



(21) 申請案號：111146362

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 02 日

(51) Int. Cl. :

*C07D401/14 (2006.01)**C07F9/6558 (2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**A61K31/4439(2006.01)**A61K31/675 (2006.01)**A61K31/4545(2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61P31/18 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/12/03

美國

63/285,753

(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：杜 志敏 DU, ZHIMIN (CA)；法蘭 茱莉 FARAND, JULIE (CA)；甘尼 泰茲 坎 GUNEY, TEZCAN (TR)；加登 達里爾 KATO, DARRYL (US)；林克 約翰 O LINK, JOHN O. (US)；麥克 詹姆士 B C MACK, JAMES B.C. (US)；文 同民 MUN, DONG MIN (US)；瓦特金恩斯 威廉 J WATKINS, WILLIAM J. (GB)；張 弱非 ZHANG, JENNIFER R. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：0 共 233 頁

(54) 名稱

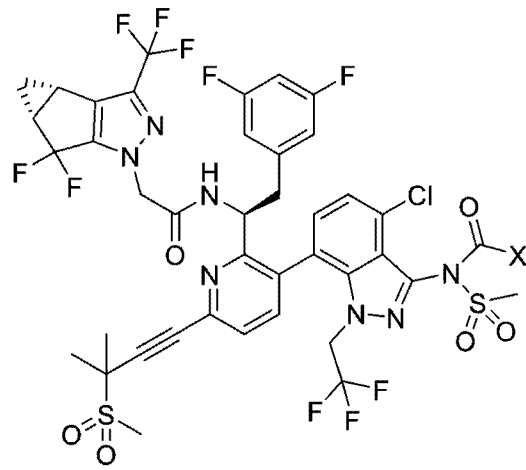
用於 HIV 病毒感染之治療性化合物

(57) 摘要

本揭露大致上係關於某些化合物、包含該等化合物之醫藥組成物、及製造及使用該等化合物及醫藥組成物之方法。本文所提供之化合物及組成物可用於治療或預防反轉錄病毒科 (Retroviridae) 感染，包括 HIV 感染。

The present disclosure relates generally to certain compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods of making and using said compounds and pharmaceutical compositions. The compounds and compositions provided herein may be used for the treatment or prevention of a Retroviridae infection, including an HIV infection.

特徵化學式：



式I



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於HIV病毒感染之治療性化合物

【英文發明名稱】 THERAPEUTIC COMPOUNDS FOR HIV VIRUS
INFECTION

【中文】

本揭露大致上係關於某些化合物、包含該等化合物之醫藥組成物、及製造及使用該等化合物及醫藥組成物之方法。本文所提供之化合物及組成物可用於治療或預防反轉錄病毒科(*Retroviridae*)感染，包括HIV感染。

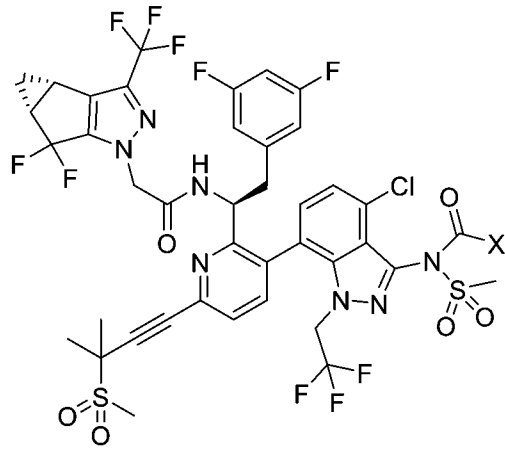
【英文】

The present disclosure relates generally to certain compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods of making and using said compounds and pharmaceutical compositions. The compounds and compositions provided herein may be used for the treatment or prevention of a *Retroviridae* infection, including an HIV infection.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於HIV病毒感染之治療性化合物

【英文發明名稱】 THERAPEUTIC COMPOUNDS FOR HIV VIRUS
INFECTION

【技術領域】

【0001】 本揭露大致上係關於新穎化合物及包含所述化合物之醫藥組成物，其用於預防或治療反轉錄病毒科(*Retroviridae*)病毒感染，包括由人類免疫缺乏病毒(HIV)引起之感染。本揭露亦關於製造所述化合物及在製備所述化合物中之中間物的方法。

【先前技術】

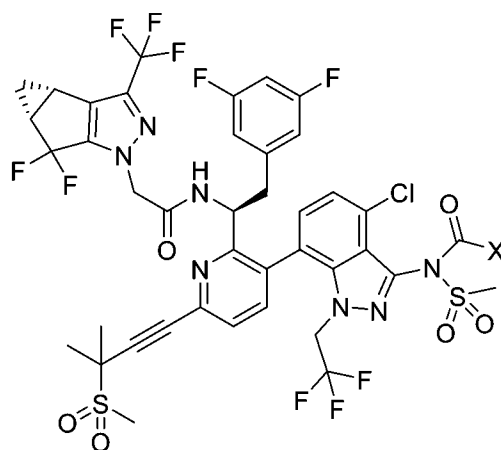
【0002】 包含反轉錄病毒科之正單股RNA病毒包括引起許多人類及動物疾病的正反轉錄病毒亞科(*Orthoretrovirinae*)及 α 反轉錄病毒屬(*Alpharetrovirus*)、 β 反轉錄病毒屬(*Betaretrovirus*)、 γ 反轉錄病毒屬(*Gammaretrovirus*)、 δ 反轉錄病毒屬(*Deltaretrovirus*)、 ϵ 反轉錄病毒屬(*Epsilonretrovirus*)、慢病毒屬(*Lentivirus*)、及泡沫病毒屬(*Spumavirus*)之病毒。在慢病毒屬中，人類HIV-1感染導致輔助T細胞除盡及免疫功能失調，其產生免疫缺乏及易受到伺機性感染。使用高效抗反轉錄病毒療法(HAART)治療HIV-1感染已證明在減少病毒負荷及顯著延遲疾病進展方面有效(Hammer, S.M., et al.; *JAMA* 2008, 300: 555-570)。然而，此等治療可能導致對目前療法具有抗性之HIV病毒株的出現(Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009,

13:552-559; Smith, R. J., et al., *Science* 2010, 327:697-701)。因此，迫切需要發現對新出現的抗藥性HIV變體具有活性之新抗反轉錄病毒藥劑。

【0003】 在HIV療法及治療領域中亦受到關注的是，向患者提供具有改善藥物動力學性質之方案，包括例如增加之效力、長效藥物動力學、低溶解度、低清除率、及/或其他性質。雖然目前用於治療HIV之方案已取得足夠的進步，以至於患者不再需要每天多次服用多種藥物，但現今的患者仍需要在可預見的生命週期內每天服用藥物。因此，需要患者每天服用藥物少於一次（例如每幾天一次、每週一次、每隔一週一次、每月一次等）或每天、每週、每月、或更長時間服用較小有效劑量的（多種）藥物之HIV療法將係有益的。

【發明內容】

【0004】 在一個實施例，本文提供式I之化合物，



式I

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、或8至10員稠合雙環雜芳基，其中該C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、及8至10員稠合雙環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個R¹基團取代；

各R¹獨立地係-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、C₁₋₆烷基、或4至7員單環雜環基，

其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、及R^c之基團取代；

各R^a獨立地係-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

各R^b獨立地係-C(O)R²、-C(O)OR²、-C(O)NR³R³、-C(O)C(O)OR²、-S(O)₂R²、-S(O)₂NR³R³、或-S(O)₂OR³；

各R^c獨立地係-OR²、-OC(O)R²、-OC(O)C(O)OR²、-NR³R³、-N⁺R³R³R^{3a}、-NR³C(O)R²、-NR³C(O)NR³R³、-NR³C(O)OR²、-NR³C(O)C(O)OR²、或-NR³S(O)₂R²；

各R²獨立地係H或C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^d、及R^e之基團取代；

各R^{2a}獨立地係H或C₁₋₃烷基；

各R³獨立地係H或C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^d、R^e、及=NR^{3a}之基團取代；

各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^d 獨立地係 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^4R^4$ 、 $-C(O)C(O)OR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^4$ 、或 $-S(O)_2OR^4$ ；

各 R^e 獨立地係 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 $-N^+R^4R^4R^{4a}$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、 $-NR^4C(O)C(O)OR^4$ 、或 $-NR^4S(O)_2R^4$ ；

各 R^4 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自OH、CN、鹵素、 $-COOH$ 、及 R^a 之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O、及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O、及S之環雜原子；

且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。

【0005】 在一個實施例中，本文提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0006】 在一個實施例中，本文提供一種治療或預防有需要之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法，其包含向患者投予治療有效量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物。

【0007】 在一個實施例中，本文提供一種治療經歷大量治療之患者(heavily treatment-experienced patient)之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法，該

方法包含向患者投予治療有效量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物。

【0008】 在一個實施例中，本文提供一種治療有效量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物，其係用於療法中。

【0009】 在一個實施例中，本文提供本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物，其係用於治療或預防有需要之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法中，該方法包含向患者投予治療有效量的該化合物或其醫藥上可接受之鹽、或該醫藥組成物。

【0010】 在一個實施例中，本文提供本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物，其係用於治療經歷大量治療之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法中，該方法包含向患者投予治療有效量的該化合物或其醫藥上可接受之鹽、或該醫藥組成物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0011】 本申請案主張2021年12月3日申請之美國臨時專利申請案第63/285,753號之優先權，其全部內容特此以引用方式全文併入本文中。

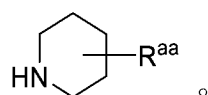
I. 定義

【0012】 以下描述係在理解本揭露被視為所請標的之示例下做出的，且不意欲將隨附申請專利範圍限制於所說明之具體實施例。本揭露通篇所使用之標題為了方便而提供，且不應被解讀為以任何方式限制申請專利範圍。在任何標題下說明之實施例可與在任何其他標題下說明之實施例組合。

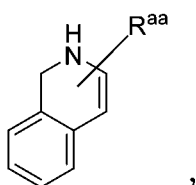
【0013】 除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者一般理解的意義相同。應注意，如本文中及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數指稱，除非上下文另有明確說明。因此，例如提及「該化合物(the compound)」包括複數個此類化合物，而提及「該檢定(the assay)」包括提及所屬技術領域中具有通常知識者已知之一或多種檢定及其等效物等等。

【0014】 如本揭露中所使用，以下字組、片語及符號通常意欲具有如下文所闡述之含義，除在其中它們所使用之上下文中另外指示。

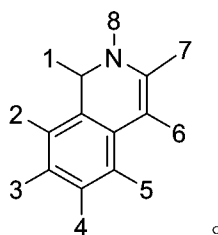
【0015】 不在兩個字母或符號之間的破折號（「-」）用於指示取代基之附接點。例如，-CONH₂透過碳原子附接。化學基團前面或末端之破折號係為了方便起見；化學基團可用或不用一或多個破折號描繪，而不失去其通常意義。透過結構中之線繪製之波浪線指示基團之附接點。除非在化學或結構上有要求，否則化學基團之書寫或命名順序不會指示或暗示方向性。自環（包括稠合、橋聯或螺環系統）之中心出來之實線指示在環上之取代基的附接點可在任何環原子處。例如，在以下結構中之R^{aa}可附接至五個碳環原子之任一者或R^{aa}可置換附接至氮環原子之氫：



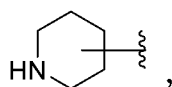
作為另一實例， R^{aa} 在以下結構中：



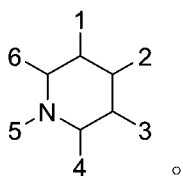
R^{aa} 可附接至以下所示之編號位置中之任一者：



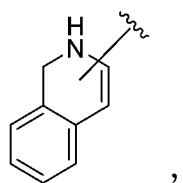
【0016】 自環（包括稠合、橋聯或螺環系統）之中心出來之實線指示該環系統與化合物其餘部分之附接點可在稠合、橋聯或螺環系統之任何環原子處。例如，在以下結構中：



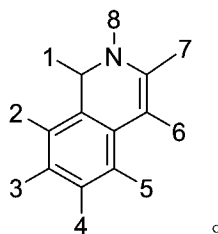
單環雜環基可在以下所示之編號位置中之任一者處附接至化合物之其餘部分：



【0017】 作為另一實例，在以下稠合雙環雜環結構中，



稠合雙環雜環基可在以下所示之八個編號位置中之任一者處附接至化合物之其餘部分：



【0018】 前綴「 C_{u-v} 」指示後述基團具有 u 至 v 個碳原子。例如，「 C_{1-6} 烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。同樣地，用語「 x 至 y 員(x - y membered)」環，其中 x 及 y 係數值範圍（諸如「3至12員雜環基」），係指含有 x 至 y 個原子（亦即，3至12）之環，其中至多80%可係諸如N、O、S、P之雜原子，而其餘原子係碳。

【0019】 此外，可使用或可不使用某些常用替代化學名稱。例如，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等之二價基團亦可各別稱為「伸烷基(alkylene/alkylenyl/alkyllyl)」、「伸芳基(arylene/arylenyl/arylyl)」。

【0020】 「本文所揭示之化合物(a compound disclosed herein)」或「本揭露之化合物(a compound of the present disclosure)」或「本文所提供之化合物(a compound provided herein)」或「本文所述之化合物(a compound described herein)」係指式I之化合物。亦包括實例1至37之特定化合物。

【0021】 本文提及「約(about)」值或參數包括（且描述）針對該值或參數本身的實施例。在某些實施例中，用語「約(about)」包括指示量 $\pm 10\%$ 。在其他實施例中，用語「約(about)」包括指示量 $\pm 5\%$ 。在某些其他實施例中，用語「約(about)」包括指示量 $\pm 1\%$ 。此外，用語「約X (about X)」包含「X」之描述。

【0022】 「烷基(alkyl)」係指非支鏈或支鏈飽和烴鏈。如本文中所使用，烷基具有1至20個碳原子（亦即， C_{1-20} 烷基）、1至12個碳原子（亦即， C_{1-12} 烷基）、1至8個碳原子（亦即， C_{1-8} 烷基）、1至6個碳原子（亦即， C_{1-6} 烷基）、1至4個碳原子（亦即， C_{1-4} 烷基）、1至3個碳原子（亦即， C_{1-3} 烷基）或1至2個碳原子（亦即， C_{1-2} 烷基）。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、及3-甲基戊基。當具有特定碳數的烷基殘基被化學名稱命名或由分子式確定時，可涵蓋具有該碳數的所有位置的異構物；因此，例如，「丁基(butyl)」包括正丁基（亦即 $-(CH_2)_3CH_3$ ）、二級丁基（亦即-

CH(CH₃)CH₂CH₃)、異丁基(亦即-CH₂CH(CH₃)₂)、及三級丁基(亦即-C(CH₃)₃)；且「丙基(propyl)」包括正丙基(亦即-(CH₂)₂CH₃)及異丙基(亦即-CH(CH₃)₂)。

【0023】 「烯基(alkenyl)」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子之脂族基團(亦即，C₂₋₂₀烯基)、或2至8個碳原子(亦即，C₂₋₈烯基)、或2至6個碳原子(亦即，C₂₋₆烯基)、或2至4個碳原子(亦即，C₂₋₄烯基)。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0024】 「炔基(alkynyl)」係指含有至少一個碳-碳參鍵且具有2至20個碳原子之脂族基團(亦即，C₂₋₂₀炔基)、或2至8個碳原子(亦即，C₂₋₈炔基)、或2至6個碳原子(亦即，C₂₋₆炔基)、或2至4個碳原子(亦即，C₂₋₄炔基)。用語「炔基(alkynyl)」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之基團。

【0025】 「伸烷基(alkylene)」係指二價及非支鏈飽和烴鏈。如本文中所使用，伸烷基具有1至20個碳原子(亦即，C₁₋₂₀伸烷基)、1至12個碳原子(亦即，C₁₋₁₂伸烷基)、1至8個碳原子(亦即，C₁₋₈伸烷基)、1至6個碳原子(亦即，C₁₋₆伸烷基)、1至4個碳原子(亦即，C₁₋₄伸烷基)、1至3個碳原子(亦即，C₁₋₃伸烷基)、或1至2個碳原子(亦即，C₁₋₂伸烷基)。伸烷基之實例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、及伸己基。在一些實施例中，伸烷基係可選地經烷基取代。經取代之伸烷基之實例包括-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂CH(CH₂CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH(CH₃)CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₂CH₃)(CH₃)-、及-CH₂C(CH₂CH₃)₂。

【0026】 「烷氧基(alkoxy)」係指基團「烷基-O- (alkyl-O-)」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基、及1,2-二甲基丁氧基。「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指如上文所定義之烷氧基，其中一或多個氫原子經鹵素置換。

【0027】 「醯基(acyl)」係指基團-C(=O)R，其中R係氫、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基、或雜芳基；其各自可以可選地經取代，如本文所定義。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基-羰基、及苯甲醯基。

【0028】 「醯胺基(amido)」係指「C-醯胺基(C-amido)」及「N-醯胺基(N-amido)」兩者，該C-醯胺基係指基團-C(=O)NR^yR^z而該N-醯胺基係指基團-NR^yC(=O)R^z，其中R^y及R^z係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、烷基、芳基、鹵烷基、雜芳基、環烷基、或雜環基；其各自可以可選地經取代。

【0029】 「胺基(amino)」係指-NR^yR^z，其中R^y及R^z係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基、或雜環基；其各自可以可選地經取代。

【0030】 「芳基(aryl)」係指具有單個環（例如單環）或多個環（例如雙環或三環）之芳族碳環基團，其包括稠合系統。如本文所使用，芳基具有6至20個環碳原子（亦即，C₆₋₂₀芳基）、6至12個碳環原子（亦即，C₆₋₁₂芳基）、或6至10個碳環原子（亦即，C₆₋₁₀芳基）。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基、及蔥基。然而，芳基並未涵蓋以下定義之雜芳基或以任何方式與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基環稠合，則得到的環系統是雜芳基。

【0031】 「氰基(cyano)」或「甲腈(carbonitrile)」係指基團-CN。

【0032】 「環烷基(cycloalkyl)」係指具有單個環或多個環之飽和或部分飽和環狀烷基，多個環包括稠合、橋聯、及螺環系統。用語「環烷基(cycloalkyl)」包括環烯基（即具有至少一個雙鍵之環狀基團）。如本文所使用，環烷基具有3至20個環碳原子（亦即，C₃₋₂₀環烷基）、3至12個環碳原子（亦即，C₃₋₁₂環烷基）、3至10個環碳原子（亦即，C₃₋₁₀環烷基）、3至8個環碳原子（亦即，C₃₋₈環烷基）、或3至6個環碳原子（亦即，C₃₋₆環烷基）。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。

【0033】 「橋聯(bridged)」係指其中環上之非相鄰原子藉由二價取代基（諸如伸烷基、含有一或兩個雜原子之伸烷基、或單一雜原子）連接的環稠合。吡啶基及金剛烷基係橋聯環系統之實例。

【0034】 用語「稠合(fused)」係指結合至相鄰環的環。

【0035】 「螺(spiro)」係指藉由在相同碳原子處之兩個鍵接合的環取代基。螺基(spiro group)之實例包括1,1-二乙基環戊烷、二甲基-二噁啉、及4-苄基-4-甲基哌啶，其中環戊烷及哌啶分別係螺取代基。

【0036】 「鹵素(halogen)」或「鹵基(halo)」包括氟基、氯基、溴基、及碘基。「鹵烷基(haloalkyl)」係指如上文所定義之其中一或多個氫原子經鹵素置換的非支鏈或支鏈烷基。例如，在殘基經多於一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所附接之鹵素部份之數目的前綴指稱。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個（「二(di)」）或三個（「三(tri)」）鹵基取代之烷基，該等鹵基可為

但並非必須為相同鹵素。鹵烷基之實例包括二氟甲基(-CHF₂)及三氟甲基(-CF₃)。

【0037】 「雜伸烷基(heteroalkylene)」係指具有一、二、或三個選自NH、O、或S之雜原子的二價及非支鏈飽和烴鏈。如本文中所使用，雜伸烷基具有1至20個碳原子及一、二、或三個選自NH、O、及S之雜原子（亦即C₁₋₂₀雜伸烷基）；1至8個碳原子及一、二、或三個選自NH、O、及S之雜原子（亦即C₁₋₈雜伸烷基）；1至6個碳原子及一、二、或三個選自NH、O、及S之雜原子（亦即C₁₋₆雜伸烷基）；1至4個碳原子及一、二、或三個選自NH、O、及S之雜原子（亦即C₁₋₄雜伸烷基）；1至3個碳原子及一、二、或三個選自NH、O、及S之雜原子（亦即C₁₋₃雜伸烷基）；或1至2個碳原子及一、二、或三個選自NH、O、及S之雜原子（亦即C₁₋₃雜伸烷基）。例如，-CH₂O-係C₁雜伸烷基，且-CH₂SCH₂-係C₂雜伸烷基。雜伸烷基之實例包括-CH₂CH₂OCH₂-、-CH₂SCH₂OCH₂-、-CH₂O-、及-CH₂NHCH₂-。在一些實施例中，雜伸烷基係可選地經烷基取代。經取代之雜伸烷基之實例包括-CH(CH₃)N(CH₃)CH₂-、-CH₂OCH(CH₃)-、-CH₂CH(CH₂CH₃)S-、-CH₂NHC(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂SCH₂-、-CH(CH₃)N(CH₃)CH(CH₃)O-、-CH₂SC(CH₂CH₃)(CH₃)-、及-CH₂C(CH₂CH₃)₂NH-。

【0038】 「雜芳基(heteroaryl)」係指具有單個環、多個環、或多個稠環之芳族基團，其具有一或多個獨立地選自氮、氧、及硫之環雜原子。如本文所使用，雜芳基包括1至20個碳環原子（亦即，C₁₋₂₀雜芳基）、3至12個碳環原子（亦即，C₃₋₁₂雜芳基）、或3至8個碳環原子（亦即，C₃₋₈雜芳基）；且1至5個

環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子、或1個環雜原子獨立地選自氮、氧、及硫。雜芳基之實例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、嗒吡基、苯并噻唑基、及吡唑基。雜芳基並未涵蓋如上所定義之芳基或與其重疊。

【0039】 「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環(heterocyclic ring/heterocycle)」係指具有一或多個獨立地選自氮、氧、及硫之環雜原子之非芳族環烷基。除非另有指示，否則如本文所使用，「雜環基」或「雜環」係指飽和或部分飽和之環，例如，在一些實施例中，「雜環基」或「雜環」在指定之情況下係指部分飽和之環。用語「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環(heterocyclic ring/heterocycle)」包括雜環烯基（亦即，具有至少一個雙鍵之雜環基）。雜環基可係單環或多環，其中多環可係稠合、橋聯、或螺環接的。如本文中所使用，雜環基具有2至20個碳環原子（亦即， C_{2-20} 雜環基）、2至12個碳環原子（亦即， C_{2-12} 雜環基）、2至10個碳環原子（亦即， C_{2-10} 雜環基）、2至8個碳環原子（亦即， C_{2-8} 雜環基）、3至12個碳環原子（亦即， C_{3-12} 雜環基）、3至8個碳環原子（亦即， C_{3-8} 雜環基）、或3至6個碳環原子（亦即， C_{3-6} 雜環基）；具有1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子、或1個環雜原子獨立地選自氮、硫、或氧。雜環基之實例包括吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、氧坦基(oxetanyl)、二氧雜環戊烷基(dioxolanyl)、吡唑基(azetidiny)及咪啉基。如本文所使用，用語「橋聯雜環基(bridged-heterocyclyl)」係指在雜環基之兩個不相鄰原子處與具有至少一個雜原子之一或多個（例如1或2個）四至十員環狀部份連接的四至十員環狀部份，其中各雜原

子係獨立地選自氮、氧、及硫。如本文中所使用，「橋聯雜環基(bridged-heterocyclyl)」包括雙環及三環之環系統。亦如本文所使用，用語「螺雜環基(spiro-heterocyclyl)」係指其中三員至十員雜環基具有一或多個額外環之環系統，其中該一或多個額外環係三員至十員環烷基或三員至十員雜環基，其中該一或多個額外環之單個原子亦為該三員至十員雜環基之原子。螺雜環基之實例包括雙環及三環之環系統，諸如2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基、及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。如本文所使用，用語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用。在一些實施例中，雜環基係經側氧基取代。

【0040】 「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指基團-OH。

【0041】 「側氧基(oxo)」係指基團(=O)或(O)。

【0042】 「磺醯基(sulfonyl)」係指基團-S(O)₂R^{bb}，其中R^{bb}係烷基、鹵烷基、雜環基、環烷基、雜芳基、或芳基。磺醯基之實例係甲磺醯基、乙磺醯基、苯磺醯基、及甲苯磺醯基。

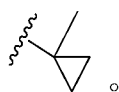
【0043】 除非另有指示，否則每當基團之圖形表示以單鍵結氮原子結束時，該基團表示-NH基團。類似地，除非以其他方式表示，否則根據所屬技術領域中具有通常知識者之知識，氫原子在必要時暗示為且視為存在以使價數完整或提供穩定性。

【0044】 用語「可選的(optional)」或「可選地(optionally)」意指隨後描述的事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生的情況及

不發生的情況。此外，用語「可選地經取代(optionally substituted)」意指指定原子或基團上之任一或多個氫原子可被或可不被除氫以外之部份置換。

【0045】 用語「經取代(substituted)」意指指定原子或基團上之任一或多個氫原子被氫以外之一或多個取代基置換，前提是不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括但不限於烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、雜烷基、雜芳基、雜環基、羥基、肼基、亞胺基、側氧基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮、或其組合。藉由無限地附加之其他取代基（例如，具有經取代之烷基的經取代之芳基，該經取代之烷基本身經經取代之芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代之雜烷基等等取代）定義取代基所獲得之聚合物或類似的無限結構並不意欲包括在本文中。除非另有說明，否則本文所述之化合物中的連續取代之最大數目係三。例如，用兩個其他經取代之芳基連續取代的經取代之芳基限於經(經(經取代之芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義並不意欲包括不許可之取代模式（例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基）。此類不許可之取代模式係所屬技術領域具有通常知識者熟知的。當用於修飾化學基團時，用語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。例如，用語「經取代之芳基(substituted aryl)」包括但不限於「烷芳基(alkylaryl)」。除非另有說明，否則當基團被描述為可選地經取代時，該基團之任何取代基本身皆是未經取代的。

【0046】 在一些實施例中，經取代之環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基、及/或經取代之雜芳基包括具有於環原子上之取代基的環烷基、雜環基、芳基、及/或雜芳基，該於環原子上之取代基使環烷基、雜環基、芳基、及/或雜芳基附接至化合物之其餘部分。例如，在以下部分中，環丙基係經甲基取代：



【0047】 本文所揭示之實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，並因此可產生鏡像異構物、非鏡像異構物、及其他立體異構形式，其等可依絕對立體化學定義為(R)-或(S)-、或針對胺基酸定義為(D)-或(L)-。本揭露意欲包括所有此類可能的異構物、以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(R)-及(S)-、或(D)-及(L)-異構物可使用掌性合成組元(synthon)或掌性試劑製備，或使用例如層析法及分段結晶之習知技術解析。用於製備/單離個別鏡像異構物的習知技術包括使用例如掌性高壓液相層析法(high pressure liquid chromatography, HPLC)，由合適的光學純前驅物進行掌性合成或解析外消旋物（或鹽或衍生物的外消旋物）。當本文所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，除非另有指明，否則意指該等化合物包括E及Z幾何異構物兩者。同樣地，亦意欲包括所有互變異構形式。當化合物以其掌性形式表示時，應理解的是實施例涵蓋但不限於特定的非鏡像異構或鏡像異構富集形式。當掌性未指定但存在時，應理解的是實施例係關於特定的非鏡像

異構或鏡像異構富集形式；或此種（此類）化合物之外消旋或非外消混合物。如本文中所使用，「非外消旋混合物(scalemic mixture)」係立體異構物之比例非1:1之混合物。

【0048】 「立體異構物(stereoisomer)」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但具有不同三維結構的化合物，該等化合物係不可互換的。本揭露設想各種立體異構物及其混合物且包括「鏡像異構物(enantiomer)」，其係指兩個立體異構物的分子係彼此之不可重疊鏡像。

【0049】 「鏡像異構物(enantiomer)」係一對立體異構物，其彼此為不重疊鏡像。一對鏡像異構物之1:1混合物係「外消旋(racemic)」混合物。以1:1以外之比率之鏡像異構物混合物係「非外消旋(scalemic)」混合物。

【0050】 「非鏡像異構物(diastereoisomer)」係具有至少兩個非對稱原子，但彼此不為鏡像之立體異構物。

【0051】 「互變異構物(tautomer)」係指從分子之一個原子至相同分子之另一原子的質子偏移。本揭露包括本文所提供之任何化合物之互變異構物。

【0052】 本文所提供之化合物中之一些以互變異構物存在。互變異構物彼此處於平衡。例如，含醯胺之化合物可與亞胺酸互變異構物平衡存在。不論顯示何種互變異構物且不論互變異構物之間的平衡性質如何，所屬技術領域中具有通常知識者均將化合物理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構物兩者。因此，含醯胺之化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構物。同樣地，含亞胺酸之化合物應理解為包括其醯胺互變異構物。

【0053】 「溶劑合物(solvate)」係藉由溶劑與化合物之交互作用形成。

亦提供本文所提供之化合物之鹽的溶劑合物。亦提供本文所提供之化合物的水合物。

【0054】 本文所提供之任何式或結構亦意欲表示化合物之未經標記之形式以及經同位素標記之形式。經同位素標示之化合物具有由本文中給出之式繪示的結構，除了一或多個原子係由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入至本揭露之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如但不限於 ^2H （氘，D）、 ^3H （氚）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及 ^{125}I 。本文亦提供本揭露之各種經同位素標記之化合物，例如其中併入放射性同位素（諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、及 ^{14}C ）者。此類經同位素標示之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或造影技術（諸如正電子發射斷層造影(PET)或單光子發射電腦斷層造影(SPECT)），包括藥物或受質組織分布檢定，或用於患者之放射性治療。

【0055】 本揭露亦包括1至n個附接至碳原子之氫係經氘置換的式I之化合物，其中n係分子中氫之數目。此類化合物展現對代謝之抗性增加，因而可用於增加任何式I之化合物在投予至哺乳動物、尤其是人類時的半衰期。參見例如，Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,” Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由所屬技術領域中熟知的手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫已被氘置換的起始材料。

【0056】 本揭露之經氘標記或取代之治療性化合物可具有改善之藥物代謝及藥物動力學(drug metabolism and pharmacokinetic, DMPK)性質，該等性質

與吸收、分布、代謝、及排泄(ADME)相關。用較重同位素（諸如氘）進行取代可提供某些由較高代謝穩定性所致之治療性優點，例如體內半衰期增加、劑量需求減少、及/或治療指數改善。經¹⁸F標示之化合物可用於PET或SPECT研究。本揭露之經同位素標示之化合物及其前藥通常可藉由進行下述方案或實例及製備中所揭示之程序，並藉由用可輕易取得的經同位素標示之試劑取代未經同位素標示之試劑來製備。應理解的是，在此上下文中，將氘視為式I之化合物中之取代基。

【0057】 此較重同位素（具體而言為氘）之濃度可藉由同位素富集因子定義。在本揭露之化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲表示該原子之任何穩定同位素。除非另有陳述，當將一個位置具體指定為「H」或「氘」時，該位置係理解為以氘之天然豐度同位素組成具有氘。因此，在本揭露之化合物中，具體指定為氘(D)之任何原子意欲表示氘。

【0058】 在許多情況下，本揭露之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0059】 給定化合物之用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指保留給定化合物之生物學有效性及性質、且在生物學上或其他方面並非非所欲之鹽。醫學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。衍生自無機鹼之鹽包括（僅舉實例而言）鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於下列之鹽：一級胺、二級胺、及三級胺，諸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代之烷基胺、二(經取代之烷基)胺、三(經取代之烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代之烯基

胺、二(經取代之烯基)胺、三(經取代之烯基)胺、單、二、或三環烷基胺、單、二、或三芳基胺、或混合胺、及其類似者。合適的胺之具體實例包括(僅舉例而言)異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌啶、哌啶、味啉、N-乙基哌啶、及類似者。

【0060】 醫藥上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、及類似者之鹽。

【0061】 如本文所使用，「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」或「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、及類似者。此類用於醫藥活性物質之介質及劑的使用係所屬技術領域中熟知的。除非任何習知介質或劑與活性成分不相容，否則涵蓋其於治療組成物中之用途。亦可將補充活性成分併入組成物中。

【0062】 「治療(treatment/treating)」係用於獲得包括臨床結果之有益或所欲結果之方法。有益或所欲的臨床結果可包括以下之一或多者：a)抑制疾病或病況(亦即，降低起因於疾病或病況之一或多個症狀、及/或縮小疾病或病況的程度)；b)減緩或阻止與疾病或病況相關之一或多種臨床症狀的發展(亦即，使疾病或病況穩定、預防或延遲疾病或病況之惡化或進展、及/或預防或延遲疾病或病況之擴散(亦即，轉移))；及/或c)減輕疾病，亦即使臨床症狀消

退（亦即，改善疾病狀態、提供疾病或病況之部分或總體緩解、增強另一藥物之作用、延遲疾病之進展、提高生命品質、及/或延長存活期）。

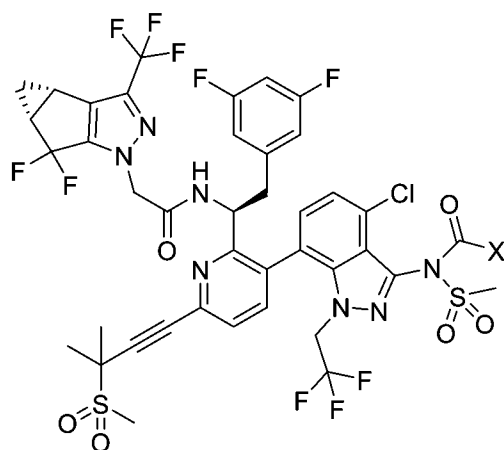
【0063】 「預防(prevention/preventing)」意指造成疾病或病況之臨床症狀不發展的疾病或病況之任何治療。在一些實施例中，化合物可投予至對象（包括人類），該對象處於風險或具有疾病或病況之家族病史。

【0064】 「對象(subject)」係指已成為或將成為治療、觀察、或實驗標的的動物，諸如哺乳動物（包括人類）。本文所述之方法可用於人類療法及/或獸醫應用。在一些實施例中，對象係哺乳動物。在一個實施例中，對象係人類。

【0065】 本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物之用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」或「有效量(effective amount)」意指當向對象投予時足以實現治療以提供治療效益（諸如改善症狀或減緩疾病進展）之量。例如，治療有效量可係足以改善反轉錄病毒科病毒感染之症狀的量，包括但不限於HIV感染。治療有效量可視所治療之對象及疾病或病況、對象之體重及年齡、疾病或病況之嚴重度、及投予方式而變化，其可容易地由所屬技術領域中具有通常知識者判定。

II. 化合物

【0066】 在一個實施例，本文提供式I之化合物，



式I

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、或8至10員稠合雙環雜芳基，其中該C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、及8至10員稠合雙環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個R¹基團取代；

各R¹獨立地係-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、C₁₋₆烷基、或4至7員單環雜環基，

其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、

R^c、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、

R^a、R^b、及R^c之基團取代；

各R^a獨立地係-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

各R^b獨立地係-C(O)R²、-C(O)OR²、-C(O)NR³R³、-C(O)C(O)OR²、-

S(O)₂R²、-S(O)₂NR³R³、或-S(O)₂OR³；

各 R^c 獨立地係 $-OR^2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)C(O)OR^2$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-N^+R^3R^3R^{3a}$ 、 $-NR^3C(O)R^2$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^2$ 、 $-NR^3C(O)C(O)OR^2$ 、或 $-NR^3S(O)_2R^2$ ；

各 R^2 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基可選地經1至3個獨立地選自CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、及 R^e 之基團取代；

各 R^{2a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^3 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、 R^e 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代；

各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^d 獨立地係 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^4R^4$ 、 $-C(O)C(O)OR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^4$ 、或 $-S(O)_2OR^4$ ；

各 R^e 獨立地係 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 $-N^+R^4R^4R^{4a}$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、 $-NR^4C(O)C(O)OR^4$ 、或 $-NR^4S(O)_2R^4$ ；

各 R^4 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自OH、CN、鹵素、 $-COOH$ 、及 R^a 之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O、及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O、及S之環雜原子；

且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。

【0067】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

X係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、或5至6員單環雜芳基，其中該C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、及5至6員單環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個R¹基團取代；

各R¹獨立地係-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、C₁₋₆烷基、或4至7員單環雜環基，

其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、及R^c之基團取代；

各R^a獨立地係-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

各R^b獨立地係-C(O)R²、-C(O)OR²、-C(O)NR³R³、-C(O)C(O)OR²、-S(O)₂R²、-S(O)₂NR³R³、或-S(O)₂OR³；

各R^c獨立地係-OR²、-OC(O)R²、-OC(O)C(O)OR²、-NR³R³、-N⁺R³R³R^{3a}、-NR³C(O)R²、-NR³C(O)NR³R³、-NR³C(O)OR²、-NR³C(O)C(O)OR²、或-NR³S(O)₂R²；

各R²獨立地係H或C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、及R^a之基團取代；

各R^{2a}獨立地係H或C₁₋₃烷基；

各R³獨立地係H、-C(O)OR⁴、或C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OR⁴、-NR⁴R⁴、R^a、及=NR^{3a}之基團取代；

各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^4 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、-COOH、及 R^a 之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O、及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O、及S之環雜原子；

且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。

【0068】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

X係 C_{3-7} 單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、或5至6員單環雜芳基，其中該 C_{3-7} 單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、及5至6員單環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個 R^1 基團取代；

各 R^1 獨立地係-OH、-CN、鹵素、-C(O)OR²、-NR³R³、-NR³C(O)C(O)OR²、 R^a 、 C_{1-6} 烷基、或4至7員單環雜環基，

其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、-NR³R³、-NR³C(O)OR²、 R^a 、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、及 R^a 之基團取代；

各 R^a 獨立地係-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

各 R^2 獨立地係H或 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、及 R^a 之基團取代；

各 R^{2a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^3 獨立地係H、 $-C(O)OR^4$ 、或 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代；

各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^4 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、 $-COOH$ 、及 R^a 之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O、及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O、及S之環雜原子；

且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。

【0069】 如本文中所使用，4員單環雜環基具有1個選自N、O、及S之環雜原子。如本文所用，5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。如本文所用，5至6員單環雜芳基具有1至4個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。如本文所用，8至10員稠合雙環雜環基具有1至4個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。

【0070】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係 C_{3-7} 單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、或8至10員稠合雙環雜芳基，其中該 C_{3-7} 單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、及8至10員稠合雙環雜芳基各自獨立地可選地經1至3

個R¹基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、或5至6員單環雜芳基，其中該C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、及5至6員單環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個R¹基團取代。

【0071】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基係可選地經1至3個R¹基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基係可選地經1至2個R¹基團取代。

【0072】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，X係4至7員單環雜環基，其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個R¹基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，4至7員單環雜環基，其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至2個R¹基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、或咪啉基，其各者係可選地經1至2個R¹基團取代。

【0073】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係苯基，其中該苯基係可選地經1至3個R¹基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係苯基，其中該苯基係可選地經1至2個R¹基團取代。

【0074】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係萘基，其中該萘基係可選地經1至3個R¹基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接

受之鹽的一些實施例中，X係萘基，其中該萘基係可選地經1至2個R¹基團取代。

【0075】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，X係5至6員單環雜芳基，其中該5至6員單環雜芳基係可選地經1至3個R¹基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，X係5至6員單環雜芳基，其中該5至6員單環雜芳基係可選地經1至2個R¹基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係吡啶基，其中該吡啶基係可選地經1至2個R¹基團取代。

【0076】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，X係8至10員稠合雙環雜芳基，其中該8至10員稠合雙環雜芳基係可選地經1至3個R¹基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，X係8至10員稠合雙環雜芳基，其中該8至10員稠合雙環雜芳基係可選地經1至2個R¹基團取代。

【0077】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，X係可選地經1個R¹基團取代。

【0078】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各R¹獨立地係-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、C₁₋₆烷基、或4至7員單環雜環基，

其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、及R^c之基團取代。

【0079】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^1 獨立地係-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)C(O)OR^2$ 、 R^a 、 C_{1-6} 烷基、或4至7員單環雜環基，

其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^2$ 、 R^a 、 $-SR^2$ 、及 $=NR^{2a}$ 之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OH$ 、及 R^a 之基團取代。

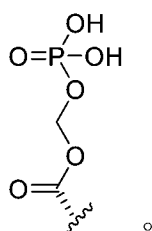
【0080】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^1 係-CN。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^1 係鹵素。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^1 係 R^a 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^1 係 R^b 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^1 係 R^c 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^1 係-OH。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^1 係 $-C(O)OR^2$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^1 係 $-NR^3R^3$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^1 係 $-NR^3C(O)C(O)OR^2$ 。

【0081】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^1 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 $-SR^2$ 、及 $=NR^{2a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^1 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地

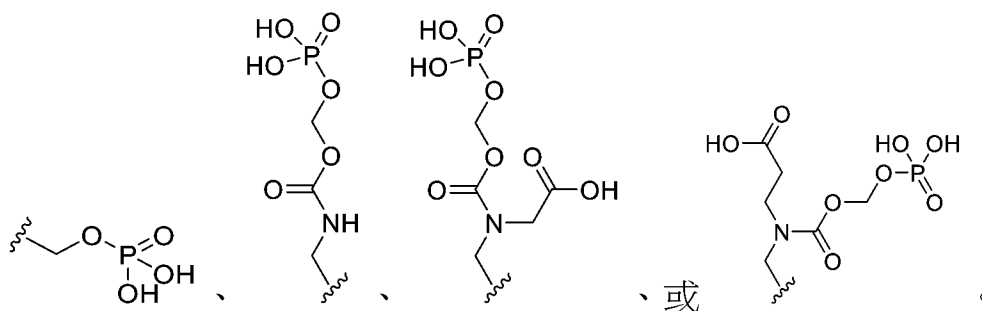
選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、-NR³R³、-NR³C(O)OR²、R^a、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一個R¹係C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、-NR³R³、-NR³C(O)OR²、R^a、-SR²、及=NH之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R¹係C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基係經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R¹係C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、-NR³R³、-NR³C(O)OR²、R^a、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一個R¹係C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、-NR³R³、-NR³C(O)OR²、R^a、-SR²、及=NH之基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R¹係C₁₋₆烷基。

【0082】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一個R¹係OH、-NH₂、-C(O)OR²、-NR³R³、或-NR³C(O)C(O)OR²。

【0083】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一個R¹係-C(O)OH、-NH(=NH)NH₂、-NHC(O)C(O)OH、或



【0084】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一個R¹係甲基、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-CH₂SH、-C(=NH)NH₂、



【0085】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R¹係4至7員單環雜環基，其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、及R^c之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R¹係4至7員單環雜環基，其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、及R^a之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一個R¹係5至6員單環雜環基，其中該5至6員單環雜環基係可選地經1至2個獨立地選自-OH、-C(O)OH、及R^a之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R¹係4至7員單環雜環基，其中該4至7員單環雜環基經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、及R^c之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R¹係4至7員單環雜環基，其中該4至7員單環雜環基經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、及R^a之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一個R¹係5至6員單環雜環

基，其中該5至6員單環雜環基經1至2個獨立地選自-OH、-C(O)OH、及R^a之基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R¹係4至7員單環雜環基。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一個R¹係哌啶基。

【0086】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各R^a獨立地係-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R^a係-P(O)(OH)₂。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R^a係-OP(O)(OH)₂。

【0087】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各R^b獨立地係-C(O)R²、-C(O)OR²、-C(O)NR³R³、-C(O)C(O)OR²、-S(O)₂R²、-S(O)₂NR³R³、或-S(O)₂OR³。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R^b係-C(O)R²。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R^b係-C(O)OR²。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R^b係-C(O)NR³R³。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R^b係-C(O)C(O)OR²。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R^b係-S(O)₂R²。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R^b係-S(O)₂NR³R³。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個R^b係-S(O)₂OR³。

【0088】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各R^c獨立地係-OR²、-OC(O)R²、-OC(O)C(O)OR²、-NR³R³、-N⁺R³R³R^{3a}、-NR³C(O)R²、-NR³C(O)NR³R³、-NR³C(O)OR²、-NR³C(O)C(O)OR²、或-

$\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{OR}^2$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{NR}^3\text{R}^3$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^3\text{R}^{3a}$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^c 係 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 。

【0089】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各 R^2 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基可選地經1至3個獨立地選自 $-\text{CN}$ 、鹵素、 R^a 、 R^d 、及 R^e 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^2 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^2 獨立地係H或 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^2 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至2個獨立地選自 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 及 R^a 之基團取代。

【0090】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^2 係H。

【0091】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、及 R^e 之基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 R^a 之基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至2個獨立地選自-C(O)OH及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、及 R^e 之基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 R^a 之基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基經1至2個獨立地選自-C(O)OH及 R^a 之基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-6} 烷基。在式I之化合物或其醫藥

上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-4} 烷基。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^2 係 C_{1-3} 烷基。

【0092】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各 R^{2a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^{2a} 係H。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^{2a} 係 C_{1-3} 烷基。

【0093】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^3 獨立地係H、 R^d 、或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、 R^e 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^3 獨立地係H、 $-C(O)OR^4$ 、或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^3 獨立地係H、 $-C(O)OR^4$ 、或 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^3 獨立地係H、 $-C(O)OR^4$ 、或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經一個選自-OH、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。

【0094】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^3 係H。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^3 係 R^d 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^3 係 $-C(O)OR^4$ 。

【0095】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、 R^e 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經一個選自-OH、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、 R^e 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基經一個選自-OH、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-6} 烷基。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一

或多個 R^3 係 C_{1-4} 烷基。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^3 係 C_{1-3} 烷基。

【0096】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{3a} 係H。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{3a} 係 C_{1-3} 烷基。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中， R^{3a} 係H。

【0097】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各 R^d 獨立地係 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^4R^4$ 、 $-C(O)C(O)OR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^4$ 、或 $-S(O)_2OR^4$ 。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^d 係 $-C(O)R^4$ 。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^d 係 $-C(O)OR^4$ 。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^d 係 $-C(O)NR^4R^4$ 。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^d 係 $-C(O)C(O)OR^4$ 。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^d 係 $-S(O)_2R^4$ 。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^d 係 $-S(O)_2NR^4R^4$ 。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^d 係 $-S(O)_2OR^4$ 。

【0098】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^e 獨立地係 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 $-N^+R^4R^4R^{4a}$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、 $-NR^4C(O)C(O)OR^4$ 、或 $-NR^4S(O)_2R^4$ 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^e 係 $-OR^4$ 。在式I之

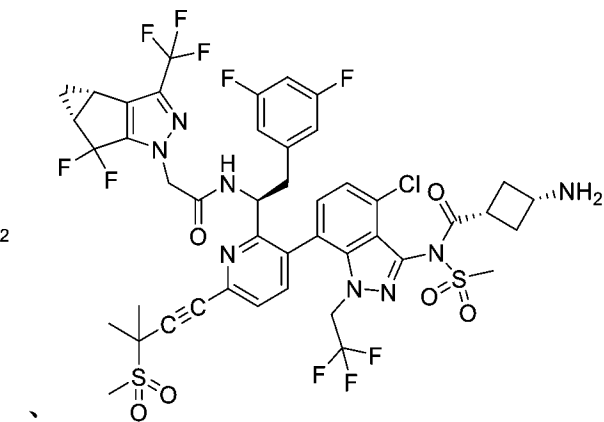
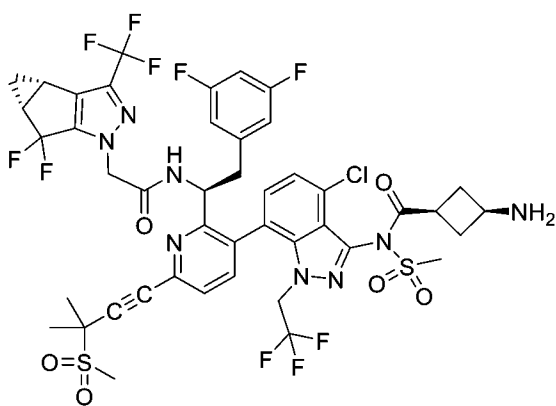
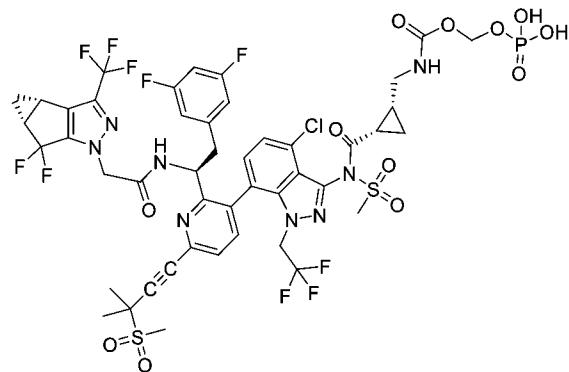
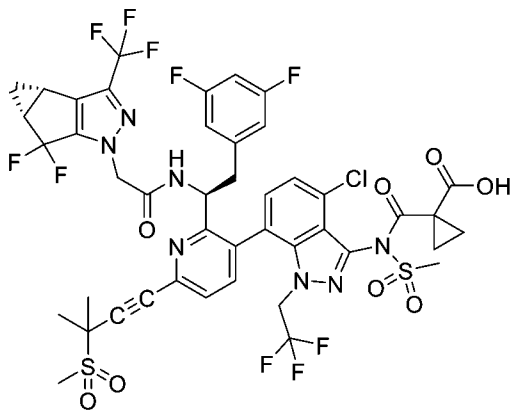
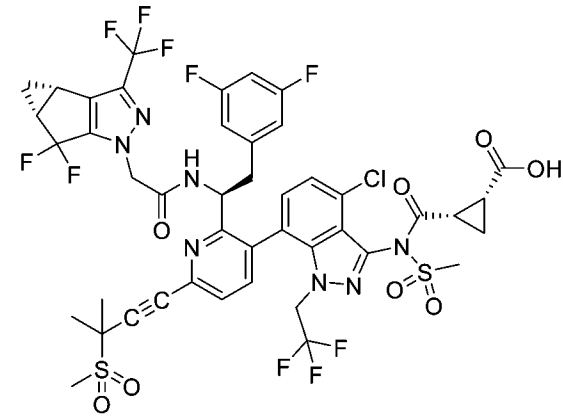
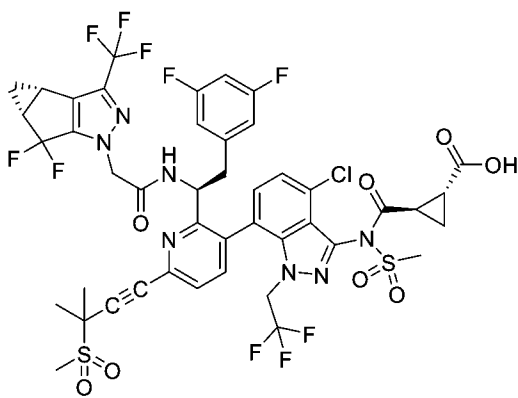
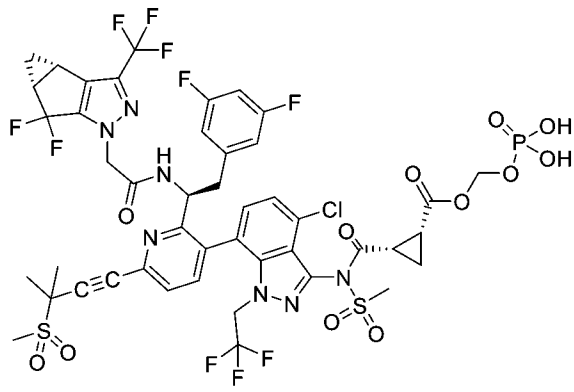
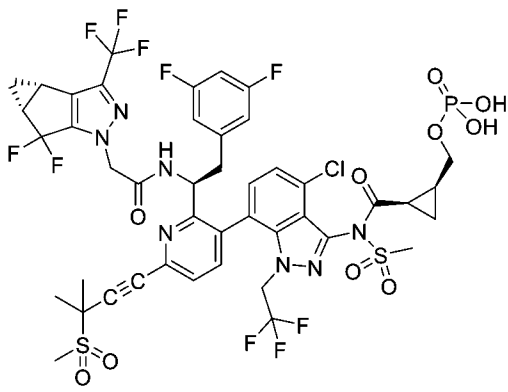
化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^e 係-OC(O) R^4 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^e 係-OC(O)C(O)OR⁴。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^e 係-NR⁴R⁴。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^e 係-N⁺R⁴R⁴R^{4a}。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^e 係-NR⁴C(O) R^4 。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^e 係-NR⁴C(O)NR⁴R⁴。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^e 係-NR⁴C(O)OR⁴。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^e 係-NR⁴C(O)C(O)OR⁴。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^e 係-NR⁴S(O)₂R⁴。

