



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I693224 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：107127529

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07D471/22 (2006.01)

C07D498/14 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/537 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/21 美國

61/745,375

2013/03/15 美國

61/788,397

2013/07/12 美國

61/845,803

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

美國

(72)發明人：金浩崙 JIN,HAOLUN (CA)；拉澤威斯史考特 LAZERWITH,SCOTT E. (US)；馬丁

泰瑞莎 MARTIN,TERESA ALEJANDRA TREJO (US)；貝肯 伊麗莎白 BACON,

ELIZABETH M. (US)；科特爾傑若米 COTTELL,JEROMY J. (US)；蔡珍紅

CAI,ZHENHONG R. (US)；邊衡正 PYUN,HYUNG-JUNG (US)；摩根納利菲利浦

MORGANELLI,PHILIP A. (US)；李明哲 LI,MINGZHE (CN)；泰勒 詹姆士

TAYLOR, JAMES G. (US)；陳小五 CHEN,XIAOWU (US)；米希麥可

MISH,MICHAEL R. (US)；德賽馬羅 DESAI,MANOJ C. (US)

(74)代理人：陳長文

審查人員：李東秀

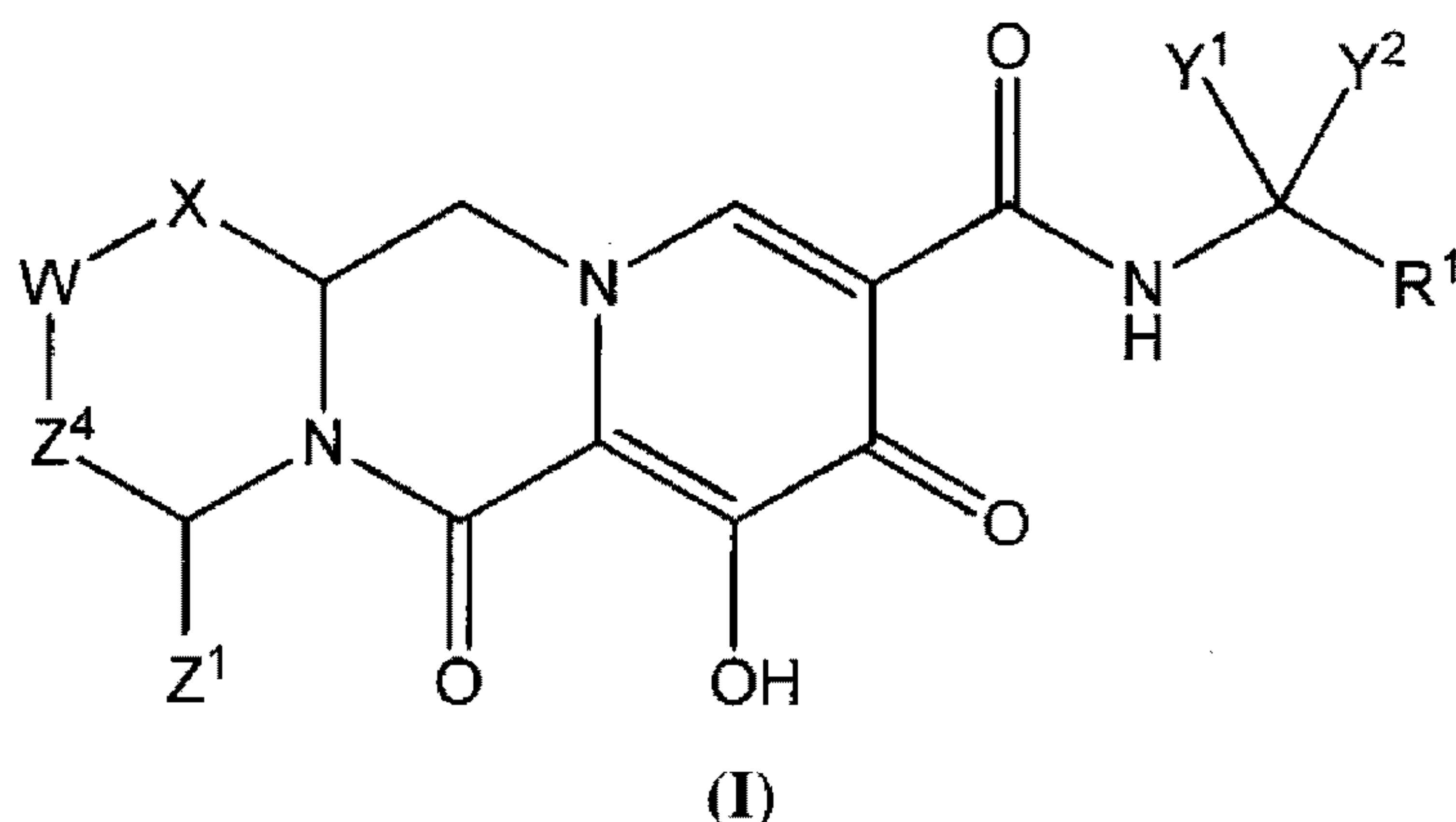
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 254 頁

(54)名稱

多環胺甲醯基吡啶酮化合物及其醫藥用途

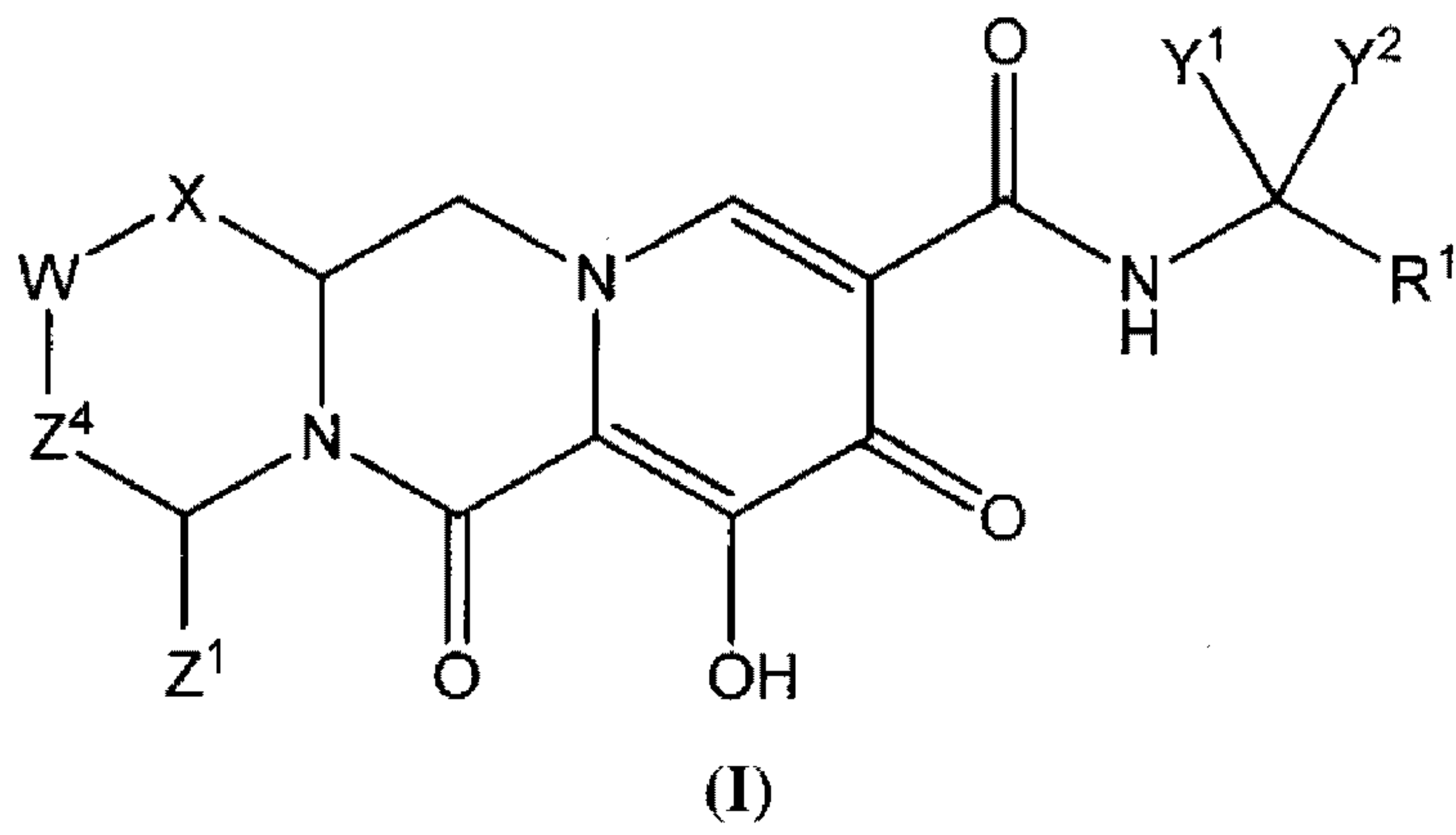
(57)摘要

本發明揭示用於治療人類免疫不全病毒(HIV)感染之化合物。此類化合物具有下式(I)：



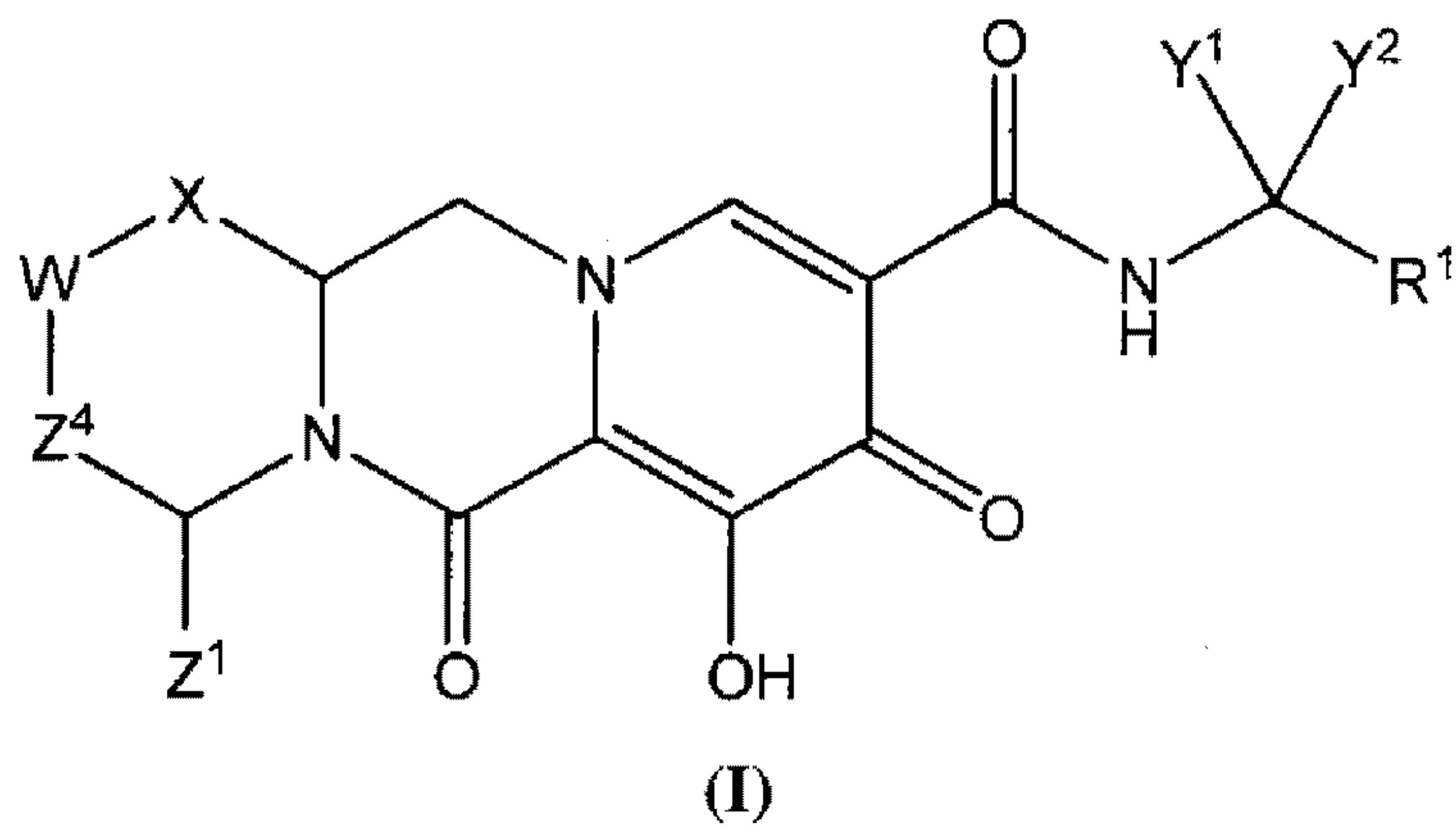
包括其立體異構物和醫藥上可接受的鹽，其中 R¹、X、W、Y¹、Y²、Z¹、和 Z⁴ 係如本文中所定義。本發明亦揭示有關此類化合物之製備和使用的方法，以及包含此類化合物之醫藥組成物。

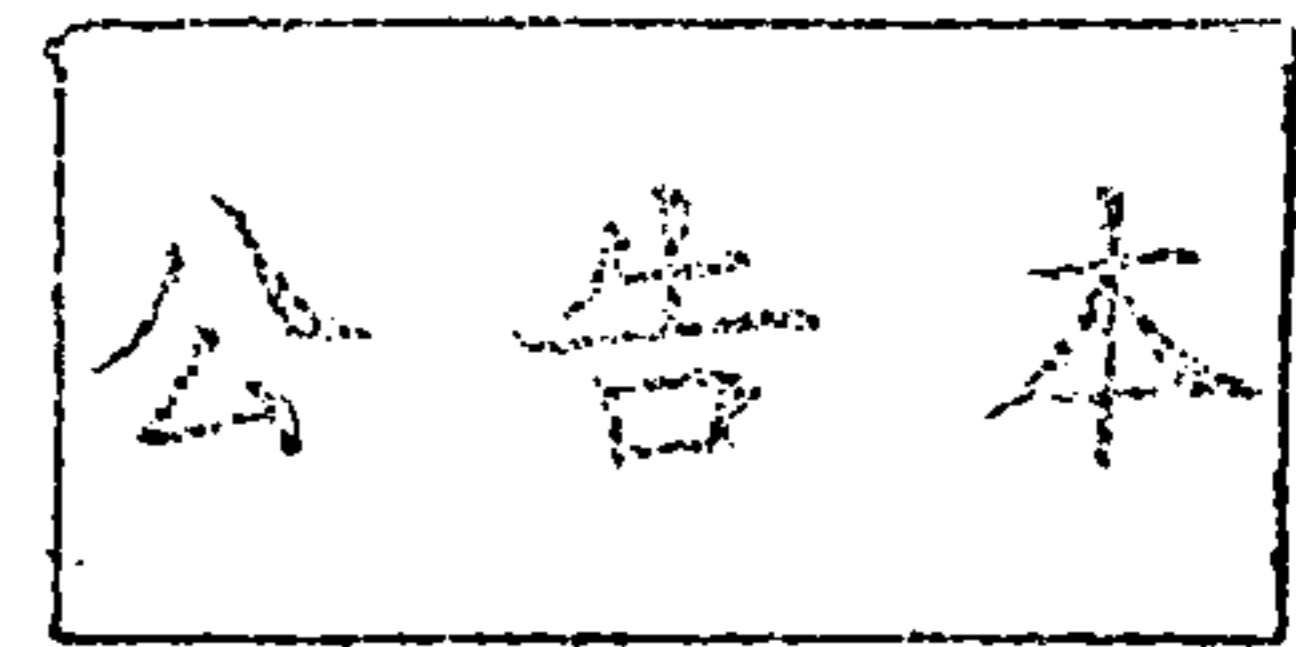
Compounds for use in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection are disclosed. The compounds have the following Formula (I):



including stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹, X, W, Y¹, Y², Z¹, and Z⁴ are as defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, as well as pharmaceutical compositions comprising such compounds, are also disclosed.

特徵化學式：





【發明摘要】

【中文發明名稱】

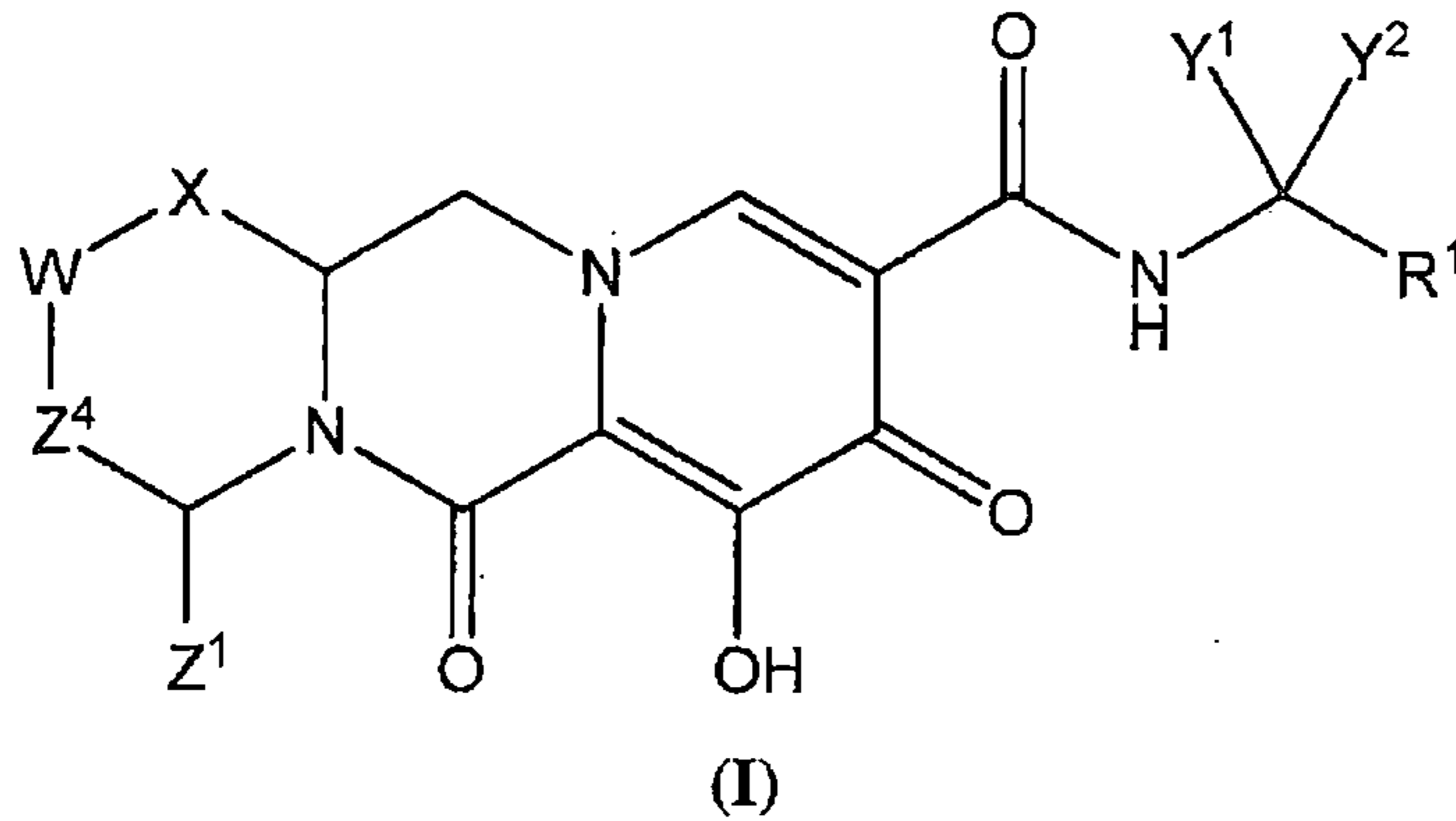
多環胺甲醯基吡啶酮化合物及其醫藥用途

【英文發明名稱】

POLYCYCLIC-CARBAMOYL PYRIDONE COMPOUNDS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

【中文】

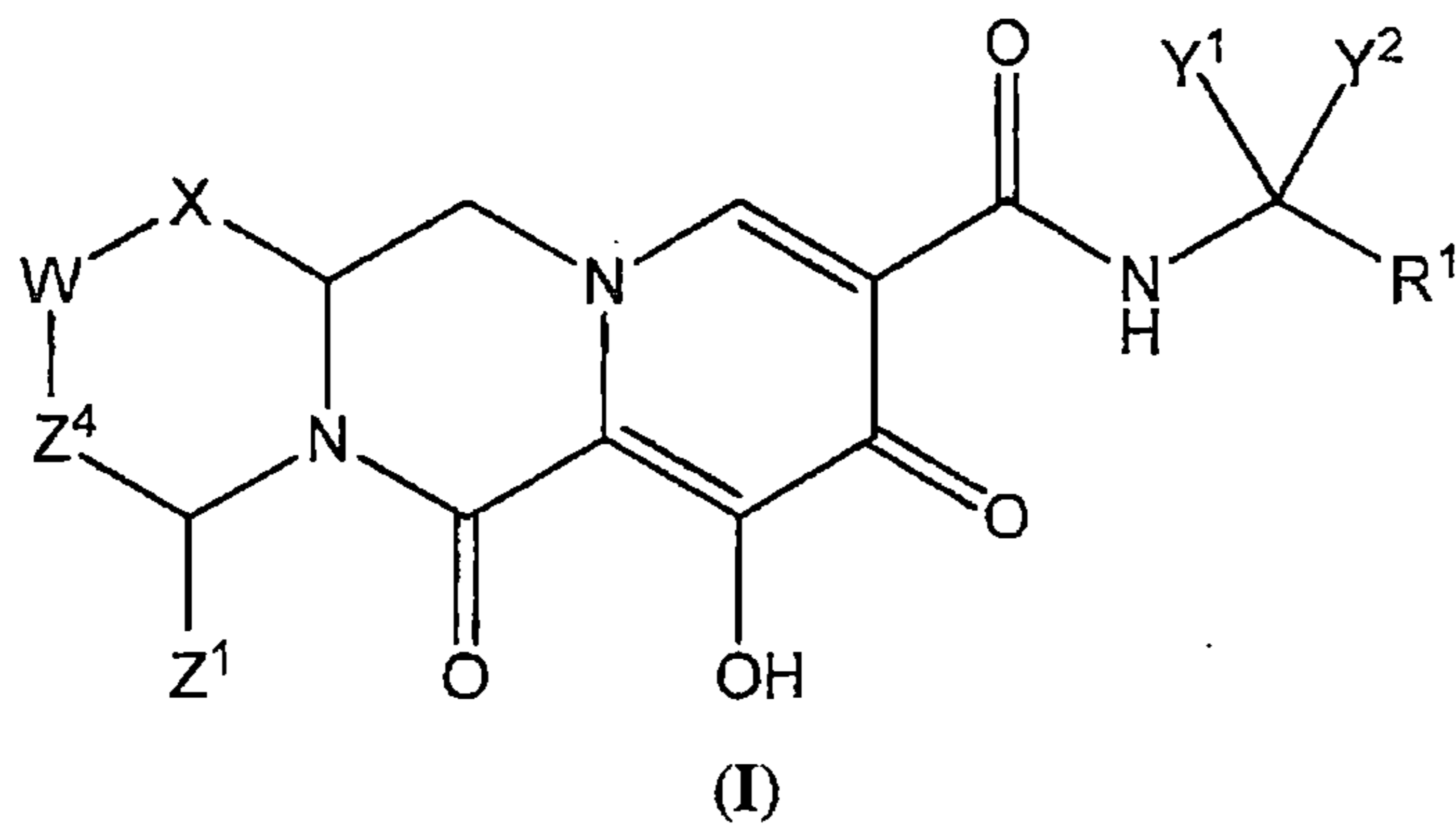
本發明揭示用於治療人類免疫不全病毒(HIV)感染之化合物。此類化合物具有下式(I)：



包括其立體異構物和醫藥上可接受的鹽，其中R¹、X、W、Y¹、Y²、Z¹、和Z⁴係如本文中所定義。本發明亦揭示有關此類化合物之製備和使用的方法，以及包含此類化合物之醫藥組成物。

【英文】

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



including stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R₁, X, W, Y₁, Y₂, Z₁, and Z₄ are as defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, as well as pharmaceutical compositions comprising such compounds, are also disclosed.

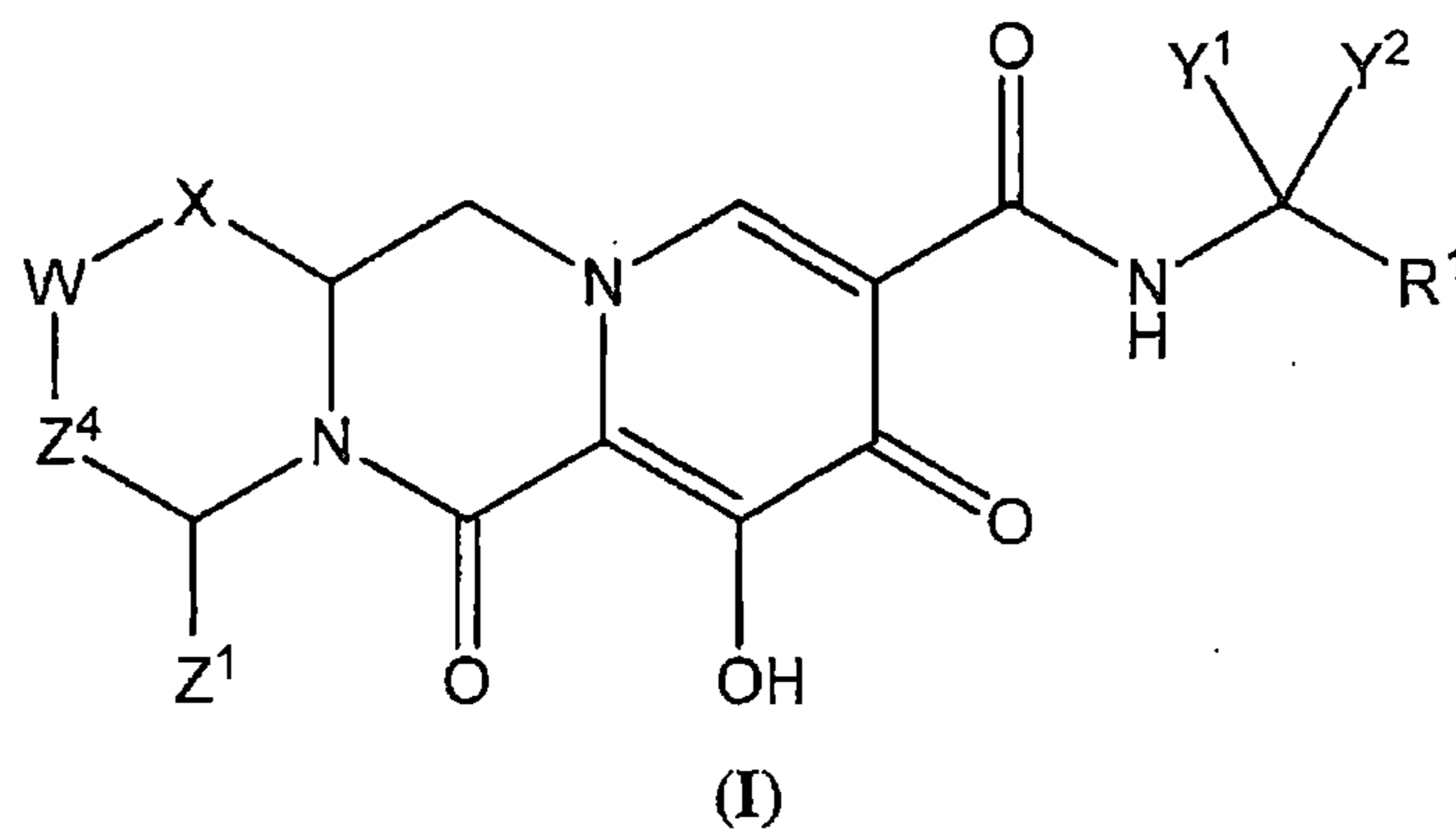
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

多環胺甲醯基吡啶酮化合物及其醫藥用途

【英文發明名稱】

POLYCYCLIC-CARBAMOYLPYRIDONE COMPOUNDS AND
THEIR PHARMACEUTICAL USE

【技術領域】

揭示用於治療人類免疫不全病毒(HIV)感染之化合物、組成物及方法。特別地，揭示新穎多環胺甲醯基吡啶酮化合物及其製備方法和用作治療或預防劑。

【先前技術】

相關技藝之說明

人類免疫不全病毒感染及相關疾病為全世界的主要公共衛生問題。人類免疫不全病毒第1型(HIV-1)編碼三種供病毒複製所需之酵素：反轉錄酶、蛋白酶、及整合酶。雖然目標對準反轉錄酶及蛋白酶之藥物廣為使用且已顯示有效性(尤其是當組合使用時)，但毒性及抗性株之發展限制其效用(Palella等人N. Engl. J Med. (1998) 338 : 853-860 ; Richman, D. D. Nature (2001) 410 : 995-1001)。

孕甾烷X受體(PXR)為一種涉及代謝和從體內消除小分子之酶的關鍵調節因子之一。已知PXR的活化上調或誘導代謝酶諸如細胞色素P450 3A4 (CYP3A4)以及涉及輸送諸如肝臟和小腸中的OATP2之酶的產生(Endocrine Reviews (2002) 23(5):687-702)。當一種藥物導致這些和其它酶被PXR的活化上調時，此可減少共同投藥之對上調酶敏感的

藥物之吸收和/或曝露。為了將此類型的藥物-藥物相互作用的風險減到最少，希望減少PXR的活化。此外，已知PXR被許多不同類型的分子活化(*Endocrine Reviews* (2002) 23(5):687-702)。因此，對於將要與其它藥物共同投藥的藥物，測試及最小化PXR活化是重要的。

轉運子已被確定為在藥物動力學、安全性和療效或藥物方面發揮作用以及某些藥物-藥物相互作用係由轉運子介導。參見，Giacomini KM, 等人 "Membrane transporters in drug development," *Nat.Rev Drug Discov.* 9: 215-236, 2010 ; Zhang L, 等人 "Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions," *Clin. Pharm. Ther.* 89(4):481-484 (2011)。一轉運子(有機陽離子轉運子2(OCT2; SLC22A2))為轉運子之溶質載體(SLC)超家族中的一員且主要定位於腎近端小管基側膜。據信OCT2(涉及心尖表現之多藥物和毒素排出(MATE)轉運子1和2-K)在腎臟形成主要陽離子分泌途徑且已顯示運輸包括肌酐之內源性化合物和包括二甲雙胍之外來化合物。因此OCT2的抑制會導致血清肌酐之水平增加且可能其他OCT2作用物的水平增加。重要的也是測試和減少藥物之OCT2抑制。

抗反轉錄病毒治療的目標為在HIV感染的病人中達成病毒抑制。由美國衛生和公眾服務部公佈的治療指引提供：達成抑制病毒需要使用組合療法，即幾種選自至少2或多種藥物類別的藥物。(成人和青少年之抗反轉錄病毒指引小組。抗反轉錄病毒劑使用於HIV-1感染的成人和青少年之指南。衛生和公眾服務部。提供於<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>。2013年3月14日存取部分。)此外，當病人需要治療的其他病情時，關於

HIV感染患者的治療決策是複雜的(Id.於E-12)。因為標準的護理需要使用多種不同的藥物來抑制HIV，以及治療其他患者可能會經歷的病況，所以藥物相互作用之可能性是選擇藥物治療方案的準則。據此，需要具有降低之藥物相互作用的可能性之抗反轉錄病毒療法。

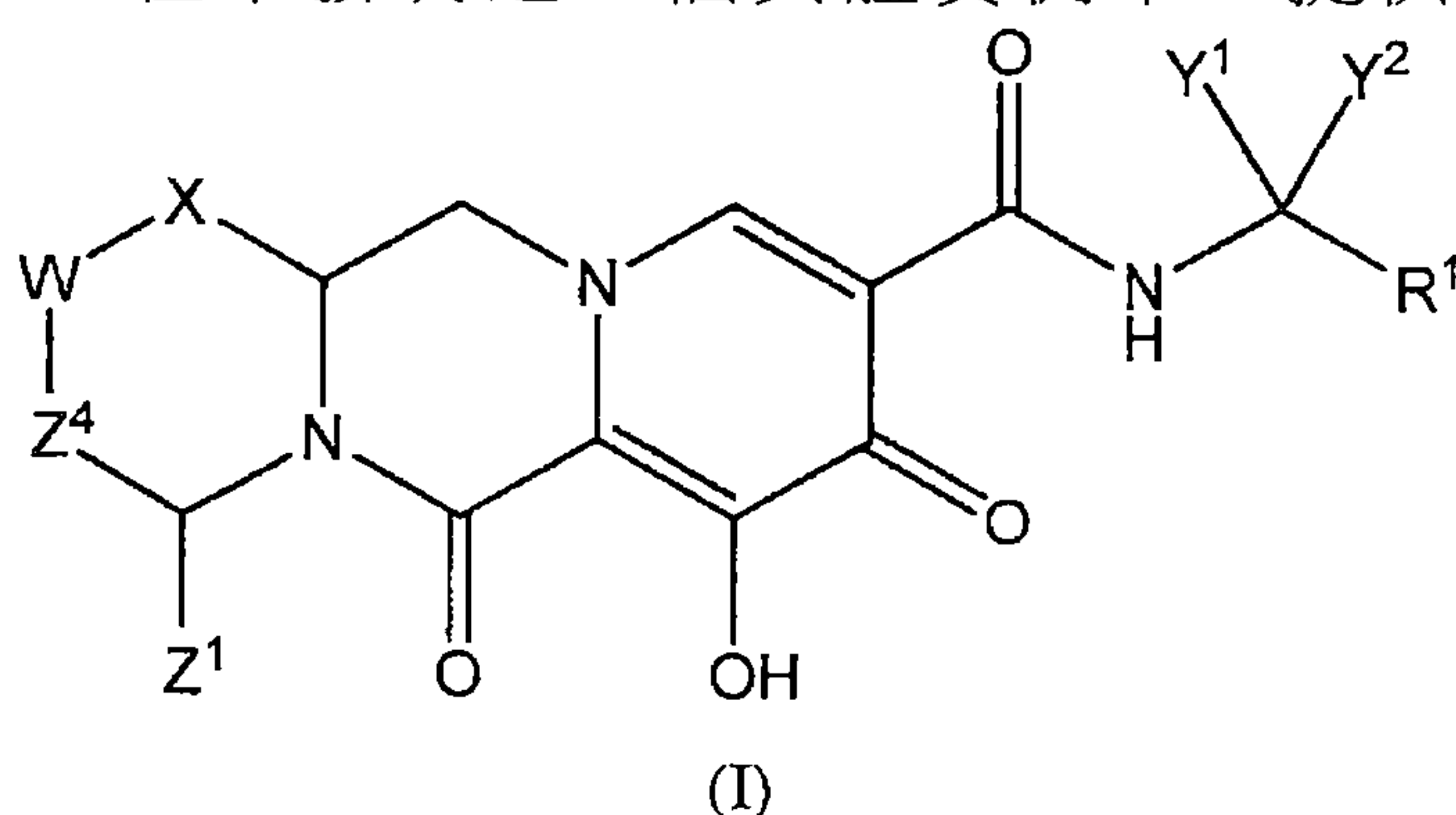
因此，需要一種抑制HIV的複製及當與其他藥物共同投藥時最小化PXR的活化之新藥劑。

【發明內容】

簡要概述

本發明係有關具有抗病毒活性之新穎多環胺甲醯基吡啶酮化合物，包括其立體異構物和醫藥上可接受的鹽，及此類化合物於治療HIV感染之用途。本發明化合物可用以抑制HIV整合酶之活性且可用以減少HIV複製。

在本發明之一個具體實例中，提供具有下式(I)之化合物：



或其立體異構物或醫藥上可接受的鹽，

其中：

X為-O-或-NZ³-或-CHZ³-；

W為-CHZ²-；

Z¹、Z²和Z³各自獨立地為氫或C₁₋₃烷基，或其中Z¹和Z²或Z¹和Z³一起

形成-L-，其中L為 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、或 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ ，其中 Z^1 和 Z^2 或 Z^1 和 Z^3 中至少一者一起形成-L-；

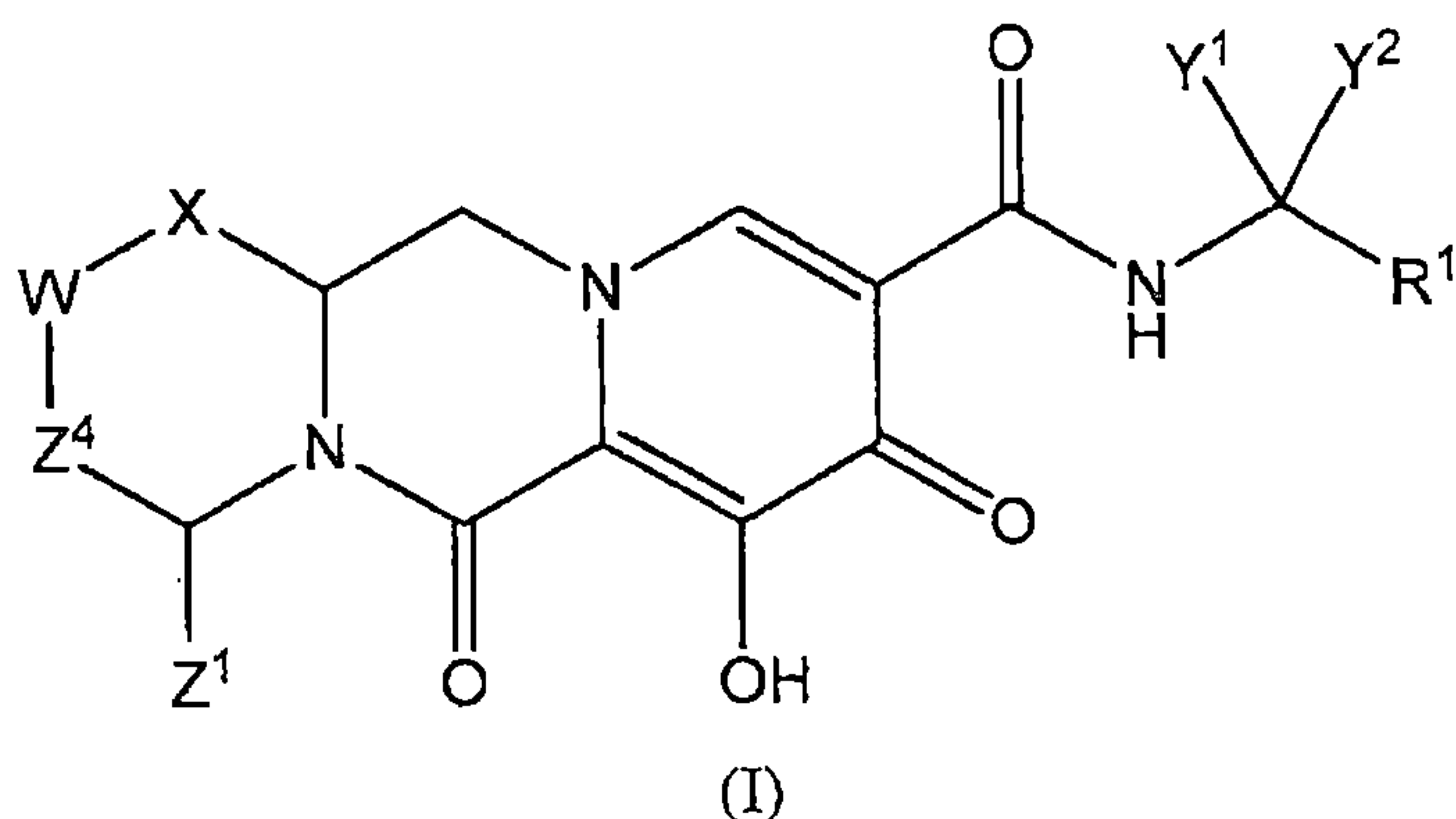
Z^4 為一鍵、 $-CH_2-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ ；

Y^1 和 Y^2 各自獨立地為氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^1 為經一至三個鹵素取代之苯基；及

各 R^a 獨立地為氫、鹵基、羥基或 C_{1-4} 烷基。

在本發明之另一具體實例中，提供具有下式(I)之化合物：



或其立體異構物或醫藥上可接受的鹽，

其中：

X為 $-O-$ 或 $-NZ^3-$ 或 $-CHZ^3-$ ；

W為 $-O-$ 或 $-NZ^2-$ 或 $-CHZ^2-$ ；

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基，或其中 Z^1 和 Z^2 或 Z^1 和 Z^3 一起形成-L-，其中L為 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、

$R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ 或 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ ；

Z^4 為一鍵或 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2NR^aCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2S(O)CH_2-$ 或 $-CH_2SO_2CH_2-$ ；

Y^1 和 Y^2 各自獨立地為氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基，或 Y^1 和 Y^2 與彼等所連接之碳原子一起形成具有從3至6個環原子的碳環或具有從3至6個環原子的雜環，其中該碳環或雜環係隨意地經一或多個 R^a 取代；

R^1 為隨意地經取代之芳基或隨意地經取代之雜芳基；及

各 R^a 獨立地為氫、鹵基、羥基或 C_{1-4} 烷基，或其中二個 R^a 基與彼等所連接之碳原子一起形成 $=O$ ，及

其中下列中至少一者：(i) Z^1 和 Z^2 或 Z^1 和 Z^3 一起形成 $-L-$ ；或(ii) Y^1 和 Y^2 與彼等所連接之碳原子一起形成具有從3至6個環原子的碳環或具有從3至6個環原子的雜環。

在另一具體實例中，提供一種醫藥組成物，其包含具有式(I)之化合物，或其立體異構物或醫藥上可接受的鹽，和醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

本發明也提供一種如上所述之醫藥組成物用於治療感染或具有感染風險之人的HIV感染之用途。

在另一具體實例中，提供一種使用具有式(I)之化合物於治療之方法。特別是，一種治療哺乳動物(例如，人)的HIV病毒之增生、治療AIDS、或延緩AIDS或ARC症狀的發作之方法，其包含將具有式(I)之化合物，或其立體異構物或醫藥上可接受的鹽，和醫藥上可接受的

載體、稀釋劑或賦形劑投藥於該哺乳動物。

在另一具體實例中，揭示如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽用於治療感染或具有感染風險之人的HIV感染之用途。

在另一具體實例中，揭示如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽供製造用於治療感染或具有感染風險之人的HIV感染之藥物之用途。

在另一具體實例中，揭示一種製品，其包含一種有效治療HIV感染之組成物；及包含指示該組合物可用以治療被HIV感染之標籤的包裝材料。例示性組成物包含根據本發明之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽。

在又另一具體實例中，揭示一種抑制HIV複製之方法。該方法包含將病毒曝露於有效量的式(I)化合物，或其鹽，在其中HIV複製被抑制的條件下。

在另一具體實例中，揭示式(I)化合物抑制HIV整合酶之活性的用途。

在另一具體實例中，揭示式(I)化合物或其鹽抑制HIV之複製的用途。

其他具體實例、目的、特徵和優點將闡述於下列具體實例之詳細說明中，且一部分從本申請發明之說明而顯而易知，或者可藉由實作而學習。這些目的及優點將藉由書面說明書及其申請專利範圍中所特別指出之方法及組成物而實現及達成。前文概述應了解其被視為是本文所揭示之一些具體實例的簡略及一般概要，提供僅為了讀者之利益及便利，且不欲以任何方式限制所附法律上有權之申請專利範圍的

範圍或同等物範圍。

詳細說明

在以下的說明中，闡述某些具體細節，以提供本發明的各種實施例之徹底理解。然而，熟習該項技術者將理解：本發明可在沒有這些細節的情況下實踐。理解幾個具體實施例的以下說明：本揭示應認為主張標的示例，且不意欲將所附申請專利範圍限制於所說明的特定具體實施例。本揭示整篇中所使用之標題僅為了方便而提供，且以任何方式不被解釋為限制申請專利範圍。根據任何標題所示的具體實施例可與在任何其他標題所示的具體實施例進行組合。

定義

除非上下文另有要求，否則整篇本說明書和申請專利範圍，單詞"包含"和其變化(諸如，包含("comprises"和"comprising"))意欲以開放性包容意義解釋，即解釋為"包括但不限於"。

整篇說明書提及"一個具體實施例"或"一具體實施例"表示關於該具體實施例的所述特定的特徵、結構或特性係包括在至少一個本發明的具體實施例中。因此，片語"在一個具體實施例中"或"在一具體實施例中"在整篇說明書中不同之處出現不一定都指相同具體實施例。此外，特定的特徵、結構或特性可以任何適當方式組合於一或多個具體實施例中。

除非上下文另有要求，否則整篇本說明書所指"式(I)化合物(a compound of Formula (I)/compounds of Formula (I))"係指式(I)之所有具體實施例，包括(例如)式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、

(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物，以及本文所揭示之具體化合物。

"胺基"係指-NH₂基團。

"氰基"係指-CN基團。

"羥基(Hydroxy)"或"羟基"係指-OH基團。

"亞胺基"係指=NH取代基。

"硝基"係指-NO₂基團。

"側氧基"係指=O取代基。

"硫酮基"係指=S取代基。

"烷基"係指僅由碳和氫原子組成之直鏈或支鏈烴鏈基團，其為飽和或不飽和(即含有一或多個雙鍵及/或三鍵)，具有一至十二個碳原子(C₁-C₁₂ 烷基)，較佳具有一至八個碳原子(C₁-C₈ 烷基)或一至六個碳原子(C₁-C₆ 烷基)，且以單鍵連接到分子的其餘部分，例如，甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正-丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(三級-丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、等等。除非在說明書中另有明確說明，否則烷基可隨意地經取代。

"伸烷基"或"伸烷基鏈"係指將分子之其餘部分連接到一個基團的僅由碳和氫原子組成之直鏈或支鏈二價烴鏈，其為飽和或不飽和(即含有一或多個雙鍵及/或三鍵)，且具有從一至十二個碳原子，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基、伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基、伸丙炔基、伸正丁炔基、等等。伸烷基鏈經由單鍵或雙鍵連接

至分子的其餘部分且經由單鍵或雙鍵連接至基團。伸烷基鏈連接至分子的其餘部分和連接至基團之點可經由鏈中一個碳或任何二個碳。除非在說明書中另有明確說明，否則伸烷基鏈可隨意地經取代。

"烷氧基"係指式-OR_A之基團，其中R_A為如上述所定義之含有一至十二個碳原子的烷基。除非在說明書中另有明確說明，否則烷氧基可隨意地經取代。

"烷胺基"係指式-NHR_A或-NR_AR_A之基團，其中各R_A獨立地為如上述所定義之含有一至十二個碳原子的烷基。除非在說明書中另有明確說明，否則烷胺基可隨意地經取代。

"硫烷基"係指式-SR_A之基團，其中R_A為如上述所定義之含有一至十二個碳原子的烷基。除非在說明書中另有明確說明，否則硫烷基可隨意地經取代。

"芳基"係指包含氫和6至18個碳原子之單環烴環系統基團。芳基團包括但不限於衍生自苯的芳基團。除非在說明書中另有明確說明，否則術語"芳基"或字首"芳-" (諸如在"芳烷基"中)意指包括隨意地經取代之芳基團。

"芳烷基"係指式-R_B-R_C之基團，其中R_B為如上述所定義之伸烷基鏈和R_C為一或多個如上述所定義之芳基基團，例如，苯甲基。除非在說明書中另有明確說明，否則芳烷基可隨意地經取代。

"環烷基"或"碳環"係指僅由碳和氫原子組成之穩定非芳族單環烴基團，其具有從3至15個碳原子，較佳具有三到十個碳原子，且其為飽和或不飽和並以單鍵連接至分子的其餘部分。單環基團包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、和環辛基。除非書說明

中另有明確的說明，否則環烷基可隨意地經取代。

"環烷基烷基"係指式- $R_B R_D$ 之基團，其中 R_B 為如上述所定義之伸烷基鏈和 R_D 為如上述所定義之環烷基團。除非在說明書中另有明確說明，否則環烷基烷基可隨意地經取代。

"鹵"或"鹵素"係指溴基、氯基、氟基或碘基。

"鹵烷基"係指經一或多個如上述所定義之鹵基取代的如上述所定義之烷基團，例如，三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基、等等。除非在說明書中另有明確說明，否則鹵烷基可隨意地經取代。

"雜環基"或"雜環"係指穩定3-至18-員非芳族環基團，其由二至十二個碳原子和一至六個選自由氮、氧和硫所組成群組之雜原子。在本文所揭示之具體實例中，雜環基團為單環系統；及雜環基團可為部分或完全飽和。該等雜環基團的例子包括但不限於二氧戊環基(dioxolanyl)、噻吩基、[1,3]二噻烷基(dithianyl)、咪唑啉基、咪唑啉基、異四氫噻唑基、異噁唑啉基、咪啉基、2-側氧哌啶基、2-側氧吡啶基、2-側氧吡咯啉基、噁唑啉基、吡啶基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、四氫噻唑基、四氫呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氫哌喃基、硫咪啉基(thiomorpholinyl)、硫雜咪啉基(thiamorpholinyl)、1-側氧-硫咪啉基、和1,1-二側氧-硫咪啉基。除非在說明書中另有明確說明，否則雜環基團可隨意地經取代。

"N-雜環基"係指含有至少一個氮的如上述所定義之雜環基團和，其中雜環基團至分子的其餘部分之連接點係經由雜環基團中之氮原子。除非在說明書中另有明確說明，否則N-雜環基團可隨意地經取

代。

"雜環基烷基"係指式 $-R_B R_E$ 之基團，其中 R_B 為如上述所定義之伸烷基鏈和 R_E 為如上述所定義之雜環基團，且若雜環基為含氮雜環基，則該雜環基可於氮原子連接至烷基團。除非在說明書中另有明確說明，否則雜環基烷基可隨意地經取代。

"雜芳基"係指包含氮原子、一至十三個碳原子、從一至六個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子之5-至14-員單環系統基團。例子包括但不限於氮呋基、呋喃基、呋喃酮基(furanonyl)、異噻唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、2-側氧氮呋基、噁唑基、氧呋基、1-氧負離子基(oxido)吡啶基、1-氧負離子基嘧啶基、1-氧負離子基吡嗪基、1-氧負離子基噻吩基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三吡基、硫苯基、及噻吩基。除非在說明書中另有明確說明，否則雜芳基可隨意地經取代。

"N-雜芳基"係指如上述所定義之雜芳基團，其含有至少一個氮且其中雜芳基團至分子的其餘部分之連接點係經由雜芳基團之氮原子，除非在說明書中另有明確說明，否則N-雜芳基可隨意地經取代。

"雜芳基烷基"係指式 $-R_B R_F$ 之基團，其中 R_B 為如上述所定義之伸烷基鏈和 R_F 為如上述所定義之雜芳基團。除非在說明書中另有明確說明，否則雜芳基烷基可隨意地經取代。本文中所使用之術語"經取代"表示上述基團(即烷基、伸烷基、烷氧基、烷胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、N-雜芳基及/或雜芳基烷基)中任何一者，其中至少一個氮原子被至非氮原子(諸如但不限於：鹵素原子諸如 F、Cl、Br和

I；基團諸如羥基、烷氧基和酯基中的氧原子；基團諸如硫醇基、硫烷基、碲基、磺醯基和亞碲基中的硫原子；基團諸如胺類、醯胺類、烷胺類、二烷胺類、芳胺類、烷基芳胺類、二芳胺類、N-氧化物、醯亞胺類和烯胺類中的氮原子；基團諸如三烷基矽基、二烷基芳基矽基、烷基二芳基矽基和三芳基矽基中的矽原子；及各種其它基團中的其他雜原子)之鍵置換。"經取代"也表示上述基團中任何一者，其中一或多個氫原子被高階鍵(例如，雙鍵或三鍵)取代而加至雜原子諸如側氧基、羰基、羧基和酯基中的氧；及基團諸如亞胺類、脞類、脞類和脞類中的氮。例如，"經取代"包括上述基團中任何一者，其中一或多個氫原子經 $-NR_G R_H$ 、 $-NR_G C(=O)R_H$ 、 $-NR_G C(=O)NR_G R_H$ 、 $-NR_G C(=O)OR_H$ 、 $-NR_G C(=NR_g)NR_G R_H$ 、 $-NR_G SO_2 R_H$ 、 $-OC(=O)NR_G R_H$ 、 $-OR_G$ 、 $-SR_G$ 、 $-SOR_G$ 、 $-SO_2 R_G$ 、 $-OSO_2 R_G$ 、 $-SO_2 OR_G$ 、 $=NSO_2 R_G$ 和 $-SO_2 NR_G R_H$ 置換。"經取代"也表示上述基團中任何一者，其中一或多個氫原子經 $-C(=O)R_G$ 、 $-C(=O)OR_G$ 、 $-C(=O)NR_G R_H$ 、 $-CH_2 SO_2 R_G$ 、 $-CH_2 SO_2 NR_G R_H$ 置換。在上文中， R_G 和 R_H 為相同或不同且獨立地為氫、烷基、烷氧基、烷胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、N-雜芳基及/或雜芳基烷基。"經取代"進一步表示任何上述基團，其中一或多個氫原子被至胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、硫酮基、鹵基、烷基、烷氧基、烷胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、N-雜芳基及/或雜芳基烷基之鍵置換。此外，前述取代基各個也可隨意地經一或多個上述取代基取代。

術語"保護基"如使用於本文中，係指不穩定化學部分，其為此項技術中已知在合成步驟期間保護反應性基團(包括而不限於羥基及胺基)免於發生不當反應。用保護基保護之羥基及胺基在本文中分別稱為"經保護之羥基"及"經保護之胺基"。保護基通常選擇性及/或正交性地用以在其他反應性位置反應期間保護位置且隨後可經移除以留下未經保護之基團，該基團保持原樣或可用於進一步反應。此項技術中已知的保護基通常描述於Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York(1999)中。通常，基團係經保護或以前驅物形式存在，該前驅物將對在適當時間修改母體分子之其他區域以轉化為其最終基團的反應呈惰性。其他代表性保護基或前驅物基團討論於Agrawal等人, *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, 人類Press; New Jersey, 1994; 第26卷第1至72頁中。"羥基保護基"的例子包括但不限於三級丁基、三級丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氫吡喃基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-三甲基矽烷基乙基、對-氯苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基、2,6-二氯苯甲基、二苯基甲基、對-硝基苯甲基、三苯基甲基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基、三級丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三苯基矽烷基、苯甲醯基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、特戊酸酯、苯甲酸酯、對苯基苯甲酸酯、碳酸9-芡基甲酯、甲磺酸酯及甲苯磺酸酯。"胺基保護基的例子"包括但不限於胺甲酸酯-保護基，諸如2-三甲基矽烷基乙氧羰基(Teoc)、1-甲基-1-(4-聯苯基)乙氧羰基(Bpoc)、三級丁氧羰基(BOC)、烯丙氧羰基(Alloc)、9-芡基甲氧羰基(Fmoc)及苄氧羰基(Cbz)；醯胺保護基，諸如

甲醯基、乙醯基、三鹵乙醯基、苯甲醯基及硝苯乙醯基；磺醯胺保護基，諸如2-硝基苯磺醯基；及亞胺及環狀醯亞胺保護基，諸如鄰苯二醯亞胺基及二硫雜丁二醯基。

本文中所揭示之本發明亦意欲涵蓋藉由以具有不同原子質量或質量數之原子置換一或多個原子而經同位素標記的所有醫藥學上可接受的式(I)化合物。可併入所揭示化合物中之同位素的例子包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。此等放射性標記的化合物可用於藉由示性(例如)作用之位置或模式或結合至藥理學上重要作用位置之親和力來幫助測定或量測化合物之有效性。某些同位素標記之式(I)化合物(例如，彼等併入放射性同位素的化合物)可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)鑑於其易於併入性及現成偵測方法而尤其適用於達成此目的。

以較重之同位素諸如氘(亦即 ^2H)取代可能提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢。例如活體內半衰期增加或劑量需求降低。因此可能在一些情況下為較佳的。

以正子發射同位素諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 取代可用於正子斷層造影(PET)研究中以檢查基質受體之佔有率。同位素標記的式(I)之化合物通常可藉由熟諳技藝者已知的習用技術或藉由類似於下述實例中所述之方法，使用適當同位素標記的試劑代替先前使用之未標記的試劑製得。

本文所揭示之本發明也意指包括所揭示之化合物的體內代謝產

物。該等產物可由(例如)所投藥之化合物的氧化作用、還原作用、水解作用、醯胺化作用、酯化作用、等等(主要由於酵素過程)而產生。因此，本發明包括藉由一種包含將本發明化合物投藥於哺乳類一段足以產生其代謝產物的時間之方法而產生之化合物。該等產物通常藉將本發明之放射標記的化合物以可檢測之劑量投藥於動物(諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴子或人，使其發生足夠代謝之時間，再由尿、血液或其它生物學樣品中分離其轉化產物來鑑定。

"穩定化合物"和"穩定結構"意指表示一種其足夠強健以從反應混合物分離至有效程度之純度和調配成有效治療劑中留存下來的化合物。

"哺乳動物"包括人及家畜(諸如實驗動物及家養寵物(例如貓、犬、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔))及非家畜(諸如野生動物)兩者等等。

"隨意"或"隨意地"表示情形的隨後描述之事件可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及不發生之情況。例如，"隨意地經取代之芳基"表示芳基可或可不經取代且該描述包括經取代之芳基及不具有取代基之芳基兩者。

"醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑"包括但不限於任何已經美國食品及藥物管理局審核可適用於人類或家畜之佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增香劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑。

"醫藥上可接受的鹽"係指為醫藥上可接受且具有所要母化合物之

藥理活性(或可轉化至具有所要母化合物之藥理活性的形式)之化合物的鹽。本文所揭示之化合物的"醫藥上可接受的鹽"之例子包括衍生自適當鹼諸如鹼金屬(例如鈉)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及 NX^{4+} (其中X為 C_1-C_4 烷基)之鹽。氮原子或胺基之醫藥上可接受的鹽包括(例如)有機羧酸諸如乙酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸、乳酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、丙二酸、蘋果酸、扁桃酸、羥乙磺酸、乳糖醛酸、琥珀酸、2-萘磺酸、油酸、棕櫚酸、丙酸、硬脂酸和三甲基乙酸；有機磺酸，諸如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和對-甲苯磺酸；及無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和胺磺酸。羥基之化合物的醫藥上可接受的鹽包括該化合物的陰離子與適當的陽離子諸如 Na^+ 和 NX_4^+ (其中X獨立地選自：H或 C_1-C_4 烷基)之組合。醫藥上可接受的鹽也包括當存在於母體化合物中之酸性質子由金屬離子(例如，鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)代替時；或與有機鹼(例如二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺等等)配位時所形成之鹽。也包括在此定義者為銨和經取代或四級銨鹽。醫藥上可接受的鹽之代表性非限制表列可見於S.M. Berge等人，*J. Pharma Sci.*，66(1)，1-19 (1977)，和Remington：The Science and Practice of Pharmacy，R. Hendrickson編，第21版，Lippincott，Williams & Wilkins，Philadelphia，PA，(2005)，第732頁，表38-5，此二者特此以引用方式入本文中。

對於治療用途，本文中所揭示之化合物的活性成分之鹽通常將是醫藥上可接受的，即，彼等將為衍生自生理上可接受的酸或鹼之鹽。然而，不屬於藥學上可接受的酸或鹼之鹽也可發現使用於(例如)

本發明之式(I)化合物或另一化合物的製備或純化。所有的鹽，不論是否衍生自生理上可接受的酸或鹼，都在本發明的範圍內。

金屬鹽一般可藉由使金屬氫氧化物與本發明之化合物反應而製得。以此方式製得之金屬鹽的實例為含有 Li^+ 、 Na^+ 和 K^+ 的鹽類。較不可溶之金屬鹽可藉由添加適當金屬化合物而從較可溶之鹽的溶液沈澱出來。

此外，鹽可由某些有機及無機酸例如 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 或有機磺酸之酸加至鹼性中心(一般為胺)而形成。最後，應該理解的是，本文之組成物包含於其非離子化以及兩性離子形式，及與化學計量之水組合成水合物形式的本文揭示之化合物。

結晶經常產生本發明化合物之溶劑合物。如使用於本文中，術語"溶劑合物"係指包含一或多個本發明化合物之分子與一或多個溶劑之分子的聚集體。溶劑可為水，在該情形中溶劑合物可為水合物。或者，該溶劑可為有機溶劑。因此，本發明化合物可以水合物存在，包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等等，以及對應溶劑合形式。本發明化合物可為真溶劑合物，而在其他情況下，本發明化合物可僅保留外源水或為水加上一些外源溶劑的混合物。

"醫藥組成物"係指一種本發明化合物和該技藝用於生物活性化合物遞送至哺乳動物(例如，人類)一般所接受的介質之調配物。該等介質包括為此之所有醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

"有效量"或"治療有效量"係指當根據本發明之化合物投藥到需要該治療的患者時，足以產生有效治療該化合物對其具有效用之疾病狀

態、病況或病症的量。該類量將足以引起研究者或臨床醫生所尋求之組織系統或患者中的生物或醫學回應。構成治療有效量之根據本發明化合物的量將視諸如下列因素而改變：化合物和其生物活性、用於投藥之組成物、投藥之時間、投藥之路徑、化合物的排泄速率、治療的持續時間、要治療之疾病狀態或病症的類型和其嚴重程度、與本發明化合物組合使用或共同使用的藥物、和欲治療之患者的年齡、體重、一般健康情形、性別和飲食而改變。該治療有效量可由一般技藝人士考慮本身知識、該技術狀態和本揭示內容而按常規方式決定。

術語"治療"如使用於本文中意指投予根據本發明之化合物或組成物以減輕或消除HIV感染的症狀及/或降低患者的病毒載量。術語"治療"也包括在個體暴露於病毒後，但在該疾病的症狀出現之前，及/或血液中檢測到病毒之前投藥根據本發明之化合物或組成物，以防止疾病之症狀和/或防止病毒在血液中達到可檢測程度，及投予根據本發明之化合物或組成物以藉由在分娩之前投藥母親和出生後第一天投藥孩子而防止HIV由母親周產期傳染給嬰兒。

術語"抗病毒劑"如使用於本文中意指一種有效地抑制病毒在人類中之形成和/或複製的試劑(化合物或生物)，包括但不限於干擾病毒在人類中的形成及/或複製所需之宿主或病毒機制的試劑。

術語" HIV複製之抑制劑"如使用於本文中意指能夠降低或消除HIV在宿主細胞中複製的能力之試劑，不管是體外、離體或體內。

本發明之化合物，或其醫藥上可接受的鹽可含有一或多個不對稱中心且因此可產生鏡像異構物、非鏡像異構物和其他根據絕對立體化學可被定義為(R)-或(S)-，如胺基酸之(D)-或(L)- 之立體異構物形

式。本發明意指包括所有該等可能的異構物，以及其外消旋混合物和光學純形式。光學活性(R)-和(S)-，或(D)-和(L)-異構物可藉由使用手性合成子(synthons)或手性試劑製備，或使用習知技術解析，例如，層析法和分結晶製備。用於個別鏡像異構物的製備/分離之習知技術包括從適當光學純前驅物手性合成或使用(例如)手性高壓液相層析法(HPLC)的外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)的解析。當本文所述之化合物包含幾何不對稱的烯雙鍵或其他中心時，且除非另有指示，意欲化合物包括E和Z幾何異構物。同樣地，也意欲包括所有的互變異構物形式。

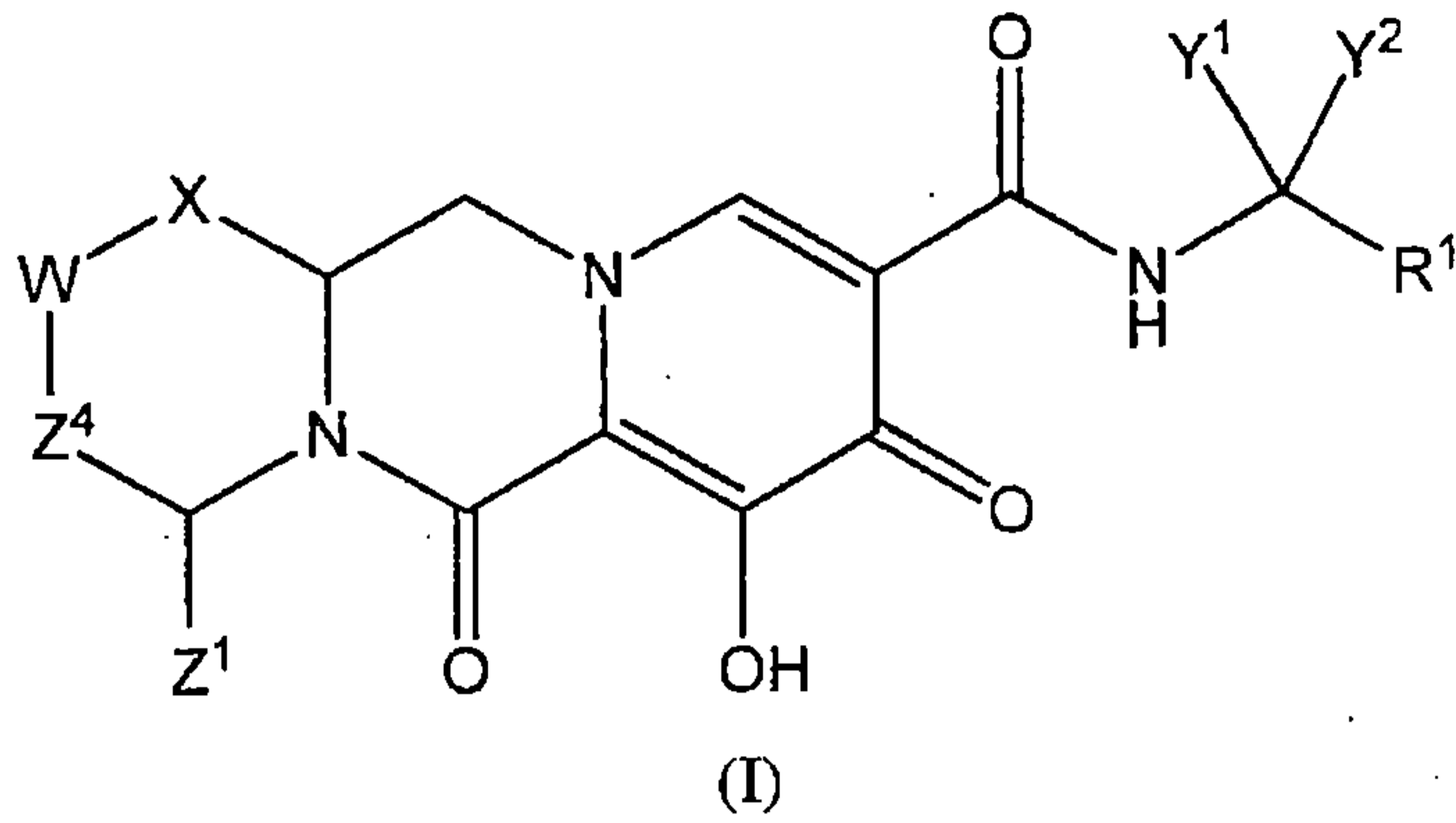
"立體異構物"係指由以相同的鍵鍵結但具有不同三維結構之相同原子組成的化合物，彼等不可互換。本發明考慮各種立體異構體及其混合物，包括"鏡像異構物"，其係指兩種其分子為彼此不能重疊的鏡像之立體異構體。

"互變異構物"係指一質子從分子的一個原子轉移至相同分子的另一個原子上。本發明包括任何該化合物的互變異構物。

"前驅藥"係指化學上設計來克服生物屏障以在口服後能夠有效地釋放出母藥物之化合物。在某些具體實例中，本發明包括式(I)化合物的前驅藥。

化合物

如上所述，在本發明之一個具體實例中，提供具有抗病毒活性之化合物，該化合物具有下式(I)：



或其立體異構物或醫藥上可接受的鹽，

其中：

X為-O-或-NZ³-或-CHZ³-；

W為-CHZ²-；

Z¹、Z²和Z³各自獨立地為氫或C₁₋₃烷基，或其中Z¹和Z²或Z¹和Z³一起形成-L-，其中L為-C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-、或-C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-，其中Z¹和Z²或Z¹和Z³中至少一者一起形成-L-；

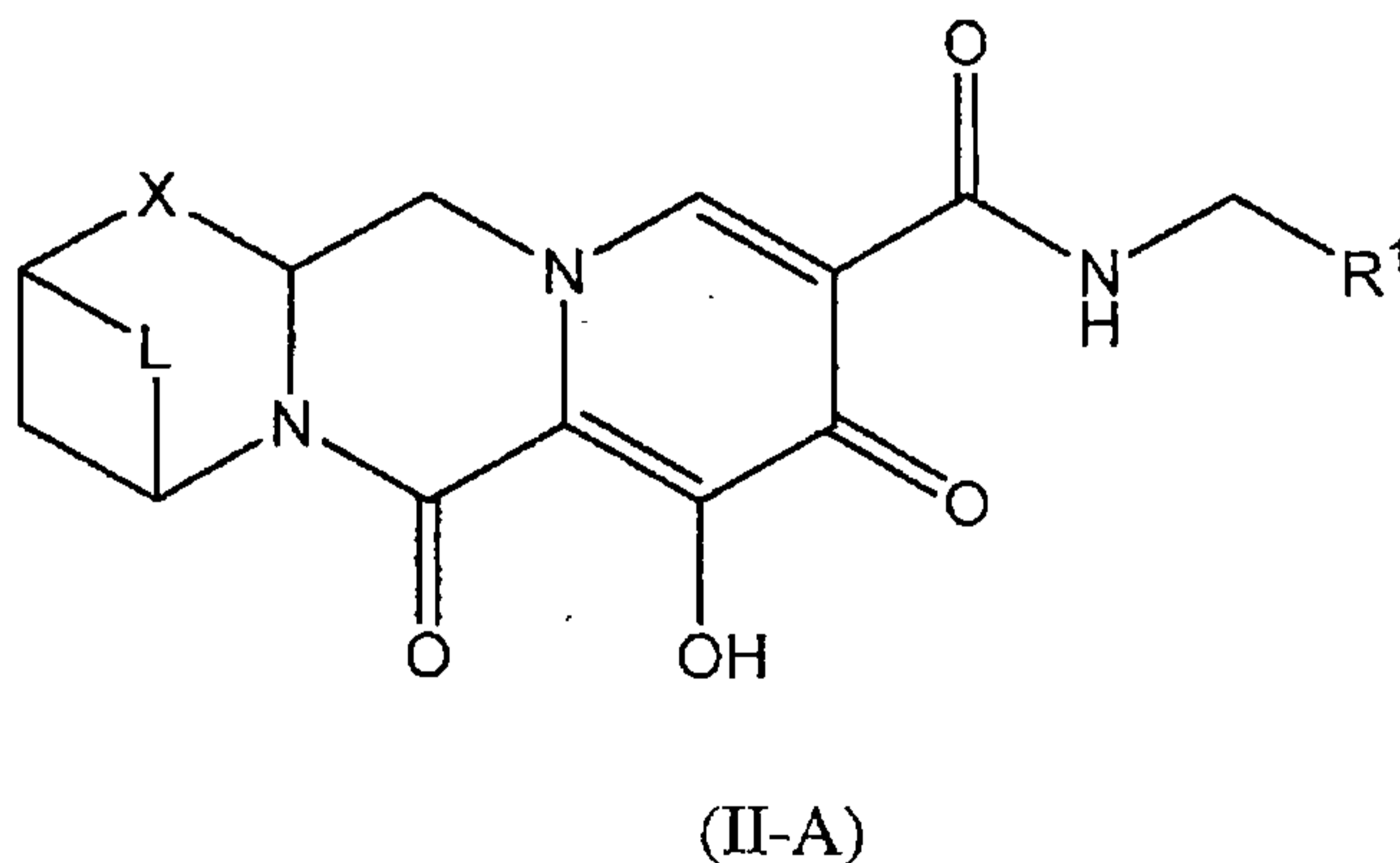
Z⁴為一鍵、-CH₂-、或-CH₂CH₂-；

Y¹和Y²各自獨立地為氫、C₁₋₃烷基或C₁₋₃鹵烷基；

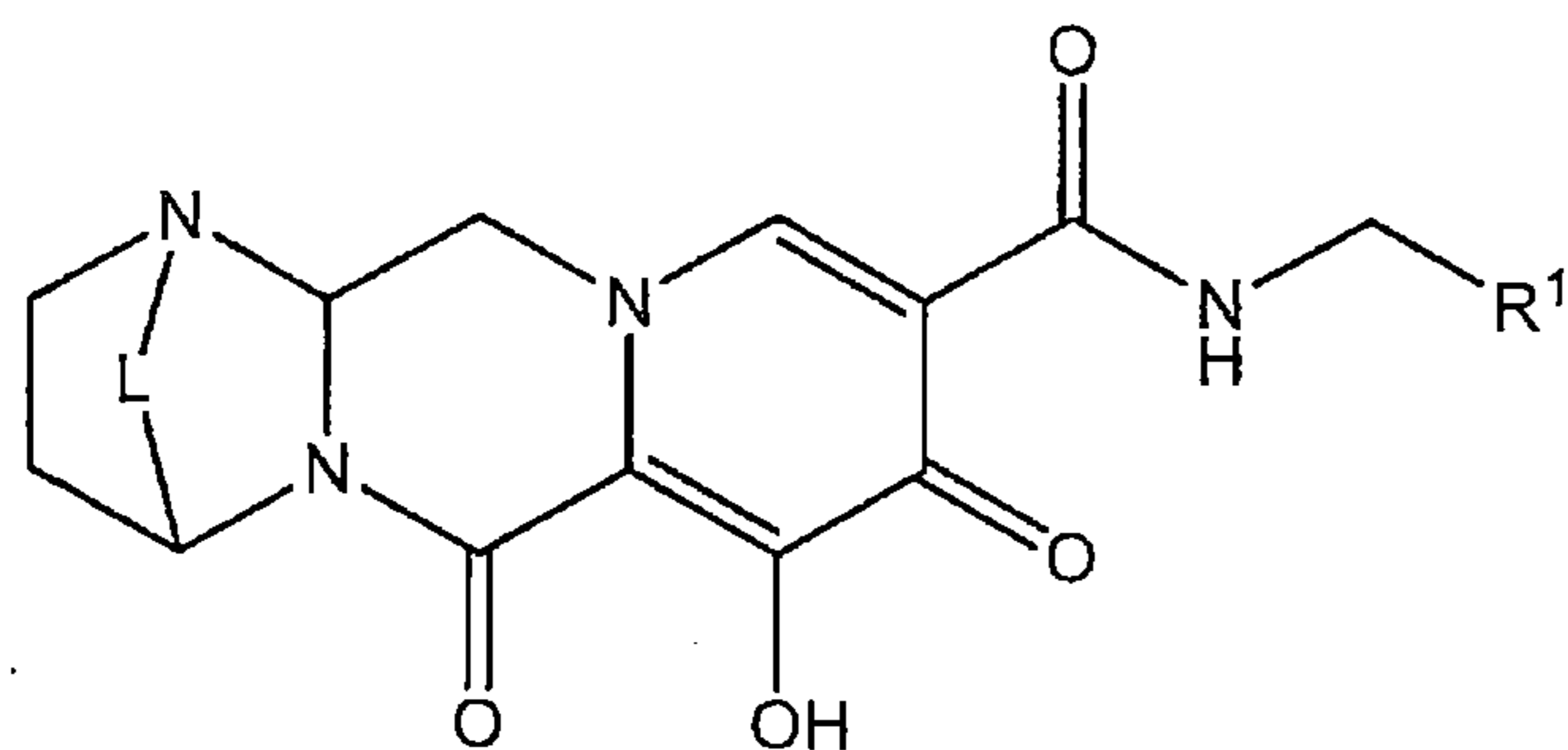
R¹為經一至三個鹵素取代之苯基；及

各R^a獨立地為氫、鹵基、羥基或C₁₋₄烷基。

在另一具體實例中，提供具有下式(II-A)之化合物：

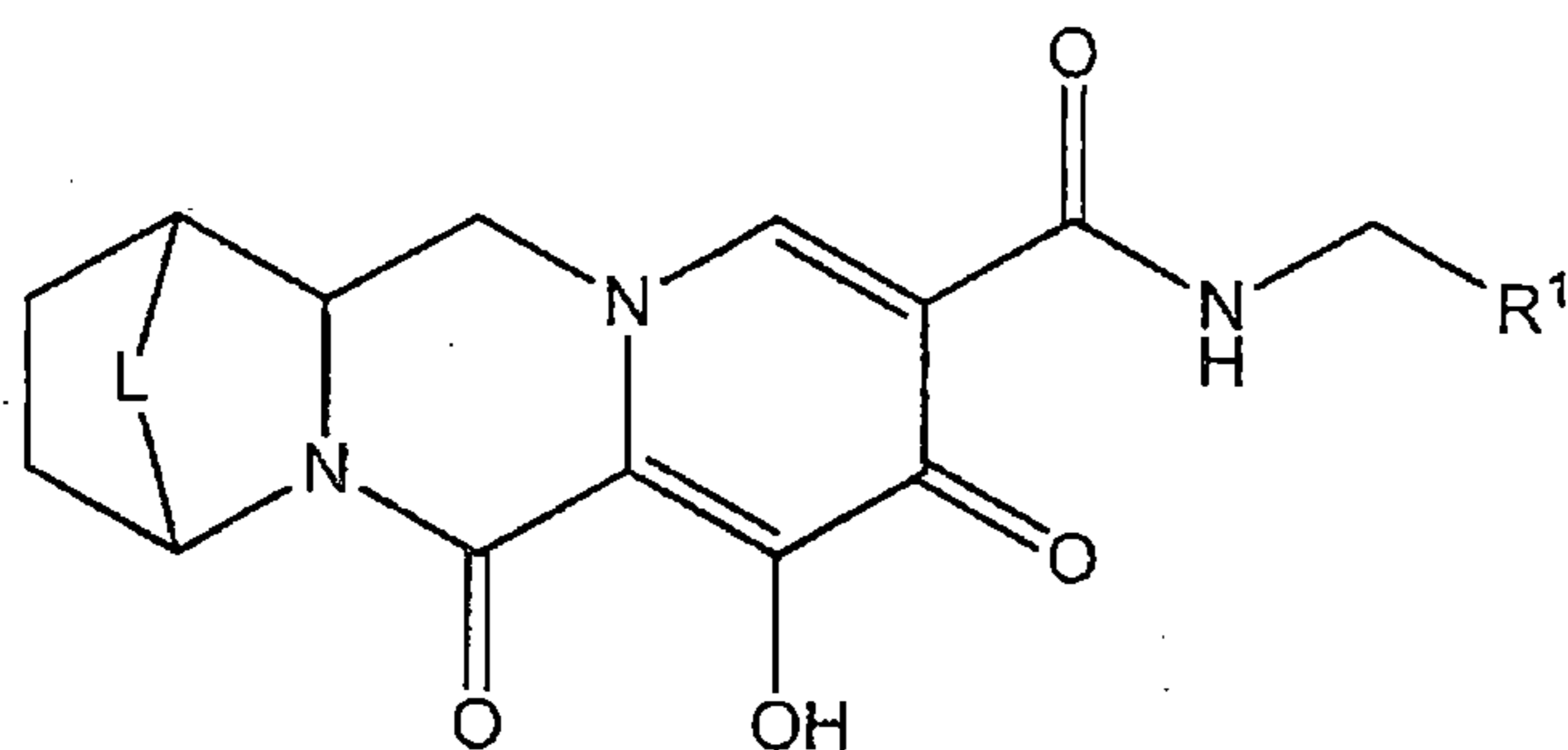


在另一具體實例中，提供具有下式(II-B)之化合物：



(II-B)

在另一具體實例中，提供具有下式(II-C)之化合物：



(II-C)

在另一具體實例中，L為 $-C(R^a)_2-$ 。在進一步具體實例中，L為 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在又一進一步具體實例中，L為 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在又一進一步具體實例中，各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，一個 R^a 為甲基及其餘各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，一個 R^a 為鹵素及其餘各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，二個 R^a 為鹵素及其餘各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，一個 R^a 為鹵素及其餘各 R^a 為氫。

在另一具體實例中，X為 $-O-$ 。在另一具體實例中，X為 $-NZ^3-$ 。在另一具體實例中，X為 $-NH-$ 。在另一具體實例中，X為 $-CHZ^3-$ 和 Z^1 和 Z^3 一起形成 $-L-$ 。在進一步具體實例中， Z^2 為氫。在另一具體實例中，X為 $-CH_2-$ 。

在另一具體實例中， Z^4 為一鍵或 $-\text{CH}_2-$ 。在另一具體實例中， Z^4 為 $-\text{CH}_2-$ 。在另一具體實例中， Z^4 為一鍵。

在另一具體實例中， Y^1 和 Y^2 各自獨立為氫、甲基或三氟甲基。

在另一具體實例中， R^1 係經一個鹵素取代。在進一步具體實例中， R^1 為4-氟苯基或2-氟苯基。

在另一具體實例中， R^1 係經二個鹵素取代。在進一步具體實例中， R^1 為2,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3-氟-4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2-氟-4-氯苯基、或3,5-二氟苯基。在又一進一步具體實例中， R^1 為2,4-二氟苯基。

在另一具體實例中， R^1 係經三個鹵素取代。在進一步具體實例中， R^1 為2,4,6-三氟苯基或2,3,4-三氟苯基。在又一進一步具體實例中， R^1 為2,4,6-三氟苯基。

在一個具體實例中，提供一種醫藥組成物，其包含一種如上所述的式(I)、(II-A)、(II-B)或(II-C)之化合物中任一者，或其立體異構物或醫藥上可接受的鹽，和醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

另一具體實例提供一種藉由將治療有效量的如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)或(II-C)之化合物中任一者或其醫藥組成物投藥於該人類來治療感染或具有感染風險之人的HIV感染之方法。另一具體實例提供一種藉由將治療有效量的如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)或(II-C)之化合物中任一者或其醫藥組成物投藥於該人類來治療或預防感染或具有感染風險之人的HIV感染之方法。

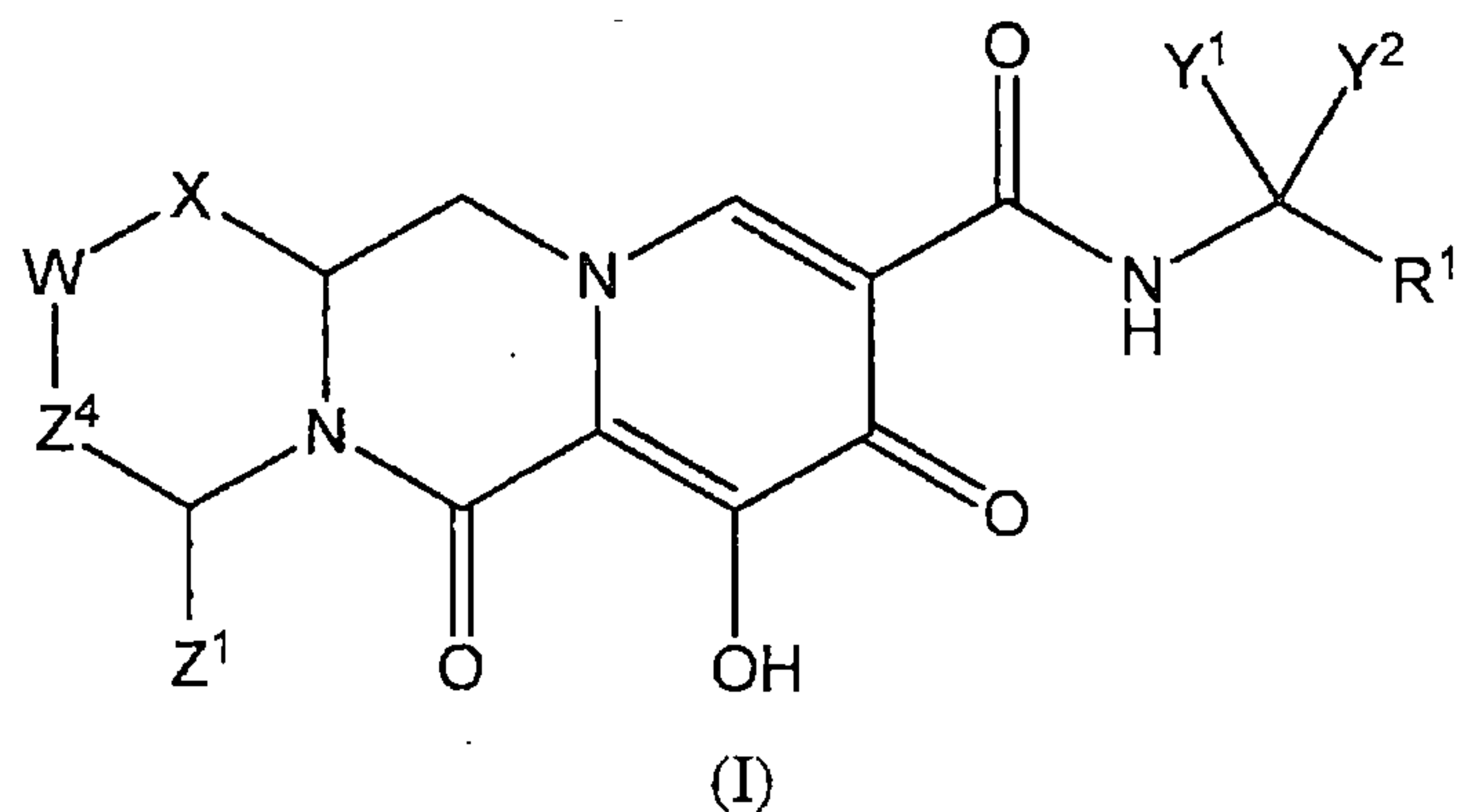
在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)或(II-C)之化合物中任一者或其醫藥組成物用於治療感染或具有感染風險之

人的HIV感染之用途。在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)或(II-C)之化合物中任一者或其醫藥組成物用於治療或預防感染或具有感染風險之人的HIV感染之用途。

在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)或(II-C)之化合物中任一者或其醫藥組成物的醫學治療之用途。

在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)或(II-C)之化合物中任一者或其醫藥組成物用於 HIV感染的治療處置之用途。在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)或(II-C)之化合物中任一者，或其醫藥組成物用於HIV感染的預防或治療處置之用途。

如上進一步所述，在本發明之另一具體實例中，提供具有抗病毒活性之化合物，該化合物具有下式(I)：



或其立體異構物或醫藥上可接受的鹽，

其中：

X為-O-或-NZ³-或-CHZ³-；

W為-O-或-NZ²-或-CHZ²-；

Z¹、Z²和Z³各自獨立地為氫、C₁₋₃烷基或C₁₋₃鹵烷基，或其中Z¹和Z²或Z¹和Z³一起形成-L-，其中L為-C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂-、-

$C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、
 $C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、
 $C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、
 $C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、
 $C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、
 $C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、
 $C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、
 $C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ 或 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ ；

Z^4 為一鍵或 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、
 $CH_2NR^aCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2S(O)CH_2-$ 或 $-CH_2SO_2CH_2-$ ；

Y^1 和 Y^2 各自獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基，或 Y^1 和 Y^2 與彼等所連接之碳原子
 一起形成具有從3至6個環原子的碳環或具有從3至6個環原子的雜環，
 其中該碳環或雜環係隨意地經一或多個 R^a 取代；

R^1 為隨意地經取代之芳基或隨意地經取代之雜芳基；及

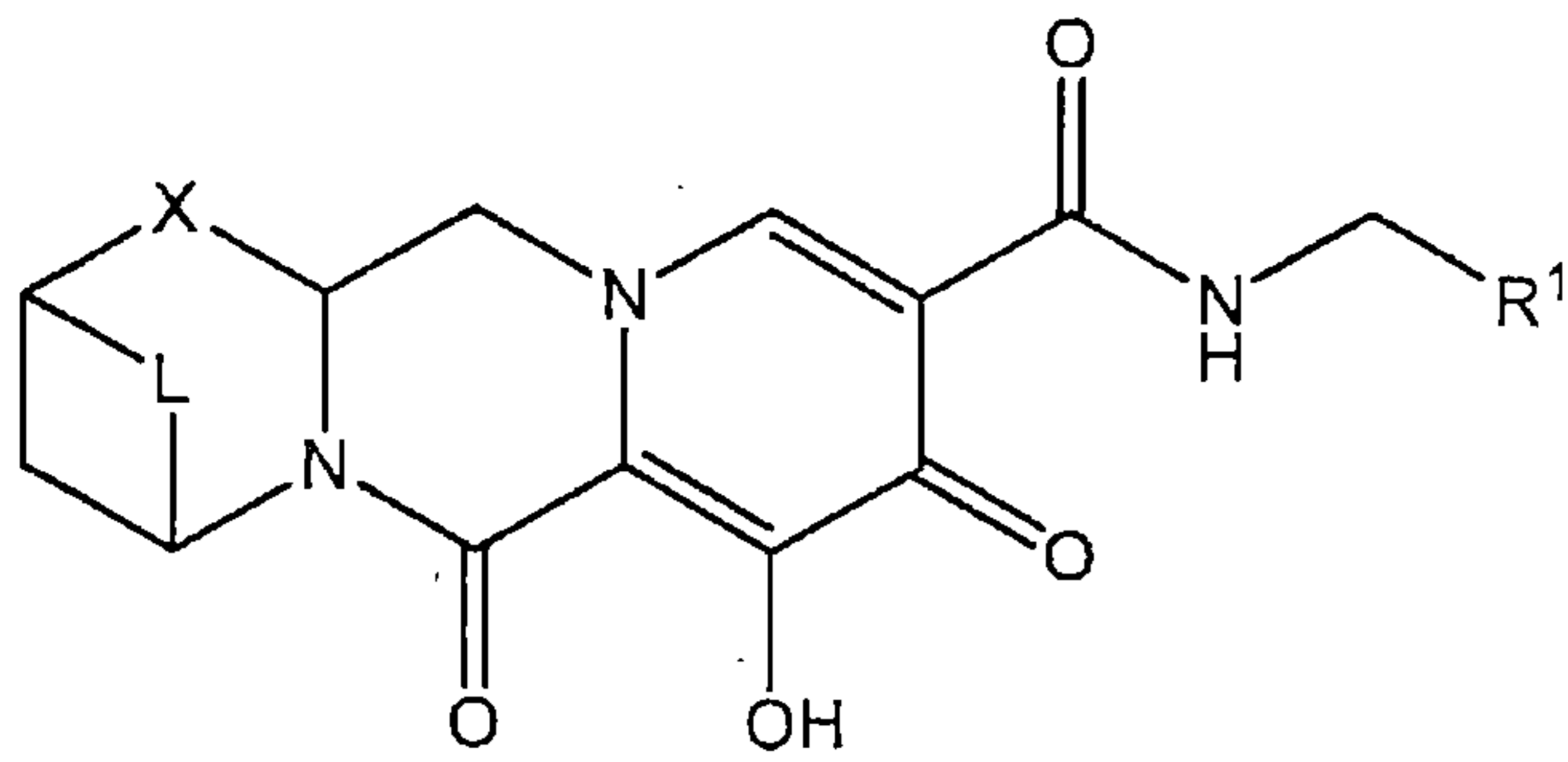
各 R^a 獨立地為氫、鹵基、羥基或 C_{1-4} 烷基，或其中二個 R^a 基與彼等所
 連接之碳原子一起形成 $=O$ ，及

其中下列中至少一者：(i) Z^1 和 Z^2 或 Z^1 和 Z^3 一起形成 $-L-$ ；或(ii) Y^1 和 Y^2
 與彼等所連接之碳原子一起形成具有從3至6個環原子的碳環或具有從
 3至6個環原子的雜環。

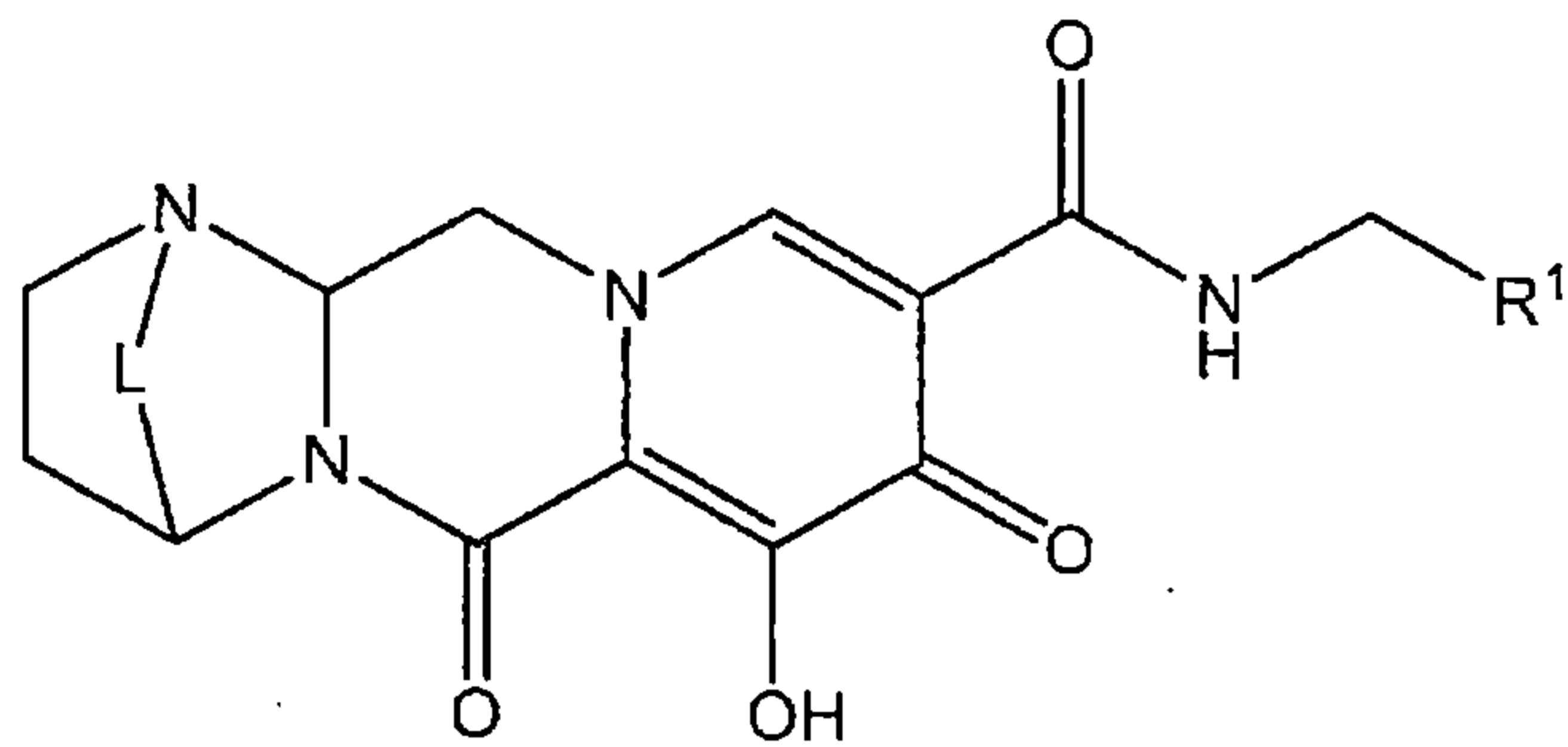
在另一具體實例中， W 為 $-CHZ^2-$ 。

在另一具體實例中， Z^1 和 Z^2 或 Z^1 和 Z^3 一起形成 $-L-$ 。

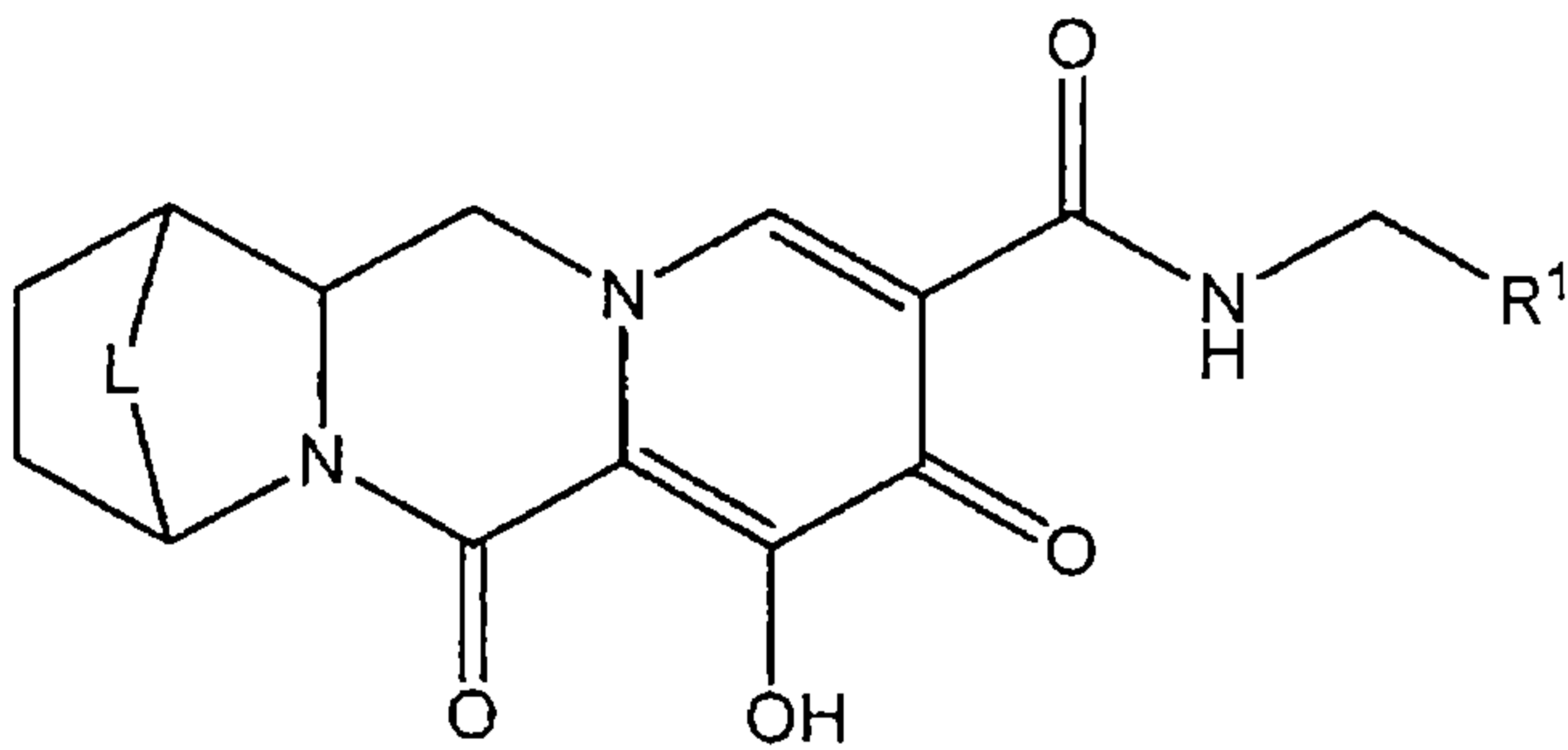
在另一具體實例中，提供具有式(II-A)、(II-B)、或(II-C)中之一
 者的化合物：



(II-A)



(II-B)



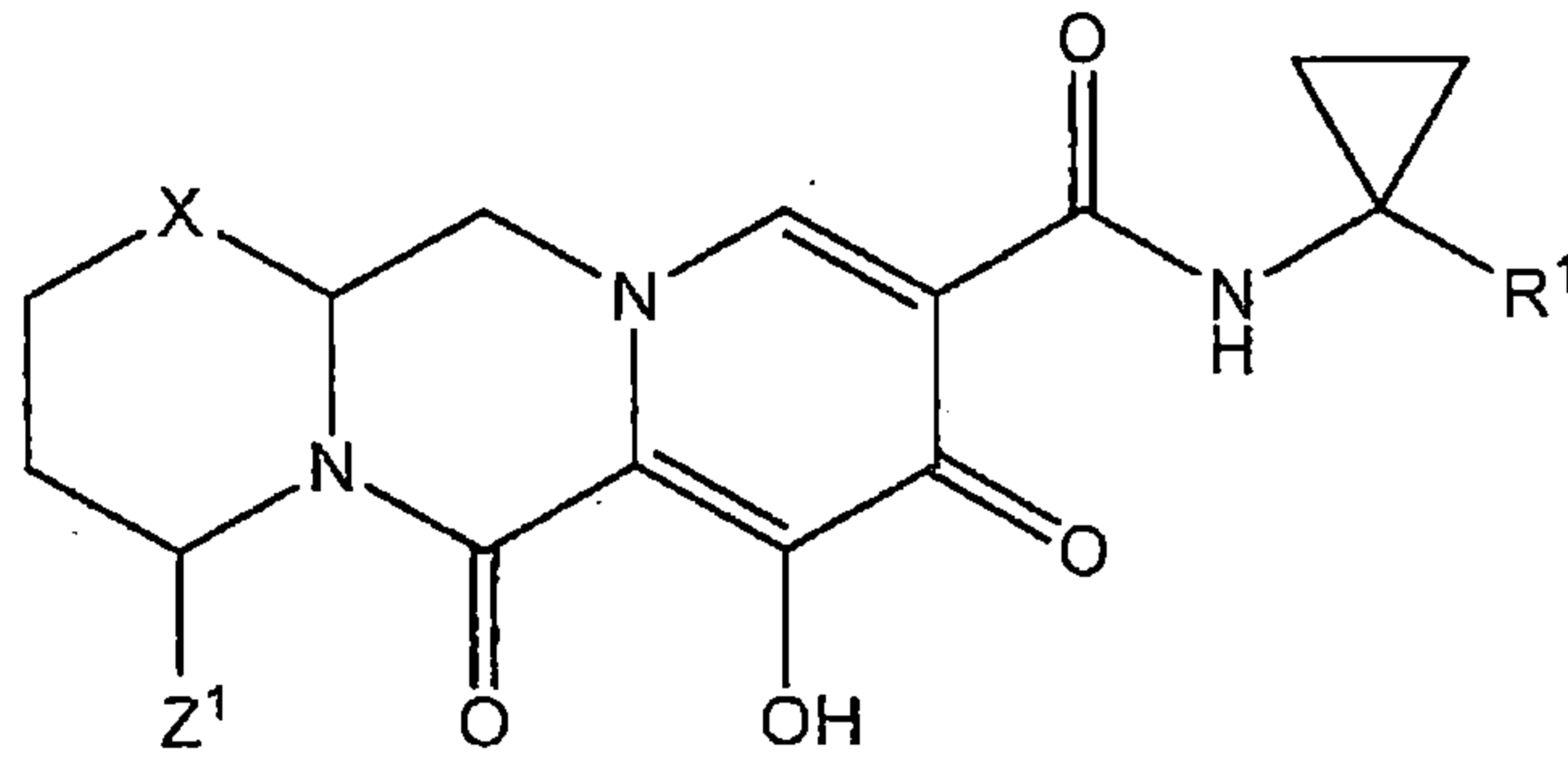
(II-C)

其中 L 為 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、

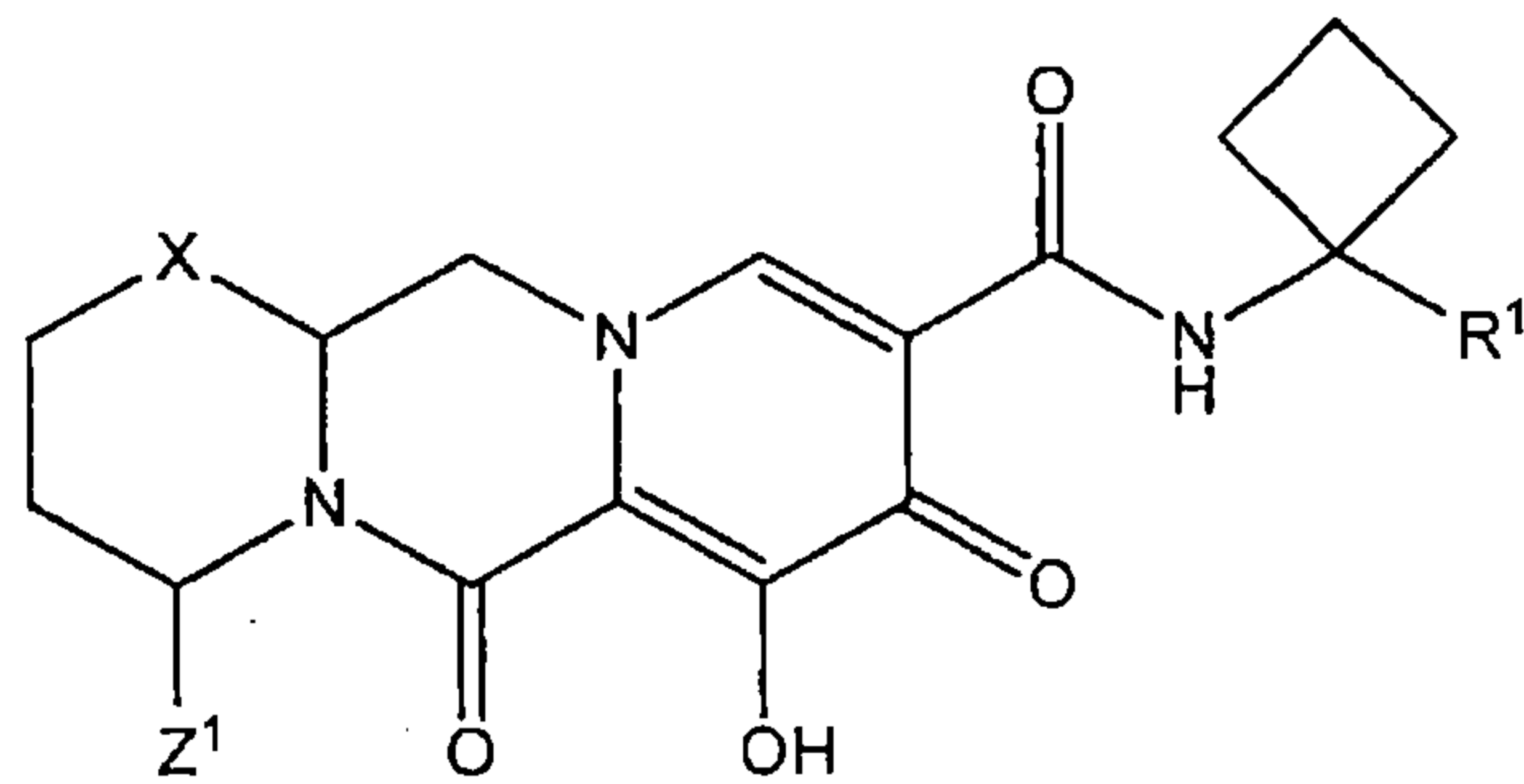
$C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、
 $C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ 或 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ 。

