰基、選擇性經取代之雜環羰基、選擇性經
 取代之雜環低級烷基羰基、選擇性經取代之雜環氧基羰基、
 選擇性經取代之胺基羰基、選擇性經取代之磷酸殘基、經選
 擇性經取代之磷酸殘基取代的芳基、經選擇性經取代之磷酸
 殘基取代的芳烷基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的經
 基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的胺基、或經選擇性經
 取代之磷酸殘基取代的低級烷基（低級烷基可插入選自
 CO 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^5 （ R^5 各選自與 R^4 相同之取代基）、
 $-\text{N}=\text{N}-$ 及 $=\text{N}-$ 之雜原子基）。

以*表示之不對稱碳原子之立體化學顯示 R-或 S-結構，或
 其混合物）

在一具體中， R^{20} 至 R^{40} 較佳地各為氫、選擇性經取代之
 低級烷基（取代基之實例： OH 、低級烷氧基、環烷基、低
 級烷基硫基、低級烷基磺醯基、雜環基、芳基、選擇性經取
 代之胺基（取代基之實例：低級烷基、醯基）、環烷基、選
 擇性經取代之芳基（取代基之實例： OH 、低級烷基）、及選
 擇性經取代之雜環基。

在一具體例中， R^{20} 至 R^{25} 、 R^{27} 至 R^{30} 、及 R^{32} 至 R^{39} 較佳
 地各為氫、C1-C8 烷基、C6-C14 芳基 C1-C8 烷基、C6-C14

芳基、或烷氧基。

在一具體例中， R^{26} 、 R^{31} 及 R^{40} 較佳地各為氫、C3-C6環烷基、C3-C6環烷基 C1-C8烷基、雜環、雜環 C1-C8烷基、選擇性經烷氧基取代之 C1-C8烷基、雜環、或胺基。

在一具體例中， R^{26} 、 R^{31} 及 R^{40} 較佳地各為氫、羥基、烷氧基、C1-C8烷基、C3-C6環烷基、雜環 C1-C8烷基、選擇性經-C(O) C1-C8 烷基取代之胺基 C1-C8烷基。

更佳的具體例以下述實例表示。

I) 當 A 環為 A-1 時，較佳為 1) Z 為 NR^{26} ，且 R^{26} 及 R^{24} 一起形成雜環，而其他為氫；2) Z 為 O 或 NR^{26} ，(R^{20} 與 R^{22}) 或 (R^{23} 與 R^{24}) 一起形成環烷基，其經由苯基取代，其他為氫或選擇性經取代之低級烷基。

II) 當 A 環為 A-2 時，較佳為 1) Z 為 O， R^{27} 或 R^{28} 為低級烷基，且其他為氫；2) Z 為 NR^{31} ，且 R^{30} 與 R^{31} 一起形成雜環，而其他為氫，或 R^{27} 與 R^{29} 一起形成環烷基而其他為氫；3) Z 為 O， R^{27} 與 R^{29} 一起形成環烷基，其可與苯基縮合，而其他為氫。

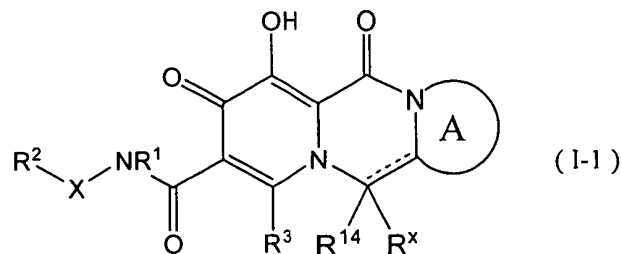
R^{14} 及 R^x 各自為氫、選擇性經取代之低級烷基、選擇性經取代之環烷基、選擇性經取代之環烷基低級烷基、選擇性經取代之低級烯基、選擇性經取代之低級烷氧基、選擇性經取代之低級烯氧基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳基低級烷基、選擇性經取代之芳氧基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之雜環低級烷基、選擇性經取代之雜環氧基、羥基、選擇性經取代之胺基、選擇性經取代之低級烷基

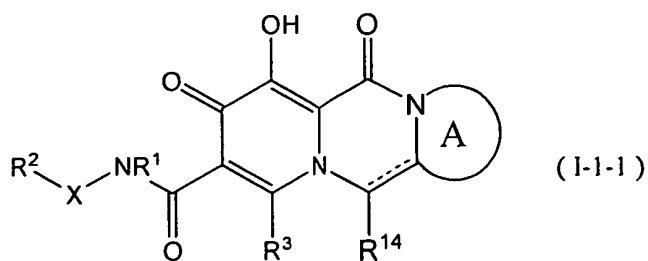
羰基、選擇性經取代之環烷基羰基、選擇性經取代之環烷基低級烷基羰基、選擇性經取代之低級烷氧基羰基、選擇性經取代之芳基羰基、選擇性經取代之芳基低級烷基羰基、選擇性經取代之芳氧基羰基、選擇性經取代之雜環羰基、選擇性經取代之雜環低級烷基羰基、選擇性經取代之雜環氧基羰基、選擇性經取代之胺基羰基、選擇性經取代之磷酸殘基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳基、經選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳烷基、選擇性以選擇性經取代之磷酸殘基取代的羥基、以選擇性經取代之磷酸殘基取代的胺基、或以選擇性經取代之磷酸殘基取代的低級烷基（低級烷基可插入選自 O、S、SO、SO₂、NR^a（R^a 為氫或低級烷基）、-N=及=N-之雜原子基）。

R¹⁴ 及 R^x 各自較佳為氫、羥基、選擇性經取代之低級烷基（取代基較佳為例如胺基、低級烷基胺基、羥基、低級烷氧基）。R¹⁴ 及 R^x 較佳為氫。

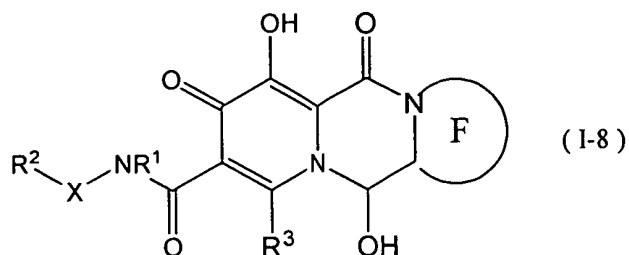
化合物（I-1）中之虛線表示存在或不存在之鍵，若虛線代表存在之鍵時，R^x 並不存在。

化合物（I）包括以下化合物。

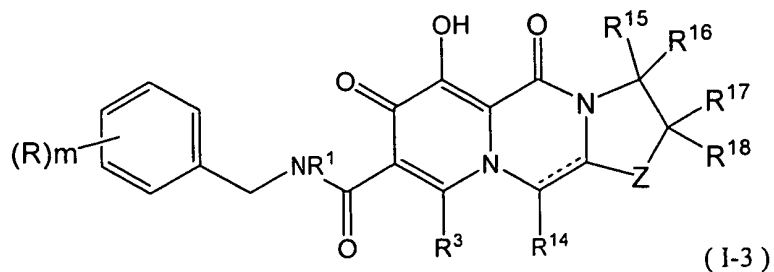




(其中各符號如上述之定義)



F 環表示如 A 環之相同雜環，較佳為 5-至 7-員環，且在 F 環上之取代基與 A 環上之取代基相同，其他符號如上述之定義。



(其中各符號如上述之定義；Z 為 O 或 NR¹⁹；R¹⁵ 至 R¹⁹ 各自為氫或選自上述取代基 S2 之基，或每一 (R¹⁵ 與 R¹⁶)、(R¹⁷ 與 R¹⁸)、(R¹⁶ 與 R¹⁸)、及 (R¹⁸ 與 R¹⁹) 之組合一起與鄰近之原子形成選擇性經取代之碳環 (較佳為 5-至 6-員環) 或選擇性經取代之雜環 (較佳 5-至 6-員環)；或每一 (R¹⁵ 與 R¹⁶) 及 (R¹⁷ 與 R¹⁸) 之組合一起形成酮基)

化合物 (I-3) 較佳地如下。

(1) R^1 爲氫； R^3 爲氫； m 爲 1 或 2； R^{14} 爲氫。

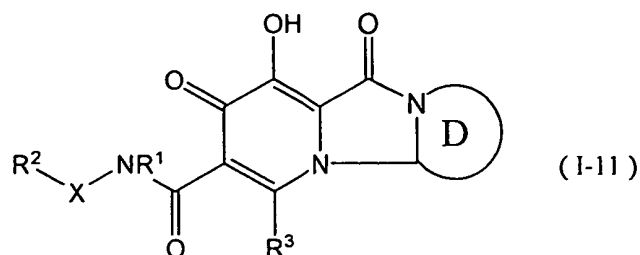
(2) m 爲 1 或 2、 R 各自爲鹵素、鹵化低級烷基、低級烷氧基、鹵化低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、羥基低級烷基、選擇性經取代之胺基低級烷基（取代基爲單-或二-低級烷基、低級烷基羰基或低級烷基磺醯基）、選擇性經取代之胺甲醯基（取代基爲單-或二-低級烷基、低級烷基羰基或低級烷基磺醯基）、磷酸殘基、以選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳基、以選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳烷基、或選擇性經低級烷基取代之磺醯基胺基； R^1 爲氫； R^3 爲氫； R^{14} 爲氫、羥基或選擇性經單-或二-低級烷基胺基取代之低級烷基； Z 爲 O 或 NR^{19} （ R^{19} 爲氫或低級烷基、低級烷氧基低級烷基、選擇性經取代之磷酸殘基、以選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳基、以選擇性經取代之磷酸殘基取代的芳烷基、以選擇性經取代之磷酸殘基取代的羥基、以選擇性經取代之磷酸殘基取代的胺基、或以選擇性經取代之磷酸殘基取代的低級烷基）。

(3) R 各自爲 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2N(Me)_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CON(Me)_2$ 、 $-CH_2PO(OEt)_2$ 、 $-PO(OEt)_2$ 、 $-NHSO_2Me$ 、或 $-NMeSO_2Me$ ； R^1 爲氫； R^3 爲氫； m 爲 1 或 2； R^{14} 爲氫、羥基或 $-CH_2N(Me)_2$ ； Z 爲 O 或 NR^{19} （ R^{19} 爲氫或 $-CH(Me)_2$ 、 $-(CH_2)_2OMe$ 、 $-(CH_2)_2PO(OEt)_2$ ）。

(4) R^{15} 及 R^{16} 爲氫； R^{17} 與 R^{18} 爲氫或一起與鄰近碳原子形成 3-至 7-員碳環；及/或 Z 爲 O 或 NH ，此情況較佳地亦



滿足上述 (2) 或 (3)。



D 環表示與 A 環相同之雜環，較佳為 5-至 7-員環，且在 D 環上之取代基與 A 環之取代基相同，其他符號如上述之定義。

化合物 (I) 之結構具有至少下列之特徵。

(1) 主要結構為縮環，其以酮基 (=O)、羥基 (OH) 及酮基取代。

(2) 經取代之胺甲醯基 (-CONR¹XR²) 連接至縮合雜環上鄰近酮基之位置。

上述結構有助於顯著強效之接合酶抑制活性及 / 或對於包括 HIV 之病毒之細胞生長抑制活性。相反地，其他部分之結構，例如 Z¹、Z² 及 R³ 可各自不同，選擇性被取代或選擇性被縮合，且其縮合環亦選擇性被取代。

本發明提供化合物 (I) 之醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其所有理論上可能之互變異構物、幾何異構物、光學活性化合物、及外消旋皆包含於本發明之範圍內。

本發明化合物醫藥可接受性鹽類包括鹼性鹽，例如鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽；銨鹽；脂肪胺鹽，例如三甲胺、三乙胺、二環己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺或普魯卡因 (procaine) 鹽；芳烷基胺鹽，

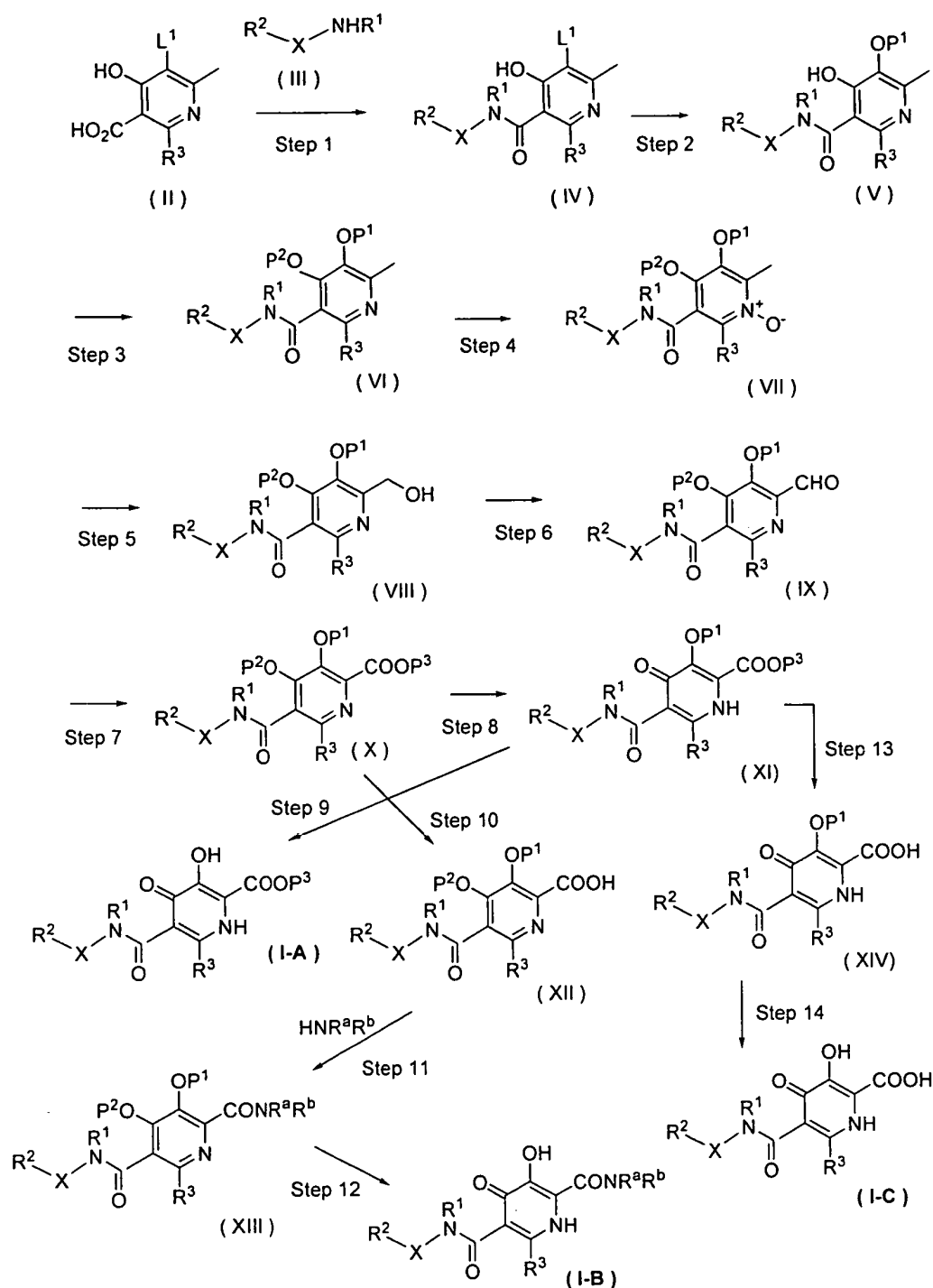
例如 N,N-二苯甲基伸乙二胺鹽；雜環芳族胺鹽，例如吡啶鹽、甲吡啶鹽、喹啉鹽或異喹啉鹽；四級銨鹽，例如四甲銨鹽、四乙銨鹽、苯甲基三甲銨鹽、苯甲基三乙銨鹽、苯甲基三丁銨鹽、甲基三辛銨鹽或四丁銨鹽；及鹼性胺基酸鹽，例如精胺酸鹽或離胺酸鹽。酸性鹽包括例如礦物酸鹽，例如氫氯酸、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽或過氯酸鹽；有機酸鹽，例如乙酸鹽、丙酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、或抗壞血酸鹽；磺酸鹽，例如甲磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、或對甲苯磺酸鹽；及酸性胺基酸鹽，例如天門冬胺酸鹽或麩胺酸鹽。

本發明化合物之溶劑合物包括醇合物及水合物。

製備本化合物之一般方法將例示於下。

(製備粗製物質之方法)

[化學式 41]



(其中 L^1 為離去基 (例如鹵素); P^1 及 P^2 為羥基保護基;
 P^3 為羧基保護基 (例如: 低級烷基); R^a 及 R^b 為氫或在胺基
 上之取代基)

羥基保護基之實例 (P^1 、 P^2) 包括醯基 (例如: 乙醯基、
 三甲基乙醯基、苯甲醯基)、芳烷基 (例如: 苯甲基)、低級

烷基（例如：甲基）、烷氧基烷基（例如：甲氧基甲基、甲氧基乙基）、低級烷基磺醯基（例如：甲磺醯基）、芳基磺醯基（例如：苯磺醯基、甲苯磺醯基）、烷氧基羰基（例如：甲氧基羰基）等。

關於羧基保護基（ P^3 ），例如為低級烷基（例如：甲基、乙基）及芳烷基（例如：苯甲基）。

（第一步驟）

本步驟為關於縮合化合物（II）及化合物（III）合成化合物（IV）之步驟，反應可根據通常進行的於羧酸包圍下反應之條件進行，化合物（II）如此被反應，或可在轉換成相對之醯基氯或活性酯後被反應。較佳地，在縮合劑存在下反應於適當之溶劑中進行。

關於縮合劑，可使用二環己基碳二亞胺、1-乙基-3-（3-二甲基胺基丙基）碳二亞胺、氯化氫等。如果需要，可添加例如 1-羥基苯并三唑及 N-羥基琥珀醯亞胺之反應劑，或例如三乙胺之鹼、N-甲基嗎啉及吡啶。

反應溫度為 0 至 150°C，較佳為室溫至 70°C。

關於反應溶劑，非質子溶劑可被廣泛使用，且四氫呋喃（THF）、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺（DMF）、二氯甲烷、氯仿等為較佳。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 9 至 17 小時。

（第二步驟）

本步驟係關於導入經保護之羥基（ OP^1 ）至化合物（IV）中，以產生化合物（V）之反應。反應可根據通常進行之烷

100

氧基化反應的條件進行。

例如， P^1 為甲基之化合物（V）可經由化合物（IV）與金屬烷氧化物（例如：甲氧鈉）反應而合成。

反應溫度為 0 至 200°C，較佳為 80 至 120°C。

關於反應溶劑，例如為醇、二甲基甲醯胺（DMF）、及二甲亞砜（DMSO）。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 5 至 10 小時。

（第三步驟）

本步驟為關於保護化合物（V）之羥基而產生化合物（VI）之反應，反應可根據進行一般所進行的保護羥基反應之條件進行，例如，經由使用偶氮二羧酸二異丙酯或偶氮二羧酸二乙酯一併與醇及各種磷，可合成 P^2 為烷基之化合物（VI）。

反應溫度為 0 至 100°C，較佳為 0°C 至室溫。

關於反應溶劑，例如 THF、甲苯、二氯甲烷等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 3 小時。

（第四步驟）

本步驟為氧化化合物（VI）之氮原子而產生化合物（VII）之反應，反應可根據一般所進行使用氧化劑的氧化反應條件進行。

反應溫度為 0 至 100°C，較佳在冰-冷卻至室溫之下。

關於反應溶劑，例如為氯仿、二氯甲烷、乙酸等。

氧化劑之實例包括間氯過苯甲酸、過氧化氫等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 5 小時。

（第五步驟）

本步驟為關於羥基化合物 (VII) 之甲基的反應，較佳地，在經由與乙酸酐反應（反應溫度：0 至 150℃，較佳為 120 至 140℃）之乙醯氧基化之後，其可被水解（例如：以鹼（例如：鹼金屬氫氧化物）處理）。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 0.5 至 2 小時的乙醯氧基化，及 0.5 至 1 小時之水解。

（第六步驟）

本步驟為氧化化合物 (VIII) 之羥基以合成化合物 (IX) 之反應。

反應溫度為 0 至 150℃，較佳為室溫至 70℃。

關於反應溶劑，例如為氯仿等。

關於氧化劑，例如為二甲亞碲等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 0.1 至 1 小時。

（第七步驟）

本步驟為氧化化合物 (IX) 之甲醯基以合成化合物 (X) 之反應。

反應溫度為 0 至 150℃，較佳在冰冷卻至室溫之下。

關於反應溶劑，例如為醇等。

關於氧化劑，例如為氫氧化鉀及碘。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 0.5 至 3 小時。

（第八步驟）

本步驟為去保護化合物 (X) 之 OP^2 部分以合成化合物 (XI) 之反應。反應可根據一般所進行的去保護羥基保護基之反應條件進行。



反應溫度為 0 至 150°C，較佳在冰-冷卻至室溫。

關於反應溶劑，例如為乙腈乙腈、二氯甲烷、THF 等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 3 小時。

(第九步驟)

本步驟為關於去保護化合物 (XI) 之 OP^1 部分以合成化合物 (I-A) 之反應。反應可較佳以路易士酸 (例如：氯化鋁) 處理。

反應溫度為 0 至 150°C，較佳為 10 至 50°C。

關於反應溶劑，例如為二氯甲烷、THF 等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 3 小時。

(第十步驟)

本步驟為去保護化合物 (X) 之酯部份 ($COOP^3$) 以合成羧酸 (XII) 之反應。較佳地，可以強鹼 (例如：NaOH) 進行水解。

反應溫度為 0 至 150°C，較佳為 10 至 50°C。

關於反應溶劑，例如為甲醇、水等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為數分鐘至 2 小時。

羧酸 (XII) 可被轉化成各種衍生物 (例如：醯胺)。

(第十一步驟)

本步驟為將化合物 (XII) 與不同胺反應以合成化合物 (XIII) 之反應，反應可根據一般所進行的醯胺化羧酸反應之條件進行，且例如反應可如第一步驟進行。

反應溫度為 0 至 150°C，較佳為室溫至 70°C。



關於反應溶劑，可廣泛使用非質子溶劑，且較佳為四氫呋喃（THF）、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺（DMF）、二氯甲烷、氯仿等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為數分鐘至 3 小時。

所產生的化合物（XIII）之醯胺部分可進一步化學改質（例如：N-烷化）。

（第十二步驟）

本步驟為去保護化合物（XIII）之 OP^1 及 OP^2 部分以合成化合物（I-B）之反應。反應可根據一般所進行的去保護羥基保護基之反應地條件進行。

例如，當使用吡啶 氯化氫時，反應溫度為 0 至 $200^{\circ}C$ ，較佳為 150 至 $180^{\circ}C$ 。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 5 分鐘。

（第十三步驟）

本步驟為去保護化合物（XI）之酯部分（ $COOP^3$ ）以合成羧酸（XIV）之反應。較佳地，可進行以強鹼（例如：氫氧化鋰）水解。

反應溫度為 0 至 $150^{\circ}C$ ，較佳為 10 至 $50^{\circ}C$ 。

關於反應溶劑，例如為甲醇、水等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為數分鐘至 3 小時。

（第十四步驟）

本步驟為去保護化合物（XIV）之 OP^1 部分以合成化合物



(I-C) 之反應。反應可較佳以路易士酸 (例如：三溴化硼) 處理。

反應溫度為 0 至 150°C，較佳在冰冷卻至室溫。

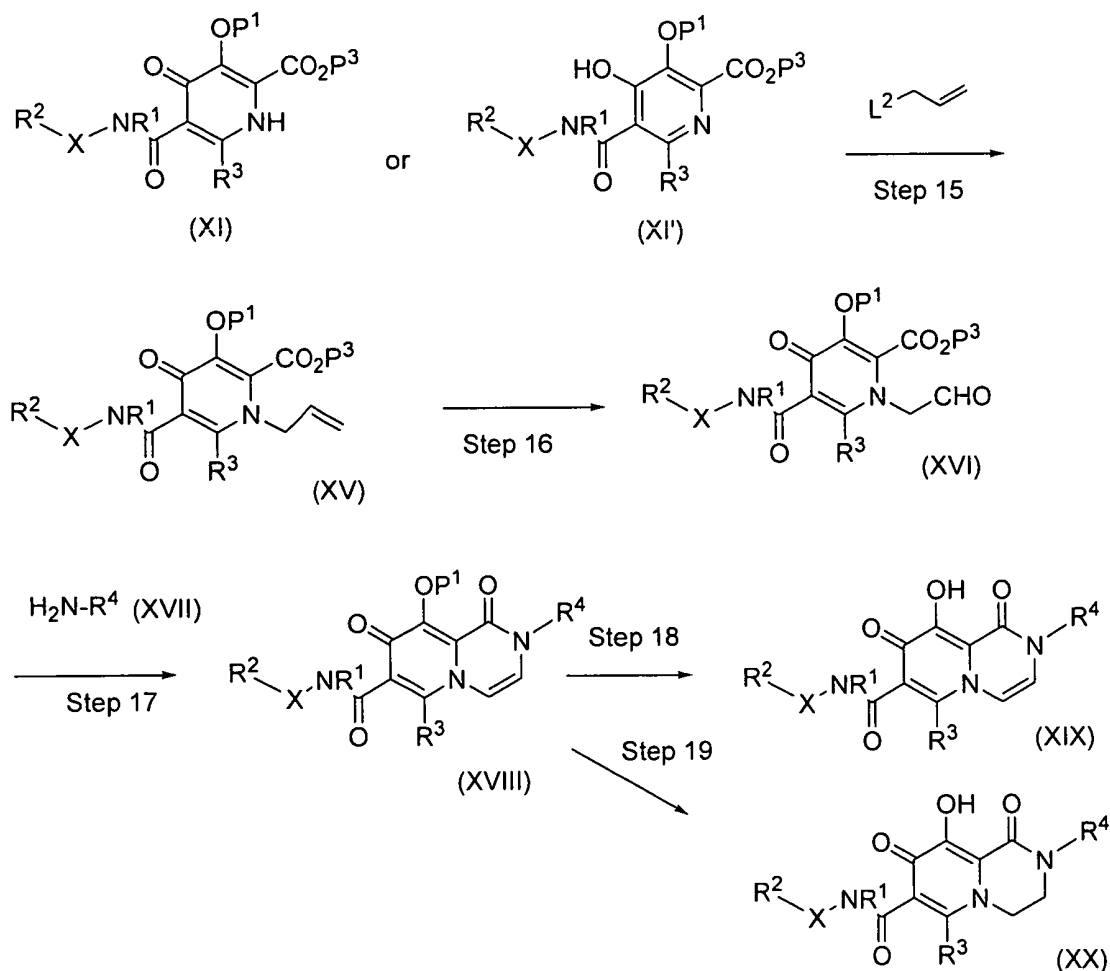
關於反應溶劑，例如為二氯甲烷等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為數分鐘至 5 小時。

上述所獲得之單環狀胺甲醯基吡啶酮衍生物可經由下列方法，被導出雙環狀化合物。

(方法 1)

[化學式 42]



(其中 R^1 、 X 、 R^2 、 P^1 、 P^3 及 R^4 如上述定義，且 L^2 為離去基，例如鹵素等)

(第十五步驟)

本步驟為將化合物 (XI) 或其之互變異構物化合物 (XI') 與烯丙基化合物反應，以合成化合物 (XV) 之反應。化合物 (XI') 可被合成，例如根據實施例 A-1 之方法。

反應較佳地在鹼 (例如：碳酸鉀) 存在下進行。

反應溫度為 0 至 100℃，較佳為 10 至 40℃。

關於反應溶劑，例如為二甲基甲醯胺等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 10 小時。

(第十六步驟)

本步驟為氧化化合物 (XV) 以合成化合物 (XVI) 之反應。關於氧化劑，例如為四氧化鐵及鹼金屬四氧化鐵 (例如： K_2OsO_4)。

反應溫度為 0 至 100℃，較佳為 10 至 40℃。

關於反應溶劑，例如為 1,4-二噁烷、四氫呋喃等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 5 小時。

(第十七步驟)

本步驟為將化合物 (XVI) 與胺 (XVII) 反應以進行脫水縮合，合成化合物 (XVIII) 之反應。

反應溫度為 0 至 200℃，較佳為 140 至 180℃。

關於反應溶劑，例如為二氯甲烷、乙腈等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 0.5 至 1.5 小時。

(第十八步驟)

本步驟為較佳地以酸去保護化合物 (XVIII)，合成化合物 (XIX) 之反應，且可根據傳統上去保護經保護之羥基反應



條件進行。

反應溫度為 0 至 200°C。

關於酸，例如為吡啶 氯化氫、三氟乙酸等。

關於反應溶劑，例如為酸及三甲基矽烷基碘。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 15 分鐘至 1 小時。

(第十九步驟)

本步驟為還原化合物 (XVIII) 以合成化合物 (XX) 之反應。

關於還原劑，例如為 $H_2/Pd \cdot C$ 等。

反應溫度為 0 至 100°C，較佳為 10 至 30°C。

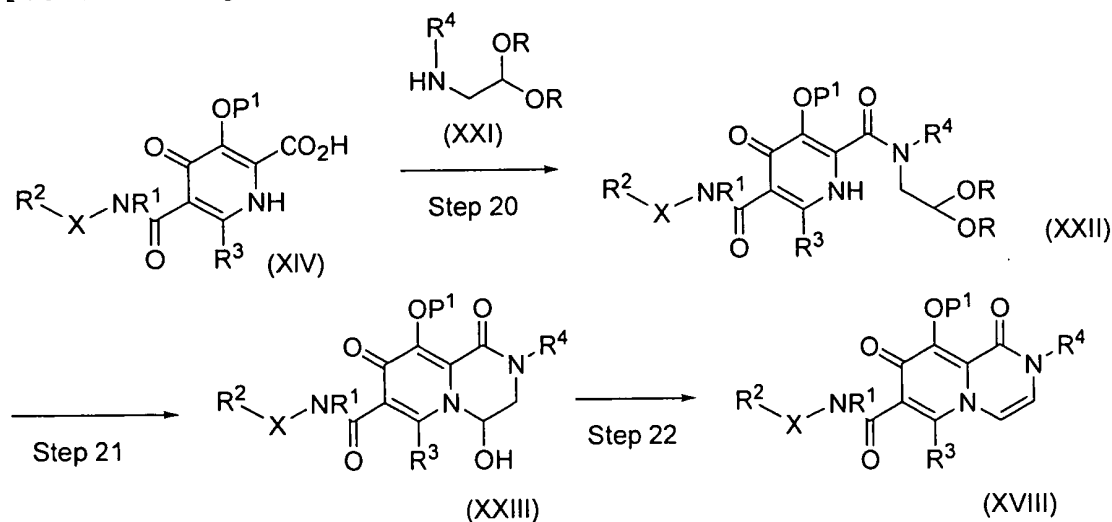
關於反應溶劑，例如為二甲基甲醯胺、甲醇、四氫呋喃等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 5 至 20 小時。

(方法 2)

中間產物 (XVIII) 亦可經由下示方法合成。

[化學式 43]



(第二十步驟)

本步驟將化合物 (XIV) 與化合物 (XXI) 反應以合成化

合物 (XXII) 之反應。本反應可根據傳統醯胺化反應之條件進行。

反應溫度為 0 至 100°C，較佳為 0 至 50°C。

關於反應溶劑，例如為二甲基甲醯胺、二氯甲烷、四氫呋喃等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 10 小時。

(第二十一步驟)

本步驟為化合物 (XXII) 與酸反應以進行去保護及關閉分子內環，合成化合物 (XXIII) 之反應。本反應可根據傳統去保護乙縮醛反應之條件進行。

反應溫度為 0 至 100°C，較佳為室溫至 80°C。

關於反應溶劑，例如為二噁烷、四氫呋喃等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 0.5 至 1 小時。

關於酸，例如為氫氯酸及對甲苯磺酸。

(第二十二步驟)

本步驟為將化合物 (XXIII) 脫水以合成化合物 (XXIV) 之反應，本反應可根據傳統脫水反應之條件進行。

反應溫度為 0 至 100°C，較佳為室溫至 80°C。

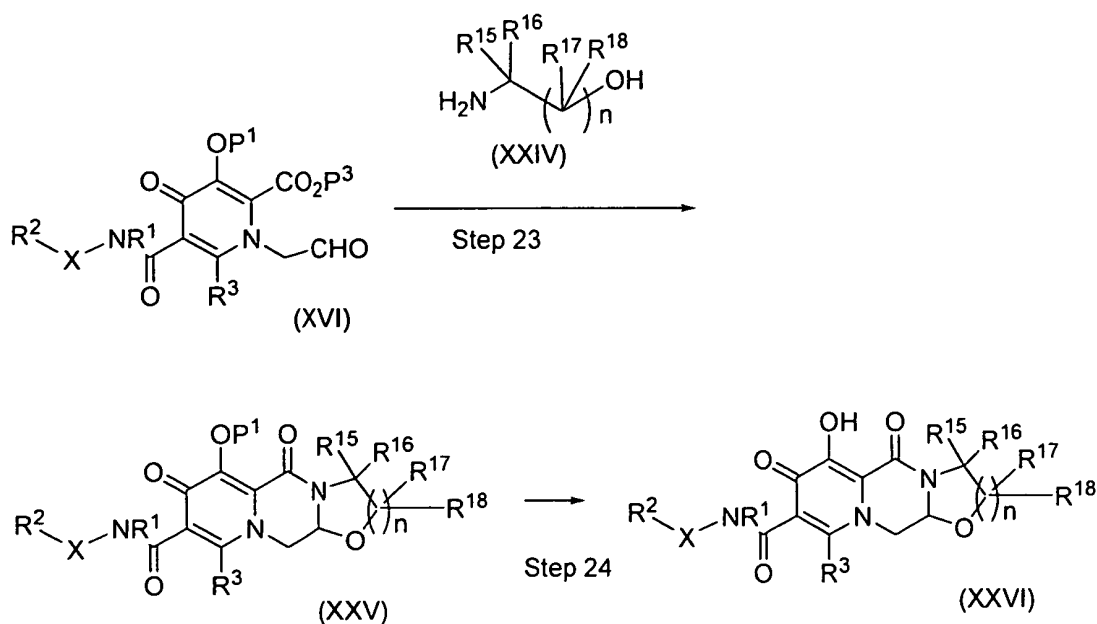
關於反應溶劑，例如為乙腈、二氯甲烷等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 5 小時。

(方法 3)

[化學式 44]





(第二十三步驟)

本步驟為根據第十七步驟或合成化合物 17-1 之方法，將化合物 (XVI) 與胺 (XXIV) 反應以進行脫水縮合，合成化合物 (XXV) 之步驟。較佳地，關於反應觸媒，可添加酸（例如：乙酸），且可使用微波爐反應裝置。

反應溫度為 0 至 200℃，較佳為 140 至 180℃。

關於反應溶劑，例如為二氯甲烷、乙腈等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 0.5 至 1.5 小時。

(第二十四步驟)

本步驟根據第十八步驟，較佳以酸去保護化合物 (XXV) 以合成化合物 (XXVI) 之反應，且可根據傳統去保護經保護之羥基反應進行。

反應溫度為 0 至 200℃。

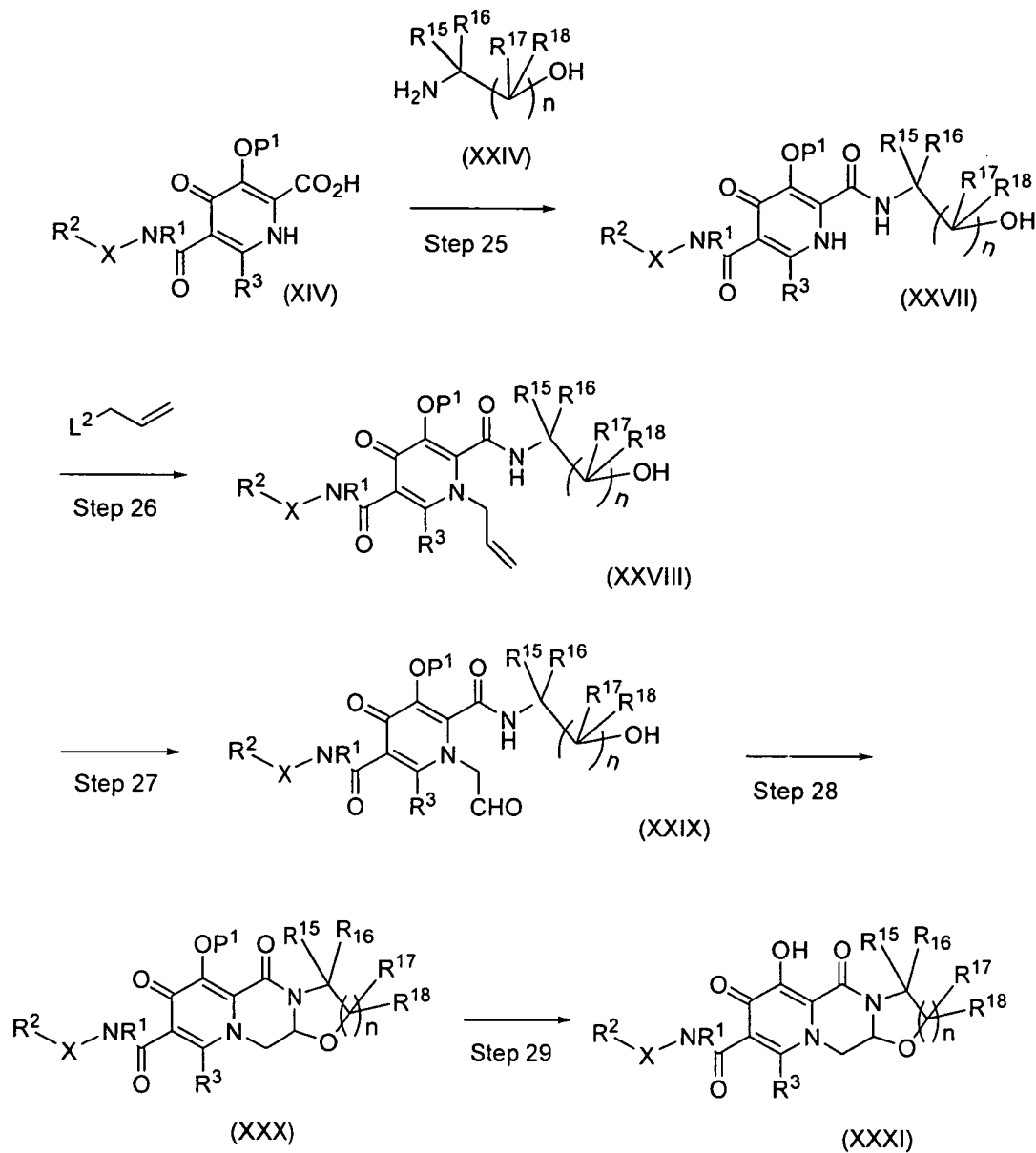
關於酸，例如為吡啶、氯化氫、三氟乙酸等。

關於反應溶劑，例如為前述之酸及三甲基矽烷碘。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 15 分鐘至 1 小時。

(方法 4)

[化學式 45]



(第二十五步驟)

本步驟為根據第二十步驟將化合物 (XIV) 與化合物 (XXIV) 反應以合成化合物 (XXVII) 之反應，本反應可根據傳統醯胺化反應之條件進行。

反應溫度為 0 至 100℃，較佳為 0 至 50℃。

關於反應溶劑，例如為二甲基甲醯胺、二氯甲烷、四氫呋喃等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 10 小時。

(第二十六步驟)

本步驟為根據第十五步驟，將化合物 (XXVII) 或其互變異構物與烯丙基化合物反應，以合成化合物 (XXVIII) 之反應。

反應較佳地在鹼 (例如：碳酸鉀) 存在下進行。

反應溫度為 0 至 100°C，較佳為 10 至 40°C。

關於反應溶劑，例如為二甲基甲醯胺等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 10 小時。

(第二十七步驟)

本步驟為根據第十六步驟，氧化化合物 (XXVIII) 以合成化合物 (XXIX) 之步驟。

關於氧化劑，例如為四氧化鐵及鹼金屬四氧化鐵 (例如： K_2OsO_4)。

反應溫度為 0 至 100°C，較佳為 10 至 40°C。

關於反應溶劑例如為 1,4-二噁烷、四氫呋喃等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 1 至 5 小時。

(第二十八步驟)

本步驟為根據第十七步驟或合成化合物 17-1 之方法，脫水-縮合化合物 (XXIX) 以合成化合物 (XXX) 之反應。較佳地，關於反應觸媒，添加酸 (例如：乙酸)，及使用微波爐反應裝置。



反應溫度為 0 至 200°C，較佳為 140 至 180°C。

關於反應溶劑，例如為二氯甲烷、乙腈等。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 0.5 及 1.5 小時。

(第二十九步驟)

本步驟為根據第十八步驟，較佳地以酸去保護化合物 (XXX)，合成化合物 (XXXI) 之反應，且可根據傳統去保護經保護之羥基反應條件進行。

反應溫度為 0 至 200°C。

關於酸，例如為吡啶、氯化氫、三氟乙酸等。

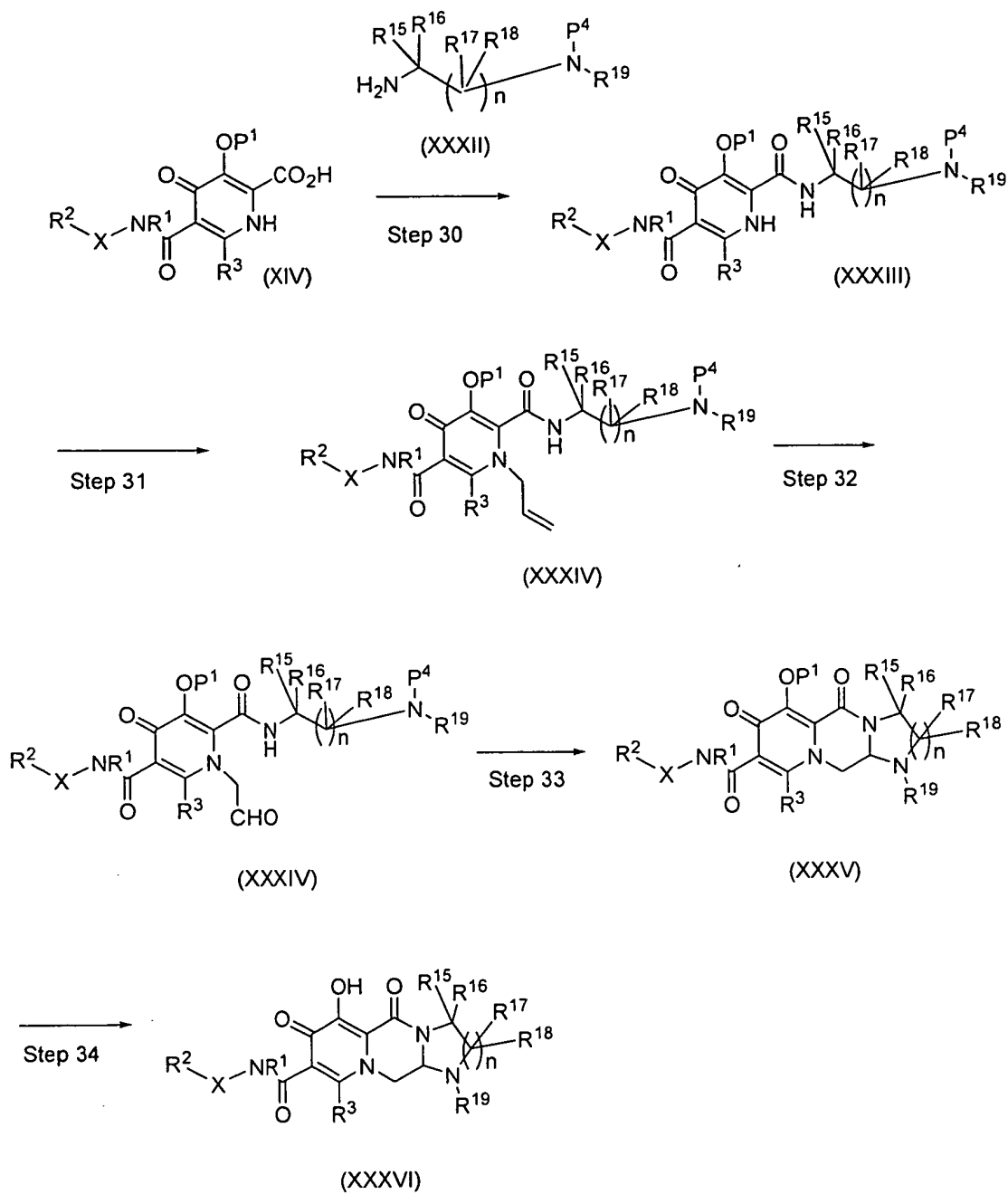
關於反應溶劑，例如為前述之酸及三甲基矽烷碘。

反應時間為數分鐘至數十小時，較佳為 15 分鐘至 1 小時。

(方法 5)

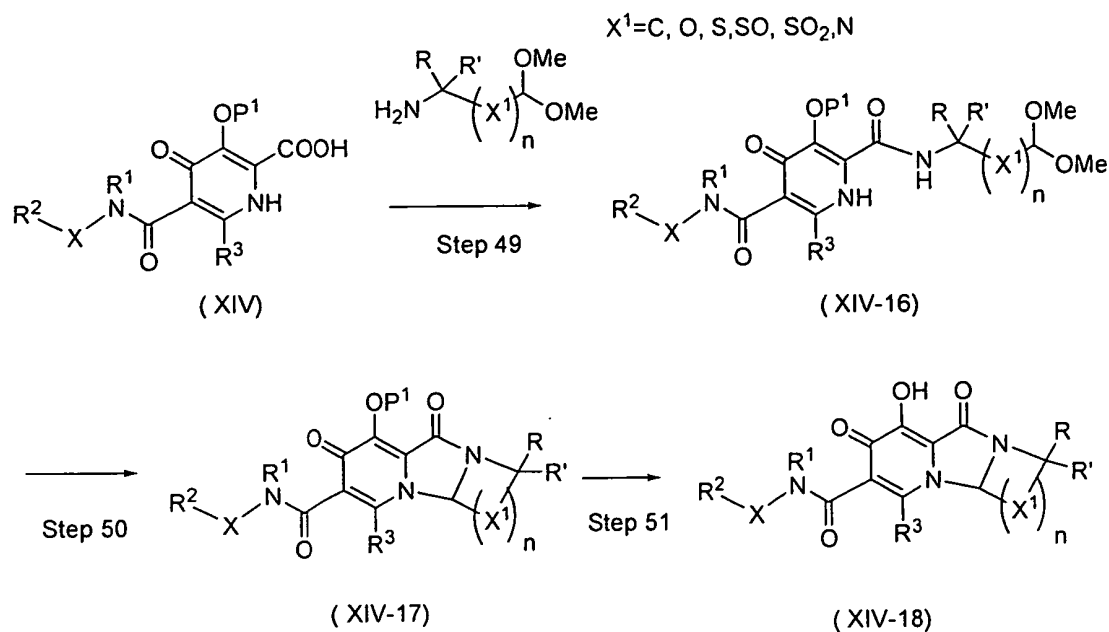
Z 為 NR^{19} 之化合物 (I-3) 可根據方法 4 依下列反應圖合成。

[化學式 46]



(方法 10)

[化學式 51]



(其中各符號如上述定義)

(第四十九步驟)

化合物 (XIV-16) 經由根據第三十五步驟，將化合物 (XIV) 與胺試劑反應獲得。

(第五十步驟)

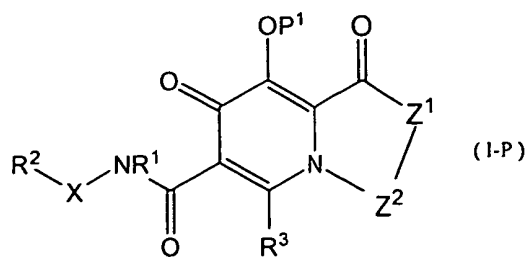
化合物 (XIV-17) 經由根據第四十四步驟，使化合物 (XIV-16) 進行一般乙縮醛去保護反應而獲得。

(第五十一步驟)

化合物 (XIV-18) 經由根據第三十八步驟，去保護化合物 (XIV-14) 之 P^1 部分而獲得 (D 環形成)。

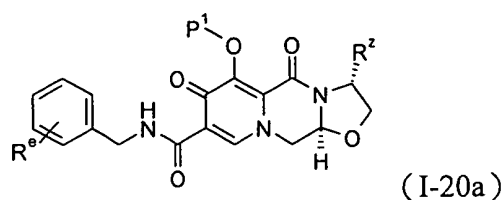
本發明進一步提供下示各種中間產物 (I-P) 及製備其之方法，且關於製備含中間產物之去保護的上述化合物 (I) 之方法。

(中間產物)

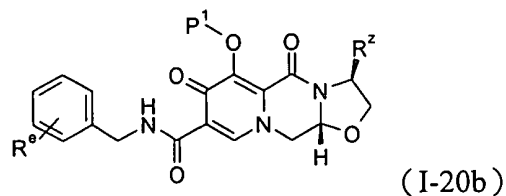


(P^1 為羥基-保護基；其他符號如上述之定義)

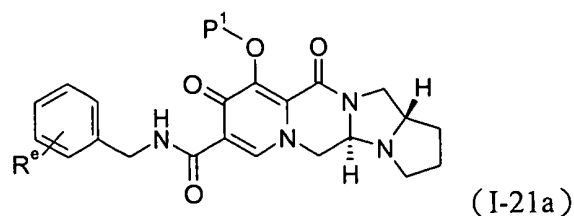
較佳的化合物顯示於下，各 P^1 為羥基-保護基，例如 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基（例如苯甲基 (=Bn)）。



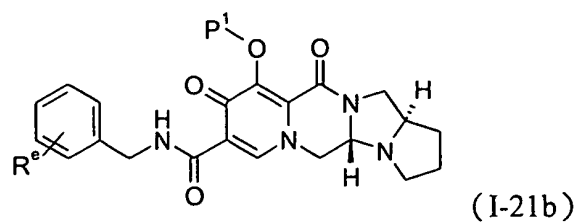
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素； R^z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基或烷氧基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



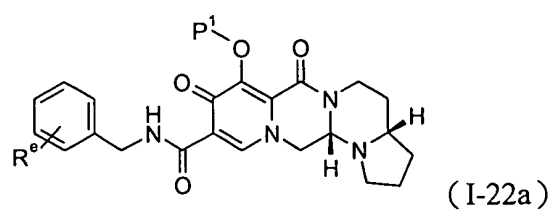
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素； R^z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基或烷氧基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



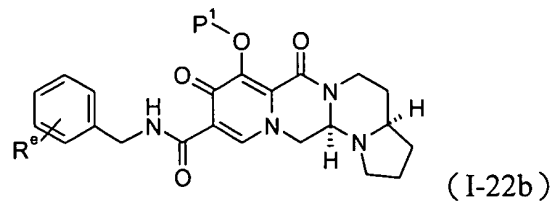
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



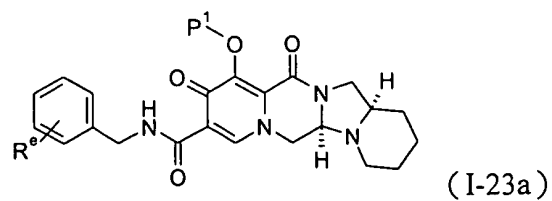
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