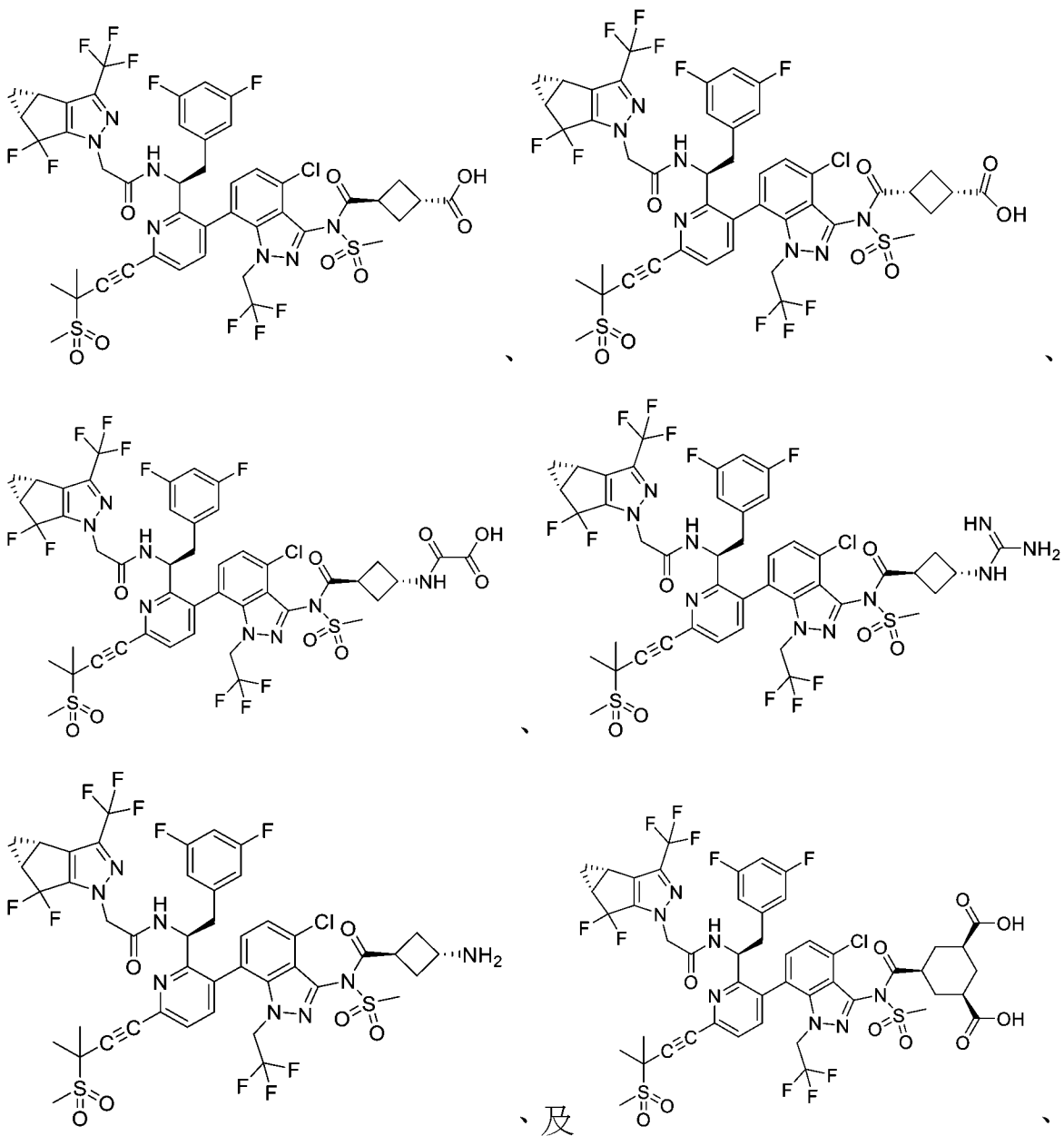
【0099】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^4 獨立地係H或C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-COOH、及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^4 獨立地係H或C₁₋₃烷基，其中該C₁₋₃烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、-COOH、及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^4 獨立地係H或C₁₋₃烷基，其中該C₁₋₃烷基係可選地經1至2個獨立地選自-C(O)OH及 R^a 之基團取代。

【0100】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^4 係H。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^4 係C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基可選地經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、-COOH、及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例

中，一或多個 R^4 係 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、-COOH、及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^4 係 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至2個獨立地選自-C(O)OH及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^4 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-COOH、及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^4 係 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、-COOH、及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^4 係 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基經1至2個獨立地選自-C(O)OH及 R^a 之基團取代。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^4 係 C_{1-6} 烷基。在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，一或多個 R^4 係 C_{1-3} 烷基。

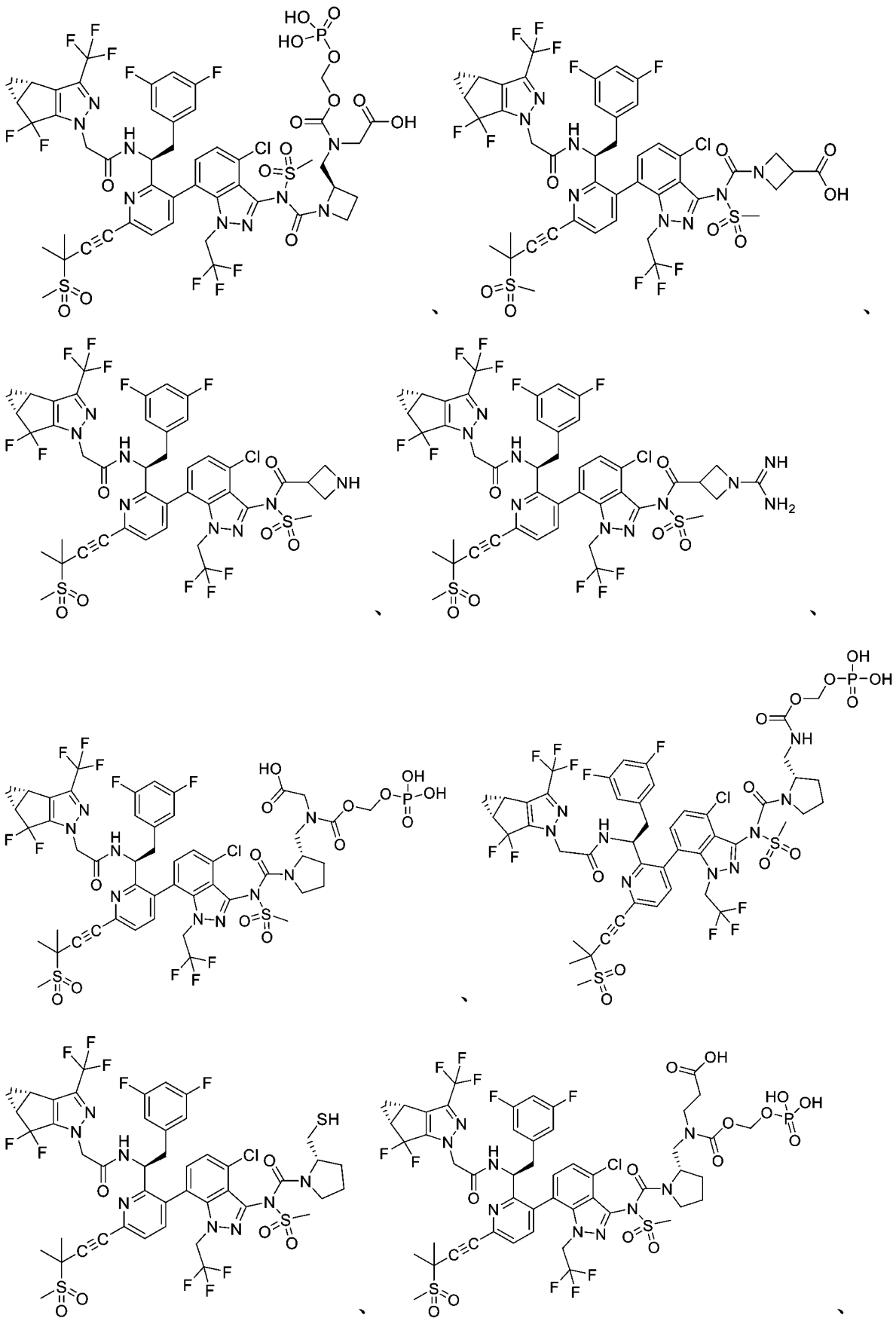
【0101】 在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些實施例中，本文所提供之化合物係選自由下列所組成之群組：

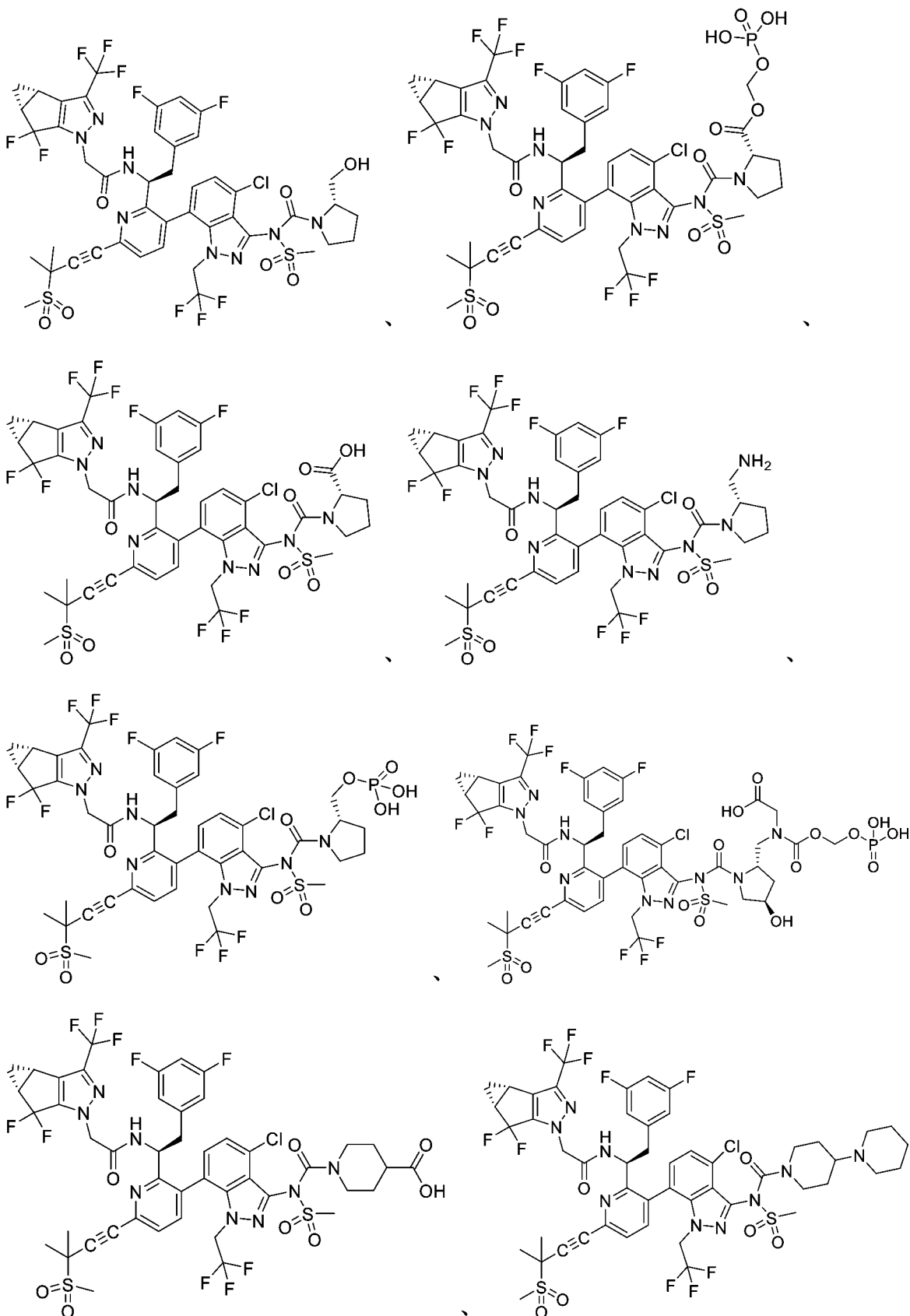


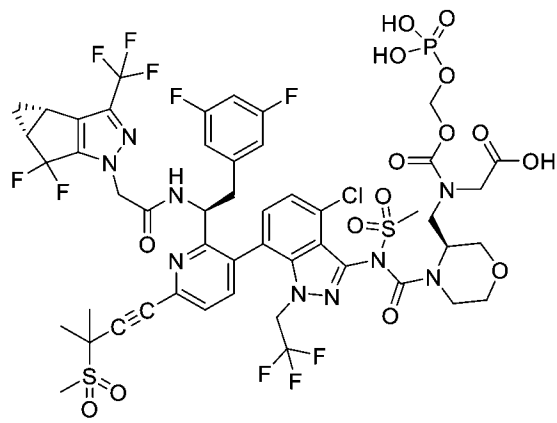
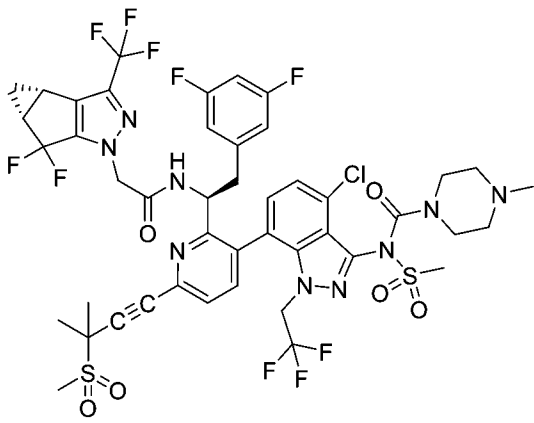


或其醫藥上可接受之鹽。

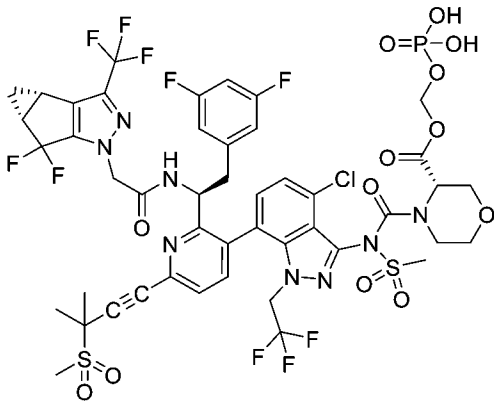
【0102】 在式I之化合物之一些實施例中，本文提供選自由下列所組成之群組的化合物：





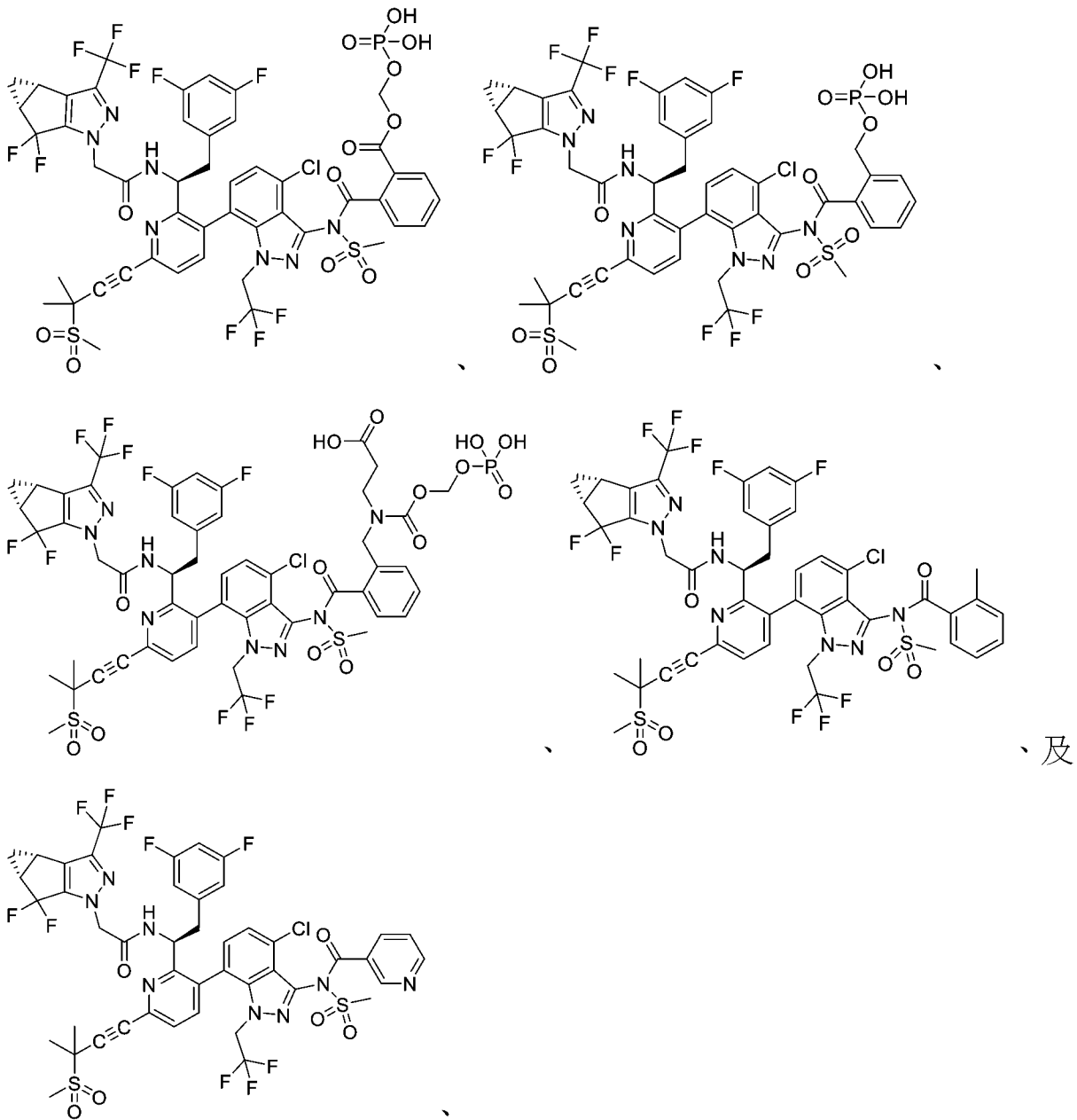


、及



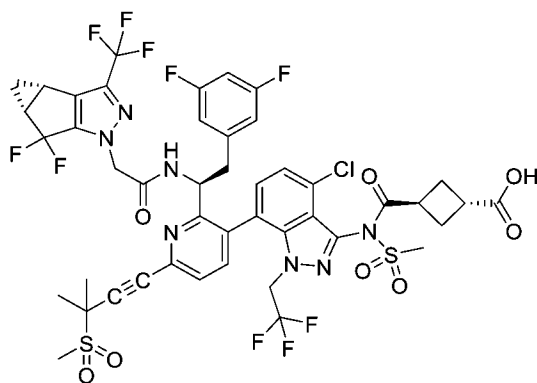
或其醫藥上可接受之鹽。

【0103】 在式I之化合物之一些實施例中，本文提供選自由下列所組成之群組的化合物：



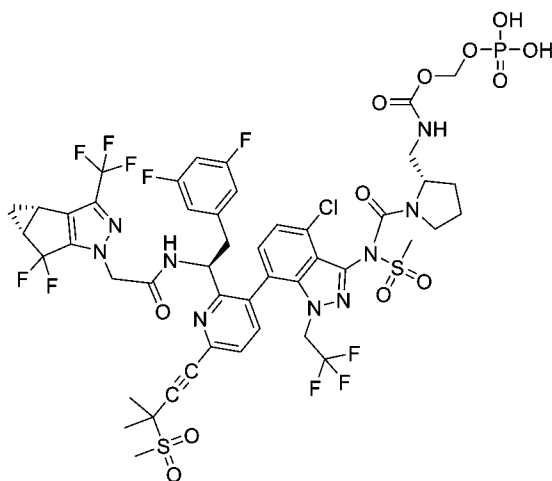
或其醫藥上可接受之鹽。

【0104】 在式I之化合物之一些實施例中，本文提供以下的化合物：



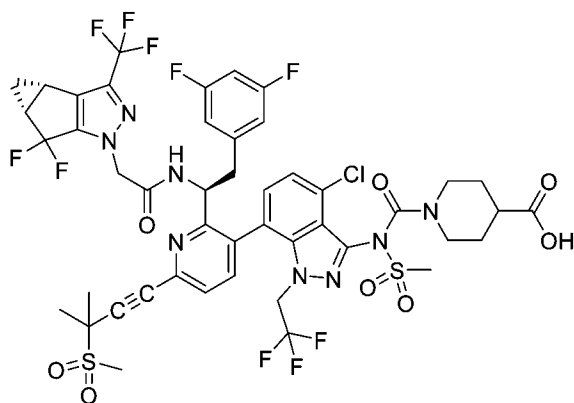
或其醫藥上可接受之鹽。

【0105】 在式I之化合物之一些實施例中，本文提供以下的化合物：



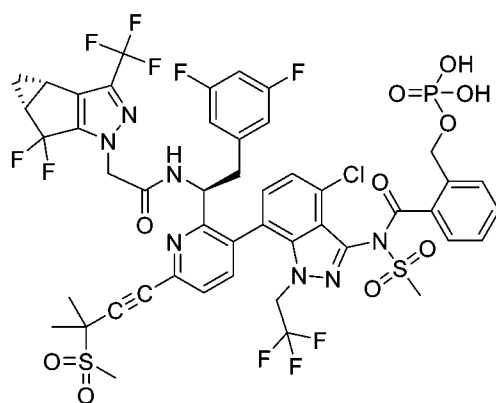
或其醫藥上可接受之鹽。

【0106】 在式I之化合物之一些實施例中，本文提供以下的化合物：



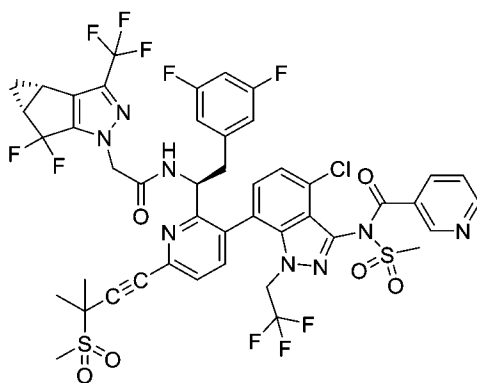
或其醫藥上可接受之鹽。

【0107】 在式I之化合物之一些實施例中，本文提供以下的化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

【0108】 在式I之化合物之一些實施例中，本文提供以下的化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

【0109】 在一些實施例中，式I之化合物之給藥導致利那卡帕韋 (lenacapavir) 之形成，其已知對HIV具有活性，如例如美國專利第10,071,985號中所揭示。在一些實施例中，式I之化合物係在胃腸道中轉化為利那卡帕韋。在一些實施例中，式I之化合物較利那卡帕韋更易溶解，且因此係以較利那卡帕韋所需之口服有效劑量低的有效劑量口服投予，以達到利那卡帕韋在體內的相同暴露水平。

III. 組成物及套組

【0110】 本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽通常係以醫藥組成物之形式投予。因此，本文亦提供醫藥組成物，其包含一或多種本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物、及一或多種選自載劑、佐劑、及賦形劑之醫藥上可接受之媒劑。本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽可係醫藥組成物之唯一活性成分或活性成分中之一者。合適的醫藥上可接受之媒劑可包括例如惰性固體稀釋劑及填料、稀釋劑，包括無菌水溶液及各種有機溶劑、滲透增強劑、增溶劑、及佐劑。此類組成物係以醫藥領域中熟知的

方式製備。參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa.17th Ed. (1985)；及Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S.Banker & C.T.Rhodes, Eds.)。

【0111】 在一個態樣中，本文提供醫藥組成物，其包含本文所提供之化合物（亦即式I之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑或載劑。在一些實施例中，醫藥組成物包含治療有效量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

【0112】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組成物進一步包含一或多種（亦即一、二、三、四種；一或兩種；一至三種；或一至四種）額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含治療有效量的一或多種（亦即一、二、三、四種；一或兩種；一至三種；或一至四種）額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0113】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括用於HIV病毒感染之治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係抗HIV劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自由由下列所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢(homing)核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細

胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞)、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體(antibody-like)」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺酰基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白(retrocyclin)調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素(grabbing nonintegrin) 1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物(reverse transcriptase priming complex)抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醯蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺酰基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、抗HIV肽、及其任何組合。

【0114】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其任何組合。

【0115】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其任何組合。

【0116】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏期逆轉劑、HIV bNAb、TLR7、TLR8、及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑、及其他用於治療HIV之藥物、及其任何組合。

【0117】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自多替拉韋(dolutegravir)、卡博特韋(cabotegravir)、地瑞那韋(darunavir)、比替拉韋

(bictegravir)、艾法韋林(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)、硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽

【0118】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、及其任何組合、或其醫藥上可接受之鹽。

【0119】 組合藥物之實例包括但不限於**ATRIPLA**[®]（依法韋侖(efavirenz)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱(emtricitabine)）；**COMPLERA**[®]（**EVIPLERA**[®]；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**STRIBILD**[®]（埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**TRUVADA**[®]（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC）；**DESCOVY**[®]（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；**ODEFSEY**[®]（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；**GENVOYA**[®]（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；地瑞那韋、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及考比西他；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋；替

諾福韋類似物；COMBIVIR[®]（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；
 EPZICOM[®]（LIVEXA[®]；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC）；
 KALETRA[®]（ALUVIA[®]；洛匹那韋及利托那韋）；TRIUMEQ[®]（多替拉韋
 (dolutegravir)、阿巴卡韋、及拉米夫定）；BIKTARVY[®]（比替拉韋+恩曲他濱
 +替諾福韋艾拉酚胺）、DOVATO[®]（多替拉韋+拉米夫定(lamivudine)）、
 TRIZIVIR[®]（硫酸阿巴卡韋、齊多夫定(zidovudine)、及拉米夫定；
 ABC+AZT+3TC）；阿扎那韋及考比西他；硫酸阿扎那韋及考比西他；硫酸阿
 扎那韋及利托那韋；地瑞那韋及考比西他；多替拉韋及利匹韋林；多替拉韋及
 鹽酸利匹韋林；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋、及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉
 平、及齊多夫定；雷特格韋及拉米夫定；多拉韋林、拉米夫定、及反丁烯二酸
 替諾福韋二吡啶酯；多拉韋林、拉米夫定、及替諾福韋二吡啶酯；多替拉韋+
 拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反
 丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托
 那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫
 定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯+恩曲他
 濱+鹽酸利匹韋林、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定、洛匹那韋+利托那韋+阿
 巴卡韋+拉米夫定、拉米夫定、卡博特韋+利匹韋林、3-BNC117 +艾博韋地
 (albuvirtide)、elpida（艾法韋林、VM-1500）、及VM-1500A、及雙靶點HIV-1
 反轉錄酶/核殼蛋白7抑制劑。

【0120】 在一些實施例中，本文提供醫藥組成物，其包含治療有效量的
 本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0121】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組成物進一步包含一、二、三、或四種額外治療劑。

【0122】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組成物進一步包含一、二、三、或四種額外治療劑，其中額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9

抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

【0123】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組成物進一步包含一、二、三、或四種額外治療劑，其中額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【0124】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組成物進一步包含一、二、三、或四種額外治療劑，其中額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

【0125】 醫藥組成物可以單次劑量或多次劑量投予。醫藥組成物可藉由各種方法投予，包括例如直腸、經頰、鼻內、及經皮途徑。在一些實施例中，醫藥組成物可藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、腸胃外、肌內、皮下、口服、局部、或作為吸入劑(inhalant)投予。

【0126】 一種投予模式係腸胃外，例如藉由注射。可併入本文所述之醫藥組成物以用於藉由注射投予之形式包括例如水性或油性懸浮液、或與芝麻油、玉米油、棉籽油、或花生油之乳劑、以及酞劑、甘露醇、右旋糖、或無菌水溶液、及類似的醫藥媒劑。在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽及本文所揭示之醫藥組成物係藉由皮下注射投予。

【0127】 本揭露之醫藥組成物可呈無菌可注射製劑之形式，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用本文已提及之合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒性腸胃外可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液（諸如於1,3-丁二醇中之溶液）或製備為凍乾粉劑。可採用之可接受媒劑及溶劑包括水、林格氏液(Ringer's solution)、及等張氯化鈉溶液。此外，習知上可採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可採用任何溫和不揮發油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，脂肪酸（諸如油酸）可同樣地用於製備可注射劑。

【0128】 在一些實施例中，本文所揭示之無菌可注射製劑亦可係由於無毒性腸胃外可接受之稀釋劑或溶劑中回溶的凍乾粉末製備之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑包括水、林格氏液(Ringer's solution)、及等張氯化鈉溶液。此外，習知上可採用無菌不揮

發油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可採用任何溫和不揮發油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，脂肪酸（諸如油酸）可同樣地用於製備可注射劑。

【0129】 適用於腸胃外投予之配方包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑、及使配方與預期接受者之血液等張的溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。在某些實施例中，懸浮液係微懸浮液。在某些實施例中，懸浮液係奈米懸浮液。

【0130】 在一些實施例中，適用於腸胃外投予（例如，肌內(intramuscular, Im)及皮下(subcutaneous, SC)投予）之配方將包括一或多種賦形劑。賦形劑應與配方之其他成分相容且對其接受者無害。合適的賦形劑之實例係腸胃外配方技術領域中具有通常知識者眾所週知的，且可例如在Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6th edition 2009中找到。在腸胃外配方（例如，SC或IM配方）中助溶賦形劑之實例包括但不限於聚山梨醇酯（諸如聚山梨醇酯20或80）及泊洛沙姆(poloxamer)（諸如泊洛沙姆338、188、或207）。

【0131】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽及本文所揭示之醫藥組成物係用植入物投予。

【0132】 口服投予可係投予本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽的另一途徑。投予可經由例如膠囊或腸衣錠(enteric coated tablet)。在製造包括至少一種本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物的醫藥組成物時，通常活性成分（諸如本文所提供之化合物）係藉由賦形劑稀釋及/

或封裝在可呈膠囊、囊劑(sachet)、紙、或其他容器之形式的此類載體內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可呈固體、半固體、或液體材料之形式，其作用為活性成分的媒劑、載劑、或介質。因此，醫藥組成物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉劑、口含錠(lozenge)、囊劑、扁囊劑(cachet)、酏劑、懸浮液、乳劑、溶液、糖漿、氣溶膠（作為固體或在液體介質中）、含有例如至多10重量%的活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液、及無菌包裝粉劑。

【0133】 合適的賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿、及甲基纖維素、或其任何組合。醫藥組成物可額外地包括潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂、及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如甲基及丙基羥基-苯甲酸酯；甜味劑；及調味劑；或其任何組合。

【0134】 包括至少一種本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物的醫藥組成物可經調配，以在向對象投予之後藉由採用所屬技術領域中已知的程序提供活性成分（諸如本文所提供之化合物）的快速、持續、或延遲釋放。用於口服投予之控制釋放藥物遞送系統包括滲透泵系統及含有經聚合物塗佈之貯器(reservoir)或藥物-聚合物基質配方之溶離系統。控制釋放系統之實例係於以下中給出：美國專利第3,845,770號；第4,326,525號；第4,902,514號；及第5,616,345號。用於本揭露之方法中的另一配方採用經皮遞送裝置（「貼片」）。可使用此類經皮貼片以受控的量提供本文所提供之化合物的連續或不連續輸注。用於遞送藥劑之經皮貼片的構造及使用係所屬技術領域

中熟知的。參見例如美國專利第5,023,252號、第4,992,445號、及第5,001,139號。此類貼片可建構為連續、脈衝式、或需要時遞送藥劑。

【0135】 為了製備固體組成物（諸如錠劑），主要活性成分可與醫藥賦形劑混合以形成固體預調配組成物，其含有本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物的均質混合物。當指稱此等預調配組成物為均質時，活性成分可均勻地分散於整個組成物中，使得可容易地將組成物細分成同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑、及膠囊。

【0136】 本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式混配，以提供具有延長作用之優點的劑型、或保護其免受胃酸條件影響。例如，錠劑或丸劑可包括內劑量及外劑量組分，後者呈覆蓋前者之封套(envelope)形式。此兩種組分可藉由腸溶層隔開，腸溶層用於抵抗胃中的崩解並允許內組分完整地通過進入十二指腸或延遲釋放。各種材料可用於此類腸溶層或腸溶衣，此類材料包括數種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇、及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0137】 用於吸入或吹入之醫藥組成物可包括於醫藥上可接受之水性或有機溶劑、或其混合物中之溶液及懸浮液、及粉末。液體或固體組成物可含有如上所述之合適的醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組成物係藉由口服或鼻呼吸途徑投予以達局部或全身性效應。在其他實施例中，醫藥上可接受之溶劑中的組成物可藉由使用惰性氣體霧化。經霧化溶液可直接自霧化裝置吸入，或可將霧化裝置附接至面罩帷幕、或間歇性正壓呼吸器。可從以適當方式

遞送配方之裝置投予溶液、懸浮液、或粉末組成物，較佳地係口服或經鼻投予。

【0138】 在一個實施例中，本文提供套組，其包含本文所提供之化合物（亦即，式I之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、前藥、或溶劑合物、及合適的包裝。在一些實施例中，套組進一步包含使用說明。在一些實施例中，套組包含本文所提供之化合物（亦即，式I之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、前藥、或溶劑合物、及該等化合物於適應症（包括本文所述之疾病或病況）治療中之標籤及/或使用說明。

【0139】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多種（亦即一、二、三、四種；一或兩種；一至三種；或一至四種）額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0140】 在一個實施例中，本文提供製品，其在合適的容器中包含本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物。在一些實施例中，容器可係小瓶、罐子、安瓿、預載注射器、或靜脈內袋。

IV. 方法

【0141】 本文所提供之方法可應用於體內或離體之細胞群。「體內(*in vivo*)」意指在活的個體內，如在動物或人類內。在此情況下，本文所提供之方法可治療性地用於個體中。「離體(*ex vivo*)」意指在活個體之外。離體細胞群之實例包括體外細胞培養物及生物樣本，生物樣本包括自個體獲得之體液或組織樣本。此類樣本可藉由所屬技術領域中眾所週知之方法獲得。例示性生物流體樣本包括血液、腦脊髓液、尿液、及唾液。例示性組織樣品包括腫瘤及其活

體組織切片。在此情況下，本揭示案可用於各種目的，包括治療及實驗目的。例如，本揭露可離體使用，以判定如本文所揭示之化合物對於給定細胞類型、個體、及其他參數之最佳排程及/或投予之劑量。從此種使用中所收集之訊息可用於實驗目的或在診所中用以設置於體內治療方案。本揭露可適用之其他離體用途係於下文中敘述或將對於所屬技術領域中具有通常知識者而言變得顯而易見。可進一步表徵選擇的化合物以檢查在人或非人類對象上之安全性或耐受劑量。此類性質可使用所屬技術領域中具有通常知識者所習知之方法來進行檢驗。

【0142】 在一個實施例中，本揭露提供一種治療或預防有需要之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法，其包含向患者投予治療有效量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物。

【0143】 在一個實施例中，本揭露提供一種治療經歷大量治療之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法，該方法包含向患者投予治療有效量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物。

【0144】 在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包含投予治療有效量的一、二、三、或四種額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0145】 在一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制

劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2

抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

【0146】 在一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【0147】 在一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

【0148】 在本文所提供之方法之一些實施例中，患者係人類。

【0149】 在一個實施例中，本揭露提供一種治療有效量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物，其係用於療法中。

【0150】 在一個實施例中，本揭露提供本文所提供之化合物或醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物，其係用於治療或預防有需要之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法中，該方法包含向患者投予治療有效量的該化合物或其醫藥上可接受之鹽、或該醫藥組成物。

【0151】 在一個實施例中，本揭露提供本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本文所提供之醫藥組成物，其係用於治療經歷大量治療之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法中，該方法包含向患者投予治療有效量的該化合物或其醫藥上可接受之鹽、或該醫藥組成物。

【0152】 在一些實施例中，本文所提供之用途進一步包含投予治療有效量的一、二、三、或四種額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0153】 在本文所提供之用途之一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV

Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醯蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

【0154】 在本文所提供之用途之一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【0155】 在本文所提供之用途之一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡啶酯、

反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

【0156】 在本文提供之用途之一些實施例中，患者係人類。

V. 投予

【0157】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽（在本文中亦稱為活性成分）可藉由適用於待治療病況的任何途徑投予。合適的途徑包括口服、直腸、鼻、局部（包括經頰及舌下）、經皮、陰道、及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內、及硬膜外）、及類似者。將理解的是，較佳的途徑可隨例如接受者之病況而變化。本文所揭示之某些化合物或其醫藥上可接受之鹽之優點在於彼等係口服生物可用的且可口服給藥。

【0158】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽可根據有效給藥方案向個體投予一段所欲的時間或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、或至少約12個月或更久。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係在個體壽命期間以每日或間歇性排程投予。

【0159】 對任何特定對象之本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之具體劑量水平將取決於各種因素，包括所採用之具體化合物的活性、年齡、體重、整體健康、性別、飲食、投予時間、投予途徑、及排泄率、藥物組合、及接受療法之對象中特定疾病的嚴重性。例如，劑量可表示為每公斤對象體重之本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽的毫克數(mg/kg)。在約0.1與150 mg/kg之間的劑量可係適當的。在一些實施例中，約0.1及100 mg/kg可係適當的。在其他實施例中，在0.5與60 mg/kg之間的劑量可係適當的。當在大小差異

很廣的對象之間調整劑量時，根據對象體重進行標準化係特別有用的，諸如發生在兒童及成年人類兩者中使用藥物時，或在將非人類對象（諸如狗）中之有效劑量轉換成適用於人類對象的劑量時。

【0160】 劑量亦可描述為每劑量投予的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的總量。本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之劑量或給藥頻率可在治療過程中基於投予醫師之判斷而調整。

【0161】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽可以治療有效量投予至個體（例如，人類）。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天投予一次、每週投予一次、每月投予一次、每兩個月投予一次、每三個月投予一次、或每六個月投予一次。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天投予一次。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每週投予一次。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每月投予一次。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每兩個月投予一次。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每三個月投予一次。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每六個月投予一次。

【0162】 本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽可藉由任何可用的途徑及手段投予，諸如藉由口服或腸胃外（例如，靜脈內）投予。化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療有效量可包括每天約0.00001 mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重，諸如每天約0.0001 mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重、或諸如每天約0.001 mg/kg體重至每天約1 mg/kg體重、或諸如每天約0.01 mg/kg體重至每天

約1 mg/kg體重、或諸如每天約0.05 mg/kg體重至每天約0.5 mg/kg體重。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療有效量包括每天約0.3 mg至約30 mg、或每天約30 mg至約300 mg、或每天約0.3 μg至約30 mg、或每天約30 μg至約300 μg。

【0163】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種額外治療劑以任何劑量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽（例如，1 mg至1000 mg的化合物）組合。治療有效量可包括每劑量約0.1 mg至每劑量約1000 mg，諸如每劑量約50 mg至每劑量約500 mg、或諸如每劑量約100 mg至每劑量約400 mg、或諸如每劑量約150 mg至每劑量約350 mg、或諸如每劑量約200 mg至每劑量約300 mg、或諸如每劑量約0.01 mg至每劑量約1000 mg、或諸如每劑量約0.01 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約0.1 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約10 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約1000 mg。式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之其他治療有效量係每劑量約50、100、125、150、175、200、225、250、275、或300 mg。式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之其他治療有效量係每劑量約300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、或約1000 mg。

【0164】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約1000 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約900 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其

醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約800 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約700 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約600 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約500 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約400 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約300 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約200 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約100 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約75 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約50 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約25 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約20 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約15 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約10 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約5 mg。

【0165】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約275 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800

mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、約1000 mg、或約1050 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約5 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約100 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約150 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約200 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約250 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約300 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約350 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約400 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約450 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約500 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約550 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約600 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約650 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約700 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約750 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約800 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約850 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約900 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約950 mg。

在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1000 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1050 mg。

【0166】 當口服投予時，用於人類對象之總每週劑量可在約1 mg與1,000 mg/週之間、在約10至500 mg/週之間、在約50至300 mg/週之間、在約75至200 mg/週之間、或在約100至150 mg/週之間。在一些實施例中，用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約100、200、300、400、500、600、700、800、900、或1000 mg/週。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約100 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約150 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約200 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約250 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約300 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約350 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約400 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約450 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約500 mg。

【0167】 當口服投予時，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可在約500 mg與1,000 mg/月之間、在約600至900 mg/月之間、或在約700至800 mg/月之間。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總每週劑量可係以單次劑量投予之約100、200、300、400、500、600、700、800、900、或1000 mg/週。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約500 mg。在一些實施例中，用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約550 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約600 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約650 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約700 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約750 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約800 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約850 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約900 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約950 mg。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約1000 mg。

【0168】 單次劑量可每小時、每天、每週、或每月投予。例如，單次劑量可每1小時、2、3、4、6、8、12、16投予一次、或每24小時投予一次。單次劑量亦可每1天、2、3、4、5、6投予一次、或每7天投予一次。單次劑量亦可每1週、2、3投予一次、或每4週投予一次。在某些實施例中，單次劑量可每週投予一次。單次劑量亦可每月投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每天投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每天投予兩次。

【0169】 在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每天投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每週投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每月投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每兩個月投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每三個月投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每六個月投予一次。

【0170】 在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約100 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約150 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約200 mg之單

次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約250 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約300 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約350 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約400 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約450 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約500 mg之單次劑量每週口服投予一次。

【0171】 在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約500 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約550 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約600 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約650 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約700 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約750 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約800 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約850 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受

之鹽係以約900 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約950 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約1000 mg之單次劑量每月口服投予一次。

【0172】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之劑量的頻率將由個別患者的需求判定，且可係例如每天一次、每週一次、每月一次、每兩個月一次、每三個月一次、或每六個月一次。只要治療反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）或本文所述之任何其他適應症所需，持續投予化合物或其醫藥上可接受之鹽。例如，化合物或其醫藥上可接受之鹽可在人類生命之持續時間向罹患反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）之人類投予。

【0173】 投予可係間歇性的，其中在數天或更多天的期間內，患者接受每日劑量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽，接著在數天或更多天的期間內，患者並未接受每日劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽。例如，患者可每隔一天、或每週三次接受一定劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽。再次舉實例而言，患者可每天接受一定劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽達1至14天的期間，接著在7至21天的期間內，患者並未接受一定劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，接著在後續的期間（例如1至14天）內，患者再次接受每日劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽。依臨床上所需治療患者時，可重複投予化合物或其醫藥上可接受之鹽、接著不投予化合物或其醫藥上可接受之鹽之交替期。

【0174】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本揭露之醫藥組成物可使用任何上述合適的模式每天投予一、二、三、或四次。此外，投予化合物或其醫藥上可接受之鹽或用化合物或其醫藥上可接受之鹽進行治療可持續數天；例如，針對一個治療週期，通常治療將持續至少7天、14天、或28天。反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）之治療週期係熟知的。在一些實施例中，治療週期經常在週期之間以約1至28天、通常約7天或約14天的休息期交替。在其他實施例中，治療週期亦可係連續的。

VI. 組合療法

【0175】 藉由投予本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽治療的患者常展現出受益於用其他治療劑（包括治療反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）之藥劑）治療之疾病或病況。在一些實施例中，其他治療劑係治療HIV感染之藥劑。因此，本揭露之一個態樣係一種治療HIV感染之方法，其包含向有需要之對象（特別是人類對象）投予本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種可用於治療HIV感染之化合物的組合。

【0176】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一、二、三、四、或更多種額外治療劑組合。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與兩種額外治療劑組合。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與三種額外治療劑組合。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與四種額外治療劑組合。一、二、三、四、或更多種額外治療劑可為選自相同類型治療劑之不同治療劑，及/或其可為選自不同類型之治療劑。

【0177】 在一些實施例中，當本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種如本文所述之額外治療劑組合時，該組成物之組分係以同時或依序方案投予。當依序投予時，組合可在二或更多次投予中投予。

【0178】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種額外治療劑組合，其呈單位式劑型(unitary dosage form)以同時投予至患者，例如作為用於口服投予之固體劑型。

【0179】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種額外治療劑共投予。

【0180】 共投予包括在投予單位劑量的一或多種額外治療劑之前或之後投予單位劑量的本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽可在投予一或多種額外治療劑的數秒、數分鐘、或數小時內投予。例如，在一些實施例中，先投予單位劑量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的一或多種額外治療劑。替代地，在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，先投予單位劑量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽，接著在數小時（亦即，1至12小時）之期間之後，投予單位劑量的一或多種額外治療劑。在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數小時（亦即，1至12小時）之期間之後，投予單位劑量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0181】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成錠劑，其可以可選地含有一或多種可用於治療該待治療之疾病的其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有另一種用於治療反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）之活性成分。在一些實施例中，此類錠劑適用於每天給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每週給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每月給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每兩個月給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每三個月給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每六個月給藥一次。

【0182】 本文亦提供治療之方法，其中將式I之化合物或其互變異構物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種額外治療劑或療法組合給予患者。在一些實施例中，對於人類對象，式I之化合物或其互變異構物或醫藥上可接受之鹽之總日劑量可係以單次劑量投予之約1至約500 mg。

HIV組合療法

【0183】 在上述實施例中，一或多種額外治療劑可係抗HIV藥劑。在一些實施例中，額外治療劑可係HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞

受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞)、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、抗HIV肽、及其組合。

【0184】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融

合) 抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其組合。

【0185】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其組合。

【0186】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏期逆轉劑、HIV bNAbs、TLR7、TLR8、及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑、及其他用於治療HIV之藥物、及其組合。

【0187】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自多替拉韋(dolutegravir)、卡博特韋(cabotegravir)、地瑞那韋(darunavir)、比替拉韋(bictegravir)、艾法韋林(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)、及利那卡帕韋(lenacapavir)、及其組合。

HIV組合藥物

C252369A.docx

第 81 頁，共 208 頁(發明說明書)

【0188】 組合藥物之實例包括但不限於**ATRIPLA**[®]（依法韋侖 (efavirenz)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱(emtricitabine)）；**COMPLERA**[®]（**EVIPLERA**[®]；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**STRIBILD**[®]（埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**TRUVADA**[®]（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC）；**DESCOVY**[®]（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；**ODEFSEY**[®]（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；**GENVOYA**[®]（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；地瑞那韋、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及考比西他；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋；替諾福韋類似物；**COMBIVIR**[®]（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；**EPZICOM**[®]（**LIVEXA**[®]；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC）；**KALETRA**[®]（**ALUVIA**[®]；洛匹那韋及利托那韋）；**TRIUMEQ**[®]（多替拉韋 (dolutegravir)、阿巴卡韋、及拉米夫定）；**BIKTARVY**[®]（比替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺）、**DOVATO**[®]（多替拉韋+拉米夫定）、**TRIZIVIR**[®]（硫酸阿巴卡韋、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；阿扎那韋及考比西他；硫酸阿扎那韋及考比西他；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋及考比西他；多替拉韋及利匹韋林；多替拉韋及鹽酸利匹韋林；多替拉韋、硫酸阿巴卡

韋、及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；雷特格韋及拉米夫定；多拉韋林、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯；多拉韋林、拉米夫定、及替諾福韋二吡啶酯；多替拉韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯+恩曲他濱+鹽酸利匹韋林、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、拉米夫定、卡博特韋+利匹韋林、3-BNC117 +艾博韋地(albuvirtide)、elpida (艾法韋林、VM-1500)、及VM-1500A、及雙靶點HIV-1反轉錄酶/核殼蛋白7抑制劑。

其他HIV藥物

【0189】 用於治療HIV之其他藥物之實例包括但不限於黑麴菌素C (aspermigrin C)、醋孟南(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、那曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1病毒性、SB-728-T、1,5-二咖啡醯基奎尼酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、貝韋立馬(bevirimat)衍生物、ABBV-382、ABX-464、AG-1105、APH-0812、APH0202、苔蘚蟲素-1 (bryostatin-1)、苔蘚蟲素類似物、BIT-225、BRII-732、BRII-778、CYT-107、CS-TATI-1、氟-β-D-阿拉伯糖核酸(FANA)修飾之反義寡核苷酸、FX-101、格里菲斯辛(griffithsin)、GSK-3739937、GSK-3739937 (長效)、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、羥

氯喹(hydroxychloroquine)、IMB-10035、IMO-3100、IND-02、JL-18008、
 LADAVRU、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8558、NOV-
 205、OB-002H、ODE-Bn-TFV、PA-1050040 (PA-040)、PC-707、PGN-007、
 QF-036、S-648414、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、
 TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、DIACC-1010、Fasnall、
 Immuglo、2-CLIPS肽、HRF-4467、血小板反應蛋白(thrombospondin)類似物、
 TBL-1004HI、VG-1177、xl-081、AVI-CO-004、rfhSP-D、[18F]-MC-225、
 URM-099-C、RES-529、凡迪尼索(Verdinexor)、IMC-M113V、IML-106、抗
 病毒fc接合物(antiviral fc conjugate, AVC)、WP-1096、WP-1097、珈摩拉
 (Gammora)、ISR-CO48、ISR-48、ISR-49、MK-8527、大麻素、ENOB-HV-
 32、HiviCide-I、T-1144、VIR-576、尼帕莫韋(nipamovir)、Covimro、及
 ABBV-1882。

HIV蛋白酶抑制劑

【0190】 HIV蛋白酶抑制劑之實例包括但不限於安普那韋(amprenavir)、
 阿扎那韋、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋、福沙那韋(fosamprenavir)、福沙
 那韋鈣、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、奈非那韋
 (nelfinavir)、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙奎那韋(saquinavir)、甲磺酸沙奎
 那韋、替拉那韋(tipranavir)、ASC-09 +利托那韋、AEBL-2、DG-17、GS-
 1156、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、GRL-
 02031、及TMC-310911。HIV蛋白酶抑制劑之額外實例係描述於例如美國專利