在另一具體實例中， Y^1 和 Y^2 與彼等所連接之碳原子一起形成具有從3至6個環原子的碳環或具有從3至6個環原子的雜環。

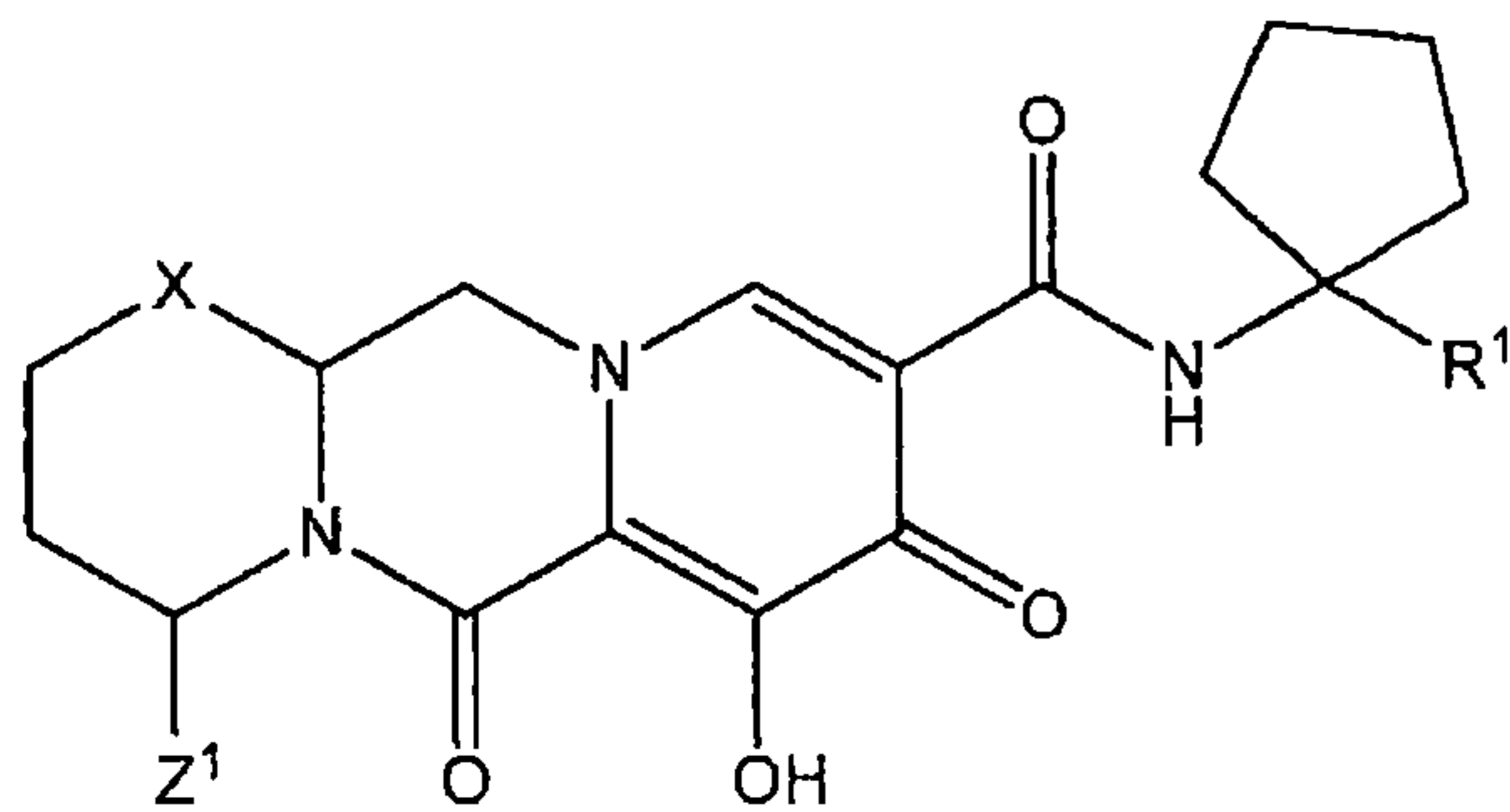
在另一具體實例中，提供具有式(III-A)、(III-B)、(III-C)或(III-D)中之一者的化合物：



(III-A)

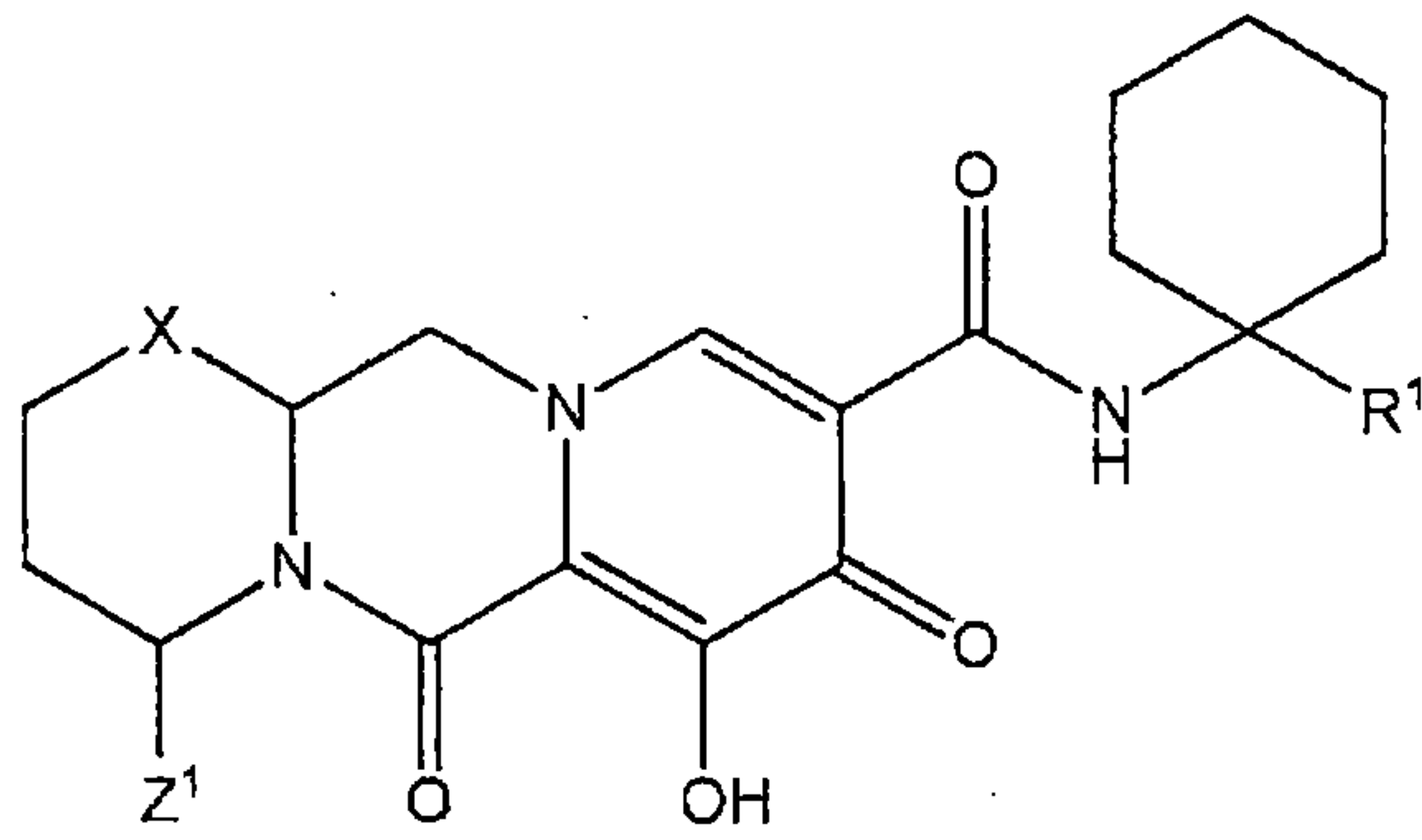


(III-B)



(III-C)

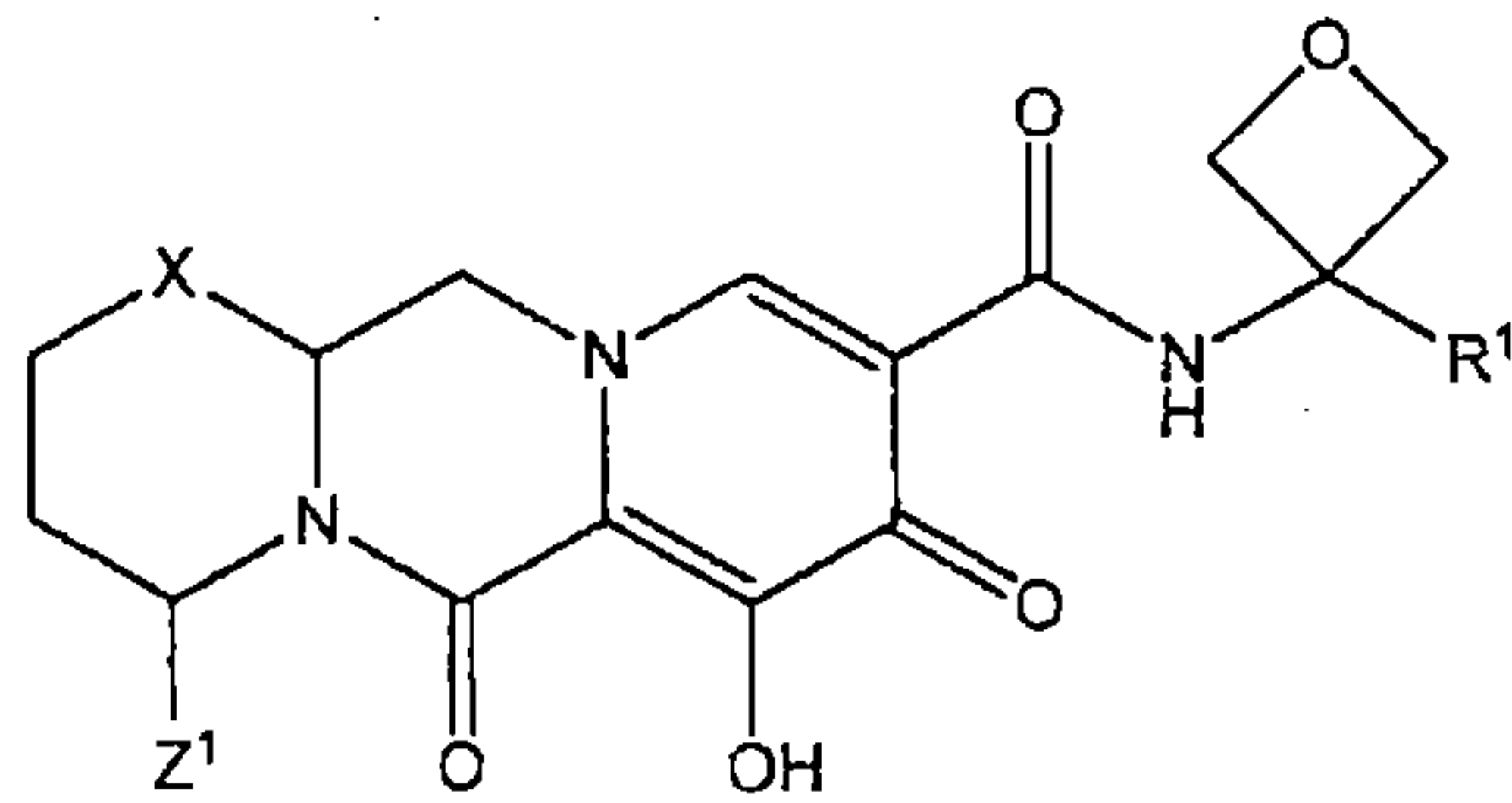
; 或



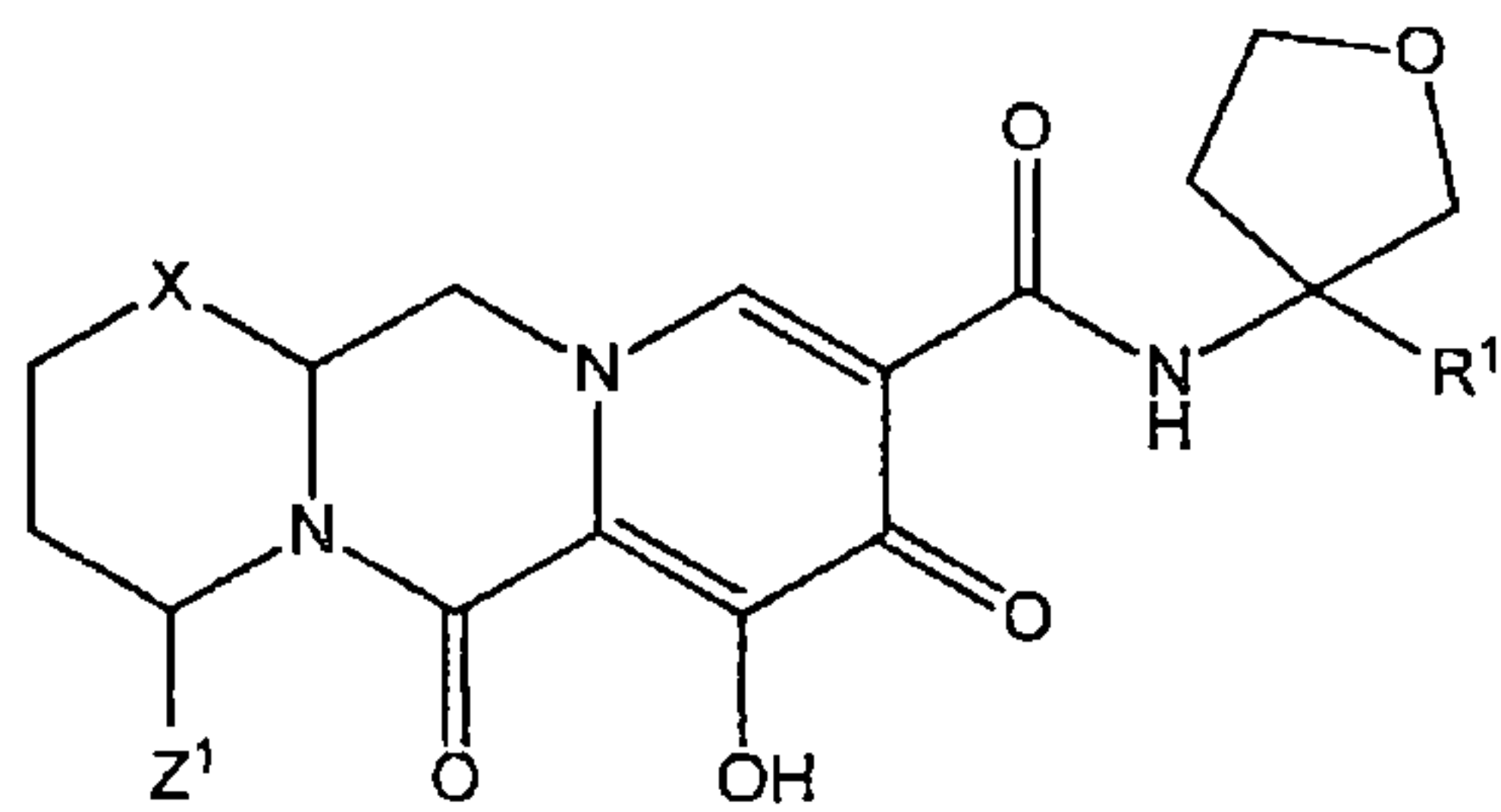
(III-D)

其中 Z^1 和 Z^3 各自獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

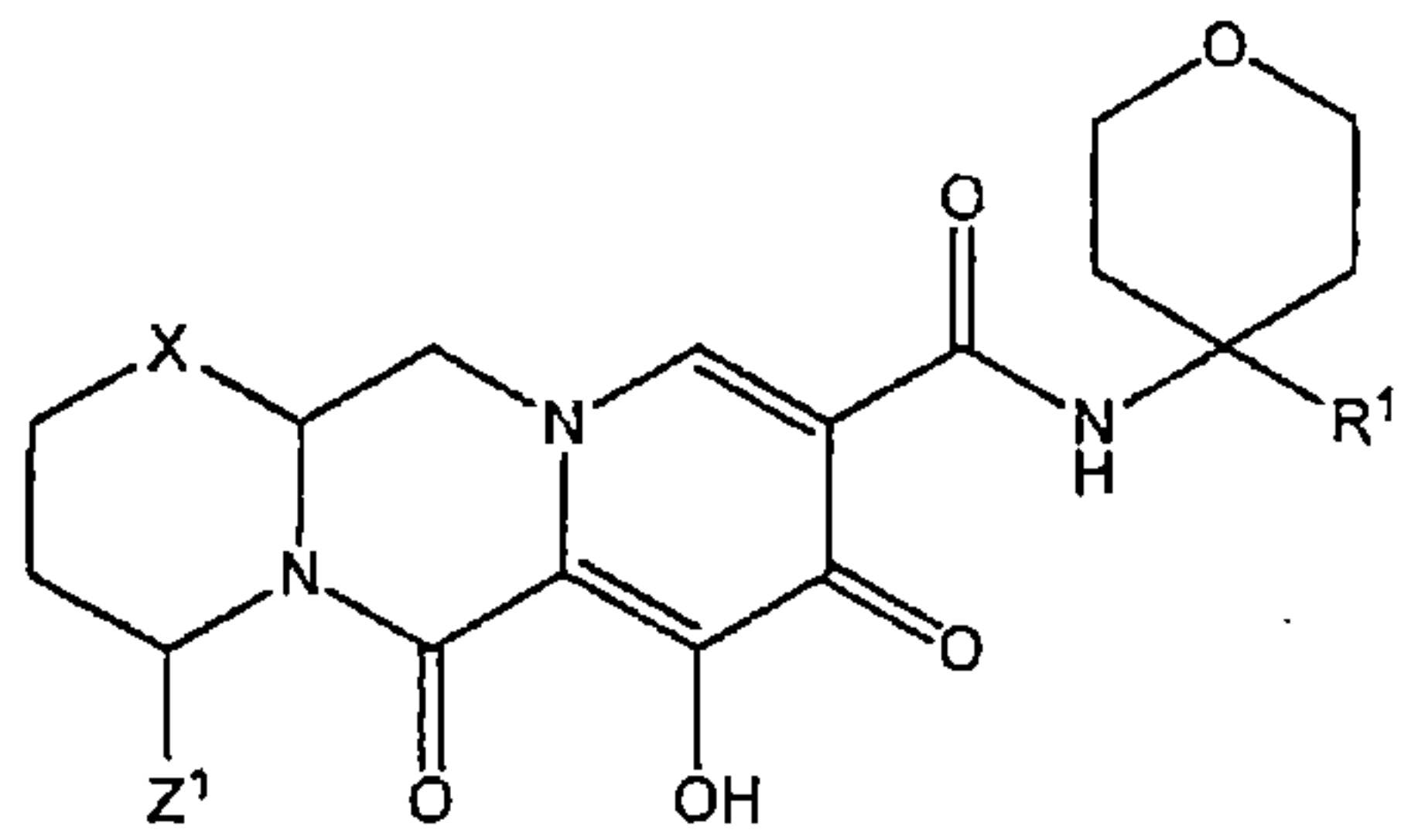
在另一具體實例中，提供具有式(III-E)、(III-F)、(III-G)或(III-H)中之一者的化合物：



(III-E)

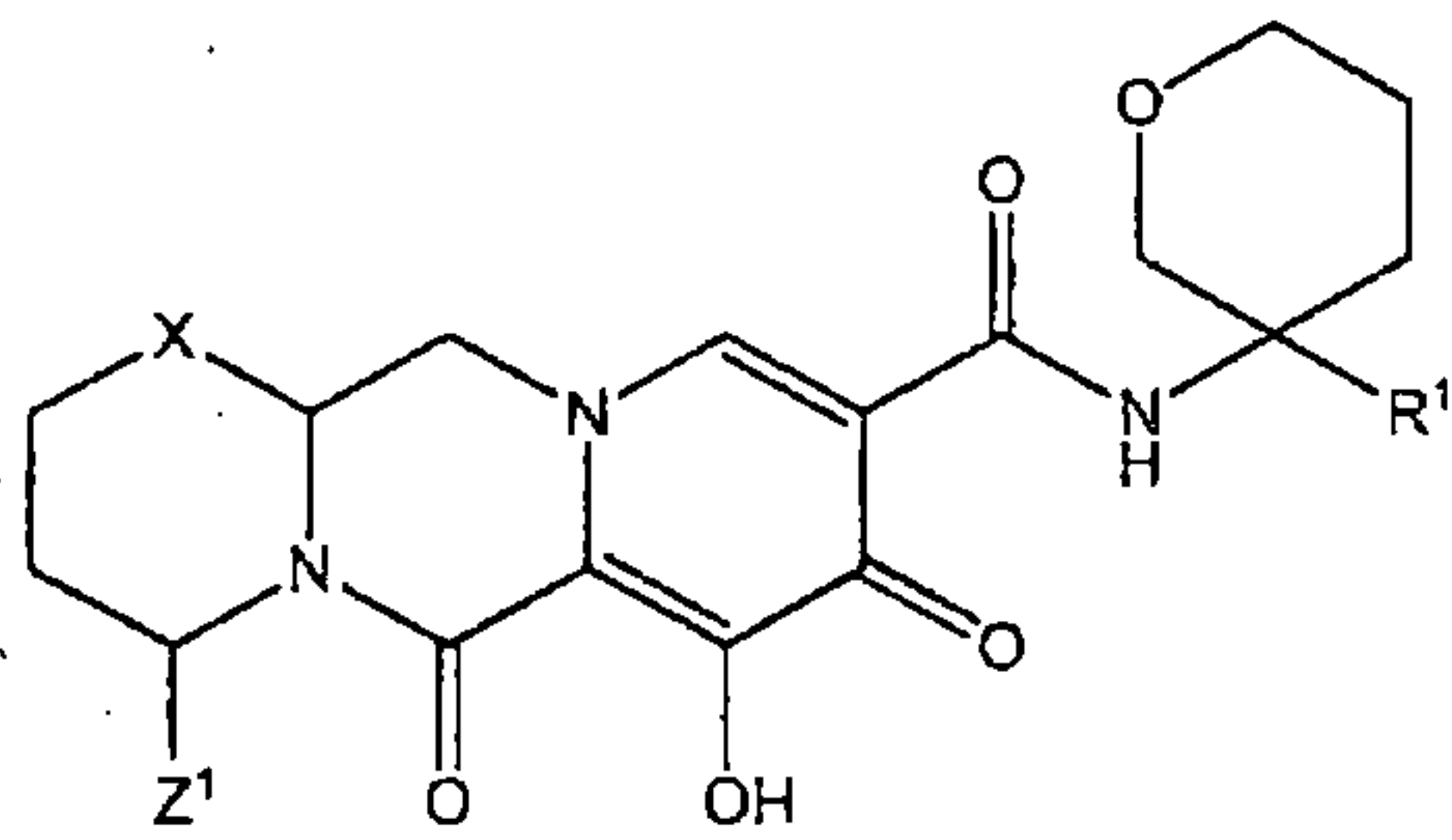


(III-F)



;或

(III-G)

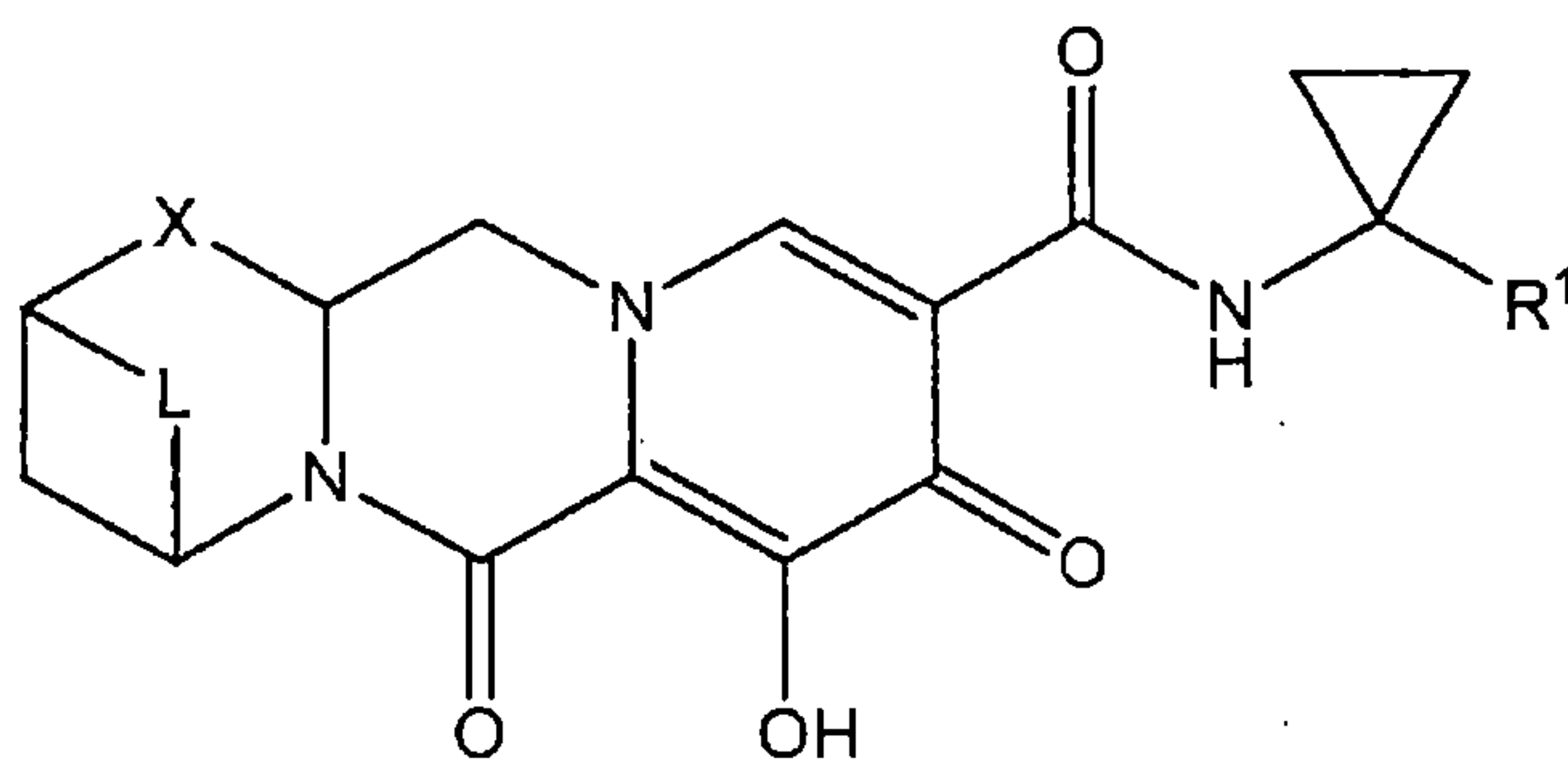


(III-H)

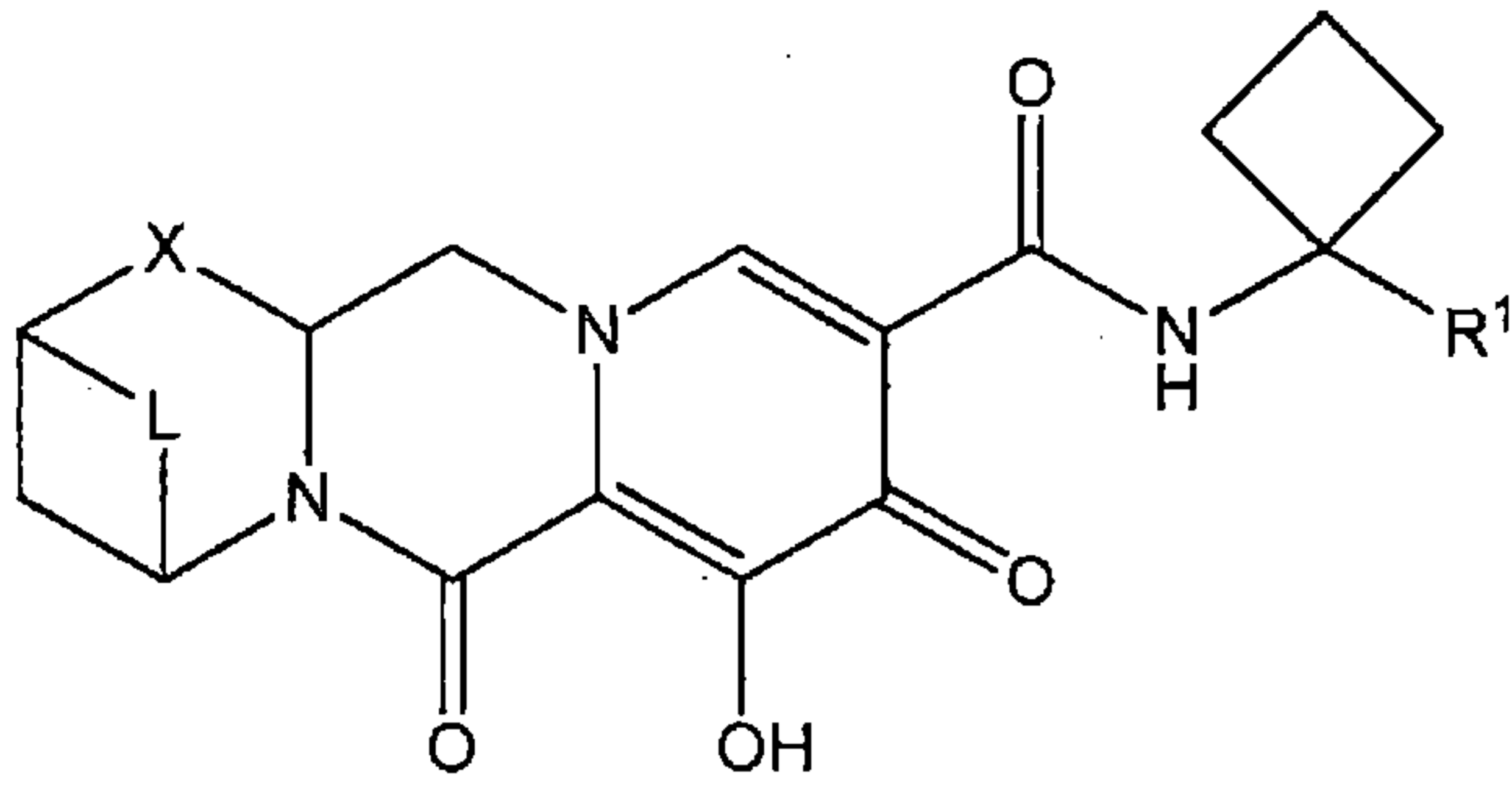
其中 Z^1 和 Z^3 各自獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

在另一具體實例中，(i) Z^1 和 Z^2 或 Z^1 和 Z^3 一起形成-L-，和(ii) Y^1 和 Y^2 與彼等所連接之碳原子一起形成具有從3至6個環原子的碳環或具有從3至6個環原子的雜環。

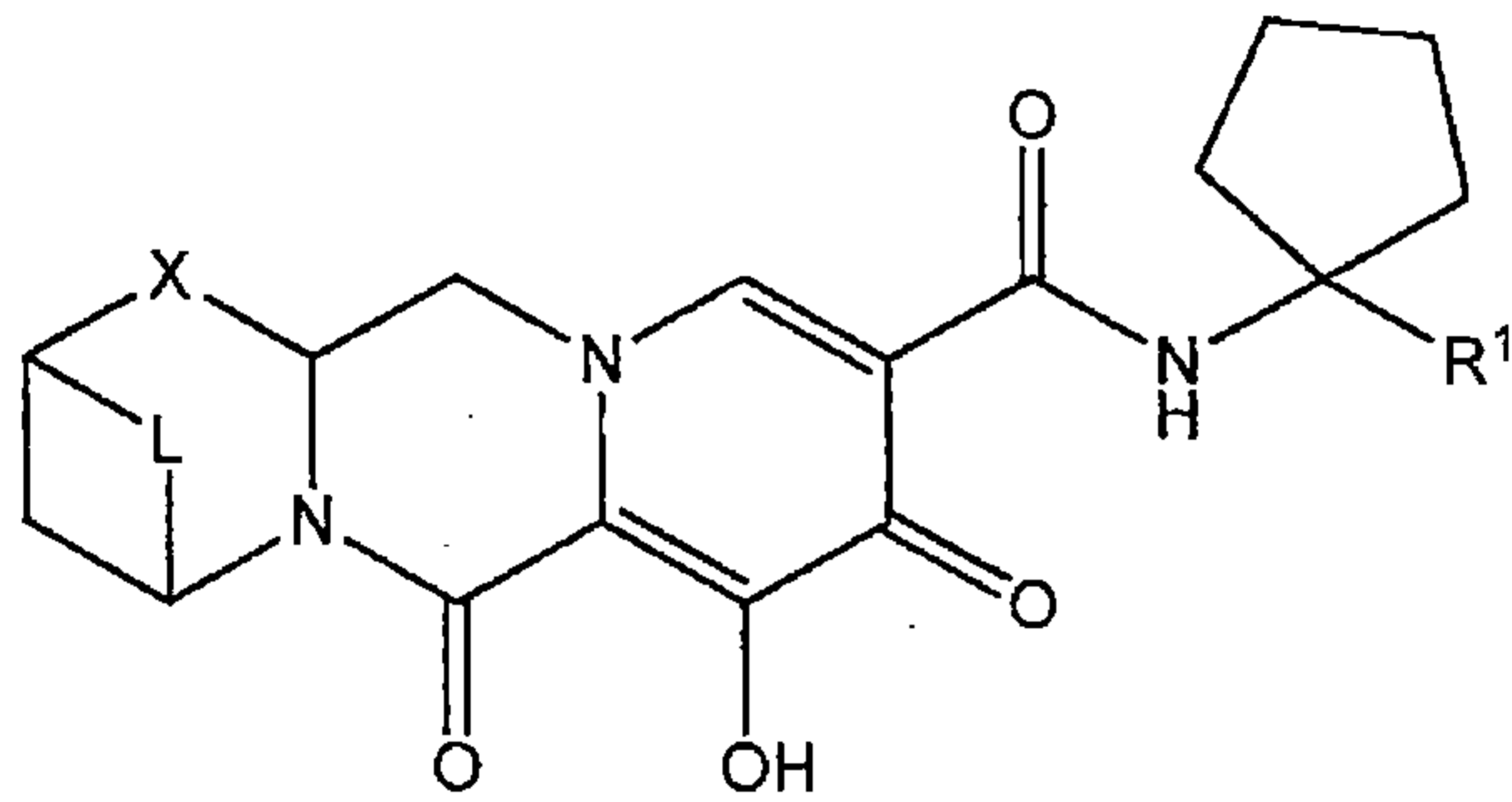
在另一具體實例中，提供具有式(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)或(IV-AH)中之一者的化合物：



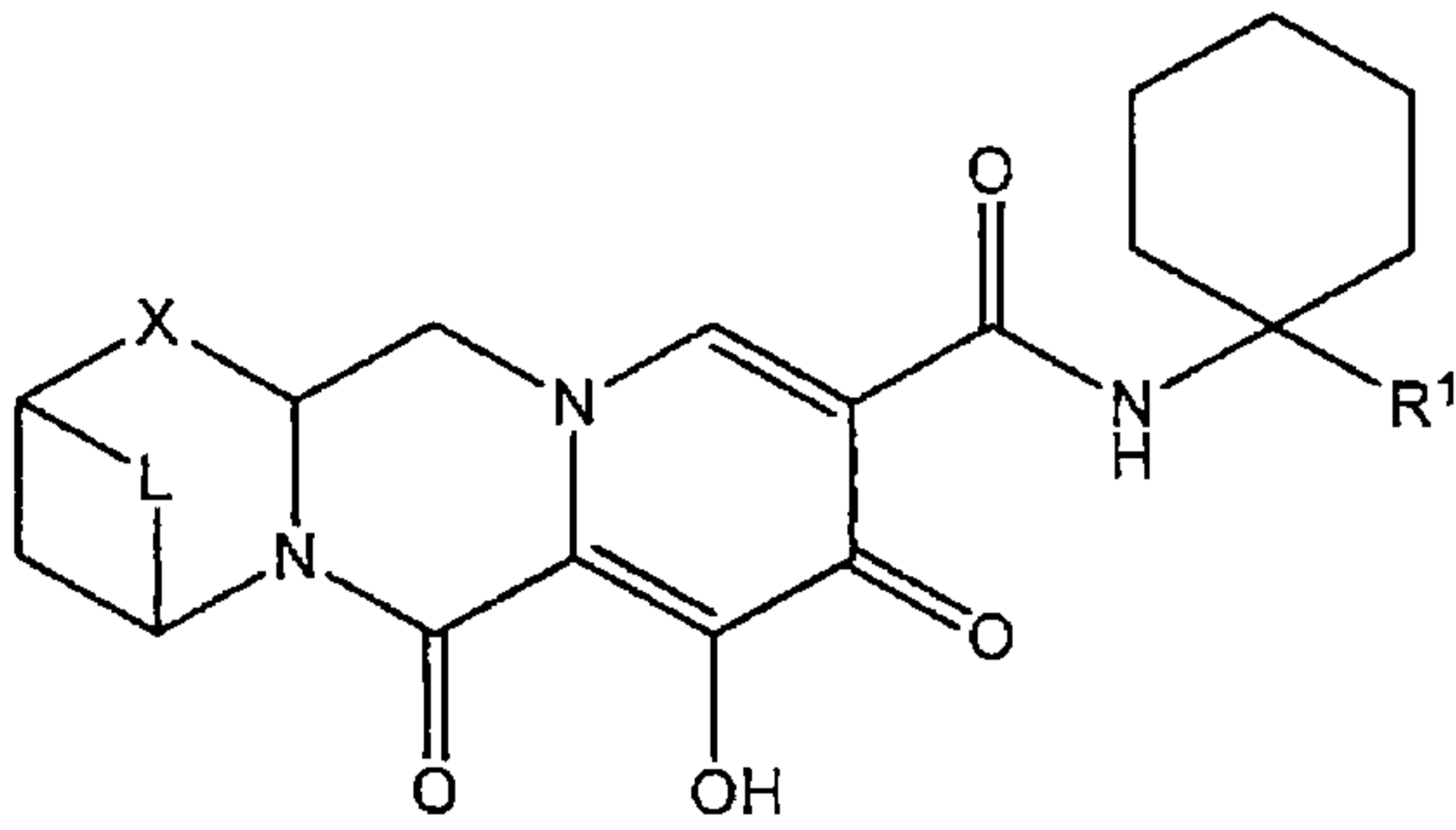
(IV-AA)



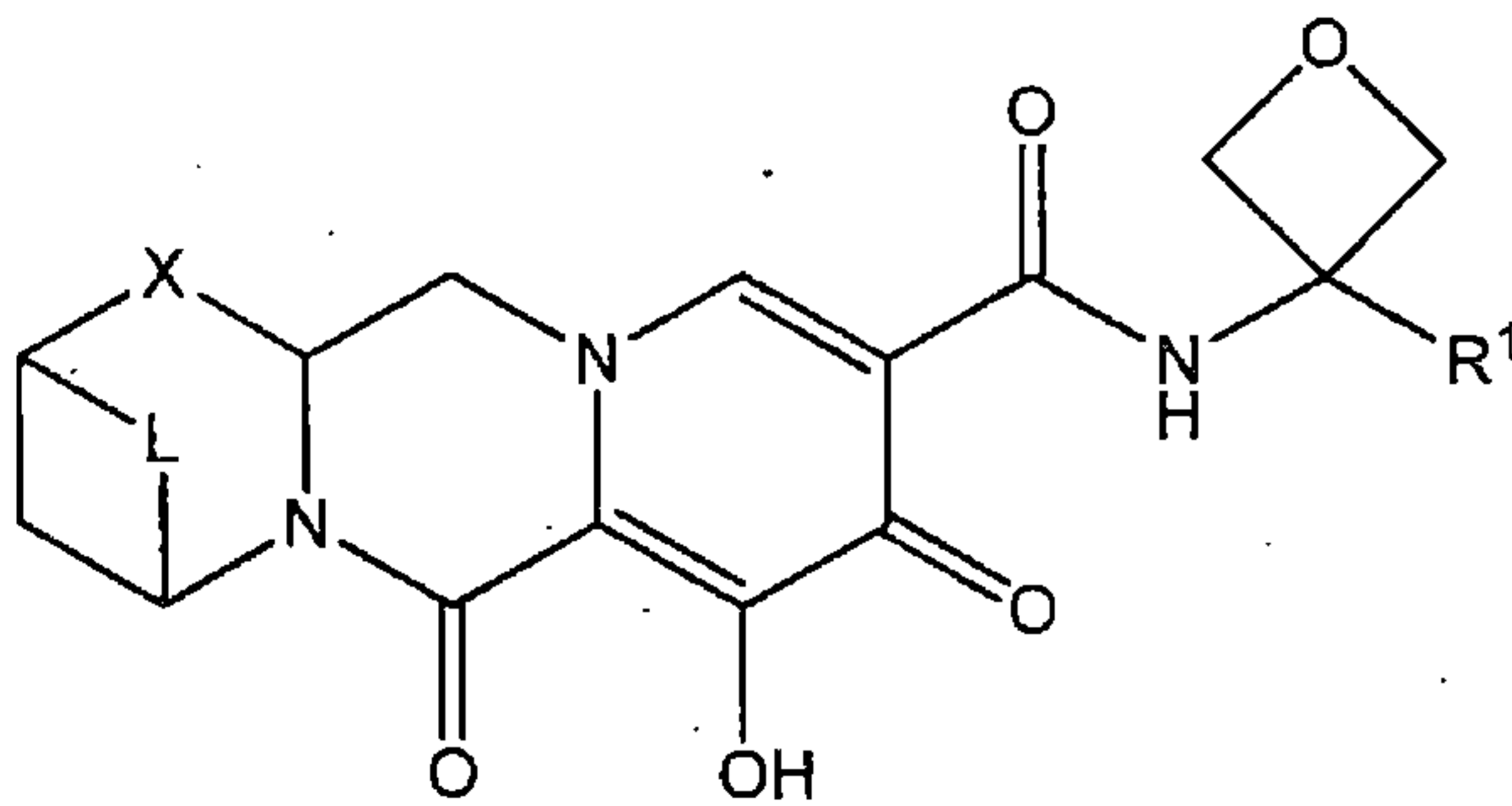
(IV-AB)



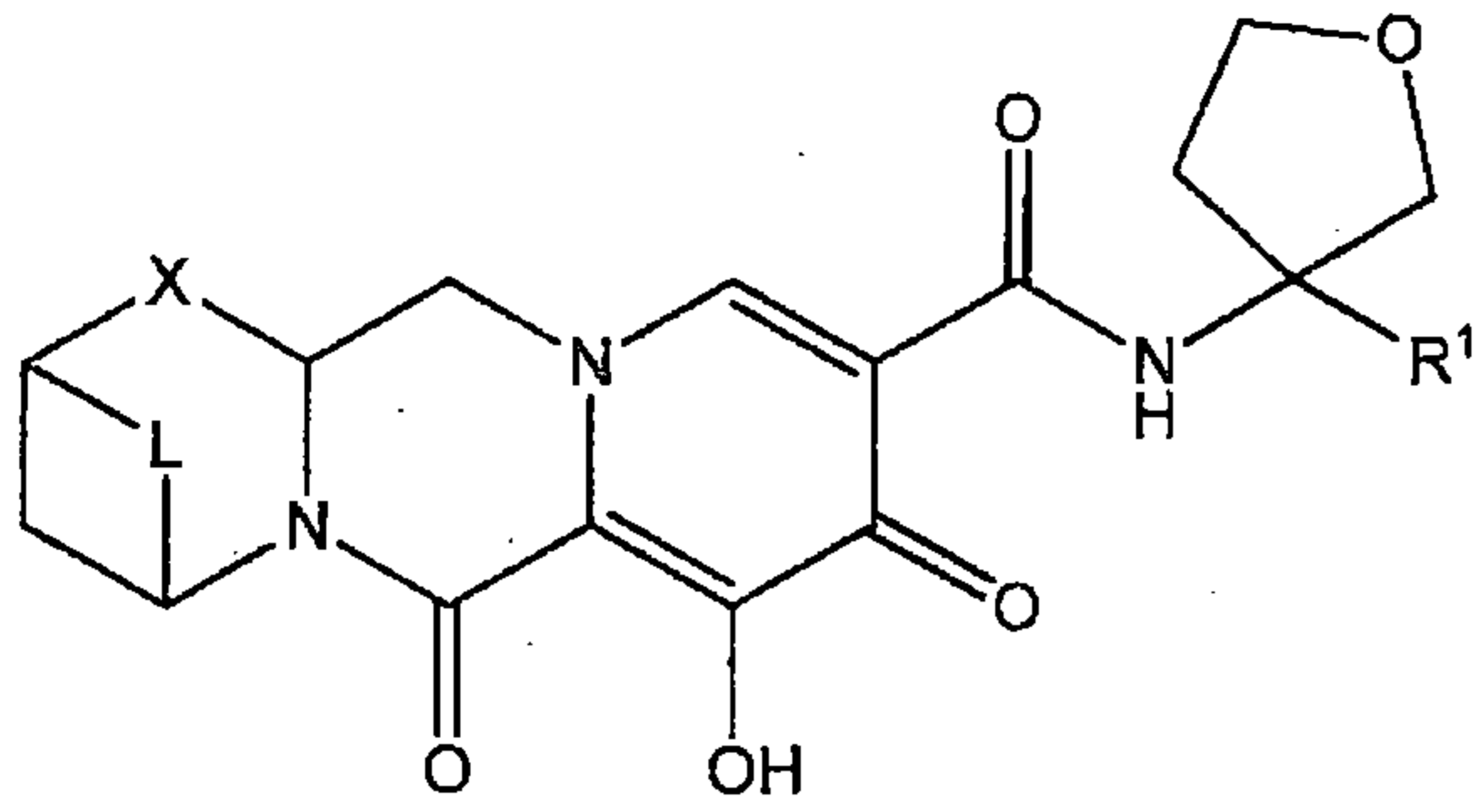
(IV-AC)



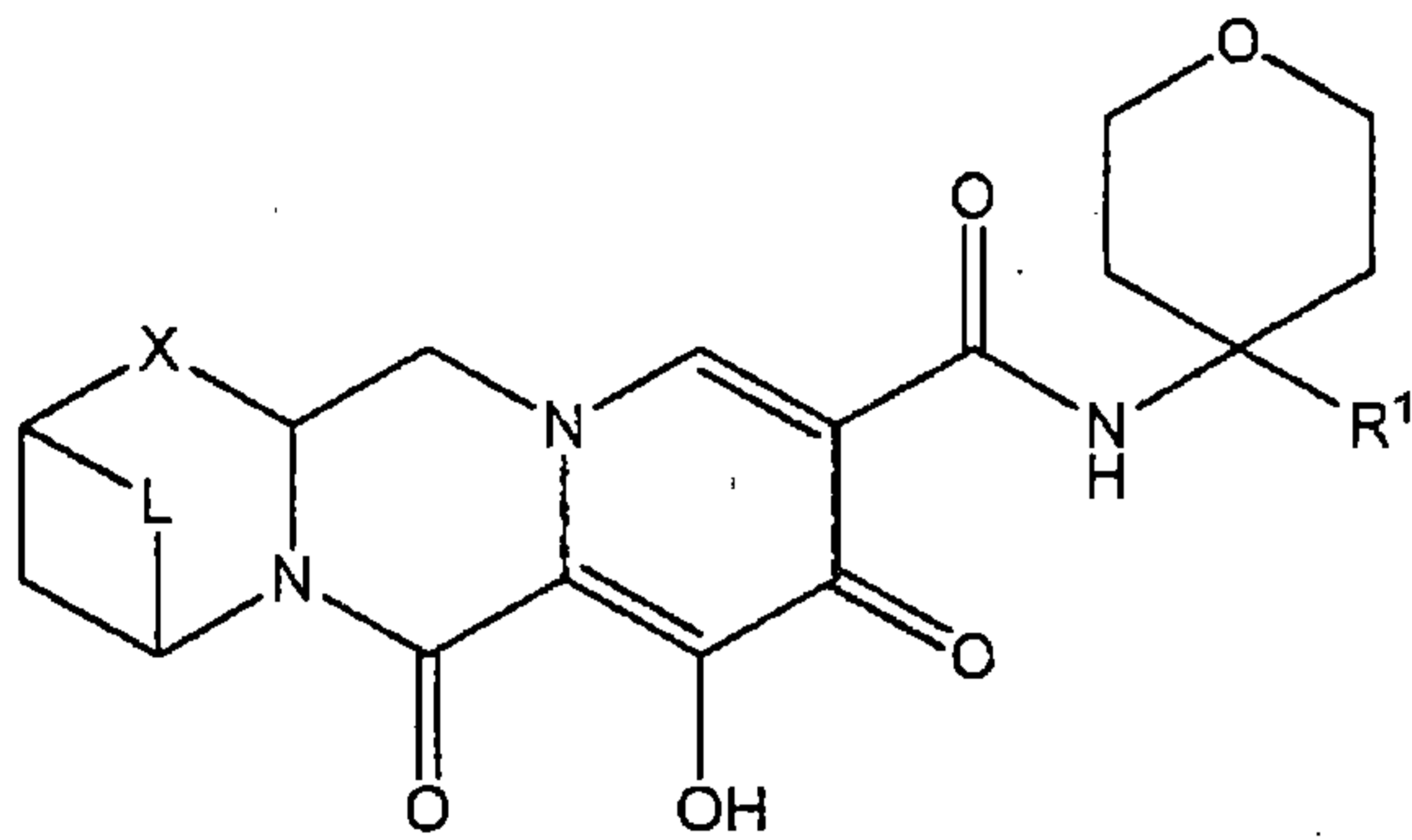
(IV-AD)



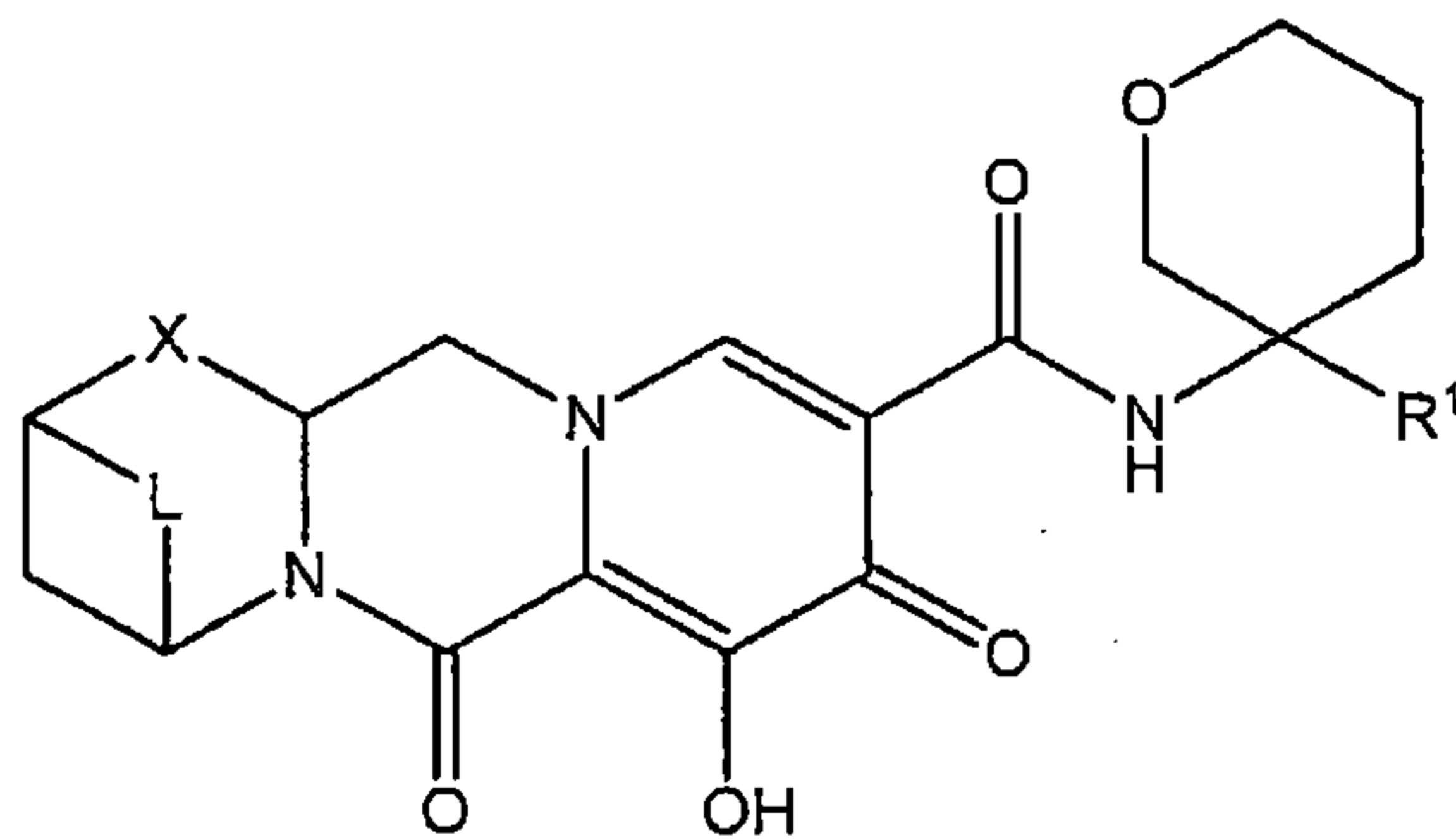
(IV-AE)



(IV-AF)

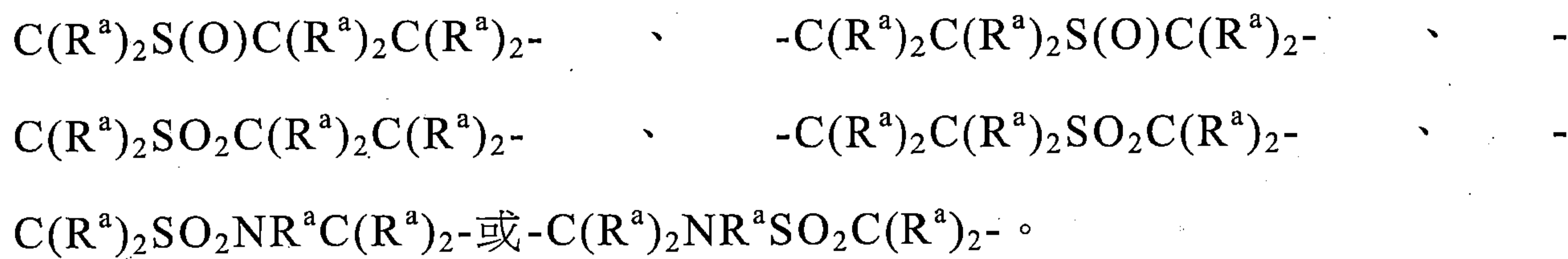


(IV-AG)

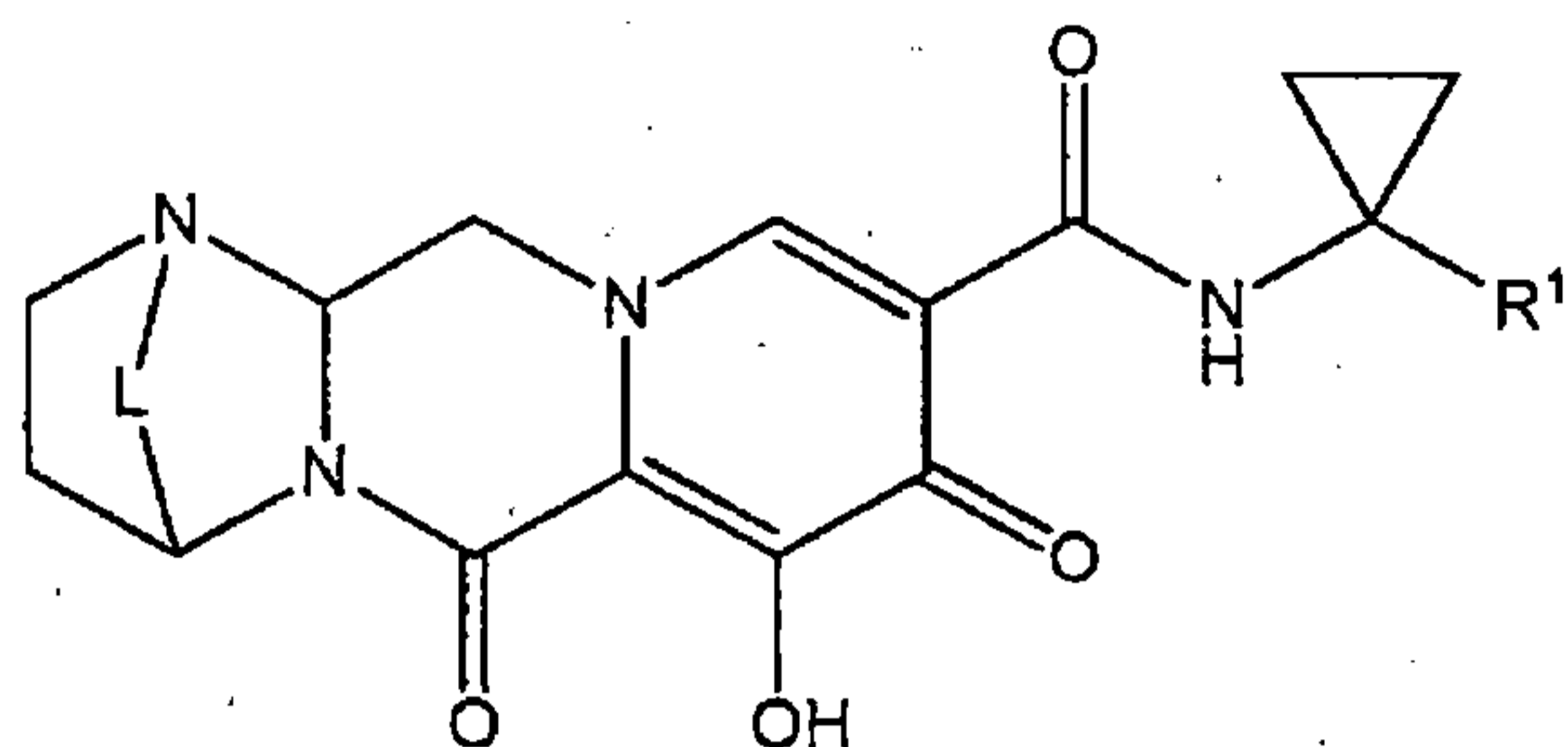


(IV-AH)

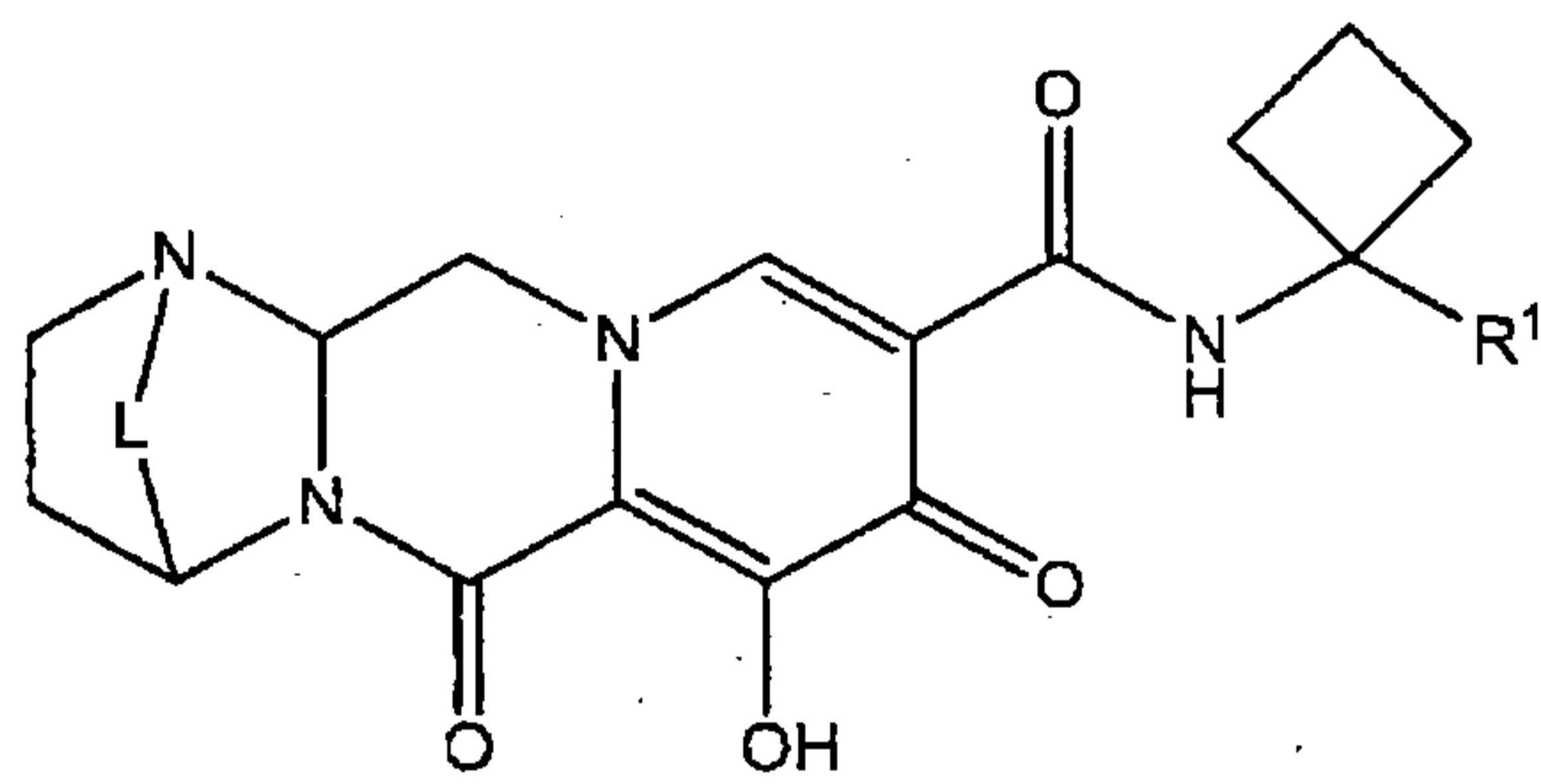
其中 L 為 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、



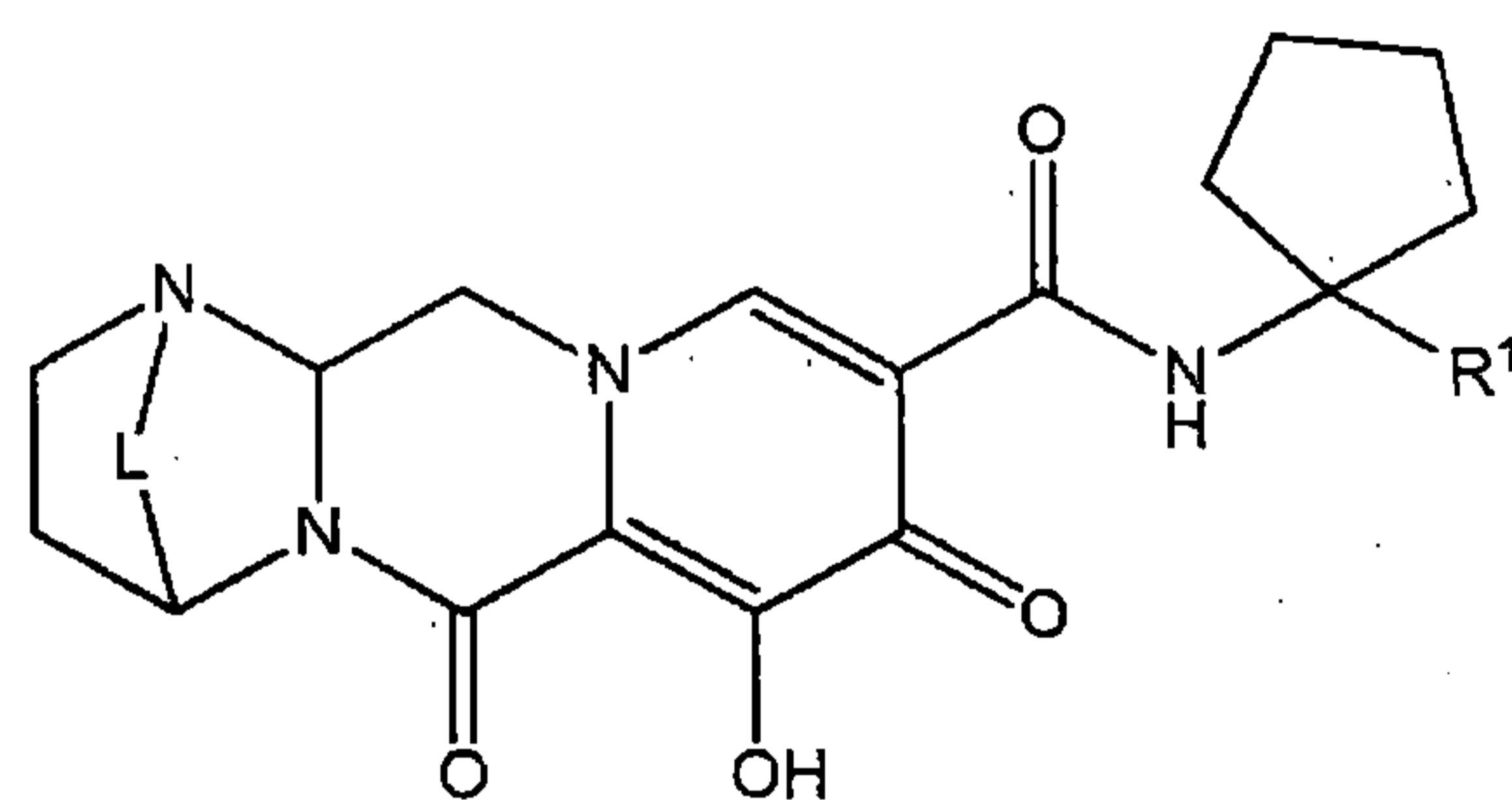
在另一具體實例中，提供具有式 (IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 或 (IV-BH) 中之一者的化合物：



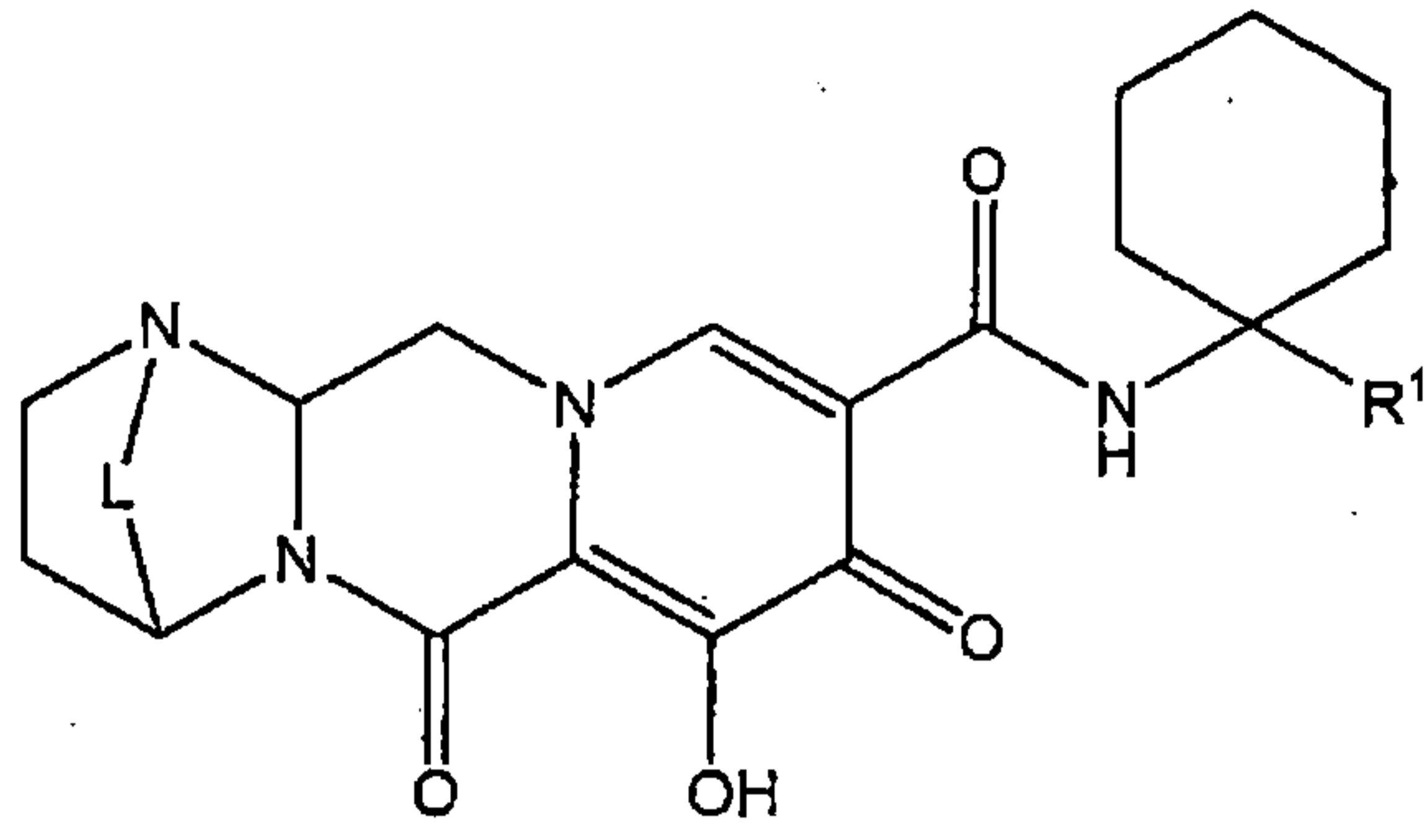
(IV-BA)



(IV-BB)

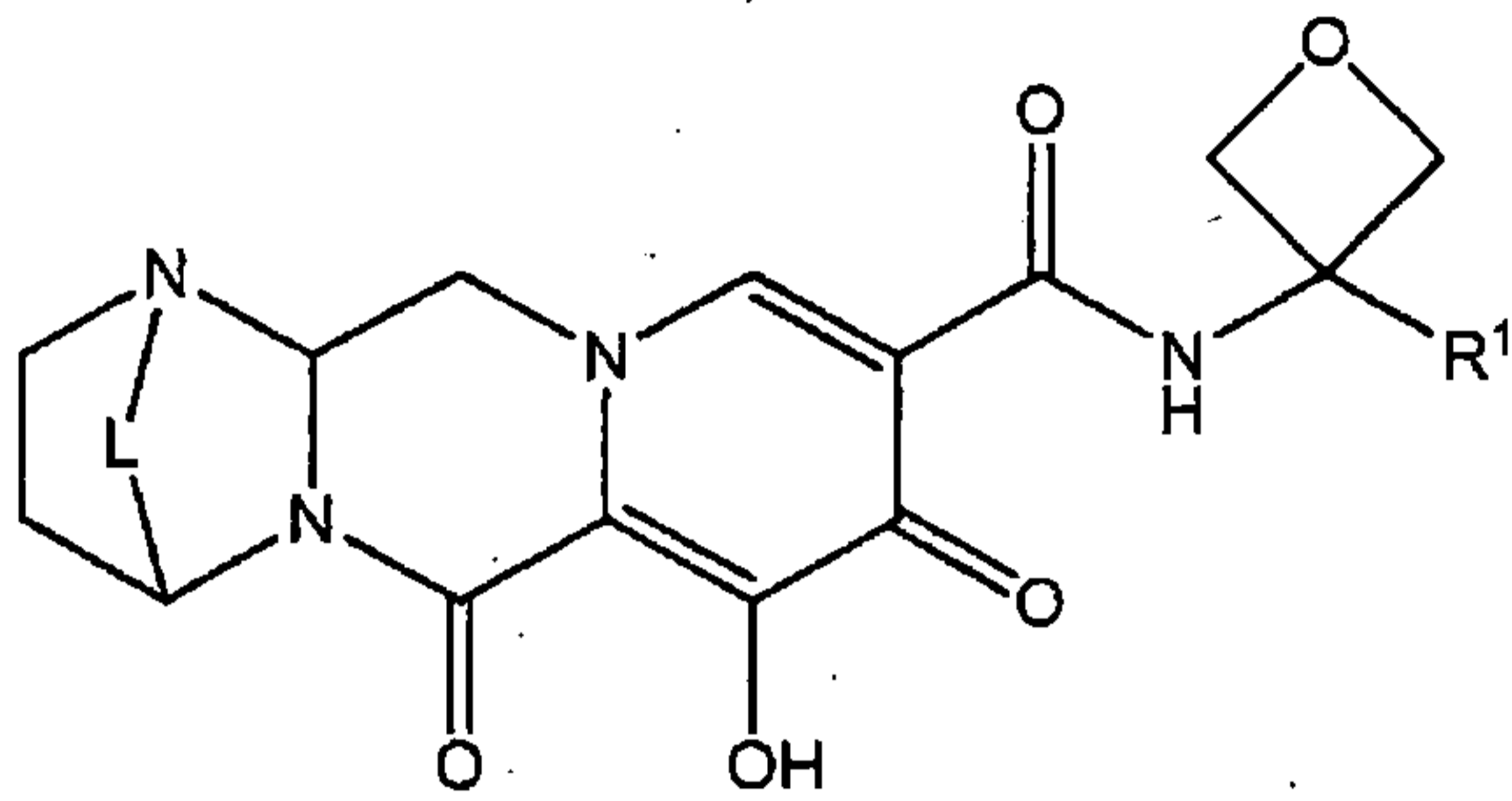


(IV-BC)



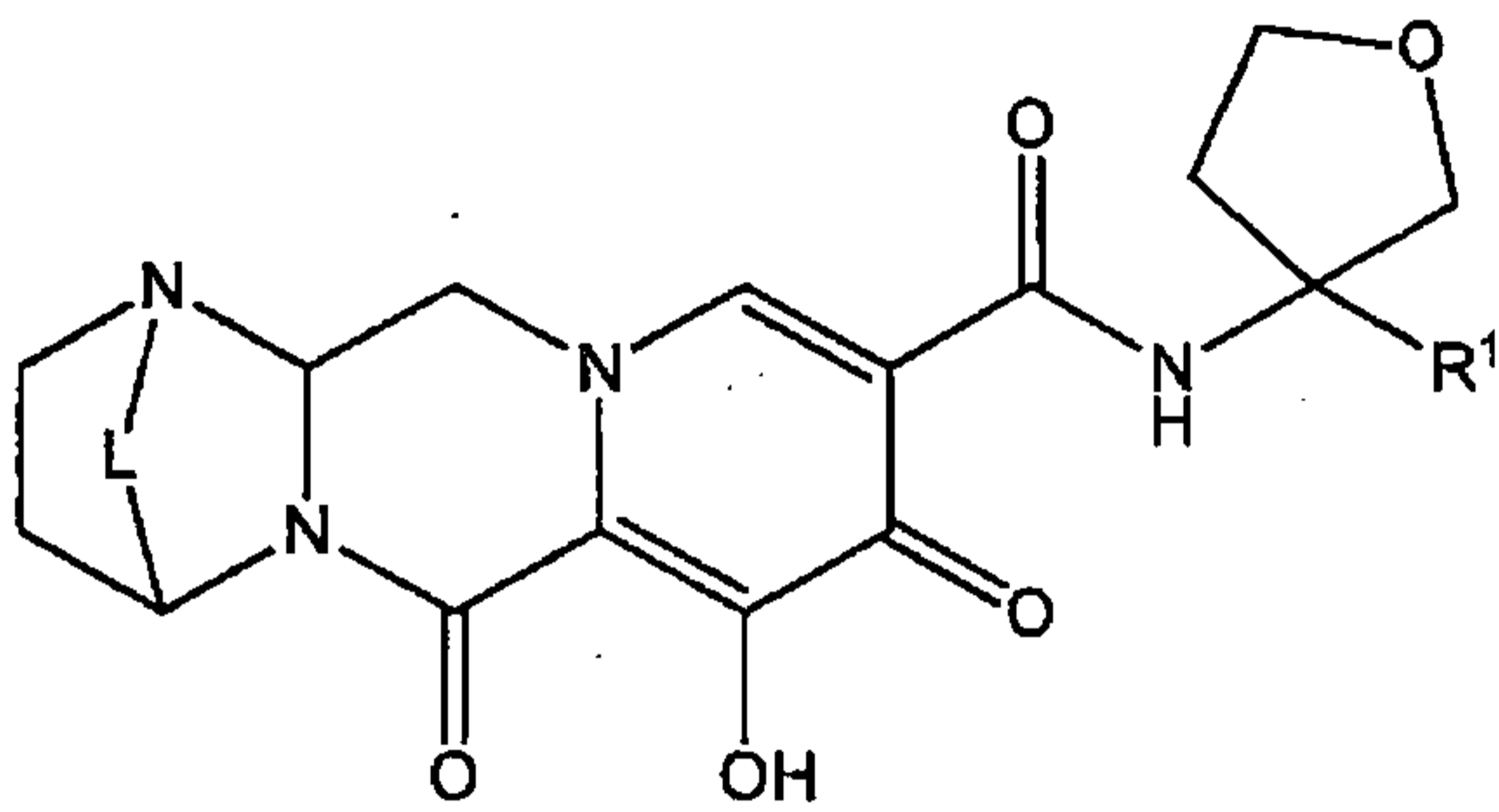
(IV-BD)

;



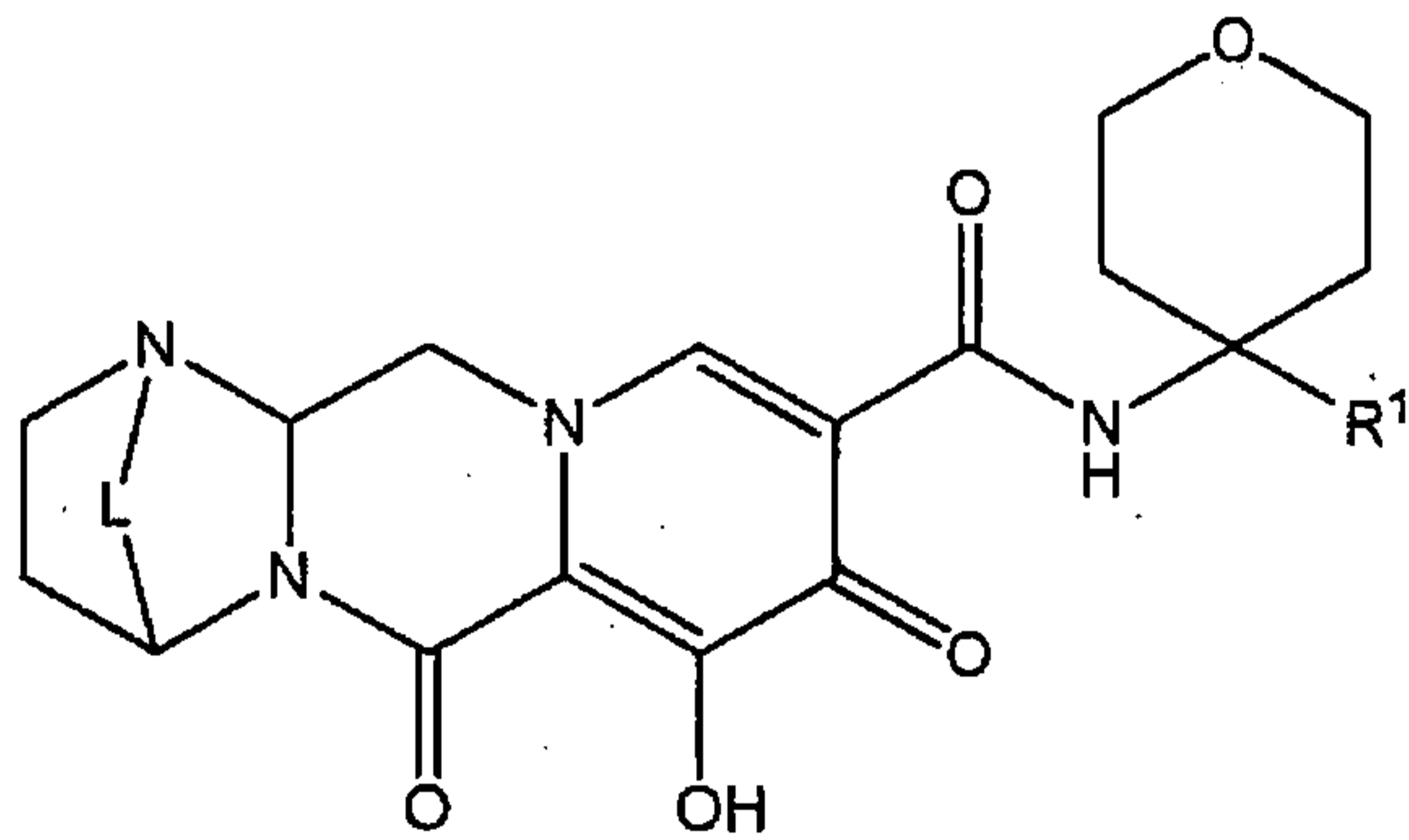
(IV-BE)

;



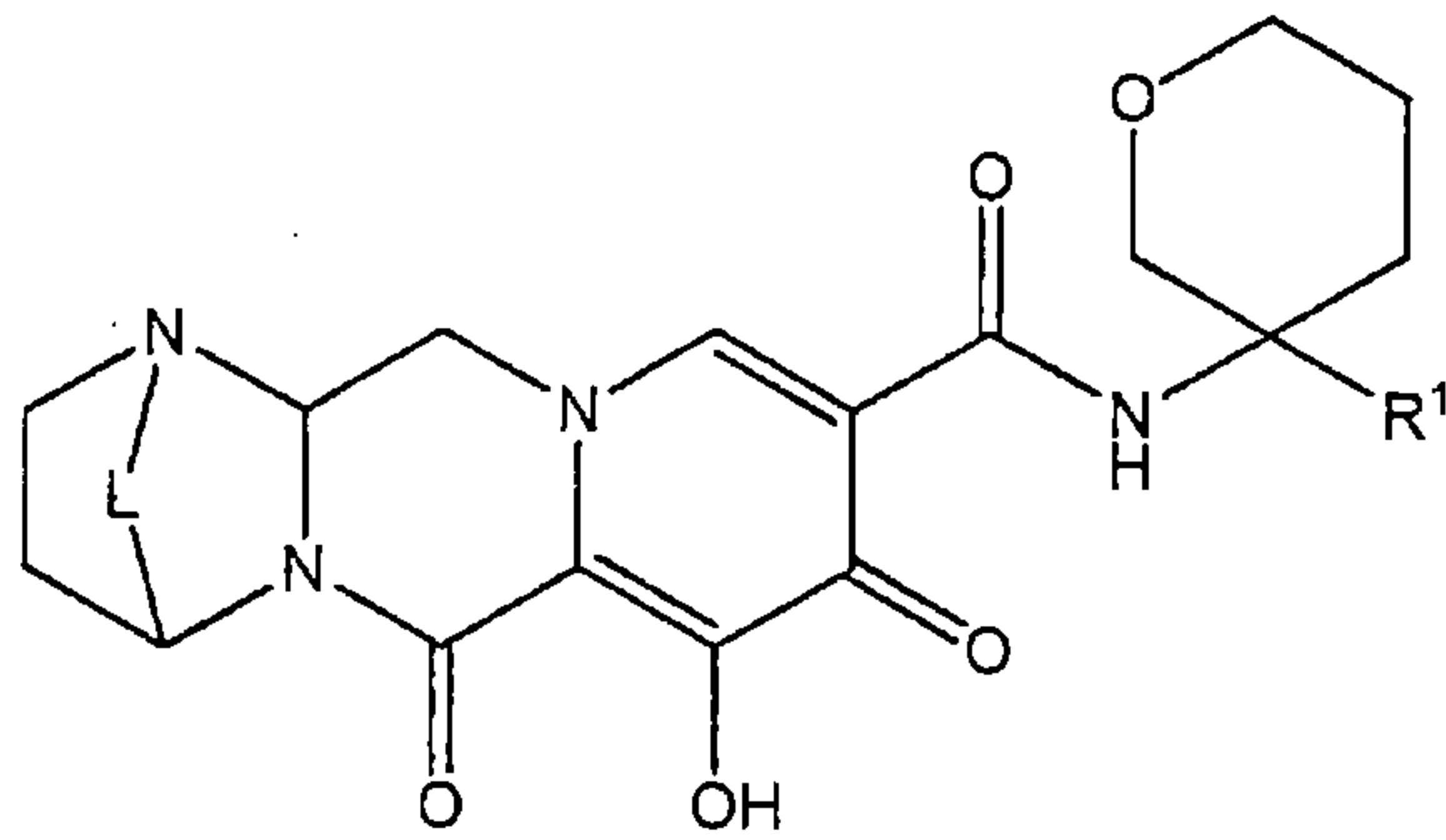
(IV-BF)

;



(IV-BG)

; 或



(IV-BH)

其中 L 為 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ 或 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ 。

在另一具體實例中，L 為 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、或 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在進一步具體實例中，L 為 $-C(R^a)_2-$ 。在又一進一步具體實例中，L 為 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在又一進一步具體實例中，L 為 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在又一進一步具體實例中，各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，一個 R^a 為甲基及其餘各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，一個 R^a 為鹵素及其餘各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，二個 R^a 為鹵素及其餘各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，一個 R^a 為鹵素及其餘各 R^a 為氫。

在另一具體實例中，L 為 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、

$C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、或 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 。在進一步具體實例中，L為 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 。在又一進一步具體實例中，各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，一個 R^a 為甲基及其餘各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，一個 R^a 為鹵素及其餘各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，二個 R^a 為鹵素及其餘各 R^a 為氫。在又一進一步具體實例中，一個 R^a 為鹵素及其餘各 R^a 為氫。

在另一具體實例中，X為 $-O-$ 。在進一步具體實例中， Z^2 為氫。在另一具體實例中，X為 $-NZ^3-$ 。在另一具體實例中，X為 $-NH-$ 。在另一具體實例中，X為 $-CHZ^3-$ 。在另一具體實例中，X為 $-CH_2-$ 。

在另一具體實例中， Z^4 為一鍵或 $-CH_2-$ 。在另一具體實例中， Z^4 為 $-CH_2-$ 。在另一具體實例中， Z^4 為一鍵。

在另一具體實例中， Y^1 和 Y^2 各自獨立為氫、甲基或三氟甲基。

在另一具體實例中， R^1 係經一個鹵素取代。在進一步具體實例中， R^1 為4-氟苯基或2-氟苯基。

在另一具體實例中， R^1 為苯基。在另一具體實例中， R^1 為吡啶基。

在另一具體實例中， R^1 係經至少一個鹵素取代。

在另一具體實例中， R^1 係經一個鹵素取代。在進一步具體實例中， R^1 為4-氟苯基或2-氟苯基。

在另一具體實例中， R^1 係經二個鹵素取代。在進一步具體實例中， R^1 為2,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3-氟-4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2-氟-4-氯苯基、或3,5-二氟苯基。在又一進一步具體實例中， R^1 為2,4-二氟苯基。

在另一具體實例中， R^1 係經三個鹵素取代。在進一步具體實例中， R^1 為2,4,6-三氟苯基或2,3,4-三氟苯基。在又一進一步具體實例中， R^1 為2,4,6-三氟苯基。

在另一具體實例中， R^1 為3-三氟甲基-4-氟苯基或2-環丙氧基-4-氟苯基。

在一個具體實例中，提供一種醫藥組成物，其包含一種如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物中任一者，或其立體異構物或醫藥上可接受的鹽，和醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

另一具體實例提供一種藉由將治療有效量的如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物中任一者或其醫藥組成物投藥於該人來治療感染或具有感染風險之人的HIV感染之方法。另一具體實例提供一種藉由將治療有效量的如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-

BH)之化合物中任一者或其醫藥組成物投藥於該人來治療或預防感染或具有感染風險之人的HIV感染之方法。

在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物中任一者或其醫藥組成物用於治療感染或具有感染風險之人的HIV感染之用途。在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物中任一者或其醫藥組成物用於治療或預防感染或具有感染風險之人的HIV感染之用途。

在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物中任一者或其醫藥組成物的醫學治療之用途。

在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、

(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物中任一者或其醫藥組成物用於 HIV 感染的治療處置之用途。在另一具體實例中，提供如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物中任一者或其醫藥組成物用於 HIV 感染的預防或治療處置之用途。

應了解任何如上所述之式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物的具體例，和任何本文對式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH)之化合物中的 R^1 、 R^a 、X、W、 Y^1 、 Y^2 、L、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、或 Z^4 基團所述之特定取代基可獨立地與其他具體實例及/或式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、

述測定。適當的濃度和劑量可由熟習該項技術者容易地測定。在某些具體實例中，式(I)化合物以從約25 mg至約500 mg之量存在於醫藥組成物中。在某些具體實例中，式(I)化合物係以約100 mg至約300 mg之量存在於醫藥組成物中。在某些具體實例中，式(I)化合物係以約25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg或約500 mg之量存在於醫藥組成物中。

於純形式或於適當醫藥組成物之本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽之投藥係經由用作相似用途的藥劑所接受之投藥模式進行。本發明醫藥組成物係藉由組合本發明化合物與適當醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑而製得，且在特定具體實例中係調配成固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、粉劑、粒劑、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑、凝膠劑、微球、和氣溶膠。投藥該等醫藥組成物的示例性路徑線包括但不限於口服、局部、經皮、吸入、胃腸外、舌下、經頰、直腸、陰道、和鼻內。調配本發明之醫藥組成物以使其中包含的活性成分在該組成物投藥於患者時是生物可利用的。將被投藥於個體或患者的組成物採取一或多劑量單位的形式，其中例如，錠劑可為單一劑量單位，且氣霧劑形式之本發明化合物的容器可容納多個劑量單位。製備該等劑型的實際方法是已知的，或熟習該項技術者將顯而易見的；例如，參見 Remington : The Science and Practice of Pharmacy，第20版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science)。在任何情況下，待投藥之組成物含有治療有效量的本發明化合物或其藥學上可接受的鹽，其用於治療根據本文所述的教示感興趣之疾病或病況。

本文所揭示之醫藥組成物係藉由製藥技藝中所熟知的方法製備。例如，在某些具體實例中，意欲以注射投藥之醫藥組成物係藉由組合本發明化合物與無菌蒸餾水致使形成溶液而製得。在一些具體實例中，添加界面活性劑以促進均勻溶液或懸浮液的形成。界面活性劑為與本發明化合物非共價地交互作用而使促進化合物溶解或均勻懸浮在水輸送系統的化合物。

本發明之化合物或彼等之醫藥上可接受的鹽係以治療有效量投藥，該治療有效量將視各種因素包括所使用之特定化合物的活性；化合物之代謝穩定性和作用長度；患者的年齡、體重、一般健康情形、性別和飲食；投藥之模式和時間；排泄率；藥物組合；特定病症或病況之嚴重程度；及正在接受治療的個體改而變。

組合治療

在一個具體實例中，提供一種治療或預防感染或具有感染風險之人的HIV感染之方法，其包含將治療有效量的本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，與治療有效量的一或多種另外的治療劑組合投藥於該人。

在一個具體實例中，提供醫藥組成物，其包含本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，與一或多種另外的治療劑組合，和醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

在一個具體實例中，提供組合藥劑，其包含本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，與一或多種另外的治療劑組合。

在上述具體實例中，另外治療劑可為抗HIV劑。例如，在一些具體實例中，另外治療劑係選自由下列所組成之群組：HIV蛋白酶抑制

劑、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位置(或異位)整合酶抑制劑、進入抑制劑(例如，CCR5抑制劑、gp41抑制劑(即融合抑制劑)和CD4附接抑制劑)、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、G6PD和NADH-氧化酶抑制劑、靶向HIV 殼體的化合物("殼體抑制劑"；例如，殼體聚合抑制劑或殼體破壞化合物諸如彼等 WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)和WO 2013/006792 (Pharma Resources)中所揭示者、藥物動力增強劑、和其他用於治療HIV之藥物、及其組合。在另外的具體實例中，另外治療劑係選自下列之一或多者：

(1) HIV蛋白酶抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：安普那韋(amprenavir)、阿扎那韋(atazanavir)、福沙那韋(fosamprenavir)、茚地那韋(indinavir)、洛匹那韋(lopinavir)、利托那韋(ritonavir)、奈非那韋(nelfinavir)、沙奎那韋(saquinavir)、替拉那韋(tipranavir)、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋(darunavir)、TMC-126、TMC-114、莫折那韋(mozenavir，DMP-450)、JE-2147(AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、及AG 1859；

(2) 反轉錄酶之HIV 非核苷或非核苷酸抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：卡普韋林(capravirine)、依米韋林(emivirine)、地拉韋啉(delaviridine)、依法韋侖(efavirenz)、奈韋拉平(nevirapine)、(+)-胡桐素A(calanolide A)、依曲韋林(etravirine)、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、及TMC-120、利匹韋林

(rilpivirene)、BILR 355 BS、VRX 840773、樂斯韋林(lersivirine)(UK-453061)、RDEA806、KM023和MK-1439；

(3) 反轉錄酶之HIV核苷抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：齊多夫定(zidovudine)、恩曲他濱(emtricitabine)、去羥肌苷(didanosine)、司他夫定(stavudine)、扎西他濱(zalcitabine)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、胺多索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、阿洛夫定(alovudine)、MIV-210、±-FTC、D-d4FC、恩曲他濱(emtricitabine)、氮磷(phosphazide)、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、阿立他濱(apricitibine，AVX754)、KP-1461、GS-9131 (Gilead Sciences)及磷夫定酯(foslovudine tidoxil，從前為HDP 99.0003)；

(4) 反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：替諾福韋(tenofovir)、富馬酸替諾福韋二吡啶酯(tenofovir disoproxil fumarate)、富馬酸替諾福韋艾拉酚胺酯(tenofovir alafenamide fumarate，Gilead Sciences)、GS-7340 (Gilead Sciences)、GS-9148 (Gilead Sciences)、阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、CMX-001 (Chimerix)或CMX-157 (Chimerix)；

(5) HIV整合酶抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、替伏汀(tyrphostin)、替伏汀之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、S-1360、AR-177、L-870812、及L-870810、雷特格韋(raltegravir)、BMS-538158、

GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA 011、埃替格韋 (elvitegravir)、杜替格韋 (dolutegravir) 及 GSK-744；

(6) HIV非催化位置或異位整合酶抑制劑 (NCINI) 包括但不限於 BI-224436、CX0516、CX05045、CX14442、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences) 中所揭示之化合物，彼等各以全文引用之方式合併於本文中；

(7) gp41抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：恩夫韋地 (enfuvirtide)、西夫韋地 (sifuvirtide)、艾博韋泰 (albuvirtide)、FB006M、及 TRI-1144；

(8) CXCR4抑制劑 AMD-070；

(9) 進入抑制劑 SP01A；

(10) gp120抑制劑 BMS-488043；

(11) G6PD及NADH-氧化酶抑制劑依木丁 (immunitin)；

(12) CCR5抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：阿拉韋羅 (aplaviroc)、維克維若 (vicriviroc)、馬拉維若 (maraviroc)、色尼維若 (cenicriviroc)、PRO-140、INCB15050、PF- 232798 (Pfizer)、及 CCR5mAb004；

(13) CD4附著抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：伊巴珠單抗 (ibalizumab) (TMB-355) 和 BMS-068 (BMS-663068)；

(14) 藥物動力學加強劑類，其係選自由下列所組成之群組：考

比西他(cobicistat)和SPI-452；及

(15) 其他治療HIV之藥物，其係選自由下列所組成之群組：
BAS-100、SPI-452、REP9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、
ODN-112、VGV- 1、PA-457(貝韋立馬(bevirimat))、HRG214、VGX-
410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、
BAY 50-4798、MDX010(易普利姆瑪(ipilimumab))、PBS 119、ALG
889、及PA-1050040(PA-040)，及其組合。

在某些具體實例中，本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，係與二、三、四或更多種的另外的治療劑組合。在某些具體實例中，本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，係與二種另外的治療劑組合。在其他具體實例中，本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，係與三種另外的治療劑組合。在另外的具體實例中，本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，係與四種另外的治療劑組合。二、三、四或更多種的另外的治療劑可為選自同類治療劑之不同治療劑，或彼等可選自不同類之治療劑。在另一特定具體實例中，本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，係與反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑和反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑組合。在另一特定具體實例中，本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，係與反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑和HIV蛋白酶抑制之化合物組合。在進一步具體實例中，本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，係與反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、和HIV蛋白酶抑制之化合物組合。在一另外具體實例中，本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，係與反轉錄酶之HIV核苷酸抑制

劑、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑，和藥物代謝動力學增強劑組合。

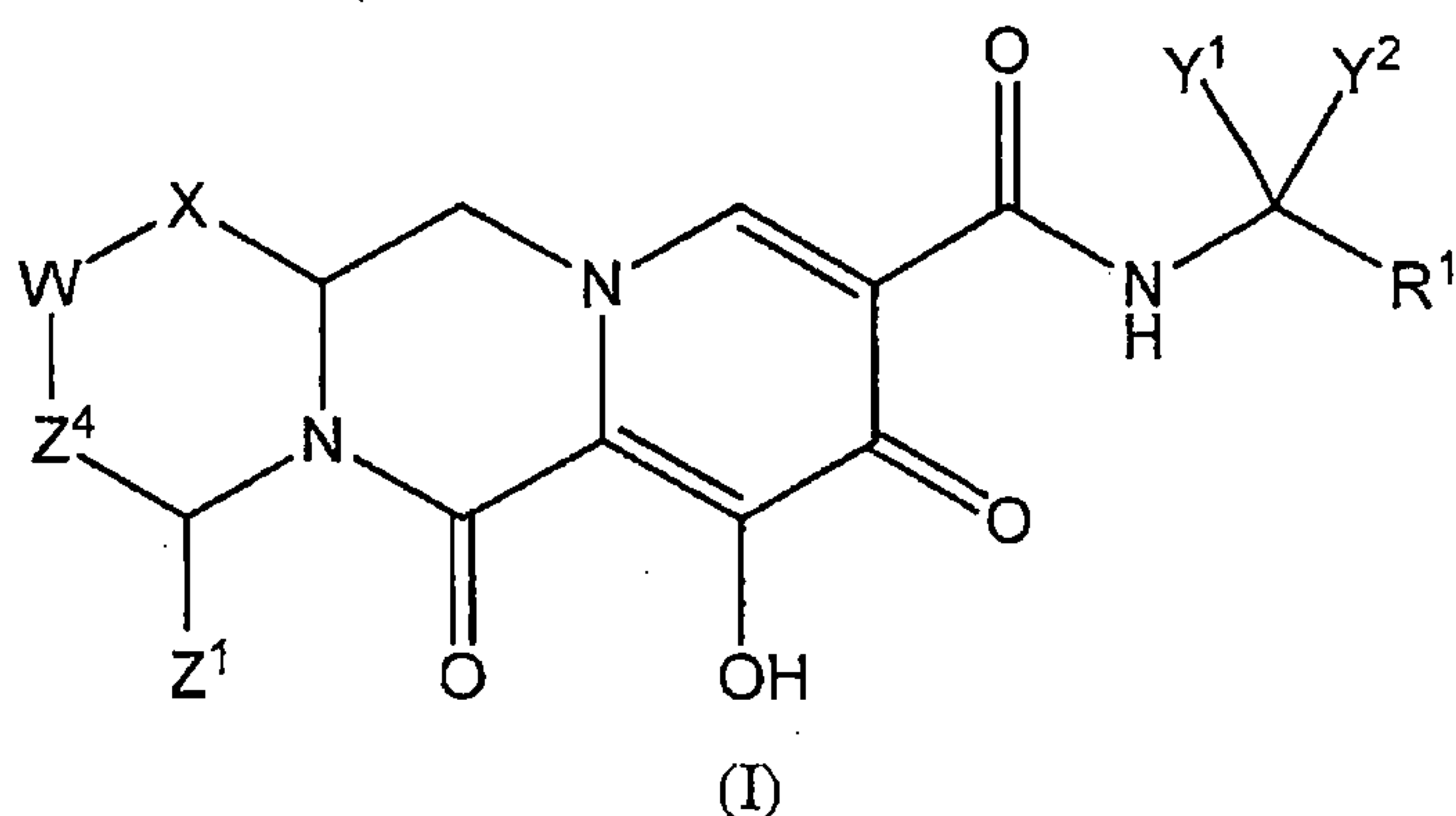
在某些具體實例中，當本文所揭示之化合物與一或多種如上所述的其他治療劑組合時，組成物的組分以同時或連續方案投藥。當連續投藥時，該組合可以二或多次投藥來投予。

在某些具體實例中，本文所揭示之化合物係與一或多種另外的治療劑組合成用於同時投藥於患者的單一劑型，例如在呈用於口服投藥之固體劑型。

在某些具體實例中，本文所揭示之化合物係與一或多種另外的治療劑一起投藥。本文所揭示之化合物與一或多種另外的治療劑之共同投藥通常係指本文所揭示之化合物和一或多種另外的治療劑的同時或連續投藥，使得治療有效量的本文所揭示之化合物和一或多種另外的治療劑都存在於患者的體內。

共同投藥包括投藥一或多種另外的治療劑之前或之後，例如，在投予一或多種另外的治療劑之數秒、數分鐘或數小時內投藥本文所揭示之化合物的單位劑量。例如，在一些具體實例中，先投藥本文所揭示之化合物的單位劑量，接著在數秒或數分鐘內投藥一或多種另外的治療劑的單位劑量。或者，在其他具體實例中，先投藥一或多種另外的治療劑的單位劑量，接著在數秒或數分鐘內投藥本文所揭示之化合物的單位劑量。在一些具體實例中，先投藥本文所揭示之化合物的單位劑量，接著在數小時(例如，1-12小時)期間投藥一或多種另外的治療劑的單位劑量。在其他具體實例中，先投藥一或多種另外的治療劑的單位劑量，接著在數小時(例如，1-12小時)期間投藥本文所揭示之化合物的單位劑量。

下列實例說明製造本發明化合物(即結構(I)化合物)之各種方法：



其中 R^1 、 X 、 W 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 、或 Z^4 係如上述所定義。應明瞭的是：熟習該項技術者也許能夠藉由類似方法或藉由熟習該項技術者已知之方法製造此等化合物。亦應明瞭的是，熟習該項技術者將能夠以類似如下文所述之方式，使用適當起始成分，並按需要修改合成參數，製造未明確地說明於下文之其他式(I)化合物。通常，起始成分可得自(諸如)Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI和Fluorochem USA、等等的來源，或根據熟習該項技術者已知之來源合成(參閱，例如高等有機化學：反應、機制及結構，第5版(Wiley，2000年12月))或如本文中所述製備。提供下列實例，以供說明之目的，而非限制。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

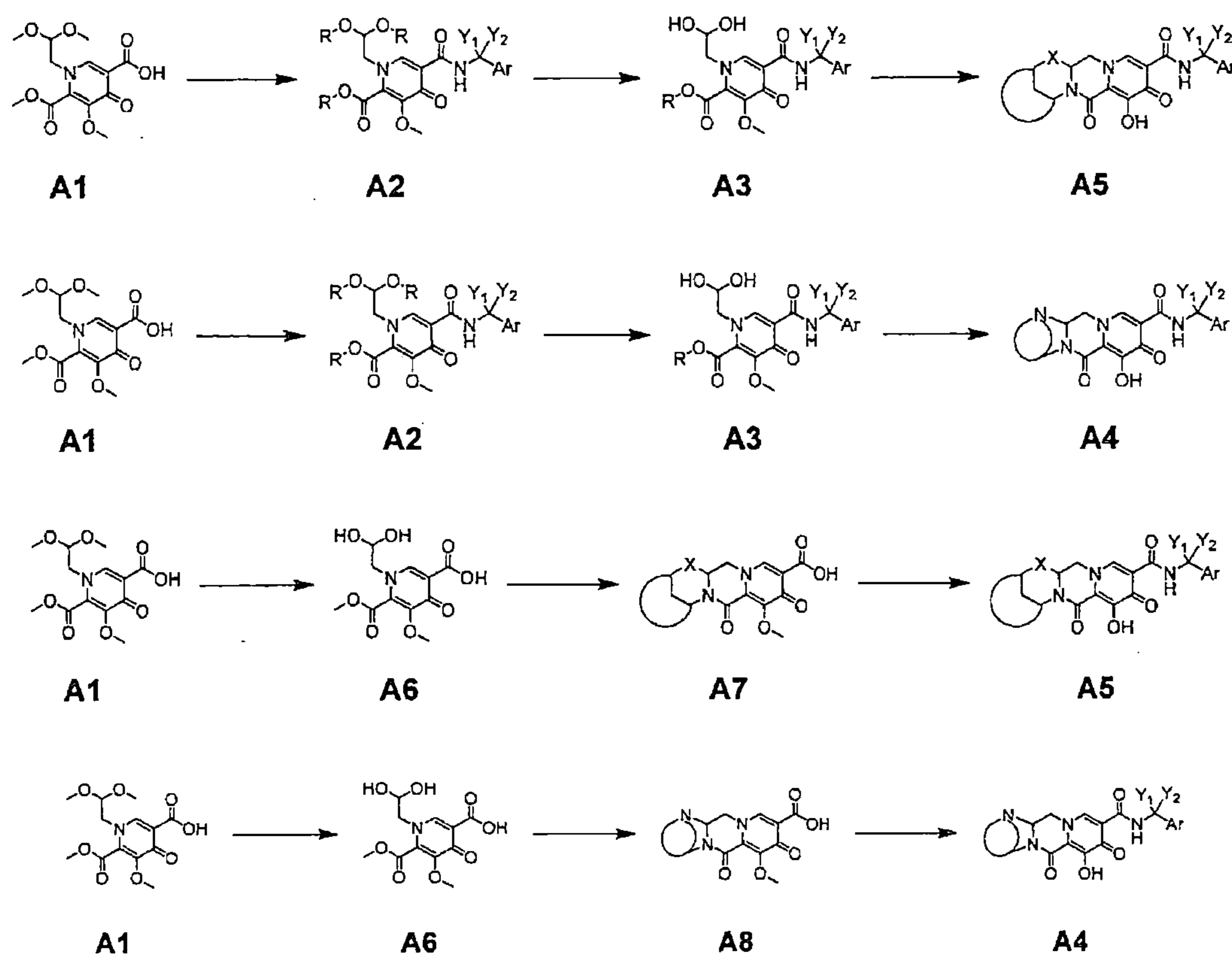
本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2012年12月21申請之美國臨時專利申請案號61/745,375、2013年3月15申請之美國臨時專利申請案號61/788,397及2013年7月12日申請之美國臨時專利申請案號61/845,803的權益。前述申請案以其全文引用的方式併入本文中。

實例

一般合成流程

提供流程1-3作為本發明的進一步具體實例和說明用以製備具有式(I)之化合物和可用以製備另外具有式(I)之化合物的一般方法。

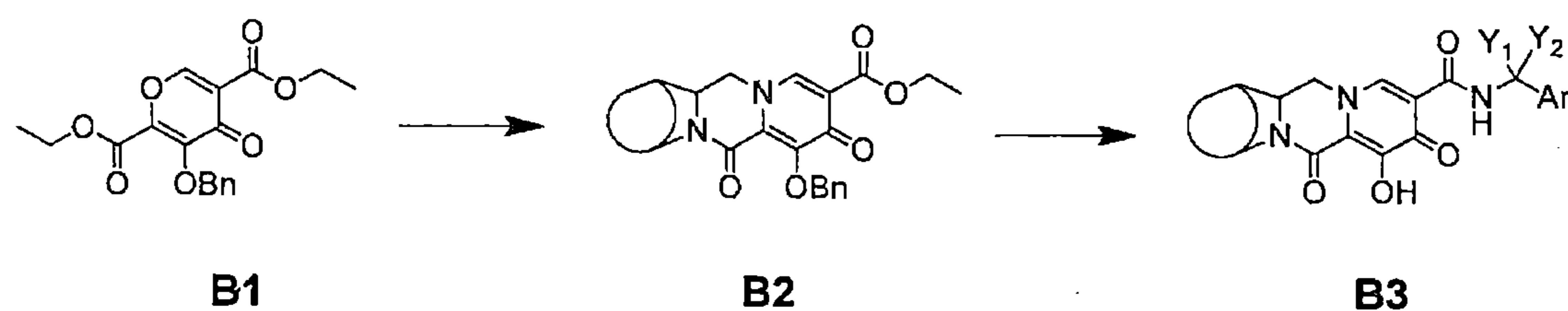
流程1



A1可用適當胺和偶合劑(諸如 HATU或EDCI)轉化至醯胺A2。A2可用強酸(諸如甲磺酸)轉化至A3。A3可藉由與適當環狀二胺或環狀胺基醇一起加熱，接著用試劑(諸如溴化鎂)進行甲基去保護而轉化至A5或A4。