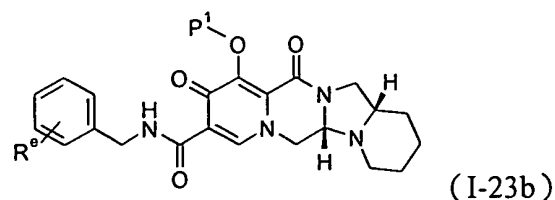
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



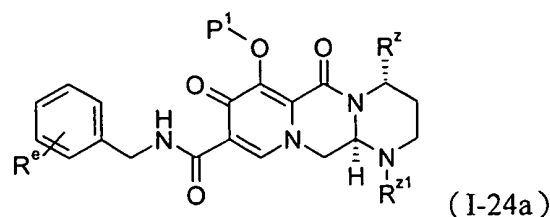
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



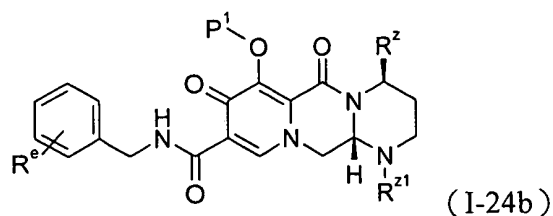
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



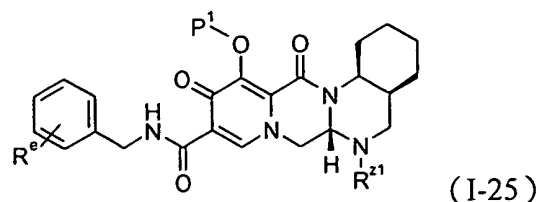
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



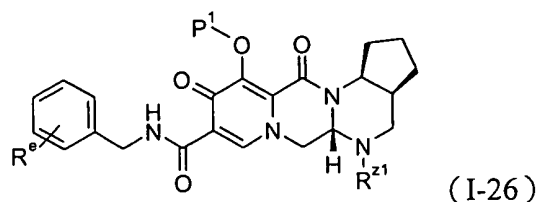
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素； R^z 為 C_{1-8} 烷基； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；



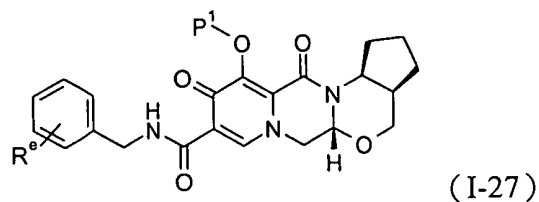
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素； R^z 為 C_{1-8} 烷基； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



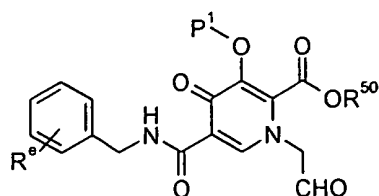
較佳地，其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代； P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；



較佳地，其中 R^e 為鹵素；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

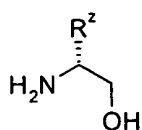
上述中間產物，化合物 (I-20a)、(I-20b)、(I-21a)、(I-21b)、(I-22a)、(I-22b)、(I-23a)、(I-23b)、(I-24a)、(I-24b)、(I-25)、(I-26) 或 (I-27)，較佳的可經由縮合下式化合物：



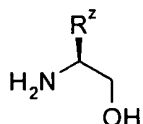


其中 R^e 為一或二個鹵素；且 R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；

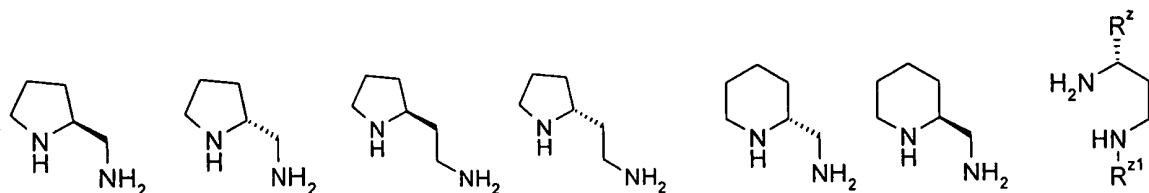
與個別之下式之胺而製備：



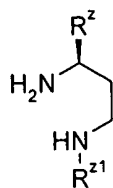
其中 R^z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基或烷氧基；



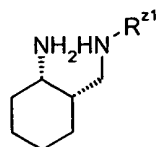
其中 R^z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基或烷氧基；



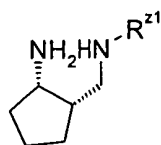
其中 R^z 為 C_{1-8} 烷基； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；



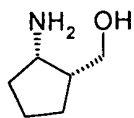
其中 R^2 為 C_{1-8} 烷基； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；



其中 R^{z1} 為氫、羥基、烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、雜環 C_{1-8} 烷基或選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基取代之胺基 C_{1-8} 烷基；



其中 R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、雜環、或選擇性經烷氧基取代之 C_{1-8} 烷基、雜環、雜芳基、 C_{6-14} 芳基、胺基、或胺基 C_{1-8} 烷基，其中每一胺基及胺基 C_{1-8} 烷基可選擇性經 $-C(O)C_{1-8}$ 烷基或 C_{1-8} 烷基取代；



上述縮合作用之條件例示如下。

溶劑之實例包括鹵碳化合物，例如二氯甲烷、二氯乙烷及乙酸。

反應溫度較佳為 0 至 200℃，更佳為 50 至 170℃。

反應時間通常為數分鐘至數小時。

上述中間產物，化合物 (I-20a)、(I-20b)、(I-21a)、

(I-21b)、(I-22a)、(I-22b)、(I-23a)、(I-23b)、(I-24a)、(I-24b)、(I-25)、(I-26) 或 (I-27)，可被去保護以獲得各相對應之去保護化合物（其中 P^1 為氫），或其醫藥可接受性鹽類，此包含於本發明化合物（I）之範圍內。

此外，由述所獲得之本化合物可進一步化學改質，以合成其他化合物。再者，當上述反應中有反應官能基（例如：OH、COOH、 NH_2 ）在側鏈上等，如果需要，則基可在反應前被保護，且可在反應後被保護。

本化合物可用於，例如作為藥劑，例如抗-病毒藥。本化合物對於病毒接合酶具有顯著的抑制作用，因此，本化合物可被預期對於各種衍生自製造至少一種接合酶及在動物細胞中感染生長之病毒的疾病，具有預防或治療效果，且可被作為反轉錄病毒（例如 HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV 等）之接合酶抑制劑，及用作抗-HIV 藥劑等。

此外，本化合物可被用在經由合併具有不同作用機轉的抗-HIV 藥劑，例如反轉錄酶抑制劑及/或蛋白酶抑制劑的聯合用途治療。特別是，通常接合酶抑制劑並不販售，且經由合併本化合物與反轉錄酶抑制劑及/或蛋白酶抑制劑，有用於聯合用途治療之用途。

再者，上述用途不止包括作為用於抗-HIV 之醫藥混合物，而且作為用於增加其他抗-HIV 藥劑之抗-HIV 活性的聯合用途藥劑，例如雞尾酒療法。

此外，當在基因治療的領域使用以 HIV 或 MLV 為主之反轉錄病毒載體，可使用本化合物以便預防感染反轉錄病毒載



體傳染入非實質組織之組織。特別是，當在活體外細胞感染載體，且細胞被轉入體中時，若本化合物提前投與，則可避免身體額外的感染。

本化合物可經口或非經腸胃道投與。在經口投與之狀況，本化合物亦可使用作為傳統製劑，例如固體藥劑之任何劑型，例如錠劑、粉劑、顆粒、膠囊等；水性劑；油性懸浮液；或液體藥劑，例如糖漿及酏劑。在非經腸胃道投與之狀況，本化合物可使用作為水性或油性注射懸浮液或鼻滴劑。當其製備時，可任意的使用傳統的賦形劑、結合劑、潤滑劑、水性溶劑、油性溶劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、安定劑等。作為抗-HIV-藥劑，特別是以口服較佳。本發明之製劑經由合併（例如混合）治療上有效量之本化合物與醫藥可接受性載劑或稀釋劑而製備。

本發明之劑量依據投與之方法、年齡、病患重量及症狀、及疾病之種類而不同，通常，在經口投與之狀況，成人每日可投與約 0.05mg 至 3000mg，較佳約為 0.1mg 至 1000mg，如果需要，可分割劑量。此外，在非經腸胃道投與之狀況，成人每日可投與約 0.01mg 至 1000mg，較佳約為 0.05mg 至 500mg。

【實施方式】

實施例顯示於下。

實施例 A-1)

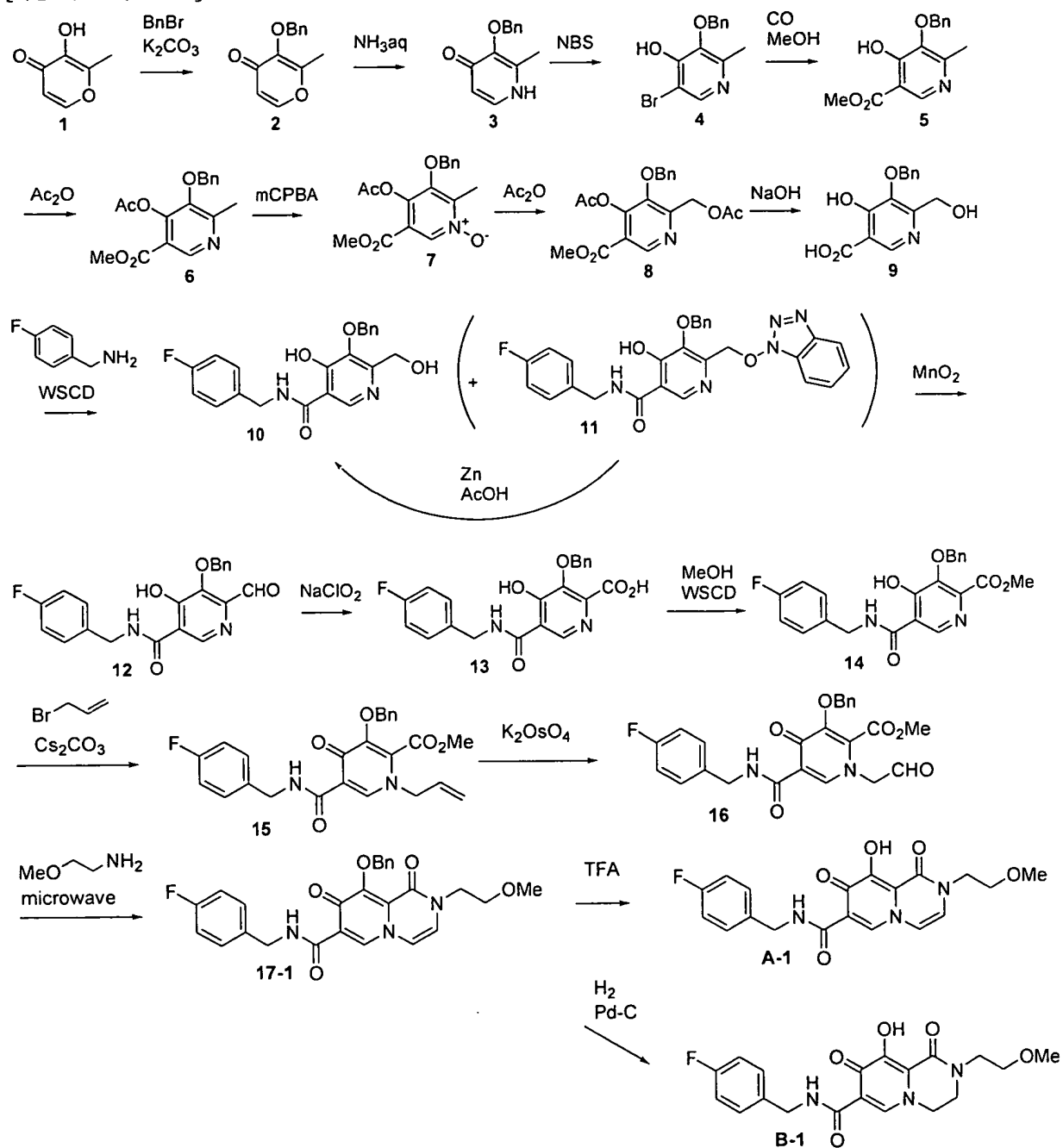
9-羥基-2-(2-甲氧基-乙基)-1,8-二酮基-1,8-二氫-2H-吡啶[1,2-a]吡啶-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺



實施例 B-1)

9-羥基-2-(2-甲氧基-乙基)-1,8-二酮基-1,3,4,8-四氫-2H-吡啶[1,2-a]吡啶-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

[化學式 52]



1) 將 Mantol 1 (189g, 1.5mol) 溶於二甲基甲醯胺 (1890ml) 中，並添加苯甲基溴 (184ml, 1.5mol)，溶液在 80°C 攪拌 15

分鐘之後，添加碳酸鉀（228g, 1.65mol），並將混合物攪拌 1 小時。反應溶液冷卻至室溫之後，過濾無機鹽類，並將濾液在減壓下蒸發去除。在再度沉澱的有機鹽類中添加四氫呋喃（1000ml），過濾，並將濾液在減壓下蒸發去除，獲得 3-苯甲氧基-2-甲基-哌喃-4-酮 2 之棕色油狀物之粗製產物（329g, >100%）。

NMR (CDCl₃) δ: 2.09 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=5.6Hz), 7.29-7.41 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=5.6Hz) .

2) 將化合物 2 (162.2g, 750mmol) 溶於乙醇 (487ml)，並添加氨水溶液 (28%, 974ml) 及 6N 氫氧化鈉水溶液 (150ml, 900mmol)，反應溶液於 90℃ 攪拌 1 小時之後，在冰冷下冷卻，並添加氯化銨 (58g, 1080mmol)。在反應溶液中添加氯仿，將其萃取，並將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，且以無水硫酸鈉乾燥。溶劑在減壓下蒸發去除，添加異丙基醇及二乙醚至殘餘物，並過濾沉澱結晶，獲得 3-苯甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 3 (69.1g, 43%) 之淡黃色結晶。

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.05 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=7.0Hz), 7.31-7.42 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=7.2Hz), 11.29 (1H, brs) .

3) 將上述化合物 3 (129g, 599mmol) 懸浮於乙腈 (1300ml) 中，並添加 N-溴丁二酸亞醯胺 (117g, 659mmol)，之後於室溫攪拌 90 分鐘。過濾沉澱之結晶，並以乙腈及二乙醚清洗，獲得 3-苯甲氧基-5-溴-2-甲基-吡啶-4-醇 4 (154g, 88%) 之無色結晶。



NMR (DMSO- d_6) δ : 2.06 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.32-7.42 (5H, m), 8.03 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 11.82 (1H, brs).

4) 在含化合物 4 (88g, 300mmol)、乙酸鈮 (13.4g, 60mmol) 及 1,3-雙(二苯基磷)丙烷 (30.8g, 516mmol) 之二甲基甲醯胺 (660ml) 之溶液中，於室溫添加甲醇 (264ml) 及三乙胺 (210ml, 1.5mol)，反應容器之內部以一氧化碳置換，且物質於室溫攪拌 30 分鐘，並於 80°C 攪拌 18 小時，已添加乙酸乙酯 (1500ml)、飽和氯化銨水溶液 (1500ml) 及水 (1500ml) 之容器在冰冷下攪拌，並加入反應溶液。過濾沉澱物，並以水 (300ml)、乙酸乙酯 (300ml) 及二乙醚 (300ml) 清洗，獲得 5-苯甲氧基-4-羥基-6-甲基-菸鹼酸 甲基酯 5 (44.9g, 55%) 之無色結晶。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.06 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.33-7.42 (5H, m), 8.07 (1H, s).

5) 含化合物 5 (19.1g, 70mmol) 之乙酸酐 (134ml) 溶液於 130°C 攪拌 40 分鐘後，在減壓下蒸發去除溶劑，獲得 4-乙醯氧基-5-苯甲氧基-6-甲基-菸鹼酸 甲基酯 6 (19.9g, 90%) 之肉色結晶。

NMR (CDCl₃) δ : 2.29 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.36-7.41 (5H, m), 8.85 (1H, s).

6) 在含化合物 6 (46.2g, 147mmol) 之氯仿 (370ml) 溶液中，在冰冷下批式添加間氯過苯甲酸 (65%) (42.8g, 161mmol)，並於室溫攪拌 90 分鐘。在反應溶液中添加 10% 碳酸鉀水溶液，並攪拌 10 分鐘，之後以氯仿萃取，有機層連續



以 10% 碳酸鉀水溶液、飽和氯化銨水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗，並以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發去除溶劑，且殘餘物以清洗二異丙醚，獲得 4-乙醯氧基-5-苯甲氧基-6-甲基-1-氧基-菸鹼酸 甲基酯 7 (42.6 g, 87%) 之無色結晶。

NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.37-7.39 (5H, m), 8.70 (1H, s).

7) 在於 130°C 攪拌已加熱之乙酸酐 (500 ml) 添加化合物 7 (42.6 g, 129 mmol) 超過 2 分鐘，並攪拌 20 分鐘，在減壓下蒸發去除溶劑，獲得 4-乙醯氧基-6-乙醯氧基甲基-5-苯甲氧基-菸鹼酸 甲基酯 8 (49.6 g, >100%) 之黑色油狀物。

NMR (CDCl₃) δ : 2.10 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.35-7.41 (5H, m), 8.94 (1H, s).

8) 在含化合物 8 (46.8 g, 125 mmol) 之甲醇 (140 ml) 溶液中，在冰冷下添加 2N 氫氧化鈉水溶液 (376 ml)，並於 50°C 攪拌 40 分鐘。在反應溶液中於冰冷下添加二乙醚及 2N 氫氯酸，並過濾沉澱結晶，所產生之結晶以水及二乙醚清洗，獲得 5-苯甲氧基-4-羥基-6-羥基甲基-菸鹼酸 9 (23.3 g, 68%) 之無色結晶。

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.49 (2H, s), 5.19 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 7.14-7.20 (2H, m), 7.33-7.43 (7H, m), 8.30 (1H, s), 10.73 (1H, t, J=5.8 Hz), 11.96 (1H, brs).

9) 在含化合物 9 (131 g, 475 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺 氯化氫 (219 g, 1140 mmol) 及 1-羥基苯并



三唑 (128 g, 950 mmol) 之二甲基甲醯胺 (1300 ml) 溶液中，添加 4-氟苯胺 (109 ml, 950 mmol)，並於 80°C 攪拌 1.5 小時。將反應溶液冷卻至室溫之後，添加氫氯酸，之後以乙酸乙酯萃取，萃取物以 5% 碳酸鉀水溶液、飽和氯化銨水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗，並以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發去除溶劑，獲得 (175 g) 10 及 11 之混合物。將所產生之混合物溶於乙酸 (1050 ml) 及水 (1050 ml) 中，並添加鋅 (31.1 g, 475 mmol)，之後以加熱回流 1 小時，反應溶液冷卻至室溫之後，添加 10% 碳酸鉀水溶液，之後以乙酸乙酯萃取，萃取物以飽和氯化銨水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗，並以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發去除溶劑後，以二乙醚清洗，獲得 5-苯甲氧基-N-(4-氟-苯甲基)-4-羥基-6-羥基甲基-菸鹼酸 醯胺 10 (107 g, 59%) 之無色結晶。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.45 (2H, d, $J=4.3$ Hz), 4.52 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.01 (1H, brs), 7.36-7.43 (5H, m), 8.31 (1H, s), 12.63 (1H, brs) .

10) 添加二氧化鎂 (49 g) 至含化合物 10 (9.8 g, 25.6 mmol) 之氯仿 (490 ml) 懸浮液後，混合物於室溫攪拌 1 小時。反應溶液於 60°C 攪拌 20 分鐘之後，進行 Celite 過濾，並以加熱 50°C 之氯仿清洗，在減壓下蒸發去除濾液，獲得 5-苯甲氧基-N-(4-氟-苯甲基)-6-甲醯基-4-羥基-菸鹼酸 醯胺 12 (8.2 g, 84%) 之淡黃色結晶。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.53 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.38 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.35-7.46 (7H, m), 8.33 (1H, s), 9.90



(1H, s) , 10.35 (1H, t, J=5.8Hz) , 12.49 (1H, brs) .

11) 在氯化鈉(7.13g, 78.8mmol) 及胺磺酸(7.65g, 78.8mmol) 之水溶液 (105ml) 中 , 在冰冷下添加含化合物 12 (15.0g, 39.4mmol) 之四氫呋喃 (630ml) 溶液 , 且混合物於室溫攪拌 1 小時。添加水 (2500ml) 至反應溶液後 , 過濾沉澱結晶。以二乙醚清洗獲得 3-苯甲氧基-5-(4-氟-苯甲基胺甲鹽基) -4-羥基-吡啶-2-羧酸 13 (14.0g, 90%) 之無色結晶。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.52 (2H, d, J=5.8Hz) , 5.13 (2H, s) , 7.14-7.19 (2H, m) , 7.31-7.40 (5H, m) , 7.47-7.49 (2H, m) , 8.31 (1H, d, J=4.5Hz) , 10.44 (1H, t, J=5.9Hz) , 12.47 (1H, brs) .

12) 含化合物 13 (198mg, 0.500mmol) 、 1-(3-二甲基胺基丙基) -3-乙基碳二亞胺 氯化氫 (115mg, 0.600mmol) 及 1-羥基苯并三唑 (81mg, 0.600mmol) 之二甲基甲鹽胺 (3ml) 溶液於室溫攪拌 1.5 小時。然後 , 添加甲醇 (3ml) 及三乙胺 (153ul, 1.10mmol) , 並將混合物加熱至回流 1.5 小時 , 反應溶液以乙酸乙酯稀釋 , 以飽和碳酸氫鈉水溶液、10%檸檬酸水溶液、及飽和氯化鈉水溶液清洗 , 並以無水硫酸鈉乾燥 , 在減壓下蒸發去除溶劑 , 且殘餘物以二乙醚清洗 , 獲得 3-苯甲氧基-5-(4-氟-苯甲基胺甲鹽基) -4-羥基-吡啶-2-羧酸 甲基酯 14 (141mg, 69%) 之無色結晶。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.85 (3H, s) , 4.52 (2H, d, J=6.0Hz) , 5.15 (2H, s) , 7.13-7.21 (2H, m) , 7.31-7.47 (7H, m) , 8.33 (1H, s) , 10.41 (1H, t, J=6.0Hz) , 12.59 (1H, brs) .

13) 將 3-溴丙烯 (2.15ml, 24.8mmol) 添加至含化合物 14 (6.79g, 16.5mmol) 及碳酸鉍 (8.09g, 24.8mmol) 之二甲基甲醯胺 (54ml) 溶液後，混合物於室溫攪拌 4.5 小時。在反應溶液中添加氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯萃取，以水及飽和氯化鈉水溶液清洗，並以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發去除溶劑，且殘餘物以二乙醚清洗，獲得 1-烯丙基-3-苯甲氧基-5-(4-氟-苯甲基胺甲醯基)-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-羧酸 甲基酯 15 (6.15g, 83%) 之無色結晶。

NMR(CDCl_3) δ : 3.76 (3H, s), 4.54 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.60 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.20-5.37 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.80-5.93 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.31-7.35 (7H, m), 8.45 (1H, s), 10.41 (1H, m).

14) 在含化合物 15 (7.6g, 16.9mmol) 之 1,4-二噁烷 (228ml) 溶液中，添加鐵酸鉀二水合物 (372mg, 1.01mmol) 水溶液 (38ml)，並進一步間過碘酸鈉 (14.5g, 67.6mmol)，之後於室溫攪拌 2 小時，將反應溶液添加至已加入乙酸乙酯 (300ml) 及水 (300ml) 之容器中，同時攪拌，有機層以水、5%亞硫酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗，並以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發去除溶劑，且殘餘物以二乙醚清洗，獲得 3-苯甲氧基-5-(4-氟-苯甲基胺甲醯基)-4-酮基-1-(2-酮基-乙基)-1,4-二氫-吡啶-2-羧酸 甲基酯 16 (5.39g, 71%) 之無色結晶。

NMR(CDCl_3) δ : 3.74 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.87 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.40 (7H,



m), 8.39 (1H, s), 9.58 (1H, s), 10.38 (1H, s).

15) 在含化合物 16 (400mg, 0.884mmol) 之二氯甲烷 (12ml) 溶液中, 添加 2-甲氧基乙胺 (77ul, 0.884mmol) 及乙酸 (18ul), 且混合物於室溫攪拌 5 分鐘。之後, 反應在微波爐反應裝置中於 140°C 進行 30 分鐘。在減壓下蒸發去除溶劑, 將殘餘物進行矽凝膠管柱層析, 以甲苯-丙酮洗析之濾份在減壓下濃縮, 獲得 9-苯甲氧基-2-(2-methy-乙基)-1,8-二酮基-1,8-二氫-2H-吡啶[1,2-a]吡啶-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺 17-1 (226mg, 54%) 之黃色固體。

NMR (CDCl₃) δ : 3.35 (3H, s), 3.65 (2H, t, J=5.1Hz), 3.97 (2H, t, J=4.5Hz), 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 5.28 (2H, s), 6.56 (2H, m), 7.01 (2H, t, J=8.7Hz), 7.38-7.30 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=6.6Hz), 10.63 (1H, s).

16) 在化合物 17-1 (140mg, 0.293mmol) 中, 於冰冷下添加三氟乙酸 (1.4ml), 並將混合物於 0°C 攪拌 5 分鐘, 然後於室溫攪拌 1.5 小時, 在減壓下蒸發去除溶劑, 並以氯仿稀釋, 並添加至冰水。以飽和碳酸氫鈉水溶液、10%檸檬酸水溶液及水清洗, 並以無水硫酸鈉乾燥, 在減壓下蒸發去除溶劑, 且殘餘物以二氯甲烷-乙醇再結晶, 獲得實施例 A-1 (89mg, 79%) 之黃色結晶。

熔點: 223-224 °C

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.25 (3H, s), 3.58 (2H, t, J=5.4Hz), 3.92 (2H, t, J=5.1Hz), 4.53 (2H, d, J=5.7Hz), 6.87 (1H, d, 6.3Hz), 7.14 (2H, t, J=9.0Hz), 7.33-7.38 (2H, m), 7.47



(1H, d, J=6.0Hz), 8.77 (1H, s), 10.56 (1H, t, J=6.0Hz), 12.00 (1H, brs) .

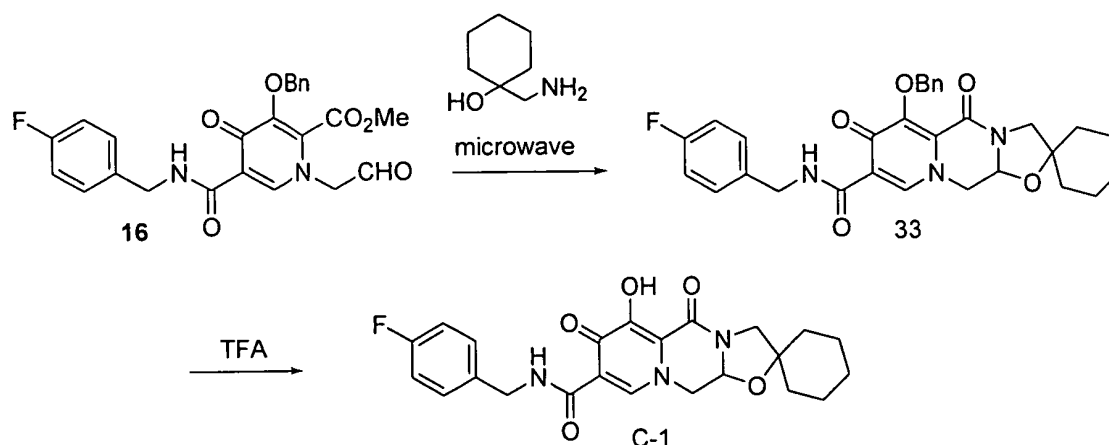
17) 將化合物 17-1 (157mg, 0.329mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (18ml) 中，並添加甲醇 (1ml)、10% 鈀-碳粉末 (31mg)，且混合物在氫氣壓下於室溫攪拌 20 小時，以 Celite 過濾反應溶液，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物溶於氯仿，以 Celite 再次過濾，且濾液在減壓下濃縮，殘餘物以二氯甲烷-甲醇再結晶，獲得實施例 B-1 (66mg, 52%) 之棕色結晶。

熔點：197-199 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.27 (3H, s), 3.55 (2H, t, J=5.1Hz), 3.68 (2H, t, J=5.1Hz), 3.79 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=5.7Hz), 7.15 (2H, t, J=8.7Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 8.38 (1H, s), 10.46 (1H, t, J=5.4Hz), 12.41 (1H, s) .

實施例 C-1

[化學式 55]



1) 根據合成化合物 17-1 之方法，使用 1-胺基甲基環戊醇 羥基乙胺合成化合物 33。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.80 (10H, m) , 3.47 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.80-3.95 (1H, m), 4.30 (1H, dd, $J=14.7, 3.0\text{Hz}$), 4.60 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.17-5.23 (2H, m) , 5.39 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$) , 6.95-7.10 (2H, m) , 7.20-7.40 (5H, m) , 7.58 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$) , 8.41 (1H, s) , 10.40 (1H, s) .

2) 根據相似之方法，使用羥基乙胺合成化合物 33-2。

化合物 33-2)

5-苯甲氧基-4,6-二酮基-2,3,4,6,9,9a-六氫-1-氧雜-3a,8a-二氮-環戊[b]萘-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.48-3.58 (1H, m) , 3.73-3.86 (1H, m) , 3.97-4.10 (2H, m) , 4.20-4.30 (1H, m) , 4.46-4.60 (2H, m) , 4.85 (1H, dd, $J=12.3, 3.5\text{Hz}$), 5.40 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 5.18 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$) , 5.28 (1H, dd, $J=10.2, 3.2\text{Hz}$) , 7.10-7.20 (2H, m) , 7.23-7.40 (5H, m) , 7.50-7.73 (2H, m) , 8.60 (1H, s) , 10.22 (1H, m) .

3) 根據合成實施例 A-1 之方法，使用化合物 33 合成實施例 C-1。

熔點 : $>300^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10-1.60 (10H, m) , 3.25 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.37 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.76 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 4.30 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$) , 4.66 (1H, dd, $J=12.2, 3.8\text{Hz}$) , 5.22 (1H, dd, $J=3.8, 10.4\text{Hz}$) , 6.90-6.96 (2H, m) , 7.10-7.15 (2H, m) , 8.25 (1H, s) , 10.10 (1H, brs) , 11.32 (1H, brs) .

使用相似之方法合成下列化合物。

實施例 C-2)

5-羥基-4,6-二酮基-2,3,4,6,9,9a-六氫-1-氧雜-3a,8a-二氮-環戊[b]萘-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點：272-274 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.59-3.67 (1H, m), 3.72-3.81 (1H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 4.27-4.35 (1H, m), 4.52 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 4.92 (1H, dd, $J=12.3, 12.3\text{Hz}$), 5.27 (1H, dd, $J=3.6, 9.9\text{Hz}$), 7.11-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 8.49 (1H, s), 10.32 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 11.53 (1H, s).

實施例 C-3)

5-羥基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點：259 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.60-1.67 (1H, m), 1.72-1.85 (1H, m), 3.25 (1H, td, $J=12.8, 3.5\text{Hz}$), 3.86-3.93 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J=11.4, 4.2\text{Hz}$), 4.44-4.57 (5H, m), 5.28 (1H, t, $J=3.8\text{Hz}$), 7.13-7.18 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 8.51 (1H, s), 10.36 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 12.47 (1H, s).

實施例 C-4)

5-羥基-1-異丙基-4,6-二酮基-2,3,4,6,9,9a-六氫-1H-1,3a,8a-三氮雜-環戊[b]萘-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：232-234 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, 6.6Hz), 1.14 (3H, d, 6.6Hz),

2.79-3.66 (5H, m) , 3.82 (1H, t, 10.8Hz) , 4.51 (3H, m) ,
4.90 (1H, m) , 7.15 (2H, t, 9.0Hz) , 7.34 (2H, m) , 8.45
(1H, s) , 10.39 (1H, t, 5.4Hz) , 11.60 (1H, s) .

實施例 C-5)

5-羥基-4,6-二酮基-2,3,4,6,9,9a-六氫-1H-1,3a,8a-三氮雜-環
戊[b]萘-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點 : 256-258 °C

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.00-3.55(5H, m) , 3.96(1H, t, 11.4Hz) ,
4.52 (2H, d, 11.7Hz) , 4.76 (2H, m) , 7.16 (2H, t, 8.7Hz) ,
7.35 (2H, m) , 8.48 (1H, s) , 10.42 (1H, t, 5.4Hz) , 11.91
(1H, s) .

實施例 C-6)

5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜
-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點 : 255 °C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.60 (1H, s) , 2.75-3.16 (4H, m) , 4.52
(2H, d, 6.0Hz) , 4.13-4.68 (4H, m) , 7.16 (2H, 9.0Hz, t) ,
7.34 (2H, m) , 10.42 (1H, s) , 10.44 (1H, 6.0Hz, t) , 12.81
(1H, s) .

實施例 C-7)

1- (2-二乙基胺基-乙基) -5-羥基-4,6-二酮基-2,3,4,6,9,9a-
六氫-1H-1,3a,8a-三氮雜-環戊[b]萘-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯
胺

熔點 : 186-187 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.97 (6H, t, 7.2Hz), 2.42-2.91 (10H, m), 3.44-3.87 (5H, m), 4.23 (1H, m), 4.51 (2H, d, 5.7Hz), 5.00 (1H, m), 7.16 (2H, t, 9.0Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 8.43 (1H, s), 10.39 (1H, t, 5.7Hz), 11.81 (1H, s).

實施例 C-8)

1-羥基-2,11-二酮基-2,5,5a,7,8,9,10,11-八氫-6-氧雜-4a,10a-二氮-環庚[b]萘-3-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點: 242-244 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40-2.00 (4H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 4.14-4.23 (1H, m), 4.38-4.41 (1H, m), 4.52 (2H, d, 6.3Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 5.34 (1H, brs), 7.15 (2H, t, 9.0Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 8.50 (1H, s), 10.39 (1H, brs), 12.14 (1H, s).

實施例 C-9)

5-羥基-1-(2-羥基-乙基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.58-1.80 (1H, m), 2.70-3.60 (7H, m), 4.40-4.54 (6H, m), 4.77-4.82 (1H, m), 7.15 (2H, t, 9.0Hz), 7.33-7.38 (2H, m), 8.52 (1H, s), 10.43 (1H, brs), 12.57 (1H, s).

實施例 C-10)

1-羥基-2,11-二酮基-2,5a,6,7,8,9,10,11-八氫-5H-4a,6,10a-三氮雜-環庚[b]萘-3-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點: 256 °C



NMR (DMSO- d_6) δ : 1.47-1.77 (4H, m) , 2.69-2.81 (2H, m) ,
3.34-3.41 (1H, m) , 4.08-4.12 (1H, m) , 4.26-4.40 (2H, m) ,
4.52 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$) , 7.15 (2H, t, 8.8Hz) , 7.33-7.36 (2H,
m) , 8.43 (1H, s) , 10.46 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 12.68 (1H, s) .

實施例 C-11)

5-羥基-1-(2-甲氧基-乙基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-
八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點 : 147 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.56-1.74 (2H, m) , 2.53-2.58 (1H, m) ,
2.66-3.10 (4H, m) , 3.18 (3H, s) , 3.41-3.39 (2H, m) ,
4.37-4.52 (5H, m) , 4.73-4.80 (1H, m) , 7.15 (2H, t, 8.8Hz) ,
7.33-7.37 (2H, m) , 8.56 (1H, s) , 10.40 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) ,
12.62 (1H, s) .

實施例 C-12)

5-羥基-1-(2-異丙氧基-乙基)-6,10-二酮基
-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯
甲基醯胺

熔點 : 151 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.02 (6H, dd, $J=4.0, 6.0\text{Hz}$) , 1.56-1.67
(2H, m) , 2.53-2.58 (1H, m) , 2.74-3.04 (4H, m) , 3.18
(3H, s) , 3.41-3.52 (3H, m) , 4.41-4.59 (5H, m) , 4.79-4.83
(1H, m) , 7.15 (2H, t, 8.8Hz) , 7.34-7.36 (2H, m) , 8.58
(1H, s) , 10.40 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 12.56 (1H, s) .

實施例 C-13)

5-羥基-3,3-二甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-
氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：275-277 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.97 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.00-3.18
(3H, m), 4.45-4.56 (5H, m), 5.16 (1H, s), 7.15 (2H, t,
 $J=9\text{Hz}$), 7.35 (2H, dd, $J=5.4\text{Hz}$, 8.7Hz), 8.51 (1H, s), 10.36
(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 12.4 (1H, s).

實施例 C-14)

1-環己基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫
-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸-4-氟-苯甲基醯胺

熔點：275-277°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.22-1.70 (2H, m), 2.50-3.02 (3H, m),
4.45 (4H, m), 4.52 (2H, s), 4.78 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 7.16
(2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35 (2H, dd, $J=5.7\text{Hz}$, 8.4Hz), 8.62
(1H, s), 10.52 (1H, s), 12.55 (1H, s).

實施例 C-15)

5-羥基-1-異丙基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫
-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸-4-氟-苯甲基醯胺

熔點：220°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.94 (6H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 1.53-1.67 (2H,
m), 2.92-3.30 (3H, m), 4.32-4.40 (4H, m), 4.52 (2H, d,
 $J=5.7\text{Hz}$), 4.89 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 7.16 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$),
7.35 (2H, dd, $J=6.3\text{Hz}$, 9.0Hz), 8.61 (1H, s), 10.46 (1H,
s), 12.55 (1H, s).



實施例 C-16)

5- 羥基 -3,3- 二甲基 -6,10- 二酮基 -1,2,3,4,6,9,9a,10- 八氫
-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：280℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, s) , 0.93 (3H, s) , 2.59-3.15
(6H, m) , 4.09-4.57 (6H, m) , 7.14 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.34
(2H, dd, $J=5.4\text{Hz}$, 8.4Hz) , 8.42 (1H, s) , 10.46 (1H, s) ,
12.77 (1H, s) .

實施例 C-17)

5- 羥基 -1- (2- 嗎啉 -4- 基 -2- 酮基 - 乙基) -6,10- 二酮基
-1,2,3,4,6,9,9a,10- 八氫 -1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯
甲基醯胺

熔點：140℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.60 (2H, m) , 2.91-3.62 (13H, m) , 4.41
(2H, m) , 4.51 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$) , 4.80 (2H, m) , 7.15 (2H,
t, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.34 (2H, m) , 8.44 (1H, s) , 10.43 (1H, s) ,
12.54 (1H, s) .

實施例 C-18

1- (3- 乙醯基胺基 - 丙基) -5- 羥基 -6,10- 二酮基
-1,2,3,4,6,9,9a,10- 八氫 -1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯
甲基醯胺

熔點：177-178℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.74 (3H, s) , 1.49-2.98 (9H, m) , 3.60
(1H, s) , 4.25-4.65 (7H, m) , 7.14 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.34



(2H, m) , 7.71 (1H, s) , 8.26 (1H, s) , 10.60 (1H, s) .

實施例 C-19)

1- 二 甲 基 胺 甲 醯 基 甲 基 -5- 羥 基 -6,10- 二 酮 基
-1,2,3,4,6,9,9a,10-八 氫 -1,4a,8a-三 氮 雜 -蒽 -7-羧 酸 4-氟 -苯
甲 基 醯 胺

熔 點 : 190℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.60 (2H, m) , 2.76 (3H, s) , 2.83 (3H, s) , 2.90-3.59 (5H, s) , 4.40 (2H, m) , 4.51 (2H, d, 5.7Hz) , 4.80 (1H, d, $d=14.4$ Hz) , 4.98 (1H, s) , 7.16 (2H, t, $J=8.4$ Hz) , 7.34 (2H, m) , 8.54 (1H, s) , 10.42 (1H, s) .

實施例 C-20)

5- 羥 基 -1- (3- 甲 磺 醯 基 胺 基 - 丙 基) -6,10- 二 酮 基
-1,2,3,4,6,9,9a,10-八 氫 -1,4a,8a-三 氮 雜 -蒽 -7-羧 酸 4-氟 -苯
甲 基 醯 胺

熔 點 : 176℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.54-1.75 (4H, m) , 2.80 (3H, s) , 2.30-3.04 (8H, m) , 4.45 (2H, m) , 4.52 (2H, d, $J=5.6$ Hz) , 4.75 (1H, d, $J=13.2$ Hz) , 6.91 (1H, t, $J=5.6$ Hz) , 7.16 (2H, t, $J=8.8$ Hz) , 7.36 (2H, m) , 8.61 (1H, s) , 10.41 (1H, t, $J=5.6$ Hz) , 12.58 (1H, s) .

實施例 C-21)

5- 羥 基 -2- 甲 基 -6,10- 二 酮 基 -3,4,6,9,9a,10-六 氫 -2H-1-氧 雜
-4a,8a-二 氮 雜 蒽 -7-羧 酸 4-氟 苯 甲 基 醯 胺

NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, d, $J=6.0$ Hz) , 1.55-1.78 (2H, m) ,

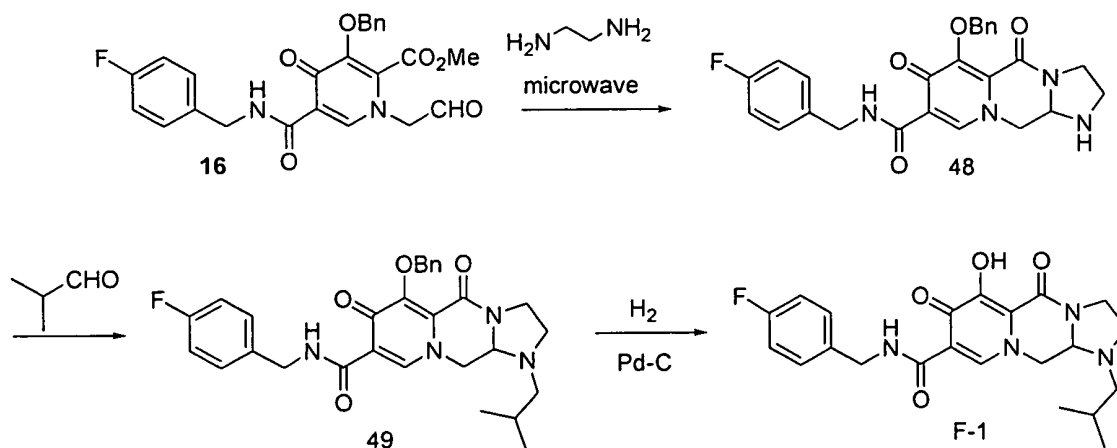


3.11(1H, td, J=12.9, 3.7Hz), 3.89-4.00(1H, m), 4.16(1H, dd, J=13.8, 3.9Hz), 4.34(1H, dd, J=13.8, 3.9Hz), 4.60(2H, d, J=6.0Hz), 4.71(1H, ddd, J=13.5, 4.8, 1.8Hz), 5.08(1H, t, J=3.9Hz), 6.96-7.04(2H, m), 7.26-7.35(2H, m), 8.32(1H, s), 10.41(1H, br s), 12.41(1H, br s) .

實施例 F-1)

5-羥基-1-異丁基-4,6-二酮基-2,3,4,6,9,9a-六氫-1H-1,3a,8a-三氮雜環戊[b]萘-7-羧酸-4-氟苯甲基醯胺

[化學式 59]



1) 根據合成化合物 17-1 之方法，自化合物 16 (600mg) 獲得化合物 48 之粗製經純化的產物 (503mg)，產率 82%。

2) 在含化合物 48 (100mg, 0.22mmol)、異丁醛 (39 μ l, 0.432mmol) 及乙酸 (25 μ l, 0.432mmol) 之二氯甲烷 (4ml) 溶液中，在冰冷下添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (92mg, 0.432mmol)，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。此外，添加異丁醛 (20 μ l) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (46mg)，並將混合物攪拌 30 分鐘。在反應溶液中添加水，以氯仿萃取，且有機

層以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，乾燥之後，在減壓下蒸發去除溶劑，並以矽凝膠管柱層析純化，獲得化合物 49 (87mg) 之無色結晶，產率 78%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.72-1.86 (1H, m), 2.25-2.41 (2H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J=9.9, 2.7\text{Hz}$), 4.16-4.22 (1H, m), 4.57 (1H, dd, $J=15.3, 5.1\text{Hz}$), 4.64 (1H, dd, $J=14.7, 5.1\text{Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.38 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 6.96-7.05 (2H, m), 7.28-7.36 (5H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 8.40 (1H, s), 10.44 (1H, br s) .

3) 根據實施例 B-1 步驟 17) 之方法，自化合物 49 (81mg) 獲得化合物 F-1 (43mg)，產率 64%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.90 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.75-1.84 (1H, m), 2.24-2.39 (1H, m), 2.39-2.54 (2H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 4.19-4.23 (1H, m), 4.52 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.94-4.99 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 8.45 (1H, s), 10.37 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 11.74 (1H, s) .

根據實施例 F-1 相同方法，合成下列實施例化合物 F-2 至 F-63。

實施例 F-2)

5- 羥基 -1- 異丁基 -6,10- 二酮基 -1,2,3,4,6,9,9a,10- 八氫

-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點：146-148°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.63 (3H, d, J=6.6Hz), 0.79 (3H, d, J=6.6Hz), 1.56-1.66 (2H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 2.41-2.54 (2H, m), 2.96-3.06 (2H, m), 4.41-4.59 (5H, m), 4.76-4.81 (1H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.61 (1H, s), 10.40 (1H, d, J=5.8Hz), 12.56 (1H, s).

實施例 F-3)

1-環丙基甲基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫
-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：182-184°C

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.06 (2H, m), 0.43 (2H, d, 8.4Hz), 0.80 (1H, m), 1.66 (2H, m), 2.28-3.30 (4H, m), 4.40-4.50 (4H, m), 4.52 (2H, d, 6.0Hz), 4.78 (2H, m), 7.15 (2H, t, 8.7Hz), 7.34 (2H, m), 8.55 (1H, s), 10.47 (1H, s), 12.55 (1H, s).

實施例 F-4)

1-環戊基甲基-5-羥基-6,1-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫
-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：184-185°C

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.88-2.10 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.95-3.28 (2H, m), 4.38-4.53 (6H, m), 4.82 (1H, m), 7.15 (2H, t, 9.0Hz), 7.34 (2H, m), 8.57 (1H, s), 10.42 (1H,

s), 12.45 (1H, s) .

實施例 F-5)

5-羥基-1-(4-甲基硫烷基苯甲基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

(DMSO- d_6) δ : 1.51-1.56 (1H, m), 1.69-1.74 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.55-2.62 (1H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.93 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 4.45-4.53 (4H, m), 4.58 (1H, s), 4.83 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 7.11-7.19 (6H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 8.34 (1H, s), 10.38 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 12.58 (1H, s) .

實施例 F-6)

1-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

(DMSO- d_6) δ : 1.56-1.59 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.37-2.45 (1H, m), 2.76-2.80 (1H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.87 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 4.40-4.55 (5H, m), 4.97 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.56 (1H, s), 10.39 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 12.46 (1H, s) .

實施例 F-7)

5-羥基-1-(3-甲氧基苯甲基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

(DMSO- d_6) δ : 1.52-1.57 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m),

2.60-2.68 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m),
 3.36 (1H, d, J=14.0Hz), 3.61 (3H, s), 3.91 (1H, d,
 J=14.0Hz), 4.45-4.52 (4H, m), 4.58 (1H, s), 4.76 (1H,
 d, J=14.8Hz), 6.68-6.73 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=7.6Hz),
 7.13-7.19 (3H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.17 (1H, s), 10.38
 (1H, t, J=6.0Hz), 12.57 (1H, s).

實施例 F-8)

5-羥基-1-(4-甲磺醯基苯甲基)-6,10-二酮基
 -1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲
 基醯胺

(DMSO-d₆) δ: 1.54-1.58 (1H, m), 1.74-1.80 (1H, m),
 2.67-1.74 (1H, m), 2.83-2.87 (1H, m), 3.05-3.12 (1H, m),
 3.18 (3H, s), 3.52 (1H, d, J=14.8Hz), 4.09 (1H, d,
 J=14.8Hz), 4.46-4.52 (4H, m), 4.67 (1H, s), 4.73 (1H,
 d, J=14.8Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.46
 (2H, m), 7.80 (2H, d, J=8.0Hz), 8.17 (1H, s), 10.37
 (1H, t, J=5.8Hz), 12.59 (1H, s).

實施例 F-9)

5-羥基-1-(6-甲氧基吡啶-3-基甲基)-6,10-二酮基
 -1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲
 基醯胺

(DMSO-d₆) δ: 1.51-1.56 (1H, m), 1.71-1.77 (1H, m),
 2.58-2.66 (1H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m),
 3.38 (1H, d, J=13.6Hz), 3.78 (3H, s), 3.87 (1H, d,



$J=13.6\text{ Hz}$), 4.45-4.52 (4H, m), 4.60 (1H, s), 4.82 (1H, d, $J=13.6\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.12-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.37 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 12.58 (1H, s).

實施例 F-10)

5-羥基-1-異丁基-3,3-二甲基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

(DMSO- d_6) δ : 0.64 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 0.82 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.59-1.67 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.11-2.15 (1H, m), 2.51-2.57 (1H, m), 2.67 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 2.77 (1H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 4.13 (1H, s), 4.21 (1H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 4.47-4.59 (3H, s), 4.80 (1H, dd, $J=14.4, 2.8\text{ Hz}$), 7.14-7.19 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 8.66 (1H, s), 10.41 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 12.44 (1H, s).

實施例 F-11)

5-羥基-1,3,3-三甲基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

(DMSO- d_6) δ : 0.89 (6H, s), 2.14-2.18 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.54-2.58 (1H, m), 2.74-2.78 (1H, s), 3.88 (1H, s), 4.21 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 4.45-4.53 (3H, m), 4.72-4.76 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.64 (1H, s), 10.40 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 12.46 (1H, s).

實施例 F-12)

4-[7-(4-氟苯甲基胺甲醯基)-5-羥基-6,10-二氧基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1,4a,8a-三氮雜蒽-1-基]丁酸 乙酯
(CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 1.70-1.79 (1H, m), 1.86-2.00 (1H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 2.46-2.57 (1H, m), 2.61-2.77 (2H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.27-4.34 (2H, m), 4.57-4.63 (3H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 6.95-7.03 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 8.36 (1H, s), 10.48 (1H, t, J=4.8Hz), 12.50 (1H, s).

實施例 F-13)

1-(3-二甲基胺甲醯基丙基)-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

(CDCl₃) δ: 1.62-1.82 (3H, m), 1.83-2.00 (1H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.07-3.14 (1H, m), 4.23-4.30 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=6.0Hz), 4.68 (1H, dd, J=13.2, 4.5Hz), 5.12 (1H, d, J=12.6Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 8.42 (1H, s), 10.54 (1H, t, J=5.4Hz), 12.51 (1H, s).

實施例 F-14)

5-羥基-1-(4-嗎啉-4-基-4-酮基丁基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

(CDCl₃) δ: 1.61-1.83 (3H, m), 1.84-2.00 (1H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.75-2.95



(2H, m) , 3.09-3.15 (1H, m) , 3.37 (2H, t, J=4.8Hz) ,
 3.61-3.66(6H, m), 4.26-4.32(2H, m), 4.59(2H, d, J=5.7Hz),
 4.68(1H, dd, J=13.2, 4.5Hz), 4.95-5.01(1H, m), 6.95-7.03
 (2H, m) , 7.28-7.35 (2H, m) , 8.40 (1H, s) , 10.52 (1H,
 t, J=5.7Hz) , 12.51 (1H, s) .