第10,294,234號及美國專利申請公開案第US2020030327號及第US2019210978號中。

HIV Gag蛋白抑制劑

【0191】 HIV Gag蛋白抑制劑之實例包括但不限於HRF-10071。

HIV核糖核酸酶H抑制劑

【0192】 HIV核糖核酸酶H抑制劑之實例包括但不限於NSC-727447。

HIV Nef抑制劑

【0193】 HIV Nef抑制劑之實例包括但不限於FP-1。

HIV反轉錄酶抑制劑

【0194】 HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於達匹韋林(dapivirine)、地拉韋啉(delavirdine)、甲磺酸地拉韋啉、多拉韋林(doravirine)、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、香菇多醣(lentinan)、奈韋拉平(nevirapine)、利匹韋林、ACC-007、ACC-008、AIC-292、F-18、KM-023、PC-1005、M1-TFV、M2-TFV、VM-1500A-LAI、PF-3450074、艾法韋林（持續釋放口服，HIV感染）、艾法韋林（長效注射型奈米懸浮液，HIV感染）、及艾法韋林(VM-1500)。非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑之額外非限制性實例包括美國專利第10,548,898號中所揭示之化合物。

【0195】 HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋十八烷氧基乙基酯(AGX-1009)、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX[®]及VIDEX EC[®] (地達諾新(didanosine)、ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、扎西他濱(zalcitabine)、齊多夫定、羅法福韋艾他拉酚胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8583、VM-2500、及KP-1461。

【0196】 HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑之額外實例包括但不限於描述專利公開案US2007049754、US2016250215、US2016237062、US2016251347、US2002119443、US2013065856、US2013090473、US2014221356、及WO04096286中者。

HIV整合酶抑制劑

【0197】 HIV整合酶抑制劑之實例包括但不限於埃替格韋(elvitegravir)、埃替格韋(延長釋放微膠囊)、薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯基奎尼酸、3,5-二咖啡醯基奎尼酸之衍生

物、金精三羧酸(aurintricarboxylic acid)、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、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、雷特格韋(raltegravir)、聚乙二醇化雷特格韋、多替拉韋、JTK-351、比替拉韋、AVX-15567、卡博特韋(長效注射劑)、二酮基喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgin)、M-522、M-532、MK-0536、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸(stilbenedisulfonic acid)、T169、STP-0404、VM-3500、XVIR-110、及ACC-017。HIV整合酶抑制劑之額外非限制性實例包括美國專利第11,084,832號中所揭示之化合物。

【0198】 HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括但不限於CX-05045、CX-05168、及CX-14442。

HIV病毒感染因子抑制劑

【0199】 HIV病毒感染因子抑制劑之實例包括但不限於2-胺基-N-(2-甲氧基苯基)-6-((4-硝基苯基)硫基)苯甲醯胺衍生物及Irinotecan。

HIV進入抑制劑

【0200】 HIV進入(融合)抑制劑之實例包括但不限於AAR-501、LBT-5001、賽尼克韋羅(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附著抑制劑、gp120抑制劑、gp160抑制劑、及CXCR4抑制劑。

【0201】 CCR5抑制劑之實例包括但不限於阿拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅、馬拉韋羅（長效注射型奈米乳液）、賽尼克韋羅、勒隆利單抗(leronlimab) (PRO-140)、阿達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、塞拉韋羅(thioraviroc)、及vMIP (Haimipu)。

【0202】 gp41抑制劑之實例包括但不限於艾博韋地、恩夫韋地(enfuvirtide)、格里菲斯辛（gp41/gp120/gp160抑制劑）、BMS-986197、恩夫韋地生物改良藥(biobetter)、恩夫韋地生物相似藥(biosimilar)、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、CPT-31、Cl3hmAb、利普韋他(lipuvirtide)、PIE-12三聚體、及西夫韋地(sifuvirtide)。

【0203】 CD4附著抑制劑之實例包括但不限於伊巴珠單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0204】 gp120抑制劑之實例包括但不限於抗HIV殺微生物劑、Radha-108 (receptol)、3B3-PE38、BMS818251、BanLec、基於膨土之奈米藥物、福斯特賽韋胺丁三醇(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831、VVX-004、及BMS-663068。

【0205】 gp160抑制劑之實例包括但不限於防己諾林鹼(fangchinoline)。

【0206】 CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽、及vMIP (Haimipu)。

HIV成熟抑制劑

【0207】 HIV成熟抑制劑之實例包括但不限於BMS-955176、GSK-3640254、及GSK-2838232。

潛伏期逆轉劑

【0208】 潛伏期逆轉劑之實例包括但不限於類鐸受體(TLR)促效劑（包括TLR7促效劑（例如GS-9620）、TLR8促效劑、及TLR9促效劑）、組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑（諸如萬科(velcade)）、蛋白激酶C (PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET-布羅莫域4 (BRD4)抑制劑（諸如ZL-0580、阿帕他隆(apabetalone)）、離子黴素、IAP拮抗劑（細胞凋亡蛋白抑制劑，諸如APG-1387、LBW-242）、SMAC擬似物（包括TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406、Debio-1143）、PMA、SAHA（辛二醯苯胺異脛脲酸(suberanilohydroxamic acid)、或辛二醯基、苯胺化物、及異脛脲酸）、NIZ-985、IL-15調節抗體（包括IL-15、IL-15融合蛋白、及IL-15受體促效劑）、JQ1、二硫龍(disulfiram)、兩性黴素B (amphotericin B)、及泛素抑制劑（諸如拉格唑拉(largazole)類似物、APH-0812、及GSK-343）。PKC活化劑之實例包括但不限於吡啶內醯胺(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇(ingenol) B、及DAG-內酯。

【0209】 TLR7促效劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2010143301號中所述者。

【0210】 TLR8促效劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2017071944號中所述者。

組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑

【0211】 在一些實施例中，如本文所述之藥劑係與組蛋白去乙醯酶之抑制劑組合，例如組蛋白去乙醯酶1、組蛋白去乙醯酶9（HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734）。HDAC抑制劑之實例包括但不限於阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CT-101、CUDC-907（非米司他(fimepinostat)）、恩替司他(entinostat)、吉韋司他(givinostat)、莫塞司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普拉司他(pracinostat)、奎西司他(quisinostat) (JNJ-26481585)、雷米諾他(resminostat)、瑞科司他(ricolinostat)、羅米地辛(romidepsin)、SHP-141、TMB-ADC、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他(vorinostat)、替諾斯汀(tinostamustine)、雷米諾他、及恩替司他。

殼體抑制劑

【0212】 殼體抑制劑之實例包括但不限於殼體聚合抑制劑或殼體破壞化合物、HIV核殼蛋白p7 (NCp7)抑制劑（諸如偶氮二甲醯胺）、HIV p24殼體蛋白抑制劑、利那卡帕韋(GS-6207)、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301、及AVI-CAN1-15系列、PF-3450074、HIV-1殼體抑制劑（HIV-1感染，Shandong University）、及(GSK WO2019/087016)中所述之化合物。

【0213】 殼體抑制劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2018051005號及第US2016108030號中所述者。

【0214】 HIV殼體抑制劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2014221356號及第US2016016973號中所述者。

細胞色素P450 3抑制劑

【0215】 細胞色素P450 3抑制劑之實例包括但不限於美國專利第7,939,553號中所述者。

RNA聚合酶調節劑

【0216】 RNA聚合酶調節劑之實例包括但不限於美國專利第10,065,958號及第8,008,264號中所述者。

免疫檢查點調節劑

【0217】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑、或促效劑組合。阻斷或抑制抑制性免疫檢查點可正向調節T細胞或NK細胞活化且預防經感染之細胞之免疫逃脫。活化或刺激刺激性免疫檢查點可放大免疫檢查點抑制劑在感染治療劑之效應。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控T細胞反應（例如綜述於Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110）。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控NK細胞反應（例如綜述於Davis et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75及Chiossone et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688）。

【0218】 免疫檢查點蛋白或受體之實例包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域2 (TMIGD2、CD28H)、CD84 (LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1, B7H6)；HERV-H LTR關聯2 (HHLA2, B7H7)；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴細胞相關(BTLA))；TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏液素域4 (TIMD4; TIM4)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9

(LGALS9)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；信號傳導淋巴球性活化分子家族成員1 (SLAMF1, SLAM, CD150)；淋巴球抗原9 (LY9, CD229, SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6, CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7, CD319)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4)；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G; ULBP5)；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6)；淋巴球活化3 (CD223)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3, NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4, NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)；及造血祖細胞激酶1 (HPK1, MAP4K1)。

【0219】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體的一或多種阻斷劑或抑制劑組合。例示性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD276 (B7H3)；含V-

set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴細胞相關(BTLA))；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。例示性T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。參見例如Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110。

【0220】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。例示性NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)。在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。例示性NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75；Fang et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54；及Chiossone et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688。

【0221】 在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之小型有機分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑係選自由GS-4224、GS-4416、

INCB086550、及MAX10181所組成之群組。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0222】 可共投予的CTLA4抑制劑之實例包括但不限於易普利姆單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0223】 可共投予的PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑之實例包括但不限於派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317 (緹勒珠單抗(tislelizumab))、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001 (特瑞普利單抗(toripalimab))、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210 (坎立珠單抗(camrelizumab))、Sym-021、ABBV-181 (布格利單抗(budigalimab))、PD1-PIK、BAT-1306、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-

502、TSR-042（多斯利單抗(dostarlimab)）、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155)、KN-035、IBI-308（斯迪利單抗(sintilimab)）、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824 (PD-L1/TGFβ-EC域)、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)、及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

【0224】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與抗TIGIT抗體（諸如BMS-986207、RG-6058、及AGEN-1307）組合。

TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化劑

【0225】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與一或多個TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑組合，例如下列之一或多者的促效劑：TNFRSF1A (NCBI基因ID：7132)、TNFRSF1B (NCBI基因ID：7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134；NCBI基因ID：7293)、TNFRSF5 (CD40；NCBI基因ID：958)、TNFRSF6 (FAS、NCBI基因ID：355)、TNFRSF7 (CD27、NCBI基因ID：939)、TNFRSF8 (CD30、NCBI基因ID：943)、TNFRSF9 (4-1BB、CD137、NCBI基因ID：3604)、TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1、

NCBI基因ID：8797）、TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2、NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10C（CD263、TRAILR3、NCBI基因ID：8794）、TNFRSF10D（CD264、TRAILR4、NCBI基因ID：8793）、TNFRSF11A（CD265、RANK、NCBI基因ID：8792）、TNFRSF11B（NCBI基因ID：4982）、TNFRSF12A（CD266、NCBI基因ID：51330）、TNFRSF13B（CD267、NCBI基因ID：23495）、TNFRSF13C（CD268、NCBI基因ID：115650）、TNFRSF16（NGFR、CD271、NCBI基因ID：4804）、TNFRSF17（BCMA、CD269、NCBI基因ID：608）、TNFRSF18（GITR、CD357、NCBI基因ID：8784）、TNFRSF19（NCBI基因ID：55504）、TNFRSF21（CD358、DR6、NCBI基因ID：27242）、及TNFRSF25（DR3、NCBI基因ID：8718）。

【0226】 可共投予的抗TNFRSF4 (OX40)抗體之實例包括但不限於MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562（塔沃西單抗(tavolixizumab)）、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、及描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、及WO2018089628中者。

【0227】 可共投予的抗TNFRSF5 (CD40)抗體之實例包括但不限於RG7876、SEA-CD40、APX-005M、及ABBV-428。

【0228】 在一些實施例中，抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)係可共投予。

【0229】 可共投予的抗TNFRSF9 (4-1BB, CD137)抗體之實例包括但不限於烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN2373、及ADG-106。

【0230】 可共投予的抗TNFRSF18 (GITR)抗體之實例包括但不限於，MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323，以及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中所述者。在一些實施例中，共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段經共投予。此類抗體係描述於例如WO2017096179及WO2018089628。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞銜接器

【0231】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與針對下列之雙特異性NK細胞銜接器(BiKE)或三特異性NK細胞銜接器(TriKE)（例如不具有Fc）或雙特異性抗體（例如具有Fc）組合：NK細胞活化受體（例如CD16A）、C型凝集素受體（CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及NKG2F）、天然細胞毒性受體（NKp30、NKp44、及NKp46）、殺手細胞C型凝集素樣受體（NKp65、NKp80）、Fc受體FcγR（其介導抗體依賴性細胞細胞毒性）、SLAM家族受體（例如2B4、SLAM6、及SLAM7）、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)（KIR-2DS及KIR-3DS）、DNAM-1、及CD137 (41BB)。視情況，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投予的說明性雙特異性NK細胞銜接器靶向CD16及如本文所述之一或多種HIV相關抗原。BiKE及TriKE係描述於例如Felices et al., *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333–346；Fang et al., *Semin Immunol.*

(2017) 31:37-54。三特異性NK細胞銜接器(TRiKE)之實例包括但不限於OXS-3550、HIV-TriKE、及CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

吡咯啉-2,3-二加氧酶(IDO1)抑制劑

【0232】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與下列之抑制劑組合：
吡咯啉2,3-二加氧酶1 (IDO1；NCBI基因ID：3620)。IDO1抑制劑之實例包括但不限於BLV-0801、依波斯他(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吡咯莫德(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、吡喃萘醌(pyranonaphthoquinone)衍生物(SN-35837)、雷米諾他、SBLK-200802、BMS-986205、shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、及LY-3381916。

類鐸受體(TLR)促效劑

【0233】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與類鐸受體(TLR)之促效劑組合，例如TLR1 (NCBI基因ID：7096)、TLR2 (NCBI基因ID：7097)、TLR3 (NCBI基因ID：7098)、TLR4 (NCBI基因ID：7099)、TLR5 (NCBI基因ID：7100)、TLR6 (NCBI基因ID：10333)、TLR7 (NCBI基因ID：51284)、TLR8 (NCBI基因ID：51311)、TLR9 (NCBI基因ID：54106)、及/或TLR10 (NCBI基因ID：81793)之促效劑。可共投予的例示性TLR7促效劑包括但不限於AL-034、DSP-0509、GS-9620 (維沙莫德(vesatolimod))、維沙莫德類似物、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫特(imiquimod))、GSK-2245035、雷西莫特(resiquimod)、DSR-6434、DSP-

3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795、及下列中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。TLR7/TLR8促效劑包括但不限於NKTR-262、特拉莫德(telratolimod)、及BDB-001。TLR8促效劑包括但不限於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德(motolimod)、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、及下列中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、

US20110118235 (Ventirx Pharma) 、 US20120082658 (Ventirx Pharma) 、
US20120219615 (Ventirx Pharma) 、 US20140066432 (Ventirx Pharma) 、
US20140088085 (Ventirx Pharma) 、 US20140275167 (Novira Therapeutics) 、 及
US20130251673 (Novira Therapeutics) 。 TLR9促效劑包括但不限於AST-008 、 庫
比莫德(cobitolimod) 、 CMP-001 、 IMO-2055 、 IMO-2125 、 S-540956 、 利騰莫特
(litenimod) 、 MGN-1601 、 BB-001 、 BB-006 、 IMO-3100 、 IMO-8400 、 IR-103 、
IMO-9200 、 阿托莫特(agatolimod) 、 DIMS-9054 、 DV-1079 、 DV-1179 、 AZD-
1419 、 利福莫特(leftolimod) (MGN-1703) 、 CYT-003 、 CYT-003-QbG10 、 替索
莫德(tilsotolimod) 、 及PUL-042 。 TLR3促效劑之實例包括瑞他立德
(rintatolimod) 、 poly-ICLC 、 RIBOXXON[®] 、 Apoxxim 、 RIBOXXIM[®] 、 IPH-33 、
MCT-465 、 MCT-475 、 及ND-1.1 。 TLR4促效劑包括但不限於G-100及GSK-
1795091 。

CDK抑制劑或拮抗劑

【0234】 在一些實施例中，本文所述之藥劑係與CDK之抑制劑或拮抗劑
組合。在一些實施例中，CDK抑制劑或拮抗劑係選自由VS2-370所組成之群
組。

STING促效劑、RIG-I及NOD2調節劑

【0235】 在一些實施例中，本文所述之藥劑係與干擾素基因刺激劑
(STING)組合。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑係選自由下列所
組成之群組：ADU-S100 (MIW-815) 、 SB-11285 、 MK-1454 、 SR-8291 、

AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、STING促效劑（潛伏性HIV）、5,6-二甲基吡嗪-4-乙酸(DMXAA)、環狀-GAMP (cGAMP)、及環狀-二-AMP。在一些實施例中，本文所述之藥劑係與RIG-I調節劑（諸如RGT-100）或NOD2調節劑（諸如SB-9200及IR-103）組合。

LAG-3及TIM-3抑制劑

【0236】 在某些實施例中，如本文所述之藥劑係與抗TIM-3抗體（諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390）組合。

【0237】 在某些實施例中，本文所述之抗體或抗原結合片段係與抗LAG-3（淋巴球活化）抗體（諸如瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385）組合。

介白素促效劑

【0238】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與介白素促效劑（諸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12促效劑）組合；IL-2受體促效劑之實例，諸如普留淨(proleukin)（阿地介白素，IL-2）；BC-IL (Cel-Sci)、聚乙二醇化IL-2（例如NKTR-214）；IL-2之經修飾變體（例如THOR-707）、貝培阿地白介素(bempegaldesleukin)、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15；IL-15促效劑之實例包括但不限於ALT-803、NKTR-255、及hetIL-15、介白素15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15辛索林(Synthorin)（聚乙二醇化IL-15）、P-22339、及IL-15 -PD-1融合蛋白N-809；IL-7之實例包括但不限於CYT-107。

【0239】 可與本揭露之藥劑組合的額外基於免疫之療法之實例包括但不限於干擾素 α 、干擾素 α -2b、干擾素 α -n3、聚乙二醇干擾素 α 、干擾素 γ ；FLT3 促效劑，諸如CDX-301、GS-3583、吉朋(gepon)、諾弗龍(normferon)、聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b、及RPI-MN。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0240】 PI3K抑制劑之實例包括但不限於艾代拉里斯(idelalisib)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、CAI乳清酸鹽、考班昔布(copanlisib)、杜維昔布(duvelisib)、吉達昔布(gedatolisib)、來那替尼(neratinib)、帕努昔布(panulisib)、哌立福新(perifosine)、皮克昔布(pictilisib)、皮拉昔布(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉、索諾昔布(sonolisib)、泰尼昔布(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765、及ZSTK-474。

α -4/ β -7拮抗劑

【0241】 整合素 α -4/ β -7拮抗劑之實例包括但不限於PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特甲基(carotegrast methyl)、及維多珠單抗(vedolizumab)。

HPK1抑制劑

【0242】 HPK1抑制劑之實例包括但不限於ZYP-0272及ZYP-0057。

靶向HIV之抗體

【0243】 HIV抗體、雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質之實例包括但不限於DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、bNAbs（廣泛中和HIV-1抗體）、TMB-360、TMB-370、及靶向HIV gp120或gp41之抗體、靶向HIV之抗體募集分子(antibody-recruiting molecule)、抗CD63單株抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、gp120雙特異性單株抗體、CCR5雙特異性抗體、抗Nef單域抗體、抗Rev抗體、駱駝科動物衍生之抗CD18抗體、駱駝科動物衍生之抗ICAM-1抗體、DCVax-001、gp140靶向抗體、基於gp41之HIV治療性抗體、人類重組mAb (PGT-121)、PGT121.414.LS、伊巴珠單抗、伊巴珠單抗（第二代）、Immuglo、MB-66、靶向KLIC之殖株3人類單株抗體（HIV感染）、GS-9721、BG-HIV、VRC-HIVMAB091-00-AB。

【0244】 可使用各種bNAbs。實例包括但不限於描述於下列中者：美國專利第8673307號、第9,493,549號、第9,783,594號、第10,239,935號、US2018371086、US2020223907、WO2014/063059、WO2012/158948、WO2015/117008、及PCT/US2015/41272、及WO2017/096221，包括抗體12A12、12A21、NIH45-46、bANC131、8ANC134、IB2530、INC9、8ANC195、8ANC196、10-259、10-303、10-410、10-847、10-996、10-1074、10-1121、10-1130、10-1146、10-1341、10-1369、及10-1074GM。額外實例包括描述於下列中者：Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012)、Horwitz et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012) 第 105 頁，共 208 頁(發明說明書)

C252369A.docx

al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013)、Scheid et al., *Science*, 333 : 1633-1637 (2011)、Scheid et al., *Nature*, 458:636-640 (2009)、Eroshkin et al., *Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):D1 133-9 (2014)、Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(1):225-44 (2013), 諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E81 (其等全部結合gp41之MPER) ; PG9、PG16、CH01-04 (其等全部結合V1V2-聚醣)、2G12 (其結合至外域聚醣) ; b12、HJ16、CH103-106、VRC01-03、VRC-PG04、04b、VRC-CH30-34、3BNC62、3BNC89、3BNC91、3BNC95、3BNC104、3BNC176、及8ANC131 (其等全部結合至CD4結合位點)。

【0245】 可用作組合療法中之第二治療劑的額外廣泛中和抗體係描述於例如美國專利第8,673,307號；第9,493,549號；第9,783,594號；及WO 2012/154312；WO2012/158948；WO 2013/086533；WO 2013/142324；WO2014/063059；WO 2014/089152、WO 2015/048462；WO 2015/103549；WO 2015/117008；WO2016/014484；WO 2016/154003；WO 2016/196975；WO 2016/149710；WO2017/096221；WO 2017/133639；WO 2017/133640，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。額外實例包括但不限於描述於下列中者：Sajadi et al., *Cell*. (2018) 173(7):1783-1795；Sajadi et al., *J Infect Dis*. (2016) 213(1):156-64；Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012)、Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013)、Scheid et al., *Science*, 333: 1633-1637 (2011)、Scheid et al., *Nature*, 458:636-640 (2009)、Eroshkin et al., *Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):D1 133-9 (2014)、Mascola et al., *Immunol*

Rev., 254(1):225-44 (2013), 諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2、10-1074、及LN01（其等全部結合gp41之MPER）。

【0246】 額外抗體之實例包括但不限於巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、BF520.1、BiIA-SG、CH01、CH59、C2F5、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、CAP256V2LS、3BNC117、3BNC117-LS、3BNC60、DH270.1、DH270.6、D1D2、10-1074-LS、Cl3hmAb、GS-9722（依帕韋單抗(elipovimab)）、DH411-2、BG18、GS-9721、GS-9723、PGT145、PGT121、PGT-121.60、PGT-121.66、PGT122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-151、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-128、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、MDX010（伊匹單抗）、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGDM1400、PGDM12、PGDM21、PCDN-33A、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、PGDM1400、MDX010（伊匹單抗）、VRC01、VRC-01-LS、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC07-523LS、VRC24、VRC41.01、10E8VLS、3810109、10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、P2G12、VRC07、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、VRC29.03、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、

CAP256-VRC26.25、PCT64-24E及VRC38.01、PGT-151、CAP248-2B、35O22、ACS202、VRC34及VRC34.01、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2、及LN01。

【0247】 HIV雙特異性及三特異性抗體之實例包括但不限於MGD014、B12BiTe、BiIA-SG、TMB-雙特異性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab、10E8v4/PGT121-VRC01。

【0248】 體內遞送bNAbs之實例包括但不限於AAV8-VRC07；編碼抗HIV抗體VRC01之mRNA；及編碼3BNC117之經工程改造之B細胞(Hartweger et al., *J. Exp. Med.* 2019, 1301)。

藥物動力學增強劑

【0249】 藥物動力學增強劑之實例包括但不限於考比西他(cobicistat)及利托那韋。

額外治療劑

【0250】 額外治療劑之實例包括但不限於揭示於下列中之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO

2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、
WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US
20100143301 (Gilead Sciences)、及WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

HIV疫苗

【0251】 HIV疫苗之實例包括但不限於肽疫苗、重組次單元蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、HIV MAG DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗組合、腺病毒載體疫苗（腺病毒載體，諸如Ad5、Ad26、或Ad35）、類人猿(simian)腺病毒（黑猩猩、大猩猩、恆河猴，亦即rhAd）、腺相關病毒載體疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗（例如ChAdOX1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、Pan5、Pan6、Pan7、Pan9）、基於克沙奇病毒之疫苗、基於腸病毒之疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基於慢病毒載體之疫苗、沙狀病毒疫苗（諸如LCMV、皮欽德(Pichinde)）、基於兩片段或三片段沙狀病毒之疫苗、基於三聚體之HIV-1疫苗、基於麻疹病毒之疫苗、基於黃病毒載體之疫苗、基於菸草鑲嵌病毒載體之疫苗、基於水痘帶狀疱疹病毒之疫苗、基於人類副流感病毒第3型(PIV3)之疫苗、基於痘病毒之疫苗（經修飾之安卡拉牛痘病毒(MVA)、正痘病毒衍生之NYVAC、及禽痘病毒衍生之ALVAC（金絲雀痘病毒）株）；基於雞痘(fowlpox)病毒之疫苗、基於彈狀病毒(rhabdovirus)之疫苗，諸如VSV及馬拉巴病毒(marabavirus)；基於重組人類CMV (rhCMV)之疫苗、基於 α 病毒之疫苗，諸如塞姆利基森林病毒(semliki forest virus)、委內瑞拉馬腦炎病毒、及辛德畢斯病毒(sindbis virus)；（參見Lauer, *Clinical and Vaccine*

Immunology, 2017, DOI: 10.1128/CVI.00298-16) ; LNP調配之基於mRNA之治療性疫苗；LNP調配之自我複製RNA/自我擴增RNA疫苗。

【0252】 疫苗之實例包括：AAVLP-HIV疫苗、AE-298p、抗CD40.Env-gp140疫苗、Ad4-EnvC150、BG505 SOSIP.664 gp140佐劑疫苗、BG505 SOSIP.GT1.1 gp140佐劑疫苗、ChAdOx1.tHIVconsv1疫苗、CMV-MVA三重疫苗、ChAdOx1.HTI、Chimigen HIV疫苗、ConM SOSIP.v7 gp140、ALVAC HIV (vCP1521)、AIDSVAX B/E (gp120)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、MPER-656 微脂體次單元疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多支DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、poly-ICLC佐劑疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、ChAdV63.HIVconsv、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-EnvF、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、基於N123-VRC-34.01誘導表位之HIV疫苗、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、GOVX-C55、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、ENOB-HV-11、ENOB-HV-12、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、MagaVax、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、表現SCaVII之DNA及Sev載體疫苗、

rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV + MVA鑲嵌疫苗+ gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、VIR-1111、IHV-001、及類病毒顆粒疫苗（諸如偽病毒粒子疫苗）、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、接合物多肽疫苗、樹突細胞疫苗（諸如DermaVir）、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗（PIKA佐劑）、i-key/MHC第II型表位雜合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、缺乏pp71之HCMV載體HIV gag疫苗、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、UBI HIV gp120、Vacc-4x +羅米地辛、變體gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980；基於eOD-GT8 60mer之疫苗、PD-201401、env (A, B, C, A/E)/gag (C) DNA疫苗、gp120 (A,B,C,A/E)蛋白疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗（GLA-SE佐劑）、HIV p24gag初免-加強質體DNA疫苗、刺激HIV-1 iglb12中和VRC-01抗體之抗CD4疫苗、基於沙狀病毒載體之疫苗(Vaxwave, TheraT)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、基於mRNA之疾病預防性疫苗、VPI-211、多聚體HIV gp120疫苗(Fred Hutchinson cancer center)、TBL-1203HI、CH505 TF chTrimer、CD40.HIVRI.Env疫苗、Drep-HIV-PT-1、mRNA-1644、及mRNA-1574。

生育控制（避孕）組合療法

【0253】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與生育控制或避孕方案組合。可與本揭露之藥劑組合的用於生育控制（避孕）之治療劑包括但不限於乙酸環丙孕酮、去氧孕烯(desogestrel)、地諾孕素(dienogest)、屈螺酮(drospirenone)、戊酸雌二醇(estradiol valerate)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)、炔諾醇(ethynodiol)、依托孕烯(etonogestrel)、L-5-甲基四氫葉酸鹽(levomefolate)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、利奈孕醇(lynestrenol)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、美雌醇(mestranol)、美服培酮(mifepristone)、米索前列醇(misoprostol)、乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)、甲基孕酮(norelgestromin)、炔諾酮(norethindrone)、異炔諾酮(noretynodrel)、諾孕酯(norgestimate)、奧美昔芬(ormeloxifene)、乙酸塞孕酮(seggestersone acetate)、乙酸烏利司他(ulipristal acetate)、及其任何組合。

【0254】 在一具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一、二、三、或四種選自下列之額外治療劑組合：ATRIPLA[®]（依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、及恩曲他濱）；COMPLERA[®]（EVIPLERA[®]；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、及恩曲他濱）；STRIBILD[®]（埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、及恩曲他濱）；TRUVADA[®]（反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯及恩曲他濱；TDF+FTC）；DESCOVY[®]（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；ODEFSEY[®]（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；GENVOYA[®]（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；BIKTARVY[®]（比替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺）、阿德福韋；阿德福韋酯；考比西他；恩曲他濱；替

諾福韋；替諾福韋艾拉酚胺及埃替格韋；替諾福韋艾拉酚胺+埃替格韋（直腸配方，HIV感染）；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ[®]（多替拉韋 (dolutegravir)、阿巴卡韋、及拉米夫定）；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋、及拉米夫定；雷特格韋；聚乙二醇化雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；拉米夫定+洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋；馬拉韋羅；替諾福韋+恩曲他濱+馬拉韋羅、恩夫韋地；ALUVIA[®]（KALETRA[®]；洛匹那韋及利托那韋）；COMBIVIR[®]（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM[®]（LIVEXA[®]；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC）；TRIZIVIR[®]（硫酸阿巴卡韋、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿扎那韋及考比西他；阿扎那韋及考比西他；地瑞那韋及考比西他；阿扎那韋；硫酸阿扎那韋；多替拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋；拉米夫定；普拉斯汀；福沙那韋；福沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙奎那韋；阿地介白素；扎西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啉；地拉韋啉甲磺酸酯；Radha-108（瑞西普托）；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0255】 在一些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑及HIV非核苷反轉錄酶抑制劑組合。在另一具體

實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在一額外實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與至少一種HIV核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與兩種HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑組合。

【0256】 在另一實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，第一額外治療劑係選自多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、及利那卡帕韋，第二額外治療劑係選自恩曲他濱及拉米夫定。

【0257】 在一些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與選自由下列所組成之群組的第一額外治療劑（避孕）組合：乙酸環丙孕酮、去氧孕烯(desogestrel)、地諾孕素(dienogest)、屈螺酮(drospirenone)、戊酸雌二醇(estradiol valerate)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)、炔諾醇(ethynodiol)、依托孕烯(etonogestrel)、L-5-甲基四氫葉酸鹽(levomefolate)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、利奈孕醇(lynestrenol)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、美雌醇(mestranol)、美服培酮(mifepristone)、米索前列醇(misoprostol)、乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)、甲基孕酮(norelgestromin)、炔諾酮(norethindrone)、異炔諾酮(noretynodrel)、諾孕酯(norgestimate)、奧美昔

芬(ormeloxifene)、乙酸塞孕酮(segestersone acetate)、乙酸烏利司他(ulipristal acetate)、及其任何組合。

基因療法及細胞療法

【0258】 在某些實施例中，本文所述之藥劑與基因或細胞療法方案組合。基因療法及細胞療法包括但不限於靜默基因之基因修飾；直接殺滅經感染之細胞之基因方法；輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對經感染之細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統以殺滅經感染之細胞、或找到及殺滅經感染之細胞；修飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對感染之內源性免疫反應性。細胞療法之實例包括但不限於LB-1903、ENOB-HV-01、ENOB-HV-21、ENOB-HV-31、GOVX-B01、過度表現ALDH1之HSPC (LV-800, HIV感染)、AGT103-T、及基於SupT1細胞之療法。樹突細胞療法之實例包括但不限於AGS-004。CCR5基因編輯劑包括但不限於SB-728T、SB-728-HSPC。CCR5基因抑制劑包括但不限於Cal-1及慢病毒載體CCR5 shRNA/TRIM5 α /TAR誘餌轉導之自體CD34陽性造血祖細胞 (HIV感染/HIV相關淋巴瘤)。在一些實施例中，將C34-CCR5/C34-CXCR4表現性之CD4陽性T細胞與一或多種多特異性抗原結合分子共投予。在一些實施例中，將本文所述之藥劑與AGT-103轉導自體T細胞療法或AAV-eCD4-Ig基因療法共投予。

基因編輯器

【0259】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與基因編輯器組合，例如HIV靶向基因編輯器。在各種實施例中，基因體編輯系統可選自由下列所組成

之群組：CRISPR/Cas9錯合物、鋅指核酸酶錯合物、TALEN錯合物、歸巢核酸內切酶錯合物、及大範圍核酸酶錯合物。說明性HIV靶向CRISPR/Cas9系統包括（不限於）EBT-101。

CAR-T細胞療法

【0260】 在一些實施例中，本文所述之藥劑可與免疫效應細胞群共投予，免疫效應細胞經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其一部分、gp120或其一部分、gp120上之CD4結合部位、gp120上之CD4誘導結合部位、gp120上之N聚醣、gp120之V2、gp41上之近膜區。免疫效應細胞係T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞係CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、或其組合。細胞可為自體或同種異體。HIV CAR-T之實例包括A-1801、A-1902、可轉換CAR-T、VC-CAR-T、CMV-N6-CART、抗HIV duoCAR-T、抗CD4 CART細胞療法、CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN T細胞、雙重抗CD4 CART-T細胞療法（CD4 CAR+C34-CXCR4 T細胞）、抗CD4 MicAbody抗體+抗MicAbody CAR T細胞療法（iNKG2D CAR，HIV感染）、GP-120 CAR-T療法、經基因工程改造以表現CD4 CAR及C46肽之自體造血幹細胞。

TCR-T細胞療法

【0261】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與TCR-T細胞群組合。TCR-T細胞係經工程改造以靶向病毒感染細胞表面上所存在之HIV衍生肽，例如ImmTAV。

B細胞療法

【0262】 在某些實施例中，本文所述之抗體或抗原結合片段係與經基因修飾以表現廣泛中和抗體之B細胞群組合，諸如3BNC117 (Hartweger et al., J. Exp. Med. 2019, 1301, Moffett et al., *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 17 May 2019)。

【0263】 如本文所揭示之化合物（例如式I之任何化合物）可以任何劑量的式I之化合物（例如1 mg至500 mg的化合物）與一、二、三、或四種額外治療劑組合。

【0264】 在一個實施例中，提供套組，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種（例如一、二、三種、一或二種、或一至三種）額外治療劑的組合。

【0265】 在一個實施例中，套組之一或多種額外治療劑係抗HIV劑，其係選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法）、靶向HIV殼體之化合物、潛伏期逆轉劑、HIV bNAbs、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、廣泛中和HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異

構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV病毒感染因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆週期蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及其組合。

【0266】 在一些實施例中，套組之一或多種額外治療劑係選自用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其組合。

【0267】 在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV非核苷反轉錄酶抑制劑。在另一具體實施例中，套組包括本

文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV蛋白酶抑制化合物。在一額外實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、及藥物動力學增強劑。在某些實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、至少一種HIV核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、及藥物動力學增強劑。在另一實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及兩種HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷反轉錄酶抑制劑、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一、二、三、或四種HIV bNAbs。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、一、二、三、或四種HIV bNAbs、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、一、二、三、或四種HIV bNAbs、HIV殼體抑制劑、及HIV核苷反轉錄酶抑制劑。

HIV長效療法

【0268】 作為長效方案正在開發的藥物之實例包括但不限於卡博特韋、利匹韋林、任何整合酶LA、VM-1500 LAI、馬拉韋羅(LAI)、替諾福韋植入物、多拉韋林、雷特格韋、及長效多替拉韋。

VII. 化合物製備

【0269】 本揭露之一些實施例係關於可用於製備本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽的程序及中間物。

【0270】 本文所述之化合物可藉由所屬技術領域中已知之任何手段純化，包括層析手段，諸如高效液相層析法(HPLC)、製備型薄層層析法、快速管柱層析法、及離子交換層析法。可使用任何合適的固定相，包括正相及逆相以及離子樹脂。最一般而言，所揭示之化合物係經由矽膠及/或氧化鋁層析法純化。

【0271】 在用於製備本文所提供之化合物的任何程序期間，可能必需且/或所欲的是保護任何所關注分子上的敏感性或反應性基團。此可藉由習知保護基之手段達到，如標準作業中所述，諸如T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis,” 4th ed., Wiley, New York 2006。保護基可在便利的後續階段使用自所屬技術領域已知之方法移除。

【0272】 現在將參照本文中之一般性製備的說明性合成方案及隨後的具體實例來描述可用於實施例之方法中的例示性化學實體。所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，為了獲得本文中之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得透過反應方案將帶有最終所欲取代基（在有或沒有適當的保護下），以產出所欲產物。替代地，可能需要或希望採用合適的基團代替最終所欲取代基，該合適的基團可透過反應方案帶有並適當地用所欲取代基置換。此外，所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，以下方案中所示之轉換可以與特定側接基團之官能性相容的任何順序執行。一般方案中所描繪之各反應較佳地在約0°C至

所使用之有機溶劑的回流溫度之溫度下運行。最終化合物之單離可藉由所屬領域中具有通常知識者已知的各種方法執行，但最佳的是逆相HPLC，接著自各種有機溶劑中凍乾。可以可選地執行重複凍乾，以減少由純化程序產生之殘餘酸性改質劑之量。在一些實施例中，本文所提供之最終化合物經單離為單或雙三氟乙酸鹽。

【0273】 本揭露之方法通常提供特定鏡像異構物或非鏡像異構物作為所欲產物，儘管並非在所有情況下皆已判定鏡像異構物或非鏡像異構物之立體化學。當未判定鏡像異構物或非鏡像異構物中之特定立體中心的立體化學時，將化合物繪示為不在該特定立體中心顯示任何立體化學，即使化合物可係實質上鏡像異構或非鏡像異構純的。

【0274】 本揭露之化合物的代表性合成係描述於以下方案、及隨後的具體實例中。

縮寫及頭字語之清單

縮寫/頭字語	意義
1,2-EDT	1,2-乙二硫醇
Ac	乙酸酯
ACN 或 MeCN	乙腈
AcOH	乙酸
aq.	水溶液
Ar	氫
Bn	苄基
BnBr	溴化苄
BnOH	苄醇
Boc	三級丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二-三級丁酯

Bu ₄ N	四丁基銨
C18	十八基鍵結矽膠撐體
C ₅ H ₄ N	吡啶
CH ₂ N ₄	1-H-四唑
COMU	(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-N-咪啉基-碳鎘六氟磷酸鹽
DBDMH	1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA 或 DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMAc	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EDC	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
ESI	電灑離子化法
Et	乙基
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
h 或 hr(s)	(多個) 小時
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽
HPLC	高壓液相層析法
i-Pr	異丙基
LCMS	液相層析質譜法
Me	甲基
MEK	甲基乙基酮
MeOH	甲醇
MeSO ₃ H/MsOH	甲磺酸
MeTHF 或 2- MeTHF	2-甲基四氫呋喃
Min	分鐘

MS	質譜法
MsCl	甲基磺醯氯
m/z	質荷比
NaOAc	乙酸鈉
NMR	核磁共振光譜法
NMM	4-甲基咪啉
NMI	1-甲基咪啉
OMs	甲磺酸酯
OTs	對甲苯磺酸吡啶鎊
PhG	α -苯甘胺酸
PhMe	甲苯
Ra-Ni	雷氏鎳
RBF	圓底燒瓶
RT 或 rt	室溫
sat.或 satd.	飽和
T3P	丙基膦酸酐
t-Bu 或 ^t Bu	三級丁基
TBAI	四丁基碘化銨
TBSCl	三級丁基二甲基矽基氯化物
TCFH	N'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽
TEA	三乙胺
TEMPO	2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧基
Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

一般合成方案

【0275】 提供一般反應方案1至4作為本揭露之進一步實施例並說明用以製備本揭露之某些化合物且可用以製備本揭露之額外化合物的一般方法。在一

般合成方案1至6中所揭示之化合物的各個變數（例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 ）係如本文中所述所定義。

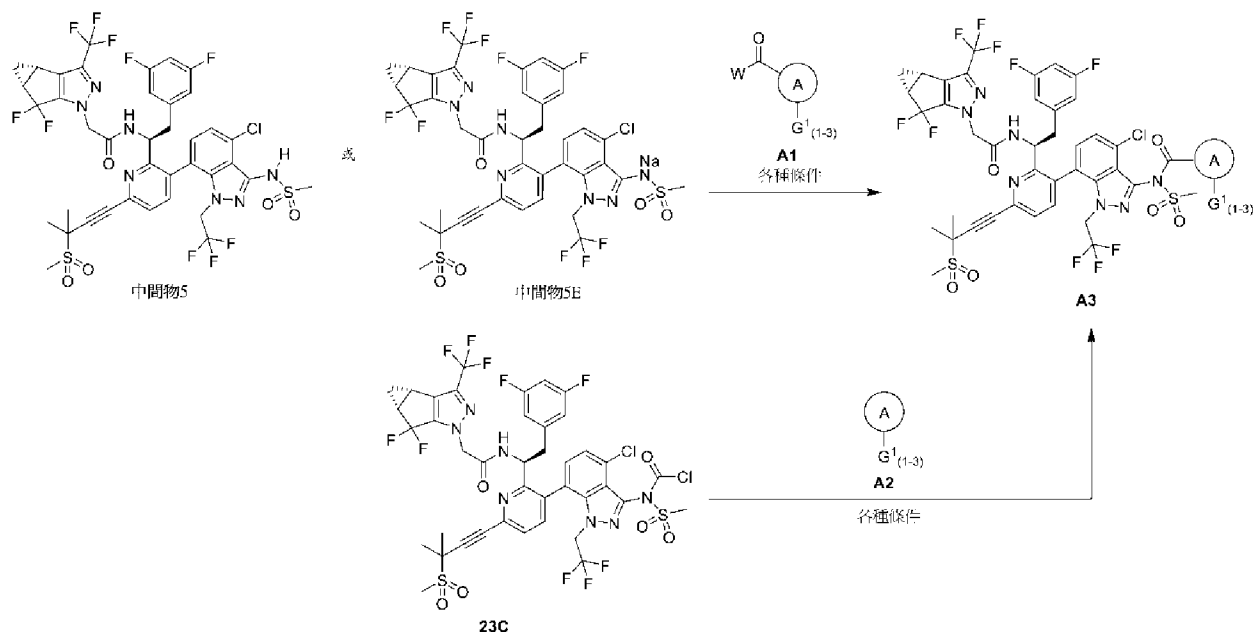
【0276】 本揭露之化合物可使用本文所揭示之方法及其常規修飾來製備，根據本文之揭露及所屬技術領域中眾所週知之方法，該等方法及其常規修飾對所屬技術領域中具有通常知識者將顯而易見。除本文中之教示之外，亦可使用習知且熟知之合成方法。本文所述之典型化合物之合成可如下列實例中所述來完成。如果可用，試劑可商購自例如Sigma Aldrich或其他化學供應商。大致上，本文所述之化合物一般係穩定的且在室溫及壓力下係可單離的。

【0277】 本文所揭示之化合物之典型實施例可使用下文所述之一般反應方案合成。根據本文之描述，對所屬技術領域中具有通常知識者將顯而易見的是，該等一般方案可藉由用具有類似結構之其他物質取代起始物質來改變，以產生對應不同的產物。下面合成之描述將提供可如何改變起始物質以提供對應的產物之多個實例。就已定義取代基之所欲產物而言，必要的起始材料通常可經由檢驗來判定。起始材料一般係獲自商業來源或使用公開方法合成。為了合成本揭露中所揭示之具體實例的化合物，待合成之化合物的結構之檢驗將提供各取代基之識別。鑒於本文中之實例，最終產物之識別通常藉由簡單的檢驗程序使必要起始材料之識別變得顯而易見的。

【0278】 用語「溶劑(solvent)」、「惰性有機溶劑(inert organic solvent)」、或「惰性溶劑(inert solvent)」係指在與其一起描述的反應之條件下呈惰性的溶劑（包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃(“THF”)、二甲基甲醯胺(“DMF”)、氯仿、二氯甲烷(methylene chloride/dichloromethane)、二乙基

醚、甲醇、及類似者)。除非有特別相反說明，否則本揭露之反應中所使用之溶劑係惰性有機溶劑，且反應係在惰性氣體，較佳地氮氣或氬氣下進行。

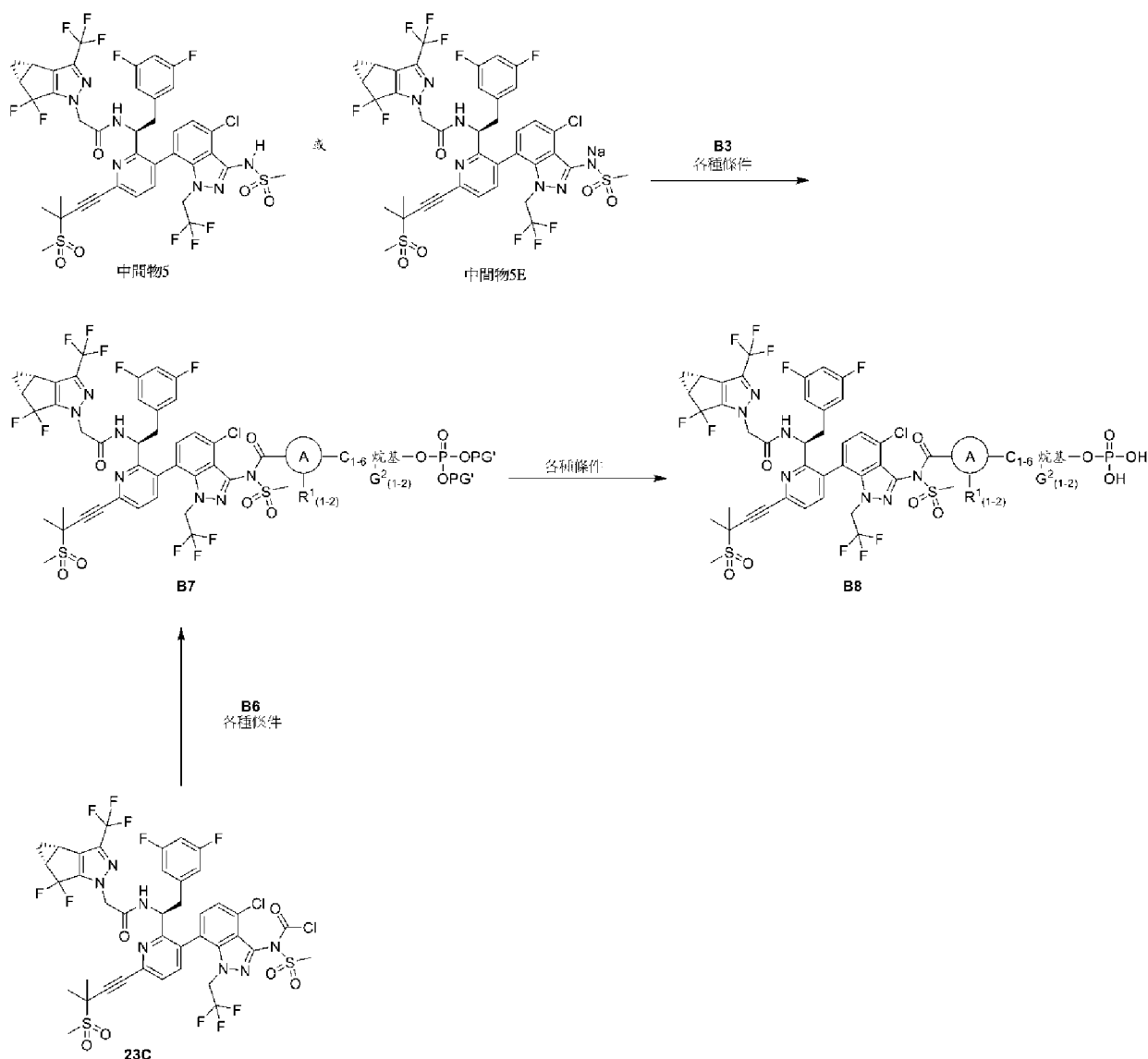
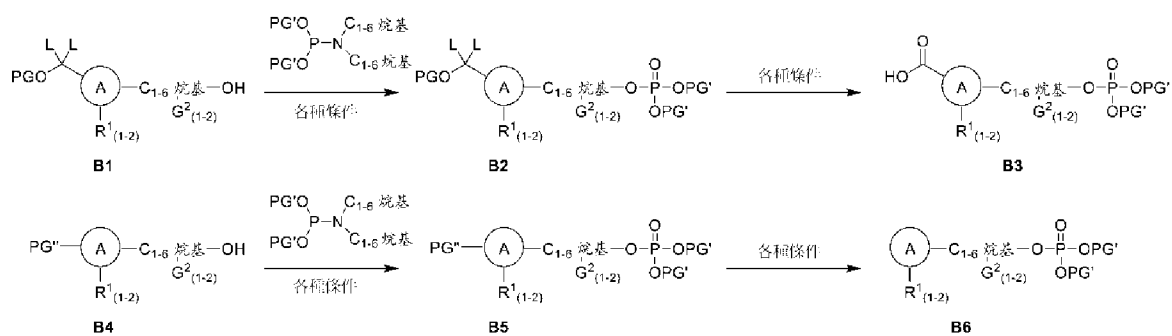
一般合成方案1



【0279】 式A3化合物可根據一般合成方案1製備，其中A係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、或8至10員稠合雙環雜芳基；G¹係H、-C(O)OH、C₁₋₆烷基、-NH₂、或4至7員單環雜環基，其中C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-C(O)OH、-NH₂、及-SH之基團取代，其任一者皆可用本領域已知的保護基進行保護；且W係一般脫離基，其包括但不限於鹵素或-OH。根據一般合成方案1，可透過中間物5或中間物5E與式A1化合物在各種鹼性條件下反應獲得式A3化合物。非限制性之例示性條件包括在鹼存在下在適當的溶劑及溫度條件下使用常見的偶合試劑，諸如HATU、COMU、TCFH、或EDC。替代地，式A3化合物可由23C與式A2化合物之間的反應製

備。非限制性例示性條件包括在鹼（諸如DIPEA）存在下在適當的溫度下反應。在上述情況下，式A1及式A2化合物可含有保護基，該等保護基分別在與中間物5/中間物5E或23C反應後移除，以露出官能基，該官能基可以可選地透過與各種親電子試劑（諸如草醯氯或N,N'-二-Boc-1H-吡唑-1-甲脒(carboxamidine)）反應並在適當的情況下隨後去保護來進一步加工。式A1及式A2之化合物可商購獲得，或由所屬技術領域中具有通常知識者在一或多個步驟中自己知材料及試劑容易地合成。

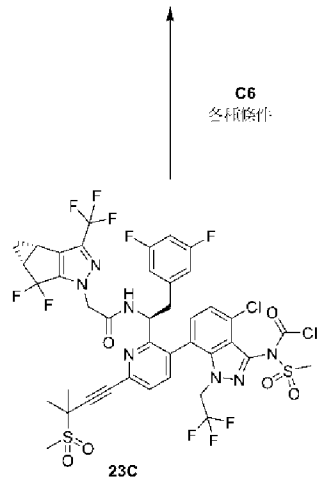
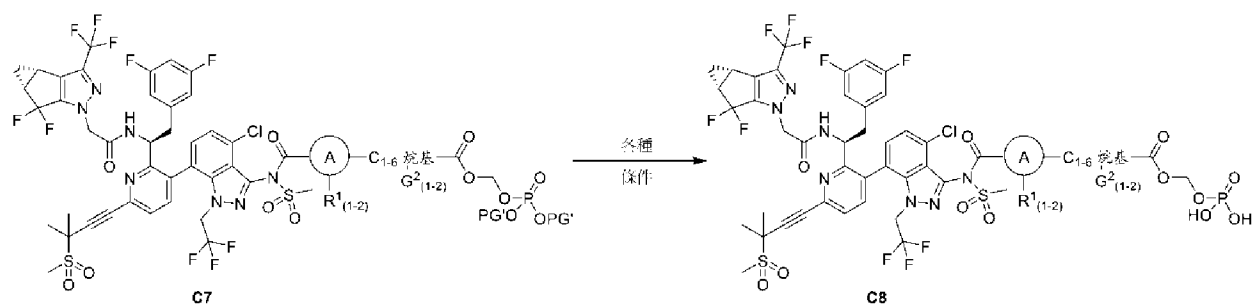
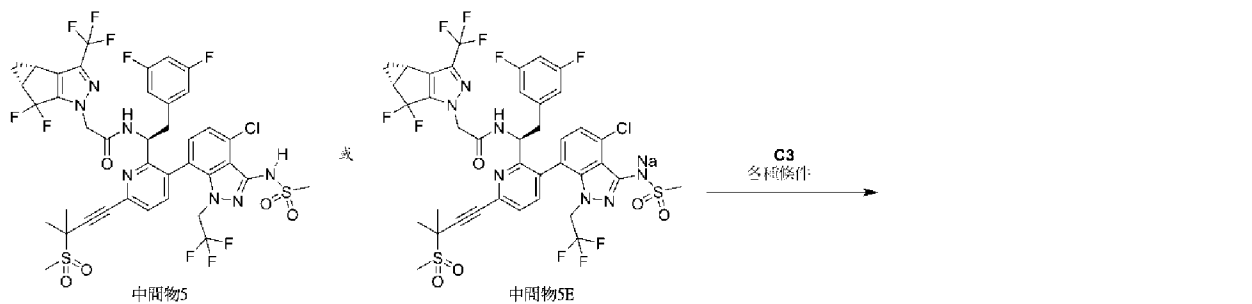
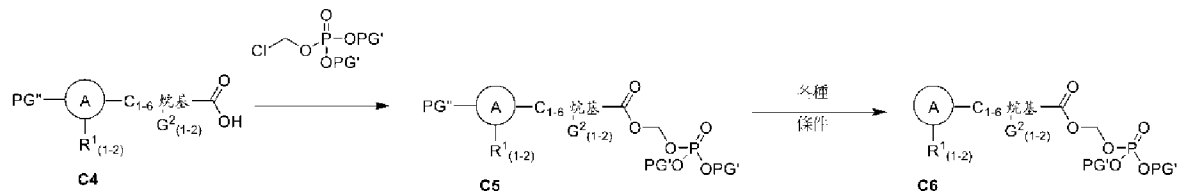
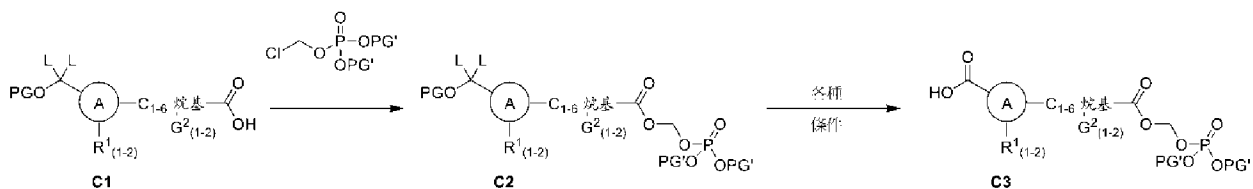
一般合成方案2.