或者，A1可藉由用強酸諸如甲磺酸處理而轉化至A6。A6可與適當環狀二胺或環狀胺基醇縮合，接著用試劑(諸如溴化鎂)進行甲基去保護而分別形成式A7或A8。A7或A8可藉由用適當胺和偶合劑(諸如HATU或EDCI)處理，接著用試劑(諸如溴化鎂)進行甲基去保護而轉化成醯胺類A5和A4。

流程 2



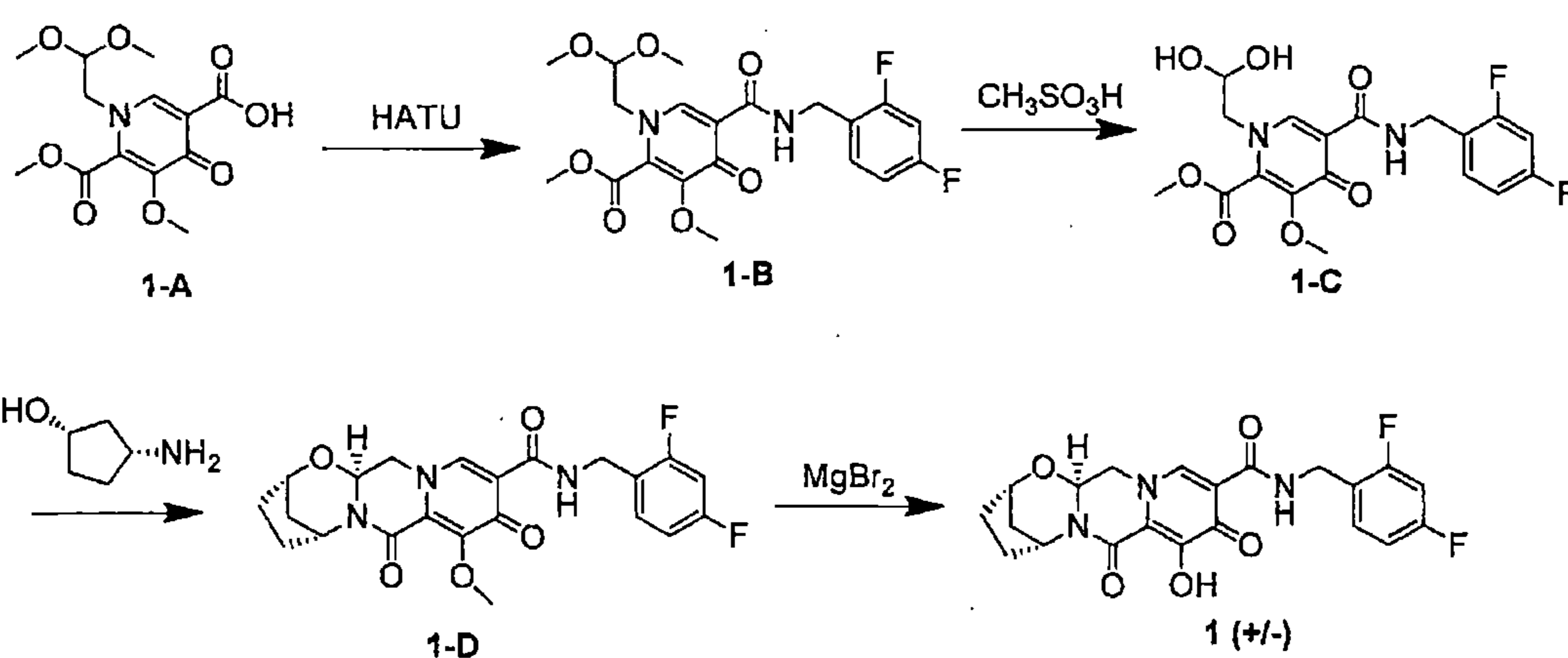
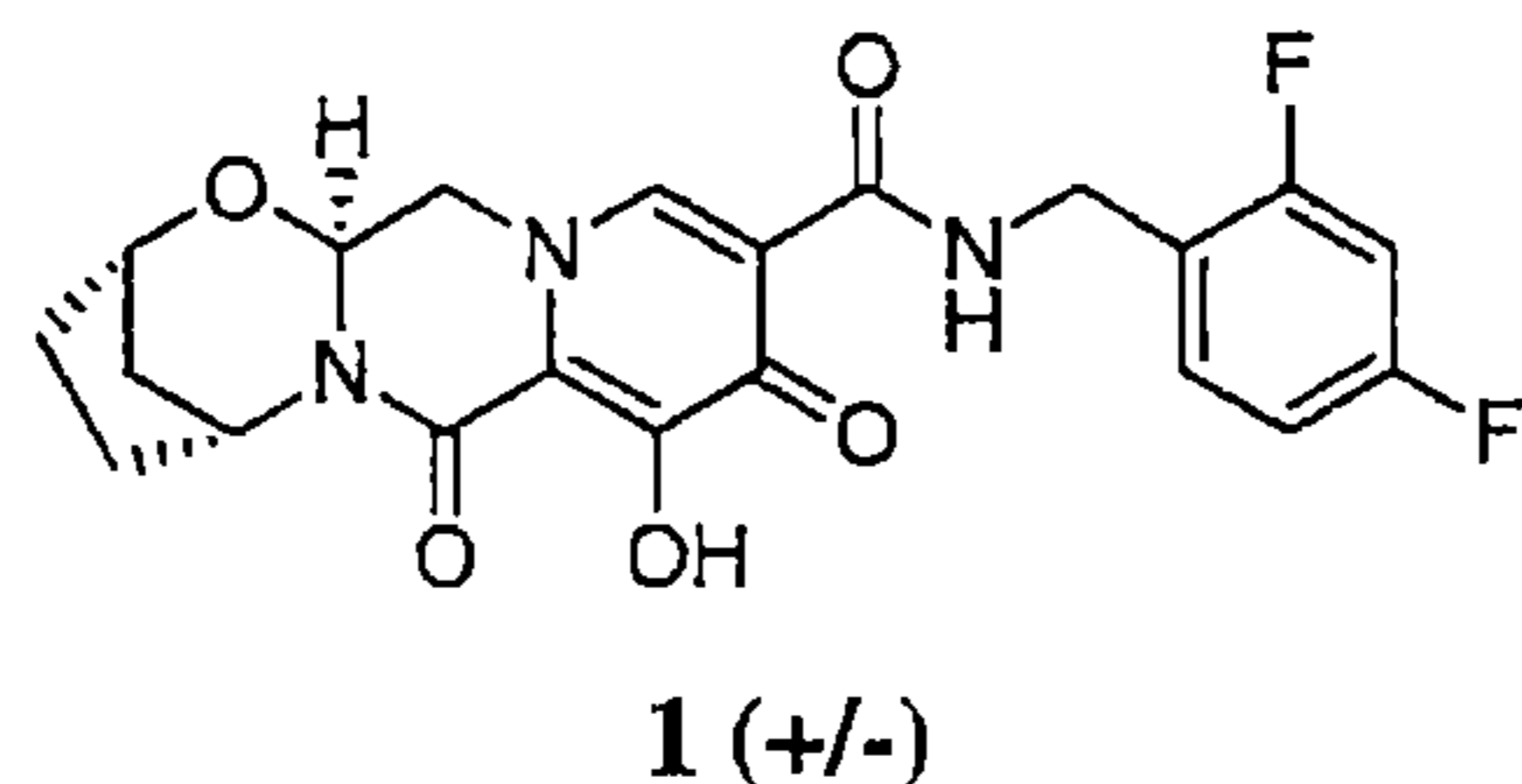
B1(如WO2012/018065中所述)係與二胺在回流條件下縮合以產生B2。將B2水解並藉由醯胺形成方法與胺偶合而一旦移除苯甲基保護基提供產物B3。

代表性化合物

實例1

化合物1的製備

N-(2,4-二氟苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺



步驟1

將1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧羰基)-4-側氧-1,4-二氫吡啶-3-甲酸(1-A, 0.300 g, 0.95 mmol), 如WO2011/119566 A1中所述製備, 從無水甲苯蒸發一次, 懸浮在乙腈(4 mL)中並用N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.329 mL, 1.90 mmol)、2,4-二氟苯甲胺(0.125 mL, 1.05 mmol)和HATU(0.433 g, 1.14 mmol)處理。將混合物攪拌10分鐘及濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上(10至60%乙酸乙酯: 二氯甲烷)純化殘餘物以提供化合物5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯, 1-B。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.22 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (d, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₀H₂₃F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值: 441.15; 發現值: 441.2。

步驟2

將在乙腈(0.9 mL)和乙酸(0.1 mL)中的5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(1-B, 0.106 g, 0.24 mmol)用甲磺酸(0.005 mL, 0.072 mmol)處理, 用黃色蓋子密封, 並加熱至70°C。16小時之後, 將混合物冷卻以提5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯, 1-C的粗製溶液。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₈H₁₉F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值: 413.12; 發現值: 413.1。

步驟3和4

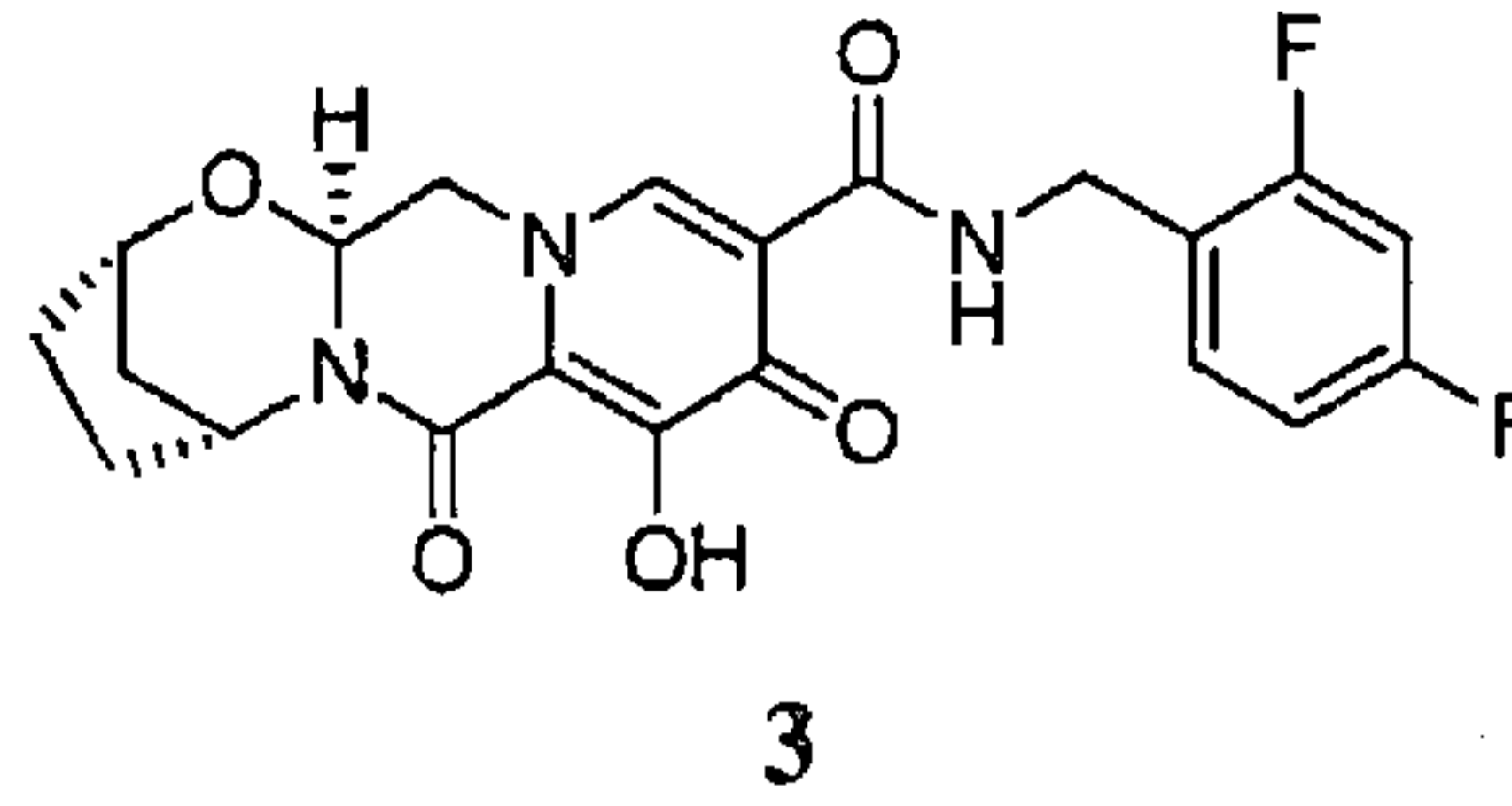
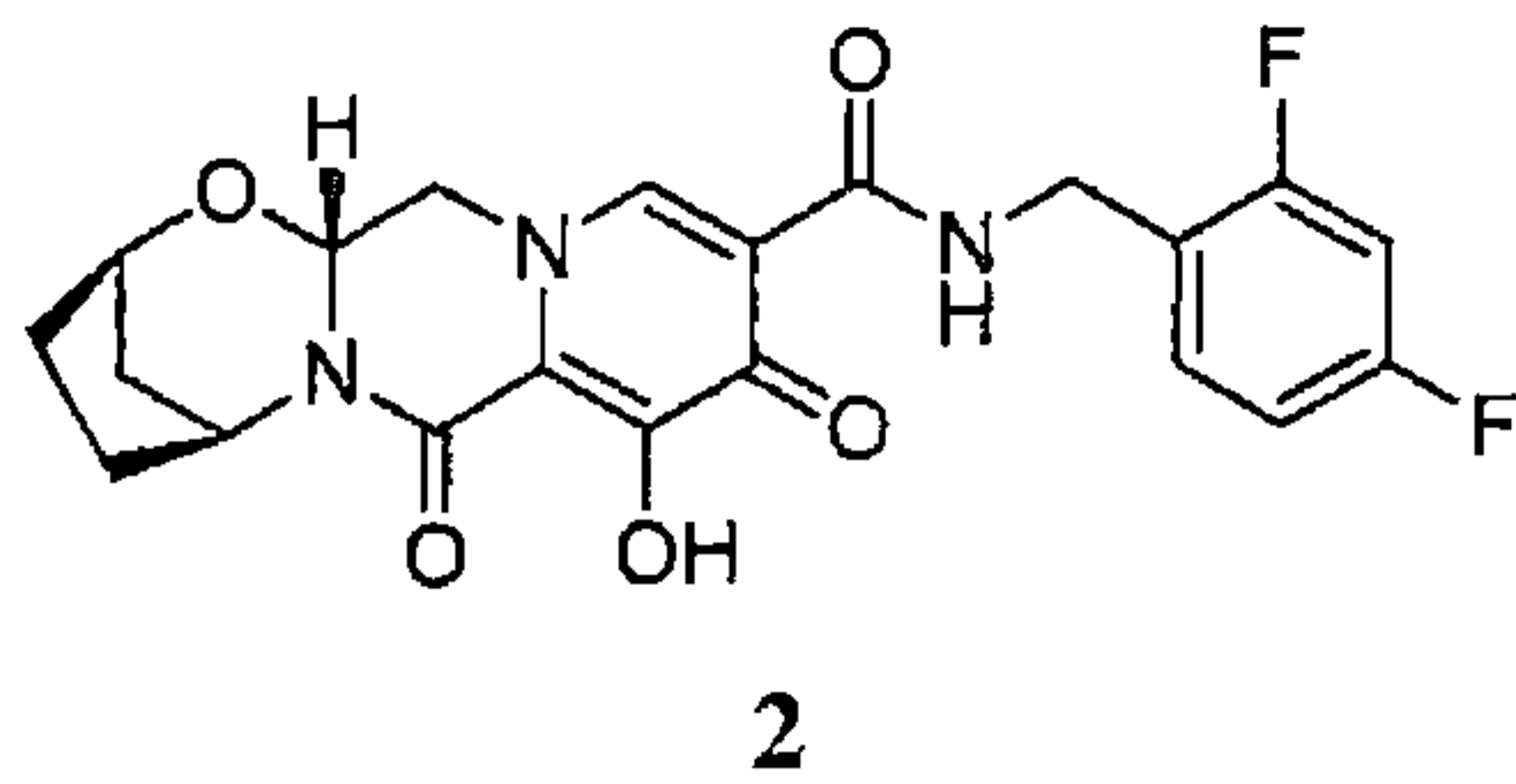
將5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側

氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(1-C, 0.65 mL之來自前述步驟之粗製混合物, 0.17 mmol)用乙腈(0.65 mL)和順-3-胺基環戊醇(0.06 mL)處理。將反應混合物密封並加熱至90°C。30分鐘之後, 將反應混合物冷卻並添加溴化鎂(0.063 g, 0.34 mmol)。將混合物重新密封並加熱至50°C。10分鐘之後, 將反應混合物分溶在二氯甲烷和鹽酸(0.2 M aq)之間。移除有機層及用二氯甲烷再次萃取水層。將合併之有機層經過硫酸鈉乾燥, 過濾及濃縮。Prep-HPLC純化(30-70%乙腈:水, 0.1% TFA)提供呈外消旋混合物之化合物1。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (br s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 2.5, 9.9 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.4 Hz), 1.93 (br s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz), 1.57 (dt, J = 12.2, 3.2 Hz)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₁H₂₀F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值: 432.14; 發現值: 432.2。

實例2和3

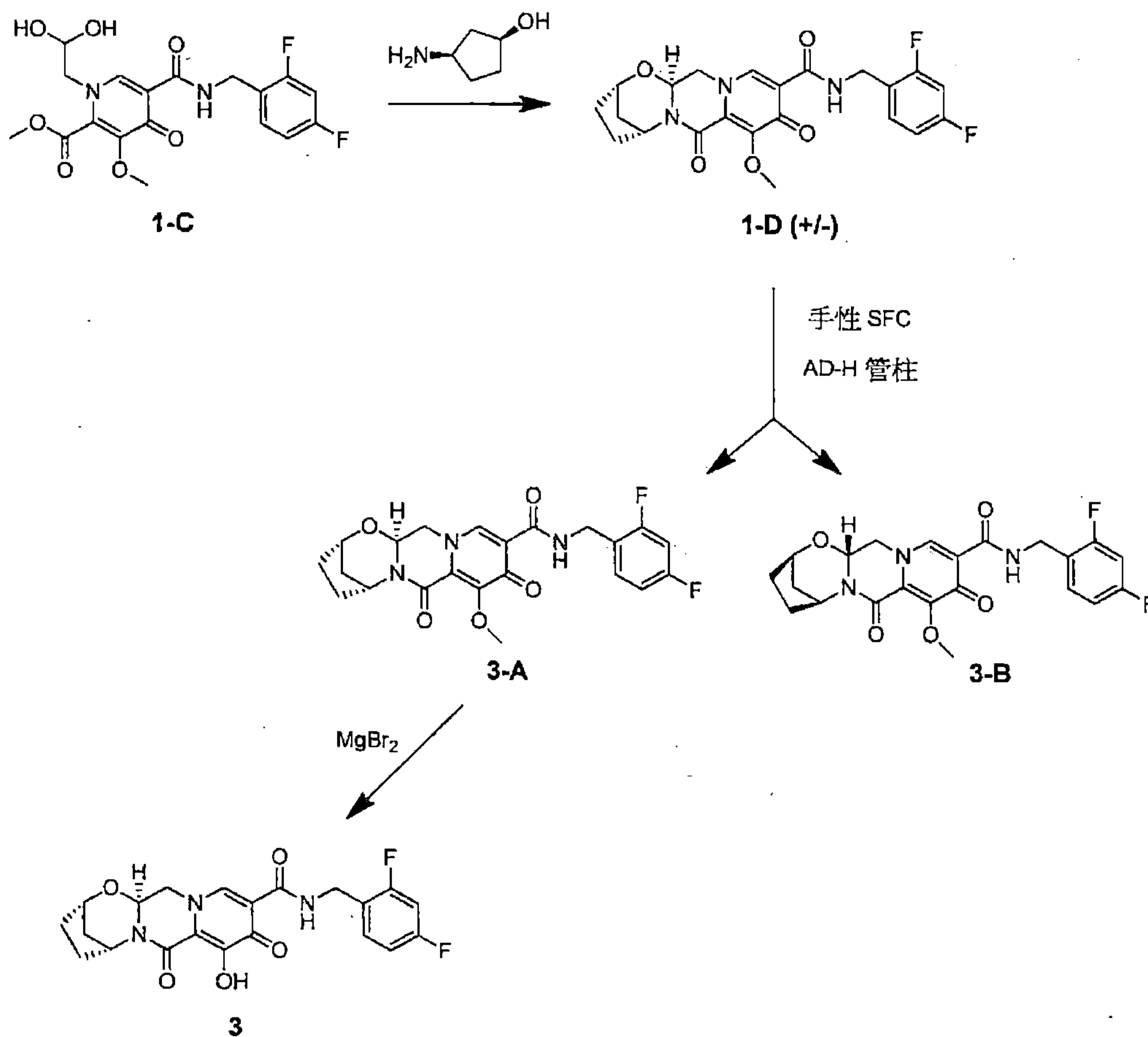
化合物2和3的製備

(2R,5S,13aR)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺(2)和(2S,5R,13aS)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺(3)



藉由使用 Chiralpak AS-H 與 100% 乙醇作為溶析液之手性 HPLC 分離化合物 1 (16 mg) 以提供富含鏡像異構物形式之化合物 2 和 3。關於化合物 2：LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₁H₂₀F₂N₃O₅ 之 [M+H]⁺ 計算值：432.14；發現值：432.2，手性 HPLC 滯留時間 = 4.50 分鐘 (Chiralpak AS-H，150×4.6 mm，1 mL/min EtOH)。關於化合物 3：LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₁H₂₀F₂N₃O₅ 之 [M+H]⁺ 計算值：432.14；發現值：432.2，手性 HPLC 滯留時間 = 6.84 分鐘 (Chiralpak AS-H，150×4.6 mm，1 mL/min EtOH)。¹H-NMR (400 MHz，DMSO-d₆) δ 12.45 (br s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (dt, J = 1.8 Hz, 8.7 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 5.09 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.4 Hz, 1H), 1.93 (br s, 4H), 1.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.57 (m, 1H)。

或者，如下製備化合物 3：



將5-(2,4-二氟苯基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(1-C, 1.2 mmol在含有0.026 mL甲磺酸之5 mL的9:1乙腈:乙酸中)用乙腈(5.0 mL)和順-3-胺基環戊醇(0.24 g, 2.4 mmol)處理。將反應混合物密封並加熱至90°C。30分鐘之後,將反應混合物冷卻,將用碳酸鉀(0.332 g, 2.4 mmol)處理,密封和再加熱至90°C。15分鐘之後,將混合物冷卻和分溶在二氯甲烷和鹽酸(0.2 M水溶液)之間。移除有機層及用二氯甲烷再次萃取水溶液。將合併之有機層經過硫酸鈉(無水)乾燥,過濾及濃縮。藉由急驟層析法純化殘餘物(在二氯甲烷中之0-8%乙醇(含有11%氫氧化銨飽和水溶液))以提供中間物1-D。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值: 446.15; 發現值: 446.2

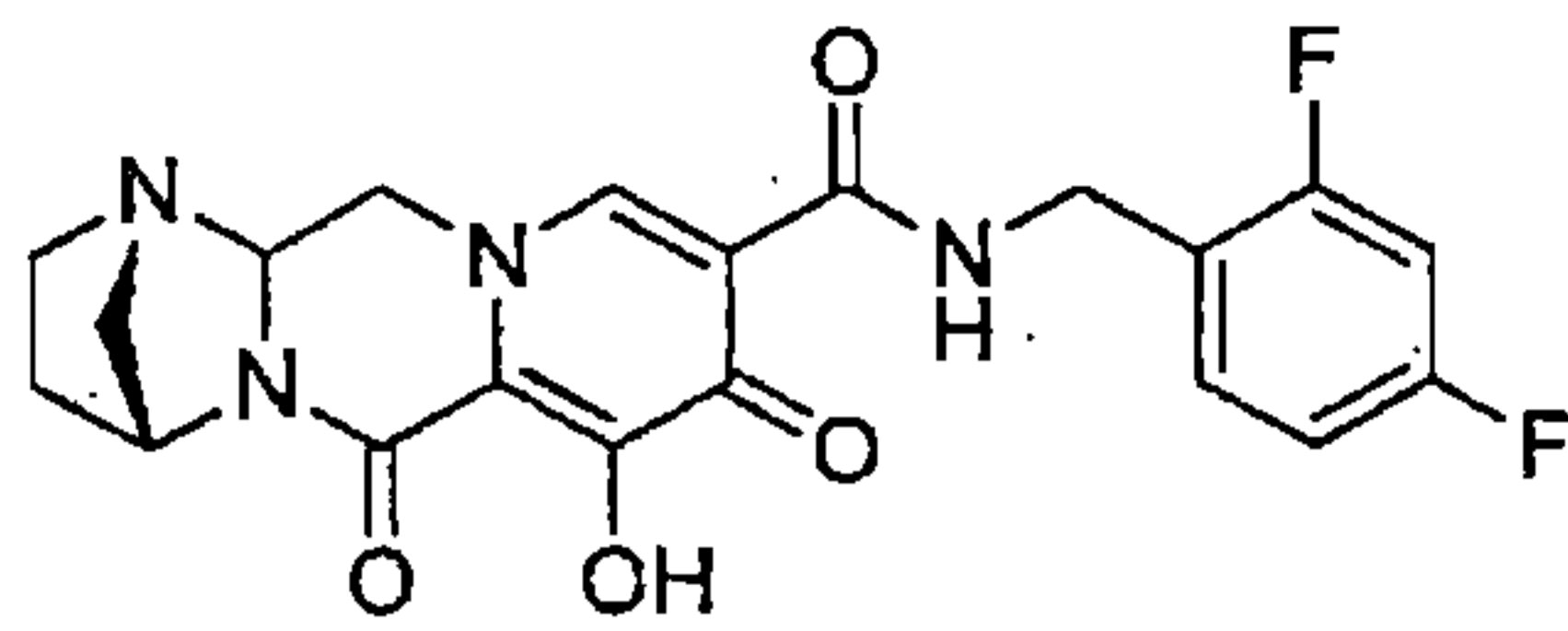
中間物1-D (270 mg)藉由使用在超臨界二氧化碳中的50% (1 : 1 甲醇 : 乙腈)作為溶析液之手性SFC在50 mm Chiralpak AD-H管柱上分離以提供富含鏡像構形式之中間物3-A (第一溶析峰)和3-B(第二溶析峰)。關於3-A : LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 446.15 ; 發現值 : 446.2。關於3-B : LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 446.15 ; 發現值 : 446.2。

將在乙腈(5 mL)中之中間物3-A (0.110 g, 0.247 mmol)分批用溴化鎂(0.091 g, 0.494 mmol)處理, 密封並加熱至50°C。10分鐘之後將混合物冷卻和分溶在二氯甲烷和鹽酸(0.2 M水溶液)之間。將有機層分離並用二氯甲烷再次萃取水溶液。將合併之有機層經過硫酸鈉乾燥, 過濾及濃縮。製備型HPLC(30-70%乙腈 : 水, 0.1% TFA)純化提供富含鏡像構形式之化合物3。手性HPLC滯留時間 = 6.51分鐘(Chiralpak AS-H, 150 × 4.6 mm, 1 mL/min EtOH)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 432.14 ; 發現值 : 432.2。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (br s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (dt, J = 1.8 Hz, 8.7 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 5.09 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.4 Hz, 1H), 1.93 (br s, 4H), 1.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.57 (m, 1H)。

實例4

化合物4的製備

(1S,4R)-N-(2,4-二氟苯甲基)-7-羥-6,8-二側氧-3,4,6,8,12,12a-六氫-2H-1,4-亞甲基吡啶并[1',2' : 4,5]吡啶并[1,2-a]嘓啶-9-甲醯胺



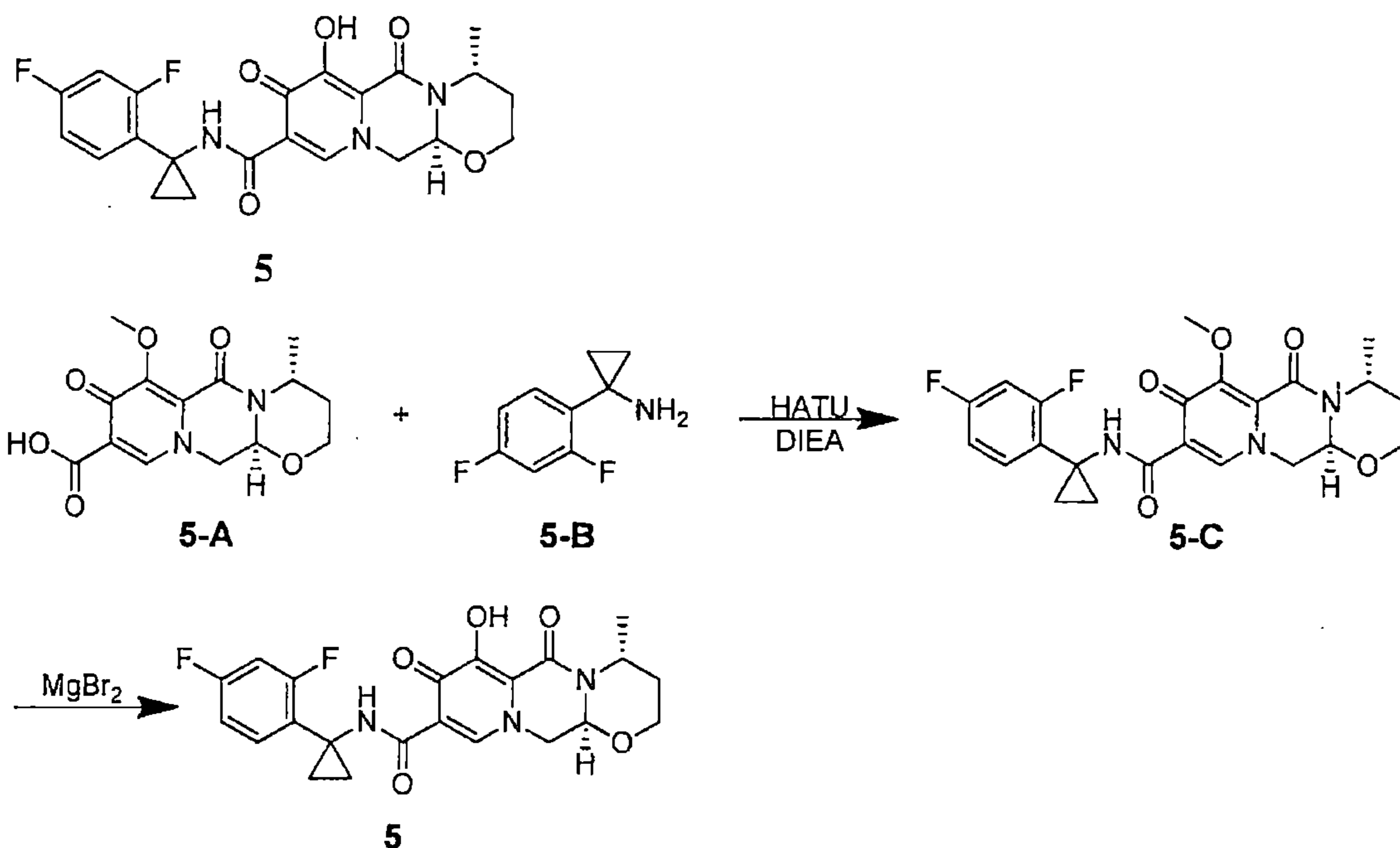
4

將5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(1-C, 0.12 mmol在含有0.002 mL甲磺酸之0.53 mL的9:1乙腈:乙酸中)用乙腈然後(R)-吡咯啉-3-胺(0.032 mL, 0.36 mmol)處理。將反應混合物加蓋且加熱至90°C經5.5小時。冷卻之後,將混合物分溶在二氯甲烷和碳酸氫鈉(1M水溶液)之間。將有機層分離用乙酸乙酯再萃取水溶液。將合併之有機層經過硫酸鈉(無水)乾燥,過濾及濃縮。將殘餘物溶解於乙腈(1 mL)中,用溴化鎂(0.022 g, 0.12 mmol)處理,加蓋且加熱至50°C經10分鐘。冷卻之後將混合物分溶在二氯甲烷和氯化銨(飽和)之間。將有機層分離並用二氯甲烷再次萃取水溶液。用HCl (aq)將水層調整至pH = 1並用二氯甲烷再次萃取。用NaOH (aq)將水溶液調整至pH = 3並用二氯甲烷再次萃取。將合併之有機層經過硫酸鈉乾燥,過濾,及濃縮。製備型HPLC純化(10-55%乙腈:水, 0.1% TFA)提供化合物4。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.42 (s, 1H), 7.42, (q, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 5.07 (br s, 1H), 4.73 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.51 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.4-3.0 (m, 3H), 2.76 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.15-2.0 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₀H₁₉F₂N₄O₄之[M+H]⁺計算值: 417.14;發現值: 417.2。

實例5

化合物5的製備

(4R,12aS)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基)-7-羥-4-甲基-6,8-二側氧-3,4,6,8,12,12a-六氫-2H-[1,3]噁吡啶并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

以類似於如WO2011/119566中所述之(3S,11aR)-6-甲氧基-3-甲基-5,7-二側氧-2,3,5,7,11,11a-六氫噁啶并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡啶-8-甲酸之方式，以(R)-3-胺基丁-1-醇取代(S)-2-胺基丙-1-醇製備(4R,12aS)-7-甲氧基-4-甲基-6,8-二側氧-3,4,6,8,12,12a-六氫-2H-[1,3]噁吡啶并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡啶-9-甲酸(中間物5-A)。WO2011/119566係以其全文引用方式合併於本文中。在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.1 mL, 0.574 mmol)時，將中間物5-A (24.8 mg, 0.080 mmol)、1-(2,4-二氟苯基)環丙胺HCl鹽(5-B, 21.9 mg, 0.107 mmol)和HATU(48 mg, 0.126 mmol)在 CH_2Cl_2 (2 mL)中的懸浮液在周圍溫度下攪拌。30分鐘之後，將反應混合物在用10%檸檬酸水溶液(x1)和 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(x1)洗滌之前，用乙酸乙酯稀釋。將水性部分用乙酸乙酯(x1)萃取之後，將

第 55 頁(發明說明書)

有機部分合併，乾燥(MgSO₄)，及濃縮。藉由使用己烷類、乙酸乙酯和在乙酸乙酯中之20%甲醇的combiflash (12g管柱)純化殘餘物以獲得(4R,12aS)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基)-7-甲氧基-4-甲基-6,8-二側氧-3,4,6,8,12,12a-六氫-2H-[1,3]噁吡并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡啶-9-甲醯胺，中間物5-C。LCMS-ESI⁺(m/z)：C₂₃H₂₄F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值：460.17；發現值460.2。

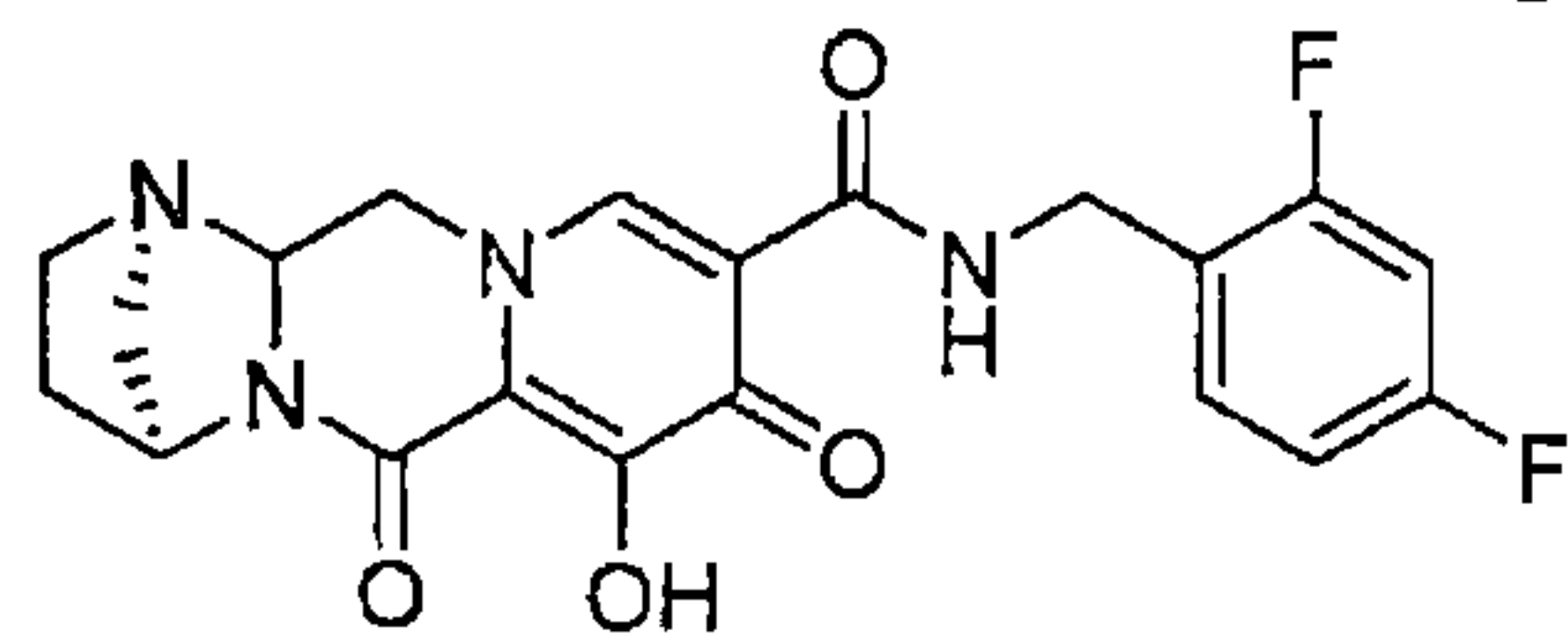
步驟2

將中間物5-C (39 mg, 0.080 mmol)和溴化鎂(42 mg, 0.2282 mmol)在乙腈(2 mL)中的懸浮液在50°C下攪拌。1小時之後，當添加1N HCl (2 mL)時，將反應混合物在0°C浴下攪拌。將所得混合物用水(~20 mL)稀釋之後，用二氯甲烷(x3)萃取產物並將合併之萃取物乾燥(MgSO₄)及濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以獲得(4R,12aS)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基)-7-羥-4-甲基-6,8-二側氧-3,4,6,8,12,12a-六氫-2H-[1,3]噁吡并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡啶-9-甲醯胺，化合物5，呈TFA鹽。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.72 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71-6.81 (m, 2H), 5.23 (dd, J = 5.6和4.4 Hz, 1H), 4.98 (br quint, J = ~6.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 13.6和4.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 13.6和5.6 Hz, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.55 (br dd, J = 13.8和1.8 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.31 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376.1 MHz, CDCl₃) δ -76.38 (s, 3F), -111.69 ~ -111.645 (m, 2F)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值：446.15；發現值：446.2。

實例6

化合物6的製備

(1R,4S)-N-(2,4-二氟苯甲基)-7-羥-6,8-二側氧-3,4,6,8,12,12a-六氫-2H-1,4-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-甲醯胺



6

將5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(1-C, 0.100 g, 0.243 mmol)、(S)-吡咯啶-3-胺(0.043 mL, 0.485 mmol)和碳酸鉀(0.067 g, 0.485 mmol)懸浮在乙腈(1.9 mL)和乙酸(0.1 mL)中並加熱至90°C經1.5小時。冷卻之後，將混合物用溴化鎂(0.090 g)處理並加熱至50°C經30分鐘。冷卻之後，將混合物分溶在二氯甲烷和0.2 M HCl之間。將有機層分離並用二氯甲烷再次萃取水溶液。將合併之有機層經過硫酸鈉(無水)乾燥，過濾及濃縮。製備型HPLC純化(25-50%乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物6。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 1H), 7.31-7.15 (m, 1H), 7.14-6.97 (m, 1H), 4.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.99-2.76 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₀H₁₉F₂N₄O₄之[M+H]⁺計算值：417.14；發現值：417.2。

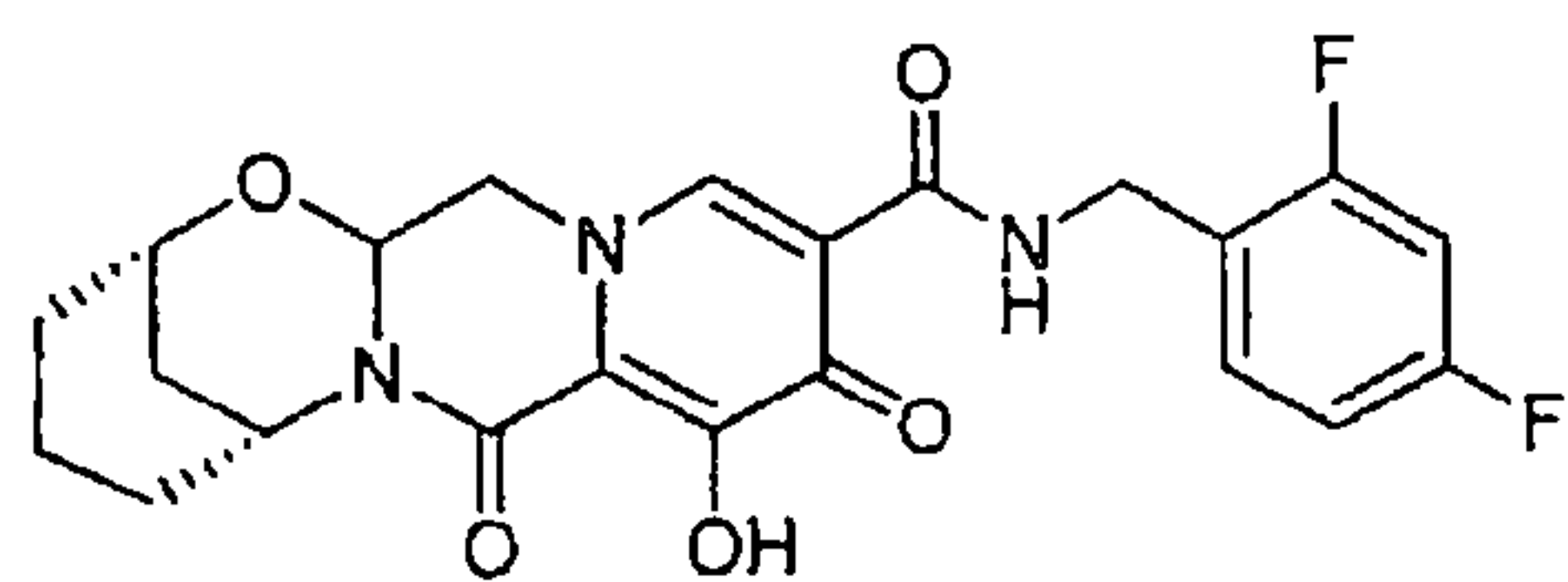
實例7

化合物7的製備

(2S,6R)-N-(2,4-二氟苯甲基)-9-羥-8,10-二側氧-3,4,5,6,8,10,14,14a-八氫-2H-2,6-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-

第 57 頁(發明說明書)

b)[[1,3]二噁吡嗪(dioxazocine)-11-甲醯胺



7

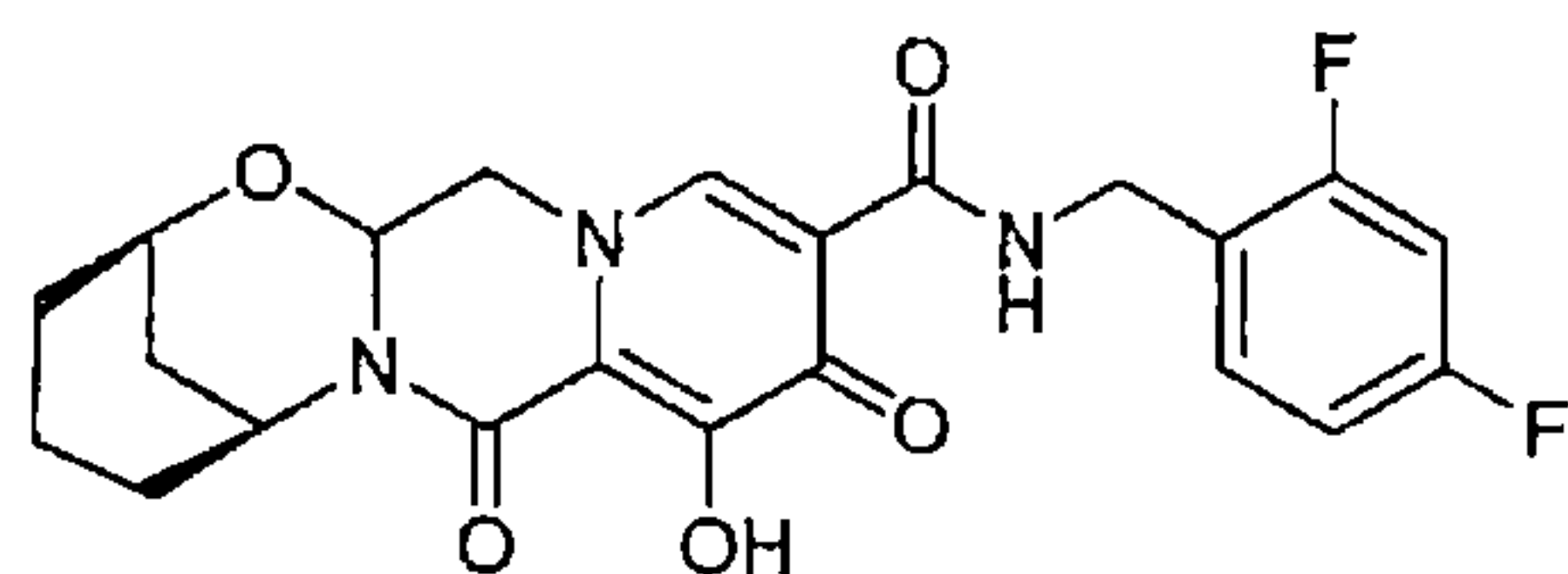
將5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(1-C, 0.050 g, 0.121 mmol)、(1S,3R)-3-胺基環己醇(0.028 g, 0.243 mmol)和碳酸鉀(0.034 g, 0.243 mmol)懸浮在乙腈(0.95 mL)中並加熱至90°C經0.5小時。冷卻之後，添加乙酸(0.050 mL)並將混合物再加熱至90°C經2h。冷卻之後將混合物用溴化鎂(0.044 g)處理並加熱至50°C經1小時。冷卻之後，添加第二部分溴化鎂(0.044 g)並將混合物再加熱至50°C經15分鐘。冷卻之後，將混合物分溶在二氯甲烷和0.2 M HCl之間。將有機層分離並用二氯甲烷再次萃取水溶液。將合併之有機層經過硫酸鈉(無水)乾燥，過濾及濃縮。製備型HPLC純化(40-80%乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物7。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 10.36 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 1H), 7.31-7.13 (m, 1H), 7.13-6.97 (m, 1H), 5.56 (dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 12.7, 4.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 12.5, 10.2$ Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.98-1.63 (m, 4H), 1.57-1.30 (m, 3H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值 : 446.15 ; 發現值 : 446.2。

實例8

化合物8的製備

(2R,6S)-N-(2,4-二氟苯基)-9-羥-8,10-二側氧-3,4,5,6,8,10,14,14a-八氫-2H-2,6-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]噁吡啶(oxazocine)-11-甲醯胺



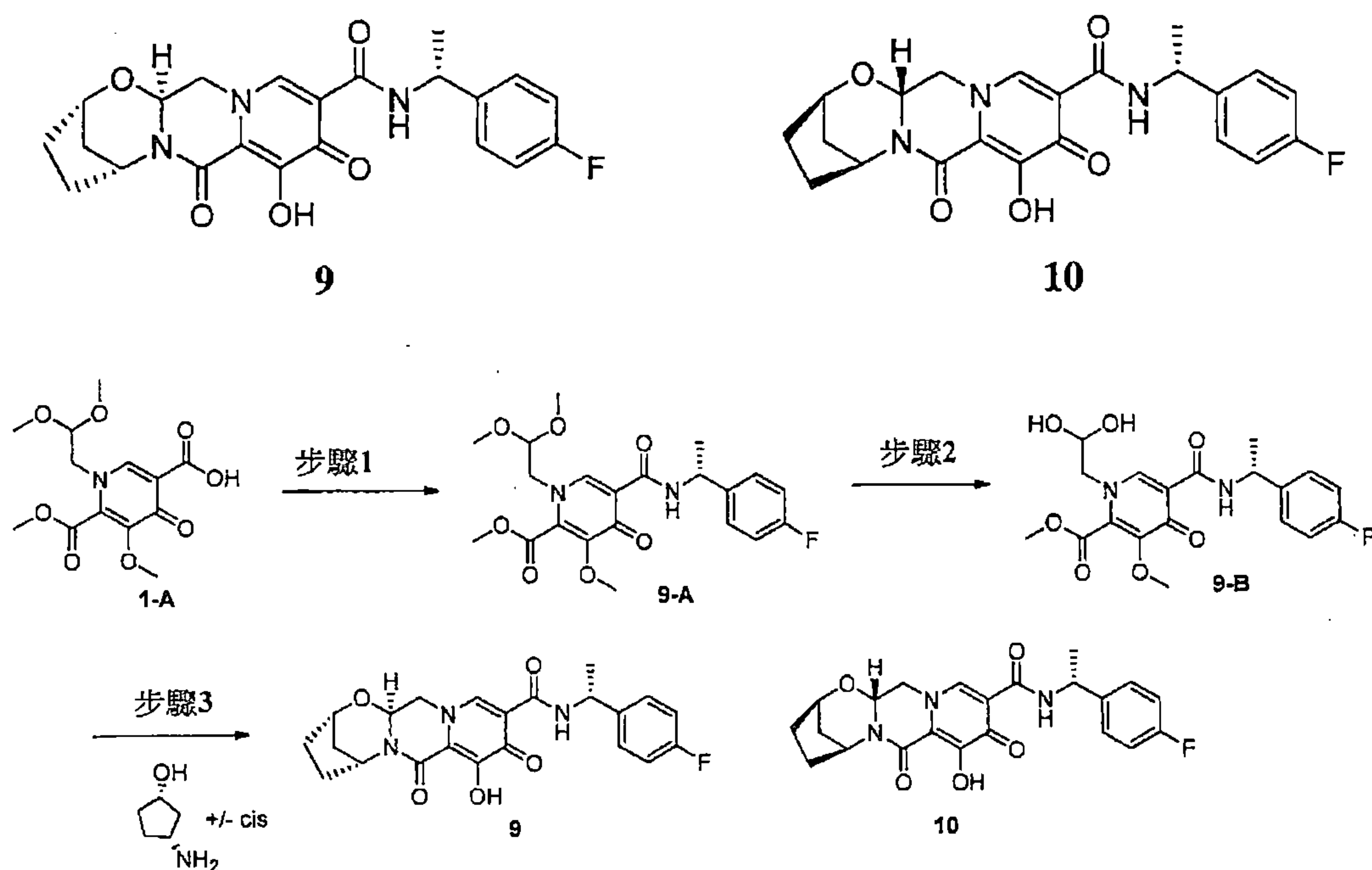
8

化合物8係以類似於化合物7的方式使用(1R,3S)-3-胺基環己醇代替(1S,3R)-3-胺基環己醇製備。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 10.36 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.48-7.30 (m, 1H), 7.23 (td, J = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 12.6, 10.0 Hz, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.00-1.64 (m, 4H), 1.58-1.30 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 446.15 ; 發現值 : 446.2。

實例9和10

化合物9和10的製備

(2S,5R,13aS)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮吡啶-10-甲醯胺 9和(2R,5S,13aR)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮吡啶-10-甲醯胺 10



步驟1

將1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧羰基)-4-側氧-1,4-二氫吡啶-3-甲酸(1-A, 0.500 g, 1.59 mmol)懸浮於乙腈(6 mL)中並用N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.550 mL, 3.17 mmol)、(R)-1-(4-氟苯基)乙胺(0.242 mg, 1.74 mmol)和HATU(0.661 g, 1.74 mmol)處理。將反應混合物攪拌2小時且分溶在乙酸乙酯和水之間。將有機層分離並用HCl(10% aq)、碳酸氫鈉(1M aq)洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮以提供粗製1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸(R)-甲酯，其在未經純化下使用於下個步驟中：LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₁H₂₆FN₂O₇ 之 [M+H]⁺ 計算值：437.17；發現值：437.1。

步驟2

將1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸(R)-甲酯懸浮於乙腈(5.7 mL)和乙酸(0.6 mL)中並用甲烷磺酸(0.031 mL, 0.477 mmol)處理。將混合物加蓋且

加熱至75°C。7h之後，將混合物冷卻且在未經純化下使用於下個步驟中：LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₁₉H₂₂FN₂O₇之[M+H]⁺計算值：409.14；發現值：409.0。

步驟3

將1-(2,2-二羥乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸(R)-甲酯(3.6 mL的來自步驟2之粗製混合物，0.8 mmol)用乙腈(3.6 mL)稀釋並用順-3-胺基環戊醇，HCl鹽(0.219 g，1.6 mmol)和碳酸鉀(0.276 g，2.0 mmol)處理。將混合物加蓋且加熱至90°C。20分鐘之後，將反應混合物冷卻和分溶在二氯甲烷和HCl(0.2 M aq)之間。將該等層分離及用二氯甲烷再次萃取水層。將合併之有機層用小量乙腈處理，經過硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。

將殘餘物懸浮在乙腈(4 mL)中並用溴化鎂(0.177 g)處理。將混合物加蓋並加熱至50°C。10分鐘之後，將反應混合物冷卻和分溶在二氯甲烷和HCl(0.2 M aq)之間。將該等層分離並用二氯甲烷再次萃取水層。將合併之有機層經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上(0-8%乙醇：DCM)純化殘餘物以提供所要 9和10之非鏡像異構物混合物。

藉由使用Chiralpak AD-H 與100%乙醇作為溶析液之手性HPLC將混合物分離以提供富含鏡像異構物形式之化合物9和10：

關於化合物9：LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₂H₂₃FN₃O₅之[M+H]⁺計算值：428.16；發現值：428.1。手性HPLC滯留時間 = 10.177分鐘(Chiralpak AD-H，150×4.6 mm，1 mL/min EtOH)。¹H-NMR (400 MHz，DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 10.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (s,

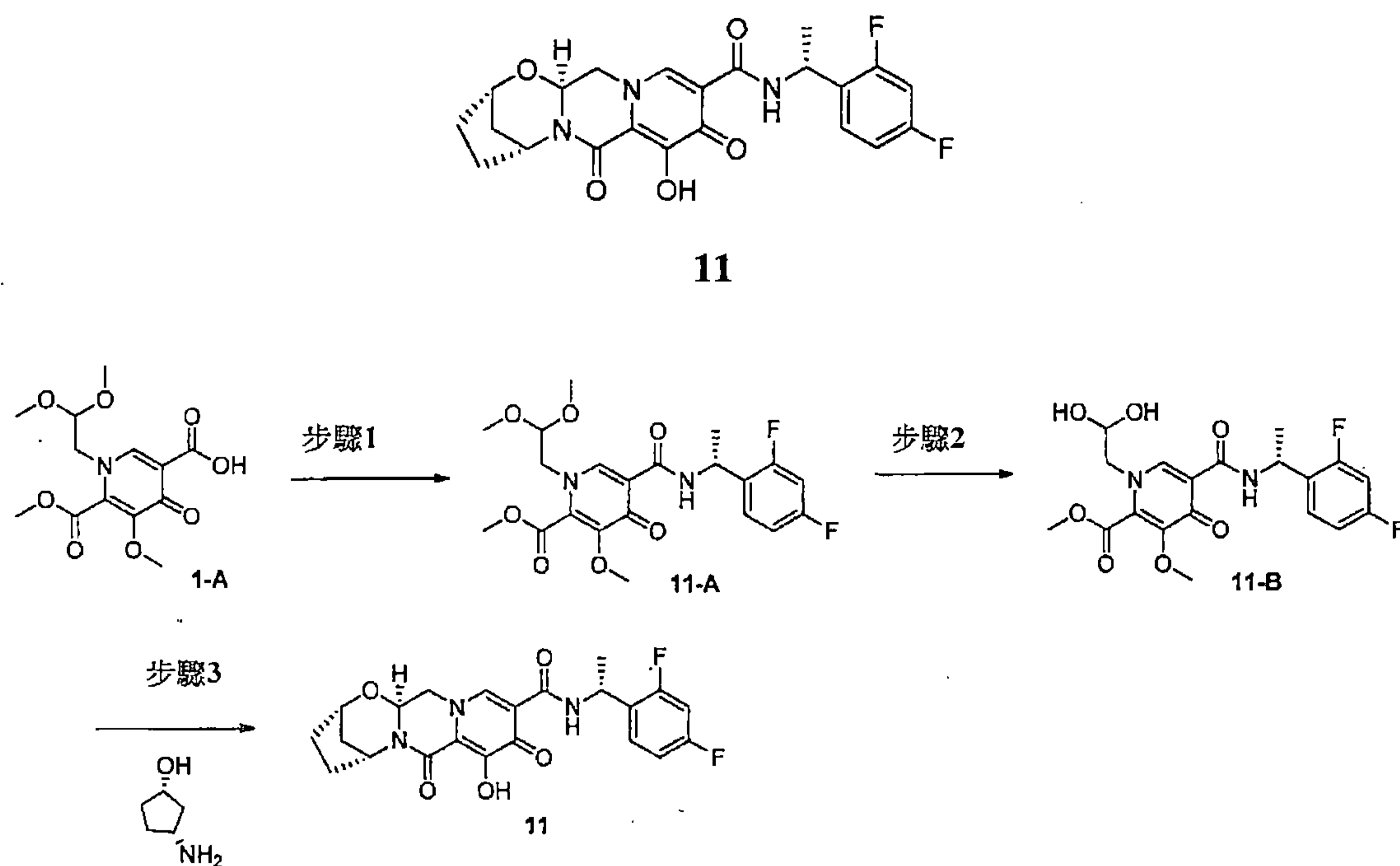
1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.44 (dd, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 2H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

關於化合物10：LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₂H₂₃FN₃O₅之[M+H]⁺計算值：428.16；發現值：428.1。手性HPLC滯留時間 = 14.061分鐘 (Chiralpak AD-H, 150×4.6 mm, 1 mL/min EtOH)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 10.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.42 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 5.18-5.02 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.02 (dd, J = 12.7, 9.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.57 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例11

化合物11的製備

(2S,5R,13aS)-N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



步驟1

將1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧羰基)-4-側氧-1,4-二氫吡啶-3-甲酸(1-A, 0.315 g, 1.00 mmol)懸浮於乙腈(4 mL)中並用N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.348 mL, 2.00 mmol)、(R)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺HCl鹽(0.213 mg, 1.10 mmol)和HATU(0.418 g, 1.10 mmol)處理。將反應混合物攪拌1小時並分溶在二氯甲烷和HCl(10% aq)之間。將有機層分離並用碳酸氫鈉(1M aq)洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮以提供粗製5-(1-(2,4-二氟苯基)乙基胺甲醯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸(R)-甲酯，其在未經純化下使用於下個步驟中。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₁H₂₅F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值: 455.16; 發現值: 455.1。

步驟2

將5-(1-(2,4-二氟苯基)乙基胺甲醯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸(R)-甲酯懸浮於乙腈(3.6 mL)和乙酸

(0.4 mL)中並用甲烷磺酸(0.020 mL)處理。將混合物加蓋且加熱至75 °C。16小時之後，將粗製混合物冷卻並在未經純化下使用於下個步驟中。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₉H₂₁F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值 : 427.13 ; 發現值 : 427.1。

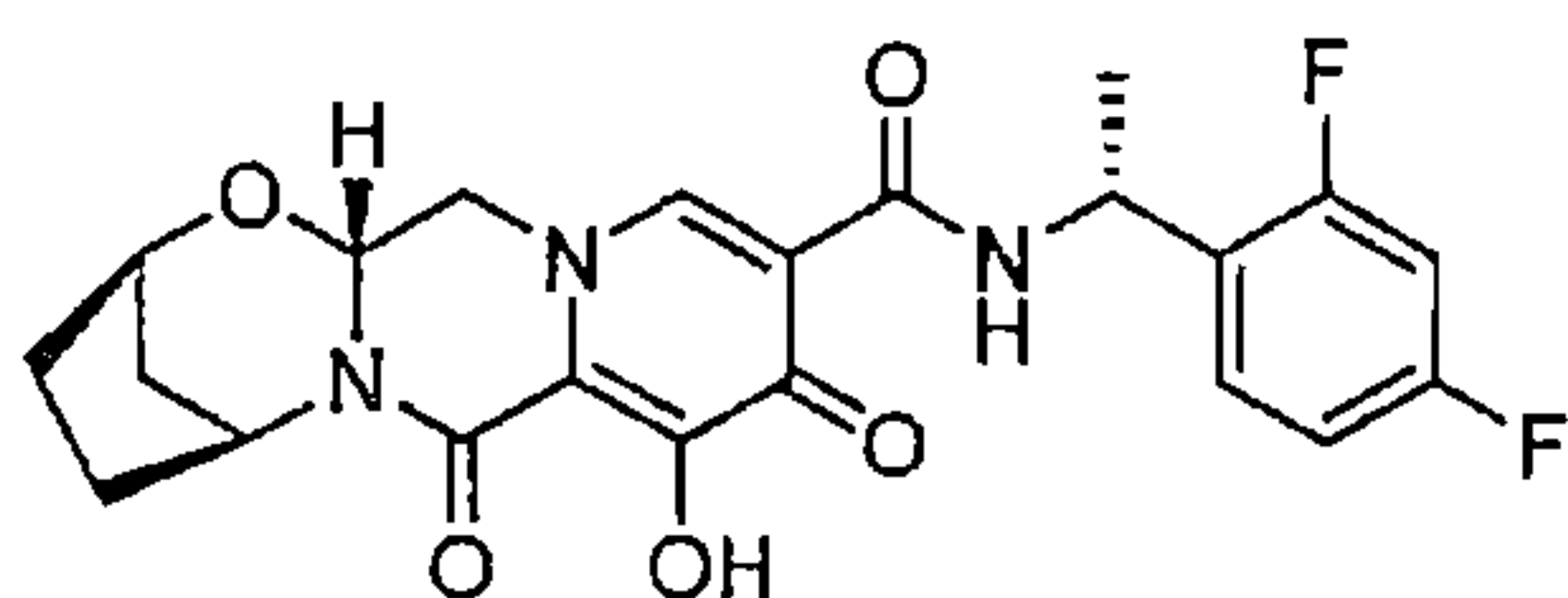
步驟3

將5-(1-(2,4-二氟苯基)乙基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸(R)-甲酯(來自步驟2之粗製混合物的一半，約0.5 mmol)用乙腈(2.5 mL)稀釋並用(1S,3R)-3-胺基環戊醇(0.110 g, 1.09 mmol)和碳酸鉀(0.069 g, 0.50 mmol)處理。將混合物加蓋且加熱至90 °C。15分鐘之後，將反應混合物冷卻並添加溴化鎂(0.184 g)。將反應混合物加熱至50 °C。10分鐘之後，將混合物冷卻並用另一部分的溴化鎂(0.184 g)處理。將反應混合物再加熱至50 °C並攪拌10分鐘。冷卻之後，將混合物分溶在二氯甲烷和HCl (0.2 M aq)之間。將該等層分離及用二氯甲烷再次萃取水層。將合併之有機層經過硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。製備型HPLC純化(30-60%乙腈 : 水, 0.1% TFA)提供所要化合物11。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 446.15 ; 發現值 : 446.1。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 10.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29-7.12 (m, 1H), 7.13-6.93 (m, 1H), 5.44 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (p, J = 7.3, 6.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 13.1, 9.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例12

化合物12的製備

(2R,5S,13aR)-N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



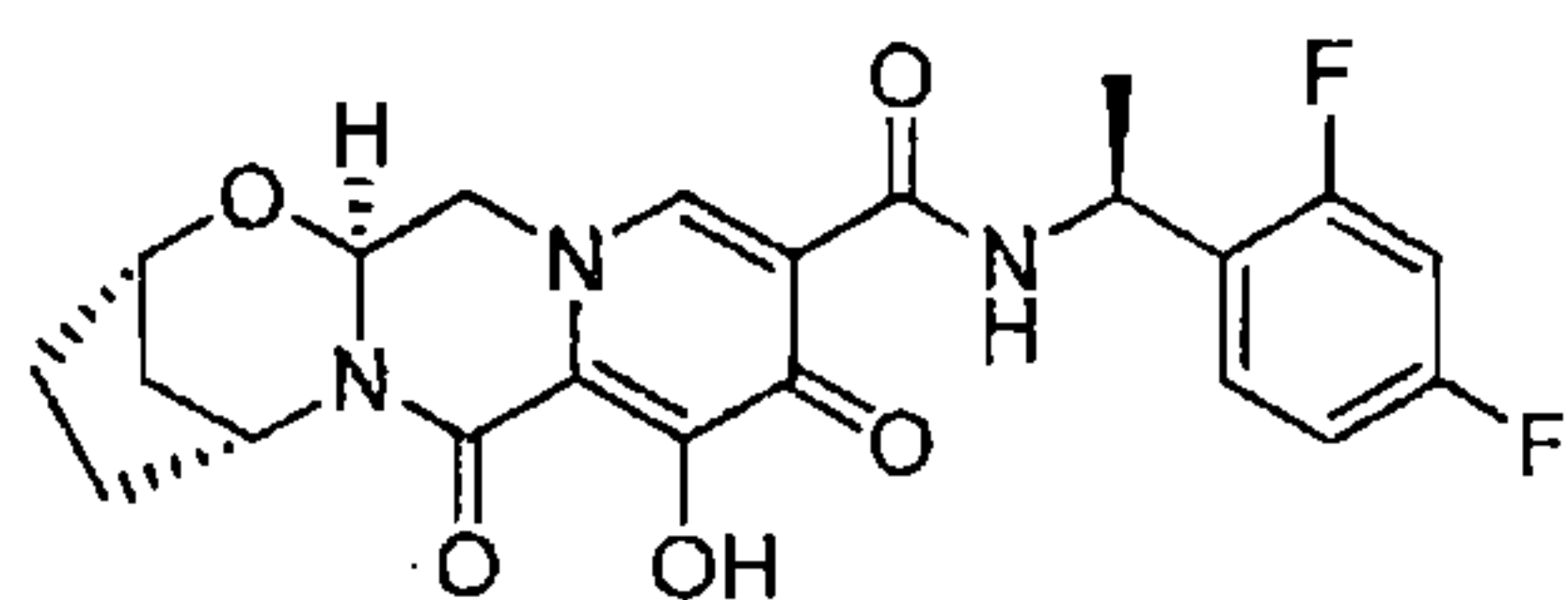
12

化合物12係以類似於化合物11的方式使用(1R,3S)-3-胺基環戊醇代替(1S,3R)-3-胺基環戊醇製備。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.43 (s, 1H), 10.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 1H), 7.11-6.97 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 5.35-5.20 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.65 (dd, J = 13.1, 3.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 12.8, 9.5 Hz, 1H), 1.92 (s, 4H), 1.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂F₂N₃O₅ 之 [M+H]⁺ 計算值 : 446.15 ; 發現值 : 446.1。

實例13

化合物13的製備

(2S,5R,13aS)-N-((S)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



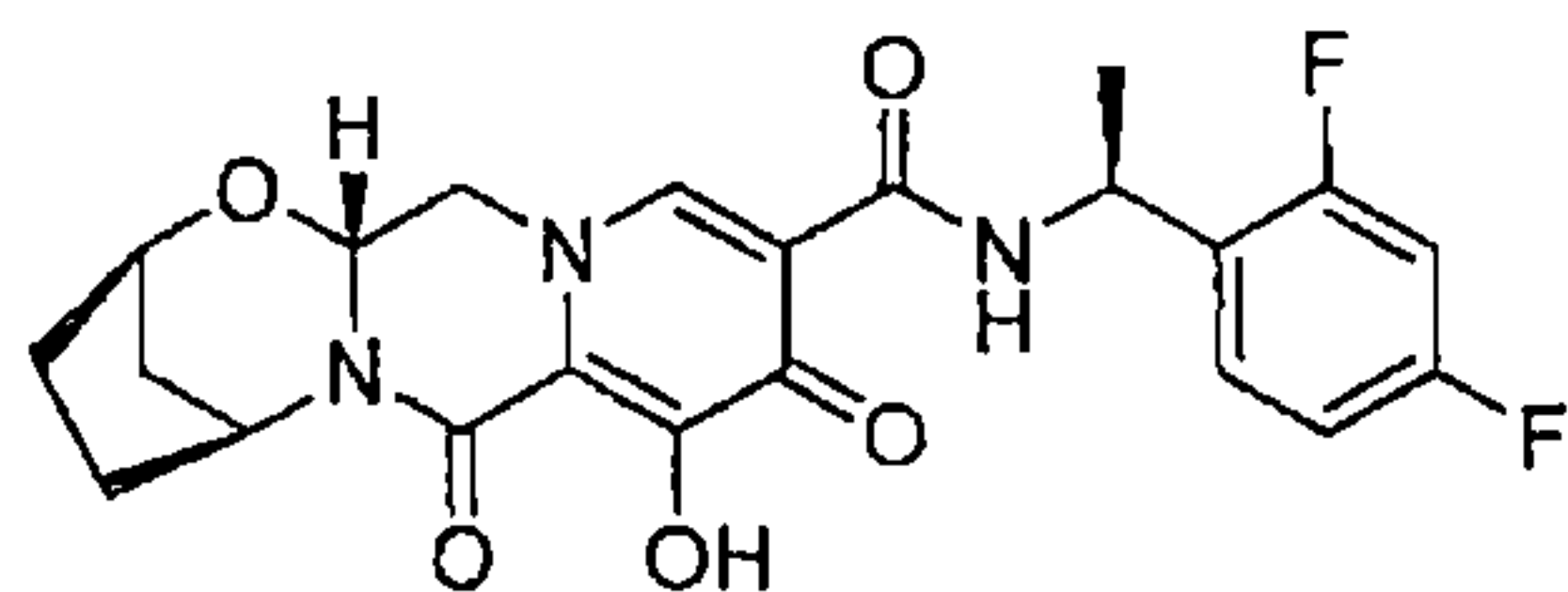
13

化合物13係以類似於化合物11的方式使用(S)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺代替(R)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺，且只使用單一部分的溴化鎂(0.184 g)製備。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 10.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32-7.14 (m, 1H), 7.05 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 5.29 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.65 (dd, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.8 Hz, 1H), 1.92 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值：446.15；發現值：446.2。

實例14

化合物14的製備

(2R,5S,13aR)-N-((S)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



14

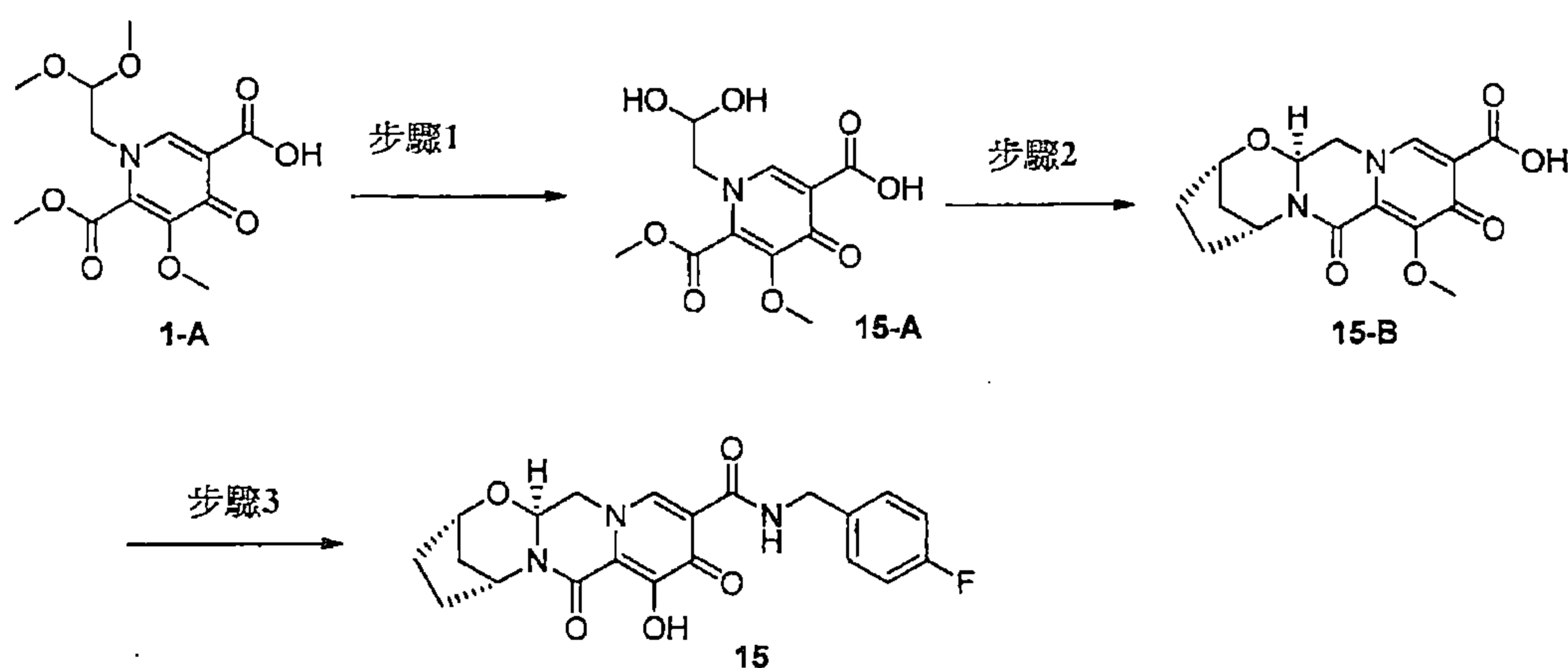
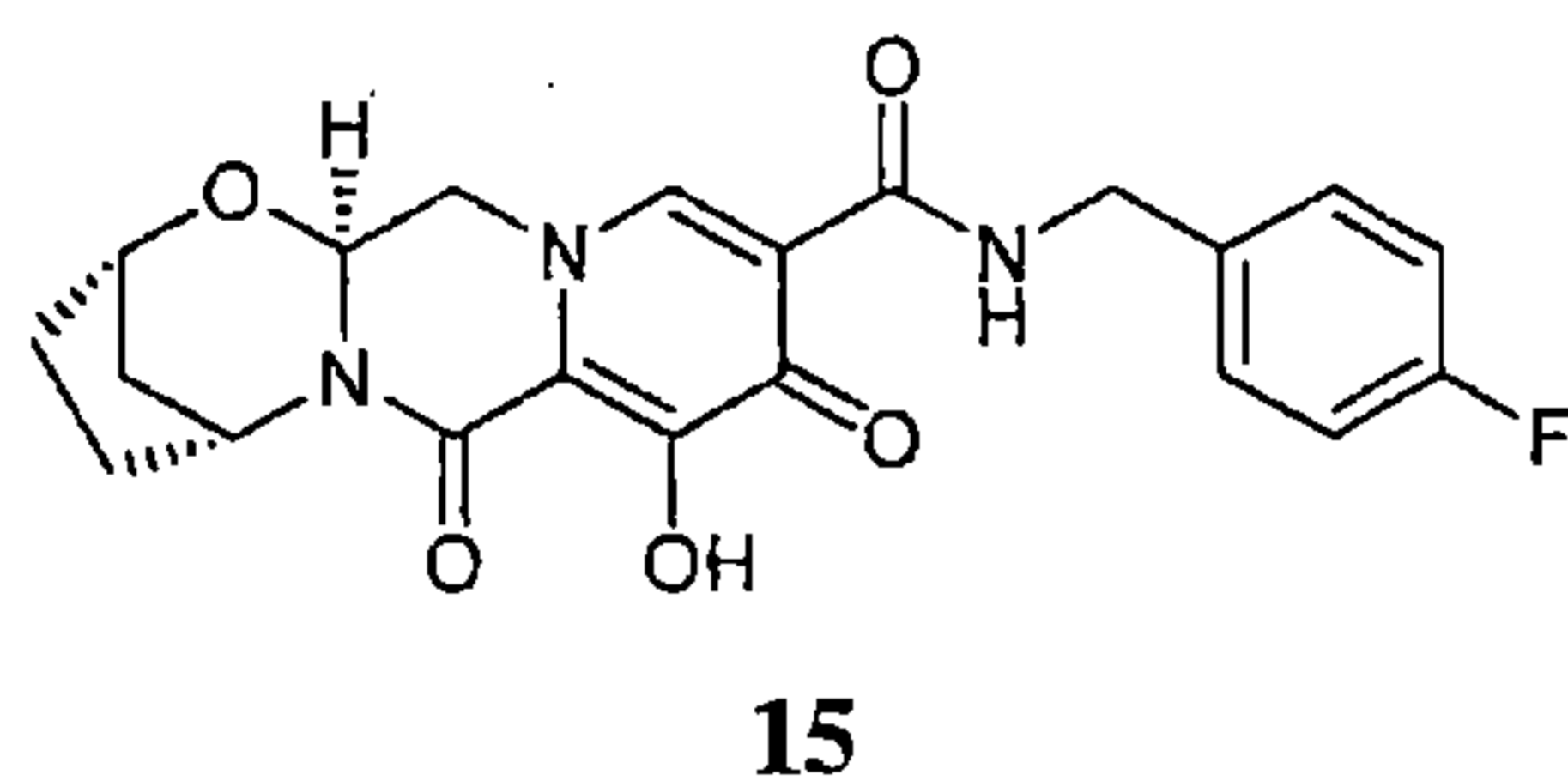
化合物14係以類似於化合物11的方式使用(S)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺代替(R)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺和使用(1R,3S)-3-胺基環戊醇代替(1S,3R)-3-胺基環戊醇製備。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s,

1H), 10.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1H), 5.28 (p, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.66 (dd, $J = 12.9, 4.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.99 (dd, $J = 12.5, 9.6$ Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.56 (dt, $J = 13.0, 3.3$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 446.15 ; 發現值 : 446.1。

實例 15

化合物 15 的製備

(2S,5R,13aS)-N-(4-氟苯甲基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



步驟 1

將懸浮在乙腈(36 mL)和乙酸(4 mL)中的1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-

甲氧基-6-(甲氧羰基)-4-側氧-1,4-二氫吡啶-3-甲酸(1-A, 3.15 g, 10.0 mmol)用甲烷磺酸(0.195 mL)處理。混合物加熱至75°C。7小時之後，將粗製混合物冷卻和儲存於-10°C經三天。將粗製混合物再加熱至75°C經2小時，冷卻，在未經純化下使用於下個步驟中。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₉H₂₁F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值：288.07；發現值：288.1。

步驟2

將粗製1-(2,2-二羥乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧羰基)-4-側氧-1,4-二氫吡啶-3-甲酸(16.8 mL的來自步驟1之粗製混合物，約4 mmol)與(1S,3R)-3-胺基環戊醇(0.809 g, 8 mmol)合併，用乙腈(16.8 mL)稀釋，並用碳酸鉀(0.553 g, 4 mmol)處理。將反應混合物加熱至85°C，攪拌15分鐘，冷卻至周圍溫度且攪拌另16小時。添加HCl(50 mL, 0.2M aq)及用二氯甲烷萃取三次透明黃色溶液。將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮加至黃色固體。從二氯甲烷/己烷類沈澱此粗製材料以提供呈淺米色粉末之所要中間物15-B。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 5.42 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.72 (dd, J = 13.0, 3.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 12.5, 9.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₅H₁₇N₂O₆之[M+H]⁺計算值：321.11；發現值：321.2。

步驟3

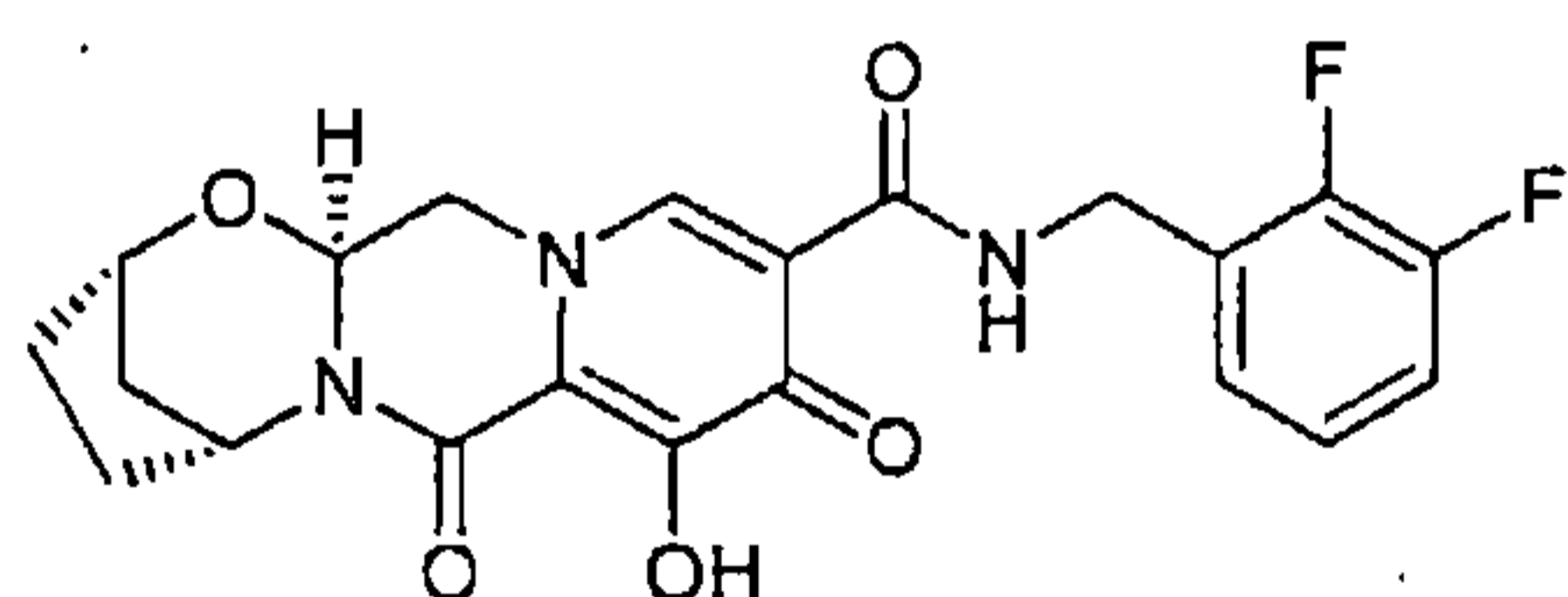
將中間物15-B (0.040 g, 0.125 mmol)和(4-氟苯基)甲胺(0.017 g, 0.137 mmol)懸浮在乙腈(1 mL)中及用N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.033 mL, 0.187 mmol)和HATU(0.052 g, 0.137 mmol)處

理。攪拌30分鐘之後，將反應混合物用溴化鎂(0.046 g, 0.25 mmol)處理並加熱至50°C。10分鐘之後，將反應混合物冷卻並用HCl(2 mL, 10% aq)處理。數分鐘之後，將沈澱物過濾並用HCl(10% aq)和水洗滌。沈澱物之製備型HPLC純化(20-65%乙腈：水，0.1% TFA)提供所要化合物15。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 10.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 2H), 5.43 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.58-4.42 (m, 3H), 4.02 (dd, J = 12.7, 9.6 Hz, 1H), 1.92 (s, 5H), 1.83 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₁FN₃O₅之[M+H]⁺計算值：414.15；發現值：414.2。

實例16

化合物16的製備

(2S,5R,13aS)-N-(2,3-二氟苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺



16

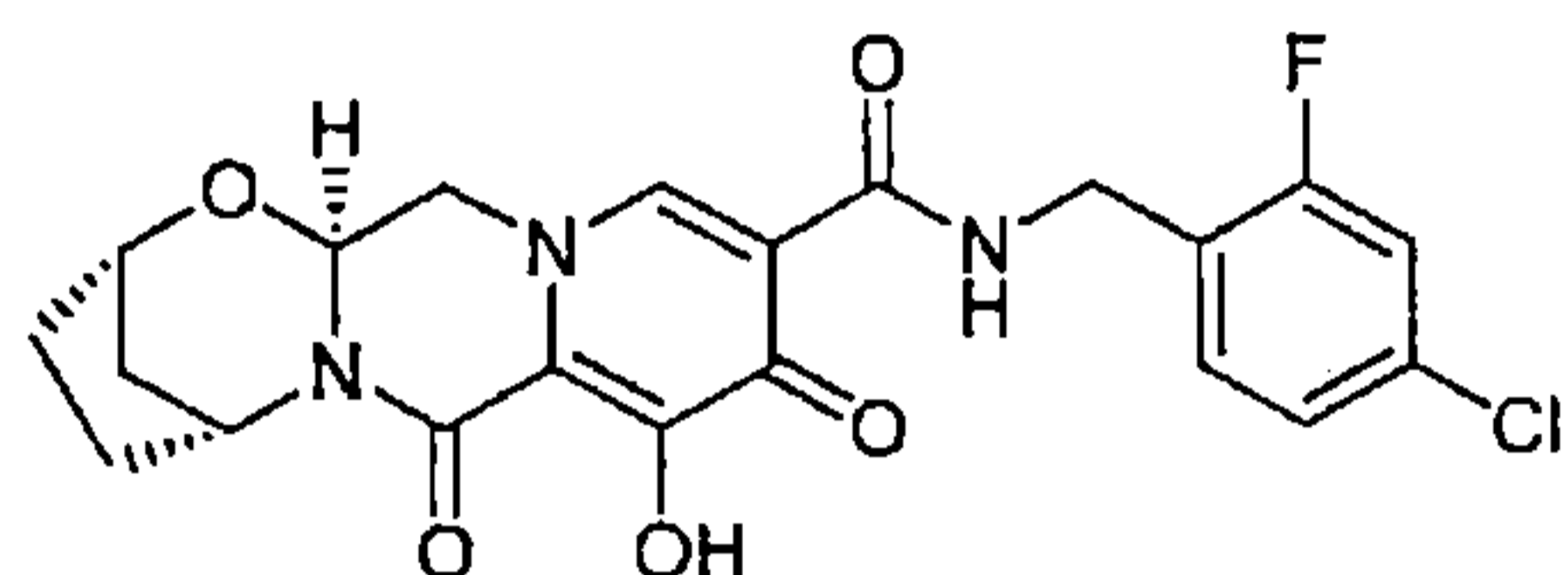
化合物16係以類似於化合物15的方式使用(2,3-二氟苯基)甲胺代替(4-氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 10.41 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.43-7.25 (m, 1H), 7.25-7.05 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.68 (dd, J =

12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 3H), 4.02 (dd, $J = 12.7, 9.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.57 (dt, $J = 11.5, 3.0$ Hz, 1H)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 432.14 ; 發現值 : 432.2。

實例17

化合物17的製備

(2S,5R,13aS)-N-(4-氯-2-氟苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺



17

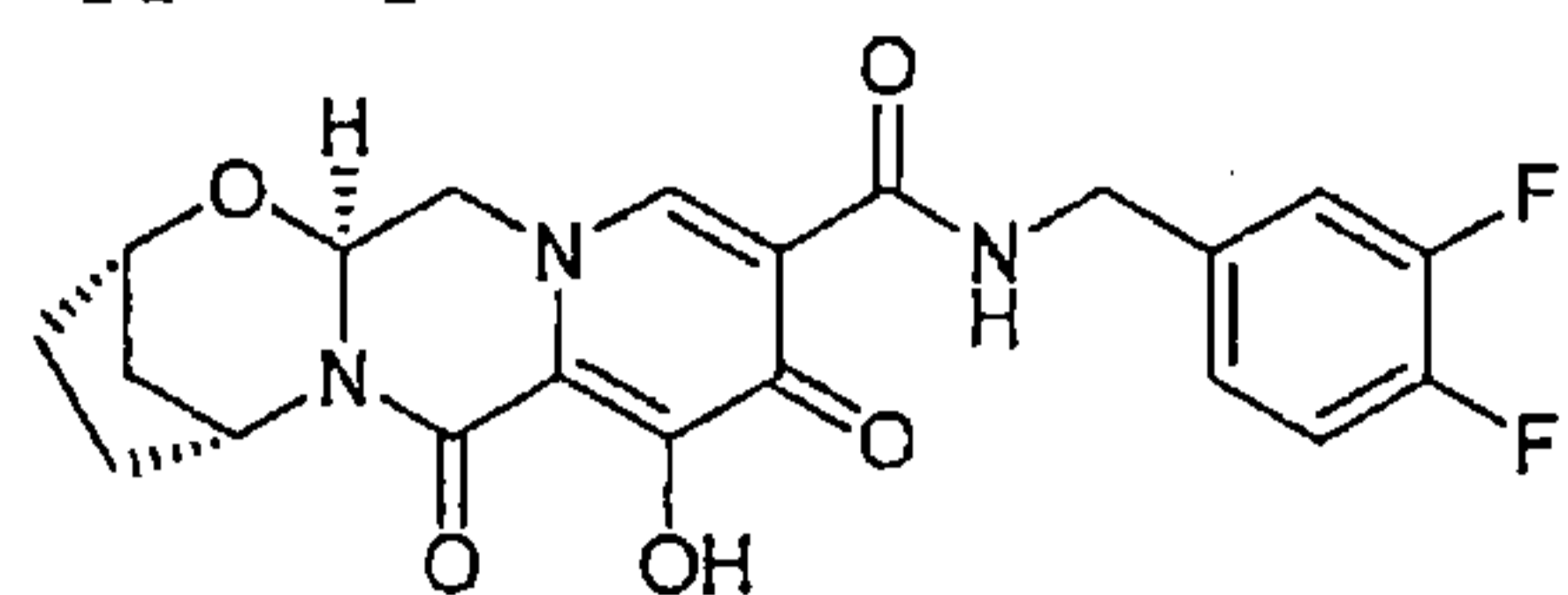
化合物17係以類似於化合物15的方式使用(4-氯-2-氟苯基)甲胺代替(4-氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 10.45-10.29 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.68 (dd, $J = 13.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.02 (dd, $J = 12.8, 9.7$ Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.57 (dt, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀ClFN₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 448.11 ; 發現值 : 448.2。

實例18

化合物18的製備

(2S,5R,13aS)-N-(3,4-二氟苯基)-8-羥-7,9-二側氧-

2,3,4,5,7,9,13,13a- 八氫 -2,5-亞甲基吡啶并[1',2' : 4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



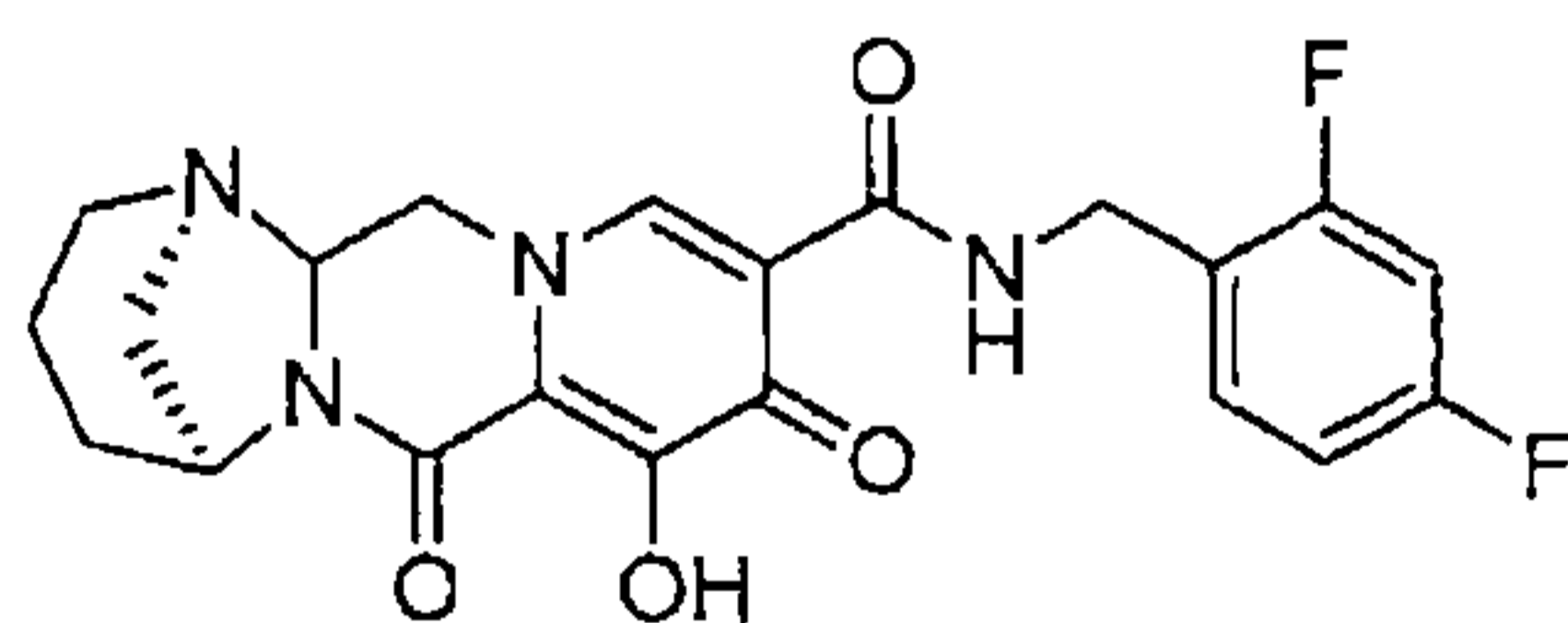
18

化合物18係以類似於化合物15的方式使用(3,4-二氟苯基)甲胺代替(4-氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 10.51-10.27 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.50-7.23 (m, 2H), 7.23-7.03 (m, 1H), 5.44 (dd, J = 9.5, 3.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.8 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.57 (dt, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 432.14 ; 發現值 : 432.2。

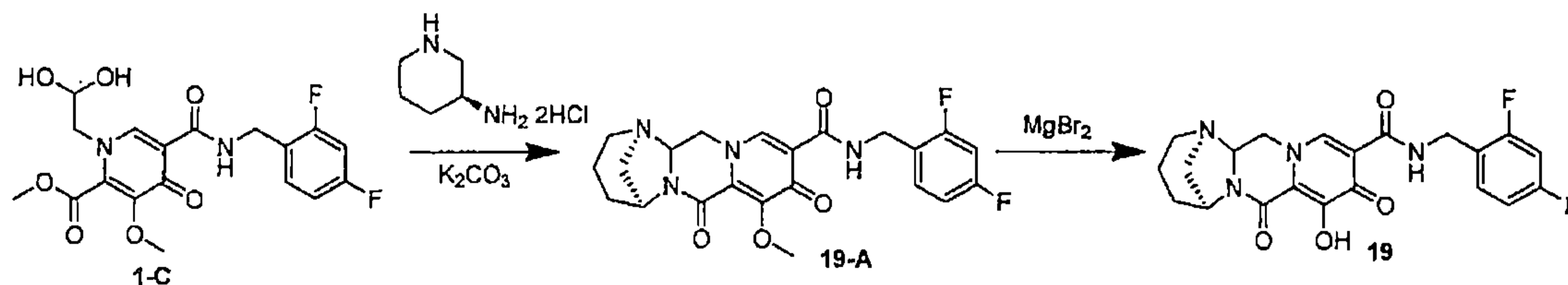
實例19

化合物19的製備

(1R,5S)-N-(2,4-二氟苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-1,5-亞甲基吡啶并[1',2' : 4,5]吡啶并[1,2-a][1,3]二氮呋-10-甲醯胺



19



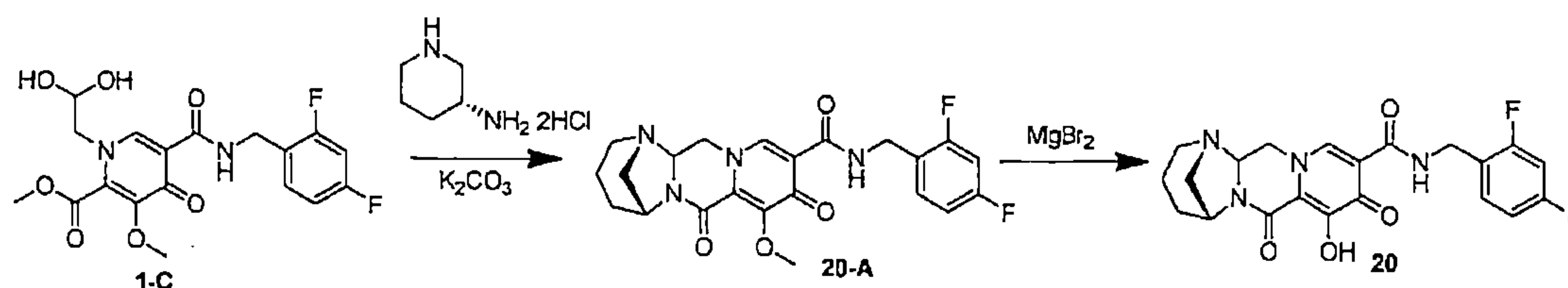
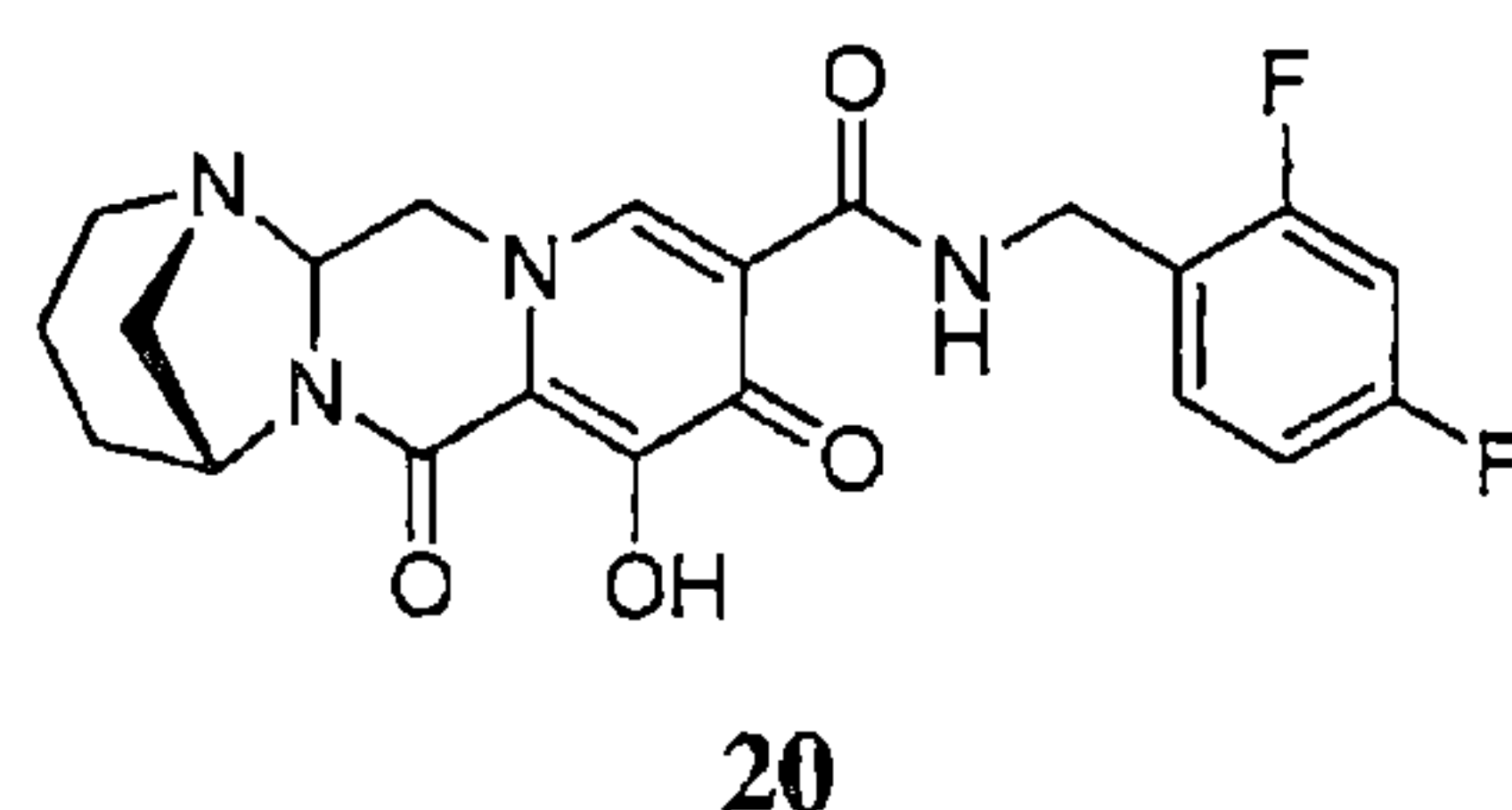
步驟1和2

將5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(1-C, 97.5 mg, 0.236 mmol)用乙腈(1.9 mL)、乙酸(0.1 mL)、碳酸鉀(145 mg, 1.05 mmol)、和(S)-吡啶-3-胺二鹽酸鹽(82 mg, 0.472 mmol)處理。將反應混合物密封並加熱至90 °C。60分鐘之後，將反應混合物冷卻，分溶在鹽水和二氯甲烷之間。將水相萃取於二氯甲烷中三次並將合併之有機層合併，經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮。粗製產物溶解於乙腈(2 mL)中並添加溴化鎂(89.1 mg, 0.48 mmol)。將混合物重新密封並加熱至50°C。90分鐘之後，將反應混合物用~5 mL的0.2M HCl(aq)淬滅，將pH調整至~10，用鹽水稀釋，和萃取於DCM中三次。HPLC純化(乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物19。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 6.81 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 4.89 (dd, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₄O₄之[M+H]⁺計算值：431.15；發現值：431.2。

實例20

化合物20的製備

(1S,5R)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-1,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[1,2-a][1,3]二氮呋-10-甲醯胺



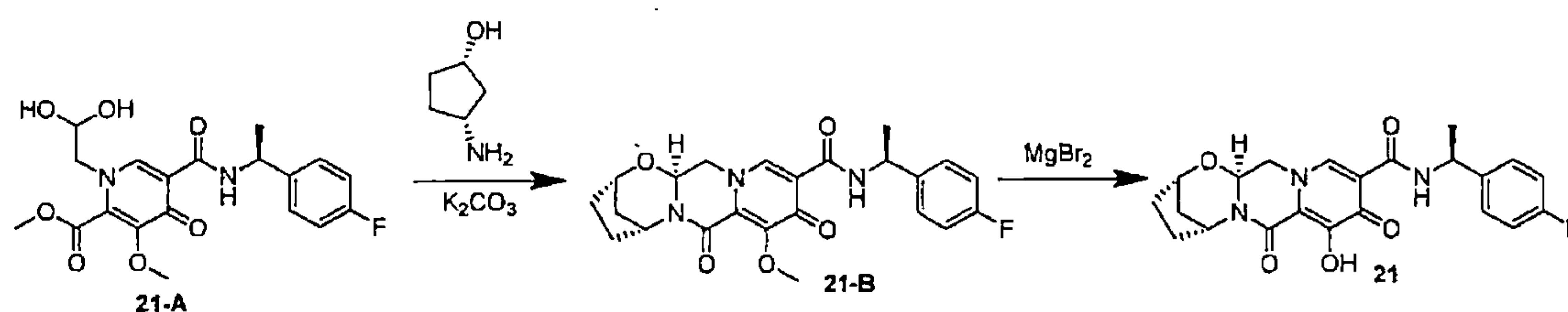
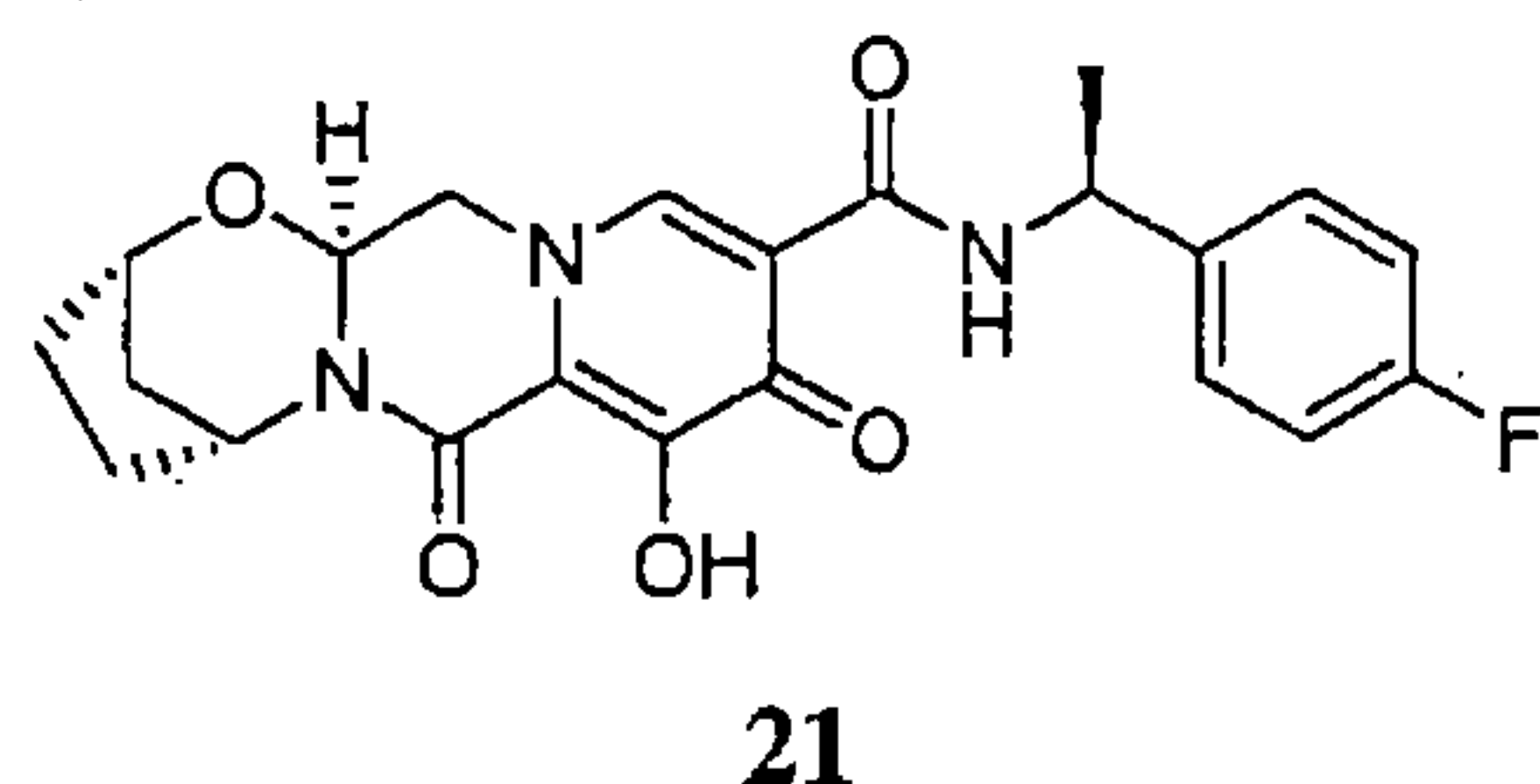
步驟1和2