實施例 F-15)

5-羥基 -1-甲基 -6,10-二酮基 -1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫 -1,4a,8a-
 三氮雜蒽 -7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點 : 252-253°C

(DMSO-d₆) δ : 1.56-1.75 (2H, m) , 2.22 (3H, s) , 2.50-2.55
 (1H, m) , 2.90-3.10 (2H, m) , 4.17 (1H, brs) , 4.39-4.42
 (2H, m) , 4.52 (2H, d, J=6.0Hz) , 4.74-4.78 (1H, m) ,
 7.13-7.17 (2H, m) , 7.33-7.37 (2H, m) , 8.61 (1H, s) , 10.40
 (1H, t, J=6.0Hz) , 12.54 (1H, s) .

實施例 F-16)

5-羥基 -6,10-二酮基 -1-硫基苯 -3-基甲基 -1,2,3,4,6,9,9a,10-
 八氫 -1,4a,8a-三氮雜蒽 -7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點 : 242-243°C

(DMSO-d₆) δ : 1.52-1.73 (2H, m) , 2.59-2.62 (1H, m) ,
 2.87-3.03 (2H, m) , 3.52 (1H, d, J=13.6Hz) , 3.90 (1H, d,
 J=14.4Hz) , 4.40-4.56 (5H, m) , 4.83-4.90 (1H, m) , 6.92
 (1H, d, J=5.2Hz) , 7.13-7.17 (2H, m) , 7.28-7.37 (3H, m) ,
 7.42-7.44 (1H, m) , 8.46 (1H, s) , 10.39 (1H, t, J=6.0Hz) ,
 12.58 (1H, s) .



實施例 F-17)

5-羥基-6,10-二酮基-1-噻唑-2-基甲基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八
氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點 214-215°C

(DMSO- d_6) δ : 1.54-1.72 (2H, m), 2.75-2.81 (1H, m),
2.95-3.07 (2H, m), 3.80 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 4.37 (1H, d,
 $J=16.4\text{Hz}$), 4.44-4.51 (4H, m), 4.69 (1H, brs), 4.89-4.93
(1H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.55
(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.37 (1H, s),
10.36 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 12.50 (1H, s).

實施例 F-18)

5-羥基-(3-甲基硫烷基-丙基)-6,10-二酮基
-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲
基醯胺

熔點: 162-164°C

(DMSO- d_6) δ : 1.50-1.82 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.32-2.44
(3H, m), 2.60-2.82 (2H, m), 3.00-3.14 (2H, m), 4.37-4.59
(5H, m), 4.75-4.79 (1H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.33-7.35
(2H, m), 8.60 (1H, s), 10.40 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 12.57
(1H, s).

實施例 F-19)

5-羥基-6,10-二酮基-1-吡啶-4-基甲基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八
氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點: 180-183°C



(DMSO- d_6) δ : 1.52-1.76 (2H, m) , 2.62-2.80 (2H, m) , 3.01-3.07 (1H, m) , 3.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$) , 4.05 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$) , 4.49-4.50 (4H, m) , 4.64 (1H, brs) , 4.78-4.81 (1H, m) , 7.12-7.21 (4H, m) , 7.32-7.36 (2H, m) , 8.33 (1H, s) , 8.42 (2H, d, $J=4.4\text{Hz}$) , 10.39 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 12.55 (1H, s) .

實施例 F-20)

1-環己基甲基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點 : 201-202°C

(DMSO- d_6) δ : 0.56-0.59 (1H, m) , 0.87-0.84 (1H, m) , 1.02-1.13 (3H, m) , 1.23-1.29 (1H, m) , 1.49-1.70 (6H, m) , 1.92-1.97 (1H, m) , 2.52-2.55 (1H, m) , 2.96-3.03 (2H, m) , 4.40-4.43 (3H, m) , 4.52 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$) , 4.73-4.77 (1H, m) , 7.12-7.16 (2H, m) , 7.32-7.36 (2H, m) , 8.59 (1H, s) , 10.40 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$) , 12.58 (1H, s) .

實施例 F-21)

5-羥基-6,10-二酮基-1-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點 : 216-219°C

(DMSO- d_6) δ : 1.52-1.76 (2H, m) , 2.66-2.80 (1H, m) , 2.90-3.07 (2H, m) , 3.67 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$) , 4.01 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$) , 4.37-4.97 (4H, m) , 4.62 (1H, brs) , 4.85-4.88 (1H, m) , 7.07-7.25 (4H, m) , 7.33-7.36 (2H, m) , 7.64-7.68



(1H, m), 8.26(1H, s), 8.45(1H, s), 10.36(1H, t, J=6.0Hz),
12.57 (1H, s) .

實施例 F-22)

1- (2-乙基-丁基) -5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-
八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點 : 137-140°C

(DMSO-d₆) δ : 0.62(3H, t, J=7.2Hz), 0.77(3H, t, J=7.2Hz),
0.99-1.30(5H, m), 1.57-1.71(2H, m), 1.97-2.02(1H, m),
2.44-2.58(2H, m), 3.02-3.32(2H, m), 4.34-4.57(5H, m),
4.78-4.82(1H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.32-7.36(2H, m),
8.60 (1H, s), 10.39 (1H, t, J=5.2Hz), 12.54 (1H, s) .

實施例 F-23)

5-羥基-1- (2-嗎啉-4-基乙基) -6,10-二酮基
-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜蒽-7-羧酸 4-氟苯甲
基醯胺

熔點 : 254-256°C

(DMSO-d₆) δ : 1.55-1.68 (2H, m), 2.28-2.39 (8H, m),
2.59-2.65(1H, m), 2.82-3.09(3H, m), 3.33-3.58(5H, m),
4.34-4.50 (3H, m), 4.52 (2H, d, J=5.2Hz), 4.79-4.84 (1H,
m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.52 (1H, s),
10.45 (1H, t, J=5.2Hz), 12.55 (1H, s) .

實施例 F-24)

1-羥基-6-甲基-2,11-二酮基-2,5a,6,7,8,9,10,11-八氫
-5H-4a,6,10a-三氮雜-環庚[b]萘-3-羧酸 4-氟苯甲基醯胺



熔點：255℃

(DMSO- d_6) δ : 1.48-1.55(1H, m), 1.67-1.80(3H, m), 2.29(3H, s), 2.75-2.80(2H, m), 3.23-3.31(1H, m), 4.07-4.09(1H, m), 4.36-4.40(1H, m), 4.45-4.59(3H, m), 4.68-4.69(1H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.30-7.37(2H, m), 8.50(1H, s), 10.42(1H, t, J=6.0Hz), 12.42(1H, s).

實施例 F-25)

1-羥基-6-異丁基-2,11-二酮基-2,5a,6,7,8,9,10,11-八氫-5H-4a,6,10a-三氮雜-環庚[b]萘-3-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點：221-223℃

DMSO- d_6) δ : 0.81(3H, d, J=6.8Hz), 0.84(3H, d, J=6.4Hz), 1.45-1.78(5H, m), 2.36-2.54(2H, m), 2.27-2.93(2H, m), 3.17-3.23(1H, m), 4.03-4.06(1H, m), 4.32-4.56(4H, m), 4.82-4.85(1H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.30-7.37(2H, m), 8.48(1H, s), 10.42(1H, t, J=6.0Hz), 12.53(1H, s).

實施例 F-26)

6-環丙基甲基-1-羥基-2,11-二酮基-2,5a,6,7,8,9,10,11-八氫-5H-4a,6,10a-三氮雜-環庚[b]萘-3-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點：213℃

DMSO- d_6) δ : 0.15-0.26(2H, m), 0.46-0.48(2H, m), 0.86-1.06(1H, m), 1.45-1.75(4H, m), 2.45-2.65(1H, m), 2.68-2.83(1H, m), 2.91-2.98(2H, m), 3.17-3.26(1H, m), 4.08-4.14(1H, m), 4.43-4.45(2H, m), 4.54(2H, d, J=5.6Hz), 4.89-4.91(1H, m), 7.15-7.19(2H, m), 7.35-7.39(2H, m),



8.50 (1H, s), 10.47 (1H, t, J=6.0Hz), 12.52 (1H, s).

實施例 F-27)

1-呋喃-2-基甲基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八
氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點：193-197°C

DMSO-d₆) δ: 1.67 (2H, m), 2.61 (1H, s), 2.93 (2H, m),
3.75 (1H, d, J=14.8Hz), 3.84 (1H, d, J=14.8Hz), 4.34-4.47
(3H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 4.96 (1H, d, J=14.8Hz),
6.36 (2H, s), 7.16 (2H, t, J=8.8Hz), 7.35 (2H, m), 7.59
(1H, s), 8.97 (1H, s), 10.43 (1H, s), 12.51 (1H, s).

實施例 F-28)

1-(4-二甲基胺基-苯甲基)-5-羥基-6,10-二酮基
-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟苯
甲基醯胺

熔點：221-223°C

DMSO-d₆) δ: 1.55-1.99 (2H, m), 2.87 (6H, s), 2.87-3.06
(4H, m), 3.80 (1H, d, J=14.0Hz), 4.50 (5H, m), 4.83
(1H, d, J=14.0Hz), 6.58 (2H, d, J=9.6Hz), 6.98 (2H, d,
J=8.8Hz), 7.15 (2H, t, J=8.8Hz), 7.35 (2H, m), 8.31 (1H,
s), 10.39 (1H, s), 12.58 (1H, s).

實施例 F-29)

5-羥基-6,10-二酮基-1-(4-三氟甲基-苯甲基)
-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟苯
甲基醯胺



熔點：273-277℃

DMSO- d_6) δ : 1.52-1.70 (2H, m), 2.63-3.04 (3H, m), 3.50 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.54 (5H, m), 4.79 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (2H, m), 7.55 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.22 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.56 (1H, s).

實施例 F-30)

5-羥基-6,10-二酮基-1-吡啶-3-基甲基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點：210-212℃

DMSO- d_6) δ : 1.51-1.76 (2H, m), 2.63 (1H, t, $J=12.8\text{Hz}$), 2.80 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.07 (1H, t, $J=12.8\text{Hz}$), 3.44 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.47 (4H, m), 4.62 (1H, s), 4.84 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 7.16 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.41 (1H, s), 12.57 (1H, s).

實施例 F-31)

1- (2-氯-6-氟-苯甲基)-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟苯甲基醯胺

熔點：213-215℃

DMSO- d_6) δ : 1.58 (2H, 2H), 2.55-3.09 (3H, m), 3.45 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 4.16 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 4.40-4.58 (4H, m), 5.12 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 7.15-7.38 (7H, m), 8.66 (1H, s),



10.41 (1H, t, J=6.4 Hz) , 12.46 (1H, s) .

實施例 F-32)

5- 羥基 -1- (4- 甲氧基 - 苯 甲 基) -6,10- 二 酮 基
-1,2,3,4,6,9,9a,10- 八 氫 -1,4a,8a- 三 氮 雜 - 蔥 -7- 羧 酸 4- 氟 苯
甲 基 醯 胺

熔 點 : 191-193°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.50-1.77(2H, m) , 2.58-3.06(3H, m) ,
3.68(3H, s) , 3.88(1H, d, J=13.6 Hz) , 4.41-4.55(4H, m) ,
4.80(2H, d, J=14.4 Hz) , 6.80(2H, d, J=8.8 Hz) , 7.09(2H,
d, J=8.4 Hz) , 7.15(2H, t, J=8.8 Hz) , 7.35(2H, m) , 8.28
(1H, s) , 10.48(1H, s) , 12.58(1H, s) .

實施例 F-33)

1- (3,5- 雙 - 三 氟 甲 基 - 苯 甲 基) -5- 羥 基 -6,10- 二 酮 基
-1,2,3,4,6,9,9a,10- 八 氫 -1,4a,8a- 八 氫 -1,4a,8a- 三 氮 雜 - 蔥 -7-
羧 酸 4- 氟 苯 甲 基 醯 胺

熔 點 : 275-277°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.58-1.88(2H, m) , 2.51-3.14(3H, m) ,
3.33-4.10(3H, m) , 4.51(2H, m) , 4.73(1H, m) , 7.15(2H,
m) , 7.34(2H, m) , 7.82-7.93(4H, m) , 10.31(1H, s) , 12.57
(1H, s) .

實施例 F-34)

1- (4- 二 乙 基 胺 基 - 苯 甲 基) -5- 羥 基 -6,10- 二 酮 基
-1,2,3,4,6,9,9a,10- 八 氫 -1,4a,8a- 三 氮 雜 - 蔥 -7- 羧 酸 4- 氟 苯
甲 基 醯 胺



熔點：182℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.04 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.50-1.69 (2H, m), 2.55-3.05 (3H, m), 3.26 (4H, q, $J=7.2$ Hz), 3.80 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 4.44-4.57 (4H, m), 4.91 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 6.52 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.35 (2H, m), 8.46 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.60 (1H, s).

實施例 F-35)

5-羥基-1-((E)-2-甲基-丁-2-烯基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：175-177℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.35 (3H, s), 1.51 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.52-1.69 (3H, m), 2.60-3.15 (3H, m), 4.31-4.52 (5H, m), 4.67-4.76 (1H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 7.15 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.28-7.43 (2H, m), 8.46 (1H, s), 10.39 (1H, brs), 12.60 (1H, s).

實施例 F-36)

1-(3-二甲基胺基-2-甲基-丙基)-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.63-0.68 (2H, m), 1.57-1.82 (3H, m), 2.11-2.49 (10H, m), 2.98-3.11 (2H, m), 4.41-4.54 (5H, m), 4.73-4.80 (1H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m),



8.58 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.57 (1H, s).

實施例 F-37)

1-(3,3-二甲基-丁基)-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：175-177°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.19-1.36 (2H, m), 1.57-1.70 (2H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 2.51-2.69 (2H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 4.42-4.54 (5H, m), 4.78 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 8.63 (1H, s), 10.39 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 12.56 (1H, s).

實施例 F-38)

1-乙基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：221°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.94 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.56-1.71 (2H, m), 2.45-2.50 (1H, m), 2.59-2.76 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 4.40-4.44 (3H, m), 4.52 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.77-4.82 (1H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 8.62 (1H, s), 10.41 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 12.59 (1H, s).

實施例 F-39)

5-羥基-6,10-二酮基-1-(2-酮基-丙基)-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：244-246°C



NMR (DMSO- d_6) δ : 1.54-1.61 (1H, m) , 1.67-1.76 (1H, m) ,
2.22 (3H, s) , 2.50-2.56 (1H, m) , 2.91-3.02 (2H, m) , 4.18
(1H, s) , 4.38-4.45 (2H, m) , 4.52 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$) , 4.76
(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$) , 7.13-7.18 (2H, m) , 7.34-7.37 (2H, m) ,
8.61 (1H, s) , 10.40 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 12.54 (1H, s) .

實施例 F-40)

5-羥基-6,10-二酮基-1-(4,4,4-三氟-丁基)-1,2,3,4,6,9,9a,10-
八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點 : 220°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.53-1.62 (2H, m) , 1.67-1.75 (1H, m) ,
2.07-2.18 (2H, m) , 2.40-2.47 (1H, m) , 2.64-2.78 (2H, m) ,
2.96-3.04 (2H, m) , 4.42-4.49 (2H, m) , 4.53 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$) ,
4.74 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$) , 7.13-7.17 (2H, m) , 7.33-7.37 (2H,
m) , 8.61 (1H, s) , 10.40 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 12.57 (1H, s) .

實施例 F-41)

5-羥基-1-(3-甲基-丁基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-
八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點 : 151°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.78 (6H, dd, $J=7.6, 16.2\text{Hz}$) , 1.21-1.28
(2H, m) , 1.41-1.48 (1H, m) , 1.56-1.71 (2H, m) , 2.22-2.31
(1H, m) , 2.51-2.59 (1H, m) , 2.66-2.73 (1H, m) , 2.96-3.05
(2H, m) , 4.41-4.55 (5H, m) , 4.80 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$) ,
7.13-7.18 (2H, m) , 7.33-7.37 (2H, m) , 8.64 (1H, s) , 10.40
(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 12.57 (1H, s) .



實施例 F-42)

5-羥基-1-異丁基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫
-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲基醯胺

熔點：180-182℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.62 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 0.78 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.55-1.69 (3H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.97-3.08 (2H, m), 4.39-4.46 (3H, m), 4.59-4.64 (2H, m), 4.75-4.81 (1H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 8.59 (1H, s), 10.44 (1H, s), 12.57 (1H, s).

實施例 F-43)

1-環丙基甲基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫
-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲基醯胺

熔點：189-192℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.00-0.10 (2H, m), 0.35-0.41 (2H, m), 0.70-0.77 (1H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.67-2.85 (1H, m), 2.91-2.99 (1H, m), 4.30-4.41 (2H, m), 4.48-4.52 (2H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 8.52 (1H, s), 10.30 (1H, s), 12.26 (1H, s).

實施例 F-44)

1-呋喃-2-基甲基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八
氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲基醯胺

熔點：190-192℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.56-1.68 (2H, m), 2.54-2.63 (1H, m),



2.89-2.99(2H, m), 3.80(2H, dd, $J=18.4, 33.2\text{Hz}$), 4.37-4.51
 (3H, m), 4.62(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.97(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$),
 6.39 (2H, s), 7.18-7.22 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m),
 7.48-7.51(1H, m), 7.58(1H, s), 8.64(1H, s), 10.45(1H,
 t, $J=6.0\text{Hz}$), 12.55 (1H, s) .

實施例 F-45)

5-羥基-6,10-二酮基-1-噻唑-2-基甲基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八
 氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲基醯胺

熔點 : 217-219°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.59-1.74(2H, m), 2.76-2.83(1H, m),
 2.97-3.08 (2H, m), 3.90 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 4.36 (1H, d,
 $J=16.0\text{Hz}$), 4.45-4.69 (5H, m), 4.89 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$),
 7.18-7.22(1H, m), 7.28-7.31(1H, m), 7.47-7.53(1H, m),
 7.54 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.34 (1H,
 s), 10.40 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 12.52 (1H, s) .

實施例 F-46)

5-羥基-6,10-二酮基-1-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八
 氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲基醯胺

熔點 : 190-193°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.54-1.61(1H, m), 1.69-1.75(1H, m),
 2.66-2.74 (1H, m), 2.91-3.08 (2H, m), 3.68 (1H, d,
 $J=14.4\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.40-4.67 (5H, m),
 4.85(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 7.16-7.35(3H, m), 7.46-7.52(1H,
 m), 7.61-7.69(1H, m), 8.20(1H, s), 8.43-8.47(1H, m),

10.41 (1H, d, J=6.0Hz) , 12.58 (1H, s) .

實施例 F-47)

5- 羥基 -1- 異丁基 -6,10- 二酮基 -1,2,3,4,6,9,9a,10- 八氫
-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

熔點 : 194℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.62 (3H, d, J=6.4Hz) , 0.78 (3H, d, J=6.4Hz) , 1.55-1.69 (3H, m) , 1.93-1.99 (1H, m) , 2.97-3.08 (2H, m) , 4.39-4.46 (3H, m) , 4.50-4.59 (2H, m) , 4.77 (1H, d, J=14.4Hz) , 7.03-7.09 (1H, m) , 7.20-7.28 (1H, m) , 7.36-7.43 (1H, m) , 8.59 (1H, s) , 10.39 (1H, s) , 12.56 (1H, s) .

實施例 F-48)

1-環丙基甲基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫
-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

熔點 : 169-171℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.00-0.10 (2H, m) , 0.42-0.44 (2H, m) , 0.77-0.81 (1H, m) , 1.59-1.74 (2H, m) , 2.27-2.32 (1H, m) , 2.62-2.72 (1H, m) , 3.05-3.12 (1H, m) , 4.30-4.58 (5H, m) , 4.69 (1H, d, J=14.8Hz) , 7.03-7.11 (1H, m) , 7.22-7.26 (1H, m) , 7.37-7.40 (1H, m) , 8.62 (1H, s) , 10.40 (1H, t, J=6.0Hz) , 12.57 (1H, s) .

實施例 F-49)

1-呋喃-2-基甲基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八
氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺



熔點：186-188℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.55-1.68 (2H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 3.80 (2H, dd, $J=15.6, 34.8$ Hz), 4.36-4.56 (5H, m), 4.97 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.39 (2H, s), 7.05-7.08 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 10.38 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 12.53 (1H, s).

實施例 F-50)

5-羥基-6,10-二酮基-1-噻唑-2-基甲基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

熔點：168-170℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.59-1.74 (2H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 2.97-3.08 (2H, m), 3.89 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.44-4.55 (4H, m), 4.69 (1H, s), 4.89 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 8.34 (1H, s), 10.35 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 12.50 (1H, s).

實施例 F-51)

5-羥基-6,10-二酮基-1-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

熔點：200-203℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.54-1.61 (1H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.91-3.09 (2H, m), 3.72 (1H, d,



$J=14.4\text{ Hz}$) , 4.07 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$) , 4.44-4.54 (4H, m) ,
 4.70 (1H, s) , 4.82 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$) , 7.04-7.10 (1H, m) ,
 7.21-7.42 (4H, m) , 7.74-7.80 (1H, m) , 8.17 (1H, s) ,
 8.47-8.49 (1H, m) , 10.35 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$) , 12.57 (1H, s) .

實施例 F-52)

1- 羥基 -6- 甲基 -2,11- 二 酮 基 -2,5a,6,7,8,9,10,11- 八 氫
 -5H-4a,6,10a-三 氮 雜 -環 庚 [b] 萘 -3- 羧 酸 3- 氯 -2- 氟 -苯 甲 基
 醯 胺

熔 點 : 230-231°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.47-1.53 (1H, m) , 1.62-1.78 (3H, m) ,
 2.29 (3H, s) , 2.77-2.81 (2H, m) , 4.05-4.10 (1H, m) ,
 4.35-4.40 (1H, m) , 4.54-4.64 (3H, m) , 4.70 (1H, s) ,
 7.18-7.22 (1H, m) , 7.30-7.34 (1H, m) , 7.47-7.52 (1H, m) ,
 8.49 (1H, s) , 10.47 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$) , 12.44 (1H, s) .

實施例 F-53)

1- 羥基 -6- 異 丁 基 -2,11- 二 酮 基 -2,5a,6,7,8,9,10,11- 八 氫
 -5H-4a,6,10a-三 氮 雜 -環 庚 [b] 萘 -3- 羧 酸 3- 氯 -2- 氟 -苯 甲 基
 醯 胺

熔 點 : 215-216°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.83 (6H, dd, $J=6.8, 13.6\text{ Hz}$) , 1.45-1.80
 (5H, m) , 2.36-2.41 (1H, m) , 2.77-2.93 (2H, m) , 3.17-3.24
 (1H, m) , 4.02-4.09 (1H, m) , 4.32-4.40 (2H, m) , 4.61
 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$) , 4.82-4.84 (1H, m) , 7.18-7.22 (1H, m) ,
 7.30-7.33 (1H, m) , 7.48-7.51 (1H, m) , 8.47 (1H, s) , 10.48



(1H, t, J=6.0Hz) , 12.55 (1H, s) .

實施例 F-54)

6-環丙基甲基-1-羥基-2,11-二酮基-2,5a,6,7,8,9,10,11-八氫
-5H-4a,6,10a-三氮雜-環庚[b]萘-3-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲基
醯胺

熔點 : 212℃

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.00-0.10 (2H, m) , 0.40-0.45 (2H, m) ,
0.80-0.87 (1H, m) , 1.45-1.77 (3H, m) , 2.64-2.69 (1H, m) ,
2.85-2.95 (2H, m) , 3.13-3.20 (1H, m) , 4.03-4.09 (1H, m) ,
4.36-4.40 (2H, m) , 4.59 (2H, d, J=5.6Hz) , 4.84-4.86 (1H,
m) , 7.16-7.20 (1H, m) , 7.28-7.32 (1H, m) , 7.46-7.50 (1H,
m) , 8.45 (1H, s) , 10.46 (1H, t, J=6.0Hz) , 12.50 (1H, s) .

實施例 F-55)

6-呋喃-2-基甲基-1-羥基-2,11-二酮基-2,5a,6,7,8,9,10,11-八
氫-5H-4a,6,10a-三氮雜-環庚[b]萘-3-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲
基醯胺

熔點 : 189-190℃

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.48-1.63 (3H, m) , 1.70-1.77 (1H, m) ,
2.79-2.83 (2H, m) , 3.90 (2H, dd, J=14.8, 39.6Hz) , 4.05-4.11
(1H, m) , 4.40-4.51 (2H, m) , 4.61 (2H, d, J=5.6Hz) ,
4.89-4.91 (1H, m) , 6.30-6.33 (1H, m) , 6.38-6.40 (1H, m) ,
7.18-7.22 (1H, m) , 7.30-7.34 (1H, m) , 7.48-7.53 (1H, m) ,
7.57 (1H, s) , 8.45 (1H, s) , 10.45 (1H, t, J=6.0Hz) , 12.44
(1H, s) .



實施例 F-56)

1- 羥基 -6- 甲基 -2,11- 二 酮 基 -2,5a,6,7,8,9,10,11- 八 氫
-5H-4a,6,10a-三 氮 雜 -環 庚 [b] 萘 -3- 羧 酸 2,4- 二 氟 -苯 甲 基 醯
胺

熔 點 : 241℃

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.47-1.53(1H, m), 1.62-1.78(3H, m),
2.29(3H, s), 2.77-2.81(2H, m), 4.05-4.10(1H, m),
4.35-4.40(1H, m), 4.53-4.61(3H, m), 4.69(1H, s),
7.03-7.08(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.37-7.43(1H, m),
8.49(1H, s), 10.42(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 12.43(1H, s) .

實施例 F-57)

1- 羥基 -6- 異 丁 基 -2,11- 二 酮 基 -2,5a,6,7,8,9,10,11- 八 氫
-5H-4a,6,10a-三 氮 雜 -環 庚 [b] 萘 -3- 羧 酸 2,4- 二 氟 -苯 甲 基 醯
胺

熔 點 : 203℃

NMR(DMSO- d_6) δ : 0.82(6H, dd, $J=6.4, 13.2\text{Hz}$), 1.45-1.80
(5H, m), 2.36-2.42(1H, m), 2.77-2.93(2H, m), 3.15-3.23
(1H, m), 4.02-4.08(1H, m), 4.32-4.41(2H, m), 4.54
(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.82-4.84(1H, m), 7.02-7.09(1H, m),
7.20-7.27(1H, m), 7.36-7.43(1H, m), 8.47(1H, s), 10.41
(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 12.54(1H, s) .

實施例 F-58)

6- 環 丙 基 甲 基 -1- 羥 基 -2,11- 二 酮 基 -2,5a,6,7,8,9,10,11- 八 氫
-5H-4a,6,10a-三 氮 雜 -環 庚 [b] 萘 -3- 羧 酸 2,4- 二 氟 -苯 甲 基 醯

胺

熔點：182-183℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.00-0.10 (2H, m), 0.40-0.45 (2H, m), 0.80-0.87 (1H, m), 1.43-1.77 (3H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.36-4.40 (2H, m), 4.51 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.83-4.87 (1H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 8.44 (1H, s), 10.39 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 12.47 (1H, s).

實施例 F-59)

6-呋喃-2-基甲基-1-羥基-2,11-二酮基-2,5a,6,7,8,9,10,11-八氫-5H-4a,6,10a-三氮雜-環庚[b]萘-3-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

熔點：171-173℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.47-1.64 (3H, m), 1.70-1.77 (1H, m), 2.79-2.83 (2H, m), 3.90 (2H, dd, $J=15.6, 39.6$ Hz), 4.05-4.11 (1H, m), 4.41-4.57 (4H, m), 4.90-4.92 (1H, m), 6.30-6.33 (1H, m), 6.38-6.40 (1H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 7.57 (1H, s), 8.44 (1H, s), 10.41 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 12.43 (1H, s).

實施例 F-60)

5-羥基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲基醯胺

熔點：276℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.60-1.68 (1H, m), 1.77-1.84 (1H, m),



3.85-3.93 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.43-4.62 (5H, m),
5.28 (1H, s), 7.17-7.22 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m),
7.47-7.52 (1H, m), 8.49 (1H, s), 10.41 (1H, d, J=6.0 Hz),
12.48 (1H, s).

實施例 F-61)

5-羥基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二
氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

熔點：258℃

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-1.69 (1H, m), 1.77-1.85 (1H, m),
3.86-3.92 (1H, m), 4.04-4.08 (1H, m), 4.43-4.55 (5H, m),
5.28 (1H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.21-7.27 (1H, m),
7.36-7.43 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.35 (1H, d, J=6.0 Hz),
12.47 (1H, s).

實施例 F-62)

5-羥基-1-(2-甲氧基-乙基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-
八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲基醯胺

熔點：193℃

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.53-1.73 (2H, m), 2.51-2.58 (1H, m),
2.71-2.78 (1H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 2.95-3.08 (2H, m),
3.17 (3H, s), 4.40-4.52 (3H, m), 4.62 (1H, d, J=5.6 Hz),
4.78 (1H, d, J=14.4 Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.30-7.34 (1H,
m), 7.47-7.52 (1H, m), 8.55 (1H, s), 10.45 (1H, d, J=6.0 Hz),
12.59 (1H, s).

實施例 F-63)



5-羥基-1-(2-甲氧基-乙基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

熔點：166-168℃

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.55-1.72(2H, m), 2.51-2.58(1H, m), 2.70-2.77(1H, m), 2.80-2.87(1H, m), 2.97-3.07(2H, m), 3.18(3H, s), 4.39-4.52(3H, m), 4.54(1H, d, $J=5.2$ Hz), 4.78(1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.03-7.09(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.37-7.43(1H, m), 8.55(1H, s), 10.40(1H, d, $J=6.0$ Hz), 12.58(1H, s).

實施例 F-64)

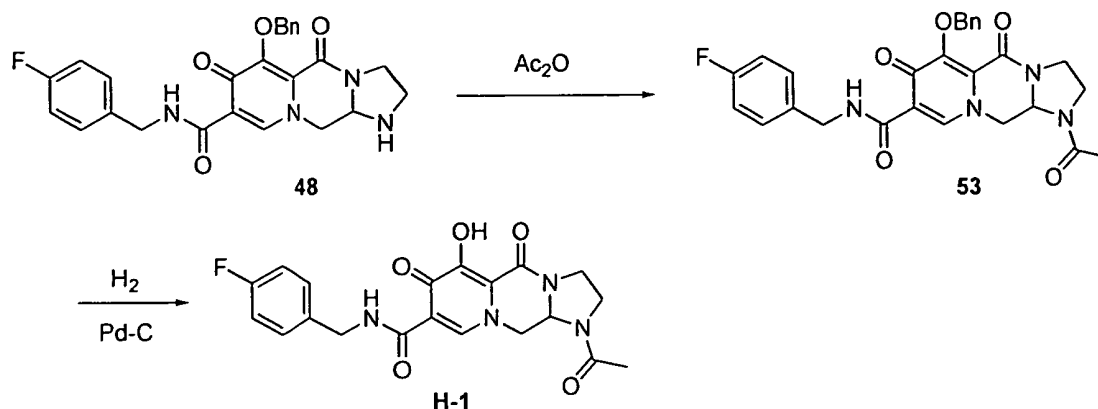
5-羥基-1-(1H-咪唑-1,4-基-甲基)-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

(DMSO- d_6) δ : 1.55-1.59(1H, m), 1.64-1.70(1H, m), 2.58-2.66(1H, m), 2.87-2.95(2H, m), 3.67(1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.73(1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.34(1H, s), 4.38-4.43(1H, m), 4.47-4.54(3H, m), 5.05(1H, d, $J=14.0$ Hz), 7.00(1H, s), 7.13-7.19(2H, m), 7.33-7.38(1H, m), 7.59(1H, s), 8.55(1H, s), 10.41(1H, t, $J=5.6$ Hz), 11.95(1H, br s), 12.59(1H, s).

實施例 H-1)

1-乙醯基-5-羥基-4,6-二酮基-2,3,4,6,9,9a-六氫-1H-1,3a,8a-三氮雜-環戊[b]萘-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

[化學式 61]



1) 在含化合物 48 (120 mg, 0.26 mmol) 之二氯甲烷 (1.2 ml) 溶液中，於室溫添加三乙胺 (43 μ l, 0.31 mmol)、乙酸酐 (29 μ l, 0.31 mmol) 及 4-二甲基胺基吡啶 (cat.)，並將混合物攪拌 30 分鐘。此外，添加三乙胺 (18 μ l, 0.13 mmol) 及乙酸酐 (12 μ l, 0.13 mmol)，並將混合物攪拌 4 小時，添加 2N 氫氯酸，以氯仿萃取，且有機層以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，添加二異丙醚以結晶物質，過濾獲得 53 (112 mg) 之淡橘色結晶，產率 86%。

2) 根據實施例 B-1 17) 之方法，自化合物 53 (106 mg) 獲得實施例化合物 H-1 (71 mg)，產率 82%。

熔點 290 $^{\circ}$ C

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.08 (3H, s), 3.44-4.21 (5H, m), 4.51 (2H, d, 5.7 Hz), 4.93 (1H, m), 5.46-5.62 (1H, m), 7.15 (2H, t, 9.0 Hz), 7.34 (2H, m), 8.49 (1H, s), 10.40 (1H, t, 5.7 Hz), 11.48 (1H, s)。

根據實施例 H-1 相同方法，合成實施例化合物 H-2。

實施例 H-2)

1-乙醯基-5-羥基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫



-1,4a,8a-三氮雜-蔥-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

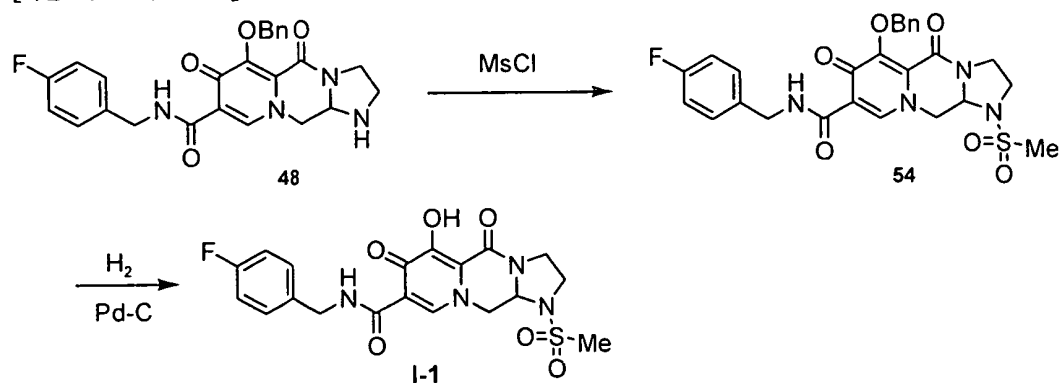
熔點：290℃

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.95 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.85 (2H, m), 4.45 (4H, m), 4.51 (2H, d, 5.7 Hz), 5.99 (1H, s), 7.15 (2H, t, 9.0 Hz), 7.34 (2H, m), 8.37 (1H, s), 10.46 (1H, s), 12.28 (1H, s).

實施例 I-1)

5-羥基-1-甲磺醯基-4,6-二酮基-2,3,4,6,9,9a-六氫-1H-1,3a,8a-三氮雜-環戊[b]萘-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

[化學式 62]



1) 在含化合物 48 (140 mg, 0.30 mmol) 之吡啶 (1.4 ml) 溶液中，於室溫添加甲磺醯基氯 (28 μ l, 0.36 mmol) 及 4-二甲基胺基吡啶 (cat.)，並將混合物攪拌 3 小時。添加 2N 氫氯酸之後，以乙酸乙酯萃取，並將有機層以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。添加二異丙醚以結晶物質，過濾獲得 54 (127 mg) 之淡橘色結晶，產率 78%。

2) 根據實施例 B-1 17) 之方法，自化合物 54 (123 mg) 獲得實施例化合物 I-1 (21 mg)，產率 21%。

熔點：260℃



NMR (DMSO- d_6) δ : 3.16 (3H, s), 3.30-4.15 (5H, m), 4.45 (2H, d, 5.7Hz), 4.27 (2H, m), 5.36 (1H, m), 7.14 (2H, t, 8.7Hz), 7.33 (2H, m), 8.22 (1H, s), 10.53 (1H, s).

根據實施例 I-1 相同方法，合成實施例化合物 I-2。

實施例 I-2)

5-羥基-1-甲磺醯基-6,10-二酮基-1,2,3,4,6,9,9a,10-八氫-1,4a,8a-三氮雜-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

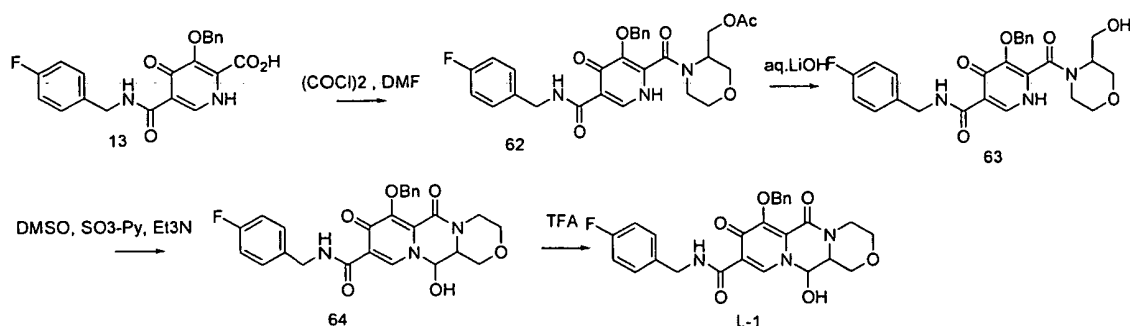
熔點：257-259°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.80-1.96 (2H, m), 3.02-3.58 (2H, m), 3.16 (3H, s), 4.76 (2H, m), 5.56 (1H, s), 7.16 (2H, t, 9.0Hz), 7.35 (2H, m), 8.36 (1H, s), 10.39 (1H, s).

實施例 L-1)

5,9-二羥基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-1H-2-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

[化學式 65]



1) 根據化合物 66 合成之方法，自化合物 13 (357 mg) 獲得化合物 62 (278 mg, 57%)。

2) 根據化合物 57 合成之方法，自化合物 62 (278 mg) 獲得化合物 63 (202 mg, 79%)。

3) 在含化合物 63 (200 mg, 0.403 mmol) 之氯仿 (2 ml) 溶液中，添加二甲亞碲 (286 μ l, 4.03 mmol) 及三乙胺 (337 μ l, 2.42 mmol)，混合物在冰冷下攪拌 10 分鐘，添加三氧化硫-吡啶複合物 (321 mg, 2.02 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。在反應溶液中添加水 (3 ml)，並在減壓下蒸發去除氯仿，之後以乙酸乙酯萃取，有機層以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發去除溶劑，結晶殘餘物以乙酸乙酯清洗，獲得化合物 64 (60 mg)，產率 30%。

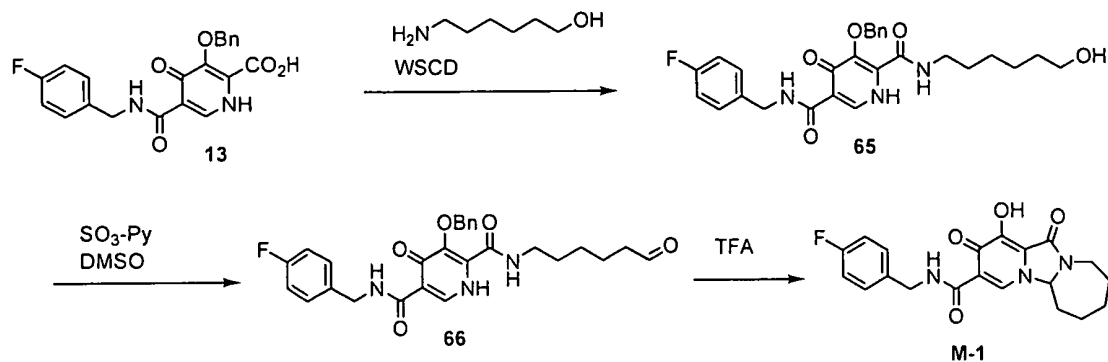
4) 使用化合物 64，並根據實施例 A-1 合成之方法，合成實施例化合物 L-1。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.98-3.10 (1H, m), 3.38-3.60 (2H, m), 3.80-4.20 (5H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 5.48 (1H, brs), 5.85 (1H, s), 7.15 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.60 (1H, s), 10.27-10.42 (1H, m), 12.61 (1H, brs) .

實施例 M-1)

1-羥基-2,10-二酮基-2,4b,5,6,7,8,9,10-八氫-4a,9a-二氮-苯并[a]莨-3-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

[化學式 66]



1) 根據化合物 21 合成之方法，自化合物 13 (250 mg) 獲得化合物 65 (207 mg)，產率 24%。

2) 根據化合物 64 合成之方法，自化合物 65 (470 mg) 獲得化合物 66 (313 mg, 67%)。

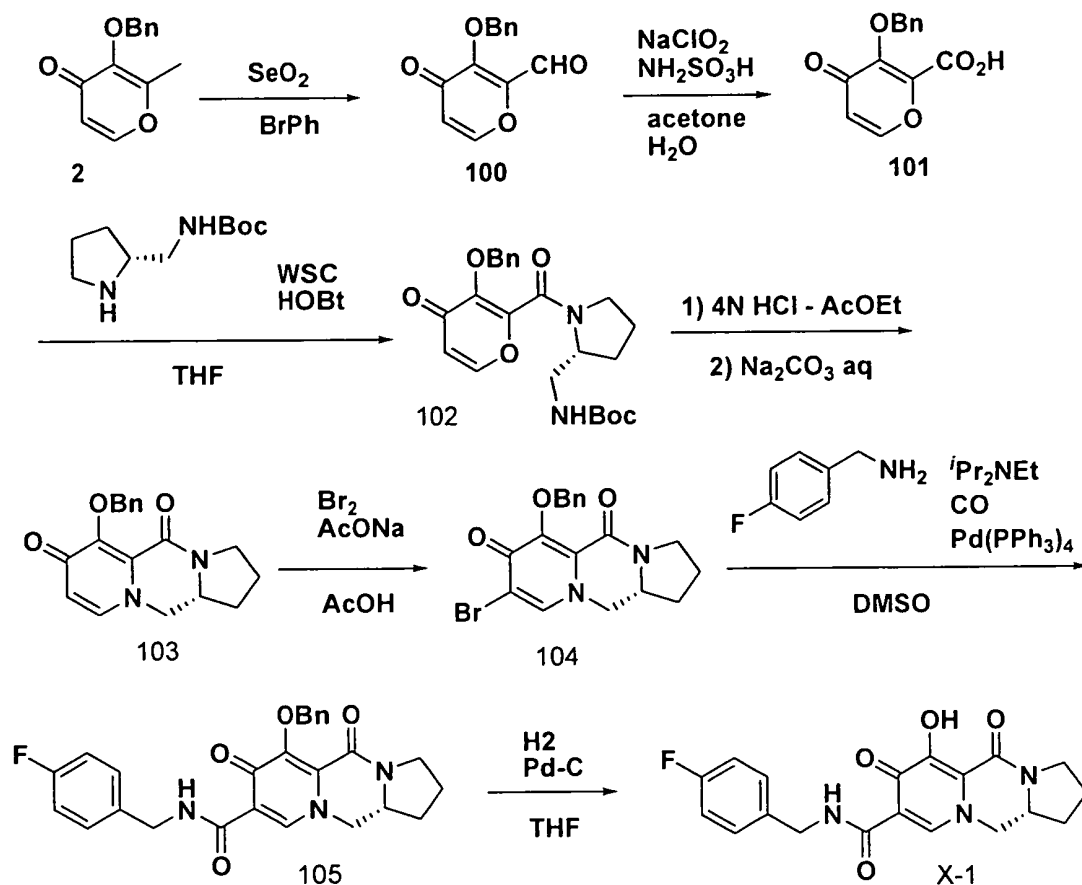
3) 將三氟乙酸 (10 ml) 添加至化合物 66 (100 mg, 0.020 mmol) 之後，將混合物於 75°C 攪拌 4 小時，在減壓下蒸發去除溶劑，並以氯仿稀釋，並添加至冰水。以飽和碳酸氫鈉水溶液、10%檸檬酸水溶液及水清洗，並以無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物進行矽凝膠管柱層析，並以氯仿-甲醇洗析之濾份在減壓下濃縮，並以乙酸乙酯-二異丙醚再結晶獲得，實施例化合物 M-1 (23 mg, 16%)。

熔點 281-283°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.43-1.52 (2H, m), 1.62-1.83 (3H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.23-2.35 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.48-4.53 (2H, m), 5.58-5.61 (1H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 8.29 (1H, s), 10.30-10.36 (1H, m), 12.78 (1H, brs) .

實施例 X-1)

(R) -6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫-1H-吡啶
[1,2-a]吡咯[1,2-d]吡啶-8-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺
[化學式 67]



1) 將二氧化硒(666mg, 6.0mmol)添加至含化合物 2(216mg, 1.0mmol)之溴苯(2ml)溶液。然後將混合物加熱至 160°C ，並攪拌 16 小時，在 celite 過濾後，將溶劑蒸發，沉澱物以矽凝膠管柱層析純化，且經由正己烷/ EtOAc 過濾之濾份在減壓下濃縮，獲得化合物 100(164mg, 71%)之黃色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.52 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.36 (5H, m), 7.74 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 9.88 (1H, s) .

2) 將胺磺酸(1.50g, 15.4mmol)及 NaClO_2 (1.05g, 11.6mmol)添加至含化合物 100 (2.54g, 11.0mmol)之丙酮(20ml)與水(30ml)溶液中，然後將混合物攪拌 3 小時，溶劑在減壓下蒸發，獲得化合物 101 (2.18mg, 80%)之白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.11 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$),

7.32-7.46 (5H, m) , 8.21 (1H, d, J=5.7Hz) .

3) 將 (R) -2-N-BOC-胺基甲基吡咯啉 (391mg, 1.95mmol) 添加至含化合物 101 (400mg, 1.62mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基) -3-乙基碳二亞胺 氯化氫 (373mg, 1.95mmol) 及 1-羥基苯并三唑 (219mg, 1.62mmol) 之 THF (6ml) 溶液中，在攪拌 16 小時之後，將 NaHCO_3 水溶液添加至混合物，混合物以 EtOAc 萃取，以 NH_4Cl 水溶液及鹽水清洗，有機相在 MgSO_4 上乾燥，過濾後，在減壓下移除溶劑，獲得化合物 102 (694mg, 100%) 之白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.56-2.14 (4H, m), 3.29 (4H, m), 4.18 (1H, m), 5.24 (1H, s), 5.27 (1H, s), 6.46 (1H, d, J=5.7Hz), 7.35 (5H, m), 7.69 (1H, d, J=5.7Hz) .

4) 將含化合物 102 (694mg, 1.95mmol) 之 HCl/EtOAc (4mol/l, 8ml) 溶液攪拌 30 分鐘，在減壓下移除溶劑，然後以 EtOH (16ml) 稀釋。將飽和 NaHCO_3 水溶液添加至溶液以控制 pH 於 9。混合物於 50°C 攪拌 2 小時，然後以水稀釋，混合物以 CHCl_3 萃取，以鹽水清洗，並在 MgSO_4 上乾燥，在減壓下移除溶劑，獲得化合物 103 (413mg, 68%) 之黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.22 (4H, m), 3.60 (2H, m), 3.80 (1H, t, J=12.0Hz), 4.18 (1H, d, J=12.0Hz), 5.15 (1H, d, J=9.9Hz), 5.35 (1H, d, J=9.9Hz), 6.71 (1H, d, J=5.4Hz), 7.33 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=5.1Hz), 7.63 (2H, d, J=7.2Hz) .

5) 將 NaOAc (118mg, 1.44mmol) 及溴 (0.234ml, 2.62mmol) 添加至含化合物 103 (408mg, 1.31mmol) 之乙酸 (8ml) 溶



液，然後攪拌 30 分鐘，將含 NaOH (2M) 水溶液添加至混合物，並 CH_2Cl_2 以萃取，以鹽水清洗，並在 Na_2SO_4 上乾燥，在減壓下移除溶劑，獲得化合物 104 (390mg, 77%) 之白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-2.19 (4H, m), 3.55-4.02 (5H, m), 5.12 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.35 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.29-7.38 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$) .

6) 肆三苯基磷鈀(0) (77mg, 0.067mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.29ml, 1.67mmol) 添加至含化合物 104 (130mg, 0.334mmol) 之 DMSO (2.6ml) 溶液，將混合物於 80°C 在 CO 氣壓下攪拌 2 小時，反應混合物以飽和 NH_4Cl 水溶液稀釋，然後以 EtOAc 萃取，且有機相以鹽水清洗，並在 Na_2SO_4 上乾燥，沉澱物經由矽凝膠管柱層析純化，並將以 MeOH/EtOAc 洗析之濾份在減壓下濃縮，獲得化合物 105 (115mg, 75%) 之白色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-2.33 (4H, m), 3.66 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.19 (1H, s), 4.66 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.37 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.00 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.33 (5H, m), 7.61 (2H, m), 8.39 (1H, m), 10.50 (1H, s) .

7) 將含化合物 105 (111mg, 0.241mmol) 及 鈀-碳 (10%, 22mg) 之 THF (8ml) 及 MeOH (2ml) 混合物在氫氣壓下攪拌 3 小時，在 celite 過濾後，濾液在減壓下移除溶劑，獲得實施例 X-1 (57mg, 64%) 之白色固體。

熔點： 274°C



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.56-2.25 (4H, m), 3.48-3.65 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.51 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.71 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.14 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33 (2H, dd, $J=5.7, 8.7\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 10.44 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 12.18 (1H, s).

下列化合物使用相似之方法合成。

實施例 X-2)

(R) -6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫-1H-吡啶
[1,2-a]吡咯[1,2-d]吡嗪-8-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

熔點: 300°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03-2.20 (4H, m), 3.39-3.66 (2H, m), 4.02 (2H, m), 4.54 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.71 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.06 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, m), 8.41 (1H, s), 10.43 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 12.19 (1H, s).

實施例 X-3)

(R) -6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫-1H-吡啶
[1,2-a]吡咯[1,2-d]吡嗪-8-羧酸 3-氯-2-氟-苯甲基醯胺

熔點: 304°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.44-3.66 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.61 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.49 (1H, m), 8.41 (1H, s), 10.49 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 12.20 (1H, s).

實施例 X-4)

1-羥基-2,9-二酮基-2,5,6,7,8,9,10,10a-八氫-4a,8a-二氮-蔥

-3-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

熔點：259°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.33-1.79 (6H, m), 2.51 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $J=9.3, 14.1\text{Hz}$), 4.38 (1H, d, $J=12.9\text{Hz}$), 4.53 (3H, m), 7.16 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.34 (2H, dd, $J=5.7, 8.7\text{Hz}$), 8.39 (1H, s), 10.44 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 12.84 (1H, s).

根據實施例 C-21 相同方法，合成下列實施例化合物 Y-1 至 Y-18。

實施例 Y-1)

(3S,9aS) -5-羥基-3-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

實施例 Y-9)

(3R,9aR) -5-羥基-3-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.00-2.10 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J=11.6, 13.4\text{Hz}$), 3.41 (1H, dd, $J=11.2, 12.9\text{Hz}$), 4.05-4.45 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, dd, $J=4.0, 14.1\text{Hz}$), 4.63 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.65-4.75 (1H, m), 4.98 (1H, t, $J=3.7\text{Hz}$), 6.80-6.84 (2H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 8.31 (1H, s), 10.38 (1H, brs), 12.37 (1H, s).

