

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年5月5日 (05.05.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/089562 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/00 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/127270

(22) 国际申请日: 2021年10月29日 (29.10.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011196367.7 2020年10月30日 (30.10.2020) CN
202110018293.6 2021年1月7日 (07.01.2021) CN

(71) 申请人: 上海拓界生物医药科技有限公司(TUOJIE BIOTECH (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢103室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 王亚娟(WANG, Yajuan); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢103室, Shanghai 201203 (CN)。 黄晓星(HUANG, Xiaoxing); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢103室, Shanghai 201203 (CN)。 刘彪(LIU, Biao); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢103室, Shanghai 201203 (CN)。 祝伟(ZHU, Wei); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢103室, Shanghai 201203 (CN)。 李正涛(LI, Zhengtao); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢103室, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,

LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: USE OF INHIBITING GENETICALLY DEFECTIVE HIV VIRUS

(54) 发明名称: 抑制基因缺陷的HIV病毒的用途

(57) Abstract: The present invention relates to the use of inhibiting genetically defective HIV virus. In particular, provided are an active agent for inhibiting genetically defective HIV virus such as N155H and the use of the active agent for preparing a medicament for treating diseases caused by genetically defective HIV virus such as N155H.

(57) 摘要: 涉及抑制基因缺陷的HIV病毒的用途。具体而言, 提供了用于抑制诸如N155H等基因缺陷的HIV病毒的活性剂, 以及该活性剂用于制备治疗选自N155H等基因缺陷的HIV病毒导致的疾病的药物。



WO 2022/089562 A1

抑制基因缺陷的 HIV 病毒的用途

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种抑制基因缺陷的 HIV 病毒的用途。

背景技术

HIV 逆转录病毒是复杂性疾病的病原体，其逐步破坏免疫系统。逆转录病毒复制的特点包括病毒基因组逆转录到前病毒 DNA 中以及其整合到宿主细胞基因组中。其中，前病毒基因组整合到宿主细胞基因组中需要整合酶的作用，其以至少三个或四个步骤进行此过程。步骤一涉及将病毒基因组装配到稳定的核蛋白复合物中，步骤二涉及加工来自基因组的 3' 末端的两个核苷酸以产生具有自由 3'OH 残基的交错末端，以及步骤三涉及将这些末端转移到宿主细胞基因组中，最后宿主基因组中插入位点的间隙充填和修复。

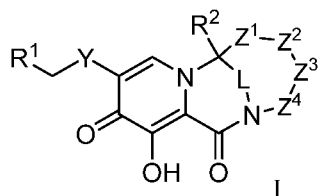
目前，可以用在市场上的许多抑制剂来治疗 HIV 感染，其中上述抑制剂靶向逆转录酶、蛋白酶，或进入细胞。已知用这些药物或这些药物的组合来治疗 HIV 感染可以有效治疗 AIDS 和类似疾病。目前的抑制剂的缺点包括耐药性和许多副作用的快速出现和发生率增加。

已知在野生型病毒整合酶中的某些突变会赋予对已知整合抑制剂的抗性。例如，在整合酶中包含 Q148H/G140S 双突变以及在整合酶中包含 N155H/E92Q 双突变的病毒变体为代表的患者中，雷特格韦(Raltegravir)或 MK-0518 治疗无效（参见 WO2010000032）。这导致患者的 HIV 感染治疗策略复杂，而且 HIV 感染患者可能因患有其他病症而需要接受其他药物治疗，药物的相互作用会导致抗逆转录病毒治疗的评价标准失效。需要开发更为有效的、降低药物相互作用的抗逆转录病毒的方法。

WO2020197991 和 WO2020221294 描述了一类 HIV 整合酶抑制剂化合物，本公开发明人发现这些子类化合物在整合酶包含突变位点的病毒病体表现出优异的耐药性能，预期可用于对某些药物产生耐药的患者的治疗，进一步改善或提高 HIV 患者生存质量。

发明内容

本公开 (The disclosure) 提供了式 I 所示化合物或其可药用盐在制备用于治疗或者预防 HIV 病毒感染的药物中的用途，所述 HIV 病毒包括 N155H、E92Q、G140S、Q148H、Y143H、Y143C 中的一种或多种基因中具有缺陷，



其中, R^1 选自氢或 C_{6-10} 芳基, 所述芳基任选被一个或多个 R^{A1} 所取代, R^{A1} 选自氡、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基, 所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

R^2 选自氢、氡、卤素或烷基, 所述烷基任选被一个或多个硝基、腈基、羟基或卤素所取代;

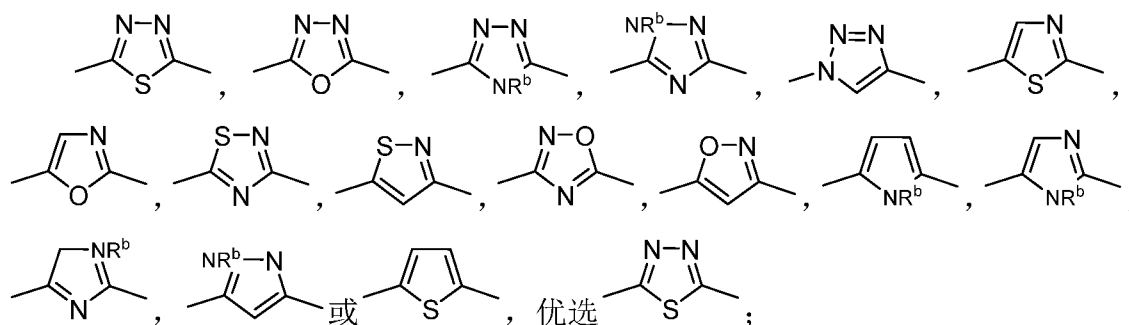
L 选自 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-N(R^a)-$;

Z^3 选自键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$;

Z^2 选自键或 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$ 、 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_n-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$ 、 $-OCR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-C(O)-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-SO_n-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-C(O)O-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-OC(O)O-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-(O)NH-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-NHC(O)-CR^{5a}R^{5b}-$;

Z^1 选自键或 $-CR^{8a}R^{8b}-$;

Y 选自 $-C(O)NH-$ 或五元至六元杂环, 所述五元至六元杂环选自



Z^4 选自 $-CR^{9a}R^{9b}-$ 、 $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$ 或 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立选自氢、氡、卤素或 C_{1-6} 烷基;

或者, R^{3a} 和 R^{3b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A2} 所取代, R^{A2} 各自独立选自氡、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基, 所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立选自氢、氡、卤素或烷基, 所述烷基任选被一个或多个硝基、腈基、羟基或卤素所取代;

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氡、氢、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 SR' 、 $NR'(R'')$ 、 $OCOR'$ 、 $OCOR'(R'')$ 、 $COOR'$ 、 $CONR'(R'')$ 或 $OCONR'(R'')$, 所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

或者, R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基

或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A3} 所取代， R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素或烷基，所述烷基任选被一个或多个硝基、腈基、羟基或卤素所取代；

或者， R^{6a} 、 R^{6b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 10 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其任选被一个或多个 R^{A4} 所取代， R^{A4} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

R^7 选自氢、氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{8a} 、 R^{8b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{8b} 与 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 和 R^7 中任一个基团一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{8b} 和 R^2 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{8a} 和 R^{4a} 或 R^{8b} 和 R^{4b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{9a} 和 R^{9b} 或 R^{9c} 和 R^{9d} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A6} 所取代， R^{A6} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 中任一个与 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^7 中任一个一起

形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A6} 所取代， R^{A6} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{10a} 、 R^{10b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 10 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其任选被一个或多个 R^{A7} 所取代， R^{A7} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

R^b 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

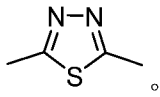
R' 或 R'' 独立地选自氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

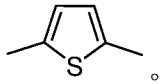
n 选自 0-2 之间整数，例如 1 或 2。

本公开中所述缺陷是所述基因中的突变、所述基因中的缺失或有缺陷的表达。

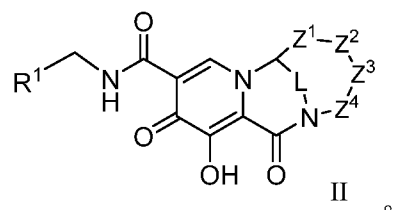
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^2 选自氢、氘、甲基、乙基或氟代甲基。在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^2 选自氢或甲基，更优氢。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Y 选自 $-C(O)NH-$ 。

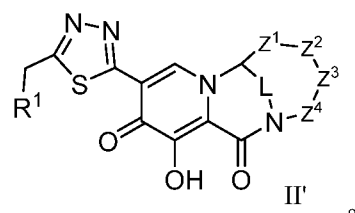
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Y 选自 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Y 选自 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为



在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为

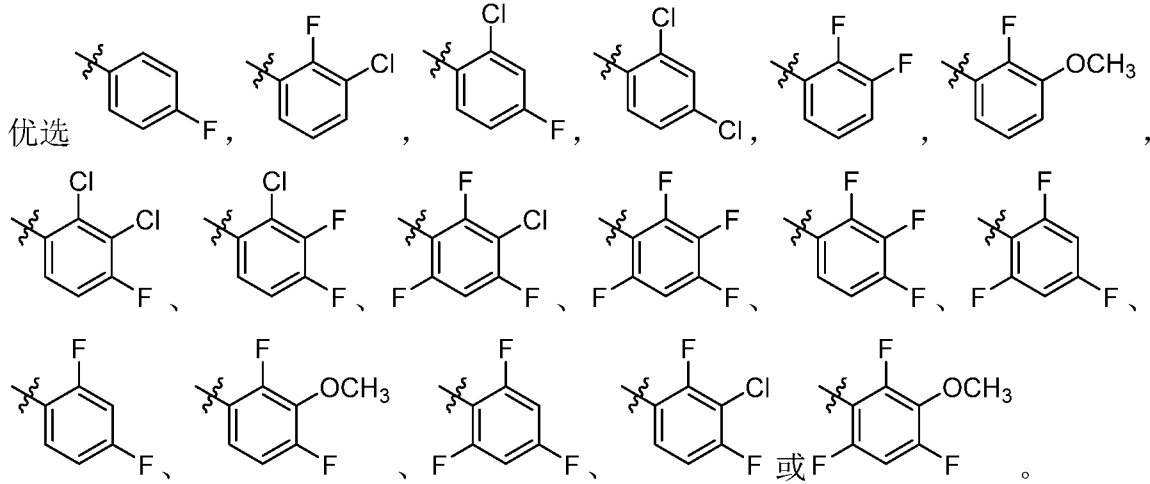


在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自苯基，所述苯基任选被一个或多个 R^{A1} 所取代， R^{A1} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。

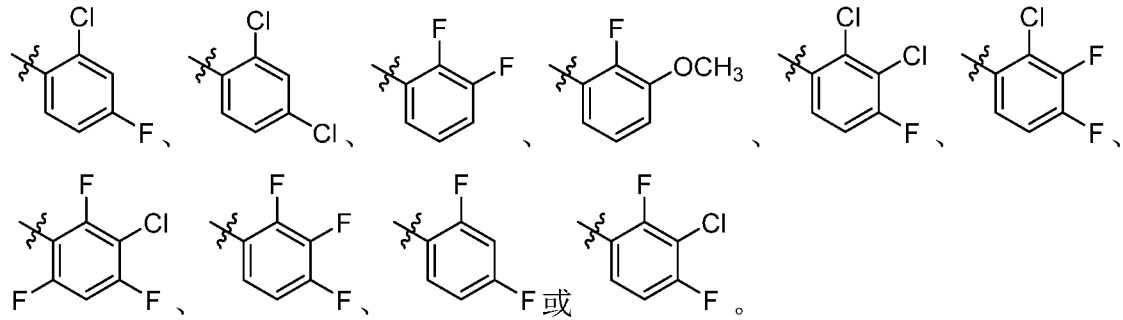
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自苯基，所述苯基任选被 1 至 4 个 R^{A1} 所取代， R^{A1} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、