將5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(1-C, 103.3 mg, 0.25 mmol)用乙腈(1.9 mL)、乙酸(0.1 mL)、碳酸鉀(159.8 mg, 1.16 mmol)、和(R)-吡啶-3-胺二鹽酸鹽(90 mg, 0.52 mmol)處理。將反應混合物密封並加熱至90 °C。40分鐘之後，將反應混合物冷卻，分溶在鹽水和二氯甲烷之間。將水相萃取於二氯甲烷中三次並將有機層合併，經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮。將粗製產物溶解於乙腈(2 mL)中並添加溴化鎂(96.5 mg, 0.52 mmol)。將混合物重新密封並加熱至50 °C。80分鐘之後，用~5 mL的0.2M HCl (aq)將反應混合物淬滅，pH調整至~10，用鹽水稀釋，和萃取於DCM中三次。HPLC純化(乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物20。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 1H), 7.05 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 4.56-4.47 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.05 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.07-2.89 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₄O₄之[M+H]⁺計算值：431.15；發現值：431.2。

實例21

化合物21的製備

(2S,5R,13aS)-N-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺



步驟1和2

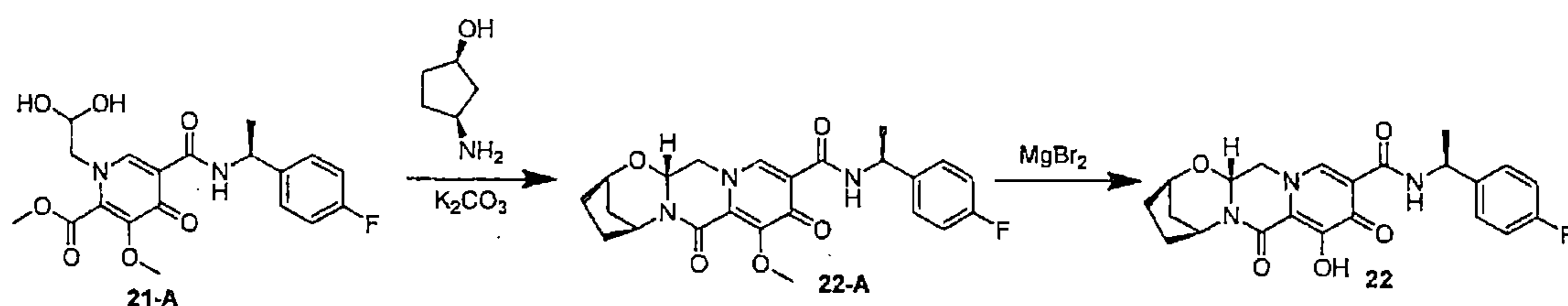
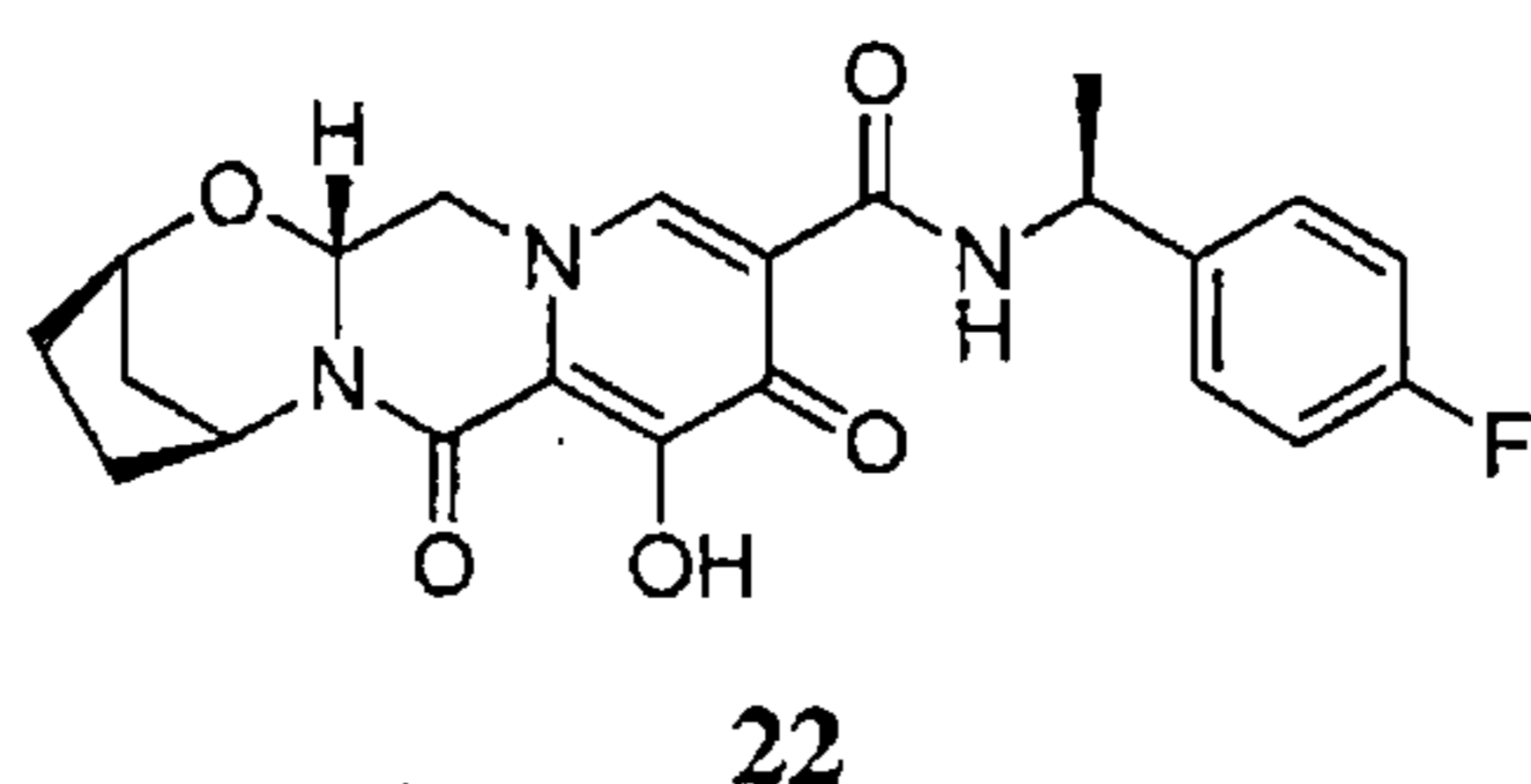
將1-(2,2-二羥乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸(S)-甲酯(21-A, 1 mL, 在19:1乙腈:乙酸中的0.23 M溶液, 按照來自實例9之1-(2,2-二羥乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸(R)-甲酯9-A, 使用(S)-1-(4-氟苯基)乙胺代替(R)-1-(4-氟苯基)乙胺製備)用(1S,3R)-3-胺基環戊醇(62 mg, 0.61 mmol)和碳酸鉀(34 mg, 0.25 mmol)處理。將反應混合物密封並加熱至90°C。60分鐘之後, 將反應混合物冷卻, 分溶在鹽水和二氯甲烷之間。將水相萃取於二氯甲烷中三次且將有機層合併, 經過MgSO₄乾燥, 過濾, 及濃縮。將粗製產物溶解於乙腈(2 mL)中並添加溴化鎂(74 mg, 0.4 mmol)。將混合物重新密封並加熱至50°C。100分鐘之後, 用0.2M HCl (aq)淬滅反應混合物, 用鹽水稀

釋，和萃取於DCM中三次。HPLC純化(乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物21。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (br s, 1H), 10.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.42 (dd, J = 9.6, 4.2 Hz, 1H), 5.15-5.04 (m, 2H), 4.72-4.55 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.7, 9.7 Hz, 1H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.82 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂FN₃O₅之[M+H]⁺計算值：428.16；發現值：428.1。

實例22

化合物22的製備

(2R,5S,13aR)-N-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



步驟1和2

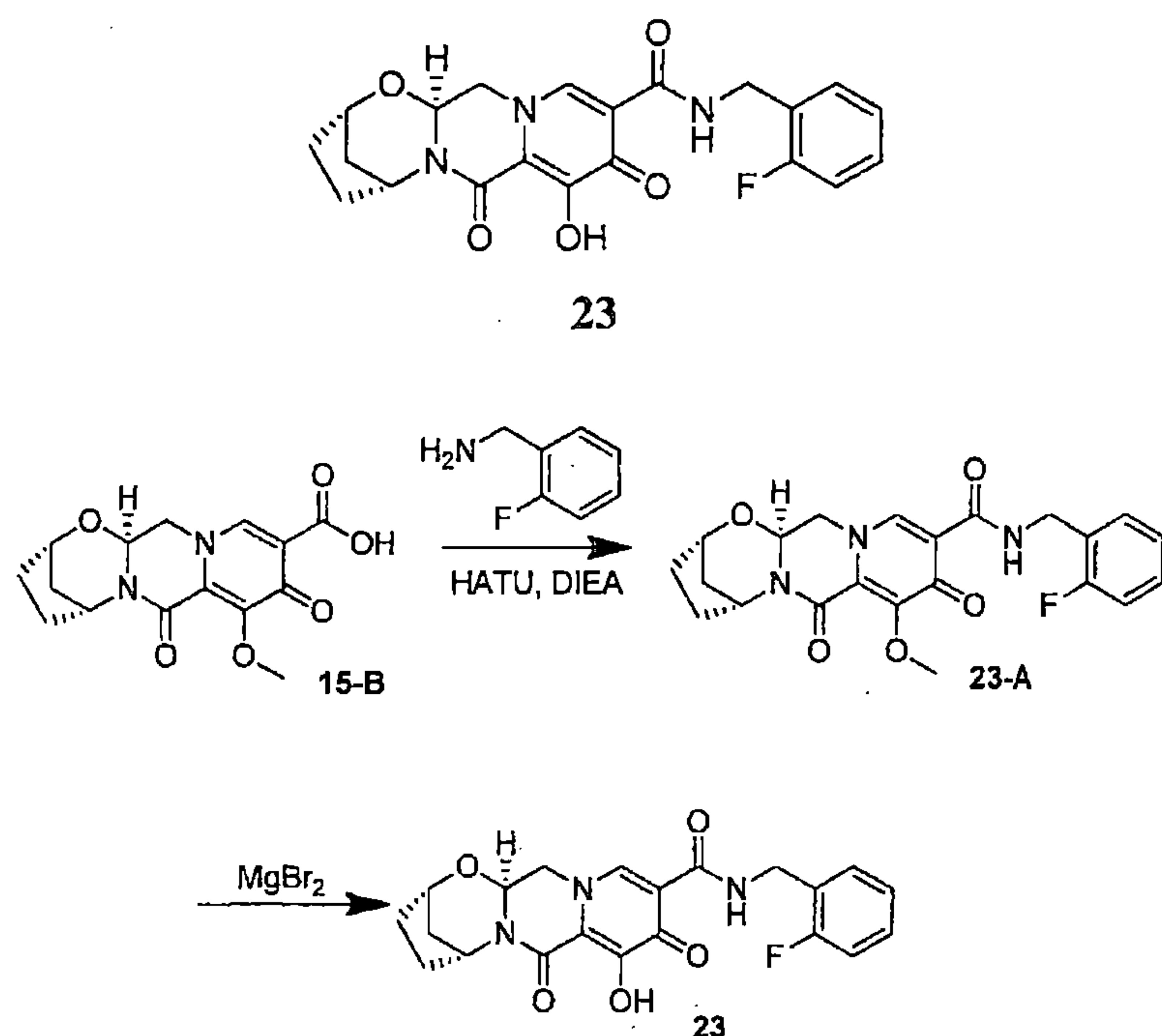
將1-(2,2-二羥乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸(S)-甲酯(21-A, 1 mL, 在19:1乙腈:乙酸中之0.23 M溶液)用(1R,3S)-3-胺基環戊醇(52 mg, 0.51 mmol)和碳酸鉀

(31 mg, 0.22 mmol)處理。將反應混合物密封並加熱至90°C。60分鐘之後，將反應混合物冷卻，分溶在鹽水和二氯甲烷之間。將水相萃取於二氯甲烷中三次及將有機層合併，經過MgSO₄乾燥，過濾，及濃縮。將粗製產物溶解於乙腈(2 mL)中並添加溴化鎂(91 mg, 0.49 mmol)。將混合物重新密封並加熱至50°C。100分鐘之後，將反應混合物用0.2M HCl(aq)淬滅，用鹽水稀釋，和萃取於DCM中三次。HPLC純化(乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物22。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (br s, 1H), 10.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.43 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 12.6, 9.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂FN₃O₅之[M+H]⁺計算值：428.16；發現值：428.1。

實例23

化合物23的製備

(2S,5R,13aS)-N-(2-氟苯甲基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



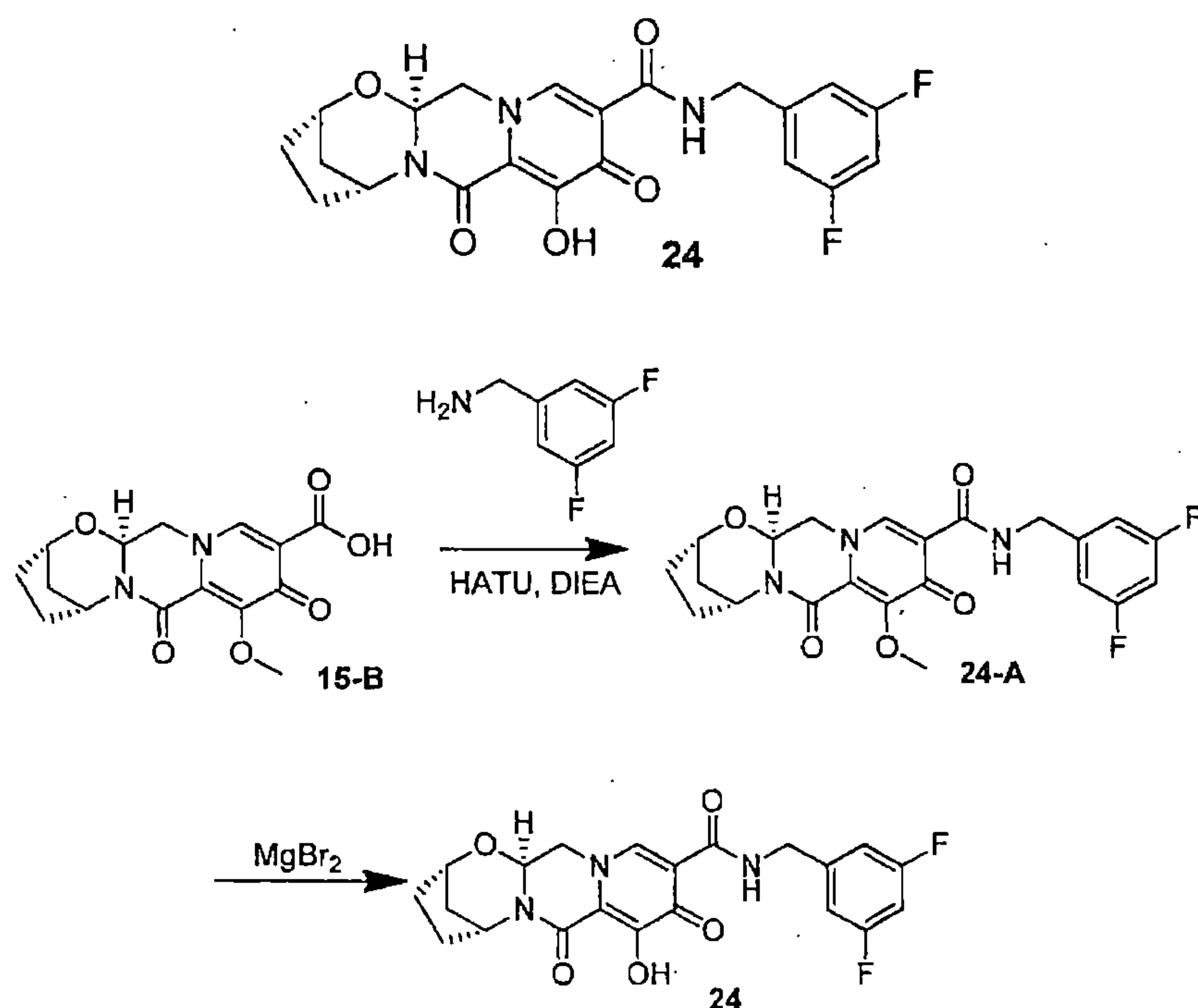
步驟1和2

將15-B(41 mg, 0.13 mmol)用乙腈(1 mL)、(2-氟苯基)甲胺(17 mg, 0.14 mmol)、HATU(67 mg, 0.18 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(24 mg, 0.19 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌一小時並添加溴化鎂(47 mg, 0.26 mmol)。將混合物密封並加熱至50 °C。60分鐘之後，將反應混合物用0.2M HCl (aq)淬滅，用鹽水稀釋，和萃取於DCM中三次。HPLC純化(乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物23。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12-6.97 (m, 2H), 5.40-5.32 (m, 1H), 5.29 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.67 (s, 3H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.59 (dt, $J = 12.4, 3.3$ Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀FN₃O₅之[M+H]⁺計算值：414.15；發現值：414.2。

實例24

化合物24的製備

(2S,5R,13aS)-N-(3,5-二氟苯甲基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



步驟1和2

將15-B(44 mg, 0.14 mmol)用乙腈(1 mL)、(3,5-二氟苯基)甲胺(32 mg, 0.23 mmol)、HATU(54 mg, 0.14 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(37 mg, 0.29 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌一小時並添加溴化鎂(57 mg, 0.31 mmol)。將混合物密封並加熱至50°C。60分鐘之後。將反應混合物用0.2M HCl (aq)淬滅，用鹽水稀釋，和萃取於DCM中三次。HPLC純化(乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物24。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.78-4.41 (m, 3H), 4.32 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 10.9 Hz, 1H),

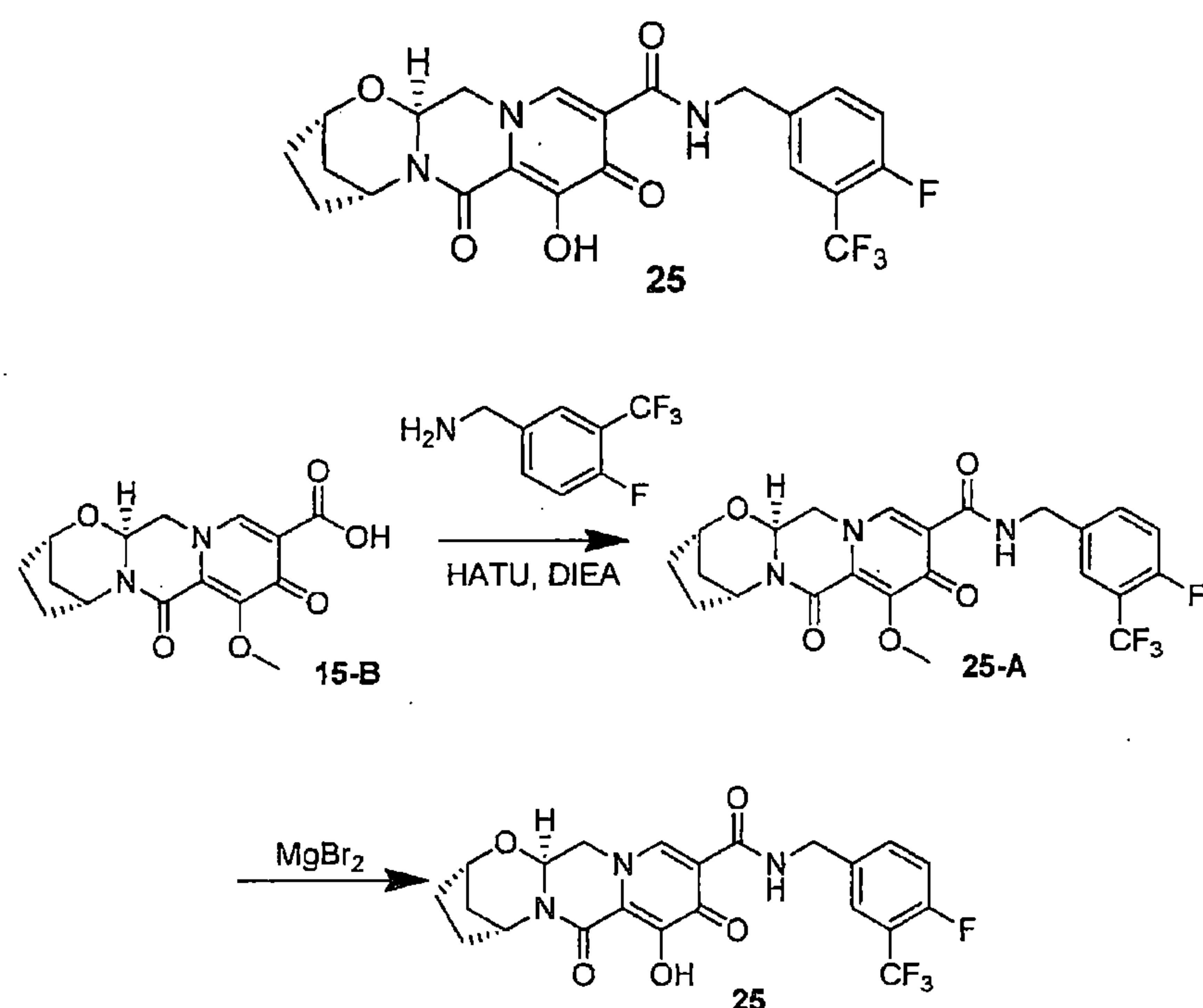
2.30-1.97 (m, 4H), 1.97-1.81 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H)。

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 432.14 ; 發現值 : 432.2。

實例25

化合物25的製備

(2S,5R,13aS)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



步驟1和2

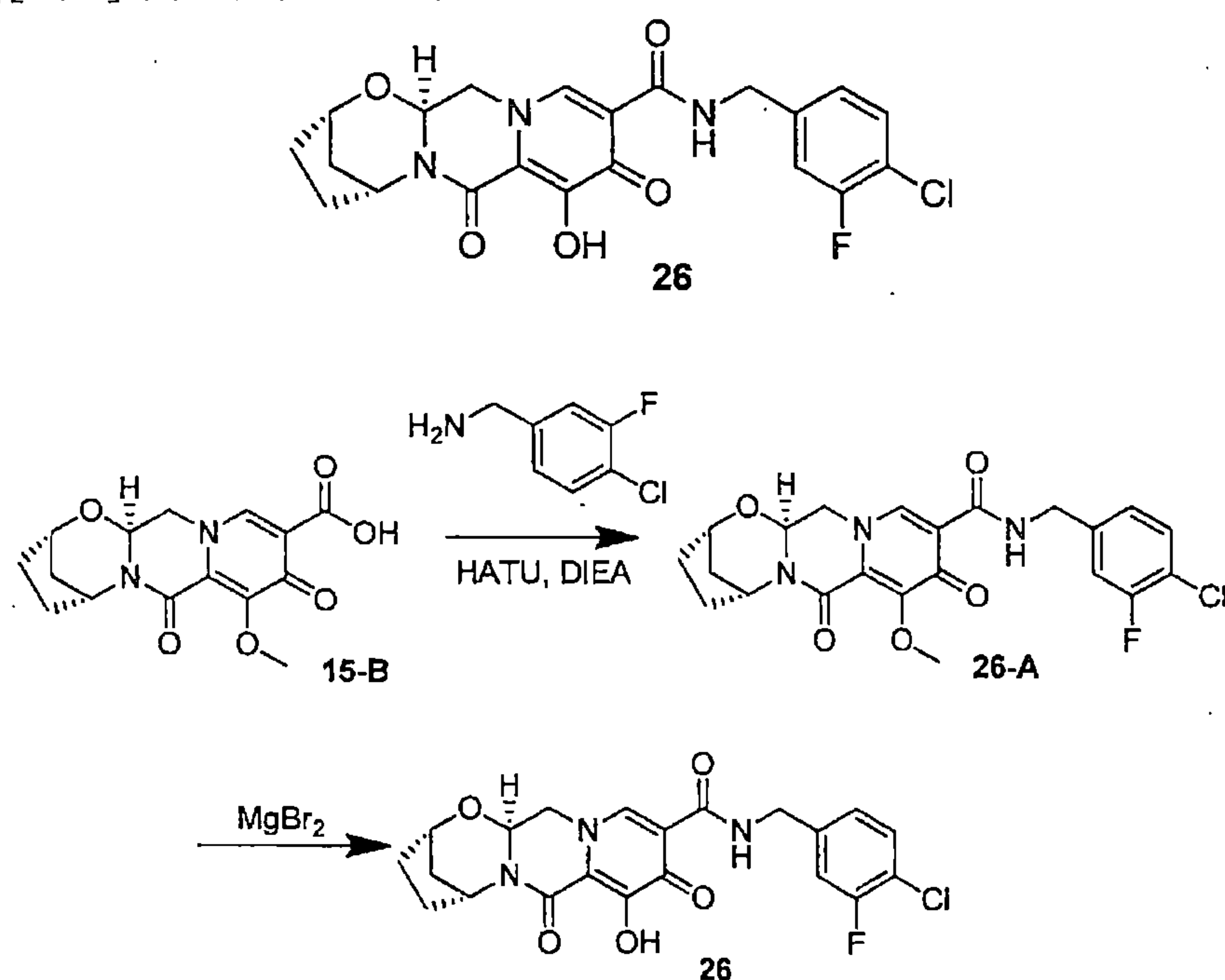
將15-B(43 mg, 0.13 mmol)用乙腈(1 mL)、(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)甲胺(29 mg, 0.15 mmol)、HATU(62 mg, 0.16 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(26 mg, 0.20 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌一小時並添加溴化鎂(62 mg, 0.34 mmol)。將混合物密封並加熱至50°C。60分鐘之後，將反應混合物用0.2M HCl(aq)淬滅，用鹽水稀釋，和萃

取於DCM中三次。HPLC純化(乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物25。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ 10.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 9.3, 3.5$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.65-4.45 (m, 3H), 4.21 (dd, $J = 12.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 12.4, 9.7$ Hz, 1H), 2.11-1.89 (m, 4H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.53 (dt, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值：482.14；發現值：482.2。

實例26

化合物26的製備

(2S,5R,13aS)-N-(4-氯-3-氟苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺



步驟1和2

將15-B(41 mg, 0.13 mmol)用乙腈(1 mL)、(4-氯-3-氟苯基)甲胺(40 mg, 0.25 mmol)、HATU(60 mg, 0.16 mmol)和N,N-二異丙基乙胺

第 80 頁(發明說明書)

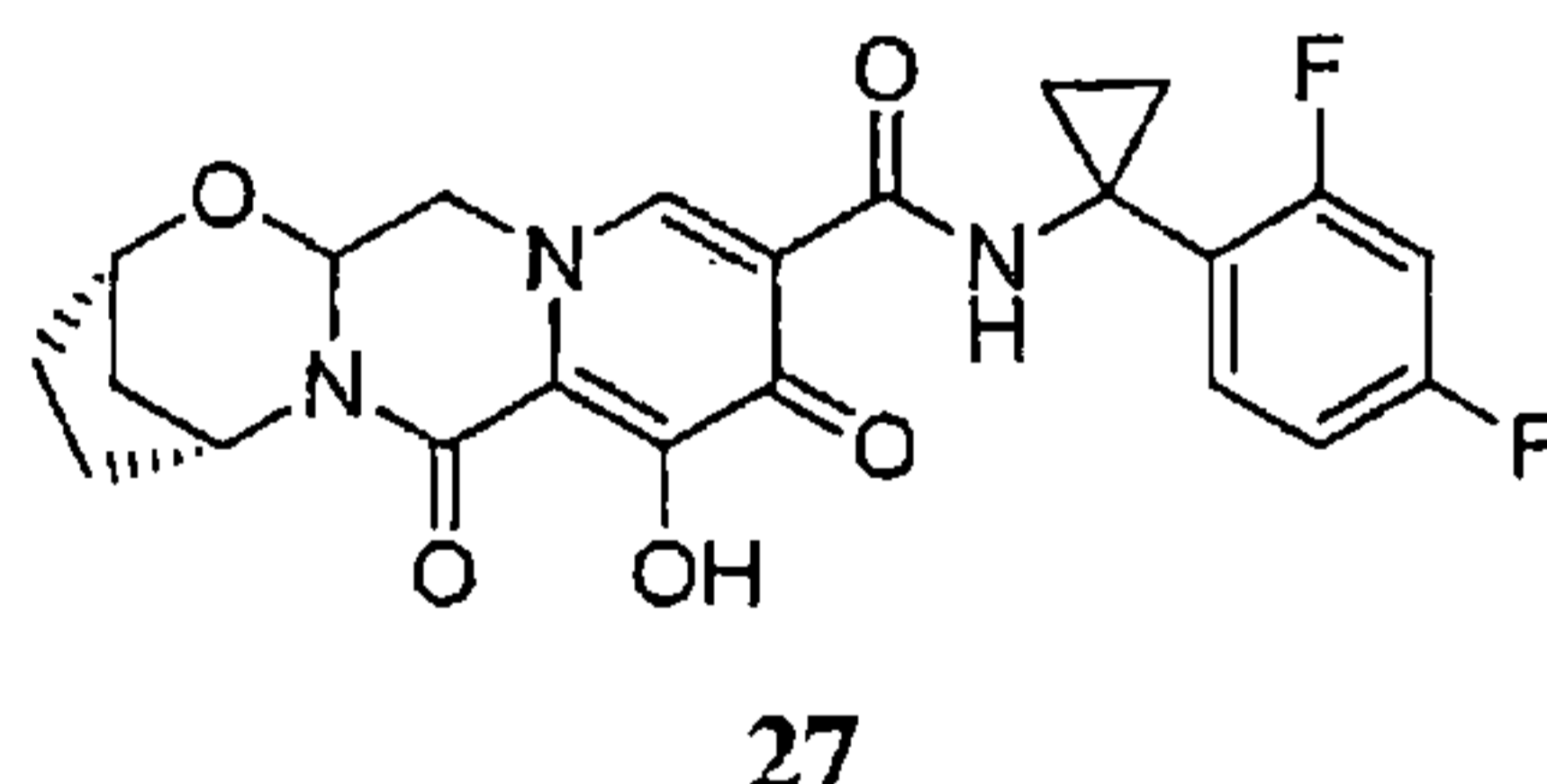
(28 mg, 0.22 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌一小時並添加溴化鎂(48 mg, 0.26 mmol)。將混合物密封並加熱至50°C。60分鐘之後，將反應混合物用0.2M HCl (aq)淬滅，用鹽水稀釋，和萃取於DCM中三次。HPLC純化(乙腈：水，0.1% TFA)提供化合物26。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.13-6.90 (m, 2H), 5.30 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.11-1.90 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H)。

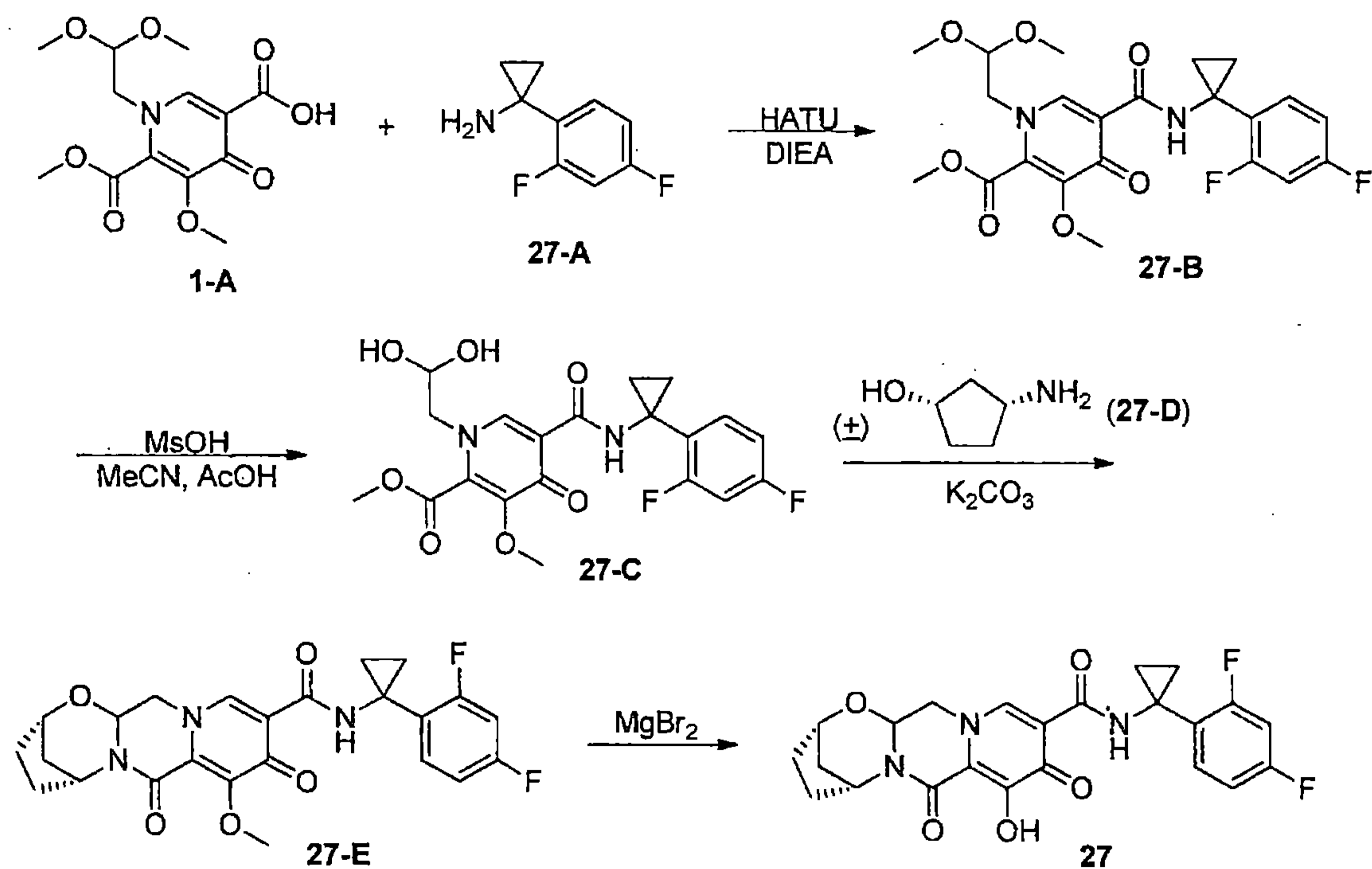
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉ClFN₃O₅之[M+H]⁺計算值：448.11；發現值：448.2。

實例27

化合物27的製備

(2S,5R)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺





步驟1

在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(2 mL, 11.48 mmol)時，將化合物 1-A (1.004 g, 3.19 mmol)、胺 27-A (688 mg, 3.35 mmol)和 HATU(1.453 g 3.82 mmol)在CH₂Cl₂ (20 mL)中的懸浮液在0°C浴中攪拌。在0°C下1小時之後，將反應混合物濃縮至漿，用乙酸乙酯稀釋，及用水(x 2)洗滌。用乙酸乙酯(x 1)萃取水性部分之後，將有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用己烷類-乙酸乙酯作為溶析液之CombiFlash (120 g管柱)純化殘餘物。合併主要的峰及濃縮以提供 1.082 g (73%)的產物27-B。合併主要的峰及濃縮之後，將濃縮殘餘物溶解在CH₂Cl₂中和過濾一些不溶物質。將濾液濃縮以得到 361 mg(24%)的另外產物27-B。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₂H₂₅F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值: 467.16; 發現值: 467.1。

步驟2和3

在室溫下將化合物 27-B(81 mg, 0.174 mmol)溶解在乙腈(22

mL)、AcOH (2 mL)和甲磺酸(0.14 mL, 2.16 mmol)的混合物(1 mL)中並將所得溶液在65°C下攪拌20小時。

將所得溶液冷卻至室溫之後，將胺基醇27-D(50 mg, 外消旋, 0.363 mmol)、K₂CO₃ (50 mg, 0.362 mmol)和乙腈(2 mL)加至溶液。將所得混合物在65°C浴攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，將其用1N HCl (~2 mL)酸化，用水(~8 mL)稀釋，及用CH₂Cl₂(x 3)萃取。將合併之萃取液乾燥(Na₂SO₄)，濃縮，及藉由CombiFlash純化以獲得67 mg (82%)的化合物27-E。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (td, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 6.85-6.57 (m, 2H), 5.33 (br, 1H), 5.26 (dd, J = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (dd, J = 12.7, 9.6 Hz, 1H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.88-1.71 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.31-1.10 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) δ -111.80 (q, J = 8.8 Hz, 1F), -112.05 (p, J = 7.9 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₂₄F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值：472.17；發現值：472.1。

步驟4

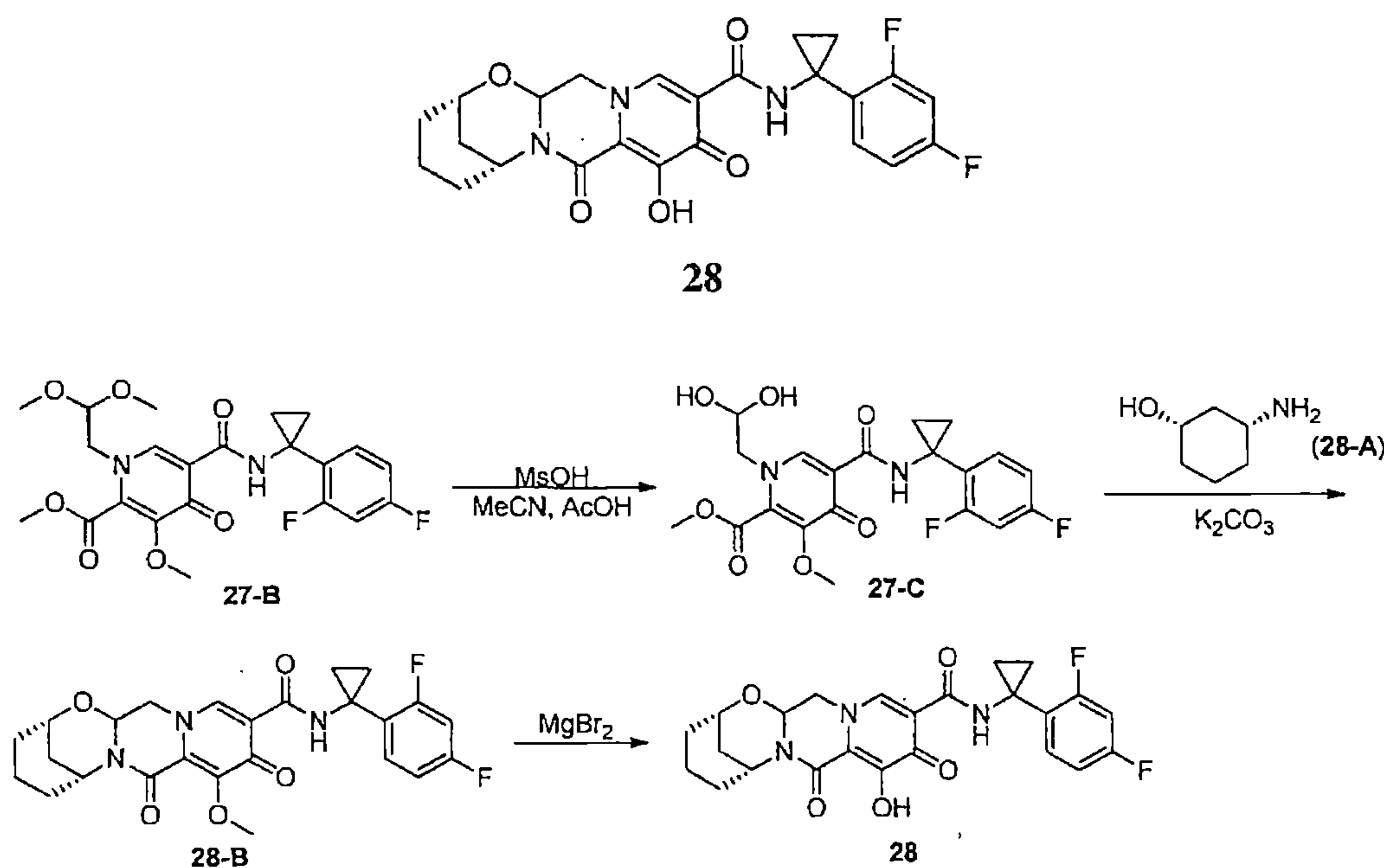
將化合物27-E(67 mg, 0.142 mmol)和MgBr₂(66 mg, 0.358 mmol)在MeCN(3 mL)中的混合物在用1N HCl (3 mL)處理之前，在50°C下攪拌30分鐘並冷卻至0°C。將混合物用水(~30 mL)稀釋之後，用CH₂Cl₂ (x 3)萃取產物，且將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。將產物藉由製備型HPLC純化和冷凍乾燥以獲得呈與三氟乙酸之1：1混合物的產物27。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.57 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91-6.56 (m, 2H), 5.31 (dt, J = 14.3, 4.0 Hz, 2H),

4.68 (s, 1H), 4.22 (dd, $J = 13.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 12.8, 9.3$ Hz, 1H), 2.28-1.96 (m, 5H), 1.88 (ddt, $J = 12.1, 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 1.71-1.49 (m, 1H), 1.38-1.11 (m, 4H)。 ^{19}F -NMR (376.1 MHz, CDCl_3) δ -76.37 (s, 3F), -111.6 ~ -111.75 (m, 2F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值: 458.15; 發現值: 458.1。

實例28

化合物28的製備

(2S,6R)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基)-9-羥-8,10-二側氧-3,4,5,6,8,10,14,14a-八氫-2H-2,6-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]噁吡萃(oxazocine)-11-甲醯胺



步驟1和2

在室溫下將化合物 27-B (87 mg, 0.187 mmol) 溶解在乙腈 (22 mL)、AcOH (2 mL) 和甲磺酸 (0.14 mL, 2.16 mmol) 的混合物 (2 mL) 中並將所得溶液在 65°C 下攪拌 20 小時。

將所得溶液冷卻至室溫之後，將胺基醇28-A (44 mg, 外消旋, 0.382 mmol)和乙腈(2 mL)加至溶液。將所得混合物在65°C浴攪拌30分鐘之後，添加K₂CO₃ (41 mg, 0.297 mmol)及將混合物在65°C下攪拌21小時。將反應混合物冷卻至室溫，將其用1N HCl(~2 mL)酸化，用水(~8 mL)稀釋，並用CH₂Cl₂ (x 3)萃取。將合併之萃取液乾燥(Na₂SO₄)，濃縮，及藉由製備型HPLC純化並將含產物之部分冷凍乾燥。將殘餘物溶解在乙酸乙酯中之後，將溶液用飽和NaHCO₃ (x 1)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮以獲得18 mg(20%)的呈與三氟乙酸之1:1混合物的化合物28-B。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.76 (dddd, J = 21.9, 11.2, 8.7, 2.3 Hz, 2H), 5.39 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.53-4.36 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 12.7, 9.7 Hz, 1H), 2.41-2.20 (m, 2H); 1.84 (dtd, J = 19.7, 9.3, 8.8, 4.4 Hz, 2H), 1.74 (dd, J = 14.6, 2.5 Hz, 1H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.34-1.14 (m, 5H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) δ -111.75 (q, J = 8.9 Hz, 1F), -112.01 (p, J = 7.9 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₅H₂₆F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值: 486.18; 發現值: 486.2。

步驟3

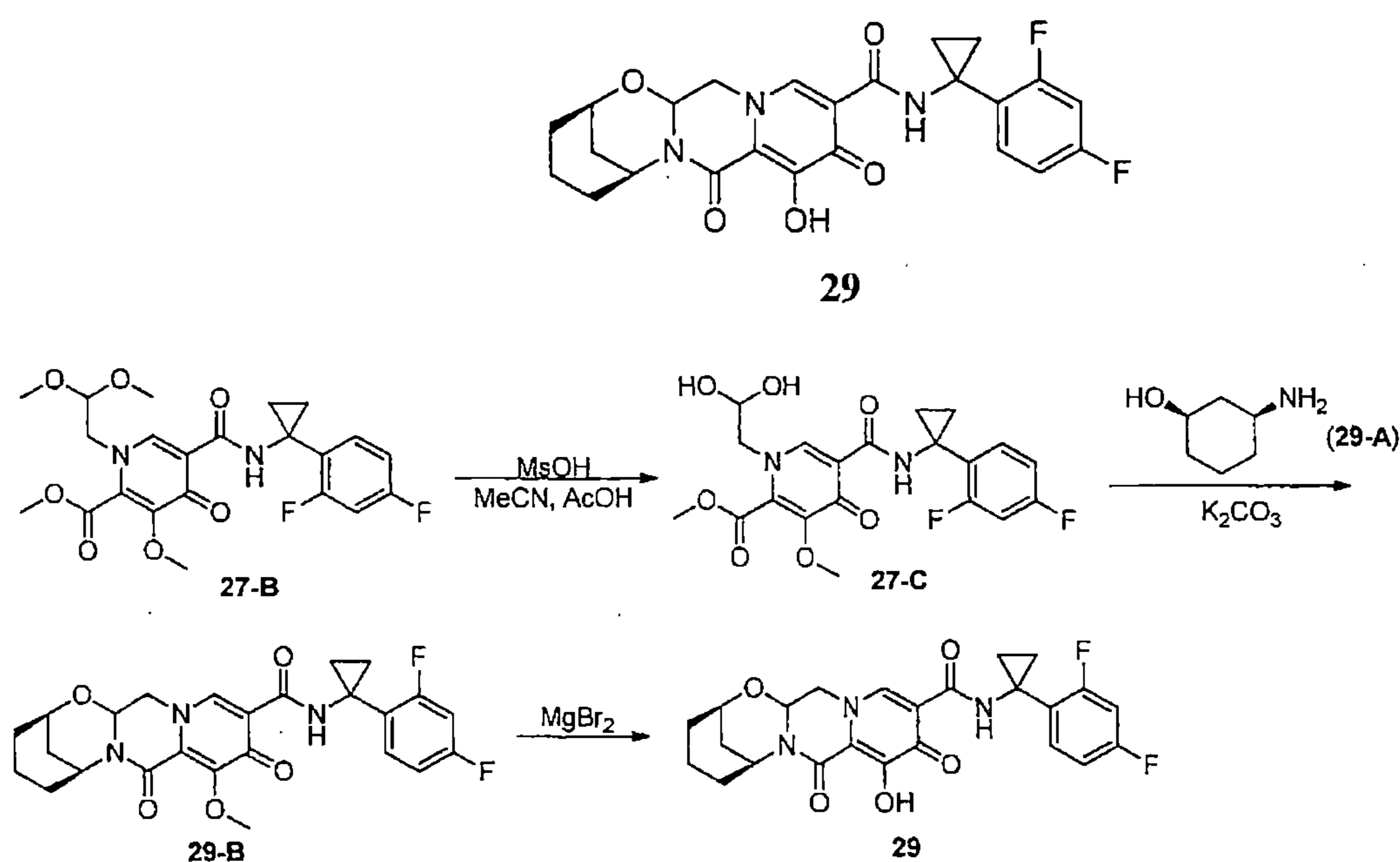
如合成化合物27-E的步驟4中所述將化合物28-B(18 mg, 0.037 mmol)用MgBr₂處理以獲得化合物28。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (td, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 6.89-6.60 (m, 2H), 5.51 (dd, J = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.48 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 12.9, 4.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H),

2.56-2.35 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 16.1, 5.9$ Hz, 1H), 1.96-1.74 (m, 3H), 1.66-1.37 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H). ^{19}F -NMR (376.1 MHz, CDCl_3) δ -76.41 (s, 3F, -111.79 (m, 2F). LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值: 472.17; 發現值: 472.1。

實例29

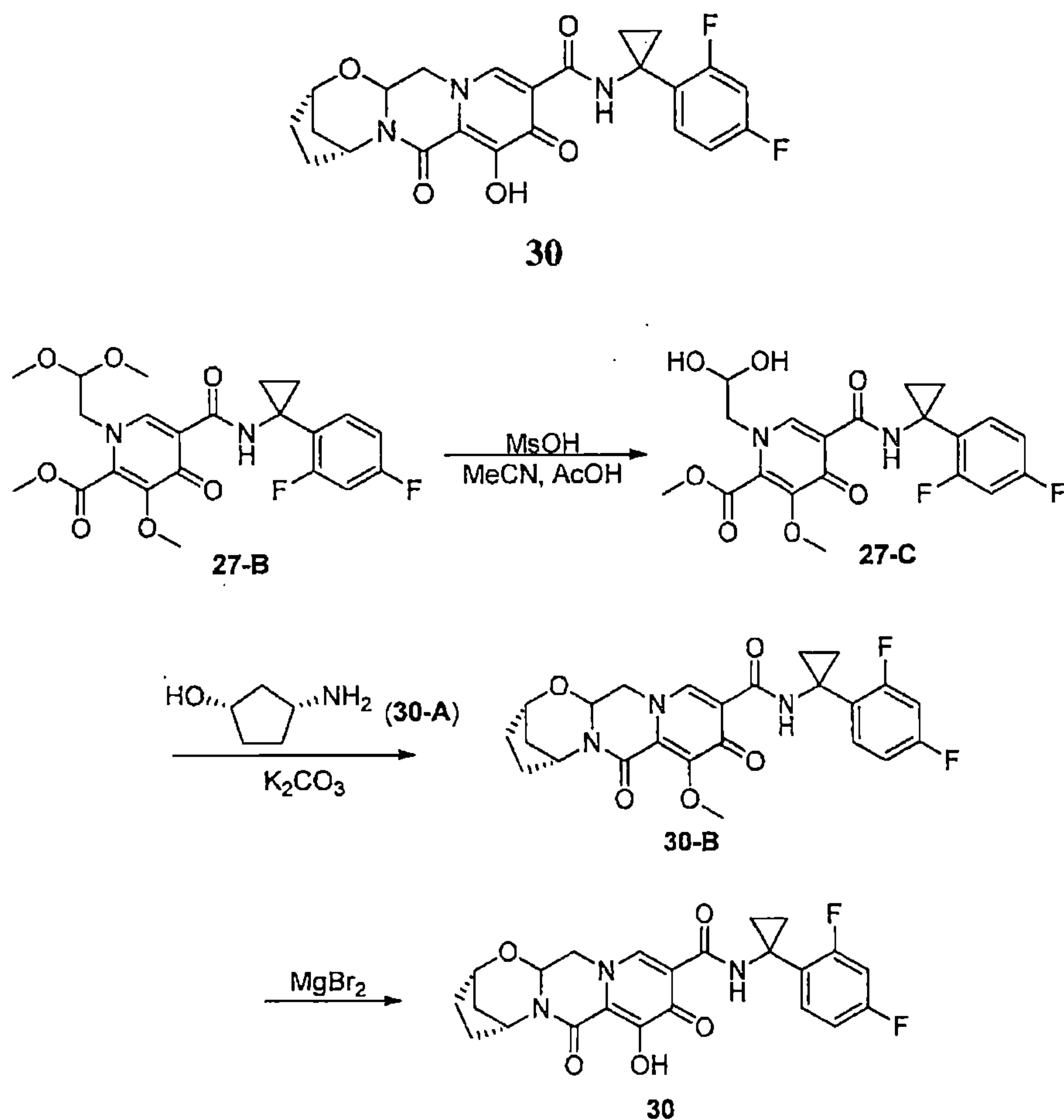
化合物29的製備

(2R,6S)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基)-9-羥-8,10-二側氧-3,4,5,6,8,10,14,14a-八氫-2H-2,6-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]噁吡萃(oxazocine)-11-甲醯胺



步驟1和2

以類似於合成化合物28-B的步驟1中所述者之方式從化合物27-B (87 mg, 0.187 mmol)和胺基醇29-A (45 mg, 0.391 mmol)製備化合物29-B (13 mg, 14%)。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (td, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.76 (dddd, $J = 21.9, 11.2, 8.7,$



步驟1和2

在室溫下將化合物 27-B (150 mg, 0.322 mmol) 溶解於乙腈 (2 mL)、AcOH (0.2 mL) 和甲磺酸 (0.007 mL, 0.108 mmol) 中及將所得溶液在 65°C 下攪拌 20 小時。將所得溶液冷卻至室溫之後，將胺基醇 30-A (72.1 mg, 手性, 0.713 mmol)、K₂CO₃ (89.4 mg, 0.647 mmol) 和乙腈 (2 mL) 加至溶液。將所得混合物在 65°C 浴下攪拌 0.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，將其用 1N HCl (~3 mL) 酸化，用水 (~12 mL) 稀釋，及用 CH₂Cl₂ (x3) 萃取。將合併之萃取液乾燥 (Na₂SO₄)，濃縮，及藉由 CombiFlash 純化以獲得 128 mg (84%) 的化合物 30-B。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.65 (m, 2H), 5.33 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 9.5,

3.9 Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.55 (ddd, $J = 12.3, 4.1, 2.8$ Hz, 1H), 1.31 - 1.14 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) δ -111.79 (q, $J = 8.8$ Hz, 1F), -112.05 (p, $J = 7.9$ Hz, 1F)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₂₄F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 472.17 ; 發現值 : 472.2。

步驟3

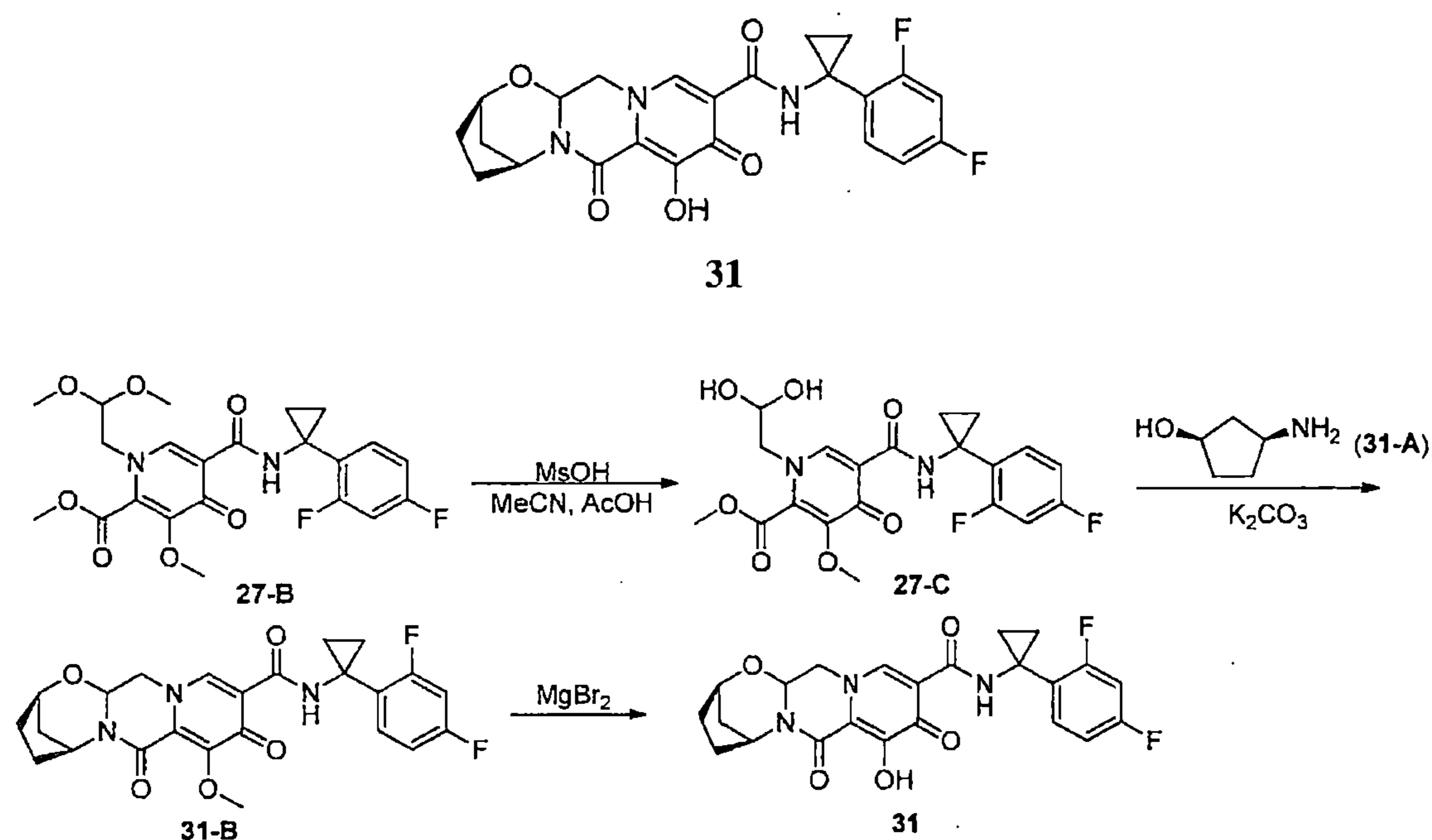
將化合物 30-B(128 mg, 0.272 mmol)和 MgBr₂(130 mg, 0.706 mmol)在 MeCN(5 mL)中的混合物在用 1N HCl(4 mL處理)之前, 在 50°C 下攪拌 30分鐘並冷卻至 0°C。將混合物用水稀釋之後, 將產物用 CH₂Cl₂(x 3)萃取, 且將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。藉由 CombiFlash 純化產物以獲得產物 30。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.27 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (td, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.96-6.54 (m, 2H), 5.36-5.23 (m, 2H), 4.66 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 12.8, 9.4$ Hz, 1H), 2.20-1.95 (m, 4H), 1.89 (td, $J = 11.4, 9.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.32-1.15 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) δ -111.87 (q, $J = 8.9$ Hz, 1F), -112.21 (p, $J = 7.9$ Hz, 1F)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₃H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 458.15 ; 發現值 : 458.2。

實例31

化合物31的製備

(2R,5S)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-

b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺



步驟1和2

以類似於合成化合物30-B的步驟1和2中所述者之方式從化合物27-B(150 mg, 0.322 mmol)和胺基醇31-A(70.3 mg, 0.695 mmol)製備化合物31-B(123 mg, 81%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.63 (m, 2H), 5.33 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (dd, J = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.55 (ddd, J = 12.3, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 1.31 - 1.14 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) δ -111.79 (q, J = 9.2, 8.7 Hz, 1F), -112.03 (h, J = 8.1, 7.5 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₂₄F₂N₃O₅ 之 [M+H]⁺ 計算值 : 472.17 ; 發現值 : 472.1。

步驟3

以類似於合成化合物30的步驟3中所述者之方式從化合物31-B製

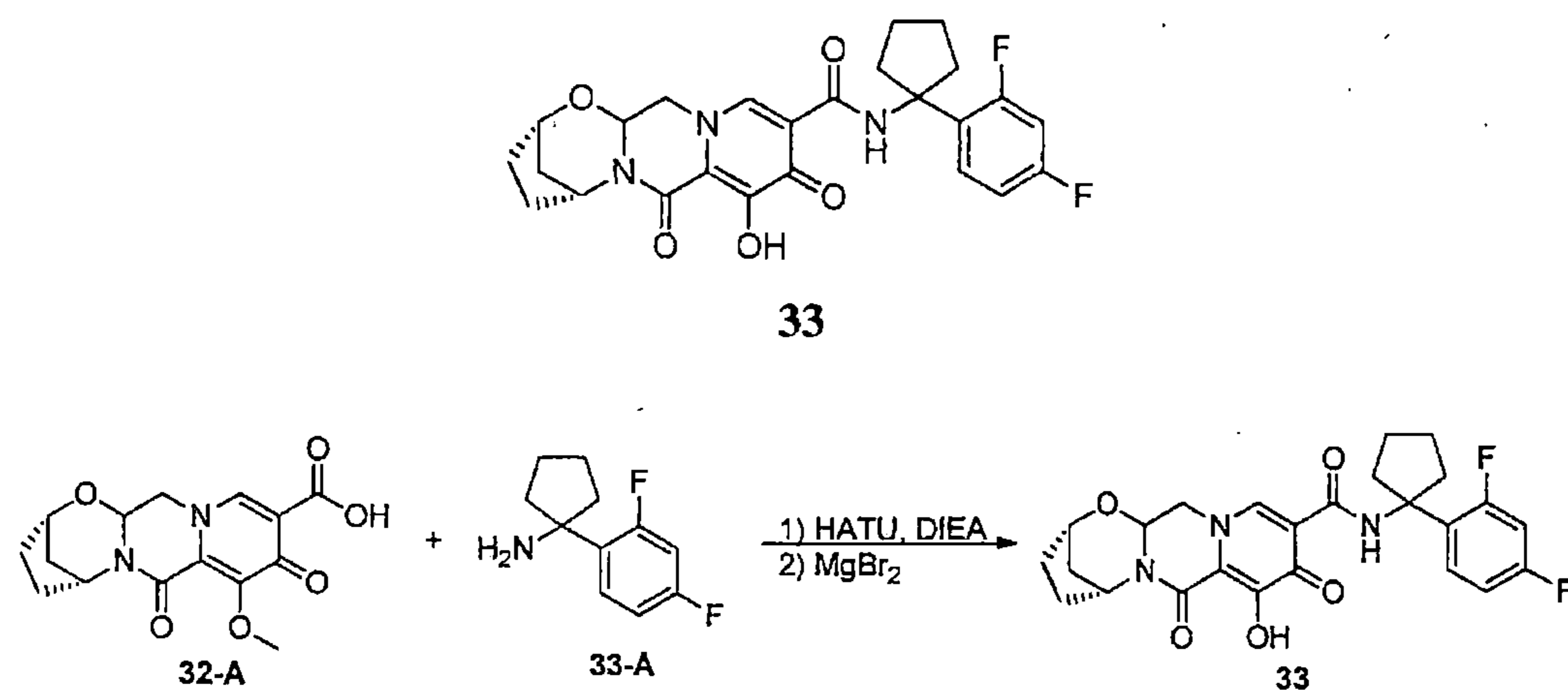
在室溫下攪拌化合物32-A (22.2 mg, 0.069 mmol)、化合物32-B (18.7 mg, 0.102 mmol)和HATU(43 mg, 0.113 mmol)在CH₂Cl₂ (2 mL)中的溶液。30分鐘之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋及用水(x 2)洗滌。用EA (x 1)萃取水性部分之後，將有機部分合併，乾燥，濃縮，及在真空中乾燥。

將上述粗製產物和MgBr₂(35 mg, 0.190 mmol)在MeCN (2 mL)中的混合物在50°C浴攪拌1小時且在用1N HCl (~ 1 mL)處理之前冷卻至0°C。將所得溶液用水稀釋，並用CH₂Cl₂ (x 3)萃取。將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由製備型HPLC純化產物及冷凍乾燥以獲得化合物32。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.87 (s, 1H), ~9.3 (br, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.50 (td, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 6.72 (ddd, J = 11.2, 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.12 (m, 2H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 13.0, 4.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 12.9, 9.4 Hz, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.33 - 1.98 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.60 (ddd, J = 12.4, 4.1, 2.7 Hz, 1H)。¹⁹F-NMR (376.1MHz, CD₃CN) δ -76.39 (s, 3F), -110.50 (q, J = 9.2 Hz, 1F), -112.65 (p, J = 7.8 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₂₄F₂N₃O之[M+H]⁺計算值：472.17；發現值：472.0。

實例33

化合物33的製備

(2S,5R)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環戊基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺

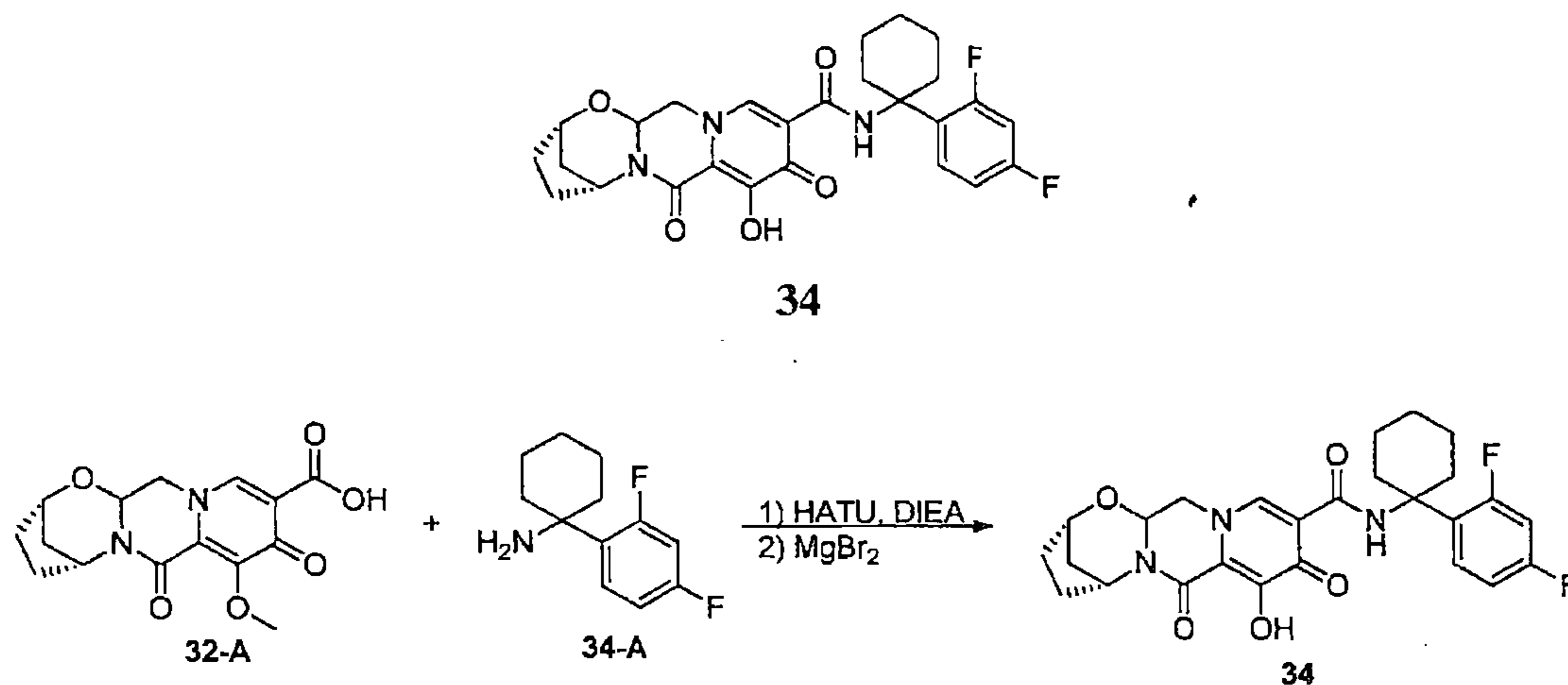


如合成化合物32中所述從化合物32-A和化合物33-A 獲得化合物33。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.70 (s, 1H), ~9.5 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.43 (td, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 6.72 (ddd, J = 11.5, 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.18 (m, 2H), 4.68 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 13.0, 4.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 13.0, 9.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.45 (m, 2H), 2.22 - 1.96 (m, 6H), 1.96 - 1.75 (m, 5H), 1.60 (ddd, J = 12.5, 4.1, 2.7 Hz, 1H)。¹⁹F-NMR (376.1MHz, CD₃CN) δ -76.41 (s, 3F), -107.86 (q, J = 9.4 Hz, 1F), -113.13 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。^{LCMS-ESI⁺} (m/z) : C₂₅H₂₆F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 486.18 ; 發現值 : 485.9。

實例34

化合物34的製備

(2S,5R)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環己基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺

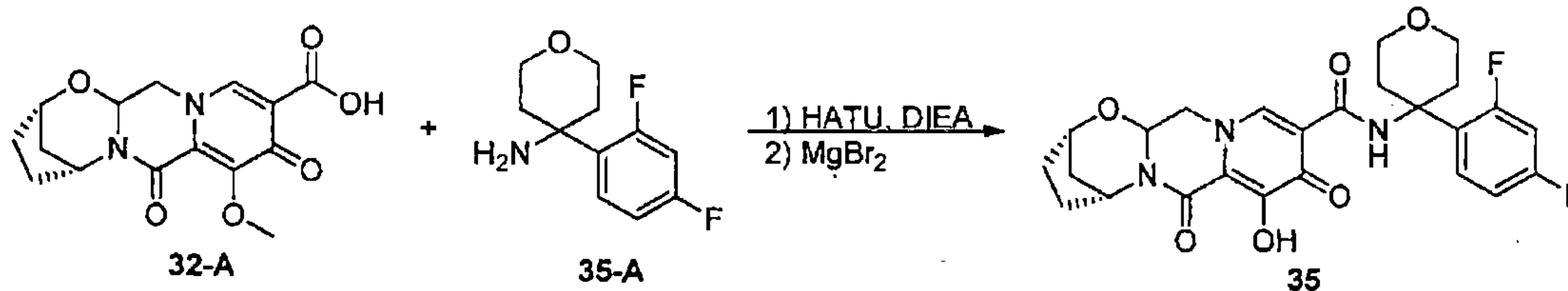
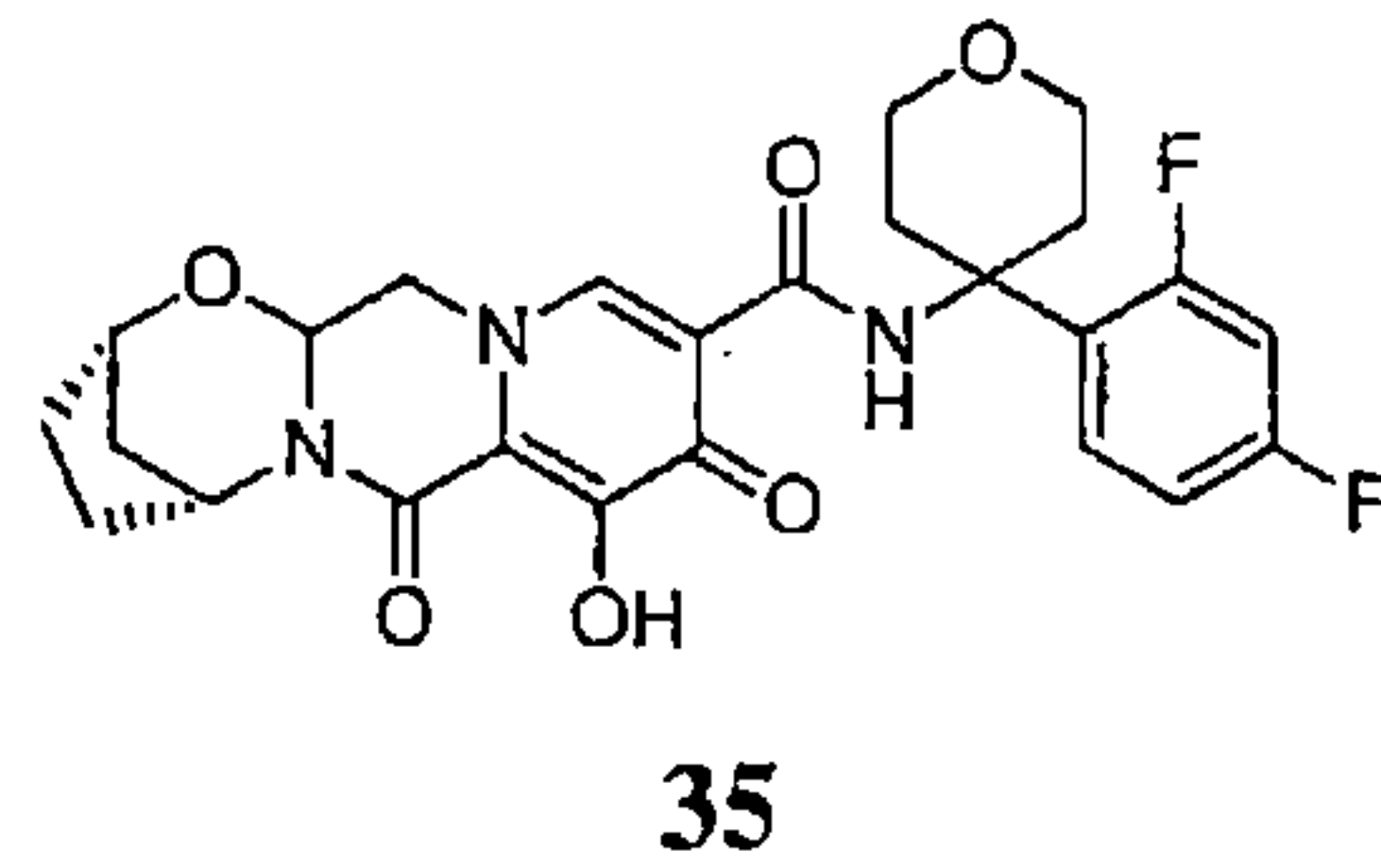


如合成化合物32中所述從化合物32-A和化合物34-A獲得化合物34。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.83 (s, 1H), ~9.6 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.37 (td, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.76 (m, 1H), 6.69 (ddd, J = 11.9, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.48 - 5.18 (m, 2H), 4.68 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 13.1, 4.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 13.0, 9.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.29 - 1.96 (m, 4H), 1.95 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.61 (ddd, J = 12.5, 4.1, 2.7 Hz, 1H), 1.30 (br, 1H)。¹⁹F-NMR (376.1MHz, CD₃CN) δ -76.41 (s, 3F), -107.86 (q, J = 9.4 Hz, 1F), -113.13 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。^{LCMS-ESI⁺} (m/z) : C₂₆H₂₈F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 500.20 ; 發現值 : 500.0。

實例35

化合物35的製備

(2S,5R)-N-(4-(2,4-二氟苯基)四氫-2H-哌喃-4-基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呿-10-甲醯胺

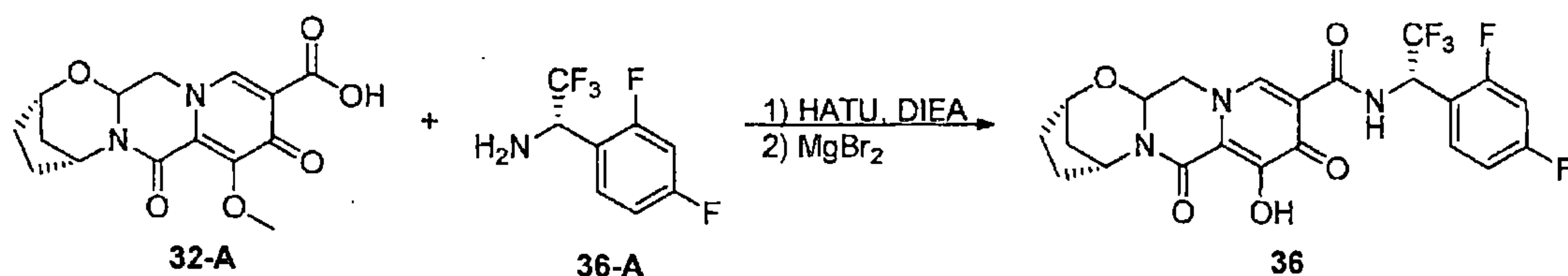
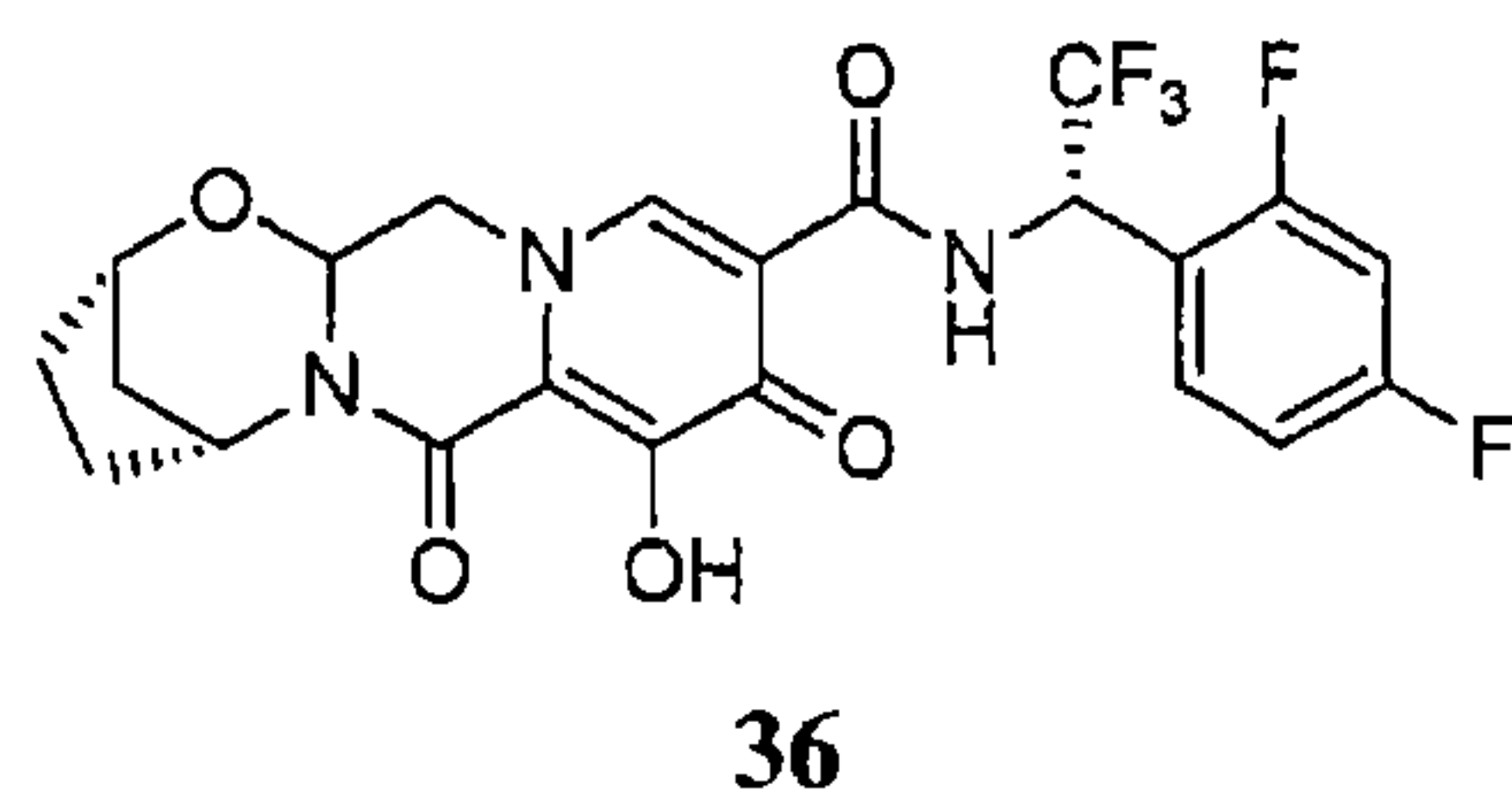


如合成化合物32中所述從化合物32-A和化合物35-A獲得化合物35。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), ~7.6 (br, 1H), 7.38 (td, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 6.85 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 11.7, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 14.4, 4.0 Hz, 2H), 4.68 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 4.11 - 3.81 (m, 5H), 2.60 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.61 (dt, J = 12.5, 3.3 Hz, 1H)。¹⁹F-NMR (376.1MHz, CD₃CN) δ -76.40 (s, 3F), -108.78 (q, J = 10.3, 9.8 Hz, 1F), -112.63 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。^{LCMS-ESI⁺} (m/z) : C₂₅H₂₆F₂N₃O₆之[M+H]⁺計算值 : 502.18 ; 發現值 : 502.0。

實例36

化合物36的製備

(2S,5R)-N-((S)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺

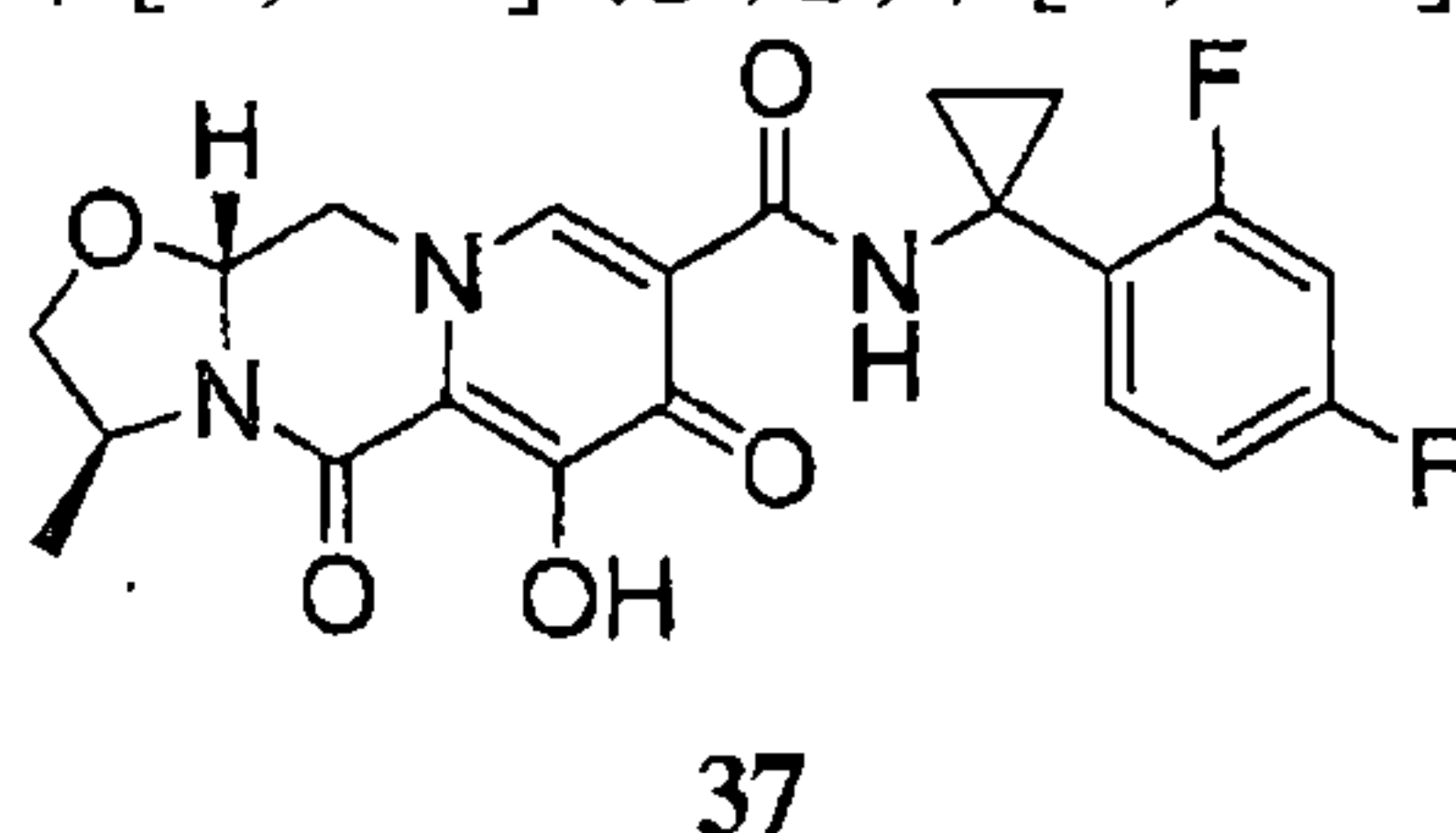


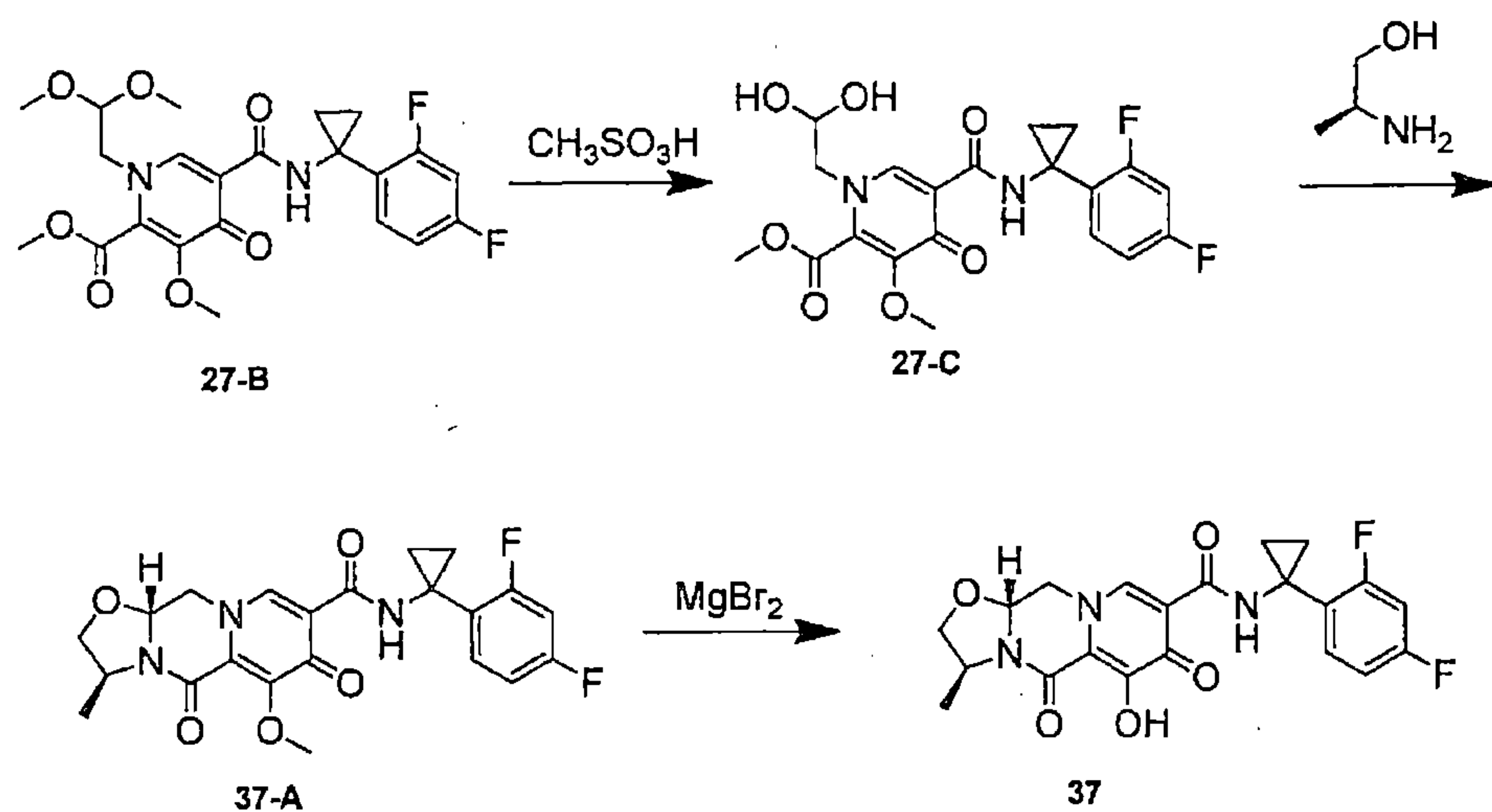
如合成化合物32中所述從化合物32-A和化合物36-A獲得化合物36。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.6, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.15 (h, J = 7.4 Hz, 1H), ~6 (br, 1H), 5.41 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 12.9, 9.4 Hz, 1H), 2.26 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.62 (dt, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H)。¹⁹F-NMR (376.1MHz, CDCl₃) δ -75.23 (t, J = 6.9 Hz, 3F), -76.33 (s, 3F), -108.31 (m, 1F), -112.30 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。^{LCMS-ESI⁺} (m/z): C₂₂H₁₉F₅N₃O₅之[M+H]⁺計算值: 500.12; 發現值: 500.1。

實例37

化合物37的製備

(3S,11aR)-N-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基)-6-羥-3-甲基-5,7-二側氧-2,3,5,7,11,11a-六氫噁唑并[3,2-a]吡啶并[1,2-d]吡啶-8-甲醯胺





步驟1

將5-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基胺甲醯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(27-B, 0.150 g, 0.32 mmol)在乙腈(1.5 mL)和乙酸(0.2 mL)中用甲磺酸(0.05 mL)處理，用黃色蓋密封，並加熱至70°C。16小時之後，將混合物冷卻以提供5-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯27-C的粗製溶液。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₈H₁₉F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值：439；發現值：439。

步驟2和3

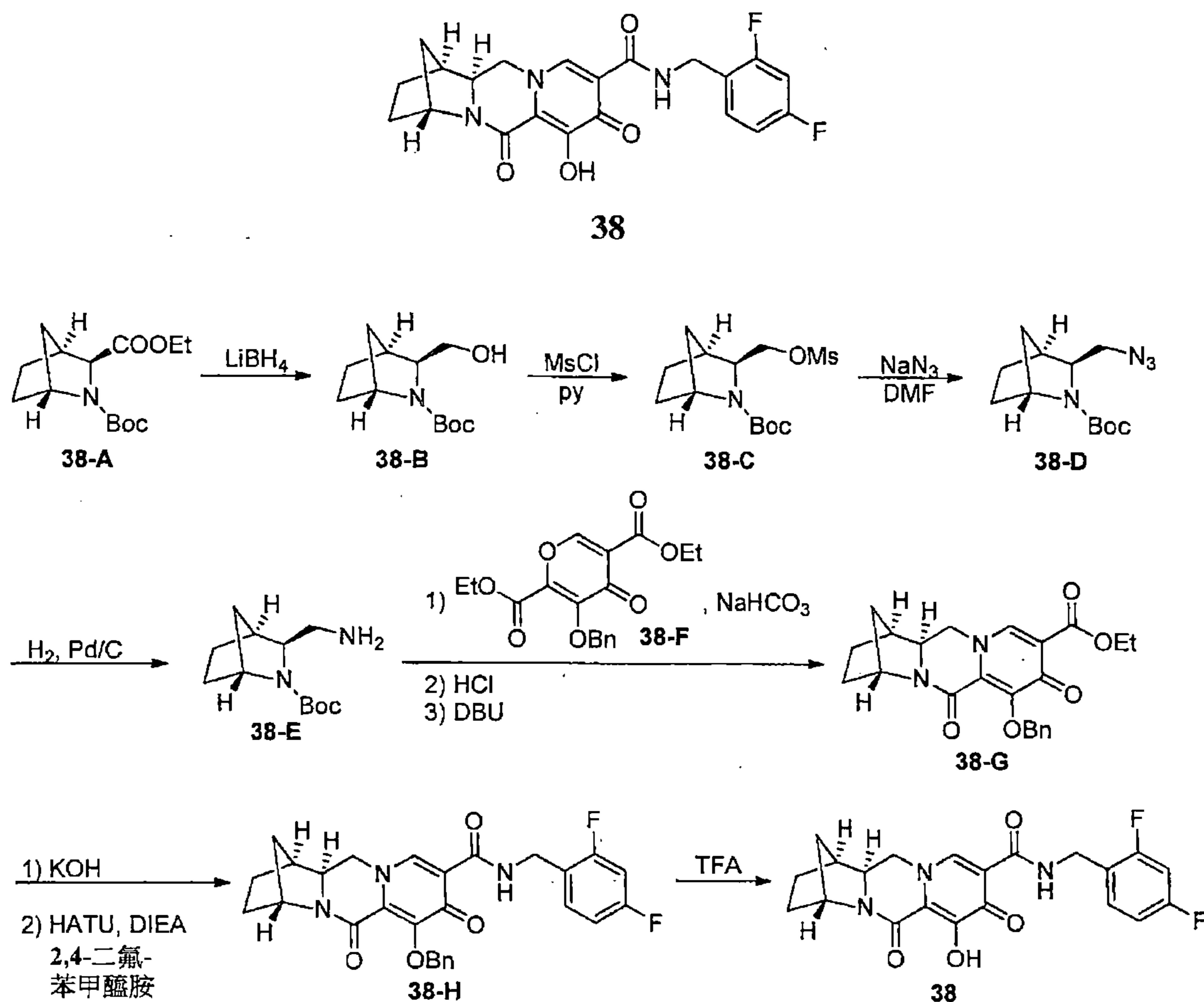
將5-(1-(2,4-二氟苯基)環丙基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(27-C, 0.32 mmol, 來自上述步驟之粗製混合物)溶解於乙腈(1.5 mL)和乙酸(0.2 mL)中。將(S)-2-氨基丙-1-醇(0.048 g, 0.64 mmol)和K₂CO₃ (0.088 g, 0.64 mmol)加至反應混合物。將反應混合物密封並加熱至70°C。3小時之後，將反應混合物冷卻且添加溴化鎂(0.081 g, 0.44 mmol)。將混合物重新密封並加熱至50°C。10分鐘之後，將反應混合物冷卻至0°C並加進1N鹽酸(0.5 mL)。然後用MeOH (2 mL)稀釋反應混合物。過濾之後，藉由Prep-

HPLC (30-70%乙腈：水，0.1% TFA)純化粗製物以提供呈TFA鹽之化合物37。¹H-NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.31 (s, 1H), 7.62 (td, J = 9.2, 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.02-6.78 (m, 2H), 5.53-5.20 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 4.40 (dq, J = 19.1, 6.7 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 12.2, 10.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.22 (s, 4H)。¹⁹F-NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ -113.66--113.95 (m, 1F), -113.94--114.29 (m, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值：432.；發現值：432。

實例38

化合物38的製備

(1S,4R,12aR)-N-(2,4-二氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟 1

於添加在 THF (3.2 mL) 中之 2.0 M LiBH_4 時，在 -78°C 下攪拌化合物 38-A (1562 mg, 5.799 mmol) (參見 WO 97/05139 中之實例 41b) 在 THF (10 mL) 中的溶液並在室溫下攪拌所得混合物。3 小時之後，添加另外在 THF (3.2 mL) 中之 2.0 M LiBH_4 及將溶液在室溫下攪拌 17.5 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物及慢慢地加水之後，將二個相分離，並用乙酸乙酯 (x1) 萃取分離之水性部分。將二個有機部分用水洗滌 (x1)，合併，乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。藉由使用己烷類-乙酸乙酯作為溶析液之 CombiFlash (40 g 管柱) 純化殘餘物以提供化合物 38-B。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氫仿-d) δ 4.11 (s, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (m,

2H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.28 - 1.23 (d, $J = 10$ Hz, 1H)。

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₂H₂₂NO₃之[M+H]⁺計算值 : 228.16 ; 發現值 : 227.7。

步驟2

在添加MsCl(0.22 mL, 2.842 mmol)時，在0°C下攪拌化合物38-B(589 mg, 2.591 mmol)和NEt₃(0.47 mL, 3.369 mmol)在CH₂Cl₂(6 mL)中的溶液。在室溫下1小時之後，將混合物用乙酸乙酯稀釋及用水(x 2)洗滌。用乙酸乙酯(x 1)萃取水性部分，且將有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用己烷類-乙酸乙酯作為溶析液之Combi Flash (40 g管柱)純化殘餘物以提供化合物38-C。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.39-4.28 (m, 1H), 4.16 (s, 0.4H), 4.06 (s, 0.6H), 3.98 (dd, $J = 10.0, 8.7$ Hz, 0.6H), 3.86 (t, $J = 9.6$ Hz, 0.4H), 3.51 (dd, $J = 9.3, 3.7$ Hz, 0.6H), 3.43 (dd, $J = 9.3, 3.6$ Hz, 0.4H), 3.02 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 1.82-1.58 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 9H), 1.41 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.31 (s, 0.6H), 1.29 (s, 0.4H)。

步驟3

將疊氮化鈉(819 mg, 12.6 mmol)加至化合物38-C(769 mg, 2.518 mmol)在DMF(5 mL)中的溶液。將反應混合物在50°C下攪拌15小時，在80°C下攪拌5小時，和在100°C下攪拌19小時。用5% LiCl溶液稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(x 2)萃取產物。用水洗滌(x 1)有機部分之後，將二個有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用己烷類-乙酸乙酯作為溶析液之CombiFlash(40 g管柱)純化殘餘物以提供化合物38-D。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.16 (s, 0.4H), 4.06 (s, 0.6H),

3.61 (dd, $J = 12.2, 3.6$ Hz, 0.6H), 3.51 (dd, $J = 12.1, 3.2$ Hz, 0.4H), 3.38 (dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 0.6H), 3.26 (dd, $J = 9.8, 3.3$ Hz, 0.4H), 3.06 (dd, $J = 12.2, 9.4$ Hz, 0.6H), 3.01-2.92 (m, 0.4H), 2.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.82-1.57 (m, 4H), 1.46 (d, $J = 3.0$ Hz, 9H), 1.42 (m, 1H), 1.28 (m, 0.6H), 1.27-1.23 (m, 0.4H)。

步驟4

將10% Pd/C (52 mg) 加至化合物38-D (507 mg, 2.009 mmol) 在乙酸乙酯(10 mL)和EtOH (10 mL)中的溶液。將反應混合物在 H_2 氛圍下攪拌1.5小時。將混合物通過矽藻土過濾並濃縮濾液以提供粗製化合物38-E。LCMS-ESI⁺(m/z): $C_{12}H_{23}N_2O_2$ 之[M+H]⁺計算值: 227.18; 發現值: 226.8。

步驟5

將粗製化合物38-E(206 mg, 0.910 mmol)、化合物38-F(330 mg, 0.953 mmol)和 $NaHCO_3$ (154 mg, 1.833 mmol)在水(3 mL)和EtOH(3 mL)中的混合物在室溫下攪拌20小時。將反應混合物用水稀釋及用乙酸乙酯(x 2)萃取之後，將萃取物用水(x 1)洗滌，合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮以提供粗製吡啶產物。

將粗製殘餘物(388 mg)溶解在 CH_2Cl_2 (4 mL)和在二噁烷中之4 N HCl(4 mL)中。1.5小時之後，添加另外的在二噁烷(4 mL)中之4 N HCl並在室溫下攪拌1小時。將混合物濃縮至乾，與甲苯(x 1)共蒸發並在真空中乾燥30分鐘。

將粗製殘餘物和1,8-二氮雜雙環十一-7-烯(DBU)(1.06 mL, 7.088 mmol)在甲苯(10 mL)中於 $110^\circ C$ 浴攪拌。30分鐘之後，將混合物濃縮

並藉由使用乙酸乙酯-20% MeOH/乙酸乙酯作為溶析液之CombiFlash (40 g管柱)純化殘餘物以獲得化合物38-G。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 5.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 4H), 1.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₃H₂₅N₂O₅之[M+H]⁺計算值 : 409.18 ; 發現值 : 409.2。

步驟6

在添加1N KOH (3 mL)時，在室溫下攪拌化合物38-G (232 mg, 0.568 mmol)在THF(3 mL)和MeOH (3 mL)中的混合物。1小時之後，將反應混合物用1N HCl (~3.1 mL)中和，濃縮，並將殘餘物與甲苯 (x 3)一起濃縮。將殘餘物在真空中乾燥30分鐘之後，在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.7 mL, 4.019 mmol)時，將粗製殘餘物、2,4-二氟苯甲胺(86 mg, 0.601 mmol)和HATU(266 mg, 0.700 mmol)在CH₂Cl₂(4 mL)和DMF(4 mL)中之懸浮液在0°C下攪拌。45分鐘之後，在室溫下添加另外的2,4-二氟苯甲胺(86 mg, 0.559 mmol)、HATU(266 mg, 0.700 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.7 mL, 4.019 mmol)。1.25小時之後，將混合物濃縮以移除CH₂Cl₂，用乙酸乙酯稀釋，及用5% LiCl (x 2)洗滌。用乙酸乙酯(x 1)萃取水性部分之後，將有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用乙酸乙酯-20%MeOH/乙酸乙酯作為溶析液之Combiflash(40 g管柱)純化殘餘物以提供化合物38-H。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.62 - 7.51

(m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 6.87 - 6.75 (m, 2H), 5.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 2H), 3.97 (dd, $J = 12.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 12.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 1.88 - 1.62 (m, 4H), 1.59 - 1.42 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氬仿-d) δ -112.17 (q, $J = 7.6$ Hz, 1F), -114.79 (q, $J = 8.6$ Hz, 1F)。 LCMS-ESI^+ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值 : 506.19 ; 發現值 : 506.2。

步驟7

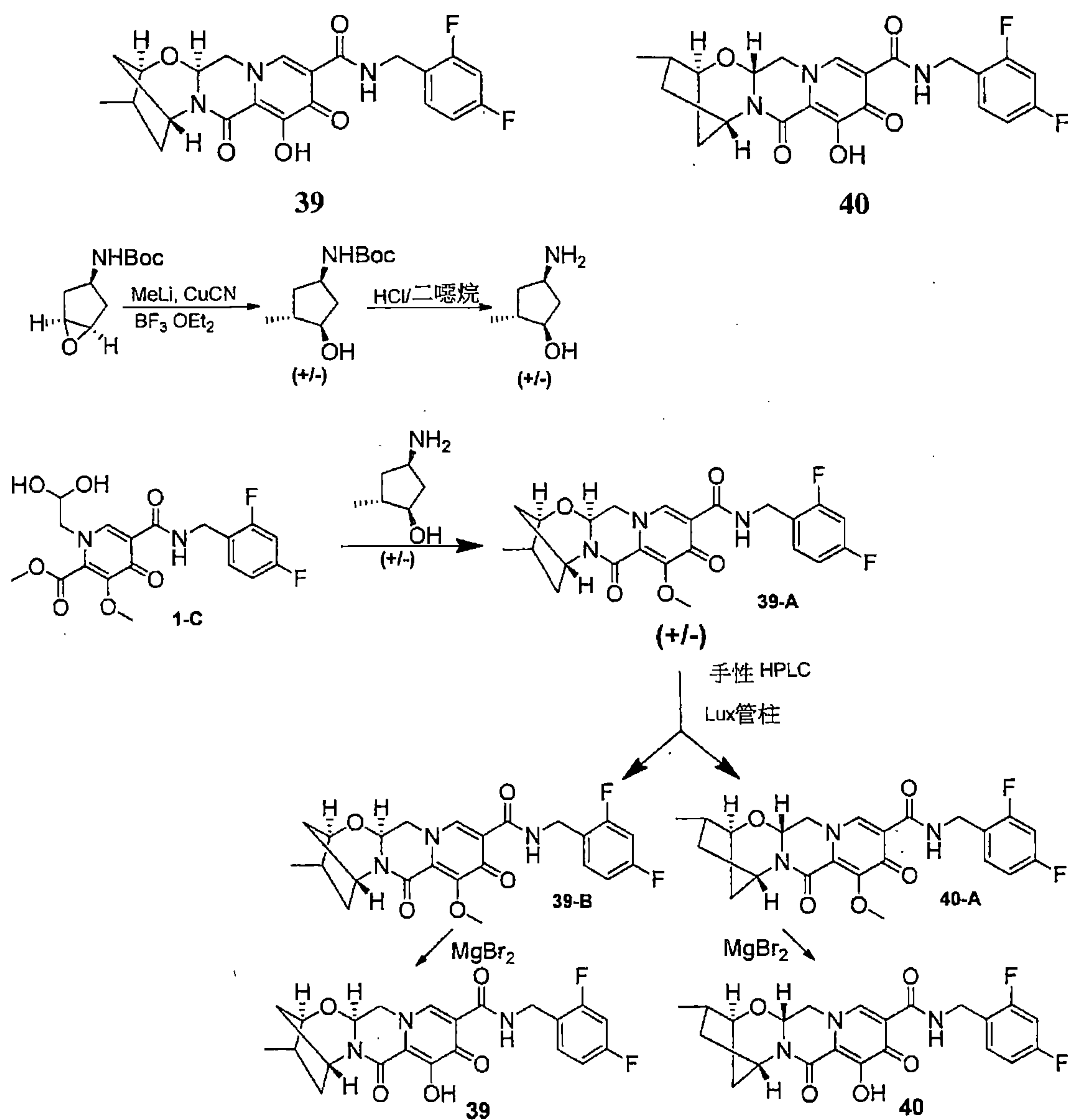
在室溫下將化合物38-H(240 mg, 0.475 mmol)溶解於TFA(3 mL)中經30分鐘，並將溶液濃縮。藉由使用 CH_2Cl_2 -20% MeOH在 CH_2Cl_2 中作為溶析液之CombiFlash (40 g管柱)純化殘餘物。將所收集之產物部分濃縮之後，將殘餘物在MeCN(~2 mL)中於0°C下研磨15分鐘，和過濾固體並用MeCN洗滌。將所收集之固體在真空中乾燥以提供化合物38。

將濾液濃縮，並藉由加熱將殘餘物溶解在MeCN (~1 mL)和水(~1 mL)中。將溶液慢慢冷卻至室溫和然後在冰浴中經15分鐘。過濾固體並用MeCN洗滌，和在真空中乾燥以提供另外化合物38。¹H-NMR (400 MHz, 氬仿-d) δ 11.68 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.90 - 3.67 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氬仿-d) δ -112.28 (m, 1F), -114.74 (m, 1F)。 LCMS-ESI^+ (m/z) : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值 : 416.14 ; 發現值 : 416.3。

實例 39和40

化合物39和40的製備

(2R,3S,5R,13aS)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羥-3-甲基-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺 39和(2S,3R,5S,13aR)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羥-3-甲基-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺 40



步驟 1

將氰化亞銅(290 mg, 3.27 mmol)懸浮於3.3 mL THF中並冷卻至-78°C。滴加MeLi(4.1 mL, 6.56 mmol)在乙醚中的1.6M溶液，使反應溶液經2小時期間升溫至室溫，和再冷卻至-78°C。將(1R,3R,5S)-6-氧雜雙環[3.1.0]己-3-基胺甲酸三級-丁酯(330 mg, 1.66 mmol)滴加在3.3 mL THF中，接著三氟化硼乙醚合物(0.25 mL, 1.99 mmol)，使經30分鐘升溫至-30°C，且在-35°C和-25°C之間攪拌一小時。然後將反應溶液升溫至室溫及用飽和NH₃(aq)/NH₄(aq)的混合物淬滅，萃取至EtOAc，用鹽水洗滌，經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，且藉由SGC (0-10% EtOH/DCM)純化以提供外消旋(1S,3S,4S)-3-羥-4-甲基環戊基胺甲酸三級-丁酯。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.16 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.74 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 3.65 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.23 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

步驟2

將3 mL HCl/二噁烷(4M, 12 mmol)加至外消旋(1S,3S,4S)-3-羥-4-甲基環戊基胺甲酸三級-丁酯(182 mg, 0.85 mmol)在3 mL二噁烷中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，濃縮及用甲苯追加二次以提供外消旋(1S,2S,4S)-4-胺基-2-甲基環戊醇。

步驟3

將5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯(1-C, 310 mg, 0.75 mmol)、外消旋(1S,2S,4S)-4-胺基-2-甲基環戊醇(115 mg, 0.76 mmol)和碳酸鉀(232

mg, 1.68 mmol)溶解在3.8 mL乙腈/0.2 mL乙酸中並在90°C下攪拌經2小時，其後將反應混合物分溶在DCM和鹽水之間，水相萃取於DCM中，合併之有機相經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，且藉由SGC (0-10% EtOH/DCM)純化以提供中間物39-A。

步驟4

藉由使用9:1 ACN: MeOH作為溶析液之手性Prep-HPLC在Lux纖維素-2管柱分離中間物39-A (190 mg)以提供富含鏡像構形式之中間物39-B(第一溶析峰)和40-A (第二溶析峰)。關於中間物39-B：(以X射線結晶學確認絕對立體化學)，手性HPLC滯留時間 = 3.98分鐘(Lux纖維素-2 IC, 150×4.6 mm, 2 mL/min 9:1 ACN: MeOH)。關於中間物40-A：(以X射線結晶學確認絕對立體化學)，手性HPLC滯留時間 = 6.35分鐘(Lux纖維素-2 IC, 150×4.6 mm, 2 mL/min 9:1 ACN: MeOH)。