實施例 Y-2)

(4S,9aR) -5-羥基-4-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

實施例 Y-3)

(4R,9aS) -5-羥基-4-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.56 (1H, dd, $J=2.0, 14.0\text{Hz}$), 2.19-2.30 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.05 (1H, t, $J=2.3\text{Hz}$), 4.12 (1H, dd, $J=6.0, 13.6\text{Hz}$), 4.27 (1H, dd, $J=4.2, 13.4\text{Hz}$), 4.64 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 5.26 (2H, d, $J=4.1, 5.8\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 8.30 (1H, s), 10.38 (1H, brs), 12.45 (1H, s).

實施例 Y-4)

(2R,9aR) -5-羥基-2-甲氧基甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

實施例 Y-8)

(2S,9aS) -5-羥基-2-甲氧基甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.80 (2H, m), 3.09-3.21 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.35-3.50 (2H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 4.36 (1H, d, $J=10.1\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.70-4.80 (1H, m), 5.12 (1H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 8.30 (1H, s), 10.38 (1H, brs), 12.33 (1H, brs).

實施例 Y-5)

(5aR,6aS,10aR) -1- 羥基 -2,12- 二 酮 基
-2,5,5a,7,8,9,10,10a,11,12- 十 氫 -6aH-6- 氧 雜 -4a,11a- 二 氮 -
稠 四 苯 -3- 羧 酸 2,4- 二 氟 - 苯 甲 基 醯 胺 [外 消 旋 鹽]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.00-1.85 (9H, m), 2.90 (1H, t, $J=4.2\text{ Hz}$), 4.36 (1H, dd, $J=4.2, 12.9\text{ Hz}$), 4.44-4.57 (4H, m), 5.32 (1H, t, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.03-7.09 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 8.49 (1H, s), 10.34 (1H, brs) .

實施例 Y-6)

(2S,9aR) -2- 乙 基 -5- 羥 基 -6,10- 二 酮 基 -3,4,6,9,9a,10- 六 氫
-2H-1- 氧 雜 -4a,8a- 二 氮 - 蒽 -7- 羧 酸 2,4- 二 氟 - 苯 甲 基 醯 胺

實施例 Y-7)

(2R,9aS) -2- 乙 基 -5- 羥 基 -6,10- 二 酮 基 -3,4,6,9,9a,10- 六 氫
-2H-1- 氧 雜 -4a,8a- 二 氮 - 蒽 -7- 羧 酸 2,4- 二 氟 - 苯 甲 基 醯 胺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 1.40-1.51 (3H, m), 1.75 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 3.22 (1H, t, $J=10.2\text{ Hz}$), 3.73-3.78 (1H, m), 4.41-4.57 (4H, m), 5.29 (1H, s), 7.03-7.07 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.34 (1H, brs), 12.48 (1H, s) .

實施例 Y-10)

(2S,9aS) -5- 羥 基 -6,10- 二 酮 基 -2- 苯 基 -3,4,6,9,9a,10- 六 氫
-2H-1- 氧 雜 -4a,8a- 二 氮 - 蒽 -7- 羧 酸 2,4- 二 氟 - 苯 甲 基 醯 胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.82 (1H, m), 1.98 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 3.49 (1H, t, $J=9.6\text{ Hz}$), 4.54-4.68 (5H, m), 4.98 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.03-7.07 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.34 (1H, brs), 12.48 (1H, s) .

$J=8.7\text{ Hz}$), 5.51 (1H, s), 7.04-7.08 (1H, m), 7.21-7.42 (7H, m), 8.50 (1H, s), 10.38 (1H, s), 12.45 (1H, s).

實施例 Y-11)

(2S,9aS) -5-羥基-2-異丙基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

實施例 Y-12)

(2R,9aR) -5-羥基-2-異丙基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (6H, dd, $J=4.8, 13.5\text{ Hz}$), 1.41-1.49 (1H, m), 1.57-1.69 (1H, m), 1.72-1.78 (1H, m), 3.20 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.52-3.59 (1H, m), 4.41-4.46 (5H, m), 5.29 (1H, s), 7.01-7.08 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.35 (1H, brs), 12.48 (1H, s).

實施例 Y-13)

(3S,9aS) -5-羥基-3-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

實施例 Y-14)

(3R,9aR) -5-羥基-3-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.81 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.84-1.93 (1H, m), 2.86 (1H, t, $J=12.5\text{ Hz}$), 3.48 (1H, t, $J=11.1\text{ Hz}$), 3.97-4.03 (1H, m), 4.41-4.60 (3H, m), 4.52 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.20 (1H, t, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.12-7.20 (2H, m), 7.32-7.38 (2H,



m), 8.52 (1H, s), 10.36 (1H, t, J=5.9Hz), 12.45 (1H, s).

實施例 Y-15)

(2R,9aS) -5-羥基-2-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫
-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

實施例 Y-16)

(2S,9aR) -5-羥基-2-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫
-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 2,4-二氟-苯甲基醯胺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14 (3H, d, J=6.0Hz), 1.38 (1H, m), 1.75 (1H, d, J=13.8Hz), 3.18-3.29 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.42-4.58 (3H, m), 4.54 (2H, d, J=5.7Hz), 5.30 (1H, t, J=3.9Hz), 7.03-7.10 (1H, m), 7.20-7.29 (1H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.35 (1H, t, J=5.7Hz), 12.48 (1H, s).

實施例 Y-17)

(2S,9aR) -5-羥基-2-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫
-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

實施例 Y-18)

(2R,9aS) -5-羥基-2-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9a,10-六氫
-2H-1-氧雜-4a,8a-二氮-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲基醯胺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (3H, d, J=6.0Hz), 1.35-1.50 (1H, m), 1.75 (1H, d, J=12.9Hz), 3.23 (1H, td, J=13.0, 2.8Hz), 3.95-4.03 (1H, m), 4.41-4.59 (3H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 5.30 (1H, t, J=3.9Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 8.52 (1H, s), 10.36 (1H, t, J=6.0Hz),

12.48 (1H, s) .

用於合成 Y-1 至 Y-18 之相對胺基-醇衍生物使用下列報告中所述之相似方法製備成光學純形式。

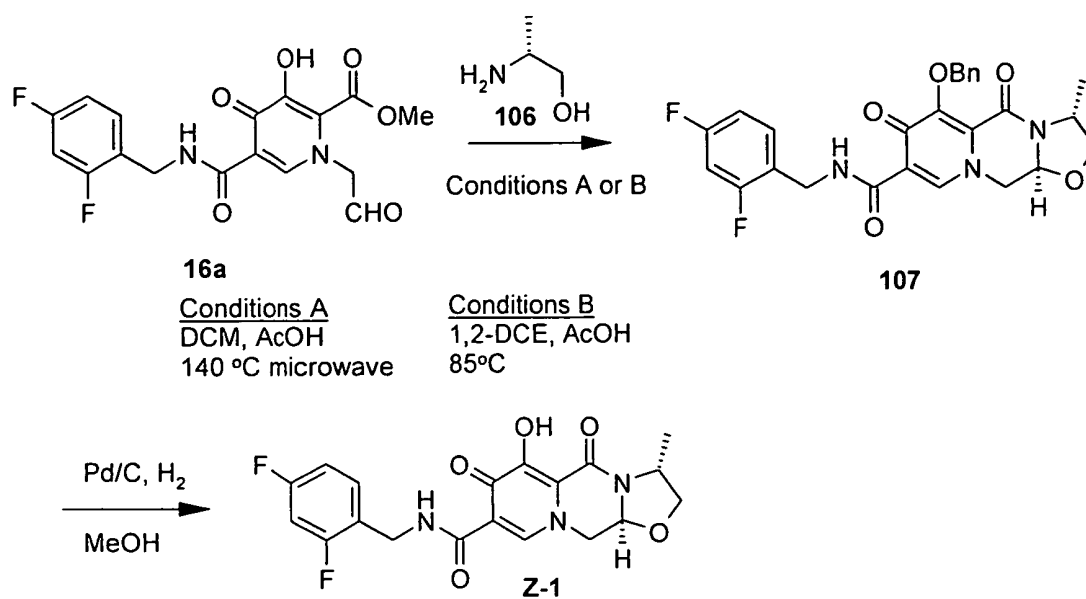
3-胺基-2-甲基-丙-1-醇及 4-胺基-丁-2-醇根據 Russell A. Barrow (J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2479-2490) 之方法製備。

3-胺基-丁-1-醇根據 P. Besse (Tetrahedron Asymmetry 10 (1999) 2213-2224) 之方法製備。

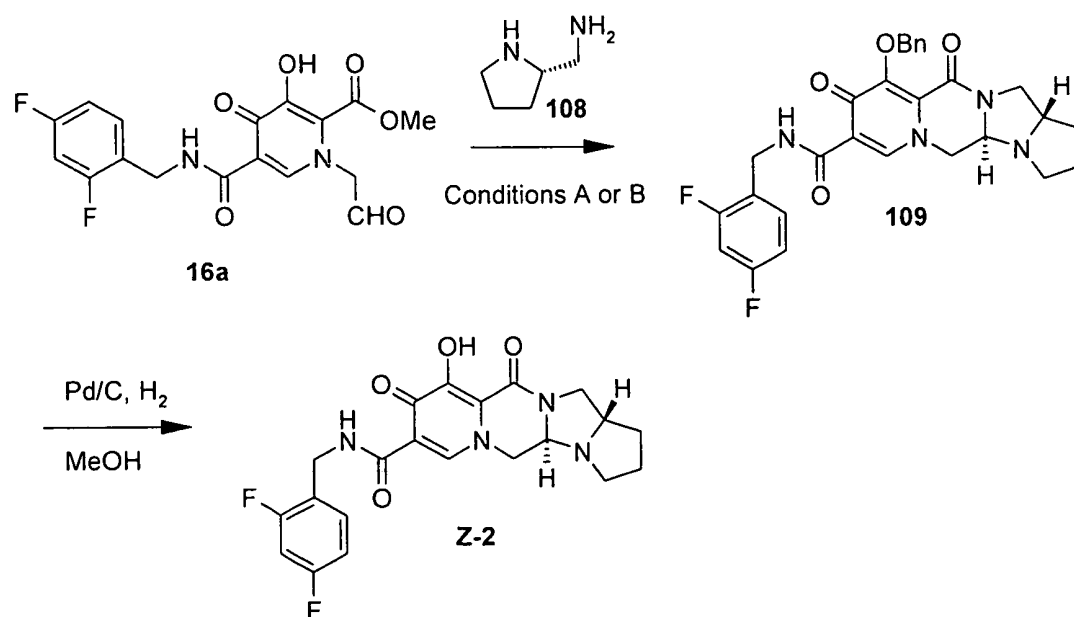
1-胺基-戊-3-醇、1-胺基-4-甲基-戊-3-醇、4-胺基-1-甲氧基-丁-2-醇及 3-胺基-1-苯基-丙-1-醇根據下列文獻中所述之方法製備，U.S. Pat. Appl. Publ., 2004133029, 08 Jul 2004, PCT Int. Appl., 2002012173, 14 Feb 2002。

所有下列實施例由 >95% ee 組成，且 >6:1 之非對映體純度，除另有指明之外，顯示於表 ZZ 之化合物由在所述之立體中心比例為 1:1 至 >10:1 的非對映體之混合物組成，在下述方法期間所形成的立體中心以被指定用於 NMR 技術，此為技術上所熟知 (1D 及 2D 法)，及/或使用震動循環二色性技術。立體化學分配測定法在代表性實施例中進行，且十分接近的化合物經由類似的相同情況被指定。下列圖表表示實施例如何合成一般性的指導。熟悉技術者可能重新排列步驟順序，或改變取代基以運用下述方法，及在實施例中建構一般式之化合物。熟悉技術者所知或通常存在於文獻中之其他方法亦可運用，以進行相似轉化，並達成相同的一般式之化合物或胺基醇及二胺前驅物。

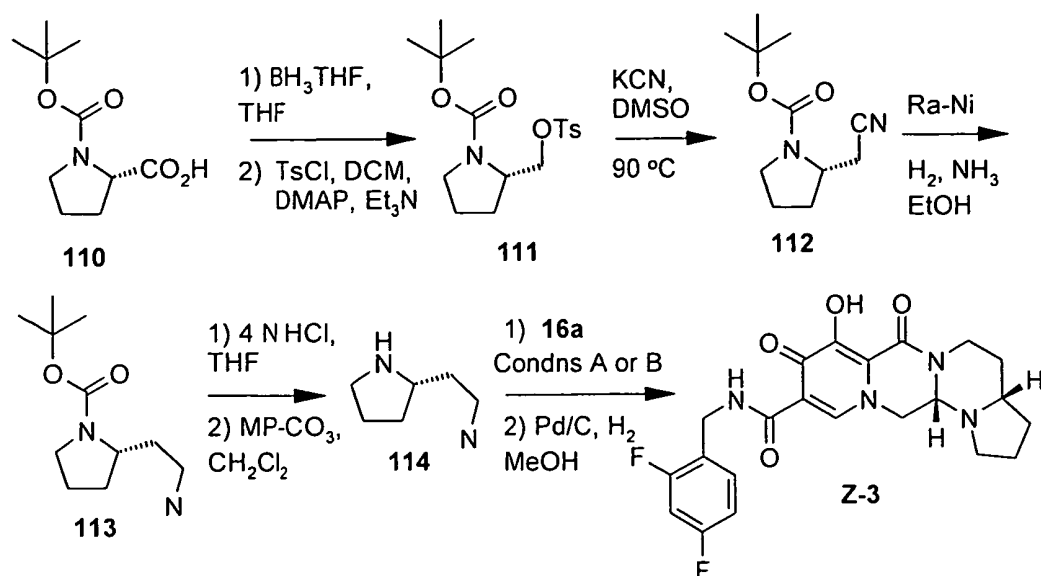
[化學式 68]



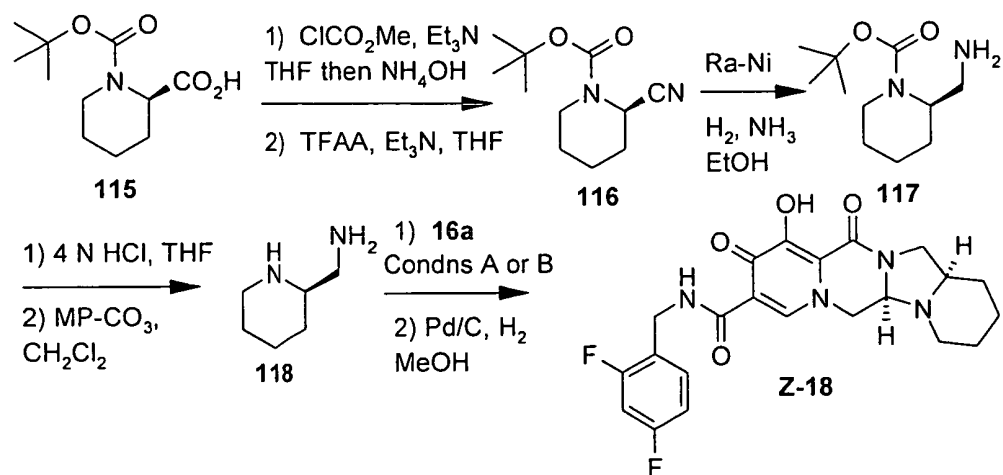
[化學式 69]



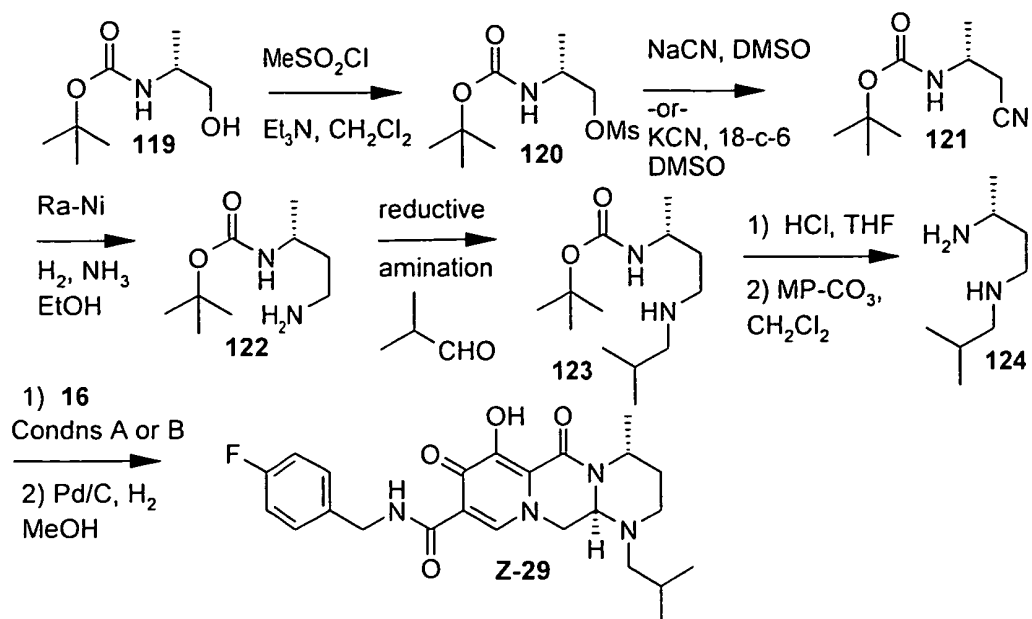
[化學式 70]



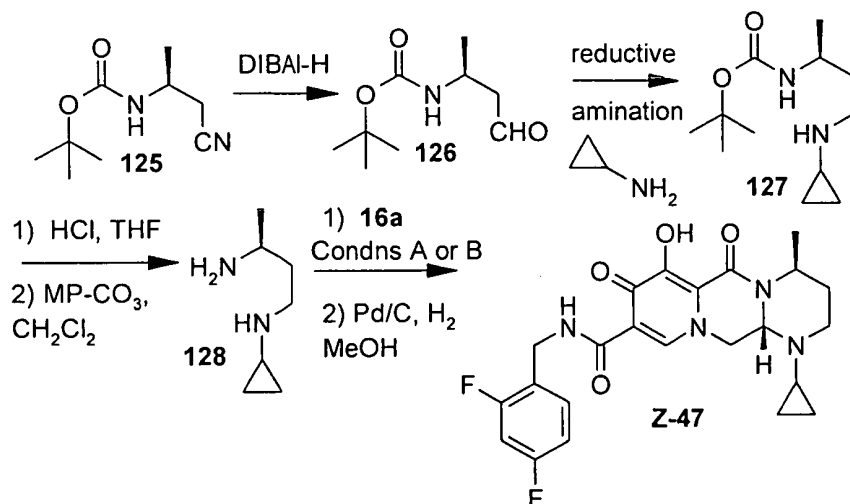
[化學式 71]



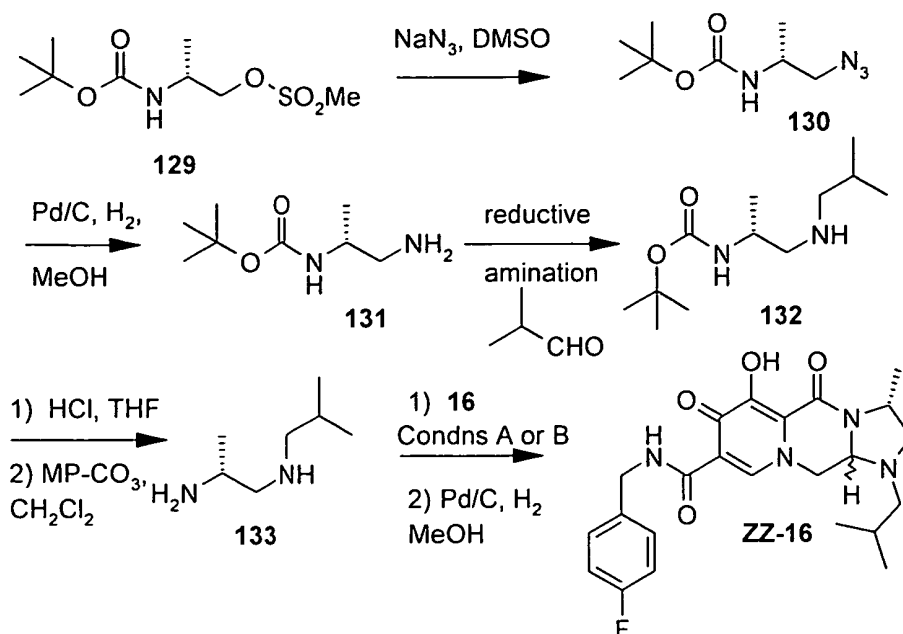
[化學式 72]



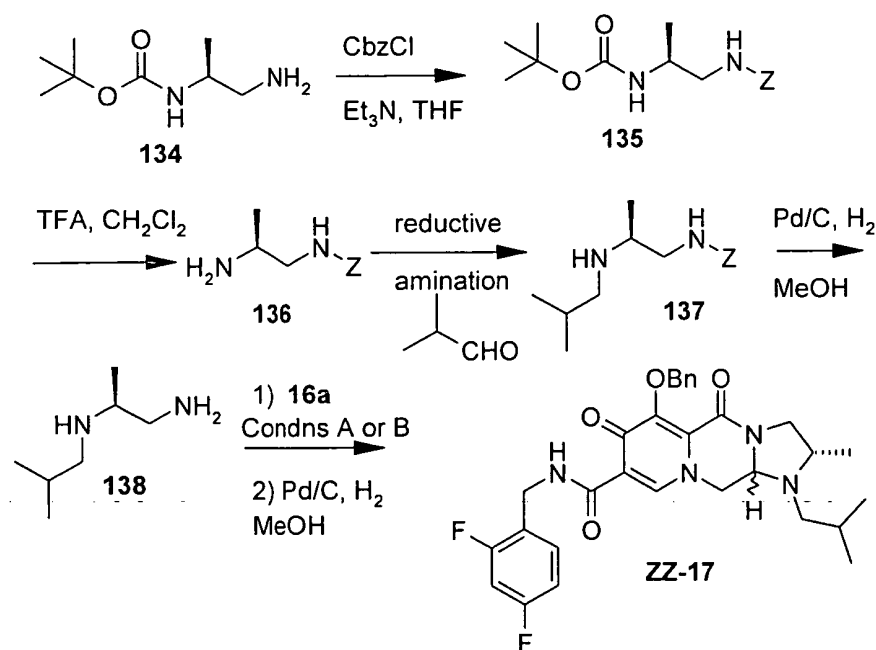
[化學式 73]



[化學式 74]

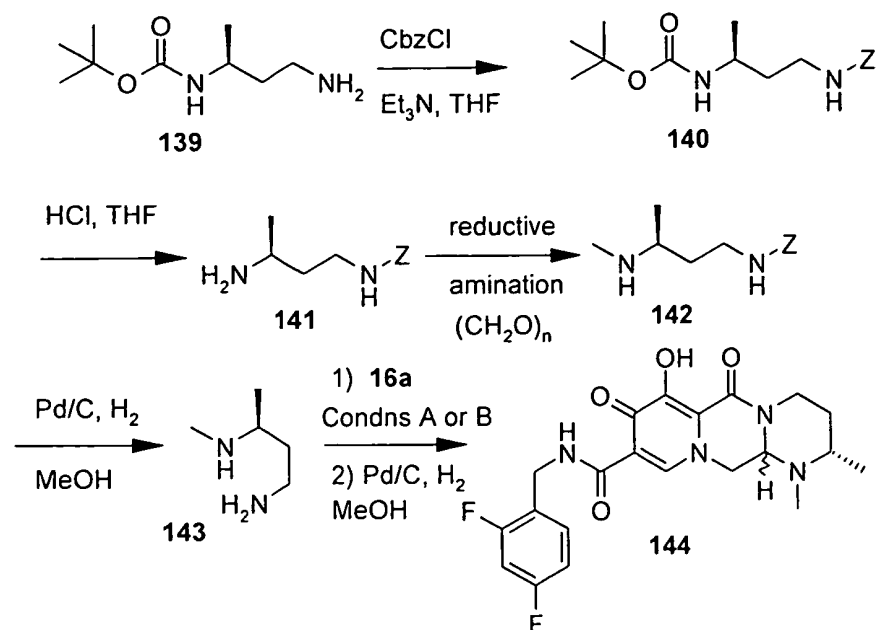


[化學式 74]

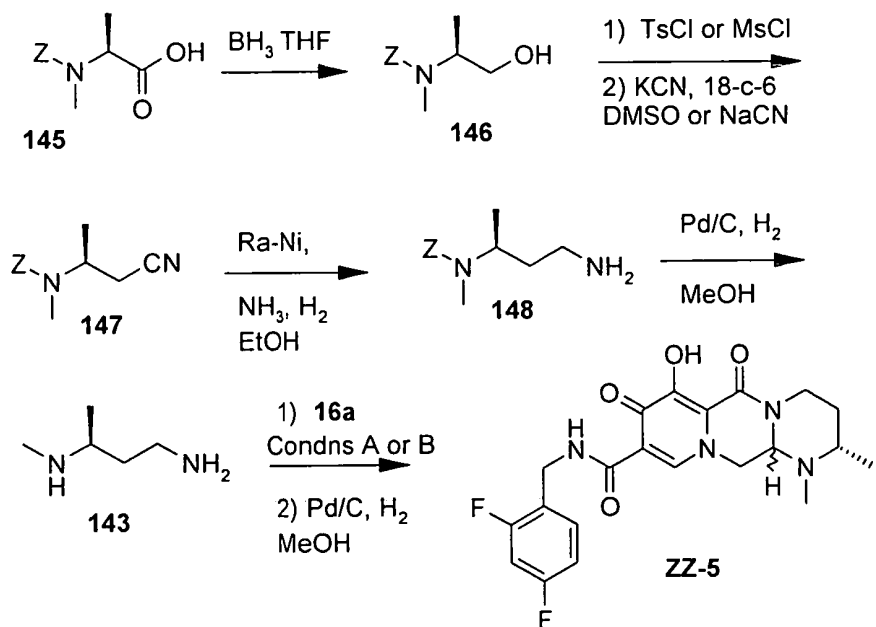


[化學式 75]

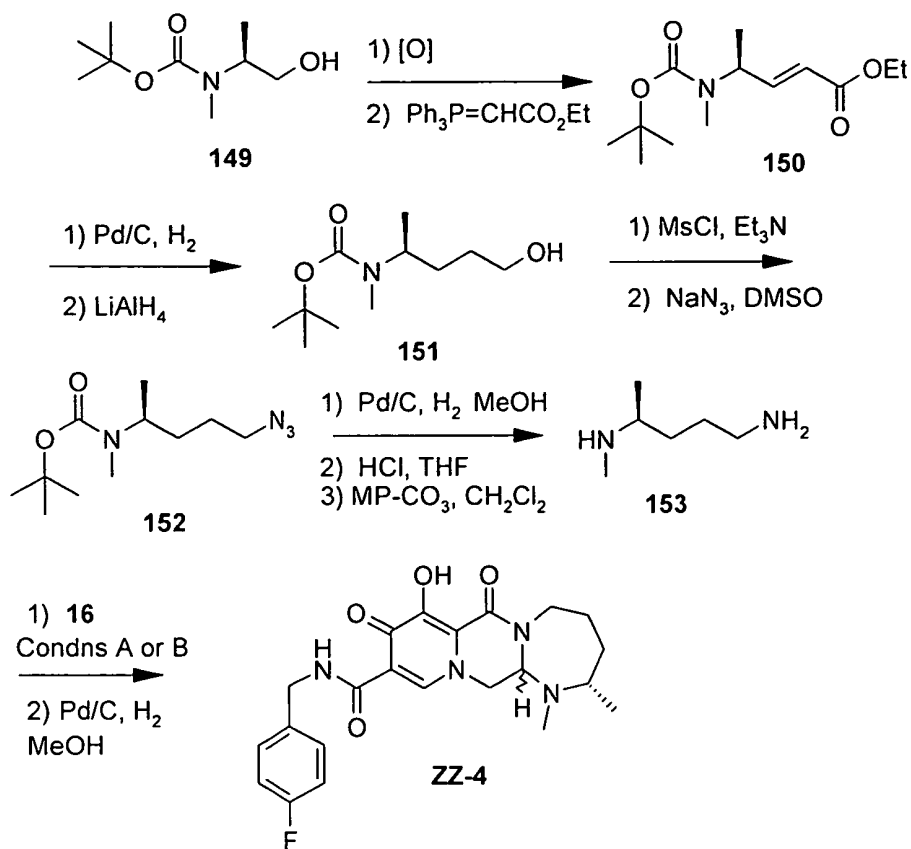




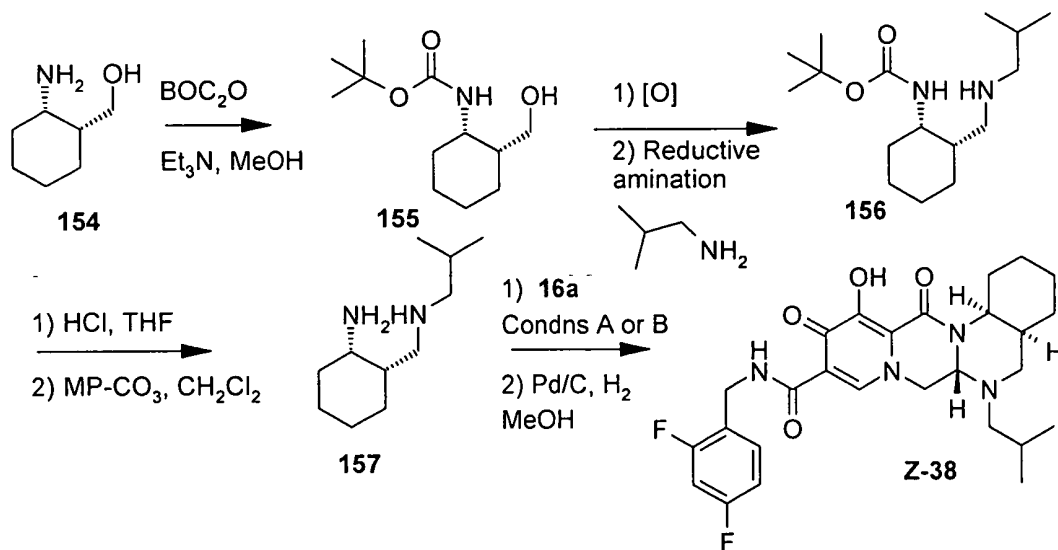
[化學式 76]



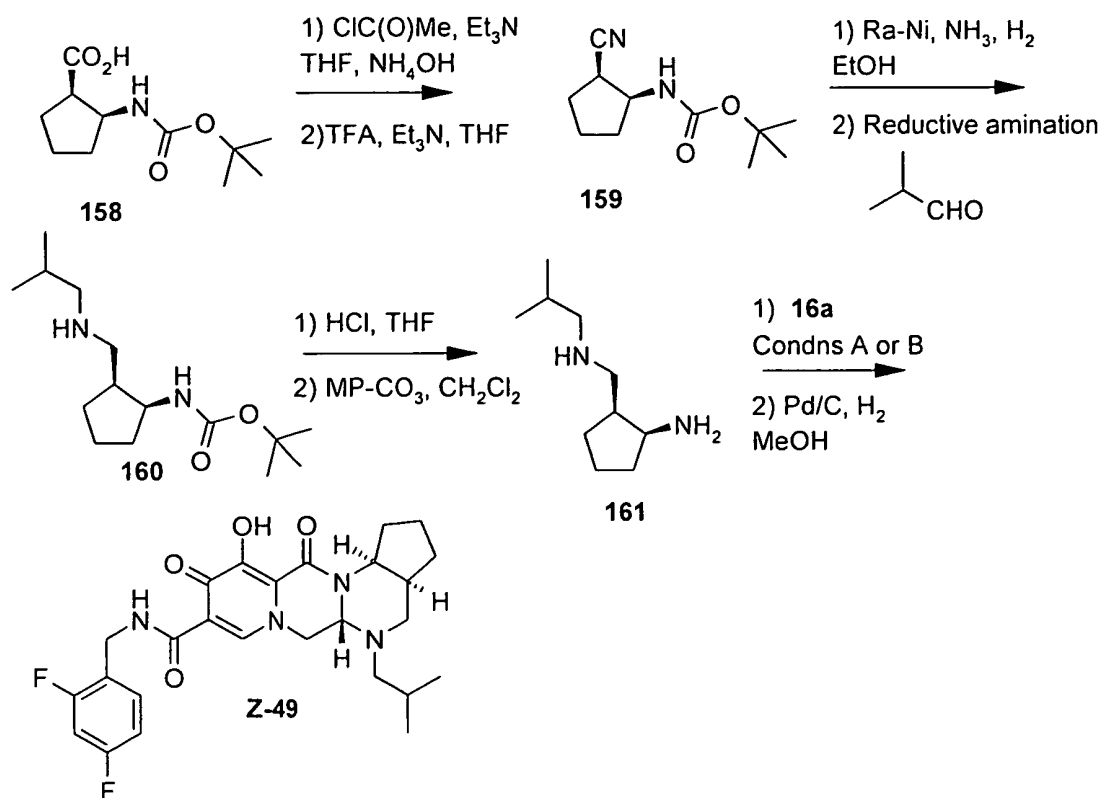
[化學式 77]



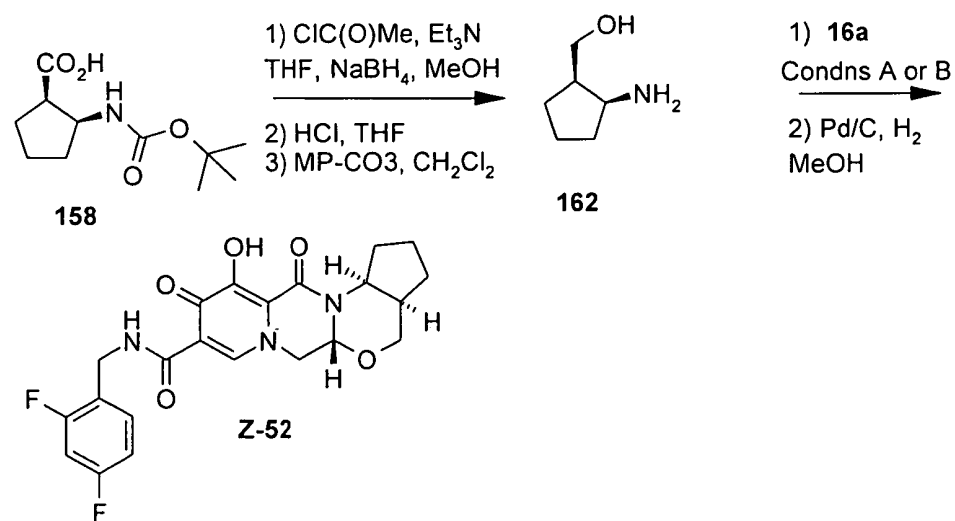
[化學式 78]



[化學式 79]

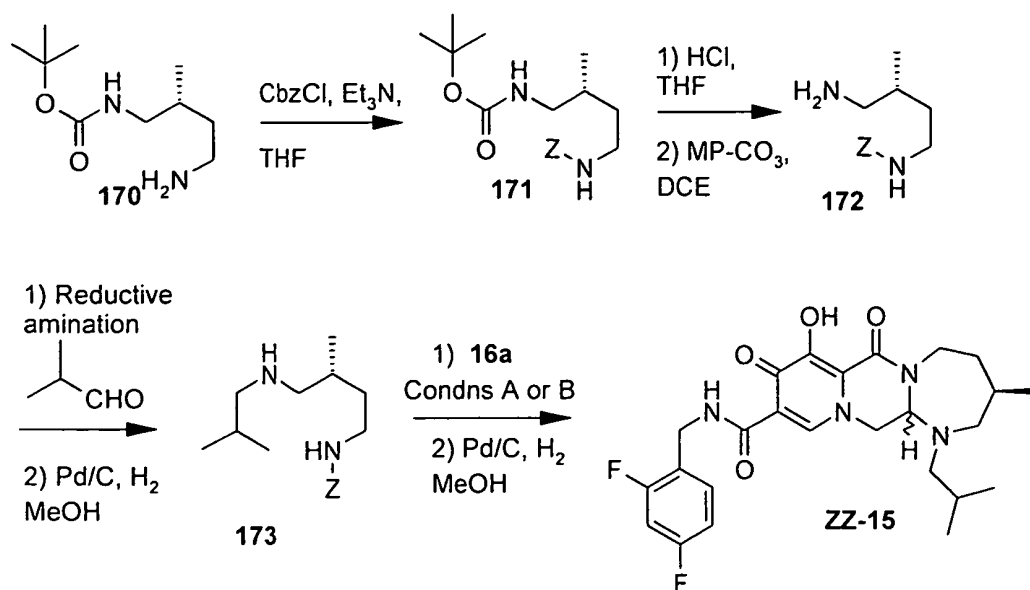


[化學式 80]



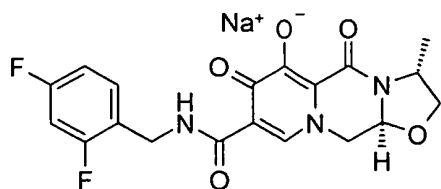
[化學式 81]





實施例 Z-1 :

(3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘧啶[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 鈉鹽



a) (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-甲基-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘧啶[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺。在含 16a (409 mg, 0.87 mmol) 之二氯乙烷 (20 mL) 溶液中添加 (2*R*)-2-胺基-1-丙醇 (0.14 mL, 1.74 mmol) 及 10 滴冰醋酸，所產生之溶液於回流加熱 2 小時。冷卻時，將 Celite 添加至混合物，於真空中移除溶劑，並將物質以矽凝膠層析 (2% CH₃OH/CH₂Cl₂ 梯度洗析) 純化，獲得 (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-甲基-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]

噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (396 mg, 92%) 之玻璃狀物。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.38 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.54-7.53 (m, 2 H), 7.37-7.24 (m, 4 H), 6.83-6.76 (m, 2 H), 5.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.16 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.41 (m, 1 H), 4.33-4.30 (m, 2 H), 3.84 (dd, *J* = 12.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.63 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1 H), 1.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 496 (M+1) .

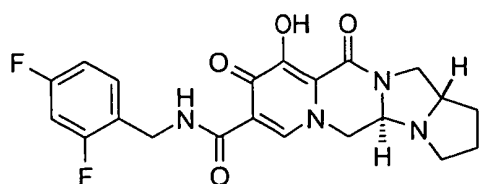
b) (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 鈉鹽。在含 (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-甲基-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (396 mg, 0.80 mmol) 之甲醇 (30 mL) 溶液中添加 10% Pd/C (25 mg), 經由氣球將氫於反應混合物中起泡 2 小時, 所產生之混合物以甲醇及二氯甲烷經由 Celite 過濾, 濾液於真空中濃縮, 獲得 (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺之粉紅淡白色固體 (278 mg, 86%)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 11.47 (m, 1 H), 10.29 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 5.31 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 4.47-4.38 (m, 3 H), 3.93 (dd, *J* = 12.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 1.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 406 (M+1)。將上述物



質 (278 mg, 0.66 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中收取，並以 1*N* 氫氧化鈉 (aq) (0.66 mL, 0.66 mmol) 處理，所產生之懸浮液於室溫攪拌 30 分鐘，添加醚並收集液體，而提供標題化合物之鈉鹽之白色粉末 (291 mg, 99%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.68 (m, 1 H) , 7.90 (s, 1 H) , 7.35 (m, 1 H) , 7.20 (m, 1 H) , 7.01 (m, 1 H) , 5.20 (m, 1 H) , 4.58 (m, 1 H) , 4.49 (m, 2 H) , 4.22 (m, 2 H) , 3.74 (dd, *J* = 11.2, 10.4 Hz, 1 H) , 3.58 (m, 1 H) , 1.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 3 H) .

實施例 Z-2 :

(4*aR*,13*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶 [1,2-*a*]吡咯 [1',2': 3,4]咪唑 [1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺



a) (4*aR*,13*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-9,11-二酮基-10-[(苯基甲基) 氧基]-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶 [1,2-*a*]吡咯 [1',2': 3,4]咪唑 [1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺。將含 16*a* (24 mg, 0.05 mmol)、[(2*S*) -2-吡咯啉甲基]胺 (0.1 mL) 之溶液及 2 滴冰醋酸在 140°C 微波爐之條件下加熱 10 分鐘，冷卻時，添加 Celite 至混合物，並於真空中移除溶劑，物質經由矽凝膠層析 (2% CH₃OH/CH₂Cl₂ 梯度洗析) 純化，獲得 (4*aR*,13*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-9,11-二酮基-10-[(苯基甲基) 氧基]-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶 [1,2-*a*]吡

咯 [1',2': 3,4]咪唑 [1,2-*d*]吡啶 -8-甲醯胺 (19 mg, 71%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.41 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.38-7.24 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 5.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 4.25 (dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 1 H), 4.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.14-3.04 (m, 2 H), 2.78 (m, 1 H), 2.11-1.58 (m, 4 H); ES⁺ MS: 521 (M+1).

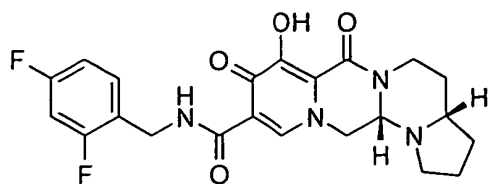
b) (4a*R*,13a*S*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1*H*-吡啶 [1,2-*a*]吡咯 [1',2': 3,4]咪唑 [1,2-*d*]吡啶 -8-甲醯胺。在含 (4a*R*,13a*S*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-9,11-二酮基-10-[(苯基甲基)氧基]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1*H*-吡啶 [1,2-*a*]吡咯 [1',2': 3,4]咪唑 [1,2-*d*]吡啶 -8-甲醯胺 (19 mg, 0.04 mmol) 之甲醇 (8 mL) 溶液中添加 10% Pd/C (10 mg)。經由氣球將氫於反應混合物中起泡 2 小時，所產生之混合物以甲醇及二氯甲烷經由 Celite 過濾，濾液於真空中濃縮，獲得標題化合物 (6 mg, 38%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.73 (m, 1 H), 10.36 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.62 (m, 2 H), 4.50 (m, 1 H), 4.27-4.19 (m, 2 H), 3.87-3.77 (m, 2 H), 3.16-3.08 (m, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 2.11-1.65 (m, 4 H); ES⁺ MS: 431 (M+1).

實施例 Z-3:

(3a*S*,13a*S*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-8-羥基-7,9-二酮基



-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 7, 9, 13, 13a-十氢吡啶[1', 2': 4, 5]吡啶[1, 2-a]吡



a) *N*-BOC-(2*S*)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啉。在含 *N*-BOC-L-脯胺酸 (4.17 g, 19.4 mmol) 之 THF (40 mL) 溶液於 0°C 逐滴添加 BH₃-THF (21.4 mL, 1M 於 THF, 21.4 mmol)。移除浴，且所產生之溶液於室溫攪拌 2 小時，添加甲醇以終止混合物，並於真空中移除溶劑。於乙酸乙酯收取殘餘物，並以碳酸氫鈉及鹽水清洗，水層以乙酸乙酯萃取二次，合併之有機物在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮，獲得 *N*-BOC-(2*S*)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啉 (3.82 g, 98%) 之澄清油狀物，此物質不再進一步純化而使用。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.94 (m, 1 H), 3.62 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1 H), 3.56 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 2.62 (br, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.85-1.72 (m, 2 H), 1.58 (m, 1 H)。

b) *N*-BOC-(2*S*)-2-({[(4-甲基苯基)磺醯基]oxy}甲基)-1-吡咯啉。在冷的 (0°C) 含 *N*-BOC-(2*S*)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啉 (350 mg, 1.74 mmol) 之二氯甲烷 (20 mL) 溶液中添加三乙胺 (0.29 mL, 2.08 mmol) 及甲苯磺醯基氯 (398 mg, 2.08 mmol)。添加 *N,N*-二甲基胺基吡啶 (70 mg)，並將所產生之溶液以溫熱浴溫熱至室溫並攪拌 4 小時，添加水並將各層分離，水層碳酸氫鈉以清洗，然後以鹽水以清洗，合

併之有機物於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，之後經由驟層析純化，獲得 *N*-BOC-(2*S*)-2-([(4-甲基苯基) 磺醯基] 氧基) 甲基)-1-吡咯啉(460 mg, 75%)之澄清油狀物。 ^1H NMR 以旋轉異構物存在 (CDCl_3) δ 7.77(d, 2 H), 7.33(m, 2 H), 4.08(m, 1 H), 3.97-3.88(m, 1 H), 3.35-3.25(m, 2 H), 2.43(s, 3 H), 1.95-1.79(m, 4 H), 1.40 and 1.35(s, 9 H 旋轉異構 BOC 第三丁基)。

c) *N*-BOC-(2*S*)-2-氰基-1-吡咯啉。將含 *N*-BOC-(2*S*)-2-([(4-甲基苯基) 磺醯基] 氧基) 甲基)-1-吡咯啉(460 mg, 1.29 mmol) 及 KCN(256 mg, 3.88 mmol) 之混合物於 DMSO (10 mL) 中在 90°C 加熱 6.5 小時，將混合物冷卻至室溫，並添加 EtOAc 及水，有機物以水清洗二次，然後以鹽水清洗，水層以 EtOAc 萃取，且合併之有機物於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，之後經由驟層析純化，獲得 *N*-BOC-(2*S*)-2-氰基-1-吡咯啉(179 mg, 66%)之油狀物。 ^1H NMR 以旋轉異構物存在 (CDCl_3) δ 3.99(m, 1 H), 3.43-3.37(m, 2 H), 2.83-2.51(m, 2 H), 2.17-1.83(m, 4 H), 1.46 and 1.44(s, 9 H 旋轉異構 BOC 第三丁基)。

d) *N*-BOC-(2*S*)-2-(2-胺基乙基)-1-吡咯啉。將以無水氨飽和之含 *N*-BOC-(2*S*)-2-氰基-1-吡咯啉(179 mg, 0.85 mmol) 之乙醇溶液以 Raney-Ni (1 mL 之 50% aq. 懸浮液) 及 50 psi 之 H_2 處理處理隔夜，混合物經由 Celite 過濾，且濾液於真空中濃縮，殘餘物經過矽凝膠短塞以驟層析 (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 及 1% NH_4OH 梯度洗析) 純化，獲得 *N*-BOC-



(2*S*)-2-(2-氨基乙基)-1-吡咯啉 (90 mg, 50%) 之澄清油狀物。¹H NMR 以旋轉異構物存在 (CDCl₃) δ 3.88-3.77 (m, 1 H), 3.33-3.24 (m, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 1.89-1.54 (m, 6 H), 1.40 (s, 9 H)。

e) {2-[(2*S*)-2-吡咯啉]乙基}胺。將含 *N*-BOC-(2*S*)-2-(2-氨基乙基)-1-吡咯啉 (90 mg, 0.42 mmol) 之 THF (6 mL) 溶液以 4*N* HCl (aq) (2 mL) 處理，並於室溫攪拌 3 小時，混合物於真空中濃縮，獲得標題化合物之其 HCl 鹽。將此物質之一部分 (40 mg) 溶於甲醇，並以固體支撐碳酸酯樹脂 (MP-碳酸酯, Argonaut Technologies) 處理成游離系胺。30 分鐘之後，將溶液經由燒結試管過濾，並於真空中小心移除溶劑，而獲得 {2-[(2*S*)-2-吡咯啉]乙基}胺 (30 mg) 之游離鹼。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.06 (m, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 2.79-2.69 (m, 2 H), 1.90-1.56 (m, 6 H)。

f) (3*aS*,13*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7,9-二酮基-8-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-十氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]吡咯[1,2-*c*]嘧啶-10-甲醯胺。將含 **16a** (30 mg, 0.06 mmol)、{2-[(2*S*)-2-吡咯啉]乙基}胺 (30 mg, 0.26 mmol) 溶液及 2 滴冰醋酸在 140°C 微波爐之條件下加熱 10 分鐘。冷卻後，添加 Celite 至混合物，並於真空中移除溶劑，經由矽凝膠層析 (2% CH₃OH/CH₂Cl₂ 梯度洗析) 純化物質，獲得 (3*aS*,13*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7,9-二酮基-8-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-十氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]吡咯[1,2-*c*]嘧啶-10-甲醯胺 (25 mg, 74%) 之薄



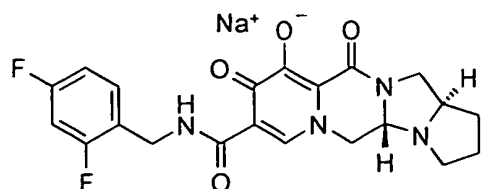
膜。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.44 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.38-7.24 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.28-5.22 (m, 2 H), 4.67 (dd, $J = 13.6, 2.8$ Hz, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 4.11-4.03 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.82-1.76 (m, 3 H), 1.52-1.38 (m, 2 H); ES^+ MS: 535 ($\text{M}+1$).

g) (3aS,13aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-8-羥基-7,9-二酮基-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-十氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]吡咯[1,2-c]嘧啶-10-甲醯胺。在含 (3aS,13aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7,9-二酮基-8-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-十氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]吡咯[1,2-c]嘧啶-10-甲醯胺 (25 mg, 0.05 mmol) 之甲醇 (8 mL) 溶液中，添加 10% Pd/C (10 mg)，經由氣球將氫於反應混合物中起泡 18 小時，所產生之混合物以甲醇及二氯甲烷經由 Celite 過濾，濾液於真空中濃縮，獲得標題化合物 (14 mg, 67%) 之白色固體。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.53 (br, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.71-4.58 (m, 3 H), 4.29-4.14 (m, 3 H), 2.99 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.97-1.38 (m, 6 H); ES^+ MS: 445 ($\text{M}+1$).

實施例 Z-4:

(4aS,13aR) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1H-吡啶[1,2-a]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-d]吡啶-8-甲醯胺 鈉鹽





a) [(2*R*)-2-吡咯啉甲基]胺。在含 *N*-BOC-(2*R*)-2-(胺基甲基)-1-吡咯啉 (1.37 g, 6.85 mmol) 之 THF (20 mL) 溶液中添加 4*N* HCl (aq) (8 mL)，所產生之溶液於室溫攪拌隔夜，於真空中移除溶劑，且殘餘物以含 MP-碳酸酯樹脂之甲醇及二氯甲烷處理。1 小時之後，經過燒結試管過濾移除樹脂，並將揮發物質於真空中小心地移除，產生游離系的胺 (760 mg 粗製物 >100%) 之油狀物，此物質不再進一步純化而使用。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.13 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.82-2.62 (m, 5 H), 1.88-1.30 (m, 4 H)。

b) (4*aS*,13*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-9,11-二酮基-10-[(苯基甲基)氧基]-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺。以實施例 Z-2 中所述相似之方法，自含 **16a** (435 mg, 0.93 mmol) 及 [(2*R*)-2-吡咯啉甲基]胺 (200 mg, 2.0 mmol) 之 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 及 15 滴冰醋酸，獲得 (4*aS*,13*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-9,11-二酮基-10-[(苯基甲基)氧基]-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (321 mg, 67%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.41 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.55-7.24 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.35 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 4.60 (m, 2



H) , 4.38 (dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 1 H) , 4.21 (dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 1 H) , 4.04 (dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1 H) , 3.77 (apparent t, $J = 11.6$ Hz, 1 H) , 3.68 (m, 1 H) , 3.11-3.00 (m, 2 H) , 2.75 (m, 1 H) , 2.08-1.84 (m, 3 H) , 1.65 (m, 1 H) ; ES⁺ MS : 521 (M+1) .

c) (4aS,13aR) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺。以實施例 Z-2 中所述相似之方法，自含 (4aS,13aR) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-9,11-二酮基-10-[(苯基甲基) 氧基]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (518 mg, 0.99 mmol) 及 10% Pd/C (35 mg) 之甲醇 (40 mL)，獲得 (4aS,13aR) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (430 mg, 99%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.73 (m, 1 H) , 10.36 (m, 1 H) , 8.32 (s, 1 H) , 7.35 (m, 1 H) , 6.79 (m, 2 H) , 4.64 (m, 2 H) , 4.54 (dd, $J = 10.8, 4.0$ Hz, 1 H) , 4.28-4.19 (m, 2 H) , 3.90-3.79 (m, 2 H) , 3.18-3.10 (m, 2 H) , 2.84 (m, 1 H) , 2.14-1.92 (m, 3 H) , 1.72 (m, 1 H) .