卤代 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

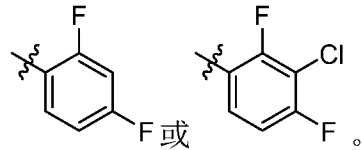
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R¹ 选自苯基，所述苯基任选被 1 至 4 个 R^{A1} 所取代，R^{A1} 各自独立选自卤素或 C₁₋₆ 烷氧基；进一步地，R¹



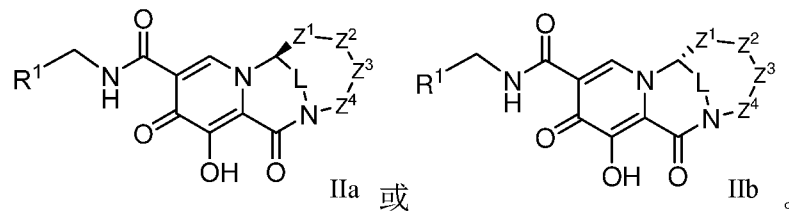
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R¹ 选自



在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R¹ 选自



在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为

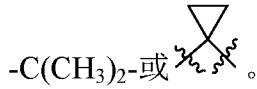


在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 L 选自 -CH₂-、-CH(CH₃)-、

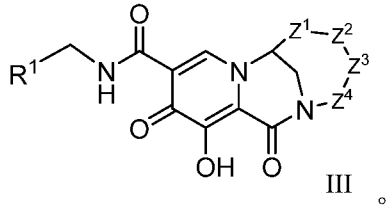
-C(O)-或-CH₂CH₂-。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 L 选自-CH₂-。

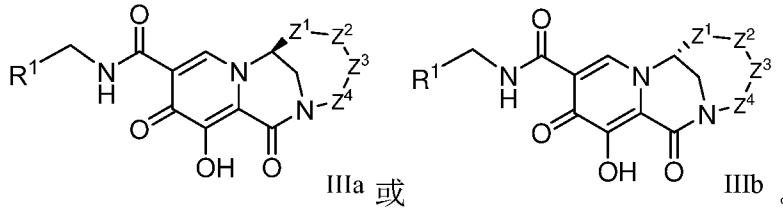
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 L 选自-CH₂-、-CH(CH₃)-、



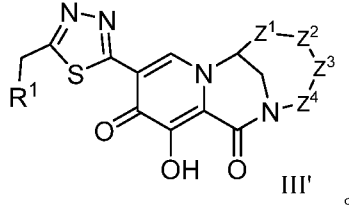
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为



在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为

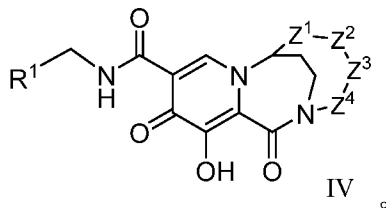


在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为

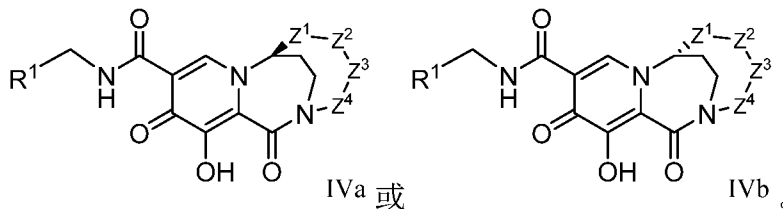


在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 L 选自-CH₂CH₂-。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为



在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为



在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z³ 选自键或-CR^{4a}R^{4b}-，

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立选自氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^3 选自键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$ ， R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立选自氢、氘、卤素或甲基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^3 选自键、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH(F)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-CF(CH_3)-$ ，优选键、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 或 $-CH(F)-$ 。

另一方面，在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$ 、 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_n-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-C(O)-CR^{5a}R^{5b}-$ ，

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

或者， R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A3} 所取代， R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

或者， R^{6a} 、 R^{6b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 10 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其任选被一个或多个 R^{A4} 所取代， R^{A4} 各自独立选自氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基；

R^7 选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

n 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$ 、 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_n-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-O-CR^{5a}R^{5b}-$ ，

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氢、氘、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基；

或者 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 与相邻碳原子一起形成 3 元环烷基，所述环烷基任选被一个或多个 R^{A3} 所取代， R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

或者， R^{6a} 、 R^{6b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 6 元杂环烷基或杂芳基，其任选被一个或多个 R^{A4} 所取代， R^{A4} 各自独立选自氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^7 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

n 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$ 、 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_n-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-O-CR^{5a}R^{5b}-$ ，

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氢、氘、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基；

或者 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成 5 元环烷基，所述环烷基任选被一个或多个 R^{A3} 所取代， R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

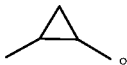
或者， R^{6a} 、 R^{6b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 6 元杂环烷基或杂芳基，其任选被一个或多个 R^{A4} 所取代， R^{A4} 选自氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^7 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

n 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$ 、 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_n-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-O-CR^{5a}R^{5b}-$ ， R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氢、氘、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基； R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基； R^7 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基； n 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2=CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-N(C(O)CH_3)-$ 、 $-N(SO_2CH_3)-$ 、 $-O-$ 、

$-OCH_2-$ 或 

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自键。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自 $-CR^{8a}R^{8b}-$ ， R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自 $-CR^{8a}R^{8b}-$ ， R^{8a} 、 R^{8b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自 $-CR^{8a}R^{8b}-$ ， R^{8a} 、 R^{8b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基，所述环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自 R^{8b} 和 R^2 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2F)-$ 、 $-C(CH_2F)(OH)-$ 、 $-C(CH_3)(OH)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)(OCH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(OCH_3)-$ 或 $-CF(CH_3)-$ ，优选 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-CF(CH_3)-$ 。

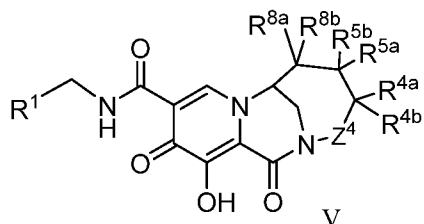
另一方面，在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^4 选自 $-CR^{9a}R^{9b}-$ 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^4 选自 $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$ 。

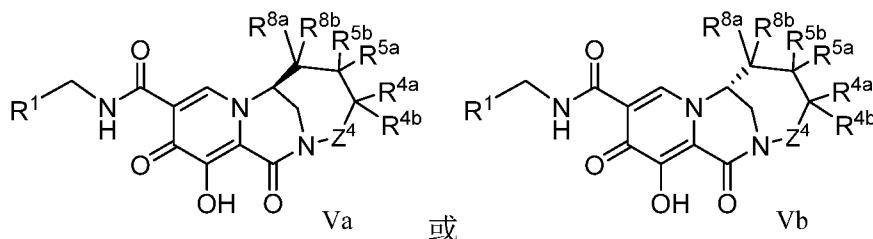
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、氟、甲基、乙基、-CHF₂ 或 -CH₂F。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为



在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为



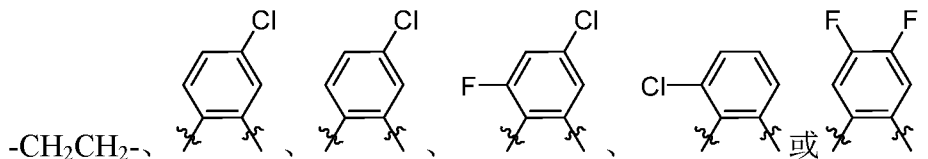
在一些实施方案中，式 Va 或 Vb 所示化合物或其可药用盐中 Z⁴ 选自 -CR^{9a}R^{9b}-。

在一些实施方案中，式 Va 或 Vb 所示化合物或其可药用盐中 Z⁴ 选自 -CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-。

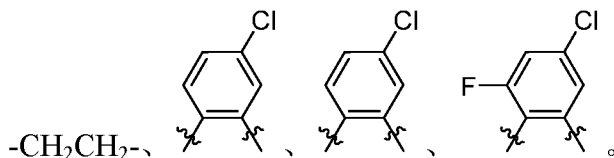
在一些实施方案中，式 Va 或 Vb 所示化合物或其可药用盐中 R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

在一些实施方案中，式 Va 或 Vb 所示化合物或其可药用盐中 R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、氟、甲基、乙基、-CHF₂ 或 -CH₂F。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z⁴ 选自 -CH₂-、-CH(CH₃)-、



在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z⁴ 选自 -CH₂-、-CH(CH₃)-、



在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z⁴ 选自 -CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂CH₂-。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^4 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$ 或 $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$ 。在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^4 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$ 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^4 选自 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_n-$ ， n 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^{5a} 、 R^{5b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 所取代， $\text{R}^{\text{A}3}$ 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^{4a} 、 R^{4b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 所取代， $\text{R}^{\text{A}3}$ 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^{8a} 、 R^{8b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 所取代， $\text{R}^{\text{A}3}$ 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

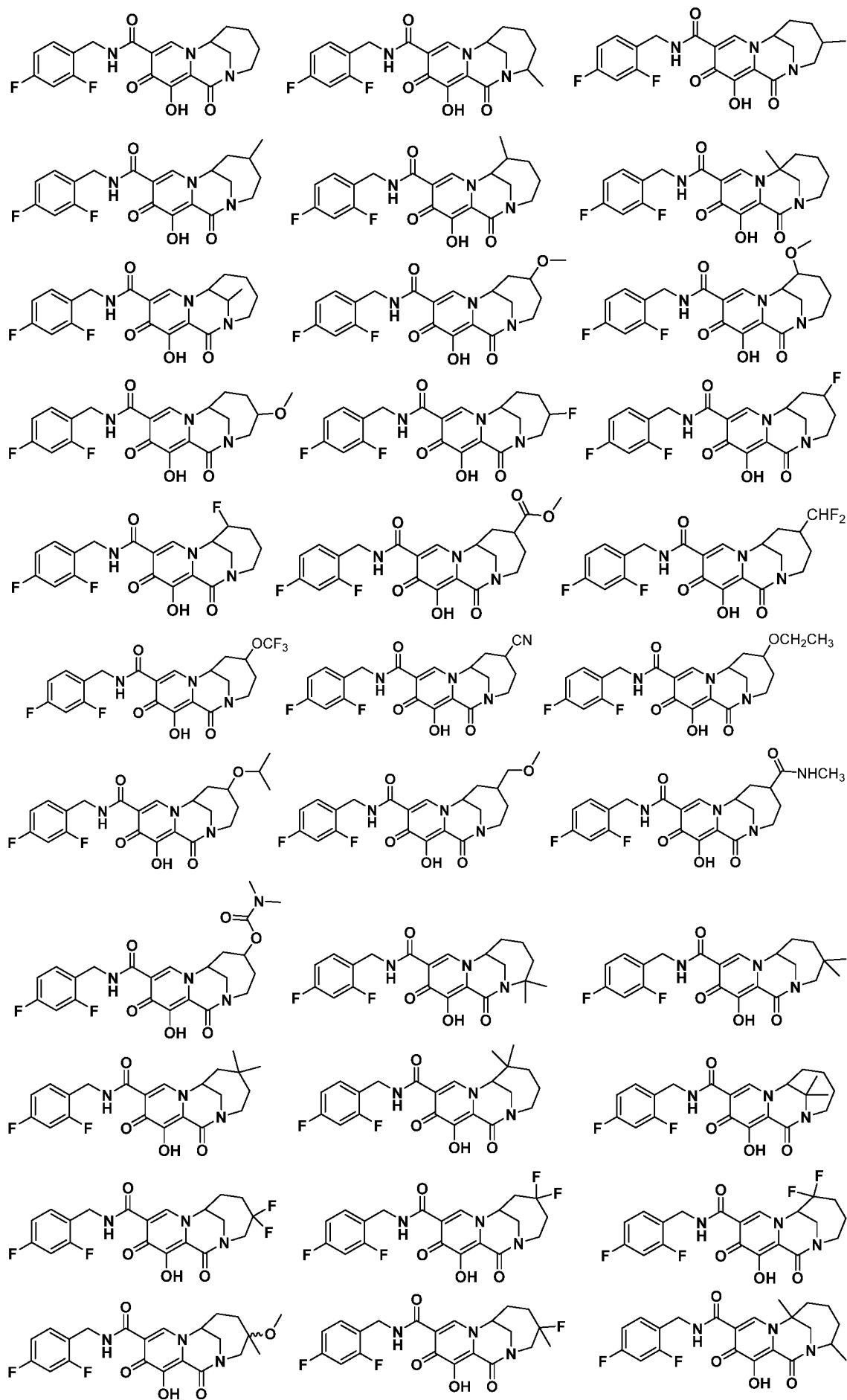
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ， R^{5a} 、 R^{5b} 各自选自 OCOC_{1-6} 烷基、 OCOOC_{1-6} 烷基、 COOC_{1-6} 烷基、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 或 OCONC_{1-6} 烷基 (C_{1-6} 烷基)，所述 C_{1-6} 烷基选自甲基、乙基或丙基。