步驟5a

將溴化鎂(68 mg, 0.37 mmol)加至中間物39-B (83 mg, 0.18 mmol)在2 mL乙腈中的溶液。將反應混合物在50°C下攪拌1小時，用10% HCl水溶液酸化，分溶在水溶液和二氯甲烷之間，及水相萃取於二氯甲烷。將合併之有機相經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，且藉由矽膠層析法(0-10% EtOH/DCM)純化以提供化合物39。¹H-NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ 12.32 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 5.37 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 23.0 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.51 (dq, J = 13.7,

6.8, 6.1 Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 14.7, 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J = 12.7, 4.0, 2.9$ Hz, 1H), 1.61 (dt, $J = 14.6, 5.2$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 446.15 ; 發現值 : 446.2。

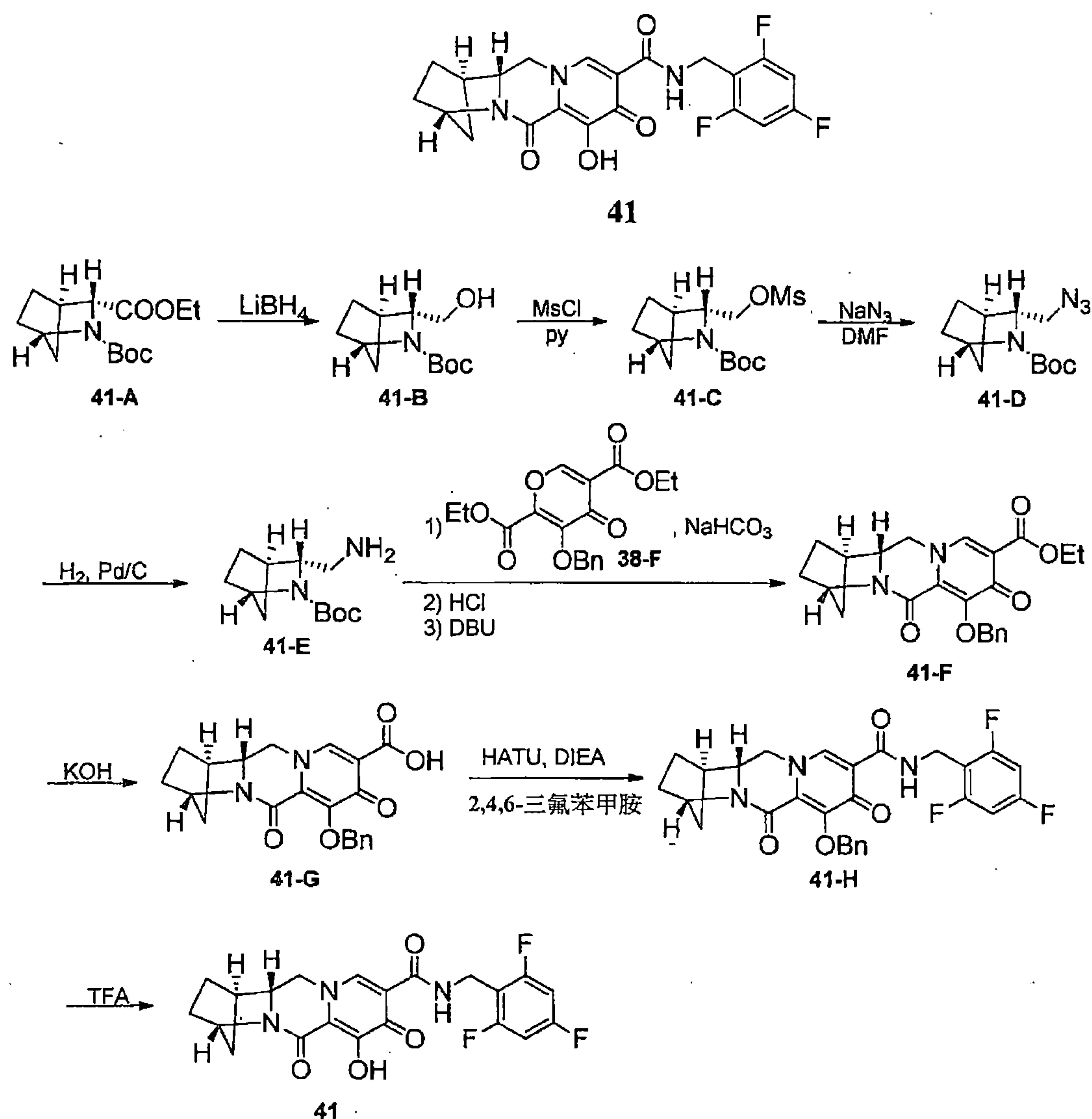
步驟5b

將溴化鎂(59 mg, 0.32 mmol)加至中間物40-A (70 mg, 0.15 mmol)在2 mL乙腈中的溶液。將反應混合物在50°C下攪拌1小時, 用10% HCl水溶液酸化, 分溶在水溶液和二氯甲烷之間, 和水相萃取於二氯甲烷。將合併之有機相經過MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮, 且藉由矽膠層析法(0-10% EtOH/DCM)純化以提供化合物40。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 12.32 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 5.37 (dd, $J = 9.5, 4.1$ Hz, 1H), 5.28 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 23.0$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 12.7, 9.5$ Hz, 1H), 3.72 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.51 (dq, $J = 13.7, 6.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 14.7, 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J = 12.7, 4.0, 2.9$ Hz, 1H), 1.61 (dt, $J = 14.6, 5.2$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 446.15 ; 發現值 : 446.2。

實例41

化合物41的製備

(1R,4S,12aR)-7- 羥 -6,8- 二側氧 -N-(2,4,6- 三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟 1

在添加在THF中之2.0 M LiBH₄(7.5 mL, 15 mmol)時，在0°C下攪拌41-A(2020 mg, 7.463 mmol)(藉由與38-A相同的方法製備)在THF(14 mL)中的溶液。將所得混合物在rt下攪拌21 h之後，將其在0°C下冷卻且在慢慢加水之前用EA稀釋以萃滅。二個相分離之後，用EA (x 1)萃取水性部分並用水(x 1)洗滌二個有機部分，合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用己烷類-EA作為溶析液之CombiFlash (120 g管柱)純化殘餘物以產生41-B。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₈H₁₄NO₃之[M-C₄H₈+H]⁺計算值：172.10；發現值：171.95。

步驟2

將在DCM(20 mL)中之反應物41-B(1.6 g, 7.05 mmol)和三乙胺(0.94 g, 9.3 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將甲磺醯氯(0.91 g, 8.0 mmol)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物用EA (100 mL)稀釋及用水(2x)洗滌。用EA (1x)萃取水性部分，且將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由使用己烷類-EA作為溶析液之Combi Flash(120 g管柱，所使用之筒)純化殘餘物以提供41-C。LCMS-ESI⁺(m/z)： $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 之[M+H]⁺計算值：306；發現值：306。

步驟3

將在DMF(10 mL)中之反應物41-C (2.1 g, 6.9 mmol)和疊氮化鈉(2.3 g, 34.5 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。然後將反應混合物在100°C下攪拌過夜。將混合物用EA(100 mL)稀釋及用水(2x)洗滌。用EA(1x)萃取水性部分，且將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由使用己烷類-EA作為溶析液之Combi Flash (120 g管柱，所使用之筒)純化殘餘物以提供41-D。LCMS-ESI⁺ (m/z)： $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 之[M+H]⁺計算值：253；發現值：253。

步驟4

將Pd/C(130 mg)加至反應物41-D(1.3 g)在EA (20 mL)和EtOH(20 mL)中的溶液(用 N_2 吹洗)。將混合物在 H_2 下攪拌3小時。將混合物通過矽藻土過濾並濃縮濾液以提供化合物41-E。LCMS-ESI⁺ (m/z)： $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 之[M+H]⁺計算值：227；發現值：227。

步驟5

將在乙醇(20 mL)中之反應物41-E(1.05 g, 4.62 mmol)和反應物38-F(1.6 g, 4.62 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將在水(20 mL)中之碳酸氫鈉(0.77 g, 9.2 mmol)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用EA(100 mL)稀釋及用水(2x)洗滌。用EA(1x)萃取水性部分，且將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。將粗製產物(2.4 g)在沒有進一步純化下使用於下個步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 之[M+H]⁺計算值：556；發現值：556。

將在4 N HCl /二噁烷(24.7 mL)中的來自前述反應之粗製產物裝入100-mL圓底燒瓶。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮之後，將中間物(2.1 g)和DBU(3.27 g, 21.5 mmol)在甲苯(30 mL)中加熱至110°C且攪拌1小時。濃縮之後，藉由使用己烷類-乙酸乙酯作為溶析液之CombiFlash(120 g管柱)純化殘餘物以提供41-F。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 之[M+H]⁺計算值：409；發現值：409。

步驟6

將在THF(5 mL)和MeOH(5 mL)中之反應物41-F(0.5 g, 1.22 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將1N KOH(3.7 mL)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由添加1N HCl (3.7 mL)將反應混合物酸化，濃縮以除去大部分有機溶劑，及用EtOAc (2 X)萃取。將有機層合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮以提供化合物41-G。

步驟7

將溶解於DCM (5 mL)中的反應物41-G(0.14 g, 0.37 mmol)、(2,4,6-三氟苯基)甲胺(0.12 g, 0.73 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.24 g, 1.84 mmol)和HATU(0.28 g, 0.74 mmol)裝入100-mL

圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EA(100 mL)稀釋及用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl(2x)洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供化合物41-H。LCMS-ESI⁺(m/z)：C₁₈H₁₉F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值：524.5；發現值：524.5。

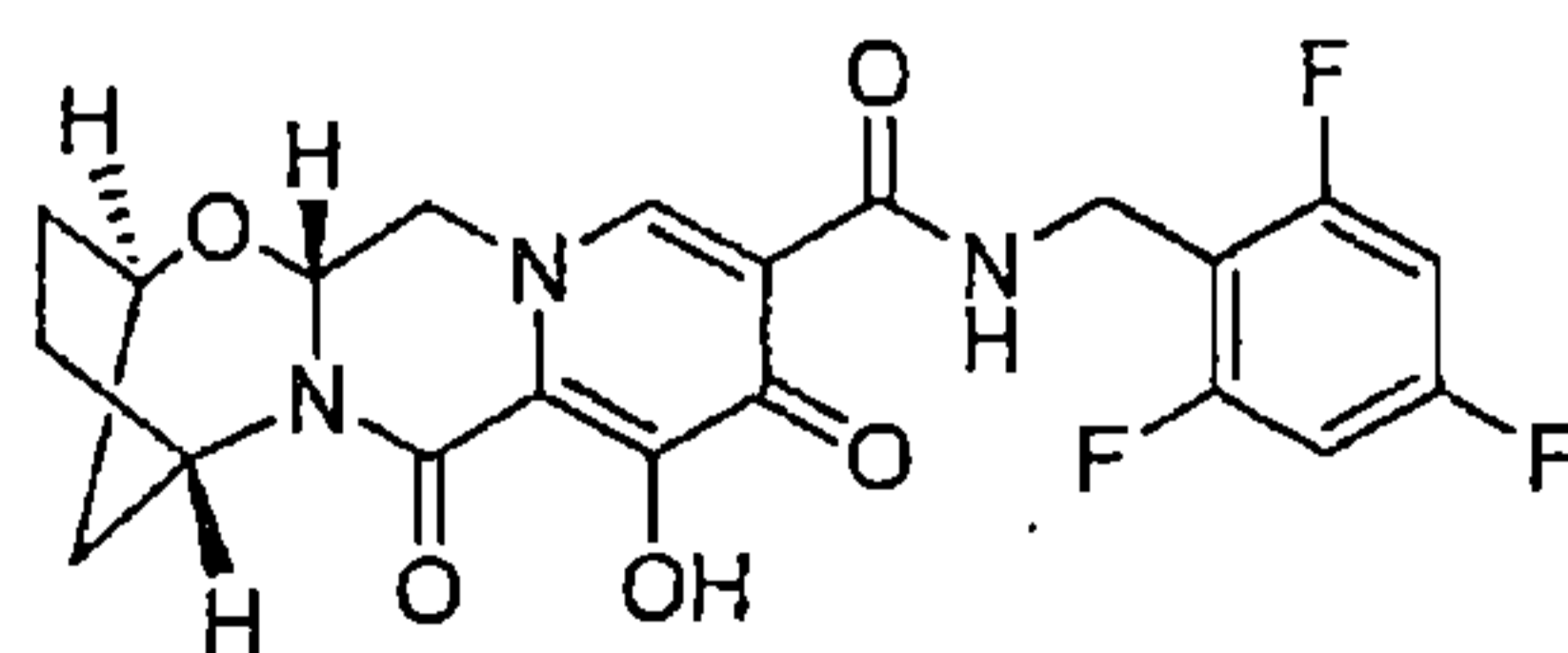
步驟8

將以在TFA(2 mL)中之反應物41-H (0.13 g, 0.25 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc-MeOH純化該粗製物以提供化合物41。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.61 (s, 1H), 10.70 - 10.01 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.65 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.65 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.58 (m, 2H), 2.67 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.41 (m, 7H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -109.22 (d, J = 11.6 Hz, 1F), -111.04 - -112.79 (m, 2F)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₁H₂₀F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值：434.；發現值：434。

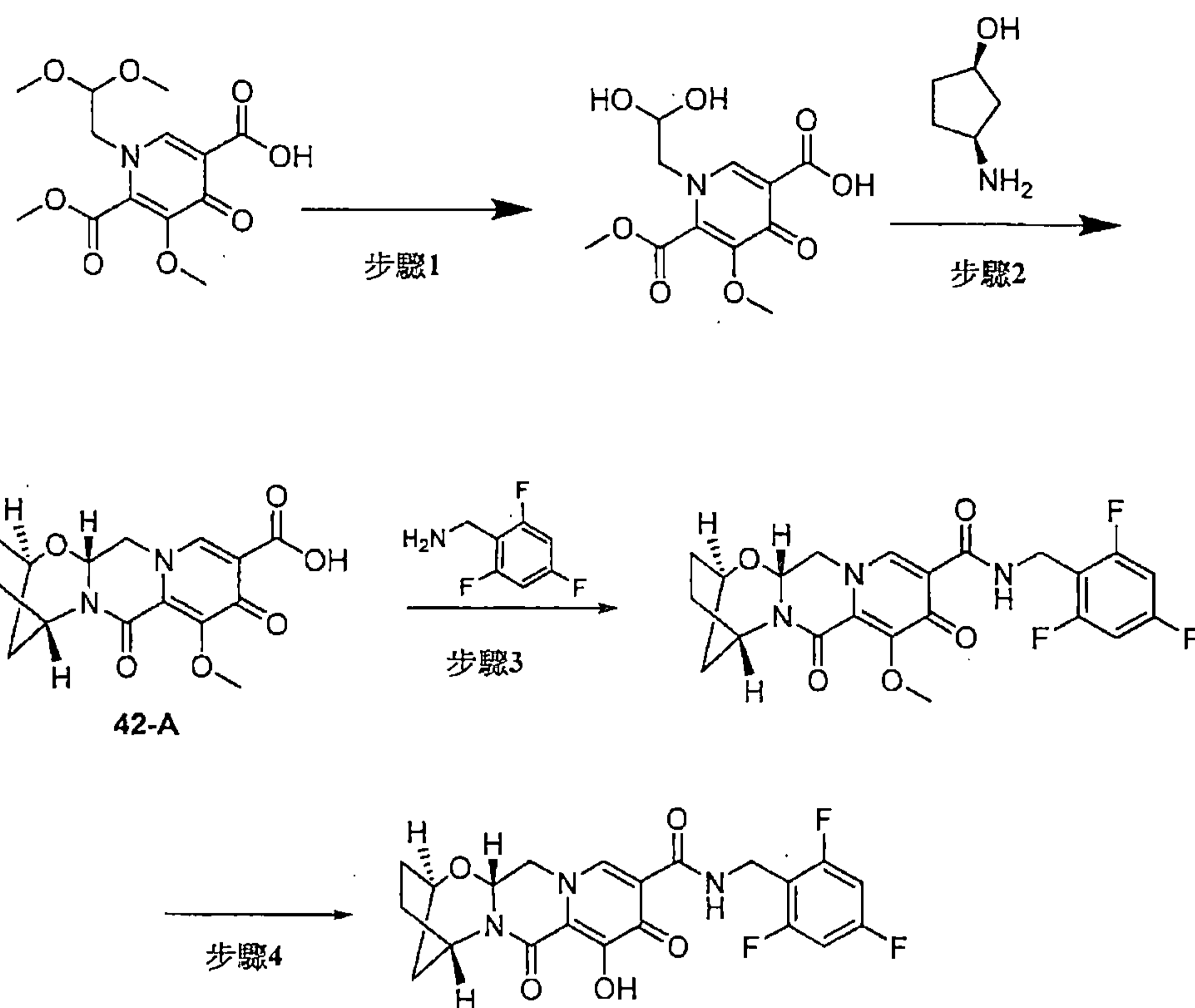
實例42

化合物42的製備

(2R,5S,13aR)-8- 羥 -7,9- 二側氧 -N-(2,4,6- 三氟苯甲基)-2,3,4,5,7,9,13,13a- 八氫 -2,5-亞甲基吡啶并[1',2' : 4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



42



步驟 1

將在乙腈(36 mL)和乙酸(4 mL)中之1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧羰基)-4-側氧-1,4-二氫吡啶-3-甲酸(3.15 g, 10 mmol)用甲磺酸(0.195 mL, 3 mmol)處理並放置在75 °C浴中。將反應混合物攪拌7 h, 冷卻和於-10°C儲存3天並再加熱至75°C經另外 2 h。將此材料冷卻和以粗製物進行下一個步驟。

步驟 2

將來自步驟 1 之粗製反應混合物(20 mL, 4.9 mmol)轉移至含(1R,3S)-3-胺基環戊醇(0.809 g, 8 mmol)之燒瓶。將混合物用乙腈(16.8 mL)稀釋, 用碳酸鉀(0.553 g, 4 mmol)處理並加熱至85°C。2 h 之後, 將反應混合物冷卻至周圍溫度並攪拌過夜。添加0.2M HCl(50 mL), 及用二氯甲烷(2×150 mL)萃取透明黃色溶液。將合併之有機層經過硫酸鈉乾燥, 過濾及濃縮至1.49 g 的淡橘色固體。從二氯甲

烷：己烷類再結晶提供所要中間物 42A：LCMS-ESI⁺ (m/z)：
C₁₅H₁₇N₂O₆之[M+H]⁺計算值：321.11；發現值：321.3。

步驟3

將中間物 42-A(0.225 g, 0.702 mmol)和(2,4,6-三氟苯基)甲胺(0.125 g, 0.773 mmol)懸浮在乙腈(4 mL)中並用N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.183 mmol, 1.05 mmol)處理。將(二甲胺基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲脒(methaniminium)六氟磷酸鹽(HATU, 0.294 g, 0.774 mmol)加至此懸浮液。1.5小時之後，將粗製反應混合物進行下一個步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₂H₂₁F₃N₃O₅之[M+H]⁺計算值：464.14；發現值：464.2。

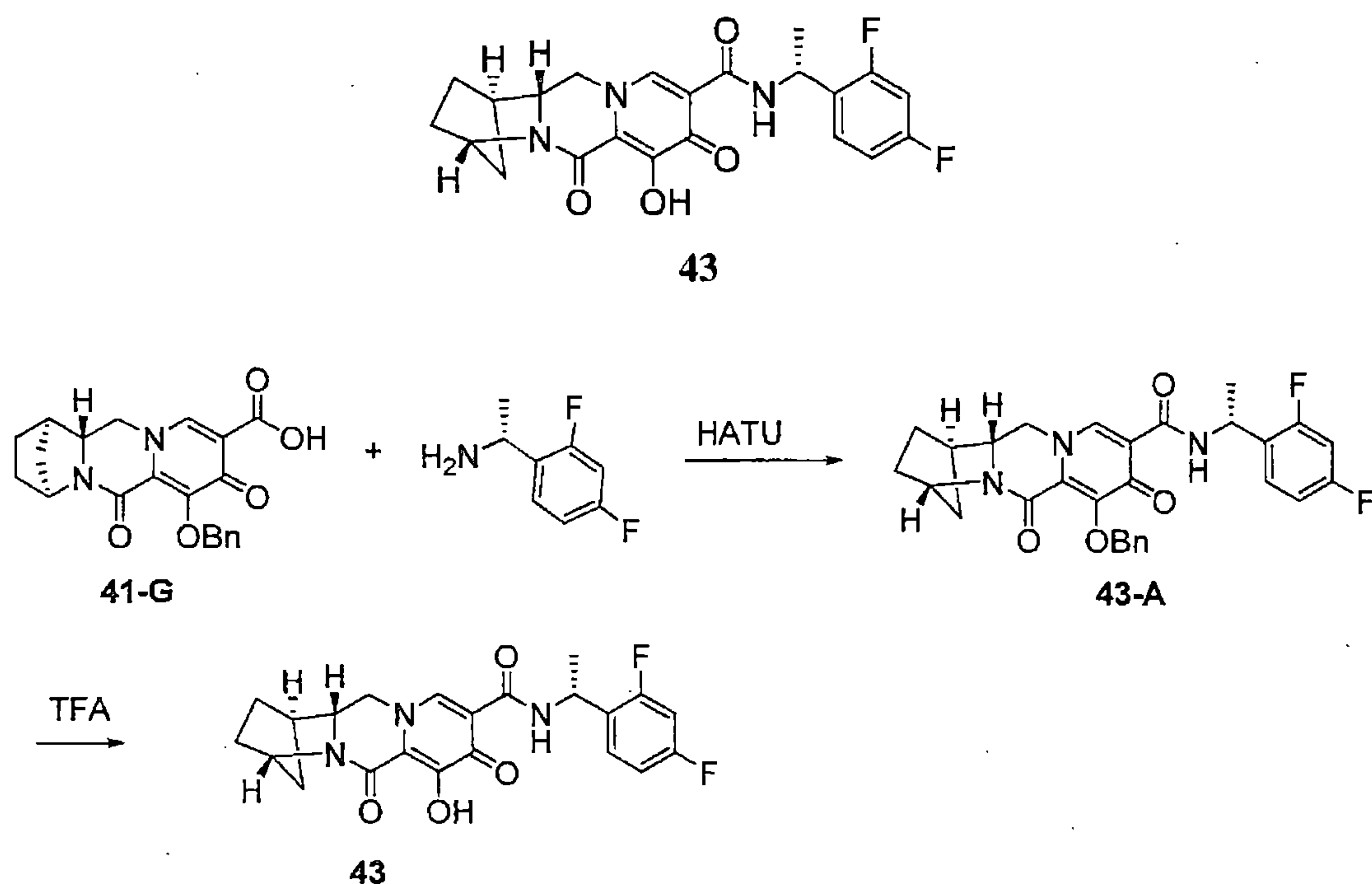
步驟4

將MgBr₂ (0.258 g, 1.40 mmol)加至上一步驟之粗製反應混合物。將反應混合物在50°C下攪拌10分鐘，用10%HCl水溶液酸化，並用二氯甲烷洗滌萃取物二次。將合併之有機相經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，且藉由矽膠層析法(EtOH/二氯甲烷)接著 HPLC (具有0.1%TFA改質劑之ACN/H₂O)純化以提供化合物 42：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.43 (s, 1H), 10.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.56-4.45 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 12.7, 9.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₁H₁₉F₃N₃O₅之[M+H]⁺計算值：450.13；發現值：450.2。

實例43

化合物43的製備

(12aR)-N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

將反應物41-G(0.14 g, 0.37 mmol)、(R)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺(0.12 g, 0.74 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.24 g, 1.84 mmol)和HATU(0.28 g, 0.74 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶並溶解在DCM(5 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EA(100 mL)稀釋及用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl(2x)洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供化合物43-A。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₈H₁₉F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值: 520; 發現值: 520。

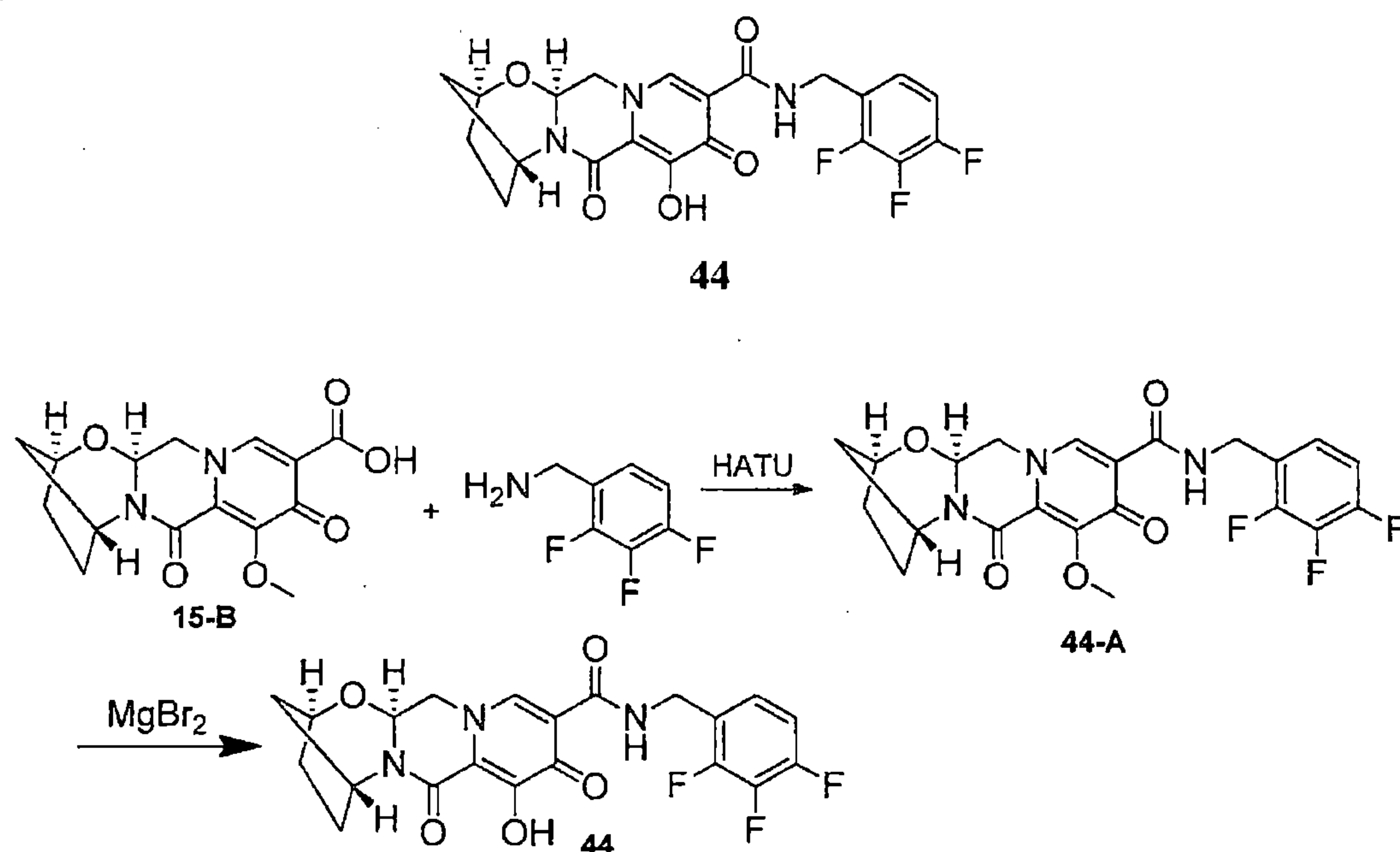
步驟2

將在TFA(2 mL)中之反應物43-A(0.14 g, 0.27 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc-MeOH純化該粗製物以提供化合物43。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.65 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.99 - 6.62 (m, 2H), 5.64 - 5.32 (m, 1H), 4.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.63 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.08 - 1.40 (m, 9H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -113.09 (m, 1F), -115.01 (m, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₁H₂₀F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值: 430.; 發現值: 430。

實例44

化合物44的製備

(13aS)-8-羥-7,9-二側氧-N-(2,3,4-三氟苯甲基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呿-10-甲醯胺



步驟1

將化合物15-B (40 mg, 0.12 mmol)溶解在1 mL乙腈中並用2,3,4-三氟苯甲胺(29 mg, 0.18 mmol)、HATU(53 mg, 0.14 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(20 mg, 0.16 mmol)處理，並在室溫下攪拌2小時，其後LCMS分析顯示化合物15-B完全消耗和中間物44-A形成。將反應混合物進行到下一步驟。

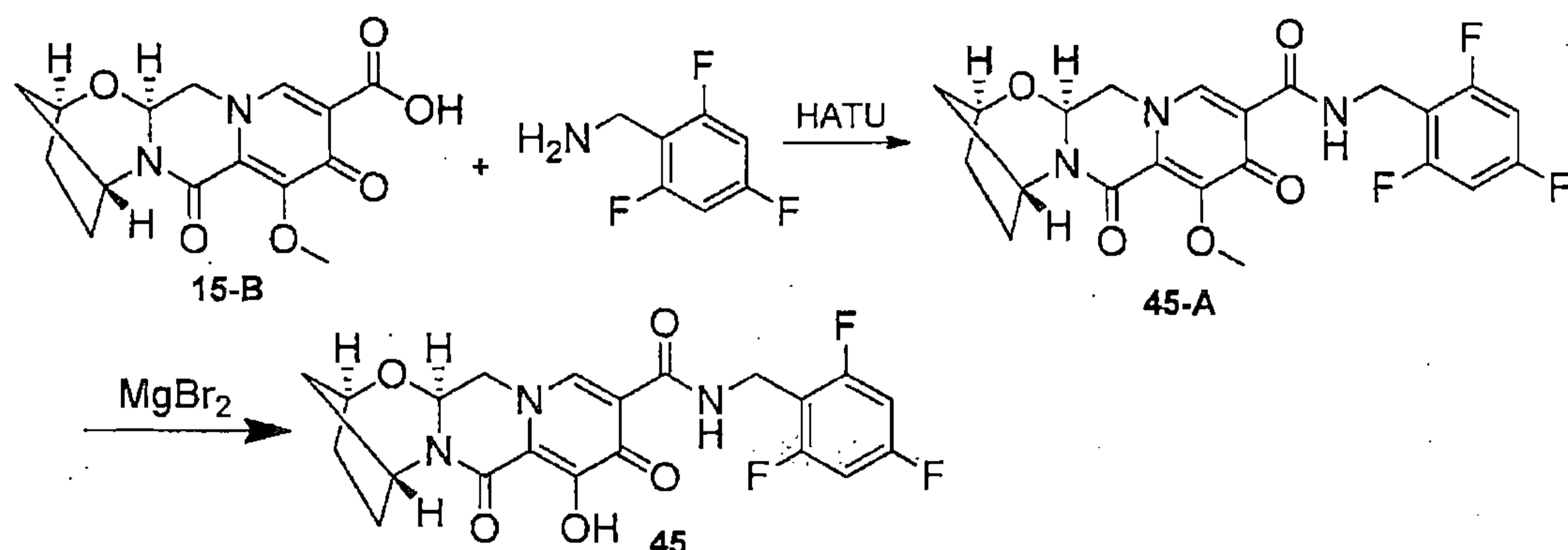
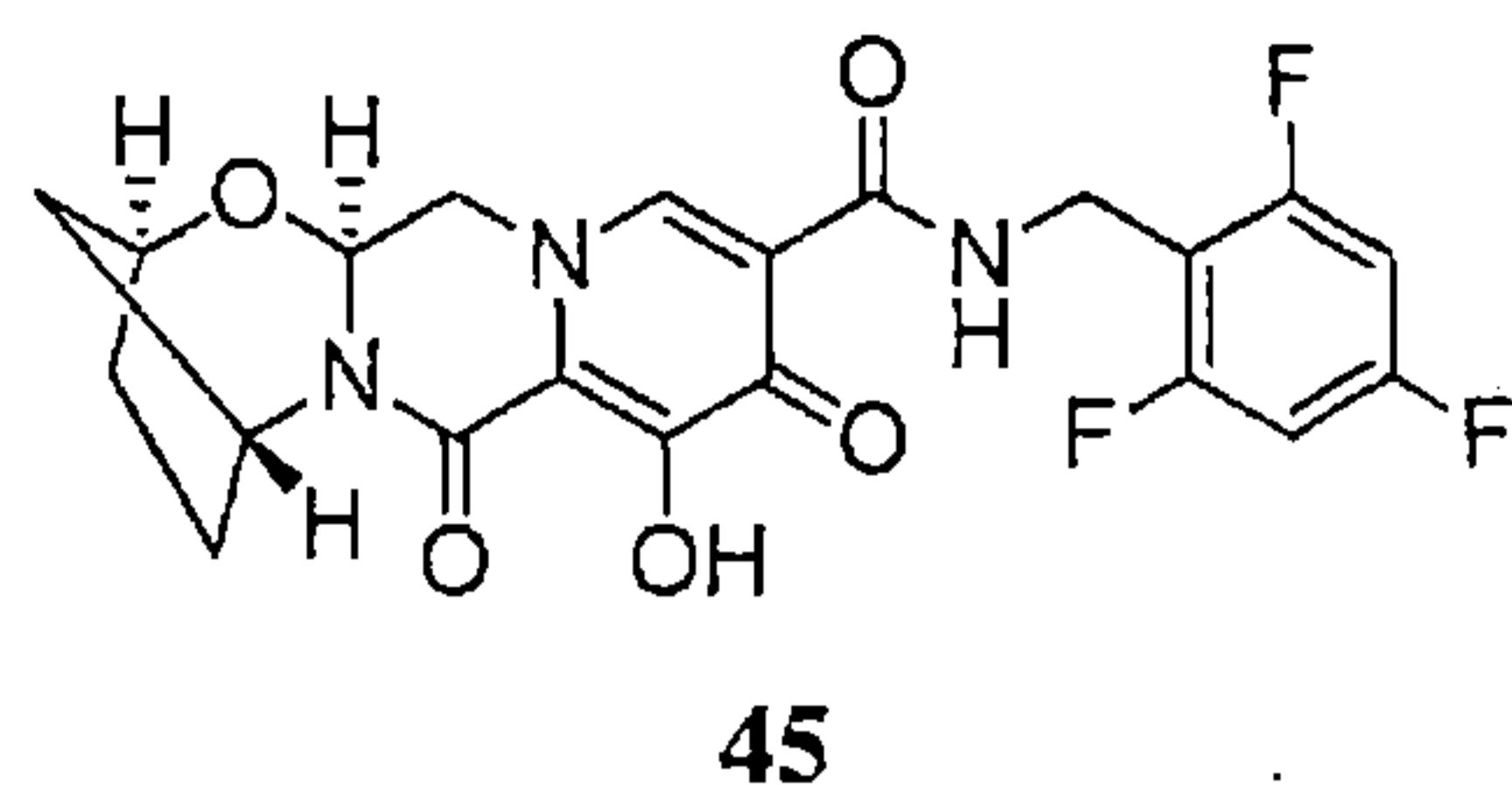
步驟2

將MgBr₂(63 mg, 0.34 mmol)加至上一步驟之粗製反應溶液。將反應混合物在50°C下攪拌一小時，用10% HCl水溶液酸化，分溶在水溶液和二氯甲烷之間，且水相萃取於二氯甲烷。將合併之有機相經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，且藉由HPLC(具有0.1%TFA改質劑之ACN/H₂O)純化至化合物44。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 10.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.27 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.76-4.47 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 12.8, 9.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 4H), 1.82 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.55 (dt, J = 12.2, 2.9 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉F₃N₃O₅之[M+H]⁺計算值：450.13；發現值：450.2。

實例45

化合物45的製備

(13aS)-8-羥-7,9-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呿-10-甲醯胺



步驟1

將化合物15-B(38 mg, 0.12 mmol)溶解在1 mL乙腈中並用2,4,6-三氟苯甲胺(34 mg, 0.21 mmol)、HATU(50 mg, 0.13 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(23 mg, 0.18 mmol)處理，並在室溫下攪拌2小時，其後 LCMS 分析顯示化合物15-B完全消耗和中間物45-A形成。將混合物進行到下一步驟。

步驟2

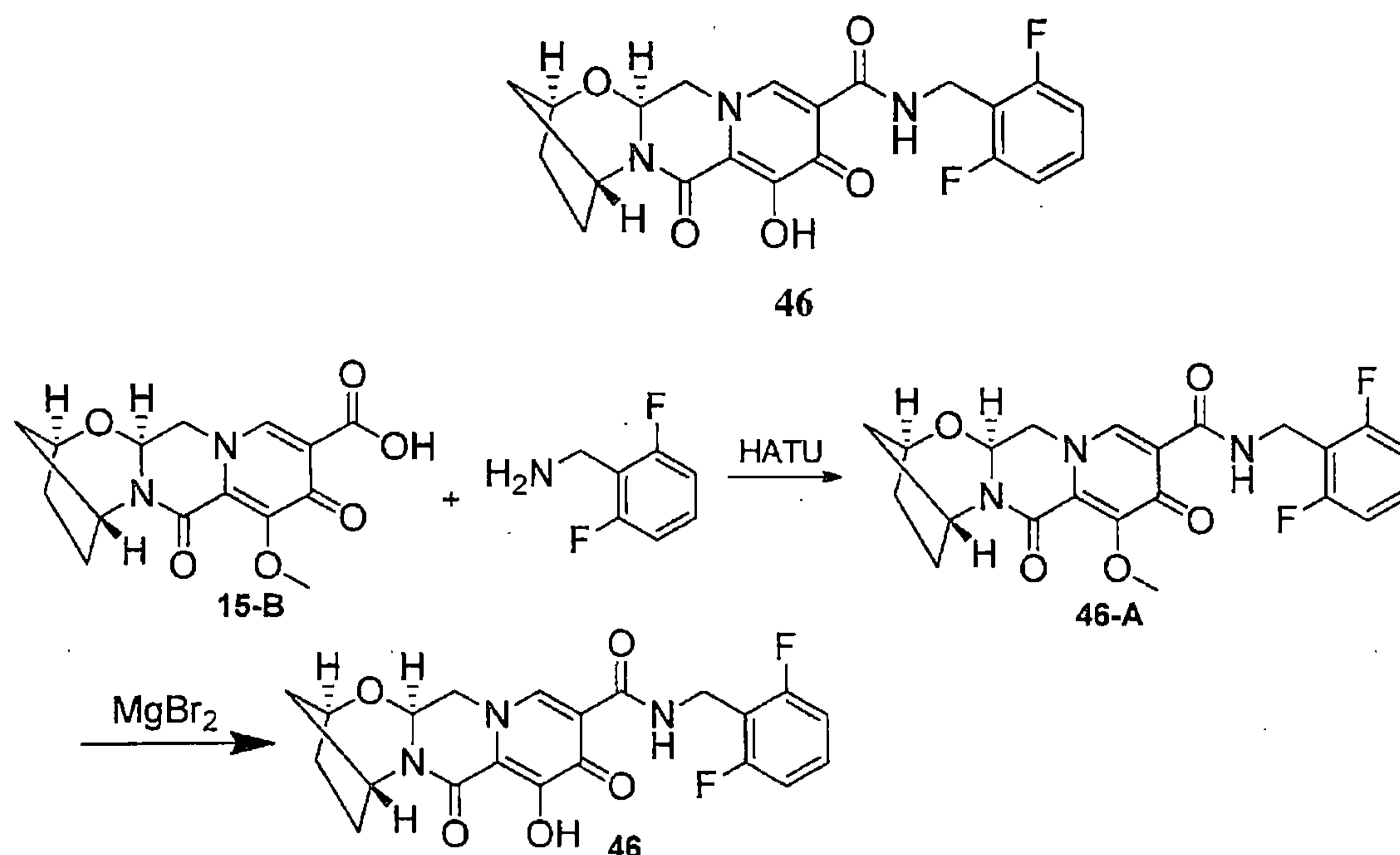
將MgBr₂(55 mg, 0.30 mmol)加至上一步驟之粗製反應溶液。將反應混合物在50°C下攪拌一小時，用10% HCl水溶液酸化，分溶在水溶液和二氯甲烷之間，及用二氯甲烷萃取水相。將合併之有機相經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，且藉由HPLC(具有0.1%TFA改質劑之ACN/H₂O)純化以提供化合物45。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 10.37-10.25 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.66-4.40 (m, 4H), 3.95 (dd, J = 12.8, 9.6 Hz, 1H), 1.87 (s, 4H), 1.77 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.50

(dt, $J = 11.8, 3.2$ Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₁H₁₉F₃N₃O₅之[M+H]⁺
計算值: 450.13; 發現值: 450.2。

實例46

化合物46的製備

(13aS)-N-(2,6-二氟苯甲基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八
氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



步驟1

將化合物15-B(38 mg, 0.12 mmol)溶解在1 mL乙腈中並用2,6-二
氟苯甲胺(19 mg, 0.14 mmol)、HATU(56 mg, 0.15 mmol)、N,N-二異
丙基乙胺(DIPEA)(20 mg, 0.15 mmol)處理，並在室溫下攪拌90分
鐘，其後 LCMS 分析顯示化合物A完全消耗和中間物46-A形成。將
反應混合物進行到下一步驟。

步驟2

將MgBr₂(50 mg, 0.27 mmol)加至上一步驟之粗製反應溶液。將
反應混合物在50°C下攪拌一小時，用10% HCl水溶液酸化，分溶在水

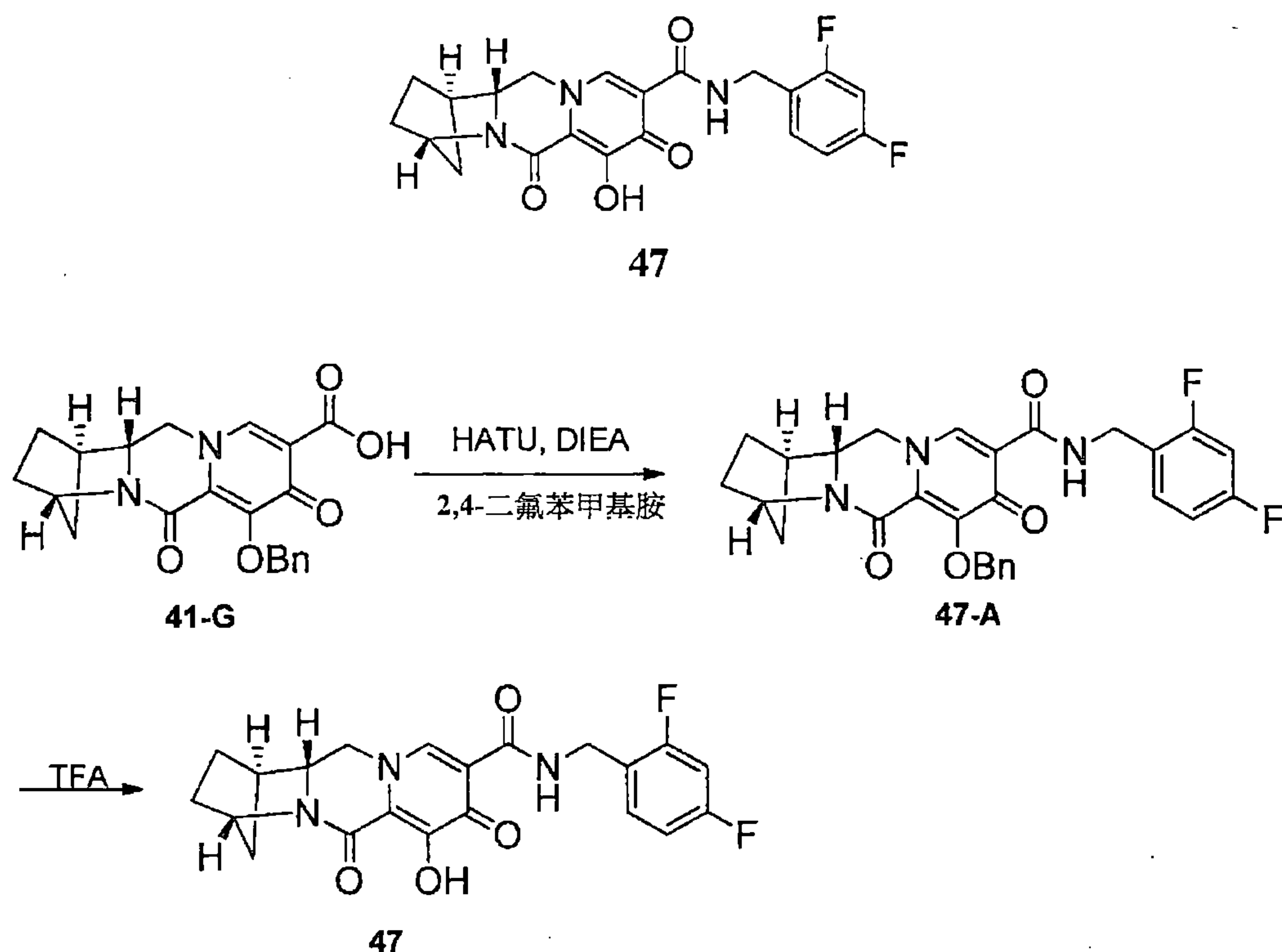
第 118 頁(發明說明書)

溶液和二氯甲烷之間，及用二氯甲烷萃取水相。將合併之有機相經過 MgSO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由 HPLC(具有 0.1% TFA 改質劑之 ACN/ H_2O) 純化以提供化合物 46。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 10.33-10.26 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.37 (dd, $J = 9.5, 4.1$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.66-4.45 (m, 4H), 3.95 (dd, $J = 12.7, 9.6$ Hz, 1H), 1.87 (s, 4H), 1.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.50 (dt, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值 : 432.14 ; 發現值 : 432.2。

實例 47

化合物 47 的製備

(1R,4S,12aR)-N-(2,4-二氟苯甲基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

將粗製酸 41-G(0.45 g, 1.18 mmol)、2,4-二氟苯甲胺(0.35 g, 2.44 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.79 g, 6.11 mmol)和 HATU(0.93 g, 2.44 mmol)溶解於DCM(10 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EA(100 mL)稀釋及用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl(2x)洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供化合物47-A。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₈H₁₉F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值：506；發現值：506。

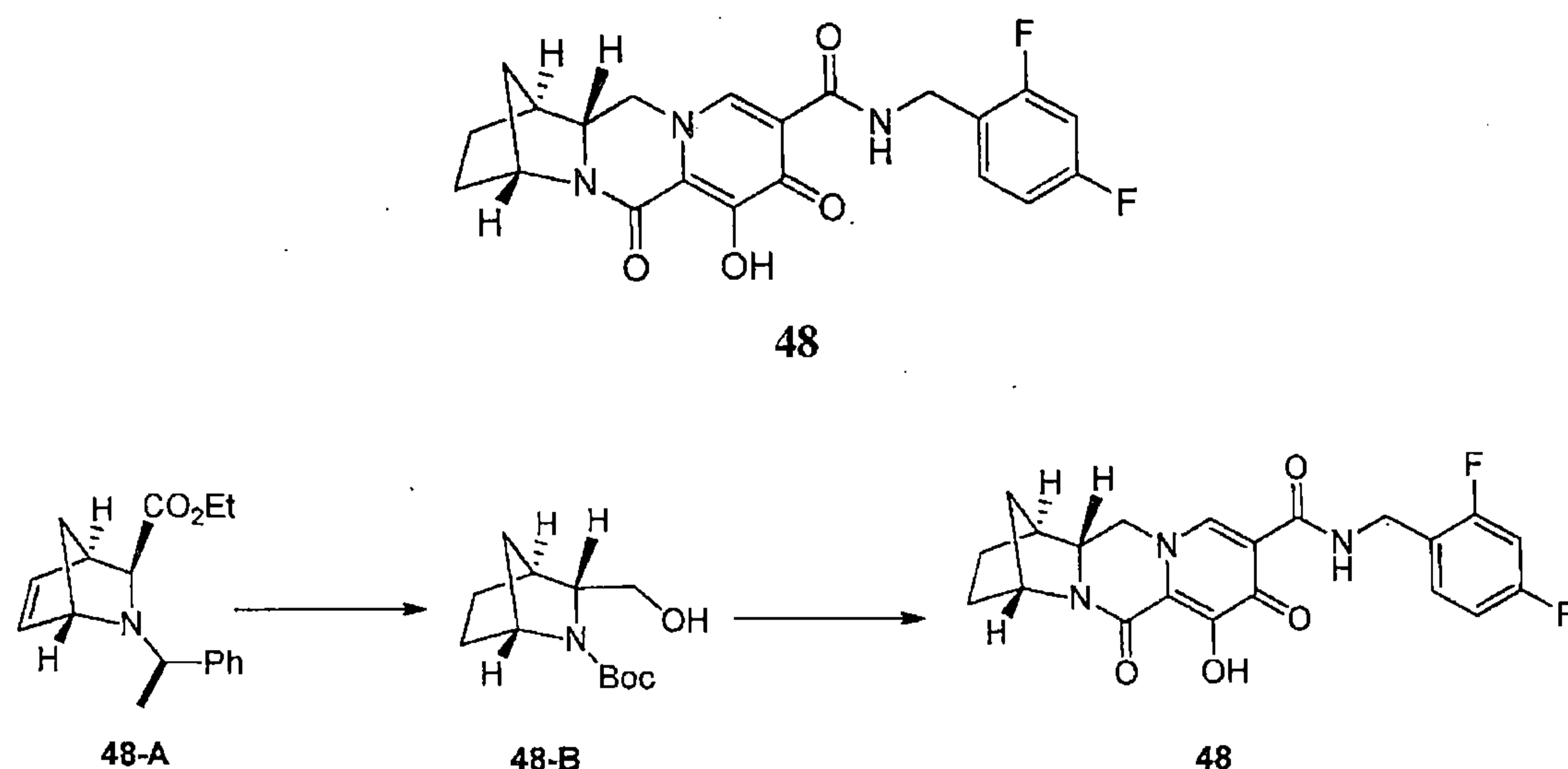
步驟2

將在TFA (6 mL)中之反應物47-A(0.5 g, 0.99 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc-MeOH純化該粗製物以提供化合物47。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.70 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60 - 7.29 (m, 1H), 6.95 - 6.58 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.02 - 3.54 (m, 3H), 2.68 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.40 (m, 8H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -112.31 (d, J = 8.0 Hz, 1F), -114.77 (d, J = 8.4 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值：416；發現值：416。

實例48

化合物48的製備

(1S,4R,12aS)-N-(2,4-二氟苯甲基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



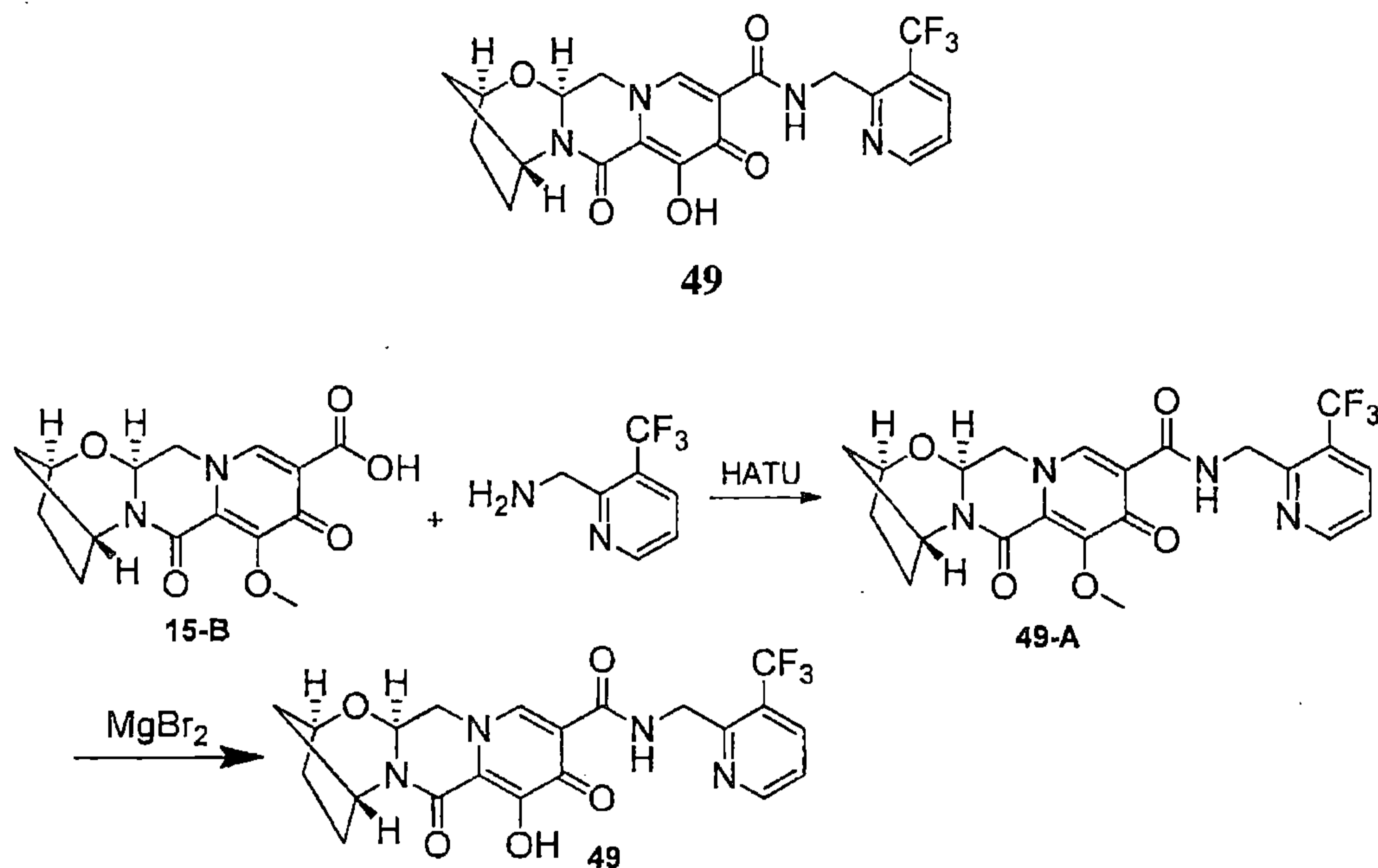
類似於實例55中之55-H，以48-A取代55-A製備48-B。如實例38中之化合物38所述，以48-B取代38-B製備化合物48而提供化合物48。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.79 (s, 1H), 10.44 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 6.86-6.74 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 1.92-1.68 (m, 6H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, 氯仿-d) δ -112.3 (m, 1F), -114.8 (m, 1F)。
LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值 : 416.14. ; 發現值 : 416.07。

實例49

化合物49的製備

(2S,5R,13aS)-8-羥-7,9-二側氧-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



步驟 1

將化合物 15-B (44 mg, 0.14 mmol) 溶解在 1 mL 乙腈中並用 (3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲胺 (38 mg, 0.18 mmol, HCl 鹽)、HATU (69 mg, 0.18 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (DIPEA) (0.07 mL, 0.40 mmol) 處理，並在室溫下攪拌 1 小時，之後，LCMS 分析顯示化合物 15-B 完全消耗和中間物 49-A 形成。將反應混合物進行到下一步驟。

步驟 2

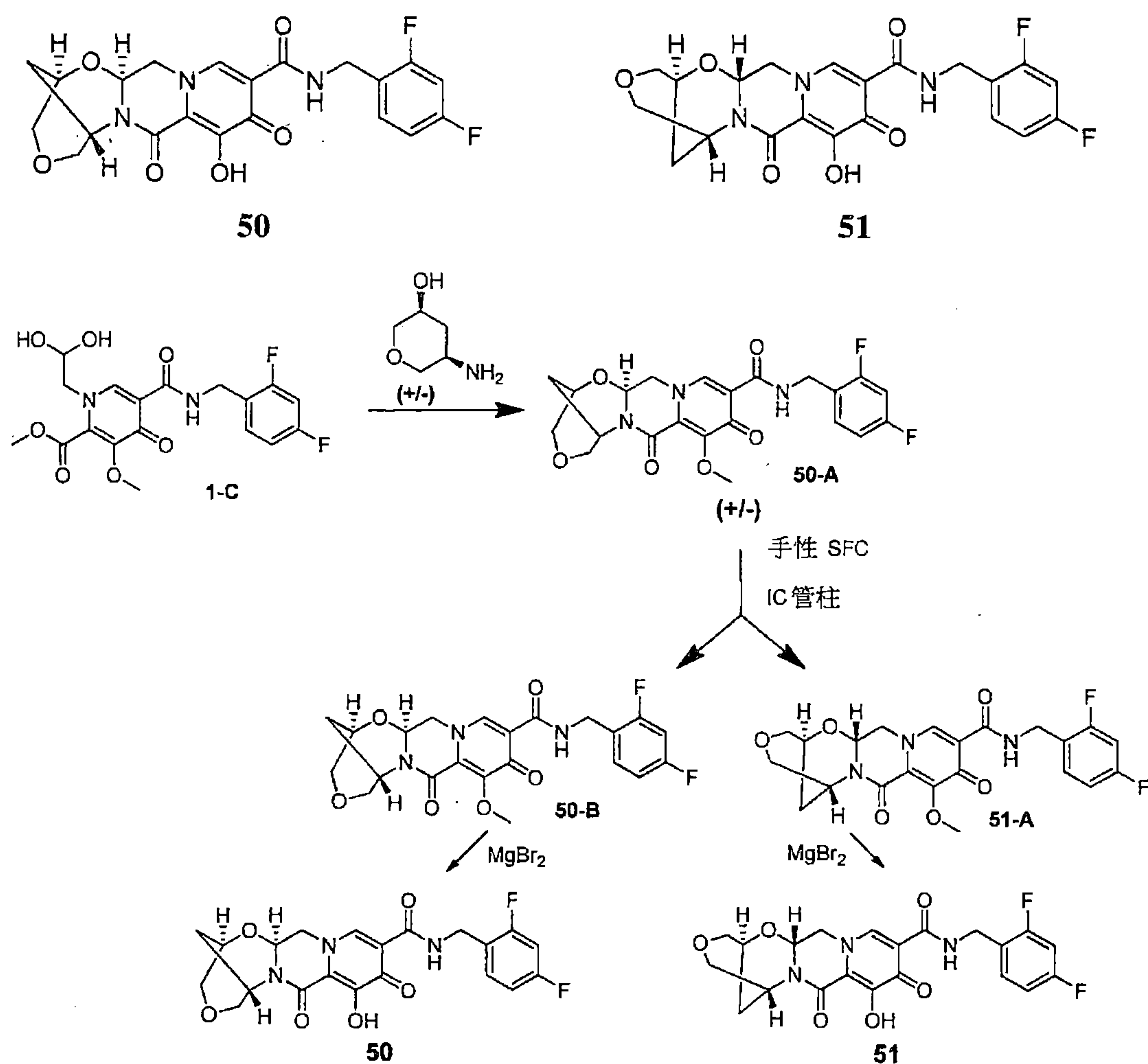
將 MgBr₂ (51 mg, 0.28 mmol) 加至上一步驟之粗製反應溶液。將反應混合物在 50°C 下攪拌 90 分鐘，用 10% HCl 水溶液酸化，分溶在水溶液和二氯甲烷之間，及用二氯甲烷萃取水相。將合併之有機相經過 MgSO₄ 乾燥，過濾，濃縮，且與甲醇接著乙醚一起研磨以提供化合物 49。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 10.80-10.70 (m, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H),

4.02 (dd, $J = 12.6, 9.8$ Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₁H₂₀F₃N₄O₅之[M+H]⁺計算值: 465.14; 發現值: 465.2。

實例50和51

化合物50和51的製備

N-(2,4-二氟苯甲基)-9-羥-8,10-二側氧-2,3,5,6,8,10,14,14a-八氫-2,6-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,6,3]二噁吡萃(dioxazocine)-11-甲醯胺 50和51



步驟1

5-(2,4-二氟苯甲基胺甲醯基)-1-(2,2-二羥乙基)-3-甲氧基-4-側氧-

1,4-二氫吡啶-2-甲酸甲酯 (1-C, 392 mg, 0.95 mmol)(實例87)、外消旋順-5-胺基四氫-2H-吡喃-3-醇(WO 2012/145569 Bennett, B. L. 等人, 申請於2012年4月20日)(112 mg, 0.95 mmol), 及將碳酸鉀(134 mg, 0.97 mmol)溶解在3.8 mL乙腈/0.2 mL乙酸中並在90°C下攪拌90分鐘, 其後將反應混合物分溶在DCM和鹽水之間, 用DCM萃取水相, 合併之有機相經過MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮, 且藉由SGC (0-10% EtOH/DCM)純化以提供中間物50-A。

步驟2

藉由手性SFC在使用在超臨界二氧化碳中之10% DMF作為溶析液的Chiralpak IC管柱上分離中間物50-A(40 mg)以提供於富含鏡像構形式之中間物50-B(第一溶析峰)和51-A(第二溶析峰)。關於中間物50-B:(絕對立體未知), 手性HPLC滯留時間 = 11.48分鐘(Chiralpak IC, 150×4.6 mm, 1 mL/min MeOH)。關於中間物51-A:(絕對立體未知), 手性HPLC滯留時間 = 14.35分鐘(Chiralpak IC, 150×4.6 mm, 1 mL/min MeOH)。

步驟3a

將溴化鎂(12 mg, 0.06 mmol)加至中間物50-B(10.5 mg, 0.02 mmol, 絕對立體未知)在1 mL乙腈中的溶液。將反應混合物在50°C下攪拌1小時, 用10%水溶液 HCl酸化, 分溶在水溶液和二氯甲烷之間, 並用二氯甲烷萃取水相。將合併之有機相經過MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮, 且藉由HPLC(具有0.1% TFA 改質劑之ACN/H₂O)純化以提供化合物50。¹H-NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ 10.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (q, J = 8.6, 8.2 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 8.7, 8.0 Hz, 2H),

6.41 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 12.4, 10.2$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.27 (dt, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₃O₆之[M+H]⁺計算值 : 448.40 ; 發現值 : 448.2。

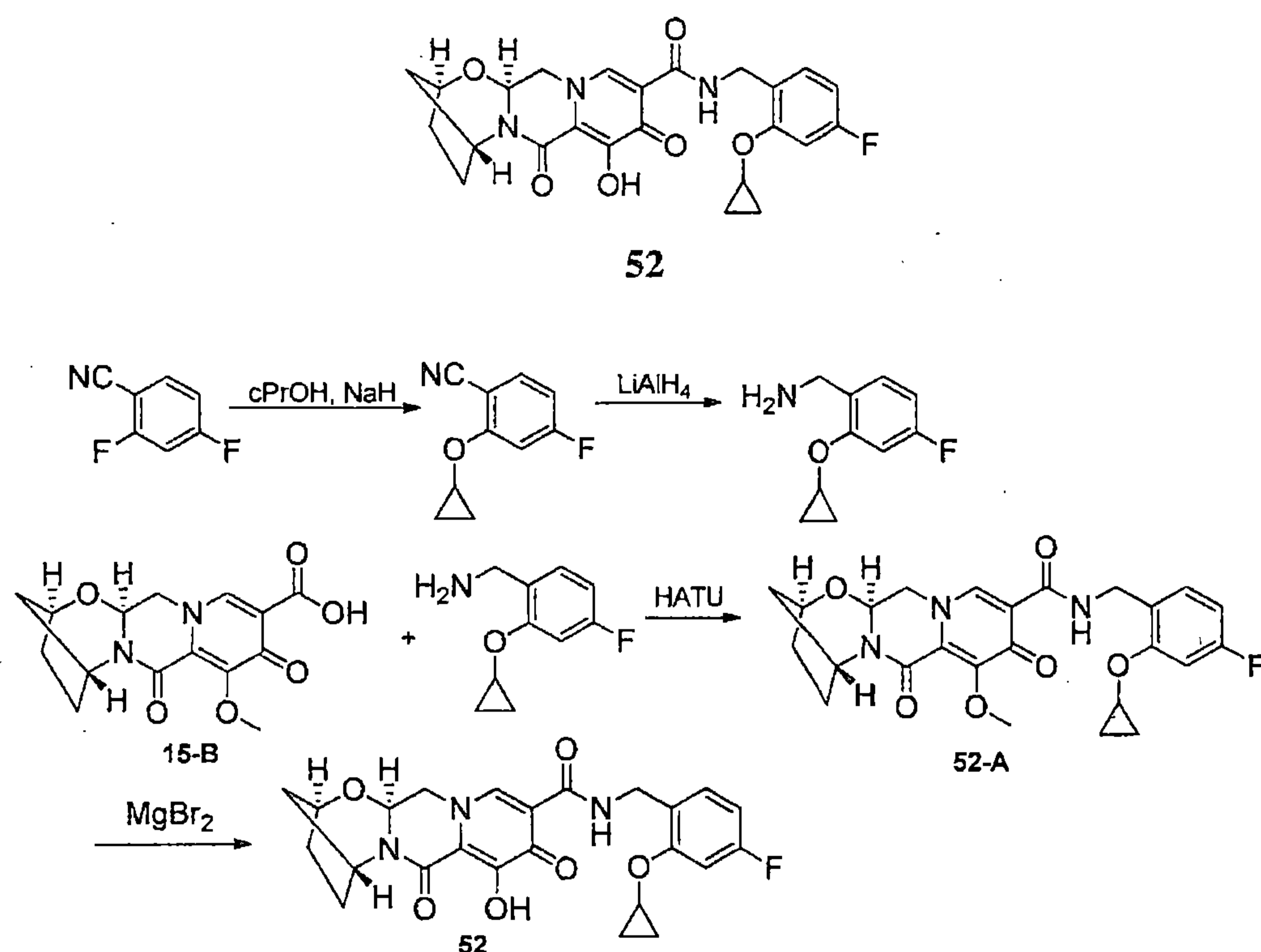
步驟3b

將溴化鎂(13 mg, 0.07 mmol)加至中間物51-A (13.2 mg, 0.03 mmol, 絕對立體未知)在1 mL乙腈中的溶液。將反應混合物在50°C下攪拌1小時, 用10%水溶液HCl酸化, 分溶在水溶液和二氯甲烷之間, 及用二氯甲烷萃取水相。將合併之有機相經過MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮, 且藉由HPLC (具有0.1%TFA改質劑之ACN/H₂O)純化以提供化合物51。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.47 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (q, $J = 8.6, 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (q, $J = 8.7, 8.0$ Hz, 2H), 6.41 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 12.4, 10.2$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.27 (dt, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₃O₆之[M+H]⁺計算值 : 448.40 ; 發現值 : 448.2。

實例52

化合物52的製備

(2S,5R,13aS)-N-(2-環丙氧基-4-氟苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呼-10-甲醯胺



步驟1

將環丙醇(1.9 g, 29 mmol)在20 mL二噁烷中的溶液滴加至氫化鈉(在礦物油中之60%分散液, 1.04 g, 26 mmol)在80 mL二噁烷中的0°C溶液。使反應混合物加熱至室溫, 分批添加2,4-二氟苯甲腈(3.48 g, 25 mmol), 且反應溫度升高至95°C。攪拌18小時之後將反應溶液冷卻至室溫, 用乙酸乙酯稀釋, 用水洗滌二次及用鹽水洗滌二次, 經過MgSO₄乾燥, 過濾, 並在矽膠上濃縮。藉由矽膠層析法(0-10% EtOAc/己烷類)之純化提供2-環丙氧基-4-氟苯甲腈。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 0.87 (m, 4H)。

步驟2

將在14 mL乙醚中之2-環丙氧基-4-氟苯甲腈滴加至氫化鋁鋰在THF(1M, 15 mL, 15 mmol)中之0°C懸浮液。將反應溶液攪拌3小時,

第 126 頁(發明說明書)

逐漸加熱至室溫，在此點將其再冷卻至0°C，添加另外在THF(1M，8 mmol)中之8 mL 氫化鋁鋰，並攪拌另外 90分鐘。藉由相繼加入0.9 mL 水、0.9 mL 15% NaOH(aq)、和2.7 mL水淬滅反應。將反應通過矽藻土過濾用乙醚沖洗，經過MgSO₄乾燥，及濃縮而提供以粗製物進行之足夠純度的2-環丙氧基-4-氟苯甲胺。¹H-NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.17-7.08 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 3H), 0.89-0.72 (m, 4H)。

步驟3

將化合物15-B(46 mg，0.14 mmol)溶解在1 mL乙腈中並用2-環丙氧基-4-氟苯甲胺(32 mg，0.18 mmol)、HATU(62 mg，0.16 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.04 mL，0.22 mmol)處理，並在室溫下攪拌2小時，其後LCMS分析顯示化合物15-B完全消耗和中間物52-A形成。將反應混合物進行到下一步驟。

步驟4

將MgBr₂(56 mg，0.30 mmol)加至上一步驟之粗製反應溶液。將反應混合物在50°C下攪拌90分鐘，用10% HCl水溶液酸化，分溶在水溶液和二氯甲烷之間，及用二氯甲烷萃取水相。將合併之有機相經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，且藉由HPLC(具有0.1%TFA改質劑之ACN/H₂O)純化以提供化合物52。¹H-NMR (400 MHz，DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 10.21 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 2H), 4.04-3.91 (m, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.82

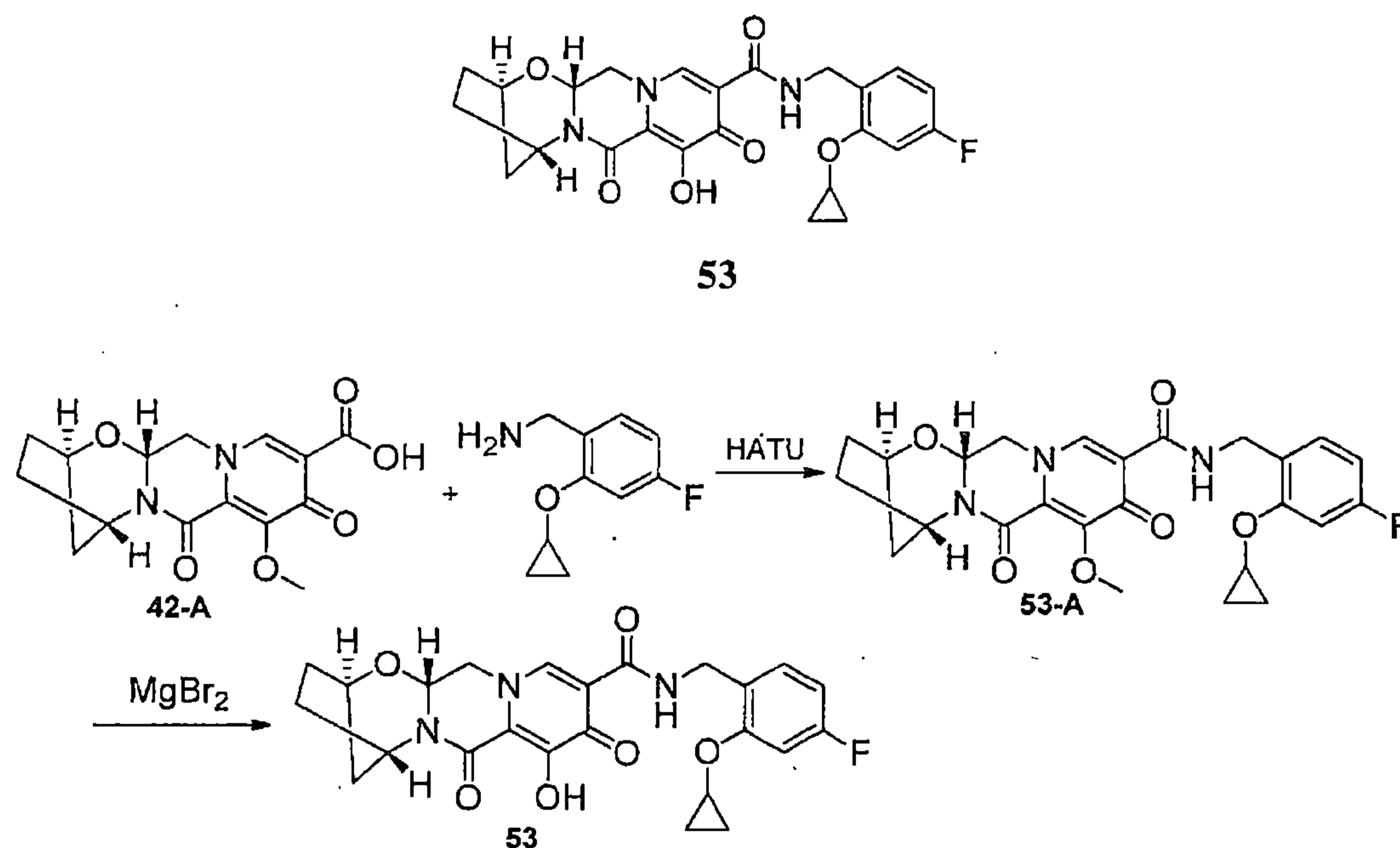
(d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.55 (dt, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1H), 0.80 (q, $J = 6.3, 5.7$ Hz, 2H), 0.72 (q, $J = 6.0, 4.9$ Hz, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₂₅FN₃O₆之[M+H]⁺

計算值 : 470.17 ; 發現值 : 470.1。

實例53

化合物53的製備

(2R,5S,13aR)-N-(2-環丙氧基-4-氟苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺



步驟1

將化合物42-A (46 mg, 0.14 mmol)溶解在1 mL乙腈中及用2-環丙氧基-4-氟苯基胺(33 mg, 0.18 mmol)、HATU(61 mg, 0.16 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.04 mL, 0.24 mmol)處理，並在室溫下攪拌2小時，其後 LCMS 分析顯示化合物42-A完全消耗和中間物53-A形成。將反應混合物進行到下一步驟。

第 128 頁(發明說明書)

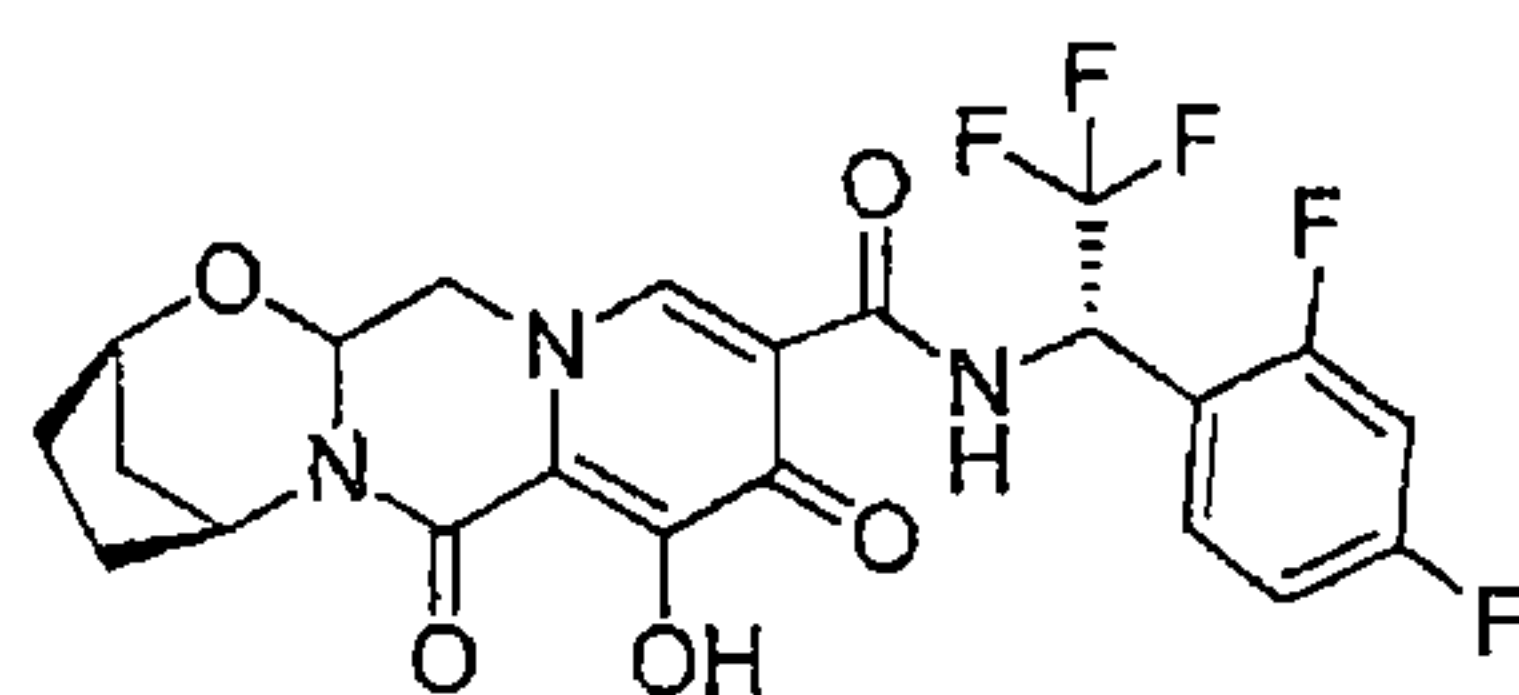
步驟2

將MgBr₂(55 mg, 0.30 mmol)加至上一步驟之粗製反應溶液。將反應混合物在50°C下攪拌90分鐘，用10% HCl水溶液酸化，分溶在水溶液和二氯甲烷之間，及用二氯甲烷萃取水相。將合併之有機相經過MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，且藉由純化HPLC(具有0.1%TFA改質劑之ACN/H₂O)以提供化合物53。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 10.21 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H); 6.72 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 2H), 4.04-3.91 (m, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.82 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.55 (dt, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 0.80 (q, J = 6.3, 5.7 Hz, 2H), 0.72 (q, J = 6.0, 4.9 Hz, 2H)。LCMS-ESI+ (m/z) : C₂₄H₂₅FN₃O₆之[M+H]⁺計算值 : 470.17 ; 發現值 : 470.1。

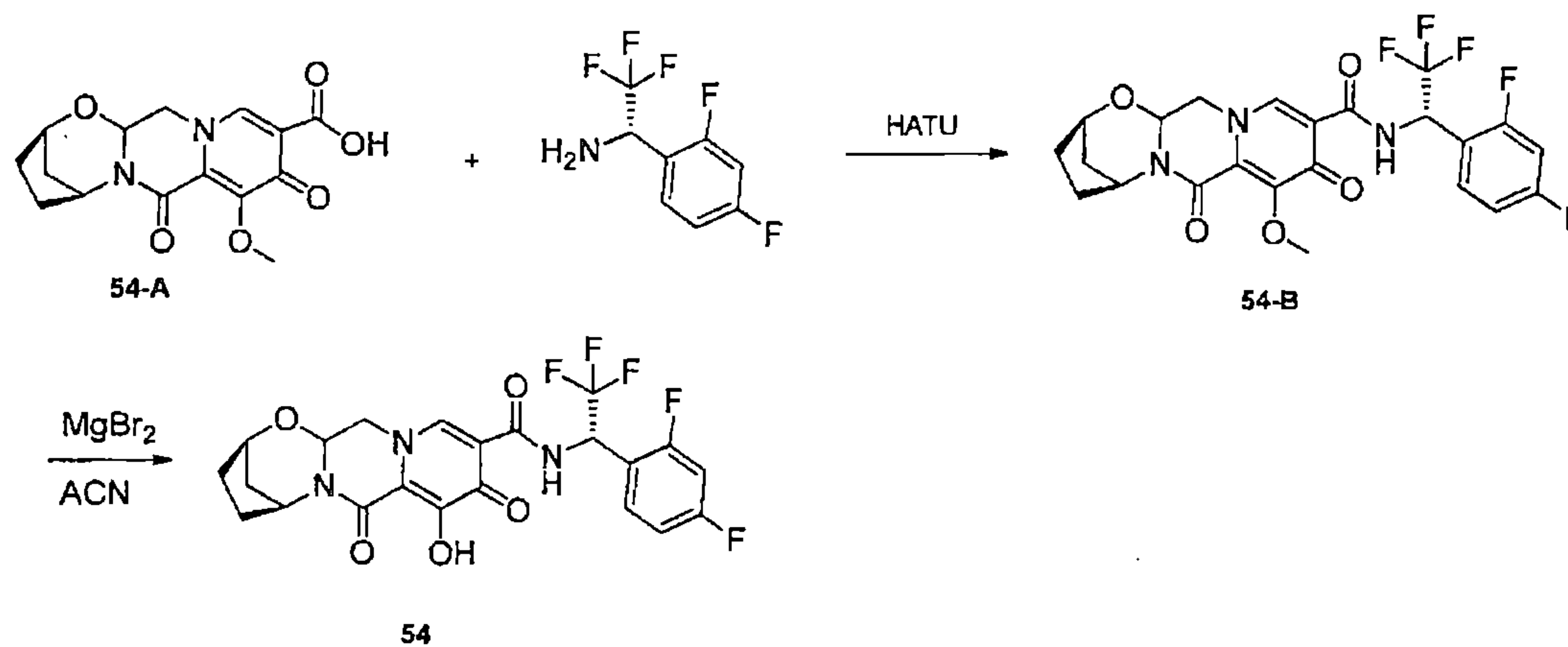
實例54

化合物54的製備

(2R,5S)-N-((S)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呼-10-甲醯胺



54



步驟1

將在DCM(2 ml)中之反應物54-A (0.02 g, 0.06 mmol)、(S)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙胺(0.019 g, 0.09 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.048 g, 0.38 mmol)和HATU(0.036 g, 0.09 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶解於EtOAc(50 mL)中，用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以獲得54-B。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₈H₁₉F₂N₂O₇之[M+H]⁺計算值：514；發現值：514。

步驟2

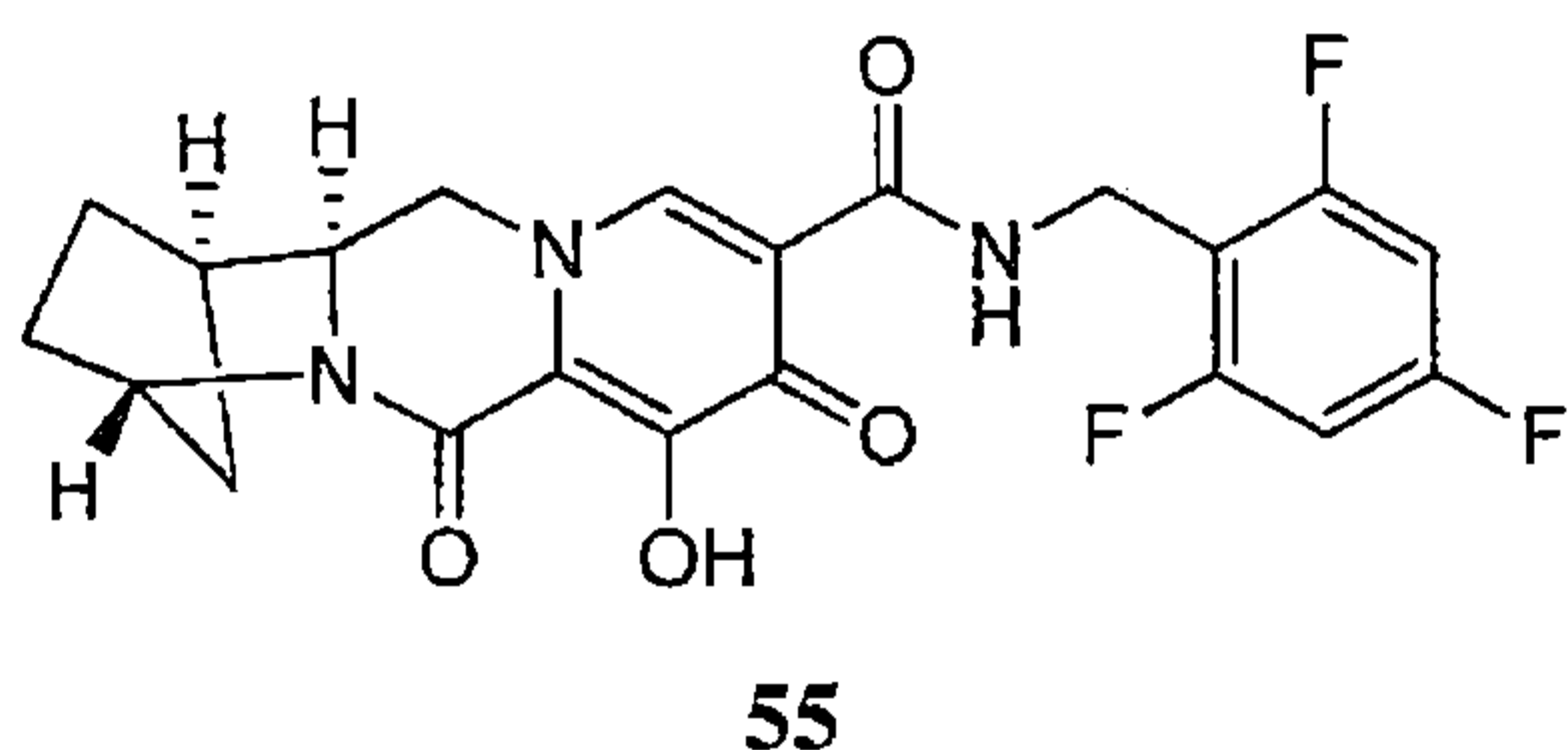
將在乙腈(2 mL)中之反應物54-B (0.03 g, 0.058 mmol)和溴化鎂(0.03 g, 0.15mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘之後，將反應混合物冷卻至0°C並加進1N鹽酸(0.5 mL)。然後將反應混合物用MeOH(2 mL)稀釋。過濾之後，藉由預-HPLC(30-70%乙腈：水，0.1% TFA)純化粗製物，提供呈TFA鹽之化合物54。¹H-NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ 11.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.54 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 - 6.76 (m, 2H), 6.40 - 5.98 (m, 1H), 5.57 - 5.18

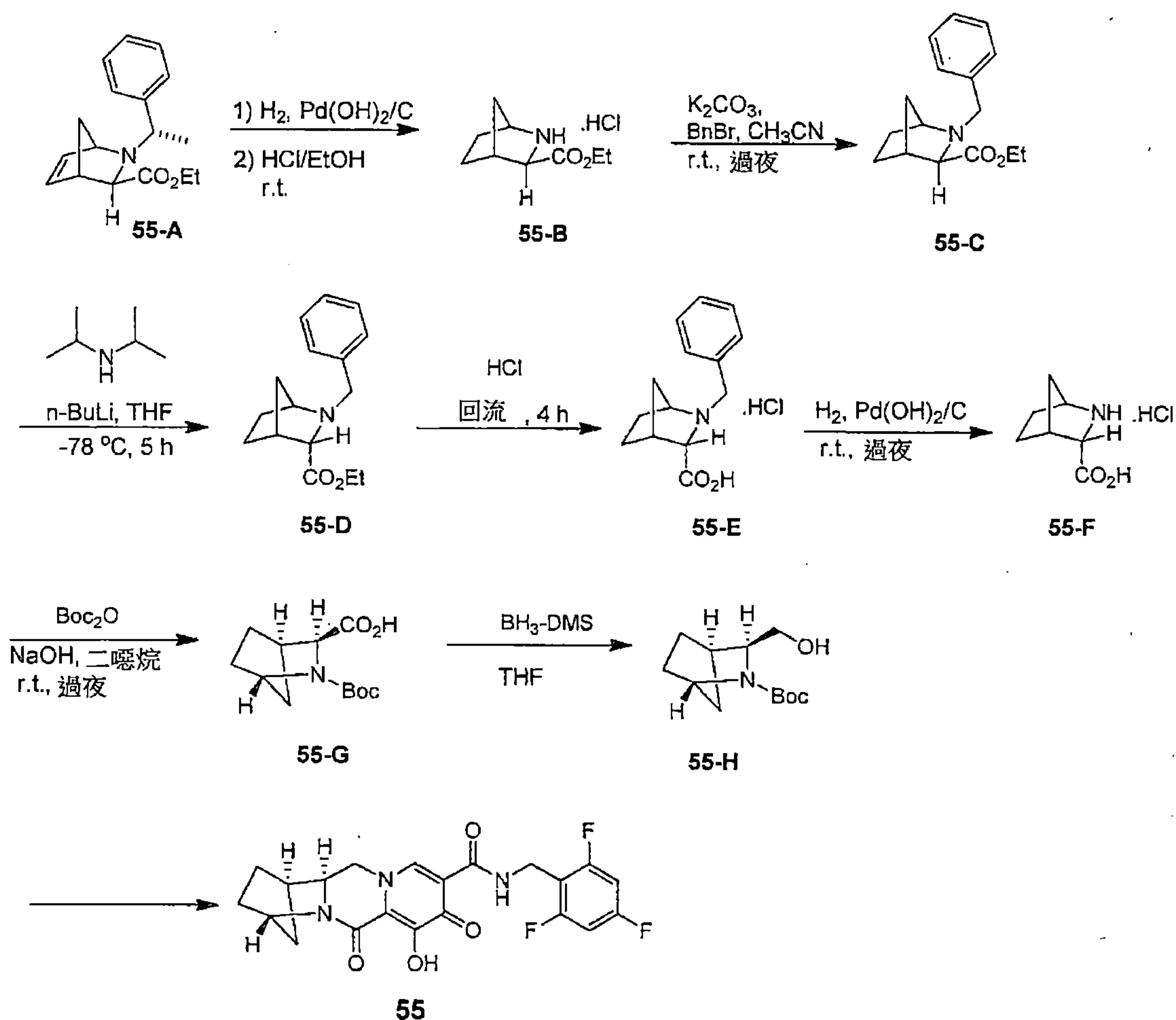
(m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.29 (dd, $J = 13.1, 4.0$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.9, 9.3$ Hz, 1H), 2.39 - 1.94 (m, 4H), 1.86 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.60 (dt, $J = 12.6, 3.4$ Hz, 1H)。 ^{19}F -NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -75.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 F), -108.33 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1F), -111.56 - -113.23 (m, 1 F)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 之[M+H]⁺計算值 : 500. ; 發現值 : 500。

實例55

化合物55的製備

(1R,4S,12aS)-7- 羥 -6,8- 二側氧 -N-(2,4,6- 三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺





步驟1

將化合物 55-A (40.60 g, 150 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (12 g) 在 EtOH (400 mL) 中的混合物在 H_2 之氛圍下、在室溫下攪拌過夜。將反應混合物過濾並用 HCl/EtOH (400 ml) 處理。將混合物在室溫下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮以產生化合物 55-B，其在沒有純化下使用於下一個步驟中。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值 : 170.1 ; 發現值 : 170.2。

步驟2

在 0°C 下將苯甲基溴 (76.50 g, 0.45 mol) 加至化合物 55-B (92.25 g, 0.45 mol) 和 K_2CO_3 (186.30 g, 1.35 mol) 在 CH_3CN (1 L) 中的溶液。將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物過濾，濃縮且藉由層析法

在矽膠上純化殘餘物以產生化合物55-C。

步驟3

在N₂氛圍下於-78°C將n-BuLi(200 mL, 0.50 mol)加至二異丙胺(50 g, 0.50 mol)在THF(400 mL)中的混合物。0.5 h之後，將反應混合物加熱至 20°C並攪拌0.5 h。將混合物冷卻至-78°C並在N₂氛圍下添加化合物55-C(64.75 g, 0.25 mol)在THF(600 mL)中的溶液。將混合物攪拌 4 h及用飽和NH₄Cl溶液淬滅。用EtOAc萃取混合物及將有機層用鹽水洗滌，經過乾燥Na₂SO₄，過濾及濃縮。藉由層析法在矽膠上純化殘餘物以產生化合物55-D。

步驟4

將化合物55-D(129.50 g 0.50 mol)在4N HCl (1.30 L)中的混合物回流4 h。將混合物濃縮。藉由HPLC純化殘餘物以產生化合物55-E。

步驟5

將化合物55-E (47 g, 176 mmol)和Pd(OH)₂/C (9 g)在(400 mL)EtOH中的混合物在H₂氛圍下於室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮以產生化合物55-F，其在沒有純化下使用於下一步驟中。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.22 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.98-2.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.96-1.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.76-1.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₇H₁₂NO₂之[M+H]⁺計算值：142.1；發現值：142.1。

步驟6

在0°C下將Boc₂O(39.60 g, 181 mmol)加至化合物55-F(29.20 g, 165 mmol)和2N NaOH溶液(330 mL, 0.66 mol)在二噁烷(120 mL)中的

混合物。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。用3N HCl將混合物調整至pH=5~6及用DCM萃取。將有機層經過Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生55-G。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.40 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 1.76-1.74 (s, 1H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₂H₁₉NNaO₄之[M+Na]⁺計算值 : 264.1 ; 發現值 : 264.1。

步驟7

將BH₃-DMS THF複合物(在THF中之2N, 8.23 mmol, 4.1 mL)慢慢加至冷卻到0°C之化合物55-G (500 mg, 2.07 mmol)在THF(10 mL)中的混合物。氣體釋出發生。監測內溫以確定無重大放熱。使反應升溫至r.t.過夜。藉由以LC/MS, 殘留一些起始材料, 添加另外 2 mL BH₃-DMS THF複合物及將混合物攪拌另外 3 hr, 然後冷卻至0°C並慢慢用甲醇淬滅(氣體釋出發生)。監控內溫以確保放熱低於25°C。將混合物濃縮然後藉由矽膠層析(20-40% EtOAc/己烷)純化以提供55-H。

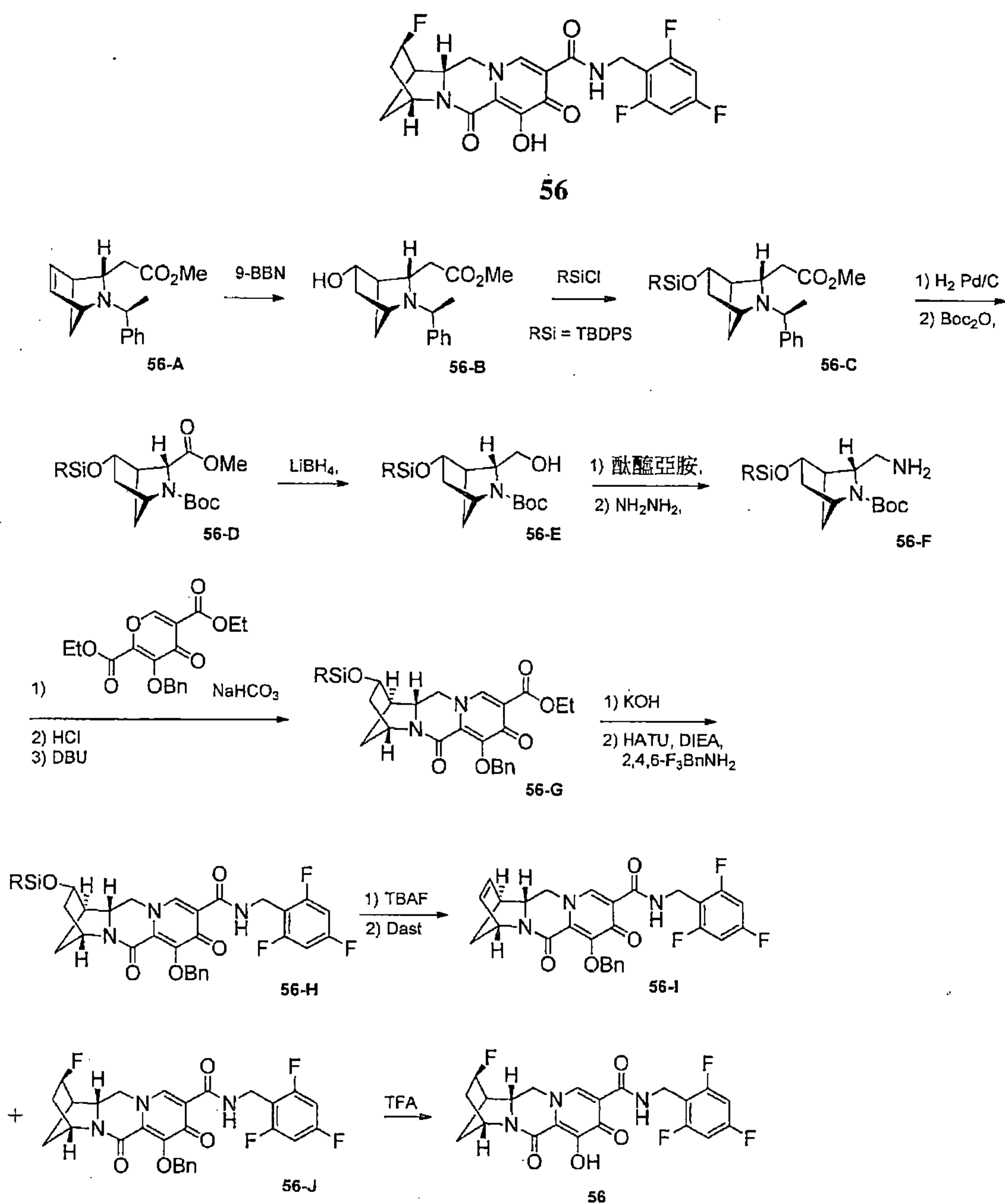
步驟8

如實例41中所述以55-H取代 41-B製備化合物55以提供化合物55。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (s, 1H), 10.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.59-4.48 (m, 4H), 4.16 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.69-1.55 (m, 5H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -109.3 (m, 1F), -112.5 (m, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉F₃N₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 434.13 ; 發現值 : 434.32。

實例56

化合物56的製備

(1R,2S,4R,12aR)-2-氟-7-羥-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟 1

在滴加 0.5 M 9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷(48.58 ml)時，將 56-A(5 g，

19.43 mmol)在四氫呋喃(65 ml)中的溶液在冰浴中冷卻。將反應混合物升溫至室溫。18小時之後，將反應冷卻至0°C並滴加2M氫氧化鈉(34 ml)和過氧化氫(9.34 ml, 97.15 mmol)的混合物。在0°C下2小時之後，將反應升溫至室溫並攪拌1小時。將混合物用EtOAc稀釋及用水洗滌。用EtOAc萃取水性部分，及將合併之有機部分乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。藉由矽石管柱層析法(50-70% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供56-B(3.05 g, 57%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 之[M+H]⁺計算值 : 275.34 ; 發現值 : 276.122。

步驟2

將三級-丁基氯二苯基矽烷(1.51 ml, 5.79 mmol)和咪唑(1.08 g, 15.8 mmol)加至56-B (1.45 g, 5.27 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(12 ml)中的溶液。18小時之後，將混合物用水稀釋，萃取於EtOAc(2x)中，將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由矽石管柱層析法(10-20% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供56-C(2.6 g, 96.1%)。LCMS-ESI⁺(m/z) : $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值 : 513.74 ; 發現值 : 514.625。

步驟3

將10% PdOH/C(0.52 g, 3.7 mmol)加至56-C (3.27 g, 6.36 mmol)在EtOH(26 mL)和乙酸(3 mL)中的溶液並將懸浮液在Parr裝置中於50 atm搖動20小時。通過矽藻土過濾之後，用EtOH洗滌濾餅，在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙醇(26 ml)和乙酸(3 ml, 52.4 mmol)中，用10% PdOH/C (0.52 g, 3.7 mmol)處理並在Parr 裝置中於50 atm搖動20小時。通過矽藻土過濾，用EtOH洗滌濾餅，將濾液在真空下濃縮

至乾以提供粗製去保護產物(2.07g, 79.4 %)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₃₁NO₃Si之[M+H]⁺計算值 : 409.59 ; 發現值 : 410.485。

將N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(2.14 ml, 12.27 mmol)加至在THF(20 mL)中之粗製殘餘物(2 g, 4.88 mmol)和二碳酸二-三級-丁酯97% (2.14 g, 9.79 mmol)。20 h之後, 將反應混合物用水稀釋, 萃取於EtOAc(2x)中並將二個有機部分用水洗滌, 合併, 乾燥(Na₂SO₄), 及濃縮。藉由矽石管柱層析法(10-20% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供56-D (2.13 g, 86.14%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₄₁NO₅Si之[M+H]⁺計算值 : 523.74 ; 發現值 : 523.922。

步驟4

在添加於THF中之2.0 M LiBH₄(4.07 ml)時, 攪拌在冰浴中之56-D(2.07 g, 4.06 mmol)在THF(20 mL)中的溶液並將所得混合物在室溫下攪拌18 h。之後, 將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且慢慢地用水處理。分離二個相, 並用乙酸乙酯再萃取水性部分。將二個有機部分用水洗滌, 合併, 乾燥(Na₂SO₄), 及濃縮。藉由矽石管柱層析法(20-40%EOAc/己烷類)純化殘餘物以提供56-E(1.59 g, 81.3%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₈H₃₉NO₄Si之[M+H]⁺計算值 : 481.7 ; 發現值 : 482.337。

步驟5

將56-E (1.58 g, 3.28 mmol)、酞醯亞胺(0.79 g, 5.38 mmol)和三苯膦(1.93 g, 7.37 mmol)在THF(90 ml)中的混合物在冰浴中冷卻。添加二異丙基偶氮二甲酸酯, 95%(1.46 ml, 7.42 mmol)。然後將混合物升溫至室溫並攪拌20 h。之後, 濃縮反應混合物及將殘餘物溶解在乙

醚中，在冰浴中冷卻並攪拌1.5 h。濾出固體並濃縮濾液。藉由矽石管柱層析法(10-30% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供經保護之胺基化合物(1.86 g, 92.8%)。

將經保護之胺基化合物56-F (1.85 g, 3.03 mmol)和水合肼(0.6 ml, 12.39 mmol)在乙醇(19 ml)中的溶液在70°C下攪拌經2 h。將反應混合物在冰浴中冷卻，添加乙醚(10 ml)並將混合物攪拌30 min。濾出所形成之固體並將濾液在真空下濃縮至乾。

步驟6

將粗製胺基化合物56-F (991 mg, 2.06 mmol)、化合物38-F(實例38)(714 mg, 2.06 mmol)和NaHCO₃ (347 mg, 4.12 mmol)在水(15 mL)和EtOH (15 mL)中的混合物攪拌20 h。將反應混合物在真空下濃縮及將殘餘物分溶在水和EtOAc之間。用EtOAc再萃取水層且將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。將殘餘物(1.5 g)溶解在CH₂Cl₂ (5 mL)中並添加在二噁烷(18.6 mL)中之4N HCl。1.5小時之後將混合物濃縮至乾，與甲苯一起共蒸發和在真空中乾燥。

在110°C下攪拌在甲苯(25 ml)中之粗製殘餘物(1.38 g)和DBU(1.4 ml, 9.38 mmol)。35分鐘之後將混合物濃縮且藉由矽石管柱層析法(5-15% MeOH/EtOAc)純化殘餘物以提供56-G (450 mg, 72.3%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₉H₄₂N₂O₆Si之[M+H]⁺計算值：662.85；發現值：663.766。

步驟7

在添加1M KOH (7.09 ml)時，將56-G (890 mg, 1.34 mmol)在MeOH (14 ml)和THF (14 ml)中的混合物在室溫下攪拌。30 min之後，

將反應混合物用1N HCl中和，萃取於EtOAc (2x)中並將合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。

在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(1.63 ml, 9.37 mmol)時，將粗製殘餘物(850 mg)、2,4,6-三氟苯甲胺(248 mg, 1.54 mmol)和HATU(662 mg, 1.74 mmol)在二氯甲烷(5 ml)中的懸浮液在室溫下攪拌。1 h之後，添加另外2,4,6-二氟苯甲胺(32 mg, 0.2 mmol)、HATU(153 mg, 0.4 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.12 ml, 0.67 mmol)。30分鐘之後將混合物用水稀釋，萃取於EtOAc(3x)中，將合併之有機相乾燥(Na_2SO_4)，濃縮且藉由矽石管柱層析法(50-75% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供56-H(919 mg, 88.23%)。LCMS-ESI⁺(m/z)： $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值：777.9；發現值：778.409。

步驟8

在滴加在THF (1.18 ml)中之1.0 M氟化四丁基銨時，將56-H (915 mg, 1.18 mmol)在THF(5 mL)中的溶液在冰浴中攪拌。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。將反應混合物在真空下濃縮及將殘餘物用EtOAc稀釋，用水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮且藉由矽石管柱層析法(50-75% EtOAc/己烷類然後5% MeOH/EtOAc)純化殘餘物。在滴加三氟化二乙基胺基硫(0.07 mL, 0.55 mmol)時，將所得材料(248 mg, 0.46 mmol)溶解在冷卻至-78°C之二氯甲烷(2 ml)中，並將反應升溫至室溫並攪拌1 h。將反應在冰浴中冷卻並用飽和 NaHCO_3 淬滅，分離二個相，及用 CH_2Cl_2 萃取經分離之水性部分。將二個有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由矽石管柱層析法(1% MeOH/EtOAc)純化殘餘物以提供56-J(75 mg)(LCMS-ESI⁺(m/z)： $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ 之[M+H]⁺計

算值：541.49；發現值：542.320)和56-I (30 mg)(LCMS-ESI⁺ (m/z)：
C₂₈H₂₂F₃N₃O₄之[M+H]⁺計算值：521.49；發現值：522.05)。

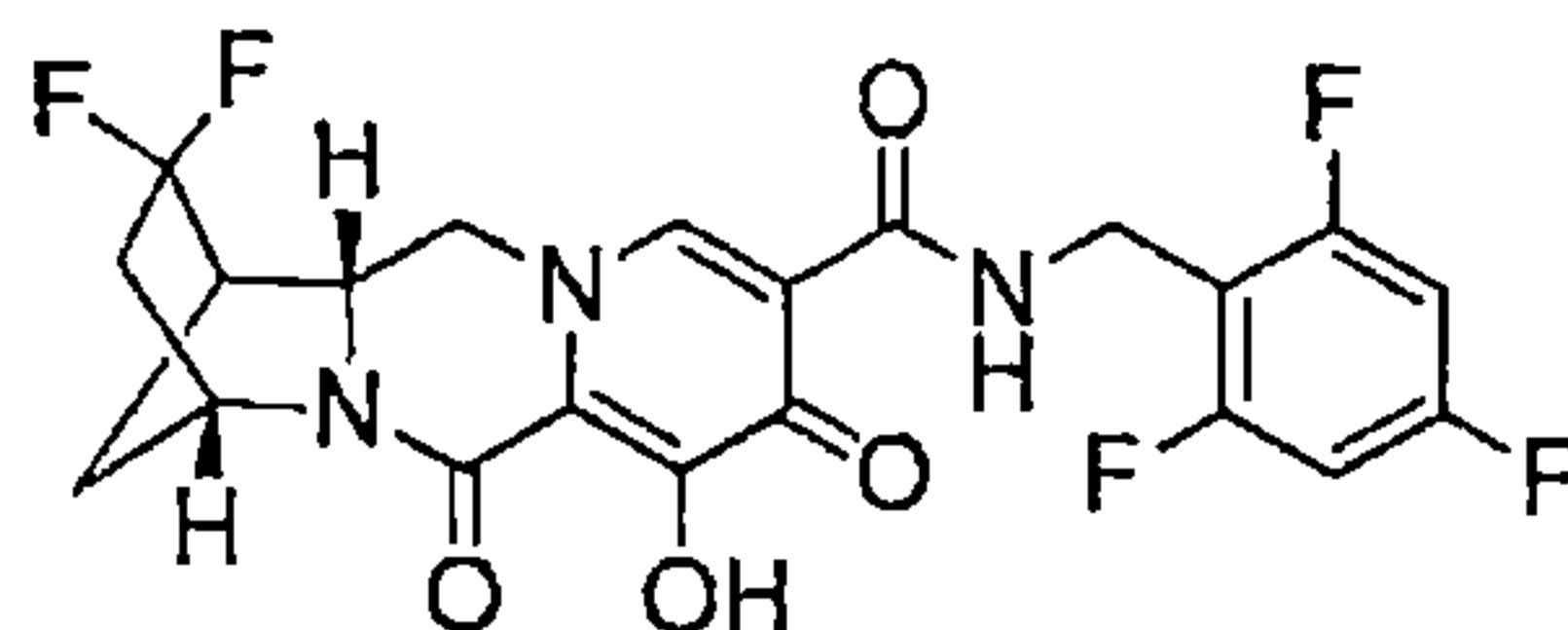
步驟9

將化合物56-J(75 mg, 139 μmol)溶解在TFA (1 mL)中，在室溫下攪拌10分鐘，及將溶液濃縮。藉由逆相HPLC(Gemini, 15 至43% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化殘餘物以提供化合物56。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.45-5.18 (m, 1H), 4.70-4.39 (m, 3H), 4.23 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.11-3.85 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 2.34-2.13 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.55-1.33 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -74.20 (m), -106.95--116.45 (m), -190.65--194.54 (m)。