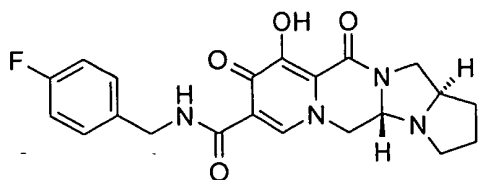
d) (4aS,13aR) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 鈉鹽。以實施例 Z-1



中所述相似之方法，自含 (4aS,13aR) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1H-吡啶[1,2-a]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-d]吡啶-8-甲醯胺 (430 mg, 1.0 mmol) 及氫氧化鈉 (1.0 mL, 1.0 M aq, 1.0 mmol) 之 20 mL 乙醇，形成相對應之鈉鹽 (425 mg, 94%) 之白色固體。¹H NMR (D₂O) δ 7.85 (s, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 4.51-4.46 (m, 3 H), 4.28 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.84 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 1.90 (m, 2 H), 1.73 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H). ES⁺ MS: 431 (M+1).

實施例 Z-5:

(4aS,13aR) -N-[(4-氟苯基) 甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1H-吡啶[1,2-a]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-d]吡啶-8-甲醯胺



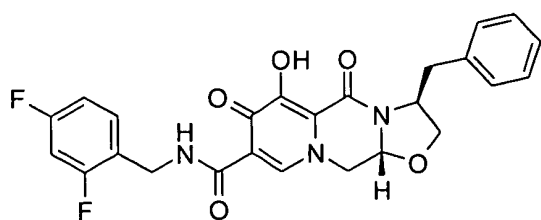
使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，16 (60 mg, 0.13 mmol) 及 [(2R)-2-吡咯啉甲基] 胺 (100 mg, 1.0 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4aS,13aR) -N-[(4-氟苯基) 甲基]-9,11-二酮基-10-[(苯基甲基) 氧基]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-八氫-1H-吡啶[1,2-a]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-d]吡啶-8-甲醯胺 (60 mg, 91%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得



(4*aS*,13*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (21 mg, 42%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.72 (m, 1 H), 1.37 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 6.97 (m, 2 H), 4.57 (m, 2 H), 4.52 (m, 1 H), 4.24-4.19 (m, 2 H), 3.87-3.76 (m, 2 H), 3.14-3.07 (m, 2 H), 2.82 (m, 1 H), 2.11-1.89 (m, 3 H), 1.68 (m, 1 H); ES⁺ MS: 413 (M+1) .

實施例 Z-6:

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-3-(苯基甲基)-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺

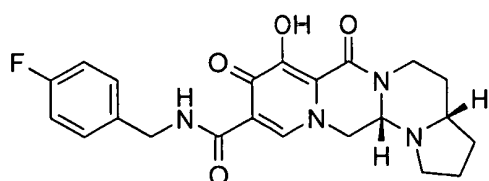


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，**16a** (37 mg, 0.08 mmol) 及 (2*S*)-2-胺基-3-苯基-1-丙醇 (35 mg, 0.24 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5,7-二酮基-3-(苯基甲基)-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (41 mg, 91%)，如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-3-(苯基甲基)-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶

[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (25 mg, 75%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.47 (br, 1 H), 10.28 (m, 1 H), 8.35 (m, 1 H), 7.37-7.26 (m, 4 H), 7.18 (m, 2 H), 6.79 (m, 2 H), 5.03 (m, 1 H), 4.64-4.61 (m, 3 H), 4.40 (m, 1 H), 4.23 (apparent t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1 H), 3.88 (apparent t, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.37 (dd, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 1 H), 2.99 (dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1 H); ES⁺ MS: 482 (M+1).

實施例 Z-7:

(3*aS*,13*aS*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-8-羥基-7,9-二酮基-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-十氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]吡咯[1,2-*c*]嘧啶-10-甲醯胺

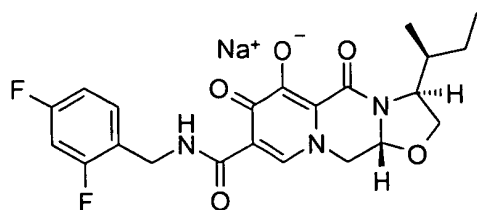


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16 (84 mg, 0.13 mmol) 及 {2-[(2*S*)-2-吡咯啶]乙基}胺 (150 mg, 1.3 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*aS*,13*aS*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-7,9-二酮基-8-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-十氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]吡咯[1,2-*c*]嘧啶-10-甲醯胺 (86 mg, 90%)，如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*aS*,13*aS*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-8-羥基-7,9-二酮基-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-十氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]吡

咯 [1,2-*c*]嘧啶-10-甲醯胺 (63 mg, 88%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 10.45 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 6.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 4.63 (m, 1 H), 4.58-4.48 (m, 2 H), 4.33 (dd, *J* = 13.6, 3.6 Hz, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.85 (td, *J* = 13.2, 3.2 Hz, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.83-1.75 (m, 3 H), 1.54-1.35 (m, 2 H); ES⁺ MS: 427 (M+1).

實施例 Z-8:

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[(1*S*)-1-甲基丙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嘑-8-甲醯胺 鈉鹽

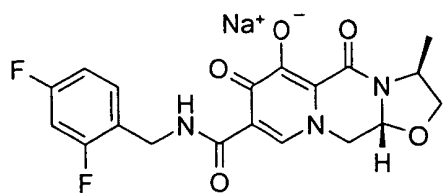


使用實施例 Z-1 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (417 mg, 0.89 mmol) 及 L-異白胺醇 (259 mg, 2.21 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (40 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-[(1*S*)-1-甲基丙基]-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嘑-8-甲醯胺 (426 mg, 90%)，如實施例 Z-1 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[(1*S*)-1-甲基丙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑

[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (376 mg, 99%) 之粗製白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.43 (br, 1 H), 10.27 (br, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.26 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.42-4.35 (m, 2 H), 4.19 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1 H), 3.86 (dd, *J* = 12.0, 10.0 Hz, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.40 (m, 1 H), 1.15 (m, 1 H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 448 (M+1)。如實施例 Z-1 中所述，將此物質 (360 mg, 0.81 mmol) 在乙醇 (15 mL) 中以氫氧化鈉 (0.81 mL, 1.0 M, 0.81 mmol) 處理，提供相對應之鈉鹽 (384 mg, 99%) 之白色固體。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.82 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 4.31 (m, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.84 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 1.36 (m, 1 H), 1.04 (m, 1 H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 448 (M+1)。

實施例 Z-9:

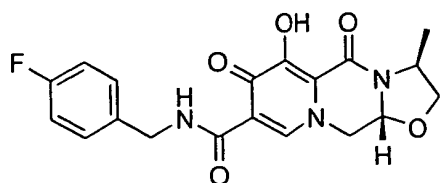
(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 鈉鹽



使用實施例 Z-1 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16a (510 mg, 1.08 mmol) 及 (2S)-2-胺基-1-丙醇 (0.17 mL, 2.17 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3S,11aR)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-甲基-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔唑[3,2-a]吡啶[1,2-d]吡啶-8-甲醯胺 (500 mg, 93%)，如實施例 Z-1 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3S,11aR)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔唑[3,2-a]吡啶[1,2-d]吡啶-8-甲醯胺 (386 mg, 94%) 之呈白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.46 (m, 1 H), 10.28 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 5.30 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.48-4.37 (m, 3 H), 3.91 (dd, J = 12.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 1.48 (d, J = 6.0 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 406 (M+1)。如實施例 Z-1 所述，此物質 (385 mg, 0.95 mmol) 在乙醇 (15 mL) 中以氫氧化鈉 (0.95 mL, 1.0 M, 0.95 mmol) 處理，提供相對應之鈉鹽 (381 mg, 94%) 之白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.66 (m, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.48 (m, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 1.24 (d, J = 5.6 Hz, 3 H)。

實施例 Z-10:

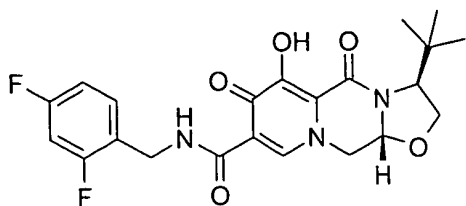
(3S,11aR)-N-[(4-氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔唑[3,2-a]吡啶[1,2-d]吡啶-8-

甲 醯 胺

使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16** (100 mg, 0.22 mmol) 及 (2*S*)-2-胺基-1-丙醇 (0.10 mL, 1.28 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-3-甲基-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (100 mg, 95%)，如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (80 mg, 99%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.43 (br, 1 H), 10.28 (br, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 6.97 (m, 2 H), 5.29 (m, 1 H), 4.55-4.38 (m, 5 H), 3.89 (apparent t, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 1.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 386 (M-1)。

實施例 Z-11:

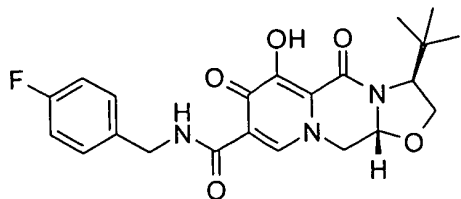
(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-(1,1-二甲基乙基)-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺



使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16a (41 mg, 0.09 mmol) 及游離系 L-第三-白胺醇 (59 mg, 0.50 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-(1,1-二甲基乙基)-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (40 mg, 86%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-(1,1-二甲基乙基)-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (33 mg, 99%) 之呈白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.29 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.43 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.36 (m, 2 H), 4.21 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 1.03 (s, 9 H); ES⁺ MS: 448 (M+1)。

實施例 Z-12:

(3*S*,11*aR*)-3-(1,1-二甲基乙基)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺

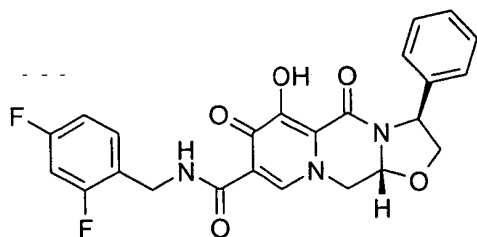


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16 (41 mg, 0.09 mmol) 及自由系 L-第三-白胺醇 (59 mg, 0.50 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，

獲得 (3*S*,11*aR*) -3-(1,1-二甲基乙基)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啉[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (40 mg, 85%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*) -3-(1,1-二甲基乙基)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啉[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (32 mg, 97%) 之呈白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.15 (br, 1 H), 10.32 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 6.98 (m, 2 H), 5.43 (m, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 4.36 (m, 2 H), 4.21 (m, 1 H), 3.99 (, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 1.02 (s, 9 H); ES⁺ MS: 430 (M+1)。

實施例 Z-13:

(3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-3-苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啉[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺



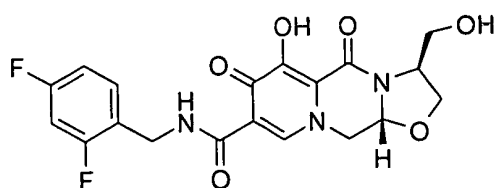
使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16a (33 mg, 0.07 mmol) 及 L-苯基甘胺醇 (19 mg, 0.14 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*) -*N*-[(4-氟苯基)甲基]-5,7-二酮基-3-苯基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啉[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (37 mg, 95%)。如實施例 Z-2 所述，



此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-3-苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (33 mg, 99%) 之呈白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.23 (br, 1 H), 10.27 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.43-7.32 (m, 6 H), 6.80 (m, 2 H), 5.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.37 (apparent t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 4.67-4.62 (m, 3 H), 4.54 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H); ES⁺ MS: 468 (M+1) .

實施例 Z-14 :

(3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-(羥基甲基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺



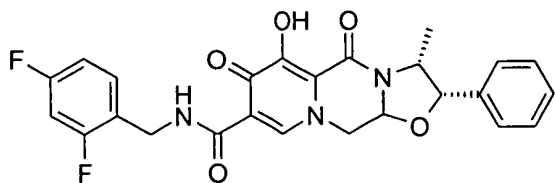
使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於第二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (50 mg, 0.10 mmol) 及 (2*R*)-2-胺基-3-[(苯基甲基)氧基]-1-丙醇 (0.1 mL) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-3-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (61 mg, 99%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-(羥基甲基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]



嘮唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡嗪 -8-甲醯胺 (37 mg, 87%) 之呈白色固體。¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 8.23 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.42-4.36 (m, 3 H), 4.17-4.11 (m, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H)。

實施例 Z-15:

(2*S*,3*R*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2-苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘮唑[3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺



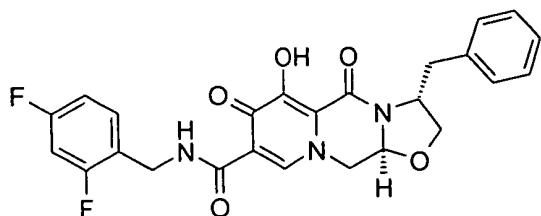
使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (25 mg, 0.05 mmol) 及 (1*S*,2*R*)-(+) - 降麻黃鹼 (0.1 mL) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (2*S*,3*R*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-甲基-5,7-二酮基-2-苯基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘮唑[3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (30 mg, 99%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (2*S*,3*R*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2-苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘮唑[3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (25 mg, 91%) 之白色固體。此物質為單獨非對映異構物 (>6:1 非對映異構比例，但未證實在縮醛胺中心相關的立體化學)。¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 10.28 (m, 1 H),



8.38 (s, 1 H), 7.10-7.30 (m, 6 H), 6.78 (m, 2 H), 5.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.61 (m, 2 H), 4.47 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.00 (apparent t, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H); ES⁺ MS: 482 (M+1).

實施例 Z-16:

(3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-3-(苯基甲基)-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘮唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺



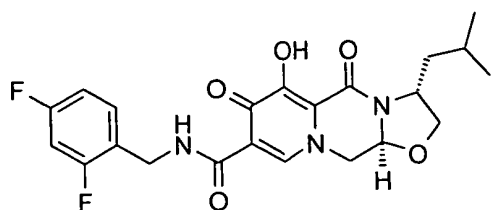
使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (34 mg, 0.07 mmol) 及 (2*R*)-2-胺基-3-苯基-1-丙醇 (D-苯基丙胺醇) (50 mg, 0.33 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5,7-二酮基-3-(苯基甲基)-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘮唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (29 mg, 70%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-3-(苯基甲基)-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘮唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (24 mg, 98%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.46 (br, 1 H), 10.27 (m, 1 H), 8.33 (m, 1 H), 7.32-7.16 (m, 6 H), 6.78 (m, 2 H),



5.02 (m, 1 H), 4.61 (m, 3 H), 4.39 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 2.97 (dd, $J = 13.2, 8.8$ Hz, 1 H); ES^+ MS: 482 (M+1).

實施例 Z-17:

(3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-(2-甲基丙基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺

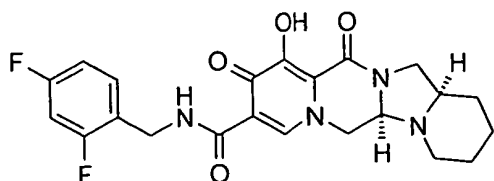


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (32 mg, 0.07 mmol) 及 (2*R*)-2-胺基-4-甲基-1-戊醇 (0.1 mL) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-(2-甲基丙基)-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (43 mg, 99%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-(2-甲基丙基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (32 mg, 90%) 之白色固體。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 11.47 (br, 1 H), 10.29 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 5.31 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.44 (m, 2 H), 4.37 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.84 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1 H), 2.04 (m, 1 H), 1.62 (m,

1 H), 1.41 (m, 1 H), 1.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H); ES⁺ MS: 448 (M+1).

實施例 Z-18:

(5aR,14aR) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-羥基-10,12-二
酮基-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-十氫吡啶[1,2-a]吡啶
[1',2':3,4]咪唑[1,2-d]吡咩-9-甲醯胺



a) 1,1-二甲基乙基 (2R) -2-(胺基羰基) -1-哌啶羧酸酯。在冷的 (0°C) 含 (2R) -1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基} -2-哌啶羧酸 (1.0 g, 4.36 mmol) 之 THF (20 mL) 溶液中，添加三乙胺 (0.60 mL, 4.36 mmol)，之後緩慢添加氯甲酸甲酯 (0.34 mL, 4.36 mmol)。數分鐘之後，已形成懸浮液，在此混合物中添加濃縮的 NH₄OH (1.5 mL)，並將溶液以浴溫熱並攪拌總共 4 小時而溫熱至室溫，混合物於真空中濃縮，且殘餘物於 EtOAc 中收取，有機層以檸檬酸、碳酸氫鈉清洗，之後以鹽水清洗，在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮，獲得 1,1-二甲基乙基 (2R) -2-(胺基羰基) -1-哌啶羧酸酯 (1.0 g, 99%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.03 (br, 1 H), 5.45 (br, 1 H), 4.77 (br, 1 H), 4.06 (br, 1 H), 2.82 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 1.67-1.43 (m, 13 H)。

b) 1,1-二甲基乙基 (2R) -2-氰基 -1-哌啶羧酸酯。在冷的 (0°C) 含 1,1-二甲基乙基 (2R) -2-(胺基羰基) -1-哌啶羧酸酯 (269



mg, 1.17 mmol) 之 THF (10 mL) 溶液中，添加三乙胺 (0.33 mL, 2.34 mmol)，然後添加三氟乙酸酐 (0.17 mL, 1.17 mmol)，混合物於 0°C 攪拌 1 小時，並於真空中濃縮，殘餘物在 EtOAc 中收取，並連續以碳酸氫鈉、0.5N HCl 及鹽水清洗，有機物在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮，獲得 1,1-二甲基乙基 (2*R*)-2-氰基-1-哌啶羧酸酯 (255 mg, 99%) 之持續結晶固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 5.23 (br, 1 H), 4.05 (br, 1 H), 2.93 (br, 1 H), 1.93-1.39 (m, 6 H), 1.46 (s, 9 H).

c) 1,1-二甲基乙基 (2*R*)-2-(胺基甲基)-1-哌啶羧酸酯。如實施例 Z-3 所述相似之方法，1,1-二甲基乙基 (2*R*)-2-氰基-1-哌啶羧酸酯 (255 mg, 1.19 mmol) 之氮飽和乙醇溶液以 Raney-Ni 還原，經由矽石短塞過濾後，獲得 1,1-二甲基乙基 (2*R*)-2-(胺基甲基)-1-哌啶羧酸酯 (236 mg, 91%) 之油狀物。¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 4.15 (br, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.75-2.69 (m, 2 H), 2.23-2.08 (m, 3 H), 1.59-1.55 (m, 3 H), 1.43 (s, 9 H).

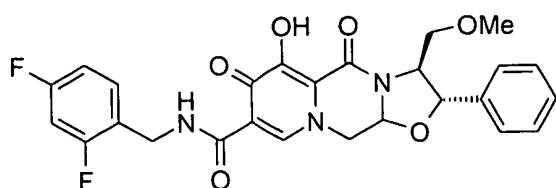
d) [(2*R*)-2-哌啶基甲基]胺 雙 HCl 鹽。如實施例 Z-3 中所述，將 1,1-二甲基乙基 (2*R*)-2-(胺基甲基)-1-哌啶羧酸酯 (236 mg, 1.08 mmol) 之 THF (10 mL) 溶液以 4N HCl (3 mL) 處理，獲得 [(2*R*)-2-哌啶基甲基]胺之雙 HCl 鹽。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.67 (br, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.48 (br, 2 H), 3.70 (br, 2 H), 3.20 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 1.89-1.41 (m, 6 H).

e) (5*aR*,14*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-羥基-10,12-

二 酮 基 -1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a- 十 氫 吡 啶 [1,2-*a*] 吡 啶 [1',2': 3,4] 咪 唑 [1,2-*d*] 吡 嘧 啶 -9- 甲 醯 胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16a (50 mg, 0.11 mmol) 及 [(2*R*)-2-哌啶基甲基]胺 (150 mg, 1.31 mmol) (游離系，使用如實施例 Z-3 中所述之碳酸酯樹脂) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (5*aR*,14*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10,12-二酮基-11-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-十氫吡啶[1,2-*a*]吡啶[1',2': 3,4]咪唑[1,2-*d*]吡嘧啶-9-甲醯胺 (50 mg, 88%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (5*aR*,14*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-羥基-10,12-二酮基-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-十氫吡啶[1,2-*a*]吡啶[1',2': 3,4]咪唑[1,2-*d*]吡嘧啶-9-甲醯胺 (11 mg, 44%) 之白色固體。¹H NMR (CD₃OD/CDCl₃) δ 10.46 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 4.64-4.52 (m, 3 H), 4.14 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1 H), 3.91-3.82 (m, 2 H), 3.19 (apparent t, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.08 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.99-1.30 m, 6 H); ES⁺ MS: 445 (M+1).

實施例 Z-19:

(2*S*,3*S*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[(甲氧基)甲基]-5,7-二酮基-2-苯基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嘧啶-8-甲醯胺

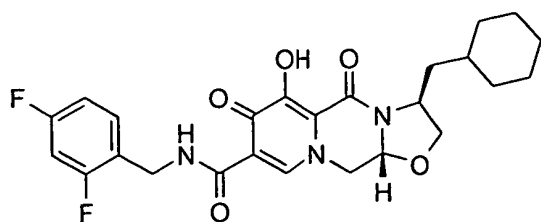


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16a (36 mg, 0.07 mmol) 及 (2*R*)-2-胺基-4-甲基-1-戊醇 (0.1 mL) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (2*S*,3*S*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-[(甲氧基)甲基]-5,7-二酮基-2-苯基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (2*S*,3*S*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[(甲氧基)甲基]-5,7-二酮基-2-苯基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (25 mg, 64% 2 步驟) 之白色固體。此物質為單獨非對映異構物 (>6:1 非對映異構比例，但在縮醛胺中心上未確定相關立體化學)。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.48 (br, 1 H), 10.30 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.39-7.24 (m, 6 H), 6.78 (m, 2 H), 5.46 (dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1 H), 5.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.54 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 4.12 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 3.55 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H); ES⁺ MS: 512 (M+1)。

實施例 Z-20:

(3*S*,11*aR*)-3-(環己基甲基)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺



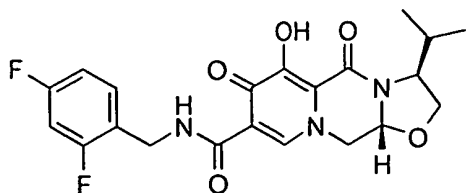


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (36 mg, 0.08 mmol) 及 (2*S*)-2-胺基-3-環己基-1-丙醇 (30 mg, 0.19 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*)-3-(環己基甲基)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嘐-8-甲醯胺 (27 mg, 61%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*)-3-(環己基甲基)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嘐-8-甲醯胺 (25 mg, 99%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.48 (br, 1 H), 10.28 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 5.29 (m, 1 H), 4.61 (m, 2 H), 4.47-4.33 (m, 3 H), 3.87-3.81 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.75-1.64 (m, 6 H), 1.39 (m, 1 H), 1.25-1.14 (m, 3 H), 1.02-0.97 (m, 2 H); ES⁺ MS: 488 (M+1)。

實施例 Z-21:

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-(1-甲基乙基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嘐-8-甲醯胺



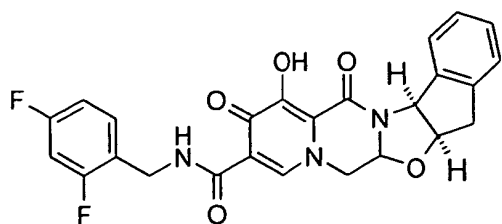


使用實施例 Z-1 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (42 mg, 0.09 mmol) 及 (2*S*)-2-胺基-3-甲基-1-丁醇 (0.1 mL) 在二氯乙烷 (8 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-(1-甲基乙基)-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (40 mg, 86%)。如實施例 Z-1 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-(1-甲基乙基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (34 mg, 99%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.29 (br, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.61 (m, 2 H), 4.44 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 0.97 (m, 6 H); ES⁺ MS: 434 (M+1)。

實施例 Z-22：

(5*aR*,14*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-5*a*,6*a*,7,11,13,14*a*-六氫-5*H*-茚[1',2':4,5][1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-10-甲醯胺



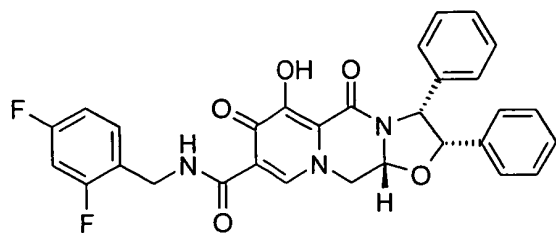
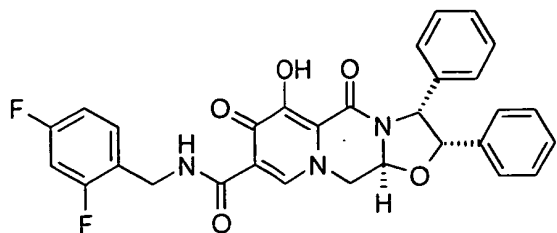


使用實施例 Z-1 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16a (42 mg, 0.09 mmol) 及 (1*S*,2*R*)-1-胺基-2,3-二氫-1*H*-茛-2-酚 (100 mg, 0.67 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中與乙酸反應，獲得 (5*aR*,14*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-5*a*,6*a*,7,11,13,14*a*-六氫-5*H*-茛 [1',2' : 4,5][1,3] 喹啉 [3,2-*a*] 吡啶 [1,2-*d*] 吡啶-10-甲醯胺 (55 mg, 99%)。如實施例 Z-1 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (5*aR*,14*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-5*a*,6*a*,7,11,13,14*a*-六氫-5*H*-茛 [1',2' : 4,5][1,3] 喹啉 [3,2-*a*] 吡啶 [1,2-*d*] 吡啶-10-甲醯胺 (45 mg, 97%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.28 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.34-7.19 (m, 4 H), 6.78 (m, 2 H), 5.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 5.32 (m, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.96 (顯著 t, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.40 (dd, *J* = 18.0, 6.8 Hz, 1 H), 3.24 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H);) ; ES⁺ MS : 480 (M+1) .

實施例 Z-23 及 Z-24 :

(2*S*,3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3-二苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫 [1,3] 喹啉 [3,2-*a*] 吡啶 [1,2-*d*] 吡啶-8-甲醯胺及 (2*S*,3*R*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)

甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3-二苯基-2,3,5,7,11,11a-六氫
[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺

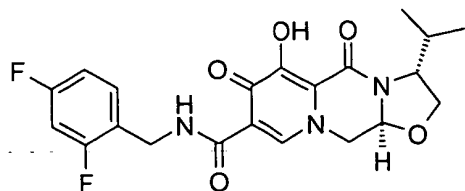


使用實施例 Z-1 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (40 mg, 0.09 mmol) 及 (1*S*,2*R*)-2-胺基-1,2-二苯基乙醇(50 mg, 0.23 mmol)在 1,2-二氯乙烷(5 mL)中與乙酸反應，獲得 (2*S*,3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5,7-二酮基-2,3-二苯基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (34 mg, 63%) 及 (2*S*,3*R*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5,7-二酮基-2,3-二苯基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺 (13 mg, 24%)。這些物質如實施例 Z-1 所述，於第二步驟中被氫化，各獲得 (2*S*,3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3-二苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]噁唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺(實施例 Z-23, 29 mg, 99%) 之白色固體，及 (2*S*,3*R*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3-二苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六

氫 [1,3] 嘔唑 [3,2-*a*] 吡啶 [1,2-*d*] 吡嗪 -8- 甲醯胺 (實施例 Z-24, 10 mg, 89%) 之白色固體。例如 Z-23: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.11-6.95 (m, 11 H), 6.16 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1 H), 5.71 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 4.38 (t, $J = 11.2$ Hz, 1 H); ES $^+$ MS: 544 (M+1). 例如 Z-24: ^1H NMR (CDCl $_3$) δ 11.64 (br, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.01-6.90 (m, 10 H), 6.80 (m, 2 H), 5.56 (m, 2 H), 5.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.49 (m, 1 H); ES $^+$ MS: 544 (M+1).

實施例 Z-25:

(3*R*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-羥基-3-(1-甲基乙基) -5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫 [1,3] 嘔唑 [3,2-*a*] 吡啶 [1,2-*d*] 吡嗪 -8- 甲醯胺

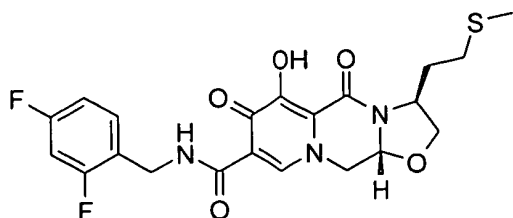


使用實施例 Z-1 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (40 mg, 0.09 mmol) 及 (2*R*) -2-胺基-3-甲基-1-丁醇 (0.1 mL) 在二氯乙烷 (8 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*R*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-3-(1-甲基乙基) -5,7-二酮基-6-[(苯基甲基) 氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫 [1,3] 嘔唑 [3,2-*a*] 吡啶 [1,2-*d*] 吡嗪 -8- 甲醯胺 (41 mg, 92%)。如實施例 Z-1 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得

(3*R*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-(1-甲基乙基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (32 mg, 94%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.42 (br, 1 H), 10.27 (br, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 5.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.42 (m, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 434 (M+1)。

實施例 Z-26

(3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[2-(甲基硫基)乙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺

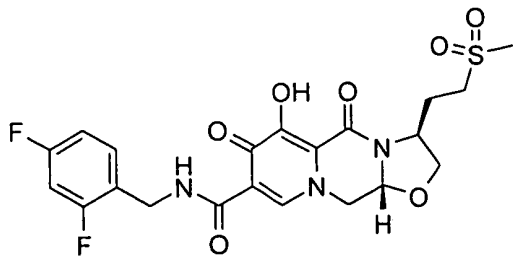


使用實施例 Z-1 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16a (43 mg, 0.09 mmol) 及 (2*S*)-2-胺基-4-(甲基硫基)-1-丁醇 (0.1 mL) 於 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-[2-(甲基硫基)乙基]-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (41 mg, 81%)。此物質 (20 mg, 0.04 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中於 0°C 至室溫以三氟乙酸 (1 mL) 處理超過

6 小時。混合物於真空中濃縮，並進行逆相預備 HPLC 純化，提供 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[2-(甲基硫基)乙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啉[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (12 mg, 72%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.35 (br, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.32 (m, 1 H), 4.62-4.53 (m, 3 H), 4.43-4.39 (m, 2 H), 3.91-3.87 (m, 2 H), 2.63-2.53 (m, 2 H), 2.39 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.89 (m, 1 H); ES⁺ MS: 466 (M+1)。

實施例 Z-27

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[2-(甲基磺基)乙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啉[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺

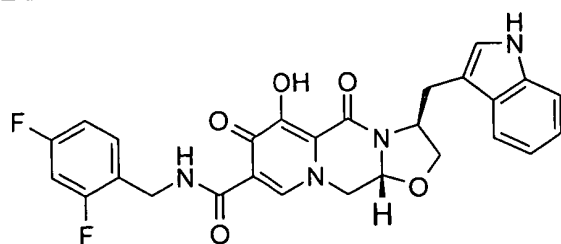


在含 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-[2-(甲基硫基)乙基]-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啉[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (20 mg, 0.04 mmol) 之二氯甲烷 (5 mL) 溶液中，於 0°C 添加 *m*-CPBA (20 mg, 70%, 0.082 mmol)，將所產生之溶液以浴溫熱並攪拌總共 3 小時，反應經由添加 Na₂S₂O₃ (aq) 及碳酸氫鈉終止，經各層分離且有機層以鹽水清洗，

水層以二氯甲烷萃取，並將合併之有機層於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮而提供 (3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-[2-(甲基磺醯基)乙基]-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (26 mg, 99%) 之白色固體。如實施例 Z-1 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[2-(甲基磺醯基)乙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (22 mg, 99%) 之白色固體。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.00 (br, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 6.81 (m, 2 H), 5.42 (m, 1 H), 4.62 (m, 3 H), 4.41 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H); ES^+ MS: 498 ($\text{M}+1$) .

實施例 Z-28 :

(3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-(1*H*-吲哚-3-基甲基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺

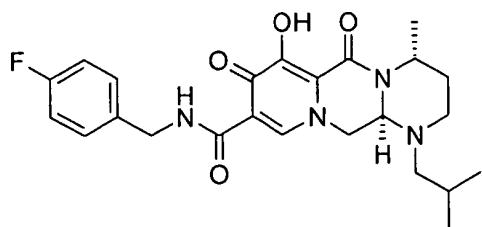


使用實施例 Z-1 中所述之相似方法，於第二步驟中製造標題化合物。將 16*a* (43 mg, 0.09 mmol) 及 (2*S*)-2-胺基-3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-丙醇 (100 mg, 0.52 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯

基) 甲基]-3-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基) 氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啶[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (36 mg, 64%)。如實施例 Z-1 所述, 此物質在第二步驟中被氫化, 獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-羥基-3-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啶[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (29 mg, 95%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 10.34 (m, 1 H), 8.98 (br, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.15-7.01 (m, 3 H), 6.78 (m, 2 H), 4.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.59 (m, 2 H), 4.35 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.40 (dd, *J* = 13.6, 11.6 Hz, 1 H), 3.18 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 1 H); ES⁺ MS: 521 (M+1)。

實施例 Z-29:

(4*R*,12*aR*)-*N*-[(4-氟苯基) 甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘔啶-9-甲醯胺



a) (2*R*)-2-({[(1,1-二甲基乙基) 氧基]羰基}胺基) 丙基甲磺酸酯。將攪拌的含 1,1-二甲基乙基 [(1*R*)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基甲酸酯 (5.00 g, 28.5 mmol) 及三乙胺 (5.92

mL, 42.9 mmol) 之 CH_2Cl_2 (30 mL) 溶液冷卻至 0°C ，並在氮氣壓下逐滴添加含甲磺醯基氯 (2.43 mL, 31.5 mmol) 之 CH_2Cl_2 (25 mL) 溶液，於 0°C 持續攪拌 20 分鐘，此段時間過後，經由 TLC 分析 (1:1 己烷/EtOAc) 被判定反應完全。將溶液倒入水中，並分層，有機相以 0.1N HCl 清洗，然後以 5% NaHCO_3 清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，獲得 (2R)-2-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)丙基甲磺酸酯 (7.08 g, 98%) 之白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 3.03 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 4.2, 9.8$ Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.61 (br s, 1H)。

b) 1,1-二甲基乙基 [(1R)-2-氰基-1-甲基乙基]胺基甲酸酯。在攪拌的含 (2R)-2-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)丙基甲磺酸酯 (7.08 g, 27.9 mmol) 之 DMSO (50 mL) 溶液中，添加 NaCN (3.78 g, 84.0 mmol)，將溶液於 70°C 攪拌 2 小時，此段時間過後，可見形成沉澱物。於室溫冷卻後，添加水，且混合物以 Et_2O 萃取，醚層以鹽水溶液清洗，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，獲得 1,1-二甲基乙基 [(1R)-2-氰基-1-甲基乙基]胺基甲酸酯 (3.81 g, 73%) 之淡黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.51 (dd, $J = 3.8, 16.6$ Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.63 (br s, 1H)。

c) 1,1-二甲基乙基 [(1R)-3-胺基-1-甲基丙基]胺基甲酸酯。在含 1,1-二甲基乙基 [(1R)-2-氰基-1-甲基乙基]胺基甲酸



酯 (1.30 g, 7.1 mmol) 之以無水氨飽和的乙醇溶液，以 Raney-Ni (1.5 mL 50% aq. 懸浮液) 及 55 psi 之 H_2 處理隔夜。混合物經由 Celite 過濾，並將濾液於真空中濃縮，殘餘物以驟層析 (80 : 19 : 1 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ (37%) 梯度洗析) 經過矽凝膠短塞純化，獲得 1,1-二甲基乙基 [(1*R*)-3-胺基-1-甲基丙基]胺基甲酸酯 (1.37 g, 100%) 之固化澄清油狀物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.43-1.62 (m, 13H), 2.76 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.57 (m, 1H) .

d) 1,1-二甲基乙基 {(1*R*)-1-甲基-3-[(2-甲基丙基)胺基]丙基}胺基甲酸酯。將 1,1-二甲基乙基 [(1*R*)-3-胺基-1-甲基丙基]胺基甲酸酯 (0.320 g, 1.70 mmol)、液異丁醛 (150 μ L, 1.62 mmol)、及三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.512 g, 2.42 mmol) 於無水二氯乙烷 (10 mL) 中在周圍溫度下攪拌隔夜。反應經由添加飽和 $NaHCO_3$ 終止，然後以二氯甲烷萃取，合併之萃取物以水清洗，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮。殘餘物以驟層析 (80 : 19 : 1 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ (37%) 梯度洗析) 經過矽凝膠短塞純化，產生 1,1-二甲基乙基 {(1*R*)-1-甲基-3-[(2-甲基丙基)胺基]丙基}胺基甲酸酯 (0.158 g, 40%) 之澄清油狀物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.42-1.51 (m, 11H), 1.67-1.75 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 5.20 (m, 1H) .

e) [(3*R*)-3-胺基丁基](2-甲基丙基)胺。含 1,1-二甲基



乙基 { (1*R*)-1-甲基-3-[(2-甲基丙基)胺基]丙基 }胺基甲酸酯 (0.158 g, 0.65 mmol) 之 THF (8 mL) 冰冷溶液以 4 *N* HCl (aq) (2 mL) 處理，然後於室溫攪拌 2 小時。混合物於真空中濃縮，獲得 [(3*R*)-3-胺基丁基](2-甲基丙基)胺二氯化氫，然後將 HCl 鹽溶於二氯甲烷及最低量甲醇中，並以經固體支撐之碳酸酯樹脂 (MP-碳酸酯, Argonaut Technologies) 處理。30 分鐘之後，溶液經過燒結試管過濾，並於真空中小心移除溶劑，獲得 [(3*R*)-3-胺基丁基](2-甲基丙基)胺 (65 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.23-1.53 (m, 5H), 1.71-1.74 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.97 (m, 1H)。

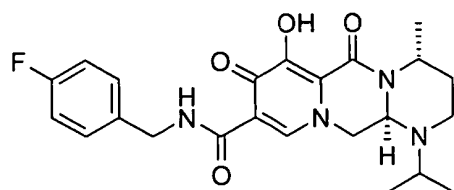
f) (4*R*,12*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶 [1',2': 4,5]吡啶 [1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16** (40 mg, 0.09 mmol) 及 [(3*R*)-3-胺基丁基](2-甲基丙基)胺 (65 mg, 0.45 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*R*,12*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶 [1',2': 4,5]吡啶 [1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (29 mg, 60%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (4*R*,12*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶 [1',2': 4,5]吡啶 [1,2-*a*]



嘧啶-9-甲醯胺(18 mg, 75%)之棕色固體。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.84(d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.32(d, $J = 7.2$ Hz), 1.45-1.49(m, 1H), 1.57-1.67(m, 1H), 2.03-2.12(m, 2H), 2.21-2.27(m, 1H), 2.73-2.79(m, 1H), 2.87-2.92(m, 1H), 4.16-4.24(m, 2H), 4.45(s, 1H), 4.54-4.64(m, 2H), 4.96-4.99(m, 1H), 6.96-7.00(m, 2H), 7.29-7.32(m, 2H), 8.27(s, 1H), 10.46(s, 1H), 12.55(s, 1H); ES^+ MS: 456 ($\text{M}+1$) .

實施例 Z-30 :

(4*R*, 12*aR*) -*N*-[(4-氟苯基) 甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基) -6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺



a) [(3*R*) -3-胺基丁基] (1-甲基乙基) 胺。游離二胺以實施例 Z-29 中所述相似之方法製備。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.04(d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.06(d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.41-1.58(m, 5H), 2.62-2.66(m, 2H), 2.74-2.80(m, 1H), 2.92-3.00(m, 1H) .

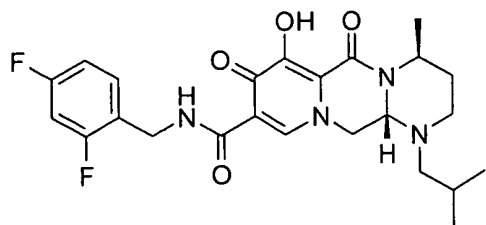
b) (4*R*, 12*aR*) -*N*-[(4-氟苯基) 甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基) -6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16 (40 mg, 0.088



mmol) 及 [(3*R*)-3-胺基丁基](1-甲基乙基)胺 (78 mg, 0.60 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*R*,12*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶 [1',2': 4,5]吡啶 [1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (26 mg, 56%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (4*R*,12*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶 [1',2': 4,5]吡啶 [1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (21 mg, 90%) 之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.54-4.59 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)。

實施例 Z-31:

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶 [1',2': 4,5]吡啶 [1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺



a) 1,1-二甲基乙基 [(1*S*)-2-氰基-1-甲基乙基]胺基甲酸酯。使用實施例 Z-29 所述修正之製程在二步驟製備腈，將攪拌

的含 (2*S*)-2-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)丙基 甲磺酸酯 (8.40 g, 33.2 mmol) 之 DMSO (50 mL) 及 KCN (6.51 g, 100.0 mmol) 溶液冷卻至 0°C, 添加 18-冠-6 (9.05 g, 34.3 mmol), 將溶液溫熱至室溫, 然後加熱至 70°C 1 小時。於室溫冷卻後, 添加水, 並將混合物以 Et₂O 萃取, 醚層以鹽水溶液清洗, 在 Na₂SO₄ 上乾燥, 過濾並濃縮, 獲得 1,1-二甲基乙基 [(1*S*)-2-氰基-1-甲基乙基]胺基甲酸酯 (5.37 g, 88%) 之淡黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.52 (dd, *J* = 4.0, 16.4 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H).

b) [(3*S*)-3-胺基丁基](2-甲基丙基)胺 二氯化氫以實施例 Z-29 中所述相似之方法製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 0.99 (m, 6H), 1.34 (m, 3H), 2.13-2.27 (m, 3H), 2.76 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.83 (m, <1H).

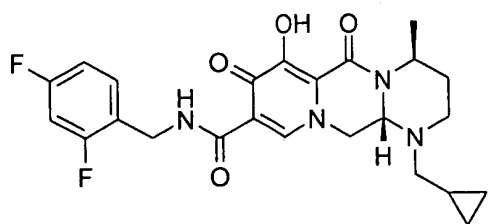
c) (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶 [1',2':4,5]吡啶 [1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法, 於二步驟中製造標題化合物, 將 16a (80 mg, 0.17 mmol) 及游離鹼化 [(3*S*)-3-胺基丁基](2-甲基丙基)胺 (107 mg, 0.74 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應, 獲得 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶 [1',2':4,5]吡啶 [1,2-*a*]嘧啶



-9-甲醯胺 (76 mg, 76%) 之薄膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (39 mg, 80%) 之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.76(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.84(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.32(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.45-1.50(m, 1H), 1.60-1.69(m, 1H), 2.03-2.12(m, 2H), 2.21-2.27(m, 1H), 2.73-2.79(m, 1H), 2.87-2.93(m, 1H), 4.16-4.25(m, 2H), 4.45(s, 1H), 4.57-4.68(m, 2H), 4.96-5.01(m, 1H), 6.75-6.82(m, 2H), 7.32-7.38(m, 1H), 8.26(s, 1H), 10.45(s, 1H), 12.56(s, 1H); ES⁺ MS: 475 (M+1)。

實施例 Z-32:

(4*S*,12*aS*) -1-(環丙基甲基)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺



a) 1,1-二甲基乙基 { (1*S*) -3-[(環丙基甲基)胺基]-1-甲基丙基 } 胺基甲酸酯。經保護之二胺使用實施例 Z-29 中所述之修正方法製備。將 1,1-二甲基乙基 [(1*S*) -3-胺基-1-甲基丙基]胺基甲酸酯 (0.293 g, 1.56 mmol)、環丙烷甲醛 (96 μL, 1.30 mmol)、及三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.439 g, 2.07

mmol) 在 1 : 1 之無水二氯乙烷與四氫呋喃 (10 mL) 混合物中於周圍溫度攪拌隔夜。反應經由添加飽和 NaHCO_3 終止，然後以 EtOAc 萃取。合併之萃取物以飽和 NaHCO_3 清洗，然後以鹽水溶液清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，殘餘物以驟層析 (80 : 19 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (37%) 梯度洗析) 經過矽凝膠短塞純化，產生 1,1-二甲基乙基 { (1*S*) -3-[(環丙基甲基) 胺基]-1-甲基丙基 } 胺基甲酸酯 (76 mg, 26%) 之澄清油狀物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.09-0.13 (m, 2H) , 0.44-0.49 (m, 2H) , 0.92-0.95 (m, 1H) , 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) , 1.43-1.70 (m, 12H) , 2.38-2.50 (m, 2H) , 2.62-2.73 (m, 2H) , 3.74 (m, 1H) , 4.88 (m, 1H) .

b) [(3*S*) -3-胺基丁基] (環丙基甲基) 胺 二氯化氫以實施例 Z-29 中所述相似之方法製備。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0.40 (m, 2H) , 0.64 (m, 2H) , 1.15 (m, 1H) , 1.34 (m, 3H) , 2.12-2.25 (m, 2H) , 2.82 (m, 2H) , 3.08 (m, 2H) , 3.47 (m, 1H) , 8.25 (br, < 1H) , 9.04 (br, < 1H) .

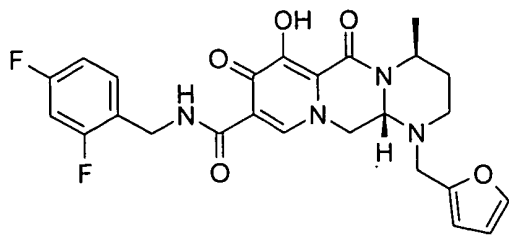
c) (4*S*, 12*aS*) -1-(環丙基甲基) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-7-羥基 -4- 甲基 -6,8- 二酮基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*- 八氫吡啶 [1',2' : 4,5] 吡啶 [1,2-*a*] 嘧啶 -9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16*a* (50 mg, 0.106 mmol) 及游離鹼化 [(3*S*) -3-胺基丁基] (環丙基甲基) 胺 (44 mg, 0.31 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*S*, 12*aS*) -1-(環丙基甲基) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-4- 甲基 -6,8- 二酮基 -7-[(苯基甲基) 氧



基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺(50 mg, 83%)之膜狀物。如實施例 Z-2 所述,此物質在第二步驟中被氫化,獲得(4*S*,12*aS*)-1-(環丙基甲基)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺(23 mg, 56%)之灰白色固體。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.11(m, 2H), 0.56-0.59(m, 2H), 0.77(m, 1H), 1.34(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.46-1.50(m, 1H), 2.04-2.13(m, 1H), 2.30-2.34(m, 1H), 2.46-2.51(m, 1H), 2.90-2.96(m, 1H), 3.16-3.19(m, 1H), 4.21-4.30(m, 2H), 4.51(s, 1H), 4.58-4.67(m, 2H), 5.00-5.05(m, 1H), 6.75-6.82(m, 2H), 7.31-7.37(m, 1H), 8.28(s, 1H), 10.46(s, 1H), 12.55(br, 1H); ES⁺ MS: 473 (M+1)。

實施例 Z-33:

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-(2-呋喃基甲基)-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺



a) [(3*S*)-3-胺基丁基](2-呋喃基甲基)胺 二氯化氫以實施例 Z-32 中所述相似之方法製備。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 1.27(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.96-2.05(m, 1H), 2.14-2.19(m, 1H), 3.00-3.04(m, 2H), 3.38-3.39(m, 1H),



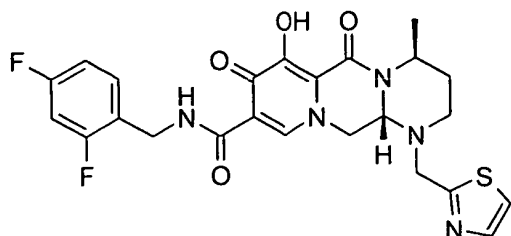
4.11-4.18 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.18 (br, <1 H), 9.41 (br, <1 H).

b) (4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-(2-呋喃基甲基)-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 **16a** (36 mg, 0.076 mmol) 及游離鹼化[(3*S*)-3-胺基丁基](2-呋喃基甲基)胺 (70 mg, 0.42 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-(2-呋喃基甲基)-4-甲基-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (32 mg, 70%) 之膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-(2-呋喃基甲基)-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (20 mg, 76%) 之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.45-1.49 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.47 (m, 1H), 12.50 (br, 1H); ES⁺ MS: 499 (M+1).



實施例 Z-34 :

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(1,3-噁唑-2-基甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺



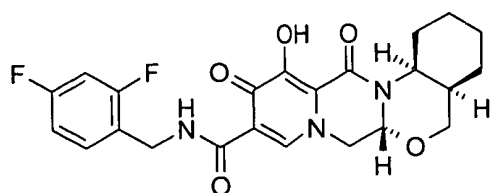
a) [(3*S*)-3-胺基丁基](1,3-噁唑-2-基甲基)胺 二氯化氫以實施例 Z-32 中所述相似之方法製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 4.51-4.58 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.82 (d, 1H) .

b) (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(1,3-噁唑-2-基甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物，將 16*a* (35 mg, 0.074 mmol) 及游離鹼化[(3*S*)-3-胺基丁基](1,3-噁唑-2-基甲基)胺在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1-(1,3-噁唑-2-基甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (36 mg, 80%) 之膜狀物，以相似於 Z-26 之方法將此物質在第二步驟中去苯甲基化，獲得 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(1,3-噁唑-2-

基甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺(18 mg, 60%)之灰白色固體。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.30(d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49-1.53(m, 1H), 2.12-2.18(m, 1H), 2.93-2.96(m, 1H), 3.07-3.13(m, 1H), 3.99-4.03(m, 1H), 4.13-4.17(m, 1H), 4.24-4.27(m, 1H), 4.57-4.61(m, 3H), 5.03-5.06(m, 1H), 6.75-6.82(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.94(m, 1H), 10.40(m, 1H), 12.48(m, 1H); ES⁺ MS: 516(M+1).

實施例 Z-35:

外消旋-(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫-2H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a][3,1]苯并嘔啶-10-甲醯胺



a) 外消旋-(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫-2H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a][3,1]苯并嘔啶-10-甲醯胺。將外消旋-順-2-羥基甲基-1-環己基胺 氯化氫(24 mg, 0.186 mmol)溶於含少量甲醇(使溶解)之二氯甲烷溶液並添加過量 MP-碳酸酯(Argonaut Technologies),混合物攪拌30分鐘,經由過濾移除 MP-碳酸酯。將游離胺溶液轉移至含 16a(29 mg, 0.0617 mmol)之微波爐容器中。添加一滴冰醋酸,並將溶液於 140°C 加熱 10 分鐘,所產生之溶液在 celite

上吸收，並將物質經矽凝膠層析（0-12% 甲醇/二氯甲烷梯度洗析）純化，產生所欲產物之白色固體（18 mg, 53%）。

^1H NMR (CDCl_3) δ 10.40 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.34-7.26 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.35-5.23 (m, 2 H), 5.13 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 4.22 (dd, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J = 13.2, 6.4$, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.76 (dd, $J = 11.2, 4.4$, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.74-1.40 (m, 6 H), 1.17 (m, 1 H); ES^+ MS: 550 ($M + 1$) .