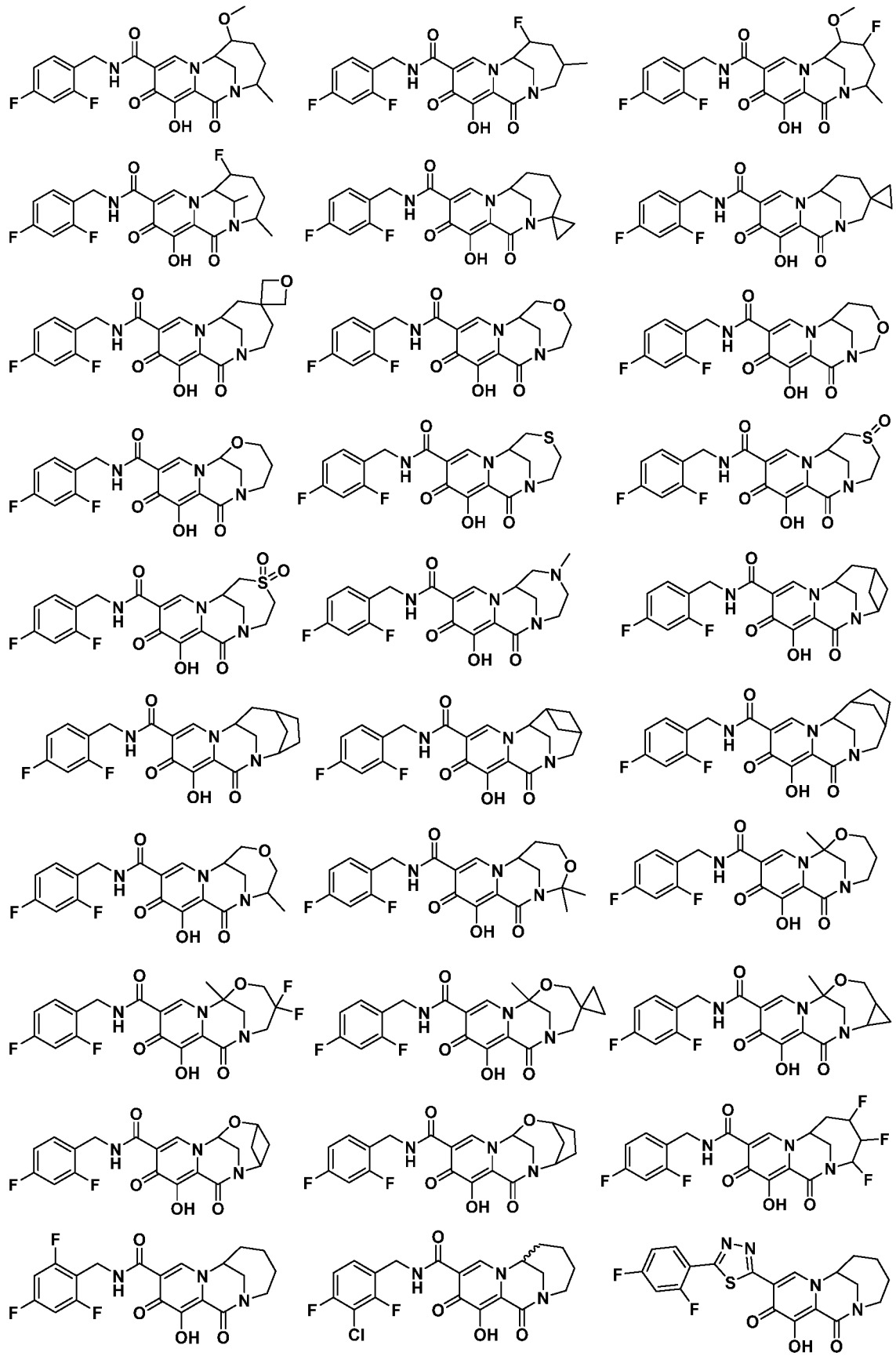
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自键， Z^2 选自 $-\text{OCR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ， Z^4 选自 $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$ ，其中 R^{5a} 与 R^{9a} 或 R^{5b} 与 R^{9b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基所取代。

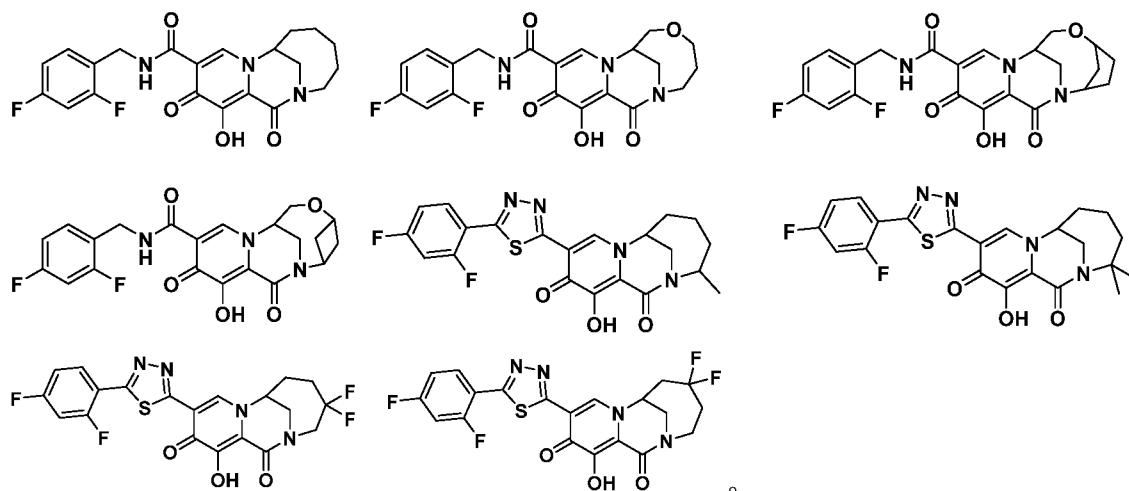
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自 $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$ ， Z^3 选自 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{8a} 和 R^{4a} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基，所述环烷基任选被 1 至 3 个氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_n-$ ， R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基， $n=0$ 、1 或 2。

在一些实施方案中，式 I 所示典型化合物或其可药用的盐包括但不限于：







在一些实施方案中，所述 HIV 病毒是对整合酶抑制剂具有抗性，所述整合酶抑制剂选自雷特格韦、埃替拉韦、比克替拉韦、多替拉韦、卡博特韦。在一些实施方案中，所述 HIV 病毒是对雷特格韦或埃替拉韦具有抗性。

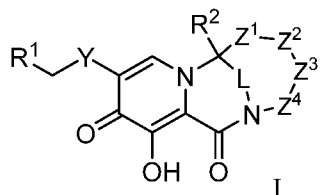
在一些实施方案中，所述 HIV 病毒是对卡博特韦具有抗性的病毒株，或者说，所述病毒株对整合酶抑制剂卡博特韦具有抗性。

在一些实施方案中，所述 HIV 病毒是对比克替拉韦或多替拉韦具有抗性的病毒株，或者说，所述病毒株对整合酶抑制剂比克替拉韦或多替拉韦具有抗性。在一些实施方案中，所述 HIV 病毒是对整合酶抑制剂具有抗性，所述整合酶抑制剂优选雷特格韦或埃替拉韦。

所述 HIV 病毒是对抗艾滋病药物具有抗性，所述抗艾滋病药物包括雷特格韦、埃替拉韦、比克替拉韦、多替拉韦、卡博特韦、Trizivir、Nevirapine、恩夫韦肽、艾博韦泰、达芦那韦、替拉那韦、福沙那韦、阿扎那韦、洛匹那韦、安普那韦、奈非那韦、茆地那韦、利托那韦、沙奎那韦、磷坦姆沙韦、齐多夫定、拉米夫定、阿巴卡韦、依非韦伦、司他夫定、扎西他滨、恩曲他滨、利匹韦林、多拉韦林。

在一些实施方案中，所述病毒是对整合酶抑制剂具有抗性的病毒株，所述病毒株包括 HIV 整合酶，所述 HIV 整合酶包括 Y143C 突变、E92Q/N155H 两重突变或者 G140S/Y143H/Q148H 三重突变。

本公开还提供了式 I 所示化合物或其可药用盐在制备用于抗艾滋病药物具有抗性的 HIV 病毒感染的药物中的用途，



其中， R^1 、 R^2 、 L 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Y 如前所定义。

在一些实施方案中，所述抗艾滋病药物选自整合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、非核苷类反转录酶抑制剂或核苷类反转录酶抑制剂。

在一些实施方案中，所述蛋白酶抑制包括但不限于达芦那韦、替拉那韦、福沙那韦、阿扎那韦、洛匹那韦、安普那韦、奈非那韦、茚地那韦、利托那韦、沙奎那韦。

在一些实施方案中，所述非核苷类反转录酶抑制剂或核苷类反转录酶抑制剂包括但不限于齐多夫定、拉米夫定、阿巴卡韦、依非韦伦、司他夫定、扎西他滨、恩曲他滨、利匹韦林、多拉韦林。

在一些实施方案中，所述整合酶抑制剂选自但不限于雷特格韦、埃替拉韦、比克替拉韦、多替拉韦、卡博特韦，优选雷特格韦或埃替拉韦。

在另一些实施方案中，所述抗艾滋病药物选自雷特格韦、埃替拉韦、比克替拉韦、多替拉韦、卡博特韦、Trizivir、Nevirapine、恩夫韦肽、艾博韦泰、达芦那韦、替拉那韦、福沙那韦、阿扎那韦、洛匹那韦、安普那韦、奈非那韦、茚地那韦、利托那韦、沙奎那韦、磷坦姆沙韦。

在一些实施方案中，所述抗艾滋病药物选自雷特格韦或埃替拉韦。

本公开还提供了式 I 所示化合物或其可药用盐在制备用于对整合酶抑制剂具有抗性的 HIV 病毒感染的药物中的用途。

本公开还提供了式 I 所示化合物或其可药用盐在制备用于对非核苷类反转录酶抑制剂或核苷类反转录酶抑制剂具有抗性的 HIV 病毒感染的药物中的用途。

本公开还提供了式 I 所示化合物或其可药用盐在制备用于对蛋白酶抑制剂具有抗性的 HIV 病毒感染的药物中的用途。

本公开所述 HIV 病毒感染包括 HIV-1 病毒感染。

另一方面，本公开中所述化合物可药用盐选自无机盐或有机盐。

另一方面，本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。

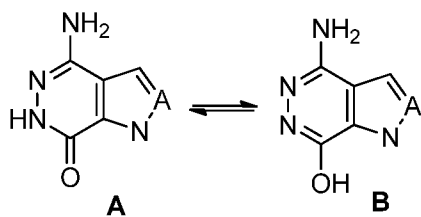
另外，本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。

本公开化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体, 可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备, 其中将所得非对映体混合物分离, 并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者, 当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时, 与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐, 然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分, 然后回收得到纯的对映体。此外, 对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的, 所述色谱法采用手性固定相, 并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

虽然为简便起见将全部上述结构式画成某些异构体形式, 但是本发明可以包括所有的异构体, 如互变异构体、旋转异构体、几何异构体、非对映异构体、外消旋体和对映异构体。

互变异构体是有机化合物的结构异构体, 通过被称为互变异构化的化学反应容易相互转化。这种反应常导致氢原子或质子的形式迁移, 伴随着单键和邻近的双键的转换。一些常见的互变异构对为: 酮-烯醇、内酰胺-内酰亚胺。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