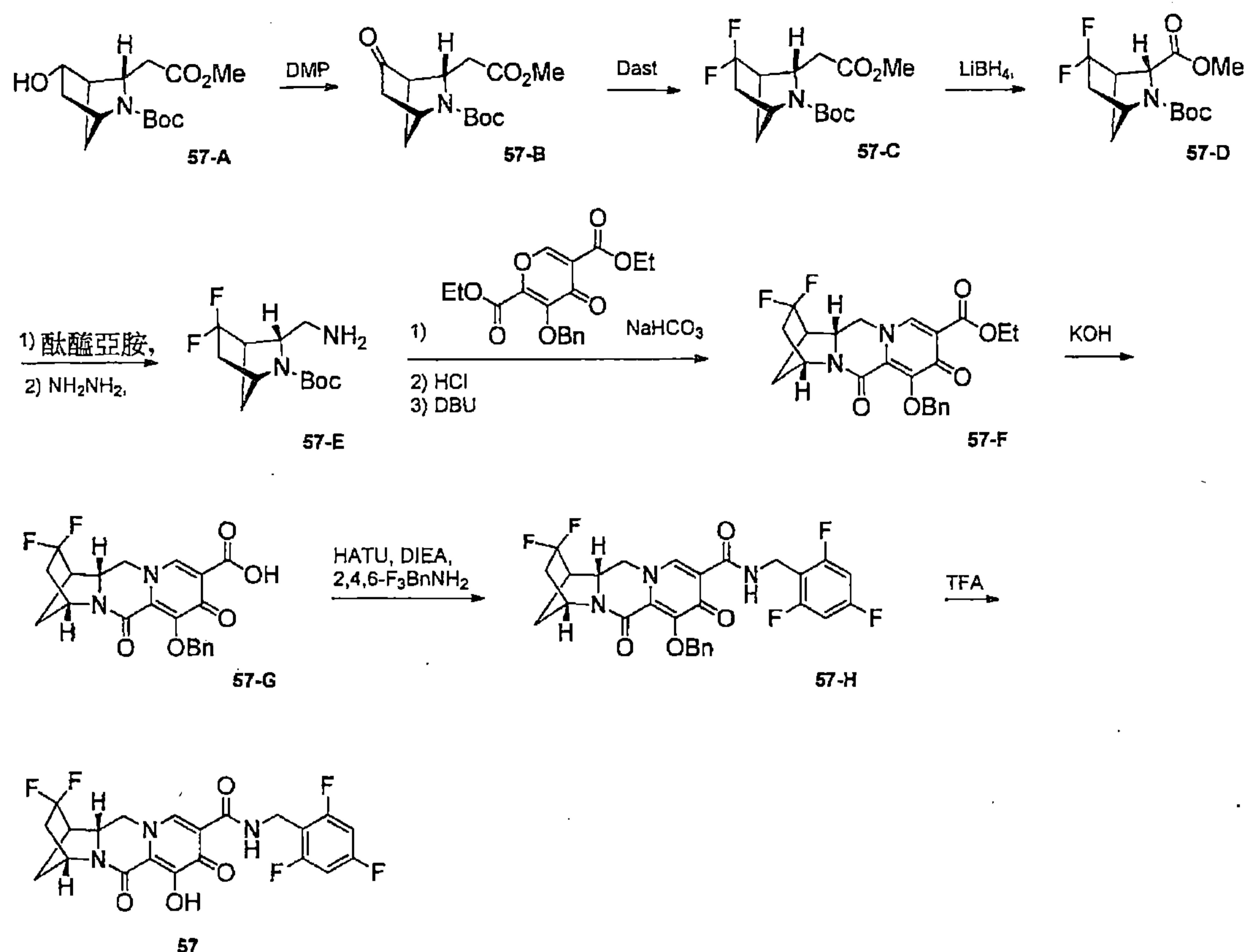
實例57

化合物57的製備

(1R,4R,12aR)-2,2-二氟-7-羥-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



57



步驟 1

在分批添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess Martin Periodinane)(4.53 g, 10.69 mmol)時，將57-A(1.45 g, 5.34 mmol)在二氯甲烷(30 ml)中的溶液在冰浴中冷卻並將反應在室溫下攪拌18 h。藉由加水將淬滅反應，濾出沈澱物並添加Na₂S₂O₃之飽和溶液。將混合物攪拌直到二個相溶液轉向，然後添加飽和NaHCO₃並用CH₂Cl₂萃取水層。將合併之有機部分乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。藉由矽石管柱層析法(30-50% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供57-B(1.13 g, 78.2%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₃H₁₉NO₅之[M+H]⁺計算值；發現值：269.722。

步驟 2

在滴加三氟化二乙胺基硫(0.52 mL, 3.91 mmol)時，將57-B(0.5 g, 1.86 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液冷卻至-78°C及將反應升溫

至室溫並攪拌18 h。將反應在冰浴中冷卻及用飽和 NaHCO_3 淬滅，分離二個相，並用 CH_2Cl_2 萃取經分離之水性部分。將二個有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。藉由矽石管柱層析法(20-50% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供57-C (518 mg, 95.39%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.43 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.30-1.98 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.44 (m, 9H)。

步驟3

於添加在THF中(3.22 ml)之2.0 M LiBH_4 時，將在冰浴中之57-C(935 mg, 3.21 mmol)在THF(10 mL)中的溶液攪拌及將所得混合物在室溫下攪拌18 h。之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物並慢慢加水。分離二個相，及用乙酸乙酯萃取經分離之水性部分。將二個有機部分用水洗滌，合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由矽石管柱層析法(20-40% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供57-D (724 mg, 85.67%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.30-3.48 (m, 5H), 2.75-2.56 (m, 1H), 2.24-1.90 (m, 3H), 1.86-1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

步驟4

將57-D (720 mg, 2.74 mmol)、酞醯亞胺(402 mg, 2.73 mmol)和三苯膦(1.61 g, 6.15 mmol)在THF(45 ml)中的混合物在冰浴中冷卻。添加二異丙基偶氮二甲酸酯，95% (1.22 ml, 6.19 mmol)。然後將混合物升溫至室溫並攪拌20 h。之後，濃縮反應混合物並將殘餘物溶解在乙醚中，在冰浴中冷卻並攪拌1.5 h。濾出固體之後，將濾液濃縮。藉由矽石管柱層析法(40-60% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供酞醯

亞胺加合物 (1.07 g, 99.7%)。LCMS-ESI⁺(m/z) : C₂₀H₂₂F₂N₂O₄ 之 [M+H]⁺計算值 : 392.4 ; 發現值 : 393.204

將酞醯亞胺加合物 (1.07 g, 2.73 mmol) 和水合肼 (0.54 mL, 11.15 mmol) 在乙醇 (10 ml) 中的溶液在 70°C 下攪拌 2 小時。在冰浴中冷卻混合物並添加乙醚 (10 ml)。將混合物攪拌 30 min。將所形成之固體濾出並將濾液在真空下濃縮至乾以提供粗製 57-E。

步驟 5

將粗製 57-E (709 mg, 2.7 mmol)、化合物 38-F (實例 38) (936 mg, 2.7 mmol) 和 NaHCO₃ (454 mg, 5.41 mmol) 在水 (15 mL) 和 EtOH (15 mL) 中的混合物攪拌 20 h。將反應混合物在真空下濃縮並將殘餘物分溶在水和 EtOAc 之間。將水層用 EtOAc 再萃取並將合併之有機層乾燥 (Na₂SO₄) 及濃縮。將殘餘物 (1.5 g) 溶解在 CH₂Cl₂ (7 mL) 中並添加在二噁烷 (26.9 mL) 中之 4N HCl。1.5 小時之後將混合物濃縮至乾，與甲苯一起共蒸發和在真空中乾燥。將在甲苯 (25 ml) 中之粗製殘餘物 (1.3 g) 和 DBU (2 ml, 13.4 mmol) 在 110°C 下攪拌。35 分鐘之後將混合物濃縮且藉由矽石管柱層析法 (5-15% MeOH/EtOAc) 純化殘餘物以提供 57-F (426 mg, 36.17%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₃H₂₂F₂N₂O₅ 之 [M+H]⁺計算值 : 444.43 ; 發現值 : 445.280。

步驟 6

在添加 1M KOH (5.06 ml) 時，將化合物 57-F (426 mg, 0.96 mmol) 在 MeOH (7 ml) 和 THF (7 ml) 中的混合物在室溫下攪拌。30 分鐘之後，將反應混合物用 1N HCl 中和，萃取於 EtOAc (2x) 中並將合併之有機萃取物乾燥 (Na₂SO₄) 及濃縮至粗製 57-G。

步驟7

在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.59 ml, 3.4 mmol)時，將粗製殘餘物57-G (189 mg)、2,4,6-三氟苯甲胺(95 mg, 0.59 mmol)和HATU(276 mg, 0.73 mmol)在二氯甲烷(3 ml)中的懸浮液在室溫下攪拌。1 h之後將混合物用水稀釋，萃取於EtOAc(3x)中。將合併之有機相乾燥(Na_2SO_4)及濃縮至57-H。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$ 之[M+H]⁺計算值：559.48；發現值：560.24。

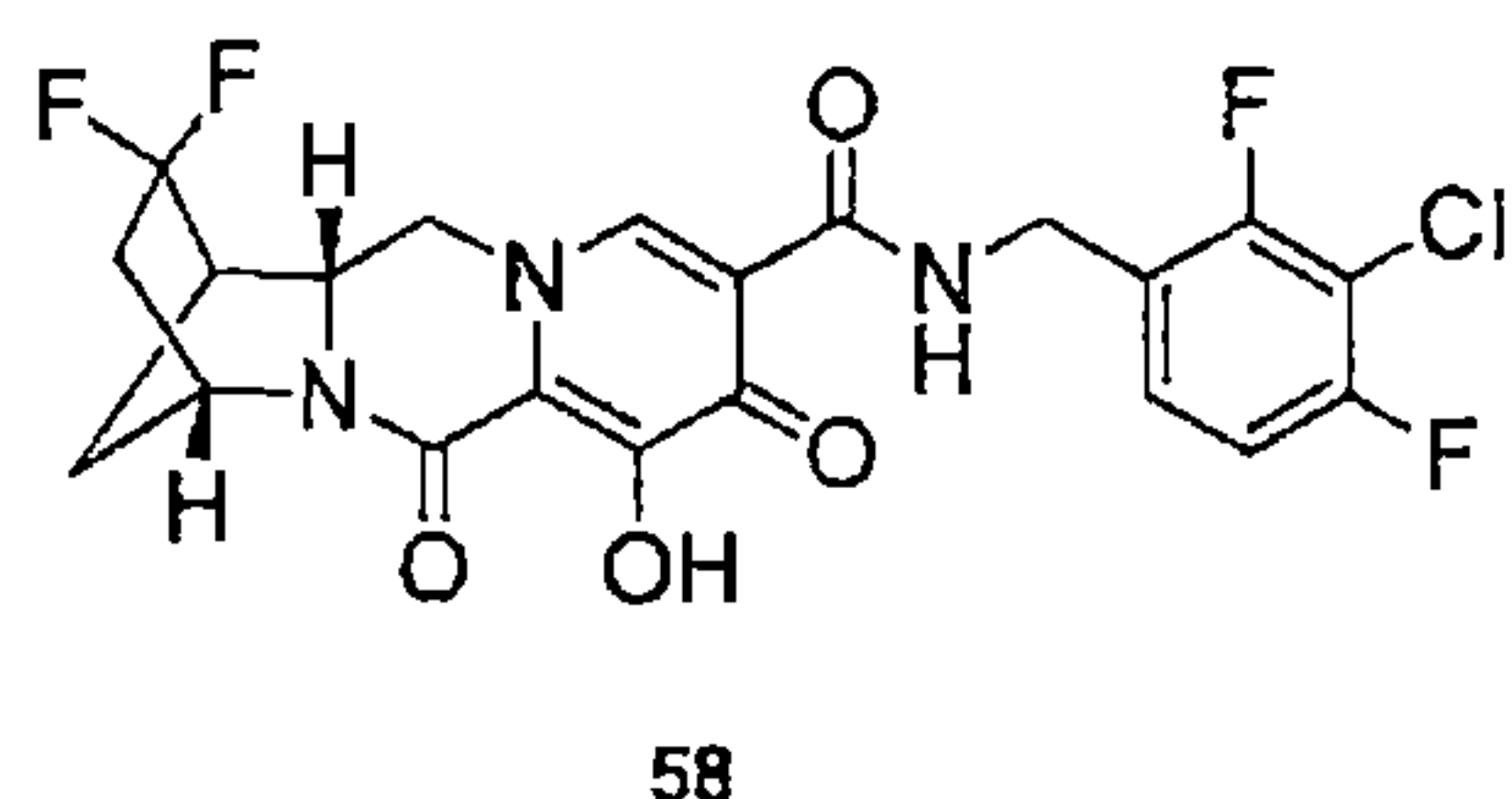
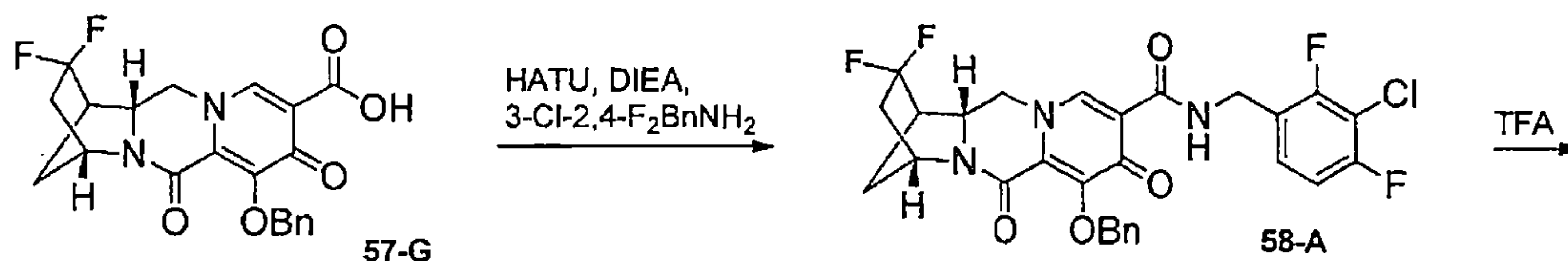
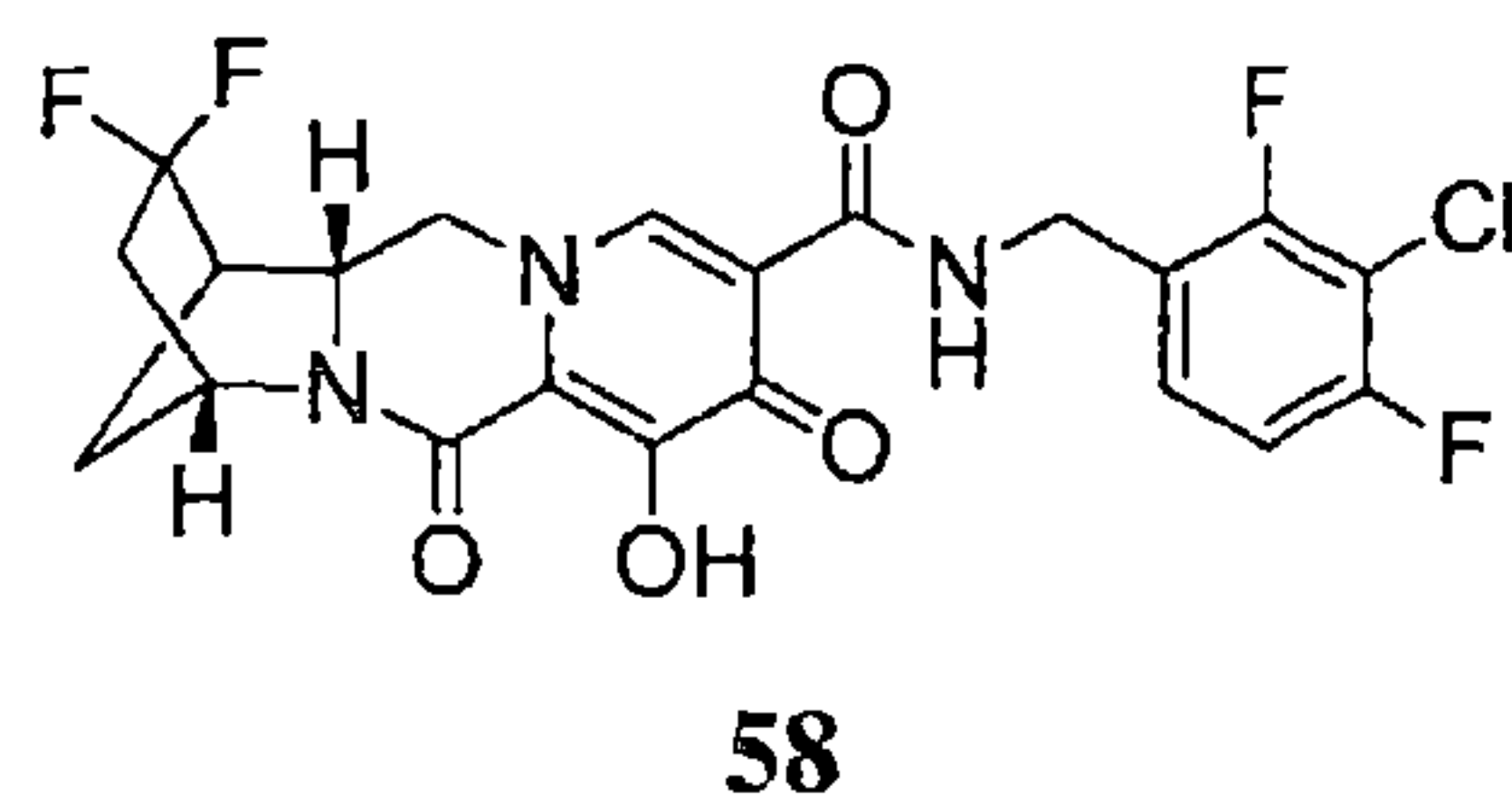
步驟8

將溶解於TFA(2 mL)中之化合物57-H (150 mg, 0.27 mmol)在室溫下攪拌10 min，並將溶液濃縮。藉由逆相HPLC (Gemini, 15至60% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)純化殘餘物，以提供化合物57(85 mg, 67.5%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 469.36之[M+H]⁺計算值：469.36；發現值：470.229。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.48 (m, 3H), 4.10 (m, 2H), 3.02 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.22-1.97 (m, 2H), 1.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.21 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ -69.88, -71.77, -74.09, -88.33 (dd, J = 222.6, 23.8 Hz), -109.15--109.60 (m), -110.04, -112.44 (t, J = 7.6 Hz)。

實例58

化合物58的製備

(1R,4R,12aR)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-2,2-二氟-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟 1

在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.38 ml, 0.28 mmol)時，將粗製殘餘物57-G(120 mg)、3-氯-2,4-二氟苯甲胺(67 mg, 0.38 mmol)和HATU(175 mg, 0.46 mmol)在二氯甲烷(3 ml)中的懸浮液在室溫下攪拌。1 h之後，將混合物用水稀釋，萃取於EtOAc (3x)中，將合併之有機相乾燥 (Na_2SO_4) 及濃縮以產生 58-A。LCMS-ESI⁺(m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ 之[M+H]⁺計算值：575.94；發現值：576.394。

步驟 2

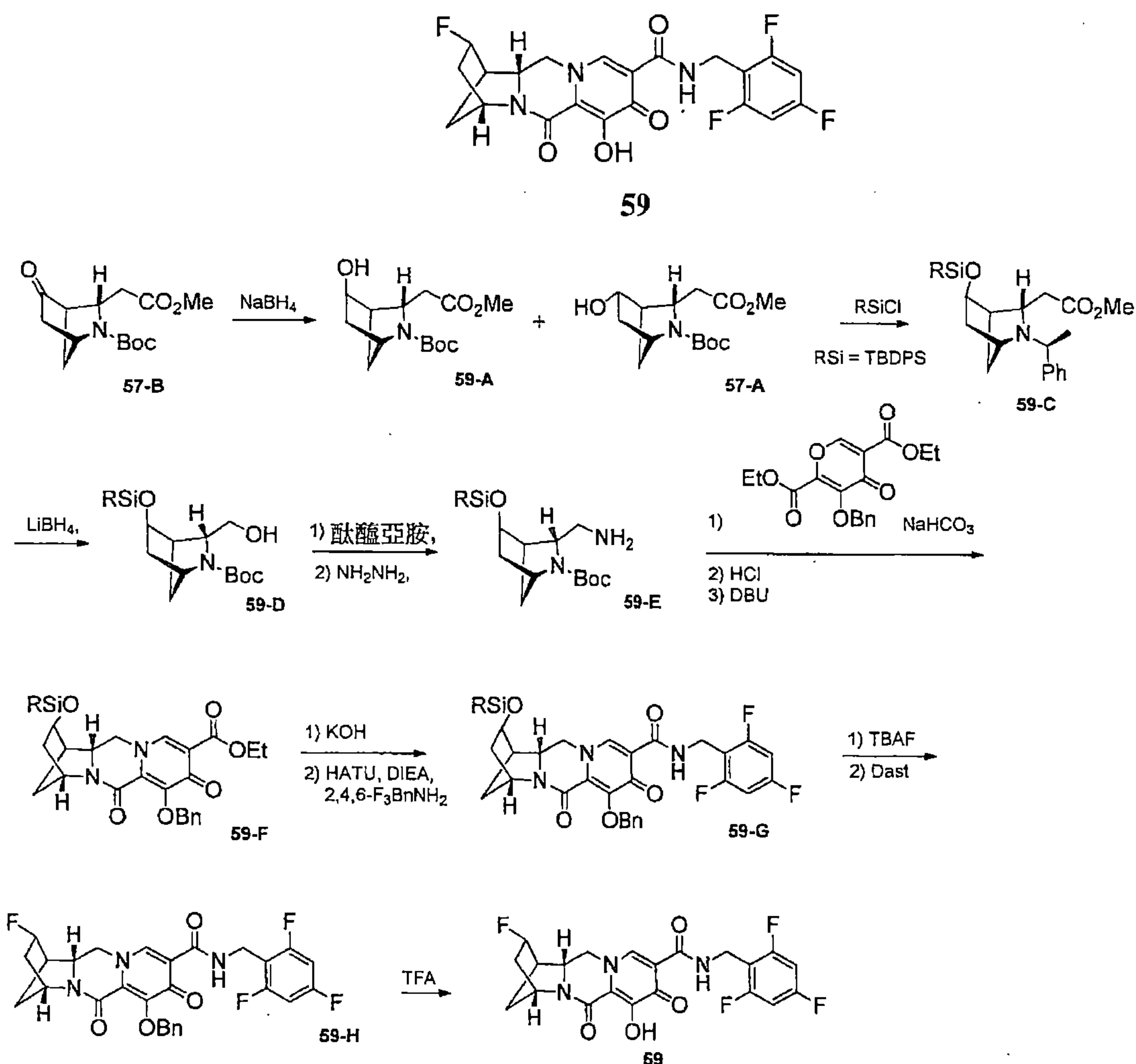
將化合物58-A(166 mg)溶解於TFA(2 mL)中，在室溫下攪拌10 min，及將溶液濃縮。藉由逆相HPLC(Gemini, 15至70% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)純化殘餘物，以提供化合物57(60 mg, 42.8%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ 之[M+H]⁺計算值：485.82；發現值：486.135。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H),

7.77 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.64-4.40 (m, 2H), 4.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.42-2.17 (m, 1H), 2.14-1.89 (m, 2H), 1.77 (m, 1H)。¹⁹F-NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -87.63, -88.23, -108.67, -109.27, -116.42 (t, J = 7.0 Hz), -118.48 (d, J = 7.8 Hz)。

實例59

化合物59的製備

(1R,2R,4R,12aR)-2-氟-7-羥-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

在分批添加硼氫化鈉(667 mg, 17.64 mmol)時，在0°C下攪拌57-B (1.9 g, 7.06 mmol)在甲醇(35 mL)中的溶液並將所得混合物在室溫下攪拌30 min。將反應混合物在冰浴中冷卻，藉由加水淬滅及濃縮。將殘餘物分溶在水和EtOAc之間。用EtOAc再萃取水層及將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，藉由矽石管柱層析法(30-60%EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供59-A (1.49 g)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氫仿-d) δ 4.57 (s, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 23.1$ Hz, 10H) 和57-A (96 mg): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氫仿-d) δ 4.65-4.40 (m, 2H), 4.34-4.02 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.74 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.12-1.55 (m, 3H), 1.52-1.18 (m, 11H)。

步驟2

將三級-丁基氯二苯基矽烷(0.723 mL, 2.78 mmol)和咪唑(516 mg, 7.56 mmol)加至59-A (686 mg, 2.53 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)中的溶液。18 h之後，將混合物用水稀釋，萃取於EtOAc (2x)中，且將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由矽石管柱層析法(10-20% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供59-C。LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值: 509.71; 發現值: 510.793。

步驟3

在添加於THF中之2.0 M LiBH_4 (2.42 mL, 4.84 mmol)時，將59-C(1.23 g, 2.41 mmol)在THF(13 ml)中的溶液在冰浴中攪拌並將所得混合物在室溫下攪拌18 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋之後，慢慢

地添加水，分離二個相，並用乙酸乙酯萃取經分離之水性部分。將二個有機部分用水洗滌，合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由矽石管柱層析法(20-40% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供59-D。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值：481.7；發現值：482.741。

步驟4

將59-D (963 mg, 2.0 mmol)、酞醯亞胺(482 mg, 3.28 mmol)和三苯膦(1.18 g, 4.49 mmol)在THF(50 ml)中的混合物在冰浴中冷卻。添加二異丙基偶氮二甲酸酯，95% (0.89 mL, 4.52 mmol)。然後將混合物升溫至室溫並攪拌20 h。之後，濃縮反應混合物和殘餘物溶解在乙醚中，在冰浴中冷卻並攪拌1.5 h。之後，濾出固體並濃縮濾液。藉由矽石管柱層析法(10-30% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供酞醯亞胺加合物。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值：610.81；發現值：611.935。

將酞醯亞胺加合物(1.2 g, 1.97 mmol)和水合肼(0.4 ml, 8.03 mmol)在乙醇(12 ml)中的溶液在70°C下攪拌2h。將反應混合物在冰浴中冷卻並添加乙醚(10 ml)，將混合物攪拌30 min。將所形成之固體濾出並將濾液在真空下濃縮至乾以提供59-E。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值：480.71；發現值：481.356。

步驟5

將粗製59-E(770 mg, 1.60 mmol)、化合物38-F(實例38)(555 mg, 1.60 mmol)和 NaHCO_3 (269 mg, 3.20 mmol)在水(12 mL)和EtOH (12 mL)中的混合物攪拌20 h。將反應混合物在真空下濃縮並將殘餘物分溶在水和EtOAc之間。將水層用EtOAc再萃取並將合併之有機層乾

燥(Na_2SO_4)及濃縮。

將殘餘物(1.29 g)溶解在 CH_2Cl_2 (4 mL)中並添加在二噁烷(15.6 mL)中之4N HCl。1.5小時之後將混合物濃縮至乾，與甲苯一起共蒸發並在真空中乾燥。LCMS-ESI⁺(m/z)： $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值：708.91；發現值：709.782。

將在甲苯(20 ml)中之粗製殘餘物(1.09 mg)和DBU(1.17 ml，7.8 mmol)在110°C下攪拌。35 min之後將混合物濃縮且藉由矽石管柱層析法(5-15% MeOH/EtOAc)純化殘餘物以提供59-F。LCMS-ESI⁺ (m/z)： $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值：662.85；發現值：663.677。

步驟6

在添加1M KOH(5.42 ml)時，在室溫下攪拌59-F (680 mg，1.03 mmol)在MeOH(10 ml)和THF(10 ml)中的混合物。30 min之後，將反應混合物用1N HCl中和，萃取於EtOAc (2x)中並將合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。LCMS-ESI⁺(m/z)： $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值：634.79；發現值：635.466。

在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(1.34 ml，7.68 mmol)時，將粗製殘餘物(650 mg)、2,4,6-三氟苯甲胺(214 mg，1.33 mmol)和HATU(623 mg，1.64 mmol)在二氯甲烷(6 ml)中的懸浮液在室溫下攪拌。2h之後，將混合物用水稀釋，萃取於EtOAc(3x)中並將合併之有機相乾燥(Na_2SO_4)，濃縮且藉由矽石管柱層析法(50-75% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供59-G。LCMS-ESI⁺ (m/z)： $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ 之[M+H]⁺計算值：777.9；發現值：778.566。

步驟7

在滴加於THF(0.83 ml)中之1.0 M 四丁基氟化銨時，將59-G(648 mg, 0.83 mmol)在THF(10 mL)中的溶液在冰浴中攪拌並將所得混合物在室溫下攪拌30 min。滴加另外在THF(0.1 ml)中之 1.0 M 四丁基氟化銨。30分鐘之後，在真空下濃縮反應混合物並將殘餘物用EtOAc稀釋，用水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮且藉由矽石管柱層析法(5% MeOH/EtOAc)純化殘餘物。在滴加三氟化二乙基胺基硫(0.09 mL, 0.65 mmol)時，將殘餘物(290 mg, 0.54 mmol)在二氯甲烷(3 ml)中的溶液冷卻至 -78°C 及將反應升溫至室溫並攪拌2.5 h。將反應在冰浴中冷卻，用飽和 NaHCO_3 淬滅，分離二個相，和用 CH_2Cl_2 萃取經分離之水性部分。將二個有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由矽石管柱層析法(1% MeOH/EtOAc)純化殘餘物以提供59-H。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值：541.49；發現值：542.320。

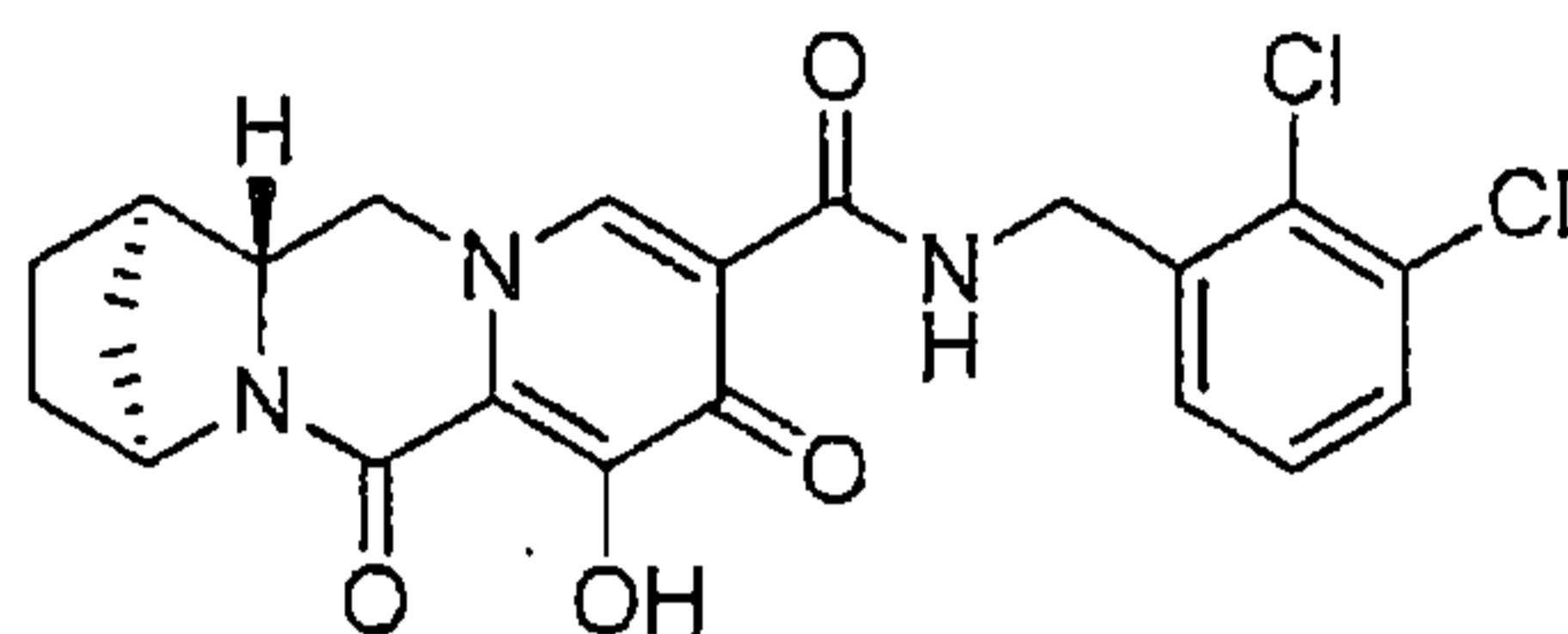
步驟8

在室溫下將化合物59-H(103 mg, 0.19 mmol)溶解在TFA (1.4 mL)中經15 min，及將溶液濃縮。將殘餘物懸浮在DMF中，濾出並將沈澱產物用水洗滌，在真空下乾燥以提供化合物59。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值：451.37，發現值：452.226。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.15 – 4.88 (m, 1H), 4.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.49 (m, 3H), 4.04 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 12.4, 3.7 Hz, 1H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.26 – 2.03 (m, 1H), 1.96 – 1.64 (m, 3H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -73.93, -74.74 (d, J = 28.8 Hz), -109.31 (m), -112.51 (m), -165.65 (m)。

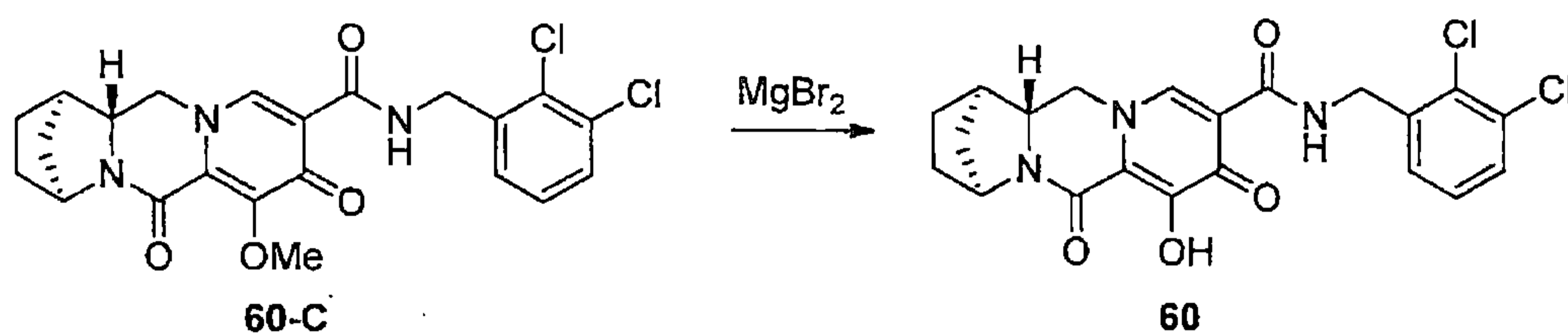
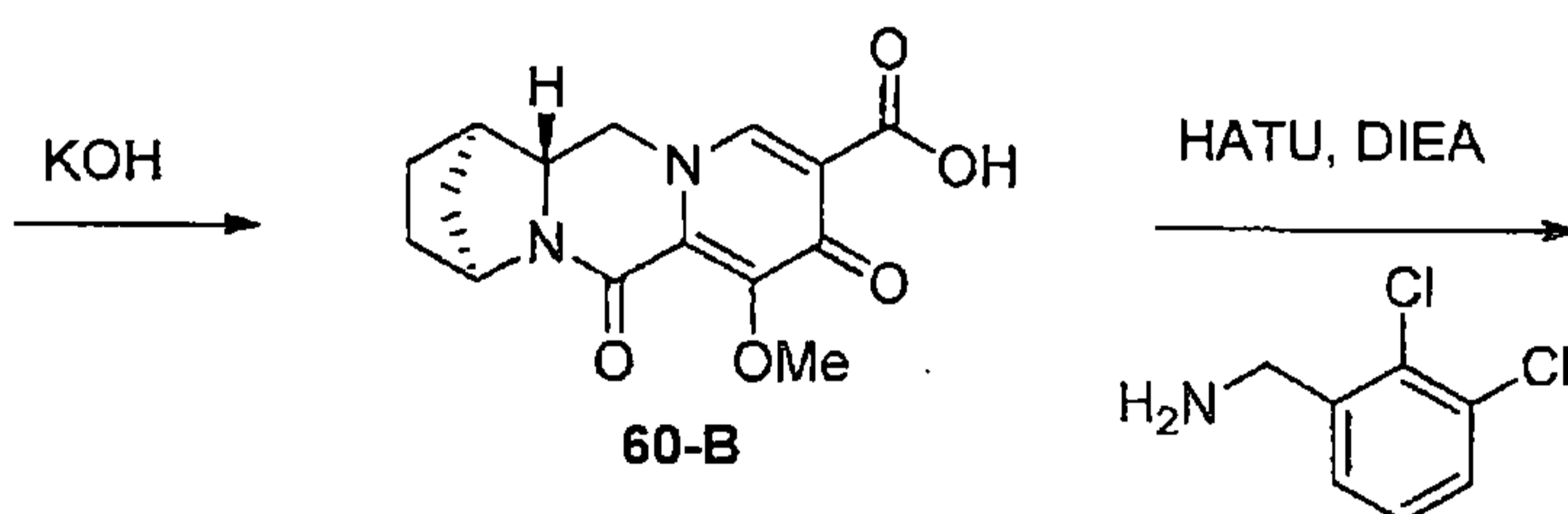
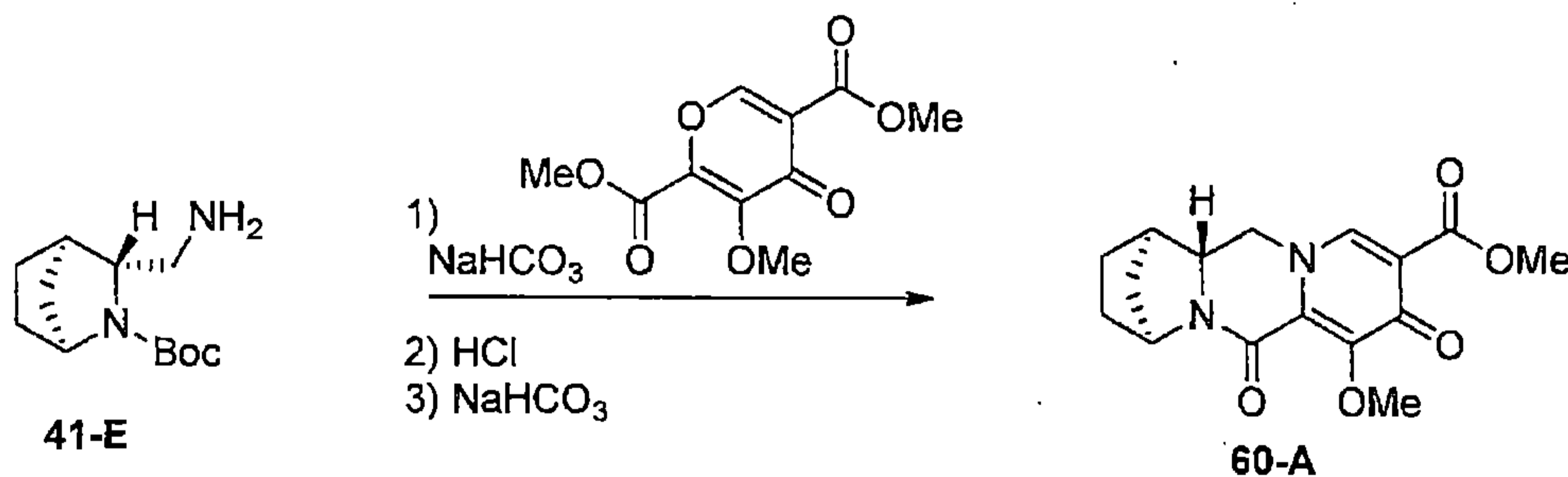
實例60

化合物60的製備

(1R,4S,12aR)-N-(2,3-二氯苯甲基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



60



步驟1

將41-E(實例41)(5 g, 22 mmol)和碳酸氫鈉(3.6 g, 43 mmol)加至3-甲氧基-4-側氧-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(5.5 g, 23 mmol)在

MeOH(100 mL)中的溶液。將溶液在室溫下攪拌 1.5 h。添加 4M HCl(在二噁烷中，55 mL，221 mmol)並將溶液加熱至 50°C 經 2h。將反應冷卻至室溫並在真空中濃縮。將所得油溶解在碳酸氫鈉中及用 EtOAc 洗滌。然後將水層用 CH₂Cl₂(4x)萃取。將合併之 CH₂Cl₂ 萃取物經過 Na₂SO₄ 乾燥及濃縮以提供 60-A。LCMS-ESI⁺(m/z)：C₁₆H₁₉N₂O₅之 [M+H]⁺ 計算值：319.13；發現值：319.20。

步驟 2

將 KOH 水溶液(2M，15.7 mL，31.4 mmol)加至 60-A(3.7 g，11.6 mmol)在 MeOH(12 mL)和 THF(23 mL)中的懸浮液。將所得溶液在室溫下攪拌 10 min。在真空中除去揮發物，且用 1N HCl 將所得水層酸化。將所得白色固體過濾，用水洗滌，並在真空中乾燥以提供 60-B。¹H-NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.36 (s, 1H), 5.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.90 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.95 - 1.71 (m, 4H), 1.70 - 1.54 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₁₅H₁₇N₂O₅之 [M+H]⁺ 計算值：305.11；發現值：305.15。

步驟 3

將(2,3-二氯苯基)甲胺(0.12 g，0.70 mmol)、HATU(0.25 g，0.66 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.29 mL，1.64 mmol)加至 60-B(0.10 g，0.33 mmol)在 CH₂Cl₂ (3.5 mL)中的溶液。將所得溶液在室溫下攪拌直到以 LC/MS 判斷完全。將反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋及用 1N HCl 洗滌。用 CH₂Cl₂ 回萃取水層，並將合併之有機層經過 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮。將粗製材料溶解在熱 DMF 中且一旦冷卻允許沈澱。過濾提供 60-C。LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₂H₂₂Cl₂N₃O₄之 [M+H]⁺ 計算值：

462.10；發現值：462.14。

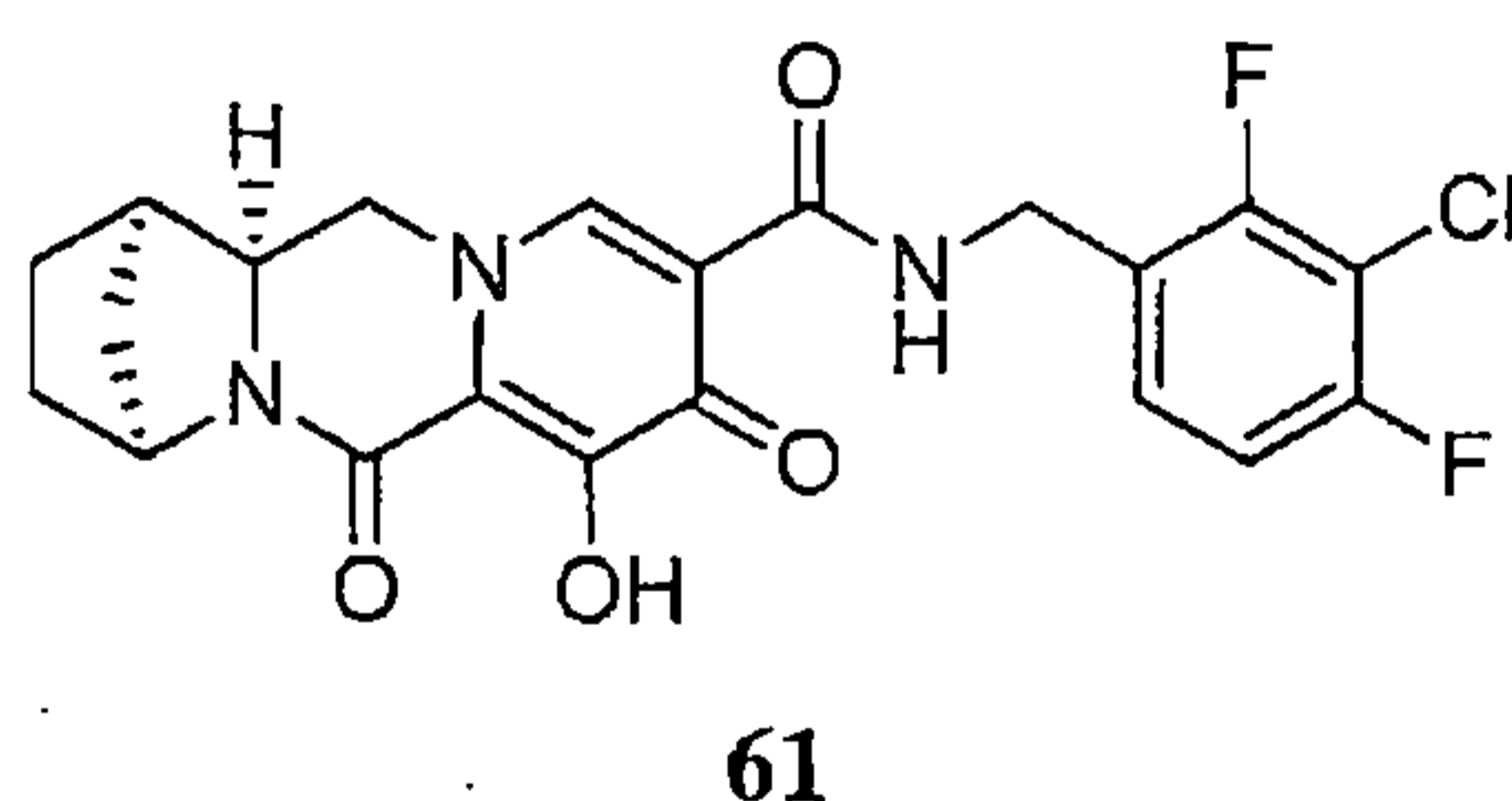
步驟4

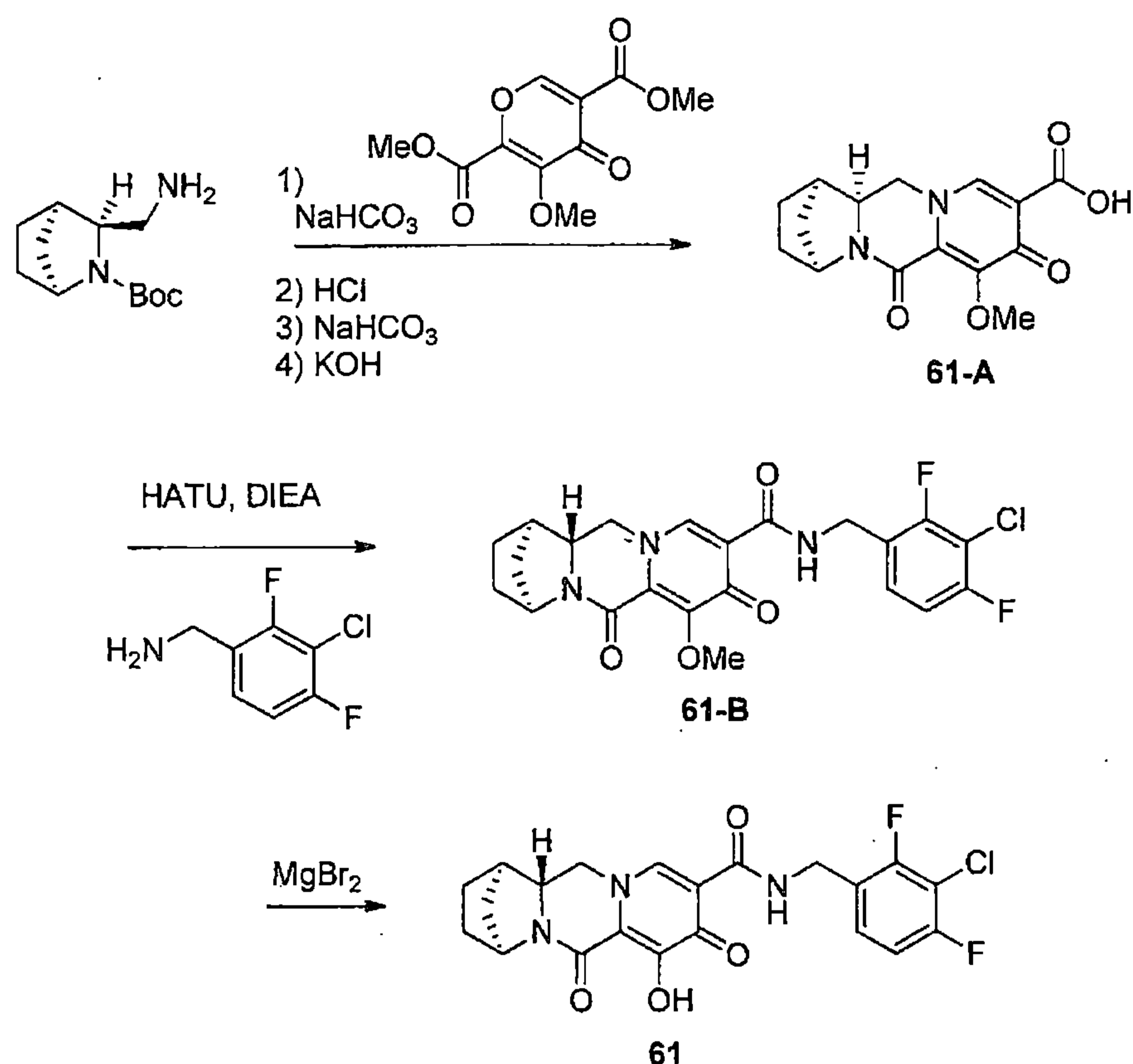
將溴化鎂(0.089 g, 0.48 mmol)加至60-C(0.11 g, 0.24 mmol)在乙腈(4.5 mL)中的漿料。將反應混合物加熱至45°C經2.5 h和然後冷卻至室溫。將漿料用CH₂Cl₂稀釋並用1N HCl和鹽水洗滌。用CH₂Cl₂(2x)回萃取水層並將合併之有機層經過Na₂SO₄乾燥及在真空中濃縮。將粗製固體與甲醇一起研磨和過濾以提供60。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H), 10.50 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.40-7.24 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.45 (dd, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 3H), 1.66-1.40 (m, 4H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀Cl₂N₃O₄之[M+H]⁺計算值：448.08；發現值：448.18。

實例61

化合物61的製備

(1R,4S,12aS)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



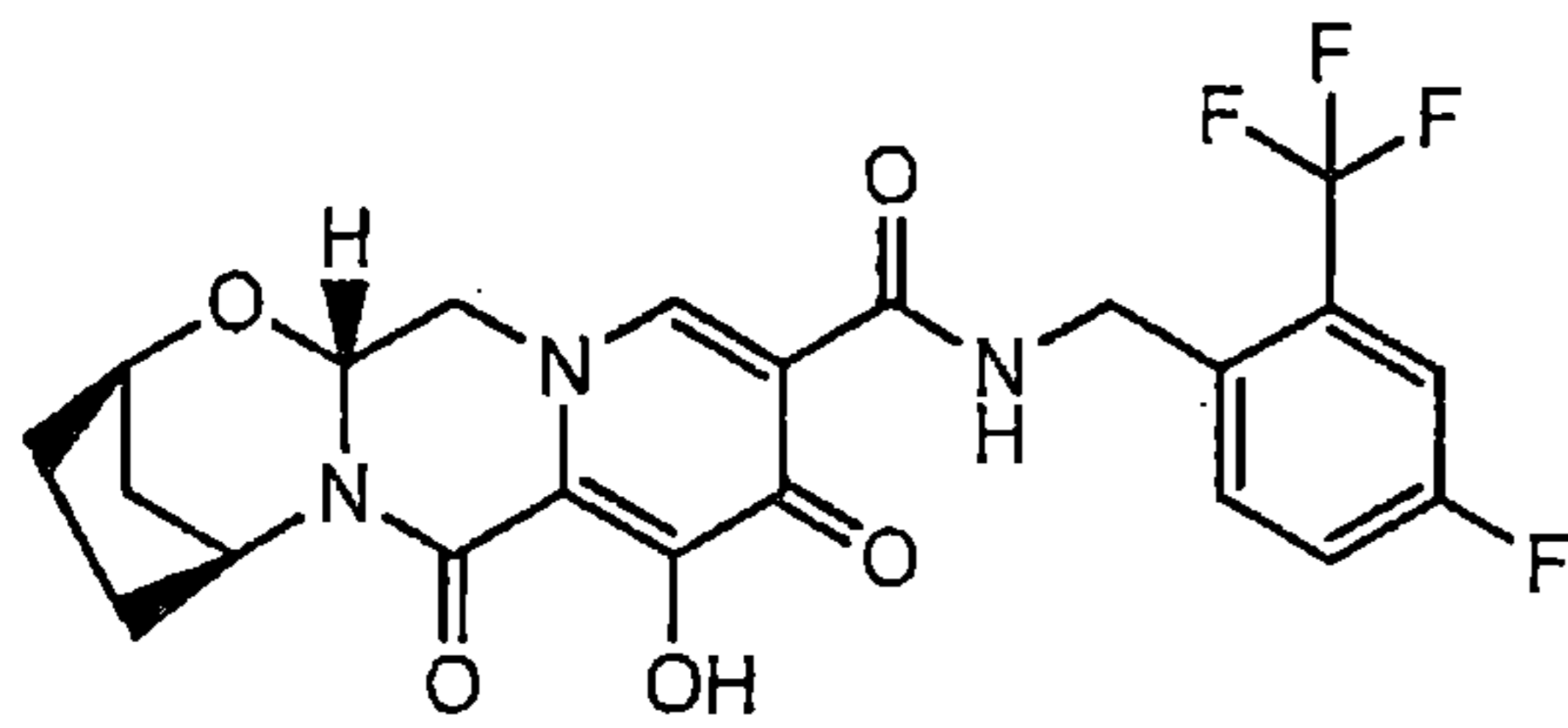


61係類似於實例60，以3-(胺基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸(1S,3S,4R)-三級-丁酯(在實例55中製得)取代41-E，和以(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺取代(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (s, 1H), 10.45 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.27 (td, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 4H), 4.17 (t, 1H), 4.04 (dt, 1H), 1.76 (d, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 5H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄之[M+H]⁺計算值：450.10；發現值：450.15。

實例62

化合物62的製備

'(2R,5S,13aR)-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺



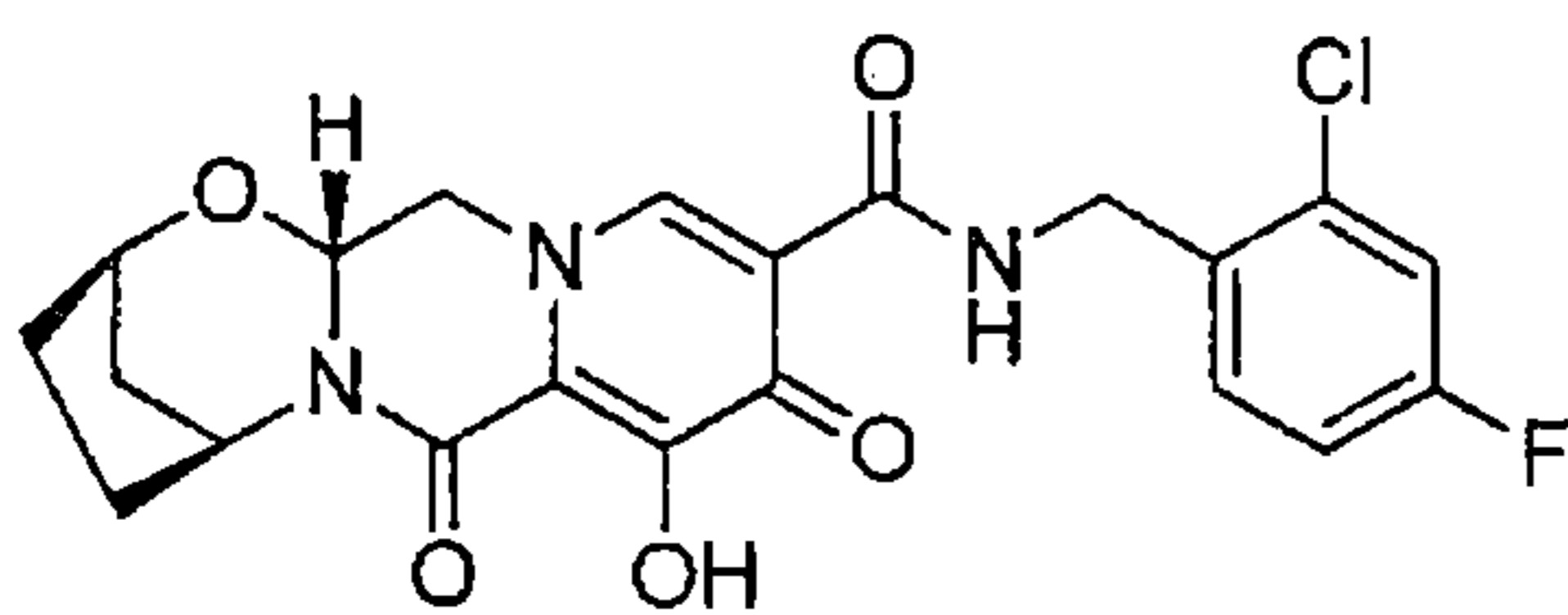
62

化合物62係以類似於化合物42的方式使用(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲胺代替(2,4,6-三氟苯基苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.19 (td, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 2H), 4.79 (t, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.61 (dt, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₀F₄N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 482.13 ; 發現值 : 482.145。

實例63

化合物63的製備

(2R,5S,13aR)-N-(2-氯-4-氟苯基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



63

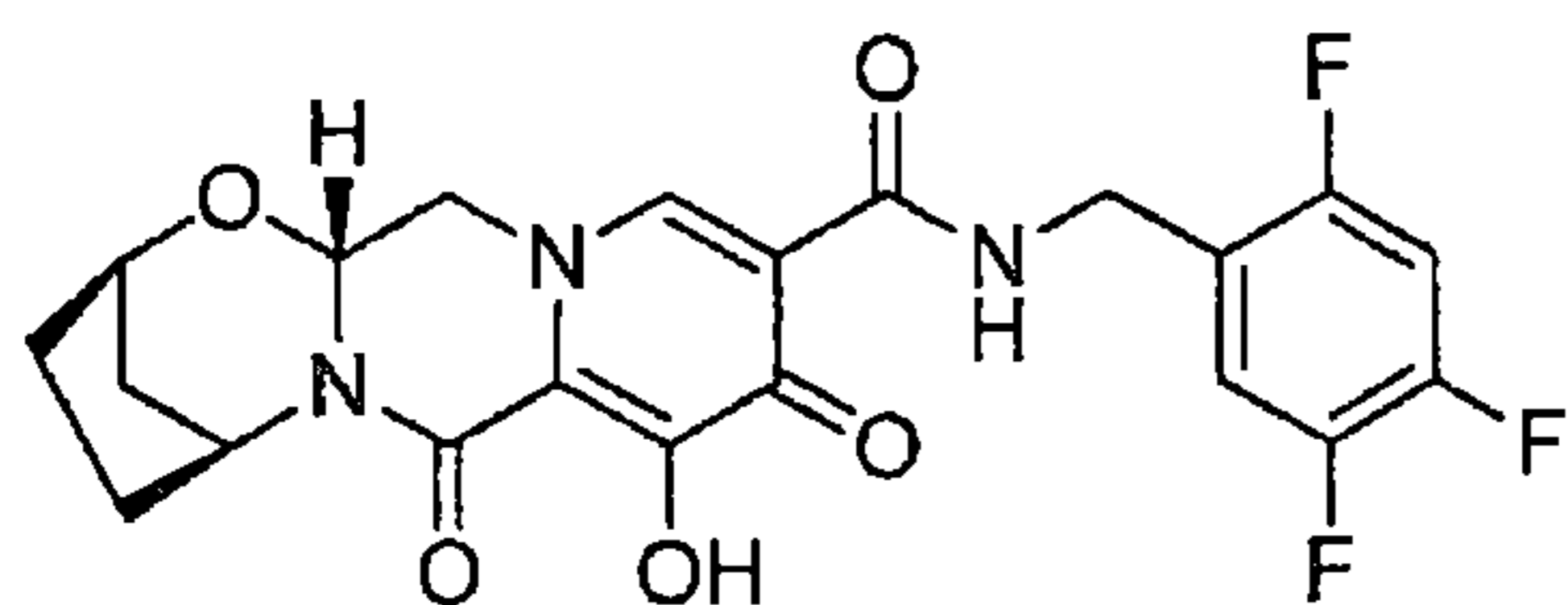
化合物63係以類似於化合物42的方式使用(2-氯-4-氟苯基)甲胺代替(2,4,6-三氟苯基苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.68 (s, 3H), 4.29 (d, 1H), 4.04 (t, 1H), 2.21 -

2.01 (m, 4H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺
(m/z) : C₂₁H₂₀ClFN₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 448.10 ; 發現值 : 448.143。

實例64

化合物64的製備

(2R,5S,13aR)-8- 羥 -7,9- 二側氧 -N-(2,4,5- 三氟苯甲基)-
2,3,4,5,7,9,13,13a- 八氫 -2,5- 亞甲基吡啶并 [1',2' : 4,5] 吡啶并 [2,1-
b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



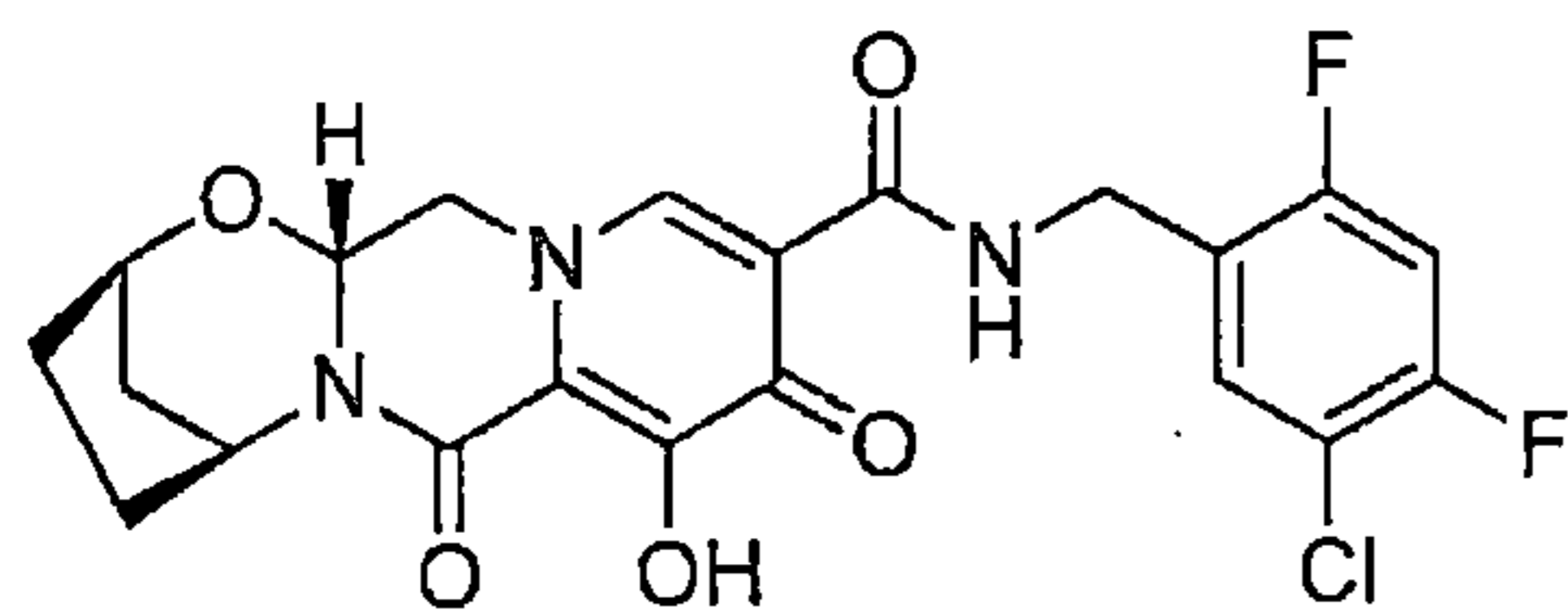
64

化合物64係以類似於化合物42的方式使用(2,4,5-三氟苯基)甲胺
代替(2,4,6-三氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ
10.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.19 (ddd, 1H), 6.91 (td, 1H), 5.38 (dd, 1H),
5.31 (t, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H),
2.18 - 2.02 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H)。LCMS-
ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉F₃N₃O₅ 之 [M+H]⁺ 計算值 : 450.12 ; 發現值 :
450.119。

實例65

化合物65的製備

(2R,5S,13aR)-N-(5- 氯 -2,4- 二氟苯甲基)-8- 羥 -7,9- 二側氧 -
2,3,4,5,7,9,13,13a- 八氫 -2,5- 亞甲基吡啶并 [1',2' : 4,5] 吡啶并 [2,1-
b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



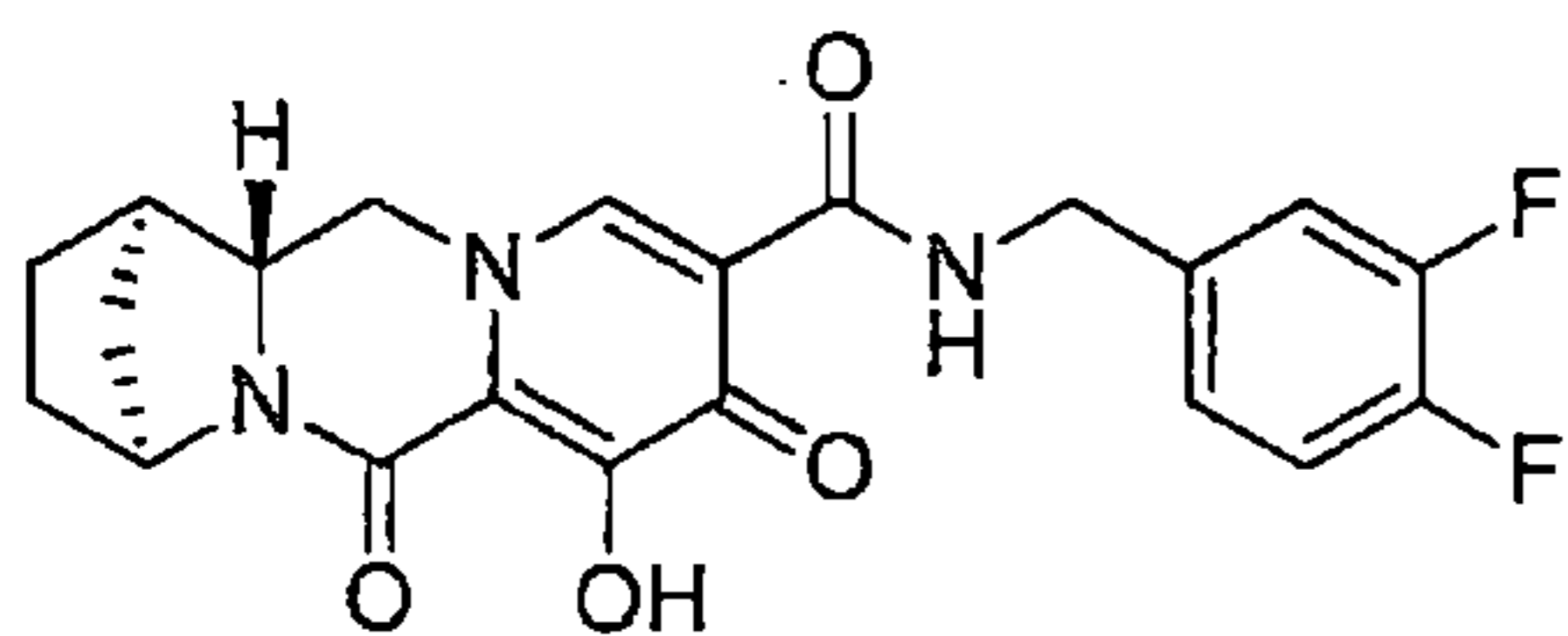
65

化合物65係以類似於化合物42的方式使用(5-氯-2,4-二氟苯基)甲胺代替(2,4,6-三氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.47 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 5.37 (dd, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 4H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.61 (dt, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值：466.09；發現值：466.107。

實例66

化合物66的製備

(1R,4S,12aR)-N-(3,4-二氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



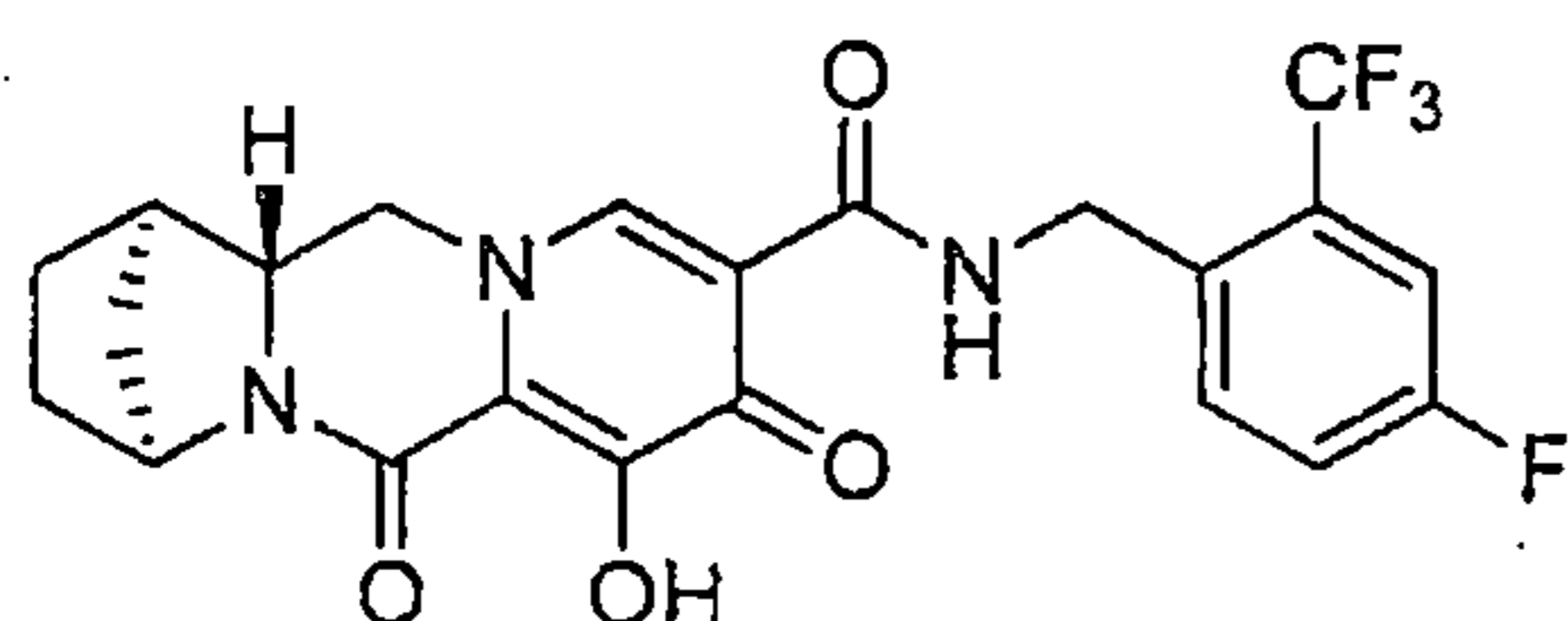
66

化合物66係以類似於化合物60的方式使用(3,4-二氟苯基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.59 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.58 (d, 3H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.76 (d, 1H), 1.70-1.60 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀F₂N₃O₄之[M+H]⁺計算值：416.13；發現值：416.415。

實例67

化合物67的製備

(1R,4S,12aR)-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



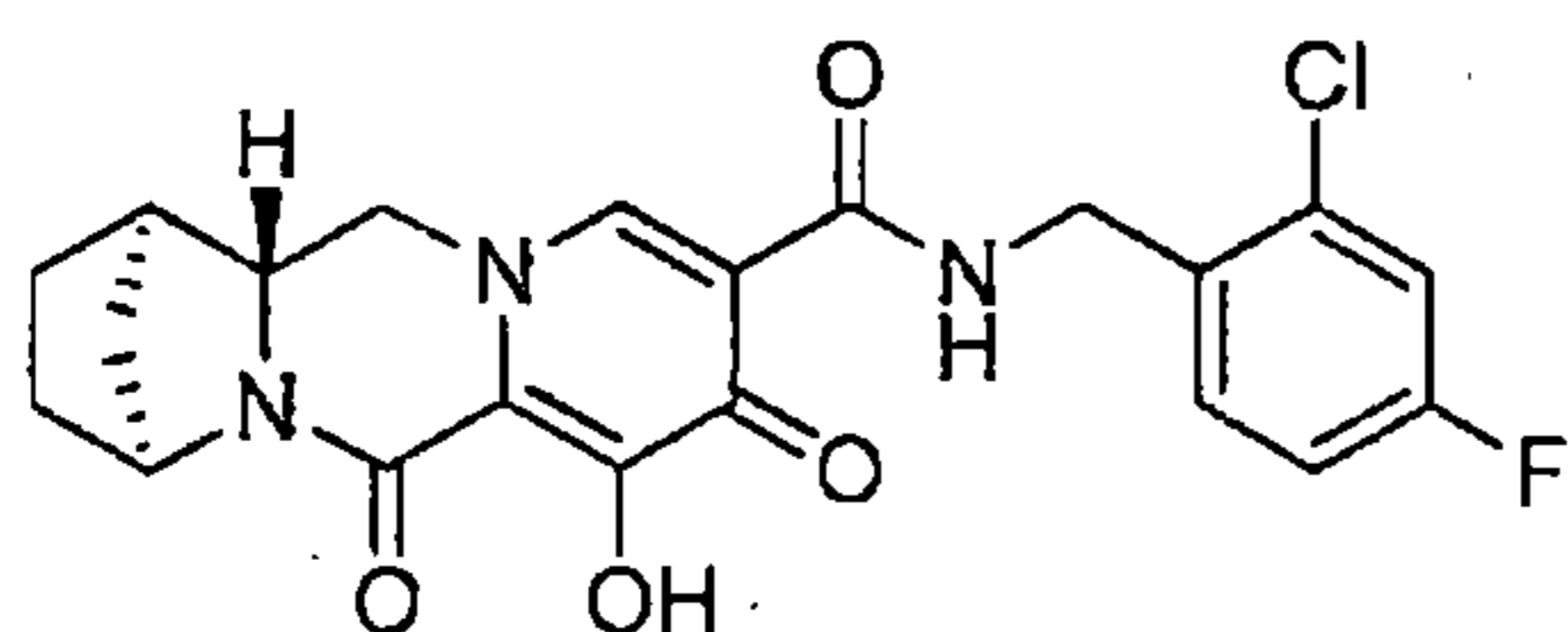
67

化合物67係以類似於化合物60的方式使用(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.72 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.80 (d, 3H), 4.11 (s, 1H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.76 (d, 1H), 1.71-1.47 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₀F₄N₃O₄之[M+H]⁺計算值：466.13；發現值：466.297。

實例68

化合物68的製備

(1R,4S,12aR)-N-(2-氯-4-氟苯甲基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



68

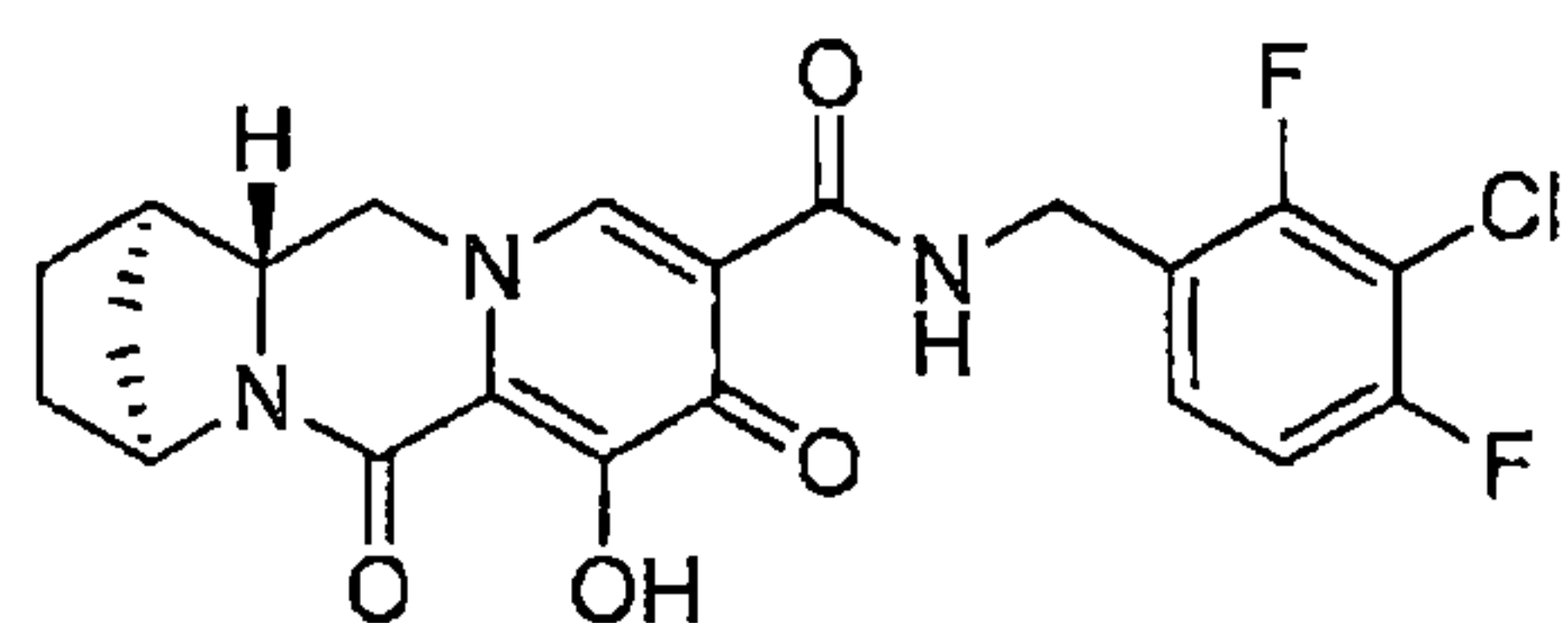
化合物68係以類似於化合物60的方式使用(2-氯-4-氟苯基)甲胺代

替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.68 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.16-4.01 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 4H), 1.75 (d, 1H), 1.70-1.57 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀ClFN₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 432.10 ; 發現值 : 432.214。

實例69

化合物69的製備

(1R,4S,12aR)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



69

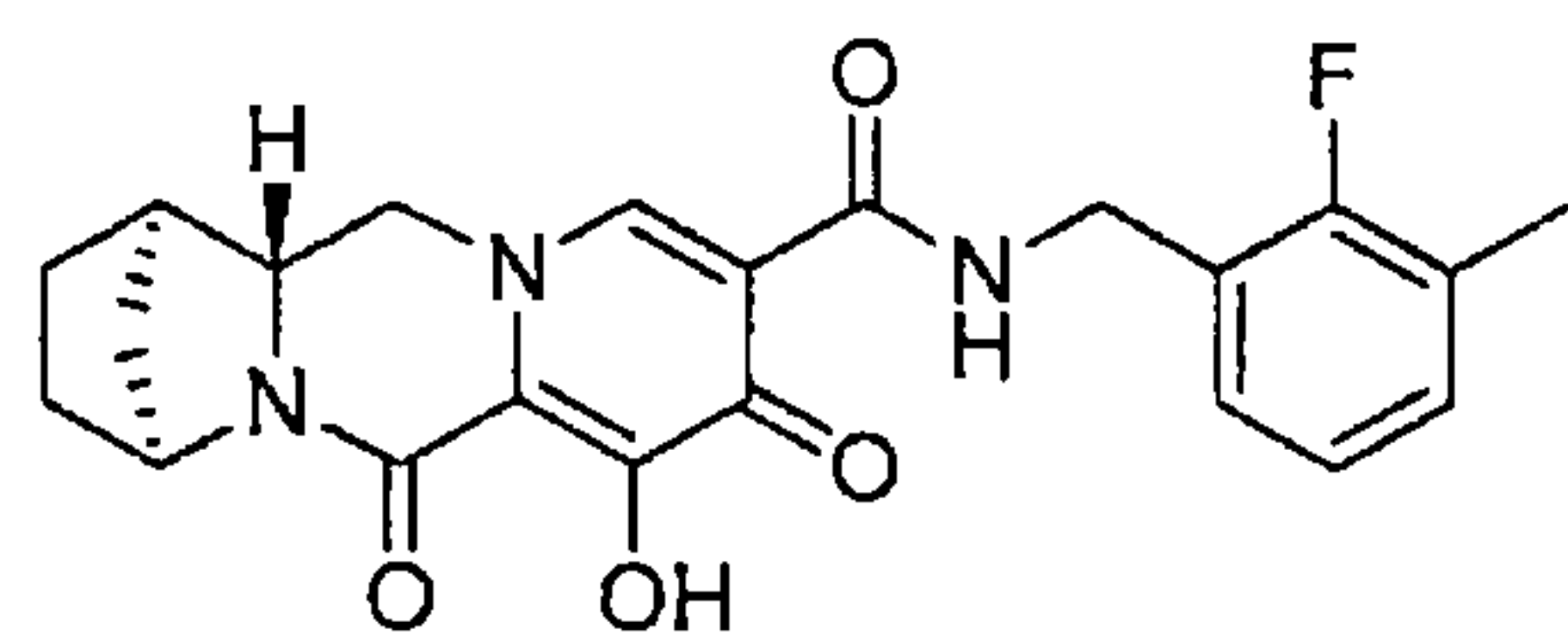
化合物69係以類似於化合物60的方式製備使用(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.71 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (td, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.91-3.69 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 3H), 1.75 (d, 1H), 1.71-1.44 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 450.10 ; 發現值 : 450.27。

實例70

化合物70的製備

(1R,4S,12aR)-N-(2-氟-3-甲基苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲

醯胺



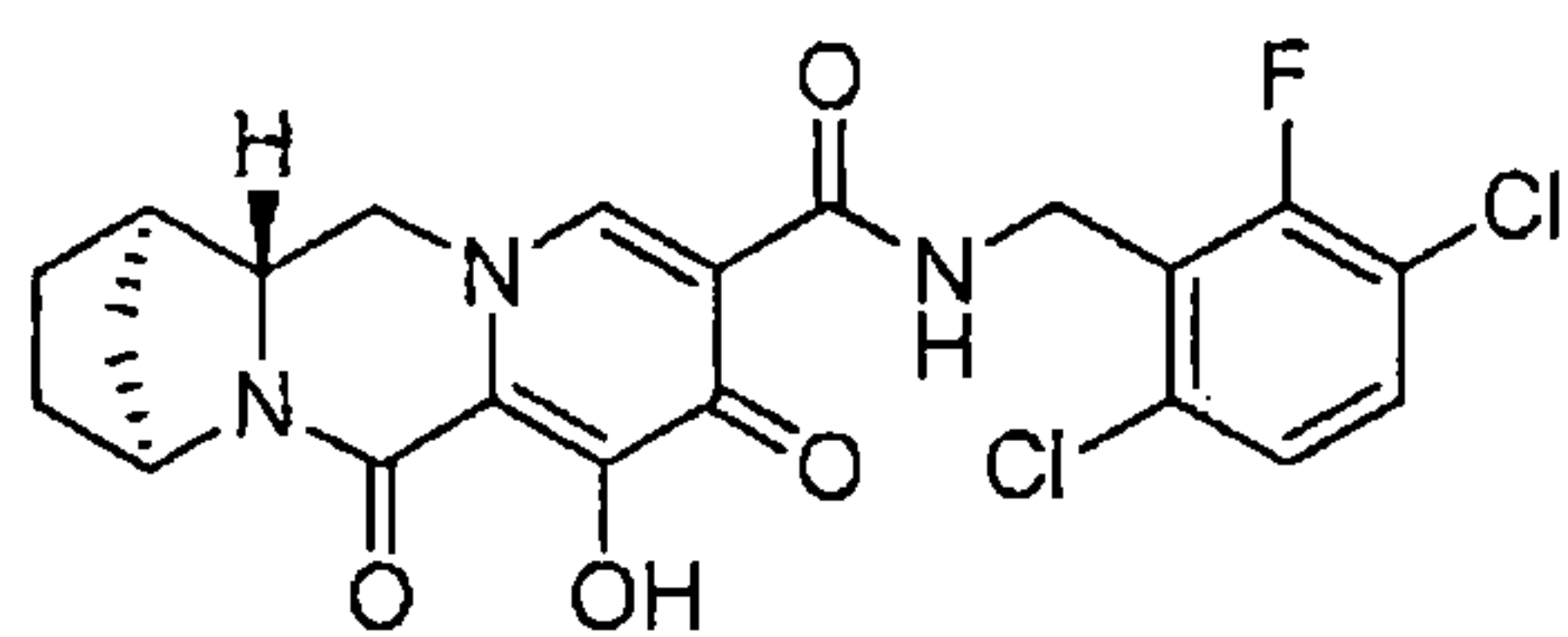
70

化合物70係以類似於化合物60的方式使用(2-氟-3-甲基苯基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.62 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.67 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 2H), 2.26 (d, 3H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.39 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₃FN₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 412.16 ; 發現值 : 412.26。

實例71

化合物71的製備

(1R,4S,12aR)-N-(3,6-二氯-2-氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



71

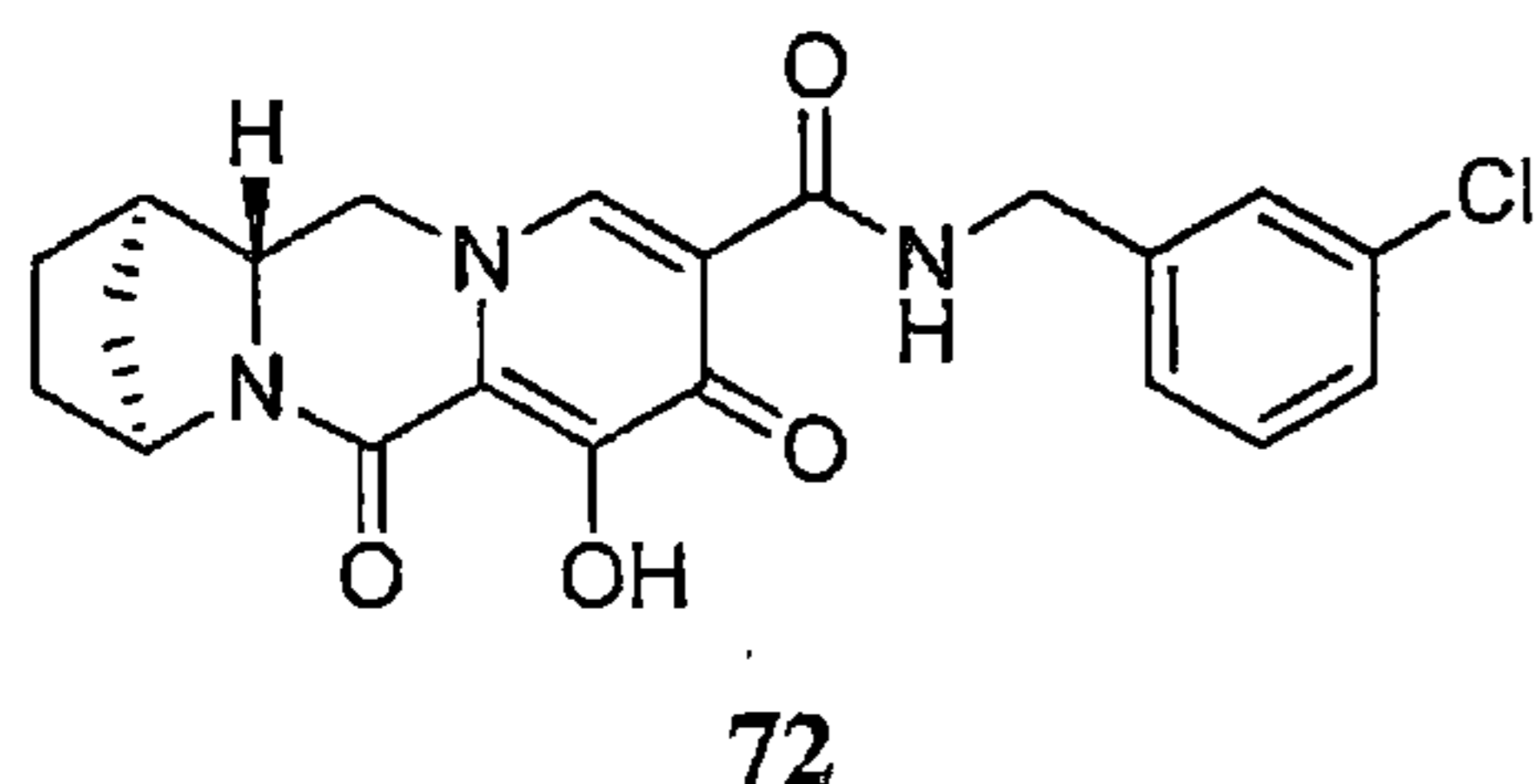
化合物71係以類似於化合物60的方式使用(3,6-二氯-2-氟苯基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.62 (s, 1H), 10.47 (t, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 1.99 - 1.53 (m, 8H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉Cl₂FN₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 466.07 ; 發現

值：466.257。

實例72

化合物72的製備

(1R,4S,12aR)-N-(3-氯苯甲基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺

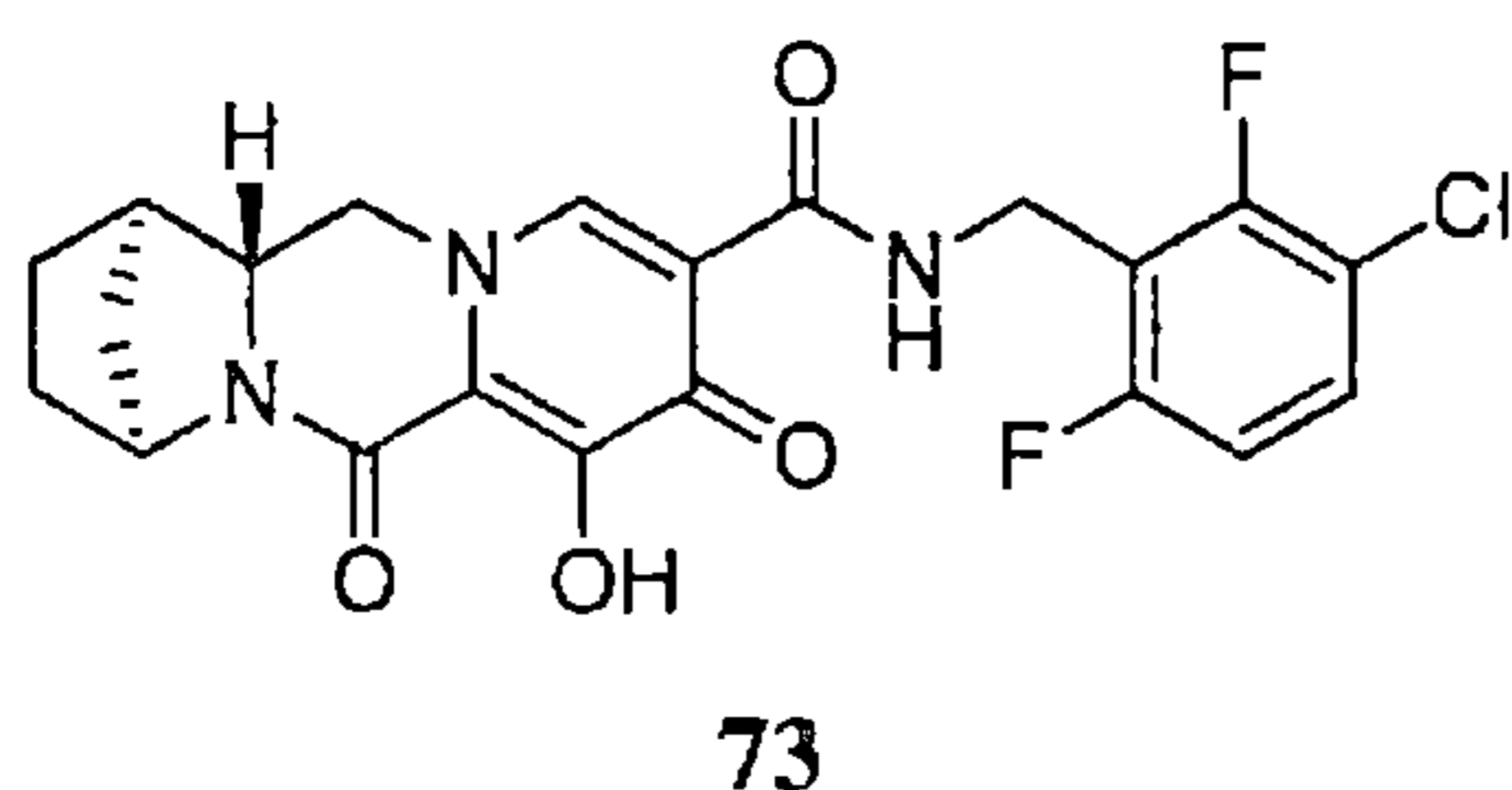


化合物72係以類似於化合物60的方式使用(3-氯苯基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 10.44 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.48 (dd, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.81 (dd, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.46 (d, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₁ClN₃O₄之[M+H]⁺計算值：414.11；發現值：414.21。

實例73

化合物73的製備

(1R,4S,12aR)-N-(3-氯-2,6-二氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



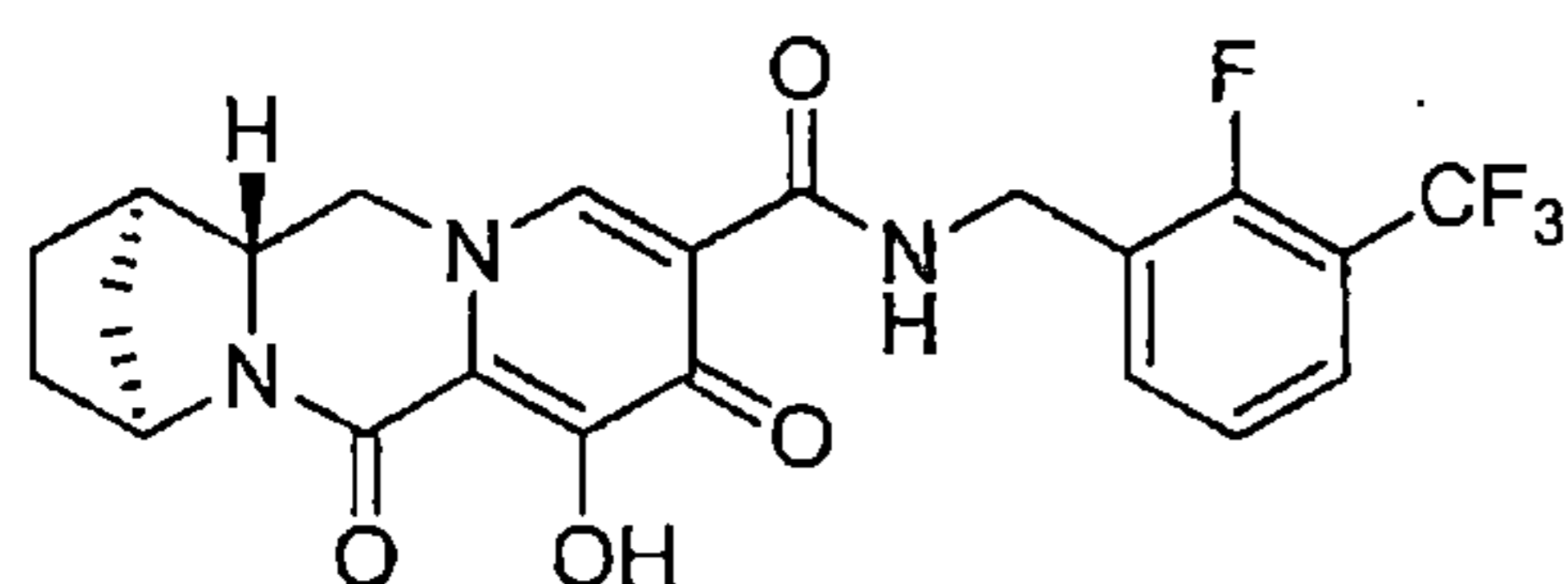
化合物73係以類似於化合物60的方式使用(3-氯-2,6-二氟苯基)甲

胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H), 10.46 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (td, 1H), 7.19 (td, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.44 (dd, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.78 (dd, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.49 (m, 2H), 1.45 (d, 1H)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 450.10 ; 發現值 : 450.16。

實例74

化合物74的製備

(1R,4S,12aR)-N-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



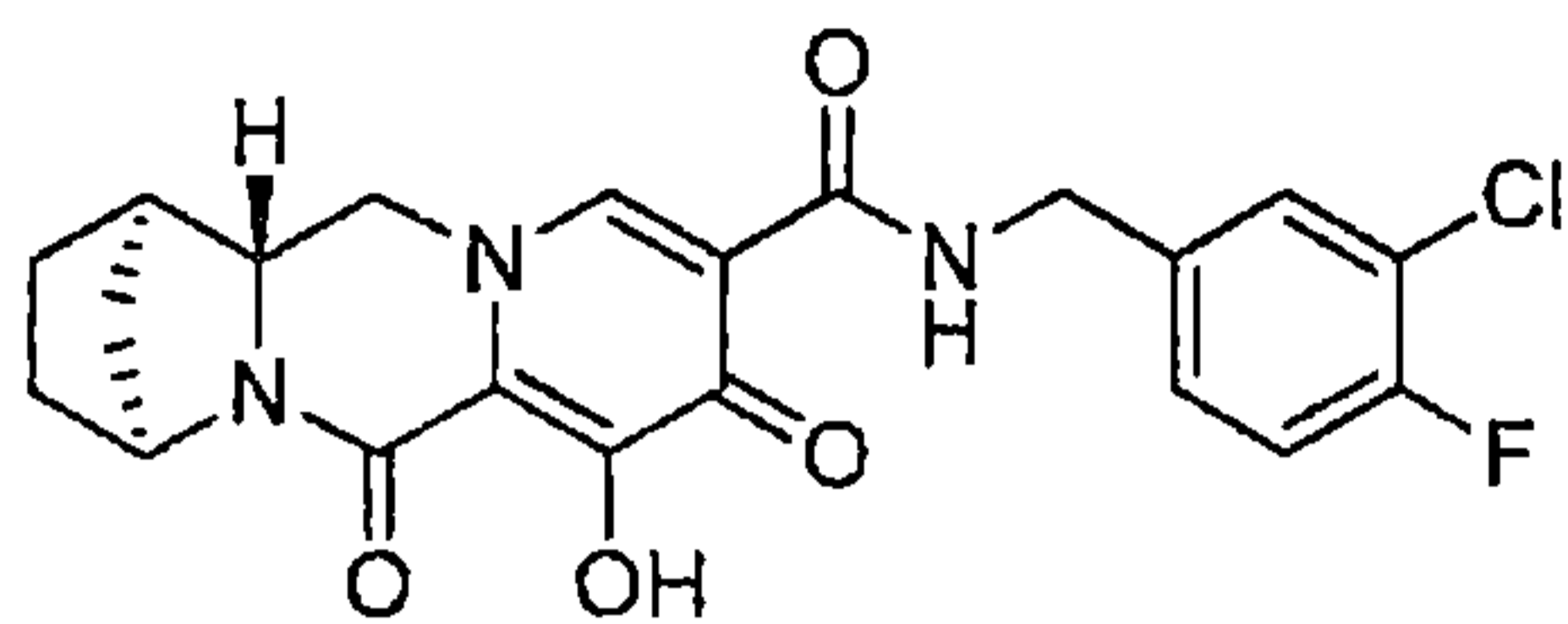
74

化合物74係以類似於化合物60的方式使用(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 10.48 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.68 (q, 2H), 7.38 (t, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.47 (dd, 1H), 3.96 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.50 (m, 2H), 1.45 (d, 1H)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₀F₄N₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 466.13 ; 發現值 : 466.142。

實例75

化合物75的製備

(1R,4S,12aR)-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



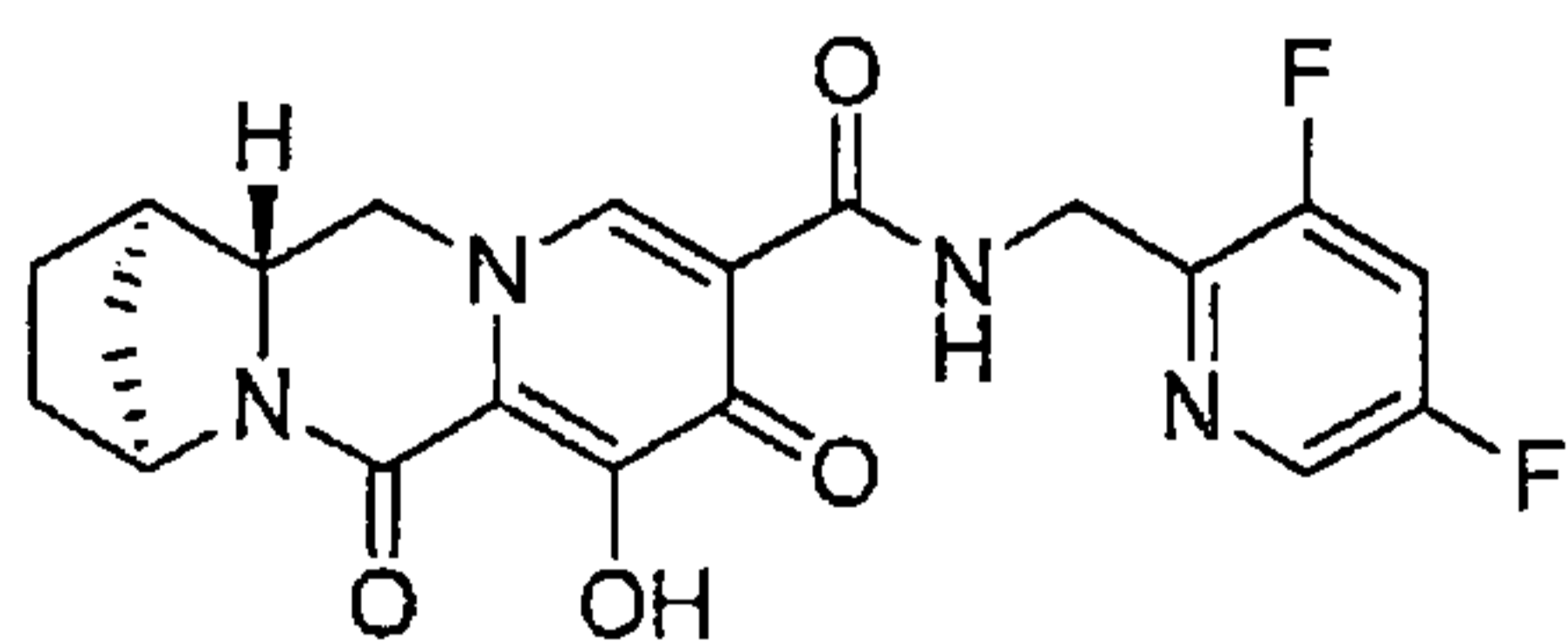
75

化合物75係以類似於化合物60的方式使用(3-氯-4-氟苯基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 10.43 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.47 (dd, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.46 (d, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₀ClFN₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 432.10 ; 發現值 : 432.159。

實例76

化合物76的製備

(1R,4S,12aR)-N-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



76

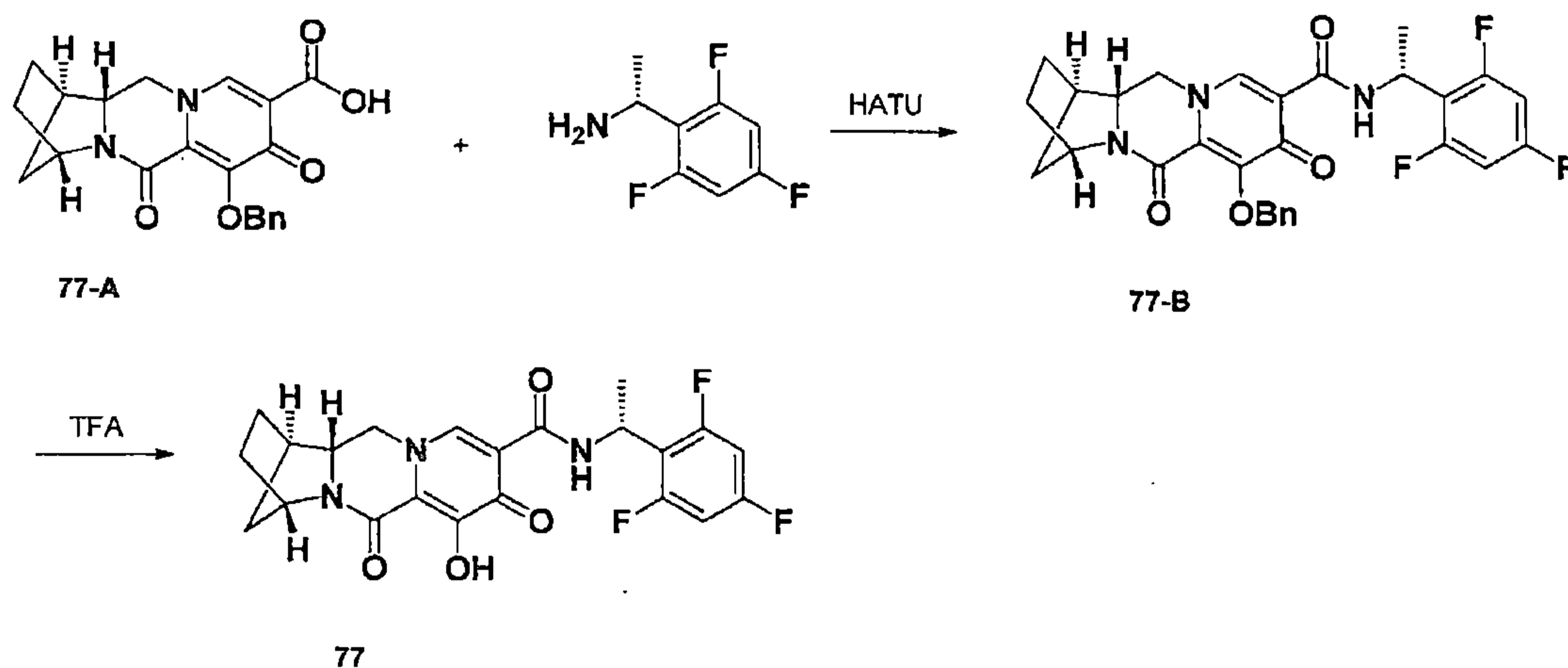
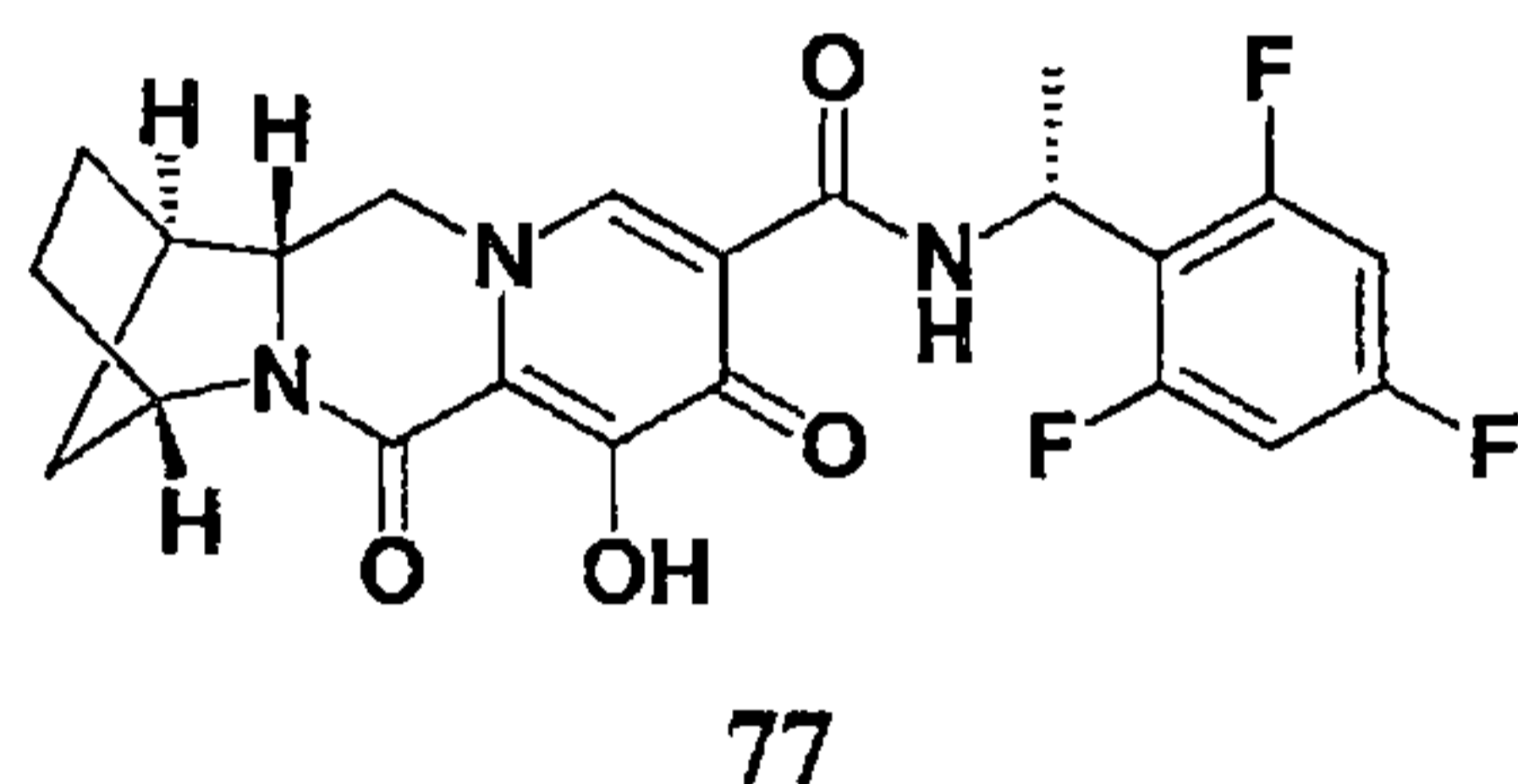
化合物76係以類似於化合物60的方式使用(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.80