【0280】 式B3、B6、及B8化合物可根據一般合成方案2製備，其中R¹如本文中所定義；A係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、或8至10員稠合雙環雜芳基；G²係R^a、R^b、R^c、-SR²、或=NR^{2a}，

其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^2 、及 R^{2a} 如本文中所定義；PG係本領域中已知之醇及羧酸保護基；PG'係本領域中已知之磷酸鹽保護基；PG''係本領域中已知之胺保護基；且L係H或-O，或兩者L皆與其等所附接之碳組合在一起形成C=O。根據一般合成方案2，式B1或式B4化合物可在各種條件下與磷酸化試劑反應，以分別得到式B2或式B5化合物。非限制性例示性試劑包括N,N-二烷基亞磷醯胺試劑或二烷基氯磷酸酯。式B2化合物可經去保護，且在L兩者皆係H之情況下，使用本領域中已知之條件將其氧化，得到式B3化合物。式B5化合物可在本領域中已知之適當條件下去保護，以提供式B6化合物。式B7化合物可透過中間物5/中間物5E與式B3化合物反應獲得，或透過式B6化合物與23C之間的反應獲得。式B7化合物可在本領域中已知之條件下去保護，得到式B8化合物。式B1及式B4化合物可商購獲得，或由所屬技術領域中具有通常知識者使用本領域中已知的條件在一或多個步驟中容易地合成。

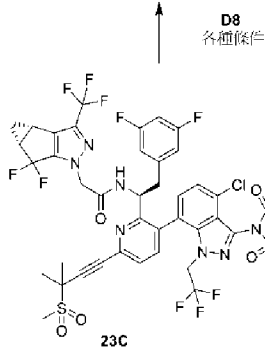
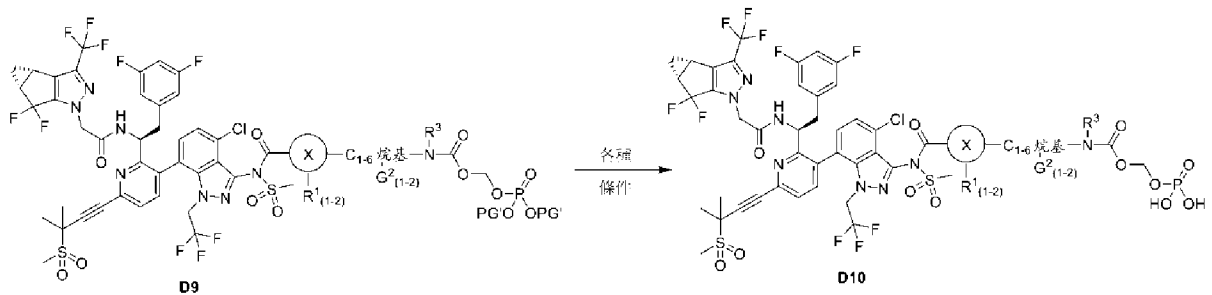
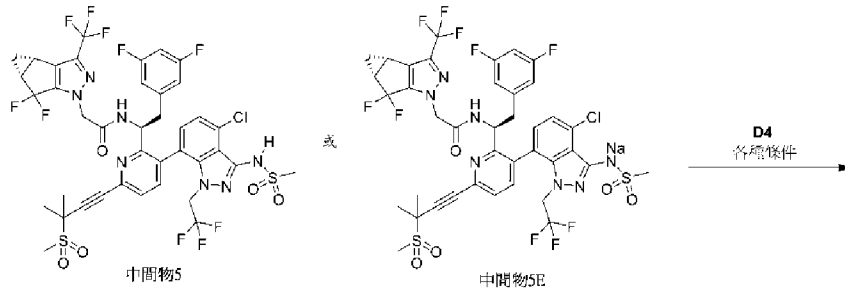
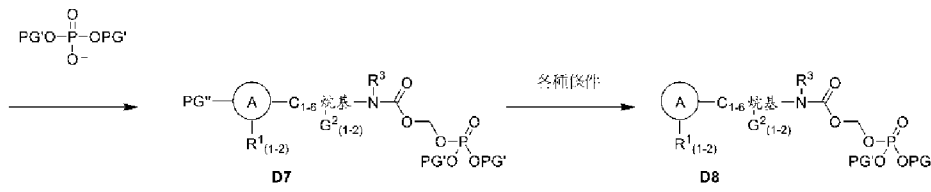
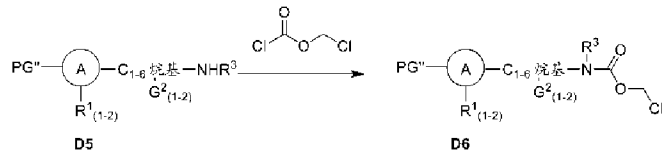
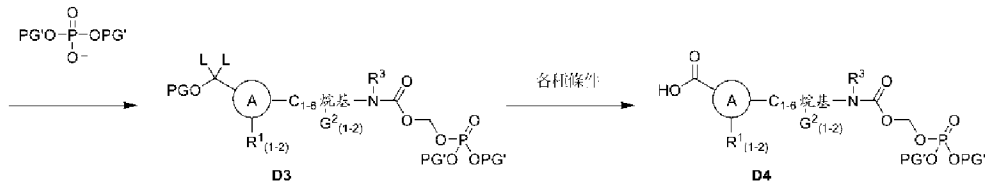
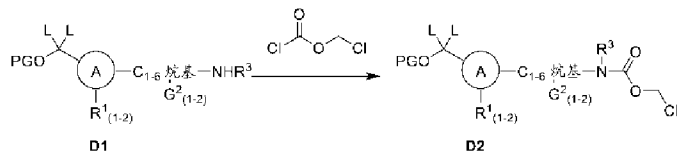
一般合成方案3.



【0281】 式C3、C6、及C8化合物可根據一般合成方案3製備，其中R¹如本文中所述定義；A係C₃₋₇單環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員
 第 129 頁，共 208 頁(發明說明書)

單環雜芳基、或8至10員稠合雙環雜芳基； G^2 係 R^a 、 R^b 、 R^c 、 $-SR^2$ 、或 $=NR^{2a}$ ，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^2 、及 R^{2a} 如本文中所定義；PG係本領域中已知之醇及羧酸保護基；PG'係本領域中已知之磷酸鹽保護基；PG''係本領域中已知之胺保護基；且L係H或-O，或兩者L皆與其等所附接之碳組合在一起形成C=O。根據一般合成方案3，式C1或式C4化合物可在各種條件下與烷基磷酸酯試劑反應，以分別得到式C2或式C5化合物。非限制性例示性試劑包括氯甲基磷酸二-三級丁酯。式C2化合物可經去保護，且在L兩者皆係H之情況下，使用本領域中已知之條件將其氧化，得到式C3化合物。式C5化合物可在本領域中已知之適當條件下去保護，以提供式C6化合物。式C7化合物可透過中間物5/中間物5E與式C3化合物反應獲得，或透過式C6化合物與23C之間的反應獲得。式C7化合物可在本領域中已知之條件下去保護，得到式C8化合物。式C1及式C4化合物可商購獲得，或由所屬技術領域中具有通常知識者使用本領域中已知的條件在一或多個步驟中容易地合成。

一般合成方案4.



23C

【0282】 式D4、D8、及D10化合物可根據一般合成方案4製備，其中R¹及R³如本文中所定義；A係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、或8至10員稠合雙環雜芳基；G²係R^a、R^b、R^c、-SR²、或=NR^{2a}，其中R^a、R^b、R^c、R²、及R^{2a}如本文中所定義；PG係本領域中已知之醇及羧酸保護基；PG'係本領域中已知之磷酸鹽保護基；PG''係本領域中已知之胺保護基；且L係H或-O，或兩者L皆與其等所附接之碳組合在一起形成C=O。根據一般合成方案4，式D1或式D5化合物可在各種條件下與氯甲酸氯甲酯反應，以分別得到式D2或式D6化合物。D2或D6化合物可與磷酸二烷基酯試劑反應，以分別得到D3或D7。此轉化之非限制性例示性試劑包括磷酸二-三級丁酯鉀及磷酸二-三級丁酯四丁基銨鹽。式D3化合物可經去保護，且在L兩者皆係H之情況下，使用本領域中已知之條件將其氧化，得到式D4化合物。式D7化合物可在本領域中已知之適當條件下去保護，以提供式D8化合物。式D9化合物可透過中間物5/中間物5E與式D4化合物反應獲得，或透過式D8化合物與23C之間的反應獲得。式D9化合物可在本領域中已知之條件下去保護，得到式D10化合物。式D1及式D5化合物可商購獲得，或使用本領域中已知的條件在一或多個步驟中容易地合成。

VIII. 實例

【0283】 本揭露之例示性化學實體係提供於以下具體實例中。所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，為了獲得本文中之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得透過反應方案將帶有最終所欲取代基（在有或沒有適當的保護

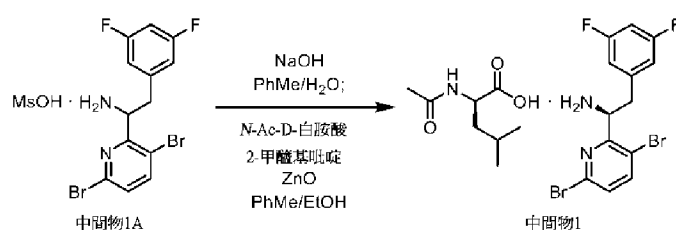
下)，以產出所欲產物。替代地，可能需要或希望採用合適的基團代替最終所欲取代基，該合適的基團可透過反應方案帶有並適當地用所欲取代基置換。此外，所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，以下方案中所示之轉換可以與特定側接基團之官能性相容的任何順序執行。

【0284】 本文所提供之實例描述本文所揭示之化合物以及用於製備化合物之中間物的合成。應理解的是，可組合本文所述之個別步驟。亦應理解的是，可組合不同批次的化合物，接著用於下一個合成步驟中。

【0285】 在以下實例之描述中，描述具體實施例。此等實施例經足夠詳細地描述以使所屬技術領域中具有通常知識者能夠實施本揭露之某些實施例。可利用其他實施例，且可在不悖離本揭露之範疇的情況下進行合邏輯的其他變化。因此，以下描述並不意欲限制本揭露之範疇。

中間物：

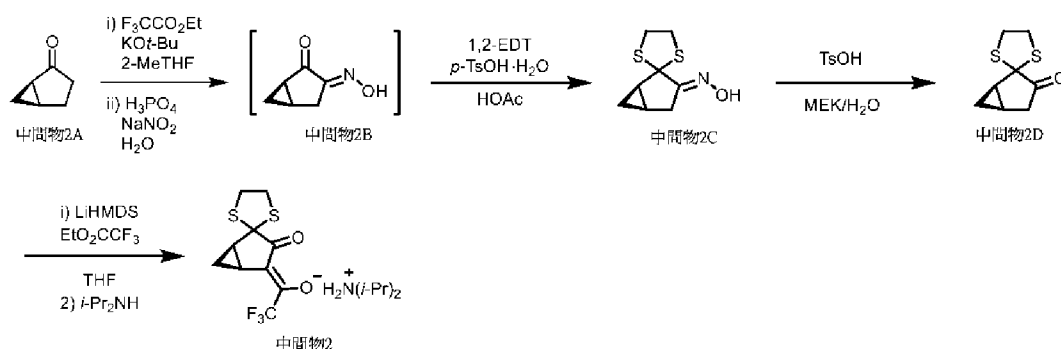
中間物1.



【0286】 (S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺乙醯基-D-白胺酸鹽（中間物1）之合成：將中間物1A（30.8 mmol，1.00當量）、2-甲基四氫呋喃(75 mL)、水(45 g)、及NaOH（37.9 mmol，1.23當量）之混合物攪動2 h。丟棄水相，且將有機相用水(45 mL)洗滌兩次。將有機相溶劑交換至甲苯

中，蒸餾至3 ml/g之最終體積，之後用甲苯(224 mL)稀釋。向溶液中添加*N*-乙醯基-D-白胺酸(43.3 mmol)、氧化鋅(6.25 mmol)、及2-吡啶甲醛(1.6 mmol)。將混合物在35°C下攪動157 h，之後冷卻至20°C。將混合物用NaOH (45 mmol)於水(75 mL)中之溶液處理，接著通過矽藻土(7.5 g)過濾，用甲苯(30 mL)正向潤洗。丟棄水相，且將有機相用水(75 mL)洗滌三次。向有機相中添加EtOH (15 mL)、水(7.5 mL)、甲苯(76 mL)、及*N*-乙醯基-D-白胺酸(27.7 mmol)。將混合物冷卻至0°C並過濾。將濾餅用甲苯(76 mL)洗滌並在真空下乾燥，以產出標題化合物中間物1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (tt, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (dtd, *J* = 8.4, 6.2, 2.2 Hz, 2H), 5.49 (s, 3H), 4.42 (dd, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 13.3, 5.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.71 – 1.54 (m, 1H), 1.47 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.72, 169.03, 162.07 (dd, *J* = 245.5, 13.3 Hz), 161.79, 143.51, 142.82 (t, *J* = 9.4 Hz), 139.72, 128.39, 119.30, 113.36 – 111.39 (m), 101.73 (t, *J* = 25.7 Hz), 55.19, 50.69, 41.74 (d, *J* = 2.3 Hz), 40.51, 24.36, 22.91, 22.44, 21.46 ppm。

中間物2.



【0287】 (1*R*,5*R*,*E*)-3-(經基亞胺基)雙環[3.1.0]己-2-酮 (中間物2B) 之合成：在5°C下向酮中間物2A (111 mmol)及三氟乙酸乙酯(121 mmol)於2-甲基四氫呋喃(50 mL)中之混合物中，添加於2-甲基四氫呋喃中之2 M三級丁醇鉀 (62.4 mL, 1.2當量)。在1 h之後，將溶液溫熱至20°C並攪動3 h。將混合物冷卻至5°C，並添加於水(50 mL)中之86%磷酸(133 mmol)。將混合物溫熱至20°C，並添加亞硝酸鈉(122 mmol)。在16 h之後，添加水(100 mL)，且將水相分離。將水相用3份2-甲基四氫呋喃 (80 mL、80 mL、及50 mL) 反萃取。將合併之有機相蒸餾至3 mL/g，接著交換至乙酸中，蒸餾至5 mL/g之總體積，以提供標題化合物中間物2B之溶液。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.26 (s, 1H), 2.73 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 18.6, 5.3, 2.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.34 (dddd, *J* = 9.2, 7.1, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 0.77 (td, *J* = 4.6, 3.4 Hz, 1H) ppm。

【0288】 (1*R*,5*R*,*E*)-螺[雙環[3.1.0]己烷-2,2'-[1,3]二噻啉]-3-酮肟 (中間物2C) 之合成：在20°C下，向中間物2B (102 mmol)於乙酸 (總體積55 mL) 中之溶液中，添加1,2-乙二硫醇(117 mmol)及對甲苯磺酸(42 mmol)。在20 h之後，添加水(60 mL)，且將混合物冷卻至5°C。在3 h之後，將反應過濾，接著將濾餅用2份2-丙醇(24 mL)及水(6 mL)之混合物洗滌並在真空下乾燥，以提供標題化合物中間物2C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 8.0, 6.2, 3.7 Hz, 1H), 1.65 (dddd, *J* = 7.7, 6.2, 5.2, 3.9 Hz, 1H), 0.93 (tdd, *J* = 7.6, 5.5, 1.7 Hz, 1H), 0.02 (dt, *J* = 5.5, 3.8 Hz, 1H) ppm。

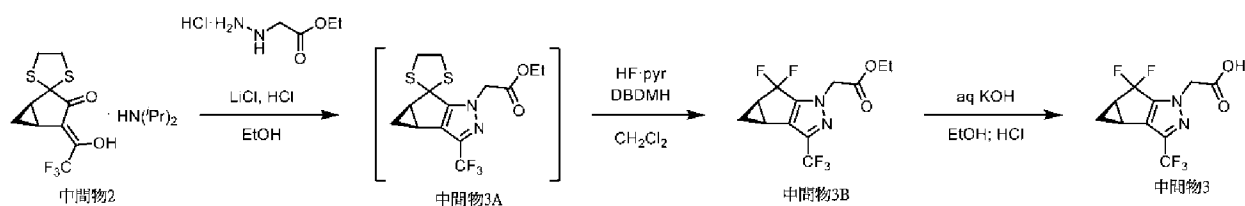
【0289】 (1*R*,5*R*)-螺[雙環[3.1.0]己烷-2,2'-[1,3]二噻啉]-3-酮 (中間物2D)

之合成：將對甲苯磺酸(0.90 g)裝入含有中間物2C (2.5 mmol)於甲基乙基酮(2.5 mL)及水(2.5 mL)中之懸浮液的容器中。將混合物在約85°C下攪動直到反應完成。藉由冷卻至約20°C，添加水(2.50 mL)，並冷卻至約0°C，將產物自反應混合物中單離。將漿料過濾，且將濾餅用水洗滌，接著充分地脫液(deliquored)，以提供標題化合物中間物2D。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.55 – 3.37 (m, 3H), 3.28 – 3.13 (m, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 18.5, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 1.66 (tdd, *J* = 7.2, 5.6, 4.1 Hz, 1H), 1.03 (tdd, *J* = 7.9, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 0.06 (dt, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 1H)。

【0290】 二異丙基銨(*Z*)-2,2,2-三氟-1-((1*R*,5*S*)-3-側氧基螺[雙環[3.1.0]己

烷-2,2'-[1,3]二噻啉]-4-亞基)乙-1-醇鹽 (中間物2) 之合成：將中間物2D (756 mg)裝入容器中並溶於2-甲基四氫呋喃(7.6 mL)中。向此混合物中裝入三氟乙酸乙酯(0.57 g)，且將反應冷卻至約0°C。在約60分鐘內裝入六甲基二矽基胺基鋰(於THF中之1.0 M溶液，4.5 g)，且將反應攪動直到完成。裝入硫酸(2.0 g)於水(5.6 mL)中之溶液，接著將反應溫熱至約20°C並攪動約20分鐘。將層分離，且將水層用2-甲基四氫呋喃(5.3 mL)萃取兩次。將合併之有機層濃縮，並裝入*N,N*-二異丙胺(0.5 g)。將產物藉由添加庚烷(11 mL)結晶。將反應過濾，且將濾餅用庚烷洗滌，接著充分地脫液，並乾燥，以提供標題化合物中間物2。¹H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*₃) δ 7.84 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.47 – 3.27 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.24 (dd, *J* = 6.5, 0.6 Hz, 12H), 0.99 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.13 (s, 1H)。

中間物3.



【0291】 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙

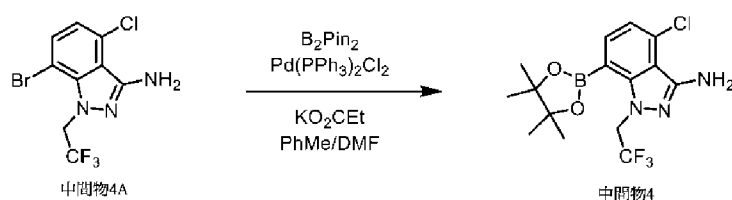
[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯 (中間物3B) 之合成：將乙醯氯(940 mmol)添加至EtOH (324 g)中以產生無水HCl於EtOH中之溶液。向溶液中裝入2-乙基胍基乙酸酯HCl (293 mmol)、LiCl (850 mmol)、**中間物2** (235 mmol)、及EtOH (36 g)。將混合物攪拌44 h，接著濃縮至2 mL/g之體積，之後用二氯甲烷(1170 g)稀釋。將混合物用水(450 g)洗滌，接著用碳酸氫鈉(428 mmol)於水(451 g)中之溶液及NaCl (50.7 g)於水(452 g)中之溶液洗滌。將有機相用矽膠(45.1 g)處理，過濾，並共沸蒸餾至2 mL/g之體積，之後用二氯甲烷(451 g)稀釋。粗製**中間物3A**係用於以下步驟中。

【0292】 在-13°C下向二溴二甲基乙內醯脲(93.5 mmol)及二氯甲烷(170 mL)之混合物中裝入70% w/w氟化氫吡啶(2652 mmol)。向所得混合物中裝入於二氯甲烷(50 mL)中之粗製**中間物3A** (27.4 mmol)。在2.5 h之後，將水(105 mL)、焦亞硫酸鈉(109 mmol)於水(159 g)中之溶液、及45% KOH溶液(128 g)依次添加至混合物中。將混合物溫熱至20°C，且將水相分離並丟棄。將有機相用35% HCl (113 mmol)於水(103 g)中之溶液及NaCl (5.2 g)於水(105 g)中之溶液洗滌。將有機溶液交換為EtOH，蒸餾至8.2 mL/g之最終體積。向溶液中添加活性碳(3.0 g)並攪拌30 min。將混合物過濾，用額外EtOH (42 mL)正向潤洗。將溶

液蒸餾至5.5 mL/g之體積，並添加水(50 mL)。將反應過濾，且將濾餅用EtOH (20 mL)及水(20 L)之混合物洗滌並在真空下乾燥，以提供標題化合物中間物 **3B**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.31 – 5.04 (m, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 1.47 (dddd, $J = 8.5, 7.1, 5.5, 1.4$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (tdt, $J = 5.3, 4.0, 1.8$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 166.79, 143.15 (t, $J = 29.4$ Hz), 134.65 (q, $J = 39.0$ Hz), 132.99, 121.05 (q, $J = 268.4$ Hz), 120.52 (t, $J = 243.3$ Hz), 62.09, 52.49, 27.95 (dd, $J = 34.7, 29.0$ Hz), 23.82 (d, $J = 2.6$ Hz), 14.25, 12.14 (t, $J = 3.1$ Hz)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.47, -79.68 (dd, $J = 253.5, 13.2$ Hz), -103.09 (dd, $J = 253.3, 9.8$ Hz) ppm。

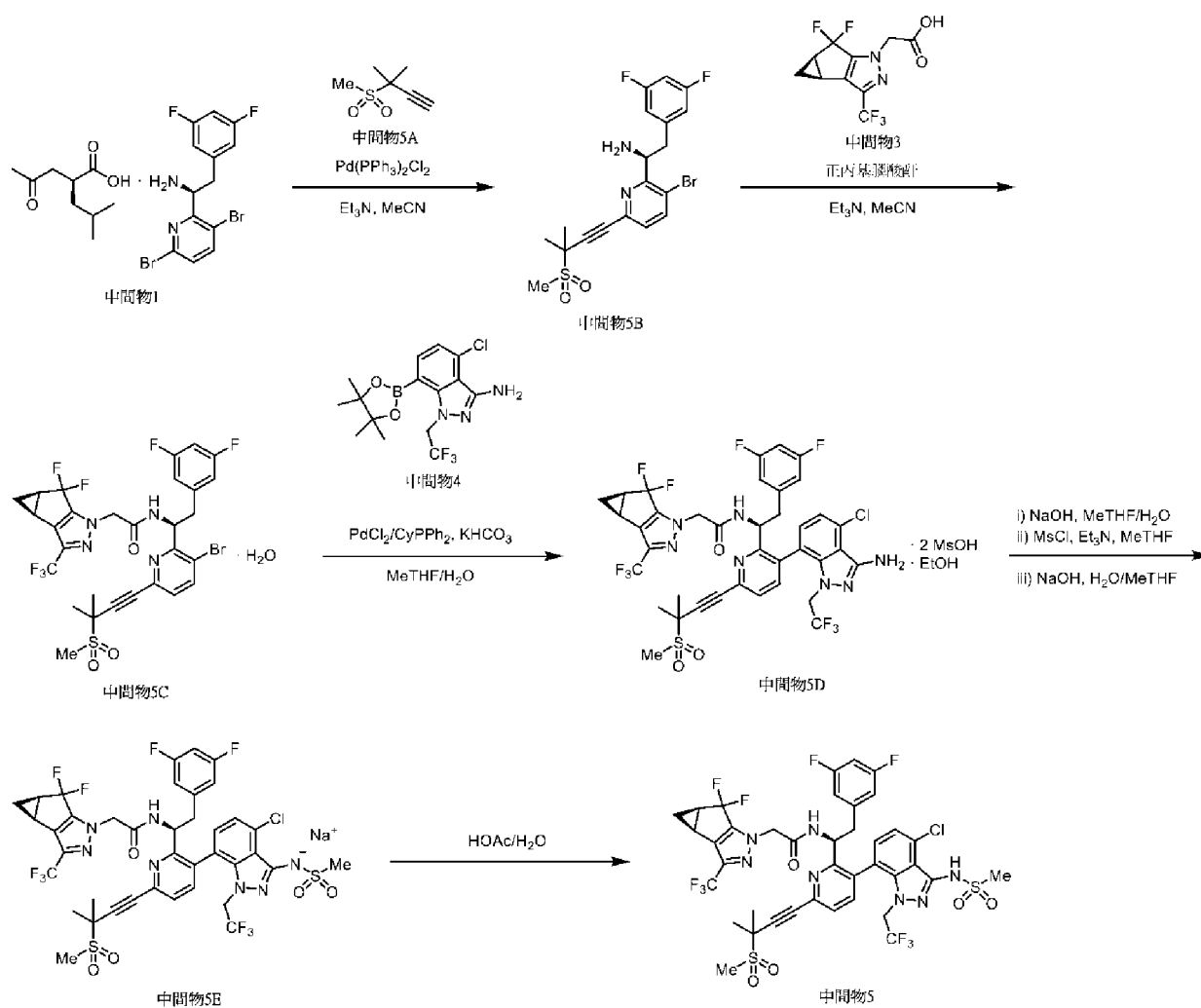
【0293】 2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙酸 (中間物3**) 之合成：**向中間物**3B** (64.6 mmol)於EtOH (9.3 g)及水(80.3 g)中之混合物中，添加45% KOH (130 mmol)並將混合物溫熱至50°C。在17 h之後，將溶液添加至35% HCl (170 mmol)於水(102 g)中之混合物中。將反應過濾，且將濾餅用水(120 g)洗滌並在真空下乾燥，以提供標題化合物中間物**3**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.50 (s, 1H), 5.14 – 4.81 (m, 2H), 2.82 – 2.56 (m, 2H), 1.46 (dddd, $J = 8.5, 7.1, 5.5, 1.4$ Hz, 1H), 1.08 – 1.00 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 168.16, 143.05 (t, $J = 29.4$ Hz), 134.40 (q, $J = 38.9$ Hz), 132.80, 121.11 (q, $J = 268.4$ Hz), 120.55 (t, $J = 243.3$ Hz), 52.54, 27.97 (dd, $J = 34.7, 29.0$ Hz), 23.81 (d, $J = 2.5$ Hz), 12.13 (t, $J = 3.1$ Hz)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.39 (d, $J = 1.4$ Hz), -79.83 (dd, $J = 253.2, 13.1$ Hz), -102.97 (dd, $J = 253.2, 9.8$ Hz)。

中間物4.



【0294】 4-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-胺（中間物4）之合成：將雙(三苯膦)二氯化鈣(II) (0.46 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(33 mmol)、中間物4A (30.5 mmol)、丙酸鉀(89.3 mmol)、甲苯(44 g)、及DMF (29 g)之混合物除氣，接著溫熱至107°C。在7 h之後，將混合物冷卻至60°C，用*N*-乙醯半胱胺酸(6.1 mmol)於水(20 g)中之溶液處理，並攪動18 h。將混合物冷卻至20°C，用EtOAc (50 g)稀釋，並通過矽藻土過濾，用額外EtOAc (40 g)正向潤洗。丟棄水相，且將有機相用LiCl (6.0 g)於水(60 g)中之溶液洗滌3次。將有機相用活性碳處理，用額外EtOAc (80 g)正向潤洗。將溶液交換至2-丙醇中，蒸餾至4 mL/g之最終體積。將混合物用正庚烷(41 g)稀釋，溫熱至82°C，接著冷卻至15°C。將混合物過濾，且將濾餅用2-丙醇(32 g)洗滌並在真空下乾燥，以提供標題化合物**中間物4**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.46 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 1.32 (s, 12h)。

中間物5.



【0295】 (S)-1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺 (中間物5B) 之合成：將中間物1 (35.33 mmol, 1.00當量)、中間物5A (39.7 mmol, 1.12當量)、雙(三苯膦)二氯化鈣(II) (0.54 mmol, 0.015當量)、及三乙胺 (178.7 mmol, 5.06當量) 於 MeCN (64 g)中之混合物在 70°C 下加熱6 h。添加水(10.1 g)，且將混合物冷卻至 50°C 。添加N-乙醯基-L-半胱胺酸(0.60 g)，且將混合物冷卻至RT。添加水(150 g)，且將反應過濾。將濾餅用 MeCN (20 g)及水(52 g)之混合物洗滌並在真空下乾燥，以產出標題化合物中間物5B。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),

7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 (tt, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.97 – 6.84 (m, 2H), 4.41 (dd, $J = 8.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.68 (s, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.25, 162.00 (dd, $J = 245.2, 13.4$ Hz), 143.88 (t, $J = 9.4$ Hz), 141.09, 139.72, 127.51, 120.08, 112.58 – 112.12 (m), 101.45 (t, $J = 25.7$ Hz), 87.94, 84.25, 57.24, 55.90, 42.57, 34.99, 22.19。

【0296】 *N*-((*S*)-1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺 (中間物5C) 之合成：向中間物5B (43.8 mmol, 1.00當量)、中間物3 (48.1 mmol, 1.10當量)、三乙胺 (65.3 mmol, 1.49當量) 於MeCN (100 g)中之混合物中添加50% (w/w) T3P/DMF溶液 (132 mmol, 1.5當量) 且將混合物攪拌3 h。添加DMF (20.1 g)及水(50.1 g)，隨後添加標題化合物中間物5C之晶種(0.06 g)。添加水(90.0 g)，且將反應過濾。將濾餅用MeCN (70.0 g)及水(90.1 g)之混合物洗滌並在真空下乾燥，以產出標題化合物中間物5C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.07 (tt, $J = 9.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 5.52 (td, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.93 – 4.73 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.11 – 2.90 (m, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.02 – 0.93 (m, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 164.42, 163.62, 163.49, 161.17, 161.04, 158.19, 142.92, 142.20, 142.10, 142.01, 141.63, 140.23, 134.11, 133.73, 132.14, 128.66, 122.23, 120.49, 119.56, 112.49, 112.25, 104.75, 102.25, 88.62, 84.20, 57.44, 53.85, 53.03, 35.21, 23.41, 22.46, 22.40, 11.79。

【0297】 *N*-((*S*)-1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺 (中間物5D) 之合成：將中間物5C (88.0 mmol, 1.00當量)、中間物4 (105 mmol, 1.19當量)、碳酸氫鉀 (266 mmol, 3.03當量)、氯化鈣(II) (1.3 mmol, 0.015當量)、及環己基二苯基膦 (2.7 mmol, 0.030當量) 於2-甲基四氫呋喃(449 g)及水(130 g)中之混合物在70°C下加熱15 h, 接著冷卻至40°C。添加*N*-乙醯基-L-半胱胺酸(19.5 g)、水(202 g)、NaOH (6.5 g)、及EtOH (48.7 g), 且將混合物攪拌1 h。移除水相, 且將有機相用*N*-乙醯基-L-半胱胺酸(19.5 g)、水(429 g)、NaOH (6.5 g)、及EtOH (48.8 g)之混合物洗滌, 隨後用水(293 g)及磷酸二氫鈉(32.5 g)之溶液洗滌。將一部分有機相(97.5 g)與額外的2-甲基四氫呋喃共沸蒸餾, 接著溶劑交換至EtOH中並蒸餾至約4 ml/g之體積。添加甲磺酸(39.1 mmol)及標題化合物中間物5D之晶種(0.06 g), 接著添加二正丁基醚(86.3 g)。將反應過濾, 且將濾餅用二正丁基醚(24 g)及乙醇(5.0 g)之混合物洗滌兩次並在真空下乾燥, 以產出標題化合物中間物5D。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.84 – 7.69 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07 – 6.95 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.54 – 6.40 (m, 4H), 4.90 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 4.76 – 4.60 (m, 4H), 4.15 (dq, *J* = 16.6, 8.4 Hz, 2H), 3.75 (dt, *J* = 16.3, 8.7 Hz, 2H), 3.25 (s, 7H), 2.99 – 2.86 (m, 4H), 2.63 – 2.50 (m, 3H), 2.41 (s, 14H), 1.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 13H), 0.93 (dd, *J* = 6.1, 3.9 Hz, 2H)。

【0298】 *N*-((*S*)-1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-

((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺 (中間物5E) 之合成：將中間物5D (17.8 mmol, 1.00當量) 於2-甲基四氫呋喃(181 g)中之混合物用碳酸鈉 (38 mmol, 2.1當量) 於水(200 g)中之溶液洗滌。丟棄水相，且將有機相用碳酸鈉 (38 mmol, 2.1當量) 及氯化鈉 (4.0 g) 於水(200 g)中之溶液洗滌兩次。將有機相與額外的2-甲基四氫呋喃共沸蒸餾，接著蒸餾至約3 ml/g之體積。添加額外的2-甲基四氫呋喃(240 g)，將溫度調整至10°C，並添加三乙胺 (112 mmol, 6.3當量) 及甲磺醯氯 (52 mmol, 2.9當量)。在1.5 h之後，將混合物用水(100 g)洗滌。將有機相用氫氧化鈉 (61 mmol, 3.4當量) 於水(60 g)中之溶液處理並溫熱至35°C。丟棄水相，且將有機相用水(60 g)洗滌，接著與額外的2-甲基四氫呋喃共沸蒸餾，接著溶劑交換至 EtOH 中並蒸餾至約3 ml/g之體積。裝入額外的EtOH (32 g)，接著裝入正庚烷(69 g)。將反應過濾，且將濾餅用正庚烷(34 g)及乙醇(40 g)之混合物洗滌並在真空下乾燥，以產出標題化合物中間物5E。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.93* (d, *J* = 8.5 Hz), 7.80 – 7.72* (m), 7.71 (s, 2H), 6.99 (tt, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90* (d, *J* = 6.3 Hz), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 – 6.51* (m), 6.48 – 6.40 (m, 2H), 4.90 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 4.63* (d, *J* = 16.5 Hz), 4.22 (dq, *J* = 16.7, 8.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.92 (td, *J* = 13.8, 8.5 Hz, 2H), 2.83* (s), 2.80 (s, 3H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 0.94 (dq, *J* = 6.0, 3.7 Hz, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, dmsO) δ 164.39, 163.43, 163.39, 163.25, 160.94, 160.91, 160.81, 158.93, 158.22, 152.64, 151.94, 142.92, 142.72, 142.63, 142.43, 142.34, 142.19, 142.10, 142.00, 141.43, 141.14, 139.55,

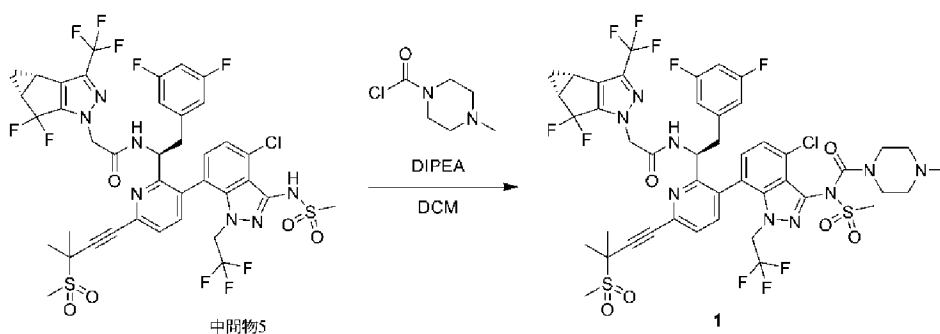
139.36, 133.95, 133.56, 133.17, 132.12, 131.93, 131.68, 129.66, 129.56, 128.17, 127.91, 126.86, 126.76, 125.02, 122.35, 122.21, 122.08, 122.05, 119.93, 119.88, 119.38, 118.88, 118.18, 117.54, 117.21, 117.04, 112.18, 112.02, 111.95, 111.84, 111.78, 102.28, 102.03, 101.81, 88.14, 88.00, 84.69, 84.65, 57.33, 53.22, 52.96, 52.76, 52.44, 40.15, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31, 39.10, 38.97, 38.89, 38.65, 35.10, 35.08, 27.86, 27.56, 27.52, 27.23, 23.19, 22.42, 22.41, 22.30, 22.28, 11.63。*由次要阻轉異構物產生之信號。記述阻轉異構物之混合物的¹³C NMR數據。

【0299】 *N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺 (中間物5)* 之合成：將中間物5E (1.0 g)及冰醋酸(2.1 g)在約20°C下混合且攪拌直至溶解。將所得溶液在約1小時內轉移至含有水(15 g)之反應器中。將所得漿料進一步攪動約一小時並過濾。將濾餅用水(2 × 5 g)洗滌，脫液，並在約60°C下在真空下乾燥，以提供標題化合物**中間物5**，其亦稱為利那卡帕韋。¹H NMR (400 MHz, δ₆-DMSO;阻轉異構物之5:1混合物) δ 10.11* (s), 10.00 (s, 1 H), 9.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.92* (d, *J* = 8.4 Hz), 7.90* (d, *J* = 7.6 Hz), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.23* (d, *J* = 8.0 Hz), 7.19* (d, *J* = 8.0 Hz), 7.02 (tt, *J* = 9.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.94* (m), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.54* (m), 6.48 (m, 2 H), 4.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 4.77* (d, *J* = 16.4 Hz), 4.71 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 4.68* (m), 4.51 (dq, *J* = 16.4, 8.3 Hz, 1 H), 4.19* (dq, *J* = 16.4, 8.2 Hz), 3.96 (dq, *J* = 16.8, 8.4 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.24* (s), 3.17 (s, 3 H), 3.11* (dd, *J* = 13.0, 3.4 Hz), 3.02 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1 H), 2.95 (dd,

$J = 13.8, 8.6$ Hz, 1 H), 2.92* (m), 2.60 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 1.74 (s, 6 H), 1.40 (m, 1 H), 0.96 (m, 1 H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, δ_6 -DMSO;阻轉異構物之5:1混合物) δ 164.5, 163.4*, 162.1 (dd, $J = 246.0, 13.4$ Hz), 162.0* (dd, $J = 246.1, 13.4$ Hz), 158.8, 158.1*, 142.7 (t, $J = 29.3$ Hz), 142.3, 142.1* (m), 141.9 (t, $J = 9.5$ Hz), 141.7*, 140.2*, 140.0*, 139.8*, 139.5, 139.3, 139.2, 133.8 (q, $J = 38.7$ Hz), 132.0 (m), 131.7*, 131.1, 130.3*, 130.0, 126.8, 126.4, 126.2*, 123.0* (m), 122.9 (q, $J = 281.7$ Hz), 122.7*, 122.1, 120.7 (q, $J = 268.3$ Hz), 119.9 (t, $J = 243.4$ Hz), 119.0, 118.7*, 117.5*, 117.4, 112.0 (m), 102.1 (t, $J = 25.6$ Hz), 101.9* (m), 88.5*, 88.4, 84.5, 57.3, 52.8, 52.7, 52.4*, 50.2 (q, $J = 33.3$ Hz), 50.0 (m), 41.4*, 41.2, 39.8, 38.7, 35.1, 27.5 (dd, $J = 35.1, 29.0$ Hz), 23.2, 22.4, 22.3, 22.2*, 11.6 。 *由次要阻轉異構物產生之信號。

最終實例：

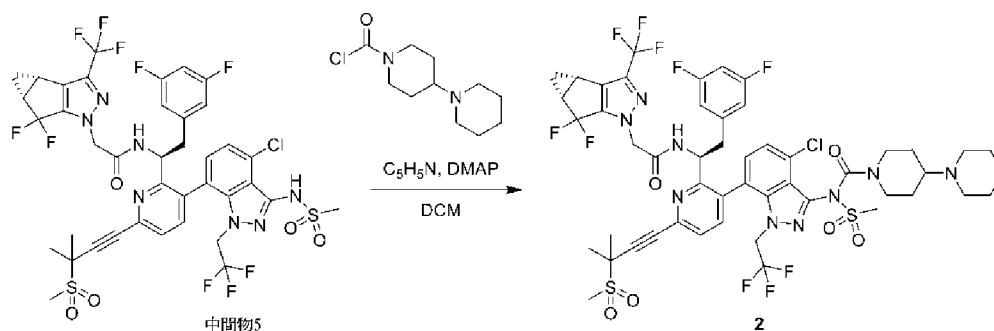
實例1.



【0300】 N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡

啞-3-基)-4-甲基-N-(甲基磺醯基)哌啶-1-羧醯胺(1)之合成：向中間物5 (0.052 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液依序添加4-甲基哌啶-1-羧基氯化物(0.310 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.155 mmol)、及4-二甲基氨基吡啶(0.310 mmol)。接著將反應密封，加熱至35°C，並攪拌16h。在完成後，將反應混合物濃縮，稀釋於DMF中，過濾，並藉由逆相HPLC純化。匯集含有產物之流份且凍乾，以給出呈阻轉異構物混合物之標題化合物1。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.18 (d), 7.86 – 7.72 (m), 7.40 (d), 6.91 – 6.80 (m), 6.69 (d), 6.34 – 6.21 (m), 4.04 (dq), 3.63 (q), 3.49 (s), 3.38 (s), 3.26 (s), 3.11 (dd), 2.96 (dd), 2.60 (d), 1.85 (s), 1.50 (q), 1.20 (t), 1.09 (dt)。¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*₄) δ -63.40, -72.54 (t), -77.51, -82.30, -104.92, -105.61, -111.97。MS (*m/z*) 1094.46 [M+H]⁺。

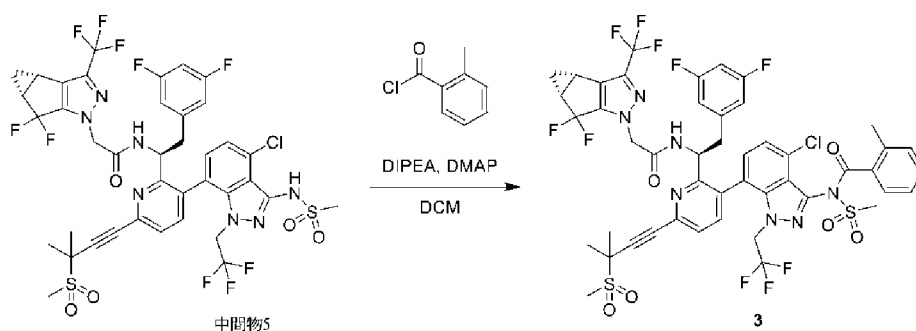
實例2.



【0301】 N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶啞-3-基)-N-(甲基磺醯基)-[1,4'-雙哌啶]-1'-羧醯胺(2)之合成：在0°C下，將吡啶(0.155 mmol)及4-二甲基氨基吡啶(1 mg)添加至中間物5 (0.052 mmol)於二氯甲

烷(1 ml)中之冷卻溶液中。添加4-哌啶基哌啶-1-羰基氯化物(24 mg 0.1 mmol)並將混合物在室溫下攪拌2小時，接著加熱至38°C整夜。完成後，反應係分配於乙酸乙酯與水之間。將有機層分離且用鹽水洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（用於乙酸乙酯中之甲醇洗提）純化，以提供標題化合物**2**之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.78 (d, J = 8.1 Hz), 7.71 (d, J = 8.0 Hz), 7.29 (d, J = 7.6 Hz), 6.76 (tt, J = 9.2, 2.4 Hz), 6.55 (d, J = 7.7 Hz), 6.30 – 6.10 (m), 4.92 – 4.75 (m), 4.76 – 4.61 (m), 4.25 – 3.84 (m), 3.23 (s), 3.04 (dd, J = 13.1, 8.1 Hz), 2.87 (dd, J = 13.1, 6.6 Hz), 2.64 – 2.15 (m), 1.81 (s), 1.74 – 1.48 (m), 1.48 – 1.34 (m), 1.32 – 1.10 (m), 1.05 (dq, J = 6.0, 3.6 Hz)。MS (m/z): 1163.77 [M+H]⁺。

實例3.

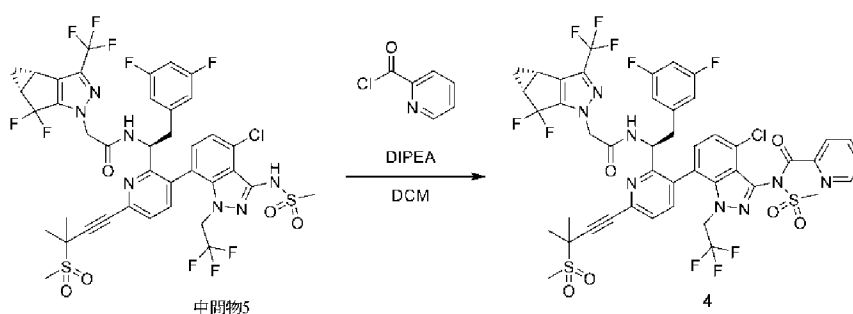


【0302】 N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺(3)之合成：向中間物5 (0.2 mmol)及2-甲基苯甲醯氯化物(0.62 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙

胺(0.2 mmol)及4-二甲基氨基吡啶(0.2 mmol)。將反應密封並攪拌1小時。在完成後，將反應混合物濃縮，稀釋於DMF中，過濾，並藉由逆相HPLC純化。將含有產物之流份匯集並凍乾，以產出呈阻轉異構物之混合物之標題化合物**3**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.34 (m), 7.13 (d), 7.07 – 6.98 (m), 6.93 (p), 6.88 – 6.79 (m), 6.73 (d), 6.63 (t), 6.23 (d), 6.16 (dd), 6.08 (d), 5.88 (d), 4.79 – 4.66 (m), 4.52 – 4.22 (m), 3.90 – 3.69 (m), 3.62 (d), 3.16 (d), 2.79 – 2.70 (m), 2.58 – 2.45 (m), 2.41 (s), 1.92 (s), 1.84 (d), 1.46 (h), 1.25 (s), 1.18 – 1.09 (m)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -61.86 – -62.44 (m), -69.82 – -71.84 (m), -76.06, -81.35 (ddd), -104.06 (ddd), -109.76 (dt)。MS (m/z): 1186.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

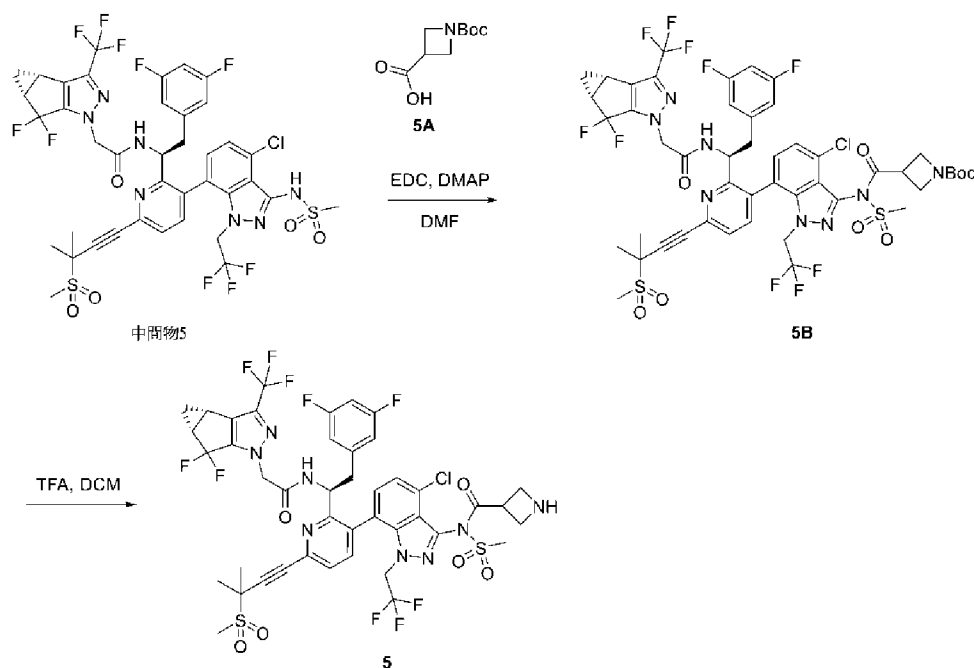
實例4.