本发明中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本发明的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。”

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的, 但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素, 诸如分别为 ^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 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明, 当一个位置被特别地指定为氘 (D) 时, 该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为 0.015%)至少 1000 倍的丰度的氘(即, 至少 10%的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质, 或它们可使用常规技术采用氘代试剂

合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氯化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

本发明所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“.....”或“/”，或者同时包含“.....”和“/”两种构型。

术语解释：

本公开中所述“有效量”或“有效治疗量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基。

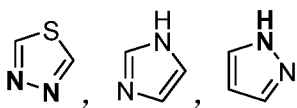
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 7 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基。

所述环烷基环可以稠合于芳基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氘、卤素、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基。

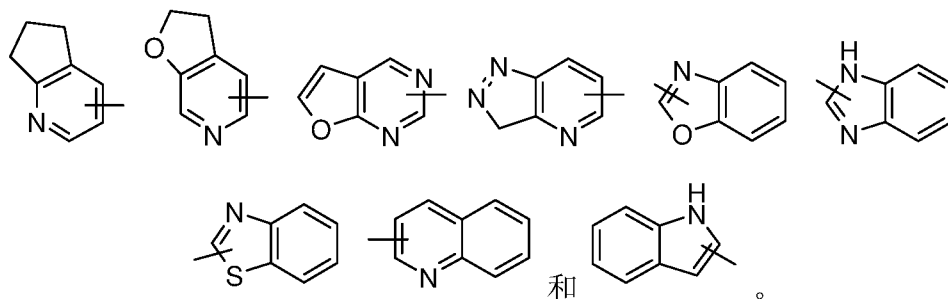
术语“杂环烷基 (Heterocycloalkyl)”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 7 个环原子。单环杂环烷基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、

基团，其独立地选自氘、卤素、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或C₁₋₆烷氧基所取代。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为6至12元，更优选为5元或6元。例如。其非限制性实例包括：咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡

咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪，，等等。

所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氘、卤素、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或C₁₋₆烷氧基所取代。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氘、卤素、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基。

术语“杂环”指构成环的原子除碳原子外还有其他原子，其包括杂环烷基和杂芳环。

术语“羟基”指-OH基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多5个，更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开中，但这些实施例并非限制本公开中的范围。

本公开中实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(Methanol- d_4)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Waters Micromass Quattro micro API 三重四级杆质谱仪，以正/负离子模式扫描，质量扫描范围为 120~1300。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用硅胶板采用规格是 $0.2\text{mm} \pm 0.03\text{mm}$ ，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 $0.4\text{mm}-0.5\text{mm}$ 。

快速柱纯化系统使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)或者 Isolara one (Biotage)。

正向柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目或 300~400 目硅胶为载体，或者使用常州三泰预填预填超纯正相硅胶柱 ($40-63\mu\text{m}$, 60g, 24g, 40g, 120g 或其它规格)。

本公开中的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自上海泰坦科技，ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc), 毕得医药等公司。

实施例中无特殊说明，反应能够均在氮气氛下进行。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

氢气是由上海全浦科学仪器公司 QPH-1L 型氢气发生仪制得。

氮气氛或氢气氛通常抽真空，充入氮气或氢气，反复操作 3 次。

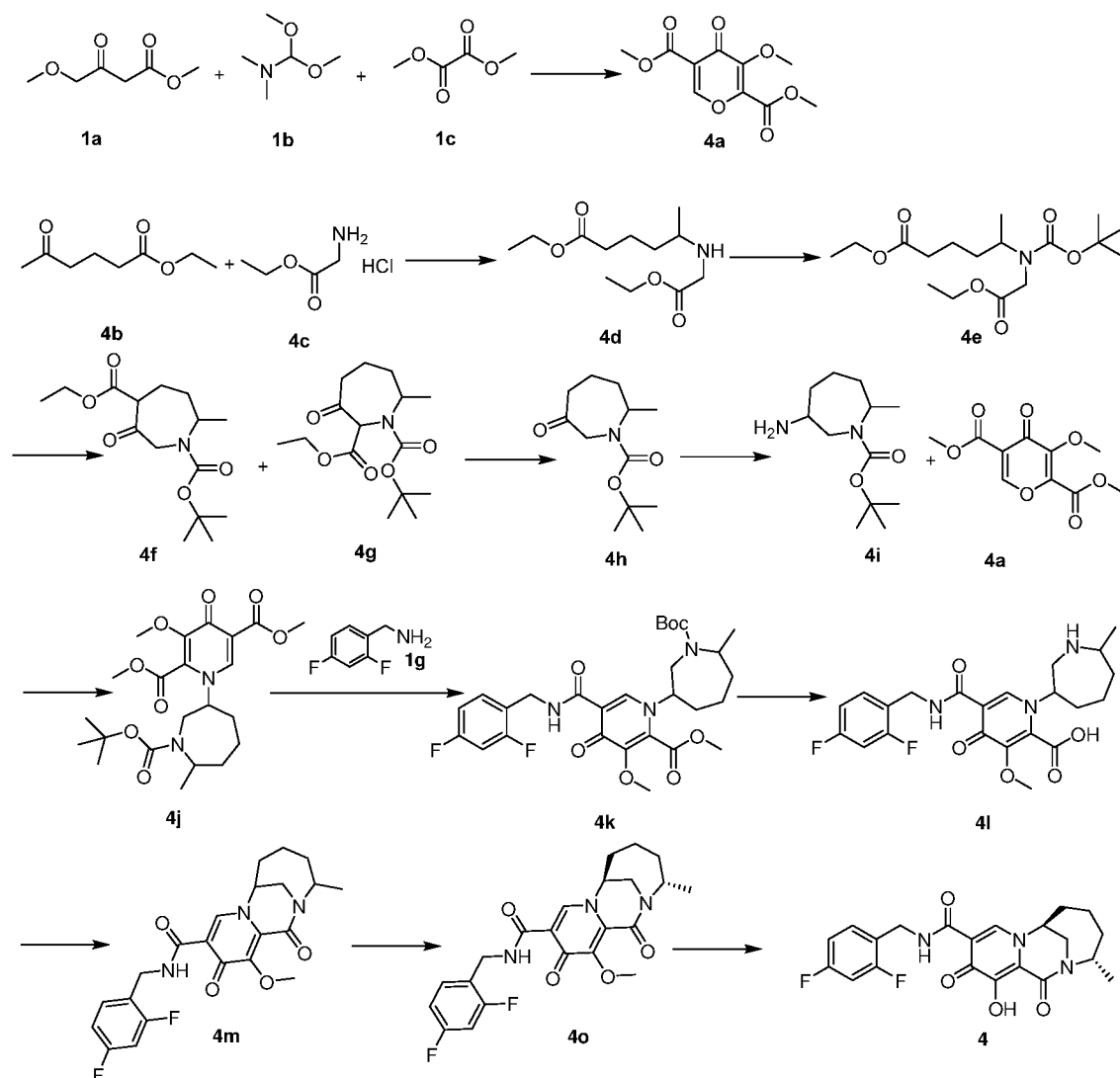
实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 $20^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ 。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)。

实施例 1

(3*S*,7*S*)-*N*-(2,4-二氟苯甲基)-12-羟基-3-甲基-1,11-二羰基-1,4,5,6,7,11-六氢-3*H*-2,7-亚甲基吡啶并[1,2-*a*][1,4]重氮基壬英-10-甲酰胺



第一步

2-甲基 5-甲基 3-甲氧基-4-羰基-4H-吡喃-2,5-二羧酸酯 4a

将 4-甲氧基乙酰乙酸甲酯(17.71 mL, 136.85 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(18.32 mL, 136.85mmol) 的混合物在 85℃加热搅拌, 将草酸二甲酯(32.32 g, 273.70 mmol) 加入反应液中, 搅拌反应至反应完全, 降至室温, 将含量 30%的甲醇钠甲醇溶液(52.1542 mL, 273.7082 mmol) 加入到反应液中, 继续搅拌反应 2-4h, 用 50ml 醋酸淬灭反应, 经 C18 反相色谱柱纯化得到标题化合物 4a (15.8 g, 产率 48%)。

MS(ESI) m/z 265.3 [M+Na]⁺

第二步

6-[(2-乙氧基-2-氧乙基)氨基]己酸乙酯 4d

将 5-氧己酸乙酯(3g, 18.96 mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 再依次加入 2-氨基乙酸乙酯盐酸盐 (2.65 g, 18.96 mmol), 三乙胺 (2.64 mL, 18.96 mmol) 和氰基硼氢化钠 (2.38 g, 37.93 mmol), °室温搅拌反应 18-24h, 用 20ml 饱和碳酸氢钠淬灭反应, 浓缩混合溶液, 加入二氯甲烷(20 mL × 2), 饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥,

浓缩得到标题化合物 **4d** (4 g), 直接用于下一步。

MS(ESI) m/z 246.2 [M+H]⁺

第三步

5-((叔-丁氧基羰基)(2-乙氧基-2-羰基乙基)氨基)己酸乙酯 **4e**

将化合物 **4d** (4 g, 16.30 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 并依次加入二碳酸二叔丁酯(4.19 mL, 19.57 mmol)和三乙胺(6.80 mL, 48.92 mmol), °C室温下反应 4-6 小时, 加水淬灭反应, 分液, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 **4e**(6 g), 直接用于下一步。

MS(ESI) m/z 368.3 [M+H]⁺

第四步

1-(叔-丁基) 4-乙基 7-甲基-3-羰基吡庚环-1,4-二羧酸酯 **4f**

1-(叔-丁基) 2-乙基 7-甲基-3-羰基吡庚环-1,2-二羧酸酯 **4g**

将化合物 **4e** (4 g, 11.5797 mmol) 溶于 10 mL 甲苯中, 将叔丁醇钠(1.78 g, 18.53 mmol)加入到反应, 反应液在 110°C 反应 4 小时。浓缩直接得到粗品标题化合物 **4f** 和化合物 **4g** 的混合物(6 g), 直接用于下一步。

MS(ESI) m/z 322.3 [M+Na]⁺

第五步

叔-丁基 2-甲基-6-羰基吡庚环-1-羧酸酯 **4h**

将化合物 **4f** 和化合物 **4g** 的混合粗品 (6 g)溶于 10 mL 水和 10 mL 四氢呋喃的混合溶液中, 再加入氢氧化钠 (2.40 g, 60.13mmol), 反应在 70°C 下反应 12 小时。用乙酸乙酯 (20 mL × 2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品。粗品通过 C18 反应进行纯化, 得到标题化合物 **4h** (0.9 g, 四步总产率 31%)。

MS(ESI) m/z 250.2 [M+H]⁺

第六步

叔-丁基 6-氨基-2-甲基吡庚环-1-羧酸酯 **4i**

将化合物 **4h** (0.9 g, 3.96 mmol)溶于 5 毫升甲醇中, 然后依次加入甲酸铵(2.50 g, 39.60 mmol)和 10%钯碳(0.18 g), 搅拌加热反应, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品通过 C18 反相纯化, 得到标题化合物 **4i** (400 mg, 产率 44.24%)。

MS(ESI) m/z 229.3 [M+H]⁺

第七步

二甲基 1-(1-(叔-丁氧基羰基)-7-甲基吡庚环-3-基)-3-甲氧基-4-羰基-1,4-二氢吡啶-2,5-二羧酸酯 **4j**

将化合物 **4i** (424.25 mg, 1.75 mmol) 溶于 5 毫升乙醇中, 再将化合物 **12** (400 mg, 1.75 mmol) 加入反应液中, 在 80°C 反应 5 小时。反应液通过减压浓缩得到粗品, 经 C18 反相纯化, 得到标题化合物 **4j** (400 mg, 产率 50.46%)。

MS(ESI) m/z 453.5 [M+H]⁺

第八步

二甲基 1-(1-(叔-丁氧基羰基)-7-甲基吡啶庚环-3-基)-3-甲氧基-4-羰基-1,4-二氢吡啶-2,5-二羧酸酯 **4k**

将化合物 **4j** (400 mg, 0.88 mmol) 溶于 5 毫升二甲苯, 然后依次加入醋酸 (530.84 mg, 8.84 mmol) 和 2,4-二氟苄胺 (126.53 mg, 0.88 mmol), 反应加热回流 5 小时。反应液通过减压浓缩得到粗品, 粗品通过 C18 反相纯化, 得到标题化合物 **4k** (350 mg, 70.25%)。