(s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.20 (td, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.98-1.80 (m, 3H), 1.77 (d, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₀H₁₉F₂N₄O₄之 [M+H]⁺計算值 : 417.13 ; 發現值 : 417.189。

實例77

化合物77的製備

(1R,4S,12aR)-7-羥-6,8-二側氧-N-((R)-1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

將在DCM(10 mL)中之77-A (0.15 g, 0.39 mmol)、(R)-1-(2,4,6-三氟苯基)乙胺(0.14 g, 0.78 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.25 g, 1.97 mmol)和HATU(0.29 g, 0.79 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物濃縮，再溶解於EtOAc(50

mL)中，用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以獲得呈白色固體的77-B。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 538。

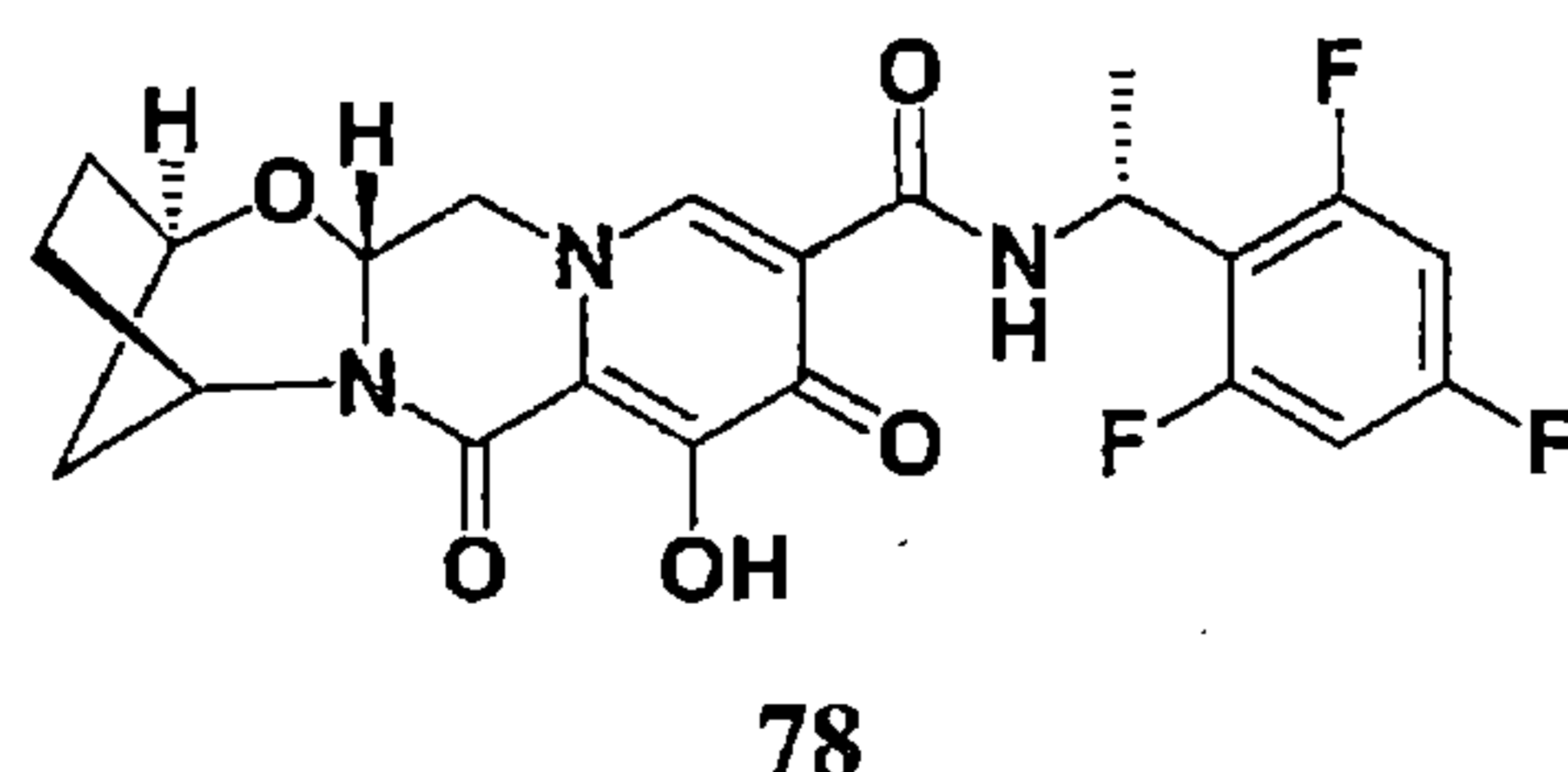
步驟2

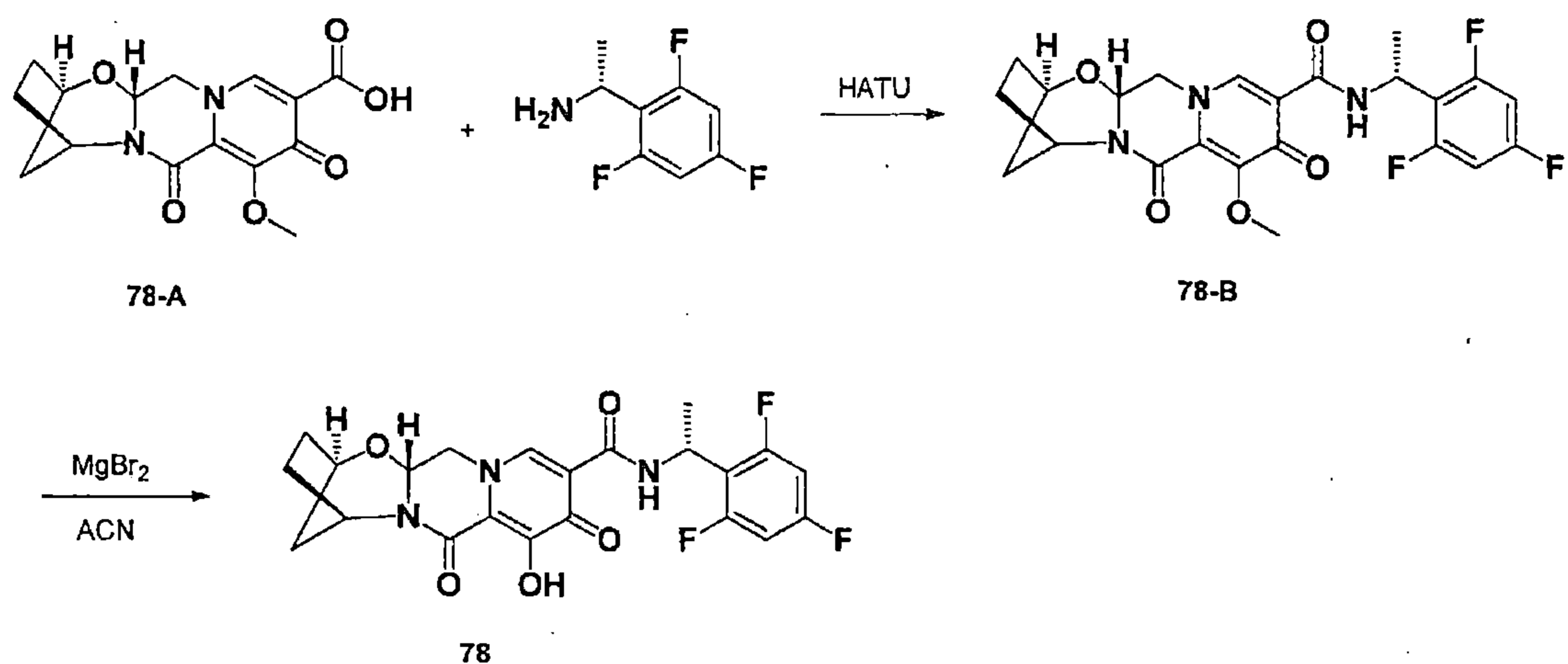
將在TFA(2 mL)中之77-B (0.20 g, 0.37 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。將溶液濃縮且藉由使用在EtOAc中的EtOAc-20% MeOH作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供化合物77。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.61 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.60 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.82 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 3H), 1.97 - 1.57 (m, 9H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -109.65 - -111.29 (m), -111.76 - -113.09 (m)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 448。

實例78

化合物78的製備

(2R,13aR)-8-羥-7,9-二側氧-N-((R)-1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺





步驟 1

將在DCM(10 mL)中之78-A(0.30 g, 0.94 mmol)、(R)-1-(2,4,6-三氟苯基)乙胺(0.39 g, 1.87 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.61 g, 4.87 mmol)和HATU(0.71 g, 1.87 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，再溶解於EtOAc(50 mL)中，用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以獲得呈白色固體的78-B。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ ; 發現值 : 478。

步驟 2

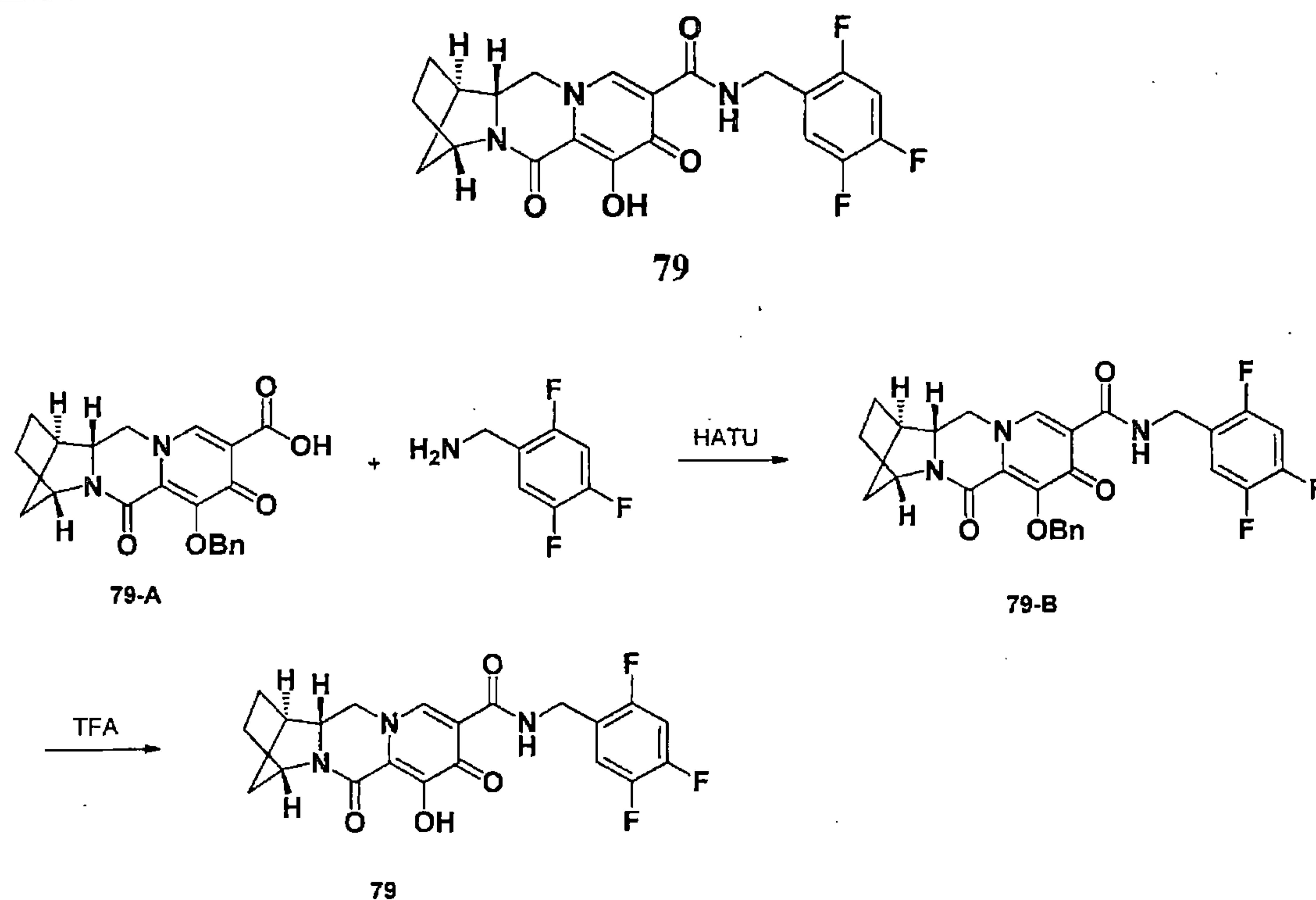
將在乙腈(5 mL)中之78-B(0.4 g, 0.84 mmol)和溴化鎂(0.4 g, 2.2 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物加熱至50°C。10分鐘之後，將反應混合物冷卻至0°C並添加1N鹽酸(4 mL)。添加更多的水(~5 mL)並過濾固體及用水洗滌和乾燥以提供化合物78。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 12.30 (s, 1H), 10.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.60 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 9.4, 4.1 Hz, 1H), 5.31 - 5.09 (m, 1H), 4.64 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 12.9,

4.1 Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 12.8, 9.4$ Hz, 2H), 2.21 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.43 (m, 3H). ^{19}F -NMR (376 MHz, 氯仿- d) δ -110.37 (tt, $J = 8.7, 6.1$ Hz), -112.19 (t, $J = 7.2$ Hz). LCMS-ESI $^{+}$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 發現值: 464。

實例79

化合物79的製備

(1R,4S,12aR)-7- 羥 -6,8- 二側氧 -N-(2,4,5- 三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

將在DCM(10 mL)中之79-A (0.12 g, 0.32 mmol)、(2,4,5-三氟苯基)甲胺(0.10 g, 0.63 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.20 g, 1.58 mmol)和HATU(0.24 g, 0.63 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物濃縮，再溶解於EtOAc(50

mL)中，用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以獲得呈白色固體的79-B。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ ; 發現值 : 524。

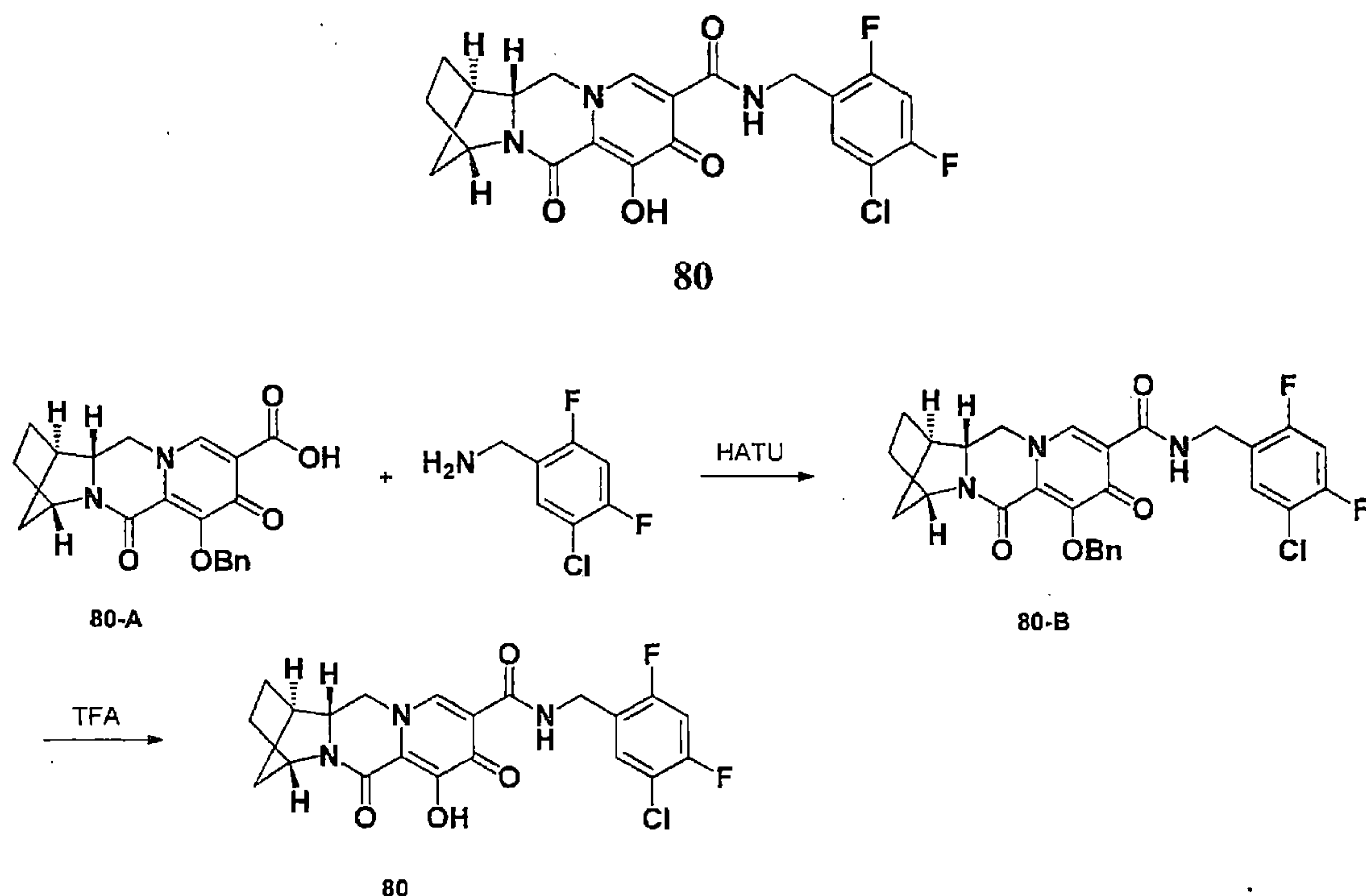
步驟2

將在TFA(2 mL)中之79-B (0.15 g, 0.29 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。將溶液濃縮且藉由使用在EtOAc中的EtOAc-20% MeOH作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供化合物79。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.70 (s, 1H), 10.65 - 10.18 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.66 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.15 - 1.43 (m, 6H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ 120.53 - -120.85 (m), -134.68 - -136.79 (m), -142.26 - -144.11 (m)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 434。

實例80

化合物80的製備

(1R,4S,12aR)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟 1

將在DCM(10 mL)中之80-A (0.12 g, 0.32 mmol)、(5-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(0.11 g, 0.63 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.20 g, 1.58 mmol)和HATU(0.24 g, 0.63 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物濃縮，再溶解於EtOAc(50 mL)中，用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以獲得呈白色固體的80-B。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ ; 發現值 : 541。

步驟 2

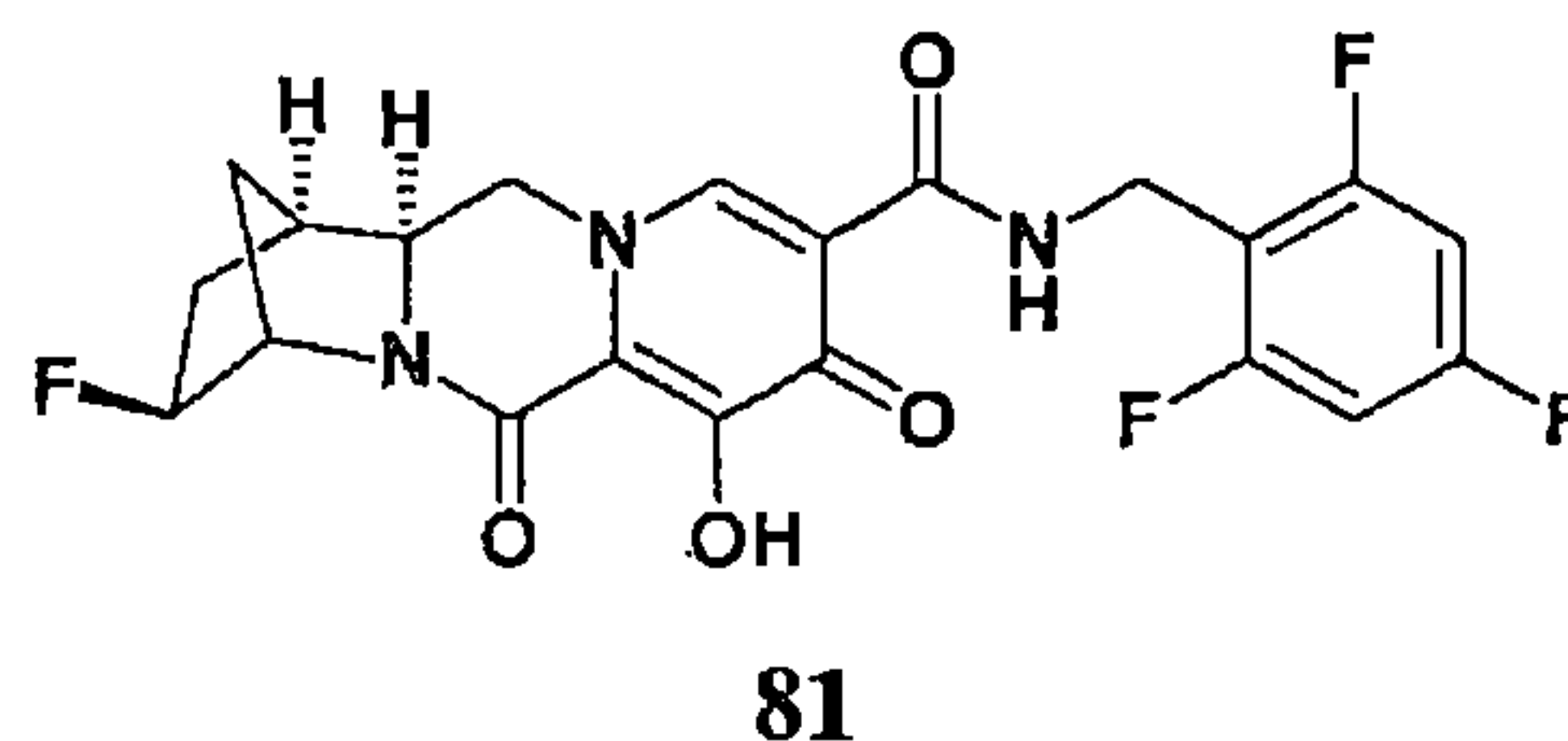
將在TFA(2 mL)中之80-B(0.14 g, 0.26 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將溶液濃縮且藉由使用在EtOAc中的EtOAc-20% MeOH作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供化合物80。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.78

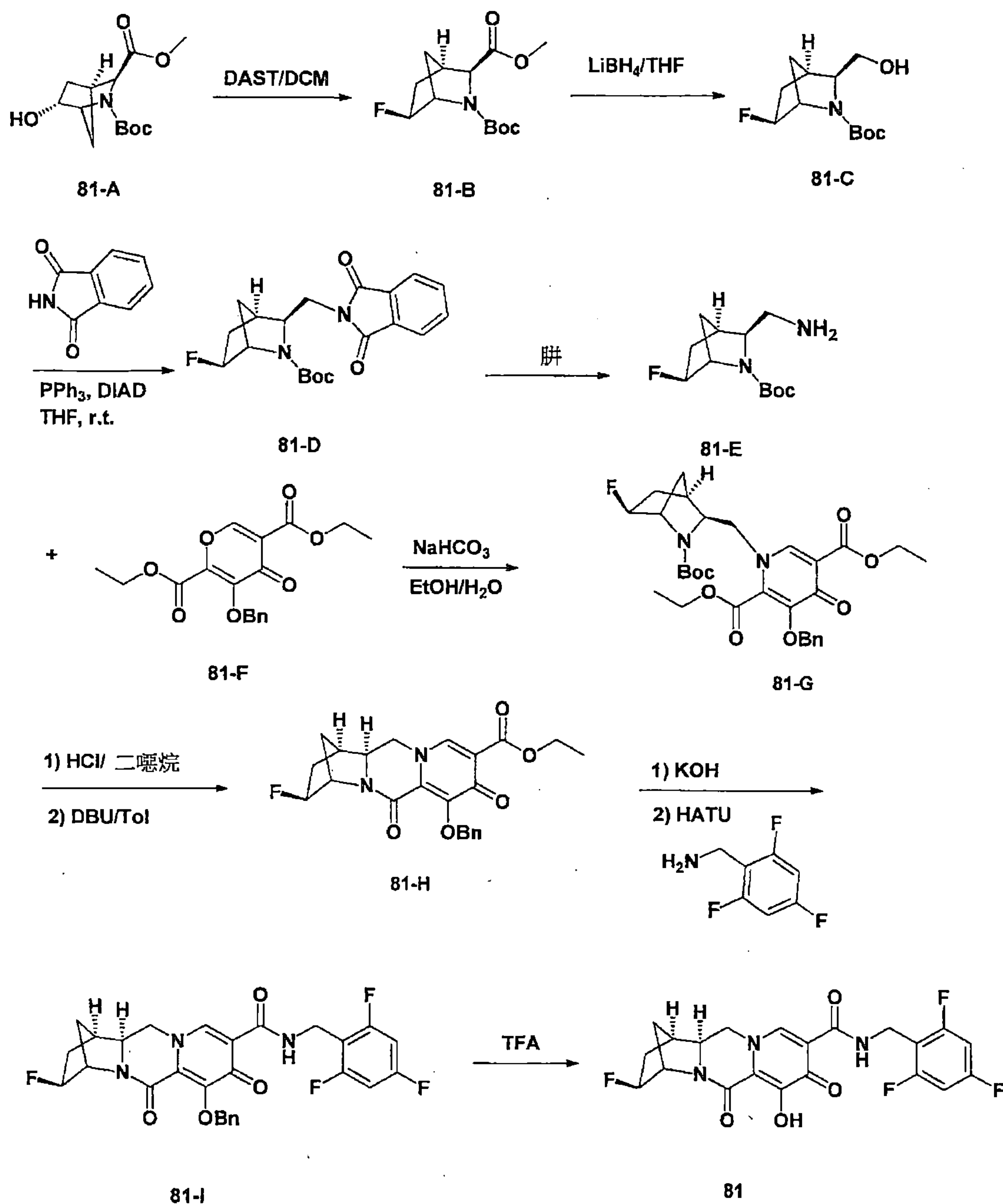
- 4.48 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.95 - 3.63 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.22 - 1.51 (m, 7H)。 ^{19}F -NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -113.37 (q, $J = 8.1$ Hz), -116.37 (q, $J = 8.0$ Hz)。 LCMS-ESI^+ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 發現值 : 451。

實例81

化合物81的製備

(1R,3S,4S,12aS)-3-氟-7-羥-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺





步驟1

將在DCM(10 mL)中之81-A(1.0 g, 3.7 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將反應混合物冷卻至 0°C 。慢慢添加三氟化二乙胺基硫(DAST)(0.58 mL, 4.1 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌一小時。將混合物冷卻回至 0°C 。滴加飽和 NaHCO_3 (5 mL)以淬滅反應。然後將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，用飽和 NaHCO_3 、鹽水洗

滌，並經過 Na_2SO_4 乾燥。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供81-B。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：274。

步驟2

將在THF(10 mL)中之81-B (0.8 g, 3.0 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。在-78°C下攪拌反應混合物。慢慢添加在THF(3.2 mL, 6.4 mmol)中之2.0 M LiBH_4 。然後將反應混合物加溫並在室溫下攪拌3小時。然後將反應混合物用EtOAc(100 mL)稀釋及用水慢慢地處理(H_2 釋出)。二個相分離之後，用EtOAc萃取水性部分及將二個有機部分合併，用水洗滌，及經過 Na_2SO_4 乾燥。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供81-C。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：246。

步驟3

將在THF(15 mL)中之81-C(0.57 g, 2.3 mmol)、三苯膦(1.3 g, 5.1 mmol)和酞醯亞胺(0.55 g, 3.7 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。然後將反應混合物冷卻至0°C並攪拌。將二異丙基偶氮二甲酸酯(DIAD)(1.0 mL, 5.1 mmol)慢慢加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供81-D。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：375。

步驟4

將單水合肼(0.6 mL)加81-D(0.8 g, 2.1 mmol)EtOH (40 mL)的溶液。將反應混合物加熱至70°C且攪拌3小時。過濾除去固體之後，將濾液濃縮以提供81-E。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：245。

步驟5

將在乙醇(7 mL)中之81-E(0.49 g, 2.0 mmol)和81-F(0.7 g, 2.0 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將在水(7 mL)中之碳酸氫鈉(0.34 g, 4.0 mmol)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用EtOAc(50 mL)稀釋及用水(2 x)洗滌。用EtOAc(1 x)萃取水性部分，且將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。將粗製 81-G在沒有進一步純化下使用於下個步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值：573。

步驟6

將81-G (1.1 g, 1.9 mmol)在4 N HCl /二噁烷(11 mL)中裝入100-mL圓底燒瓶。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮之後，獲得1.0 g中間物。將中間物和DBU(1.3 g, 8.8 mmol)溶解在甲苯(10 mL)中。將反應混合物加熱至110°C且攪拌1小時。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供81-H。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值：413。

步驟7

將在THF(5 mL)和MeOH (5 mL)中之81-H(0.56 g, 1.4 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將1N KOH(4 mL)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由添加1N HCl (4 mL)將反應混合物酸化。濃縮之後，將殘餘物與甲苯(3 x)一起共蒸發。將粗製酸的一半、2,4,6-三氟苯甲胺(0.2 g, 1.3 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.41 g, 3.1 mmol)和HATU(0.48 g, 1.25 mmol)溶解在DMF(10 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EtOAc(100 mL)稀釋及用

飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl(2x)洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供81-I。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 542。

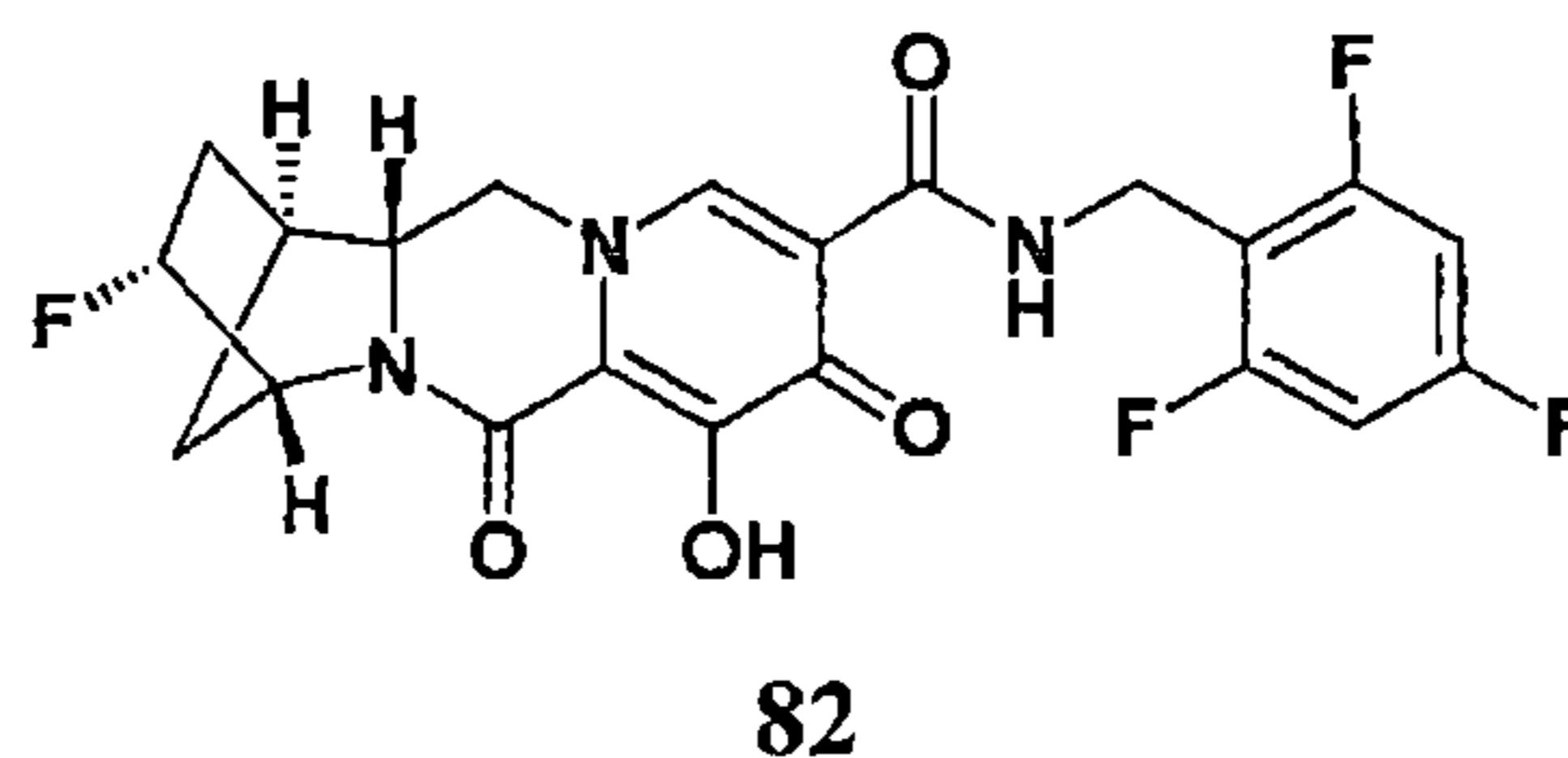
步驟8

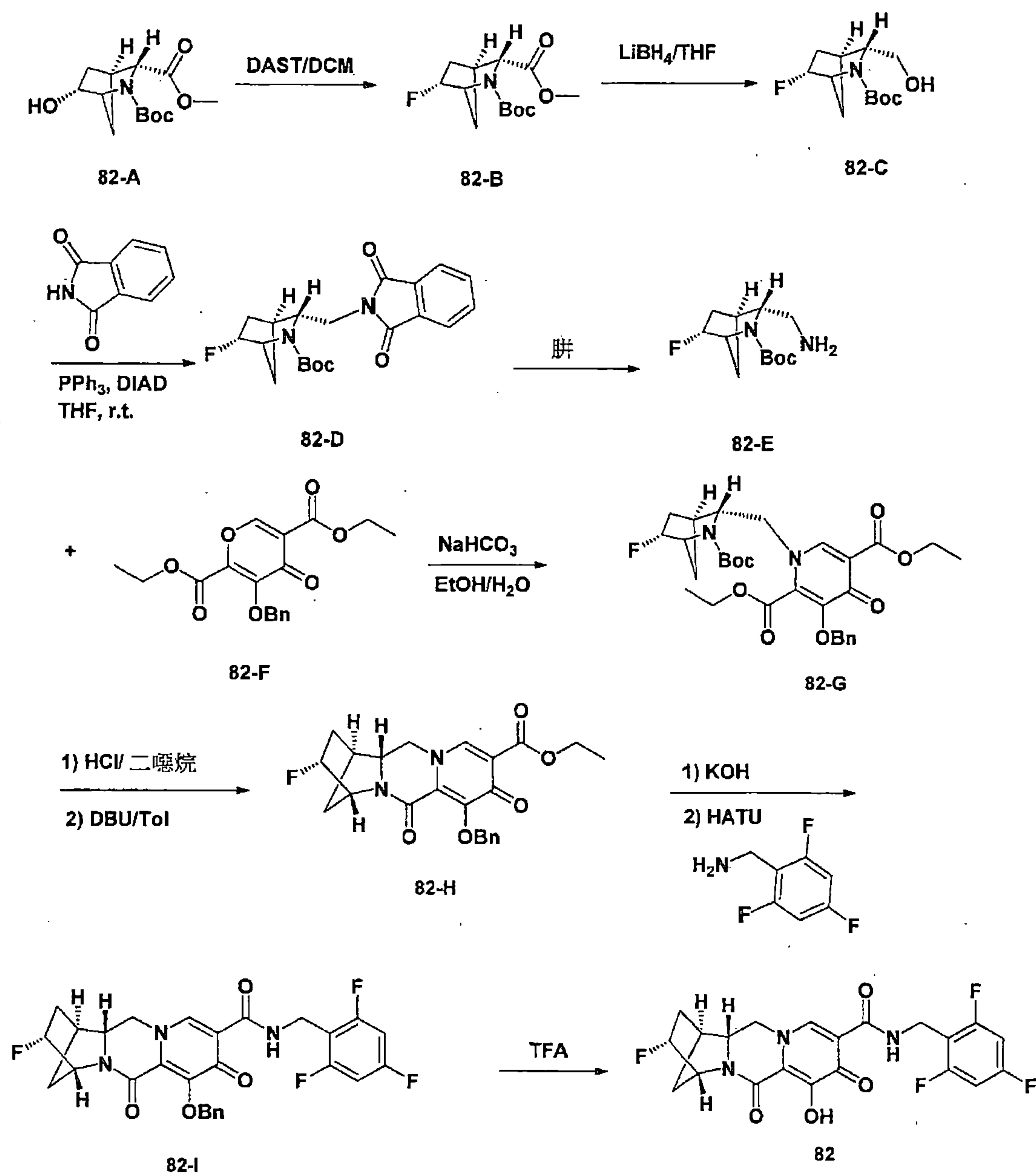
將在TFA(3 mL)中之81-I(0.31 g, 0.58 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc-MeOH純化該粗製物以提供化合物81。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.05 - 4.75 (m, 2H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.25 - 1.97 (m, 2H), 1.95 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -108.98 (t, J = 8.2 Hz), -112.03 (t, J = 7.2 Hz), -168.00。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 發現值 : 452。

實例82

化合物82的製備

(1S,3R,4R,12aR)-3-氟-7-羥-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺





步驟 1

將在DCM(6 mL)中之82-A(0.6 g, 2.1 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將反應混合物冷卻至0°C。慢慢添加DAST(0.35 mL, 3.0 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌一小時。將混合物冷卻回至0°C。滴加飽和NaHCO₃ (5 mL)以淬滅反應。然後將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提

供82-B。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 274。

步驟2

將在THF(10 mL)中之82-B(0.4 g, 1.5 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。在-78°C下攪拌反應混合物。慢慢添加在THF(1.6 mL, 3.2 mmol)中之2.0 M LiBH₄。然後將反應混合物加溫並在室溫下攪拌3小時。然後將反應混合物用EtOAc(100 mL)稀釋和慢慢地加水(H₂釋出)。將二個相分離之後，用EtOAc萃取水性部分及將二個有機部分合併，用水洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供82-C。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 246。

步驟3

將在THF(10 mL)中之82-C(0.25 g, 1.0 mmol)、三苯膦(0.59 g, 2.2 mmol)和酞醯亞胺(0.24 g, 1.6 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。然後將反應混合物冷卻至0°C並攪拌。將DIAD (0.44 mL, 2.2 mmol)慢慢加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供82-D。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 375。

步驟4

將胼單水合物(0.3 mL)加至82-D (0.35 g, 0.9 mmol)EtOH (20 mL)的溶液。將反應混合物加熱至70°C且攪拌3小時。過濾除去固體之後，將濾液濃縮以提供82-E。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 245。

步驟5

將在乙醇(7 mL)中之82-E(0.21 g, 0.87 mmol)和82-F(0.3 g, 0.87 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將在水(7 mL)中之碳酸氫鈉(0.15 g, 1.7 mmol)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用EtOAc(50 mL)稀釋及用水(2 x)洗滌。用EtOAc萃取水性部分，且將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。將粗製82-G在沒有進一步純化下使用於下個步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 573。

步驟6

將在4 N HCl /二噁烷(5 mL)中之82-G(0.49 g, 0.86 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮之後，獲得0.4 g 中間物。將中間物和DBU(0.6 g, 4.0 mmol)溶解在甲苯(10 mL)中。將反應混合物加熱至110°C且攪拌1小時。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供82-H。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 413。

步驟7

將在THF(5 mL)和MeOH (5 mL)中之82-H(0.2 g, 0.49 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將1N KOH(1.5 mL)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由添加1N HCl(1.5mL)將反應混合物酸化。濃縮之後，將殘餘物與甲苯(3x)一起共蒸發。將粗製酸、2,4,6-三氟苯甲胺(0.15 g, 0.95 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.31 g, 2.4 mmol)和HATU(0.36 g, 0.95 mmol)溶解於DCM(10 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EtOAc(100 mL)稀釋及用飽和 NaHCO_3 (2x)、飽和 NH_4Cl (2x)洗滌並經過 Na_2SO_4 乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供82-

I。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 542。

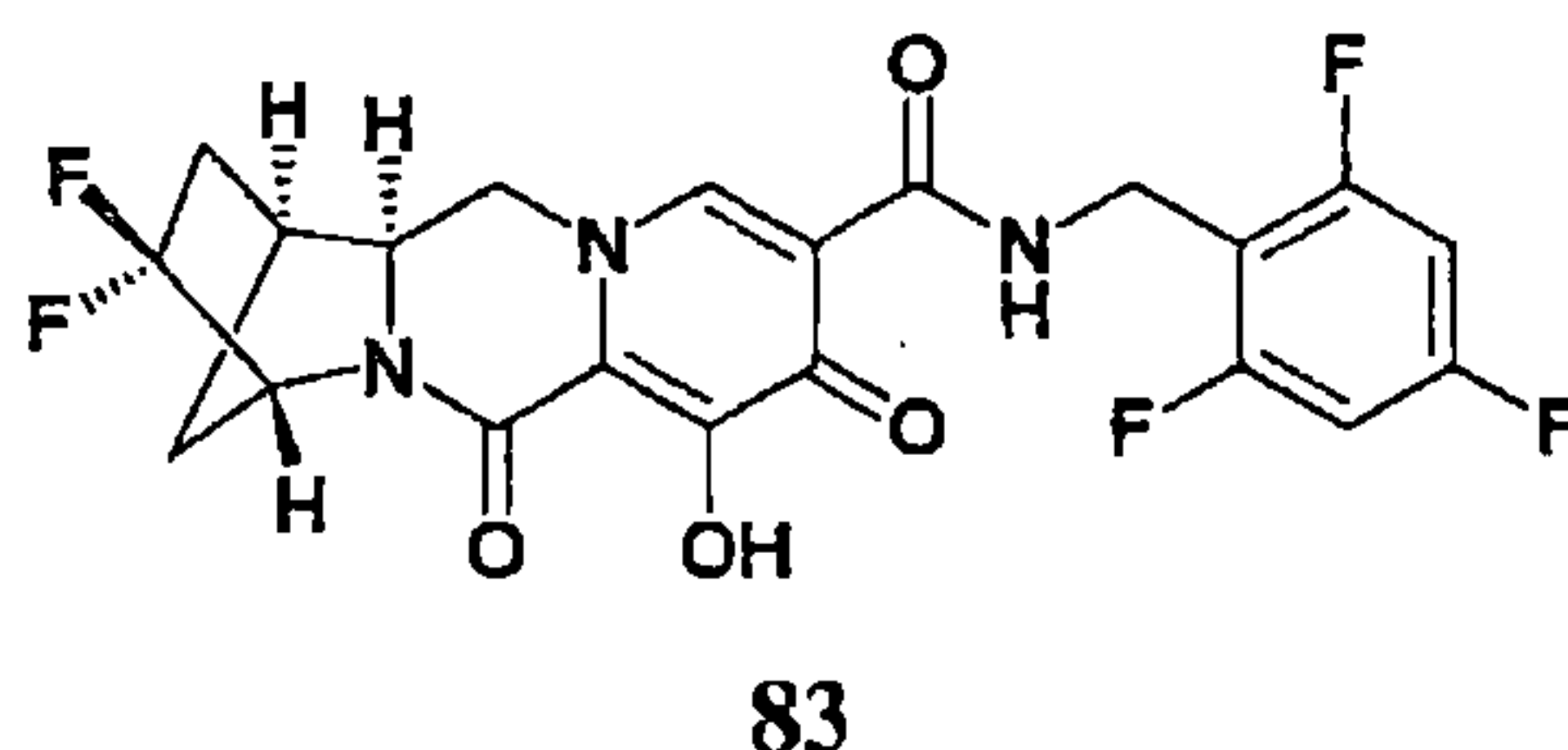
步驟8

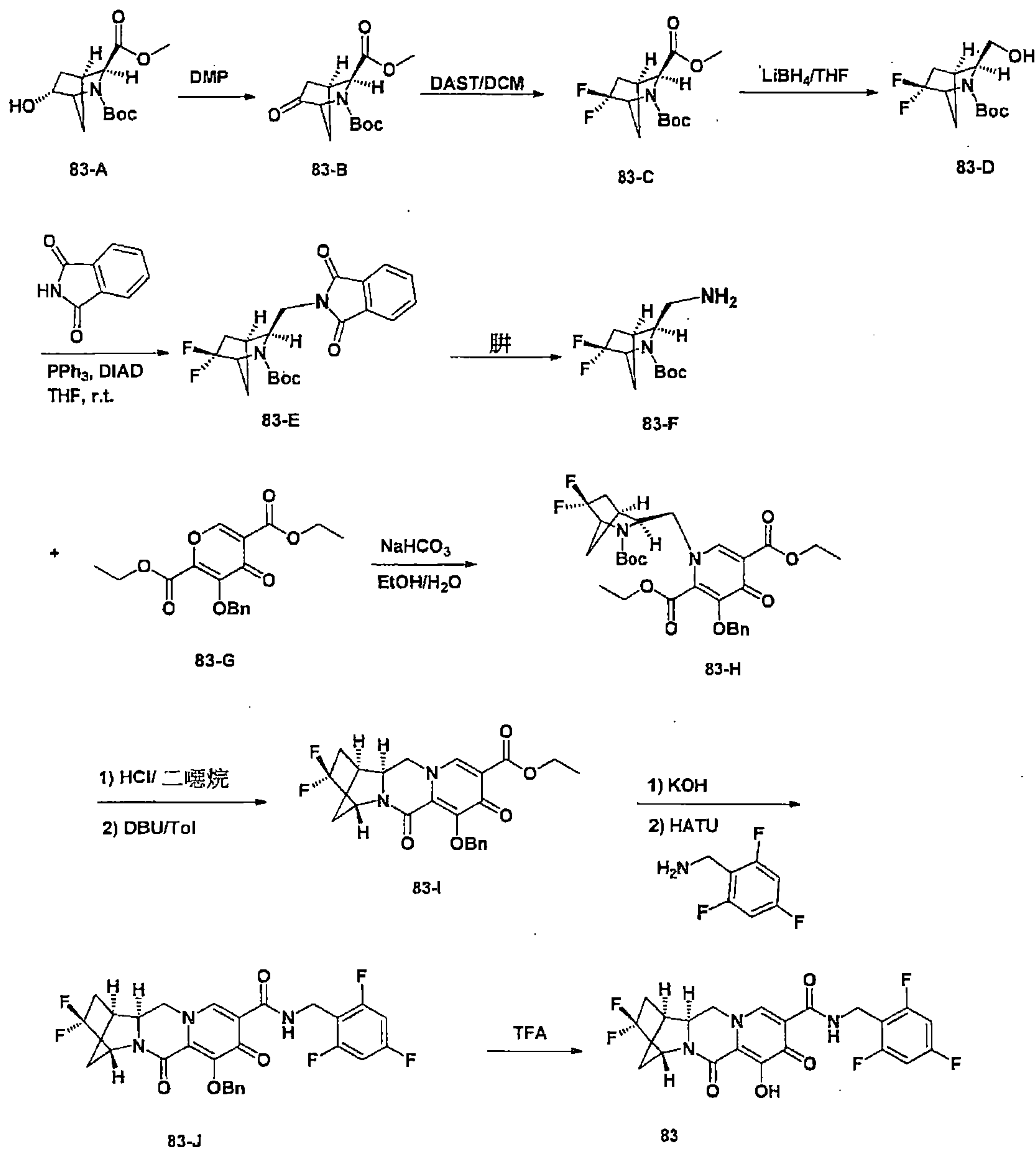
將在TFA(3 mL)中之82-I (0.22 g, 0.41 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc-MeOH純化該粗製物以提供化合物82。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.15 - 4.77 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.32 - 3.41 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 144.8, 72.3 Hz, 6H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -108.98 (t, J = 8.2 Hz), -112.03 (t, J = 7.2 Hz), -168.00。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 發現值 : 452。

實例83

化合物83的製備

(1S,4R,12aS)-3,3-二氟-7-羥-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺





步驟 1

將在DCM(20 mL)中之83-A(1.0 g, 3.7 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將反應混合物冷卻至0°C。慢慢添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin Periodinane)(1.8 g, 4.2 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌3小時。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供83-B。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：270。

步驟 2

將在DCM(15 mL)中之83-B (0.85 g, 3.2 mmol)裝入100-mL圓底

燒瓶。將反應混合物冷卻至0°C。慢慢添加DAST(1.5 mL, 11.3 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物冷卻回至0°C。滴加飽和NaHCO₃(5 mL)以淬滅反應。然後將反應混合物用EtOAc(100 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供83-C。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：292。

步驟3

將在THF中(6 mL)之83-C(0.44 g, 1.5 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。在-78°C下攪拌反應混合物。慢慢添加在THF中之2.0 M LiBH₄(1.6 mL, 3.2 mmol)。然後將反應混合物加溫並在室溫下攪拌3小時。然後將反應混合物用EtOAc(100 mL)稀釋並慢慢地加水(H₂釋出)。將二個相分離之後，用EtOAc萃取水性部分及將二個有機部分合併，用水洗滌，及經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供83-D。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：264。

步驟4

將在THF(10 mL)中之83-D(0.17 g, 0.65 mmol)、三苯膦(0.37 g, 1.4 mmol)和酞醯亞胺(0.15 g, 1.0 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。然後將反應混合物冷卻至0°C並攪拌。將DIAD(0.28 mL, 1.4 mmol)慢慢加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供83-E。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：393。

步驟5

將胍單水合物(0.3 mL)加至83-E (0.25 g, 0.64 mmol) EtOH (20 mL)的溶液。將反應混合物加熱至70°C且攪拌3小時。過濾除去固體之後，將濾液濃縮以提供83-F。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 263。

步驟6

將在乙醇(7 mL)中之83-F(0.18 g, 0.69 mmol)和83-G(0.324g, 0.69mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將在水(7mL)中之碳酸氫鈉(0.12g, 1.4mmol)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用EtOAc(50 mL)稀釋及用水洗滌。用EtOAc萃取水性部分，且將有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。將粗製 83-H在沒有進一步純化下使用於下個步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 591。

步驟7

將在4 N HCl /二噁烷(3.8 mL)中之83-H (0.4 g, 0.68 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮之後，獲得0.35 g中間物。將中間物和DBU(0.51 g, 3.3 mmol)溶解於甲苯(10 mL)中。將反應混合物加熱至110°C且攪拌1小時。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供83-I。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 431。

步驟8

將在THF(5 mL)和MeOH (5 mL)中之83-I (0.2 g, 0.47 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將1N KOH(1.4 mL)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由添加1N HCl (1.4 mL)將反應混合物酸化。濃縮之後，將殘餘物與甲苯(3 x)一起共蒸發。將粗製酸、

2,4,6-三氟苯甲胺 (0.14 g, 0.91 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (DIPEA)(0.29 g, 2.2 mmol)和HATU(0.35 g, 0.91 mmol)溶解於DCM (10 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EtOAc (100 mL)稀釋及用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl(2x)洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供83-J。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 560。

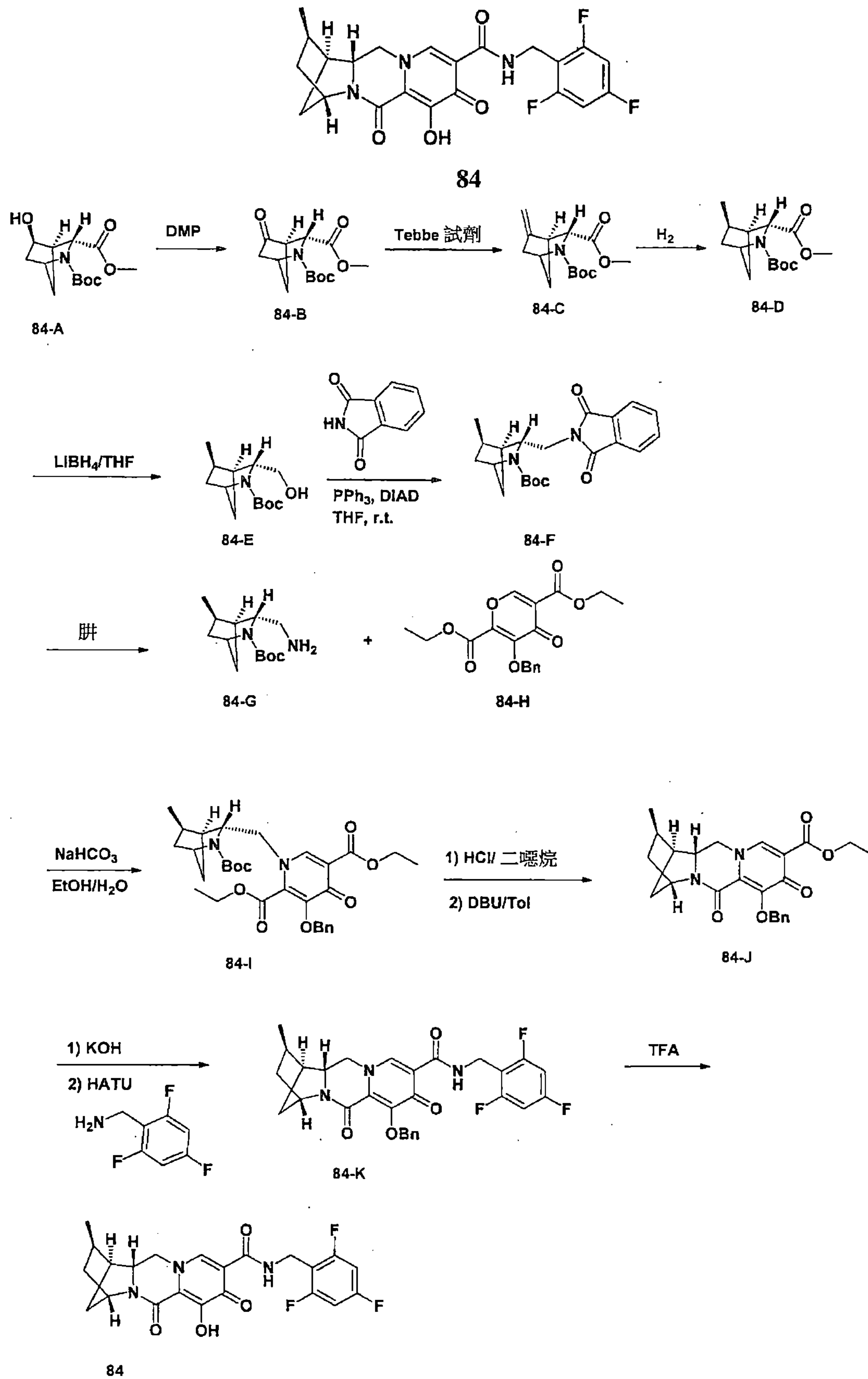
步驟9

將在TFA(3 mL)中之83-J (0.18 g, 0.32 mmol)裝入50-mL rbf。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc-MeOH純化該粗製物以提供呈白色固體的化合物83。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.36 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.08 (m, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ - 92.32 (ddd, J = 225.6, 22.5, 9.1 Hz), -107.64 - -109.54 (m), -112.05 (t, J = 7.0 Hz), -114.67 (d, J = 226.7 Hz)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 發現值 : 470。

實例84

化合物84的製備

(1S,2R,4S,12aR)-7-羥-2-甲基-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟 1

將在DCM(20 mL)中之84-A (1.6 g, 5.9 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將反應混合物冷卻至0°C。慢慢添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin Periodinane)(4.9 g, 11.7 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌3小時。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供84-B。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 270。

步驟2

將在THF中(30 mL)之84-B(1.3 g, 4.8 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將反應混合物冷卻至0°C。慢慢添加Tebbe試劑(在甲苯中之0.5 M, 19.4 mL, 9.7 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物冷卻回至0°C。滴加飽和NaHCO₃(5 mL)以淬滅反應。將混合物在室溫下攪拌另15分鐘且通過矽藻土過濾。用DCM (2 x)洗滌濾餅。在真空中濃縮合併之濾液並藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供84-C。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 268。

步驟3

將Pd/C(0.18 g)加至84-C(0.9 g, 3.4 mmol)在EtOH(20 mL)中之溶液(用N₂吹洗)。將混合物在H₂下攪拌3小時。將混合物通過矽藻土過濾並將濾液濃縮以提供84-D。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 270。

步驟4

將在THF(6 mL)中之84-D(0.9 g, 3.3 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。在-78°C下攪拌混合物。慢慢添加在THF(13.2 mL, 26.4 mmol)中

之2.0 M LiBH₄。然後將反應混合物加溫並在室溫下攪拌3小時。然後將反應混合物用EtOAc(100 mL)稀釋並慢慢地加水(H₂釋出)。將二個相分離之後，用EtOAc萃取水性部分及將二個有機部分合併，用水洗滌，並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供84-E。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：242。

步驟5

將在THF(15 mL)中之84-E (0.4 g, 1.66 mmol)、三苯膦(0.96 g, 3.6 mmol)和酞醯亞胺(0.39 g, 2.7 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。然後將反應混合物冷卻至0°C並攪拌。將DIAD(0.7 mL, 3.6 mmol)慢慢加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供84-F。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：371。

步驟6

將單水合肼(0.3 mL)加至84-F(0.55 g, 1.5 mmol)EtOH (20 mL)的溶液。將反應混合物加熱至70°C且攪拌3小時。過濾除去固體之後，將濾液濃縮以提供84-G。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：241。

步驟7

將在乙醇(10 mL)中之84-G(0.35 g, 1.4 mmol)和84-H(0.5g, 1.4 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將在水(10 mL)中之碳酸氫鈉(0.24 g, 2.8 mmol)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用EtOAc(50 mL)稀釋及用水(2 x)洗滌。用EtOAc萃取水性部分，且將有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。將粗製84-I在沒有

進一步純化下使用於下個步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 583。

步驟8

將在4 N HCl/二噁烷(8.2 mL)中之84-I (0.84 g, 1.4 mmol)裝入100-mL rbf。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮之後，獲得0.74 g中間物。將中間物和DBU(1.1 g, 7.2 mmol)溶解在甲苯(10 mL)中。將反應混合物加熱至110°C且攪拌1小時。濃縮之後，藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供84-J。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 409。

步驟9

將在THF(5 mL)和MeOH (5 mL)中之84-J (0.4 g, 0.98 mmol)裝入100-mL圓底燒瓶。將1N KOH(3.0 mL)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由添加1N HCl (3.0 mL)將混合物酸化。濃縮之後，將殘餘物與甲苯(3 x)一起共蒸發。將粗製酸、2,4,6-三氟苯甲胺(0.32 g, 1.96 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.63 g, 4.9 mmol)和HATU(0.74 g, 1.9 mmol)溶解在DCM (10 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EtOAc (100 mL)稀釋及用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl(2x)洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供84-K。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值 : 538。

步驟10

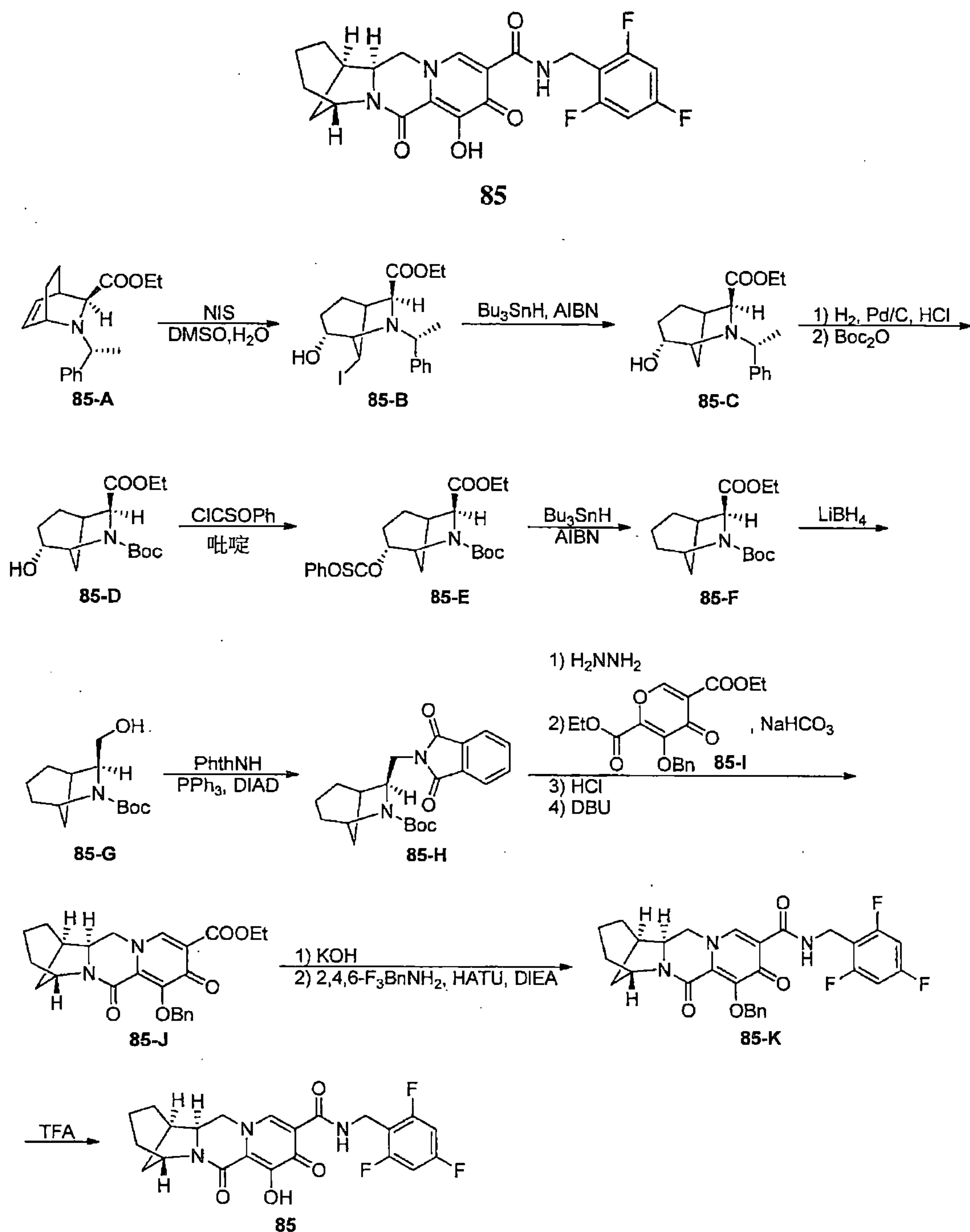
在TFA (6 mL)中之84-K(0.5 g, 0.93 mmol)裝入50-mL圓底燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法

在矽膠上用 EtOAc-MeOH 純化該粗製物以提供化合物 84。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.65 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.77 - 4.52 (m, 3H), 4.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.16 (ddd, J = 14.3, 11.2, 3.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.57 (m, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR(376 MHz, 氯仿-d) δ -109.24, -111.98。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : 發現值 : 448。

實例 85

化合物 85 的製備

(6aS,7R,11S)-1- 羥 -2,13- 二 側 氧 -N-(2,4,6- 三 氟 苯 甲 基)-6,6a,7,8,9,10,11,13-八 氫 -2H-7,11-亞 甲 基 吡 啶 并 [1',2' : 4,5] 吡 嘓 并 [1,2-a] 氮 呋 -3-甲 醯 胺



步驟1

在添加N-碘琥珀醯亞胺(885 mg, 3.934 mmol)時將85-A(1100 mg, 3.855 mmol)在DMSO(6 mL)和水(0.75 mL)中的溶液在室溫下攪拌。2 h之後，添加另外N-碘琥珀醯亞胺(88 mg, 0.391 mmol)及將所得混合物在室溫下攪拌1.5 h。將深褐色反應混合物用EtOAc稀釋，及

用10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和 NaHCO_3 水溶液的混合物(~1 : 4混合物)洗滌且然後用水(用一些鹽水)洗滌。用EtOAc萃取水性部分之後，將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以獲得85-B。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.27 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.30 (dddd, $J = 14.8, 13.1, 7.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.14 (dddd, $J = 14.8, 13.0, 6.1, 2.1$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 4H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{INO}_3$ 之[M+H]⁺計算值 : 430.1 ; 發現值 : 430.0。

步驟2

在100 °C下攪拌85-B(993 mg, 2.313 mmol)、AIBN(305 mg, 1.857 mmol)和氫化三丁基錫(1392 mg, 4.799 mmol)在甲苯(15 mL)中的溶液。2 h之後，將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，及用水和鹽水洗滌。用EtOAc萃取水性部分之後，將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以獲得85-C。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 4.24 - 4.02 (m, 2H), 3.97 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 2.58 (p, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.30 (dddd, $J = 14.7, 13.1, 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.64 (tdd, $J = 13.3, 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 3H), 1.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.32 -

1.26 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₈H₂₆NO₃ 之[M+H]⁺計算值 : 304.2 ; 發現值 : 304.1。

步驟3

在H₂氛圍下攪拌85-C(725 mg, 2.39 mmol)和在EtOH(25 mL)之20% Pd(OH)₂/C (351 mg)和在二噁烷(0.9 mL)中之4 N HCl的混合物。2 h之後，過濾反應混合物，並濃縮濾液。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₀H₁₈NO₃之[M+H]⁺計算值 : 200.13 ; 發現值 : 200.1。將殘餘物與甲苯一起共蒸發(x 2)之後，在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(1.2 mL, 6.889 mmol)時，將在THF(15 mL)中之殘餘物和Boc₂O(720 mg, 3.299 mmol)在室溫下攪拌。1 h之後，將反應混合物用水稀釋及用EtOAc(x 2)萃取。用水洗滌有機萃取物之後，將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟純化殘餘物以獲得85-D，其呈現為旋轉異構物的混合物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.42 - 3.97 (m, 5H), 2.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.80 (td, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J = 12.3, 6.6$ Hz, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.42 (s, 7H), 1.28 (dt, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₅H₂₆NO₅之[M+H]⁺計算值 : 300.2 ; 發現值 : 299.7。

步驟4

在0°C下將氯硫代甲酸苯酯(0.3 mL, 2.169 mmol)加至 85-D (568 mg, 1.897 mmol)和吡啶(0.25 mL, 3.091 mmol)在THF(5 mL)中的溶液，其很快地產生不溶性物質。在0°C下~30 min之後，添加另外吡啶(0.3 mL, 3.709 mmol)和氯硫代甲酸苯酯(0.3 mL, 2.169 mmol)。在0

°C 下 1.5 h 和在室溫下 1 h 之後，將混合物濃縮，並將殘餘物溶解在 EtOAc 和水中。分離二層之後，將有機部分用 ~0.1N HCl, NaHCO₃ 飽和水溶液、和鹽水洗滌。用 EtOAc 萃取水性部分之後，將合併之有機部分乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用 EtOAc/己烷類作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以提供 85-E。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 5.54 (dt, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 4.50 (dt, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 21.4, 5.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.48 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.30 (dt, J = 9.4, 7.1 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₃₀NO₆S 之 [M+H]⁺ 計算值 : 436.2 ; 發現值 : 435.8。

步驟 5

將 85-E (602 mg, 1.382 mmol)、AIBN (182 mg, 1.108 mmol)、和氫化三丁基錫 (608 mg, 2.096 mmol) 在甲苯 (8 mL) 中的混合物在 100°C 下攪拌。1 h 之後，濃縮反應混合物並在用水和鹽水洗滌之前將殘餘物溶解在 EtOAc 中。用 EtOAc 萃取水性部分之後，將合併之有機部分乾燥 (Na₂SO₄) 及濃縮。以使用 EtOAc/己烷類作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以產生 85-F，呈旋轉異構物的混合物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.37 - 4.06 (m, 4H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (m, 0.65H), 1.93 - 1.80 (m, 1.35H), 1.54 (s, 5H), 1.46 (s, 3.15H), 1.42 (s, 5.85H), 1.27 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₁H₁₈NO₄ 之 [M-C₄H₈+H]⁺ 計算值 : 228.1 ; 發現值 : 227.9。

步驟 6

於添加在THF(1.5 mL)中之2.0 M LiBH₄時，純化85-F(420 mg)並將在THF(3 mL)中之經純化的85-F在0°C下攪拌。5 min之後，將混合物在室溫下攪拌17 h並在室溫下添加另外在THF中之2.0 M LiBH₄(1.5 mL)。在室溫下23 h之後，添加另外在THF(3 mL)中之2.0 M LiBH₄及將所得混合物攪拌~72 h。在慢慢地加水時，將反應混合物在0°C下攪拌且進一步用水稀釋之後，用EtOAc (x 2)萃取產物。將萃取物用水洗滌，合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用己烷-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以產生85-G。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.0, 7.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.45 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.43 - 1.33 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₉H₁₆NO₃ 之 [M-C₄H₈+H]⁺ 計算值 : 186.1 ; 發現值 : 186.0。

步驟7

在添加DIAD(0.36 mL, 1.828 mmol)時，將85-G(198 mg, 0.820 mmol)、酞醯亞胺(200 mg, 1.359 mmol)和PPh₃(488 mg, 1.861 mmol)在THF(10 mL)中的溶液在0°C浴下拌攪。在0°C下30 min之後，將混合物在室溫下攪拌17 h。將反應混合物濃縮且藉由使用己烷-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以產生85-H，其呈現為旋轉異構物的混合物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 1H), 2.05 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.30 (m, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) :

$C_{21}H_{27}N_2O_4$ 之 $[M + H]^+$ 計算值：371.2；發現值：370.8。

步驟8

在室溫下將水合肼(0.145 mL, 3.083 mmol)加至85-H(270 mg, 0.729 mmol)在EtOH(12 mL)中的溶液及將所得溶液在70°C下攪拌。1.5 h之後，在0°C下攪拌1 h之前，將混合物冷卻至0°C及用乙醚(30 mL)稀釋。將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘餘物溶解在 CH_2Cl_2 中和過濾以移除不溶物質。將所得濾液濃縮。將與85-I (257 mg, 0.742 mmol)組合之殘餘物和 $NaHCO_3$ (131 mg, 1.559 mmol)在水(3 mL)和EtOH(3 mL)中在室溫下攪拌。1 h之後，將混合物用水稀釋及用EtOAc(x 2)萃取。用水洗滌萃取物之後，將有機萃取物合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。將在二噁烷(6 mL)中之4 N HCl加至殘餘物在 CH_2Cl_2 (2 mL)中的溶液。在室溫下1.5 h之後，將溶液濃縮並與甲苯一起共蒸發。將殘餘物和DBU(0.6 mL, 4.012 mmol)在甲苯(5 mL)中的混合物在100°C浴下攪拌。1 h之後，添加另外DBU(0.3 mL, 2.006 mmol)及將混合物在100°C下攪拌另1 h。將混合物濃縮之後，藉由使用EtOAc - 20% MeOH/EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以產生85-J。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 3H), 4.23 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.99 (ddt, $J = 10.2, 6.3, 3.6$ Hz, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.29 (dt, $J = 11.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.84 (dt, $J = 10.8, 5.3$ Hz, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.57 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.48 (ddd, $J = 20.9, 12.3, 5.5$ Hz, 1H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z)： $C_{24}H_{27}N_2O_5$ 之 $[M + H]^+$ 計算值：423.2；發現

值：423.3。

步驟9

在添加1N KOH(1.1 mL)時，在室溫下攪拌85-J(214 mg，0.507 mmol)在THF(4 mL)和MeOH(4 mL)中的混合物。30 min之後，將反應混合物濃縮至~1 mL，用1N HCl(~1.2 mL)酸化，並在用CH₂Cl₂(20 mL x2)萃取之前，用鹽水稀釋。將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)及濃縮以獲得粗製酸。LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₂H₂₃N₂O₅之[M +H]⁺計算值：395.2；發現值：395.3。

在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.62 mL，3.559 mmol)時，在室溫下攪拌粗製酸(199 mg，0.505 mmol)、2,4,6-三氟苯甲胺(130 mg，0.807 mmol)和HATU(304 mg，0.800 mmol)在CH₂Cl₂ (6 mL)中的混合物。30 min之後，濃縮反應混合物並將殘餘物溶解在EtOAc中，用飽和NH₄Cl水溶液(x 2)、飽和NaHCO₃(x 2)水溶液和鹽水洗滌。用EtOAc萃取水性部分之後，將二個有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。藉由使用EtOAc-20%MeOH/EA作為溶析液之急驟純化殘餘物以獲得85-K。¹H-NMR (400 MHz，CDCl₃) δ 10.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.33 (ddd, J = 7.7, 6.3, 1.5 Hz, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.74 - 6.60 (m, 2H), 5.37 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 6.0, 4.3 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 11.8, 6.2 Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 3H), 1.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.52 (ddd, J = 25.5, 17.0, 11.8, 5.3 Hz, 2H)。¹⁹F-NMR

(376MHz, CDCl_3) δ -109.15 (dq, $J = 15.0, 7.5, 7.1$ Hz, 1F), -111.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 2F)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 之[M +H]⁺計算值 : 538.2 ; 發現值 : 538.3。

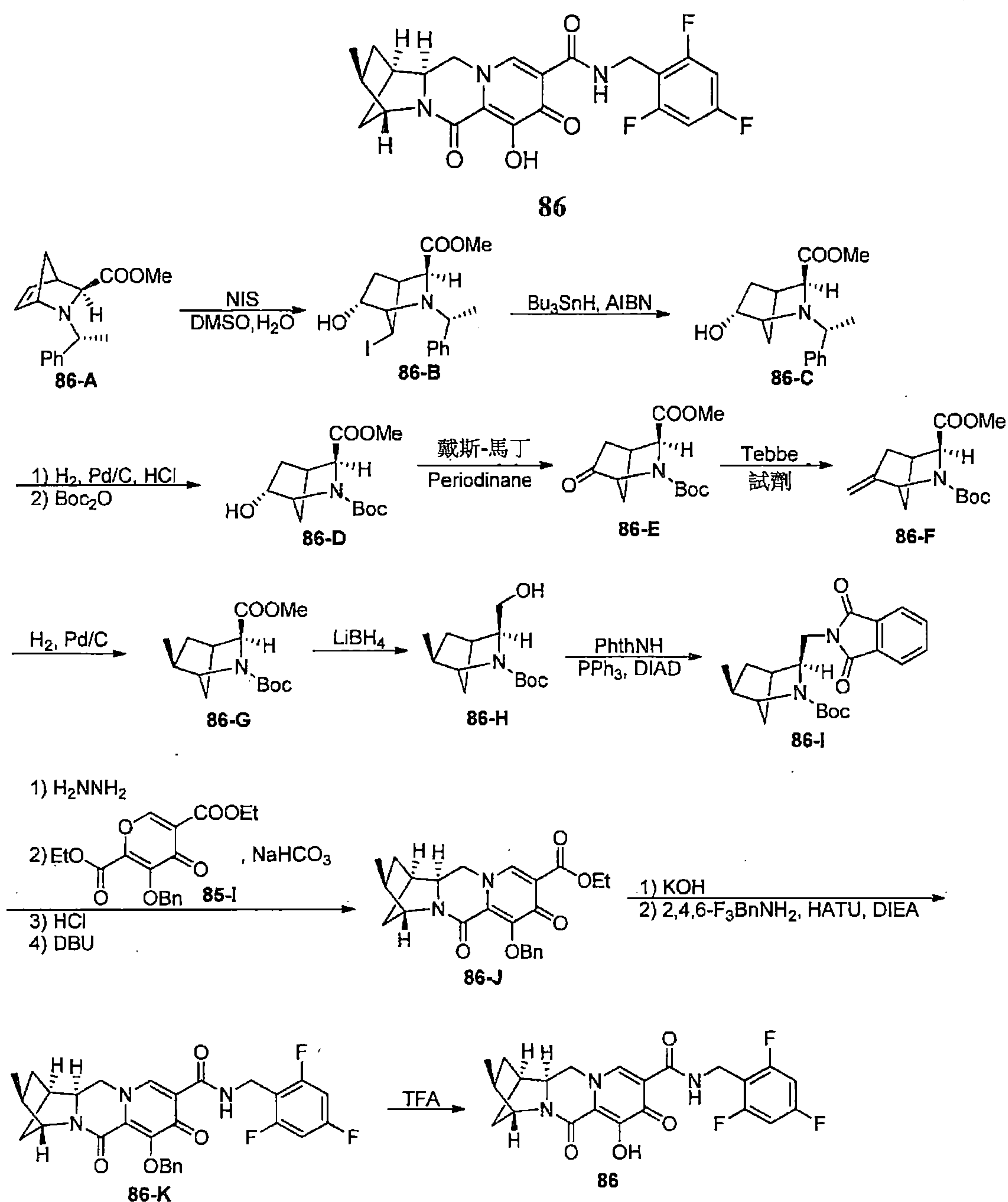
步驟10

在室溫下將85-K(187 mg, 0.348 mmol)溶解在三氟乙酸(3 mL)中並在室溫下攪拌。1 h之後, 將溶液濃縮並將殘餘物溶解在 CH_2Cl_2 中。將溶液用0.1N HCl洗滌之後, 用 CH_2Cl_2 (x 2)萃取水性部分。將有機部分合併, 乾燥(Na_2SO_4), 及濃縮。藉由使用 CH_2Cl_2 -20%MeOH在 CH_2Cl_2 中作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以獲得150 mg(96%)的化合物85。藉由從甲醇(10 mL)進再結晶一步純化化合物85以產生化合物85。¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.09 (s, 1H), 10.39 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.74 - 6.48 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.59 (dd, $J = 6.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.12 (dt, $J = 12.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.68 - 2.47 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.48 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (376MHz, CDCl_3) δ -109.23 (ddd, $J = 15.1, 8.6, 6.0$ Hz, 1F), -112.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 2F)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 之[M +H]⁺計算值 : 448.2 ; 發現值 : 448.3。

實例86

化合物86的製備

(1R,3S,4R,12aS)-7-羥-3-甲基-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟 1

在添加N-碘琥珀醯亞胺(8.888 g, 39.50 mmol)時，將86-A(10.160 g, 39.48 mmol)在DMSO(52 mL)和水(6.5 mL)中的溶液在室溫下攪拌。30 min之後，將暗棕色反應混合物用EtOAc稀釋，及用飽和NaHCO₃水溶液、10% Na₂S₂O₃水溶液和鹽水洗滌。用EtOAc萃取水性部分之後，將有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用己烷

類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以獲得呈白色固體的86-B。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.19 (m, 5H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.79 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 14.3, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (dtd, J = 14.1, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₆H₂₁INO₃之[M+H]⁺計算值 : 402.1 ; 發現值 : 402.0。

步驟2

將86-B(12.468 g, 31.07 mmol)、偶氮二異丁腈(AIBN)(4.082 g, 24.86 mmol)和氫化三丁基錫(18.047 g, 62.22 mmol)在甲苯(150 mL)中的溶液在100°C下攪拌。30 min之後,將反應混合物冷卻至室溫,用EtOAc稀釋,及用水和鹽水洗滌。用EtOAc萃取水性部分之後,將有機部分合併,乾燥(Na₂SO₄),及濃縮。藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物二次以獲得86-C。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.33 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 13.6, 6.8, 2.4 Hz, 1H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₆H₂₂NO₃之[M+H]⁺計算值 : 276.2 ; 發現值 : 276.1。

步驟3

在H₂氛圍下攪拌86-C(4.187 g, 15.21 mmol)和在EtOH(100 mL)中之20% Pd(OH)₂/C (1.022 g)和在二噁烷中之4 N HCl(5.7 mL)的混合

物。1.5 h之後，將反應混合物過濾，並濃縮濾液。殘餘物與甲苯一起共蒸發之後，將殘餘物使用於下一個步驟。LCMS-ESI⁺(m/z)：
C₈H₁₄NO₃之[M+H]⁺計算值：172.1；發現值：172.1。

將殘餘物與甲苯一起共蒸發之後，在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(8 mL, 45.93 mmol)時，在室溫下攪拌於THF(45 mL)中之殘餘物和Boc₂O(5.712 g, 26.17 mmol)。30 min之後，將反應混合物用水稀釋及用EtOAc (x 2)萃取。用水洗滌有機萃取物之後，將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以獲得86-D。¹H NMR光譜顯示旋轉異構物的混合物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 4.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 13.6, 6.9, 2.8 Hz, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.79 - 1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.31 (d, J = 13.3 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₁₃H₂₂NO₅之[M+H]⁺計算值：272.2；發現值：271.6。

步驟4

在分批添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin Periodinane)(5.183 g, 12.22 mmol)時，在0 °C浴下攪拌86-D(1659 mg, 6.115 mmol)在CH₂Cl₂(35 mL)中的溶液。5 min之後，在室溫下攪拌混合物。2 h之後，將反應混合物在冰浴中冷卻，用淬滅水，及過濾。將濾液用飽和NaHCO₃洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以產生86-E。¹H NMR光譜顯示二個旋轉異構物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (d, J = 3.8 Hz, 0.5H), 4.39 (s, 1H), 4.26 (s, 0.5H), 3.75 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.24 (d, J = 4.5

Hz, 0.5H), 2.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.5H), 2.12 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.5H), 2.07 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.5H), 2.01 (dd, $J = 4.5, 2.2$ Hz, 0.5H), 1.98 (dt, $J = 4.3; 1.9$ Hz, 0.5H), 1.80 (s, 0.5H), 1.77 (s, 0.5H), 1.46 (s, 4.5H), 1.40 (d, $J = 2.8$ Hz, 4.5H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₉H₁₂NO₅之[M- C₄H₈+H]⁺計算值 : 214.1 ; 發現值 : 213.8。

步驟5

在滴加Tebbe試劑於甲苯(7.9 mL, 3.95 mmol)中時, 在0°C下攪拌86-E(528 mg, 1.961mmol)在THF(12 mL)中的溶液。添加之後, 使棕色溶液加熱至室溫並在室溫下攪拌2.5h。在藉由添加飽和NaHCO₃水溶液淬滅反應時, 將反應混合物在0°C浴攪拌。將混合物用CH₂Cl₂稀釋並在室溫下攪拌15分鐘之後, 將所得混合物通過矽藻土墊過濾並用CH₂Cl₂洗滌濾餅。分離濾液中的二個部分之後水性部分用CH₂Cl₂萃取, 且將有機部分合併, 乾燥(Na₂SO₄), 及濃縮。藉由使用己烷類-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以產生86-F。¹H NMR光譜顯示二個旋轉異構物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13 (s, 0.6H), 5.04 (s, 0.4H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.55 (s, 0.6H), 4.43 (s, 0.4H), 4.29 (d, $J = 3.7$ Hz, 0.4H), 4.24 (d, $J = 3.7$ Hz, 0.6H), 3.71 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.75 (s, 0.6H), 1.74 - 1.70 (s, 0.4H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 3.6H), 1.37 (s, 5.4H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₄H₂₂NO₄之[M+H]⁺計算值 : 268.2 ; 發現值 : 267.6。

步驟6

將86-F(333 mg, 1.246 mmol)和20% Pd(OH)₂/C (53 mg)在EtOH(5 mL)中的混合物在H₂氛圍下攪拌。30 min之後, 將混合物過濾並將濾

液濃縮以產生86-G。¹H NMR光譜顯示二個旋轉異構物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.71 (two s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.44 (s, 4H), 1.38 (s, 5H), 1.13 (m, 3H), 0.92 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₄H₂₄NO₄之[M + H]⁺計算值 : 270.2 ; 發現值 : 269.7。

步驟7

在添加於THF中之2.0 M LiBH₄(1.5 mL)時，在0°C下攪拌86-G (336 mg, 1.482 mmol)在THF(5 mL)中的溶液。5 min之後，將混合物在室溫下攪拌。2 h之後，添加另外在THF中之2.0 M LiBH₄(1.5 mL)。在室溫下21 h之後，添加另外在THF中之2.0 M LiBH₄(3 mL)。在室溫下3 h之後，將溶液在35°C下加熱18 h。將反應混合物冷卻至0°C及用水小心淬滅。用EtOAc (x 2)萃取混合物之後，將二個有機部分用水洗滌，合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由使用己烷類 - EtOAc之急驟層析法純化殘餘物以產生86-H。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 - 4.09 (br, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 11.5, 7.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.66 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.03 (dqdd, J = 11.4, 7.0, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 1.48 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (ddd, J = 13.2, 4.7, 2.6 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₃H₂₄NO₃之[M + H]⁺計算值 : 242.2 ; 發現值 : 241.7。

步驟8

在添加DIAD(0.40 mL, 2.032 mmol)時，將86-H(218 mg, 0.903 mmol)、酞醯亞胺(218 mg, 1.482 mmol)和PPh₃(535 mg, 2.040 mmol)

在THF(10 mL)中的溶液在0°C浴攪拌。在0°C下10 min之後，將混合物在室溫下攪拌19 h。濃縮反應混合物並藉由使用己烷-EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以產生86-I。¹H NMR顯示二個旋轉異構物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.53 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 3.89 (m, 2H), 3.89 - 3.65 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.66 - 1.43 (m, 7H), 1.38 (s, 4H), 1.19 - 1.01 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₇N₂O₄之[M + H]⁺計算值 : 371.2 ; 發現值 : 370.8。

步驟9

在室溫下將水合肼(0.17 mL, 3.494 mmol)加至86-I(319 mg, 0.861 mmol)在EtOH(12 mL)中的溶液並將所得溶液在70°C浴攪拌。1.5 h之後，將混合物冷卻至0°C和在0°C下攪拌1 h之前，用乙醚(25 mL)稀釋。將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘餘物溶解在CH₂Cl₂中並過濾以移除一些不溶物質。將所得濾液濃縮以產生粗製胺。LCMS-ESI⁺(m/z) : C₁₃H₂₅N₂O₂之[M + H]⁺計算值 : 241.2 ; 發現值 : 240.9。

粗製胺與甲苯一起共蒸發之後，在室溫下攪拌粗製胺、85-I(300 mg, 0.866 mmol)和NaHCO₃(150 mg, 1.845 mmol)在水(3 mL)和EtOH(3 mL)中的混合物。2 h之後，將混合物用水稀釋及用EtOAc (x 2)萃取。用水洗滌萃取物之後，將有機萃取物合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。將在二噁烷中之4 N HCl(6 mL)加至殘餘物在CH₂Cl₂(2 mL)中的溶液。在室溫下1.5 h之後，將溶液濃縮並與甲苯一起共蒸發。將殘餘物和DBU(0.65 mL, 4.347 mmol)在甲苯(6 mL)中的混合物在100°C下攪拌。1 h之後，添加另外DBU(0.65 mL, 4.347 mmol)及在100°C下攪拌

混合物。1 h之後添加另外DBU(0.65 mL, 4.347 mmol)及將混合物在100°C下攪拌另一2.5 h。將混合物用CH₂Cl₂稀釋及用含有 3 mL的1N HCl之水洗滌。將有機部分乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。藉由使用EtOAc-20% MeOH/EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以產生86-J。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.28 (qd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.56 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₂₇N₂O₅之[M + H]⁺計算值 : 423.2 ; 發現值 : 423.2。

步驟10

在添加1N KOH (0.4 mL)時，在室溫下攪拌86-J (83 mg, 0.196 mmol)在THF(2 mL)和EtOH (2 mL)中的混合物。30 min之後，將反應混合物用水稀釋及用CH₂Cl₂洗滌。用1N HCl(0.45 mL)酸化水性部分之後，用CH₂Cl₂(x 2)萃取產物。將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)及濃縮以獲得粗製酸。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₃N₂O₅之[M + H]⁺計算值 : 395.2 ; 發現值 : 395.2。

在添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.25 mL, 1.435 mmol)時，在室溫下攪拌粗製酸(69 mg, 0.175 mmol)、2,4,6-三氟苯甲胺(42 mg, 0.261 mmol)和HATU(106 mg, 0.279 mmol)在CH₂Cl₂ (3 mL)中的混合物。30 min之後，濃縮反應混合物並將殘餘物溶解在EtOAc中，用飽和NH₄Cl水溶液(x 2)、飽和NaHCO₃水溶液(x 2)和鹽水洗滌。用EtOAc

萃取水性部分之後，將二個有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。藉由使用EtOAc-20%MeOH/EtOAc作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以獲得86-K。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 2H), 5.36 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.81 (dt, $J = 12.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.29 (dddd, $J = 11.4, 7.1, 4.7, 2.4$ Hz, 1H), 1.94 (ddd, $J = 13.5, 11.2, 4.6$ Hz, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.03-1.09 (m, 1H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, CDCl_3) δ -109.14 (ddd, $J = 15.2, 8.7, 6.2$ Hz, 1F), -111.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 2F)。 LCMS-ESI^+ (m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之計算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 538.2 ; 發現值 : 538.1。

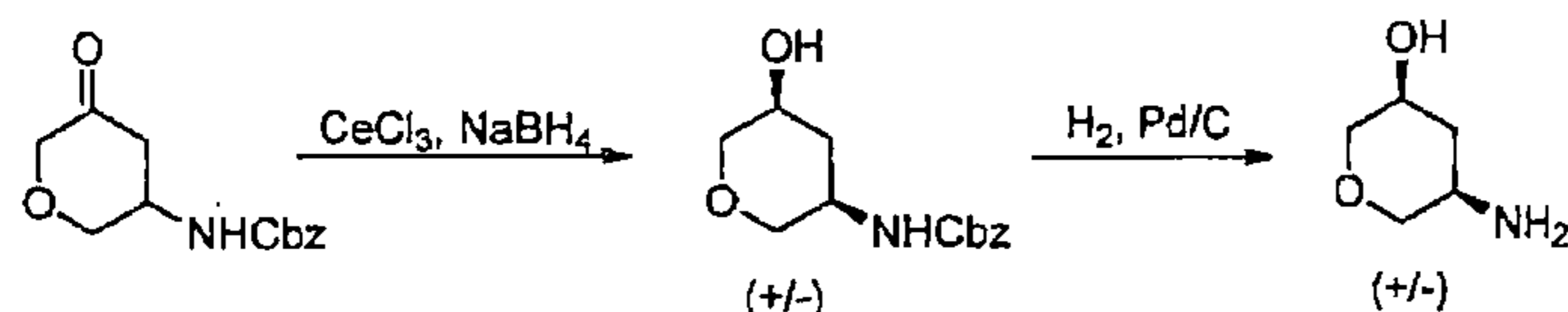
步驟11

將86-K(61 mg, 0.113 mmol)溶解在三氟乙酸(2 mL)中並在室溫下攪拌。1 h之後，將溶液濃縮並將殘餘物溶解在 CH_2Cl_2 中。用0.1N HCl洗滌溶液之後，用 CH_2Cl_2 (x 2)萃取水性部分。將有機部分合併，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉由使用在 CH_2Cl_2 中的 CH_2Cl_2 -20% MeOH作為溶析液之急驟層析法純化殘餘物以獲得化合物86。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.02 (s, 1H), 10.40 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.05 (dt, $J = 12.0, 3.1$ Hz, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.31 m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.10 (ddd, $J = 13.9, 5.0, 2.1$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz,

3H)。¹⁹F-NMR (376MHz, CDCl₃) δ -109.22 (ddd, J = 15.1, 8.7, 6.1 Hz, 1F), -112.05 (t, J = 6.9 Hz, 2F)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M +H]⁺ 之計算值 C₂₂H₂₁F₃N₃O₄ : 448.2 ; 發現值 : 448.3。

實例87

順-5-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇的製備



步驟1

將(5-側氧四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲酸苯甲酯(740 mg, 3.0 mmol)和氯化銻(III)七水合物(1.12 g, 3.0 mmol)在20 mL甲醇中的溶液冷卻至0°C和然後分批添加硼氫化鈉(120 mg, 3.2 mmol)。使反應混合物在0°C下攪拌45分鐘且然後藉由添加1 mL丙酮淬滅，接著在室溫下攪拌3小時。將反應混合物分溶在水和二氯甲烷之間且將水相萃取於二氯甲烷中接著 2-丁醇。將合併之有機相經過硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，和藉由急驟層析法(0-100% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供所要((3R,5S)-5-羥四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲酸順-苯甲酯。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.39-7.26 (m, 5H), 6.06 (br s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.69-3.47 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.76 (d, J = 13.5 Hz, 1H)。也分離出不要的反式異構物。

步驟2

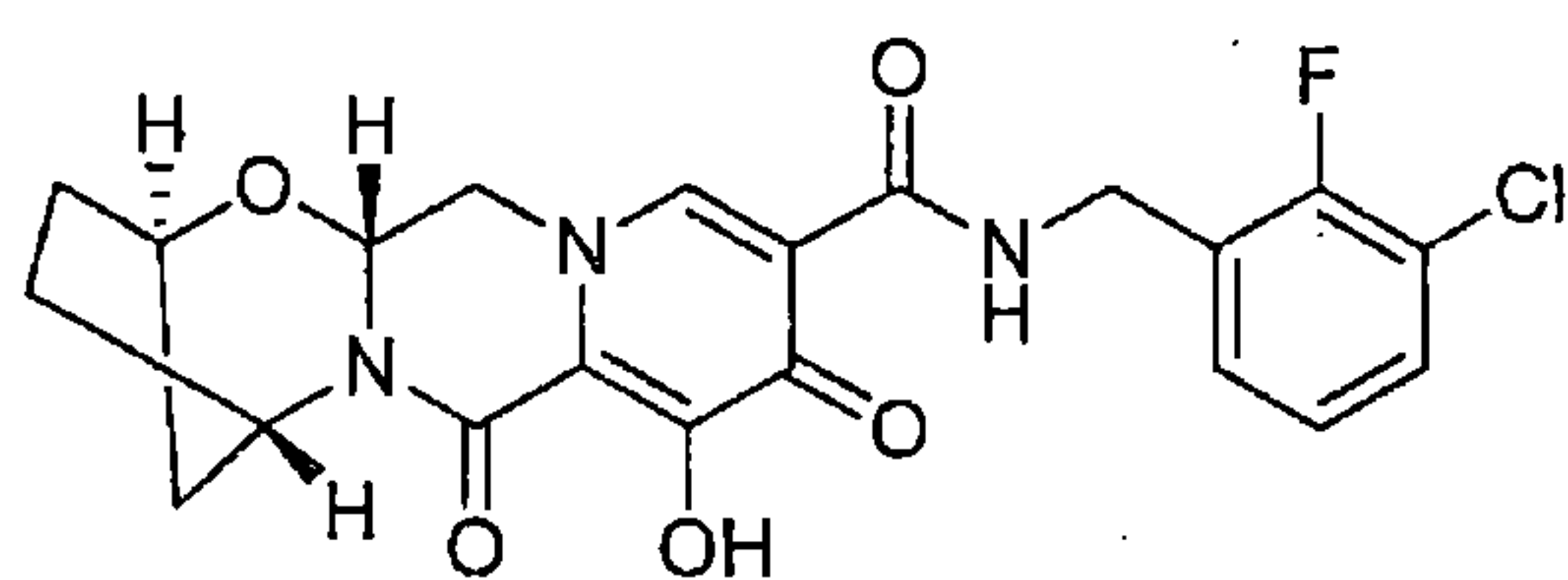
將10wt% Pd/C (255 mg)加至((3R,5S)-5-羥四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲酸順-苯甲酯(290 mg, 1.16 mmol)在5 mL 1 : 1 DCM : EtOH中的溶液。將此混合物在球形瓶壓力氫下攪拌 18小時和通過矽藻土過濾除

去鈣，用乙醇沖洗。一旦濃縮濾液，得到順-5-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇並以粗製物進行。

實例 88

化合物 88 的製備

(2R,5S,13aR)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺



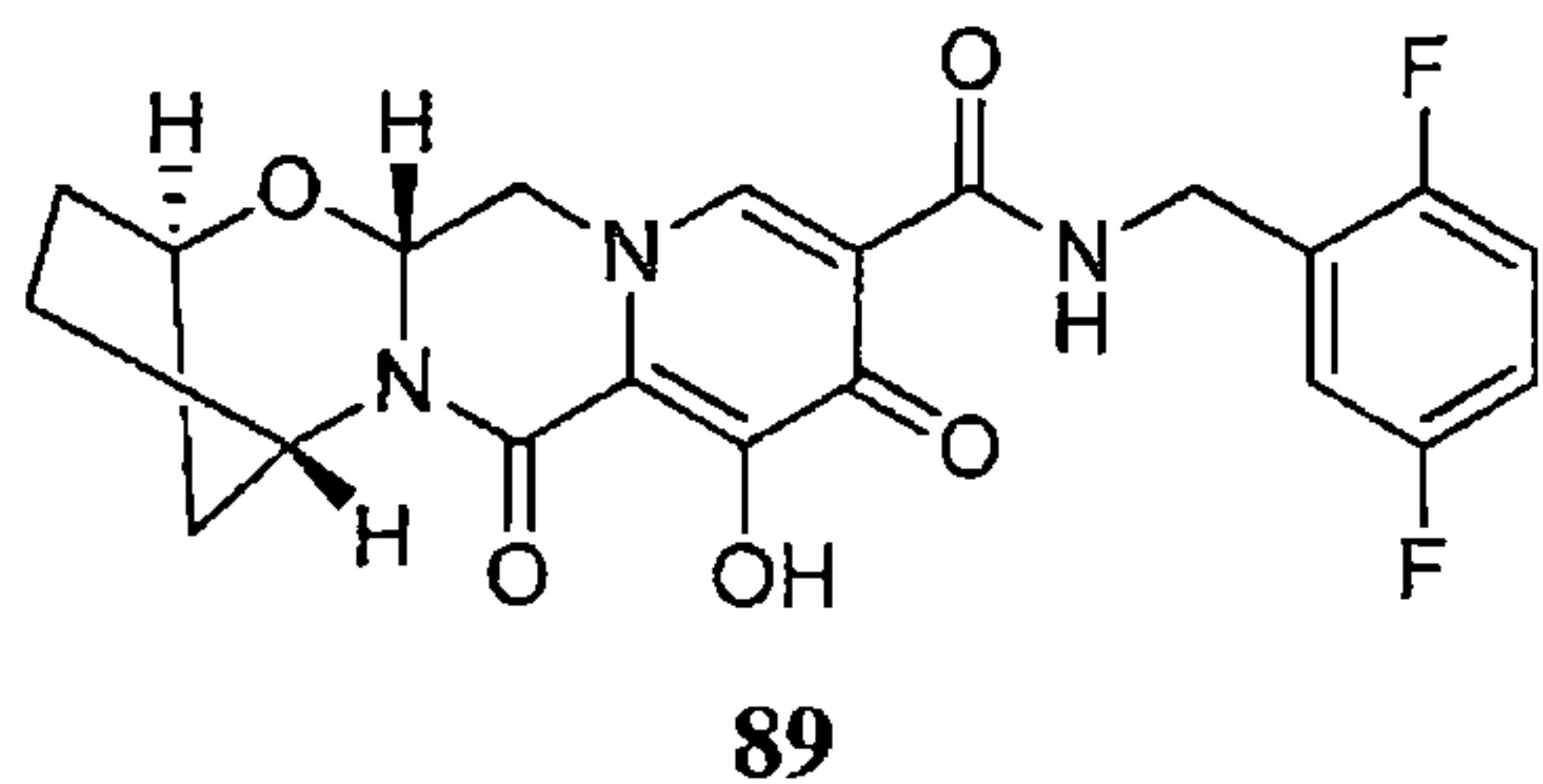
88

化合物 88 係以類似於化合物 15 的方式使用 (3-氯-2-氟苯基) 甲胺代替 (4-氟苯基) 甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.43 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 2.18-1.96 (m, 4H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.60 (dt, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉ClFN₃O₅之[M+H]⁺計算值：448.11；發現值：448.2。

實例 89

化合物 89 的製備

(2R,5S,13aR)-N-(2,5-二氟苯甲基)-8-羥-7,9-二側氧-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺

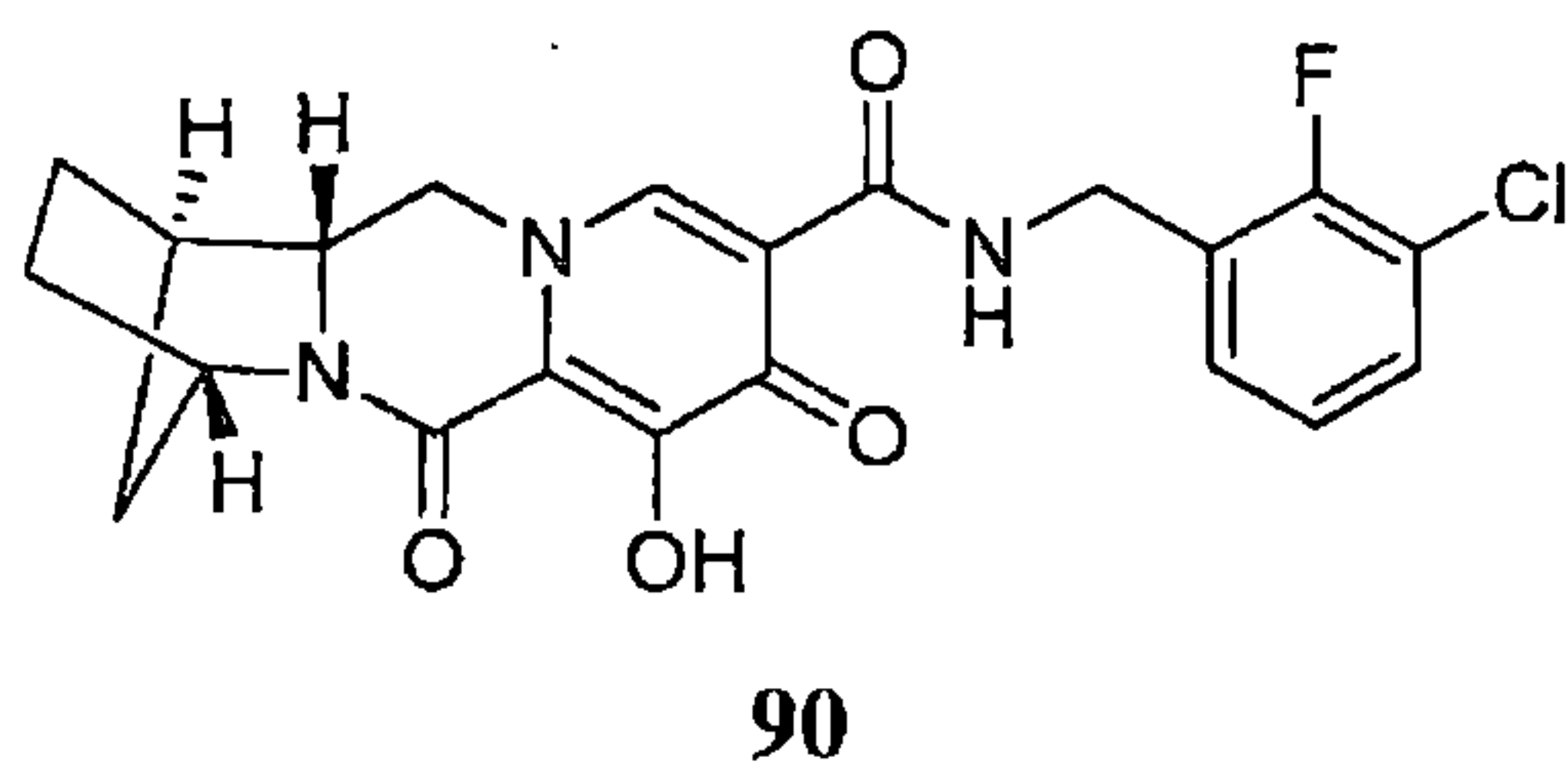


化合物89係以類似於化合物15的方式使用(2,5-二氟苯基)甲胺代替(4-氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ 10.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.15-6.89 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.67-4.51 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 2.16-1.85 (m, 5H), 1.60-1.50 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉F₂N₃O₅之[M+H]⁺計算值 : 432.14 ; 發現值 : 432.2。