【0303】 N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-(甲基磺醯基)菸鹼醯胺(4)之合成：向具有攪拌棒之小瓶中添加中間物**5** (0.0826 mmol)、吡啶-3-羧基氯鹽酸鹽 (0.117 g, 7.95當量)、及N,N-二異丙基乙胺 (0.160 g, 15當量)。添加二氯甲烷(0.75 mL)且將反應在40°C下攪

拌。完成後，將反應在減壓下濃縮並藉由逆相HPLC純化。匯集含有產物之流份且凍乾，以給出呈阻轉異構物混合物之標題化合物**4**。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.90 (dd), 8.70 (s), 8.50 (d), 8.37 (d), 7.99 (dt), 7.91 – 7.69 (m), 7.73 – 7.62 (m), 7.61 (dt), 7.41 – 7.30 (m), 7.25 (dd), 6.98 (dd), 6.87 – 6.69 (m), 6.58 (d), 6.55 – 6.41 (m), 6.21 (ddd), 4.82 – 4.55 (m), 3.92 (ddq), 3.68 (s), 3.65 (s), 3.47 (s), 3.24 (d), 3.09 – 2.83 (m), 2.57 (ddq), 1.83 (d), 1.45 (p) ppm。MS (*m/z*) 1073.32 [M+H]⁺。

實例5.

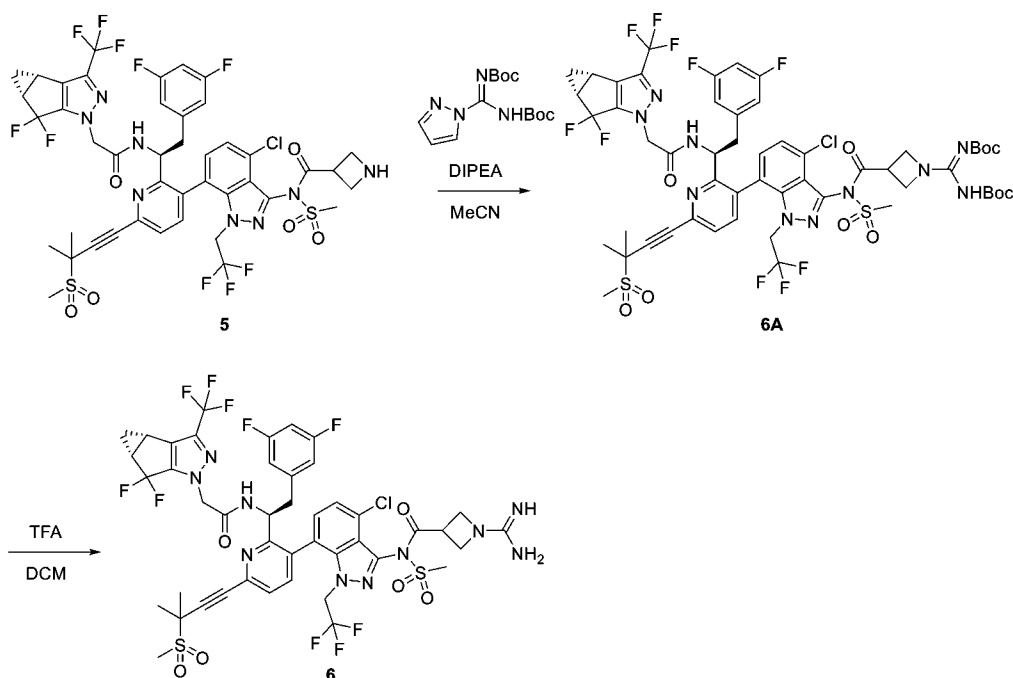


【0304】 3-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(5)之合成：向中間物5 (0.165 mmol)、5A** (0.496 mmol, 3當量)、及DMAP (0.496 mmol, 3當量)**

於DMF (2 mL)中之溶液中添加EDC (0.496 mmol, 3當量)。完成後，反應係分配於EtOAc (10 mL)與0.1 M HCl (10 mL)之間。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，以提供標題化合物**5B**之阻轉異構物混合物，其未經純化即使用。MS (*m/z*) 1151.55 [M+H]⁺。

【0305】 N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-(甲基磺醯基)吡啶-3-羧醯胺(5)之合成：向**5B** (0.026 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.2 mL)。當反應完成時，在減壓下移除溶劑，且藉由逆相HPLC純化殘餘物。匯集含有產物之流份且凍乾，以提供呈阻轉異構物混合物之標題化合物**5**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (d), 8.81 (s), 7.90 (d), 7.86 – 7.74 (m), 7.48 (dd), 7.13 – 6.98 (m), 6.81 (d), 6.56 – 6.40 (m), 5.01 (d), 4.82 – 4.52 (m), 4.30 – 4.09 (m), 4.09 – 3.81 (m), 3.62 (d), 3.28 (d), 3.17 – 2.86 (m), 2.71 – 2.56 (m), 1.75 (d), 1.51 – 1.33 (m), 1.08 – 0.92 (m) ppm。¹⁹F NMR (375 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.92 (d), -69.09 (t), -69.59 – -70.08 (m), -74.52, -79.43 (d), -79.79 (d), -80.11 (d), -80.46 (d), -102.75, -103.18 (d), -103.41 (d), -103.86 (d), -110.39 – -111.07 (m) ppm。MS (*m/z*) 1051.861 [M+H]⁺。

實例6.

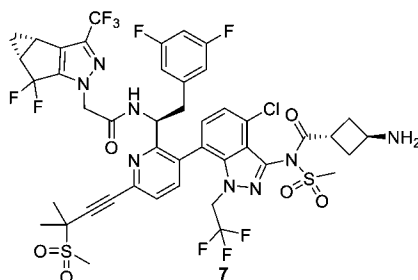


【0306】 ((E)-((三級丁氧基羰基)胺基)(3-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)吡啶-1-基)亞甲基)胺甲酸三級丁酯(6A)之合成：向5 (0.058 mmol)於MeCN (0.2 mL)中之溶液中依序添加N,N'-二-Boc-1H-吡唑-1-甲脒(0.116 mmol)及DIPEA (0.174 mmol)，且將所得混合物攪拌30分鐘。完成後，使用DCM (20 mL)將混合物轉移至分液漏斗，並用0.1M HCl (10 mL)連續洗滌有機層。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，以提供標題化合物6A，其未經純化即使用。MS (*m/z*) 1293.65 [M+H]⁺。

【0307】 1-甲脒基-N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-

1H-吡啶-3-基)-N-(甲基磺醯基)吡啶-3-羧醯胺(6)之合成：向**6A** (0.058 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL)。完成後，將反應在減壓下濃縮而使用逆相HPLC純化。匯集含有產物之流份且凍乾，以給出呈阻轉異構物混合物之標題化合物**6**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (dd), 7.92 (d), 7.85 – 7.77 (m), 7.49 (dd), 7.36 (d), 7.27 (d), 7.01 (ddt), 6.49 (ddd), 5.00 (d), 4.79 – 4.55 (m), 4.33 – 4.06 (m), 3.28 (d), 3.14 – 2.88 (m), 2.57 (dd), 1.75 (d), 1.47 – 1.37 (m), 1.06 – 0.91 (m) ppm。¹⁹F NMR (375 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.90 (d), -69.06 – -69.38 (m), -69.88 (t), -74.83, -80.17 (d), -80.85 (d), -103.28, -103.89 (dd), -110.49 – -110.94 (m) ppm。MS (*m/z*) 1093.28 [M+H]⁺。

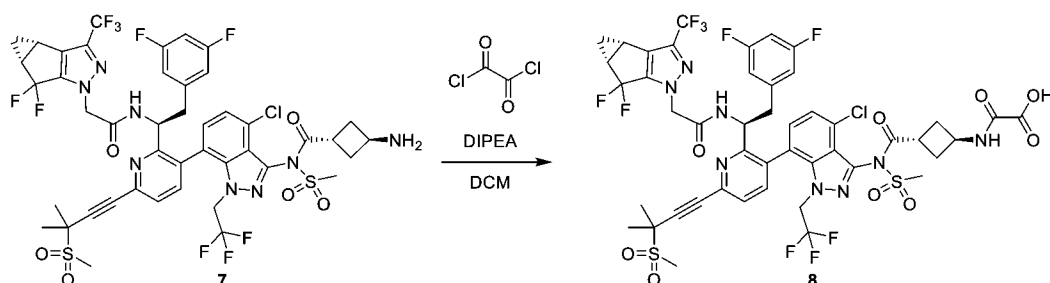
實例7.



【0308】 (反式)-3-胺基-N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-(甲基磺醯基)環丁烷-1-羧醯胺(7)之合成：根據用於合成實例5之**5**所呈現的方法，利用反式-1-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁烷羧酸代替**5A**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65

- 8.78 (m), 7.99 – 7.69 (m), 7.39 (d), 7.12 – 6.96 (m), 6.67 (d), 6.52 – 6.43 (m), 6.40 – 6.31 (m), 5.08 (d), 4.99 – 4.82 (m), 4.82 – 4.68 (m), 4.63 – 4.49 (m), 4.11 (tt), 3.57 (d), 3.28 (d), 3.04 – 2.89 (m), 2.10 – 1.86 (m), 1.79 – 1.69 (m), 1.41 (dq), 1.08 – 0.95 (m) ppm。 ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.78 (d), -60.84, -60.94, -69.23 (t), -70.15 (t), -74.29, -79.75 (dd), -80.47 (d), -102.77, -103.22, -103.43 (d), -103.88 (d), -110.48 – -110.61 (m) ppm。 MS (*m/z*) 1066.039 [M+H]⁺。

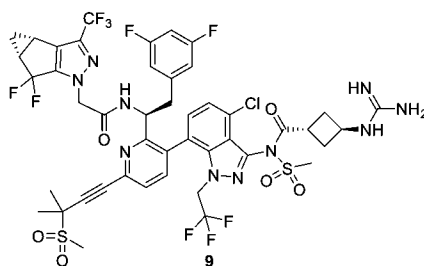
實例8.



【0309】 2-(反式-3-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環丁基)胺基)-2-乙醛酸(8)之合成：在-78 °C下，向7 (0.065 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加草醯氯 (0.129 mmol, 2 當量)，隨後添加DIPEA (0.323 mmol, 5當量)。30 min後，將反應用乙腈水溶液 (1 mL的1:1 v/v混合物) 淬滅。接著在減壓下移除溶劑，且藉由逆相 HPLC純化殘餘物。將含有產物之流份匯集並凍乾，以提供標題化合物8之阻轉異構物混合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 – 8.78 (m), 7.99 – 7.69 (m),

7.39 (d), 7.12 – 6.96 (m), 6.67 (d), 6.52 – 6.43 (m), 6.40 – 6.31 (m), 5.08 (d), 4.99 – 4.82 (m), 4.82 – 4.68 (m), 4.63 – 4.49 (m), 4.11 (tt), 3.57 (d), 3.28 (d), 3.04 – 2.89 (m), 2.10 – 1.86 (m), 1.79 – 1.69 (m), 1.41 (dq), 1.08 – 0.95 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6) δ -60.78 (d), -60.84, -60.94, -69.23 (t), -70.15 (t), -74.29, -79.75 (dd), -80.47 (d), -102.77, -103.22, -103.43 (d), -103.88 (d), -110.48 – -110.61 (m) ppm. MS (m/z) 1161.25 [M+Na] $^+$.

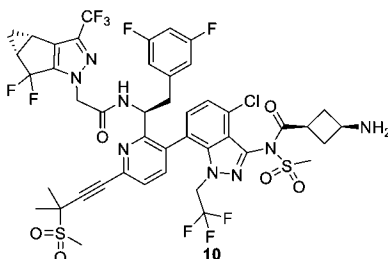
實例9.



【0310】 反式-N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-3-胍基-N-(甲基磺醯基)環丁烷-1-羧醯胺(9)之合成：根據用於合成實例6之6所呈現的方法，利用7代替5來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (dd), 7.91 (d), 7.88 – 7.81 (m), 7.81 – 7.75 (m), 7.53 – 7.44 (m), 7.39 (d), 7.09 – 7.00 (m), 6.70 (d), 6.54 – 6.43 (m), 6.38 – 6.28 (m), 5.07 (d), 4.88 (dd), 4.76 (dd), 4.57 (p), 4.09 (ddq), 3.28 (d), 3.12 – 2.86 (m), 2.81 – 2.57 (m), 1.88 (dq), 1.75 (d), 1.40 (dq), 0.99 (s) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6) δ -60.72 – -60.87 (m), -61.02, -69.31 (t), -69.78 (t), -70.20 (t), -74.52, -79.46 (d),

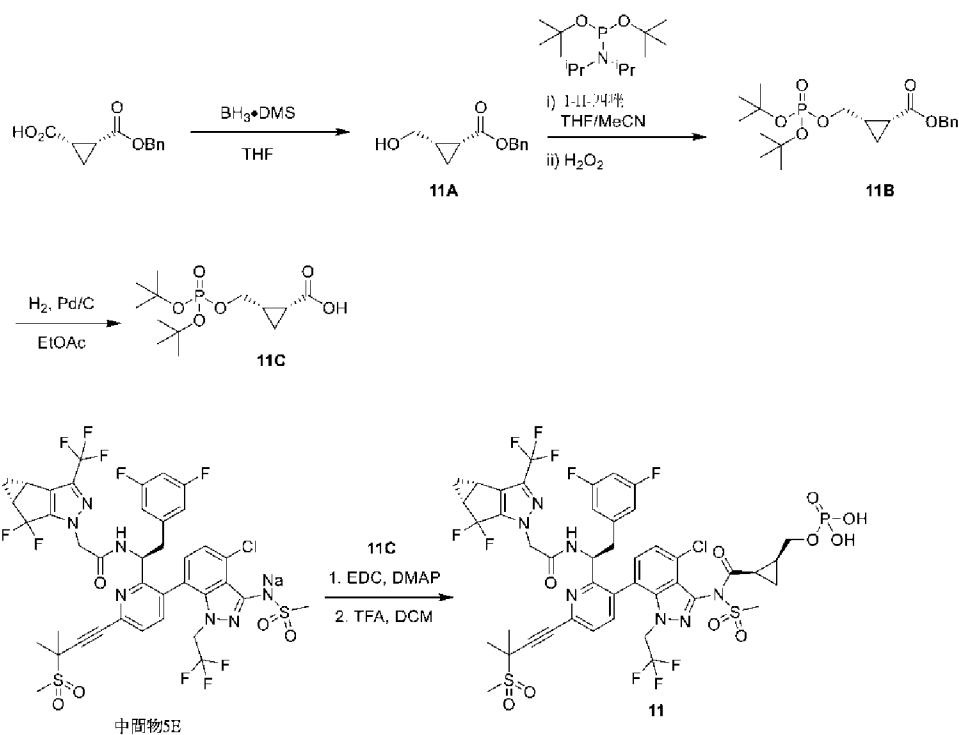
-79.78 (d), -80.13 (d), -80.46 (d), -102.75 (d), -103.42 (d), -103.89 (d), -110.53 – -110.64 (m) ppm。MS (m/z) 1108.02 [M+H]⁺。

實例10.



【0311】 (1*s*,3*R*)-3-胺基-N-(4-氯-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-3-基)-N-(甲基磺醯基)環丁烷-1-羧醯胺(**10**)之合成：根據用於合成實例5之**5**所呈現的方法，利用順式-3-(三級丁氧基羰基胺基)環丁烷羧酸代替**5A**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.99 (d), 8.10 (s), 7.86 (d), 7.81 – 7.70 (m), 7.39 – 7.28 (m), 6.83 (tt), 6.52 (d), 6.28 (h), 4.00 (dq), 3.68 – 3.55 (m), 3.46 (s), 3.29 (d), 3.21 (dd), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.73 – 2.41 (m, 3H), 2.33 (q, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.20 (ddd) 2.08 – 1.93 (m), 1.85 (s), 1.84 (t), 1.49 (q) 1.20 (t), 1.13 – 1.04 (m) ppm。MS (m/z) 1065.24 [M+H]⁺。

實例11.



【0312】 (1R,2S)-2-(羥甲基)環丙烷-1-羧酸苄酯(11A)之合成：在0°C下，向(1S,2R)-2-((苄氧基)羰基)環丙烷-1-羧酸(54.4 mmol)於105 mL THF中之溶液中逐滴添加硼烷-二甲硫醚錯合物溶液（10.0 M，10.9 mL，2當量）。當觀測到完全轉化時，將反應用20 mL MeOH淬滅，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並凍乾，以給出標題化合物**11A**。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32 – 7.37 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 12 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 12 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.82 – 1.84 (m, 1H), 1.52 – 1.54 (m, 1H), 1.13 – 1.17(m, 2H) ppm。

【0313】 (1R,2S)-2-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基)環丙烷-1-羧酸苄酯(11B)之合成：向THF及MeCN (4 mL, 3:1 v/v)之混合物中依序添加**11A** (46.0 mmol)、二-三級丁基-二異丙基亞磷醯胺（92.1 mmol，2當量）、及1H-四唑（115 mmol，10.2 mL，2.5當量）。將反應在RT下攪拌直至藉由LCMS觀測到

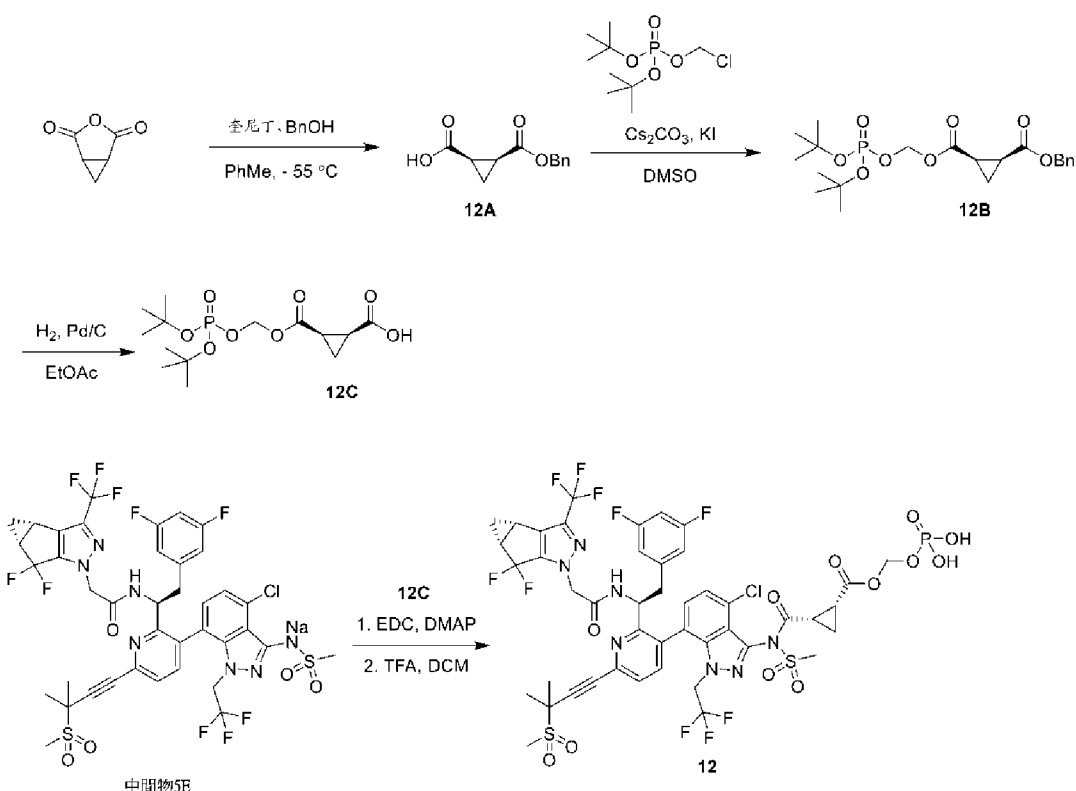
起始材料完全消耗，接著冷卻至0°C並緩慢添加30%過氧化氫溶液（115.0 mmol，4.0當量）。將以下混合物在0°C下攪拌直至反應完成，此時使用150 mL EtOAc將反應轉移至分液漏斗中，且用飽和硫代硫酸鈉溶液(90 mL × 3)洗滌3x。將有機流份以硫酸鈉乾燥，濃縮，且使用矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並在減壓下濃縮，以給出標題化合物**11B**。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35 (m, 5H), 5.15 (dd, J = 26.0 Hz, J = 12.8 Hz 2H), 4.32 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 18H), 1.15 (m, 2H) ppm。MS (*m/z*): 287 [M+H]⁺。

【0314】 (1R,2S)-2-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基)環丙烷-1-羧酸 (11C)之合成：將**11B** (2.51 mmol)於8 mL EtOAc中之溶液用Ar噴氣5分鐘。接著向溶液中小心地添加Pd/C（10%活性碳載Pd，0.25 mmol，0.1當量）。接著將所得混合物用H₂噴氣5分鐘，接著在1 atm H₂下攪拌2h。完成後，在透過Celite[®]過濾之前，將反應用10 mL EtOAc稀釋且用Ar噴氣5分鐘。用3 × 10 mL EtOAc洗滌濾餅，且在減壓下濃縮有機濾液，得到標題化合物**11C**。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.12 (dt, J = 11.1, 8.4 Hz, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 2H), 1.50 (s, 18H), 1.19 (ddd, J = 13.0, 7.7, 5.1 Hz, 2H) ppm。MS (*m/z*) 309.21 [M+H]⁺。

【0315】 (((1S,2R)-2-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環丙基)甲氧基)甲基二氫磷酸酯(11)之合成：根據用於合成實例5之5所呈現的方法，利用**11C**代替**5A**且中間物**5E**代替中

間物5，來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 – 8.99 (m), 8.02 – 7.91 (m), 7.86 – 7.75 (m), 7.47 (dd), 7.01 (ddq), 6.85 (d), 6.50 (td), 6.38 (ddt), 5.02 – 4.85 (m), 4.88 – 4.72 (m), 4.75 – 4.49 (m), 4.13 – 4.05 (m), 4.10 – 3.97 (m), 4.01 – 3.89 (m), 3.92 – 3.83 (m), 3.88 – 3.77 (m), 3.71 – 3.50 (m), 3.30 – 3.24 (m), 3.06 – 2.84 (m), 2.59 (s), 2.64 – 2.53 (m), 1.75 (q), 1.57 (ddd), 1.46 – 1.35 (m), 1.38 – 1.17 (m), 1.22 – 0.95 (m), 0.96 (s), 0.85 (dt), 0.69 (td) ppm。¹⁹F NMR (375 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.61 – -61.07 (m), -69.27 – -70.08 (m), -75.24, -75.28 (d, *J* = 19.2 Hz), -79.80, -79.93 – -80.61 (m), -80.95 (dd, *J* = 91.6, 12.9 Hz), -102.73 – -104.22 (m), -110.42 – -111.59 ppm。MS (*m/z*) 1146.72 [M+H]⁺。

實例12.



【0316】 **(1R,2S)-2-((苄氧基)羰基)環丙烷-1-羧酸(12A)**之合成：在-55°C下，向3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(44.6 mmol)及奎尼丁（50.4 mmol，1.13當量）於甲苯(230 mL)中之溶液中逐滴添加苄醇（133 mmol，3當量）。將所得混合物在-55°C下攪拌96 h，接著用5 mL水淬滅且在減壓下濃縮，並分配於飽和NaHCO₃ (200 mL)與EtOAc (200 mL)之間。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，以提供標題化合物**12A**，其未經純化即使用。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.38-7.23 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 1H) ppm。

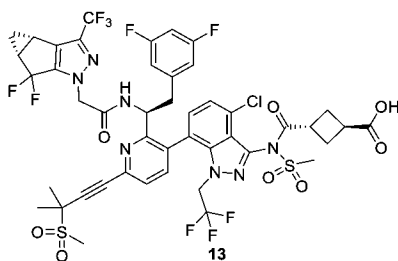
【0317】 **2-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基)(1S,2R)-環丙烷-1,2-二羧酸1-苄酯(12B)**合成：向**12A** (26.1 mmol)於DMSO (40 mL)中之溶液中依序添加Cs₂CO₃（78.5 mmol，3當量）及KI（35.3 mmol，1.35當量）。接著將二-三級丁基氯甲基磷酸酯添加至反應中，並將溫度升至40°C。完成後，將反應用10 mL水淬滅，且分配於EtOAc (100 mL)及鹽水(100 mL)之間。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，以提供標題化合物**12B**。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.37-7.33 (m, 5H), 5.58-5.54 (m, 1H), 5.47-5.24 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 1H), 1.49 (s, 18H), 1.43-1.26 (m, 1H) ppm。

【0318】 **(1S,2R)-2-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)環丙烷-1-羧酸(12C)**之合成：根據用於合成實例11之**11C**所呈現的方法，利用**12B**代替**11B**來製備標題化合物。

【0319】 **(磷醯氧基)甲基(1R,2S)-2-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-**

(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環丙烷-1-羧酸酯(12)之合成：根據用於合成實例5之5所呈現的方法，利用12C代替5A且中間物5E代替中間物5，來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 – 9.10 (m), 8.00 – 7.91 (m), 7.89 – 7.71 (m), 7.61 – 7.43 (m), 7.12 – 6.88 (m), 6.59 – 6.33 (m), 5.53 (dt), 5.38 (dt), 4.96 (dd), 4.89 – 4.65 (m), 4.66 – 4.41 (m), 3.96 (ddd), 3.53 (q), 3.49 (d), 3.28 (d), 3.04 – 2.88 (m), 2.62 – 2.55 (m), 2.53 – 2.48 (m), 1.76 (d), 1.66 – 1.49 (m), 1.44 – 1.34 (m), 1.01 (s), 0.76 (s)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -59.28 – -61.85 (m), -68.81 – -70.37 (m), -80.68 (dd), -103.23 (d), -109.27 – -112.20 (m)。MS (*m/z*): 1191.345 [M+H]⁺。

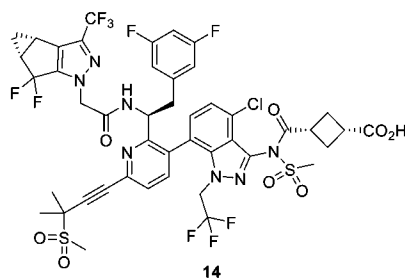
實例13.



【0320】 (1S,3r)-3-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環丁烷-1-羧酸(13)之合成：根據用於合成實例5之5所呈現的方法，利用反式-環丁烷-1,4-二羧酸代替5A且中間物5E代替中間物5，來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-

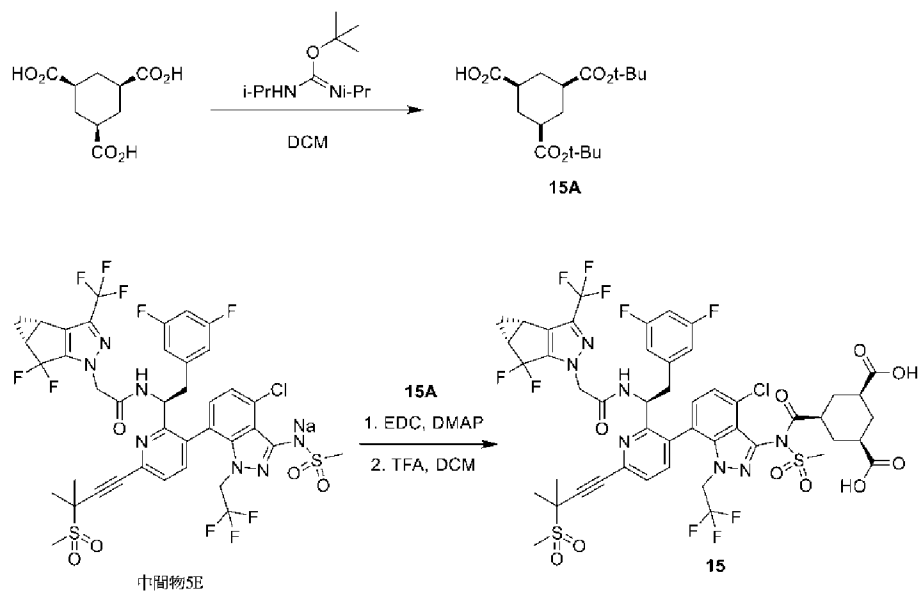
d_6) δ 9.20 (dd), 7.87 – 7.73 (m), 7.35 (dd), 7.06 – 6.95 (m), 6.66 (d), 6.46 (ddd), 6.35 (qd), 4.98 (d), 4.87 (d), 4.82 – 4.66 (m), 4.63 – 4.47 (m), 4.22 – 4.08 (m), 3.99 (dd), 3.28 (d), 3.12 – 2.87 (m), 2.36 (td), 1.96 (tt), 1.80 – 1.72 (m), 1.39 (p), 1.03 – 0.95 (m) ppm。 ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6) δ -58.25 – -63.52 (m), -66.76 – -83.50 (m), -100.32 – -106.48 (m), -110.65 (dt), -219.04 ppm。 MS (m/z) : 1094.28 [M+H] $^+$ 。

實例14.



【0321】 ((1R,3s)-3-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環丁烷-1-羧酸) (14)之合成：根據用於合成實例5之5所呈現的方法，利用順式-環丁烷-1,3-二羧酸代替5A且中間物5E代替中間物5，來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.95 (d), 7.93 – 7.81 (m), 7.75 (d), 7.42 – 7.23 (m), 6.77 (tt), 6.59 (d), 6.30 (qd), 4.71 (d), 3.97 (dq), 3.55 (d), 3.46 (s), 3.26 (s), 3.25 (d), 3.12 (dd), 2.98 (dt), 2.81 (p), 2.73 – 2.31 (m), 1.85 (s), 1.98 – 1.71 (m), 1.44 (td), 1.03 (ddd) ppm。 MS (m/z) 1094.19 [M+H] $^+$ 。

實例15.



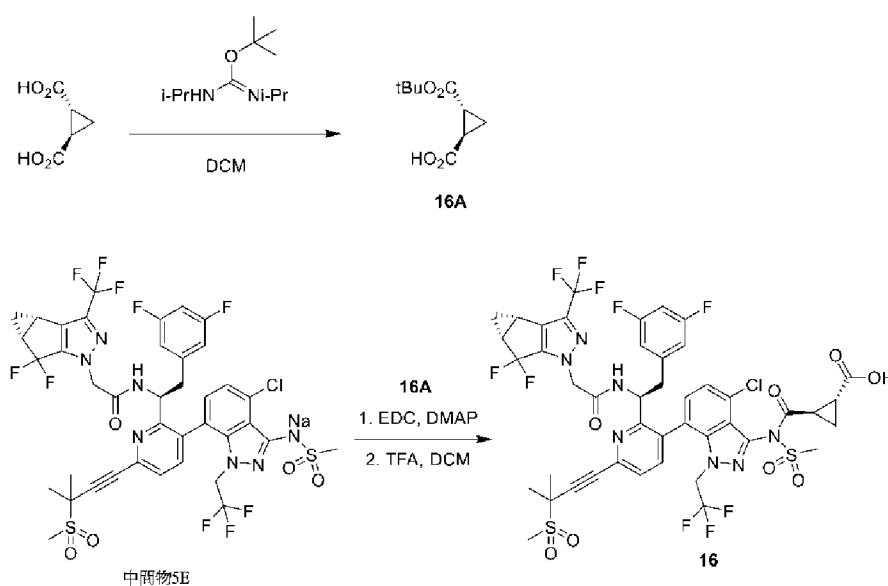
【0322】 順式-順式-1,3,5-雙(三級丁氧基羰基)環己烷-1-羧酸(15A)之合

成：向順式-順式-環己烷-1,3,5-三羧酸(2.31 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加2-三級丁基-1,3-二異丙脲 (4.63 mmol, 2當量)。當反應完成時，將混合物過濾且在減壓下濃縮母液，且藉由矽膠層析法純化。匯集含有產物之流份且在減壓下濃縮，以給出標題化合物**15A**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.55 – 2.35 (m, 1H), 2.35 – 2.14 (m, 5H), 1.62 – 1.47 (m, 3H), 1.45 (s, 18H) ppm。

【0323】 (1R,3S,5r)-5-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環己烷-1,3-二羧酸(15)之合成：根據用於合成實例5之**5**所呈現的方法，利用**15A**代替**5A**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s), 9.23 (d), 9.02 (d), 7.90 (d),

7.85 – 7.79 (m), 7.78 (s), 7.49 (dd), 7.36 (dd), 7.06 – 6.90 (m), 6.56 (d), 6.50 – 6.43 (m), 6.32 – 6.21 (m), 5.04 (dd), 4.75 (m), 4.65 – 4.53 (m), 4.08 (m), 3.55 (d), 3.28 (d), 3.00 (dd), 2.88 (dd), 1.99 (dd), 1.75 (d), 1.57 – 0.90 (m) ppm。 ^{19}F NMR (375 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60.68, -60.84 (d), -69.37 (t), -69.59 (t), -69.87 (t), -70.24 (t), -74.16, -79.74 (d), -80.25 (d), -80.41 (d), -80.92 (d), -102.14, -102.82, -103.22 (d), -103.80 – -103.94 (m), -110.42 (t), -110.57 (q), -110.70 (t), -110.82 (t) ppm。 MS (m/z) 1165.990 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例16.

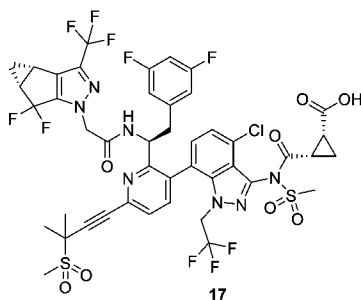


【0324】 (1R,2R)-2-(三級丁氧基羰基)環丙烷-1-羧酸(16A)之合成：向 (1R,2R)-環丙烷-1,2-二羧酸(1.54 mmol)於5 mL DCM中之溶液中添加2-三級丁基-1,3-二異丙脲 (1.54 mmol, 1當量)。當觀測到完全轉化時，在減壓下濃縮反應且藉由矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並在減壓下濃縮，以給出標

題化合物**16A**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.20 – 1.98 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.51 – 1.39 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H) ppm。

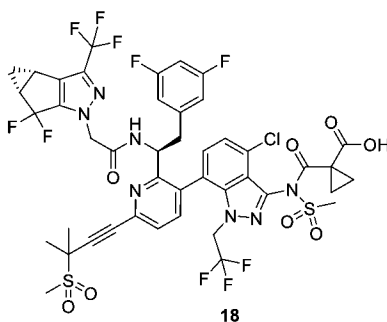
【0325】 (1R,2R)-2-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環丙烷-1-羧酸(**16**)之合成：根據用於合成實例5之**5**所呈現的方法，利用**16A**代替**5A**且中間物**5E**代替中間物**5**，來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.51 (s), 9.25 – 9.05 (m), 7.90 – 7.73 (m), 7.56 – 7.45 (m), 7.40 – 7.25 (m), 7.11 – 6.95 (m), 6.46 (ddd), 6.45 – 6.32 (m), 5.00 (d), 4.93 – 4.80 (m), 4.83 – 4.67 (m), 4.61 (s), 4.67 – 4.49 (m), 4.25 – 3.97 (m), 3.28 (d), 2.97 (tdd), 2.14 – 1.97 (m), 1.89 (d), 1.78 – 1.72 (m), 1.61 (s), 1.54 – 1.34 (m), 1.40 (s), 1.30 – 1.22 (m), 1.16 (dt), 0.99 (s) ppm。 ^{19}F NMR (375 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.75 – -61.00 (m), -69.43 – -70.13 (m), -75.10, -79.60 (d), -79.77 (d), -80.28 (d), -80.45 (d), -102.76 (d), -103.23, -103.72 – -103.96 (m), -110.44 – -110.66 (m), -110.77 ppm。MS (m/z) 1080.80 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例17.



【0326】 (1R,2S)-2-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環丙烷-1-羧酸(17)之合成：根據用於合成實例5之5所呈現的方法，利用(1S,2R)-2-(三級丁氧基羰基)環丙烷-1-羧酸代替5A且中間物5E代替中間物5，來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.01 (s), 9.29 – 9.22 (m), 7.84 – 7.71 (m), 7.34 – 7.25 (m), 7.08 – 6.99 (m), 6.89 – 6.82 (m), 6.56 – 6.41 (m), 4.92 (m, *J* = 16.4 Hz), 4.77 – 4.67 (m), 4.67 – 4.44 (m), 4.08 – 3.88 (m), 2.04 – 1.95 (m), 1.76 – 1.71 (m), 1.49 – 1.38 (m), 1.30 – 1.23 (m), 1.21 – 1.07 (m), 0.96 (s) ppm。MS (*m/z*) 1079.80 [M+H]⁺。

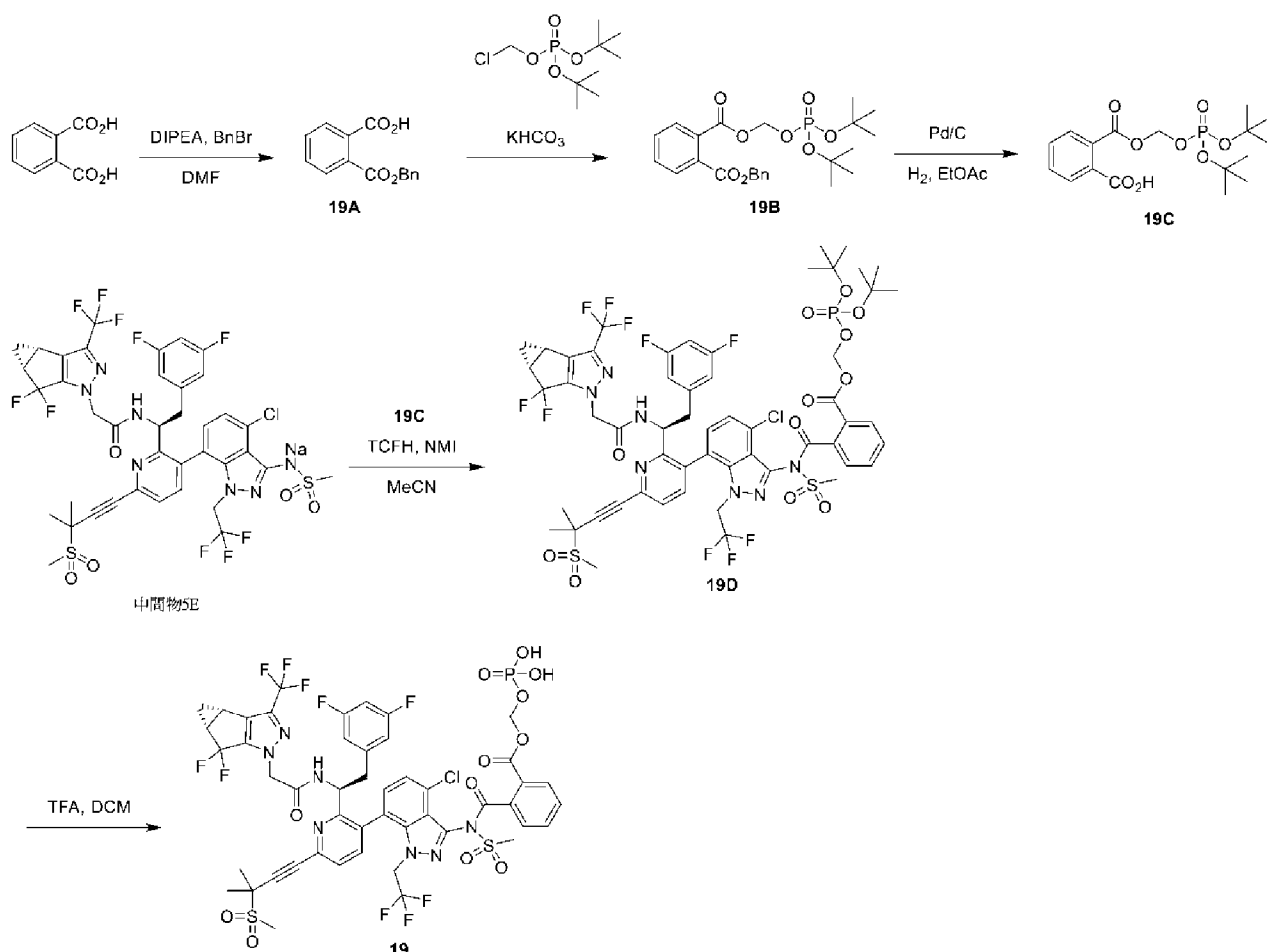
實例18.



【0327】 1-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環丙烷-1-羧酸(18)之合成：根據用於合成實例5

之**5**所呈現的方法，利用1-(三級丁氧基羰基)環丙烷-1-羧酸代替**5A**且中間物**5E**代替中間物**5**，來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 – 9.18 (m), 9.05 – 8.92 (m), 7.90 – 7.68 (m), 7.45 – 7.22 (m), 7.09 – 6.97 (m), 6.99 – 6.86 (m), 6.65 – 6.57 (m), 6.53 – 6.44 (m), 4.98 – 4.82 (m), 4.83 – 4.69 (m), 4.72 – 4.55 (m), 4.23 – 4.02 (m), 3.62 – 3.54 (m), 3.27 (s), 3.17 – 2.79 (m), 2.67 – 2.51 (m), 1.79 – 1.72 (m), 1.54 – 1.26 (m), 1.36 (s), 1.14 – 1.03 (m), 1.02 – 0.93 (m) ppm。 ¹⁹F NMR (375 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.55 – -61.13 (m), -68.82 – -69.34 (m), -69.55 – -69.92 (m), -75.09, -79.61 – -81.05 (m), -102.84 – -103.31 (m), -103.52 – -103.98 (m), -110.43 – -110.88 (m) ppm。 MS (*m/z*) 1080.09 [M+H]⁺。

實例19.



【0328】 2-((苄氧基)羰基)苯甲酸(19A)之合成：向鄰苯二甲酸(19.3 mmol)及DIPEA (23.1 mmol, 1.2當量)於8 mL DMF中之溶液中添加BnBr (21.2 mmol, 1.1當量)，將其在rt下攪拌。當觀測到完全轉化時，使用Et₂O (250 mL)及5% LiCl溶液(100 mL)將反應內容物轉移至分液漏斗。將有機層進一步用5% LiCl溶液(2 × 100 mL)萃取，接著收集，以Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法純化，以得到標題化合物**19A**。MS (*m/z*): 257.30 [M+H]⁺。

【0329】 (((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基)苯二甲酸苄酯(19B)之合成：向**19A** (5.46 mmol)及碳酸氫鉀 (6.56 mmol, 1.2當量)於6.5 mL DMF中之混合物中添加氯甲基磷酸二-三級丁酯 (7.10 mmol, 1.3當量)，且將混合物加熱至40°C。反應完成後，使用Et₂O (100 mL)及5% LiCl溶液(50 mL)將內容物轉移至分液漏斗。將有機層進一步用5% LiCl溶液(3 × 50 mL)萃取，接著收集，以Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法純化，以得到標題化合物**19B**。MS (*m/z*) 369.11 [M-2-t-Bu]⁺。

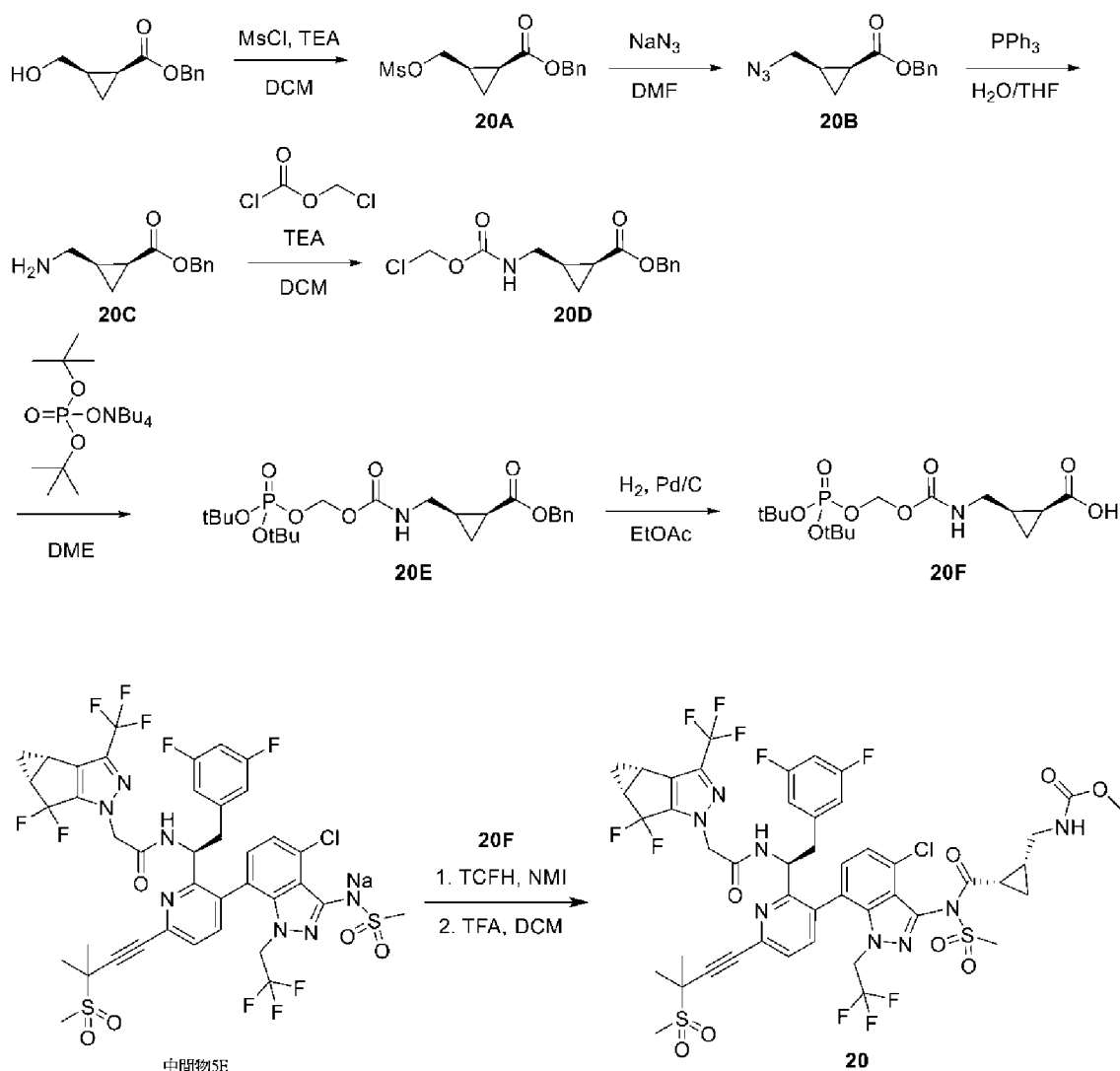
【0330】 2-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)苯甲酸(19C)之合成：根據用於合成實例11之**11C**所呈現的方法，利用**19B**代替**11B**來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 5.83 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.53 (s, 18H) ppm。

【0331】 ((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基2-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磷醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磷醯基)胺甲醯基)苯甲酸酯

(19D)之合成：向19C (0.74 mmol)及中間物5E (0.59 mmol, 1.2當量)於MeCN (3.5 mL)中之混合物中添加1-甲基咪唑 (1.0 mmol, 2.1當量)。在攪拌2 min之後，以單份添加TCFH (0.51 mmol, 1.05當量)。完成後，將反應在減壓下濃縮並藉由逆相HPLC純化。匯集含有產物之流份且凍乾，以給出呈阻轉異構物混合物之標題化合物19D。MS (m/z) 1360.30 $[M+Na]^+$ 。

【0332】 (膦醯氧基)甲基2-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)苯甲酸酯(19)之合成：向19D (0.492 mmol)於5 mL DCM之溶液中添加0.38 mL TFA。當觀測到完全轉化時，在減壓下濃縮反應且藉由逆相HPLC純化。將含有產物之流份匯集並凍乾，以給出呈阻轉異構物之混合物之標題化合物19。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.22 – 9.11 (m), 7.96 – 7.85 (m), 7.88 – 7.64 (m), 7.58 – 7.44 (m), 7.47 – 7.39 (m), 7.43 – 7.20 (m), 7.15 – 7.04 (m), 7.06 – 6.95 (m), 6.97 – 6.88 (m), 6.49 – 6.39 (m), 5.88 – 5.76 (m), 5.79 – 5.57 (m), 4.89 – 4.70 (m), 4.67 – 4.40 (m), 4.37 (s), 4.17 (s), 4.05 – 3.84 (m), 3.74 – 3.63 (m), 3.28 – 3.22 (m), 2.99 – 2.84 (m), 2.68 – 2.52 (m), 1.79 – 1.70 (m), 1.48 – 1.33 (m), 1.11 – 1.03 (m), 1.02 – 0.95 (m) ppm。 ^{19}F NMR (375 MHz, $DMSO-d_6$) δ -60.72 – -60.94 (m), -69.62 – -69.82 (m), -75.19 – -75.72 (m), -75.51, -79.76 – -79.94 (m), -80.43 – -80.61 (m), -102.94, -103.20 – -103.36 (m), -103.52 – -103.68 (m), -103.97, -110.46 – -110.61 (m), -110.57, -110.79 ppm。MS (m/z) 1225.30 $[M+H]^+$ 。

實例20.