MS(ESI) m/z 564.5 [M+H]⁺

第九步

5-((2,4-二氟苄基)氨基甲酰)-3-甲氧基-1-(7-甲基吡啶庚环-3-基)-4-羰基-1,4-二氢吡啶-2-羧酸 **4l**

将化合物 **4k** (350 mg, 0.6210 mmol) 溶于 10 毫升甲醇中, 依次加入氢氧化钾 (52 mg, 1.2420 mmol) 和水 (22 mg, 1.2420 mmol), 在 70°C 下反应 3 小时。反应液通过减压浓缩得到粗品, 再通过 4 摩尔/升的盐酸甲醇溶液 (10 mL) 稀释, 在室温下继续反应 3 小时。反应液通过浓缩得到化合物 **4l** (370 mg)。

MS(ESI) m/z 450.4 [M+H]⁺

第十步

N-(2,4-二氟苄基)-12-甲氧基-3-甲基-1,11-二羰基-1,4,5,6,7,11-六氢-3H-2,7-亚甲基吡啶并[1,2-*a*][1,4]重氮基壬英-10-甲酰胺 **4m**

将化合物 **4l** (320 mg, 0.71 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL), 依次加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-*YL*)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷盐 (541.45 mg, 1.42 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.35 mL, 2.14 mmol), 在室温下反应 1-2 小时。反应液通过 C18 反相纯化, 得到标题化合物 **4m** (200 mg, 产率 65.11%)。

MS(ESI) m/z 432.4 [M+H]⁺

第十一步

(3*R*,7*R*)-*N*-(2,4-二氟苄基)-12-甲氧基-3-甲基-1,11-二羰基-1,4,5,6,7,11-六氢-3H-2,7-亚甲基吡啶并[1,2-*a*][1,4]重氮基壬英-10-甲酰胺 **4n**

(3*S*,7*S*)-*N*-(2,4-二氟苄基)-12-甲氧基-3-甲基-1,11-二羰基-1,4,5,6,7,11-六氢-3H-2,7-亚甲基吡啶并[1,2-*a*][1,4]重氮基壬英-10-甲酰胺 **4o**

将化合物 **4m** (60 mg, 0.138 mmol) 用超临界流体色谱在 Chiralpak AD 手性柱上进行拆分, 得到标题化合物 **4n** (23.3 mg, 产率 38.83%) 和标题化合物 **4o** (19.4 mg, 32.33%)。

色谱条件:

色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm

流动相: A: 二氧化碳; B: 乙醇 (0.05% 二乙胺)

第十二步

(3*S*,7*S*)-*N*-(2,4-二氟苄基)-12-羟基-3-甲基-1,11-二羰基-1,4,5,6,7,11-六氢

-3H-2,7-亚甲基吡啶并[1,2-a][1,4]重氮基壬英-10-甲酰胺 **4**

将化合物 **4o** (46 mg, 0.11 mmol) 溶于 3 毫升乙腈, 再加入二溴化镁 (39.25 mg, 0.21 mmol), 在 50°C 下反应 1 小时。反应液浓缩得到粗品, 再通过 C18 反相纯化, 得到标题化合物 **4** (31 mg, 收率 70%)

MS(ESI) m/z 418.5 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.39 - 10.46 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H) 7.02 - 7.11 (m, 1 H) 4.77 (br s, 1 H) 4.55 (br d, J=5.77 Hz, 2 H) 4.42 - 4.50 (m, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 2 H) 1.97 - 2.07 (m, 2 H) 1.76 - 1.85 (m, 1 H) 1.57 - 1.67 (m, 1 H) 1.40 - 1.51 (m, 1 H) 1.18 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.97 - 1.01 (m, 1 H).

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开中, 但这些实施例并非意味着限制本公开中的范围。

测试例 1

HIV 整合酶突变病毒:

根据文献报道(*ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, Vol.54, No.2, p.934-936), 将来源于 HIV 感染患者的整合酶编码区域 cDNA, 连接在 HIV 整合酶编码区域缺失的 pNL4.3ΔIN 载体上, 制备病毒储备液后, 在 MT-4 细胞感染体系中确定化合物的活性 (EC₅₀)。

病毒株

	主要突变位点
8070-1	G140S, Y143H, Q148H
4736_4	E92Q, N155H
1556_1	Y143C

注: 五个病毒株 4736_2, 4736_4, 8070_1, 8070_2 和 1556_1 由 Robert W.Shafer 博士 (斯坦福大学) 贡献。

在研究中将野生型 HIV NL4-3 病毒作为对照。

测定方法:

将处于对数生长期的 MT-4 细胞以 5000 细胞/孔的浓度铺板至 96 孔板中, 并加入特定浓度的待测试化合物和野生型或整合酶突变病毒, 在 37°C, 5%CO₂ 培养箱中孵育 6 天后, 用 MTS (CellTiter®96 Reagent, Promega) 染色法检测化合物对细胞的保护能力, 从而确定化合物的抗病毒活性。根据化合物对于野生型病毒和突变病毒的 EC₅₀ 比值确定耐药倍数。

病毒株	EC ₅₀ (nM)				耐药倍数 (耐药株 EC ₅₀ /野生型 EC ₅₀)			
	化合物 4	DTG	RAL	AZT	化合物 4	DTG	RAL	AZT
野生型	0.77	2.98	9.11	59.1	/	/	/	/

NL4-3								
4736_4	0.95	8.39	543	54.3	1.76	3.12	59.6	0.92
1556_1	1.54	NA	>1000	61.8	2.85	NA	>110	1.05
8070_1	4.04	NA	>1000	105	7.48	NA	>110	1.78

注：DTG 多替拉韦；RAL 拉替拉韦或雷特格韦；AZT 齐多夫定；NA 尚未计算。

本公开中化合物 4 在 4736_4、1556_1 和 8070_1 病毒株中均展现耐药性，相比于拉替拉韦，化合物 4 在 4736_4、1556_1 和 8070_1 病毒株中均展现优异的耐药性，尤其对 Y143C 突变和 G140S, Y143H, Q148H 三重突变病毒株。

其它化合物可以参照 WO2020197991 或 WO2020221294 的方法制备获得，并测试相应耐药性，预期展现耐药性能。

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立选自氢、氘、卤素或烷基，所述烷基任选被一个或多个硝基、腈基、羟基或卤素所取代；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氘、氢、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 SR' 、 $NR'(R'')$ 、 $OCOR'$ 、 $OCOR'$ 、 $COOR'$ 、 $CONR'(R'')$ 或 $CONR'(R'')$ ，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A3} 所取代， R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素或烷基，所述烷基任选被一个或多个硝基、腈基、羟基或卤素所取代；

或者， R^{6a} 、 R^{6b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 10 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其任选被一个或多个 R^{A4} 所取代， R^{A4} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

R^7 选自氢、氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{8a} 、 R^{8b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{8b} 与 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 和 R^7 中任一个基团一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{8b} 和 R^2 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{8a} 和 R^{4a} 或 R^{8b} 和 R^{4b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代， R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基

所取代；

或者， R^{9a} 和 R^{9b} 或 R^{9c} 和 R^{9d} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A6} 所取代， R^{A6} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 中任一个与 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^7 中任一个一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A6} 所取代， R^{A6} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

或者， R^{10a} 、 R^{10b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 10 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其任选被一个或多个 R^{A7} 所取代， R^{A7} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

R^b 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

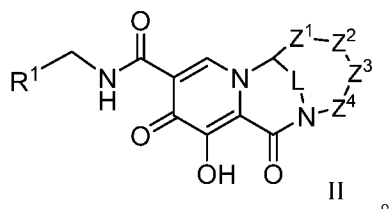
R' 或 R'' 独立地选自氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

n 选自 0-2 之间整数，例如 1 或 2。

2. 如权利要求 1 所述的用途，其中 R^2 选自氢、氘、甲基、乙基或氟代甲基，优选氢或甲基，更优氢。

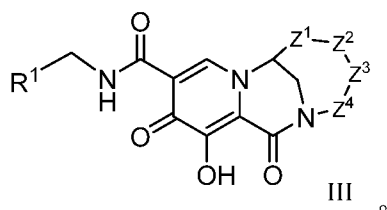
3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途，其中 Y 选自 $-C(O)NH-$ 。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途，其中式 I 所示化合物或其可药用盐为

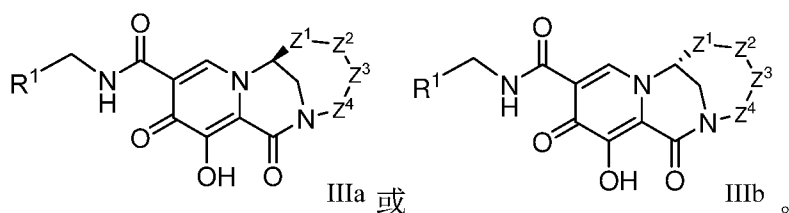


5. 如权利要求 1-4 任一项所述的用途，其中 R^1 选自苯基，所述苯基任选被一个或多个 R^{A1} 所取代， R^{A1} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的用途，其中 R^1 选自苯基，所述苯基任选被 1 至 4 个 R^{A1} 所取代， R^{A1} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

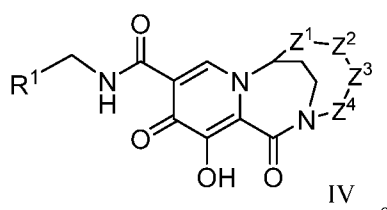


12. 如权利要求 1-11 任一项所述的用途, 其中式 I 所示化合物或其可药用盐为

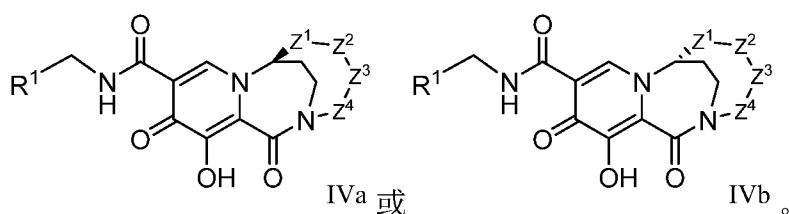


13. 如权利要求 1-8 任一项所述的用途, 其中 L 选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

14. 如权利要求 1-8 或 13 任一项所述的用途, 其中式 I 所示化合物或其可药用盐为



15. 如权利要求 1-8 或 13-14 任一项所述的用途, 其中式 I 所示化合物或其可药用盐为



16. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途, 其中 Z^3 选自键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$, R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立选自氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基。

17. 如权利要求 1-16 任一项所述的用途, 其中 Z^3 选自键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$, R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立选自氢、氘、卤素或甲基。

18. 如权利要求 1-16 或 17 任一项所述的用途, 其中 Z^3 选自键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{F})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, 优选键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{F})-$ 。

19. 如权利要求 1-18 任一项所述的用途, 其中 Z^2 选自 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$,

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A3} 所取代, R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

或者, R^{6a} 、 R^{6b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 10 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其任选被一个或多个 R^{A4} 所取代, R^{A4} 各自独立选自氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基;

R^7 选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

n 选自 0、1 或 2。

20. 如权利要求 1-19 任一项所述的用途, 其中 Z^2 选自 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或 $-\text{O}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$,

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氢、氘、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基;

或者 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 与相邻碳原子一起形成 3 元环烷基, 所述环烷基任选被一个或多个 R^{A3} 所取代, R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

或者, R^{6a} 、 R^{6b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 6 元杂环烷基或杂芳基, 其任选被一个或多个 R^{A4} 所取代, R^{A4} 各自独立选自氘、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^7 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

n 选自 0、1 或 2。

21. 如权利要求 1-19 任一项所述的用途, 其中 Z^2 选自 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或 $-\text{O}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$,

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氢、氘、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基;

或者 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成 5 元环烷基, 所述环烷基任选被一个或多个 R^{A3} 所取代, R^{A3} 选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