實例90

化合物90的製備

(1R,4S,12aR)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



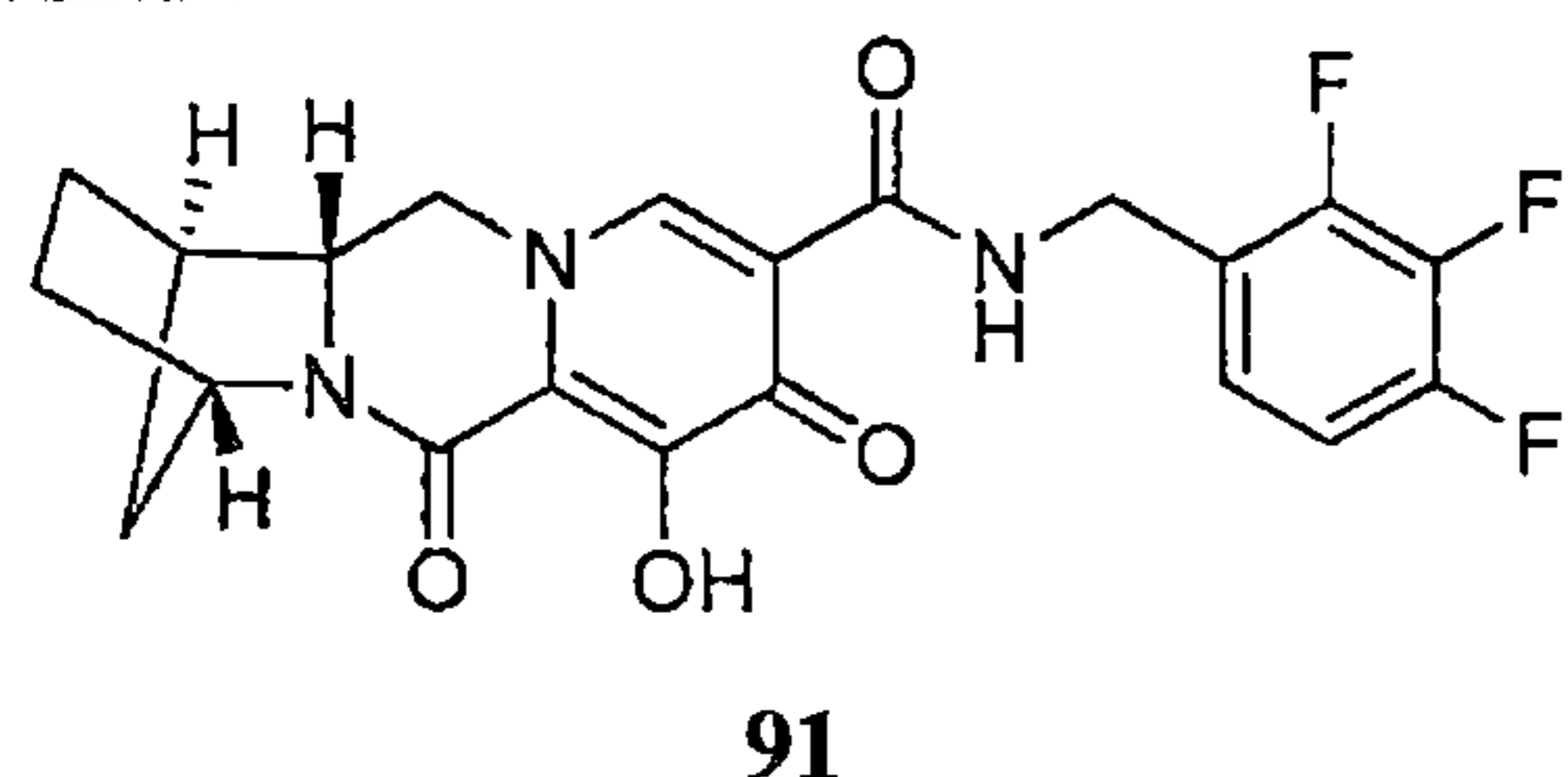
化合物90係以類似於化合物41的方式使用(3-氯-2-氟苯基)甲胺代替(2,4,6-三氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ 9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.70-4.56 (m, 3H), 4.06-3.83 (m, 2H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.97-1.58 (m, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₉ClFN₃O₄之[M+H]⁺

計算值：432.11；發現值：432.2。

實例91

化合物91的製備

(1R,4S,12aR)-7- 羥 -6,8- 二側氧 -N-(2,3,4- 三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺

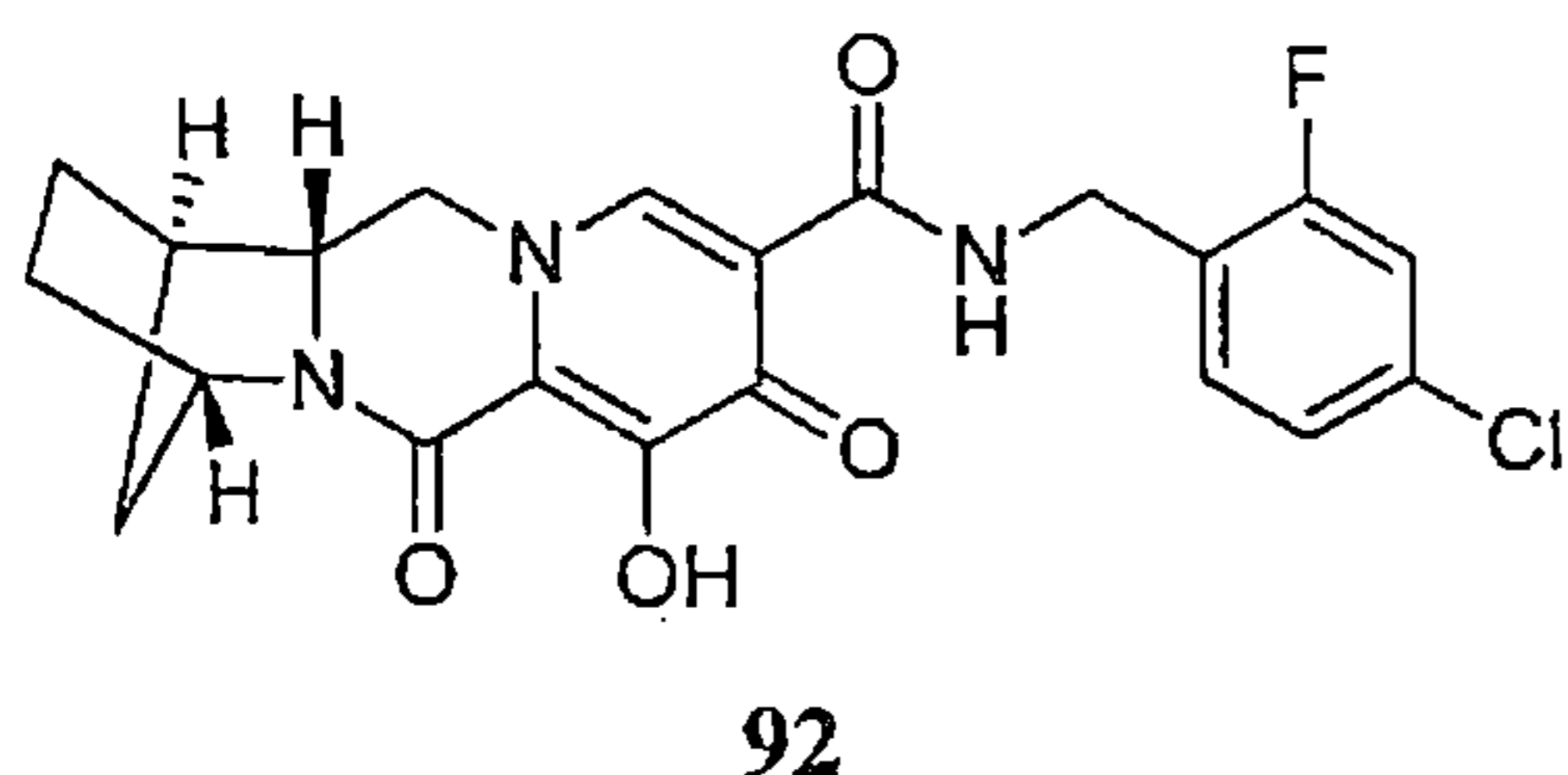


化合物91係以類似於化合物41的方式使用(2,3,4-三氟苯基)甲胺代替(2,4,6-三氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.25 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.93-3.73 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.97-1.57 (m, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₈F₃N₃O₄之[M+H]⁺計算值：434.13；發現值：434.2。

實例92

化合物92的製備

(1R,4S,12aR)-N-(4-氯-2-氟苯甲基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺

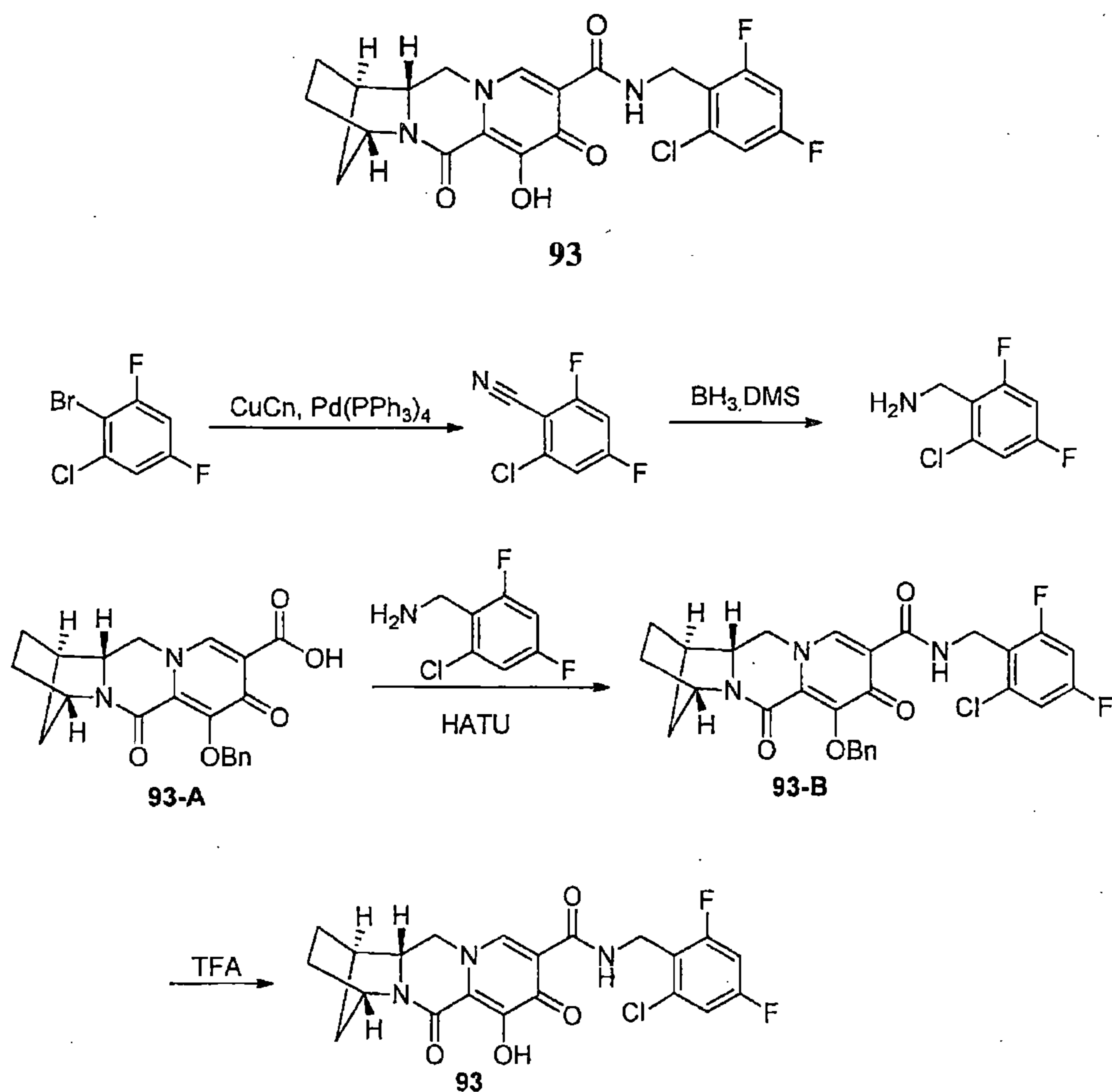


化合物92係以類似於化合物41的方式使用(4-氯-2-氟苯基)甲胺代替(2,4,6-三氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ 10.28 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11-6.95 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 13.9, 13.1$ Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.99-1.50 (m, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₁H₁₉ClFN₃O₄之[M+H]⁺計算值: 432.11; 發現值: 432.2。

實例93

化合物93的製備

(1R,4S,12aR)-N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

將2-溴-1-氯-3,5-二氟苯(540 mg, 2.4 mmol)、氰化亞銅(436 mg, 4.87 mmol)、肆(三苯基膦)鈣(63 mg, 0.05 mmol)裝入5 mL微波小瓶，密封，和抽真空/用氮回充。對此添加 5 mL 脫氣DMF。將密封容器在110 °C下加熱18小時，用乙酸乙酯稀釋，和相繼用9 : 1NH₄OH : NH₄Cl(aq)兩次、5% LiCl(aq)兩次和鹽水洗滌。然後有機相經過硫酸鎂乾燥，過濾，及濃縮。藉由急驟層析法(100% 己烷類)純化粗製殘餘物以提供2-氯-4,6-二氟苯甲腈。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.13 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H)。

步驟2

將硼烷-DMS在THF(0.6 mL)中的2M溶液加至2-氯-4,6-二氟苯甲腈(210 mg, 1.2 mmol)在2.4 mL THF中的溶液。使此反應混合物在回流溫度下攪拌18小時，導致所有的溶劑損失。將殘餘物再溶解於3 mL THF中，冷卻至0 °C，小心添加HCl(aq)之6M溶液，並使混合物回到回流30分鐘。將反應混合物再次冷卻至0 °C並用4M NaOH(aq)處理。用DCM萃取水相，將合併之有機相經過硫酸鎂乾燥，過濾，及濃縮。藉由急驟層析法(0-10% MeOH/DCM)純化粗製殘餘物以提供(2-氯-4,6-二氟苯基)甲胺。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.95 (dt, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 1.9 Hz, 2H)。

步驟3和4

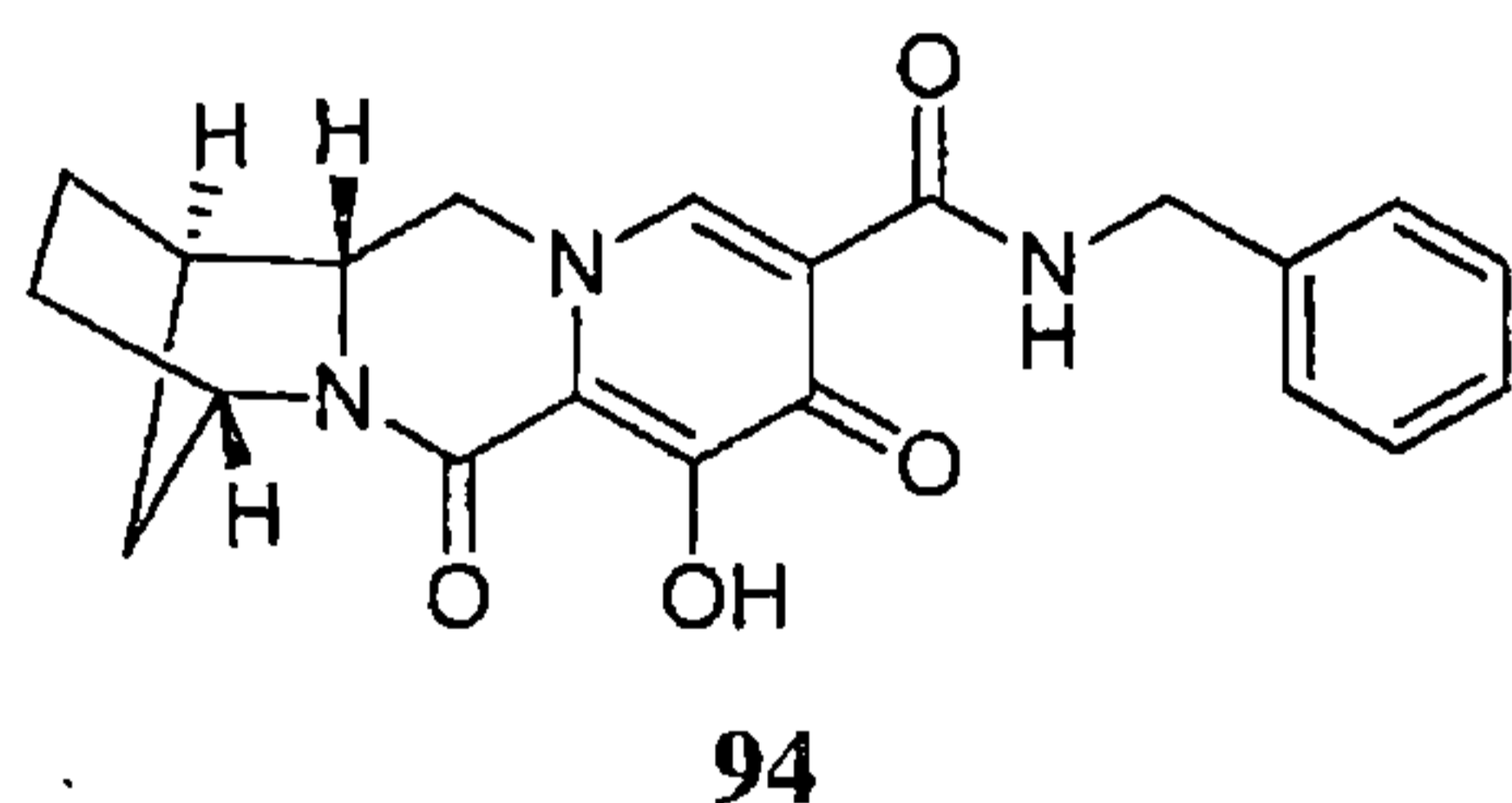
將93-A(74 mg, 0.11 mmol)、(2-氯-4,6-二氟苯基)甲胺(48.5 mg, 0.27 mmol)、HATU(100 mg, 0.26 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL, 0.57 mmol)在1 mL二氯甲烷中的溶液在室溫下攪拌一小時，此

時藉由LCMS觀察到93-A完全消失和93-B形成。添加TFA(0.65 M)並將混合物在室溫下攪拌一小時，此時添加1 mL DMF。然後將反應混合物濃縮且藉由製備型HPLC(ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化以提供化合物93。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 2H), 4.72-4.57 (m, 3H), 4.43 (dd, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 12.4, 3.6 Hz, 3H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.67-1.45 (m, 2H), 1.43 (d, J = 10.4 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₈ClF₂N₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 450.10 ; 發現值 : 450.2。

實例94

化合物94的製備

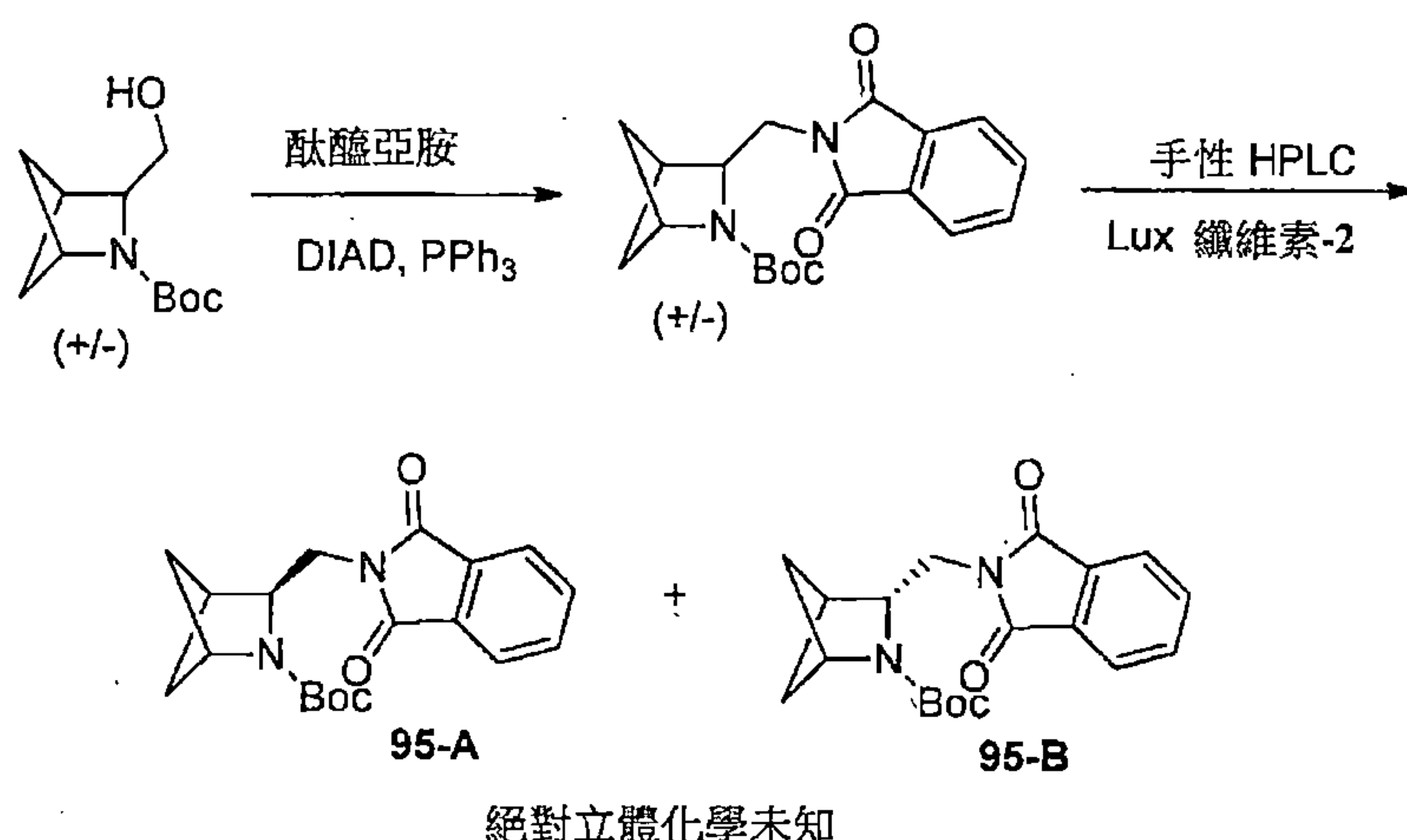
(1R,4S,12aR)-N-苯甲基-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



化合物94係以類似於化合物41的方式使用苯基甲胺代替(2,4,6-三氟苯基)甲胺製備。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37-7.19 (m, 5H), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 28.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.14-3.01 (m, 1H), 1.91-1.49 (m, 4H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₂₁N₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 380.16 ; 發現值 : 380.2。

實例95

手性3-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-甲酸三級-丁酯95-A和95-B的製備



步驟1

將二異丙基偶氮二甲酸酯(0.35 mL, 1.8 mmol)在1 ml THF中的溶液滴加至外消旋3-(羥甲基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-甲酸三級-丁酯(285 mg, 1.34 mmol)、三苯膦(425 mg, 1.62 mmol)和酞醯亞胺(240 mg, 1.62 mmol)在9 mL THF中之0°C溶液。將反應混合物升溫至室溫，攪拌90分鐘，在矽石上濃縮，且藉由急驟層析法(0-25% EtOAc/己烷類)純化以提供呈外消旋混合物之3-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-甲酸三級-丁酯。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₉H₂₃N₂O₄之[M+H]⁺計算值：343.2；發現值：342.8。

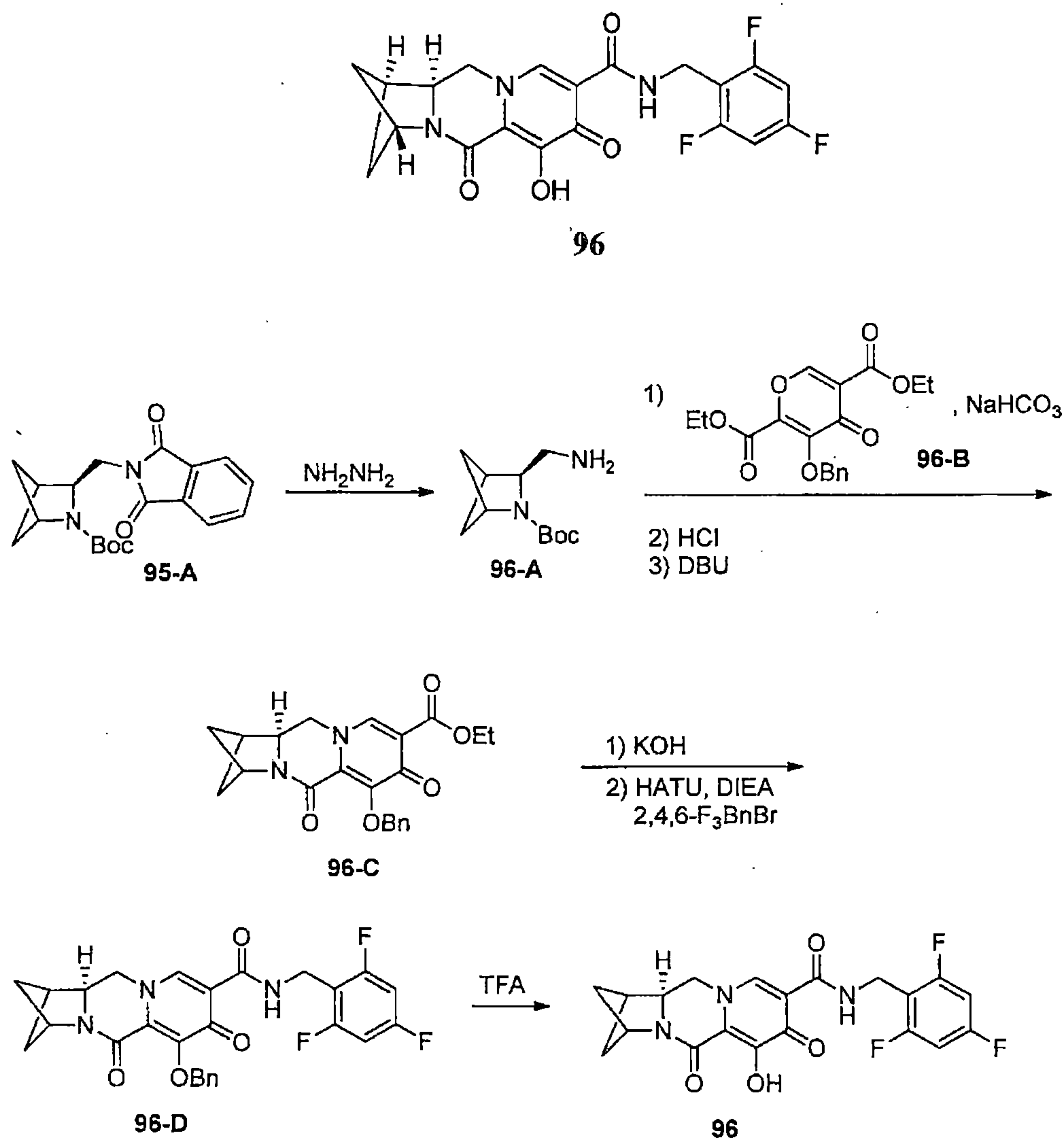
步驟2

外消旋3-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-甲酸三級-丁酯(655 mg, 1.91 mmol)藉由手性HPLC 在Lux纖維素-2管柱上使用乙腈溶析液分離以提供於富含鏡像構形式之手性95-A(第一溶析峰)和95-B(第二溶析峰)。關於95-A：144 mg, 98%ee (絕對立體未知)。關於95-B：242 mg, 49%ee (絕對立體未知)。

實例96

化合物96的製備

(1R,3R,11aS)-6- 羥 -5,7- 二側氧 -N-(2,4,6- 三氟苯基)-
2,3,5,7,11,11a-六氫-1H-1,3-亞甲基吡啶并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡啶-8-
甲醯胺



(絕對立體化學未知)

步驟1

將水合肼(0.5 mL, 10.3 mmol)加至中間物95-A(141 mg, 0.41 mmol, 98% ee, 未知絕對立體化學)在9 mL乙醇中的溶液並在70°C下

攪拌18小時以提供未知絕對立體化學之96-A。藉由過濾移除固體及濾液濃縮和以粗製物進行。

步驟2

將粗製96-A (0.41 mmol 假設)、96-B (430 mg, 1.25 mmol)和碳酸氫鈉(69 mg, 0.82 mmol)在2 mL 水和2 mL乙醇中的混合物在室溫下攪拌18小時，其後將反應混合物用水稀釋並萃取於乙酸乙酯三次。將合併之有機相經過硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮。將粗製殘餘物(222 mg)溶解在1.5 mL DCM中及添加在二噁烷中之4 N HCl (4 mL)並在室溫下攪拌90分鐘。將混合物濃縮至乾並與甲苯共蒸發。將在6 mL 甲醇中之粗製殘餘物和DBU(0.3 mL, 2.0 mmol)在50°C下攪拌90分鐘。然後將反應混合物在矽膠上濃縮且藉由急驟層析法(0-10% MeOH/DCM)純化以提供96-C。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂N₂O₅之[M+H]⁺計算值：395.16；發現值：395.2。

步驟3

將96-C(112 mg, 0.28 mmol)、1M氫氧化鉀水溶液(1 mL)、4 mL 甲醇和4 mL THF的混合物在室溫下攪拌3小時，此時將混合物用二氯甲烷稀釋，藉由添加1M 氯化氫水溶液酸化，和有機相萃取於二氯甲烷。將合併之有機乾燥，過濾，及從甲苯濃縮。在真空下乾燥之後，將殘餘物懸浮在1.5 mL DCM中並添加三氟苯甲胺(62 mg, 0.38 mmol)、HATU(220 mg, 0.58 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.15 mL, 0.86 mmol)。將此反應混合物在室溫下攪拌2小時以提供96-D，其以粗製物向前進行。

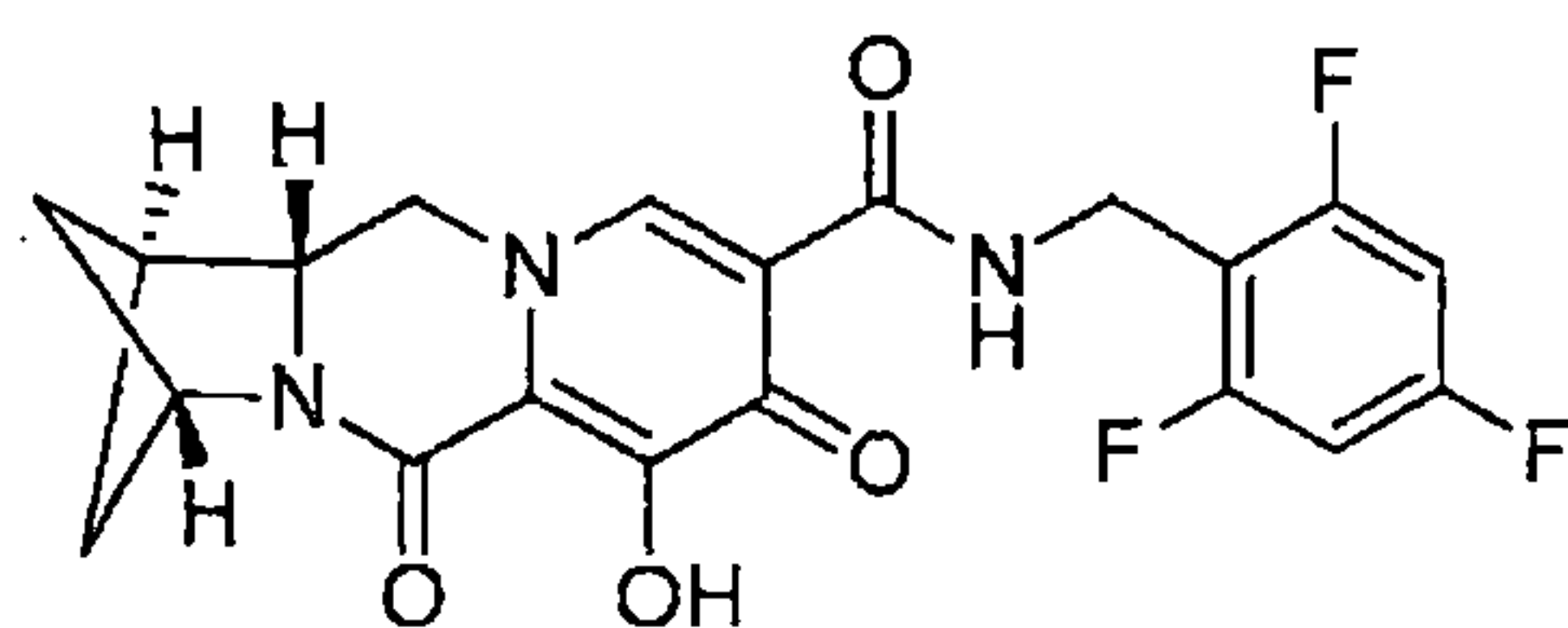
步驟4

將三氟乙酸(1.7 mL, 22.2 mmol)加至含有來自前一步驟之96-D的粗製反應溶液並使反應混合物在室溫下攪拌90分鐘。然後添加1 mL的DMF, 將反應混合物濃縮降至~1 mL, 過濾, 且藉由製備型HPLC(ACN/水 + 0.1% TFA)純化以提供化合物96(未知絕對立體化學)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45-10.35 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 12.6, 4.8 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₀H₁₆F₃N₃O₄之[M+H]⁺計算值: 420.12; 發現值: 420.2。

實例97

化合物97的製備

(1S,3S,11aR)-6- 羥 -5,7- 二側氧 -N-(2,4,6- 三氟苯甲基)-2,3,5,7,11,11a-六氫-1H-1,3-亞甲基吡啶并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡啶-8-甲醯胺



(未知絕對立體化學)

97

化合物97(49% ee, 未知絕對立體化學)係以類似於化合物96的方式使用中間物95-B (49% ee, 未知絕對立體化學)代替鏡像異構上相反的中間物95-A製備。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 4.73-4.66 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 12.3, 3.9 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 12.4 Hz, 1H),

第 214 頁(發明說明書)

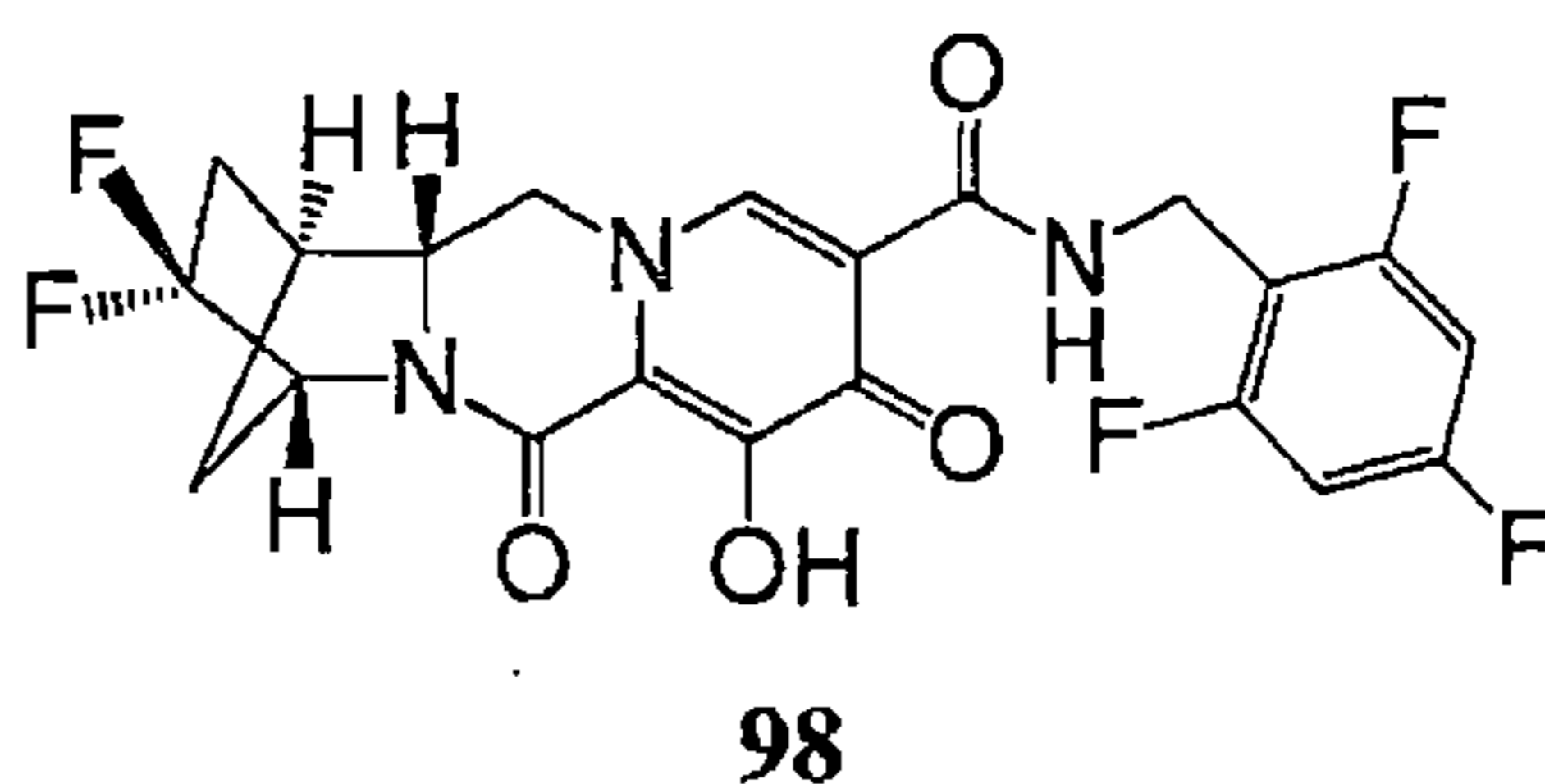
2.93 (dd, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J = 10.4, 7.9$ Hz, 1H), 1.49 (dd, $J = 10.5, 7.7$ Hz, 1H)。

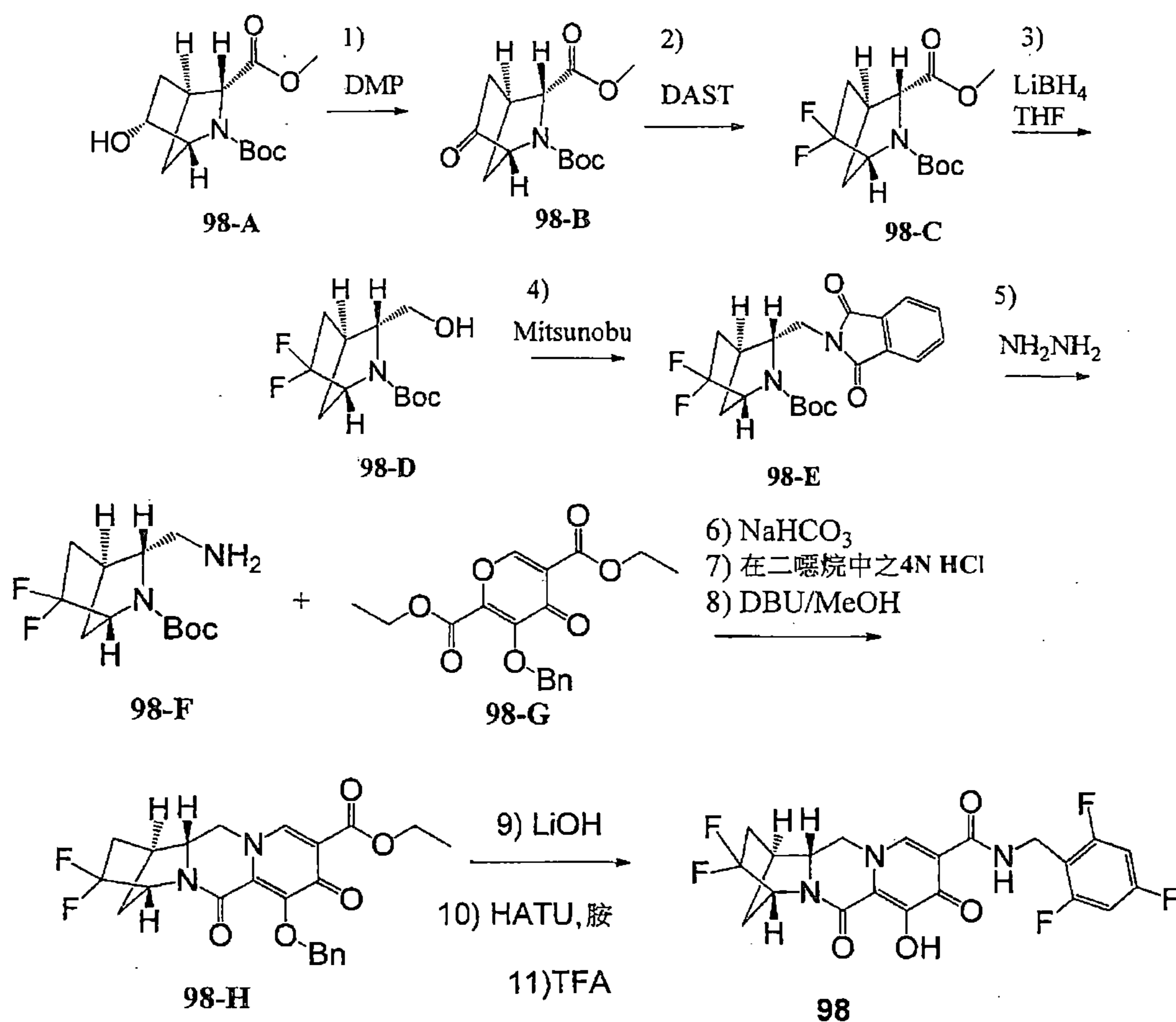
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₀H₁₆F₃N₃O₄之[M+H]⁺計算值 : 420.12 ; 發現值 : 420.2。

實例98

化合物98的製備

(1S,4R,12aR)-3,3-二氟-7-羥-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺





步驟 1

將98-A(0.5g, 1.87mmol)溶解於DCM(20 mL)中並在氮氣下冷卻至0°C。慢慢地添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin Periodinane)(1.59g, 3.74 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h, 用Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (7:1)飽和水溶液(160 mL)淬滅並劇烈攪拌直到二個層分離。用DCM將粗製產物萃取二次。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上用0-20%MeOH/DCM純化粗製產物以提供98-B。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.34 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (dd, J = 4.4, 2.1 Hz, 1H), 2.30 - 1.97 (m, 3H), 1.56 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₃H₁₉NO₅之[M+H]⁺計算值: 269.13; 發現值: 270.78。

步驟2

在0°C下攪拌98-B(504 mg, 1.87mmol)在DCM(15 mL)中的溶液。將DAST(1ml)滴加至反應混合物。在室溫下攪拌過夜之後，將反應混合物冷卻回至0°C。慢慢地添加飽和NaHCO₃(10 mL)。將混合物用DCM萃取二次並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由急驟層析法0-50% EtOAc/己烷類純化殘餘物以產生98-C。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.45 - 4.18 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.72 (ddd, J = 5.1, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 2.27 - 1.52 (m, 4H), 1.41 (d, J = 21.9 Hz, 9H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -91.72 - -93.99 (m), -113.65 - -115.98 (m)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₃H₁₉F₂NO₄之[M+H]⁺計算值 : 291.13 ; 發現值 : 291.55。

步驟3

在添加在THF中之2.0 M LiBH₄ (2.4 mL, 4.8mmol)時，在0°C下攪拌在THF(20 mL)中之98-C(476 mg, 1.634mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌4 h。將反應混合物用冰淬滅並用EtOAc及飽和NH₄Cl稀釋(放出一些H₂)。將二個相分離之後，將有機部分用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。98-D之粗製產物按原樣用於下個步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₂H₁₉F₂NO₃之[M+H]⁺計算值 : 263.13 ; 發現值 : 164.10。

步驟4

在添加DIAD(0.642 mL, 3.26mmol)時，於0°C浴中攪拌在THF(10 mL)中之98-D(1.634mmol)、酞醯亞胺(0.36 g, 2.45mmol)和PPh₃(0.855 g, 3.26mmol)。添加之後，將混合物在0°C下攪拌30 min和然

後在室溫下經 16 h。將其用 EtOAc 及飽和 NH₄Cl 稀釋。攪拌 5 min 之後，濾出固體並將二個相分離。將有機相用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。藉由用 0-50% EA/Hex 作為溶析液之急驟層析法純化粗製產物以產生 98-E。¹H-NMR 顯示二個旋轉異構物的混合物。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 5.02 (ddt, J = 16.6, 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 71.8 Hz, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.83 - 3.51 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 2H), 1.31 (d, J = 8.5 Hz, 9H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -91.22 - -93.58 (m), -113.20 - -115.45 (m)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₀H₂₂F₂N₂O₄之[M+H]⁺計算值: 392.15; 發現值: 393.3。

步驟 5

在室溫下將水合肼 (1 mL) 加至 98-E (696 mg, 1.774 mmol) 在 EtOH (10 mL) 中的溶液及將所得溶液在室溫下攪拌 2 h。將混合物用乙醚 (30 mL) 稀釋並在過濾之前在 0°C 下攪拌 60 min。將濾液濃縮並將殘餘物溶解在 CH₂Cl₂ 中和過濾。將濾液濃縮並藉由急驟層析法在矽膠上用 0-20% MeOH (0.2% TEA) /DCM 純化以產生 98-F。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.91 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.29 - 3.97 (m, 1H), 3.36 - 2.93 (m, 2H), 2.49 (qt, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 2.08 (dddd, J = 25.5, 14.0, 7.1, 4.9 Hz, 1H), 1.89 - 1.49 (m, 4H), 1.41 和 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 9H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -91.63 - -93.16 (m), -113.11 - -115.08 (m)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₂H₂₀F₂N₂O₂之[M+H]⁺計算值: 262.15; 發現值: 262.8。

步驟 6、7 和 8

將 98-G(375.8 mg, 1.55 mmol)、98-E(370 mg, 1.41 mmol) 和 NaHCO_3 (261 mg, 3.10 mmol) 在水(5 mL) 和 EtOH(5 mL) 中的混合物在室溫下攪拌 2 h。將混合物用水稀釋鹽及用 EtOAc(x 2) 萃取。將萃取出合併，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，及在真空中乾燥以提供粗製 A。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 591.59。在 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之粗製 A(1.38 mmol) 添加在二噁烷(5 mL) 中之 4 N HCl。在室溫下 2 h 之後，將混合物濃縮至乾。將其與甲苯共蒸發一次並在真空中乾燥以提供粗製 B。將 B(1.38 mmol + 0.442 mmol) 和 DBU(3 mL, 11 mmol) 在無水 MeOH(15 mL) 中在 50°C 浴攪拌 40 min。將混合物濃縮。藉由使用 0 - 20% MeOH/DCM 作為溶析液之急驟層析法(80 g 管柱) 純化殘餘物以產生 98-H。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值 : 444.15 ; 發現值 : 445.36 (90%), 431.18 (10%)。

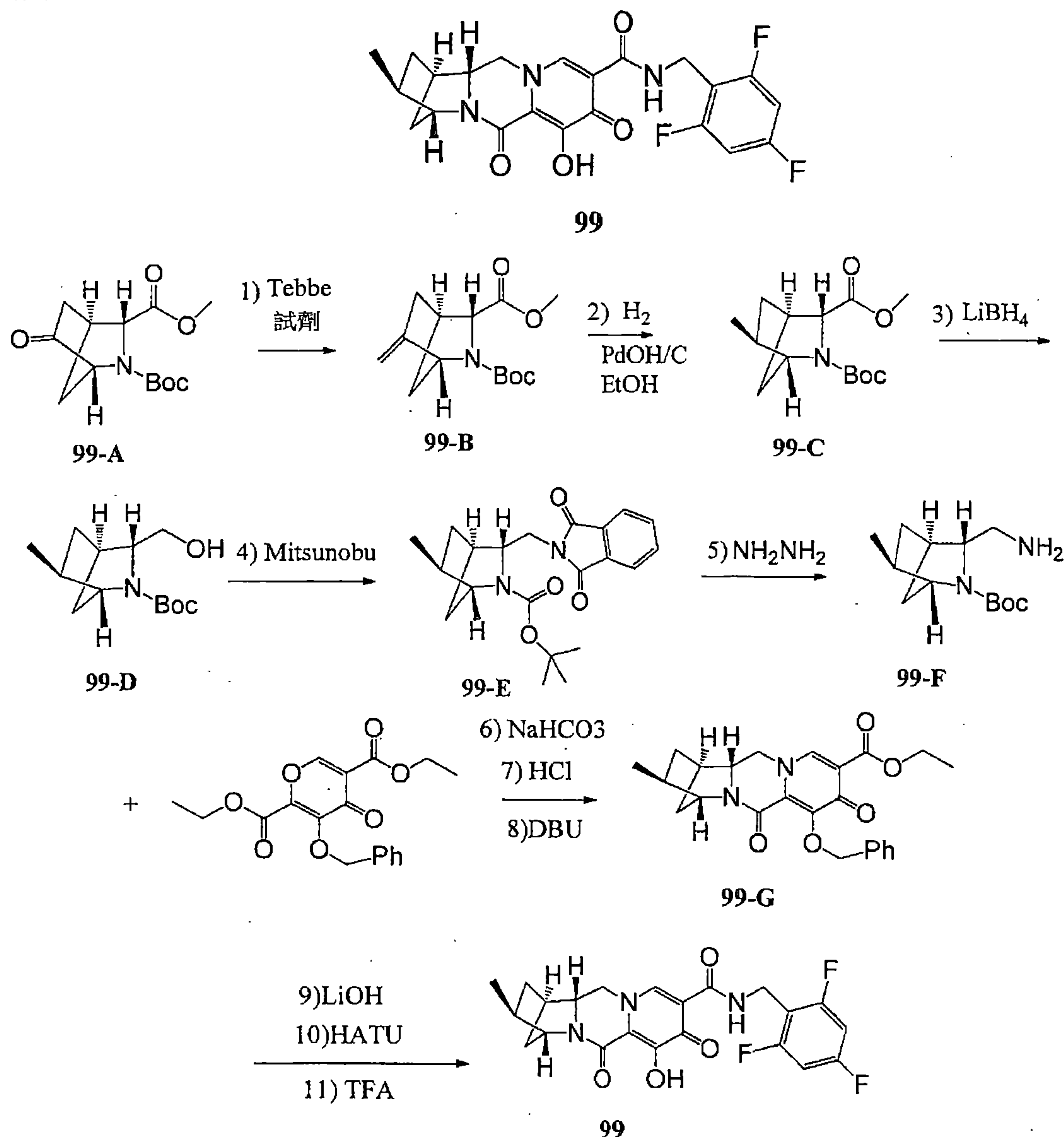
步驟 9、10 和 11

其餘步驟係使用類似實例 41 之步驟進行以提供所要化合物 98。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氫仿-d) δ 10.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.36 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.49 - 2.08 (m, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 1H)。
 $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, 氫仿-d) δ -92.08 - -93.57 (m, 1F), -108.92 (ddd, $J = 15.1, 8.8, 6.3$ Hz, 1F), -109.30 - -110.65 (m, 1F), -112.16 (p, $J = 7.3$ Hz, 2F)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$ 之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值 : 469.11 ; 發現值 : 470.23。

實例 99

化合物 99 的製備

(1R,3S,4R,12aR)-7-羥-3-甲基-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟 1

將Tebbe試劑(在甲苯中之0.5 M, 14.85mL, 7.42 mmol)的溶液在0°C下加至99-A (1 g, 3.71 mmol)在THF(20 mL)中之攪拌溶液。添加之後, 使棕色溶液慢慢地加熱至室溫並在室溫下攪拌2 h。藉由在0°C下添加飽和NaHCO₃溶液小心地淬滅反應, 及將混合物在室溫下攪拌

15分鐘。將混合物通過矽藻土過濾，並將濾餅用乙醚和DCM(1 : 1)洗滌二次。分離該等層之後，將有機物合併並在真空中濃縮，且藉由管柱層析法在矽膠管柱上用0-50% EtOAc/己烷類純化殘餘物以提供99-B。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.06 (dt, $J = 48.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 61.8$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 48.2$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.74 (dd, $J = 9.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.38 (ddt, $J = 13.5, 4.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.99 (dt, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.42 (d, $J = 25.5$ Hz, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₄H₂₁NO₄之[M+H]⁺

計算值：267.15；發現值：267.65。

步驟2

將99-B (675 mg, 2.506 mmol)和20% Pd(OH)₂/C (500 mg)在EtOH(50 mL)中的混合物在H₂氛圍下攪拌。將混合物通過矽藻土過濾並將濾液濃縮以產生99-C。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.23 - 3.99 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 4H), 2.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.14 - 1.86 (m, 3H), 1.42 (d, $J = 24.2$ Hz, 9H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (ddd, $J = 12.5, 4.8, 2.4$ Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₄H₂₃NO₄之[M+H]⁺計算值：269.16；發現值：269.69。

步驟3

當添加在THF中之2.0 M LiBH₄(3.7mL, 7.46 mmol)時，在0°C下攪拌在THF(20 mL)中之99-C(670 mg, 2.488 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌4h。將反應混合物用冰淬滅並用EtOAc及飽和NH₄Cl稀釋(一些H₂釋出)。二個相分離之後，將有機部分用鹽水洗滌，乾燥

(Na₂SO₄)，及濃縮。將粗製醇99-D按原樣用於下一步驟。LCMS-

ESI⁺ (m/z)：C₁₃H₂₃NO₃之[M+H]⁺計算值：

241.17；發現值：241.76。

步驟4和5

步驟4和5係使用類似於該等實例41中的步驟進行以提供99-F。

LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₁₃H₂₄N₂O₂之[M+H]⁺計算值：240.18；發現值：

241.2。

步驟6、7和8

步驟6、7和8係使用類似於該等實例41中的步驟進行以產生99-

G。LCMS-ESI⁺ (m/z)：C₂₄H₂₆N₂O₅之[M+H]⁺計算值：422.18；發現

值：423.21。

步驟9、10和11

其餘步驟係使用類似實例41之步驟進行以提供化合物99。¹H-

NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 11.71 (s, 1H), 10.36 (t, J = 5.7 Hz, 1H),

8.28 (s, 1H), 6.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.63 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 4.12 (dd,

J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 12.3, 3.4

Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.30 (ddq, J = 10.5, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.13

(td, J = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H),

1.04 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 0.90 - 0.79 (m, 1H)。¹⁹F-NMR (376

MHz，氯仿-d) δ -109.20 (ddd, J = 15.0, 8.8, 6.2 Hz), -112.03 (t, J = 7.0

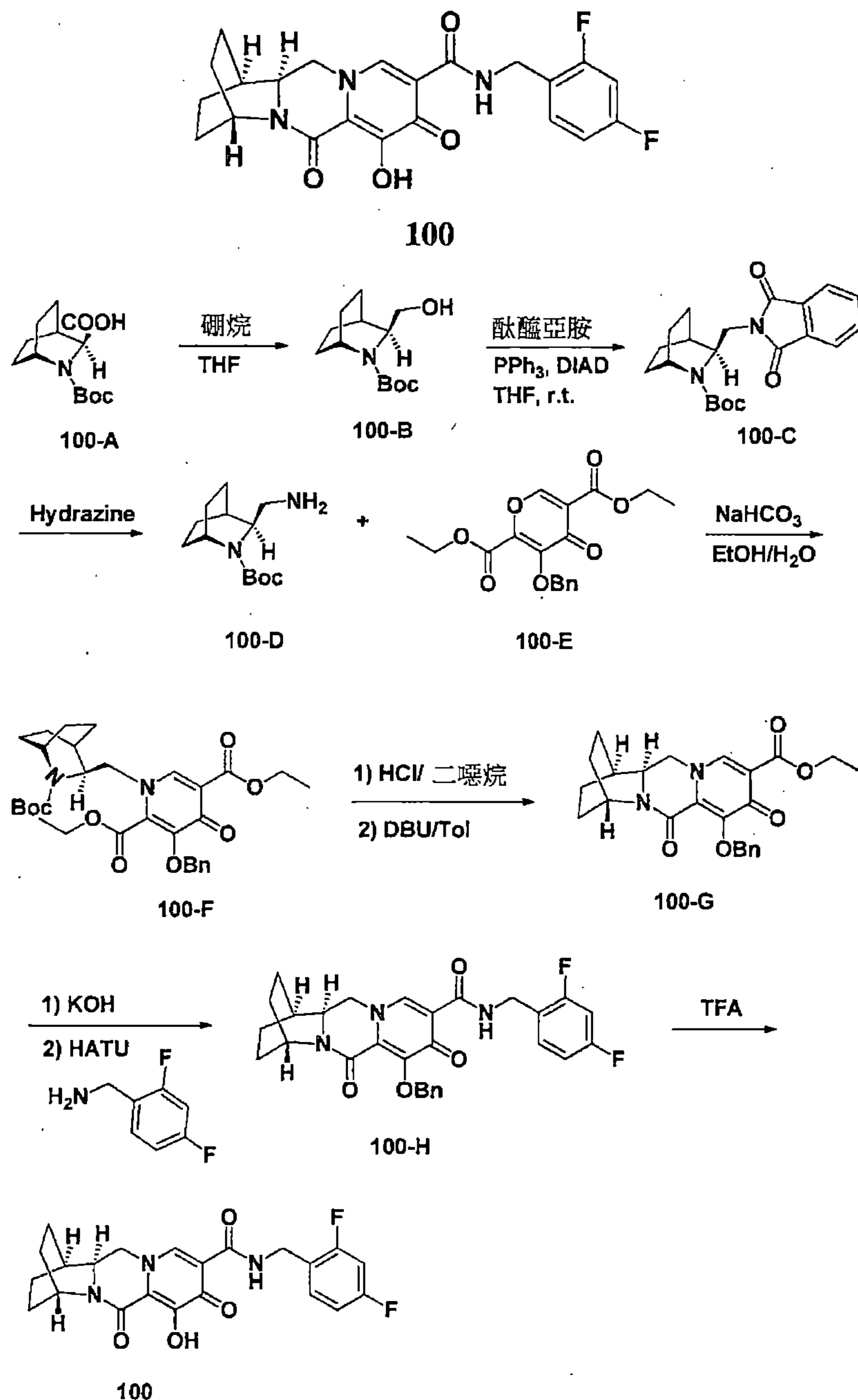
Hz)。⁺LCMS-ESI (m/z)：C₂₂H₂₀F₃N₃O₄之[M+H]⁺計算值：447.14；

發現值：448.32。

實例100

化合物100的製備

(1R,4R,12aS)-N-(2,4-二氟苯基)-7-羥-6,8-二側氧-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-(伸乙基橋(ethano)二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

將在THF(20 mL)中之100-A(2.0 g, 7.8 mmol)裝入100-mL rbf。將反應混合物冷卻至0°C。慢慢添加硼烷二甲硫醚(在THF中之2 N, 17.6

mL)。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物冷卻回至0°C。滴加甲醇(8 mL)以淬滅反應。濃縮之後，藉由使用己烷類-EA作為溶析液之Combi Flash (40 g管柱，所使用之筒)純化殘餘物以提供100-B。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：242。

步驟2

將在THF(30 mL)中之100-B(1.8 g，7.4 mmol)、三苯膦(4.3 g，16.2 mmol)和酞醯亞胺(1.8 g，12.2 mmol)裝入100-mL rbf。然後將反應混合物冷卻至0°C並攪拌。將DIAD(3.2 mL，16.2 mmol)慢慢加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮之後，藉由使用己烷類-EA作為溶析液之Combi Flash(80 g管柱，所使用之筒)純化殘餘物以提供100-C。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：371。

步驟3

將胼單水合物(1.7 mL)加至100-C(2.5 g，6.8 mmol)在EtOH(50 mL)中的溶液。將反應混合物加熱至70°C且攪拌3小時。過濾除去固體之後，將濾液濃縮以提供100-D。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：241。

步驟4

將在乙醇(30 mL)中之100-D (1.6 g，6.7 mmol)和100-E (2.3 g，6.7 mmol)裝入100-mL rbf。將在水(30 mL)中之碳酸氫鈉(1.2 g，1.4 mmol)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用EA (200 mL)稀釋並用水(2 x)洗滌。將水性部分用EA (1 x)萃取，且將有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。將粗製100-F在沒有進一步純化下使用於下個步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現

值：569。

步驟5

將在4 N HCl/二噁烷(38 mL)中之100-F(3.7 g, 6.5 mmol)裝入100-mL rbf。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮之後，獲得3.2 g 中間物。將中間物和DBU(5.1 g, 33.8 mmol)溶解在甲苯(100 mL)中。將反應混合物加熱至110°C且攪拌1小時。濃縮之後，藉由使用己烷類-EA作為溶析液之Combi Flash(80 g管柱，所使用之筒)純化殘餘物以提供100-G。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：423。

步驟6

將在THF中(20 mL)和MeOH (20 mL)之100-G (2.0 g, 4.7 mmol)裝入100-mL rbf。將1N KOH (18.9 mL)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由添加1N HCl (18.9 mL)將混合物酸化。濃縮之後，將殘餘物與甲苯(3 x)一起共蒸發。將粗製酸(0.28 g, 0.72 mmol)、2, 4-二氟苯甲胺(0.2 g, 1.44 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.47 g, 3.6 mmol)和HATU(0.55 g, 1.44 mmol)溶解在DCM (20 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EA(100 mL)稀釋及用飽和NaHCO₃ (2x)、飽和NH₄Cl (2x)洗滌和經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供100-H。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：520。

步驟7

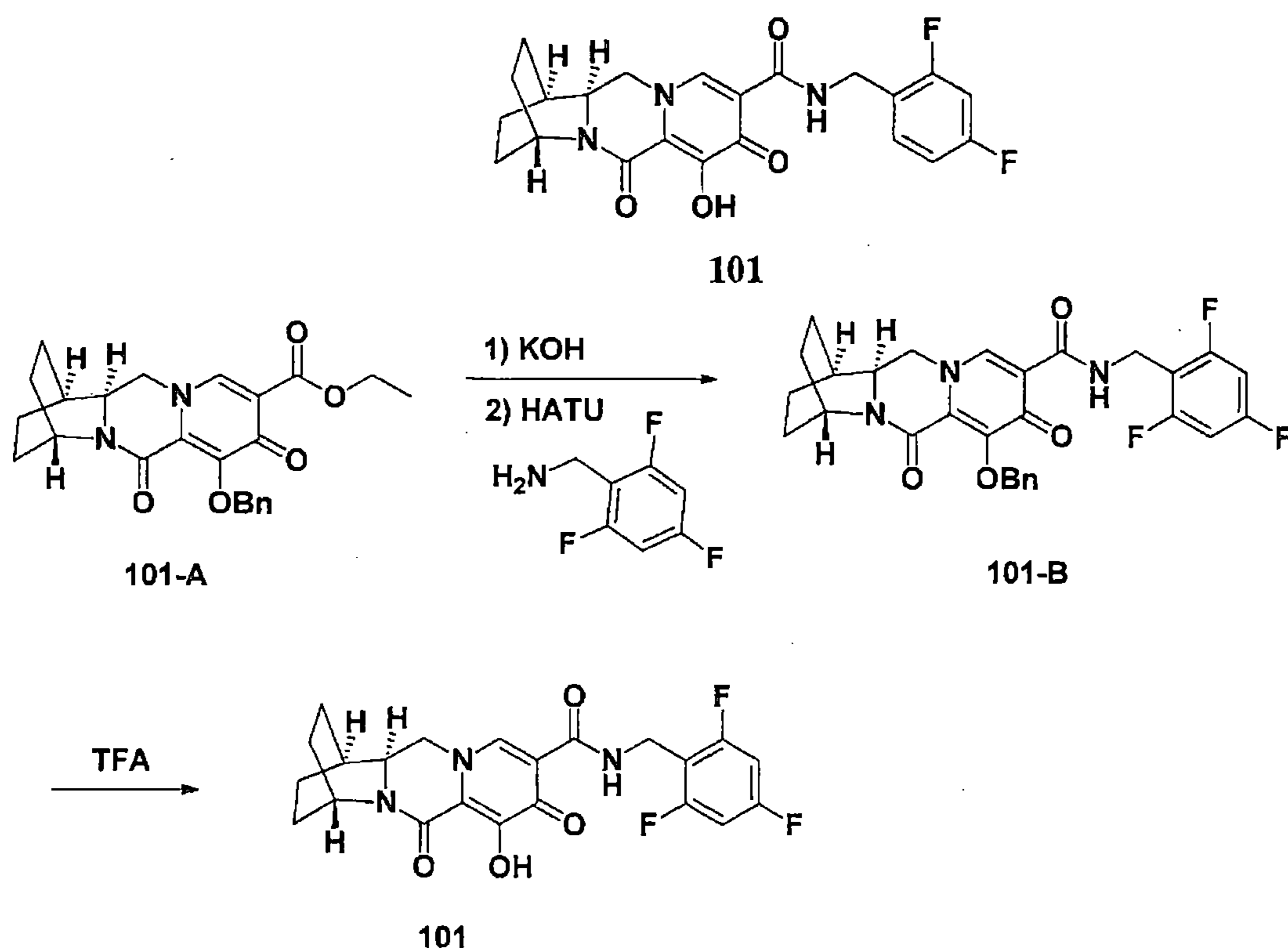
將在TFA(5 mL)中之100-H(0.36 g, 0.69 mmol)裝入50-mL rbf。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc-MeOH純化該粗製物以提供化合物100。¹H-NMR (400

MHz, 氯仿-d) δ 12.25 (m, 1H), 10.47 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58 - 7.29 (m, 1H), 6.98 - 6.50 (m, 2H), 4.62 (dd, $J = 14.8, 4.9$ Hz, 3H), 4.22 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.26 - 1.44 (m, 9H). ^{19}F -NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -112.38 (t, $J = 7.7$ Hz), -114.78 (q, $J = 8.5$ Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): 發現值: 430.

實例101

化合物101的製備

(1R,4R,12aS)-7- 羥 -6,8- 二側氧 -N-(2,4,6- 三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-(伸乙基橋(ethano)二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

將在THF(2 mL)和MeOH (2 mL)中之101-A(0.3 g, 0.72 mmol)裝入100-mL rbf。將1N KOH (2.1 mL)加至反應混合物。然後將反應混合

物在室溫下攪拌1小時。藉由添加1N HCl(2.1 mL)將混合物酸化。濃縮之後，將殘餘物與甲苯(3 x)一起共蒸發。將粗製酸(0.72 mmol)、2,4,6-三氟苯甲胺(0.23 g, 1.44 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.47 g, 3.6 mmol)和HATU(0.55 g, 1.44 mmol)溶解在DCM(20 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EA(100 mL)稀釋及用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl(2x)洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供101-B。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺發現值: 538。

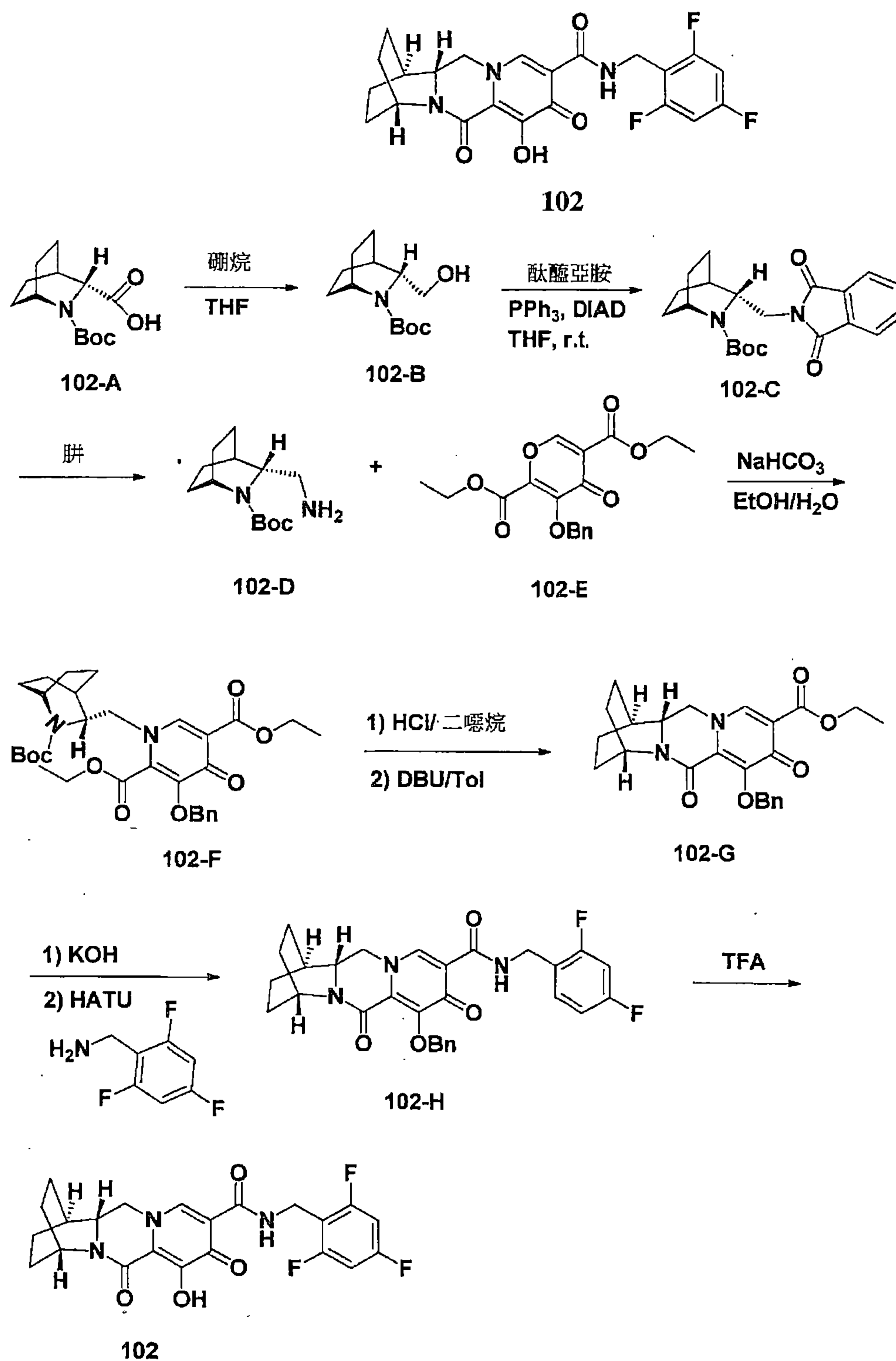
步驟2

將在TFA(5 mL)中之101-B(0.36 g, 0.67 mmol)裝入50-mL rbf。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc-MeOH純化該粗製物以提供化合物101。¹H-NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ 12.11 (s, 1H), 10.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.91 - 6.39 (m, 2H), 4.62 (ddd, J = 25.0, 6.5, 2.8 Hz, 3H), 4.21 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 12.5, 3.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 1.39 (m, 9H)。¹⁹F NMR(376 MHz, 氯仿-d) δ -112.38 (t, J = 7.7 Hz), -114.78 (q, J = 8.5 Hz)。LCMS-ESI⁺(m/z): 發現值: 448。

實例102

化合物102的製備

(1S,4S,12aR)-7- 羥 -6,8- 二側氧 -N-(2,4,6- 三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-(伸乙基橋(ethano)二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟 1

將在THF(20 mL)中之102-A(2.0 g, 7.8 mmol)裝入100-mL rbf。將反應混合物冷卻至0°C。慢慢添加硼烷二甲硫醚(在THF中之2N, 17.6 mL)。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物冷卻回到

0°C。滴加甲醇(8 mL)以淬滅反應。濃縮之後，藉由使用己烷類-EA作為溶析液之Combi Flash (40 g管柱，所使用之筒)純化殘餘物以提供102-B。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：242。

步驟2

將在THF(30 mL)中之102-B (1.8 g, 7.4 mmol)、三苯膦(4.3 g, 16.2 mmol)和酞醯亞胺(1.8 g, 12.2 mmol)裝入100-mL rbf。然後將反應混合物冷卻至0°C並攪拌。將DIAD(3.2 mL, 16.2 mmol)慢慢加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮之後，藉由使用己烷類-EA作為溶析液之Combi Flash(80 g管柱，所使用之筒)純化殘餘物以提供102-C。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：371。

步驟3

將胼單水合物(1.7 mL)加至102-C (2.5 g, 6.8 mmol)在EtOH (50 mL)中的溶液。將反應混合物加熱至70°C且攪拌3小時。過濾除去固體之後，將濾液濃縮以提供102-D。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：241。

步驟4

將在乙醇(30 mL)中之102-D (1.6 g, 6.7 mmol)和102-E (2.3 g, 6.7 mmol)裝入100-mL rbf。將在水(30 mL)中之碳酸氫鈉(1.2 g, 1.4 mmol)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用EA (200 mL)稀釋及用水(2 x)洗滌。將水性部分用EA (1 x)萃取，且將有機部分合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。將粗製 102-F在沒有進一步純化下使用於下個步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺發現值：569。

步驟5

將在4 N HCl/二噁烷(38 mL)中之102-F (3.7 g, 6.5 mmol)裝入100-mL rbf。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮之後，獲得3.2 g中間物。將中間物和DBU(5.1 g, 33.8 mmol)溶解於甲苯(100 mL)中。將反應混合物加熱至110°C且攪拌1小時。濃縮之後，藉由使用己烷類-EA作為溶析液之Combi Flash(80 g管柱，所使用之筒)純化殘餘物以提供102-G。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值：423。

步驟6

將在THF (2 mL)和MeOH (2 mL)中之102-G (0.3 g, 0.72 mmol)裝入100-mL rbf。將1N KOH (2.1 mL)加至反應混合物。然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由添加1N HCl (2.1 mL)將反應混合物酸化。濃縮之後，將殘餘物與甲苯(3x)一起共蒸發。將粗製酸(0.72 mmol)、2, 4, 6-三氟苯甲胺(0.23 g, 1.44 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)(0.47 g, 3.6 mmol)和HATU(0.55 g, 1.44 mmol)溶解在DCM(20 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EA (100 mL)稀釋及用飽和NaHCO₃(2x)、飽和NH₄Cl(2x)洗滌並經過Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用己烷-EtOAc純化該粗製物以提供102-H。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺發現值：538。

步驟7

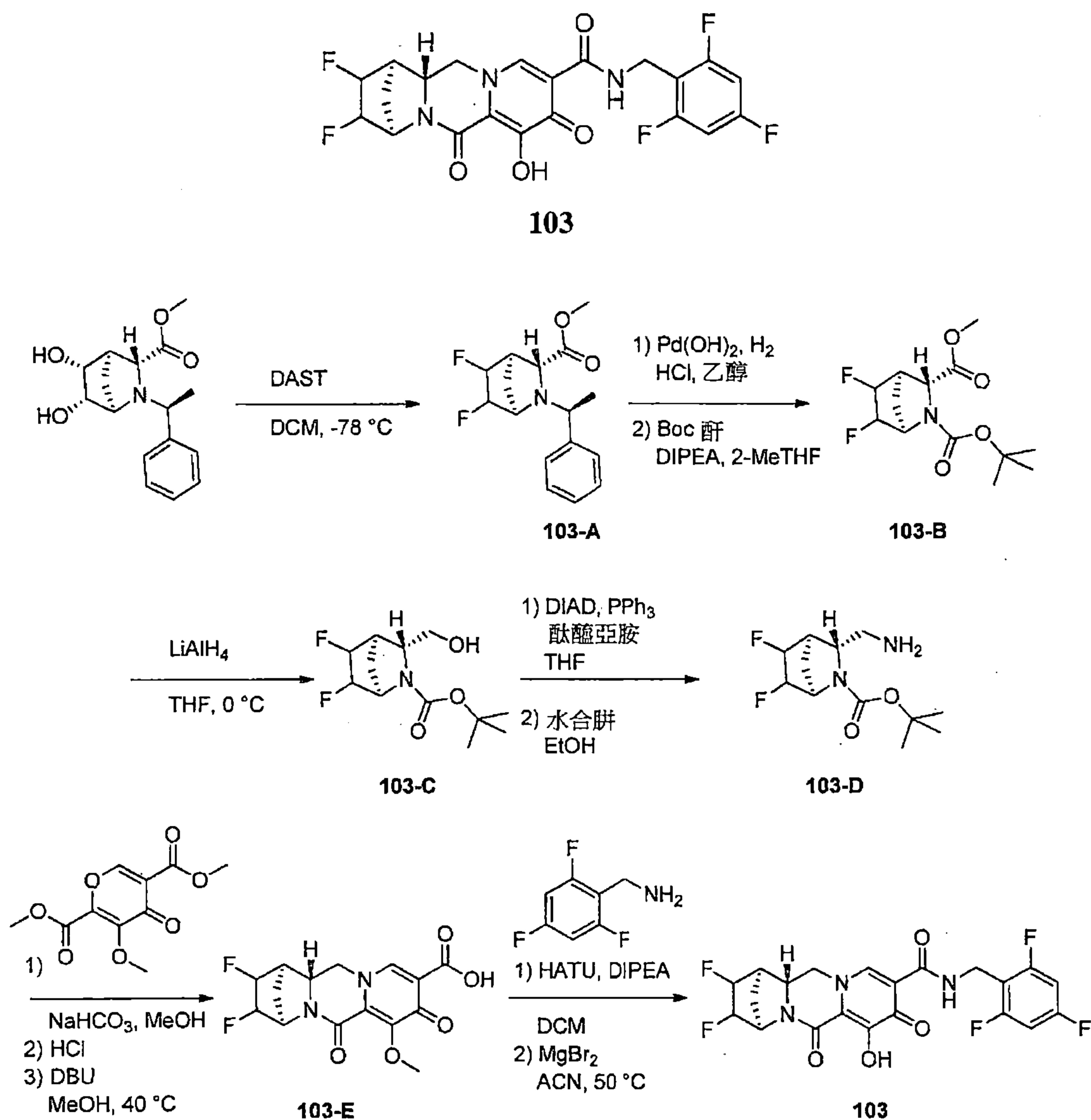
將在TFA(5 mL)中之102-H(0.36 g, 0.67 mmol)裝入50-mL rbf。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。濃縮之後，藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc-MeOH純化該粗製物以提供化合物102。¹H-NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ 12.13 (s, 1H), 10.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H),

6.64 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.89 - 4.41 (m, 3H), 4.22 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.1, 4.1 Hz, 1H), 2.45 - 1.60 (m, 9H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ - 109.26 (ddd, J = 15.1, 8.8, 6.3 Hz), -111.99 (t, J = 6.9 Hz)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : 發現值 : 448。

實例103

化合物103的製備

(1R,4R,12aR)-2,3-二氟-7-羥-6,8-二側氧-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a : 1',2'-d]吡啶-9-甲醯胺



步驟1

將5,6-二羥-2-((S)-1-苯基乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲酸(1R,3R,4R,5R,6S)-甲酯(2.0g, 6.9mmol)在DCM(27mL)中的溶液在乾冰/丙酮中浴冷卻至 -78°C 。經由塑尖吸管將DAST(2.18 ml, 16.48 mmol)加至此溶液。將溶液在 -78°C 下攪拌30分鐘，之後將其從該浴中取出，使慢慢地加熱至室溫，並在室溫下攪拌一小時。經由塑尖吸管將反應混合物慢慢加至飽和碳酸氫鈉(150mL)的攪拌溶液而將反應淬滅。將該等層分離及用二氯甲烷回萃取水層。將合併之有機層經過硫

酸鎂乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法(7-28%乙酸乙酯/己烷)純化粗製產物以提供 103-A。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.43-7.16 (m, 5H), 5.01-4.60 (m, 2H), 3.85 (q, J = 7.1, 6.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.76 (dq, J = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

步驟2和3

將 20% PdOH/C(1.14 g, 1.62 mmol) 加至 103-A(0.96 g, 3.24 mmol) 在乙醇(36.01 ml) 和 1.25M HCl-乙醇(4.09 ml) 中的溶液，將懸浮液在氬氛圍下攪拌 22 小時。經過矽藻土過濾之後，用 EtOH 洗滌濾餅，將濾液在真空下濃縮至乾以提供粗製去保護之產物，其假設為 3.24 mmol 用於下一步驟。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₈H₁₂F₂NO₂ 之 [M+H]⁺ 計算值 : 192.08 ; 發現值 : 192.110。

將 N,N-二異丙基乙胺(0.56 ml, 0 mol) 加至在 2-甲基四氫吡喃(32.43 ml) 中之粗製殘餘物(0.62 g, 3.24 mmol) 和二碳酸二-三級-丁酯(1.06 g, 4.86 mmol)。完成後，用水稀釋反應混合物，萃取於 EtOAc(2x) 中及將有機部分用水洗滌，合併，乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。藉由矽石管柱層析法(0-55% EtOAc/己烷類) 純化殘餘物以提供 103-B。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.14 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.24 - 1.98 (m, 2H), 1.47 (s, 5H), 1.38 (s, 5H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₃H₂₀F₂NO₄ 之 [M+H]⁺ 計算值 : 292.13 ; 發現值 : 291.75。

步驟4

於添加在 THF(4.65 ml) 中之 1.0 M LiBH₄ 時，在冰浴中攪拌 103-B

(0.68 g, 2.33 mmol)在THF(15 mL)中的溶液並將所得混合物在0°C下攪拌30分鐘，此時藉由TLC顯示為完全。將反應混合物小心用水(0.3 mL)，然後用NaOH(~15%，3.5M，0.3 mL)，接著最後用另外水(0.9 mL)處理。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，和過濾所形成之ppt，用乙醚洗滌和濃縮上清液以提供103-C。¹H-NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.83 (s, 1H), 4.56 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.78 - 3.47 (m, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.36-2.18 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.48 (s, 9H)。

步驟5和6

將103-C (0.59 g, 2.25 mmol)、酞醯亞胺(0.53 g, 3.6 mmol)和三苯膦(1.3 g, 4.95 mmol)在THF(11 ml)中的混合物在冰浴中冷卻。添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.97 ml, 4.95 mmol)。然後將混合物加熱至室溫並攪拌14h和然後在真空中濃縮。將殘餘物溶解乙醚中，攪拌1 h，然後濾出固體並將濾液濃縮。藉由矽石管柱層析法(10-31-91% EtOAc/己烷類)純化殘餘物以提供經保護之胺基化合物(假設2.25mmol的產物)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₀H₂₃F₂N₂O₄之[M+H]⁺計算值：393.15；發現值：392.77。

將經保護之胺基化合物(0.88 g, 2.25 mmol)和水合肼(0.46 ml, 9.52 mmol)在乙醇(22 ml)中的溶液在60°C下攪拌2 h。將反應混合物在冰浴中冷卻，添加乙醚(10 ml)並將混合物攪拌30 min。濾出所形成之固體並將濾液在真空下濃縮至乾以產生103-D。¹H-NMR (400MHz，氯仿-d) δ 5.17 - 4.61 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.11 - 2.77 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H),

1.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) :
C₁₂H₂₀F₂N₂O₂之[M+H]⁺計算值：263.15；發現值：262.86。

步驟7、8和9

化合物103係以類似於化合物60的方式使用103-D代替41-E和使用(2,4,6-三氟苯基)甲胺代替(2,3-二氯苯基)甲胺製備。單一非鏡像異構物產生。氟的立體化學是未知的。¹H-NMR (400MHz, 氫仿-d) δ 8.08 (s, 1H), 6.46 - 6.27 (m, 2H), 4.95 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 54.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.28 (p, J = 1.9 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.91 (dd, J = 33.3, 15.2 Hz, 1H), 0.95 (s, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₁H₁₇F₅N₃O₄之[M+H]⁺計算值：470.11；發現值：.470.13。

抗病毒分析

實例104

於MT4細胞之抗病毒分析

關於使用MT-4細胞進行之抗病毒分析，在384-孔分析板的各孔中，將0.4 μL的189X測試濃度之於DMSO中的3倍連續稀釋化合物加至40 μL之生長培養基(RPMI 1640、10% FBS、1% 青黴素/鏈黴素、1% L-麩醯胺酸、1% HEPES)(10種濃度)，一式四份。

將1 mL等分試樣之2×10⁶ MT4細胞於37°C下以25μl (MT4)細胞生長培養基(模擬感染)或新鮮1：250稀釋之HIV-IIIb濃縮ABI儲液(對於MT4細胞為0.004m.o.i.)分別預感染1及3小時。將感染或未感染之細胞稀釋於細胞生長培養基中，再將35μl的2000個(MT4)細胞加至分析板之各孔中。

然後將分析板於37°C 培養箱中培養。培養5天之後，將25 μ l的2X濃縮之CellTiter-Glo™ 試劑(型錄# G7573，Promega Biosciences, Inc., Madison, WI)加至分析板之各孔中。細胞溶解係藉在室溫下培養2-3分鐘進行，然後使用 Envision 讀數器(PerkinElmer)讀取化學發光。

如下表1所述，在此分析中本發明化合物證明抗病毒活性。因此，本發明化合物可用於治療HIV病毒之增生、治療AIDS或延緩AIDS或ARC症狀發作。

表 1

化合物編號	在MT 4中之nM	
	EC ₅₀	CC ₅₀
1	2.6	5819
2	2.2	3111
3	2.0	38446
4	14.8	45769
5	8.1	10452
6	5.3	53192
7	3.5	15610
8	2.5	13948
9	5.1	13451
10	6.1	3670
11	4.9	10274
12	5.9	3337
13	46.0	12666
14	65.5	4939
15	2.2	16268
16	1.5	13633
17	5.9	6613
18	4.1	10263
19	2.8	38690
20	3.3	27990
21	38.3	13010
22	64.3	4433
23	2.3	13444
24	6.1	12074
25	26.2	5233
26	10.3	8836
27	4.4	8751
28	15.6	18687

化合物編號	在MT 4中之nM	
	EC ₅₀	CC ₅₀
29	13.9	9446
30	4.0	6828
31	9.0	4525
32	14.0	4684
33	43.5	3971
34	422.1	3585
35	157.0	15546
36	7.6	11424
37	10.2	19486
38	1.7	10223
39	3.6	12174
40	2.4	9560
41	2.1	15675
42	2.5	3544
43	6.9	10321
44	2.3	9869
45	2.4	15765
46	2.6	19295
47	1.9	11301
48	2.7	13967
49	33.3	52219
50/51 (外消旋混合物)	1.9	37173
52	15.0	12943
53	14.3	3347
54	15.6	3236
55	1.5	11100
56	3.1	17238

化合物編號	在MT 4中之nM	
	EC ₅₀	CC ₅₀
57	2.3	11751
58	1.5	7694
59	3.1	22200
60	2.1	3308
61	1.8	25881
62	9.2	3492
63	2.5	3164
64	3.5	3332
65	2.4	2508
66	9.4	11848
67	10.7	2981
68	2.7	4175
69	1.9	4767
70	5.1	8413
71	2.6	4660
72	4.3	6255
73	1.8	9194
74	29.3	4340
75	2.8	5292
76	17.8	34581
77	5.6	10145
78	5.6	3198
79	3.4	12092
80	4.6	5045
81	1.9	12298
82	2.9	30434
83	1.9	27501
84	2.9	9727

化合物編號	在MT 4中之 μM	
	EC_{50}	CC_{50}
85	2.0	10378
86	2.3	22405
88	2.9	3230
89	8.4	4629
90	5.7	8086
91	5.0	7183
92	18.6	4553
93	2.2	6158
94	11.5	51173
96	2.6	26586
97	2.1	17341
98	2.4	17947
99	2.0	8475
100	2.2	11580
101	2.1	11585
102	2.3	12042
103	10.3	35127

實例105

人PXR活化分析

螢光素酶報導基因分析。將穩定轉化的腫瘤細胞株(DPX2)接種於96孔微量滴定板。DPX2細胞包含人類PXR基因(NR1I2)和連接到兩個在人CYP3A4基因中確定之啟動子(即XREM和PXRE)。將細胞用6種濃度的各化合物(0.15 ~ 50 μM)處理，並培養24小時。測定活細胞的數目並評估報導基因活性。陽性對照組：6種濃度(0.1~20 μM)之利福平(Rifampicin)。相對於藉由10或20 μM RIF之最大倍數誘導之 $\%E_{\text{max}}$ 為根據下列公式的測試化合物之計算值，其調整用於DMSO背景： $\%E_{\text{max}}$

第 240 頁(發明說明書)

= (倍數誘導-1)/(藉由RIF-1之最大倍數誘導)×100%。

表 2

化合物編號	於15 μ M之 %E _{max}
2	4.5
3	7.5
4	3
5	32
6	0
7	6
8	7
9	7
10	19
15	20
16	17
17	7
18	4
19	2
20	2
23	45
28	6
29	3
32	14
33	17
36	3
37	2
38	7
39	6

化合物編號	於15 μ M之 % E _{max}
40	0
41	11.5
42	21
43	18
44	4
45	19
46	34
47	11
48	5
54	2
55	24
56	3
57	3
58	1
59	4
60	3
61	1
63	13
64	8
66	0
67	0
68	6
69	5
70	10
71	3
72	4
73	7
75	0

化合物編號	於15 μ M之 % E _{max}
77	11
79	0
80	2
81	1
82	1
83	1
84	21
85	77
86	30
88	27
89	5
90	11
91	3
92	3
93	9
96	11
97	9
98	0
99	17
100	45
102	123
103	0

實例106

OCT2抑制分析

在從 0.014 μ M 到 10 μ M 之 7 種濃縮度的野生型和 OCT2 轉化 MDCKII 細胞中進行模型基質 (substrate) ¹⁴C - 四乙銨 (TEA) 被測試化合物的 OCT2 介導的攝取之劑量依賴性抑制的研究。

將MDCKII細胞在設定於37°C、90%濕度和5% CO₂之培養箱中維持於具有1% Pen/Strep、10%胎牛血清和0.25 mg/mL潮黴素(hygromycin) B之基本培養基(MEM)中。分析前24小時，將含有5 mM丁酸鈉之培養基加至在燒瓶中之MDCKII細胞，並使細胞生長至80-90%匯合。在分析當天，使細胞胰蛋白酶化並再懸浮於克氏-漢氏(Krebs-Henseleit)緩衝液(KHB)中，pH 7.4，於5×10⁶百萬細胞/mL。在添加測試化合物或基質(substrate)之前將細胞分析板中預培養15分鐘。

將測試化合物連續稀釋於DMSO中，然後攪入(2μL)至0.4 mL含有野生型或OCT2轉染的細胞之KHB緩衝液中，並培養10分鐘。加入0.1 mL的在KHB緩衝液中之100μM ¹⁴C-TEA (混合後20μM 最終濃縮)開始分析。TEA的濃度是係根據K_m。培養10分鐘後，添加0.5毫升冰冷卻的1×PBS緩衝液中將分析混合物用淬滅。然後將樣品在1000 rpm下離心5分鐘，移除上清液。用冰冷的PBS重複洗滌步驟4次，中。最後，用0.2N的NaOH將細胞團塊溶解，並在室溫下放置至少30分鐘以確保完全溶解。然後在液體閃爍計數器上計算樣品且dpm計數用於執行以下計算。%抑制計算如下： $\%抑制 = [1 - \{ [OCT2]_i - [WT]_{ni} \} / \{ [OCT2]_{ni} - [WT]_{ni} \}] * 100$ ，其中，分別地，[OCT2]_i表示OCT2細胞在測試化合物存在下之dpm計數，[OCT2]_{ni}表示OCT2細胞在測試化合物不存在下之dpm計數，和[WT]_{ni}表示野生型細胞在測試化合物不存在下之dpm計數。

表 3

化合物編號	IC ₅₀ (nM)
2	240
3	250
5	2230
11	10000
13	610
36	10000
39	358
40	204
41	2823
42	487
45	137
47	6200
48	4909
55	476
63	42
64	94
77	3830
82	10000
83	10000
96	1357
98	3726
99	1506
100	450

表1、2和3中的數據表示各化合物之各分析的隨時間之平均。對於某些化合物，在該計劃生命週期中已進行多個實驗。因此，表1、2和3中所報告的數據包括報優先權文件中的數據，以及來自此期間所運行之分析的數據。

實例107

靜脈或口服投藥於米格魯犬後之藥物動力學分析

在各種測試化合物靜脈或口服投藥於米格魯犬後進行藥物動力學分析。

關於靜脈投藥化合物的藥物動力學分析，測試化合物調配在5%乙醇、55% PEG 300和40%水中於0.1 mg/mL用於IV輸注。關於口服投藥化合物的藥物動力學分析，測試化合物係調配成在0.1% Tween 20(在去離子水中之0.5% HPMC LV100於1 mg/kg)中之水性懸浮液。

各給藥組包括3隻雄性天真純種米格魯犬。在給藥時，動物稱重介於10至13 kg之間。劑量投藥前和給藥後長達4小時將動物禁食過夜。關於靜脈內給藥的研究，將測試品以靜脈內輸注30分鐘投藥於動物。根據各動物之體重調整輸注速率以供給0.5毫克/公斤的劑量。關於口服的研究，根據各動物之體重投藥測試品以供給1 mg/kg之劑量。

關於靜脈投藥化合物之藥物動力學分析，在給藥後0、0.250、0.483、0.583、0.750、1.00、1.50、2.00、4.00、8.00、12.0和24.0小時從各動物取得連續靜脈血液樣品(各約1 mL)。將血液樣品收集到含EDTA-K2作為抗凝血劑且立即置於濕冰上直至針對血漿進行離心。使用LC/MS/MS方法量測血漿中之測試化合物的濃度。將100 μ L之各血漿樣品的等分試樣加至乾淨96孔板，並添加400 μ L的冷乙腈/內標準溶液(ACN)/(ISTD)。蛋白質沉澱之後，將110 μ L之上清液的等分試樣轉移至乾淨96-孔板並用300 μ L之水稀釋。將25 μ L之上述溶液的等分試樣注入至利用Hypersil Gold C₁₈ HPLC管柱(50 \times 3.0 mm, 5 μ m；

Thermo-Hypersil Part # 25105-053030) 的 TSQ Quantum Ultra LC/MS/MS系統。Agilent 1200系列二元泵(P/N G1312A Bin Pump)係用於溶析和分離，以及HTS Pal自動取樣器(LEAP Technologies, Carrboro, NC)係用於樣品注射。在選擇性反應監測模式(Thermo Finnigan, San Jose, CA)中利用TSQ量子超三重四極質譜儀。使用兩個流動相進行液相層析：流動相A含有在2.5 mM甲酸銨水溶液中之1%乙腈，具有3.0之pH，及流動相B含有在10mM甲酸銨之90%乙腈，具有4.6之pH。非房室藥物動力學分析係在血漿濃度-時間數據上進行。所得數據示於表4的前三列。在表4中，CL係指清除率，其特徵化該藥物從血漿中去除的速率。藥物清除率越低，體內消除半衰期時間越長。 V_{ss} 係指分佈的穩態體積且指示藥物分佈於組織中有多好。 V_{ss} 越大，體內消除半衰期時間越長。MRT係平均滯留時間，其為分子存在於體內存之平均時間的測量。

關於口服投藥之藥物動力學分析，在給藥後0、0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0和24.0小時從各動物取得連續靜脈血液樣品(各約0.3mL)。以類似上述靜脈研究分析的方式採集、製備和分析血液樣品。非房室藥物動力學分析係在血漿濃度-時間數據上進行。所得數據示於表4中的最後三列。在表4中，F (%)是指口服生物可用度。 C_{max} 分別是指給藥後化合物的血漿峰濃度。AUC是指曲線下面積，其為血漿暴露於所示化合物的測量。

表 4

化合物 #	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	MRT (h)	F (%) 水性懸浮液	C _{max} (μM) 水性懸浮液	AUC (μM*h) 水性懸浮液
98	0.047	0.16	3.3	n/a	n/a	n/a
83	0.161	0.38	2.4	n/a	n/a	n/a
55	0.058	0.24	4.2	n/a	n/a	n/a
77	0.300	0.64	2.2	n/a	n/a	n/a
41	0.015	0.11	7.5	10.7	2.4	16.3
42	0.020	0.15	7.1	28.0	4.5	28.6
47	0.014	0.10	7.4	12.6	2.8	20.4
8	0.498	0.87	1.8	n/a	n/a	n/a
7	0.510	1.20	2.3	n/a	n/a	n/a
3	0.047	0.23	4.9	18.7	1.2	9.2
2	0.030	0.20	6.5	40.7	7.8	66.1

在本說明書中提到的所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案和非專利出版物以引用方式併入本文中，在其全部的範圍內與本說明不抵觸。

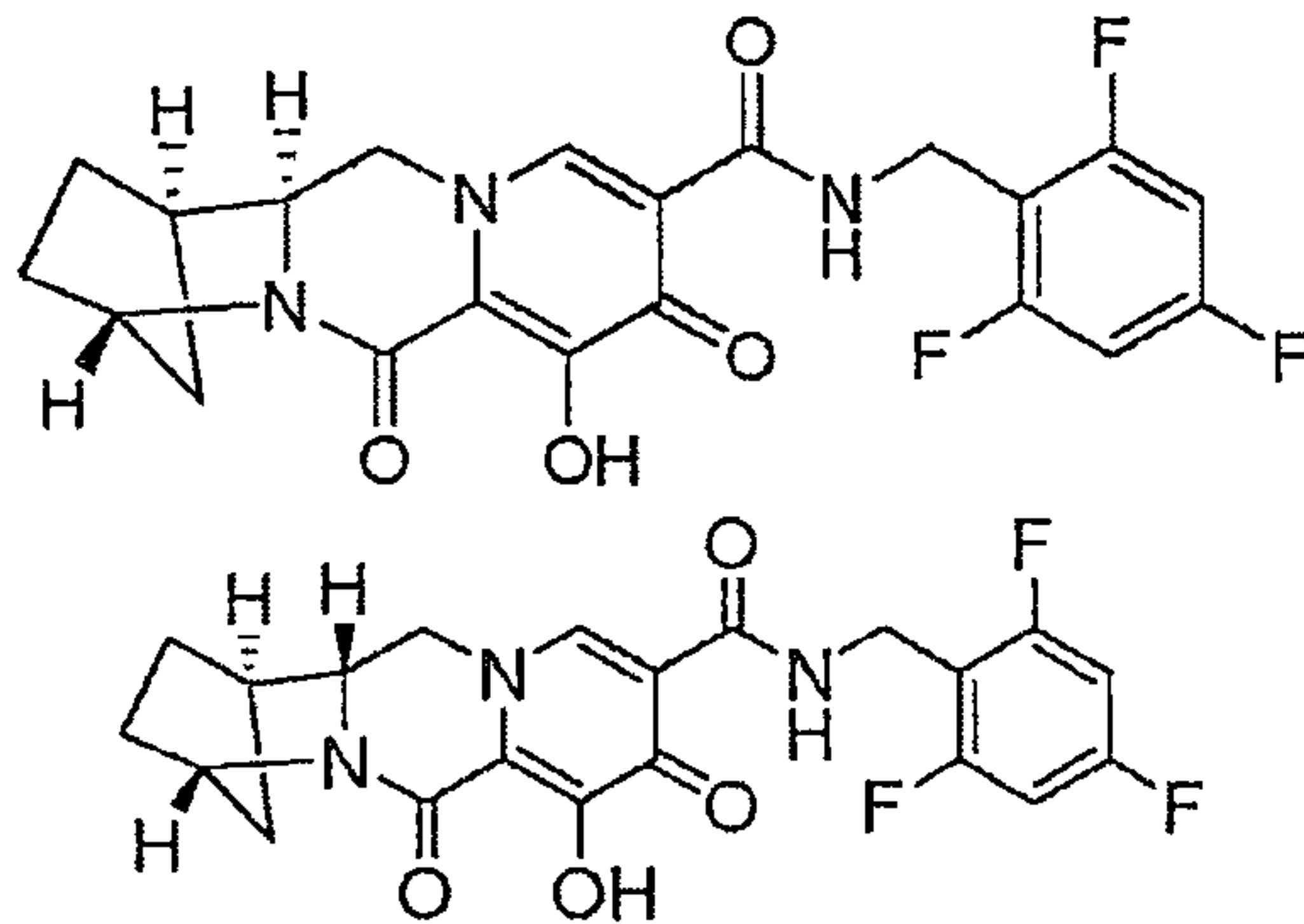
從前述應瞭解的是：雖然本發明的特定具體實例為了說明目的已經在本文中描述，但可在不脫離本發明的精神和範圍下進行各種修改。因此，本發明並不局限於所附申請專利範圍。

公告本

【發明申請專利範圍】

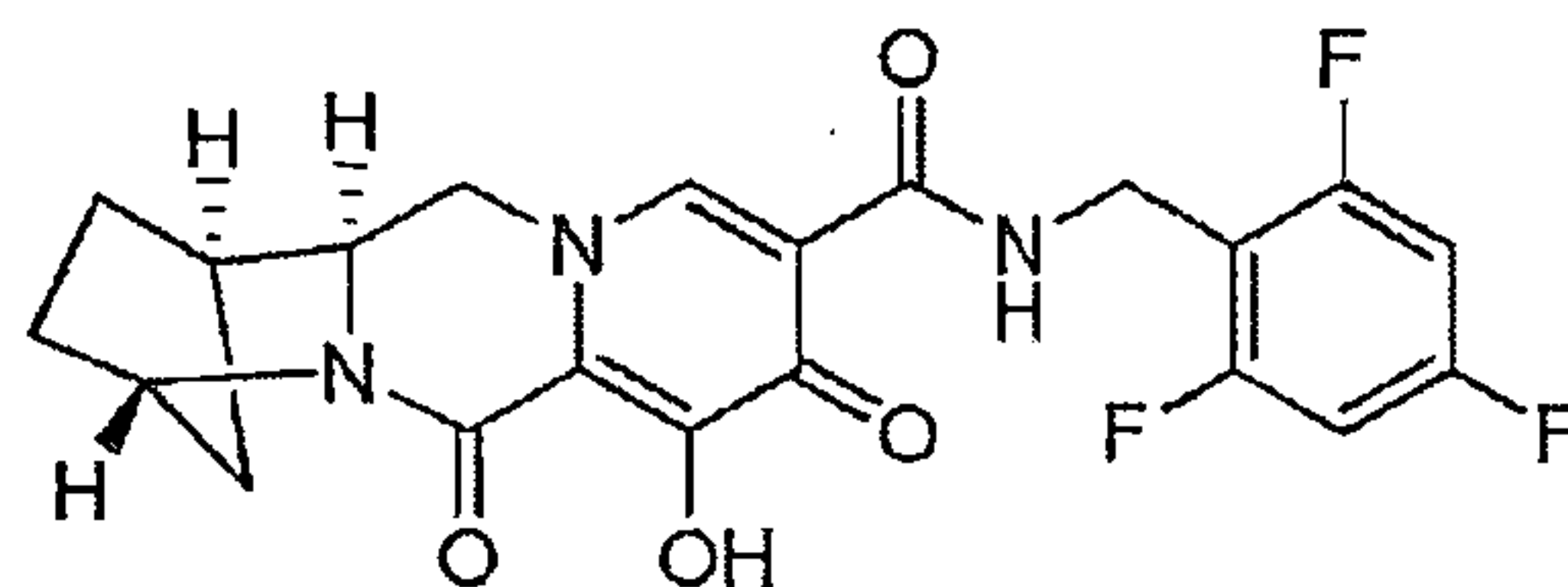
【第1項】

一種化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中該化合物具有以下結構之一：



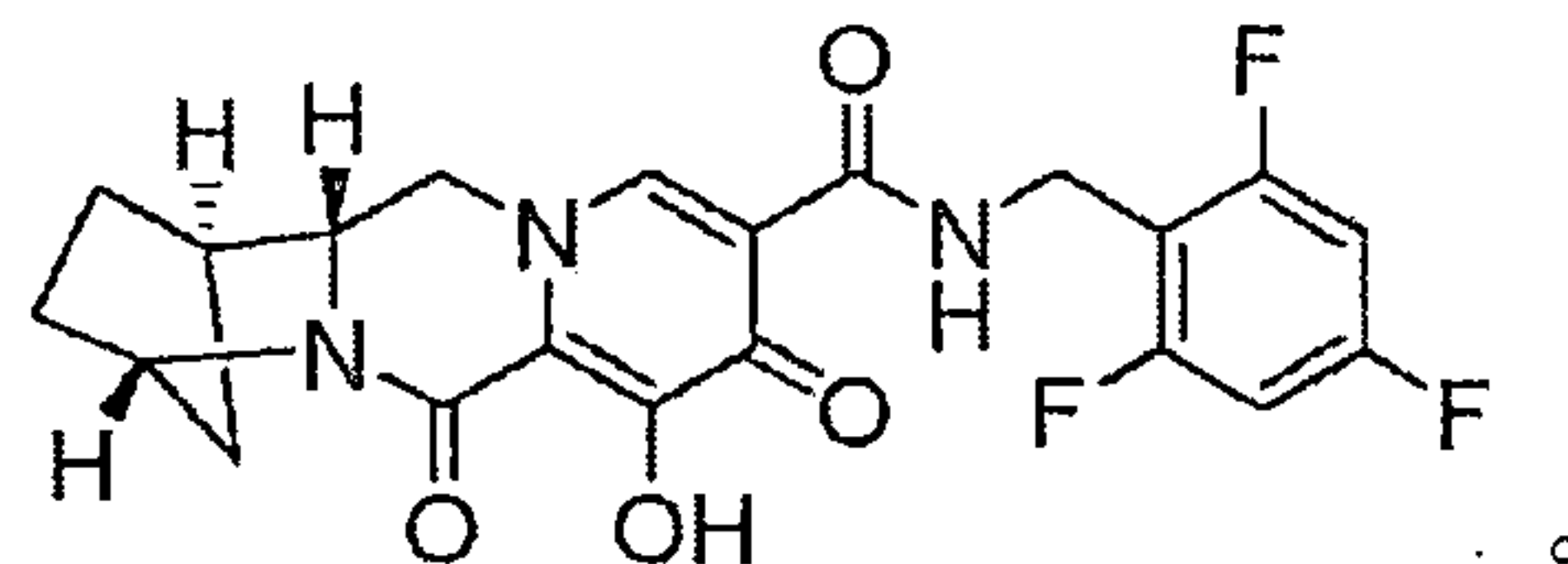
【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中該化合物具有以下結構：



【第3項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中該化合物具有以下結構：



【第4項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【第5項】

如請求項4之醫藥組合物，其進一步包含一或多種另外的治療劑。

【第6項】

如請求項4之醫藥組合物，其進一步包含：

- (a) 一種另外的治療劑；
- (b) 兩種另外的治療劑；
- (c) 三種另外的治療劑；或
- (d) 四種另外的治療劑。

【第7項】

如請求項5或6之醫藥組合物，其中該另外的治療劑為抗HIV劑。

【第8項】

如請求項5或6之醫藥組合物，其中該另外的治療劑係選自由下列所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、殼體聚合抑制劑、藥物動力增強劑、其他用於治療HIV之藥物、及其組合。

【第9項】

如請求項5或6之醫藥組合物，其中該另外的治療劑係選自由下列所組成之群組：反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、及其組合。

【第10項】

如請求項5或6之醫藥組合物，其中該另外的治療劑係選自由下列所組成之群組：齊多夫定(zidovudine)、恩曲他濱(emtricitabine)、去羥肌苷(didanosine)、司他夫定(stavudine)、扎西他濱(zalcitabine)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、胺多索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、阿洛夫定(alovudine)、MIV-210、±-FTC、D-d4FC、氮磷(phosphazide)、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、阿立他濱(apricitabine, AVX754)、KP-1461、GS-9131 (Gilead Sciences)及磷夫定酯(fosalvudine tidoxil, 從前為HDP 99.0003)、替諾福韋(tenofovir)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、富馬酸替諾福韋艾拉酚胺酯(tenofovir alafenamide fumarate, Gilead Sciences)、GS-7340 (Gilead Sciences)、GS-9148 (Gilead Sciences)、阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、CMX-001 (Chimerix)、及CMX-157 (Chimerix)。

【第11項】

如請求項5或6之醫藥組合物，其中該另外的治療劑係選自由下列所組成之群組：拉米夫定(lamivudine)、恩曲他濱(emtricitabine)、阿巴卡韋(abacavir)、替諾福韋(tenofovir)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、富馬酸替諾福韋艾拉酚胺酯(tenofovir alafenamide fumarate)、及GS-7340。

【第12項】

一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治療感染或具有感染風險之人的HIV感染之藥物。

【第13項】

一種如請求項4至11中任一項之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於治療感染或具有感染風險之人的HIV感染之藥物。

【第14項】

一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於抑制HIV整合酶活性之藥物。

【第15項】

一種如請求項4至11中任一項之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於抑制HIV整合酶活性之藥物。

【第16項】

如請求項12至15中任一項之用途，其中該藥物係用於注射給予感染或具有感染風險之人。