【0333】 (1S,2R)-2-(((甲基磷酰基)氧基)甲基)環丙烷-1-羧酸苄酯(20A)之合成：將(1S,2R)-2-(羥甲基)環丙烷-1-羧酸苄酯(6.24 mmol)、三乙胺(12.5 mmol)於DCM (50.0 mL)中之溶液冷卻至0°C。添加甲磺酰氯(9.36 mmol)，且將反應在0°C下攪拌90分鐘。將反應在0°C下用1N HCl淬滅，用水稀釋，並用DCM (3x)萃取。將合併之有機層用飽和NaHCO_{3(aq)}、鹽水洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗材料用EtOAc稀釋並濃縮（重複2x）以移除殘留的DCM，在高真空下放置48小時且未經進一步純化即使用，以提供標題化合物**20A**。¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 – 7.27 (m, 5H), 5.21 – 5.05 (m, 2H), 4.55 (dd, $J = 10.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 10.7, 9.4$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.99 (td, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 1H) ppm。

【0334】 (1S,2R)-2-(疊氮甲基)環丙烷-1-羧酸苄酯(20B)之合成：將**20A** (5.48 mmol)、疊氮化鈉(8.77 mmol)於DMF (25.0 mL)中之溶液在60°C下加熱2小時。將反應用水(200 mL)稀釋並以25% EtOAc/己烷萃取(3x)。將合併之有機層用5% LiCl_(aq)洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，以提供**20B**，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 – 7.29 (m, 5H), 5.19 – 5.04 (m, 2H), 3.64 (dd, $J = 13.1, 5.9$ Hz, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 1.94 (td, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H), 1.71 (dt, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.22 (td, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.03 – 0.92 (m, 1H) ppm。

【0335】 (1S,2R)-2-(胺基甲基)環丙烷-1-羧酸苄酯(20C)之合成：向**20B** (5.24 mmol)於THF (20.0 mL)中之溶液中添加三苯膦(8.38 mmol)，隨後添加水(2.00 mL)。將反應在RT下攪拌18小時，濃縮，用1N HCl (10 mL)稀釋且用乙醚(3x)萃取。濃縮水層且凍乾，以提供呈HCl鹽之**20C**。標題化合物未經進一步純化即使用。MS (m/z) [M+H]⁺ 205.98。

【0336】 (1S,2R)-2-(((氯甲氧基)羰基)胺基)甲基)環丙烷-1-羧酸苄酯(20D)之合成：向呈HCl鹽之**20C** (2.85 mmol)於DCM (14.0 mL)中之溶液中添加三乙胺(9.96 mmol)。將溶液冷卻至0°C，且逐滴添加氯甲酸氯甲酯(3.70 mmol)。將反應逐漸溫熱至RT並攪拌2小時。將反應用飽和NH₄Cl_(aq)淬滅，並用

DCM (3x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，以提供標題化合物**20D**，其未經純化即使用。MS (*m/z*) 319.91 [M+Na]⁺。

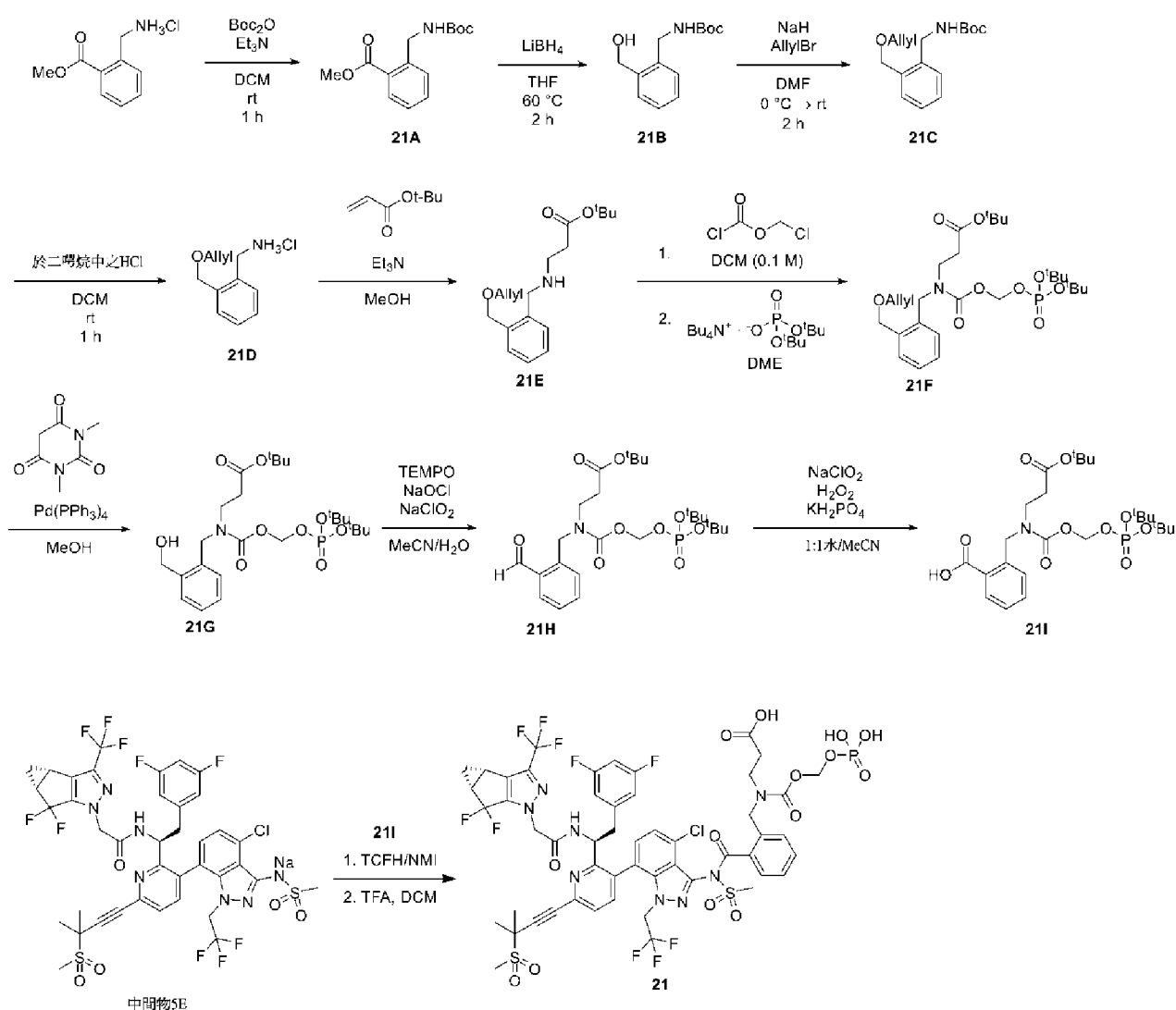
【0337】 (1*S*,2*R*)-2-((((((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)胺基)甲基)環丙烷-1-羧酸苄酯(**20E**)之合成：向**20D**於DME (10.0 mL)中之溶液中添加磷酸二-三級丁酯四正丁基銨鹽(4.84 mmol)。將反應在80°C下加熱2小時。將反應濃縮，用EtOAc稀釋，用水(2x)、鹽水洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，以提供標題化合物**20E**。MS (*m/z*) 493.95 [M+Na]⁺。

【0338】 (1*S*,2*R*)-2-((((((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)胺基)甲基)環丙烷-1-羧酸(**20F**)之合成：用氮氣/真空(3x)吹掃**20E** (0.878 mmol)於EtOH (10.0 mL)中之溶液。添加鈀碳(10%, 0.176 mmol)並將反應用氮氣/真空(3x)吹掃。燒瓶配備有氫氣球，將反應用氮氣/真空(3x)吹掃，且在RT及1 atm之氫氣下攪拌1小時。用氮氣吹掃反應，以矽藻土過濾且濃縮，以提供標題化合物**20F**，其未經進一步純化即使用。MS (*m/z*) 403.93 [M+Na]⁺。

【0339】 (磷醯氧基)甲基(((1*R*,2*S*)-2-((4-氯-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)環丙基)甲基)胺甲酸酯(**20**)之合成：根據用於合成實例19之**19**所呈現的方法，利用**20F**代替**19C**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (d), 9.18 (d), 7.98 (d), 7.83 (d), 7.79 (s), 7.75 (d), 7.57 (d), 7.50 (d), 7.16 (d), 7.09 – 6.94 (m),

6.75 (t), 6.55 – 6.45 (m), 6.26 (d), 5.46 – 5.28 (m), 4.95 (d), 4.90 – 4.59 (m), 4.55 (q), 4.31 – 4.15 (m), 4.11 – 3.94 (m), 3.62 – 3.54 (m), 3.48 (s), 3.44 (s), 3.16 – 2.92 (m), 2.83 (d), 2.62 – 2.47 (m), 1.74 (d), 1.47 – 1.32 (m), 1.20 – 1.09 (m), 1.09 – 0.87 (m), 0.85 – 0.74 (m) ° ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60.86, -61.01, -69.49 (t), -70.07 (t), -79.79 (d), -80.32 - -80.57 (m), -81.08 (d), -103.05 (d), -103.22 (d), -103.72 (d), -103.89 (d), -110.59 (t), -110.91 (t) ° ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -2.86 (t), -3.39 (t) ° MS (m/z) 1219.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ °

實例21.



【0340】 **2-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯(21A)**之合成：向(2-甲氧基羰基苯基)甲基氯化銨(32.0 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(35.2 mmol)於DCM (168 mL)中之冰冷溶液中添加三乙胺(35.2 mmol)。將反應密封，使其至室溫，並攪拌1小時。完成後，將反應用水(50 mL)稀釋。將溶液轉移至分液漏斗，並將水層用DCM (100 mL)萃取。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，濃縮，並用矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以產出標題化合物**21A**。MS (*m/z*): 288.20 [M+Na]⁺。

【0341】 **(2-(羥甲基)苄基)胺甲酸三級丁酯(21B)**之合成：向**21A** (28 mmol)於THF (61 mL)中之溶液中添加2M硼氫化鋰(89 mmol)。將反應密封，加熱至50°C，並攪拌16小時。完成後，將反應冷卻至0°C，並用水(60 mL)、飽和NH₄Cl (20 mL)、及水(350 mL)淬滅。將溶液轉移至分液漏斗且用EtOAc (100 mL)萃取3x。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，濃縮，並用矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以產出標題化合物**21B**。MS (*m/z*): 260.20 [M+Na]⁺。

【0342】 **(2-((烯丙氧基)甲基)苄基)胺甲酸三級丁酯(21C)**之合成：向含有氫化鈉(9.7 mmol)之冰冷燒瓶中添加DMF (10 mL)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，接著冷卻回至0°C。將**21B** (9.3 mmol)添加至反應。將反應密封，使其至室溫，並攪拌1小時。接著向反應添加烯丙基溴(10 mmol)。完成後，將反應用水(10 mL)及飽和NH₄Cl (10 mL)淬滅。將溶液轉移至含有EtOAc (100 mL)及水(100 mL)之分離漏斗中，且用EtOAc (100 mL)萃取水層。收集有機流份，用水(100 mL)、5% wt/v LiCl (50 mL)、飽和NaCl (50 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，濃縮，

且用矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以產出標題化合物

21C。MS (m/z): 300.20 [M+Na]⁺。

【0343】 **[2-(烯丙氧基甲基)苯基]甲基氯化銨(21D)之合成**：向燒瓶中添加**21C** (4.0 mmol)、DCM (20 mL)、及於二噁烷(10 mL)中之4M HCl。將反應密封並攪拌1小時。完成後，將反應濃縮，溶解於MeCN中，且凍乾以提供標題化合物**21D**。MS (m/z): 178.20 [M+H]⁺。

【0344】 **3-[[2-(烯丙氧基甲基)苯基]甲基胺基]丙酸三級丁酯(21E)之合成**：向**21D** (6.7 mmol)及三乙胺(7.35 mmol)於MeOH (13 mL)中之溶液中添加丙烯酸三級丁酯(587 μ L)。將反應密封並攪拌16小時。在完成後，將反應濃縮並溶於EtOAc (70 mL)中。將溶液轉移至分液漏斗中並用飽和NaHCO₃ (35 mL)洗滌2x。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，濃縮，並用矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以產出標題化合物**21E**。MS (m/z): 306.30 [M+H]⁺。

【0345】 **3-((2-((烯丙氧基)甲基)苄基)(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)胺基]丙酸三級丁酯(21F)之合成**：根據用於合成實例20之**20E**所呈現的方法，利用**21E**代替**20C**來製備標題化合物。MS (m/z): 594.30 [M+Na]⁺。

【0346】 **3-[二三級丁氧基磷醯基氧基甲氧基羰基-[[2-(經甲基)苯基]甲基]胺基]丙酸三級丁酯(21G)之合成**：向經氬氣吹掃之3-[[2-(烯丙氧基甲基)苯基]甲基-(二三級丁氧基磷醯基氧基甲氧基羰基)胺基]丙酸三級丁酯(1.24 mmol)、1,3-二甲基巴比妥酸(2.48 mmol)、及MeOH (3.7 mL)之溶液中添加肆(三苯膦)鈮(0)。將反應密封，加熱至40°C，並攪拌1小時。完成後，將反應濃縮且用矽膠層析法純化。匯集含有產物之流份且濃縮，得到標題化合物。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.39 (t, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 5.64 (t, 2H), 4.73 – 4.67 (m, 4H), 3.51 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.49 (d, 18H), 1.42 (s, 9H)。

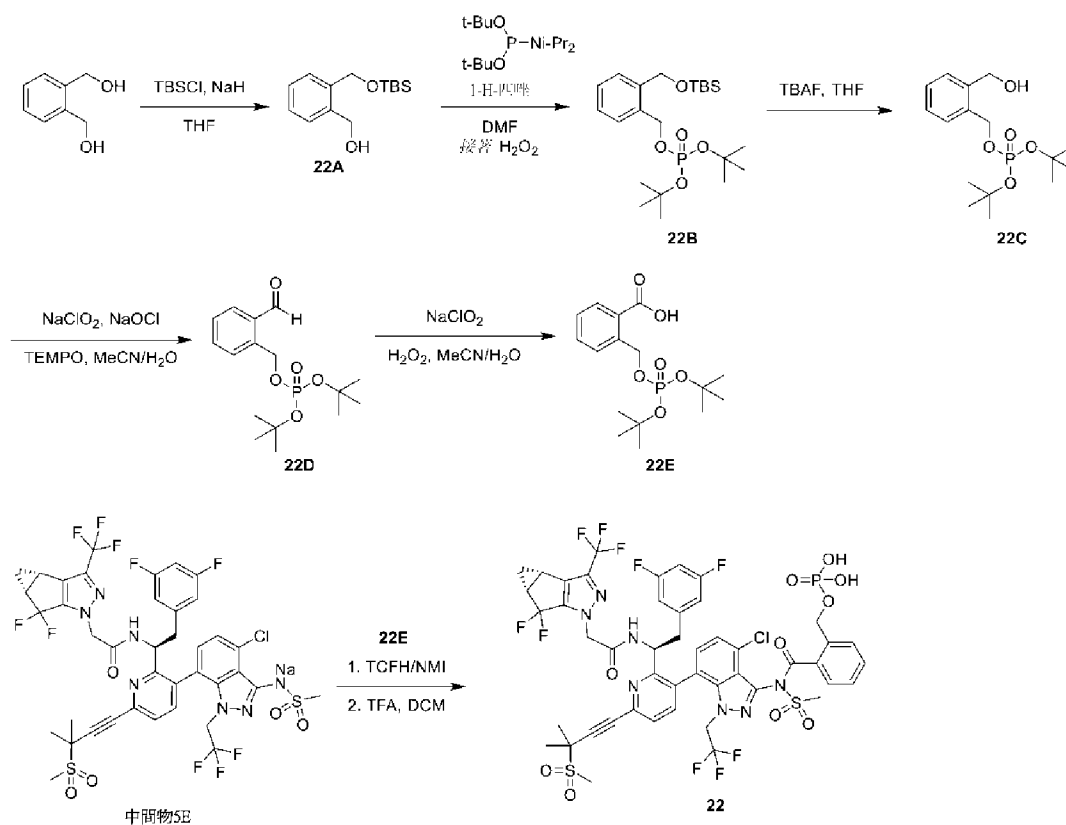
【0347】 3-[二三級丁氧基磷醯基氧基甲氧基羰基-[(2-甲醯基苯基)甲基]胺基]丙酸三級丁酯(21H)之合成：向21G (0.47 mmol)、TEMPO (0.10 mmol)、0.2 M KH₂PO₄ (2.3 mL)、及MeCN (2.3 mL)之溶液中添加80%亞氯酸鈉(0.70 mmol)及8%次氯酸鈉溶液(0.564 mmol)。將反應密封並攪拌1小時。完成後，將反應冷卻至0°C且用飽和Na₂SO₃ (2.3 mL)淬滅。將溶液轉移至含水(10 mL)之分液漏斗，且用EtOAc (20 mL)萃取3x。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，並濃縮，以產出標題化合物21H。MS (*m/z*): 552.30 [M+Na]⁺。

【0348】 2-[[3-三級丁氧基-3-側氧基-丙基)-(二三級丁氧基磷醯基氧基甲氧基羰基)胺基]甲基]苯甲酸(21I)之合成：向21H (0.453 mmol)、30% H₂O₂ (0.68 mmol)、KH₂PO₄ (0.18 mmol)、及1:1水/MeCN (2 mL)之冰冷溶液中添加80%亞氯酸鈉(0.91 mmol)。將反應密封，使其至室溫，並攪拌1小時。完成後，將反應冷卻至0°C，用飽和Na₂SO₃ (2 mL)淬滅，且用1M HCl (4 mL)酸化。將溶液轉移至分液漏斗且用EtOAc (20 mL)萃取3x。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，並濃縮，以產出標題化合物21I。MS (*m/z*): 568.30 [M+Na]⁺。

【0349】 3-((2-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磷醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磷醯基)胺甲醯基)苄基)(((磷醯氧基)甲氧基)羰基)胺基)丙酸(21)之合成：根據用於合成實例19之19所呈現的方法，利用21I代替19C來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.74 – 7.67 (m), 7.64

-7.52 (m), 7.42 – 7.22 (m), 7.11 (d), 7.06 (t), 7.01 – 6.94 (m), 6.93 – 6.67 (m), 6.60 (dd), 6.25 – 6.16 (m), 6.13 – 6.05 (m), 5.67 – 5.49 (m), 4.87 – 4.51 (m), 4.38 (s), 3.94 (ddd), 3.64 (d), 3.58 (d), 3.55 – 3.40 (m), 3.15 (s), 2.98 – 2.75 (m), 2.61 – 2.43 (m), 1.76 (s), 1.40 (p), 1.12 – 1.01 (m)。¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃CN) δ -62.55 (d), -71.58 (d), -77.36, -81.84 (ddd), -104.07 – -105.73 (m), -111.89 (tt)。¹³C NMR (101 MHz, CD₃CN) δ 1327.30 [M+H]⁺。

實例22.



【0350】 (2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯基)甲醇(22A)之合成：

在0°C下，向1,2-伸苯基二甲醇(29 mmol)於90 mL THF中之溶液中分批添加NaH (60%礦物油分散液，29 mmol，1當量)。將所得懸浮液攪拌整夜，接著逐滴

添加TBSCl (29 mmol, 1當量)。當觀測到完全轉化時，在減壓下濃縮反應且使用EtOAc (200 mL)及水(50 mL)將殘餘物轉移至分液漏斗。將有機層用0.1M HCl溶液(200 mL)洗滌，接著收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮並藉由矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並在減壓下濃縮，以給出標題化合物**22A**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 5.05 (td, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.53 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 1.0 Hz, 9H), 0.08 (d, J = 1.0 Hz, 6H) ppm。

【0351】 (2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苄基)磷酸二-三級丁酯(22B)之合成：根據用於合成實例11之**11B**所呈現的方法，利用**22A**代替**11A**並將溶劑自THF/MeCN改變為DMF來製備標題化合物。MS (*m/z*) 446.30 [M+H]⁺。

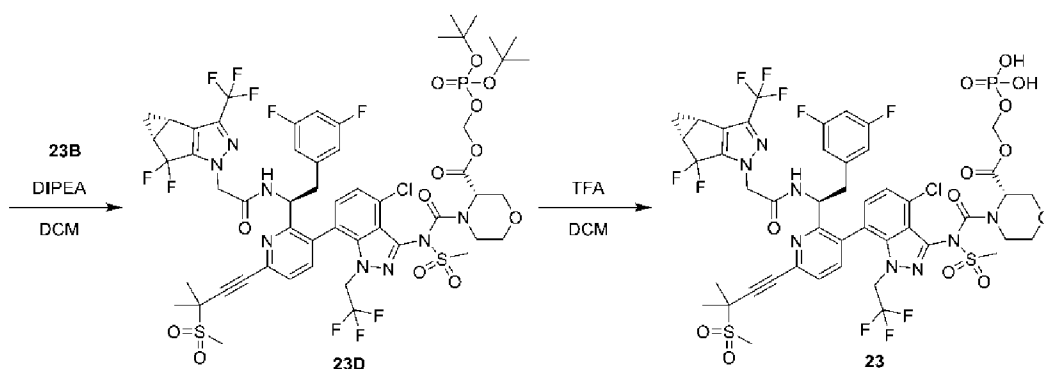
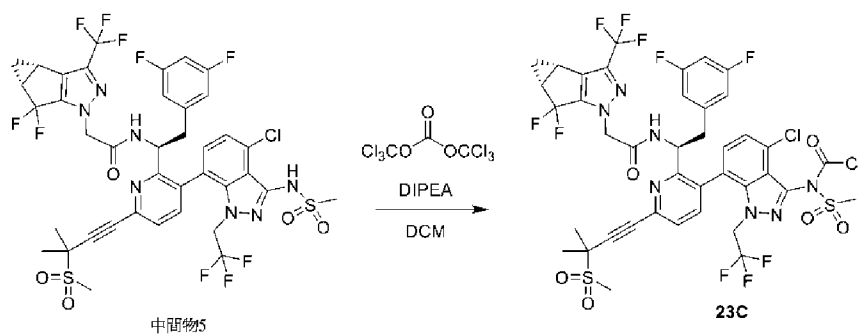
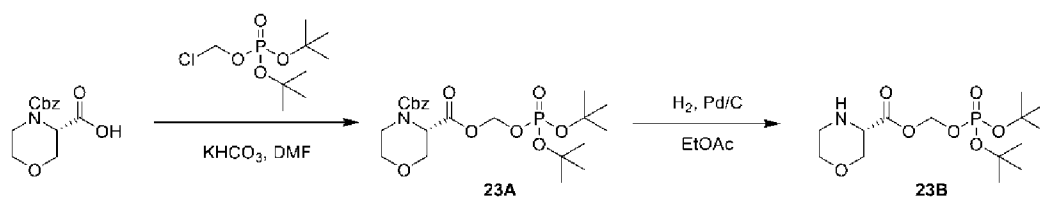
【0352】 (2-(經甲基)苄基)磷酸二-三級丁酯(22C)之合成：向**22B** (5.94 mmol)於15 mL THF中之溶液中添加TBAF (1M於THF中, 5.94 mmol, 1當量)。當觀察到完全轉化時，將反應在減壓下濃縮並使用DCM (100 mL)及水 (100 mL)轉移至分液漏斗。用鹽水(4 × 100 mL)洗滌有機層，以Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮，以得到標題化合物**22C**，其未經純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 3H), 5.17 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 18H) ppm。

【0353】 (2-甲醯基苄基)磷酸二-三級丁酯(22D)之合成：根據用於合成實例21之**21H**所呈現的方法，利用**22C**代替**21G**來製備標題化合物。MS (*m/z*) 351.20 [M+Na]⁺。

【0354】 2-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基)苯甲酸(22E)之合成：根據用於合成實例21之21I所呈現的方法，利用22D代替21H來製備標題化合物。
MS (m/z) 367.20 [M+Na]⁺。

【0355】 2-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)苄基二氫磷酸酯(22)之合成：根據用於合成實例19之19所呈現的方法，利用22E代替19C來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 – 9.13 (m), 7.85 – 7.65 (m), 7.61 – 7.54 (m), 7.51 – 7.41 (m), 7.41 – 7.17 (m), 7.15 – 6.87 (m), 6.54 – 6.27 (m), 5.22 – 4.98 (m), 5.02 – 4.88 (m), 4.86 (s), 4.83 – 4.70 (m), 4.70 – 4.41 (m), 4.35 – 4.24 (m), 4.10 – 3.95 (m), 3.97 – 3.82 (m), 3.78 – 3.71 (m), 3.63 (s), 3.28 – 3.22 (m), 2.95 – 2.83 (m), 2.69 – 2.52 (m), 1.79 – 1.70 (m), 1.47 – 1.34 (m), 1.23 (s), 1.04 – 0.94 (m) ppm。¹⁹F NMR (375 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.74 – -60.93 (m), -69.71 – -69.95 (m), -70.07 – -70.22 (m), -75.42, -79.66 – -79.85 (m), -80.25 – -80.53 (m), -102.85 – -102.95 (m), -103.20 – -103.30 (m), -103.53 – -103.62 (m), -103.88 – -103.97 (m), -110.49 – -110.70 (m), -111.14 – -111.25 (m) ppm。MS (m/z) 1182.20 [M+H]⁺。

實例23.



【0356】 3-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基)(S)-咪啉-3,4-二羧酸4-苄酯(23A)之合成：根據用於合成實例19之化合物19B的方法，利用(S)-4-((苄氧基)羰基)咪啉-3-羧酸代替19A來製備標題化合物。MS (m/z) 510.20 [M+Na]⁺。

【0357】 ((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基(S)-咪啉-3-羧酸酯(23B)之合成：根據用於合成實例11之11C所呈現的方法，利用23A代替11B來製備標題化合物。MS (m/z) 353.99 [M+H]⁺。

【0358】 (4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磷醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-

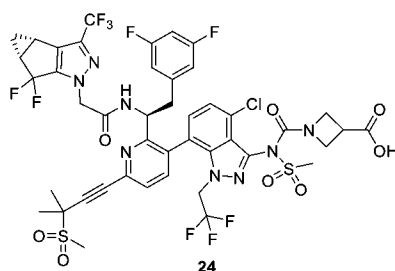
基)(甲基磺醯基)胺甲醯氯(**23C**)之合成：向含有中間物**5** (0.103 mmol)及三光氣 (0.309 mmol)之小瓶中添加DCM (2 mL)，並將反應在冰浴中冷卻至0°C。接著向混合物中添加DIPEA (0.309 mmol)，且將反應攪拌15分鐘。完成後，在減壓下濃縮反應，以得到標題化合物**23C**之阻轉異構物混合物，其未經純化即使用。MS (*m/z*) 1030.81 [M+H]⁺。

【0359】 ((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基(S)-4-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)咪啉-3-羧酸酯(**23D**)之合成：向**23C** (0.776 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中依序添加**23B** (1.55 mmol，2當量)及DIPEA (1.55 mmol，2當量)。完成後，將反應分配於DCM (20 mL)與0.1 M HCl (20 mL)之間。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，以提供標題化合物**23D**之阻轉異構物混合物，其未經純化即使用。MS (*m/z*) 1291.68 [M-t-Bu+2H]⁺。

【0360】 (磷醯氧基)甲基(S)-4-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)咪啉-3-羧酸酯(**23**)之合成：向**23D** (0.776 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。完成後，將反應在減壓下濃縮並藉由逆相HPLC純化。匯集含有產物之流份且凍乾，以給出呈阻轉異構物混合物之標題化合物**23**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 –

9.23 (m), 7.94 – 7.87 (m), 7.86 – 7.78 (m), 7.52 – 7.45 (m), 7.02 (tt, J = 9.4, 2.4 Hz), 6.98 – 6.91 (m), 6.39 – 6.32 (m), 6.10 (s), 5.60 – 5.51 (m), 5.07 – 4.96 (m), 4.89 – 4.68 (m), 4.57 – 4.50 (m), 4.42 (s), 4.06 – 3.93 (m), 3.40 (s), 3.12 – 3.04 (m), 2.94 (s), 2.94 – 2.86 (m), 2.65 – 2.52 (m), 2.08 (s), 1.75 (s), 1.46 – 1.36 (m), 1.03 – 0.95 (m) ppm。 ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6) δ -60.42 – -61.21 (m), -69.50 – -70.33 (m), -75.34, -80.74, -81.42, -102.49, -103.14, -110.84 ppm。 MS (m/z) 1135.20 [M+H] $^+$ 。

實例24.

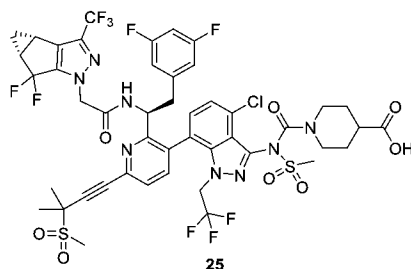


【0361】 1-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)吡啶-3-羧酸(24)之合成：根據用於合成實例23之**23**所呈現的方法，利用3-(三級丁氧基羰基)吡啶-1-鎊乙酸酯代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.95 – 8.87 (m), 7.87 – 7.76 (m), 7.76 – 7.68 (m), 7.33 – 7.27 (m), 6.82 – 6.71 (m), 6.53 – 6.46 (m), 6.29 – 6.19 (m), 4.93 – 4.84 (m), 4.84 – 4.69 (m), 4.01 – 3.94 (m), 3.79 – 3.74 (m), 3.53 – 3.48 (m), 3.43 (s), 3.26 – 3.21 (m), 3.11 – 2.97 (m), 2.97 – 2.87 (m), 2.61 –

2.50 (m), 1.85 – 1.80 (m), 1.49 – 1.38 (m), 1.10 – 1.01 (m) ppm。MS (m/z): 1095.43

[M+H]⁺。

實例25.

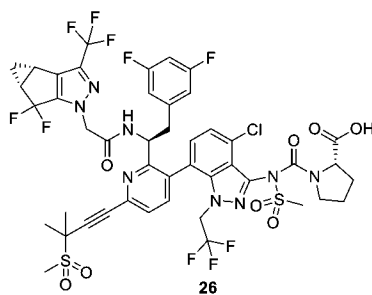


【0362】 1-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)哌啶-4-羧酸(25)之合成：根據用於合成實例23之**23**所呈現的方法，利用4-(三級丁氧基羰基)哌啶-1-鎊乙酸酯代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.01 – 8.93 (m), 7.92 – 7.85 (m), 7.85 – 7.78 (m), 7.43 – 7.34 (m), 6.92 – 6.81 (m), 6.63 – 6.56 (m), 6.39 – 6.29 (m), 5.03 – 4.93 (m), 4.93 – 4.83 (m), 4.83 – 4.77 (m), 4.11 – 3.96 (m), 3.96 – 3.89 (m), 3.36 – 3.31 (m), 3.18 – 3.07 (m), 3.07 – 2.99 (m), 2.99 – 2.83 (m), 2.69 – 2.54 (m), 2.33 (d, *J* = 9.7 Hz), 1.95 – 1.90 (m), 1.78 – 1.68 (m), 1.65 – 1.56 (m), 1.56 – 1.49 (m), 1.45 – 1.40 (m), 1.19 – 1.10 (m)。¹H NMR (m/z): 1123.40

[M+H]⁺。

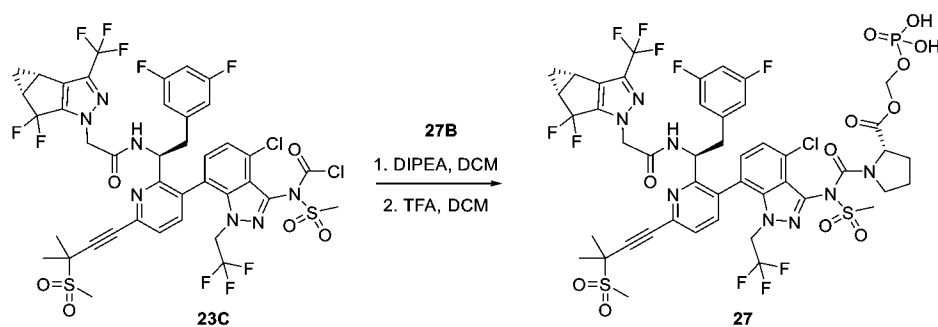
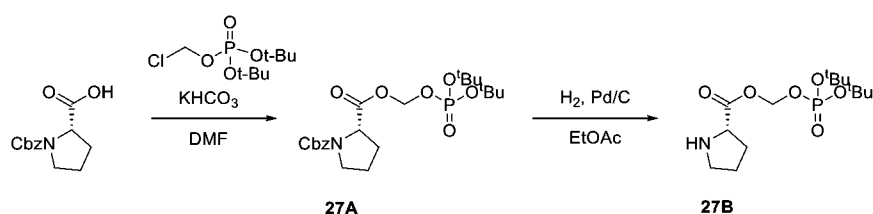
實例26.

C252369A.docx



【0363】 ((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)-L-脯氨酸(26)之合成：根據用於合成實例23之23所呈現的方法，利用(2S)-吡咯啶-2-羧酸代替23B來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.17 (d), 7.96 (d), 7.87 – 7.72 (m), 7.50 (d), 7.11 – 6.94 (m), 6.39 (dd), 6.22 (d), 5.03 (d), 4.73 (d), 4.46 (s), 3.99 – 3.88 (m), 3.70 (s), 3.36 (s), 3.27 (s), 3.09 (s), 2.81 (s), 2.67 (p), 2.33 (p), 2.07 (s), 1.91 (s), 1.74 (s), 1.57 – 1.50 (m), 1.41 (d), 0.98 (s)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -60.72 – -61.08 (m), -68.88 – -70.84 (m), -74.79, -81.06 (d), -103.25 (d), -110.92。MS (*m/z*): 1109.20 [M+H]⁺。

實例27.



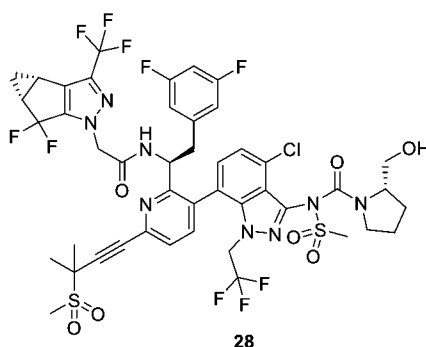
【0364】 2-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基)(S)-吡咯啉-1,2-二羧酸1-苄酯(**27A**)之合成：根據用於合成實例19之**19B**所呈現的方法，利用Z-脯氨酸代替**19A**來製備標題化合物。MS (m/z): 494.12 [M+Na]⁺。

【0365】 二-三級丁氧基磷醯基氧基甲基(2S)-吡咯啉-2-羧酸酯(**27B**)之合成：向燒瓶中添加**27A** (0.88 mmol)、鈀碳(0.22 mmol)、及EtOAc (5 mL)。將反應密封，用氫氣吹掃15分鐘，用H₂吹掃，並在H₂下攪拌2小時。在完成後，將反應用氫氣吹掃15分鐘，用矽藻土545 (240 mg)及EtOAc (5 mL)稀釋，並過濾。將溶液濃縮以得到標題化合物**27B**。MS (m/z): 338.20 [M+H]⁺。

【0366】 (磷醯氧基)甲基((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磷醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲基磷醯基)胺甲醯基)-L-脯氨酸(**27**)之合成：根據用於合成實例23之**23**所呈現的方法，利用**27B**代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物

混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (d), 8.00 – 7.77 (m), 7.51 (d), 7.28 (d), 7.09 – 6.91 (m), 6.35 (dd), 6.23 (d), 5.65 – 5.51 (m), 5.44 (dd), 5.04 (d), 4.94 (q), 4.70 (d), 4.56 (q), 4.47 (q), 4.31 (s), 4.05 – 3.90 (m), 3.45 (s), 3.37 (s), 3.27 (s), 3.12 (s), 2.83 (d), 2.65 – 2.52 (m), 1.98 (s), 1.75 (s), 1.58 (s), 1.42 (q), 1.09 (s), 1.05 – 0.95 (m)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -60.92 (d), -70.02 (d), -75.60, -80.01 – -82.17 (m), -102.30 – -104.82 (m), -110.92。MS (*m/z*): 1219.20 [M+H]⁺。

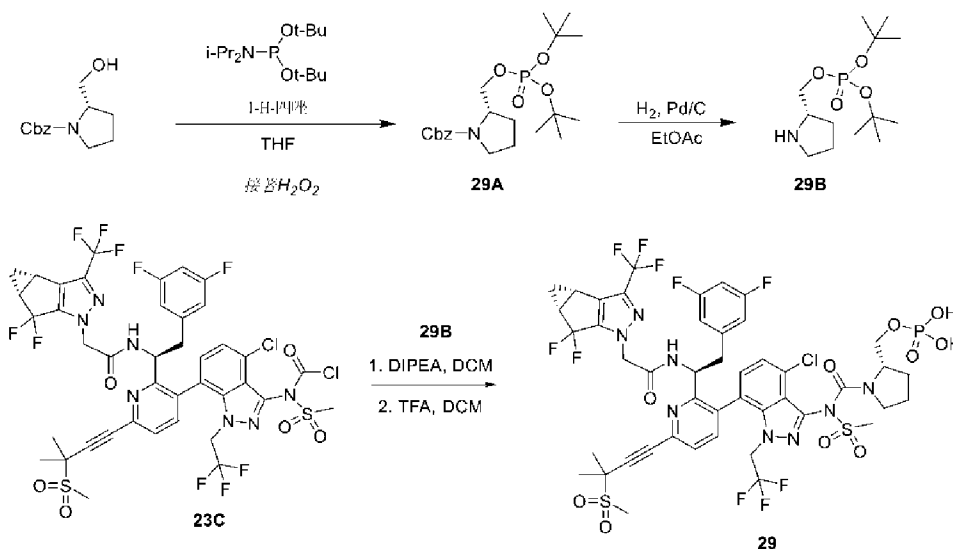
實例28.



【0367】 (S)-N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-2-(經甲基)-N-(甲基磺醯基)吡咯啉-1-羧醯胺(28)之合成：根據用於合成實例23之**23**所呈現的方法，利用(S)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡咯啉代替**23B**，來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (d), 7.91 (d), 7.81 (dd), 7.43 (d), 6.98 (t), 6.26 (d), 5.02 (dd), 4.86 (h), 4.73 (d), 4.51 (s), 3.69 (s), 3.27 (s), 2.92 – 2.77 (m), 1.74 (s), 1.58 – 1.48 (m), 1.41

(q), 0.98 (s) 。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -60.70 – -61.18 (m), -70.22, -75.26, -80.59 (d), -103.18 (dd), -110.79 。 MS (m/z): 1095.25 [M+H] $^+$ 。

實例29.



【0368】 (S)-2-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯

(29A)之合成：根據用於合成實例11之11B所呈現的方法，利用(S)-2-(羥甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯代替11A來製備標題化合物。MS (m/z): 450.10 [M+Na] $^+$ 。

【0369】 (S)-二-三級丁基(吡咯啉-2-基甲基)磷酸酯(29B)之合成：根據用

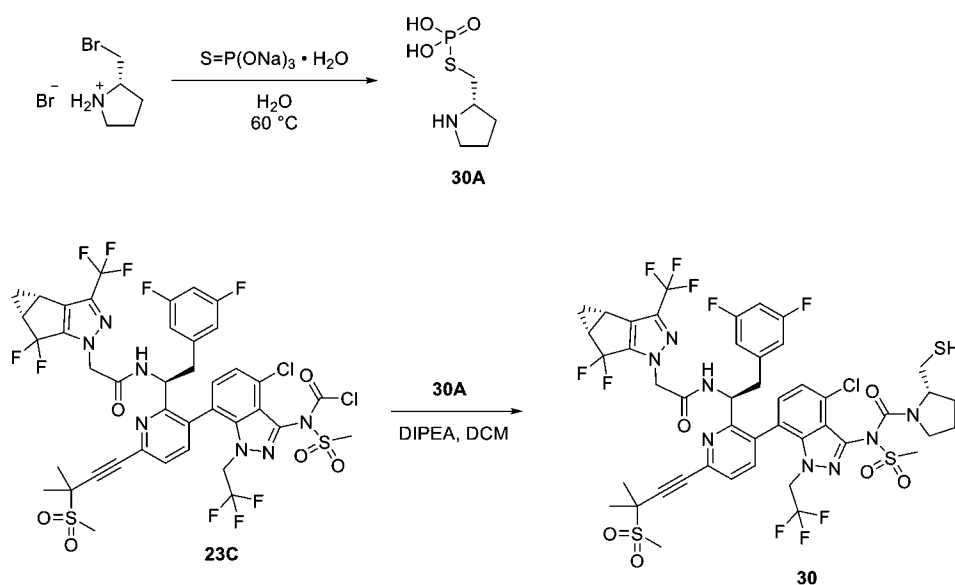
於合成實例11之11C所呈現的方法，利用29A代替11B來製備標題化合物。MS (m/z) 293.21 [M+H] $^+$ 。

【0370】 ((S)-1-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-

3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)吡咯啉-2-基)甲基二氫磷酸酯(29)之合成：根據

用於合成實例23之**23**所呈現的方法，利用**29B**代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 – 9.11 (m), 8.02 – 7.95 (m), 7.95 – 7.90 (m), 7.86 – 7.79 (m), 7.50 – 7.43 (m), 7.28 – 7.21 (m), 7.07 – 6.89 (m), 6.59 – 6.52 (m), 6.30 – 6.23 (m), 5.07 – 4.98 (m), 4.96 – 4.85 (m), 4.78 – 4.66 (m), 4.54 – 4.49 (m), 4.14 – 4.05 (m), 4.02 – 3.87 (m), 3.82 – 3.77 (m), 3.67 – 3.62 (m), 3.55 – 3.50 (m), 3.47 – 3.42 (m), 3.39 – 3.34 (m), 3.30 – 3.25 (m), 2.89 – 2.82 (m), 2.63 – 2.52 (m), 2.12 – 2.05 (m), 1.78 – 1.72 (m), 1.61 – 1.52 (m), 1.47 – 1.36 (m), 1.26 – 1.21 (m), 1.02 – 0.97 (m) ppm。MS (*m/z*): 1175.44 [M+H]⁺。

實例30.

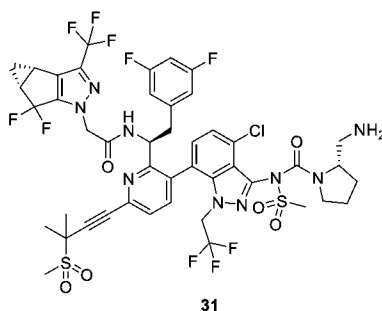


【0371】 [(2S)-吡咯啉-2-基]甲基氫硫基磷酸(30A)之合成：向硫代磷酸三鈉水合物(6.1 mmol)於H₂O (2 mL)中之溶液中添加(2S)-2-(溴甲基)吡咯啉-1-鎊溴化物(500 mg)。將反應密封，加熱至60°C，並攪拌16小時。完成後，將反應用MeOH (4 mL)稀釋且過濾。將濾液濃縮，用水稀釋且凍乾，以提供標題化合物

30A。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.84 (s), 3.91 – 3.78 (m), 3.67 – 3.59 (m), 3.40 – 3.21 (m), 3.19 – 3.05 (m), 2.97 – 2.72 (m), 2.35 – 1.83 (m), 1.83 – 1.65 (m)。

【0372】 (S)-N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-2-(巯基甲基)-N-(甲基磺醯基)吡咯啉-1-羧醯胺(**30**)之合成：根據用於合成實例23之**23D**所呈現的方法，利用**30A**代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.89 (dd), 7.78 (t), 7.71 (d), 7.30 (dd), 6.82 – 6.72 (m), 6.52 (d), 6.24 (dd), 4.92 – 4.66 (m), 3.95 (h), 3.48 (p), 3.24 (d), 3.13 (p), 3.11 – 2.97 (m), 2.90 (td), 2.63 (q), 2.56 – 2.49 (m), 1.82 (s), 1.70 – 1.63 (m), 1.49 – 1.41 (m), 1.26 – 1.13 (m), 1.05 (q)。 ^{19}F NMR (377 MHz, MeOD) δ -63.52 (d), -72.48 (d), -77.99, -81.70 – -83.69 (m), -105.59 (dd), -112.22 (q)。 MS (m/z): 1111.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

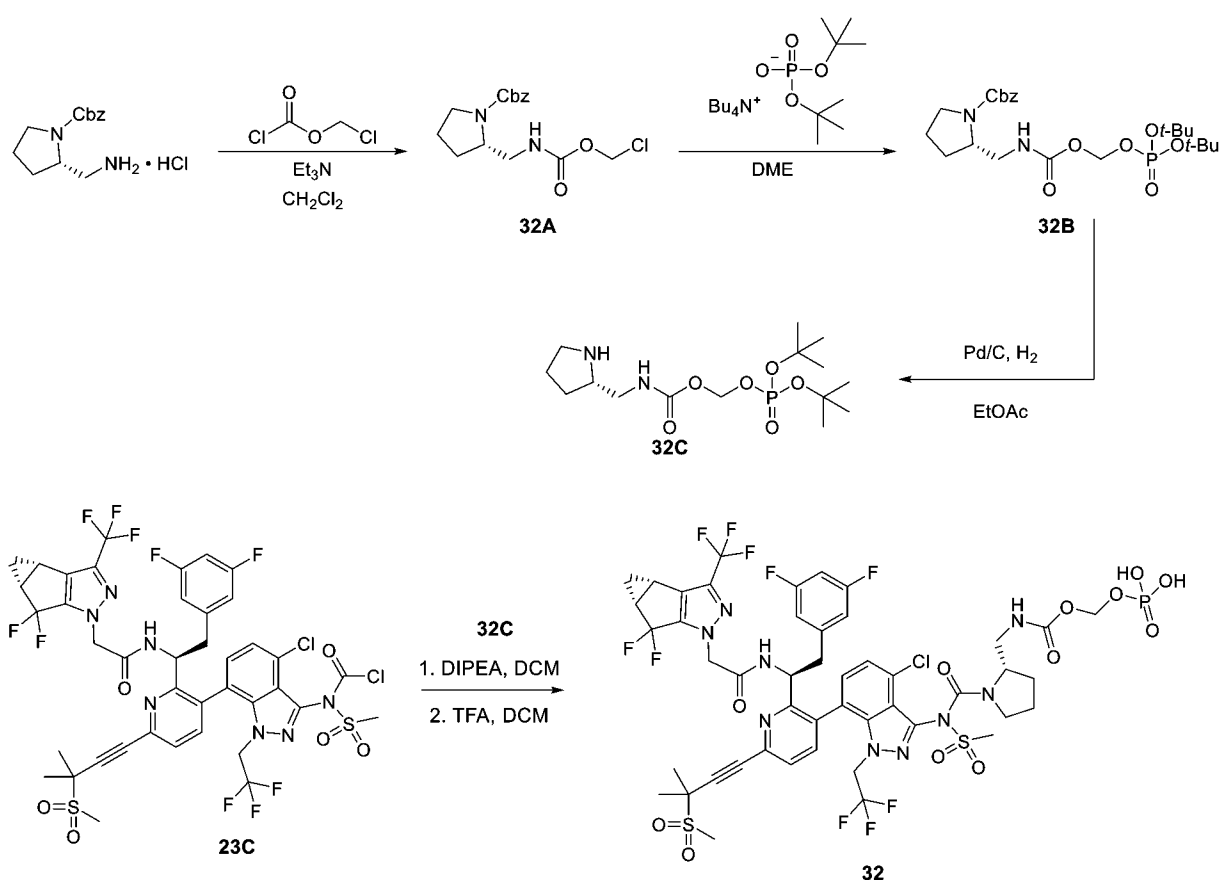
實例31.



【0373】 (S)-2-(胺基甲基)-N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-

二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-(甲基磺醯基)吡咯啉-1-羧醯胺(31)之合成：根據用於合成實例23之**23**所呈現的方法，利用N-[[**(2S)**-吡咯啉-2-基]甲基]胺甲酸三級丁酯代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (d), 7.95 (s), 7.82 (d), 7.47 (d), 6.97 (tt), 6.28 (d), 5.01 (d), 4.85 (h), 4.70 (d), 4.56 – 4.46 (m), 3.94 (dt), 3.27 (s), 1.74 (s), 1.53 (d), 1.41 (q), 1.03 – 0.96 (m)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -60.86 (d), -70.01 (d), -75.03, -80.80 (d), -102.99 (d), -110.83。MS (*m/z*) 1094.30 [M+H]⁺。

實例32.



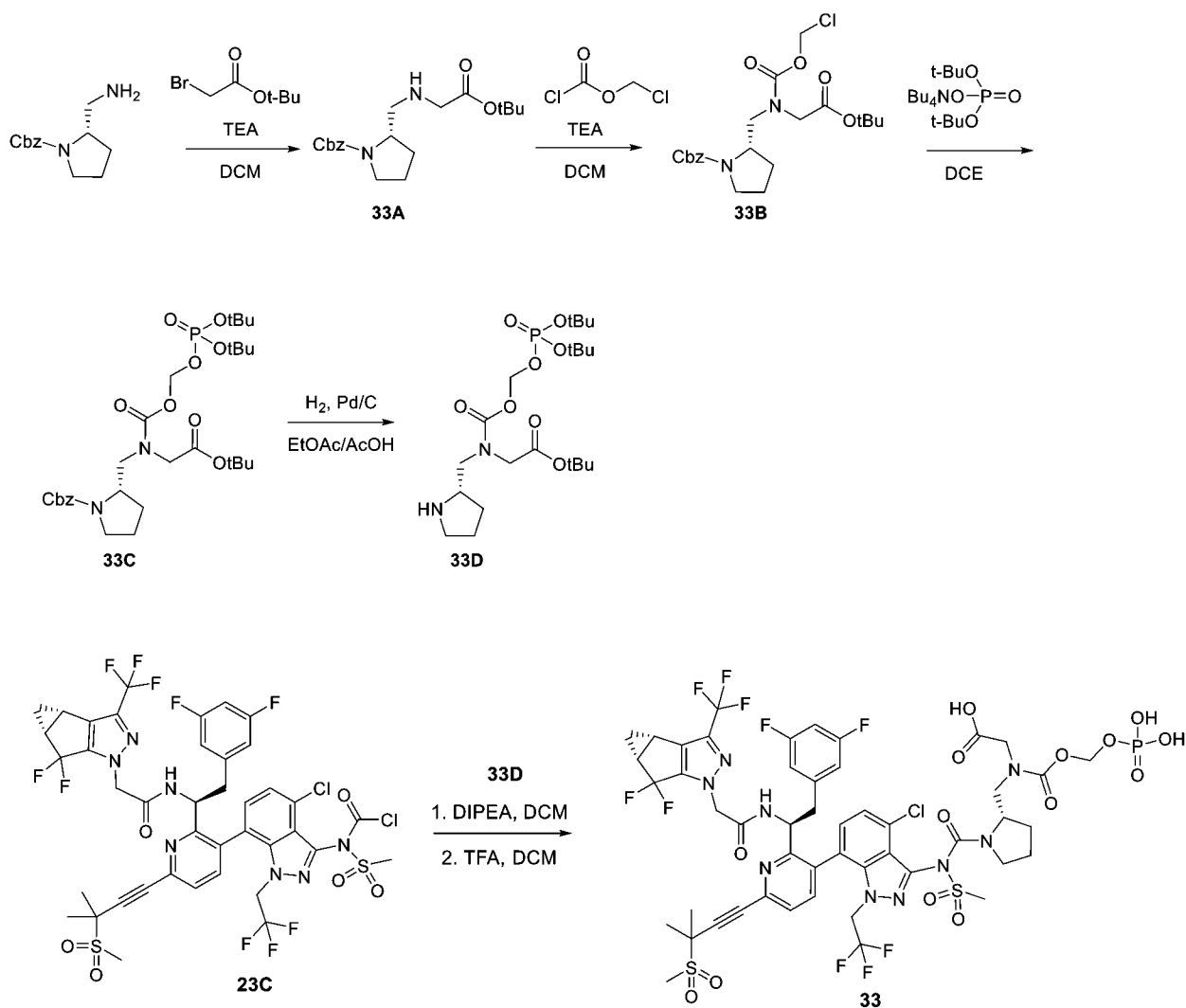
【0374】 (S)-2-((((氯甲氧基)羰基)胺基)甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(32A)之合成：在0°C下，向(2S)-2-(胺基甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯鹽酸鹽(18 mmol)於CH₂Cl₂ (73 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(46 mmol)。接著添加氯甲酸氯甲酯(24 mmol)，且將反應混合物在0°C下攪拌並藉由TLC及LCMS監測。在完成後，將反應混合物用NH₄Cl及鹽水之飽和水溶液洗滌。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以提供標題化合物**32A**，其直接用於後續反應中而未經純化。MS (*m/z*): 327.1 [M+H]⁺

【0375】 (S)-2-((((((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)胺基)甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(32B)之合成：將**32A** (8 mmol)溶解於二甲氧基乙烷(16 mL)中，然後添加磷酸二-三級丁酯四丁基銨鹽(13 mmol)，且將混合物加熱至80°C達1 h。將混合物冷卻至室溫且濃縮。將粗製材料溶於EtOAc中並用水(3x)、鹽水洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。接著將粗製混合物藉由管柱層析法(50%至100% EtOAc於己烷中)純化，以提供標題化合物**32B**。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.43 – 7.30 (m, 5H), 5.71 – 5.50 (m, 2H), 5.21 – 5.08 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.58 – 3.24 (m, 4H), 2.07 – 1.65 (m, 4H), 1.50 (s, 18H)。MS (*m/z*): 523.5 [M+Na]⁺。

【0376】 ((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基(S)-(吡咯啉-2-基甲基)胺甲酸酯(32C)之合成：將**32B** (2.0 mmol)溶解於EtOAc (10 mL)中，且添加鈹碳(1.0 mmol)。在氫氣(1 atm)下攪拌0.5 h後，觀測到產物形成。將粗產物以矽藻土墊過濾後分離，且在減壓下濃縮，以得到標題化合物**32C**。MS (*m/z*): 381.1 [M+H]⁺。

【0377】 (膦醯氧基)甲基(((S)-1-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)吡咯啉-2-基)甲基)胺甲酸酯之合成：根據用於合成實例23之**23**所呈現的方法，利用**32C**代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (d), 8.09 – 7.75 (m), 7.63 – 7.33 (m), 7.09 – 6.90 (m), 6.54 – 6.11 (m), 5.40 (d), 5.02 (d), 4.96 – 4.81 (m), 4.81 – 4.63 (m), 4.52 (s), 4.06 – 3.87 (m), 3.73 – 3.19 (m), 2.98 – 2.77 (m), 1.75 (s), 1.59 – 1.32 (m), 0.98 (s)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -59.32 – -62.21 (m), -69.10 – -71.14 (m), -79.93 – -82.03 (m), -101.98 – -104.15 (m), -110.95。MS (*m/z*): 1248.260 [M+H]⁺。

實例33.