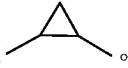
或者, R^{6a} 、 R^{6b} 与相邻碳原子一起形成 5 至 6 元杂环烷基或杂芳基, 其任选被

一个或多个 R^{A4} 所取代, R^{A4} 选自氘、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^7 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

n 选自 0、1 或 2。

22. 如权利要求 1-21 任一项所述的用途, 其中 Z^2 选自 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$ 、 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_n-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-O-CR^{5a}R^{5b}-$, R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立选自氢、氘、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基; R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立选自氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基; R^7 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基; n 选自 0、1 或 2。

23. 如权利要求 1 所述的用途, 其中 Z^2 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2=CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-N(C(O)CH_3)-$ 、 $-N(SO_2CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 。

24. 如权利要求 1-23 任一项所述的用途, 其中 Z^1 选自键。

25. 如权利要求 1-23 任一项所述的用途, 其中 Z^1 选自 $-CR^{8a}R^{8b}-$, R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基, 所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

26. 如权利要求 1-23 任一项所述的用途, 其中 Z^1 选自 $-CR^{8a}R^{8b}-$, R^{8a} 、 R^{8b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元杂环烷基, 所述杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代, R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基, 所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

27. 如权利要求 1-23 任一项所述的用途, 其中 Z^1 选自 $-CR^{8a}R^{8b}-$, R^{8a} 、 R^{8b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基, 所述环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代, R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基, 所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

28. 如权利要求 1-23 任一项所述的用途, 其中 Z^1 选自 R^{8b} 和 R^2 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基或杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代, R^{A5} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基, 所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

29. 如权利要求 1-23 任一项所述的用途, 其中 Z^1 选自 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、

-CH(OH)-、-CH(CH₃)-、-CH(CH₂F)-、-C(CH₂F)(OH)-、-C(CH₃)(OH)-、-C(CH₂CH₃)(OCH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-、-C(CH₃)(OCH₃)-或-CF(CH₃)-，优选-CH₂-、-CF₂-、-CHF-、-CH(OH)-、-CH(CH₃)-或-CF(CH₃)-。

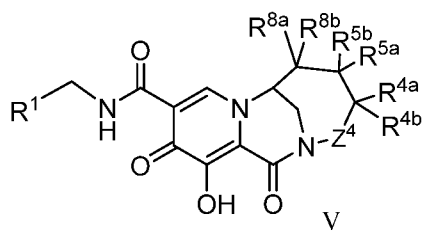
30. 如权利要求 1-29 任一项所述的用途，其中 Z⁴ 选自 -CR^{9a}R^{9b}-。

31. 如权利要求 1-29 任一项所述的用途，其中 Z⁴ 选自 -CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-。

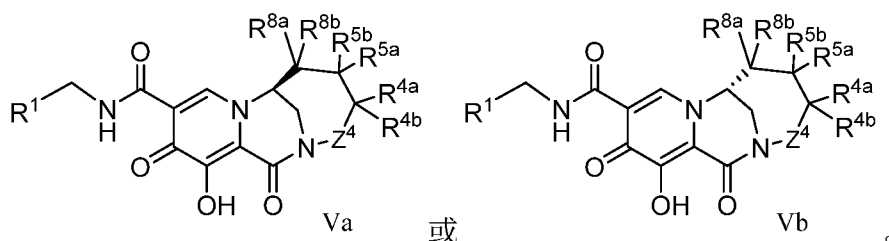
32. 如权利要求 1-31 任一项所述的用途，其中 R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

33. 如权利要求 1-32 任一项所述的用途，其中 R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、氟、甲基、乙基、-CHF₂ 或 -CH₂F。

34. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途，其中式 I 所示化合物或其可药用盐为



35. 如权利要求 1-15 或 34 任一项所述的用途，其中式 I 所示化合物或其可药用盐为



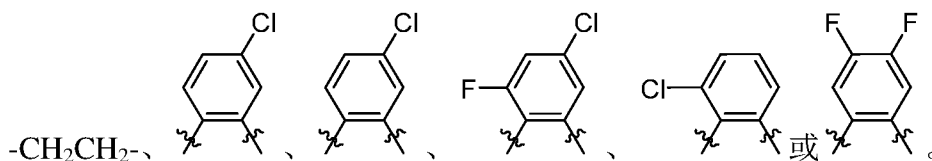
36. 如权利要求 34 或 35 所述的用途，其中 Z⁴ 选自 -CR^{9a}R^{9b}-。

37. 如权利要求 34 或 35 所述的用途，其中 Z⁴ 选自 -CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-。

38. 如权利要求 34-37 任一项所述的用途，其中 R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代。

39. 如权利要求 34-38 任一项所述的用途, 其中 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 各自独立选自氢、氘、羟基、氟、甲基、乙基、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

40. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途, 其中 Z^4 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、



41. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途, 其中 Z^4 选自 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_n-$, n 选自 0、1 或 2。

42. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途, 其中 R^{5a} 、 R^{5b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基或杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个 R^{A3} 所取代, R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

43. 如权利要求 1-15 或 42 任一项所述的用途, 其中 R^{4a} 、 R^{4b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基或杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个 R^{A3} 所取代, R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

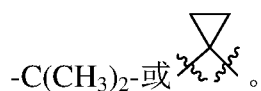
44. 如权利要求 1-15 或 42-43 任一项所述的用途, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基或杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个 R^{A3} 所取代, R^{A3} 各自独立选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

45. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途, 其中 Z^2 选自 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, R^{5a} 、 R^{5b} 各自选自 OCOC_{1-6} 烷基、 OCOOC_{1-6} 烷基、 COOC_{1-6} 烷基、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 或 OCONC_{1-6} 烷基 (C_{1-6} 烷基), 所述 C_{1-6} 烷基选自甲基、乙基或丙基。

46. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途, 其中 Z^1 选自键, Z^2 选自 $-\text{OCR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, Z^4 选自 $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, 其中 R^{5a} 与 R^{9a} 或 R^{5b} 与 R^{9b} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基所取代。

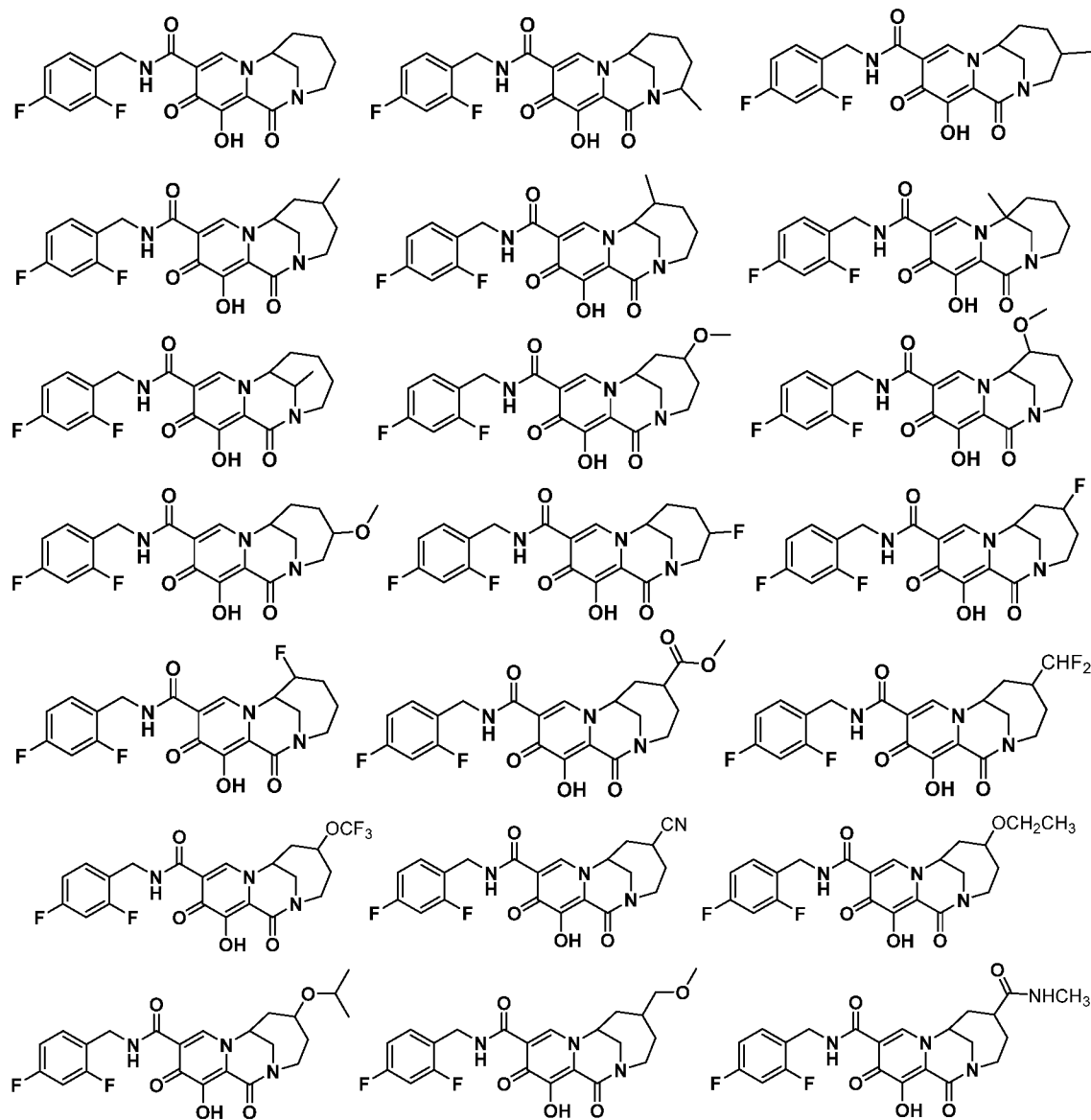
47. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途, 其中 Z^1 选自 $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, Z^3 选自 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$, 其中 R^{8a} 和 R^{4a} 与相邻碳原子一起形成 3 至 7 元环烷基, 所述环烷基任选被 1 至 3 个氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基所取代。

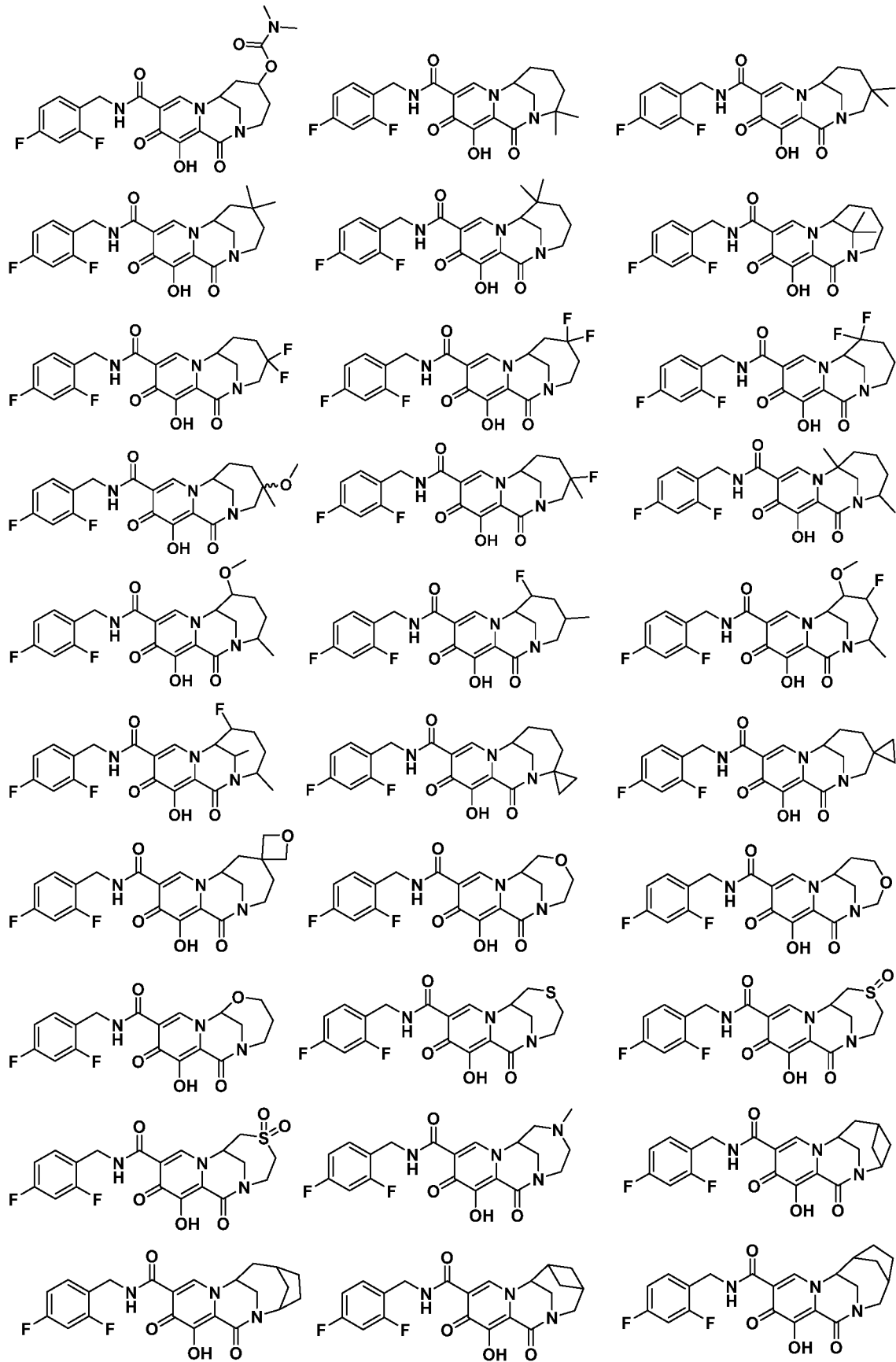
48. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途, 其中 L 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、