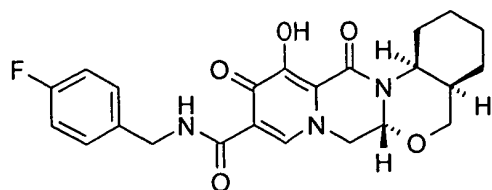
b) 外消旋 - (4a*R*, 6a*R*, 14a*S*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫-2*H*-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺。將外消旋 - (4a*R*, 6a*R*, 14a*S*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫-2*H*-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺 (13 mg, 0.0236 mmol) 溶於四氫呋喃，並添加 10 w.t.% Pd/C (13 mg)。將氫通過溶液數次，且混合物於 1 atm 氫中攪拌 18 小時直至反應經由 TLC (5% 甲醇/二氯甲烷) 確定反應完全，混合物經由 Celitite 過濾，以甲醇/氫仿洗析，並將濾液在減壓下濃縮，並以 HPLC 純化，產生標題化合物 (7.3 mg, 73%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.45 (m, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.83-6.76 (m, 2 H), 5.23 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 4.12-4.01 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.91



(m, 1 H) , 1.80 (m, 1 H) , 1.67-1.40 (m, 5 H) , 1.20 (m, 1 H) ; ES⁺ MS : 460 (M + 1) .

實施例 Z-36 :

外消旋 - (4aR,6aR,14aS) -N-[(4-氟苯基) 甲基]-12-羥基-11,13-二酮基 -1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫 -2H-吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-a][3,1]苯并喹啉 -10-甲醯胺



a) 外消旋 - (4aR,6aR,14aS) -N-[(4-氟苯基) 甲基]-11,13-二酮基 -12-[(苯基甲基) 氧基]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫 -2H-吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-a][3,1]苯并喹啉 -10-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，自外消旋-順-2-羥基甲基-1-環己基胺 氯化氫 (50 mg, 0.303 mmol) 及 16 (45 mg, 0.0995 mmol) 製備外消旋 - (4aR,6aR,14aS) -N-[(4-氟苯基) 甲基]-11,13-二酮基 -12-[(苯基甲基) 氧基]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫 -2H-吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-a][3,1]苯并喹啉 -10-甲醯胺 (48 mg, 91%) 之白色固體。
¹H NMR (CDCl₃) δ 10.42 (m, 1 H) , 8.37 (s, 1 H) , 7.59 (m, 2 H) , 7.38-7.24 (m, 5 H) , 6.98 (m, 2 H) , 5.26-5.18 (m, 2 H) , 5.07 (m, 1 H) , 4.74 (m, 1 H) , 4.62-4.51 (m, 2 H) , 4.20 (dd, J = 13.6, 4 Hz, 1 H) , 4.04 (m, 1 H) , 3.91 (m, 1 H) , 3.71 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1 H) , 2.18 (m, 1 H) , 1.82 (m, 1 H) , 1.73-1.63 (m, 2 H) , 1.62-1.56 (m, 2 H) ,

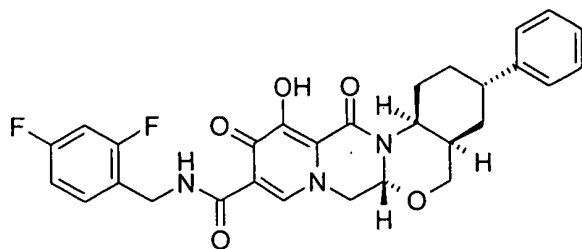


1.48 (s, 1 H), 1.38 (m, 1 H), 1.14 (m, 1 H); ES⁺ MS : 532 (M + 1) .

b) 外消旋 - (4aR,6aR,14aS) -N-[(4-氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫-2H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺。依實施例 Z-37 所述相似方法，在經由 HPLC 純化後，自外消旋 - (4aR,6aR,14aS) -N-[(4-氟苯基)甲基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫-2H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺(37 mg, 0.0696 mmol)及 10 w.t.% Pd/C(3 mg)製備標題化合物(18 mg, 58%)之白色固體。¹H NMR(CDCl₃) δ 12.47(s, 1 H), 10.39(m, 1 H), 8.32(s, 1 H), 7.30(m, 2 H), 6.98(m, 2 H), 5.22(m, 1 H), 4.74(m, 1 H), 4.58(m, 2 H), 4.28(dd, J = 13.2, 4 Hz, 1 H), 4.12-3.98(m, 2 H), 3.81(dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1 H), 2.29(m, 1 H), 1.91-1.19(m, 8 H); ES⁺ MS : 442 (M + 1) .

實施例 Z-37 :

外消旋 - (3S,4aR,6aR,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-3-苯基-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-十氫-2H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺



a) 外消旋 - (3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11,13-二酮基-3-苯基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十氫-2*H*-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，自外消旋 -[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-胺基-5-苯基環己基]甲醇 氯化氫 (32 mg, 0.160 mmol) 及 16*a* (30 mg, 0.064 mmol) 製備外消旋 - (3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11,13-二酮基-3-苯基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十氫-2*H*-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺 (35 mg, 88%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.41 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.40-7.26 (m, 6 H), 6.81 (m, 3 H), 5.32-5.25 (m, 2 H), 5.17 (m, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 4.66-4.62 (m, 2 H), 4.26 (dd, *J* = 13.6, 4 Hz, 1 H), 4.13-4.04 (m, 2 H), 3.85 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.03-1.64 (m, 6 H); ES⁺ MS: 626 (M + 1).

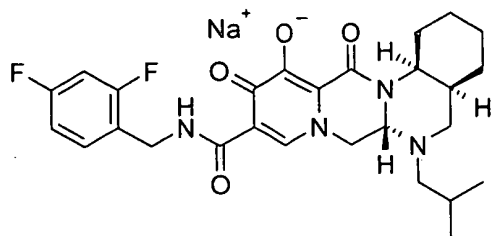
b) 外消旋 - (3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-3-苯基-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十氫-2*H*-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺。將外消旋 - (3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11,13-二酮基-3-苯基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十氫-2*H*-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺 (27 mg, 0.0432 mmol) 懸浮於甲醇中，添加 10 w.t.% Pd/C (3 mg)，並將氫起泡通過



系統數次，直至經由 TLC (5% 甲醇 / 二氯甲烷) 測定反應完全，懸浮液經過 Celite 過濾，以甲醇 / 氯仿洗析，並將濾液在減壓下濃縮並以 HPLC 純化，獲得標題化合物 (13 mg, 57%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 12.40 (br s, 1 H), 10.37 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.37-7.28 (m, 3 H), 7.24-7.15 (m, 4 H), 6.79 (m, 2 H), 5.78 (br s, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.29 (m, 1 H), 4.16-4.09 (m, 2 H), 3.92 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.07-1.64 (m, 7 H); ES⁺ MS: 536 (M + 1)。

實施例 Z-38:

外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -10- ({[(2,4-二氟苯基) 甲基] 胺基 } 羰基) -6- (2-甲基丙基) -11,13-二酮基 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2': 4,5] 吡嘰 [1,2-a] 喹啉 -12-醇鈉



a) 外消旋 -1,1-二甲基乙基 [(1S,2R) -2- (羥基甲基) 環己基] 胺基甲酸酯。將外消旋 - [(1R,2S,5S) -2-胺基 -5-苯基環己基] 甲醇 氯化氫 (800 mg, 4.82 mmol) 溶於 MeOH (40 mL)，並添加雙 (1,1-二甲基乙基) 二碳酸酯 (1.16 g, 5.30 mmol) 及三乙胺 (4 mL, 28.92 mmol)，並將混合物於周圍溫度攪拌 18 小時，在減壓下移除溶劑，添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液，且產物以乙酸乙酯萃取，合併的有機物

在無水硫酸鈉上乾燥，並在減壓下移除溶劑。以矽凝膠層析（9：1 己烷：乙酸乙酯至乙酸乙酯梯度洗析）醇化，獲得 1,1-二甲基乙基 外消旋-[(1S,2R)-2-(羥基甲基)環己基]胺基甲酸酯（934 mg, 85%）之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.87 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 2 H), 3.26 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 1.73-1.48 (m, 5 H), 1.38 (s, 9 H), 1.27-1.15 (m, 3 H), 0.887 (m, 1 H)。

b) 外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯。在含二甲亞砷（0.2 mL, 2.88 mmol）之二氯甲烷（3 mL）溶液中，於 -78°C 逐滴添加草醯基氯（0.72 mL, 1.44 mmol）。將混合物攪拌 10 分鐘，並逐滴添加含外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-(羥基甲基)環己基]胺基甲酸酯（220 mg, 0.961 mmol）之二氯甲烷，並攪拌 10 分鐘。緩慢添加三乙胺（0.53 mL, 3.84 mmol）並將反應於 -78°C 攪拌 1 小時，並溫熱至周圍溫度。添加水，並以二氯甲烷萃取產物，合併的有機物以鹽水清洗，並在無水硫酸鈉上乾燥，在減壓下移除溶劑，產生外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯（223 mg, 定量）之黃色油狀物。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.61 (s, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 2.61 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.63-1.49 (m, 4 H), 1.37-1.16 (m, 12 H)。

c) 外消旋-1,1-二甲基乙基 ((1S,2S)-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}環己基)胺基甲酸酯。外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯（223 mg, 0.982



mmol) 溶於二氯乙烷，並添加 2-甲基丙基)胺 (0.15 mL, 1.47 mmol) 與三乙醯氧基硼氫化鈉 (290 mg, 1.37 mmol)，並將反應於周圍溫度攪拌 18 小時。添加碳酸氫鈉水溶液，且產物以二氯甲烷萃取，合併的萃取物在無水硫酸鈉上乾燥，且在減壓下移除溶劑，經由矽凝膠層析 (二氯甲烷至 1% 氫氧化銨 19% 甲醇 80% 二氯甲烷梯度洗析) 醇化，產生外消旋 -1,1-二甲基乙基 ((1S,2S)-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}環己基)胺基甲酸酯 (112 mg, 40%) 之澄清無色油狀物。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.06 (br s, 1 H), 3.76 (br s, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.43-2.37 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.71-1.59 (m, 3 H), 1.44-1.32 (m, 14 H), 1.27-1.19 (m, 2 H), 0.866 (m, 6 H)。

d) 外消旋 - (1S,2S)-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}環己胺 氯化氫

依實施例 Z-3 步驟 e 所述相似方法，自外消旋 -1,1-二甲基乙基 ((1S,2S)-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}環己基)胺基甲酸酯 (112 mg, 0.394 mmol) 製備 (1S,2S)-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}環己胺 氯化氫 (130 mg, >100%) 之白色固體。¹H NMR (甲醇-d₄/CDCl₃) δ 8.68-8.28 (m, 1 H), 3.62 (br s, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 2.83-2.78 (m, 3 H), 2.54 (br s, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.82-1.66 (m, 3 H), 1.53-1.39 (m, 5 H), 0.96 (m, 6 H), 0.766 (m, 1 H)。

e) 外消旋 - (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-(2-甲基丙基)-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧



基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡
 啉[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，
 自外消旋-(1S,2S)-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}環己胺 氫
 化氫(130 mg, 0.508 mmol)及 16a(55 mg, 0.117 mmol)
 製備外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-
 (2-甲基丙基)-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧
 基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡
 啉[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺(44 mg, 62%)，具有 12:1 d.r.。
¹H NMR (CDCl₃) δ 10.46 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.59
 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 4H), 6.79 (m, 2H), 5.30-5.23
 (m, 2H), 4.75-4.56 (m, 3H), 4.23-4.09 (m, 3H),
 2.69-2.66 (m, 2H), 2.21-1.98 (m, 3H), 1.80 (m, 1H),
 1.71-1.33 (m, 6H), 1.26-1.19 (m, 2H), 0.810 (m, 3H),
 0.720 (m, 3H); ES⁺ MS: 605 (M+1)。

f) 外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-
 羥基-6-(2-甲基丙基)-11,13-二酮基
 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡
 啉[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺。依實施例 Z-37 所述相似方法，自
 外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-(2-
 甲基丙基)-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧
 基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡
 啉[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺(39 mg, 0.064 mmol)及 10 w.t.%
 Pd/C (7 mg) 製備外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟
 苯基)甲基]-12-羥基-6-(2-甲基丙基)-11,13-二酮基



-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶
[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺 (36 mg, >100%) 之棕色固體。¹H
NMR(CDCl₃) δ 12.60 (br s, 1 H), 10.43 (br s, 1 H), 8.25
(s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.77 (m, 1 H),
4.63 (m, 2 H), 4.49 (br s, 1 H), 4.30-4.13 (m, 2 H),
3.63-3.40 (m, 2 H), 2.88-2.71 (m, 2 H), 2.32-2.21 (m, 2
H), 2.05 (m, 1 H), 1.88-1.11 (m, 7 H), 0.830 (m, 3 H),
0.760 (m, 3 H); AP⁺ MS: 515 (M+1) .

g) 外消旋-(4aS,6aS,14aS)-10-({[(2,4-二氟苯基)甲基]
胺基}羰基)-6-(2-甲基丙基)-11,13-二酮基
-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶
[1,2-a]喹啉-12-醇鈉。依實施例 Z-1 所述相似方法，自外
消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基
-6-(2-甲基丙基)-11,13-二酮基
-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶
[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺 (37 mg, 0.071 mmol) 及 1N 氫氧
化鈉 (0.07 mL) 製備標題化合物之黃色固體 (26 mg, 68%)。
¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 10.73 (m, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.32
(m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 4.59-4.41 (m,
3 H), 4.28 (m, 2 H), 4.14 (br s, 1 H), 2.63-2.60 (m, 2 H),
1.98-1.61 (m, 5 H), 1.48-1.36 (m, 4 H), 0.997 (m, 3 H),
0.760 (m, 3 H), 0.660 (m, 2 H); AP⁺ MS: 515 (M+1 之
游離酸) .

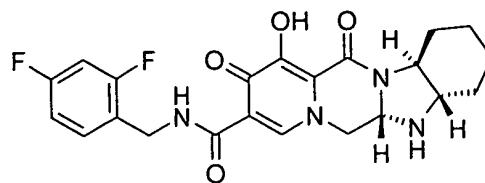
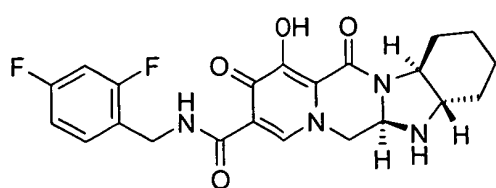
實施例 Z-39:



(6aR,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-1-羥基-2,13-二酮基-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡啶 [1',2': 4,5] 吡 吡 [1,2-a] 苯并咪唑-3-甲醯胺

&實施例 Z-40 :

(6aS,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-1-羥基-2,13-二酮基-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡啶 [1',2': 4,5] 吡 吡 [1,2-a] 苯并咪唑-3-甲醯胺



a) (6aR,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-2,13-二酮基-1-[(苯基甲基) 氧基]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡 吡 [1',2' : 4,5] 吡 吡 [1,2-a] 苯并咪唑-3-甲醯胺及 (6aS,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-2,13-二酮基-1-[(苯基甲基) 氧基]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡 吡 [1',2' : 4,5] 吡 吡 [1,2-a] 苯并咪唑-3-甲醯胺。依實施例 Z-2 所述相似方法，使用矽凝膠層析 (0-12% 甲醇 / 二氯甲烷) 分離非對映異構物後，自 [(1S,2S) -2-胺基環己基] 胺 (122 mg, 1.07 mmol) 及 **16a** (200 mg, 0.426 mmol) 製備 (6aR,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-2,13-二酮基-1-[(苯基甲基) 氧基]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡 吡 [1',2' : 4,5] 吡 吡 [1,2-a] 苯并咪唑-3-甲醯胺 (58 mg) 及 (6aS,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-2,13-二酮基-1-[(苯基甲基) 氧基]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-

吡啶 [1',2' : 4,5] 吡嗪 [1,2-a] 苯并咪唑-3-甲醯胺 (10.6 mg)。

(6aR,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,13-二酮基-1-[(苯基甲基)氧基]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡啶 [1',2' : 4,5] 吡嗪 [1,2-a] 苯并咪唑-3-甲醯胺 (主要): ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.40 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.40-7.25 (m, 4 H), 6.81 (m, 2 H), 5.32 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 5.13 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4.64-4.58 (m, 3 H), 4.21 (dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 2.01-1.79 (m, 4 H), 1.36-1.24 (m, 4 H); ES^+ MS: 535 ($M + 1$)。 (6aS,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,13-二酮基-1-[(苯基甲基)氧基]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡啶 [1',2' : 4,5] 吡嗪 [1,2-a] 苯并咪唑-3-甲醯胺 (少數非對映異構物): ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.33 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.39-7.28 (m, 3 H), 6.79 (m, 2 H), 5.29 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 5.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 3.90-3.84 (m, 2 H), 3.07 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.90-1.51 (m, 4 H), 1.33-1.19 (m, 4 H); MS 資料與此非對映異構物符合。

b) (關於實施例 Z-39) (6aR,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-羥基-2,13-二酮基-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡啶 [1',2' : 4,5] 吡嗪 [1,2-a] 苯并咪唑-3-甲醯胺。依實施例 Z-37 所述相似方法，經由 HPLC 純化後，自步驟 a 所製備之少數非對映異構物 (6aS,7aS,11aS) -N-[(2,4-二氟苯基)

甲基]-2,13-二酮基-1-[(苯基甲基)氧基]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]苯并咪唑-3-甲醯胺(7 mg, 0.0131 mmol)及 10 w.t.% Pd/C(催化量)製備(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-羥基-2,13-二酮基-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]苯并咪唑-3-甲醯胺(2.8 mg, 48%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 12.15(br s, 1 H), 10.42(br s, 1 H), 8.31(s, 1 H), 7.36(m, 1 H), 6.80(m, 2 H), 5.01(m, 1 H), 4.63(m, 2 H), 4.16(m, 1 H), 3.96(m, 1 H), 3.06-2.93(m, 2 H), 2.61(m, 1 H), 2.18(m, 1 H), 1.93(m, 1 H), 1.60-1.13(m, 4 H), 0.893-0.840(m, 2 H); ES⁺ MS: 445 (M+1)。

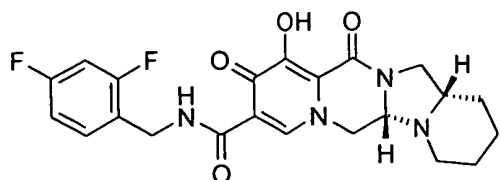
c)(關於實施例 Z-40)(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-羥基-2,13-二酮基-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]苯并咪唑-3-甲醯胺。依實施例 Z-37 所述相似方法,經由 HPLC 純化後,自步驟 a 所製造之主要非對映異構物(30 mg, 0.0561 mmol)及 10 w.t.% Pd/C(催化量),製備(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-羥基-2,13-二酮基-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-十氫-6H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]苯并咪唑-3-甲醯胺之白色固體(15 mg, 60%)。¹H NMR(甲醇-d₄/CDCl₃) δ 10.41(m, 1 H), 8.25(s, 1 H), 7.30(m, 1 H), 6.77(m, 2 H), 4.77(m, 1 H), 4.57(m, 2 H), 4.45(m, 1 H), 3.91(m, 1 H), 3.12(m, 1 H), 2.67(m, 1 H), 2.12(m, 1 H), 1.87-1.84



(m, 2 H) , 1.47-1.33 (m, 4 H) ; ES⁺ MS : 445 (M + 1) .

實施例 Z-41 :

(5aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-11-羥基 -10,12-二
酮基 -1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a- 十氫吡啶 [1,2-a] 吡啶
[1',2' : 3,4] 咪唑 [1,2-d] 吡啶 -9-甲醯胺



a) (5aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-10,12-二酮基
-11-[(苯基甲基) 氧基]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-十氫吡啶
[1,2-a]吡啶 [1',2' : 3,4]咪唑 [1,2-d]吡啶 -9-甲醯胺。依實施例
Z-18 所述相似方法，自 16a (50 mg, 0.108 mmol) 及 [(2S)
-2-哌啶基甲基]胺 氯化氫 (50 mg, 0.269 mmol, 以實施例
Z-18 中所述相似之方法製造) 製備 (5aS,14aS) -N-[(2,4-
二氟苯基) 甲基]-10,12-二酮基 -11-[(苯基甲基) 氧基]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-十氫吡啶 [1,2-a]吡啶 [1',2' :
3,4]咪唑 [1,2-d]吡啶 -9-甲醯胺 (40 mg, 78 %)。 ¹H NMR
(CDCl₃) δ 10.43 (m, 1 H) , 8.38 (s, 1 H) , 7.59 (m, 2 H) ,
7.59-7.25 (m, 4 H) , 6.81 (m, 2 H) , 5.38 (d, J = 10 Hz, 1
H) , 5.19 (d, J = 10 Hz, 1 H) , 4.65-4.62 (m, 2 H) , 4.20
(dd, J = 12, 2.8 Hz, 1 H) , 4.00 (dd, J = 12.4, 2.8 Hz, 1 H) ,
3.85 (m, 1 H) , 3.74 (m, 1 H) , 3.27 (m, 1 H) , 2.99 (m,
1 H) , 2.43 (m, 1 H) , 2.24 (m, 1 H) , 1.94-1.87 (m, 2 H) ,
1.77-1.58 (m, 2 H) , 1.39-1.24 (m, 2 H) ; ES⁺ MS : 535 (M



羰基}-2-哌啶羧酸 (4.93 g, 18.75 mmol) 製備苯基甲基 (2R) -2-(羥基甲基)-1-哌啶羧酸酯 (2.24 g, 48%) 之持續固化成白色固體的油狀物。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.36-7.26(m, 5 H), 5.18-5.10(m, 2 H), 4.37(m, 1 H), 4.03(m, 1 H), 3.84(m, 1 H), 3.63(m, 1 H), 2.96(br s, 1 H), 1.71-1.42(m, 6 H)。

b) 苯基甲基 (2R) -2-(氰基甲基)-1-哌啶羧酸酯。依實施例 Z-3b 所述相似方法，使用矽凝膠層析 (10-100% 乙酸乙酯-己烷) 純化後，自苯基甲基 (2R) -2-(羥基甲基)-1-哌啶羧酸酯 (1.09 g, 4.38 mmol) 製備苯基甲基 (2R) -2-({[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基}甲基)-1-哌啶羧酸酯 (1.05 g, 59% 雜質之未定性副產物) 之澄清無色油狀物。必須儘快使用此物質於下一步驟，否則會戲劇性地惡化。依實施例 Z-3c 所述相似方法，自苯基甲基 (2R) -2-({[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基}甲基)-1-哌啶羧酸酯 (1.05 g, 2.61 mmol) 及氰化鈉 (383 mg, 7.82 mmol) 製備苯基甲基 (2R) -2-(氰基甲基)-1-哌啶羧酸酯 (171 mg, 25%) 之黃色油狀物。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.35-7.29(m, 5 H), 5.13(s, 2 H), 4.65(m, 1 H), 4.10(m, 1 H), 2.96(m, 1 H), 2.60(m, 2 H), 1.82-1.67(m, 4 H), 1.54-1.39(m, 2 H)。

d) 苯基甲基 (2R) -2-(2-胺基乙基)-1-哌啶羧酸酯。依實施例 Z-3d 所述相似方法，自苯基甲基 (2R) -2-(氰基甲基)-1-哌啶羧酸酯 (171 mg, 0.663 mmol) 製備苯基甲基 (2R) -2-(2-胺基乙基)-1-哌啶羧酸酯 (119 mg, 68%) 之澄清無



色殘餘物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32-7.25 (m, 5 H), 5.08 (m, 2 H), 4.39 (br s, 1 H), 4.01 (br s, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.60-2.56 (m, 2 H), 1.95-1.86 (m, 3 H), 1.63-1.35 (m, 6 H)。

e) {2-[(2R)-2-哌啶基]乙基}胺。將苯基甲基(2R)-2-(2-氨基乙基)-1-哌啶羧酸酯(119 mg, 0.454 mmol)溶於甲醇，並添加 10 w.t.% Pd/C (120 mg)。將氫通過溶液起泡 15 分鐘，並將反應於 1 atm 之氫下攪拌 18 小時，直至經 TLC(1% 氫氧化銨、19% 甲醇、80% 二氯甲烷)測定反應完全。經由 Celite 過濾懸浮液，以甲醇洗析，並將濾液在減壓下小心濃縮，產生澄清無色液體(58 mg, 定量)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.99 (m, 1 H), 2.71-2.66 (m, 2 H), 2.57-2.48 (m, 2 H), 1.72 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 2 H), 1.48-1.42 (m, 2 H), 1.35-1.25 (m, 2 H), 1.05 (m, 1 H)。

f) (4aR,14aR)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-8,10-二酮基-9-[(苯基甲基)氧基]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-十氫-1H-吡啶[1,2-c]吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-a]嘧啶-11-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，自 16a (50 mg, 0.106 mmol) 及 {2-[(2R)-2-哌啶基]乙基}胺 (58 mg, 0.454 mmol) 製備 (4aR,14aR)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-8,10-二酮基-9-[(苯基甲基)氧基]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-十氫-1H-吡啶[1,2-c]吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-a]嘧啶-11-甲醯胺 (47 mg, 81%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.50 (br s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.60 (s, 2 H), 7.38-7.24 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.29-5.22



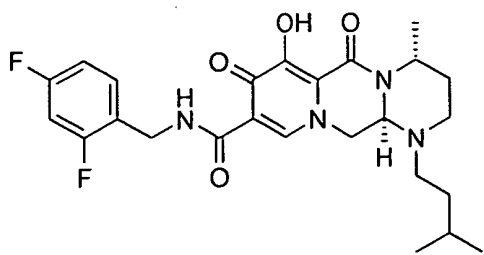
(m, 2 H) , 4.66-4.56 (m, 3 H) , 4.30 (m, 1 H) , 4.19 (m, 1 H) , 3.78 (br s, 1 H) , 2.86-2.80 (m, 2 H) , 2.18 (br s, 1 H) , 1.94 (m, 1 H) , 1.68-1.36 (m, 6 H) , 1.23 (br s, 2 H) ; ES⁺ MS : 549 (M + 1) .

g) (4aR, 14aR) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-9-羥基-8,10-二酮基-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-十氫-1H-吡啶 [1,2-c] 吡啶 [1',2': 4,5] 吡啶 [1,2-a] 嘧啶-11-甲醯胺。依實施例 Z-37 所述相似方法，經由 HPLC 純化後，自 (4aR, 14aR) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-8,10-二酮基-9-[(苯基甲基) 氧基]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-十氫-1H-吡啶 [1,2-c] 吡啶 [1',2': 4,5] 吡啶 [1,2-a] 嘧啶-11-甲醯胺 (47 mg, 0.0857 mmol) 及催化量之 10 w.t.% Pd/C 製備標題化合物之白色固體 (19 mg, 54%) 。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.49 (m, 1 H) , 8.29 (s, 1 H) , 7.34 (m, 1 H) , 6.79 (m, 2 H) , 4.67-4.56 (m, 3 H) , 4.41 (m, 1 H) , 4.20 (m, 1 H) , 3.93 (s, 1 H) , 2.94-2.87 (m, 2 H) , 2.28 (br s, 1 H) , 2.01 (m, 1 H) , 1.68-1.54 (m, 4 H) , 1.44 (m, 1 H) , 1.29-1.23 (m, 3 H) , 0.850 (m, 1 H) ; ES⁺ MS : 459 (M + 1) .

實施例 Z-43 :

(4R, 12aR) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(3-甲基丁基) -6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2': 4,5] 吡啶 [1,2-a] 嘧啶-9-甲醯胺



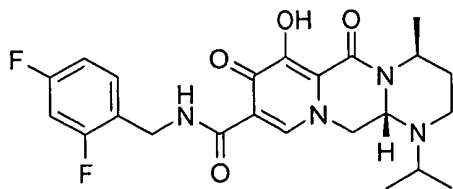


- a) [(3*R*)-3-胺基丁基](3-甲基丁基)胺 二氯化氫以實施例 Z-32 中所述相似之方法製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 0.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 1.32 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.04 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 8.23 (br, < 1 H), 8.96 (br, < 1 H) .
- b) (4*R*,12*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(3-甲基丁基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16*a* (40 mg, 0.085 mmol) 及游離 [(3*R*)-3-胺基丁基](3-甲基丁基)胺 (46 mg, 0.35 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*R*,12*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-1-(3-甲基丁基)-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (44 mg, 90%) 之膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (4*R*,12*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(3-甲基丁基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (11 mg, 30%) 之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1.36 (m, 5H), 1.47-1.53 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 1H),

2.36-2.43 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 4.95-5.02 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.43 (m, 1H), 12.54 (s, 1H); ES⁺ MS: 489 (M+1).

實施例 Z-44:

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺



a) [(3*S*)-3-胺基丁基](1-甲基乙基)胺 二氯化氫以實施例 Z-29 中所述相似之方法製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 1.20-1.25 (m, 9H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 8.04 (br, < 1 H), 8.64 (br, < 1 H).

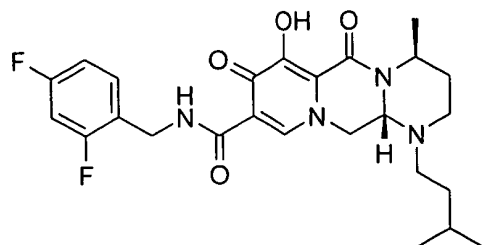
b) (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16*a* (60 mg, 0.13 mmol) 及游離鹼化[(3*S*)-3-胺基丁基](1-甲基乙基)胺 (55 mg, 0.42 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-1-(1-



甲基乙基)-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺(40 mg, 57%)之膜狀物。如實施例 Z-2 所述,此物質在第二步驟中被氫化,獲得(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺(17 mg, 50%)之灰白色固體。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.07(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.33(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55-1.58(m, 1H), 1.94-2.03(m, 1H), 2.70-2.77(m, 1H), 2.81-2.86(m, 1H), 3.11-3.18(m, 1H), 4.17(dd, *J* = 3.0, 13.8 Hz, 1H), 4.32(dd, *J* = 3.2, 14.0 Hz, 1H), 4.48(m, 1H), 4.59-4.69(m, 2H), 4.97-5.00(m, 1H), 6.77-6.83(m, 2H), 7.33-7.39(m, 1H), 8.28(s, 1H), 10.50(m, 1H), 12.55(s, 1H); ES⁺ MS: 461 (M+1)。

實施例 Z-45:

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(3-甲基丁基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺



a) [(3*S*)-3-胺基丁基](3-甲基丁基)胺 二氯化氫以實施例 Z-32 中所述相似之方法製備。¹H NMR(400 MHz,

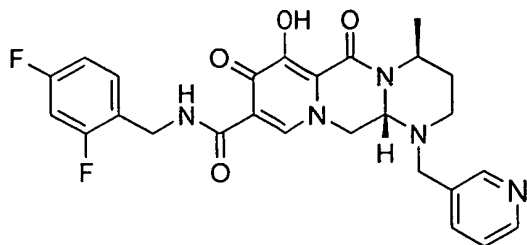
CDCl₃/CD₃OD) δ 0.86 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.58 (m, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 8.15 (br, < 1 H), 8.87 (br, < 1 H).

b) (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(3-甲基丁基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 **16a** (0.100 g, 0.21 mmol) 及游離鹼化[(3*S*)-3-胺基丁基](3-甲基丁基)胺 (0.104 g, 0.66 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-1-(3-甲基丁基)-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (88 mg, 72%) 之膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(3-甲基丁基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (55 mg, 74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.24-1.37 (m, 5H), 1.45-1.53 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.62-4.63 (m, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.48 (m, 1H), 12.53 (br, 1H); ES⁺ MS: 489 (M+1)。



實施例 Z-46：

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(3-吡啶甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺



a) 1,1-二甲基乙基 { (1*S*) -1-甲基-3-[(3-吡啶甲基)胺基]丙基 } 胺基甲酸酯。經保護二胺使用如實施例 Z-32 中所述修正之製程製備，將含 1,1-二甲基乙基 [(1*S*) -3-胺基-1-甲基丙基]胺基甲酸酯 (0.296 g, 1.6 mmol) 及 3-吡啶甲醛 (120 μ L, 1.3 mmol) 之無水二氯乙烷與四氫呋喃 (10 mL) 1 : 1 混合物溶液與乙酸 (374 μ L, 6.6 mmol) 處理，並攪拌 30 分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.444 g, 2.1 mmol) 並攪拌溶液 2 小時。如實施例 Z-32 中所述將生成物進行收取及純化程序，獲得 1,1-二甲基乙基 { (1*S*) -1-甲基-3-[(3-吡啶甲基)胺基]丙基 } 胺基甲酸酯 (0.245 g, 66%) 之澄清油狀物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.53 (m, 1H)。

b) [(3*S*) -3-胺基丁基] (3-吡啶甲基) 胺 二氯化氫以實施例 Z-29 中所述相似之方法製備。

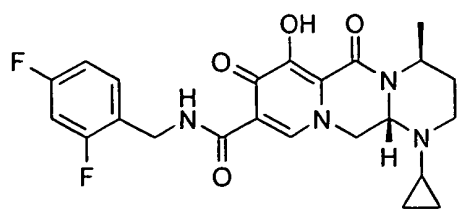
c) (4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(3-吡啶甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16*a* (60 mg, 0.13 mmol) 及游離鹼化[(3*S*)-3-胺基丁基](3-吡啶甲基)胺 (83 mg, 0.47 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1-(3-吡啶甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (72 mg, 95%) 之膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(3-吡啶甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (34 mg, 56%) 之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.43-1.47 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.60-2.92 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.23-4.31 (m, 2H), 4.55-4.64 (m, 3H), 5.06-5.11 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.39 (m, 1H), 12.5 (br, 1H); ES⁺ MS: 510 (M+1)。

實施例 Z-47:

(4*S*,12*aS*) -1-環丙基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡



吡啶 [1,2-*a*] 嘧啶 -9-甲酰胺



- a) 1,1-二甲基乙基 [(1*S*)-1-甲基-3-oxo 丙基]胺基甲酸酯。在攪拌的含 1,1-二甲基乙基 [(1*S*)-2-氰基-1-甲基乙基]胺基甲酸酯 (0.656 g, 3.56 mmol) 之無水醚溶液冷卻至 -40°C，逐滴添加 1.0M 氫化二異丁基鋁之己烷 (14.2 mL, 14.2 mmol) 溶液超過 20 分鐘，於此溫度持續攪拌額外 20 分鐘，黃色溶液以 Rochelle's 鹽終止，並將生成物於室溫攪拌 1 小時。經由 celite 濾除固體，並以 EtOAc 潤洗，有機物以鹽水清洗，濃縮，及驟層析 (10-100% EtOAc/己烷)，獲得 1,1-二甲基乙基 [(1*S*)-1-甲基-3-酮基丙基]胺基甲酸酯 (0.193 g, 30 %) 之澄清油狀物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.53-2.65 (m, 2H), 4.08-4.13 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 9.74-9.75 (m, 1H)。
- b) 1,1-二甲基乙基 [(1*S*)-3-(環丙基胺基)-1-甲基丙基]胺基甲酸酯。經保護二胺使用如實施例 Z-32 中所述修正之製程製備。將含 1,1-二甲基乙基 [(1*S*)-1-甲基-3-酮基丙基]胺基甲酸酯 (0.178 g, 0.95 mmol) 及環丙基胺 (197 μL, 2.85 mmol) 之無水二氯乙烷 (10 mL) 溶液以乙酸 (272 μL, 4.8 mmol) 處理，並攪拌 30 分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.444 g, 2.1 mmol)，並將溶液攪拌 20 小時，如實施例 Z-32 中所述，將生成物進行收取及純化程序，獲得 1,1-二甲



基乙基 [(1*S*)-3-(環丙基胺基)-1-甲基丙基]胺基甲酸酯 (0.136 g, 63%) 之澄清油狀物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.32-0.42 (m, 4H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39-1.51 (m, 10H), 1.58-1.92 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.78 (m, 1H)。

c) [(3*S*)-3-胺基丁基]環丙基胺 二氯化氫以中實施例 Z-29 所述相似之方法製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 0.70-0.75 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 1H)。

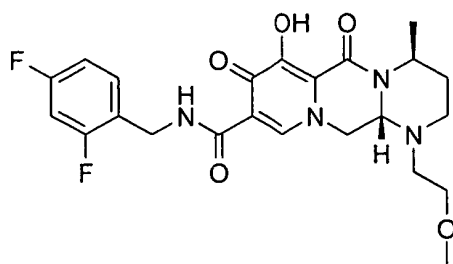
d) (4*S*,12*aS*)-1-環丙基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16a (80 mg, 0.17 mmol) 及自由鹼化[(3*S*)-3-胺基丁基]環丙基胺 (75 mg, 0.59 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*S*,12*aS*)-1-環丙基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (74 mg, 80%) 之膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (4*S*,12*aS*)-1-環丙基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (32 mg, 52%) 之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.37-0.54 (m, 3H), 0.64-0.70 (m, 1H), 1.35 (d,



$J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.45-1.49 (m, 1H), 1.76-1.80 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 4.30 (dd, $J = 4.0, 13.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.49-4.67 (m, 4H), 5.00-5.07 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.49 (m, 1H), 12.53 (s, 1H); ES^+ MS: 459 ($\text{M}+1$).

實施例 Z-48:

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-[2-(甲氧基)乙基]-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺



a) [(3*S*)-3-胺基丁基][2-(甲氧基)乙基]胺 二氯化氫。

經保護二胺，1,1-二甲基乙基((1*S*)-1-甲基-3-{[2-(甲氧基)乙基]胺基}丙基)胺基甲酸酯以實施例 Z-47 中所述相似之方法製備。隨後，[(3*S*)-3-胺基丁基][2-(甲氧基)乙基]胺 二氯化氫以實施例 Z-29 中所述相似之方法製備。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.21(d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 4H), 8.06 (br, < 1 H), 8.81 (br, < 1 H).

b)(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-[2-

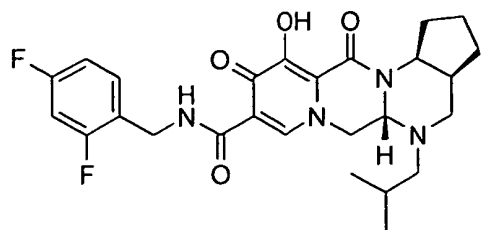


(甲 氧 基) 乙 基]-6,8-二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12a-八 氫 吡 啶 [1',2': 4,5]吡 啶 [1,2-a]嘧 啶 -9-甲 醯 胺。使用 實 施 例 Z-2 中 所 述 之 相 似 方 法，於 二 步 驟 中 製 造 標 題 化 合 物。將 16a (60 mg, 0.13 mmol) 及 游 離 鹼 化 [(3S) -3-胺 基 丁 基] [2- (甲 氧 基) 乙 基]胺 (53 mg, 0.37 mmol) 在 二 氯 甲 烷 (2 mL) 中 與 乙 酸 反 應，獲 得 (4S,12aS) -N- [(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-4-甲 基 -1-[2- (甲 氧 基) 乙 基]-6,8-二 酮 基 -7- [(苯 基 甲 基) 氧 基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八 氫 吡 啶 [1',2': 4,5]吡 啶 [1,2-a]嘧 啶 -9-甲 醯 胺 (47 mg, 63%) 之 膜 狀 物。如 實 施 例 Z-2 所 述，此 物 質 在 第 二 步 驟 中 被 氫 化，獲 得 (4S,12aS) -N- [(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-7-羥 基 -4-甲 基 -1-[2- (甲 氧 基) 乙 基]-6,8-二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12a-八 氫 吡 啶 [1',2': 4,5]吡 啶 [1,2-a]嘧 啶 -9-甲 醯 胺 (38 mg, 97%) 之 灰 白 色 固 體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 4H), 3.58-3.63 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 3.4, 14.2 Hz, 1H), 4.50-4.59 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 3H), 5.00-5.03 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.54 (s, 1H); ES⁺ MS : 477 (M+1) .

實 施 例 Z-49 :

外 消 旋 - (3aS,5aS,13aS) -N- [(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-11-羥 基 -5- (2- 甲 基 丙 基) -10,12- 二 酮 基 -2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-十 氫 -1H-環 戊 [e]吡 啶 [1',2': 4,5]

吡 咁 [1,2-a] 嘑 啖 -9-甲 醯 胺



a) 外消旋 - (1S,2S) -2- {[(2-甲基丙基) 胺基] 甲基} 環戊胺
氯化氫

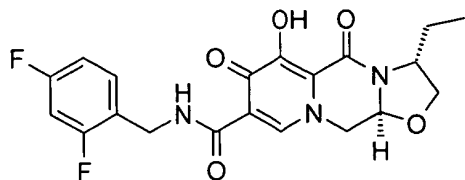
在實施例 Z-18a-c 相似方法中，自外消旋 - (1R,2S) -2-
({[(1,1-二甲基乙基) 氧基] 羰基} 胺基) 環戊羧酸 (255 mg,
1.11 mmol) 製備外消旋 -1,1-二甲基乙基 [(1S,2S) -2- (胺
基甲基) 環戊基] 胺基甲酸酯 (153 mg, 64 % 3 步驟) 之白綠
色殘餘物。以異丁醛之還原胺化作用，之後各如 Z-38 步驟 c
及 d 中所述之去保護作用，獲得外消旋 - (1S,2S) -2- {[(2-
甲基丙基) 胺基] 甲基} 環戊胺 氯化氫 (105 mg, 39%, 自胺
基酸之全部 5 步驟)。¹H NMR (甲醇-*d*₄/CDCl₃) 8.90 (br s,
<1 H), 8.64 (br s, <1 H), 8.28 (m, 1 H), 3.97 (br s, 1 H),
3.37 (m, 1 H), 2.83-2.69 (m, 3 H), 2.18-1.69 (m, 7 H),
0.996 (m, 6 H) .

b) 外消旋 - (3aS,5aS,13aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-11-
羥基 -5- (2-甲基丙基) -10,12-二酮基
-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-十氫-1H-環戊[e]吡啶[1',2':4,5]
吡咁 [1,2-a] 嘑啖 -9-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，
自外消旋 -(1S,2S) -2- {[(2-甲基丙基) 胺基] 甲基} 環戊胺 氯
化氫 (105 mg, 0.434 mmol) 及 16a (56 mg, 0.119 mmol)
製備外消旋 - (3aS,5aS,13aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-5-

(2-甲基丙基)-10,12-二酮基-11-[(苯基甲基)氧基]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-十氫-1H-環戊[e]吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺 (52 mg, 74%)。在相似於實施例 Z-37 所述之製程的第二步驟中將此物質去保護，因此，自外消旋-(3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-(2-甲基丙基)-10,12-二酮基-11-[(苯基甲基)氧基]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-十氫-1H-環戊[e]吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺 (48 mg, 0.081 mmol) 及 10% Pd/C (催化量)，經由 HPLC 純化後，製備標題化合物之白色固體 (30 mg, 75%)。¹H NMR (CDCl₃) 12.59 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 4.63-4.58 (m, 3 H), 4.29 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.46-2.32 (m, 3 H), 2.15-2.09 (m, 2 H), 1.85-1.61 (m, 5 H), 1.39 (m, 1 H), 0.88 (m, 6 H); ES⁺ MS: 501 (M+1)。

實施例 Z-50:

(3R,11aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-乙基-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]嘔啶[3,2-a]吡啶[1,2-d]吡啶-8-甲醯胺



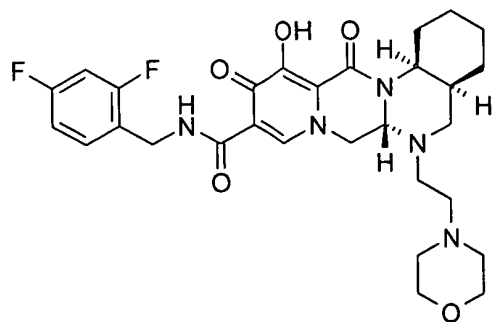
使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16a (40 mg, 0.09 mmol) 及 (2R)-2-胺基-1-丁



醇 (0.02 mL, 0.21 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-乙基-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (40 mg, 93%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-乙基-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (30 mg, 91%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.49 (br, 1 H), 10.28 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.30 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.45-4.32 (m, 3 H), 3.93-3.86 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 420 (M + 1)。

實施例 Z-51:

外消旋-(4*aS*,6*aS*,14*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-6-[2-(4-嗎啉基)乙基]-11,13-二酮基-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,7,11,13,14*a*-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]喹啉-10-甲醯胺



a) 外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1*S*,2*R*)-2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯。另一製程如實施例 Z-38b 中所獲得者，如下：在含 Dess-Martin 過碘烷 (564 mg, 1.33 mmol) 之二氯甲烷溶

液中，逐滴添加含外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-(羥基甲基)環己基]胺基甲酸酯 (305 mg, 1.33 mmol, 詳見實施例 Z-38a) 之二氯甲烷溶液。反應於周圍溫度攪拌 1 小時，直至以 TLC (1:1 己烷:乙酸乙酯 KMnO₄ 染色) 判定反應完全以，碳酸氫鈉水溶液及硫代硫酸鈉溶液反應終止。以二氯甲烷萃取，且將合併的有機物在無水硫酸鈉上乾燥，矽凝膠層析 (0-50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗析)，獲得外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯 (280, 93%)。詳見實施例 Z-38b 關於 NMR 資料。

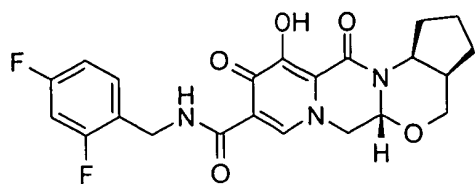
b) 外消旋-{[(1S,2S)-2-胺基環己基]甲基}[2-(4-嗎啉基)乙基]胺 氯化氫。依實施例 Z-38c-d 所述相似方法，自外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯 (78 mg, 0.344 mmol, 使用實施例 Z-38b 之程序製備) 及 [2-(4-嗎啉基)乙基]胺 (67 mg, 0.515 mmol) 製備外消旋-{[(1S,2S)-2-胺基環己基]甲基}[2-(4-嗎啉基)乙基]胺 氯化氫 (95 mg, 78% 2 步驟) 之白色固體。¹H NMR (甲醇-*d*₄/CDCl₃) 8.18 (br s, 1 H), 3.84-3.493 (m, 11 H), 3.19-3.119 (m, 5 H), 2.42 (m, 1 H), 2.11 (br s, 2 H), 1.87-1.17 (m, 10 H)。

c) 外消旋-4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-6-[2-(4-嗎啉基)乙基]-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，自外消旋-{[(1S,2S)-2-胺基環己基]甲基}[2-(4-嗎啉基)乙

基]胺 氯化氫 (95 mg, 0.272 mmol) 及 16a (45 mg, 0.0957 mmol) 製備外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-[2-(4-嗎啉基)乙基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺 (27 mg, 43%)。此物質在相似於實施例 Z-37 所述之製程的第二步驟中去保護。在以 HPLC 純化後, 自外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-[2-(4-嗎啉基)乙基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺 (27 mg, 0.0408 mmol) 及 10% Pd/C (1 mg), 製備標題化合物之白色固體。¹H NMR(CDCl₃) 12.30 (br s, <1 H), 10.41 (br s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 6.78 (m, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 4.62-4.54 (m, 3 H), 4.29 (m, 2 H), 3.65 (m, 4 H), 3.01 (m, 1 H), 2.76 (m, 2 H), 2.58-2.42 (m, 7 H), 2.21 (m, 1 H), 1.89-1.23 (m, 8 H); ES⁺ MS: 572 (M+1)。

實施例 Z-52:

外消旋 - (3aR,5aR,13aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-羥基-10,12-二酮基-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-十氫環戊[d]吡啶[1',2':4,5]吡啶[2,1-b][1,3]嘮啶-9-甲醯胺



a) 外消旋 -1,1-二甲基乙基 [(1S,2R) -2-(羥基甲基)環

戊基]胺基甲酸酯。將外消旋-(1R,2S)-2-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)環戊羧酸(22 mg, 0.096 mmol)溶於四氫呋喃，並置於冰-水浴中。添加三乙胺，之後緩慢添加氯甲酸甲酯，將反應在冰浴中攪拌十分鐘，並添加硼氫化鈉。然後緩慢添加甲醇並持續攪拌2小時，同時終止冰浴。添加1M硫酸氫鉀，將反應部份濃縮，產物以二氯甲烷萃取，合併的有機物以碳酸氫鈉、鹽水清洗，並在無水硫酸鈉上乾燥，在減壓下移除溶劑，產生外消旋-1,1-二甲基乙基[(1S,2R)-2-(羥基甲基)環戊基]胺基甲酸酯(25 mg, >100%)。¹H NMR (CDCl₃) 4.50 (br s, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 1.64 (m, 3 H), 1.52 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.11 (m, 2 H)。

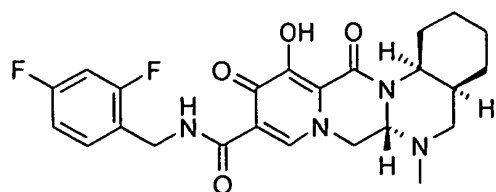
b) 外消旋-[(1R,2S)-2-胺基環戊基]甲醇 氯化氫。依實施例所述相似方法，自外消旋-1,1-二甲基乙基[(1S,2R)-2-(羥基甲基)環戊基]胺基甲酸酯及4N HCl，製備外消旋-[(1R,2S)-2-胺基環戊基]甲醇 氯化氫(20 mg, 定量)。¹H NMR (甲醇-d₄-CDCl₃) 7.76 (br s, <1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.61-3.28 (m, 3 H), 2.27 (br s, 1 H), 2.01 (m, 2.01 (m, 1 H), 1.74-1.70 (m, 2 H), 1.56-1.42 (m, 2 H), 1.16 (br s, 1 H), 1.05 (br s, 1 H)。

c) 外消旋-(3aR,13aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-羥基-10,12-二酮基-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-十氫環戊[d]吡啶[1',2':4,5]吡啶[2,1-b][1,3]嘮啶-9-甲醯胺。依實施例 Z-35

所述相似方法，自外消旋-[(1R,2S)-2-胺基環戊基]甲醇 氯化氫 (20 mg, 0.132 mmol) 及 16a (24 mg, 0.051 mmol)，製備外消旋-(3aR,13aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10,12-二酮基-11-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-十氫環戊[d]吡啶[1',2':4,5]吡啶[2,1-b][1,3]嘮啶-9-甲醯胺 (7 mg, 26 %) 之白色固體。此物質在相似於實施例 Z-37 所述之製程的第二步驟中去保護。因此，自外消旋-(3aR,13aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10,12-二酮基-11-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-十氫環戊[d]吡啶[1',2':4,5]吡啶[2,1-b][1,3]嘮啶-9-甲醯胺 (7 mg, 0.012 mmol) 及 10% Pd/C (1 mg)，製備外消旋-(3aR,13aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-羥基-10,12-二酮基-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-十氫環戊[d]吡啶[1',2':4,5]吡啶[2,1-b][1,3]嘮啶-9-甲醯胺 (4 mg, 72%) 之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) 12.20 (br s, 1 H), 10.37 (br s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 5.16 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 4.64 (m, 2 H), 4.28 (m, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 2.49-2.20 (m, 2 H), 1.89-1.58 (m, 4 H), 0.936-0.840 (m, 1 H); ES⁺ MS: 446 (M+1)。

實施例 Z-53:

外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-6-甲基-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺



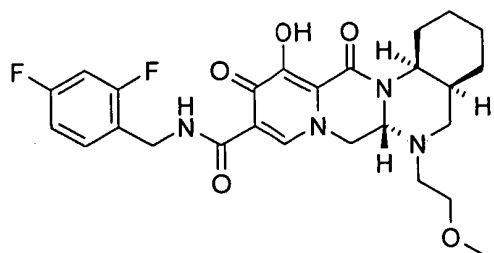
a) 外消旋 -{[(1S,2S)-2-胺基環己基]甲基}甲基胺 氯化氫。依實施例 Z-38c-d 所述相似方法，自外消旋 -1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯 (0.410 mmol) 及甲胺 (0.5 mL of a 2 M 四氫呋喃 溶液)，於二步驟中製備外消旋 -{[(1S,2S)-2-胺基環己基]甲基}甲基胺 氯化氫之白色固體 (46 mg, 53% 2 步驟)。¹H NMR (甲醇-*d*₄/CDCl₃) 9.05 (br s, <1 H), 8.72 (br s, <1 H), 8.24 (br s, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 2.85 (br s, 1 H), 2.66 (br s, 4 H), 2.38 (br s, 1 H), 2.07-1.83 (m, 2 H), 1.67-1.14 (m, 6 H)。

b) 外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-6-甲基-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2':4,5] 吡啶 [1,2-a] 喹啉-10-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，自外消旋 -{[(1S,2S)-2-胺基環己基]甲基}甲基胺 氯化氫 (46 mg, 0.215 mmol) 及 16a (35 mg, 0.0744 mmol) 製備外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-甲基-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2':4,5] 吡啶 [1,2-a] 喹啉-10-甲醯胺 (17 mg, 41%) 之白色固體。此物質在相似於實施例 Z-37 所述之製程的第二步驟中去保護。因此，自外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基)

甲基]-6-甲基-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺(17 mg, 0.0302 mmol)及10% Pd/C(1 mg)製備標題化合物之白色固體(9 mg, 64%)。¹H NMR(CDCl₃) 10.44(m, 1H), 8.29(s, 1H), 7.34(m, 1H), 6.79(m, 2H), 4.78(m, 1H), 4.62(br s, 2H), 4.29(br s, 2H), 3.41(s, 1H), 2.92(m, 1H), 2.66(m, 1H), 2.35-2.25(m, 4H), 1.90-1.74(m, 2H), 1.67-1.24(m, 6H); ES⁺ MS: 473(M+1)。

實施例 Z-54:

外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-6-[2-(甲氧基)乙基]-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺



a) 外消旋-{[(1S,2S)-2-胺基環己基]甲基}[2-(甲氧基)乙基]胺 氯化氫。依實施例 Z-38c-d 所述相似方法，自外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯(93 mg, 0.410 mmol)及[2-(甲氧基)乙基]胺(0.05 mL, 0.615 mmol)，於二步驟中製備外消旋-{[(1S,2S)-2-胺基環己基]甲基}[2-(甲氧基)乙基]胺 氯化氫(63 mg, 60% 2

steps) 之白色固體。¹H NMR(甲醇-*d*₄/CDCl₃) 9.02(br s, <1 H), 8.78(br s, <1, H), 8.29(br s, 1 H), 3.69(br s, 2 H), 3.46) s, 3 H), 3.36-3.18(m, 4 H), 2.97(br s, 1 H), 2.46 (br s, 1 H), 1.86-1.40(m, 8 H) .