【0378】 (S)-2-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基)胺基)甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(33A)之合成：將(S)-1-Cbz-2-(胺基甲基)吡咯啉(205 mmol)及DCM (1.00 L)裝入3L燒瓶。將反應冷卻至0°C且添加三乙胺(205 mmol)。燒瓶配備有1L加料漏斗且裝入溴乙酸三級丁酯(51.5 mmol)及DCM (500 mL)。在1小時期間內添加溶液，同時將反應維持在0°C。用溴乙酸三級丁酯(51.5 mmol)及DCM (500 mL)補充加料漏斗，並在1小時期間內添加溶液，同時將反應混合物維持在0°C。接著移除冰浴且在RT下攪拌反應達3.5小時。將有機層用水(2x)、1N HCl、飽和

NaHCO₃ (aq)洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析法純化，以提供標題化合物**33A**。MS (*m/z*) 348.92 [M+H]⁺。

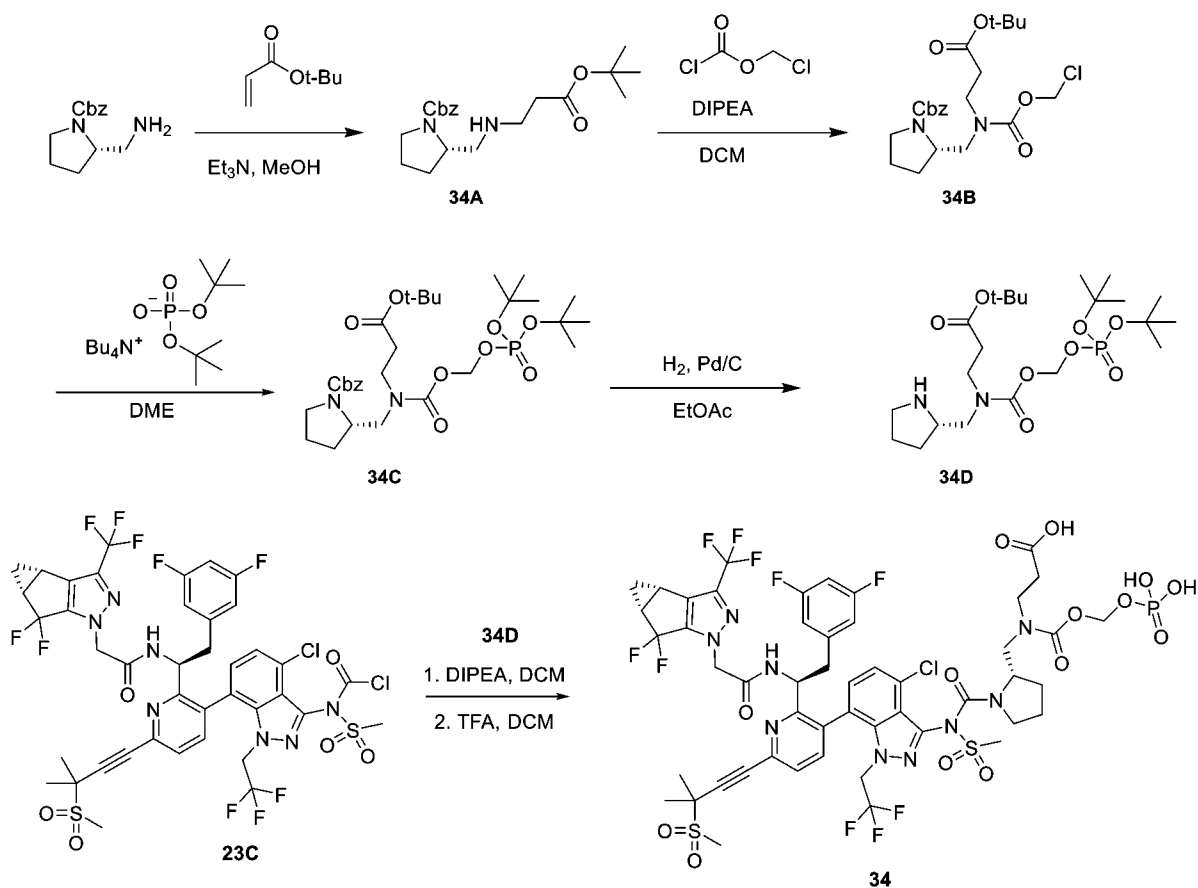
【0379】 (S)-2-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基)((氯甲氧基)羰基)胺基)甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(**33B**)之合成：在0°C下，向**33A** (32.3 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液中添加三乙胺(80.8 mmol)。在15分鐘期間內逐滴添加氯甲酸氯甲酯(42.0 mmol)。將反應在0°C下攪拌2小時。將反應用飽和NH₄Cl (aq)稀釋，並用DCM (2x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，以提供標題化合物**33B**，其未經純化即使用。MS (*m/z*) 462.99 [M+Na]⁺。

【0380】 (S)-2-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基)(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)胺基)甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(**33C**)之合成：向**33B** (32.3 mmol)於DME (320 mL)中之溶液中添加磷酸二-三級丁酯四正丁基銨鹽(35.5 mmol)。將反應在80°C下加熱3小時，濃縮且用EtOAc稀釋。將有機層用水(2x)、鹽水洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗製材料藉由矽膠層析法純化，以提供標題化合物**33C**。MS (*m/z*) 637.04 [M+Na]⁺。

【0381】 (S)-N-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)-N-(吡咯啉-2-基甲基)甘胺酸三級丁酯(**33D**)之合成：將**33C** (0.929 mmol)於EtOH/AcOH (1:1, 10.0 mL)中之溶液用氮氣/真空(3x)吹掃。添加鈀碳(10%, 0.186 mmol)並將反應用氮氣/真空(3x)吹掃。燒瓶配備有氫氣球，將反應用氮氣/真空(3x)吹掃，且在RT及1 atm之氫氣下攪拌1小時。將反應用氮氣吹掃，以矽藻土過濾且濃縮。添加甲苯且濃縮反應，以提供呈乙酸酯之標題化合物**33D**，其未經進一步純化即使用。MS (*m/z*) 480.98 [M+H]⁺。

【0382】 N-(((S)-1-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)吡咯啉-2-基)甲基)-N-(((磷醯氧基)甲氧基)羰基)甘胺酸(**33**)之合成：根據用於合成實例23之**23**所呈現的方法，利用**33D**代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。將在DCM中之**33D**乙酸酯溶液逐滴添加至含有**23C**及DIPEA於DCM中之溶液的燒瓶中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 – 9.07 (m), 8.87 (bs), 8.00 – 7.85 (m), 7.81 (d), 7.53 – 7.37 (m), 7.37 – 7.28 (m), 7.24 (d), 7.11 – 6.87 (m), 6.54 (bs), 6.39 – 6.15 (m), 5.54 – 5.30 (m), 5.0 (d), 4.95 – 4.81 (m), 4.81 – 4.62 (m), 4.60 – 4.41 (m), 4.40 – 4.06 (m), 4.06 – 3.86 (m), 3.86 – 3.66 (m), 3.53 – 3.08 (m), 3.27 (s), 3.06 – 2.71 (m), 2.64 – 2.40 (m), 1.74 (s), 1.64 – 1.45 (m), 1.45 – 1.34, 1.29 – 0.88 (m)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.82, -60.95, -69.78 (t), -70.25, -79.72 – -81.62 (m), -102.35 – -104.13 (m), -110.96。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ -2.53 – -2.92 (m)。MS (*m/z*) 1304.09 [M-H]⁻。

實例34.



【0383】 (S)-2-(((3-(三級丁氧基)-3-側氧丙基)胺基)甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(34A)之合成：

向(S)-2-(胺基甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯 (17.1 mmol, 2.5當量) 於20 mL MeOH中之溶液中以單份添加丙烯酸三級丁酯(6.83 mmol)。當反應完成時，將溶劑在減壓下移除，且使用DCM (200 mL)及1M Na₂CO₃水溶液(100 mL)將殘餘物轉移至分液漏斗。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮，並使用矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並在減壓下濃縮，以給出標題化合物**34A**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.24 (m, 5H), 5.20 – 4.95 (m, 2H), 3.92 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.54 – 3.25 (m, 2H), 2.97 – 2.70 (m, 3H), 2.70 – 2.51 (m, 1H), 2.51 – 2.25 (m, 2H), 2.05 – 1.63 (m, 6H), 1.42 (s, 9H) ppm。MS (*m/z*) 363.30 [M+H]⁺。

【0384】 (S)-2-(((3-(三級丁氧基)-3-側氧丙基)(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)胺基)甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(34B)之合成：根據用於合成實例20之20D所呈現的方法，利用34A代替20C來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.30 (m, 5H), 5.82 – 5.75 (m, 1H), 5.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 4.21 – 4.06 (m, 1H), 3.59 (q, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 3.55 – 3.23 (m, 7H), 2.64 – 2.35 (m, 2H), 2.03 – 1.79 (m, 4H), 1.51 – 1.41 (m, 9H), 1.18 (q, J = 6.7 Hz, 2H) ppm。MS (*m/z*) 477.20 [M+Na]⁺。

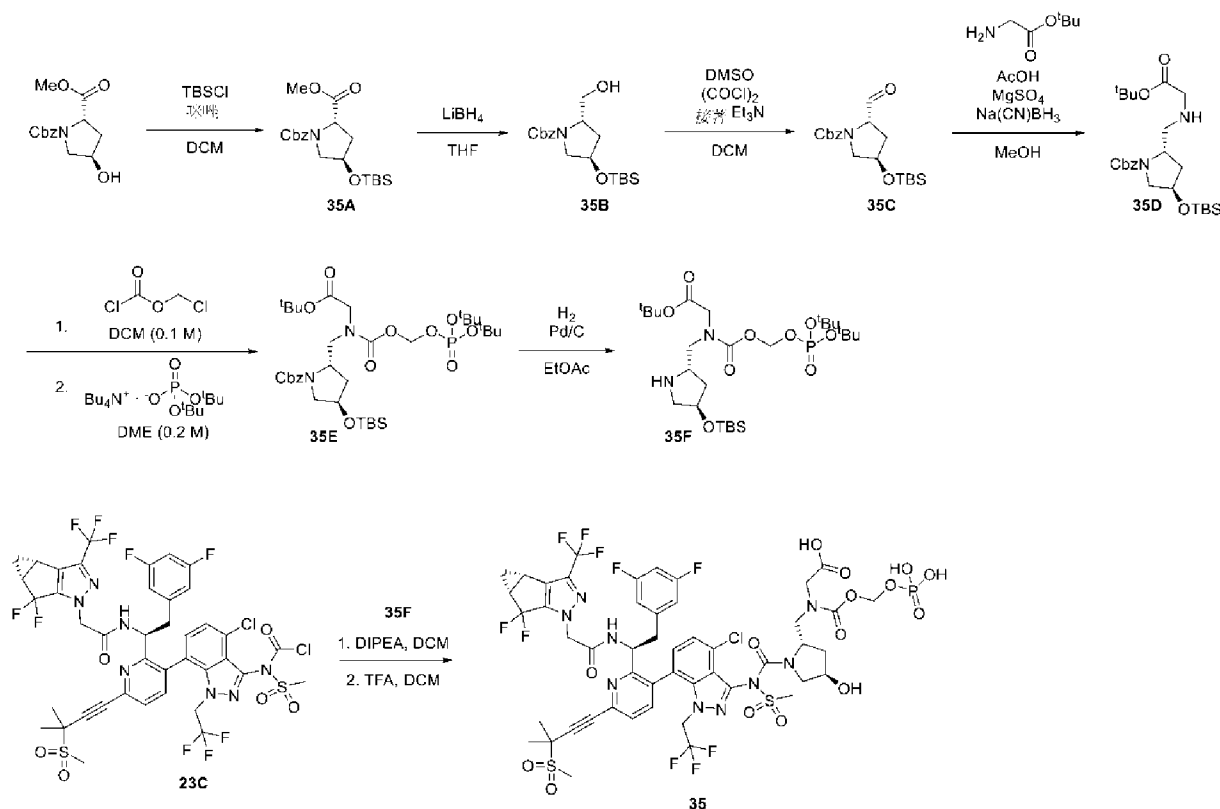
【0385】 (S)-2-(((3-(三級丁氧基)-3-側氧丙基)((氯甲氧基)羰基)胺基)甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(34C)之合成：根據用於合成實例20之20E所呈現的方法，利用34B代替20D來製備標題化合物。MS (*m/z*) 651.30 [M+Na]⁺。

【0386】 (S)-3-((((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)(吡咯啉-2-基)胺基)丙酸三級丁酯(34D)之合成：根據用於合成實例11之11C所呈現的方法，利用34C代替11B來製備標題化合物。MS (*m/z*) 495.30 [M+H]⁺。

【0387】 3-((((S)-1-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)吡咯啉-2-基)甲基)(((磷醯氧基)甲氧基)羰基)胺基)丙酸(34)之合成：根據用於合成實例23之23所呈現的方法，利用34D代替23B來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 – 9.10 (m), 7.92 (s), 7.86 – 7.79 (m), 7.48 (s), 7.05 – 6.96 (m), 6.27 (s), 5.49 – 5.41 (m), 5.07 – 4.98 (m), 4.88 (s), 4.79 – 4.67 (m), 4.51 (s), 3.96 (s), 3.28 (s), 2.85

(s), 1.75 (s), 1.41 (s), 0.97 (s) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.73 – -61.06 (m), -70.24, -74.59 ppm. MS (m/z) 1320.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實例35.



【0388】 1-苄基2-甲基(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啉-1,2-二羧酸酯(35A)之合成：向1-苄基2-甲基(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二羧酸酯(32.3 mmol)及三級丁基二甲基矽基氯化物(42.0 mmol)於DCM (52 mL)中之溶液中添加咪唑(53.3 mmol)。將反應密封並攪拌3小時。完成後，過濾反應混合物。將濾餅用DCM (150 mL)洗滌。將反應轉移至分液漏斗且用0.1 M HCl (100 mL)洗滌1x。收集有機流份，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，並用矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以產出標題化合物**35A**。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.39 – 7.24 (m, 5H), 5.24 – 5.00 (m, 2H), 4.53 – 4.39 (m, 2H), 3.78 – 3.38 (m, 5H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 0.86 (d, 9H), 0.10 – 0.03 (m, 6H)。MS (*m/z*): 394.30 [M+H]⁺。

【0389】 (2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(羥甲基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(35B)之合成：向**35A** (54.8 mmol)於THF (208 mL)中之溶液中添加2M硼氫化鋰(137 mmol)。將反應密封，加熱至60°C，並攪拌1小時。完成後，將反應小心地用水(50 mL)淬滅且用水(1000 mL)稀釋。將反應用1M HCl (137 mL)酸化並攪拌15分鐘。將反應轉移至分液漏斗並用DCM (300 mL)萃取3x。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，且濃縮以得到標題化合物**35B**。MS (*m/z*): 366.20 [M+H]⁺。

【0390】 (2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲醯基吡咯啉-1-羧酸苄酯(35C)之合成：向冷卻至-78°C之二甲基亞砷(51.5 mmol)於DCM (19 mL)的溶液中添加草醯氯(26.9 mmol)。將反應密封，冷卻至-78°C，並攪拌1小時。接著將**35B** (23.4 mmol)於DCM (19 mL)中之溶液添加至反應中。將反應密封，冷卻至-78°C，並攪拌15分鐘。完成後，使反應至室溫且用水(80 mL)稀釋。將反應轉移至分液漏斗並用DCM (80 mL)萃取3x。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，並濃縮，以產出標題化合物**35C**。MS (*m/z*): 364.20 [M+H]⁺。

【0391】 (2S,4R)-4-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-2-甲醯基-吡咯啉-1-羧酸苄酯(35D)之合成：向燒瓶中添加**35C** (8.3 mmol)、2-胺基乙酸三級丁酯(25 mmol)、乙酸(25 mmol)、硫酸鎂(25 mmol)、及MeOH (33 mL)。將反應密封並攪拌3小時。將反應冷卻至0°C，且將氰基硼氫化鈉(12.5 mmol)以一份添加至反應中。將反應密封，使其至室溫，並攪拌1小時。完成後，將反應用飽和

NaHCO₃ (150 mL)稀釋，且攪拌15分鐘。將反應轉移至分液漏斗並用DCM (80 mL)萃取3x。收集有機流份，以Na₂SO₄乾燥，濃縮，並用矽膠層析法純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以產出標題化合物**35D**。MS (*m/z*): 479.40 [M+H]⁺。

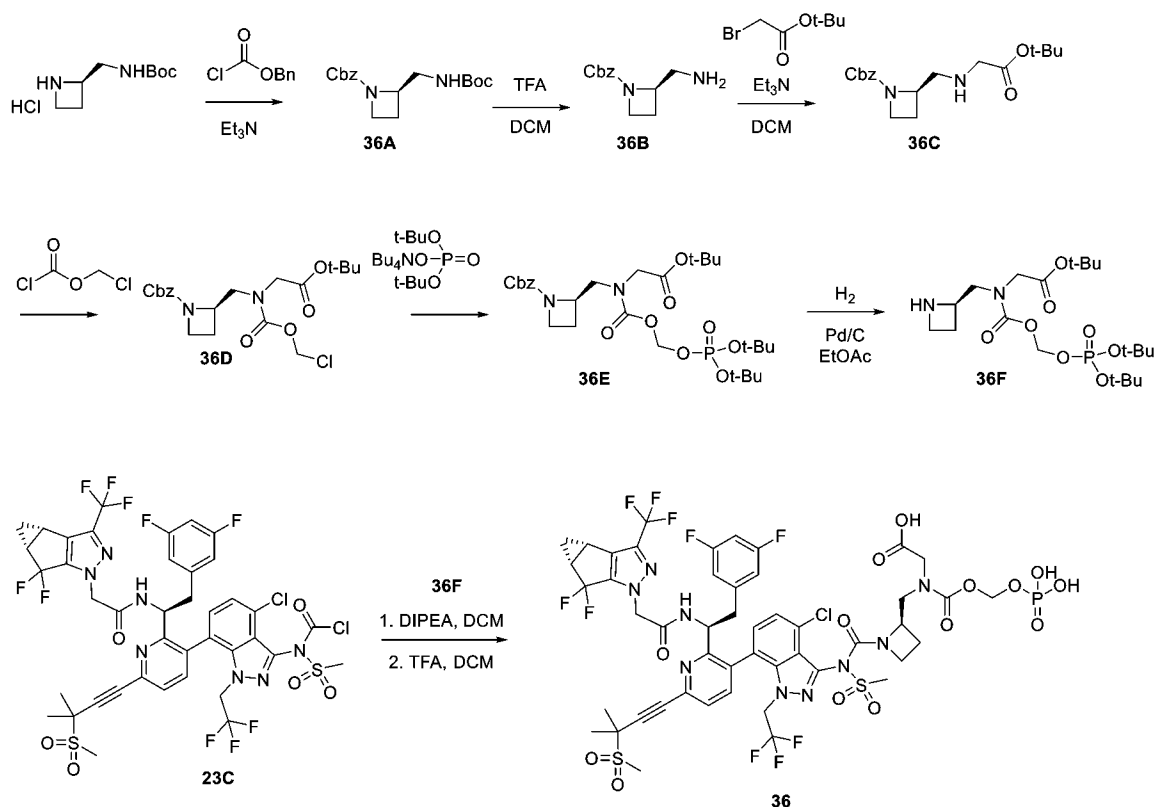
【0392】 (2S,4R)-2-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基)(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)胺基)甲基)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啉-1-羧酸苄酯(**35E**)之合成：根據用於合成實例**20**之**20E**所呈現的方法，利用**35D**代替**20C**來製備標題化合物。MS (*m/z*): 577.30 [M-3tBu+4H]⁺。

【0393】 N-(((2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啉-2-基)甲基)-N-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)甘胺酸三級丁酯(**35F**)之合成：向燒瓶中添加**35E** (7.4 mmol)、鈹碳(0.738 mmol)、乙酸(73.8 mmol)、及EtOAc (25 mL)。將反應密封，用氬氣吹掃15分鐘，用H₂吹掃，並在H₂下攪拌2小時。在完成後，將反應用氬氣吹掃15分鐘，用矽藻土545 (786 mg)及EtOAc (25 mL)稀釋，並過濾。將反應濃縮，以產出標題化合物**35F**。MS (*m/z*) 555.30 [M-tBu+2H]⁺。

【0394】 N-(((2S,4R)-1-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)-4-羥基吡咯啉-2-基)甲基)-N-(((磷醯氧基)甲氧基)羰基)甘胺酸(**35**)之合成：根據用於合成實例**23**之**23**所呈現的方法，利用**35F**代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz,

CD₃CN) δ 7.77 (dd), 7.67 (d), 7.29 – 7.20 (m), 6.77 (t), 6.44 (s, 1H), 6.23 (d), 5.65 – 5.42 (m), 4.89 – 4.61 (m), 4.05 (dd), 3.50 – 3.24 (m), 3.17 (d), 3.01 – 2.81 (m), 2.64 (s), 1.78 (d), 1.42 (q), 1.07 (s) . ¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃CN) δ -62.58, -71.76, -77.37, -81.80 (d), -104.64 (t), -112.01 . MS (*m/z*): 1322.30 [M+H]⁺ .

實例36.



【0395】 (R)-2-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)吡啶-1-羧酸苄酯(36A)之合成：

將溶解於二氯甲烷(60 mL)中之(R)-(吡啶-2-基甲基)胺基甲酸三級丁酯鹽酸鹽(8.98 mmol)冷卻至0°C，接著逐滴添加三乙胺(3.7 mL，3當量)，隨後用氯甲酸苄酯(2.5 mL，2當量)處理。將反應混合物溫熱至室溫並攪拌30 min。濃縮反應混合物。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中並用水洗滌。將有機層用鹽水洗

滌，以硫酸鈉乾燥，並過濾。濃縮濾液，且藉由管柱層析法純化殘餘物，以得到標題化合物**36A**。MS (m/z): 320.7 [M+H]⁺。

【0396】 (R)-2-(胺基甲基)吡啶-1-羧酸苄酯(**36B**)之合成：用三氟乙酸(9.9 mL, 17當量)處理溶解於二氯甲烷(50 mL)中之**36A** (7.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，接著濃縮，以得到粗產物**36B**。MS (m/z): 221.0 [M+H]⁺。

【0397】 (R)-2-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基)胺基)甲基)吡啶-1-羧酸苄酯(**36C**)之合成：透過逐滴添加三乙胺(3.6 mL, 3.1當量)處理溶解於二氯甲烷(60 mL)中之**36B** (8.17 mmol)。接著將反應混合物冷卻至0°C，且逐滴添加溴乙酸三級丁酯(1.5 mL, 1.2當量)。將反應在0°C下攪拌20 min，接著溫熱至室溫並攪拌2h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，且用飽和氯化銨溶液洗滌。將有機層用水並接著用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥。濃縮濾液且藉由管柱層析法純化，以得到標題化合物**36C**。MS (m/z): 335.0 [M+H]⁺。

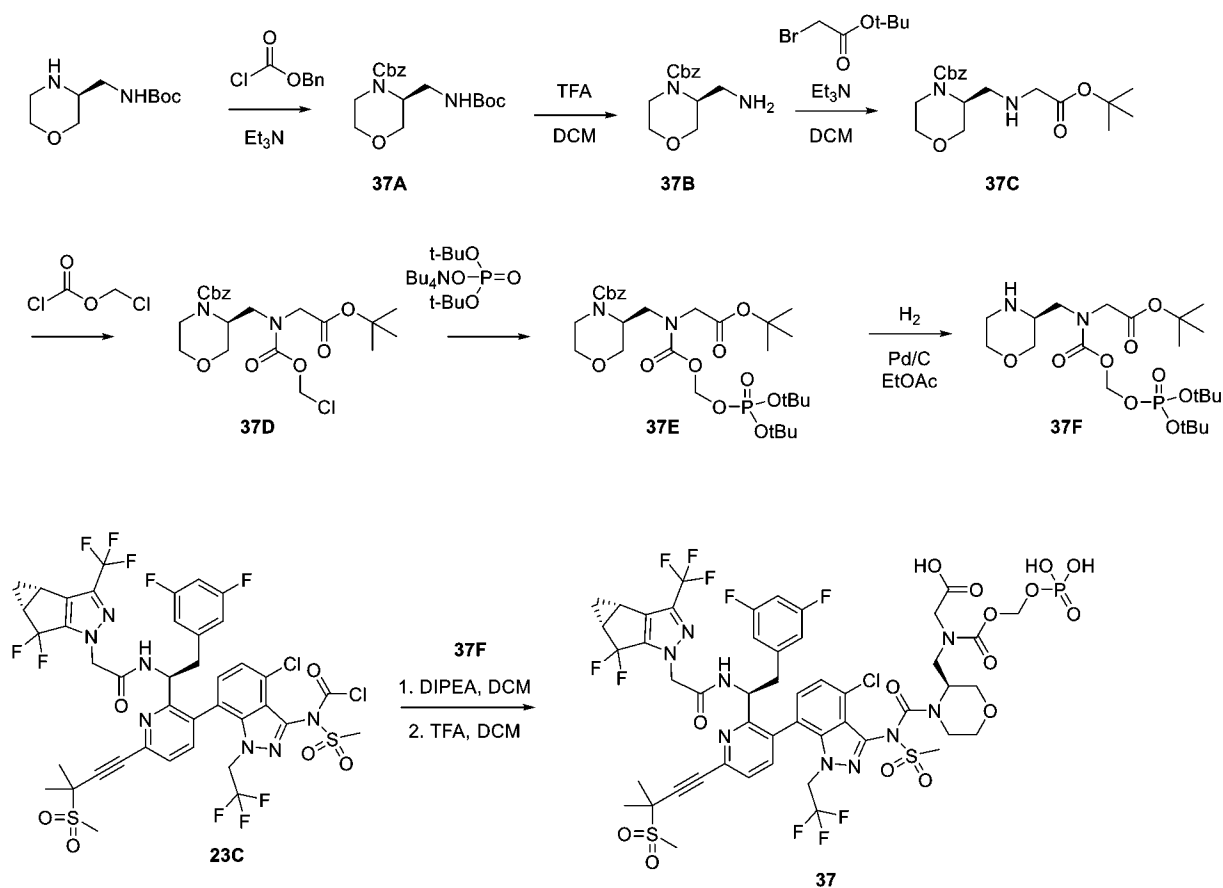
【0398】 (R)-2-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基)((氯甲氧基)羰基)胺基)甲基)吡啶-1-羧酸苄酯(**36D**)之合成：將溶解於二氯甲烷(10 mL)中之**36C** (1.7 mmol)冷卻至0°C，並逐滴添加三乙胺(500 μL, 2.1當量)，隨後逐滴添加氯甲酸氯甲酯(220 μL, 1.4當量)處理。將反應溫熱至室溫且攪拌90 min。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，且用飽和氯化銨溶液洗滌。將有機層用水並接著用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥。濃縮濾液以得到標題化合物**36D**。MS (m/z): 426.8 [M+H]⁺。

【0399】 (R)-2-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基) (((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)胺基)甲基)吡啶-1-羧酸苄酯(36E)之合成：用磷酸二-三級丁酯四正丁基銨鹽 (1.7當量) 處理溶解於二甲氧基乙烷(3 mL)中之**36D** (1.1 mmol)。將反應混合物在70°C下加熱90 min。冷卻至室溫後，將反應混合物用水及鹽水洗滌。將有機層以硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液且藉由管柱層析法純化，以得到標題化合物**36E**。MS (*m/z*): 600.7 [M+H]⁺。

【0400】 (R)-N-(吡啶-2-基甲基)-N-(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)甘胺酸三級丁酯(36F)之合成：用10% Pd/C (49 mg, 0.1當量) 處理溶解於乙醇(5 mL)中之**36E** (0.45 mmol)。在氫氣下攪拌2h之前，將反應容器抽空且用氫氣回填3次。過濾反應混合物且用乙醇洗滌。濃縮濾液以得到標題化合物**36F**。MS (*m/z*): 467.0 [M+H]⁺。

【0401】 N-(((R)-1-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)吡啶-2-基)甲基)-N-(((磷醯氧基)甲氧基)羰基)甘胺酸(36)之合成：根據用於合成實例23之**23**所呈現的方法，利用**36F**代替**23B**來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (d), 8.02 – 7.72 (m), 7.53 (d), 7.17 – 6.91 (m), 6.52 (s), 6.31 (s), 5.54 – 5.34 (m), 5.02 – 4.63 (m), 4.47 (d), 3.47 (s), 2.89 (s), 2.57 (d), 2.03 (d), 1.54 – 1.28 (m), 1.01 (s)。MS (*m/z*) 1291.9 [M+H]⁺。

實例37.



【0402】 (S)-3-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)咪啉-4-羧酸苄酯(37A)之合成：根據用於合成實例36之36A所呈現的方法，利用(S)-((咪啉-3-基甲基)胺基)甲酸三級丁酯代替(R)-((吡啶-2-基甲基)胺基)甲酸三級丁酯鹽酸鹽來製備標題化合物。MS (m/z): 350.7 [M+H]⁺。

【0403】 (S)-3-((胺基甲基)咪啉-4-羧酸苄酯(37B)之合成：根據用於合成實例36之36B所呈現的方法，利用37A代替36A來製備標題化合物。MS (m/z): 251.0 [M+H]⁺。

【0404】 (S)-3-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基)胺基)甲基)咪啉-4-羧酸苄酯(37C)之合成：根據用於合成實例36之36C所呈現的方法，利用37B代替36B來製備標題化合物。MS (m/z): 365.0 [M+H]⁺。

【0405】 (S)-3-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基)(氯甲氧基)羰基)胺基)甲基)咪啉-4-羧酸苄酯(37D)之合成：根據用於合成實例36之36D所呈現的方法，利用37C代替36C來製備標題化合物。MS (m/z): 457.0 [M+H]⁺。

【0406】 (S)-3-(((2-(三級丁氧基)-2-側氧乙基)(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)胺基)甲基)咪啉-4-羧酸苄酯(37E)之合成：根據用於合成實例36之36E所呈現的方法，利用37D代替36D來製備標題化合物。MS (m/z): 630.8 [M+H]⁺。

【0407】 (S)-N-((((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲氧基)羰基)-N-(咪啉-3-基)甲基)甘胺酸三級丁酯(37F)之合成：根據用於合成實例36之36F所呈現的方法，利用37E代替36E來製備標題化合物。MS (m/z): 497.1 [M+H]⁺。

【0408】 N-(((S)-4-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲基磺醯基)胺甲醯基)咪啉-3-基)甲基)-N-(((磷醯氧基)甲氧基)羰基)甘胺酸(37)之合成：根據用於合成實例23之23所呈現的方法，利用37F代替23B來製備標題化合物之阻轉異構物混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (d), 7.95 – 7.76 (m), 7.44 (s), 7.07 – 6.97 (m), 6.90 (d), 6.45 – 6.32 (m), 5.54 – 5.31 (m), 4.96 (d), 4.73 (d), 4.54 (d), 4.18 – 3.79 (m), 3.42 (d), 2.92 (m), 2.68 – 2.58 (m), 1.75 (s), 1.41 (m), 0.99 (s)。MS (m/z) 1322.1 [M+H]⁺。

生物檢定

1.在模擬腸液中之溶解度

【0409】 對於溶解度檢定，將大約1至10 mg的所測試之化合物添加至1.7 mL聚丙烯離心管中。接著將足夠體積的禁食狀態模擬腸液(FaSSIF)或進食狀態模擬腸液(FeSSIF)添加至各管中，以達到大約1至20 mg/mL之最終濃度。

FaSSIF及FeSSIF係根據製造商說明（目錄號FFF02，Biorelevant, London, UK）製備。首先將樣本渦旋大約10秒以將固體懸浮於溶液中，並立即置於設定為25 °C及1400 rpm之台式小瓶混合器中。在預定的培養時間之後，將樣本自小瓶混合器中移除並以15,000 g離心。接著將上清液之樣本在UPLC小瓶中稀釋並儲存在-20°C下直到分析。在取樣之後，將管渦旋大約10秒以將任何固體再懸浮，並在25°C及1400 rpm下返回至小瓶混合器，直到下一預定時間點。在研究完成時，將樣本自冷凍器中移除，平衡至環境溫度，並藉由逆相UPLC分析，以判定在各時間點之上清液中化合物之濃度。結果係呈現於下表1之第二欄中。

2.動力學溶解度分析（CLND：總化學發光氮判定）

【0410】 各個所測試之化合物的DMSO儲備液之動力學溶解度：藉由使用Hamilton Starlet液體處理，將3 µL的DMSO儲備液與297 µL的適當介質（0.1N HCL（Alfa Aesar部件號35644-K2）及1X PBS緩衝液(pH 7.4)）在具有0.45 µM聚碳酸酯濾膜之Millipore溶解度過濾盤中組合，單例(singleton)製備各個所測試之化合物的10 µM DMSO儲備溶液之100倍稀釋液。最終DMSO濃度係1.0%且最大理論化合物濃度係100 µM（假設儲備液濃度為10 mM）。將過濾盤密封。在環境溫度（21.7至23.8°C）下培養24小時後，將樣本真空過濾，且在96孔聚丙烯盤中收集濾液以進行分析。將收集盤密封以進行分析。

【0411】 將濾液注入氦偵測器中以在Analiza之Automated Discovery Workstation上進行定量。結果係以 μM 記述。

【0412】 使用跨越0.08至4500 $\mu\text{g/ml}$ 氦之儀器動態範圍的標準品，校準偵測器之等莫耳氦反應。對於此校準曲線定量濾液。所計算之溶解度值針對DMSO中所存在之背景氦及用於製備樣本之介質進行校正。下表1之第三欄中所呈現之溶解度結果假定樣本不含含有氦之雜質且在檢定條件下係穩定的。

【0413】 1X PBS緩衝液(pH 7.4)係藉由將50 mL的磷酸鹽緩衝鹽水溶液10X PBS (Fisher Bioreagent部件號BP399-500) 添加至大約450 mL HPLC級 H_2O 中來製備。接著將溶液之體積調整至500 mL，總稀釋因數係1:10且最終PBS濃度係1X。測量最終溶液之pH且發現係7.4。

3.口服生體可用率PK樣本

【0414】 所測試之化合物之口服劑量（懸浮液及溶液媒劑）係經由胃管灌食在大鼠(Sprague Dawley)及狗（米格魯犬(Beagle)）中投予。經由頸靜脈將連續血液樣本收集至具有2 mM敵敵畏(dichlorvos)（最終濃度）之預冷卻 K_2EDTA 中達至多168h。在收集之30分鐘內，將全血藉由離心（3000 rpm，在5C下10分鐘）處理成血漿。

【0415】 在注射至Sciex API 5500 LC/MS/MS系統上進行分析之前，藉由用乙腈直接沉澱蛋白質並用水進一步稀釋來分析血漿樣本。未知血漿樣本濃度係使用所測試之化合物之標準範圍5至10,000 nM及中間物5之標準範圍1至10,000 nM校準。

【0416】 AUC係計算為自0 h至無限的血漿濃度對時間曲線下面積。

【0417】 藉由比較經由口服給藥之血漿濃度對經由IV給藥（靜脈內）之血漿濃度來計算生體可用率(%F)。% F = [(PO AUCinf • IV劑量)/(IV AUCinf • PO劑量)] • 100，且係記述於下表1之第四欄及第五欄中。所測試之化合物之血漿樣本濃度低於定量極限且因此未記述於表1中。表1之第四欄及第五欄中之記述值係基於觀察到的**中間物5**在血漿中之暴露。

【0418】 懸浮液媒劑係0.5%羥丙基甲基纖維素（高黏度）及99.5%水，最終pH為2.0。所使用之溶液媒劑係1) 5%乙醇、20%丙二醇、及75%水；及2) 30% 10 mM HCl、5%乙醇、45%聚乙二醇300、及20%丙二醇。

表1.

化合物	FaSSIF/FeSSIF 溶解度 ^a (µg/mL)	pH 2 / pH 7 溶解度(µM)	狗 F% (溶液)	狗 F% (懸浮液)
中間物 5	4.0 / 4.2	0.11 / 0.32	24 ^b 、16 ^c	8
1	---	39 / 1	---	---
2	---	17 / 1	---	---
4	---	1 / 1	---	---
5	---	34 / 1	---	---
6	---	15 / 9	---	---
7	---	70 / 1	---	---
8	---	<1 / 1	---	---
9	17 / 83	9 / 2	---	---
11	401 / 355	1 / 61	28 ^b	---
12	2100 / 740	1 / 71	40 ^b	---
13	9 / ND	1 / 15	---	---
14	9 / ND	1 / 8	---	---
15	253 / 38	1 / 1	---	---
16	21 / 6	1 / 44	---	---
17	---	3 / 3	---	---
18	42 / 21	1 / 8	---	---

化合物	FaSSiF/FeSSiF 溶解度 ^a (µg/mL)	pH 2 / pH 7 溶解度(µM)	狗 F% (溶液)	狗 F% (懸浮液)
19	816 / 487	2 / 75	---	---
21	1109 / 1418	1 / 100	---	13
22	618 / 534	1 / 100	---	---
23	377 / 139	2 / 17	---	---
24	75 / 21	1 / 100	---	---
25	---	1 / 19	---	---
27	512 / 221	2 / 68	---	---
29	802 / 536	1 / 98	7 ^b	---
31	---	61 / 14	---	---
32	478 / 306	1 / 100	---	---
33	5018 / 5946	1 / 100	---	---
34	861 / 1708	1 / 100	---	12
36	>7400 / >5930	1 / 100	---	---
37	6204 / >8370	2 / 100	---	18

a. FeSSiF = 進食狀態模擬腸液；FaSSiF = 禁食狀態模擬腸液。b. 媒劑係30% 10 mM HCl、5% 乙醇、45% 聚乙二醇300、及20% 丙二醇。

c. 媒劑係5% 乙醇、20% 丙二醇、及75% 水。

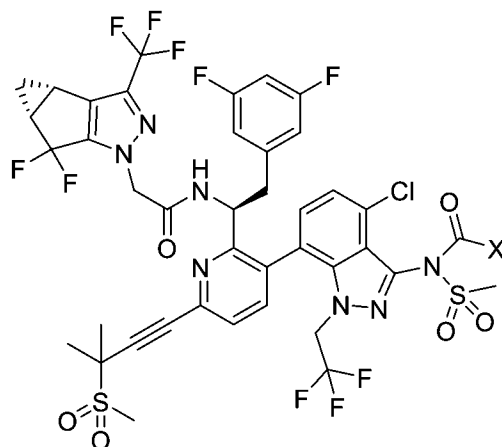
【0419】 所有參考文獻（包括出版物、專利、及專利文件）皆以引用方式併入本文中，如同以引用方式個別併入。本揭露提供對各種實施例及技術的參考。然而，應理解的是，在保持在本揭露之精神及範疇內的同時，可進行許多變化及修改。本說明書係在理解其被視為所請標的之示例下做出的，且不意欲將隨附申請專利範圍限制於所說明之具體實施例。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式I之化合物，



式I

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、或8至10員稠合雙環雜芳基，其中該C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基、及8至10員稠合雙環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個R¹基團取代；

各R¹獨立地係-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、C₁₋₆烷基、或4至7員單環雜環基，

其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、及R^c之基團取代；

各 R^a 獨立地係 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-OP(O)(OH)_2$ ；

各 R^b 獨立地係 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-S(O)_2NR^3R^3$ 、或 $-S(O)_2OR^3$ ；

各 R^c 獨立地係 $-OR^2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)C(O)OR^2$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-N^+R^3R^3R^{3a}$ 、 $-NR^3C(O)R^2$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^2$ 、 $-NR^3C(O)C(O)OR^2$ 、或 $-NR^3S(O)_2R^2$ ；

各 R^2 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基可選地經1至3個獨立地選自CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、及 R^e 之基團取代；

各 R^{2a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^3 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、 R^e 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代；

各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^d 獨立地係 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^4R^4$ 、 $-C(O)C(O)OR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^4$ 、或 $-S(O)_2OR^4$ ；

各 R^e 獨立地係 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 $-N^+R^4R^4R^{4a}$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、 $-NR^4C(O)C(O)OR^4$ 、或 $-NR^4S(O)_2R^4$ ；

各 R^4 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自OH、CN、鹵素、 $-COOH$ 、及 R^a 之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O、及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O、及S之環雜原子；
且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。

【請求項2】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、或5至6員單環雜芳基，其中該C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、及5至6員單環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個R¹基團取代；

各R¹獨立地係-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、C₁₋₆烷基、或4至7員單環雜環基，

其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、-SR²、及=NR^{2a}之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、及R^c之基團取代；

各R^a獨立地係-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

各R^b獨立地係-C(O)R²、-C(O)OR²、-C(O)NR³R³、-C(O)C(O)OR²、-S(O)₂R²、-S(O)₂NR³R³、或-S(O)₂OR³；

各R^c獨立地係-OR²、-OC(O)R²、-OC(O)C(O)OR²、-NR³R³、-N⁺R³R³R^{3a}、-NR³C(O)R²、-NR³C(O)NR³R³、-NR³C(O)OR²、-NR³C(O)C(O)OR²、或-NR³S(O)₂R²；

各R²獨立地係H或C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、及R^a之基團取代；

各 R^{2a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^3 獨立地係H、 $-C(O)OR^4$ 、或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代；

各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^4 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、 $-COOH$ 、及 R^a 之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O、及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O、及S之環雜原子；

且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。

【請求項3】如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係 C_{3-7} 單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、或5至6員單環雜芳基，其中該 C_{3-7} 單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、及5至6員單環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個 R^1 基團取代；

各 R^1 獨立地係-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)C(O)OR^2$ 、 R^a 、 C_{1-6} 烷基、或4至7員單環雜環基，

其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^2$ 、 R^a 、 $-SR^2$ 、及 $=NR^{2a}$ 之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、及R^a之基團取代；

各R^a獨立地係-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

各R²獨立地係H或C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、及R^a之基團取代；

各R^{2a}獨立地係H或C₁₋₃烷基；

各R³獨立地係H、-C(O)OR⁴、或C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OR⁴、-NR⁴R⁴、R^a、及=NR^{3a}之基團取代；

各R^{3a}獨立地係H或C₁₋₃烷基；

各R⁴獨立地係H或C₁₋₃烷基，其中該C₁₋₃烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、-COOH、及R^a之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O、及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O、及S之環雜原子；

且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O、及S之環雜原子。

【請求項4】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，其中X係C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基係可選地經1至2個R¹基團取代。

【請求項5】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，其中X係4至7員單環雜環基，其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至2個R¹基團取代。

【請求項6】如請求項1至3及5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、或咪啉基，其各者係可選地經1至2個R¹基團取代。

【請求項7】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，其中X係苯基，其中該苯基係可選地經1至2個R¹基團取代。

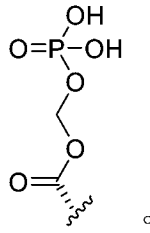
【請求項8】如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係5至6員單環雜芳基，其中該5至6員單環雜芳基係可選地經1至2個R¹基團取代。

【請求項9】如請求項1至3及8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係吡啶基，其中該吡啶基係可選地經1至2個R¹基團取代。

【請求項10】如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係可選地經1個R¹基團取代。

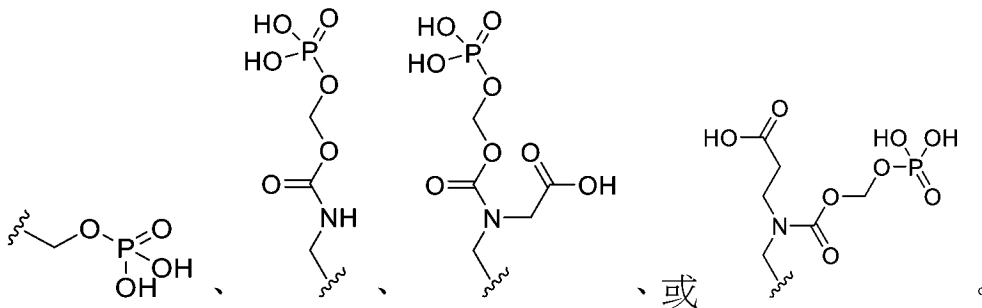
【請求項11】在如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中一個R¹係-OH、-NH₂、-C(O)OR²、-NR³R³、或-NR³C(O)C(O)OR²。

【請求項12】在如請求項1至10及11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中一個R¹係-C(O)OH、-NH(=NH)NH₂、-NHC(O)C(O)OH、或



【請求項13】如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中一個 R^1 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH、-NR³R³、-NR³C(O)OR²、R^a、-SR²、及=NH之基團取代。

【請求項14】如請求項1至10及13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中一個 R^1 係甲基、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-CH₂SH、-C(=NH)NH₂、



【請求項15】如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中一個 R^1 係5至6員單環雜環基，其中該5至6員單環雜環基係可選地經1至2個獨立地選自-OH、-C(O)OH、及R^a之基團取代。

【請求項16】如請求項1至10及15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中一個 R^1 係哌啶基。

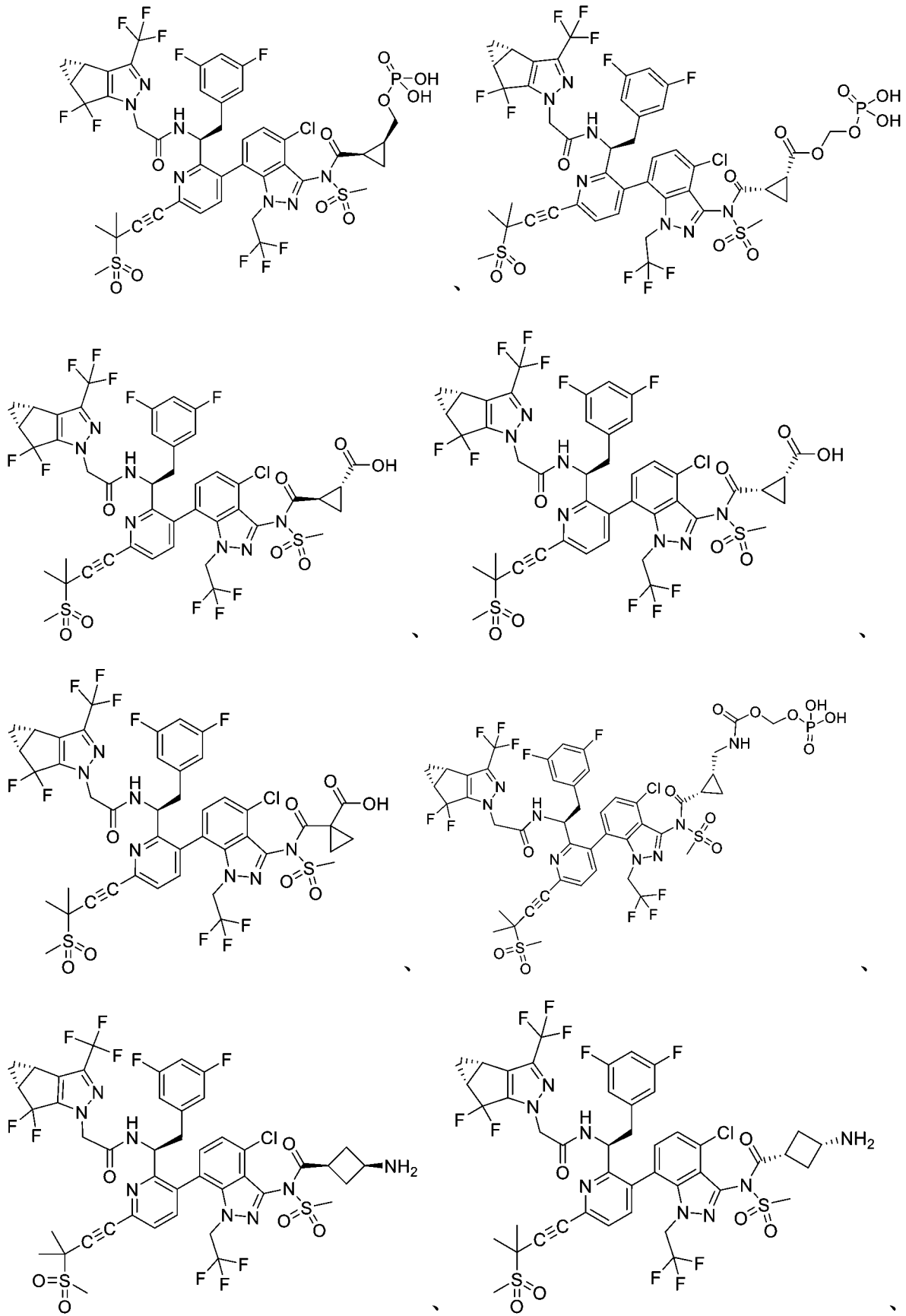
【請求項17】如請求項1至11及13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至2個獨立地選自 $-C(O)OH$ 及 R^a 之基團取代。

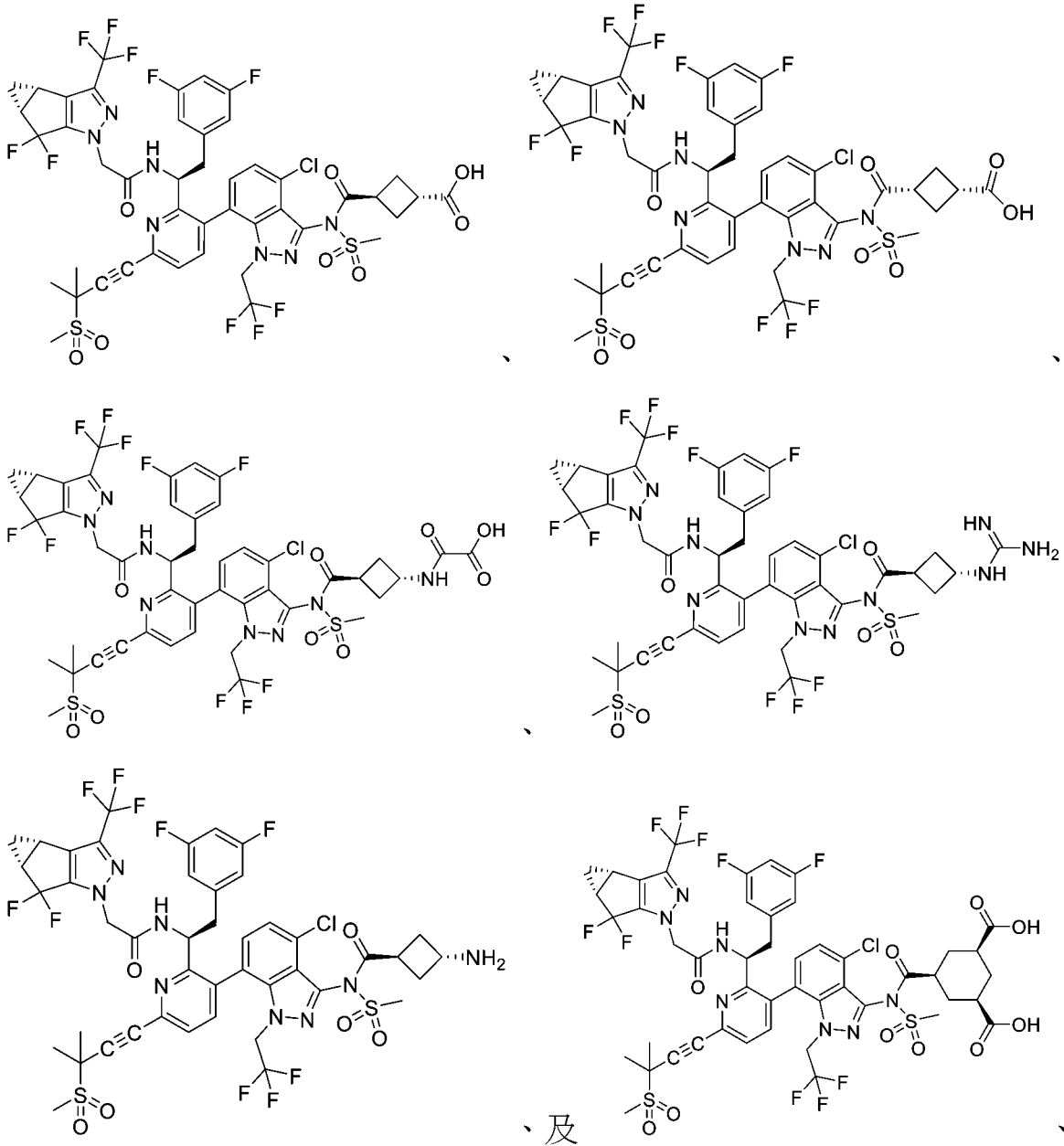
【請求項18】如請求項1至11及13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地係H、 $-C(O)OR^4$ 、或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經一個選自 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 、及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。