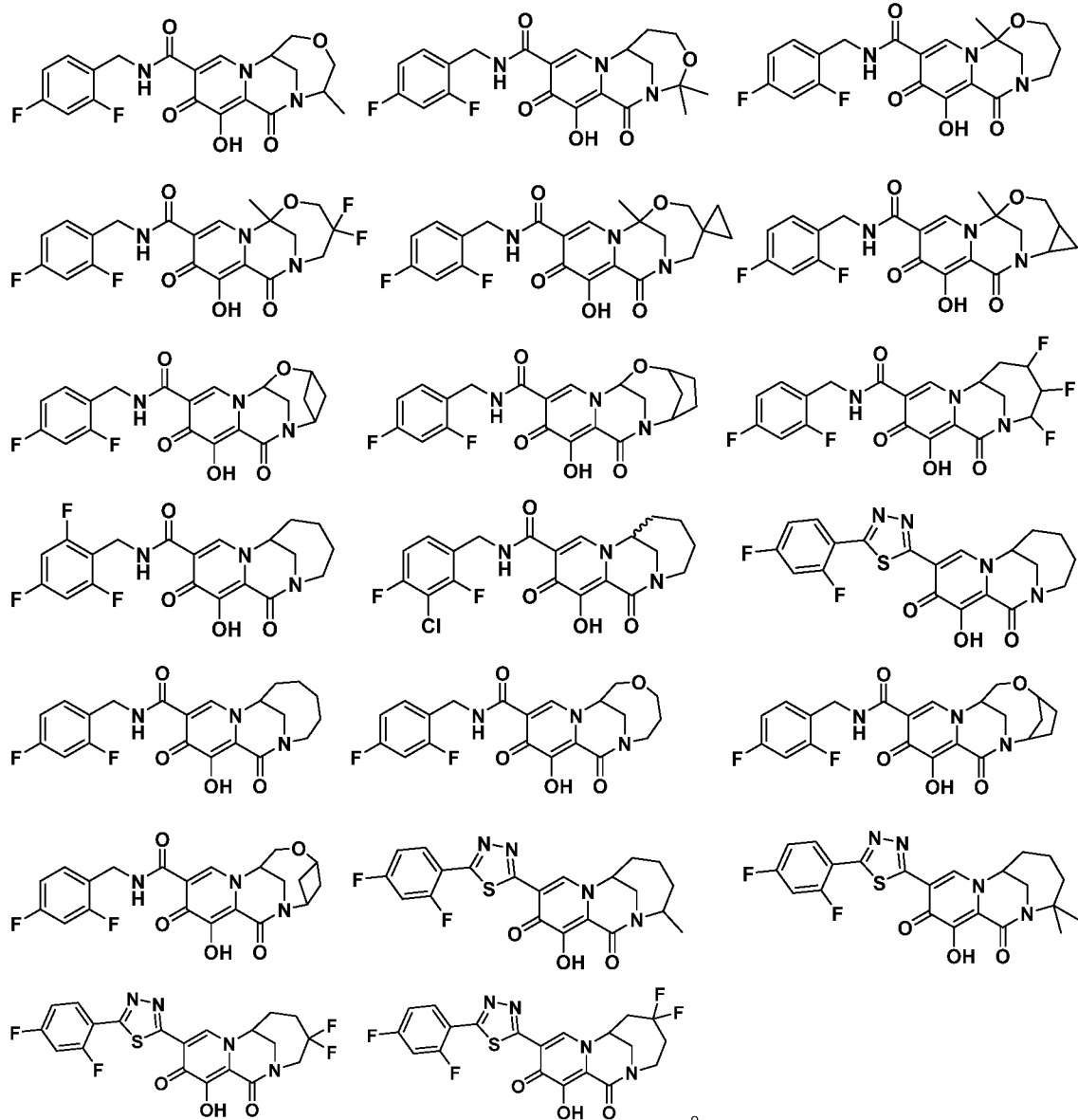


49. 如权利要求 1-15 任一项所述的用途, 其中 Z^2 选自 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_n-$, R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基, $n=0, 1$ 或 2 。

50. 式 I 所示化合物或其可药用盐



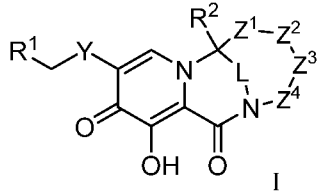




51. 如权利要求 1-50 任一项所述的用途，其中所述 HIV 病毒是对整合酶抑制剂具有抗性，所述整合酶抑制剂选自雷特格韦、埃替拉韦、比克替拉韦、多替拉韦、卡博特韦，优选雷特格韦或埃替拉韦。

52. 如权利要求 1-51 任一项所述的用途，其中所述病毒是对整合酶抑制剂具有抗性的病毒株，所述病毒株包括 HIV 整合酶，所述 HIV 整合酶优选包括 Y143C 突变、E92Q/N155H 两重突变或者 G140S/Y143H/Q148H 三重突变。

53. 权利要求 1-50 任一项中式 I 所示化合物或其可药用盐在制备用于对抗艾滋病药物具有抗性的 HIV 病毒感染的药物中的用途，



其中， R^1 、 R^2 、 L 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Y 如权利要求 1-50 任一项中所定义。

54. 如权利要求 53 所述的用途，其中所述抗艾滋病药物选自整合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、非核苷类反转录酶抑制剂或核苷类反转录酶抑制剂，优选雷特格韦、埃替拉韦、比克替拉韦、多替拉韦、卡博特韦、Trizivir、Nevirapine、恩夫韦肽、艾博韦泰、达芦那韦、替拉那韦、福沙那韦、阿扎那韦、洛匹那韦、安普那韦、奈非那韦、茚地那韦、利托那韦、沙奎那韦、磷坦姆沙韦、齐多夫定、拉米夫定、阿巴卡韦、依非韦伦、司他夫定、扎西他滨、恩曲他滨、利匹韦林、多拉韦林，更优选雷特格韦或埃替拉韦。

55. 如权利要求 1-54 任一项所述的用途，其中所述缺陷是所述基因中的突变、所述基因中的缺失或有缺陷的表达。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/127270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/00(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, DWPI, SIPOABS, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CNKI, PUBMED-CHEM, BING, STNext, 百度学术, 读秀: 上海拓界生物, 王亚娟, 黄晓星, 刘彪, 祝伟, 李正涛, HIV, N155H, E92Q, G140S, Q148H, Y143H, Y143C, 耐药, 突变, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020197991 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 01 October 2020 (2020-10-01) claims 1-81, 83, 85-87, 98, 107, description paragraph [0007]	50, 53
Y	WO 2020197991 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 01 October 2020 (2020-10-01) claims 1-81, 83, 85-87, 98, 107, description paragraph [0007]	1-49, 51-52, 54-55
A	CN 107531727 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 02 January 2018 (2018-01-02) claims 1-33	1-55
A	CN 104995198 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 21 October 2015 (2015-10-21) claims 1-108	1-55
A	US 2017362252 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 21 December 2017 (2017-12-21) claims 1-20	1-55
A	CN 101212903 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP. et al.) 02 July 2008 (2008-07-02) claims 1-56	1-55
PX	WO 2020221294 A1 (TUOJIE BIOTECH (SHANGHAI) CO., LTD.) 05 November 2020 (2020-11-05) claims 1-24, description pages 47-51 biological evaluation	1-55
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 January 2022		Date of mailing of the international search report 26 January 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/127270

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO 2021093846 A1 (TUOJIE BIOTECH (SHANGHAI) CO., LTD.) 20 May 2021 (2021-05-20) claims 1-15	1-55
Y	吴守丽 等 (WU, Shouli et al.). "HIV-1耐药突变的研究进展(Research Progress of HIV-1 Drug Resistance Mutations)" <i>中国人兽共患病学报 (Chinese Journal of Zoonoses)</i> , Vol. 34, No. 1, 31 December 2018 (2018-12-31), pp. 44-53	1-49, 51-52, 54-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/127270

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020197991	A1	01 October 2020	PE	20212074	A1	26 October 2021
				CA	3128961	A1	01 October 2020
				IL	286328	D0	31 October 2021
				SG	11202109650 X	A	28 October 2021
				US	2020317689	A1	08 October 2020
				US	11084832	B2	10 August 2021
				TW	202102499	A	16 January 2021
				AU	2020245350	A1	18 November 2021
				KR	20210142711	A	25 November 2021
				CO	2021012319	A2	20 October 2021
				CN	107531727	A	02 January 2018
PT	3466490	T	24 December 2020				
US	2016289246	A1	06 October 2016				
US	9630978	B2	25 April 2017				
AU	2016244035	A1	12 October 2017				
AU	2016244035	B2	01 November 2018				
MX	2017012393	A	21 February 2018				
EA	201791872	A1	30 April 2018				
SI	3277691	T1	30 April 2019				
AU	2019283812	A1	16 January 2020				
PT	3277691	T	16 May 2019				
KR	20170131672	A	29 November 2017				
KR	101982431	B1	27 May 2019				
CN	110790773	A	14 February 2020				
CA	2980362	A1	06 October 2016				
CA	2980362	C	25 February 2020				
KR	20190057158	A	27 May 2019				
PL	3277691	T3	31 July 2019				
AU	2018236826	A1	18 October 2018				
AU	2018236826	B2	19 September 2019				
HK	1248688	A1	19 October 2018				
EP	3736274	A1	11 November 2020				
WO	2016161382	A1	06 October 2016				
EP	3277691	A1	07 February 2018				
EP	3277691	B1	30 January 2019				
HK	1249103	B	07 February 2020				
TR	201905009	T4	21 May 2019				
ES	2718410	T3	01 July 2019				
NZ	735575	A	30 November 2018				
SG	11201707905 W	A	30 October 2017				
EP	3466490	A1	10 April 2019				
EP	3466490	B1	21 October 2020				
BR	112017020837	A2	03 July 2018				
ES	2837383	T3	30 June 2021				
JP	2018510168	A	12 April 2018				
JP	6402259	B2	10 October 2018				
IL	254552	D0	30 November 2017				
JP	2018188483	A	29 November 2018				
JP	6745308	B2	26 August 2020				
CN	104995198	A	21 October 2015	EP	3067358	A1	14 September 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/127270