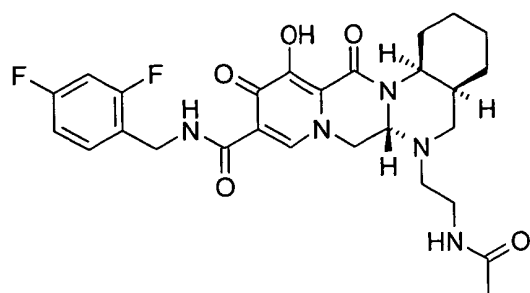
b) 外消旋-4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-12-羥基-6-[2-(甲氧基) 乙基]-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2': 4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法, 自外消旋-{[(1S,2S)-2-胺基環己基]甲基}[2-(甲氧基) 乙基]胺 氯化氫(63mg, 0.244 mmol)及 16a(40 mg, 0.0851 mmol) 製備外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-[2-(甲氧基) 乙基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基) 氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2': 4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺(44 mg, 81%) 之白色固體。此物質在相似於實施例 Z-37 所述之製程的第二步驟中去保護。因此, 自外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-[2-(甲氧基) 乙基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基) 氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2': 4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺(44 mg, 0.0726mmol) 及 10% Pd/C(1 mg), 製備標題化合物之白色固體(37 mg, 定量)。¹H NMR(CDCl₃) 12.60(br s, 1 H), 10.47(m, 1 H), 8.28(s, 1 H), 7.34(m, 1 H), 6.79(m, 2 H), 4.81(m, 1 H), 4.64(m 3 H), 4.51(m, 1 H), 4.26(m, 1 H), 3.63(m, 1 H), 3.31(s, 3 H), 3.19(m, 1 H), 2.86(m, 1 H), 2.67



(2m, 2 H) , 2.21 (m, 1 H) , 1.91-1.78 (m, 2 H) , 1.671.52 (m, 4 H) , 1.46-1.24 (m, 3 H) ; ES⁺ MS : 517 (M +1) .

實施例 Z-55 :

外消旋 -(4aS,6aS,14aS) -6-[2-(乙醯基胺基) 乙基]-N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-12- 羥基 -11,13- 二 酮 基 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2' : 4,5] 吡 啶 [1,2-a] 喹 啉 -10-甲 醯 胺



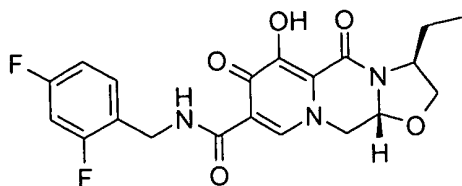
a) 外消旋 -N-[2-({[(1S,2S) -2-胺基環己基]甲基}胺基)乙基]乙醯胺 氯化氫。依實施例 Z-38c-d 所述相似方法，自外消旋 -1,1-二甲基乙基 [(1S,2R) -2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯 (93 mg, 0.41 mmol) 及 N-(2-胺基乙基) 乙醯胺 (63 mg, 0.615 mmol)，在二步驟中製備外消旋 -N-[2-({[(1S,2S) -2-胺基環己基]甲基}胺基)乙基]乙醯胺 氯化氫之白色固體 (82 mg)，71% 2 steps)。¹H NMR (甲醇 -d₄/CDCl₃) 8.86 (br s, 1 H)，8.29 (br s, 1 H)，3.62-3.51 (m, 3 H)，3.40-3.28 (m, 4 H)，3.22-2.93 (m, 3 H)，2.47 (m, 1 H)，2.08-2.06 (m, 4 H)，1.83-1.75 (m, 2 H)，1.56-1.44 (m, 3 H)，1.23 (m, 1 H)。

b) 外消旋 -4aS,6aS,14aS)-6-[2-(乙醯基胺基) 乙基]-N-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-12- 羥 基 -11,13- 二 酮 基

-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2': 4,5] 吡啶 [1,2-a] 喹啉-10-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，自外消旋 -N-[2-({[(1S,2S)-2-胺基環己基] 甲基 } 胺基) 乙基] 乙醯胺 氯化氫 (82 mg, 0.349 mmol) 及 **16a** (50 mg, 0.106 mmol) 製備標題化合物 (24 mg, 36%)。此物質在相似於實施例 Z-37 所述之製程的第二步驟中去保護。因此，在以 HPLC 純化後，自外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -6-[2-(乙醯基胺基) 乙基]-N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基) 氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2': 4,5] 吡啶 [1,2-a] 喹啉-10-甲醯胺 (24 mg, 0.0379 mmol) 及 10% Pd/C (1 mg) 製備標題化合物之白色固體。
¹H NMR (CDCl₃) 12.59 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.61-4.50 (m, 3 H), 4.30 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.76 (m, 2 H), 2.48 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 1.89-1.23 (m, 12 H); ES⁺ MS: 544 (M + 1)。

實施例 Z-56:

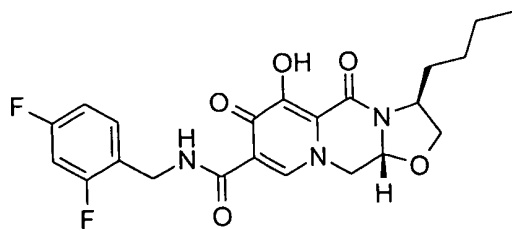
(3S,11aR) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-3-乙基-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫 [1,3] 嘔唑 [3,2-a] 吡啶 [1,2-d] 吡啶-8-甲醯胺。



使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 **16a** (40 mg, 0.09 mmol) 及 (2*S*)-2-胺基-1-丁醇 (0.1 mL) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-乙基-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (39 mg, 90%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-乙基-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (37 mg, 99%) 之經著色之白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.47 (br, 1 H), 10.26 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.77 (m, 2), 5.29 (m, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.47-4.32 (m, 3 H), 3.93-3.85 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 420 (M + 1)。

實施例 Z-57:

(3*S*,11*aR*)-3-丁基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺

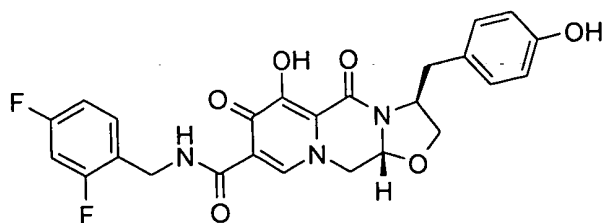


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 **16a** (40 mg, 0.09 mmol) 及 (2*S*)-2-胺基-1-己醇 (100 mg) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得

(3*S*,11*aR*)-3-丁基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啶[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (43 mg, 94%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (3*S*,11*aR*)-3-丁基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啶[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (33 mg, 92%) 之經著色白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.48 (br, 1 H), 10.27 (br, 1 H), 8.36 (br, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.77 (m, 2), 5.28 (m, 1 H), 4.59-4.36 (m, 5 H), 3.83 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 1.58 (m, 1 H), 1.39-1.23 (m, 4 H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H); ES⁺ MS: 448 (M+1).

實施例 Z-58:

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[(4-羥基苯基)甲基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啶[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺

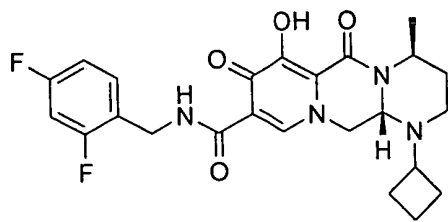


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16a (40 mg, 0.09 mmol) 及 4-[(2*S*)-2-胺基-3-羥基丙基]酚 (43 mg, 0.21 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-[(4-羥基苯基)甲基]-5,7-二酮基-6-[(苯基甲基)氧基]-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啶[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-

甲醯胺 (10 mg, 20%)。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，並經由預備 HPLC 純化，獲得 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[(4-羥基苯基)甲基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]嘔啶[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺 (7 mg, 63%) 之白色固體。¹H NMR (CD₃OD) δ 10.43 (m, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.82 (m, 2 H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.05 (m, 1 H), 4.67-4.57 (m, 4 H), 4.21 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1 H), 3.21 (dd, *J* = 13.2, 3.2 Hz, 1 H), 2.90 (dd, *J* = 13.6, 8.8 Hz, 1 H); ES⁺ MS: 498 (M+1)。

實施例 Z-59:

(4*S*,12*aS*)-1-環丁基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘓啶-9-甲醯胺



a) [(3*S*)-3-胺基丁基]環丁基胺 二氯化氫以實施例 Z-47 中所述相似之方法製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.69-2.26 (m, 8 H), 2.83 (m, 2 H), 3.31-3.33 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 8.08 (br, <1 H), 9.07 (br, <1 H)。

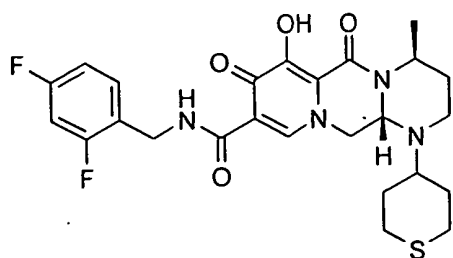
b) (4*S*,12*aS*)-1-環丁基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基

-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16a (80 mg, 0.17 mmol) 及游離鹼化[(3*S*)-3-胺基丁基]環丁基胺(96 mg, 0.68 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*S*,12*aS*)-1-環丁基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (68 mg, 70%) 之膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得 (4*S*,12*aS*)-1-環丁基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (57 mg, 100%) 之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46-1.70 (m, 4H), 1.91-2.12 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 3H), 4.57-4.66 (m, 2H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 12.51 (s, 1H); ES⁺ MS: 473 (M+1)。

實施例 Z-60:

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(四氫-2*H*-硫基嘧啶-4-基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺





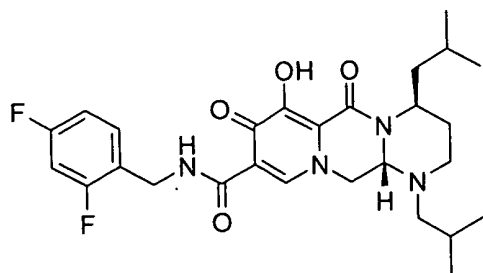
a) [(3*S*)-3-胺基丁基]四氫-2*H*-硫基哌喃-4-基胺 二氯化氫以實施例 Z-47 中所述相似之方法製備。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.56-2.61 (m, 4H), 2.92-2.98 (m, 3H), 3.27-3.31 (m, 1H), 8.05 (br, <1H), 8.90 (br, <1H).

b) (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(四氫-2*H*-硫基哌喃-4-基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16*a* (80 mg, 0.17 mmol) 及游離鹼化[(3*S*)-3-胺基丁基]四氫-2*H*-硫基哌喃-4-基胺 (108 mg, 0.58 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應，獲得 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1-(四氫-2*H*-硫基哌喃-4-基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (56 mg, 54%) 之膜狀物。此物質以相似於 Z-26 之方法，在第二步驟中去苯甲基化。獲得 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(四氫-2*H*-硫基哌喃-4-基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺 (56 mg,

>100%) 之灰白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 3H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.60-2.76 (5H), 2.86 (m, 2H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 3H), 4.92-4.96 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.48 (s, 1H); ES^+ MS: 519 (M+1).

實施例 Z-61:

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-雙(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺



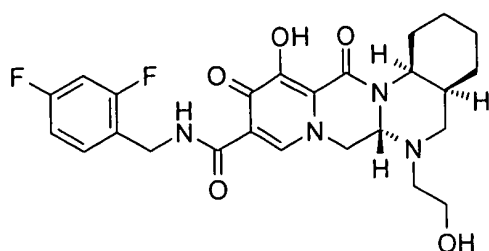
a) [(3*S*)-3-胺基-5-甲基己基](2-甲基丙基)胺 二氯化氫以實施例 Z-32 中所述相似之方法製備。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.34-1.41 (m, 1H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.72-2.73 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 8.07 (br, <1H), 8.71 (br, <1H).

b) (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-雙(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16a (80 mg, 0.17

mmol) 及游離鹼化 [(3S) -3-胺基 -5-甲基己基] (2-甲基丙基) 胺 (117 mg, 0.63 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中與乙酸反應, 獲得 (4S,12aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-1,4-雙 (2-甲基丙基) -6,8-二酮基 -7-[(苯基甲基) 氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2': 4,5] 吡啶 [1,2-a] 嘧啶 -9-甲醯胺 (68 mg, 66%) 之膜狀物。如實施例 Z-2 所述, 此物質在第二步驟中被氫化, 獲得 (4S,12aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-7-羥基 -1,4-雙 (2-甲基丙基) -6,8-二酮基 -1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2': 4,5] 吡啶 [1,2-a] 嘧啶 -9-甲醯胺 (56 mg, 97%) 之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97-1.00 (m, 6H), 1.37-1.83 (m, 5H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 4.19-4.40 (m, 3H), 4.59-4.70 (m, 2H), 4.96-4.97 (m, 1H), 6.77-6.83 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.59 (br, 1H); ES⁺ MS: 517 (M+1)。

實施例 Z-62:

外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-12-羥基 -6- (2-羥基乙基) -11,13-二酮基 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2': 4,5] 吡啶 [1,2-a] 喹啉 -10-甲醯胺



a) 外消旋 -2- ({[(1S,2S) -2-胺基環己基] 甲基 } 胺基) 乙醇
 氯化氫。依實施例 Z-55a 所述相似方法，自外消旋 -1,1-二甲
 基乙基 [(1S,2R) -2-甲醯基環己基] 胺基甲酸酯 (112 mg,
 0.497 mmol) 及 2-胺基乙醇 (0.04 mLm 0.746 mmol) 在第
 二步驟中製備外消旋 -2- ({[(1S,2S) -2-胺基環己基] 甲基 }
 胺基) 乙醇 雙-氯化氫 (102 mg, 84% 全 2 步驟)。¹H NMR
 (甲醇 -d₄/CDCl₃) 8.81-8.40 (m, < 2 H), 8.16 (br s, 1 H),
 4.02-3.93 (m, 2 H), 3.80 (br s, 2 H), 3.53 (m, 1 H),
 3.36-2.93 (m, 6 H), 2.41 (br s, 1 H), 2.05 (m, 1 H),
 1.75-1.41 (m, 4 H) .

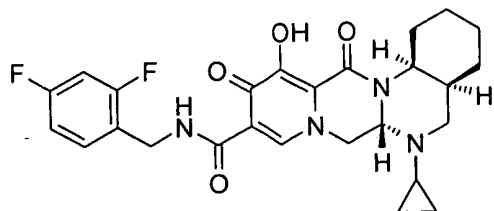
b) 外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-12-
 羥基 -6- (2-羥基乙基) -11,13-二酮基
 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2' : 4,5] 吡
 啶 [1,2-a] 喹啉 -10-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，在
 以矽凝膠層析 (1-12% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗析) 後，自 16a
 (45 mg, 0.0957 mmol) 及外消旋 -2- ({[(1S,2S) -2-胺基
 環己基] 甲基 } 胺基) 乙醇 氯化氫 (102 mg, 0.418 mmol) 製
 備外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-
 (2-羥基乙基) -11,13-二酮基 -12-[(苯基甲基) 氧
 基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2' : 4,5] 吡
 啶 [1,2-a] 喹啉 -10-甲醯胺 (7 mg, 12 %) 之白色固體。此
 物質在相似於實施例 Z-37 所述之製程的第二步驟中去保
 護。因此，在以 HPLC 純化後 (3 mg, 50%)，自外消旋 -
 (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6- (2-羥基乙



基) -11,13-二酮基 -12-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺 (7 mg, 0.0118 mmol) 製備標題化合物。¹H NMR (CDCl₃) 12.57 (br s, 1 H), 10.45 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.80 (m, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.44 (m, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.62-3.20 (m, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 2.74-2.71 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 1.90-1.37 (m, 12 H), 1.27-1.23 (m, 3 H) 1.12 (m, 1 H); ES⁺ MS: 503 (M + 1) .

實施例 Z-63:

外消旋-(4aS,6aS,14aS)-6-環丙基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]喹啉-10-甲醯胺



a) 外消旋-(1S,2S)-2-[(環丙基胺基)甲基]環己胺 氯化氫。依實施例 Z-55a 所述相似方法，自外消旋-1,1-二甲基乙基 [(1S,2R)-2-甲醯基環己基]胺基甲酸酯 (112 mg, 0.497 mmol) 及環丙基胺 (0.05 mL, 0.746 mmol)，在二步驟中製備外消旋-(1S,2S)-2-[(環丙基胺基)甲基]環己胺 雙氯化氫鹽 (102 mg, 86% 全 2 步驟)。此物質不在進一步純化而直接使用。¹H NMR (甲醇-d₄/CDCl₃) 8.31 (br s, 1 H), 3.75



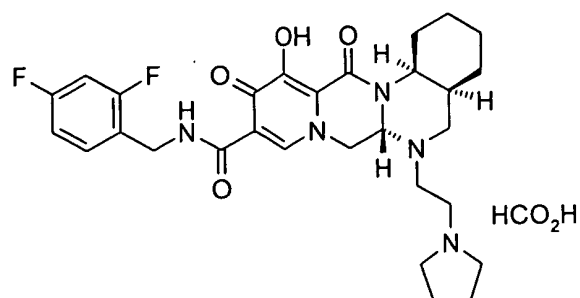
(br s, 1 H), 3.54(m, 1 H), 2.96(m, 1 H), 2.71(m, 1 H), 2.27(m, 1 H), 1.94(m, 1 H), 1.76-1.15(m, 8 H), 0.88-0.78(m, 3 H) .

b) 外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -6-環丙基 -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-12-羥基 -11,13-二酮基 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-a]喹啉 -10-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，在矽凝膠層析 (1-12% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗析) 後，自 16a (45 mg, 0.0957 mmol) 及外消旋 - (1S,2S) -2-[(環丙基胺基) 甲基]環己胺 氯化氫 (102 mg, 0.425 mmol) 製備外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -6-環丙基 -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-11,13-二酮基 -12-[(苯基甲基) 氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-a]喹啉 -10-甲醯胺之白色固體。此物質在相似於實施例 Z-37 所述之製程的第二步驟中去保護。因此，自外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -6-環丙基 -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-11,13-二酮基 -12-[(苯基甲基) 氧基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-a]喹啉 -10-甲醯胺 (56 mg, 0.0949 mmol) 製備標題化合物之白色固體 (41 mg, 81%)。¹H NMR(CDCl₃) 12.10(br s, < 1 H), 10.45(m, 1 H), 8.27(s, 1 H), 7.33(m, 1 H), 6.88(m, 2 H), 4.77(m, 1 H), 4.61-4.49(m, 4 H), 4.33(m, 1 H), 2.94(m, 1 H), 2.79(m, 1 H), 2.17(m, 1 H), 1.86-0.86(m, 10 H), 0.658(m, 1 H), 0.499-0.32(m, 2 H); ES⁺ MS : 499 (M + 1) .



實施例 Z-64：

外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-12-羥基 -11,13- 二 酮 基 -6-[2- (1- 吡 咯 啉) 乙基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2' : 4,5]吡
啉 [1,2-a]喹啉 -10-甲醯胺 甲酸鹽

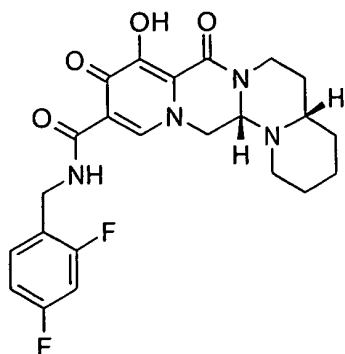


- a) 外消旋 - (1S,2S) -2- ({ [2- (1-吡咯啉) 乙基] 胺基 } 甲基) 環己胺 氯化氫。依實施例 Z-55a 所述相似方法，自外消旋 -1,1-二甲基乙基 [(1S,2R) -2-甲醯基環己基] 胺基甲酸酯 (112 mg, 0.497 mmol) 及 2- (1-吡咯啉) 乙胺 (0.09 mL, 0.746 mmol)，在二步驟中製備外消旋 - (1S,2S) -2- ({ [2- (1-吡咯啉) 乙基] 胺基 } 甲基) 環己胺 (88 mg, 60% 2 步驟) 之雙氯化氫鹽之白色固體。¹H NMR (甲醇-d₄/CDCl₃) 9.68 (br s, < 1 H), 9.24 (br s, < 1 H), 8.25 (br s, 1 H), 3.75-3.04 (m, 11 H), 2.37 (br s, 1 H), 2.06-1.20 (m, 12 H)。
- b) 外消旋 - (4aS,6aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-12-羥基 -11,13- 二 酮 基 -6-[2- (1- 吡 咯 啉) 乙基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2' : 4,5]吡啉 [1,2-a]喹啉 -10-甲醯胺 甲酸鹽。依實施例 Z-35 所述相似方法，在矽凝膠層析 (1-12% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗析) 後，自 **16a** (30 mg, 0.0638 mmol) 及外消旋 - (1S,2S) -2-

({[2-(1-吡咯啶)乙基]胺基}甲基)環己胺 氯化氫 (88 mg, 0.296 mmol) 製備外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-6-[2-(1-吡咯啶)乙基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2':4,5]吡啶 [1,2-a]喹啉-10-甲醯胺之白色固體 (31 mg, 76%)。此物質在相似於實施例 Z-37 所述之製程的第二步驟中去保護。因此，在經 HPLC 純化後 (18 mg, 66%)，自外消旋-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11,13-二酮基-12-[(苯基甲基)氧基]-6-[2-(1-吡咯啶)乙基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶 [1',2':4,5]吡啶 [1,2-a]喹啉-10-甲醯胺 (31 mg, 0.048 mmol) 製備標題化合物之黃色固體。¹H NMR (CDCl₃) 10.39 (br s, 1 H), 8.56 (br s, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.76-4.40 (m, 6 H), 3.26-2.89 (m, 7 H), 2.73 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.02-1.18 (m, 14 H); ES⁺ MS: 556 (M+1)。

實施例 Z-65:

(4aS,14aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-9-羥基-8,10-二酮基-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-十二氫-1H-吡啶 [1,2-c]吡啶 [1',2':4,5]吡啶 [1,2-a]嘧啶-11-甲醯胺



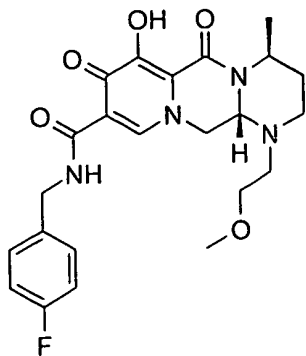
a) {2-[(2S)-2-哌啶基]乙基}胺。此化合物以實施例 Z-42a 中所述之相似方法製被其鏡像異構物。

b) (4aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-9-羥基-8,10-二酮基-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-十氫-1H-吡啶[1,2-c]吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-11-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，自{2-[(2S)-2-哌啶基]乙基}胺 (28 mg, 0.218 mmol) 及 16a (30 mg, 0.0638 mmol) 製備 (4aS,14aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-8,10-二酮基-9-[(苯基甲基)氧基]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-十氫-1H-吡啶[1,2-c]吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-11-甲醯胺 (29 mg, 82%)。此物質以相似於實施例 Z-37 所述之方法於第二步驟中去保護，獲得標題化合物之白色固體 (26 mg, 定量)。¹H NMR (CDCl₃) δ 12.44 (br s, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 4.68-4.57 (m, 2 H), 4.38 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 3.63-3.39 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.29 (br s, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 1.69-1.45 (m, 4 H), 1.30-1.24 (m, 2 H), 1.12 (br s, 1 H); ES⁺ MS: 459 (M+1)。

實施例 Z-66:



(4S,12aS) -N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-[2-(甲氧基)乙基]-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶
[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺



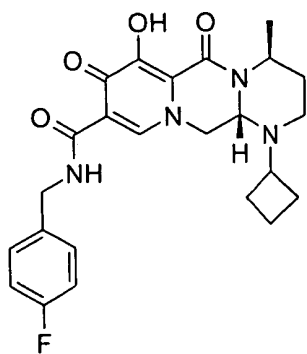
a) [(3S)-3-胺基丁基][2-(甲氧基)乙基]胺 雙氯化氫。
 依實施例 Z-47 所述相似方法，自 1,1-二甲基乙基 [(1S)-1-甲基-3-酮基丙基]胺基甲酸酯 (76 mg, 0.406 mmol) 及 2-(甲氧基)乙基]胺 (0.05 mL, 0.609 mmol)，在二步驟中製備 [(3S)-3-胺基丁基][2-(甲氧基)乙基]胺之雙氯化氫鹽 (19 mg, 定量)。¹H NMR(甲醇-d₄/CDCl₃) δ 9.02(<1 H), 8.24(<1 H), 3.68(br s, 2 H), 3.49(br s, 1 H), 3.34(br s, 4 H), 3.15(br s, 4 H), 2.26-2.11(m, 2 H), 1.35(br s, 3 H)。

b) (4S,12aS) -N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-[2-(甲氧基)乙基]-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺。依實施例 Z-35 所述相似方法，在矽凝膠層析 (1-12% 甲醇/二氯甲烷) 後，自 16 (15 mg, 0.034 mmol) 及 [(3S)-3-胺基丁基][2-(甲氧基)乙基]胺 雙氯化氫 (19 mg, 0.087 mmol)，製備 (4S,12aS) -N-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-1-[2-(甲氧基)乙基]-6,8-

二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2':4,5]吡啶 [1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺之白色固體。此物質在相似於實施例 Z-37 中所述之方法，於第二步驟中去保護，獲得標題化合物之黃色固體 (9 mg, 60 %, 2 步驟)。¹H NMR (CDCl₃) δ 12.56 (s, 1 H), 10.51 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 6.98 (m, 2 H), 5.03 (m, 1 H), 4.65-4.59 (m, 2 H), 4.53 (m, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.61-3.40 (m, 2 H), 3.34-3.13 (m, 3 H), 3.08 (m, 1 H), 2.94-2.84 (m, 2 H), 2.68 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.14 (m, 1 H); ES⁺ MS: 459 (M+1).

實施例 Z-67:

(4S,12aS)-1-環丁基-N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2':4,5]吡啶 [1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺



a) [(3S)-3-胺基丁基]環丁基胺 雙-氯化氫。依實施例 Z-47 所述相似方法，自 1,1-二甲基乙基 [(1S)-1-甲基-3-酮基丙基]胺基甲酸酯 (76 mg, 0.406 mmol) 及環丁基胺 (0.05 mL, 0.609 mmol)，於二步驟中製備 [(3S)-3-胺基丁基]環丁基胺 雙-氯化氫 (23 mg, 27%)。¹H NMR (甲醇-d₄/CDCl₃) δ 8.86

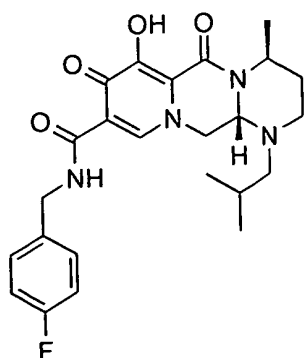
(s, < 1 H) , 7.97 (s, < 1 H) , 3.46 (m, 1 H) , 3.21 (m, 1 H) , 2.74 (m, 2 H) , 2.14-2.08 (m, 4 H) , 1.94-1.62 (m, 5 H) , 1.13 (d, J = 6 Hz, 1 H) .

b) (4S,12aS) -1-環丁基 -N-[(4-氟苯基) 甲基]-7-羥基 -4-甲基 -6,8-二酮基 -1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-a]嘧啶 -9-甲醯胺。在相似於實施例 Z-35a 中所述之方法，在經由 HPLC 純化後，自 16 (18 mg, 0.39 mmol) 及 [(3S) -3-胺基丁基]環丁基胺 雙-氯化氫 (23 mg, 0.107 mmol) ，製備 (4S,12aS) -1-環丁基 -N-[(4-氟苯基) 甲基]-4-甲基 -6,8-二酮基 -7-[(苯基甲基) 氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-a]嘧啶 -9-甲醯胺之白色固體。此物質以相似於實施例 Z-37 中所述者，於第二步驟去保護，獲得標題化合物之白色固體 (4.5 mg, 25 % 2 步驟) 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.54 (s, 1 H) , 10.48 (s, 1 H) , 8.20 (s, 1 H) . 7.31 (m, 2 H) , 6.98 (m, 2 H) , 5.02 (m, 1 H) , 4.61-4.57 (m, 2 H) , 4.26-4.14 (m, 3 H) , 3.05 (m, 1 H) , 2.90 (m, 1 H) , 2.49 (m, 1 H) , 2.12 (m, 1 H) , 2.05-1.87 (m, 3 H) , 1.84-1.61 (m, 3 H) , 1.46 (m, 1 H) , 1.32 (m, 3 H) ; ES^+ MS : 455 ($\text{M}+1$) .

實施例 Z-68 :

(4S,12aS) -N-[(4-氟苯基) 甲基]-7-羥基 -4-甲基 -1- (2-甲基丙基) -6,8-二酮基 -1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2' : 4,5]吡啶 [1,2-a]嘧啶 -9-甲醯胺





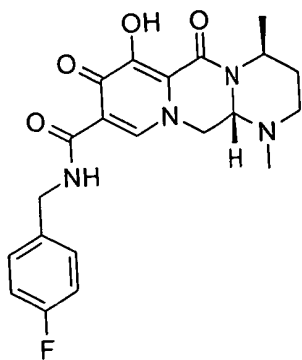
- a) [(3S)-3-胺基丁基](2-甲基丙基)胺 雙-氯化氫。依實施例 Z-47 所述相似方法，自 1,1-二甲基乙基 [(1S)-1-甲基-3-酮基丙基]胺基甲酸酯 (76 mg, 0.406 mmol) 及 (2-甲基丙基)胺 (0.06 mL, 0.609 mmol) 於二步驟中製備此化合物之雙-氯化氫鹽 (22 mg, 25%)。¹H NMR (甲醇-d₄/CDCl₃) δ 3.25 (br s, 1 H), 2.91 (br s, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.02-1.93 (m, 3 H), 1.17 (m, 3 H), 0.88 (m, 6 H)。
- b) (4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2':4,5]吡啶 [1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺。在相似於實施例 Z-35 所述之方法中，自 16 (16 mg, 0.035 mmol) 及 [(3S)-3-胺基丁基](2-甲基丙基)胺 雙-氯化氫 (20 mg, 0.0925 mmol)，製備 (4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶 [1',2':4,5]吡啶 [1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺之白色固體。此物質在相似於實施例 Z-37 所述者，於第二步驟中去保護，獲得標題化合物之棕色固體 (13 mg, 68% 2 步驟)。¹H NMR (CDCl₃) δ 12.57 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 6.99 (m, 2 H), 4.98 (m, 1 H), 4.63-4.54

(m, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.26-4.16 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 2.14-2.03 (m, 2 H), 1.63 (m, 1 H), 1.48 (m, 1 H), 1.33 (m, 3 H), 1.09 (m, 1 H), 0.850 (m, 3 H), 0.789 (m, 3 H); ES⁺ MS: 457 (M+1).

實施例 Z-69:

(4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-二甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]

嘧啶-9-甲醯胺



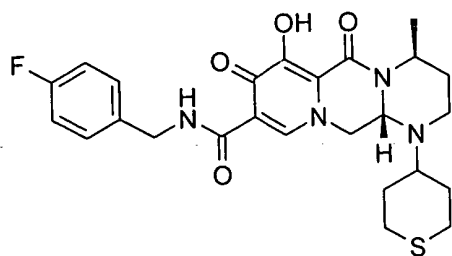
a) [(3S)-3-胺基丁基]甲基胺 雙-氯化氫，依實施例 Z-47 所述相似方法，自 1,1-二甲基乙基 [(1S)-1-甲基-3-酮基丙基]胺基甲酸酯 (76 mg, 0.409 mmol) 及過量甲基胺 (2M 於四氫呋喃中) 於二步驟中製備此化合物之雙氯化氫鹽 (17% 2 步驟)。¹H NMR (甲醇-d₄/CDCl₃) δ 3.16 (m, 1 H), 3.08 (s, 2 H), 2.83 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.09 (m, 3 H)。

b) (4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-二甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺。在相似於實施例 Z-35 所述之方法中，自 16 (18 mg, 0.0398 mmol) 及 [(3S)-3-胺基丁基]甲基胺 雙-

氯化氫 (19 mg, 0.109 mmol), 製備 (4S,12aS) -N-[(4-氟苯基)甲基]-1,4-二甲基-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺之白色固體。此物質在相似於實施例 Z-37 所述者, 於第二步驟中去保護, 獲得標題化合物之棕色固體(7 mg, 44% 2 步驟)。¹H NMR (CDCl₃) δ 12.53 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 6.99 (m, 2 H), 5.04 (1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.23 (s, 3 H), 2.83-2.80 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 1.48 (m, 1 H), 1.34 (m, 3 H); ES⁺ MS: 415 (M+1)。

實施例 Z-70:

(4S,12aS) -N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(四氫-2H-硫基哌喃-4-基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺

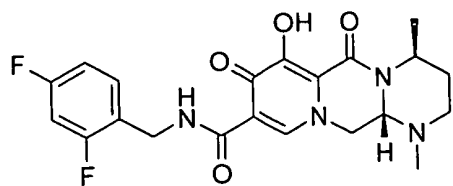


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法, 於二步驟中製造標題化合物。將 16 (25 mg, 0.055 mmol) 及游離鹼化[(3S)-3-胺基丁基]四氫-2H-硫基哌喃-4-基胺(48 mg, 0.26 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中與乙酸反應, 獲得(4S,12aS) -N-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1-(四氫-2H-硫基哌喃-4-基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶

[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺 (16 mg, 49%) 之膜狀物。此物質以相似於 Z-26 之方法於第二步驟中去苯甲基化，獲得 (4S,12aS) -N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(四氫-2H-硫基嘓喃-4-基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺 (8 mg, 59%) 之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.72-2.10 (m, 5H), 2.56-2.76 (m, 5H), 2.84-2.87 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 2.8, 14.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 3.4, 14.2 Hz, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.48 (m, 1H), 12.48 (br, 1H); ES⁺ MS: 501 (M+1)。

實施例 Z-71:

(4S,12aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-二甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺



a) [(3S)-3-胺基丁基]甲基胺 二氯化氫以實施例 Z-47 中所述相似之方法製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 8.02 (br, <1H), 8.81 (br, <1H)。

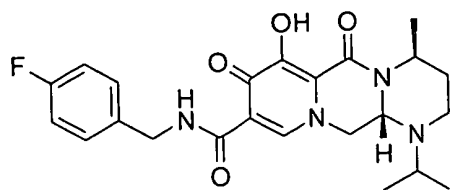
b) (4S,12aS) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-二甲



基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嘰[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺。使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16a (40 mg, 0.085 mmol) 及游離鹼化[(3S)-3-胺基丁基]甲基胺(24 mg, 0.23 mmol) 在二氯甲烷(2 mL)中與乙酸反應，獲得(4S,12aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1,4-二甲基-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嘰[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺(39 mg, 89%)之膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得(4S,12aS)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-二甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嘰[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺(32 mg, 97%)之灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.46-1.50 (m, 1H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 4.24 (m, 3H), 4.62 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 12.50 (br, 1H); ES⁺ MS: 433 (M+1)。

實施例 Z-72:

(4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嘰[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺

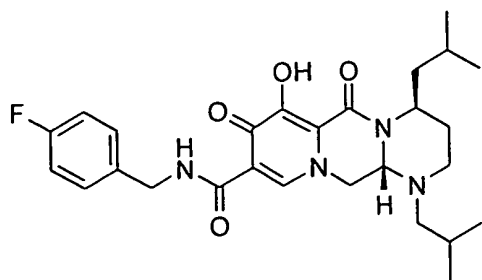


使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16 (27 mg, 0.060 mmol) 及游離鹼化[(3S)-3-胺基丁基](1-甲基乙基)胺(67 mg, 0.51 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中與乙酸反應，獲得(4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺(18 mg, 56%)之膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得(4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺(15 mg, >100%)之灰白色固體。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.02(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.54-1.58(m, 1H), 1.94-2.03(m, 1H), 2.71-2.76(m, 1H), 2.82-2.88(m, 1H), 3.13-3.16(m, 1H), 4.16-4.19(m, 1H), 4.30-4.33(m, 1H), 4.48(m, 1H), 4.55-4.65(m, 2H), 4.97-5.00(m, 1H), 6.97-7.01(m, 2H), 7.30-7.34(m, 2H), 8.28(s, 1H), 10.51(m, 1H), 12.55(s, 1H); ES⁺ MS: 443 (M+1)。

實施例 Z-73:

(4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-雙(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺





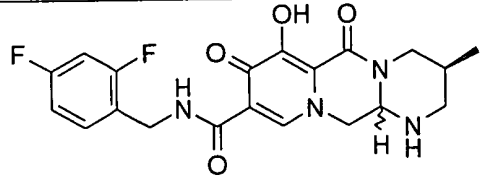
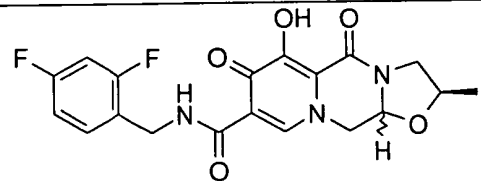
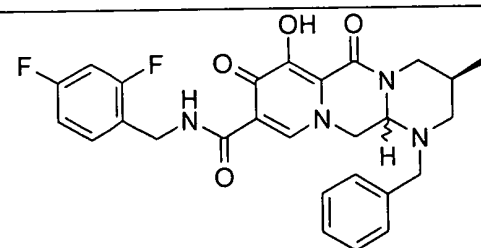
使用實施例 Z-2 中所述之相似方法，於二步驟中製造標題化合物。將 16 (25 mg, 0.055 mmol) 及游離鹼化[(3S)-3-胺基-5-甲基己基](2-甲基丙基)胺(21 mg, 0.11 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中與乙酸反應，獲得(4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-1,4-雙(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-7-[(苯基甲基)氧基]-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嘰[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺(8 mg, 25%)之膜狀物。如實施例 Z-2 所述，此物質在第二步驟中被氫化，獲得(4S,12aS)-N-[(4-氟苯基)甲基]-7-羥基-1,4-雙(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嘰[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺(5 mg, 78%)之灰白色固體。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 0.74(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97-1.00(m, 6H), 1.37-1.66(m, 5H), 1.75-1.82(m, 1H), 2.05-2.09(m, 2H), 2.21-2.26(m, 1H), 2.72-2.79(m, 1H), 2.87-2.93(m, 1H), 4.16-4.26(m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.55-4.66(m, 2H), 4.93-4.99(m, 1H), 6.97-7.02(m, 2H), 7.31-7.34(m, 2H), 8.27(s, 1H), 10.49(m, 1H), 12.61(s, 1H); ES⁺ MS: 499 (M+1)。

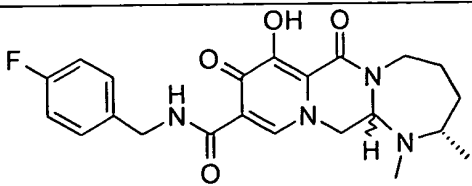
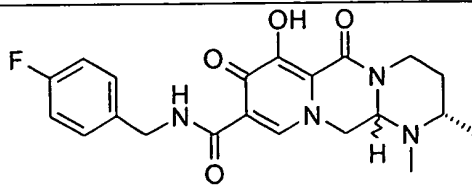
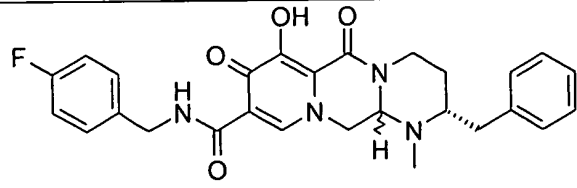
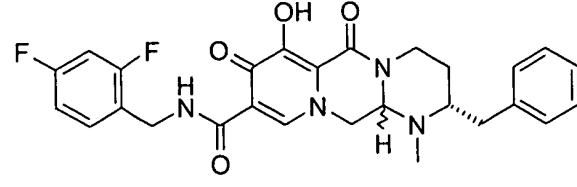
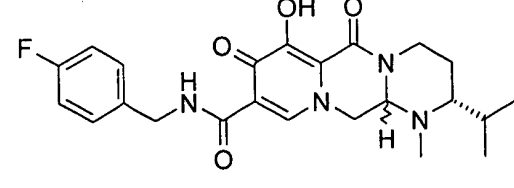
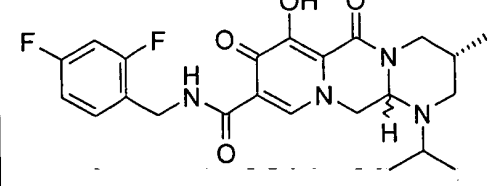
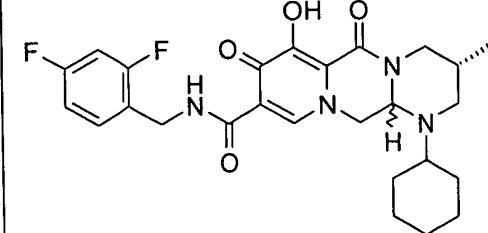
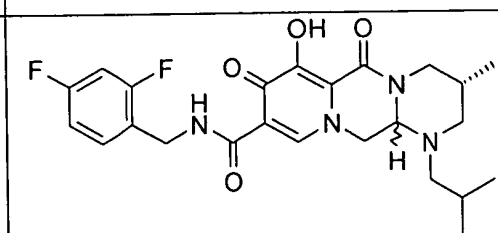
實施例 ZZ-1 至 ZZ-24

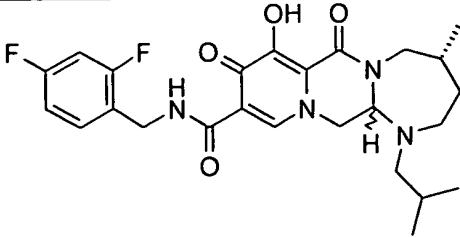
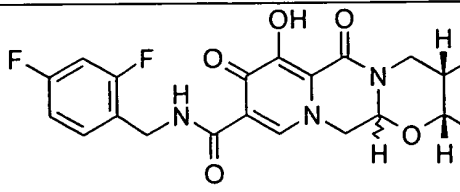
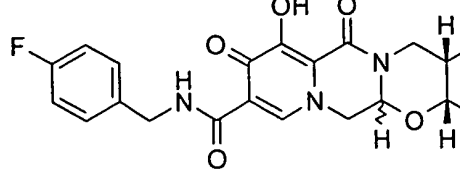
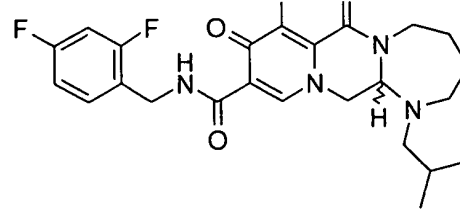
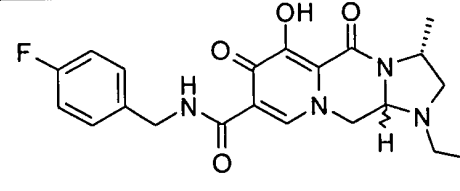
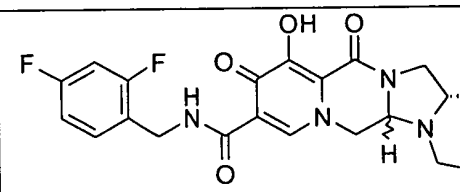
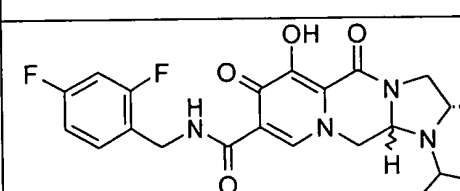
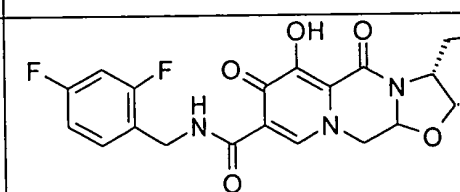
在下表中實施例被分離為非對映異構物之混合物，範圍



為 1 : 1 至 >10 : 1 之立體異構物的比例，該立體異構物在中心上未明確指出。於本文中所報告之特徵資料由對於化合物之分子離子 ($M+1$) 所觀察到的質譜信號組成，利用技術領域中所熟知之 LC/MS 技術之陽性模式使用電霧離子化法。所發表之保留時間意指所觀察到下實施例經 NMR 法確定的 UV 尖峰，使用下列 phenomenex C18 逆相 HPLC 管柱 (150 mmX4.6 mm 5 micron) 之梯度，溶劑 A=水 w/0.1%甲酸，溶劑 B=乙腈 w/0.1%甲酸。梯度=10%B 1 分鐘，10%至 90% B 梯度 1 至 9 分鐘，梯度傾斜至 100% B 於 9.01 分鐘，並保持於 100% B 2 分鐘。在數個情況下，非對映異構物經由上述標準 HPLC 條件並不能被分離，因此以單一保留時間報告。
[表 A]

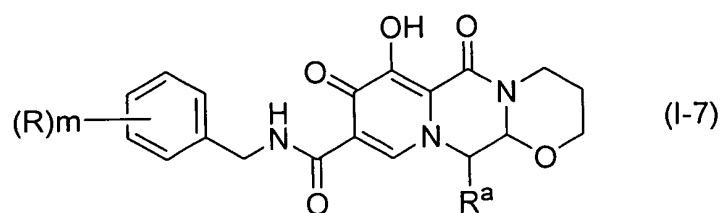
實施例 編號	結構	觀察到之 LC/MS 或 HPLC 資料
ZZ-1		ES ⁺ MS : 419 ($M+1$)
ZZ-2		ES ⁺ MS : 406 ($M+1$)
ZZ-3		ES ⁺ MS : 509 ($M+1$)

ZZ-4		ES ⁺ MS : 429 (M + 1)
ZZ-5		ES ⁺ MS : 415 (M + 1)
ZZ-6		ES ⁺ MS : 491 (M + 1)
ZZ-7		ES ⁺ MS : 509 (M + 1)
ZZ-8		ES ⁺ MS : 443 (M + 1)
ZZ-9		ES ⁺ MS : 461 (M + 1)
ZZ-10		ES ⁺ MS : 501 (M + 1)
ZZ-11		ES ⁺ MS : 475 (M + 1)

ZZ-12		ES ⁺ MS : 489 (M + 1)
ZZ-13		ES ⁺ MS : 460 (M + 1)
ZZ-14		ES ⁺ MS : 442 (M + 1)
ZZ-15		ES ⁺ MS : 489 (M + 1)
ZZ-16		8.174 & 8.295 min.
ZZ-17		ES ⁺ MS : 461 (M + 1)
ZZ-18		ES ⁺ MS : 447 (M + 1)
ZZ-19		ES ⁺ MS : 446 (M + 1)

ZZ-20		ES ⁺ MS : 432 (M + 1)
ZZ-21		7.368 min
ZZ-22		7.150 min
ZZ-23		ES ⁺ MS : 447 (M + 1)
ZZ-24		ES ⁺ MS : 447 (M + 1)

本發明進一步包含下列化合物。



[表 B]

No	(R) m	R ^a
1	4 - F	-CH ₃
2	4 - F	-CH (CH ₃) ₂
3	4 - F	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
4	2, 4 - F	-CH ₃
5	2, 4 - F	-CH (CH ₃) ₂
6	2, 4 - F	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
7	2 - F, 3 - Cl	-CH ₃
8	2 - F, 3 - Cl	-CH (CH ₃) ₂

9	2-F, 3-Cl	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
---	-----------	---

實驗實施例 1

HIV 接合酶抑制活性根據下列分析方法調查。

(1) DNA 溶液之製備

根據 WO 2004/024693 之實驗實施例 1 所述相同之方法，製備基質 DNA 溶液 (2 pmol/μl) 及目標 DNA 溶液 (5 pmol/μl)，在各目標 DNA 溶液被沸騰一次，緩慢降低溫度以退火連接互補鏈，而被使用。基質 DNA 及目標 DNA 各序列如下述相同之實驗實施例。

(2) 抑制率之測量 (IC₅₀ 值)

將鏈黴抗生素 (Streptavidin; Vector Laboratories 製造) 溶於 0.1M 碳酸鹽緩衝溶液 (組成: 90 mM Na₂CO₃、10 mM NaHCO₃) 中，濃度 40 μg/ml。將此溶液各 50 μl 添加至免疫盤 (NUNC 製) 之各孔中，使其保持於 4°C 隔夜以便吸附。然後，各孔以磷酸鹽緩衝液 (組成: 13.7 mM NaCl、0.27 mM KCl、0.43 mM Na₂HPO₄、0.14 mM KH₂PO₄) 清洗二次，並以 300 μl 含 1% 脫脂奶粉之磷酸鹽緩衝液終止 30 分鐘。此外，各孔以磷酸鹽緩衝液清洗二次，添加 50 μl 基質 DNA 溶液 (2 pmol/μl) 以便於室溫吸附 30 分鐘，同時搖動，並以磷酸鹽緩衝液清洗二次，然後以蒸餾水清洗一次。

然後，在如上述製備之各孔中添加 12 μl 緩衝液 (組成: 150 mM MOPS (pH7.2)、75 mM MnCl₂、50 mM 2-巰基乙醇、25% 甘油、500 μg/ml 胎牛血清白蛋白-濾份 V)，及由 39 μl 蒸餾水製備之 51 μl 反應溶液。然後添加 9 μl 接合酶溶液

(30 pmol)，並充分混合混合物。在陰性對照組 (NC) 之小孔中添加 9 μ l 之稀釋溶液 (組成：20 mM MOPS (pH7.2)、400 mM 谷胺酸鉀、1 mM EDTA、0.1% NP-40、20% 甘油、1 mM DTT、4 M 尿素)，並使用盤混合器充分混合。

盤於 30°C 培養 60 分鐘之後，將反應溶液拋棄，之後以 250 μ l 清洗緩衝液 (組成：150 mM MOPS (pH7.2)、50 mM 2-氫硫基乙醇、25% 甘油、500 μ g/ml 胎牛血清白蛋白-瀉份 V) 清洗三次。

然後，在各孔中添加 12 μ l 緩衝液 (組成：150 mM MOPS (pH7.2)、75 mM $MgCl_2$ 、50 mM 2-氫硫基乙醇、25% 甘油、500 μ g/ml 胎牛血清白蛋白-瀉份 V) 及由 41 μ l 蒸餾水製備之 53 μ l 反應溶液。此外，添加含 6 μ l 測試化合物溶液之 DMSO 至各孔，並添加 6 μ l DMSO 至作為陽性對照組 (PC) 之小孔，之後使用盤混合器充分混合。盤於 30°C 培養 30 分鐘之後，添加 1 μ l 目標 DNA (5 pmol/ μ l)，並使用盤混合器將其充分混合。

各盤於 30°C 培養 10 分鐘之後，拋棄反應溶液，之後以磷酸鹽緩衝液清洗二次。然後將經鹼性磷酸酶 (綿羊 Fab 片段：Boehringer 製) 標示之抗-地谷辛配基 (anti-digoxigenin) 抗體以抗體稀釋溶液 2000-倍稀釋，添加 100 μ l 稀釋液，於 30°C 結合 1 小時，並將其連續以含 0.05 % Tween 20 之磷酸鹽緩衝液清洗二次，及磷酸鹽緩衝液清洗一次。然後添加 150 μ l 鹼性磷酸酶著色緩衝液 (組成：10 mM 對硝基 苯基磷酸酯 (Vector Laboratories 製)、5 mM $MgCl_2$ 、100 mM NaCl、



100 mM Tris-HCl(pH 9.5)), 於 30°C 反應 2 小時, 添加 50 μ l 1N NaOH 溶液, 終止反應, 測量每孔之吸光度 (OD405 nm), 根據下列計算方程式獲得抑制率 (IC₅₀)。

$$\text{抑制率}(\%) = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs. : 每孔化合物之吸光度

NC abs. : NC 之吸光度

PC abs. : PC 之吸光度

結果顯示於下。

[表 1]

實施例編號	接合酶抑制活性 (IC ₅₀ , ng/ml)
C-2	3.3
F-2	3.8
H-2	3.2

本化合物顯示對於 HIV 之強烈的接合酶抑制活性。

實驗實施例 2

將表現附著因子以增進附著至塑膠的 293T 細胞衍生物用於分析, 表現螢光素酶之 VSV-g 偽型 HIV 載體 (本文稱為 PHIV) 經由以 pGJ3-Luci 載體質體 (Jármay, G. et al., J. Medical Virology, 64: 223-231, 2001) 及 pVSV-g (Clontech) 傳染之細胞製備, 將細胞與 PHIV 載體混合, 然後與連續稀釋的化合物混合, 在 37°C 及 5% CO₂ 培養二日後, 如製造者所推薦, 使用 Steady Glo 螢光素酶分析試劑 (Promega) 讀出每盤。爲了評估非-HIV 特異性抑制, 除了細胞/PHIV 載體混合物以已預先被轉換及本質上表現螢光素酶的細胞置換之外, 進行相似之分析。



[表 2]

實施例編號	PHIV IC ₅₀ *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
Z-1	*
Z-2	*
Z-3	*
Z-4	*
Z-5	*
Z-6	*
Z-7	*
Z-8	**
Z-9	*
Z-10	*
Z-11	*
Z-12	*
Z-13	**
Z-14	**
Z-15	*
Z-16	*
Z-17	*
Z-18	*
Z-19	*
Z-20	**
Z-21	*
Z-22	*
Z-23	*
Z-24	*
Z-25	*
Z-26	*
Z-27	***
Z-28	*
Z-29	*
Z-30	*
Z-31	*
Z-32	*
Z-33	*
Z-34	*
Z-35	*
Z-36	*
Z-37	*
Z-38	**
Z-39	*
Z-40	*
Z-41	*
Z-42	*
Z-43	*
Z-44	*
Z-45	*
Z-46	*

Z-47	*
Z-48	*
Z-49	*
Z-50	*
Z-51	*
Z-52	*
Z-53	*
Z-54	*
Z-55	**
Z-59	*
Z-60	*

調配劑實施例

“活性成分”一詞意指本化合物、其互變異構物、其醫藥可接受性化合物、或其溶劑合物。

(調配劑實施例 1)

硬明膠膠囊使用下列成分製備：

	劑量 (mg/膠囊)
活性成分	250
澱粉(乾燥)	200
硬脂酸鎂	10
總計	460mg

(調配劑實施例 2)

錠劑使用下列成分製備：

	劑量 (mg/膠囊)
活性成分	250
纖維素(微晶)	400
二氧化矽(熱解)	10

硬脂酸 5

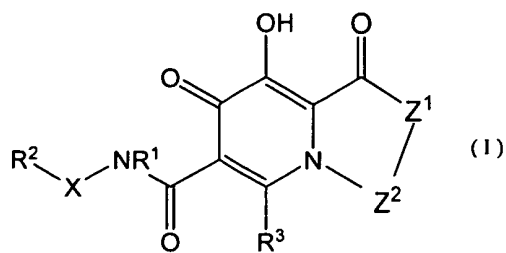
總計 665 mg

混合各成分，並壓縮而獲得錠劑，各重 665 mg。



五、中文發明摘要：

本發明提供一種如下示之新穎化合物 (I)，其具有抗病毒活性，特別是 HIV 接合酶抑制活性，及含其之藥劑，特別是抗-HIV 藥劑，與其之製造方法及中間產物。



(其中

Z^1 為 NR^4 ；

R^1 為氫或低級烷基；

X 為單鍵、選自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 及 NH 之雜原子、或可插入雜原子基之低級伸烷基或低級伸烯基；

R^2 為選擇性經取代之芳基；

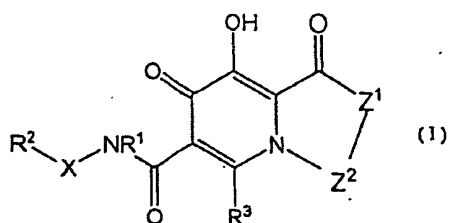
R^3 為氫、鹵素、羥基、選擇性經取代之低級烷基等；且

R^4 與 Z^2 部分一起形成一環、形成一聚環性化合物，包括例如三環狀或四環狀化合物。



六、英文發明摘要：

The present invention is to provide a novel compound (I) shown below, having the anti-virus activity, particularly the HIV integrase inhibitory activity, and a drug containing the same, particularly an anti-HIV drug, as well as a process and an intermediate thereof.