【請求項19】如請求項1至11及18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{3a} 係H。

【請求項20】如請求項1至11及18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至2個獨立地選自 $-C(O)OH$ 及 R^a 之基團取代。

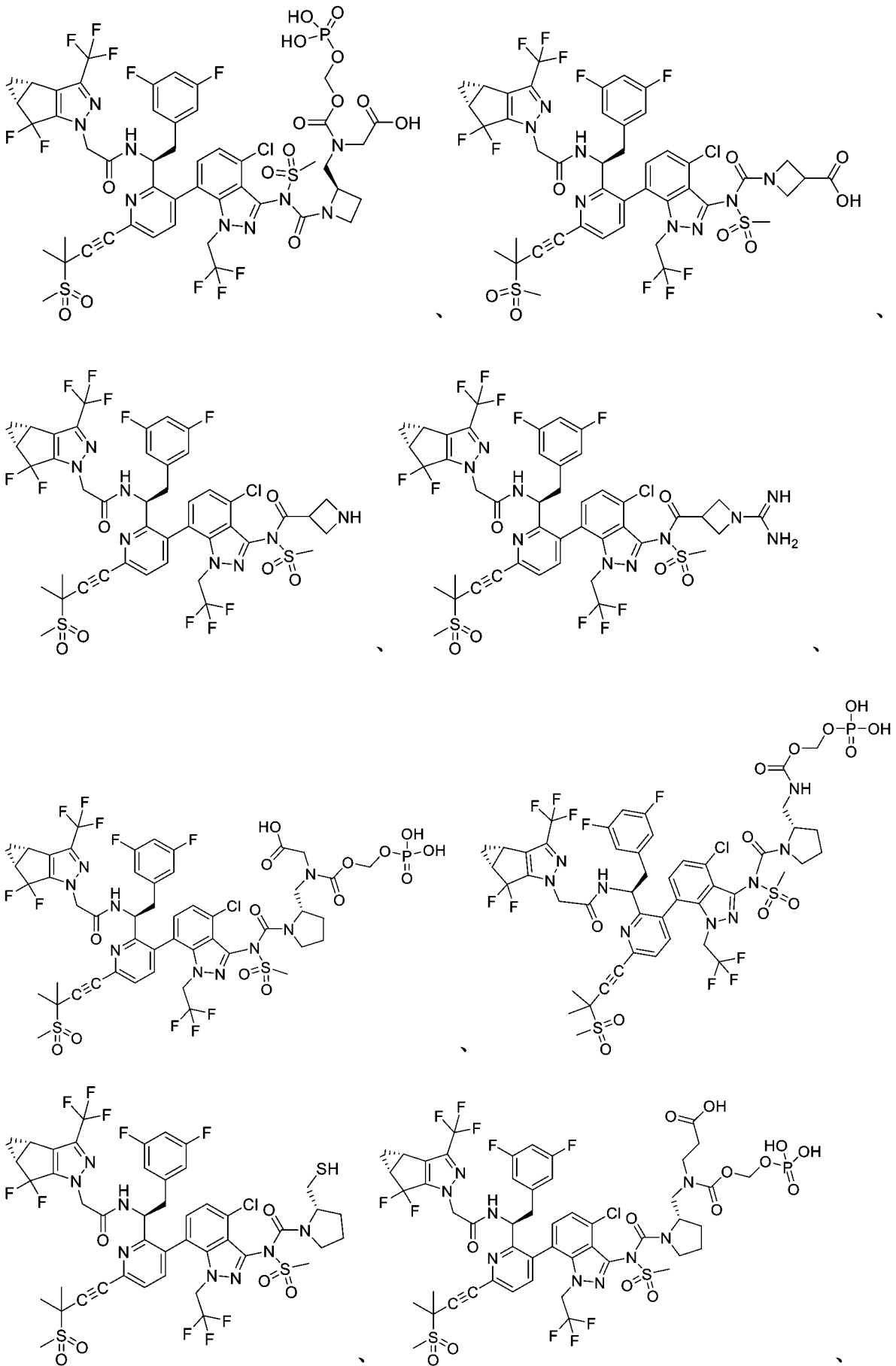
【請求項21】一種化合物，其係選自由下列所組成之群組：

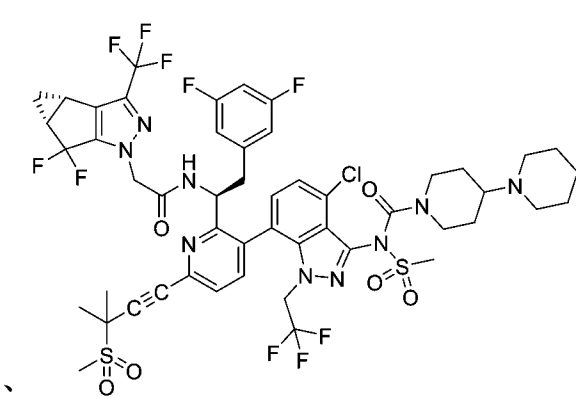
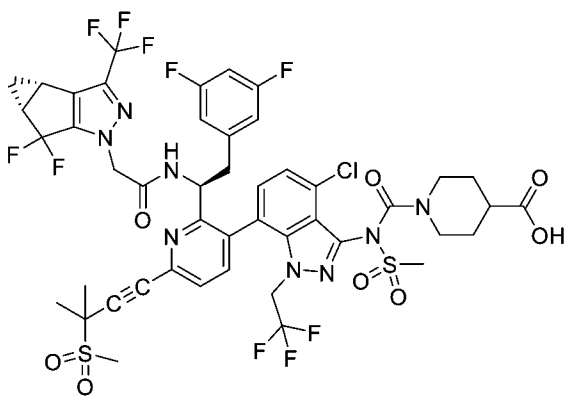
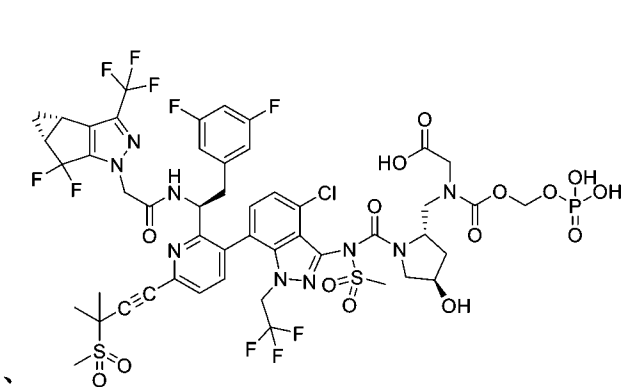
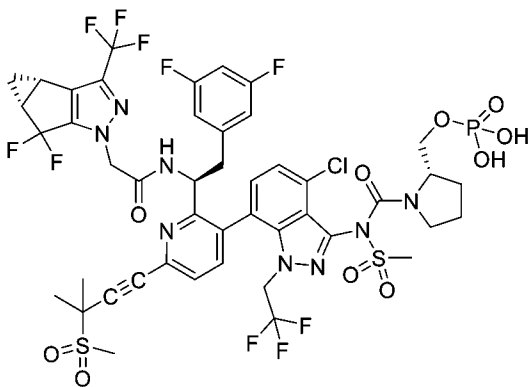
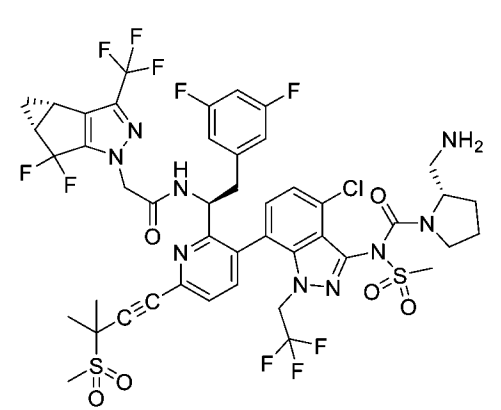
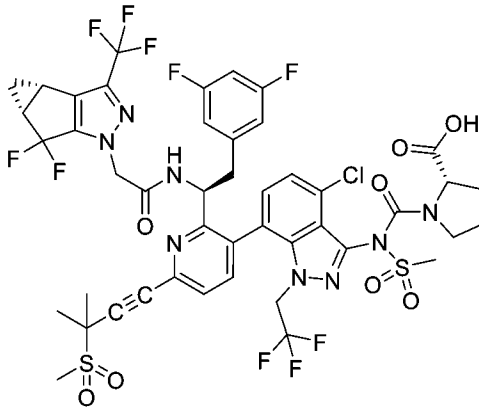
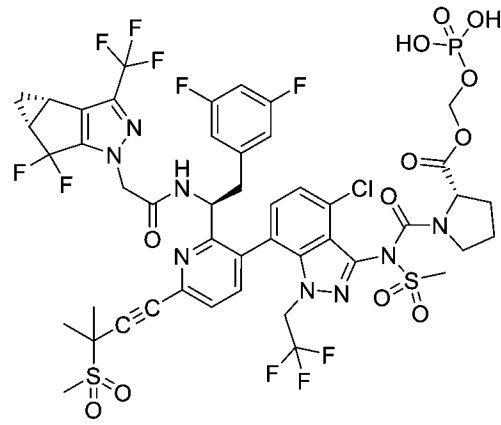
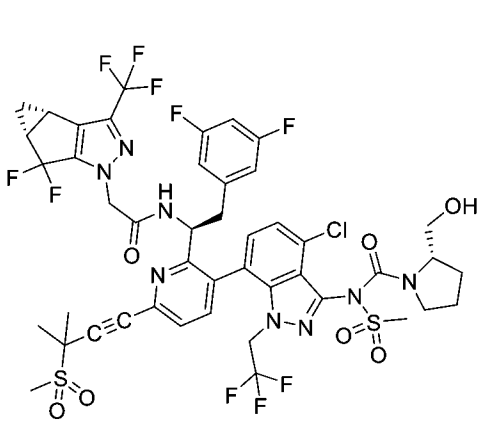


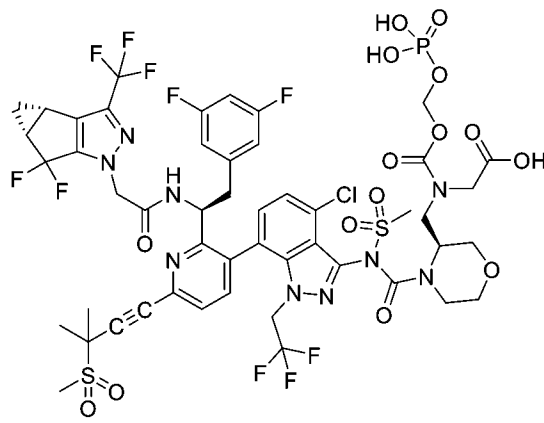
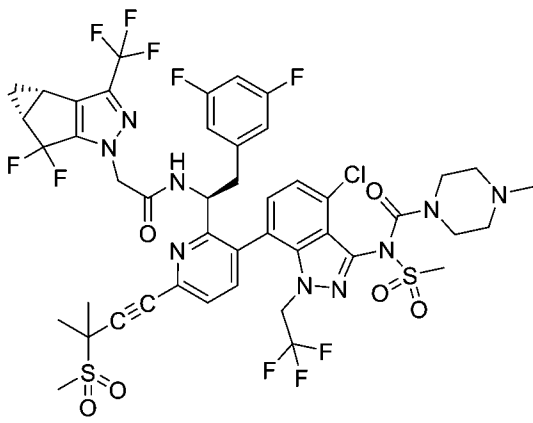


或其醫藥上可接受之鹽。

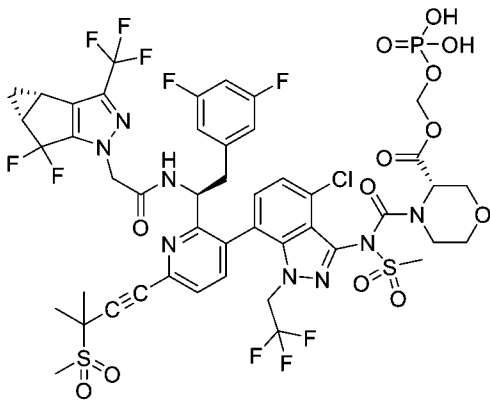
【請求項22】一種化合物，其係選自由下列所組成之群組：





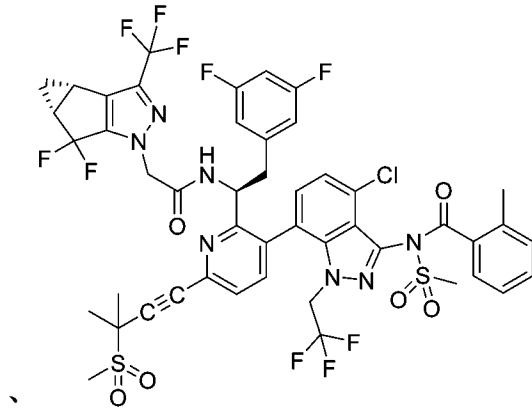
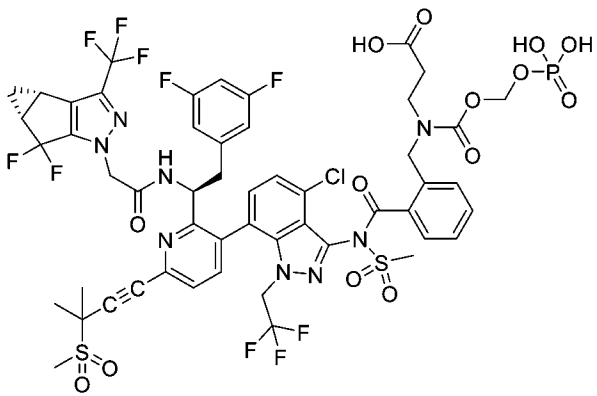
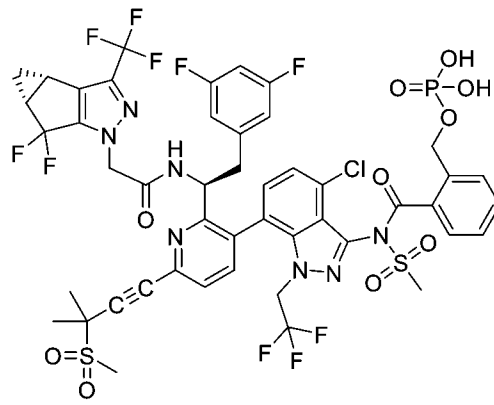
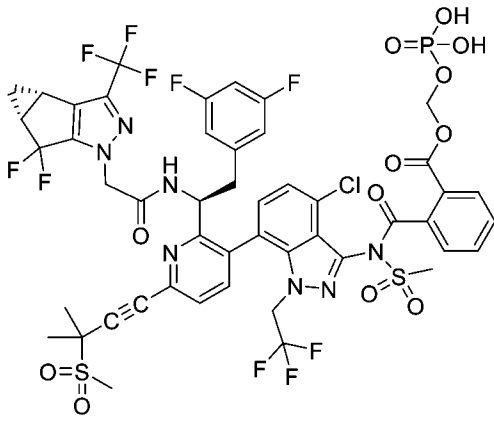


、及

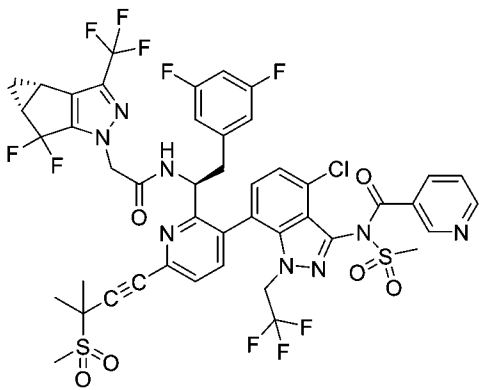


或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項23】一種化合物，其係選自由下列所組成之群組：

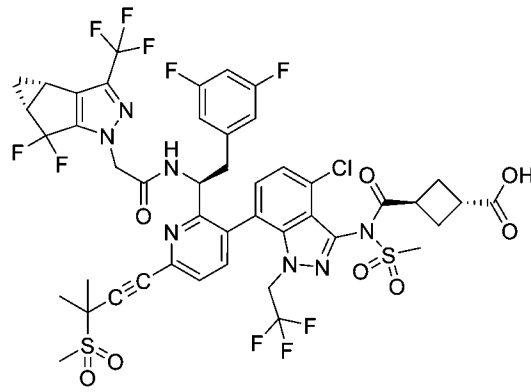


、及



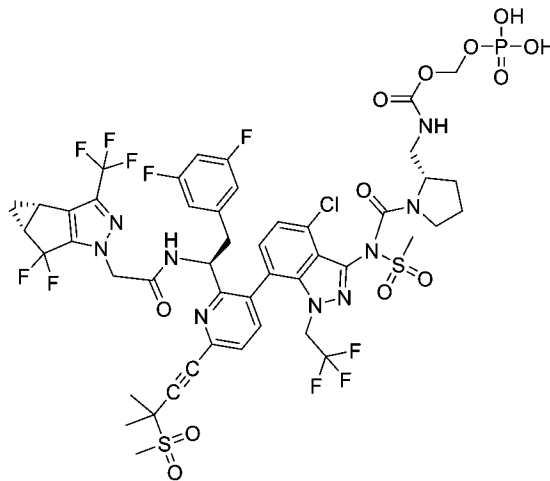
或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項24】一種化合物，其係



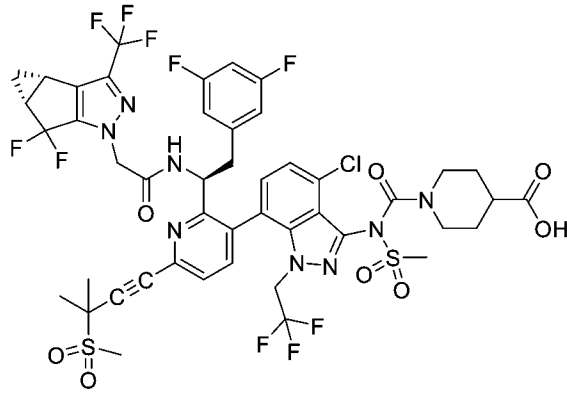
或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項25】一種化合物，其係



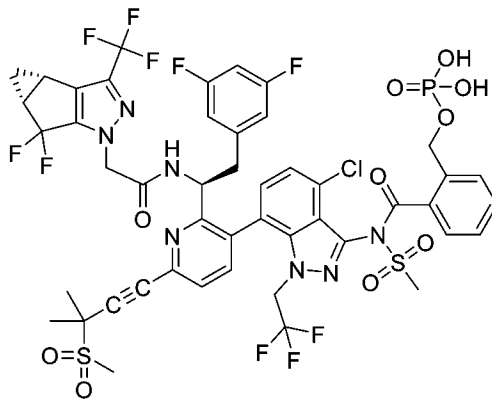
或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項26】一種化合物，其係



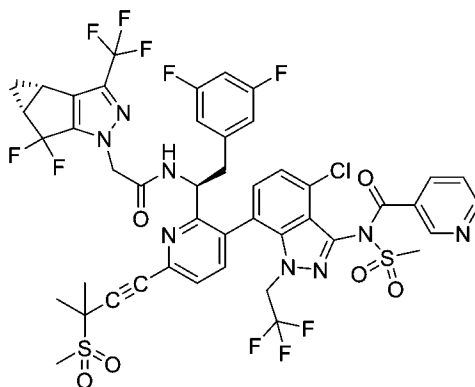
或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項27】一種化合物，其係



或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項28】一種化合物，其係



或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項29】一種醫藥組成物，其包含治療有效量的如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項30】如請求項29之醫藥組成物，其進一步包含一、二、三、或四種額外治療劑。

【請求項31】如請求項30之醫藥組成物，其中該等額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢(homing)核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體(antibody-like)」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑

制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白(retrocyclin)調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素(grabbing nonintegrin) 1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物(reverse transcriptase priming complex)抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醯蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

【請求項32】如請求項30至31中任一項之醫藥組成物，其中該等額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【請求項33】如請求項30至32中任一項之醫藥組成物，其中該等額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋(dolutegravir)、卡博特韋(cabotegravir)、地瑞那韋(darunavir)、比替拉韋(bictegravir)、艾法韋林

(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)、硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項34】 一種治療或預防有需要之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法，其包含向該患者投予治療有效量的如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項29至33中任一項之醫藥組成物。

【請求項35】 一種治療經歷大量治療之患者(heavily treatment-experienced patient)之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法，該方法包含向該患者投予治療有效量的如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項29至33中任一項之醫藥組成物。

【請求項36】 如請求項34至35中任一項之方法，其中該方法進一步包含投予治療有效量的一、二、三、或四種額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項37】 如請求項36之方法，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7(NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法

(諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞)、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醯蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

【請求項38】如請求項36至37中任一項之方法，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療

HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【請求項39】如請求項36至38中任一項之方法，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項40】如請求項34至39中任一項之方法，其中該患者係人類。

【請求項41】一種治療有效量的如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項29至33中任一項之醫藥組成物，其係用於療法中。

【請求項42】如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項29至33中任一項之醫藥組成物，其係用於治療或預防有需要之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法中，該方法包含向該患者投予治療有效量的該化合物或其醫藥上可接受之鹽、或該醫藥組成物。

【請求項43】如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項29至33中任一項之醫藥組成物，其係用於治療經歷大量治療之患者之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法中，該方法包含向該患者投予治療有效量的該化合物或其醫藥上可接受之鹽、或該醫藥組成物。

【請求項44】如請求項42至43中任一項之用途，其中該方法進一步包含投予治療有效量的一、二、三、或四種額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項45】如請求項44之用途，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制

劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

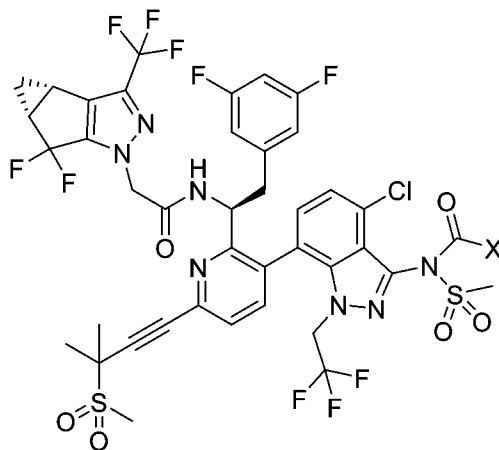
【請求項46】 如請求項44至45中任一項之用途，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【請求項47】 如請求項44至46中任一項之用途，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡啶酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項48】 如請求項42至47中任一項之用途，其中該患者係人類。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



式I

其中

X係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基或8至10員稠合雙環雜芳基，其中該C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基、萘基、5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個R¹基團取代；

各R¹獨立地係-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、C₁₋₆烷基或4至7員單環雜環基，

其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、-SR²及=NR^{2a}之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b及R^c之基團取代；

各R^a獨立地係-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

各 R^b 獨立地係 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-S(O)_2NR^3R^3$ 或 $-S(O)_2OR^3$ ；

各 R^c 獨立地係 $-OR^2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)C(O)OR^2$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-N^+R^3R^3R^{3a}$ 、 $-NR^3C(O)R^2$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^2$ 、 $-NR^3C(O)C(O)OR^2$ 或 $-NR^3S(O)_2R^2$ ；

各 R^2 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、 R^a 、 R^d 及 R^e 之基團取代；

各 R^{2a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^3 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、 R^a 、 R^d 、 R^e 及 $=NR^{3a}$ 之基團取代；

各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^d 獨立地係 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^4R^4$ 、 $-C(O)C(O)OR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^4$ 或 $-S(O)_2OR^4$ ；

各 R^e 獨立地係 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 $-N^+R^4R^4R^{4a}$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、 $-NR^4C(O)C(O)OR^4$ 或 $-NR^4S(O)_2R^4$ ；

各 R^4 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、 $-COOH$ 及 R^a 之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子；且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【請求項2】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基或5至6員單環雜芳基，其中該C₃₋₇單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基及5至6員單環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個R¹基團取代；

各R¹獨立地係-CN、鹵素、R^a、R^b、R^c、C₁₋₆烷基或4至7員單環雜環基，

其中該C₁₋₆烷基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、R^a、R^b、

R^c、-SR²及=NR^{2a}之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自-CN、鹵素、

R^a、R^b及R^c之基團取代；

各R^a獨立地係-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

各R^b獨立地係-C(O)R²、-C(O)OR²、-C(O)NR³R³、-C(O)C(O)OR²、-

S(O)₂R²、-S(O)₂NR³R³或-S(O)₂OR³；

各R^c獨立地係-OR²、-OC(O)R²、-OC(O)C(O)OR²、-NR³R³、-N⁺R³R³R^{3a}、-

NR³C(O)R²、-NR³C(O)NR³R³、-NR³C(O)OR²、-NR³C(O)C(O)OR²或-

NR³S(O)₂R²；

各R²獨立地係H或C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基可選地經1至3個獨立地選自-

OH、-CN、鹵素、-C(O)OH及R^a之基團取代；

各R^{2a}獨立地係H或C₁₋₃烷基；

各 R^3 獨立地係H、 $-C(O)OR^4$ 或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自 $-OH$ 、 $-CN$ 、鹵素、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 及 $=NR^{3a}$ 之基團取代；

各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^4 獨立地係H或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自 $-OH$ 、 CN 、鹵素、 $-COOH$ 及 R^a 之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子；且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【請求項3】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係 C_{3-7} 單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基或5至6員單環雜芳基，其中該 C_{3-7} 單環環烷基、4至7員單環雜環基、苯基及5至6員單環雜芳基各自獨立地可選地經1至3個 R^1 基團取代；

各 R^1 獨立地係 $-OH$ 、 $-CN$ 、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)C(O)OR^2$ 、 R^a 、 C_{1-6} 烷基或4至7員單環雜環基，

其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自 $-OH$ 、 $-CN$ 、鹵素、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^2$ 、 R^a 、 $-SR^2$ 及 $=NR^{2a}$ 之基團取代，

其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至3個獨立地選自 $-OH$ 、 $-CN$ 、鹵素、 $-C(O)OH$ 及 R^a 之基團取代；

各 R^a 獨立地係 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-OP(O)(OH)_2$ ；

各 R^2 獨立地係H或 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OH及 R^a 之基團取代；

各 R^{2a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^3 獨立地係H、-C(O)OR⁴或 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、-C(O)OR⁴、-NR⁴R⁴、 R^a 及=NR^{3a}之基團取代；

各 R^{3a} 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^4 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、CN、鹵素、-COOH及 R^a 之基團取代；

其中各4員單環雜環基具有1個選自N、O及S之環雜原子；

其中各5至7員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子；且

其中各5至6員單環雜芳基及8至10員稠合雙環雜芳基獨立地具有1至4個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【請求項4】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係 C_{3-7} 單環環烷基，其中該 C_{3-7} 單環環烷基係可選地經1至2個 R^1 基團取代。

【請求項5】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係4至7員單環雜環基，其中該4至7員單環雜環基係可選地經1至2個 R^1 基團取代。

【請求項6】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係苯基，其中該苯基係可選地經1至2個 R^1 基團取代。

【請求項7】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係5至6員單環雜芳基，其中該5至6員單環雜芳基係可選地經1至2個 R^1 基團取代。

【請求項8】在如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中一個 R^1 係-OH、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-NR^3R^3$ 或 $-NR^3C(O)C(O)OR^2$ 。

【請求項9】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中一個 R^1 係 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基係可選地經1至3個獨立地選自-OH、-CN、鹵素、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^2$ 、 R^a 、 $-SR^2$ 及 $=NH$ 之基團取代。

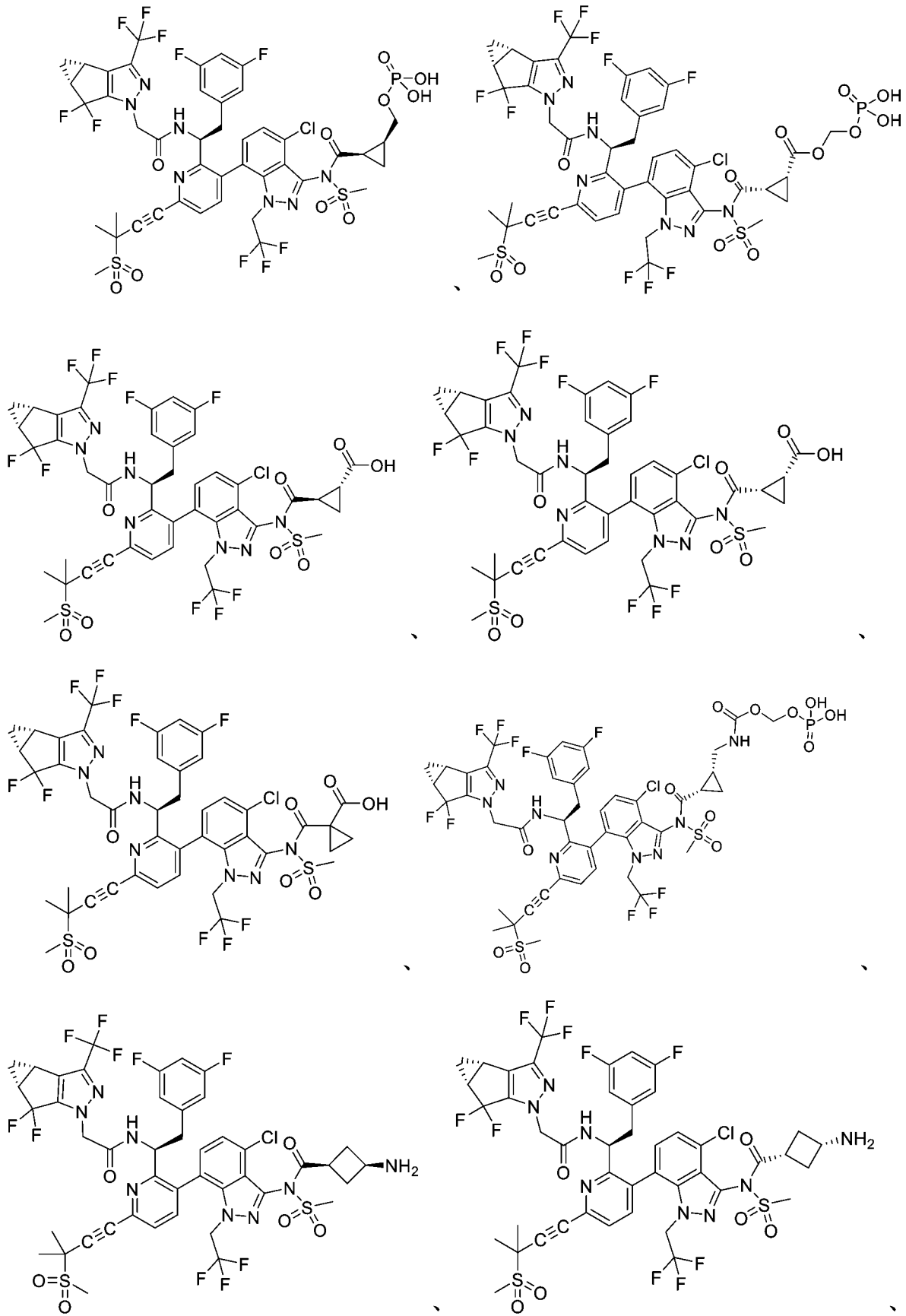
【請求項10】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中一個 R^1 係5至6員單環雜環基，其中該5至6員單環雜環基係可選地經1至2個獨立地選自-OH、 $-C(O)OH$ 及 R^a 之基團取代。

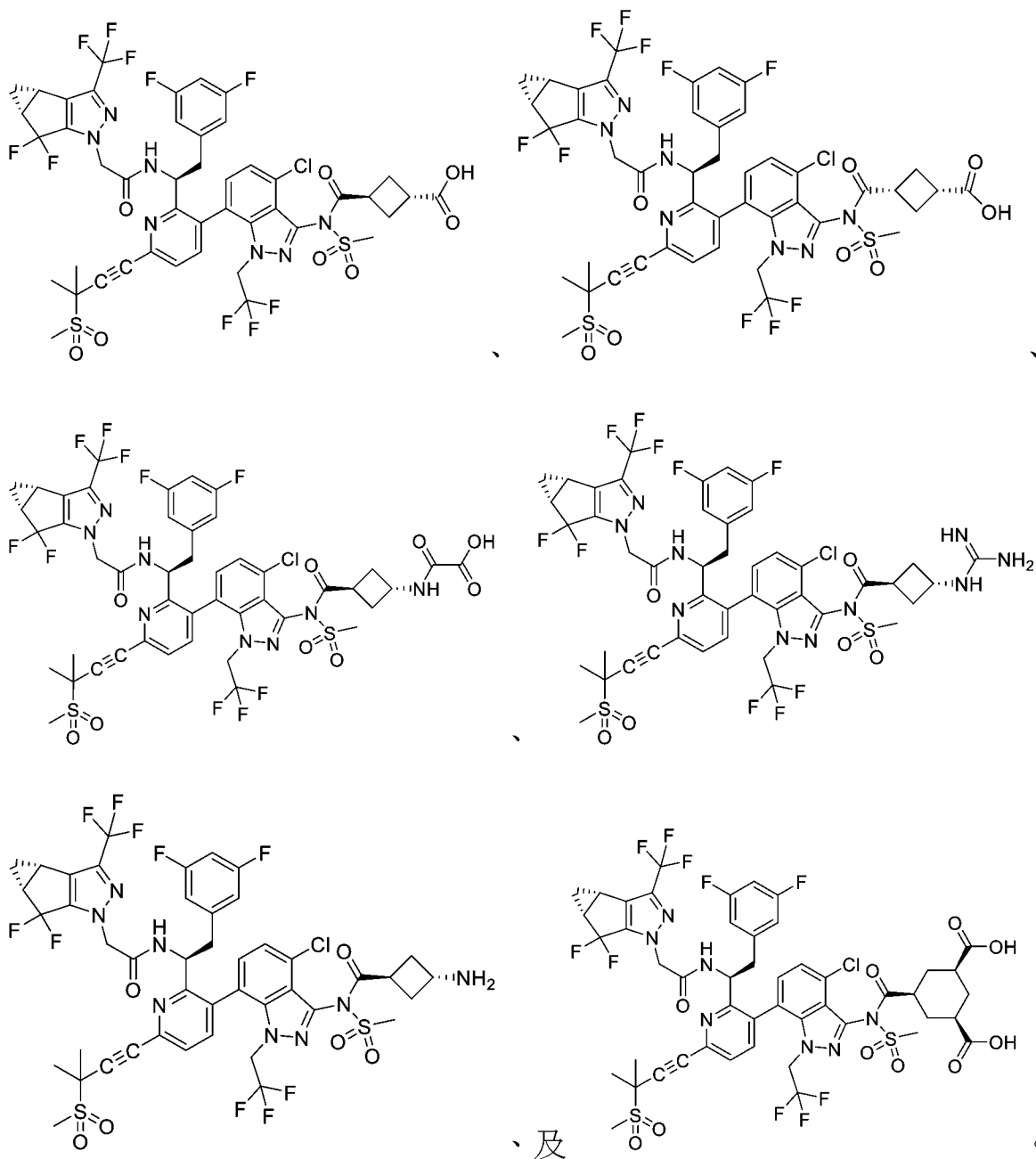
【請求項11】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至2個獨立地選自 $-C(O)OH$ 及 R^a 之基團取代。

【請求項12】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地係H、 $-C(O)OR^4$ 、或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經一個選自-OH、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^4R^4$ 、 R^a 及 $=NR^{3a}$ 之基團取代。

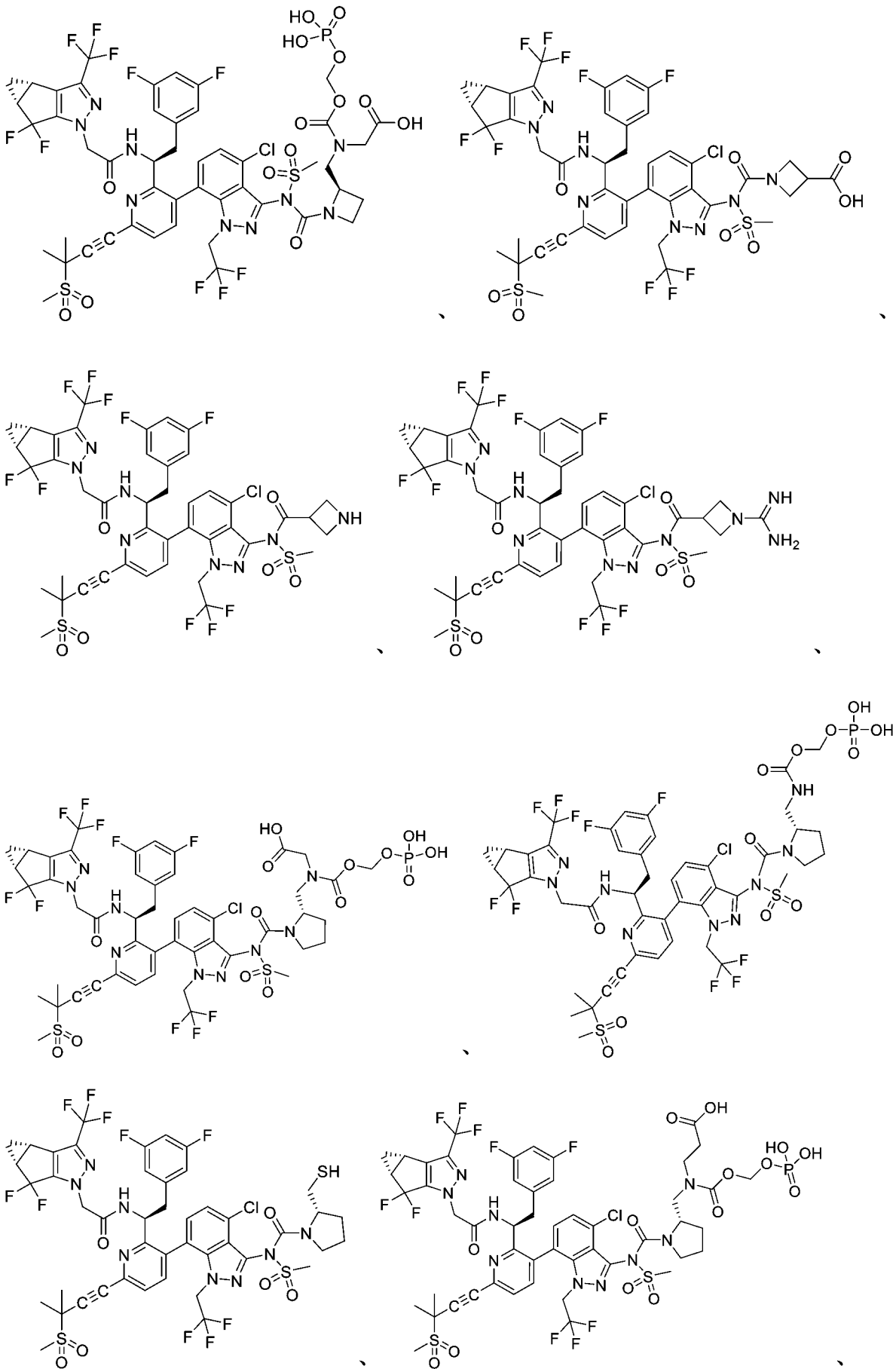
【請求項13】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地係H或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係可選地經1至2個獨立地選自 $-C(O)OH$ 及 R^a 之基團取代。

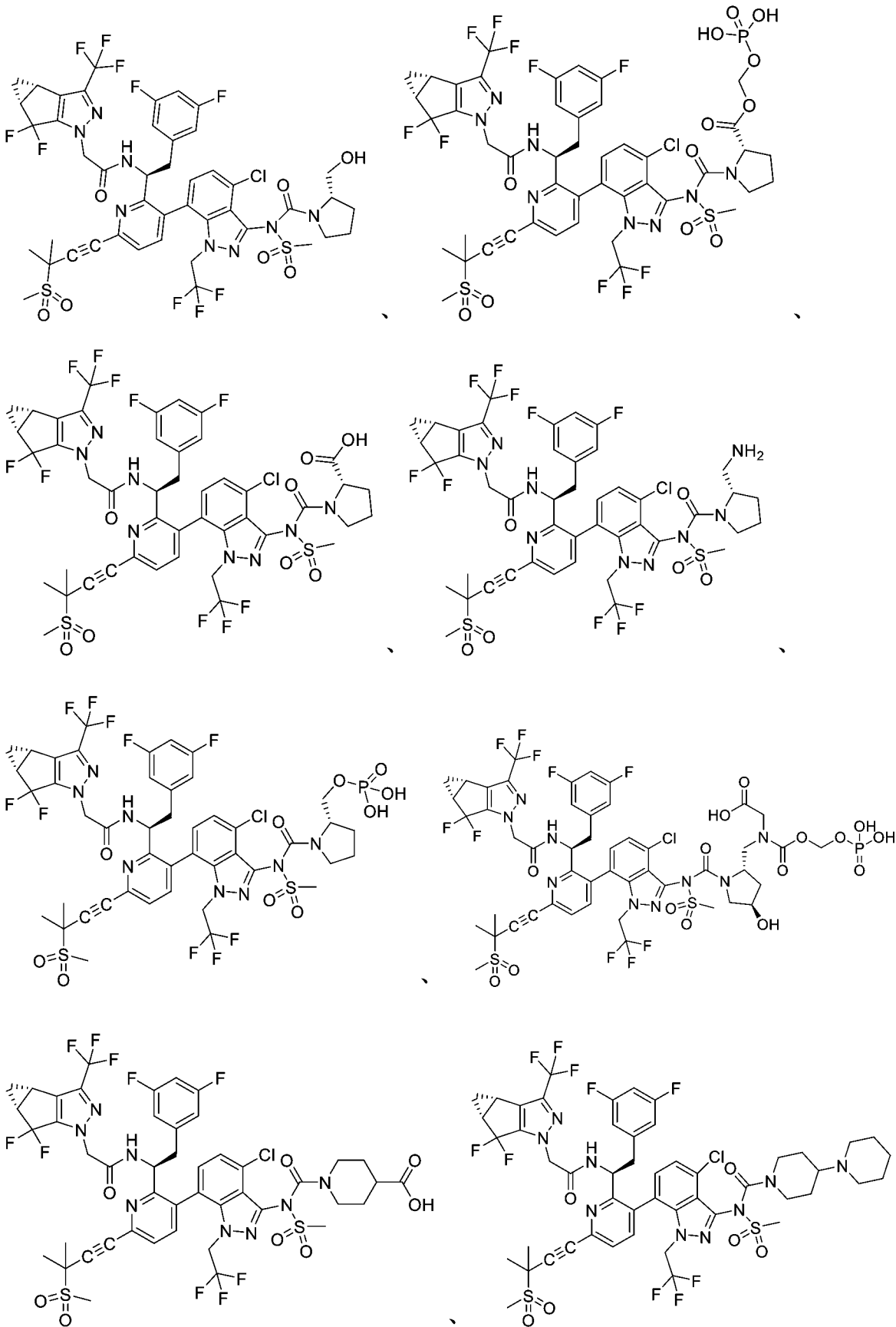
【請求項14】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

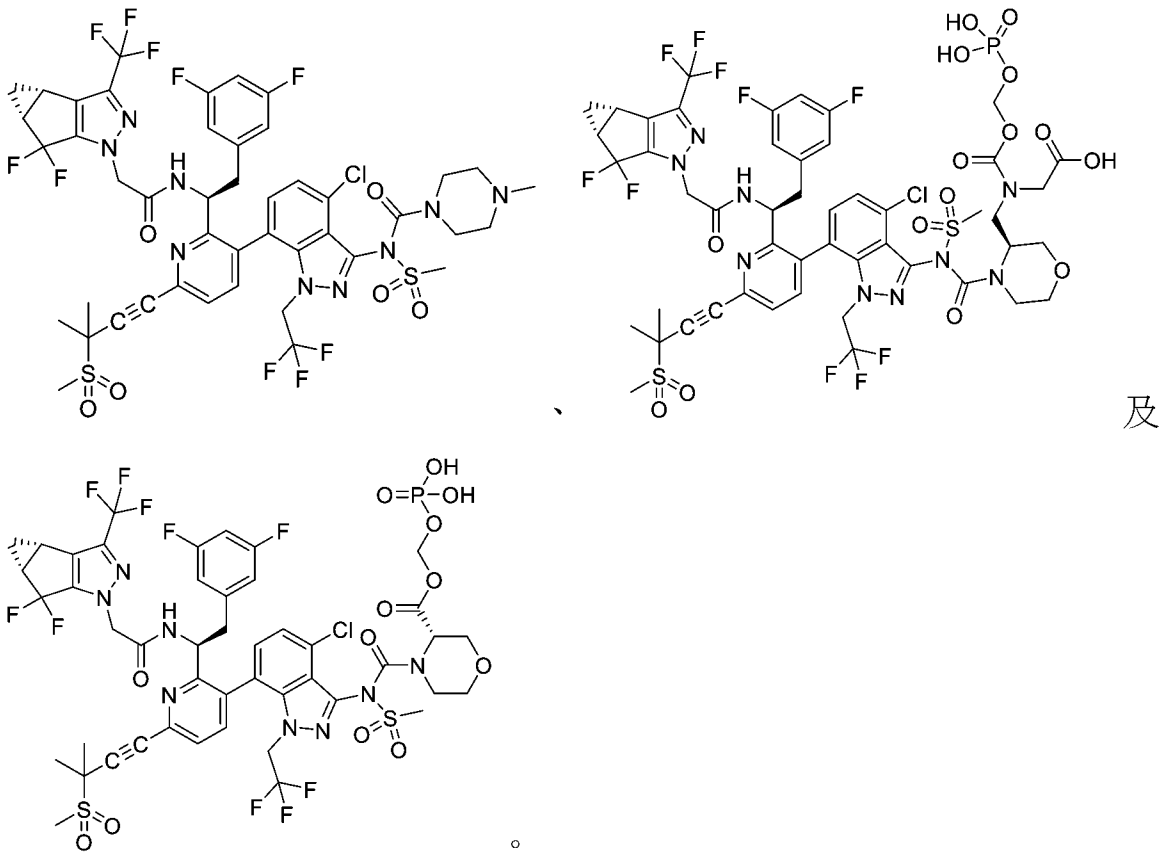




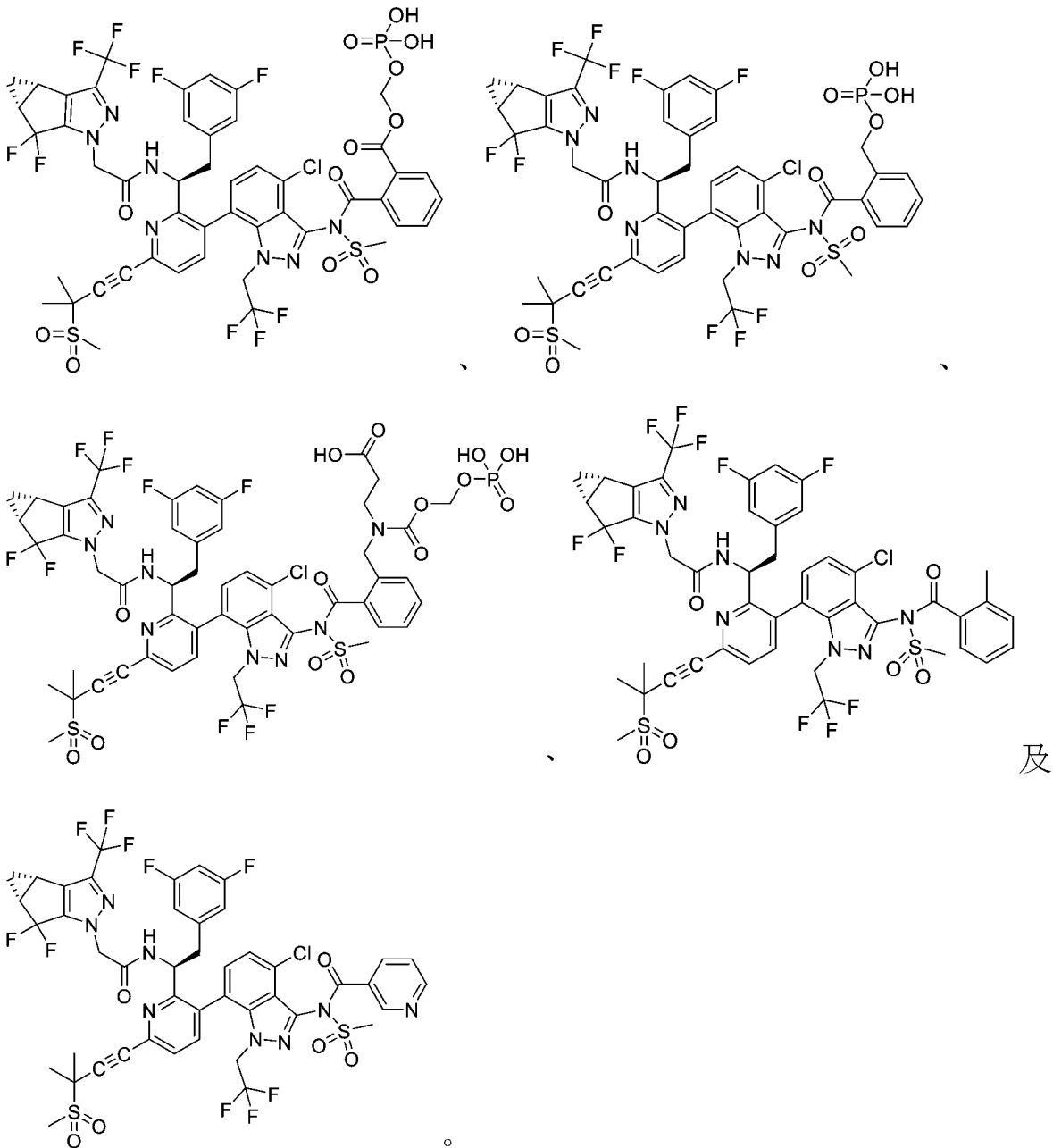
【請求項15】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：







【請求項16】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：



【請求項17】一種醫藥組成物，其包含治療有效量的如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項18】如請求項17之醫藥組成物，其進一步包含一、二、三或四種額外治療劑。

【請求項19】一種如請求項1至16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或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之藥物。

【請求項20】一種如請求項1至16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經歷大量治療之患者(heavily treatment-experienced patient)之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之藥物。

【請求項21】如請求項19至20中任一項之用途，其中該方法藥物一步包含一、二、三或四種額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽或係與一、二、三或四種額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽併用。

【請求項22】如請求項21之用途，其中該一、二、三或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質

雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗及抗HIV肽或其任何組合。