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 3067358 B1	07 August 2019
		MX 357940 B	31 July 2018
		CN 111303152 A	19 June 2020
		UA 114351 C2	25 May 2017
		SM T201600157 B	31 August 2016
		IL 274988 D0	30 July 2020
		EA 201890236 A1	31 October 2018
		EA 037633 B1	23 April 2021
		JP 2019023204 A	14 February 2019
		JP 6571256 B2	04 September 2019
		US 2017260204 A1	14 September 2017
		US 10035809 B2	31 July 2018
		KR 20200067930 A	12 June 2020
		KR 102246963 B1	30 April 2021
		MD 20200093 A2	31 May 2021
		DK 2822954 T3	30 May 2016
		LU C00083 I2	15 October 2018
		CR 20170279 A	19 October 2017
		PL 2822954 T3	30 September 2016
		BR 122015029881 A2	22 March 2016
		AR 094197 A1	15 July 2015
		AU 2021221427 A1	16 September 2021
		CA 2893843 A1	26 June 2014
		CA 2893843 C	04 September 2018
		HU S1800035 I1	28 September 2018
		HK 1216643 A1	25 November 2016
		MY 164352 A	15 December 2017
		DK 3067358 T3	04 November 2019
		PL 3067358 T3	28 February 2020
		KR 20210049956 A	06 May 2021
		SI 3067358 T1	31 December 2019
		MD 4754 B1	31 May 2021
		RS 54873 B1	31 October 2016
		NL 300947 I2	26 September 2018
		ME 02400 B	20 September 2016
		JP 2016508134 A	17 March 2016
		JP 6028105 B2	16 November 2016
		CN 107674086 A	09 February 2018
		AU 2013361401 A1	27 August 2015
		AU 2013361401 B2	05 January 2017
		AU 2013361401 C1	09 August 2018
		HR P20160544 T1	15 July 2016
		US 2016176885 A1	23 June 2016
		US 9663528 B2	30 May 2017
		SG 11201504857 S A	30 July 2015
		EP 2822954 A1	14 January 2015
		EP 2822954 B1	09 March 2016
		PH 12016500389 A1	01 October 2018
		PH 12016500389 B1	01 October 2018
US	2017362252 A1	21 December 2017 WO 2016094198 A1	16 June 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/127270

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	3229804	A1	18 October 2017
				EP	3229804	A4	30 May 2018
				EP	3229804	B1	06 May 2020
				US	10150780	B2	11 December 2018
CN	101212903	A	02 July 2008	ZA	200708970	A	30 July 2008
				ZA	200708970	B	30 July 2008
				UA	96568	C2	25 November 2011
				CN	101212903	B	24 July 2013
WO	2020221294	A1	05 November 2020	TW	202106689	A	16 February 2021
WO	2021093846	A1	20 May 2021	TW	202120510	A	01 June 2021

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/00(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																										
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, DWPI, SIPOABS, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CNKI, PUBMED-CHEM, BING, STN-ext, 百度学术, 读秀; 上海拓界生物, 王亚娟, 黄晓星, 刘彪, 祝伟, 李正涛, HIV, N155H, E92Q, G140S, Q148H, Y143H, Y143C, 耐药, 突变, 结构检索</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020197991 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2020年10月1日 (2020 - 10 - 01) 权利要求1-81、83、85-87、98、107, 说明书第[0007]段</td> <td>50、53</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2020197991 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2020年10月1日 (2020 - 10 - 01) 权利要求1-81、83、85-87、98、107, 说明书第[0007]段</td> <td>1-49、51-52、54-55</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107531727 A (吉利德科学公司) 2018年1月2日 (2018 - 01 - 02) 权利要求1-33</td> <td>1-55</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104995198 A (吉利德科学公司) 2015年10月21日 (2015 - 10 - 21) 权利要求1-108</td> <td>1-55</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2017362252 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2017年12月21日 (2017 - 12 - 21) 权利要求1-20</td> <td>1-55</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101212903 A (史密丝克莱恩比彻姆公司等) 2008年7月2日 (2008 - 07 - 02) 权利要求1-56</td> <td>1-55</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2020221294 A1 (上海拓界生物医药科技有限公司) 2020年11月5日 (2020 - 11 - 05) 权利要求1-24, 说明书第47-50页生物学评价</td> <td>1-55</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2020197991 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2020年10月1日 (2020 - 10 - 01) 权利要求1-81、83、85-87、98、107, 说明书第[0007]段	50、53	Y	WO 2020197991 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2020年10月1日 (2020 - 10 - 01) 权利要求1-81、83、85-87、98、107, 说明书第[0007]段	1-49、51-52、54-55	A	CN 107531727 A (吉利德科学公司) 2018年1月2日 (2018 - 01 - 02) 权利要求1-33	1-55	A	CN 104995198 A (吉利德科学公司) 2015年10月21日 (2015 - 10 - 21) 权利要求1-108	1-55	A	US 2017362252 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2017年12月21日 (2017 - 12 - 21) 权利要求1-20	1-55	A	CN 101212903 A (史密丝克莱恩比彻姆公司等) 2008年7月2日 (2008 - 07 - 02) 权利要求1-56	1-55	PX	WO 2020221294 A1 (上海拓界生物医药科技有限公司) 2020年11月5日 (2020 - 11 - 05) 权利要求1-24, 说明书第47-50页生物学评价	1-55
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
X	WO 2020197991 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2020年10月1日 (2020 - 10 - 01) 权利要求1-81、83、85-87、98、107, 说明书第[0007]段	50、53																								
Y	WO 2020197991 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2020年10月1日 (2020 - 10 - 01) 权利要求1-81、83、85-87、98、107, 说明书第[0007]段	1-49、51-52、54-55																								
A	CN 107531727 A (吉利德科学公司) 2018年1月2日 (2018 - 01 - 02) 权利要求1-33	1-55																								
A	CN 104995198 A (吉利德科学公司) 2015年10月21日 (2015 - 10 - 21) 权利要求1-108	1-55																								
A	US 2017362252 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2017年12月21日 (2017 - 12 - 21) 权利要求1-20	1-55																								
A	CN 101212903 A (史密丝克莱恩比彻姆公司等) 2008年7月2日 (2008 - 07 - 02) 权利要求1-56	1-55																								
PX	WO 2020221294 A1 (上海拓界生物医药科技有限公司) 2020年11月5日 (2020 - 11 - 05) 权利要求1-24, 说明书第47-50页生物学评价	1-55																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>																										
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年1月4日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年1月26日</p>																								
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>万光</p> <p>电话号码 (86-10)53961859</p>																								

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PA	WO 2021093846 A1 (上海拓界生物医药科技有限公司) 2021年5月20日 (2021 - 05 - 20) 权利要求1-15	1-55
Y	吴守丽等. "HIV-1耐药突变的研究进展," 中国人兽共患病学报, , 第34卷, 第1期, 2018年12月31日 (2018 - 12 - 31), 第44-53页	1-49、51-52、54-55

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/127270

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020197991	A1	2020年10月1日	PE	20212074	A1	2021年10月26日
				CA	3128961	A1	2020年10月1日
				IL	286328	D0	2021年10月31日
				SG	11202109650X	A	2021年10月28日
				US	2020317689	A1	2020年10月8日
				US	11084832	B2	2021年8月10日
				TW	202102499	A	2021年1月16日
				AU	2020245350	A1	2021年11月18日
				KR	20210142711	A	2021年11月25日
				CO	2021012319	A2	2021年10月20日
CN	107531727	A	2018年1月2日	SI	3466490	T1	2020年12月31日
				PT	3466490	T	2020年12月24日
				US	2016289246	A1	2016年10月6日
				US	9630978	B2	2017年4月25日
				AU	2016244035	A1	2017年10月12日
				AU	2016244035	B2	2018年11月1日
				MX	2017012393	A	2018年2月21日
				EA	201791872	A1	2018年4月30日
				SI	3277691	T1	2019年4月30日
				AU	2019283812	A1	2020年1月16日
				PT	3277691	T	2019年5月16日
				KR	20170131672	A	2017年11月29日
				KR	101982431	B1	2019年5月27日
				CN	110790773	A	2020年2月14日
				CA	2980362	A1	2016年10月6日
				CA	2980362	C	2020年2月25日
				KR	20190057158	A	2019年5月27日
				PL	3277691	T3	2019年7月31日
				AU	2018236826	A1	2018年10月18日
				AU	2018236826	B2	2019年9月19日
				HK	1248688	A1	2018年10月19日
				EP	3736274	A1	2020年11月11日
				WO	2016161382	A1	2016年10月6日
				EP	3277691	A1	2018年2月7日
				EP	3277691	B1	2019年1月30日
				HK	1249103	B	2020年2月7日
				TR	201905009	T4	2019年5月21日
ES	2718410	T3	2019年7月1日				
NZ	735575	A	2018年11月30日				
SG	11201707905W	A	2017年10月30日				
EP	3466490	A1	2019年4月10日				
EP	3466490	B1	2020年10月21日				
BR	112017020837	A2	2018年7月3日				
ES	2837383	T3	2021年6月30日				
JP	2018510168	A	2018年4月12日				
JP	6402259	B2	2018年10月10日				
IL	254552	D0	2017年11月30日				
JP	2018188483	A	2018年11月29日				
JP	6745308	B2	2020年8月26日				
CN	104995198	A	2015年10月21日	EP	3067358	A1	2016年9月14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/127270

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 3067358 B1	2019年8月7日
		MX 357940 B	2018年7月31日
		CN 111303152 A	2020年6月19日
		UA 114351 C2	2017年5月25日
		SM T201600157 B	2016年8月31日
		IL 274988 D0	2020年7月30日
		EA 201890236 A1	2018年10月31日
		EA 037633 B1	2021年4月23日
		JP 2019023204 A	2019年2月14日
		JP 6571256 B2	2019年9月4日
		US 2017260204 A1	2017年9月14日
		US 10035809 B2	2018年7月31日
		KR 20200067930 A	2020年6月12日
		KR 102246963 B1	2021年4月30日
		MD 20200093 A2	2021年5月31日
		DK 2822954 T3	2016年5月30日
		LU C00083 I2	2018年10月15日
		CR 20170279 A	2017年10月19日
		PL 2822954 T3	2016年9月30日
		BR 122015029881 A2	2016年3月22日
		AR 094197 A1	2015年7月15日
		AU 2021221427 A1	2021年9月16日
		CA 2893843 A1	2014年6月26日
		CA 2893843 C	2018年9月4日
		HU S1800035 I1	2018年9月28日
		HK 1216643 A1	2016年11月25日
		MY 164352 A	2017年12月15日
		DK 3067358 T3	2019年11月4日
		PL 3067358 T3	2020年2月28日
		KR 20210049956 A	2021年5月6日
		SI 3067358 T1	2019年12月31日
		MD 4754 B1	2021年5月31日
		RS 54873 B1	2016年10月31日
		NL 300947 I2	2018年9月26日
		ME 02400 B	2016年9月20日
		JP 2016508134 A	2016年3月17日
		JP 6028105 B2	2016年11月16日
		CN 107674086 A	2018年2月9日
		AU 2013361401 A1	2015年8月27日
		AU 2013361401 B2	2017年1月5日
		AU 2013361401 C1	2018年8月9日
		HR P20160544 T1	2016年7月15日
		US 2016176885 A1	2016年6月23日
		US 9663528 B2	2017年5月30日
		SG 11201504857S A	2015年7月30日
		EP 2822954 A1	2015年1月14日
		EP 2822954 B1	2016年3月9日
		PH 12016500389 A1	2018年10月1日
		PH 12016500389 B1	2018年10月1日
US 2017362252 A1	2017年12月21日	WO 2016094198 A1	2016年6月16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/127270

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				EP	3229804	A1	2017年10月18日
				EP	3229804	A4	2018年5月30日
				EP	3229804	B1	2020年5月6日
				US	10150780	B2	2018年12月11日
CN	101212903	A	2008年7月2日	ZA	200708970	A	2008年7月30日
				ZA	200708970	B	2008年7月30日
				UA	96568	C2	2011年11月25日
				CN	101212903	B	2013年7月24日
WO	2020221294	A1	2020年11月5日	TW	202106689	A	2021年2月16日
WO	2021093846	A1	2021年5月20日	TW	202120510	A	2021年6月1日