(wherein

Z^1 is NR^1 ;

R^1 is hydrogen or lower alkyl;

X is a single bond, a hetero atom group selected from O, S, SO, SO_2 and NH, or lower alkylene or lower alkenylene in which the hetero atom group may intervene;

R^2 is optionally substituted aryl;

R^3 is hydrogen, a halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl etc; and

R^4 and Z^2 part taken together forms a ring, to form a polycyclic compound, including e.g., a tricyclic or tetracyclic compound.

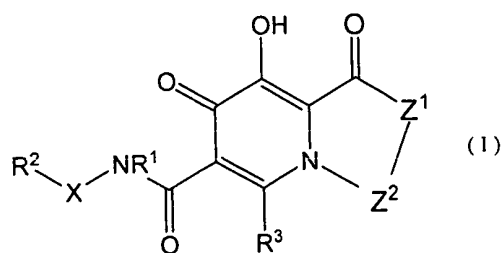
七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為： 無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



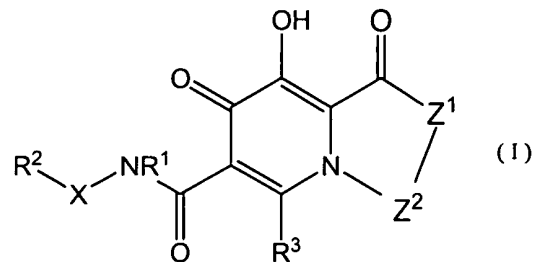
101年3月14日修(更)正序

第 095115285 號「具 HIV 接合酶抑制活性之聚環性胺甲鹽基吡啶酮衍生物」專利案

(2012 年 3 月 14 日修正)

十、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，



(其中，

Z^1 為 NR^4 ；

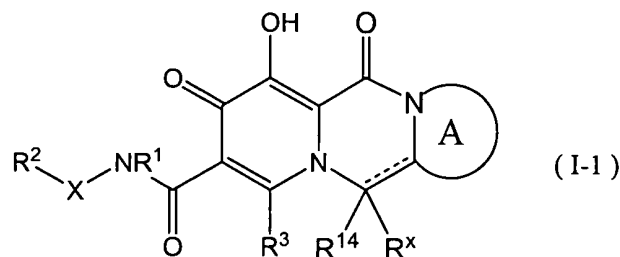
R^1 為氫或 C1-C6 烷基；

X 為單鍵或 C1-C6 伸烷基；

R^2 為選擇性經鹵素取代之苯基；

R^3 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基或胺基；

R^4 及 Z^2 部分一起形成環，其化合物 (I) 以下式 (I-1)、或 (I-11) 表示：



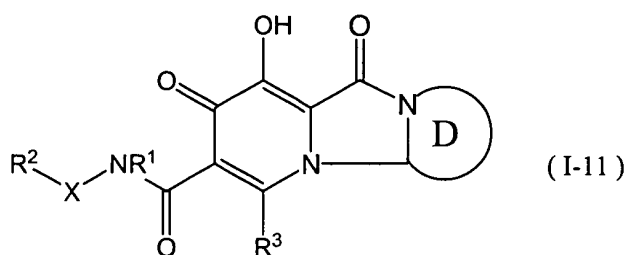
(其中，

A 環為含 1 至 3 個 O、S 及 / 或 N 之 5 至 7 員雜環，其可選擇性經下列基團取代：C1-C6 烷基、C3-C6 環烷

基、C3-C6 環烷基 C1-C6 烷基、苯基、苯基 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、5 至 7 員雜環、或 5 至 7 員雜環 C1-C6 烷基，且 A 環可選擇性與 5 至 7 員碳環稠合；

R^{14} 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基或胺基，且 R^x 為氫；

虛線代表鍵之存在或不存在，惟當虛線表示鍵之存在時，則 R^x 不存在；



(其中，

D 環為含 1 至 3 個 O、S 及 / 或 N 之 5 至 7 員雜環，其可選擇性經下列基團取代：C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C3-C6 環烷基 C1-C6 烷基、苯基、苯基 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、5 至 7 員雜環、或 5 至 7 員雜環 C1-C6 烷基，且 D 環可選擇性與 5 至 7 員碳環稠合；

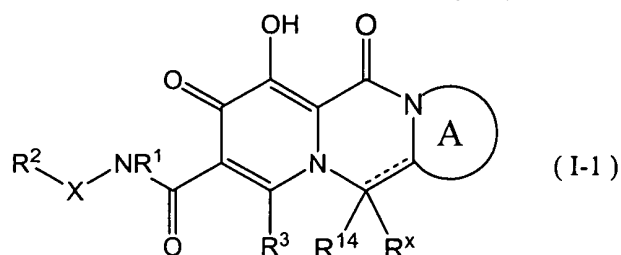
R^1 為氫或 C1-C6 烷基；

X 為單鍵或 C1-C6 伸烷基；

R^3 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基或胺基))。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類

- 或溶劑合物，其中 R^1 為氫。
- 3.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 X 為 C1-C6 伸烷基。
- 4.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 R^3 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基或胺基。
- 5.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 R^3 為氫。
- 6.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 X 為 C1-C6 伸烷基； R^3 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、或胺基。
- 7.一種如下式之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，



(其中，

A 環係含 1 至 3 個 O、S 及 / 或 N 之 5 至 7 員雜環，其可選擇性經下列基團取代：C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C3-C6 環烷基 C1-C6 烷基、苯基、苯基 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、5 至 7 員雜環、或 5 至 7 員雜環 C1-C6 烷基，且 A 環可選擇性與 5 至 7 員碳環稠合；

R^{14} 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、

C1-C6 烷氧基或胺基，且 R^x 為氫；

虛線代表鍵之存在或不存在，惟當虛線表示鍵之存在時，則 R^x 不存在；

R^1 為氫或 C1-C6 烷基；

X 為單鍵或 C1-C6 伸烷基；

R^2 為選擇性經鹵素取代之苯基；

R^3 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基或胺基)。

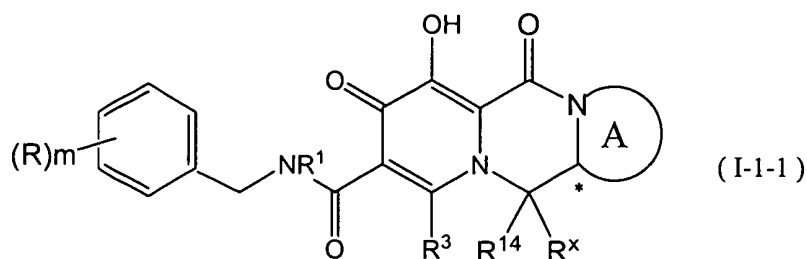
8.如申請專利範圍第 7 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 X 為 C1-C6 伸烷基； R^3 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、或胺基。

9.如申請專利範圍第 7 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中虛線代表鍵不存在。

10.如申請專利範圍第 7 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 R^{14} 為氫或 C1-C6 烷基。

11.如申請專利範圍第 7 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 A 環係選擇性與 5 至 7 員碳環稠合之含 1 至 2 個 O、S 及 / 或 N 之 5 至 7 員雜環。

12.一種如下式之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，



(其中，

A 環係含 1 至 3 個 O、S 及 / 或 N 之 5 至 7 員雜環，其可選擇性經下列基團取代：C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C3-C6 環烷基 C1-C6 烷基、苯基、苯基 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、5 至 7 員雜環、或 5 至 7 員雜環 C1-C6 烷基，且 A 環可選擇性與 5 至 7 員碳環稠合；

以 * 表示之不對稱碳之立體化學顯示 R- 或 S- 結構，或其之混合物；

R^{14} 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基或胺基，且 R^X 為氫；

R^3 為氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基或胺基；

R^1 為氫或 C1-C6 烷基；

R 為鹵素；

m 為 0 至 3) 之整數。

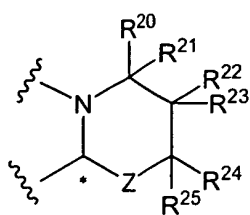
13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 R^{14} 為氫或 C1-C6 烷基。

14. 如申請專利範圍第 12 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 R^{14} 為氫。

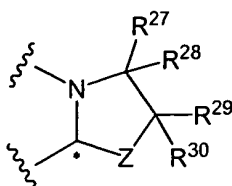
15. 如申請專利範圍第 12 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 R^3 為氫。

16. 如申請專利範圍第 7 或 12 項之化合物、其醫藥可接受

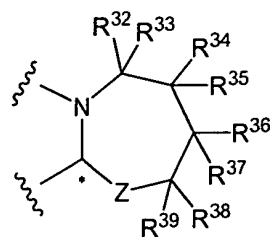
性鹽類或溶劑合物，其中 A 環為下列任何之一者：



Z=O 或 NR²⁶
(A-1)



Z=O 或 NR³¹
(A-2)



Z=O 或 NR⁴⁰
(A-3)

(其中，R²⁰至 R⁴⁰各自選自下列取代基 S2 組成之群組，或任何二個結合至同一碳原子之 R²⁰至 R⁴⁰基，其一起與碳原子可形成選擇性經取代之碳環或選擇性經取代之雜環，或每一 (R²⁰及 R²²)、(R²³及 R²⁴)、(R²⁵及 R²⁶)、(R²⁷及 R²⁹)、(R³⁰及 R³¹)、(R³²及 R³⁴)、(R³⁵及 R³⁶)、(R³⁷及 R³⁸)、及 (R³⁹及 R⁴⁰) 之組合與鄰近原子一起可形成選擇性經取代之碳環或選擇性經取代之雜環，

取代基 S2：氫、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C3-C6 環烷基 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、苯基、苯基 C1-C6 烷基、5 至 7 員雜環、5 至 7 員雜環 C1-C6 烷基)，

以 * 表示之不對稱碳之立體化學顯示 R-或 S-結構，或其之混合物)。

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 R²⁰至 R⁴⁰各自為氫或 C1-C6 烷基，或任何二個結合至同一碳原子之 R²⁰至 R⁴⁰基其一起與碳原子可形成 5 至 7 員碳環，或每一 (R²⁰與 R²²)、(R²³與 R²⁴)、(R²⁵與 R²⁶)、(R²⁷與 R²⁹)、(R³⁰與 R³¹)、(R³²

與 R^{34})、(R^{35} 與 R^{36})、(R^{37} 與 R^{38}) 及 (R^{39} 與 R^{40}) 之組合與鄰近原子一起可形成 5 至 7 員碳環。

18. 如申請專利範圍第 16 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-1) 代表之環； R^{20} 至 R^{25} 之一為 C1-C6 烷基，而其他為氫。

19. 如申請專利範圍第 16 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-1) 代表之環；(R^{20} 與 R^{22})、(R^{23} 與 R^{24}) 及 (R^{25} 與 R^{26}) 之一與鄰近原子一起可形成 5 至 7 員碳環。

20. 如申請專利範圍第 16 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-2) 代表之環； R^{27} 至 R^{30} 之一為 C1-C6 烷基，而其他為氫。

21. 如申請專利範圍第 16 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-2) 代表之環；(R^{27} 與 R^{29}) 及 (R^{30} 與 R^{31}) 之一與鄰近原子一起可形成 5 至 7 員碳環。

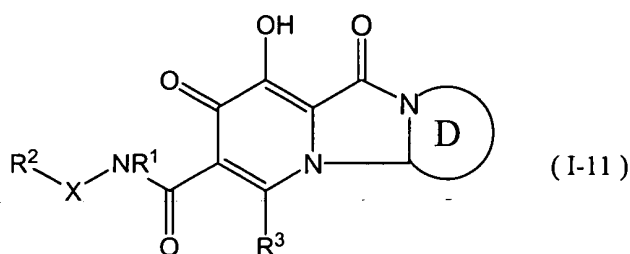
22. 如申請專利範圍第 16 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類、或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-3) 代表之環； R^{32} 至 R^{39} 之一為 C1-C6 烷基，而其他為氫。

23. 如申請專利範圍第 16 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 A 環為以 (A-3) 代表之環；(R^{32} 與 R^{34})、(R^{35} 與 R^{36})、(R^{37} 與 R^{38}) 及 (R^{39} 與 R^{40}) 之一與鄰近原子一起可形成 5 至 7 員碳環。

24. 如申請專利範圍第 12 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 R^{14} 為氫； R^3 為氫；且 m 為 1 至 3；A 環為如申請專利範圍第 16 項所述之環。

25. 如申請專利範圍第 12 項之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，其中 R^{14} 為氫； R^3 為氫；A 環為如申請專利範圍第 16 項所述之環； R^{20} 至 R^{40} 各自為氫或 C1-C6 烷基，或結合至相同碳原子之 R^{20} 至 R^{40} 之任何二群組一起與碳原子形成 5 至 7 員碳環，或每一 (R^{20} 與 R^{22})、(R^{23} 與 R^{24})、(R^{25} 與 R^{26})、(R^{27} 與 R^{29})、(R^{30} 與 R^{31})、(R^{32} 與 R^{34})、(R^{35} 與 R^{36})、(R^{37} 與 R^{38})、與 (R^{39} 與 R^{40}) 之組合與鄰近碳原子一起可形成 5 至 7 員碳環。

26. 一種如下式之化合物、其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物，



(其中，

D 環為含 1 至 3 個 O、S 及 / 或 N 之 5 至 7 員雜環，其可選擇性經下列基團取代：C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C3-C6 環烷基 C1-C6 烷基、苯基、苯基 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、5 至 7 員雜環、或 5 至 7 員雜環 C1-C6 烷基，且 D 環可選擇性與 5 至 7 員碳環稠合；

R^1 爲氫或 C1-C6 烷基；

X 爲單鍵或 C1-C6 伸烷基；

R^2 爲選擇性經鹵素取代之苯基；

R^3 爲氫、鹵素、羥基、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基或胺基。

27. 一種化合物，其選自下列所組成之群組：

(3*R*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]𨇓唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(4*aR*,13*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*aS*,13*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-8-羥基-7,9-二酮基-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-十氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]吡咯[1,2-*c*]嘧啶-10-甲醯胺；

(4*aS*,13*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(4*aS*,13*aR*) -*N*-[(4-氟苯基)甲基]-10-羥基-9,11-二酮基-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-八氫-1*H*-吡啶[1,2-*a*]吡咯[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-3-(苯基甲基)-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]𨇓唑

[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*aS*,13*aS*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-8-羥基-7,9-二酮基-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-十氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]吡咯[1,2-*c*]嘧啶-10-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-[(1*S*)-1-甲基丙基]-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]呋唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]呋唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-6-羥基-3-甲基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]呋唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-(1,1-二甲基乙基)-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]呋唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-3-(1,1-二甲基乙基)-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]呋唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-3-苯基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]呋唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-3-

(羥基 甲基) -5,7-二 酮基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3] 喹 唑
[3,2-*a*] 吡 啶 [1,2-*d*] 吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(2*S*,3*R*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基 -3-甲 基
-5,7-二 酮基 -2-苯 基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3] 喹 唑 [3,2-*a*]
吡 啶 [1,2-*d*] 吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(3*R*,11a*S*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基 -5,7-
二 酮基 -3- (苯 基 甲 基) -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3] 喹 唑
[3,2-*a*] 吡 啶 [1,2-*d*] 吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(3*R*,11a*S*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基 -3-
(2-甲 基 丙 基) -5,7-二 酮基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3] 喹
唑 [3,2-*a*] 吡 啶 [1,2-*d*] 吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(5a*R*,14a*R*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-11-羥 基
-10,12-二 酮基 -1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-十 氫 吡 啶
[1,2-*a*] 吡 啶 [1',2' : 3,4] 咪 唑 [1,2-*d*] 吡 啶 -9-甲 醯 胺 ；

(2*S*,3*S*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基 -3-[(甲
氧 基) 甲 基]-5,7-二 酮基 -2-苯 基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3]
喹 唑 [3,2-*a*] 吡 啶 [1,2-*d*] 吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11a*R*) -3- (環 己 基 甲 基) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基)
甲 基]-6-羥 基 -5,7-二 酮基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3] 喹 唑
[3,2-*a*] 吡 啶 [1,2-*d*] 吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11a*R*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基 -3-
(1-甲 基 乙 基) -5,7-二 酮基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3] 喹
唑 [3,2-*a*] 吡 啶 [1,2-*d*] 吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(5a*R*,14a*S*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-12-羧基
-11,13-二酮基 -5a,6a,7,11,13,14a-六氫 -5*H*-茛 [1',2' :
4,5][1,3]喹唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶 -10-甲醯胺 ;

(2*S*,3*R*,11a*S*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-羧基
-5,7-二酮基 -2,3-二苯基 -2,3,5,7,11,11a-六氫 [1,3]喹唑
[3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶 -8-甲醯胺 ;

(2*S*,3*R*,11a*R*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-羧基
-5,7-二酮基 -2,3-二苯基 -2,3,5,7,11,11a-六氫 [1,3]喹唑
[3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶 -8-甲醯胺 ;

(3*R*,11a*S*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-羧基 -3-
(1-甲基乙基) -5,7-二酮基 -2,3,5,7,11,11a-六氫 [1,3]喹
唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶 -8-甲醯胺 ;

(3*S*,11a*R*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-羧基 -3-[2-
(甲基硫基) 乙基]-5,7-二酮基 -2,3,5,7,11,11a-六氫 [1,3]
喹唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶 -8-甲醯胺 ;

(3*S*,11a*R*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-羧基 -3-[2-
(甲基磺基) 乙基]-5,7-二酮基 -2,3,5,7,11,11a-六氫
[1,3]喹唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶 -8-甲醯胺 ;

(3*S*,11a*R*) -*N*-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-6-羧基 -3-
(1*H*-吡啶 -3-基甲基) -5,7-二酮基 -2,3,5,7,11,11a-六氫
[1,3]喹唑 [3,2-*a*]吡啶 [1,2-*d*]吡啶 -8-甲醯胺 ;

(4*R*,12a*R*) -*N*-[(4-氟苯基) 甲基]-7-羧基 -4-甲基
-1-(2-甲基丙基) -6,8-二酮基 -1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫吡

啉 [1',2' : 4,5] 吡 吩 [1,2-*a*] 嘧 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*R*,12*aR*) -*N*-[(4-氟 苯 基) 甲 基]-7-羥 基 -4-甲 基
-1-(1-甲 基 乙 基)-6,8-二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八 氫 吡
啉 [1',2' : 4,5] 吡 吩 [1,2-*a*] 嘧 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-7-羥 基 -4-
甲 基 -1-(2-甲 基 丙 基)-6,8-二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*-
八 氫 吡 啉 [1',2' : 4,5] 吡 吩 [1,2-*a*] 嘧 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -1-(環 丙 基 甲 基) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基)
甲 基]-7-羥 基 -4-甲 基 -6,8-二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八
氫 吡 啉 [1',2' : 4,5] 吡 吩 [1,2-*a*] 嘧 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-1-(2-呋 喃
基 甲 基)-7-羥 基 -4-甲 基 -6,8-二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*-
八 氫 吡 啉 [1',2' : 4,5] 吡 吩 [1,2-*a*] 嘧 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-7-羥 基 -4-
甲 基 -6,8-二 酮 基 -1-(1,3-噻 唑 -2-基 甲 基)
-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八 氫 吡 啉 [1',2' : 4,5] 吡 吩 [1,2-*a*] 嘧 啉
-9-甲 醯 胺 ；

(4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-12-羥
基 -11,13-二 酮 基 -1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十 氫 -2*H*-吡
啉 [1',2' : 4,5] 吡 吩 [1,2-*a*][3,1] 苯 并 喹 吩 -10-甲 醯 胺 ；

(4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(4-氟 苯 基) 甲 基]-12-羥 基
-11,13-二 酮 基 -1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十 氫 -2*H*-吡 啉
[1',2' : 4,5] 吡 吩 [1,2-*a*][3,1] 苯 并 喹 吩 -10-甲 醯 胺 ；

(3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羟基-11,13-二酮基-3-苯基-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十氢-2*H*-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*][3,1]苯并喹啉-10-甲酰胺;

(4*aS*,6*aS*,14*aS*) -10-({[(2,4-二氟苯基)甲基]胺基}羰基) -6-(2-甲基丙基) -11,13-二酮基-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,7,11,13,14*a*-十二氢吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]喹啉-12-醇酸钠;

(6*aR*,7*aS*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-羟基-2,13-二酮基-2,6*a*,7,7*a*,8,9,10,11,11*a*,13-十氢-6*H*-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]苯并咪唑-3-甲酰胺;

(6*aS*,7*aS*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-1-羟基-2,13-二酮基-2,6*a*,7,7*a*,8,9,10,11,11*a*,13-十氢-6*H*-吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]苯并咪唑-3-甲酰胺;

(5*aS*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-羟基-10,12-二酮基-1,2,3,4,5*a*,6,10,12,14,14*a*-十氢吡啶[1,2-*a*]吡啶[1',2':3,4]咪唑[1,2-*d*]吡啶-9-甲酰胺;

(4*aR*,14*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-9-羟基-8,10-二酮基-2,3,4,4*a*,5,6,8,10,14,14*a*-十氢-1*H*-吡啶[1,2-*c*]吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-11-甲酰胺;

(4*R*,12*aR*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羟基-4-甲基-1-(3-甲基丁基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氢吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-甲酰胺;

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(1-甲基乙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺;

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(3-甲基丁基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺;

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1-(3-吡啶甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺;

(4*S*,12*aS*) -1-環丙基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺;

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-[2-(甲氧基)乙基]-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺;

(3*aS*,5*aS*,13*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-羥基-5-(2-甲基丙基)-10,12-二酮基-2,3,3*a*,4,5,5*a*,6,10,12,13*a*-十氫-1*H*-環戊[*e*]吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺;

(3*R*,11*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-乙基-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11*a*-六氫[1,3]呋唑[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡嗪-8-甲醯胺;

(4a*S*,6a*S*,14a*S*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-6-[2-(4-嗎啉基)乙基]-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]喹啉-10-甲醯胺；

(3a*R*,5a*R*,13a*S*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-羥基-10,12-二酮基-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-十氫環戊[*d*]吡啶[1',2':4,5]吡啶[2,1-*b*][1,3]喹啉-9-甲醯胺；

(4a*S*,6a*S*,14a*S*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-6-甲基-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]喹啉-10-甲醯胺；

(4a*S*,6a*S*,14a*S*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-6-[2-(甲氧基)乙基]-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]喹啉-10-甲醯胺；

(4a*S*,6a*S*,14a*S*)-6-[2-(乙醯基胺基)乙基]-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二氫吡啶[1',2':4,5]吡啶[1,2-*a*]喹啉-10-甲醯胺；

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-乙基-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]喹啉[3,2-*a*]吡啶[1,2-*d*]吡啶-8-甲醯胺；

(3*S*,11a*R*)-3-丁基-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-5,7-二酮基-2,3,5,7,11,11a-六氫[1,3]喹啉[3,2-*a*]吡

啉 [1,2-*d*]吡 咩 -8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基)甲 基]-6-羥 基 -3-[(4-羥 基 苯 基)甲 基]-5,7-二 酮 基 -2,3,5,7,11,11*a*-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啉 [1,2-*d*]吡 咩 -8-甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*)-1-環 丁 基 -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基)甲 基]-7-羥 基 -4-甲 基 -6,8-二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八 氫 吡 啉 [1',2' : 4,5]吡 咩 [1,2-*a*]噻 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基)甲 基]-7-羥 基 -4-甲 基 -6,8-二 酮 基 -1-(四 氫 -2*H*-硫 基 哌 喃 -4-基)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八 氫 吡 啉 [1',2' : 4,5]吡 咩 [1,2-*a*]噻 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基)甲 基]-7-羥 基 -1,4-雙 (2-甲 基 丙 基)-6,8-二 酮 基 -1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八 氫 吡 啉 [1',2' : 4,5]吡 咩 [1,2-*a*]噻 啉 -9-甲 醯 胺 ；

(4*aS*,6*aS*,14*aS*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基)甲 基]-12-羥 基 -6-(2-羥 基 乙 基)-11,13-二 酮 基 -1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,7,11,13,14*a*-十 二 氫 吡 啉 [1',2' : 4,5]吡 咩 [1,2-*a*]喹 啉 啉 -10-甲 醯 胺 ；

(4*aS*,6*aS*,14*aS*)-6-環 丙 基 -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基)甲 基]-12-羥 基 -11,13-二 酮 基 -1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,7,11,13,14*a*-十 二 氫 吡 啉 [1',2' : 4,5]吡 咩 [1,2-*a*]喹 啉 啉 -10-甲 醯 胺 ；

(4*aS*,6*aS*,14*aS*)-*N*-[(2,4-二 氟 苯 基)甲 基]-12-羥

基 -11,13- 二 酮 基 -6-[2- (1- 吡 咯 啉) 乙
基]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-十二 氫 吡 啶 [1',2': 4,5]
吡 啶 [1,2-a]喹 啉 -10-甲 醯 胺 ；

其 鏡 像 異 構 物 ； 其 非 對 映 異 構 物 ； 其 鏡 像 異 構 物 之
混 合 物 ； 其 非 對 映 異 構 物 之 混 合 物 ； 其 鏡 像 異 構 物 及 非
對 映 異 構 物 之 混 合 物 ；

及 其 醫 藥 可 接 受 性 鹽 類 。

28. 一 種 化 合 物 ， 其 選 自 下 列 所 組 成 之 群 組 ：

(4a*S*,13a*R*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-10-羥 基
-9,11-二 酮 基 -2,3,4a,5,9,11,13,13a-八 氫 -1*H*-吡 啶 [1,2-*a*]
吡 咯 [1',2': 3,4]咪 唑 [1,2-*d*]吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(4a*S*,13a*R*) -*N*-[(4-氟 苯 基) 甲 基]-10-羥 基 -9,11-
二 酮 基 -2,3,4a,5,9,11,13,13a-八 氫 -1*H*-吡 啶 [1,2-*a*]吡 咯
[1',2': 3,4]咪 唑 [1,2-*d*]吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11a*R*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基
-3-[(1*S*) -1-甲 基 丙 基]-5,7-二 酮 基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫
[1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啶 [1,2-*d*]吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11a*R*) -*N*-[(2,4-二 氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基 -3-
甲 基 -5,7-二 酮 基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡
啶 [1,2-*d*]吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(3*S*,11a*R*) -*N*-[(4-氟 苯 基) 甲 基]-6-羥 基 -3-甲 基
-5,7-二 酮 基 -2,3,5,7,11,11a-六 氫 [1,3]喹 啉 [3,2-*a*]吡 啶
[1,2-*d*]吡 啶 -8-甲 醯 胺 ；

(4*S*,12*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-1-(2-甲基丙基)-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺;

(4*S*,12*aS*) -1-(環丙基甲基)-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羥基-4-甲基-6,8-二酮基-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-八氫吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*]嘧啶-9-甲醯胺;

(4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十氫-2*H*-吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺;

(4*aR*,6*aR*,14*aS*) -*N*-[(4-氟苯基)甲基]-12-羥基-11,13-二酮基-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-十氫-2*H*-吡啶[1',2':4,5]吡嗪[1,2-*a*][3,1]苯并喹啉-10-甲醯胺;

4*S*,9*aR*) -5-羥基-4-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9*a*,10-六氫-2*H*-1-氧雜-4*a*,8*a*-二氮-蒽-7-羧酸 2,4,-二氟-苯甲醯胺;

4*R*,9*aS*) -5-羥基-4-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9*a*,10-六氫-2*H*-1-氧雜-4*a*,8*a*-二氮-蒽-7-羧酸 2,4,-二氟-苯甲醯胺;

2*R*,9*aS*) -5-羥基-2-甲基-6,10-二酮基-3,4,6,9,9*a*,10-六氫-2*H*-1-氧雜-4*a*,8*a*-二氮-蒽-7-羧酸 4-氟-苯甲醯胺;

其鏡像異構物; 其非對映異構物; 其鏡像異構物之混合物; 其非對映異構物之混合物; 其鏡像異構物及非對映異構物之混合物;

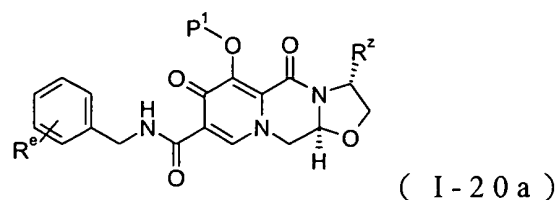
及其醫藥可接受性鹽類。

29. 如申請專利範圍第 27 或 28 項之化合物，其中醫藥可接受性鹽類為鈉鹽。

30. 一種醫藥組成物，其含如申請專利範圍第 1 至 29 項中任何一項之化合物、或其醫藥可接受性鹽類或溶劑合物。

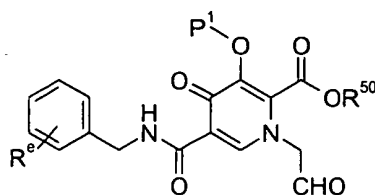
31. 如申請專利範圍第 30 項之醫藥組成物，其為抗-HIV 藥劑。

32. 一種製備式 (I-20a) 化合物之方法，



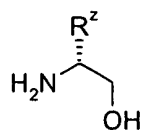
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^z 為 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、苯基、或 C_{1-6} 烷氧基；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

與下式化合物

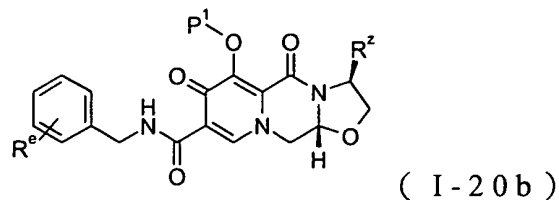


其中 R^z 為 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、苯基、或 C_{1-6}

烷氧基；

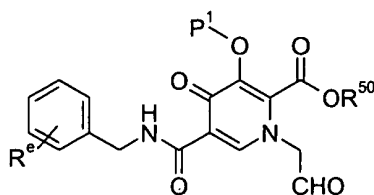
而形成式 (I-20a) 化合物。

33. 一種製備式 (I-20b) 化合物之方法，



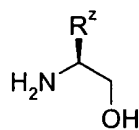
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^z 為 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、苯基、或 C_{1-6} 烷氧基；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

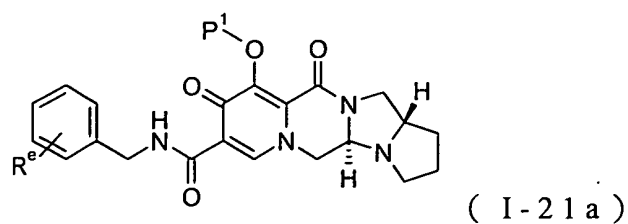
與下式化合物



其中 R^z 為 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、苯基、或 C_{1-6} 烷氧基；

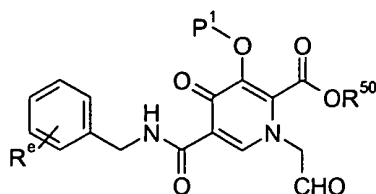
而形成式 (I-20b) 化合物。

34. 一種製備式 (I-21a) 化合物之方法，



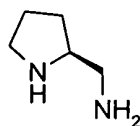
其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



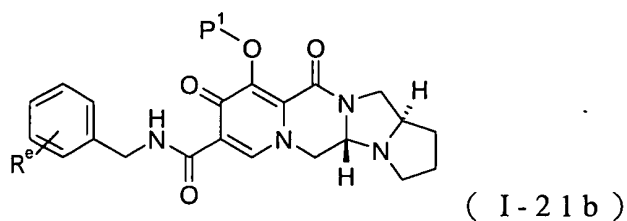
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

與下式化合物



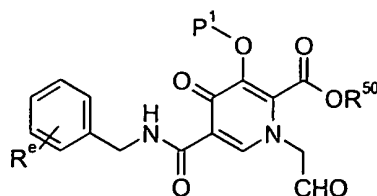
而形成式 (I-21a) 化合物。

35. 一種製備式 (I-21b) 化合物之方法，

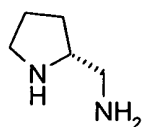


其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物

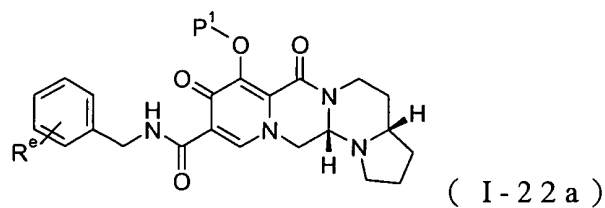


其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
與下式化合物



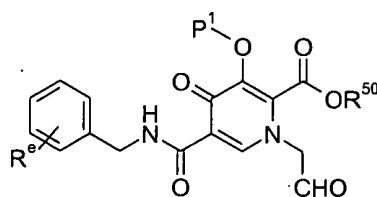
而形成式 (I-21b) 化合物。

36. 一種製備式 (I-22a) 化合物之方法，

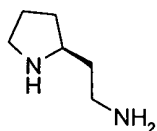


其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物

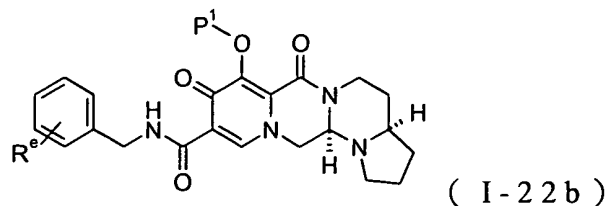


其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
與下式化合物



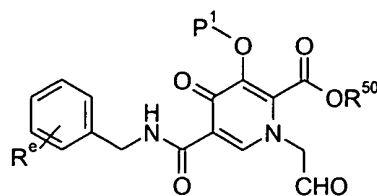
而形成式 (I-22a) 化合物。

37. 一種製備式 (I-22b) 化合物之方法，



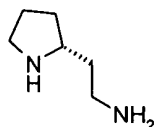
其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



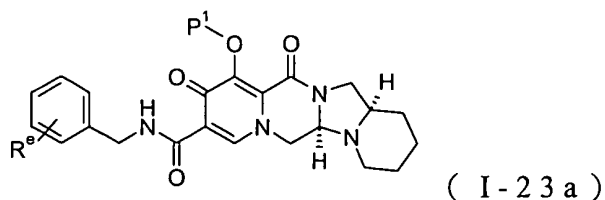
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

與下式化合物



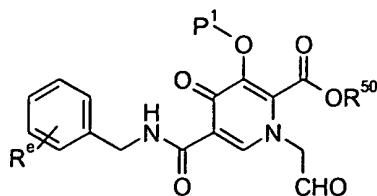
而形成式 (I-22b) 化合物。

38. 一種製備式 (I-23a) 化合物之方法，

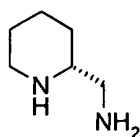


其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物

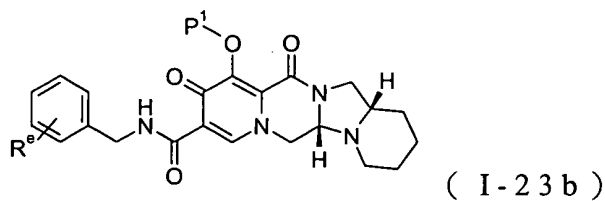


其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
與下式化合物



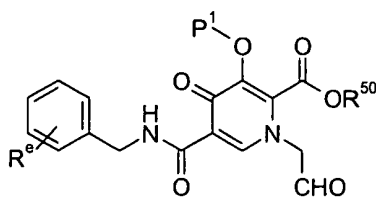
而形成式 (I-23a) 化合物。

39. 一種製備式 (I-23b) 化合物之方法，

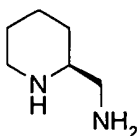


其中 R^e 為一或二個鹵素；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物

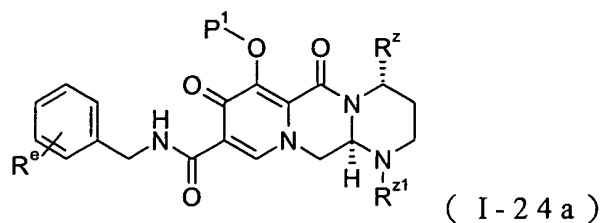


其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
與下式化合物



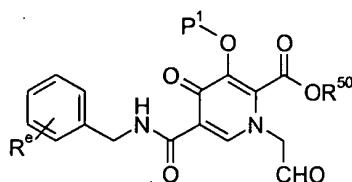
而形成式 (I-23b) 化合物。

40. 一種製備式 (I-24a) 化合物之方法，



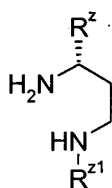
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^z 為 C_1 - C_6 烷基； R^{z1} 為氫、 C_3 - C_6 環烷基、5 至 7 員雜環、或選擇性經 5 至 7 員雜環或苯基取代之 C_1 - C_6 烷基；

包含縮合下式化合物



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_1 - C_8 烷基；及 P^1 為 C_6 - C_{14} 芳基 C_1 - C_8 烷基；

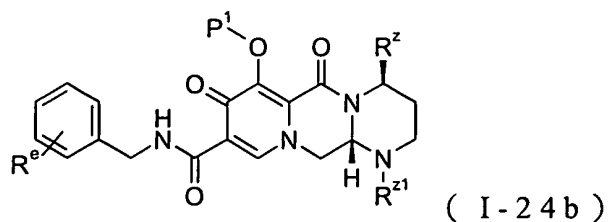
與下式化合物



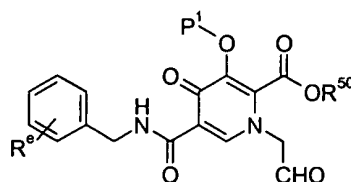
其中 R^z 為 C_1 - C_6 烷基； R^{z1} 為氫、 C_3 - C_6 環烷基、5 至 7 員雜環、或選擇性經 5 至 7 員雜環或苯基取代之 C_1 - C_6 烷基；

而形成式 (I-24a) 化合物。

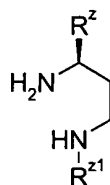
41. 一種製備式 (I-24b) 化合物之方法，



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^z 為 C1-C6 烷基； R^{z1} 為氫、C₃₋₆ 環烷基、5 至 7 員雜環、或選擇性經 5 至 7 員雜環或苯基取代之 C₁₋₆ 烷基；及 P^1 為 C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基；包含縮合下式化合物



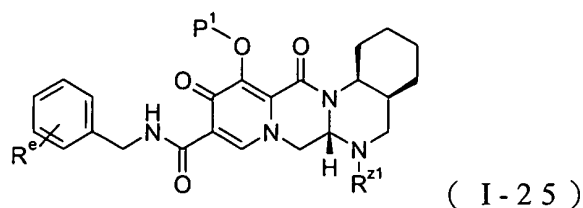
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C₁₋₈ 烷基；及 P^1 為 C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基；與下式化合物



其中 R^z 為 C₁₋₆ 烷基；且 R^{z1} 為氫、C₃₋₆ 環烷基、5 至 7 員雜環、或選擇性經 5 至 7 員雜環或苯基取代之 C₁₋₆ 烷基；

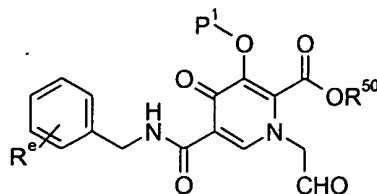
而形成式 (I-24b) 化合物。

42. 一種製備式 (I-25) 外消旋化合物之方法，



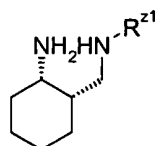
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、5 至 7 員雜環、或選擇性經 5 至 7 員環或苯基取代之 C_{1-6} 烷基；且 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

包含縮合下式化合物



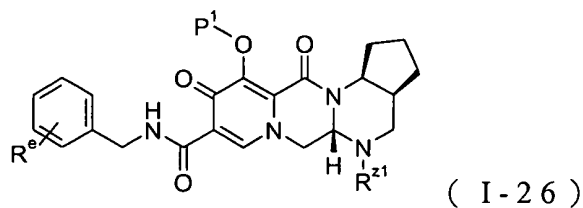
其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；

與下式外消旋化合物



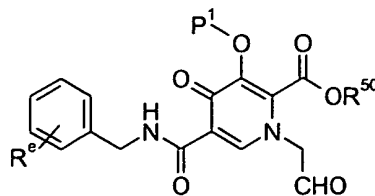
其中 R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、5 至 7 員雜環、或選擇性經 5 至 7 員或苯基取代之 C_{1-6} 烷基；而形成式 (I-25) 外消旋化合物。

43. 一種製備式 (I-26) 外消旋化合物之方法，

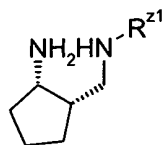


其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、5 至 7 員雜環、或選擇性經 5 至 7 員或苯基取代之 C_{1-6} 烷基；

包含縮合下式化合物

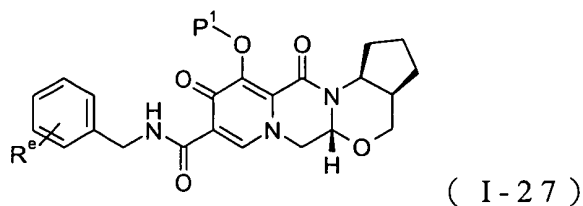


其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
與下式外消旋化合物

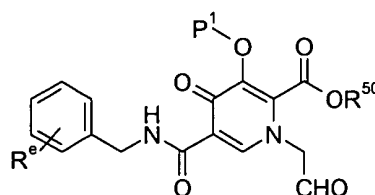


其中 R^{z1} 為氫、 C_{3-6} 環烷基、5 至 7 員雜環、或選擇性經 5 至 7 員雜環或苯基取代之 C_{1-6} 烷基；
而形成式 (I-26) 外消旋化合物。

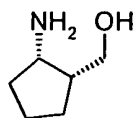
44. 一種製備式 (I-27) 外消旋化合物之方法，



其中 R^e 為鹵素；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
包含縮合下式化合物



其中 R^e 為一或二個鹵素； R^{50} 為 C_{1-8} 烷基；及 P^1 為 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基；
與下式外消旋化合物



而形成式 (I-27) 外消旋化合物。

45. 如申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之化合物，其使用於醫學治療。

46. 一種如申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之化合物之用途，其用於製造治療或預防 HIV 感染之藥劑。

47. 一種化合物，其為申請專利範圍第 32 項所述之式 (I-20a)、申請專利範圍第 33 項所述之式 (I-20b)、申請專利範圍第 34 項所述之式 (I-21a)、申請專利範圍第 35 項所述之式 (I-21b)、申請專利範圍第 36 項所述之式 (I-22a)、申請專利範圍第 37 項所述之式 (I-22b)、申請專利範圍第 38 項所述之式 (I-23a)、申請專利範圍第 39 項所述之式 (I-23b)、申請專利範圍第 40 項所述之式 (I-24a)、申請專利範圍第 41 項所述之式 (I-24b)、申請專利範圍第 42 項所述之式 (I-25)、申請專利範圍第 43 項所述之式 (I-26)、或申請專利範圍第 44 項所述之式 (I-27)，或其醫藥可接受性鹽類。

48. 一種化合物，其為申請專利範圍第 32 項所述之式 (I-20a)、申請專利範圍第 33 項所述之式 (I-20b)、申請專利範圍第 34 項所述之式 (I-21a)、申請專利範圍第 35 項所述之式 (I-21b)、申請專利範圍第 36 項所述之式 (I-22a)、申請專利範圍第 37 項所述之式 (I-22b)、申請專利範圍第 38 項所述之式 (I-23a)、申請專利範圍第

- 39 項所述之式 (I-23b)、申請專利範圍第 40 項所述之式
 - (I-24a)、申請專利範圍第 41 項所述之式 (I-24b)、申請專利範圍第 42 項所述之式 (I-25)、申請專利範圍第 43 項所述之式 (I-26)、或申請專利範圍第 44 項所述之式 (I-27)，或其醫藥可接受性鹽類，其中各 P^1 為氫。
49. 如申請專利範圍第 30 項之醫藥組成物，其中該組成物包含至少一種額外之治療藥劑，其選自反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑。
50. 一種如申請專利範圍第 30 項之醫藥組成物之用途，其係用於製造治療人類 HIV 感染之醫藥，其中該組成物包含如申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之化合物及其他治療藥劑。
51. 如申請專利範圍第 50 項之用途，其中該治療藥劑選自反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑。