



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201105663 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：099115572

(51)Int. Cl. :  
*C07D417/02 (2006.01)*  
*C07D401/04 (2006.01)*  
*A61K31/5383 (2006.01)*  
*A61K31/437 (2006.01)*  
*A61K31/506 (2006.01)*

(30)優先權：2009/05/15 美國 61/178,551  
2009/12/11 美國 61/285,766

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GMBH (DE)  
德國

(72)發明人：尤雅金 克里斯汀 YOAKIM, CHRISTIANE (CA)；貝利 莫瑞 D BAILEY,  
MURRAY D. (CA)；畢洛迪奧 弗藍可斯 BILODEAU, FRANCOIS (CA)；卡森  
瑞貝卡 CARSON, REBEKAH (CA)；費德 李 FADER, LEE (CA)；卡瓦 史蒂  
芬 KAWAI, STEPHEN (CA)；拉帕藍特 史帝夫 LAPLANTE, STEVEN (CA)；莫  
瑞 賽巴斯丁 MORIN, SEBASTIEN (CA)；希莫紐 布魯諾 SIMONEAU, BRUNO  
(CA)；塞普納特 賽門 SURPRENANT, SIMON (CA)；西碧兒 卡爾 THIBEAULT,  
CARL (CA)；特珊崔羅斯 優拉 S TSANTRIZOS, YOULA S. (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 214 頁

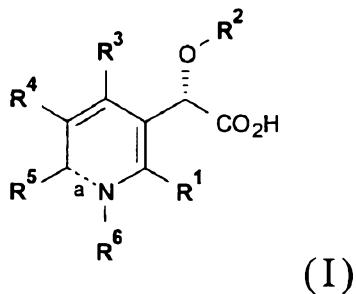
(54)名稱

人類免疫不足病毒複製之抑制劑

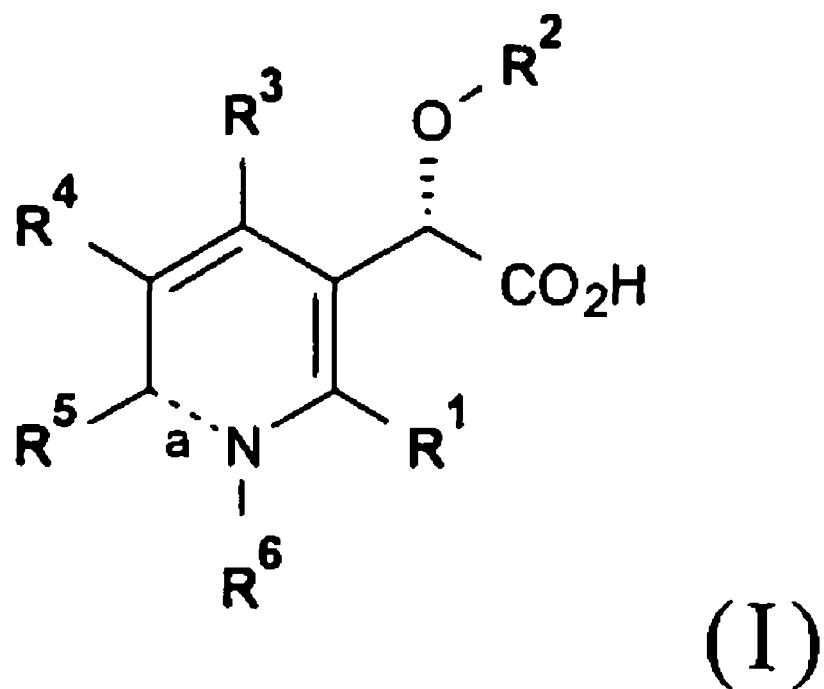
INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS REPLICATION

(57)摘要

本發明係關於適用作 HIV 複製抑制劑之式 I 化合物：



其中 a、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 於本文中定義。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201105663 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：099115572

(51)Int. Cl. :  
*C07D417/02 (2006.01)*  
*C07D401/04 (2006.01)*  
*A61K31/5383 (2006.01)*  
*A61K31/437 (2006.01)*  
*A61K31/506 (2006.01)*

(30)優先權：2009/05/15 美國 61/178,551  
2009/12/11 美國 61/285,766

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)  
德國

(72)發明人：尤雅金 克里斯汀 YOAKIM, CHRISTIANE (CA)；貝利 莫瑞 D BAILEY, MURRAY D. (CA)；畢洛迪奧 弗藍可斯 BILODEAU, FRANCOIS (CA)；卡森 瑞貝卡 CARSON, REBEKAH (CA)；費德 李 FADER, LEE (CA)；卡瓦 史蒂芬 KAWAI, STEPHEN (CA)；拉帕藍特 史帝夫 LAPLANTE, STEVEN (CA)；莫瑞 賽巴斯丁 MORIN, SEBASTIEN (CA)；希莫紐 布魯諾 SIMONEAU, BRUNO (CA)；塞普納特 賽門 SURPRENANT, SIMON (CA)；西碧兒 卡爾 THIBEAULT, CARL (CA)；特珊崔羅斯 優拉 S TSANTRIZOS, YOULA S. (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 214 頁

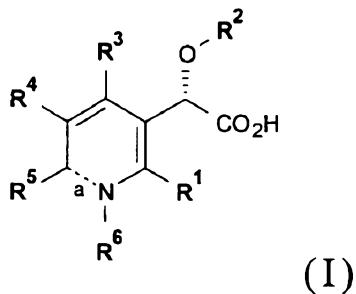
(54)名稱

人類免疫不足病毒複製之抑制劑

INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS REPLICATION

(57)摘要

本發明係關於適用作 HIV 複製抑制劑之式 I 化合物：



其中 a、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 於本文中定義。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於治療人類免疫不足病毒(HIV)感染之化合物、組合物及方法。特定言之，本發明提供新穎HIV整合酶抑制劑、含有該等化合物之醫藥組合物及使用此等化合物來減少HIV複製及用於治療HIV感染的方法。

本申請案主張2009年5月15日申請之美國第61/178551號及2009年12月11申請之美國第61/285766號的權益，該等申請案係以引用的方式併入本文中。

### 【先前技術】

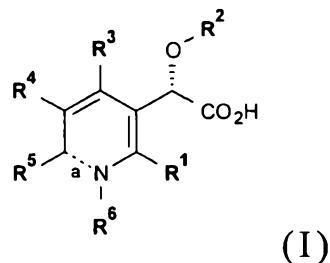
後天性免疫不足症候群(AIDS)係由人類免疫不足病毒(HIV)，尤其HIV-1病毒株引起。大部分現今已經批准之HIV感染療法以病毒逆轉錄酶及蛋白酶為目標。亦存在兩種以HIV進入為目標之已批准藥物及一種以整合酶為目標之已批准藥物。在逆轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑類別中，HIV對現有藥物的耐藥性是個問題。因此，重要的是發現及研發新型抗逆轉錄病毒化合物。

國際專利申請案WO 2007/131350及美國公開專利申請案US 2006/0106070描述了具有對抗HIV複製之活性的化合物。

### 【發明內容】

本發明提供對HIV複製具有抑制活性的一系列新穎化合物。因此，本發明化合物可用於抑制HIV整合酶之活性，且可用於減少HIV複製。

本發明之一個態樣提供一種式I化合物及式(I)化合物之外消旋體、對映異構體或非對映異構體：



其中

$R^1$ 為( $C_{1-6}$ )烷基、( $C_{2-6}$ )烯基或( $C_{3-6}$ )環烷基，其中該( $C_{1-6}$ )烷基視情況經- $O(C_{1-6})$ 烷基或- $S(C_{1-6})$ 烷基取代；

$R^2$ 為( $C_{1-8}$ )烷基或( $C_{3-8}$ )環烷基，其中該( $C_{3-8}$ )環烷基視情況經( $C_{1-6}$ )烷基取代；

$R^3$ 為芳基，其中該芳基視情況稠合至一或多個環，其中至少一個環為雜環，以形成雜多環，且其中該芳基或雜多環視情況經1至4個各自獨立地選自( $C_{1-6}$ )烷基、鹵基及- $O(C_{1-6})$ 烷基之取代基取代；

$R^4$ 為( $C_{1-6}$ )烷基、- $CN$ 、鹵基、( $C_{1-6}$ )鹵烷基、( $C_{3-5}$ )環烷基，或- $O(C_{1-6})$ 烷基；且

$a$ 為雙鍵， $R^6$ 不存在，且 $R^5$ 為 $R^{51}$ 或- $(C_{1-3})$ 烷基- $R^{51}$ ；或

$a$ 為單鍵，且 $R^5$ 與 $R^6$ 聯接，與其所鍵結之原子一起形成視情況具有1至3個各自獨立地選自O、N及S之其他雜原子的5員環，其中該5員環視情況經1至3個 $R^{51}$ 取代基取代；

其中 $R^{51}$ 在各情況下獨立地選自 $R^{52}$ 、- $OR^{53}$ 、- $N(R^{54})R^{53}$ 、- $C(=O)R^{52}$ 、- $C(=O)OR^{53}$ 、- $C(=O)N(R^{54})R^{53}$ 、- $OC(=O)N(R^{54})R^{53}$ 、- $N(R^{54})C(=O)R^{52}$ 、- $N(R^{54})C(=O)N(R^{54})R^{53}$ 及- $N(R^{54})C(=O)OR^{53}$ ；

其中

$R^{52}$  在各情況下獨立地選自  $R^{53}$  、  $(C_{2-8})$  烯基及  $(C_{2-8})$  炔基；

$R^{53}$  在各情況下獨立地選自  $(C_{1-8})$  烷基、  $(C_{3-8})$  環烷基、  $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、 芳基、 芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、 Het 及 Het- $(C_{1-6})$  烷基-；且

$R^{54}$  在各情況下獨立地選自 H 及  $(C_{1-3})$  烷基；

其中各  $R^{52}$  及  $R^{53}$  視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：  $R^{55}$  、 鹵基、 -CN、 -OR<sup>56</sup>、 -SR<sup>56</sup>、 -SOR<sup>56</sup>、 -SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>、 -N(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>、 -N(R<sup>54</sup>)C(=O)R<sup>55</sup>、 -N(R<sup>54</sup>)C(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>、 -N(R<sup>54</sup>)C(=O)OR<sup>56</sup>、 -OC(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>、 -C(=O)R<sup>55</sup>、 -C(=O)OR<sup>56</sup>， 及 -CON(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>， 其中

$R^{55}$  在各情況下獨立地選自  $R^{56}$  、  $(C_{2-8})$  烯基及  $(C_{2-8})$  炔基；且

$R^{56}$  在各情況下獨立地選自 H、  $(C_{1-8})$  烷基、  $(C_{3-8})$  環烷基、  $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、 芳基、 芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、 Het， 及 Het- $(C_{1-6})$  烷基-；

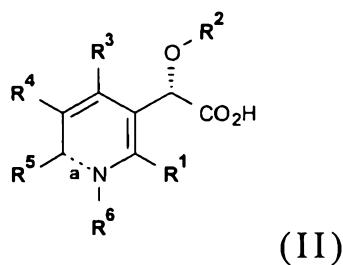
其中各  $R^{55}$  及  $R^{56}$  在可能時在各情況下獨立地視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：  $(C_{1-6})$  烷基、  $(C_{1-6})$  鹵烷基、 鹵基、 -OH、 -O(C<sub>1-6</sub>) 烷基、 -NH<sub>2</sub>、 -NH(C<sub>1-6</sub>) 烷基、 -N((C<sub>1-6</sub>) 烷基)<sub>2</sub> 及 -NH(C=O)(C<sub>1-6</sub>) 烷基；

其中 Het 為具有 1 至 4 個各自獨立地選自 O、 N 及 S 之雜原子

的4至7員飽和、不飽和或芳族雜環，或在可能時具有1至5個各自獨立地選自O、N及S之雜原子的7至14員飽和、不飽和或芳族雜多環；

或其鹽。

式(I)之另一態樣提供一種式II化合物及式(II)化合物之外消旋體、對映異構體或非對映異構體：



其中

R<sup>1</sup>為(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>2-6</sub>)烯基或(C<sub>3-6</sub>)環烷基，其中該(C<sub>1-6</sub>)烷基視情況經-O(C<sub>1-6</sub>)烷基或-S(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

R<sup>2</sup>為(C<sub>1-8</sub>)烷基或(C<sub>3-8</sub>)環烷基，其中該(C<sub>3-8</sub>)環烷基視情況經(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

R<sup>3</sup>為芳基，其中該芳基視情況稠合至一或多個環，其中至少一個環為雜環，以形成雜多環，且其中該芳基或雜多環視情況經1至4個各自獨立地選自(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基及-O(C<sub>1-6</sub>)烷基之取代基取代；

R<sup>4</sup>為(C<sub>1-6</sub>)烷基、-CN、鹵基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-5</sub>)環烷基，或-O(C<sub>1-6</sub>)烷基；且

a為雙鍵，R<sup>6</sup>不存在，且R<sup>5</sup>為R<sup>51</sup>或-(C<sub>1-3</sub>)烷基-R<sup>51</sup>；或

a為單鍵，且R<sup>5</sup>與R<sup>6</sup>聯接，與其所鍵結之原子一起形成視情況具有1至3個各自獨立地選自O、N及S之其他雜原子的

5員環，其中該5員環視情況經1至3個R<sup>51</sup>取代基取代；其中R<sup>51</sup>在各情況下獨立地選自R<sup>52</sup>、-OR<sup>53</sup>、-N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup>、-C(=O)R<sup>52</sup>、-C(=O)OR<sup>53</sup>、-C(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup>、-OC(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup>、-N(R<sup>54</sup>)C(=O)R<sup>52</sup>、-N(R<sup>54</sup>)C(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup>及-N(R<sup>54</sup>)C(=O)OR<sup>53</sup>；

其中

R<sup>52</sup>在各情況下獨立地選自R<sup>53</sup>、(C<sub>2-8</sub>)烯基及(C<sub>2-8</sub>)炔基；

R<sup>53</sup>在各情況下獨立地選自(C<sub>1-8</sub>)烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基、(C<sub>5-14</sub>)螺環烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、芳基、芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、Het及Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基-；且

R<sup>54</sup>在各情況下獨立地選自H及(C<sub>1-3</sub>)烷基；

其中各R<sup>52</sup>及R<sup>53</sup>視情況經1至3個各自獨立地選自以下之取代基取代：R<sup>55</sup>、齒基、-CN、-OR<sup>56</sup>、-SR<sup>56</sup>、-SOR<sup>56</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>、-N(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>、-N(R<sup>54</sup>)C(=O)R<sup>55</sup>、-N(R<sup>54</sup>)C(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>、-N(R<sup>54</sup>)C(=O)OR<sup>56</sup>、-OC(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>、-C(=O)R<sup>55</sup>、-C(=O)OR<sup>56</sup>，及-CON(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>，其中

R<sup>55</sup>在各情況下獨立地選自R<sup>56</sup>、(C<sub>2-8</sub>)烯基及(C<sub>2-8</sub>)炔基；且

R<sup>56</sup>在各情況下獨立地選自H、(C<sub>1-8</sub>)烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、芳基、芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、Het，及Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基-；

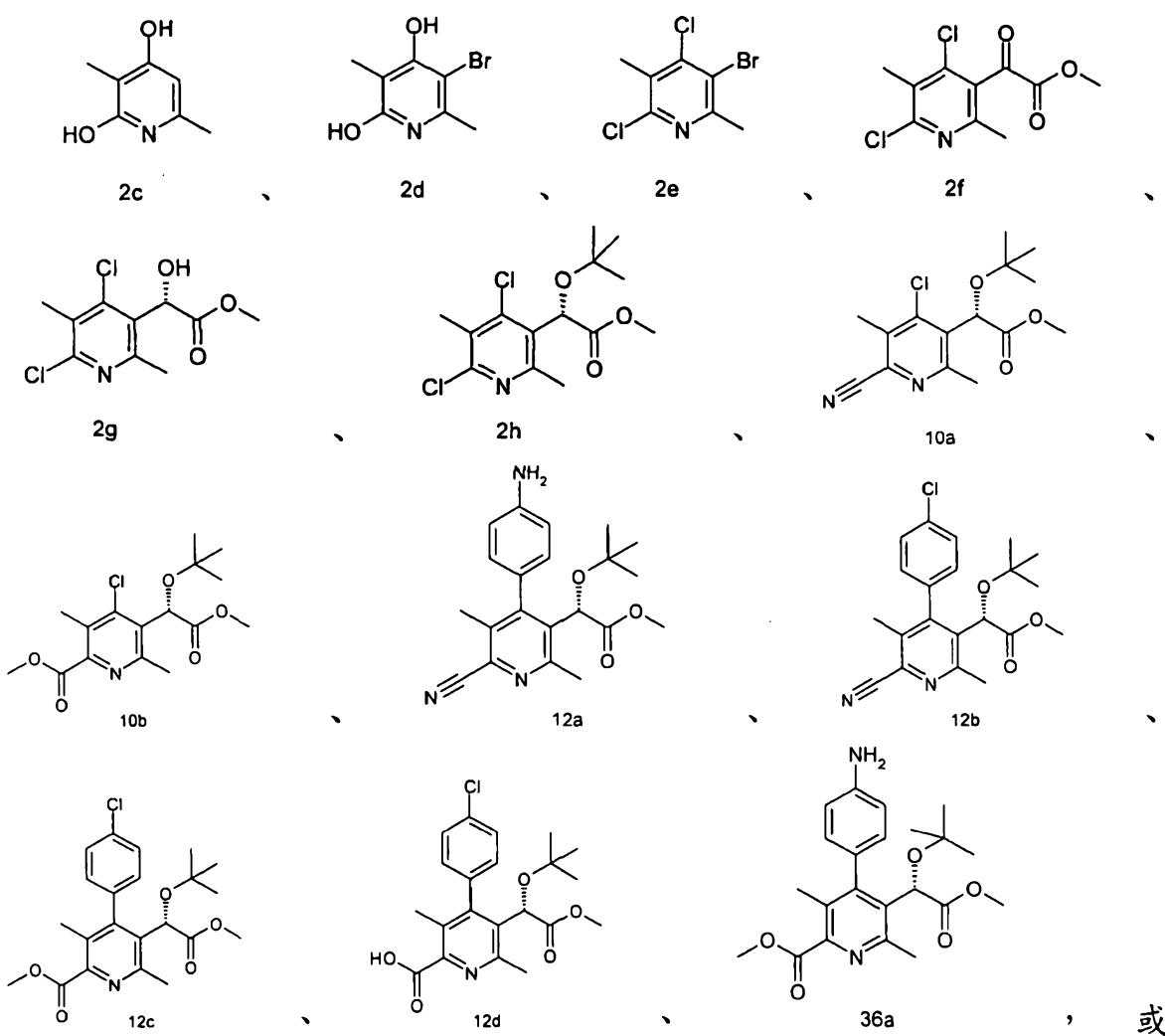
其中各R<sup>55</sup>及R<sup>56</sup>在可能時在各情況下獨立地視情況經1至3個各自獨立地選自以下之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)

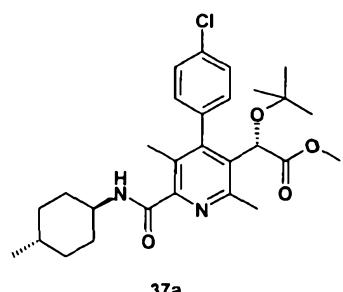
烷基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、鹵基、-OH、-O(C<sub>1-6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷基、-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>及-NH(C=O)(C<sub>1-6</sub>)烷基；

其中 Het為具有1至4個各自獨立地選自O、N及S之雜原子的4至7員飽和、不飽和或芳族雜環，或在可能時具有1至5個各自獨立地選自O、N及S之雜原子的7至14員飽和、不飽和或芳族雜多環；

或其鹽。

本發明之另一態樣提供一或多種選自以下各式之中間物：





本發明之另一態樣提供一種作為藥物之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

根據此態樣之一個實施例，本發明之醫藥組合物另外包含至少一種其他抗病毒劑。

本發明亦提供如上文所述之醫藥組合物用於治療患有HIV感染或處於患該感染風險中之人類之HIV感染的用途。

本發明之另一態樣包括一種治療患有HIV感染或處於患該感染風險中之人類之HIV感染的方法，該方法包含向人類投與治療有效量之如上文所述之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽，或其組合物。

本發明之另一態樣包括一種治療患有HIV感染或處於患該感染風險中之人類之HIV感染的方法，該方法包含向人類投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種其他抗病毒劑之組合，或其組合物。

如本文所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療患有HIV感染或處於患該感染風險中之人類之HIV感

染的用途亦在本發明範疇內。

本發明之另一態樣提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造治療患有HIV感染或處於患該感染風險中之人類之HIV感染之藥物的用途。

本發明之另一態樣係關於一種製品，其包含可有效治療HIV感染之組合物；及包含指示可使用該組合物來治療HIV感染之標籤之包裝材料；其中該組合物包含本發明之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣係關於一種抑制HIV複製之方法，該方法包含在抑制HIV複製的條件下使病毒暴露於有效量之(I)化合物或其鹽。

本發明範疇內進一步包括式(I)化合物用於抑制HIV整合酶之活性的用途。

本發明範疇內進一步包括式(I)化合物或其鹽用於抑制HIV複製之用途。

### 【實施方式】

#### 定義

如本文中所使用，除非另外說明，否則適用以下定義：如本文中所使用且除非另外說明，否則術語「取代基」意欲意謂可與可形成分子或其片段之一部分的碳原子、雜原子或任何其他原子鍵結(否則該等原子將與至少一個氫原子鍵結)之原子或基團。在特定分子或其片段之情況下所涵蓋之取代基為產生化學上穩定之化合物的彼等取代基，諸如熟習此項技術者認可之彼等取代基。

除非特定指示，否則在本說明書及隨附申請專利範圍中，指定化學式或名稱應涵蓋鹽，包括其醫藥學上可接受之鹽及其溶劑合物，諸如水合物，包括游離化合物之溶劑合物或化合物之鹽的溶劑合物。例如，本發明化合物可以非溶劑合物以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)之溶劑合物形式存在。一般而言，出於本發明之目的，認為溶劑合物形式與非溶劑合物形式等效。

在本發明之一個態樣中亦提供所有醫藥學上可接受之經同位素標記之本發明化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數，但原子質量或質量數不同於主要見於自然界中之原子質量或質量數的原子置換。適合包括在本發明化合物中之同位素之實例包括氫同位素，例如 $2\text{H}$ 或 $3\text{H}$ 。經同位素標記之本發明化合物，例如化合物之氘化型式，可藉由熟習此項技術者已知的習知技術或藉由與本申請案中所描述類似之合成方法，使用適當經同位素標記之試劑替代其中所提及之未經標記試劑來製備。

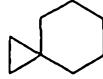
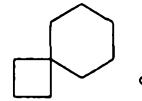
如本文中所使用之術語「 $(\text{C}_{1-n})$ 烷基」(其中n為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂含有1至n個碳原子之非環狀、直鏈或分支鏈烷基。「 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基」包括但不限於甲基、乙基、丙基(正丙基)、丁基(正丁基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、戊基及己基。縮寫Me表示甲基；Et表示乙基，Pr表示丙基，iPr表示1-甲基乙基，Bu表示丁基且tBu表示1,1-二甲基乙基。

如本文中所使用之術語「 $(C_{2-n})$ 烯基」(其中n為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂含有2至n個碳原子的不飽和非環狀直鏈或分支鏈基團，其中至少兩個碳原子經由雙鍵與彼此鍵結。 $(C_{2-6})$ 烯基之實例包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基及1-丁烯基。應瞭解，除非另外說明，否則術語「 $(C_{2-n})$ 烯基」在可能時將涵蓋個別立體異構體，包括但不限於(E)及(Z)異構體以及其混合物。當 $(C_{2-n})$ 烯基經取代時，應瞭解，除非另外說明，否則取代可在其任何碳原子(在未取代時該碳原子將帶有氫原子)上進行，因此取代將產生化學上穩定之化合物，諸如熟習此項技術者所認可。

如本文中所使用之術語「 $(C_{2-n})$ 炔基」(其中n為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂含有2至n個碳原子的不飽和非環狀直鏈或分支鏈基團，其中至少兩個碳原子經由參鍵與彼此鍵結。 $(C_{2-6})$ 炔基之實例包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基及1-丁炔基。當 $(C_{2-n})$ 炔基經取代時，應瞭解，除非另有說明，否則取代可在其任何碳原子(在未取代時該碳原子將帶有氫原子)上進行，因此取代將產生化學上穩定之化合物，諸如熟習此項技術者所認可。

如本文中所使用之術語「 $(C_{3-m})$ 環烷基」(其中m為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂含有3至m個碳原子的環烷基取代基。 $(C_{3-7})$ 環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

術語「 $(C_{5-n})$ 螺環烷基」(其中n為整數)在單獨或與另一

基團組合時表示具有經由一個普通原子連接之兩個環的環烷基多環系統。 $(C_{5-14})$ 螺環烷基之實例包括但不限於  及  。

如本文中所使用之術語「 $(C_{3-m})$ 環烷基- $(C_{1-n})$ 烷基-」(其中 n 及 m 均為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂如上文所定義之具有 1 至 n 個碳原子之烷基自身經如上文所定義之含有 3 至 m 個碳原子之環烷基取代。 $(C_{3-7})$ 環烷基- $(C_{1-6})$ 烷基-之實例包括但不限於環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丁基乙基、2-環丁基乙基、1-環戊基乙基、2-環戊基乙基、1-環己基乙基及 2-環己基乙基。當 $(C_{3-m})$ 環烷基- $(C_{1-n})$ 烷基-基團經取代時，應瞭解，除非另有說明，否則取代基可連接至其環烷基或烷基部分或二者，因此取代將產生化學上穩定之化合物，諸如熟習此項技術者所認可。

如本文中所使用之術語「芳基」在單獨或與另一基團組合時意欲意謂含有 6 個碳原子之碳環芳族單環基團，其可進一步稠合至可為芳族、飽和或不飽和環的第二 5 或 6 員碳環基團。芳基包括但不限於苯基、二氫茚基、茚基、1-萘基、2-萘基、四氫萘基及二氫萘基。

如本文中所使用之術語「芳基- $(C_{1-n})$ 烷基-」(其中 n 均為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂如上文所定義之具有 1 至 n 個碳原子之烷基自身經如上文所定義之芳基取代。芳基- $(C_{1-6})$ 烷基-之實例包括但不限於苯基甲基(苯甲

基)、1-苯基乙基、2-苯基乙基及苯基丙基。當芳基-(C<sub>1-n</sub>)烷基-基團經取代時，應瞭解，除非另有說明，否則取代基可連接至其芳基或烷基部分或兩者，因此取代將形成化學上穩定之化合物，諸如熟習此項技術者所認可。

除非另外說明，否則如本文中所使用之術語「Het」在單獨或與另一基團組合時意欲意謂具有1至4個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之4至7員飽和、不飽和或芳族雜環，或可能時具有1至5個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之7至14員飽和、不飽和或芳族雜多環。當Het基團經取代時，應瞭解，除非另有說明，否則取代基可連接至其任何碳原子或雜原子(在未取代時該原子將帶有氫原子)，因此取代將產生化學上穩定之化合物，諸如熟習此項技術者所認可。

如本文中所使用且除非另外說明，否則術語「Het-(C<sub>1-n</sub>)烷基-」(其中n為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基自身經如上文所定義之Het取代基取代。Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基-之實例包括但不限於噻吩基甲基、呋喃基甲基、哌啶基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、喹啉基丙基及類似基團。當Het-(C<sub>1-n</sub>)烷基-基團經取代時，應瞭解，除非另外說明，否則取代基可連接至其Het或烷基部分或兩者，因此取代將產生化學上穩定之化合物，諸如熟習此項技術者所認可。

如本文中所使用之術語「雜原子」意欲意謂O、S或N。

如本文中所使用之術語「碳環」在單獨或與另一基團組合時意欲意謂3至8員飽和、不飽和或芳族環狀基團，其中所有環成員均為碳原子，且其可稠合至一或多個3至8員飽和、不飽和或芳族碳環基。當碳環經取代時，應瞭解，除非另外說明，否則取代基可連接至任何碳原子(在未取代時該原子將帶有氫原子)，因此取代將產生化學上穩定之化合物，諸如熟習此項技術者所認可。

如本文中所使用且除非另外說明，否則術語「雜環」在單獨或與另一基團組合使用時意欲意謂含有1至4個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之3至7員飽和、不飽和或芳族雜環；或藉由自其移除氫原子而衍生之單價基團。該等雜環之實例包括但不限於氮雜環丁烷、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、噻唑啶、噁唑啶、吡咯、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、異噁唑、噁唑、異噻唑、噻唑、三唑、四唑、哌啶、哌嗪、氮呴、二氮呴、哌喃、1,4-二噁烷、4-嗎啉、4-硫嗎啉、吡啶、吡啶-N-氧化物、噠嗪、吡嗪及嘧啶及其飽和、不飽和及芳族衍生物。

如本文中所使用且除非另外說明，否則術語「雜多環」在單獨或與另一基團組合時意欲意謂如上文所定義之雜環稠合至一或多個其他環，包括碳環、雜環或任何其他環；或藉由自其移除氫原子而衍生之單價基團。該等雜多環之實例包括但不限於吲哚、異吲哚、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并哌喃、苯并間二氫雜環戊烯、苯并二噁烷、苯并噻唑、喹啉、異喹啉及哚啶及其飽和、不飽和及

芳族衍生物。

如本文中所使用之術語「鹵基」意欲意謂選自氟、氯、溴或碘之鹵素取代基。

如本文中所使用之術語「 $(C_{1-n})$ 鹵烷基」(其中n為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基，其中一或多個氫原子各自經鹵基取代基置換。當兩個或兩個以上氫原子經鹵基取代基置換時，該等鹵基取代基可相同或不同。 $(C_{1-6})$ 鹵烷基之實例包括但不限於氟甲基、氟乙基、二氟乙基、溴甲基、溴乙基、二溴乙基、氯溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基及二氟乙基。

如本文中可互換使用之術語「 $-O-(C_{1-n})$ 烷基」(其中n為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂氧原子進一步鍵結至如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基。 $-O-(C_{1-n})$ 烷基之實例包括但不限於甲氧基( $CH_3O-$ )、乙氧基( $CH_3CH_2O-$ )、丙氧基( $CH_3CH_2CH_2O-$ )、1-甲基乙氧基(異丙氧基； $(CH_3)_2CH-O-$ )及1,1-二甲基乙氧基(第三丁氧基； $(CH_3)_3C-O-$ )。當 $-O-(C_{1-n})$ 烷基經取代時，應瞭解，取代可在其 $(C_{1-n})$ 烷基部分上進行，因此取代將產生化學上穩定之化合物，諸如熟習此項技術者所認可。

如本文中可互換使用之術語「 $-S-(C_{1-n})$ 烷基」(其中n為整數)在單獨或與另一基團組合時意欲意謂硫原子進一步鍵結至如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基。 $-S-(C_{1-n})$ 烷基之實例包括但不限於甲硫基( $CH_3S-$ )、乙硫基

(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S-)、丙硫基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-)、1-甲基乙硫基(異丙硫基；(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S-)及1,1-二甲基乙硫基(第三丁硫基；(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-S-)。當-S-(C<sub>1-n</sub>)烷基或其氧化衍生物(諸如-SO-(C<sub>1-n</sub>)烷基或-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-n</sub>)烷基)經取代時，應瞭解，各取代可在其(C<sub>1-n</sub>)烷基部分上進行，因此取代將產生化學上穩定之化合物，諸如熟習此項技術者所認可。

如本文所用之術語「保護基」意欲意謂可在合成轉化期間使用之保護基，包括但不限於Greene，「Protective Groups in Organic Chemistry」，John Wiley & Sons, New York (1981)及其近期版本中所列之實例，該文獻以引用的方式併入本文中。

以下符號----及---可在子式中互換使用，用於指示連接至所定義之分子之其餘部分的化學鍵。

如本文中所使用之術語「其鹽」意欲意謂本發明化合物之任何酸及/或鹼加成鹽，包括但不限於其醫藥學上可接受之鹽。

本文所採用之片語「醫藥學上可接受」係指彼等在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且與合理效益/風險比相稱的化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由製造其酸或鹼鹽而得以改質。醫藥學上可接受之鹽之實例包括但不限於鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)

之鹼金屬鹽或有機鹽；及類似物。例如，該等鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬氨酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物/氫溴酸鹽、乙二胺四乙酸鈣/乙二胺四乙酸鹽、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、依託酸鹽(esterate)、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽(2,5-二羥基苯甲酸之鹽)、葡萄糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩氨酸鹽、甘氨酸鹽、羥乙酸鹽、乙內醯胺苯胂酸鹽、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、海卓胺(hydramine)、羥基順丁烯二酸鹽、羥基菸甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、菸磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥菸酸鹽、泛酸鹽、苯乙酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、糖酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、磺醯胺、硫酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氨酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物、羥菸甲酸鹽(1-羥基-2-菸甲酸之鹽)、銨鹽、精氨酸鹽、苄星(benzathine)鹽、氯普魯卡因(chloroprocaine)鹽、膽鹼鹽、二乙醇胺鹽、乙二胺鹽、離胺酸鹽、葡萄甲胺鹽、TRIS( $C, C, C$ -參(羥甲基)-胺基甲烷或胺基丁三醇(Trometamol))鹽及普魯卡因鹽。其他醫藥學上可接受之鹽可與來自金屬(如鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅及類似物)之陽離子形成。(亦參看 Pharmaceutical salts,

Berge, S.M. 等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19 及 Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Wiley-VCH, 2002, 該兩個文獻均以引用的方式併入本文中)。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與足量適當鹼或酸在水中或在有機稀釋劑(如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈，或其混合物)中反應來製備。

除上述各者以外，適用於例如純化或分離本發明化合物之其他酸之鹽亦構成本發明之一部分。

如本文中所用之術語「治療」意欲意謂投與本發明之化合物或組合物以緩解或消除HIV感染症狀及/或減少患者體內之病毒負載。術語「治療」亦涵蓋在個體暴露於病毒後，但在疾病症狀出現之前及/或在於血液中偵測到病毒之前，投與本發明之化合物或組合物，以防出現疾病症狀及/或防止病毒在血液中達到可偵測之量；以及藉由將本發明化合物或組合物在產前投與母親及在幼兒出生的最初數天內投與幼兒，以投與本發明化合物或組合物來預防HIV在產期前後自母親傳播至嬰兒。

如本文中所使用之術語「抗病毒劑」意欲意謂有效抑制病毒在人類體內形成及/或複製的藥劑(化合物或生物劑)，包括但不限於干擾病毒在人類體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。

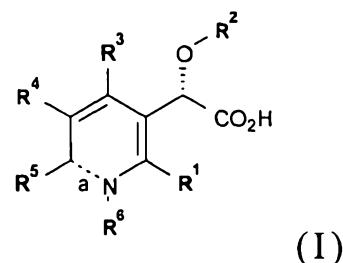
如本文中所用之術語「HIV複製抑制劑」意欲意謂能夠降低或消除HIV在宿主細胞中(活體外、離體或活體內)複製之能力的藥劑。

本文中可互換使用之術語「HIV整合酶」或「整合酶」意謂由1型人類免疫不足病毒所編碼之整合酶。HIV-1之NL4.3病毒株之整合酶的多肽序列提供為SEQ ID NO: 1。

術語「治療有效量」意謂本發明化合物當投與有需要之患者時足以實現治療該化合物所適用之疾病病況、病狀或病症的量。該量將足以引發研究人員或臨床醫師所尋求的組織系統或患者之生物學或醫學反應。構成治療有效量的本發明化合物之量將視諸如以下之因素而變化：化合物及其生物活性、用於投藥之組合物、投藥時間、投藥途徑、化合物之排泄速率、治療持續時間、所治療之疾病病況或病症之類型及其嚴重性、與本發明之化合物組合使用或同時使用之藥物，及患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食。該治療有效量通常可由一般技術者根據其所擁有之知識、現有技術及本發明來決定。

#### 較佳實施例

在以下較佳實施例中，詳細描述本發明式(I)化合物之基團及取代基：



本文所述之任何及各個別定義均可與本文所述之任何及各個別定義組合。

**R<sup>1</sup> :**

**R<sup>1</sup>-A :**

在至少一個實施例中，R<sup>1</sup>為(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>2-4</sub>)烯基或(C<sub>3-5</sub>)環烷基，其中(C<sub>1-4</sub>)烷基視情況經-O(C<sub>1-3</sub>)烷基或-S(C<sub>1-3</sub>)烷基取代。

**R<sup>1</sup>-B :**

在至少一個實施例中，R<sup>1</sup>係選自：

-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OMe、-CH<sub>2</sub>OEt、-CH<sub>2</sub>SMe、-CH=CH<sub>2</sub>及。

**R<sup>1</sup>-C :**

在至少一個實施例中，R<sup>1</sup>為(C<sub>1-4</sub>)烷基。

**R<sup>1</sup>-D :**

在至少一個實施例中，R<sup>1</sup>為-CH<sub>3</sub>。

**R<sup>2</sup> :**

**R<sup>2</sup>-A :**

在至少一個實施例中，R<sup>2</sup>為(C<sub>3-8</sub>)烷基或(C<sub>3-8</sub>)環烷基，其中(C<sub>3-8</sub>)環烷基視情況經(C<sub>1-6</sub>)烷基取代。

**R<sup>2</sup>-B :**

在至少一個實施例中，R<sup>2</sup>係選自：



R<sup>2</sup>-C :

在至少一個實施例中， $R^2$ 為 $(C_{3-8})$ 烷基。

**R<sup>2</sup>-D :**

在至少一個實施例中， $R^2$ 為  或  。

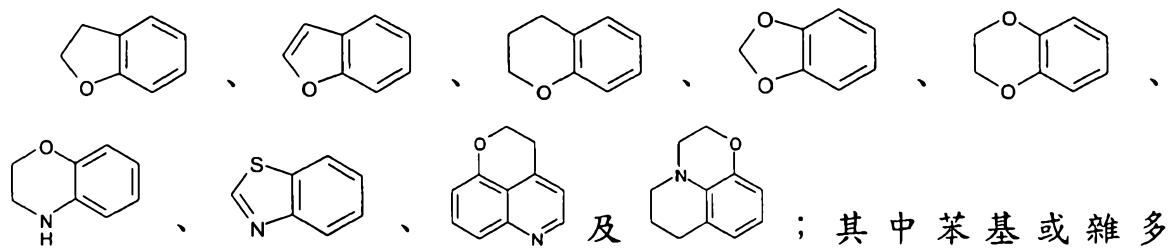
$\mathbb{R}^3$  :

R<sup>3</sup>-A :

在至少一個實施例中， $R^3$ 為苯基，或 $R^3$ 為稠合至一或多個環的苯基，其中至少一個環為雜環，以形成具有1或2個各自獨立地選自N、O及S之雜原子的9至13員雜多環；其中苯基或雜多環視情況經1至4個各自獨立地選自( $C_{1-6}$ )烷基、鹵基及 $-O(C_{1-6})$ 烷基之取代基取代。

R<sup>3</sup>-B :

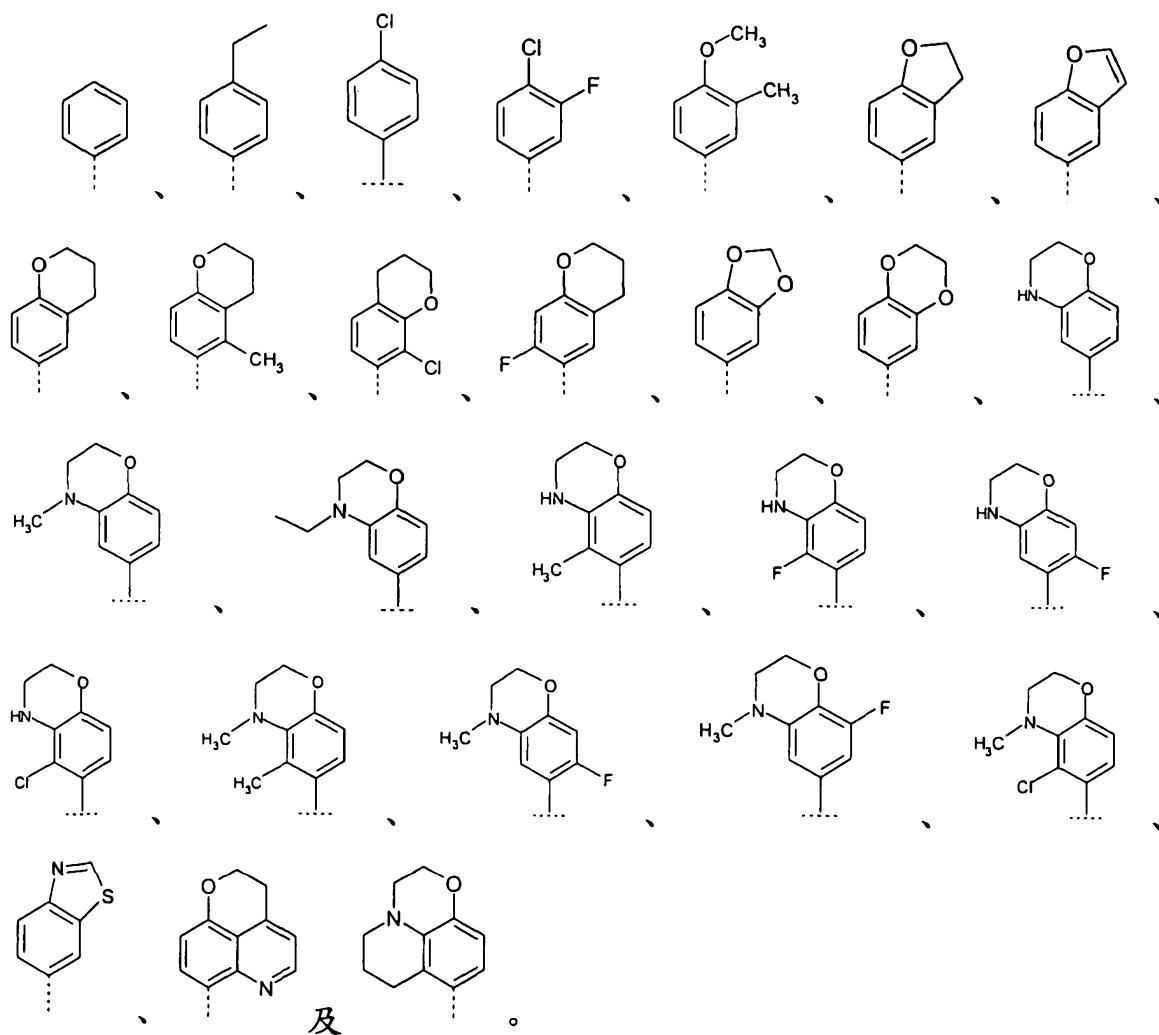
在至少一個實施例中， $R^3$ 為苯基或選自以下之雜多環：



環視情況經1至4個各自獨立地選自(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基及-O(C<sub>1-6</sub>)烷基之取代基取代。

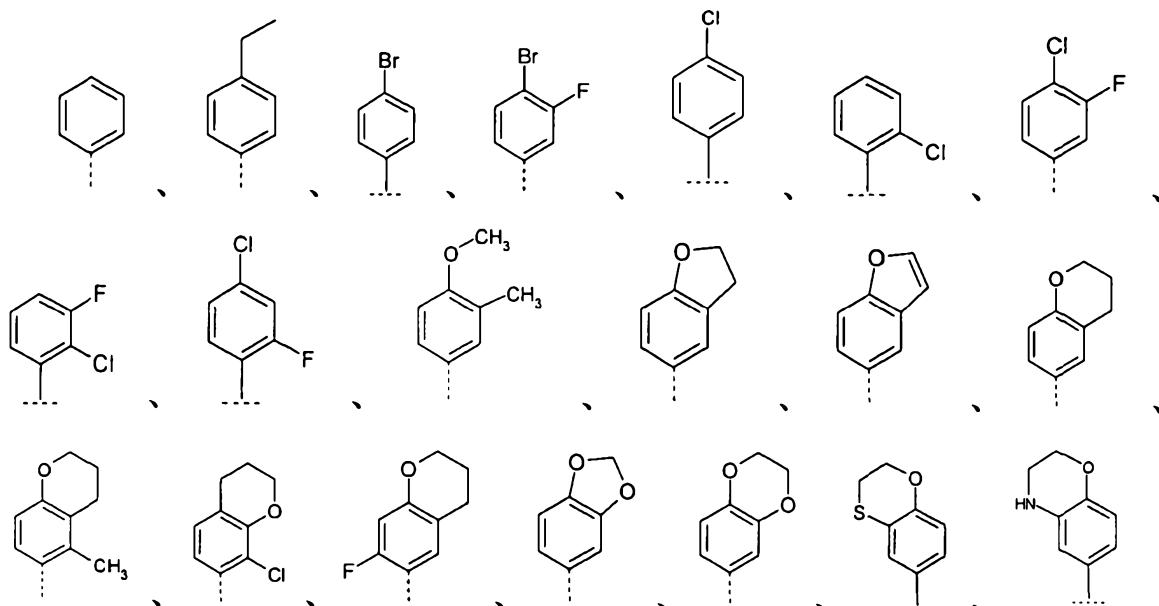
### R<sup>3</sup>-C :

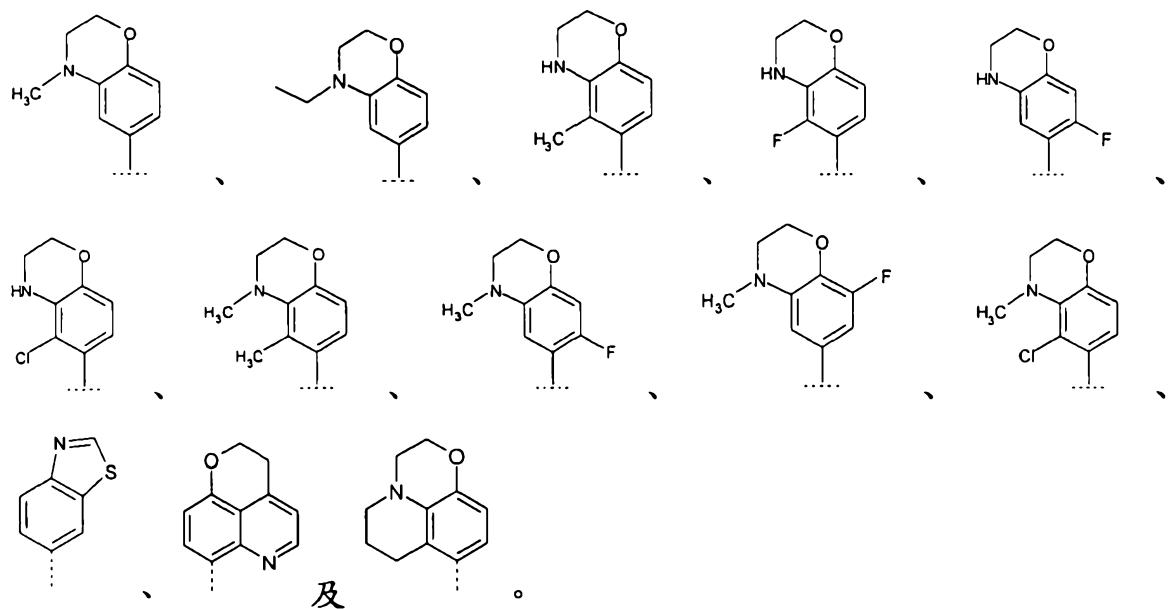
在至少一個實施例中， $R^3$ 係選自：



**R<sup>3</sup>-D :**

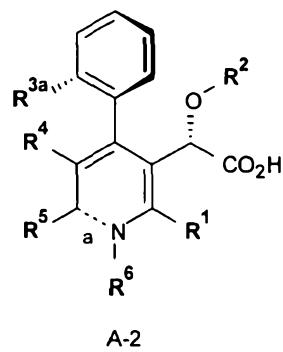
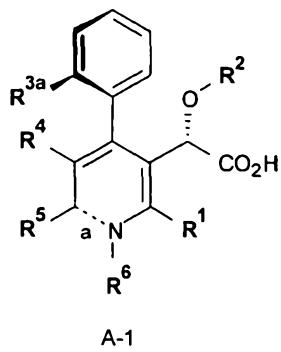
在至少一個實施例中，R<sup>3</sup>係選自：





熟習此項技術者應認識到，當  $R^3$  取代基關於連接  $R^3$  與核心之鍵的旋轉軸經不對稱取代時，本發明化合物將具有不對稱旋轉軸，且因而可能為旋轉異構體。當旋轉之能量障壁相對較低時，旋轉異構體在室溫下快速相互轉變，且被視為構形異構體。相反，當旋轉之能量障壁相對較高時，旋轉異構體在室溫下緩慢地相互轉變以致其可分離，且被視為滯轉異構體。

由於本發明化合物亦具備至少另一個對掌性中心，亦即鍵結至- $OR^2$ 之對掌性碳原子，因此旋轉異構體將以非對映異構體形式存在。例如，當經不對稱取代之 $R^3$ 取代基在連接 $R^3$ 與核心之鍵的鄰位帶有取代基 $R^{3a}$ 時，其中 $R^{3a}$ 為作為 $R^3$ 之取代基的除氫以外之任何原子或基團(根據本文所述之任何 $R^3$ 定義)，可能存在以下滯轉異構體式A-1及A-2，其中，依照公認立體化學註釋，顏色加深及/或實體楔形鍵指示 $R^3$ 取代基中朝向觀察者突出的一側或邊緣：



雖然出於說明之目的，在式A-1及A-2中將R<sup>3</sup>示為在鄰位經取代基R<sup>3a</sup>不對稱取代之苯基，但熟習此項技術者應明白，對於其他經不對稱取代之R<sup>3</sup>取代基存在類似滯轉異構體。

已發現，當有可能分離個別非對映異構滯轉異構體以便可量測其個別抗HIV活性時，當例如藉由下文實例48之程序進行量測時，與具有類似於上文A-2之式的滯轉異構體(其中R<sup>3</sup>基團上之取代基與-OR<sup>2</sup>基團在吡啶環平面的同一側)相比，具有類似於上文A-1之式的滯轉異構體(其中R<sup>3</sup>基團上之取代基與-OR<sup>2</sup>基團在吡啶環平面的相對側)在某些情況下具有更強的抗HIV活性。

$$\mathbb{R}^4 :$$

**R<sup>4</sup>-A :**

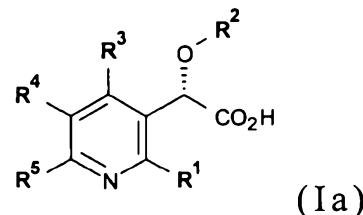
在至少一個實施例中， $R^4$ 為 $(C_{1-6})$ 烷基、-CN、齒基或 $(C_{1-6})$ 齒烷基。

R<sup>4</sup>-B :

在至少一個實施例中，R<sup>4</sup>為(C<sub>1-6</sub>)烷基、-CN或鹵基。

**R<sup>4</sup>-C :**

在至少一個實施例中， $R^4$ 係選自  $-CH_3$ 、 $-CN$  及  $-F$ 。

**R<sup>4</sup>-D :**在至少一個實施例中，R<sup>4</sup>為(C<sub>1-6</sub>)烷基。**R<sup>4</sup>-E :**在至少一個實施例中，R<sup>4</sup>為-CH<sub>3</sub>。**核心及R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup> :****核心-A :**在至少一個實施例中，a為雙鍵，且R<sup>6</sup>不存在，因此本發明化合物為式(Ia)化合物：其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如本文中所定義。**R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup>-A:**在至少一個實施例中，a為雙鍵，R<sup>6</sup>不存在，且R<sup>5</sup>為R<sup>51</sup>或-(C<sub>1-3</sub>)烷基-R<sup>51</sup>；其中R<sup>51</sup>係選自R<sup>52</sup>、-OR<sup>53</sup>、-N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup>、-C(=O)R<sup>52</sup>、-C(=O)OR<sup>53</sup>、-C(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup>、-N(R<sup>54</sup>)C(=O)R<sup>52</sup>、-N(R<sup>54</sup>)C(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup>及-N(R<sup>54</sup>)C(=O)OR<sup>53</sup>；其中R<sup>52</sup>係選自R<sup>53</sup>及(C<sub>2-8</sub>)烯基，且R<sup>53</sup>係選自(C<sub>1-8</sub>)烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、芳基、芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、Het及Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基-，且R<sup>54</sup>在各情況下獨立地選自H及(C<sub>1-3</sub>)烷基；

其中各  $R^{52}$  及  $R^{53}$  視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之

取代基取代： $R^{56}$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-OR^{56}$ 、 $-SR^{56}$ 、 $-SO_2R^{56}$ 、 $-N(R^{54})R^{56}$  及  $-CON(R^{54})R^{56}$ ，其中

$R^{56}$  在各情況下獨立地選自  $H$ 、 $(C_{1-8})$  烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、芳基、芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、**Het** 及 **Het**- $(C_{1-6})$  烷基-，

其中  $R^{56}$  在可能時在各情況下獨立地視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、鹵基、 $-O(C_{1-6})$  烷基、 $-N((C_{1-6})$  烷基)<sub>2</sub> 及  $-NH(C=O)(C_{1-6})$  烷基之取代基取代；

其中 **Het** 為具有 1 至 4 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子之 4 至 7 員飽和、不飽和或芳族雜環，或在可能時具有 1 至 5 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子之 7 至 14 員飽和、不飽和或芳族雜多環。

$R^5/R^6-B$ ：

在至少一個實施例中， $a$  為雙鍵， $R^6$  不存在，且  $R^5$  為  $R^{51}$  或  $-(C_{1-3})$  烷基- $R^{51}$ ；

其中  $R^{51}$  係選自  $R^{52}$ 、 $-OR^{53}$ 、 $-N(R^{54})R^{53}$ 、 $-C(=O)R^{52}$ 、 $-C(=O)OR^{53}$ 、 $-C(=O)N(R^{54})R^{53}$ 、 $-N(R^{54})C(=O)R^{52}$ 、 $-N(R^{54})C(=O)N(R^{54})R^{53}$  及  $-N(R^{54})C(=O)OR^{53}$ ；其中

$R^{52}$  係選自  $R^{53}$  及  $(C_{2-8})$  烯基，且

$R^{53}$  係選自  $(C_{1-8})$  烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、芳基、芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、**Het** 及 **Het**- $(C_{1-6})$  烷基-，

其中 **Het** 及 **Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基** - 之 **Het** 部分在各情況下獨立地選自具有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子的 5 或 6 貢飽和、不飽和或芳族雜環，及具有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子的 8、9 或 10 貢飽和、不飽和或芳族雜多環；且

**R<sup>54</sup>** 在各情況下獨立地選自 H 及 (C<sub>1-3</sub>) 烷基；

其中各 **R<sup>52</sup>** 及 **R<sup>53</sup>** 視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：**R<sup>56</sup>**、鹵基、-CN、-OR<sup>56</sup>、-SR<sup>56</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>、-N(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup> 及 -CON(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>，其中

**R<sup>56</sup>** 在各情況下獨立地選自 H、(C<sub>1-8</sub>) 烷基、(C<sub>3-8</sub>) 環烷基、(C<sub>3-8</sub>) 環烷基-(C<sub>1-6</sub>) 烷基-、芳基、芳基-(C<sub>1-6</sub>) 烷基-、**Het** 及 **Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基**-，

其中 **Het** 及 **Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基** - 之 **Het** 部分在各情況下獨立地選自具有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子的 5 或 6 貢飽和、不飽和或芳族雜環；

其中 **R<sup>56</sup>** 在可能時在各情況下獨立地視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 鹵烷基、鹵基、-O(C<sub>1-6</sub>) 烷基、-N((C<sub>1-6</sub>) 烷基)<sub>2</sub> 及 -NH(C=O)(C<sub>1-6</sub>) 烷基之取代基取代。

**R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup>-C**：

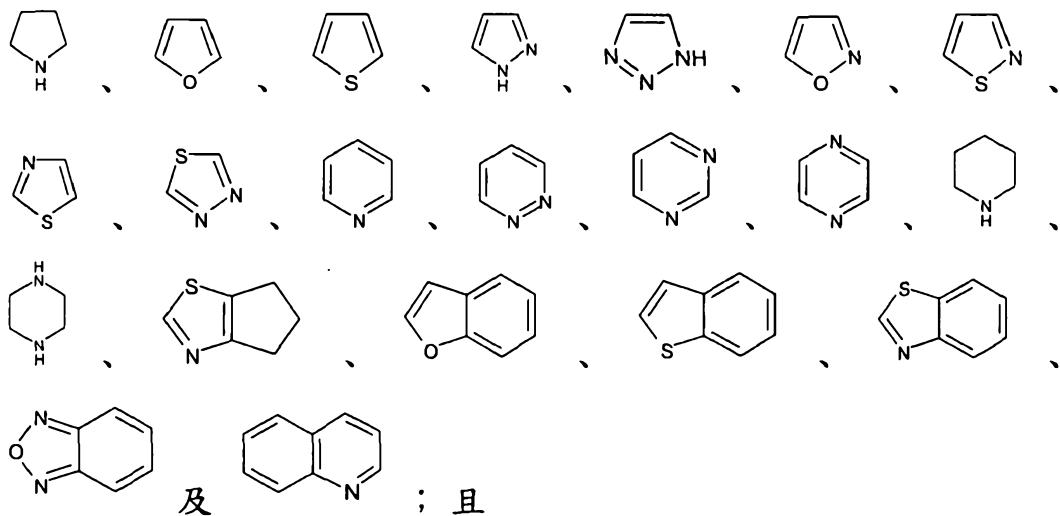
在至少一個實施例中，**a** 為雙鍵，**R<sup>6</sup>** 不存在，且 **R<sup>5</sup>** 為 **R<sup>51</sup>** 或 -(C<sub>1-3</sub>) 烷基-**R<sup>51</sup>**；

其中 **R<sup>51</sup>** 係選自 **R<sup>52</sup>**、-OR<sup>53</sup>、-N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup>、-C(=O)R<sup>52</sup>、-C(=O)OR<sup>53</sup>、-C(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup>、-N(R<sup>54</sup>)C(=O)R<sup>52</sup>、-N(R<sup>54</sup>)C(=O)N(R<sup>54</sup>)R<sup>53</sup> 及 -N(R<sup>54</sup>)C(=O)OR<sup>53</sup>；其中

$R^{52}$  係選自  $R^{53}$  及  $(C_{2-8})$  烯基，且

$R^{53}$  係選自  $(C_{1-8})$  烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、芳基、芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、Het 及 Het- $(C_{1-6})$  烷基，

其中 Het 及 Het- $(C_{1-6})$  烷基-之 Het 部分在各情況下獨立地選自：

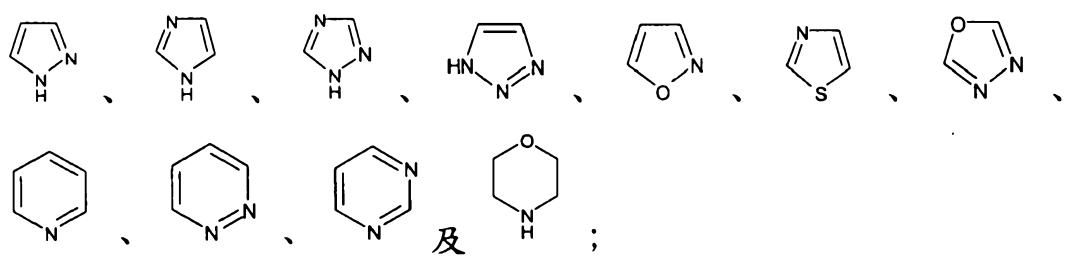


$R^{54}$  在各情況下獨立地選自 H 及  $(C_{1-3})$  烷基；

其中各  $R^{52}$  及  $R^{53}$  視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代： $R^{56}$ 、鹵基、-CN、-OR<sup>56</sup>、-SR<sup>56</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>、-N(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup> 及 -CON(R<sup>54</sup>)R<sup>56</sup>，其中

$R^{56}$  在各情況下獨立地選自 H、 $(C_{1-8})$  烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、芳基、芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、Het 及 Het- $(C_{1-6})$  烷基-，

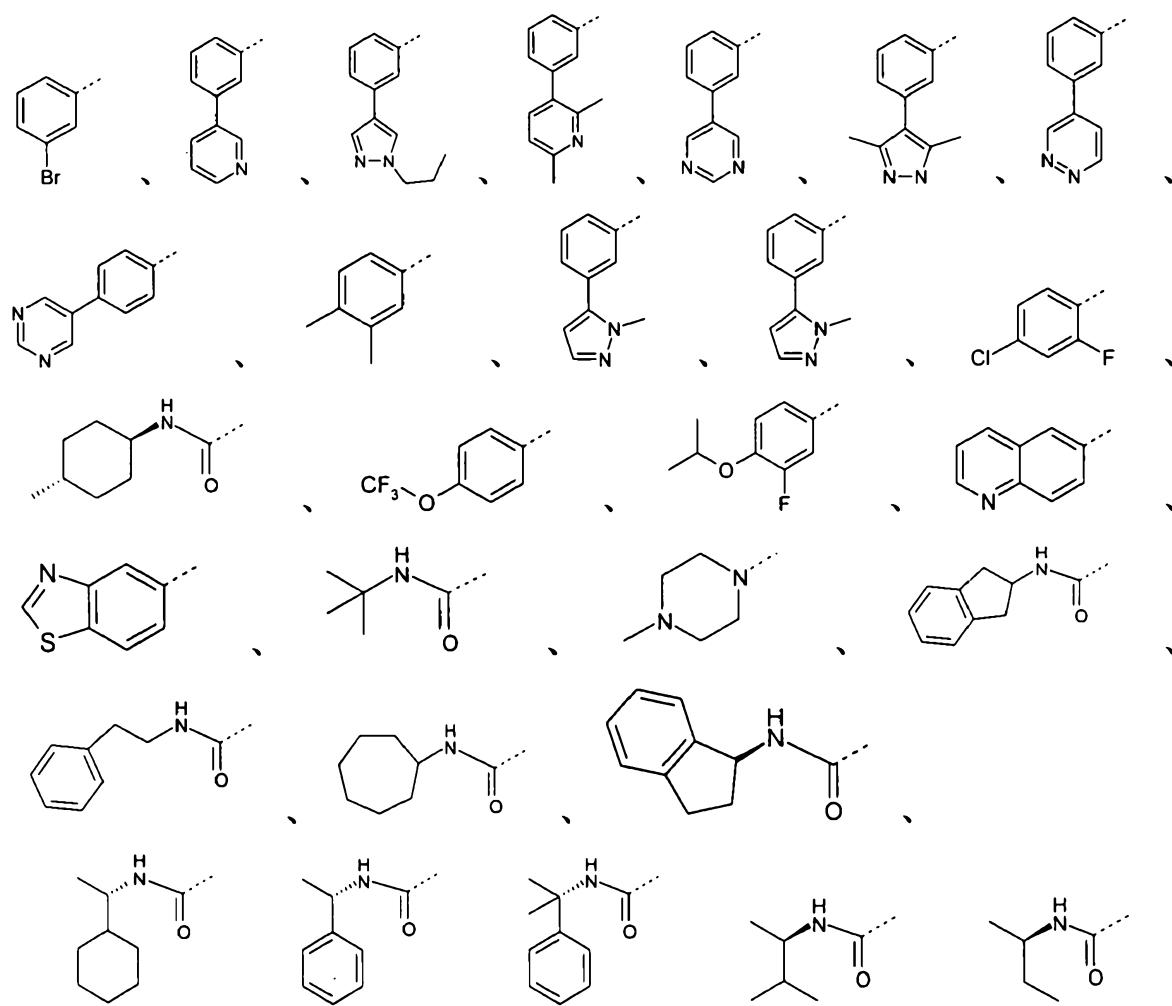
其中 Het 及 Het- $(C_{1-6})$  烷基-之 Het 部分在各情況下獨立地選自：

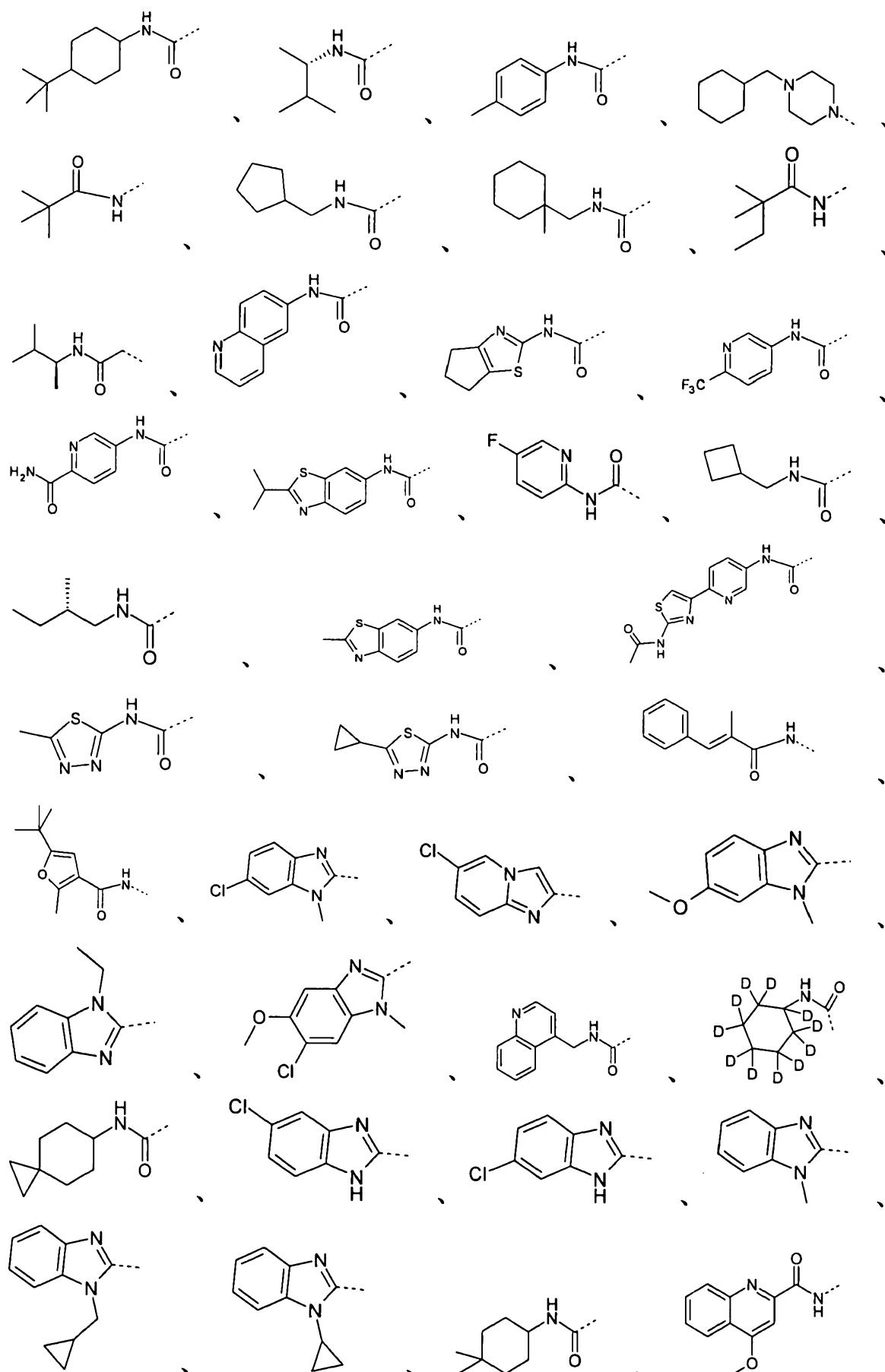


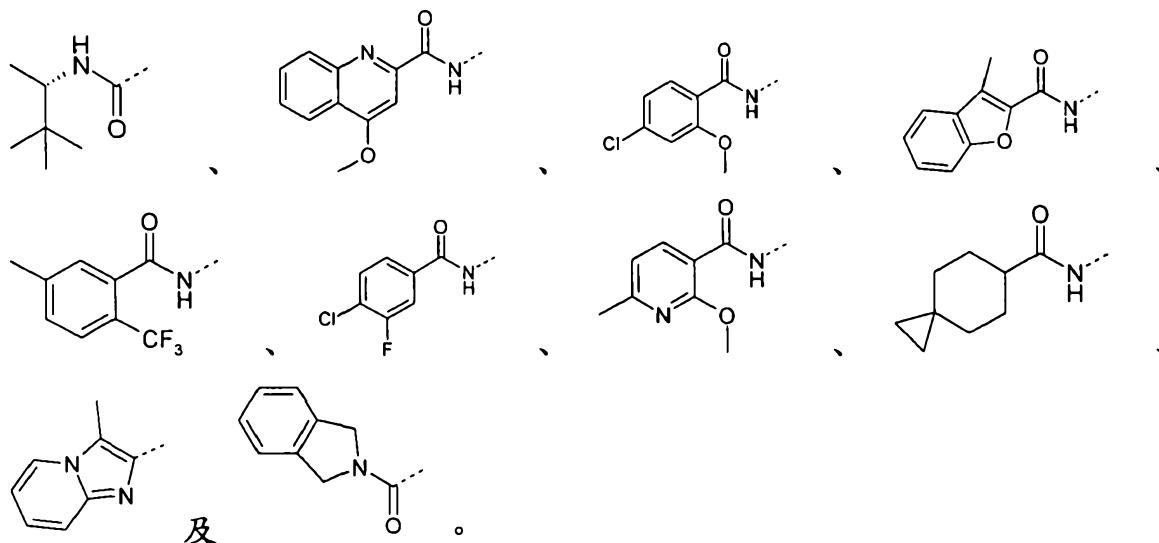
其中  $R^{56}$  在可能時在各情況下獨立地視情況經1至3個各自獨立地選自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、鹵基、 $-O(C_{1-6})$  烷基、 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$  及  $-NH(C=O)(C_{1-6})$  烷基之取代基取代。

**R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup>-D :**

在至少一個實施行例中， $a$ 為雙鍵， $R^6$ 不存在，且 $R^5$ 係選自：







$\mathbf{R}^5/\mathbf{R}^6$ -E :

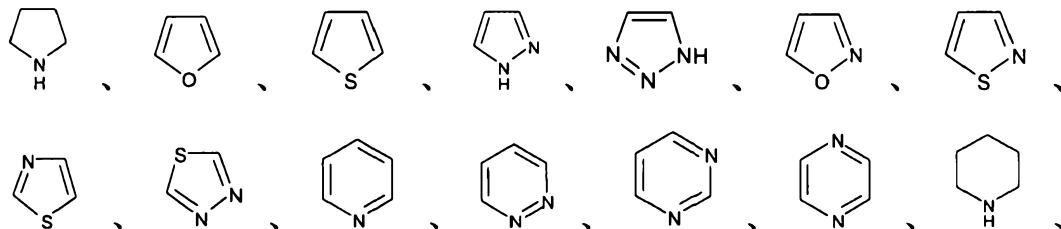
在至少一個實施例中， $\mathbf{a}$ 為雙鍵， $\mathbf{R}^6$ 不存在，且 $\mathbf{R}^5$ 為 $\mathbf{R}^{51}$ 或 $-(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基- $\mathbf{R}^{51}$ ；

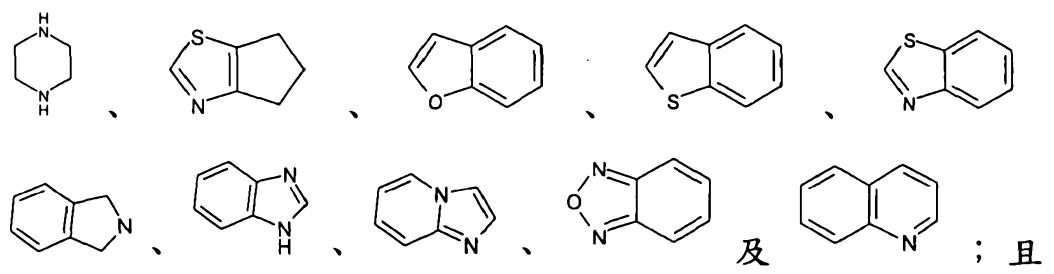
其中 $\mathbf{R}^{51}$ 係選自 $\mathbf{R}^{52}$ 、 $-\mathbf{OR}^{53}$ 、 $-\mathbf{C}(=\mathbf{O})\mathbf{R}^{52}$ 、 $-\mathbf{C}(=\mathbf{O})\mathbf{OR}^{53}$ 、 $-\mathbf{C}(=\mathbf{O})\mathbf{N}(\mathbf{R}^{54})\mathbf{R}^{53}$ 、 $-\mathbf{N}(\mathbf{R}^{54})\mathbf{C}(=\mathbf{O})\mathbf{R}^{52}$ 、 $-\mathbf{N}(\mathbf{R}^{54})\mathbf{C}(=\mathbf{O})\mathbf{N}(\mathbf{R}^{54})\mathbf{R}^{53}$ 及 $-\mathbf{N}(\mathbf{R}^{54})\mathbf{C}(=\mathbf{O})\mathbf{OR}^{53}$ ；其中

$\mathbf{R}^{52}$ 係選自 $\mathbf{R}^{53}$ 及 $(\mathbf{C}_{2-8})$ 烯基，且

$\mathbf{R}^{53}$ 係選自 $(\mathbf{C}_{1-8})$ 烷基、 $(\mathbf{C}_{3-8})$ 環烷基、 $(\mathbf{C}_{3-8})$ 環烷基- $(\mathbf{C}_{1-6})$ 烷基、芳基、芳基- $(\mathbf{C}_{1-6})$ 烷基-、**Het**及**Het**- $(\mathbf{C}_{1-6})$ 烷基-，

其中**Het**及**Het**- $(\mathbf{C}_{1-6})$ 烷基-之**Het**部分在各情況下獨立地選自：



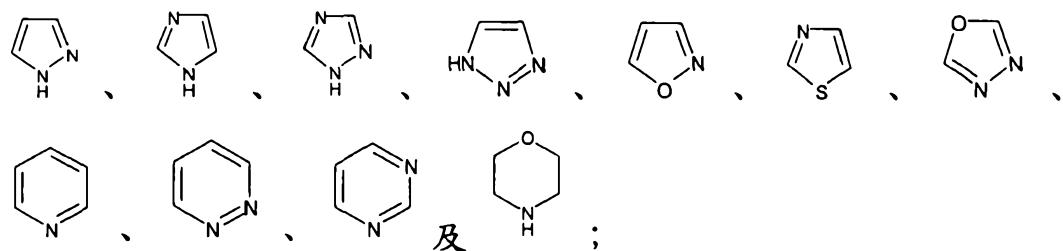


$R^{54}$ 在各情況下獨立地選自H及(C<sub>1-3</sub>)烷基；

其中各  $R^{52}$  及  $R^{53}$  視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代： $R^{56}$ 、齒基、 $-CN$ 、 $-OR^{56}$ 、 $-SR^{56}$ 、 $-SO_2R^{56}$ 、 $-N(R^{54})R^{56}$  及  $-CON(R^{54})R^{56}$ ，其中

$\mathbf{R}^{56}$  在各情況下獨立地選自 H、(C<sub>1-8</sub>)烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、芳基、芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、**Het**及 **Het**-(C<sub>1-6</sub>)烷基-，

其中 Het 及 Het-(C<sub>1-6</sub>) 烷基 - 之 Het 部分在各情況下獨立地選自：



其中  $R^{56}$  在可能時在各情況下獨立地視情況經1至3個各自獨立地選自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  酸烷基、鹼基、 $-O(C_{1-6})$  烷基、 $-N((C_{1-6})$  烷基)<sub>2</sub> 及  $-NH(C=O)(C_{1-6})$  烷基之取代基取代。

$R^5/R^6 - F :$

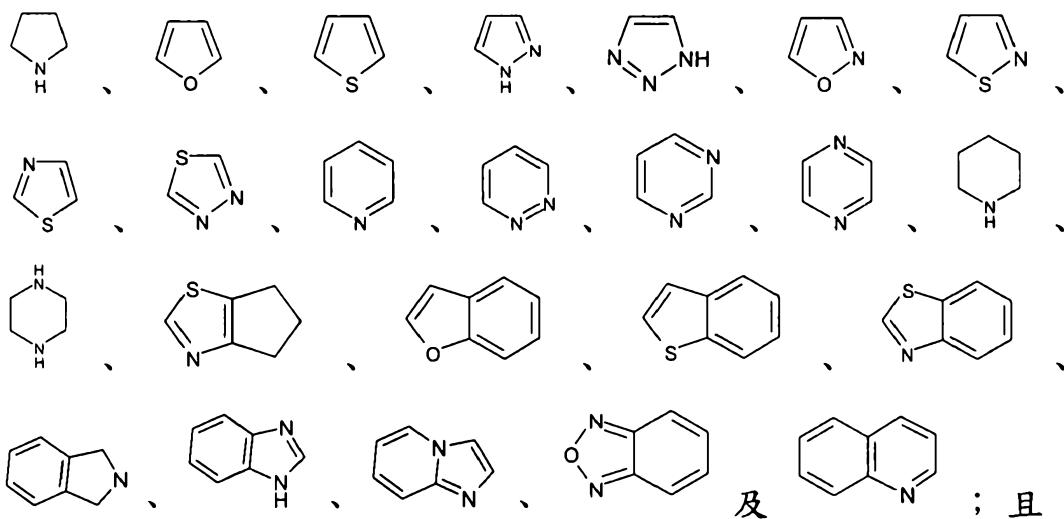
在至少一個實施例中， $a$ 為雙鍵， $R^6$ 不存在，且 $R^5$ 為 $R^{51}$ 或 $-(C_{1-3})$ 烷基- $R^{51}$ ；

其中  $R^{51}$  係選自  $R^{52}$  、  $-OR^{53}$  、  $-C(=O)R^{52}$  、  $-C(=O)OR^{53}$  、  $-C(=O)N(R^{54})R^{53}$  、  $-N(R^{54})C(=O)R^{52}$  、  $-N(R^{54})C(=O)N(R^{54})R^{53}$  及  $-N(R^{54})C(=O)OR^{53}$  ；其中

$R^{52}$  係選自  $R^{53}$  及  $(C_{2-8})$  烯基，且

$R^{53}$  係選自  $(C_{1-8})$  烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基、 $(C_{7-12})$  螺環烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、芳基、芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、**Het**及**Het- $(C_{1-6})$  烷基-**，

其中 **Het**及**Het- $(C_{1-6})$  烷基-**之 **Het**部分在各情況下獨立地選自：



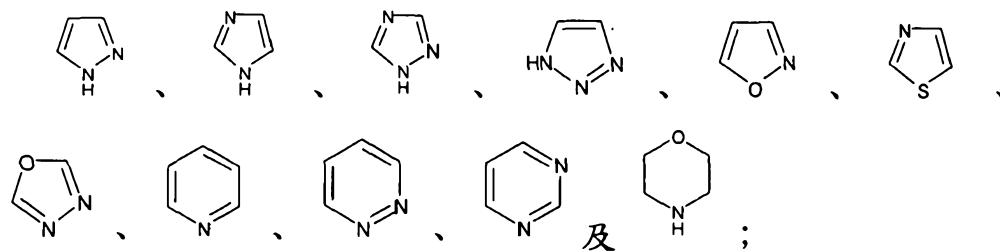
$R^{54}$  在各情況下獨立地選自 H 及  $(C_{1-3})$  烷基；

其中各  $R^{52}$  及  $R^{53}$  視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代： $R^{56}$  、鹵基、 $-CN$  、 $-OR^{56}$  、 $-SR^{56}$  、 $-SO_2R^{56}$  、 $-N(R^{54})R^{56}$  及  $-CON(R^{54})R^{56}$ ，其中

$R^{56}$  在各情況下獨立地選自 H 、 $(C_{1-8})$  烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、芳基、芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、**Het**及**Het- $(C_{1-6})$  烷基-**，

其中 **Het**及**Het- $(C_{1-6})$  烷基-**之 **Het**部分在各情況下獨

立地選自：



其中  $R^{56}$  在可能時在各情況下獨立地視情況經1至3個各自獨立地選自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、鹵基、 $-O(C_{1-6})$  烷基、 $-N((C_{1-6})$  烷基) $_2$  及  $-NH(C=O)(C_{1-6})$  烷基之取代基取代。

本發明較佳子類實施例之實例陳述於下表中，其中各實施例之各取代基係根據上文所述之定義來定義：

實施例	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	核心	$R^5/R^6$
E-1	$R^1-A$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-A$	核心-A	$R^5/R^6-A$
E-2	$R^1-A$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-A$	核心-A	$R^5/R^6-B$
E-3	$R^1-A$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-B$	核心-A	$R^5/R^6-A$
E-4	$R^1-A$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-B$	核心-A	$R^5/R^6-B$
E-5	$R^1-A$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-D$	核心-A	$R^5/R^6-A$
E-6	$R^1-A$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-D$	核心-A	$R^5/R^6-B$
E-7	$R^1-A$	$R^2-C$	$R^3-A$	$R^4-A$	核心-A	$R^5/R^6-A$
E-8	$R^1-A$	$R^2-C$	$R^3-A$	$R^4-A$	核心-A	$R^5/R^6-B$
E-9	$R^1-A$	$R^2-C$	$R^3-A$	$R^4-B$	核心-A	$R^5/R^6-A$
E-10	$R^1-A$	$R^2-C$	$R^3-A$	$R^4-B$	核心-A	$R^5/R^6-B$
E-11	$R^1-A$	$R^2-C$	$R^3-A$	$R^4-D$	核心-A	$R^5/R^6-A$
E-12	$R^1-A$	$R^2-C$	$R^3-A$	$R^4-D$	核心-A	$R^5/R^6-B$
E-13	$R^1-B$	$R^2-B$	$R^3-D$	$R^4-E$	核心-A	$R^5/R^6-C$
E-14	$R^1-B$	$R^2-B$	$R^3-D$	$R^4-E$	核心-A	$R^5/R^6-E$
E-15	$R^1-B$	$R^2-D$	$R^3-B$	$R^4-B$	核心-A	$R^5/R^6-D$
E-16	$R^1-B$	$R^2-A$	$R^3-B$	$R^4-D$	核心-A	$R^5/R^6-D$
E-17	$R^1-B$	$R^2-D$	$R^3-D$	$R^4-D$	核心-A	$R^5/R^6-A$
E-18	$R^1-C$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-A$	核心-A	$R^5/R^6-A$
E-19	$R^1-C$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-A$	核心-A	$R^5/R^6-B$
E-20	$R^1-C$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-B$	核心-A	$R^5/R^6-A$
E-21	$R^1-C$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-B$	核心-A	$R^5/R^6-B$
E-22	$R^1-C$	$R^2-A$	$R^3-A$	$R^4-D$	核心-A	$R^5/R^6-A$

實施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	核心	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
E-23	R <sup>1</sup> -C	R <sup>2</sup> -A	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -D	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -B
E-24	R <sup>1</sup> -C	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -A	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -A
E-25	R <sup>1</sup> -C	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -A	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -B
E-26	R <sup>1</sup> -C	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -B	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -A
E-27	R <sup>1</sup> -C	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -B	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -B
E-28	R <sup>1</sup> -C	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -D	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -A
E-29	R <sup>1</sup> -C	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -D	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -B
E-30	R <sup>1</sup> -C	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -A	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -C
E-31	R <sup>1</sup> -C	R <sup>2</sup> -A	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -B	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -F
E-32	R <sup>1</sup> -D	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -E	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -C
E-33	R <sup>1</sup> -D	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -C	R <sup>4</sup> -E	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -E
E-34	R <sup>1</sup> -D	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -C	R <sup>4</sup> -B	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -E
E-35	R <sup>1</sup> -D	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -C	R <sup>4</sup> -B	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -B
E-36	R <sup>1</sup> -D	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -C	R <sup>4</sup> -E	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -F
E-37	R <sup>1</sup> -D	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -C	R <sup>4</sup> -B	核心-A	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup> -F

本發明最佳化合物之實例為下表1至表6中所列出之各單一化合物。

除非特定指示，否則在本說明書及隨附申請專利範圍中，指定化學式或名稱應涵蓋互變異構體及由對掌性中心(不再另外描述其特定立體化學)處之所有可能立體化學所產生的所有立體、光學及幾何異構體(例如對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體、滯轉異構體)，及其外消旋體，以及各別對映異構體以不同比例之混合物、非對映異構體混合物，或其中存在該等異構體及對映異構體之任何上述形式的混合物。

此項技術中已熟知化合物之生物活性及藥理活性易受化合物之立體化學影響。因此，舉例而言，對映異構體通常展示顯著不同的生物活性，包括但不限於藥物動力學性質(包括但不限於代謝、蛋白質結合及類似性質)及藥理學性質(包括但不限於所呈現之活性類型、活性程度、毒性及

類似性質)之差異。因而，熟習此項技術者應瞭解，當一種對映異構體相對於另一種對映異構體增濃或與另一種對映異構體分離時，其可能更具活性或可能展現有益作用。此外，根據本發明及對此項技術之瞭解，熟習此項技術者將知曉如何分離、增濃或選擇性製備本發明化合物之對映異構體。

製備純立體異構體(例如對映異構體及非對映異構體)或具有所要對映異構體過量(ee)或對映異構體純度之混合物可藉由熟習此項技術者已知之許多(a)分離或離析對映異構體或(b)對映異構選擇性合成之方法中之一或更多者或其組合來實現。此等離析方法一般依賴對掌性辨別，且包括但不限於使用對掌性固定相進行層析、對映異構選擇性主客體錯合、使用對掌性助劑進行離析或合成、對映異構選擇性合成、酶促及非酶促動力學離析或自發對映異構選擇性結晶。該等方法一般揭示於以下文獻中：Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (第2版), G. Subramanian (編), Wiley-VCH, 2000；T.E. Beesley 及 R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999；及 Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000。此外，存在同樣熟知的用於定量對映異構體過量或純度的方法，包括但不限於GC、HPLC、CE或NMR，以及用於指定絕對構型及構形的方法，包括但不限於CD、ORD、X射線結晶學或NMR。

## 醫藥組合物

用於投與本發明化合物之適合製劑對一般技術者將顯而易見，且包括例如錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、口含錠、糖衣錠、溶液、糖漿、酏劑、藥囊、注射劑、吸入劑及散劑。該(等)醫藥活性化合物之含量應在組合物整體之0.05至90重量%、較佳0.1至50重量%範圍內。

適合錠劑可藉由例如混合一或多種本發明化合物與已知賦形劑(例如惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、界面活性劑、黏合劑及/或潤滑劑)來獲得。錠劑亦可由若干層組成。

當一種對掌活性成分之一種對映異構體與另一對映異構體具有不同生物活性時，預期本發明之醫藥組合物可包含活性成分之外消旋混合物，活性成分之一種對映異構體增濃之混合物，或活性成分之一種純對映異構體。預期活性成分之一種對映異構體增濃的混合物含有50%以上至約100%之活性成分之一種對映異構體及約0%至50%以下之活性成分之另一種對映異構體。當組合物包含活性成分之一種對映異構體增濃之混合物或活性成分之純對映異構體時，該組合物較佳包含50%以上至約100%或僅包含生理學活性較強之對映異構體及/或毒性較弱之對映異構體。熟知活性成分之一種對映異構體可能對於一種治療適應症具有較強生理學活性，而活性成分之另一種對映異構體可能對於不同的治療適應症具有較強生理學活性；因此醫藥組合物之較佳對映異構體組成可能因組合物用於治療不同治療適應症而不同。

因此，根據一個實施例，本發明醫藥組合物包含式(I)化合物之外消旋混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

一替代實施例提供一種包含式(I)化合物之一種對映異構體增濃之混合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

另一實施例提供一種包含式(I)化合物之純對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

本發明化合物之每天適用的劑量範圍通常為0.001至100毫克/公斤體重，較佳為0.01至50毫克/公斤體重。各劑量單位宜含有5%至95%活性化合物(w/w)。該等製劑較佳含有20%至80%活性化合物。

實際醫藥有效量或治療劑量固然將視熟習此項技術者已知的因素而定，諸如患者之年齡及體重、投藥途徑及疾病之嚴重性。在任何情況下，將根據患者之獨特病狀以允許遞送醫藥有效量之劑量及方式投與該組合。

當本發明組合物包含本發明化合物與一或多種其他治療劑或預防劑之組合時，該化合物及其他藥劑應以單一療法方案中通常所投與劑量之約10%至100%之間且更佳約10%與80%之間的劑量含量存在。

### 組合療法

涵蓋組合療法，其中共同投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種額外抗病毒劑。額外藥劑可與本發明之化合物組合以產生單一劑型。或者，此等額外藥劑可作為多劑型之一部分同時或依序獨立投與。

當本發明醫藥組合物包含本發明化合物或其醫藥學上可

接受之鹽與一或多種額外抗病毒劑之組合時，化合物及額外藥劑應以單一療法方案中通常所投與劑量之約10%至100%之間且更佳約10%與80%之間的劑量含量存在。在本發明化合物與額外抗病毒劑之間具有協同相互作用的情況下，組合中任何或所有活性劑之劑量與單一療法方案中通常所投與之劑量相比可能減少。

預期用於該組合療法之抗病毒劑包括有效抑制病毒在人類體內形成及/或複製的藥劑(化合物或生物劑)，包括但不限於干擾病毒在人類體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。該等藥劑可選自：

- NRTI(核昔或核昔酸逆轉錄酶抑制劑)，包括但不限於齊多夫定(zidovudine)/RETROVIR®(GSK)、地丹諾辛(didanosine)/VIDEX®(BMS)、司他夫定(stavudine)/ZERIT®(BMS)、拉米夫定(lamivudine)/EPIVIR®(GSK/Shire)、恩曲他濱(emtricitabine)/EMTRIVA®(Gilead Sciences)、阿巴卡韋(abacavir)/ZIAGEN®(GSK)及泰諾福韋(tenofovir)/VIREAD®(Gilead Sciences)、阿立他濱(apricitabine)(Avexa)、艾夫他濱(elvucitabine)(Achillion)及OBP-601(Oncolys)、安道索韋(amdoxovir)(RFS Pharma)；
- NNRTI(非核昔逆轉錄酶抑制劑)，包括但不限於奈偉拉平(nevirapine)/VIRAMUNE®(Boehringer Ingelheim)、地拉呋定(delavirdine)/RESCRIPTOR®(Pfizer)、依法韋侖(efavirenz)/SUSTIVA®(BMS)、依曲韋林(etravirine)/

INTELENCE®(Johnson & Johnson)、利吡韋林(rilpivirine)(Johnson & Johnson)、UK-453,061(Pfizer)及RDEA806(Ardea Biosciences)、IDX-899(GSK)；

- 蛋白酶抑制劑，包括但不限於利托那韋(ritonavir)/NORVIR®(Abbott)、替拉那韋(tipranavir)/APTIVUS®(Boehringer Ingelheim)、沙喹那韋(saquinavir)/INVIRASE®(Hoffmann LaRoche)、奈非那韋(nelfinavir)/VIRACEPT®(Pfizer)、茚地那韋(indinavir)/CRIXIVAN®(Merck)、夫沙那韋(fosamprenavir)/LEXIVA®(GSK/Vertex)、阿紮那韋(atazanavir)/REYATAZ®(BMS)、洛匹那韋(lopinavir)/KALETRA®(Abbott)及達如那韋(darunavir)/PREZISTA®(Johnson & Johnson)；

- 進入抑制劑，包括但不限於：

- CCR5拮抗劑，包括但不限於馬拉韋羅(maraviroc)/SELZENTRY®(Pfizer)、維利韋羅(vicriviroc)(Schering-Plough)、INCB9471(Icyte)、PF-232798(Pfizer)、PRO-140(Progenics Pharm)、GSK706769(GSK)、PF-232798(Pfizer)TBR-220及TBR-652(Tovira Therapeutics)；
- CXCR4拮抗劑，包括但不限於AMD-11070(Genzyme)；
- 融合抑制劑，包括但不限於恩夫韋泰(enfuvirtide)/FUZEON®(Trimeris)、西夫韋泰(sifuvirtide)(Fasogen)、艾博韋泰(albuvirtide)(Frontier Bio)、FRI-1144(Trimeris)；及

- 其他藥劑，包括但不限於BMS-488043(BMS)；
- 整合酶抑制劑，包括但不限於拉替拉韋(raltegravir)/ISENTRESS®(Merck)、艾維拉韋(elvitegravir)(Gilead Sciences)、GSK1349572及GSK1265744(GSK)、JTK-656(Japan Tobacco)；
- TAT抑制劑；
- 成熟抑制劑，包括但不限於貝韋利馬(bevirimat)(Myriad Genetics)、衛維康(vivecon)(Myriad Genetics)；及
- 免疫調節劑，包括但不限於左旋咪唑(levamisole)/ERGAMISOL®(Janssen-Ortho)；及
- 其他抗病毒劑，包括羥基脲(hydroxyurea)、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12及潘沙夫賽(pentafuside)。

此外，本發明化合物亦可與至少另一種本發明化合物或與一或多種抗真菌劑或抗細菌劑(包括但不限於氟康唑(fluconazole))一起使用。

因此，根據一個實施例，本發明醫藥組合物另外包含一或多種抗病毒劑。

另一實施例提供其中一或多種抗病毒劑包含至少一種NNRTI的本發明醫藥組合物。

根據本發明醫藥組合物之另一實施例，一或多種抗病毒劑包含至少一種NRTI。

根據本發明醫藥組合物之另一實施例，一或多種抗病毒劑包含至少一種蛋白酶抑制劑。

根據本發明醫藥組合物之另一實施例，一或多種抗病毒

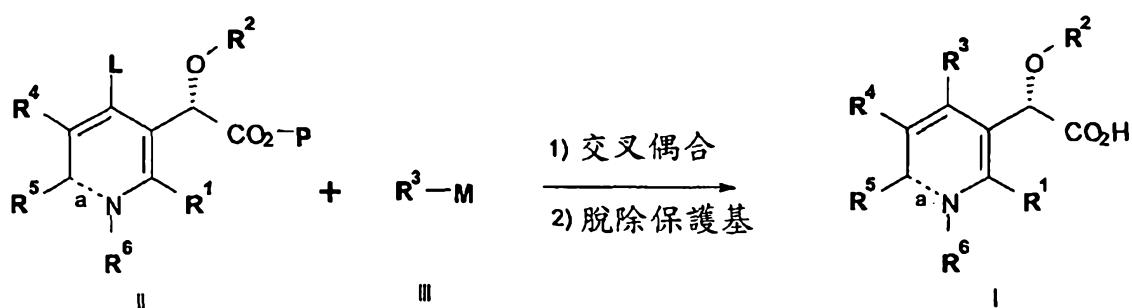
劑包含至少一種進入抑制劑。

根據本發明醫藥組合物之另一實施例，一或多種抗病毒劑包含至少一種整合酶抑制劑。

### 方法及合成

依照以下流程中所概述之一般程序便利地實施本發明式(I)化合物之合成，其中a、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>如本文中所定義。可藉以製備本發明化合物之其他程序在此項技術中已熟知，或陳述於以下實例中。

#### 流程 1

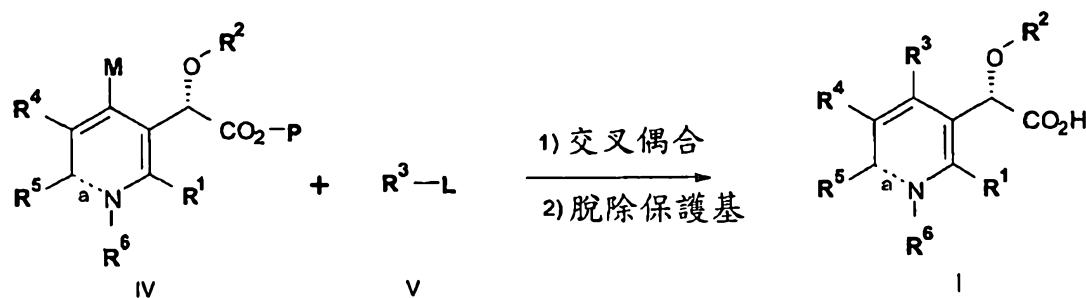


中間物 II(其中a、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>如本文所定義；L為離去基，包括但不限於碘、溴、氯或-OTf；且P為選自常用羧酸保護基之保護基，包括但不限於甲酯或乙酯)及中間物 III(其中R<sup>3</sup>如本文所定義；且M為適合在偶合反應中與基團L反應之基團，諸如此項技術中所熟知，包括但不限於-B(OH)<sub>2</sub>或酇酸酯，包括但不限於-B(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及-B(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O)；-I；-SnR<sub>3</sub>，其中R為(C<sub>1-6</sub>)烷基；或-ZnX，其中X為鹵基)可購得，或可藉由此項技術中熟知或以下實例中所述之反應來製備。式(I)化合物之經保護衍生物可藉由已熟知之中間物 II與 III之偶合反應來製備，包

括但不限於酬酸或酬酸酯衍生物III與鹵基或三氟甲磺酸酯衍生物II之間的鈴木交叉偶合(Suzuki cross-coupling)；碘基衍生物II與III之間的銅催化烏耳曼交叉偶合(copper catalyzed Ullmann cross-coupling)；芳基鋅試劑III與碘基或三氟甲磺酸酯衍生物II之間的根岸交叉偶合(Negishi cross-coupling)；及芳基錫試劑III與溴基或碘基衍生物II之間的斯蒂爾偶合(Stille coupling)。偶合反應之經保護產物接著藉由例如皂化脫除保護基，獲得式(I)化合物。

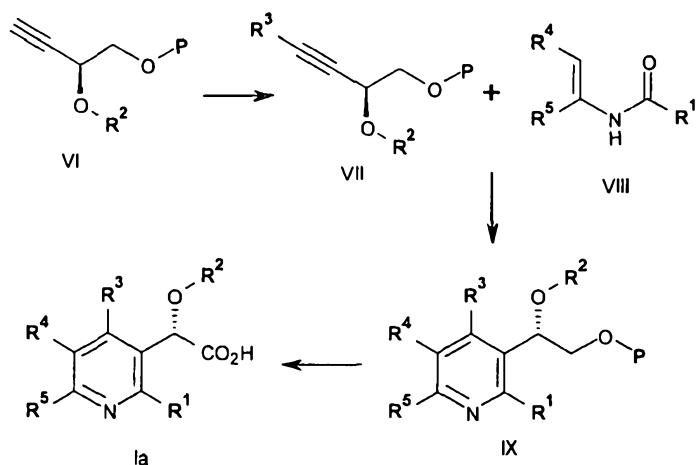
或者，如以下流程2中所示，中間物IV與V(其中a、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、L、M及P如本文所定義)可使用上文所描述之交叉偶合方法進行偶合，接著脫除保護基，獲得式(I)化合物。

### 流程2



此外，式(Ia)化合物(其中a為單鍵，R<sup>6</sup>不存在，且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如本文所定義)可使用以下流程3中所說明之一般程序便利地製備。

### 流程3



此項技術中熟知之中間物 VI 及 VIII(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如本文所定義，且 P 為適合保護基)可購得或可藉由此項技術中已熟知或以下實例中所述之反應來製備。中間物 VI 可使用熟習此項技術者已熟知的條件便利地轉化成中間物 VII，包括但不限於中間物 VI 與  $R^3$ -I 之間的蘭頭偶合 (Sonogashira coupling)。中間物 VII 及 VIII 在熟知條件下進行環縮合反應，包括但不限於在 2-氯吡啶存在下與  $(CF_3SO_2)_2O$  (三氟甲磺酸酐) 反應，獲得中間物 IX。脫除中間物 IX 之保護基，接著使用此項技術中熟知之條件氧化一級醇，包括但不限於用戴斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) 氧化，接著進行次氯酸鈉氧化，獲得式 (Ia) 化合物。

熟習此項技術者將顯而易見，式 (I) 化合物或其製備中所涉及之中間物 II 至 XI 中之任一者 (其中取代基 a、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $R^6$  中之任一者均具有一種本文所定義之含義) 可在適當時轉化成另一種式 (I) 化合物或其製備中所涉及之中間物 II 至 XI 中之任一者 (其中取代基 a、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $R^6$  中之任一者在製備中之任何化學上適宜之

步驟中均具有不同於本文所定義之含義)。該等轉化之實例包括但不限於烷基化、使用桑德邁爾反應 (Sandmeyer reaction)使芳族一級胺基轉化成氯或溴取代基，及還原脫鹵反應。此外，如熟習此項技術者所瞭解，取代基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $R^6$  可在製備式(I)化合物時於中間步驟進行保護及/或脫除保護基。

### 實例

根據以下非限制性實例，本發明之其他特徵將顯而易見，該等實例舉例說明本發明之原理。熟習此項技術者將顯而易見，以下所例示之程序可在適當修改後用於製備如本文所述之其他本發明化合物。

如熟習此項技術者所熟知，必要時在惰性氛圍(包括但不限於氮氣或氬氣)中進行反應以保護反應組分免受空氣或水份影響。溫度以攝氏度( $^{\circ}\text{C}$ )給出。除非另外說明，否則溶液百分比及比率表示體積比體積關係。根據 W.C. Still 等人，J. Org. Chem., (1978), 43, 2923 之程序，在矽膠 ( $\text{SiO}_2$ ) 上進行急驟層析。使用電噴質譜分析記錄質譜分析。使用購自 Teledyne Isco Inc 之 CombiFlash® Companion 或 RF 裝置，採用預填充矽膠濾筒以及  $\text{EtOAc}$  及己烷作為溶劑來純化許多中間物及最終產物。此等濾筒可自 Silicycle Inc (SiliaFlash, 40-63  $\mu\text{m}$  二氧化矽) 或 Teledyne Isco (RediSep, 40-63  $\mu\text{m}$  二氧化矽) 獲得。在標準條件下，使用 SunFire™ Prep C18 OBD 5  $\mu\text{M}$  逆相管柱 (19  $\times$  50 mm) 及採用 0.1% TFA/乙腈及 0.1% TFA/水作為溶劑之線性梯度來進行

製備型 HPLC。適當時將化合物分離為 TFA 鹽。

或者，在標準條件下，使用 SunFire™ Prep C18 OBD 5  $\mu\text{m}$  逆相管柱 (19×50 mm) 及採用 10 mM 甲酸銨水溶液 (pH=3.8) 及 MeOH 之線性梯度來進行製備型 HPLC。或者，在標準條件下，使用 XBridge™ Prep C18 OBD 5  $\mu\text{m}$  逆相管柱 (19×50 mm) 及採用 10 mM 碳酸氫銨水溶液 (pH=10.0) 及 MeOH 之線性梯度來進行製備型 HPLC。

在標準條件下，使用 SunFire™ C18 (3.5  $\mu\text{m}$ ，4.6×30 mm) 逆相管柱在 220 nm 用下表中所述之線性梯度 (溶劑 A 為含 0.06% TFA 之  $\text{H}_2\text{O}$ ；溶劑 B 為含 0.06% TFA 之  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) 溶離進行分析型 HPLC：

時間(min)	流速(mL/min)	溶劑A(%)	溶劑B(%)
0	2.5	98	2
0.5	2.5	98	2
6.0	2.5	50	50
10.5	3.0	0	100
11.5	3.0	0	100

或者，在標準條件下，使用 SunFire™ C18 (3.5  $\mu\text{m}$ ，4.6×30 mm) 逆相管柱在 220 nm 用下表中所述之線性梯度 (溶劑 A 為含 0.06% TFA 之  $\text{H}_2\text{O}$ ；溶劑 B 為含 0.06% TFA 之  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) 溶離進行分析型 HPLC：

時間(min)	流速(mL/min)	溶劑A(%)	溶劑B(%)
0	2.5	98	2
0.6	2.5	98	2
5.5	2.5	50	50
7.3	3.0	0	100
7.9	3.0	0	100

或者，在標準條件下，使用 SunFire™ C18 (3.5  $\mu\text{m}$ ，4.6×30 mm) 逆相管柱在 220 nm 用下表中所述之線性梯度

(溶劑 A 為含 0.06% TFA 之  $\text{H}_2\text{O}$ ；溶劑 B 為含 0.06% TFA 之  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) 溶離進行分析型 HPLC：

時間(min)	流速(mL/min)	溶劑A(%)	溶劑B(%)
0	2.5	98	2
0.6	2.5	98	2
3.4	2.5	50	50
4.5	3.0	0	100
4.9	3.0	0	100

或者，在標準條件下，使用 SunFire<sup>TM</sup> C18(3.5  $\mu\text{m}$ ，4.6  $\times$  30 mm) 逆相管柱在 220 nm 用下表中所述之線性梯度 (溶劑 A 為 10 mM 甲酸銨水溶液 (pH=3.8)；溶劑 B 為 MeOH) 溶離進行分析型 HPLC：

	流速(mL/min)	溶劑A(%)	溶劑B(%)
0	4.0	98	2
2.85	4.0	0	100
2.86	5.0	0	100
3.60	5.0	0	100

或者，使用較短操作時間，使用 Aquity<sup>TM</sup> HSST3(1.8  $\mu\text{m}$ ，2.1  $\times$  50 mm) 逆相管柱在 220 nm 用下表中所述之線性梯度 (溶劑 A 為含 0.06% TFA 之  $\text{H}_2\text{O}$ ；溶劑 B 為含 0.06% TFA 之  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) 溶離進行分析型 UPLC：

時間(min)	流速(mL/min)	溶劑A(%)	溶劑B(%)
0	0.9	98	2
1.5	0.9	50	50
2.6	0.9	0	100

或者，使用較短操作時間，使用 Aquity<sup>TM</sup> HSST3(1.8  $\mu\text{m}$ ，2.1  $\times$  50 mm) 逆相管柱在 220 nm 用下表中所述之線性梯度 (溶劑 A 為 10 mM 甲酸銨水溶液 (pH=3.8)；溶劑 B 為 MeOH) 溶離進行分析型 UPLC：

時間(min)	流速(mL/min)	溶劑A(%)	溶劑B(%)
0	0.8	95	5
2.30	0.9	0	100
2.32	1.0	0	100
3.00	1.0	0	100

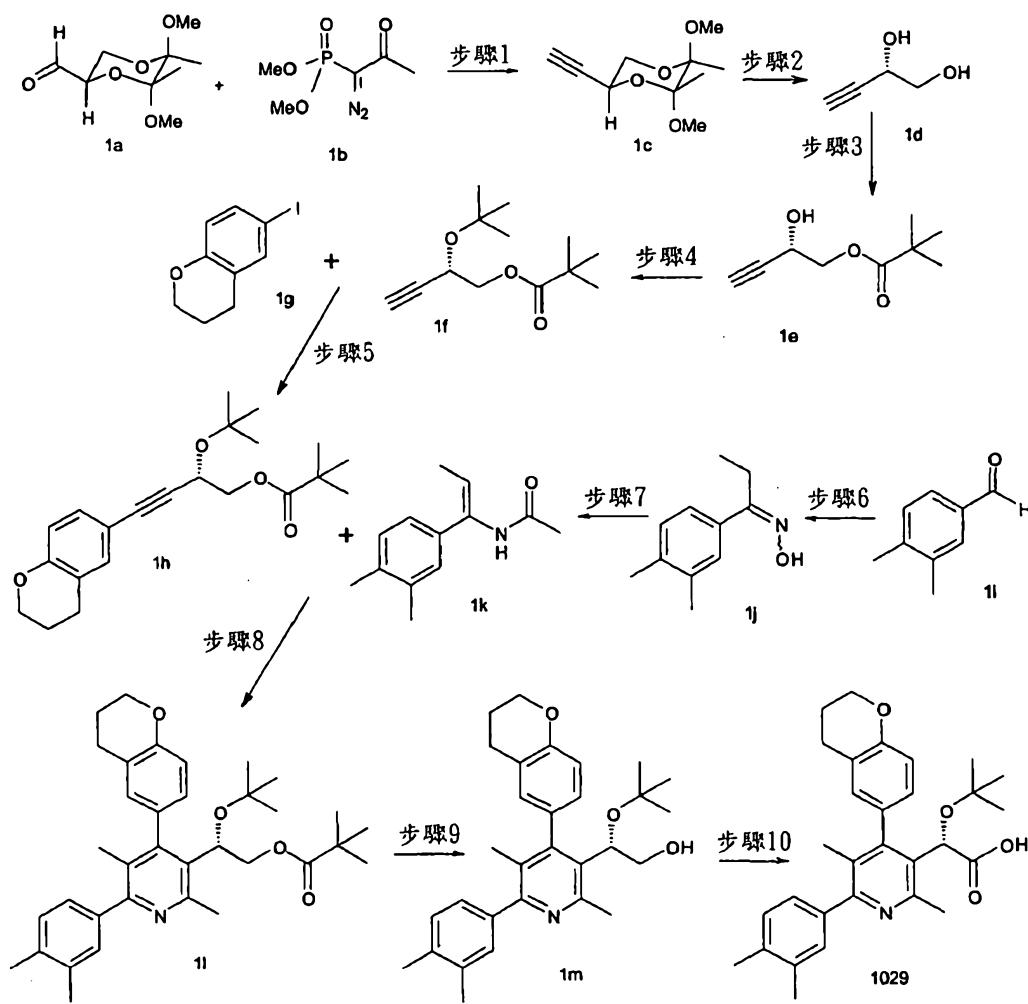
本文中所使用之縮寫及符號包括：

**Ac**：乙醯基； **AcOH**：乙酸； **Ac<sub>2</sub>O**：乙酸酐； **BOC**或**Boc**：第三丁氧基羰基； **BSA**：牛血清白蛋白； **Bu**：丁基； **DABCO**：1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷； **DBU**：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯； **DCE**：二氯乙烷； **DEAD**：偶氮二甲酸二乙酯； **DCM**：二氯甲烷； **DIAD**：偶氮二甲酸二異丙酯； **DIBAL**：二異丁基氫化鋁； **DMA**：二甲基乙醯胺； **DMAP**：N,N-二甲基-4-氨基吡啶； **DME**：1,2-二甲氧基乙烷； **DMF**：N,N-二甲基甲醯胺； **DMSO**：二甲亞砜； **DPPA**：二苯基磷醯基疊氮化物； **Dppf**：1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵； **EC<sub>50</sub>**：50%有效濃度； **eq**：當量； **Et**：乙基； **Et<sub>3</sub>N**：三乙胺； **Et<sub>2</sub>O**：乙醚； **EtOAc**：乙酸乙酯； **EtOH**：乙醇； **HPLC**：高效液相層析； **IC<sub>50</sub>**：50%抑制濃度； **i-Pr**或**i-Pr**：1-甲基乙基(異丙基)； **LiHMDS**：六甲基二矽烷胺化鋰； **Me**：甲基； **MeCN**：乙腈； **MeOH**：甲醇； **MOI**：感染倍率； **MS**：質譜分析(ES：電噴霧)； **n-BuONa**：正丁醇鈉； **n-BuOH**：正丁醇； **n-BuLi**：正丁基鋰； **NMP**：N-甲基吡咯啶酮； **NMR**：核磁共振光譜； **Ph**：苯基； **PhMe**：甲苯； **PG**：保護基； **Pr**：丙基； **RPMI**：羅斯威爾公園紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute)(細胞培養基)； **RT**：室溫(約18°C至25°C)； **SM**：

起始物質； **TBTU**：四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄； **tert-butyl** 或 **t-butyl**：1,1-二甲基乙基； **Tf**：三氟甲烷磺醯基； **Tf<sub>2</sub>O**：三氟甲烷磺酸酐； **TFA**：三氟乙酸； **THF**：四氫呋喃； **TLC**：薄層層析； 及 **UPLC**：超高效液相層析。

### 實例 1

#### 合成化合物 1029(表 1)



#### 步驟 1：

醛 **1a**(5.85 g, 28.6 mmol；根據 Michel, P. 及 Ley, S. V. *Synthesis* 2003, 10, 1598-1602 製備)、膦酸酯 **1b**(6.6 g, 34

mmol) 及  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (8.8 g, 64 mmol) 於  $\text{MeOH}$ (125 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物至接近乾燥，且殘餘物在  $\text{H}_2\text{O}$ (250 mL) 與  $\text{EtOAc}$ (500 mL) 之間分配。水層用  $\text{EtOAc}$ (2×250 mL) 洗滌，且合併之有機層經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥並濃縮，獲得炔烴 **1c**。

#### 步驟 2：

炔烴 **1c**(5.0 g, 25 mmol) 於  $\text{TFA}$ (35 mL) 及水(3.6 mL) 中之混合物在室溫下攪拌約 30 分鐘。在減壓下濃縮該混合物，且殘餘物藉由 CombiFlash® Companion 純化，獲得二醇 **1d**。

#### 步驟 3：

二醇 **1d**(1.2 g, 14 mmol) 及  $\text{Et}_3\text{N}$ (1.7 mL, 12 mmol) 於  $\text{DCM}$ (80 mL) 中之溶液在  $\text{N}_2$  下冷卻至 0°C。逐滴添加三甲基乙醯氯，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用  $\text{MeOH}$ (100 mL) 淚滅反應，且繼續攪拌約 20 分鐘。在減壓下濃縮混合物，且藉由 CombiFlash® Companion 純化殘餘物，獲得所要單酯 **1e**。

#### 步驟 4：

在可密封反應燒瓶中，丙炔醇 **1e**(375 mg, 2.20 mmol) 及 Amberlyst® H-15 樹脂(150 mg) 於己烷(3 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C。接著，使異丁烯鼓泡通過溶液，直至體積大致加倍。接著密封該管，使其達到室溫，且攪拌隔夜。該管接著冷卻至 -78°C，打開，且回升至室溫。混合物接著經由  $\text{SiO}_2$  桿塞過濾( $\text{EtOAc}$  洗滌)，且在減壓下濃縮，獲得純

第三丁基醚 **1f**。

步驟 5：

向 **1g**(10 g, 34 mmol) 及 烂 煙 **1f**(11 g, 55 mmol) 於 DMF(23 mL) 及 Et<sub>2</sub>NH(115 mL) 中之混合物中依序添加固體 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(444 mg, 0.385 mmol) 及 CuI(146 mg, 0.769 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著濃縮，用 EtOAc(300 mL) 稀釋，且依序用鹽水、1 N HCl 水溶液及水洗滌。有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，且藉由 CombiFlash® Companion 純化殘餘物，獲得 烂 煙 **1h**。

步驟 6：

向 3,4-二甲基苯甲醛(**1i**; 500 mg, 3.73 mmol) 及 Et<sub>2</sub>O(12 mL) 之混合物中逐滴添加溴化乙基鎂(3 M, 1.4 mL, 1.2 mmol)。15 分鐘之後，用飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(50 mL)淬滅反應，且分離各層。有機層用飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(50 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，獲得中間物苯甲醇。向此物質與 DCM(28 mL) 之混合物中依序添加矽膠(2.2 g)及氯鉻酸吡錠(1.5 g, 7.2 mmol)。攪拌該混合物 45 分鐘，且混合物經由二氧化矽栓塞(3×1.5 cm)過濾，該栓塞接著用 DCM(總共 50 mL)洗滌。濾液蒸發至乾燥，獲得中間物酮。此物質在 MeOH(0.8 mL) 中與乙酸鈉(102 mg, 1.25 mmol) 及羥胺鹽酸鹽(87 mg, 1.25 mmol)合併，且在密封管中加熱至 85°C。1 小時之後，使反應冷卻至室溫，且在矽膠(2 g)上濃縮。藉由 CombiFlash® Companion 純化產物，獲得呈順式異構體與反式異構體之混合物形式的肟 **1j**。

## 步驟 7：

肟 **1j**(130 mg, 0.73 mmol)與 PhMe(1.7 mL)之混合物藉由使  $N_2$  氣體鼓泡通過該溶液 30 分鐘進行脫氣。添加  $Ph_3P$ (0.23 g, 0.88 mmol)且在室溫下攪拌混合物 10 分鐘。添加  $Ac_2O$ (84  $\mu$ L, 0.89 mmol)且在回流下攪拌混合物 16 小時，冷卻至室溫並在真空中濃縮。殘餘物、MeOH(3 mL)及過量  $K_2CO_3$ (200 mg)之混合物攪拌 1 小時，且在真空中移除甲醇。殘餘物溶解於 EtOAc(10 mL)及水(5 mL)中。有機層用洗滌，濃縮，且藉由 CombiFlash® Companion 純化，獲得呈順式異構體及反式異構體之混合物形式的醯胺 **1k**。

## 步驟 8：

在 -78°C 下，經由注射器經 1 分鐘向醯胺 **1k**(55 mg, 0.27 mmol)與 2-氯吡啶(34  $\mu$ L, 0.36 mmol)於 DCM(0.7 mL)中之攪拌混合物中添加  $Tf_2O$ (48  $\mu$ L, 0.29 mmol)。5 分鐘後，將反應燒瓶置於冰水浴中且升溫至 0°C。經由注射器添加於 DCM(0.7 mL)中之炔烴 **1h**(69 mg, 0.19 mmol)，且使混合物升溫至室溫。攪拌 30 分鐘後，添加  $Et_3N$ (1 mL)且將混合物蒸發至乾燥。殘餘物溶解於 EtOAc(10 mL)中，且用水洗滌。有機層經  $Na_2SO_4$  乾燥並濃縮，且藉由 CombiFlash® Companion 純化殘餘物，獲得吡啶 **1l**。

## 步驟 9：

向酯 **1l**(51 mg, 0.094 mmol)溶解於 THF(0.85 mL)中之溶液中添加  $LiBH_4$  之 THF 溶液(2 M, 470  $\mu$ L, 0.940 mmol)，且將反應混合物加熱至 85°C，並攪拌 30 分鐘。用 HCl(2

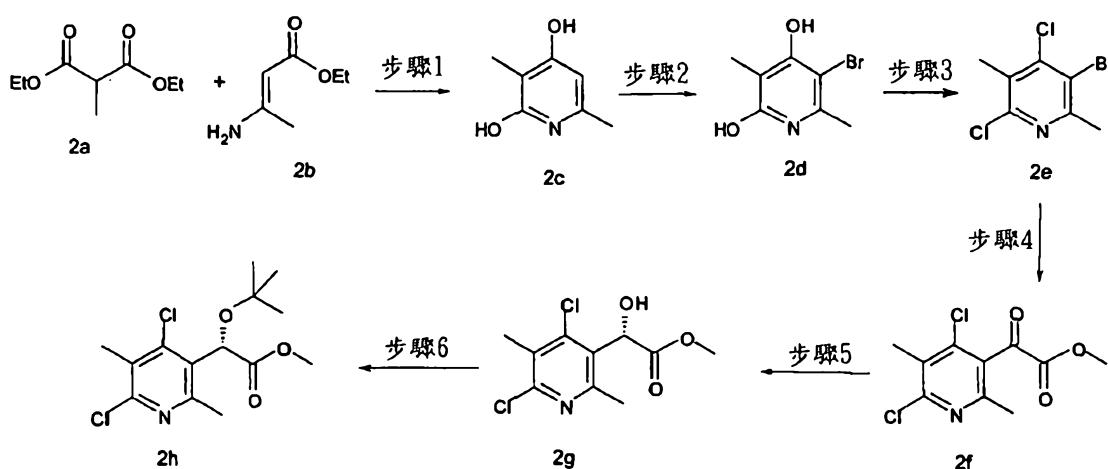
mL)淬滅過量試劑，且用  $\text{NaHCO}_3$ (10 mL)中和混合物，並用  $\text{EtOAc}$ (3×10 mL)萃取。合併之有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥並濃縮，獲得醇 **1m**。

### 步驟 10：

向醇 **1m**(43 mg, 0.094 mmol)與  $\text{DCM}$ (1.7 mL)之混合物中添加戴斯-馬丁高碘烷(71 mg, 0.17 mmol)。2小時後，濃縮反應混合物，殘餘物溶解於 1:1  $\text{THF}/\text{tBuOH}$ (2 mL)中，且添加 2,3-二甲基-2-丁烯(1 M 於  $\text{THF}$  中，0.75 mL, 0.75 mmol)。 $\text{NaClO}_2$ (71 mg, 0.79 mmol)與  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (71 mg, 0.59 mmol)於水(1 mL)中之獨立混合物添加至第一混合物中，且在室溫下攪拌混合物。30分鐘後，用水(5 mL)稀釋混合物且用  $\text{EtOAc}$ (3×10 mL)萃取。有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，獲得化合物 **1029**(表 1)。

### 實例 2

#### 合成中間物 **2H**



### 步驟 1：

在室溫下，向乙醇鈉溶液(1.48 L, 3.74 mol, 21% w/w 於 EtOH 中)中添加甲基丙二酸二乙酯 **2a**(645 mL, 3.72 mol) 於無水 PhMe(330 mL) 中之溶液。攪拌所得溶液 30 分鐘，且添加 3- 氨基巴豆酸乙酯 **2b**(485 mL, 3.71 mol) 於無水 PhMe(490 mL) 中之溶液。混合物在回流下攪拌 39 小時，藉由真空蒸餾移除 EtOH(1-1.5 L)，冷卻混合物且添加水(1.6 L)。在 40°C 下攪拌混合物約 2 小時，接著冷卻並分離各相。水相用 PhMe(2×50 mL) 洗滌，且接著用濃鹽酸調節至 pH 5-6。過濾固體並乾燥，獲得二羥基吡啶 **2c**。

### 步驟 2：

在環境溫度下，經 16 分鐘向二羥基吡啶 **2c**(100 g, 0.718 mol) 與 DCM(800 mL) 之混合物中逐滴添加於 DCM(550 mL) 中之 Br<sub>2</sub>(37 mL, 150 g, 0.72 mol)。所得混合物在室溫下攪拌 1 小時，並藉由過濾收集中間物 **2d**(HBr 鹽)。

### 步驟 3：

溴吡啶 **2d**(191 g, HBr 鹽) 在回流下於 POCl<sub>3</sub>(850 mL) 中加熱 18 小時，且冷卻至室溫。藉由蒸發移除過量 POCl<sub>3</sub>，且將殘餘物傾至冰上。使用 10 N NaOH 及固體 NaHCO<sub>3</sub> 將混合物調節至鹼性 pH 值。過濾混合物，且用 DCM(3×800 mL) 萃取濾液，並經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。溶液通過 SiO<sub>2</sub>(600 g) 管柱並濃縮，獲得 **2e**。

### 步驟 3 之替代程序：

溴吡啶 **2d**(370 g, HBr 鹽) 在回流下於 POCl<sub>3</sub>(1.25 L) 中加熱 18 小時。冷卻混合物，且蒸發過量 POCl<sub>3</sub>。向殘餘物中

添加  $\text{PhPOCl}_2$ (1.2 L)，且混合物在  $150^\circ\text{C}$  下加熱 28 小時。使混合物冷卻至室溫，且傾至冰上，接著用固體  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  調節至鹼性 pH 值。過濾混合物，且用  $\text{EtOAc}$ (3×1500 mL) 萃取濾液，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥並過濾。濾液通過  $\text{SiO}_2$ (600 g) 管柱並濃縮，且殘餘物用  $\text{EtOAc}$  濕磨，獲得 **2e**(196 g)。濃縮濾液，且藉由 CombiFlash® Companion 純化，獲得第二批 **2e**。

#### 步驟 4：

向溴化物 **2e**(105 g, 0.411 mol) 於無水 THF(1.14 L) 中之溶液中添加  $\text{Cu}(\text{I})\text{Br}$ (15 g, 0.1 mol)。在室溫下，經 30 分鐘向所得混合物中添加  $\text{iPrMgCl-LiCl}$ (400 mL, 0.52 mol, 1.3 M 於 THF 中)。攪拌混合物 1 小時，添加氯側氨基乙酸甲酯(80 mL, 0.87 mol) 且繼續攪拌 1 小時。反應用飽和  $\text{NaHCO}_3$  及固體  $\text{NaHCO}_3$  淬滅，且用  $\text{EtOAc}$ (3×1.2 L) 萃取混合物。有機萃取物經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥並過濾。萃取物通過  $\text{SiO}_2$ (300 g) 管柱，濃縮，且殘餘物藉由 CombiFlash® Companion( $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ ) 純化，獲得 **2f**。

#### 步驟 5：

在攪拌下，在裝備磁性攪拌棒、加料漏斗、溫度計及氣體入口之 3 頸 5 L 圓底燒瓶中，向含酯 **2f**(65 g, 0.248 mol) 之無水  $\text{PhMe}$ (400 mL) 混合物中添加 (R)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶(1 M 於甲苯中之溶液，50 mL, 50 mmol)。混合物冷卻至  $-35^\circ\text{C}$ ，且經 2 小時之時段添加兒茶酚基甲硼烷(36 mL, 40.5 g, 338 mmol) 於甲苯(240 mL) 中之溶液。在

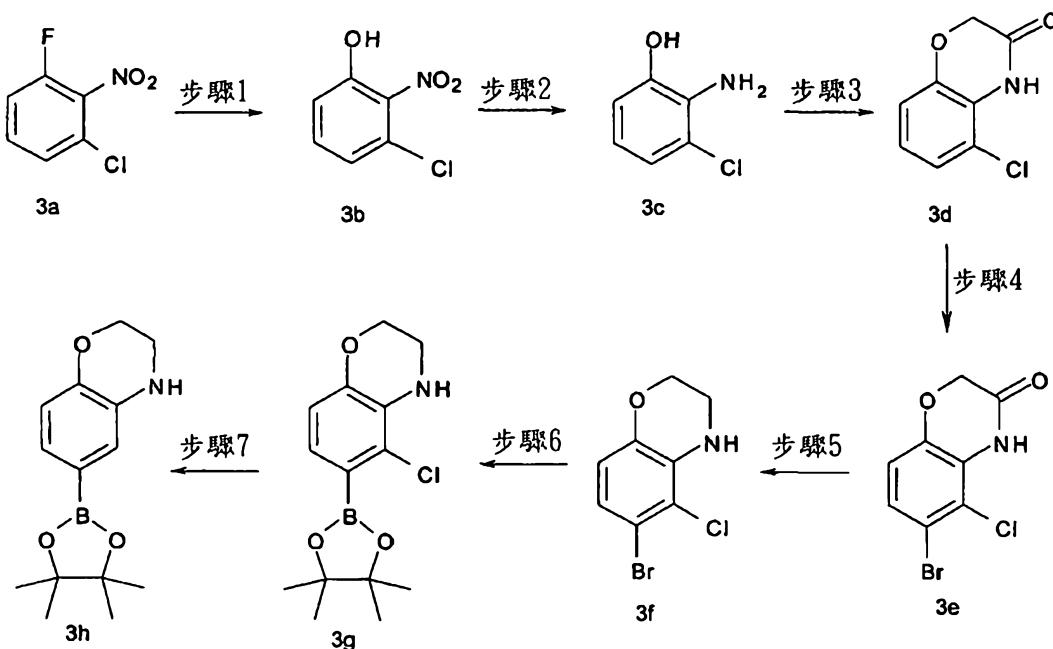
-35°C 下繼續攪拌 30 分鐘。使混合物升溫至 -15°C，且用 EtOAc(400 mL) 及 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液(15 wt%，800 mL)稀釋。混合物劇烈攪拌 30 分鐘，且分離有機相並用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液(15 wt%，2×200 mL；每次劇烈攪拌 30 分鐘)及 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(15 wt%，2×300 mL；每次劇烈攪拌 30 分鐘)洗滌。分離有機層，通過 SiO<sub>2</sub>(300 g)，用 EtOAc 溶離，且在真空中濃縮。殘餘物藉由 CombiFlash® Companion 純化，獲得 2g。

#### 步驟 6：

2g(33.8 g，0.128 mol)與乙酸第三丁酯(2.4 L)之混合物在冰浴中冷卻，且快速添加過氯酸(70% 水溶液)(300 mL)。密封燒瓶，且在約 0-5°C 下攪拌 6 小時。用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液(850 mL)淬滅反應，且用固體 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 調節混合物至 pH 8-9。過濾混合物，分離有機層且用 EtOAc(3×750 mL)萃取水層，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮。向殘餘物中添加 DCM，且過濾混合物。濃縮有機相，且使用 CombiFlash® Companion(己烷/EtOAc：1% 至 30%)純化，獲得 2h(>98% ee，藉由對掌性 HPLC)，且回收起始物 2g。

#### 實例 3

#### 合成中間物 3G 及 3H



### 步驟 1：

向 2-氯-6-氟硝基苯 3a(6.62 g, 37.7 mmol) 及 LiOH·H<sub>2</sub>O(6.33 g, 151 mmol)於 THF(45 mL)及水(65 mL)中之混合物中添加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>水溶液(30%, 8.6 mL, 80.0 mmol)。密封混合物，且在快速攪拌下加熱至 60°C。3 天後，冷卻混合物，添加至半飽和硫代硫酸鈉水溶液(200 mL)中，且在分液漏斗中劇烈振盪。混合物用 1 N HCl 酸化至 pH < 3，用 EtOAc(500 mL)萃取，且用鹽水(400 mL)洗滌。合併之萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發，獲得酚 3b。

### 步驟 2：

向酚 3b(6.37 g, 36.7 mmol)及 THF(100 mL)之混合物中依序添加錫粉(17.4 g, 147 mmol)及 1 N HCl(220 mL, 220 mmol)，且在室溫下劇烈攪拌混合物 16 小時。混合物冷卻至 0°C，且用 10 N NaOH(22 mL)中和，並劇烈攪拌約 15 分鐘。混合物經由 Celite® 墊過濾，且固體用 EtOAc(4×200 mL)充分洗滌。濾液用 1 N HCl(4 mL)酸化且用鹽水(400

mL)稀釋，並且用鹽水(400 mL)洗滌有機相。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，獲得胺基酚3c。

**步驟3：**

在N<sub>2</sub>氛圍下，向胺基酚3c(2.91 g, 20.3 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.40 g, 60.8 mmol)於無水DMF(200 mL)中之冰冷混合物中添加氯乙醯氯(1.94 mL, 24.3 mmol)。5分鐘後，使反應升溫至室溫，且再在45分鐘後加熱至50°C。15小時後，冷卻反應且用EtOAc(600 mL)萃取，並且用水/鹽水(1 L)、半飽和碳酸氫鈉(1 L)及鹽水(600 mL)洗滌。接著，有機相經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，獲得內醯胺3d。

**步驟4：**

在室溫下向內醯胺3d(3.15 g; 17.1 mmol)於無水DCM(40 mL)中之攪拌混合物中緩慢逐滴添加溴(1.8 mL, 35 mmol)。3小時後，混合物緩慢添加至飽和硫代硫酸鈉水溶液(200 mL)中且用DCM(4×100 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(200 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發，獲得溴化物3e。

**步驟5：**

甲硼烷於THF中之溶液(1.0 M, 18.5 mL, 18.5 mmol)逐滴添加至內醯胺3e(4.00 g, 15.2 mmol)於無水THF(75 mL)中之冰冷混合物中，且使反應升溫至室溫。約30分鐘後，溶液在N<sub>2</sub>氛圍下加熱至平緩回流。2小時後，混合物冷卻至0°C，用1 N NaOH(19 mL)小心淬滅，且攪拌約15分鐘。用水(30 mL)稀釋混合物且蒸發THF。含水殘餘物用

EtOAc(400 mL + 50 mL)萃取，且用水/鹽水(200 mL)、0.5 N NaOH(200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。合併之萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發，獲得嗎啉衍生物3f。

#### 步驟6：

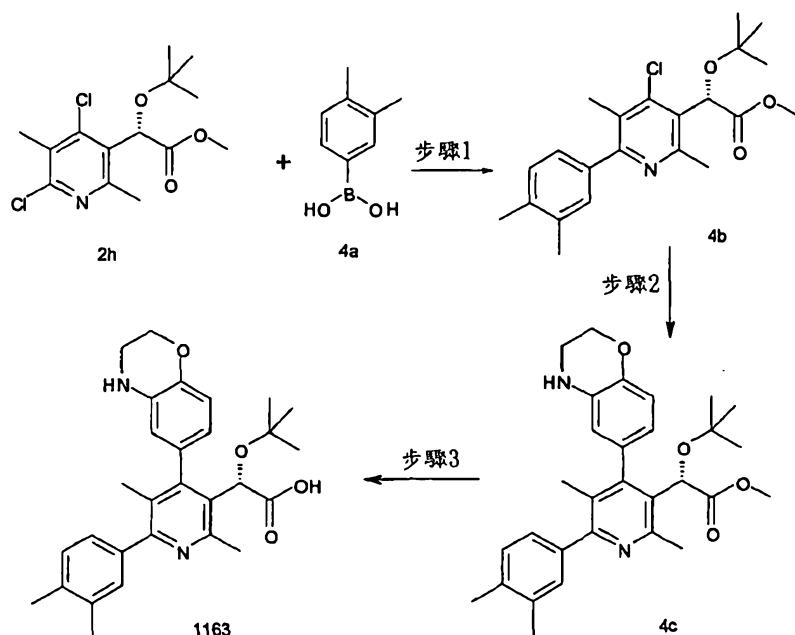
向裝有芳基溴化物3f(1.84 g, 7.42 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(2.83 g, 11.1 mmol)及乙酸鉀(2.47 g, 26.0 mmol)之燒瓶中添加無水DMF(30 mL)，且藉由用N<sub>2</sub>氣體流鼓泡通過混合物約15分鐘來使混合物脫氧。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(909 mg, 1.11 mmol)，且混合物再脫氧約5分鐘，且接著加熱至95°C。約16小時後，冷卻反應混合物，用EtOAc(300 mL)萃取，且萃取物用1:1水/鹽水(500 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化，獲得污染有0.8當量二硼試劑之酬酸鹽3g。

#### 步驟7：

向芳基氯化物3g(3.0 g, 10 mmol)及甲酸銨(6.4 g, 0.10 mol)於MeOH(75 mL)中之混合物中添加鉀/活性炭(10重量% Pd, 1.08 g)。混合物在回流下加熱30分鐘，冷卻至室溫，且經由Celite®過濾。濾餅用MeOH沖洗，濾液濃縮至乾燥，且殘餘物在水(50 mL)與EtOAc(100 mL)之間分配。有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，獲得酬酸酯3h。

#### 實例4

#### 合成化合物1163(表1)



### 步驟 1：

向二氯吡啶 **2h**(實例 2)(2.0 g, 6.25 mmol)及 3,4-二甲基苯基硼酸 **4a**(1.12 g, 7.5 mmol)於 DMF(20 mL)中之溶液中依序添加 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (7.8 mL, 16 mmol)及  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (440 mg, 0.62 mmol)。藉由用氫氣(10 min)鼓泡使反應混合物脫氣，密封反應容器且在 110°C 下加熱混合物 16 小時。經冷卻之混合物用  $\text{EtOAc}$  稀釋，用水及鹽水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥並過濾。藉由 CombiFlash® Companion(己烷/ $\text{EtOAc}$ )純化殘餘物，獲得 **4b**。

### 步驟 2：

向氯吡啶 **4b**(250 mg, 0.64 mmol)於 DMA(5.6 mL)中之混合物中添加 酚酸酯 **3h**(實例 3)(218 mg, 0.83 mmol)、 $\text{Pd}([\text{P}(\text{t-Bu})_3]_2$ (33 mg, 0.064 mmol)及  $\text{NaHCO}_3$ (269 mg, 3.2 mmol)，接著添加水(565  $\mu\text{L}$ )。藉由在音波處理下用氫氣鼓泡 10 分鐘使混合物脫氣，密封反應容器，且在 130°C 下

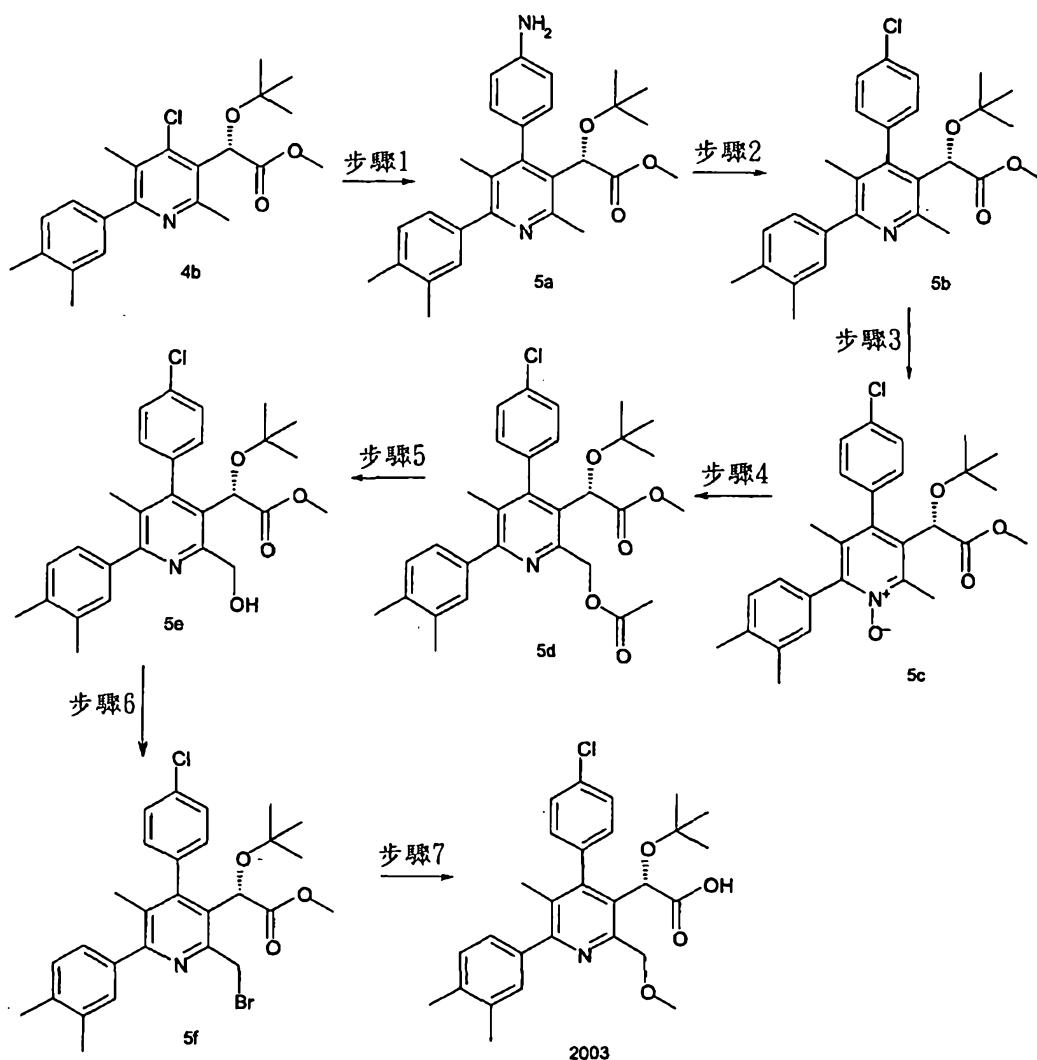
加熱混合物 16 小時。反應混合物用 EtOAc(30 mL) 稀釋，且用鹽水(2×)、水及鹽水洗滌，經  $MgSO_4$  乾燥，過濾並濃縮，且殘餘物藉由 CombiFlash® Companion(30% EtOAc/己烷)純化，獲得 **4c**。

步驟 3：

在室溫下向酯 **4c**(191 mg, 0.39 mmol) 與 THF(8 mL)/MeOH(4 mL) 之混合物中添加 1.0 N NaOH(4 mL, 4.0 mmol)。在 50°C 下攪拌混合物 18 小時，冷卻至室溫，用  $AcOH$  泽滅，且用 EtOAc 稀釋。混合物用水及鹽水洗滌，乾燥( $MgSO_4$ )，過濾且在真空下濃縮。藉由 CombiFlash® Companion(DCM/MeOH, 0-5%) 純化殘餘物，且產物用 MeCN/H<sub>2</sub>O 稀釋，冷凍，並凍乾，獲得化合物 **1163**(表 1)。

實例 5

合成化合物 **2003**(表 2)



### 步驟1：

向氯吡啶 **4b**(實例4)(2.0 g, 5.1 mmol)於DMA(40 mL)中之溶液中相繼添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氫硼噃-2-基)苯胺(1.6 g; 7.2 mmol)及NaHCO<sub>3</sub>(2.2 g, 26 mmol)及蒸餾水(3 mL)。將混合物分入兩個微波燒瓶中，且氫氣氣體流鼓泡通過劇烈攪拌之混合物30分鐘。向各燒瓶中添加雙-(三-第三丁基膦)鈀(0)催化劑(131 mg; 0.256 mmol)且繼續氫氣鼓泡10分鐘。密封燒瓶，且在130°C下加熱16小時。將兩份反應混合物彙集在一起，用EtOAc(300 mL)稀釋，且用水/鹽水(1:1 v/v; 5×100 mL)及鹽水(2×100 mL)洗滌。

有機相經  $MgSO_4$  乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用 CombiFlash® Companion 純化，產生中間物 5a。

步驟 2：

在  $0^\circ C$  下，在氮氣氛圍下向氯化銅(II)(558 mg, 4.15 mmol)與無水 MeCN(20 mL)之混合物中逐滴添加亞硝酸第三丁酯(0.55 mL; 4.17 mmol)。經 5 分鐘逐滴添加苯胺 5a(1.3 g, 2.9 mmol)於無水 MeCN(20 mL)中之溶液，且在 15 分鐘後移除冰浴。16 小時後，蒸發溶劑，且使殘餘物吸附在矽膠上，藉由 CombiFlash® Companion 純化，且在高真空下乾燥，獲得中間物 5b。

步驟 3：

向吡啶 5b(546 mg, 1.17 mmol)於無水 DCM(10 mL)中之攪拌混合物中添加間氯過氧苯甲酸(80%, 455 mg, 2.11 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應。2 天後，再添加間氯過氧苯甲酸(200 mg)及 DCM(2 mL)，且繼續攪拌。又過一天後，用 EtOAc(2×50 mL)萃取混合物，且用飽和  $NaHCO_3$  及鹽水洗滌。合併之有機相經  $MgSO_4$  乾燥並濃縮，獲得 N-氧化物 5c。

步驟 4：

在氮氣氛圍下，將吡啶 N-氧化物 5c(1.17 mmol)溶解於  $Ac_2O$ (7.5 mL, 79 mmol)中且將所得溶液加熱至  $60^\circ C$ 。2 小時後，在高真空下濃縮溶液，且在高真空下乾燥殘餘物 1 小時。殘餘物用 EtOAc(100 mL)萃取，且用飽和  $NaHCO_3$  及鹽水洗滌。萃取物經  $MgSO_4$  乾燥並濃縮，獲得中間物 5d。

## 步驟 5：

向冷卻至 0°C 之 **5d**(1.17 mmol)與無水 MeOH(4.2 mL)之攪拌混合物中添加 HCl 之二噁烷溶液(4 N；1.0 mL, 4.0 mmol)，且使混合物升溫至環境溫度。21小時後，用 EtOAc(80 + 20 mL)萃取混合物，且用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及鹽水洗滌。合併之萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥並且蒸發，獲得醇 **5e**。

## 步驟 6：

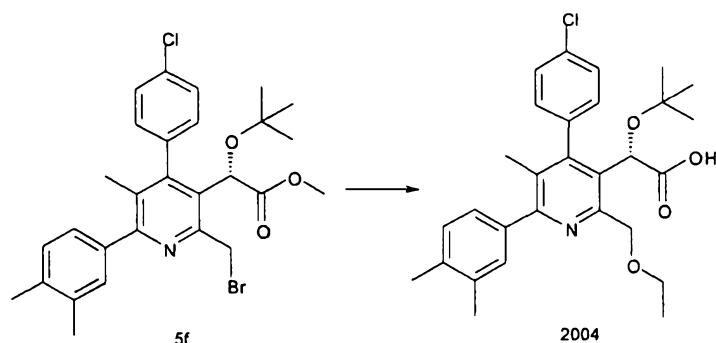
在環境溫度下向醇 **5e**(1.17 mmol)與無水 DCM(8 mL)之攪拌混合物中相繼添加 CBr<sub>4</sub>(427 mg, 1.3 mmol)及三苯膦(339 mg；1.3 mmol)。混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，接著用 DCM 稀釋，吸附在矽膠上，且藉由 CombiFlash® Companion 純化，獲得溴化物 **5f**。

## 步驟 7：

向溴化物 **5f**(30 mg, 0.055 mmol)、無水 THF(0.5 mL)與無水 MeOH(50 μL, 1.2 mmol)之混合物中添加 NaH(60% 油分散液；約 2 mg)，且混合物在環境溫度下於密封瓶中攪拌。2小時後，再添加 NaH(約 2 mg)且繼續攪拌。17小時後，反應混合物用乙酸酸化，用水稀釋，經由 Millex 過濾器過濾，分成兩份，且藉由製備型 HPLC 純化。彙集相關溶離份且凍乾，獲得化合物 **2003**(表 2, TFA 鹽)。

## 實例 6

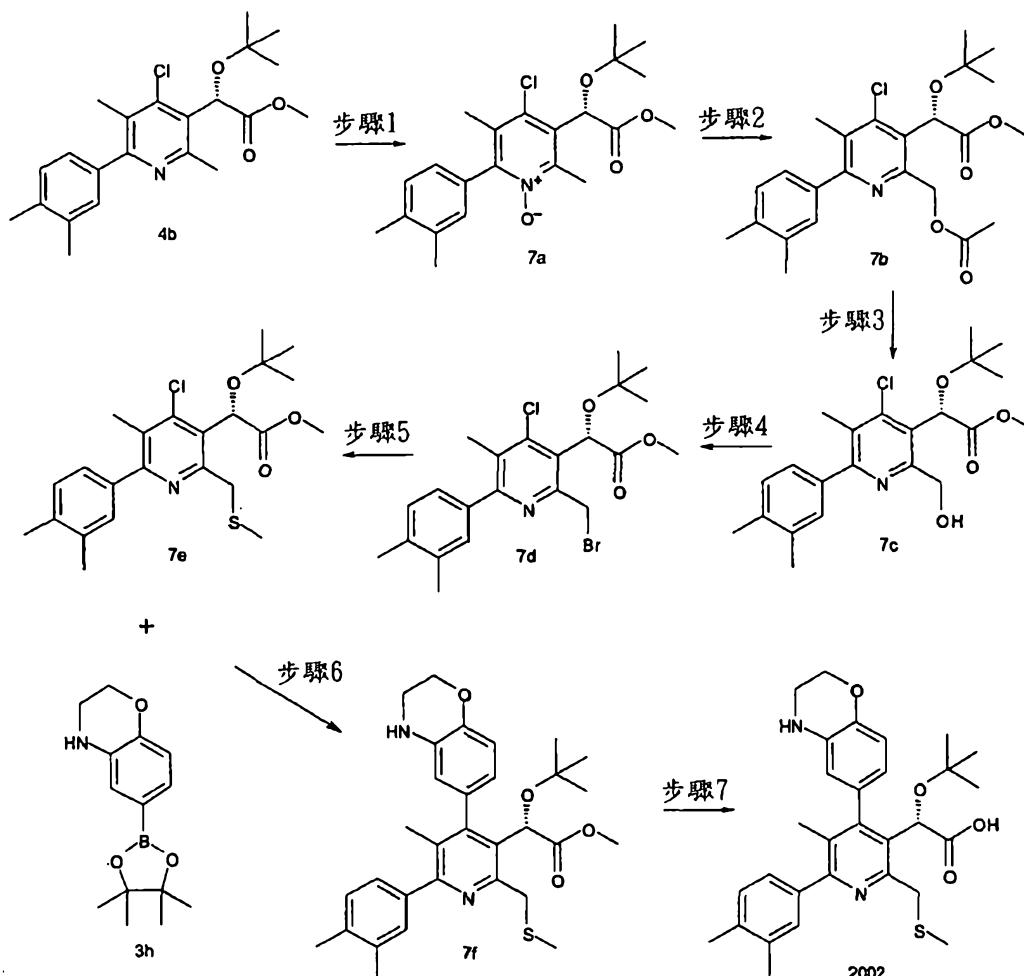
合成化合物 **2004**(表 2)



使用實例5之步驟7中所述之程序將中間物5f(實例5)轉化成化合物2004(表2)，除了以醇EtOH替換MeOH以外。

### 實例7

#### 合成化合物2002(表2)



#### 步驟1至步驟4：

使用實例5之步驟3至6中所述之程序將中間物4b(實例4)

轉化成中間物 7d。

步驟 5：

在環境溫度下，向溴化物 7d(314 mg, 0.67 mmol)於無水 DMF(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加甲硫醇鈉(57 mg, 0.81 mmol)。繼續攪拌 1 小時，且用 EtOAc(75 mL)萃取溶液，並用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及鹽水洗滌。萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，並濃縮，並且藉由 CombiFlash® Companion 純化殘餘物，獲得硫醚 7e。

步驟 6：

向於微波瓶中之氯吡啶 7e(63 mg, 0.14 mmol)、酬酸酯 3h(實例 3)(53 mg, 0.20 mmol)、雙-(三-第三丁基膦)鉑(0)催化劑(16 mg; 0.031 mmol)、Dave-Phos 配位體(24 mg, 0.061 mmol)與 NaHCO<sub>3</sub>(60 mg, 0.71 mmol)於 DMA(1.3 mL)中之混合物中添加蒸餾水(0.13 mL)，且混合物以氮氣鼓泡 15 分鐘進行脫氧。密封該瓶，且加熱至 130°C。16 小時之後，用 EtOAc(40 mL)萃取混合物，並且用水及鹽水洗滌。萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，且濃縮，並且藉由 CombiFlash® Companion 純化殘餘物，獲得中間物 7f。

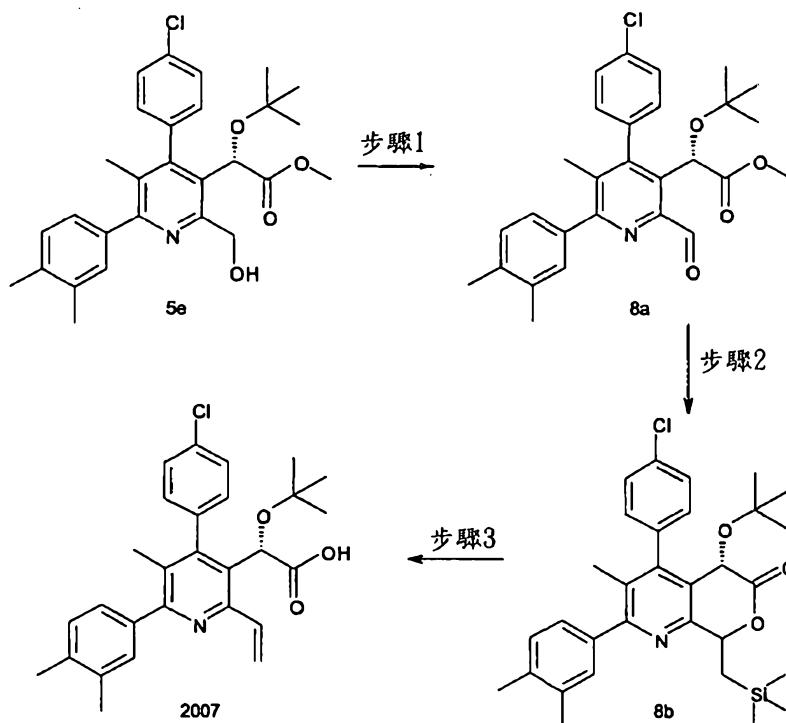
步驟 7：

向酯 7f(15 mg, 0.028 mmol)與 LiOH·H<sub>2</sub>O(10 mg, 0.24 mmol)之混合物中添加 THF(0.70 mL)，隨後添加蒸餾水(0.15 mL)及 MeOH(0.1 mL)，且混合物加熱至 45°C。16 小時後，用 AcOH 酸化混合物，用 MeCN/水稀釋，分成兩份，並藉由製備型 HPLC 純化。彙集相關溶離份並凍乾，

產生化合物 2002(表 2)(TFA 鹽)。

### 實例 8

### 合成化合物 2007(表 2)



#### 步驟 1：

醇 5e(實例 5)(200 mg, 0.49 mmol)、戴斯-馬丁高碘烷(251 mg; 0.59 mmol)與無水 DCM(6 mL)之混合物在室溫下於氮氣氛圍下攪拌 18 小時。反應混合物與飽和  $\text{NaHCO}_3$ /  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1, v/v, 12 mL)一起劇烈攪拌 20 分鐘，且用 DCM 萃取。合併之萃取物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，且濃縮，獲得醛 8a。

#### 步驟 2：

在氮氣氛圍下，向冷卻至  $-35^\circ\text{C}$  的醛 8a(125 mg, 0.26 mmol)於無水 THF(2.0 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加溴化三甲基矽烷基甲基鎂(90%，於  $\text{Et}_2\text{O}$  中之 1 M 溶液，0.34 mL，

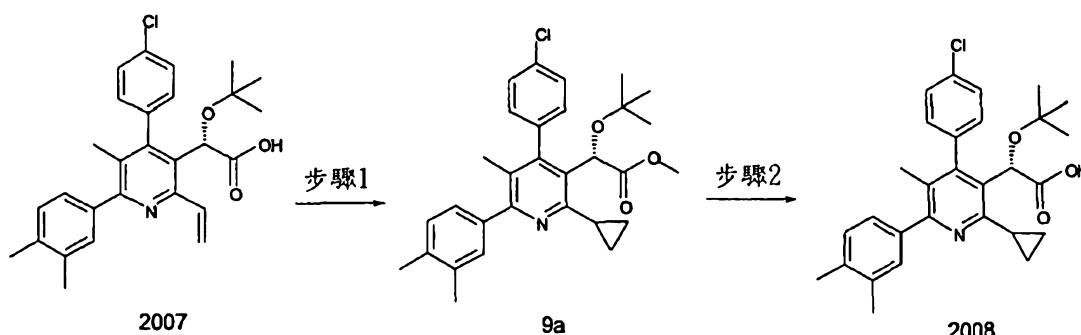
0.31 mmol)。1小時後，再添加溴化三甲基矽烷基甲基鎂溶液(0.26 mL；0.23 mmol)。再過2小時後，用飽和NH<sub>4</sub>Cl(1 mL)淬滅反應，且用EtOAc(20 mL)萃取混合物，並且用5% NaHCO<sub>3</sub>及鹽水洗滌。萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發，並且藉由CombiFlash® Companion純化殘餘物，獲得內酯**8b**。

### 步驟3：

在氮氣氛圍下，向內酯**8b**(98 mg；0.183 mmol)與無水THF(3.0 mL)之攪拌混合物中逐滴添加氟化四丁基銨溶液(於THF中之1 M溶液；0.27 mL；0.27 mmol)。在0°C下攪拌混合物30分鐘，接著升溫至環境溫度。1小時後，濃縮反應至乾燥，且將殘餘物溶解於MeCN(10 mL)中。取出等分試樣(1 mL)且剩餘溶液吸附在矽膠上，並藉由CombiFlash®純化，獲得化合物**2007**(表2)。該1 mL等分試樣藉由製備型HPLC純化，產生化合物**2007**(表2)(TFA鹽)。

### 實例9

#### 合成化合物**2008**(表2)



### 步驟1：

經由塑膠吸液管向化合物**2007**(實例8)(12 mg，0.026

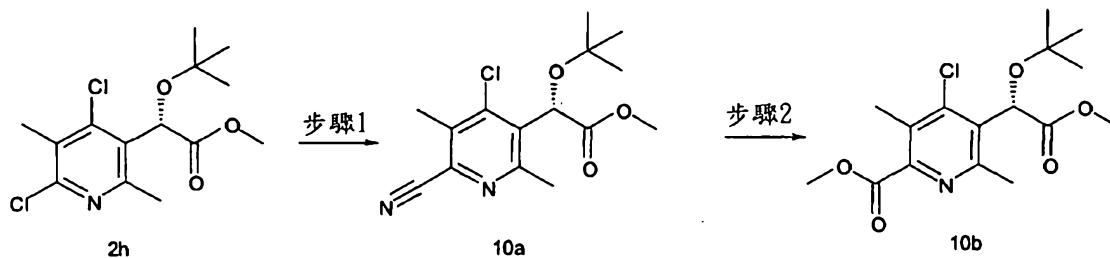
mmol)之攪拌、冰冷溶液中逐滴添加重氮甲烷於  $\text{Et}_2\text{O}$  中之溶液(約 0.7 M, 2 mL)。5分鐘後，添加乙酸鉩(II)(5 mg, 0.02 mmol)且攪拌混合物 15 分鐘。氮氣鼓泡通過該溶液以移除過量重氮甲烷，且殘餘物在高真空下乾燥 10 分鐘，產生中間物 **9a**。

### 步驟 2：

使用實例 7 之步驟 7 中所描述之程序將中間物 **9a** 轉化成化合物 **2008**。

### 實例 10

#### 合成中間物 **10B**



### 步驟 1：

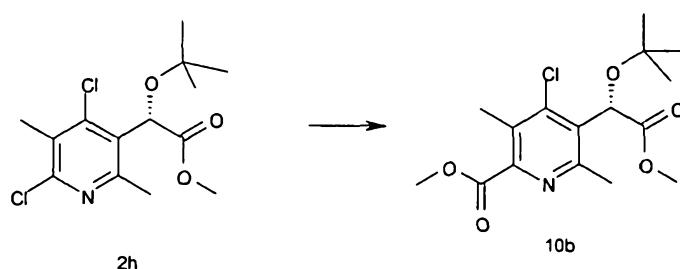
二氯吡啶 **2h**(實例 2)(11 g, 33 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (7.8 g, 66 mmol) 及  $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (1.9 g, 1.6 mmol) 組合於 DMA(100 mL) 中，且在密封管中加熱至  $115^\circ\text{C}$ 。6 小時後，使反應冷卻至室溫，添加  $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (1.9 g, 1.6 mmol)，且繼續反應 1 小時。將混合物冷卻至室溫，用  $\text{EtOAc}$ (250 mL) 稀釋，且用水(250 mL)洗滌。用  $\text{EtOAc}$ (100 mL)洗滌水層，且用水(250 mL)洗滌合併之有機層。有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。藉由 CombiFlash® Companion 純化殘餘物，獲得 **10a**。

### 步驟 2：

腈 **10a**(1.0 g, 3.2 mmol)、NaOH水溶液(10 N, 3.4 mL, 32 mmol)與EtOH(3.2 mL)之混合物在90°C下於密封管中加熱16小時。混合物冷卻至室溫，且用濃鹽酸水溶液(12 N, 4 mL, 48 mmol)及水(50 mL)稀釋。用EtOAc(3×50 mL)萃取混合物，且合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮至乾燥。殘餘物溶解於MeOH(1 mL)及Et<sub>2</sub>O(10 mL)中，且用TMSCH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>之己烷溶液(2 M, 3.5 mL, 7.0 mmol)緩慢處理，並且攪拌混合物10分鐘。蒸發混合物至乾燥，且藉由CombiFlash® Companion純化產物，獲得二酯 **10b**。

### 實例 11

#### 合成中間物 **10B**之替代方案

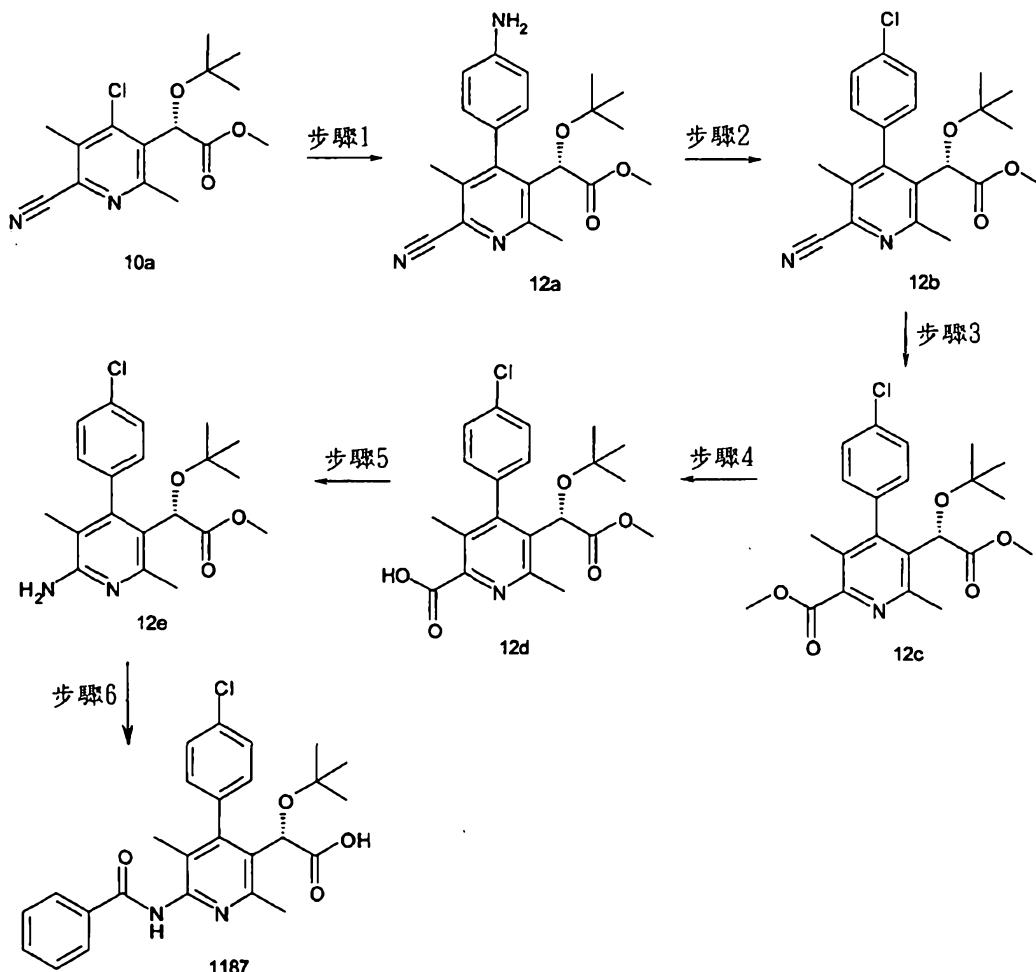


向在經烘乾且裝備經Teflon®塗佈之磁性攪拌棒的圓底燒瓶(100 mL)中之乾燥4Å分子篩(3.0 g)中添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(70 mg, 0.31 mmol)、雙(二環己基鏽四氟硼酸)1,3-伸丙酯(0.38 g, 0.63 mmol)、二氯吡啶 **2h**(實例2)(2.0 g, 6.2 mmol)與碳酸鉀(1.3 g, 9.4 mmol)之混合物，用橡膠隔膜密封且在真空下冷卻。橡膠隔膜藉由以絕緣帶纏繞來固定，且經由注射器添加DMF(20 mL)及MeOH(2.5 mL, 62 mmol)。使用長度較短之橡膠管(約1吋)、針轉接器及20 G針將CO氣球連接至反應容器。接著，藉由簡單地將反應

容器暴露至真空(1-2秒)且以一氧化碳回填(3次)而將惰性氛圍交換成一氧化碳。反應混合物在120°C下加熱，且劇烈攪拌16小時，接著冷卻至室溫，且用EtOAc(20 mL)稀釋，合併且經由矽藻土栓塞過濾(用EtOAc溶離)。用水及鹽水洗滌濾液，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由CombiFlash® Companion(EtOAc/己烷)純化，獲得二酯10b。

### 實例 12

#### 合成化合物 1187(表 1)



#### 步驟 1：

腈 10a(實例 10)(1.7 g, 5.4 mmol)、2-胺基苯基酇酸(1.0

g, 7.3 mmol)、雙[三-第三丁基膦]鉑(0)(276 mg, 0.54 mmol)、NaHCO<sub>3</sub>(2.25 g, 26.7 mmol)、DMA(50 mL)與水(5 mL)之混合物在音波處理下以Ar(氣體)鼓泡5分鐘來脫氣。混合物加熱至130°C，並攪拌15小時，接著冷卻至室溫並在EtOAc(225 mL)與水(200 mL)之間分配。水層用EtOAc(2×100 mL)萃取，且合併之有機層用水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。藉由CombiFlash® Companion純化殘餘物，獲得苯胺**12a**。

步驟2：

使用實例5之步驟2中所述之程序，將苯胺**12a**轉化成中間物**12b**。

步驟3：

**12b**(3.8 g, 9.8 mmol)、NaOH水溶液(10 N, 9.8 mL, 98 mmol)與EtOH(10 mL)之混合物在密封管中於90°C下加熱16小時。混合物冷卻至室溫，且用濃鹽酸(12 N, 10 mL, 120 mmol)及水(500 mL)稀釋。用EtOAc(3×500 mL)萃取混合物，且合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮至乾燥。殘餘物溶解於MeOH(5 mL)及Et<sub>2</sub>O(50 mL)中，且用TMSCH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>之己烷溶液(2 M, 3.5 mL, 15.0 mmol)緩慢處理，並攪拌混合物10分鐘，接著蒸發至乾燥。藉由CombiFlash® Companion純化殘餘物，獲得二酯**12c**。

步驟4：

二酯**12c**(2.9 g, 6.9 mmol)、THF(9 mL)與MeOH(3 mL)之混合物用LiOH(1 N, 9.7 mL, 9.7 mmol)處理。攪拌混

合物 10 分鐘，接著用 HCl 水溶液 (1 N, 15 mL, 15 mmol) 酸化，用鹽水稀釋，且用 EtOAc (3 × 50 mL) 萃取。合併之有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥並濃縮，獲得羧酸 **12d**。

#### 步驟 5：

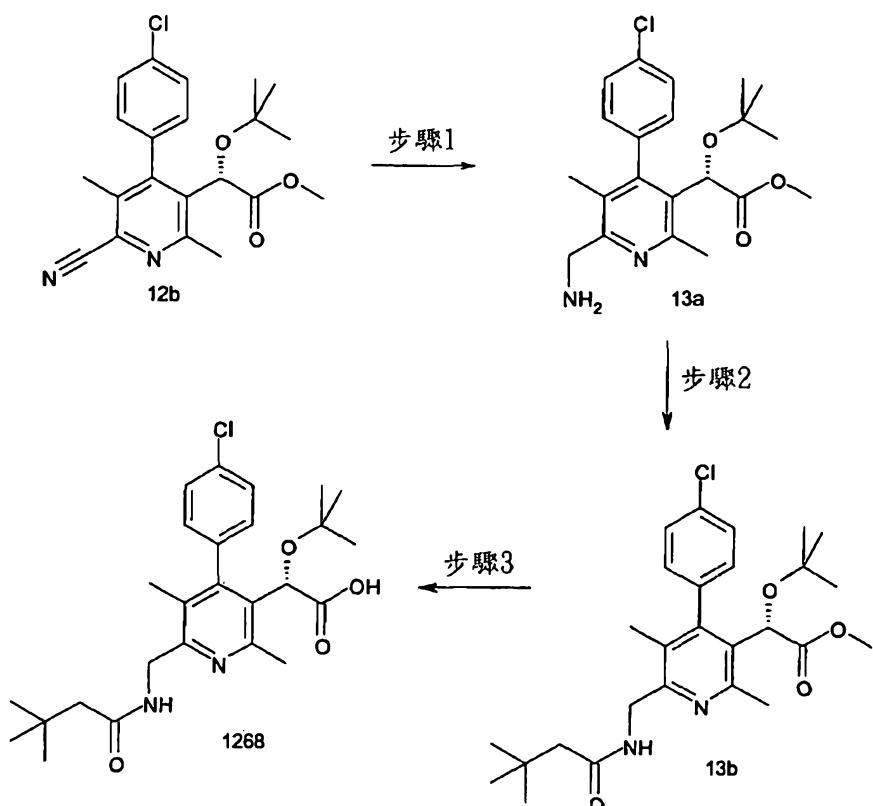
向 **12d** (1.9 g, 4.6 mmol) 及  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3 mL, 9.3 mmol) 於 PhMe (63 mL) 中之混合物中相繼添加水 (0.4 mL, 23 mmol) 及 DPPA (2.0 mL, 9.3 mmol)。混合物在 90°C 下加熱 30 分鐘，且接著再添加一份 DPPA (500  $\mu\text{L}$ , 2.3 mmol)。繼續攪拌 40 分鐘，且將混合物冷卻至室溫，用 EtOAc (100 mL) 稀釋，且用飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、水及鹽水洗滌。有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥並濃縮，且藉由 CombiFlash® Companion 純化殘餘物，獲得中間物 **12e**。

#### 步驟 6：

胺基吡啶 **12e** (30 mg, 0.08 mmol) 於 THF (2 mL) 中之混合物相繼用  $\text{Et}_3\text{N}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.16 mmol) 及苯甲醯氯 (12  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) 處理，且混合物在 50°C 下加熱 2 小時。用 MeOH (0.5 mL) 稀釋混合物，添加  $\text{NaOH}$  水溶液 (5 N, 80  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol)，且在 55°C 下攪拌混合物 2 小時。將混合物濃縮至接近乾燥，且用  $\text{AcOH}$  (1.5 mL) 及 DMF (0.5 mL) 稀釋，且藉由製備型 HPLC 純化，獲得化合物 **1187** (表 1)。

#### 實例 13

#### 合成化合物 **1268** (表 1)



腈 12b(實例 12)(6 g, 15.4 mmol)與 AcOH(100 mL)之混合物用 10% Pd/C(1.64 g, 1.54 mmol)處理。混合物用氫氣淨化，且在室溫下攪拌 1.5 小時。排空燒瓶數次，且藉由經由 Celite® 過濾移除催化劑，用 EtOAc 洗滌。混合物在真空中濃縮，且殘餘物溶解於 EtOAc 中，用飽和  $\text{NaHCO}_3$  及飽和鹽水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，並濃縮。藉由 CombiFlash® Companion(1%-10% MeOH/DCM 梯度，含 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ )純化殘餘物，濃縮後獲得胺 13a。

### 步驟2：

向胺 13a(85 mg, 0.22 mmol)於 DCM(2 mL)中之溶液中相繼添加  $\text{Et}_3\text{N}$ (61  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol)及第三丁基乙醯氯(34  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時且濃縮至乾燥。

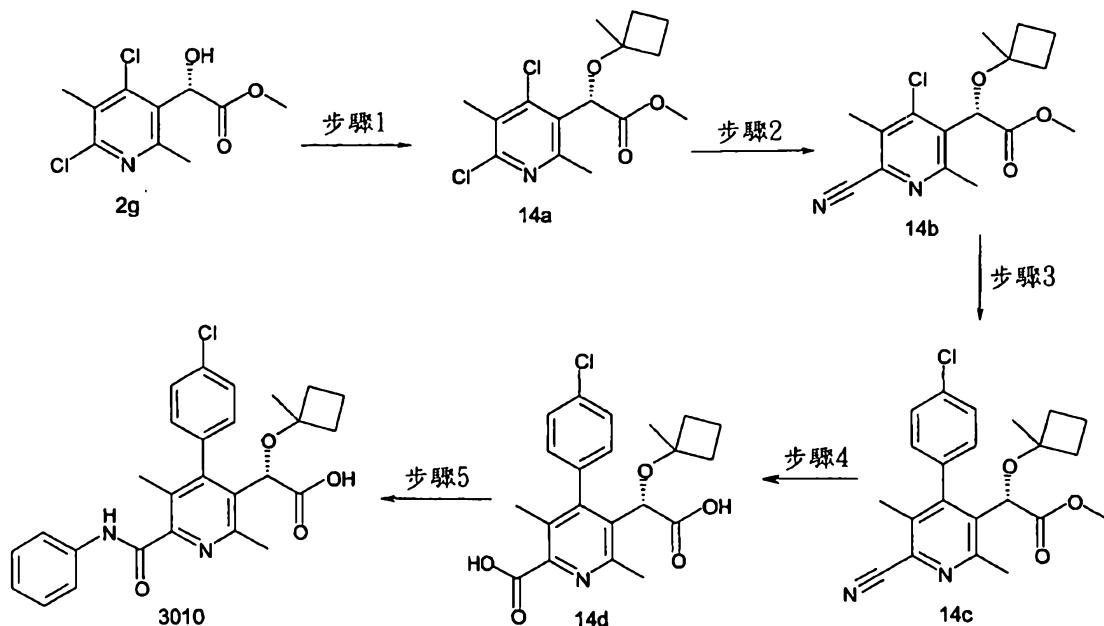
含醯胺 **13b** 之粗物質用於下一步驟中。

步驟 3：

用 5 N NaOH(217  $\mu$ L, 1.08 mmol)處理 **13b**(106 mg, 0.22 mmol)、MeOH(0.5 mL)與 THF(1.5 mL)之混合物。將混合物在 50°C 下攪拌 16 小時且濃縮至乾燥。殘餘物溶解於 AcOH/DMSO(各 1 mL)中，且藉由製備型 HPLC 純化，冷凍且凍乾後獲得化合物 **1268**(表 1)。

實例 14

合成化合物 **3010**(表 3)



步驟 1：

經由注射器向於乾燥 RB 燒瓶中之固體  $P_2O_5$ (652 mg, 4.6 mmol)中緩慢添加 85%  $H_3PO_4$ (503  $\mu$ L, 7.34 mmol)。攪拌此混合物數分鐘；接著相繼添加 DCM(20 mL)及醇 **2g**(實例 2)(970 mg, 3.67 mmol)。向此混合物中添加  $BF_3 \cdot Et_2O$ (931  $\mu$ L, 7.34 mmol)及亞甲基環丁烷(3.4 mL, 37 mmol)。混合

物在室溫下攪拌2小時，接著用 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液快速淬滅。反應混合物用 $\text{EtOAc}$ 稀釋，用飽和鹽水洗滌，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾且濃縮。殘餘物使用Combi-Flash® Companion(己烷/ $\text{EtOAc}$ )純化，獲得醚**14a**，且回收起始醇1g。

#### 步驟2：

**14a**(825 mg, 2.48 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (583 mg, 5 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (430 mg, 0.37 mmol)與DMA(12 mL)之混合物密封在微波容器中，且使用Biotage Initiator Sixty在微波中於125°C下加熱(10分鐘)。冷卻反應混合物，傾入 $\text{EtOAc}$ 中，且用飽和鹽水洗滌。有機相經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，過濾並濃縮，且藉由Combi-Flash® Companion(己烷/ $\text{EtOAc}$ )純化殘餘物，獲得腈**14b**。

#### 步驟3：

使用實例12之步驟1及2中所述之程序將中間物**14b**轉化成中間物**14c**。

#### 步驟4：

向於 $\text{MeOH}$ (4 mL)中之腈**14c**(176 mg, 0.44 mmol)中添加5 N  $\text{NaOH}$ (441  $\mu\text{L}$ , 4.4 mmol)。混合物在65°C下加熱(24小時)，冷卻至室溫，用1 N  $\text{HCl}$ (pH值約1-2)酸化，且用 $\text{EtOAc}$ (3×)萃取。乾燥( $\text{MgSO}_4$ )合併之有機相，過濾並濃縮，獲得二酸**14d**。

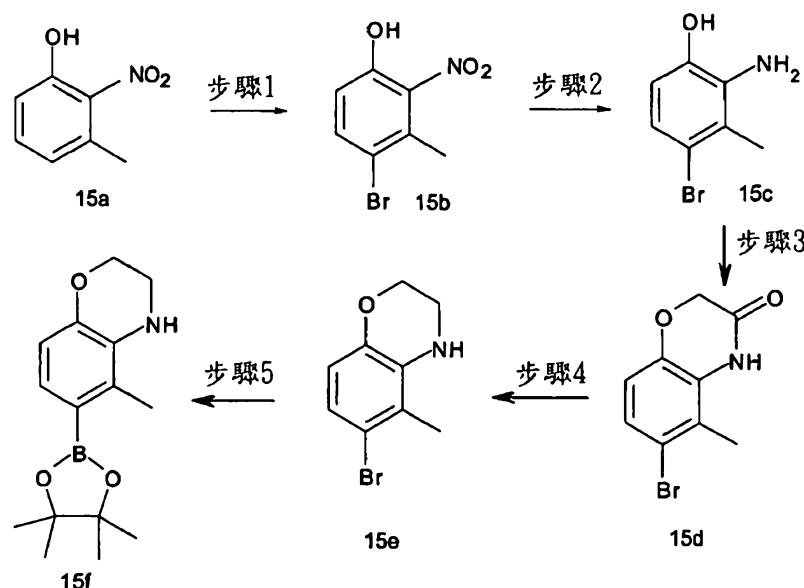
#### 步驟5：

在室溫下，向二酸**14d**(181 mg, 0.45 mmol)於無水

THF(8 mL)中之溶液中添加  $\text{Et}_3\text{N}$ (263  $\mu\text{L}$ ，1.9 mmol)及特戊  
醯氯(116  $\mu\text{L}$ ，0.94 mmol)，且攪拌混合物1小時。向此儲  
備溶液之一部分(2 mL，0.11 mmol)中添加苯胺(11.3  $\mu\text{L}$ ，  
0.12 mmol)，且在室溫下攪拌混合物16小時。反應混合物  
用10 N NaOH(112  $\mu\text{L}$ ，1.12 mmol)處理4小時，並濃縮至  
乾燥，藉由製備型HPLC純化並凍乾，獲得化合物3010(表  
3)。

### 實例 15

#### 合成中間物15F



#### 步驟1：

硝基酚15a(5.23 g，34.1 mmol)與  $\text{AcOH}$ (20 mL)之混合物  
在冰浴中冷卻，且在攪拌下逐滴添加溴(1.75 mL，34.15  
mmol，溶解於5 mL  $\text{AcOH}$ 中)。在0°C下攪拌混合物約1小  
時，且傾入冰水(250 mL)中。用  $\text{EtOAc}$ (2×100 mL)萃取混  
合物，用5%  $\text{NaHCO}_3$ 洗滌，經無水  $\text{MgSO}_4$ 乾燥，過濾並濃  
縮，獲得15b。此物質不經進一步純化即用於下一步驟

中。

步驟2：

向經充分攪拌之**15b**(8.1 g, 34.9 mmol)之乙醇溶液(75 mL)中添加SnCl<sub>2</sub>(20 g, 105 mmol)，且反應混合物在回流下攪拌2.5小時。再添加一份SnCl<sub>2</sub>(2 g, 10 mmol)且繼續在回流下加熱1小時。將混合物冷卻至室溫，且傾於冰(250 g)上，且用5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液將pH值調節至約7.5。用EtOAc(3×100 mL)萃取混合物，且用鹽水洗滌有機萃取物，經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮至乾燥，獲得苯胺中間物**15c**。

步驟3：

在氮氣下，向K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.05 g, 14.8 mmol)、苯胺**15c**(750 mg, 3.71 mmol)與DMF(5 mL)之攪拌冰冷混合物中逐滴添加氯乙醯氯(355 μL, 4.45 mmol)。混合物經約15分鐘之時段升溫至室溫，且接著加熱至60°C維持1小時。使混合物冷卻至室溫，傾入冰/水混合物(250 mL)中，且攪拌約15分鐘。將懸浮液離心且捨棄上清液。留下固體物質供抽吸乾燥隔夜，獲得中間物**15d**。

步驟4：

在氮氣下，向環狀醯胺**15d**(280 mg, 1.16 mmol)與THF(6 mL)之冰冷混合物中緩慢添加甲硼烷-THF溶液(1 M於THF中，1.74 mL, 1.74 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫，接著在室溫下攪拌1.5小時，且接著平緩加熱至回流維持1小時。混合物在冰浴中冷卻，且用1 M NaOH水

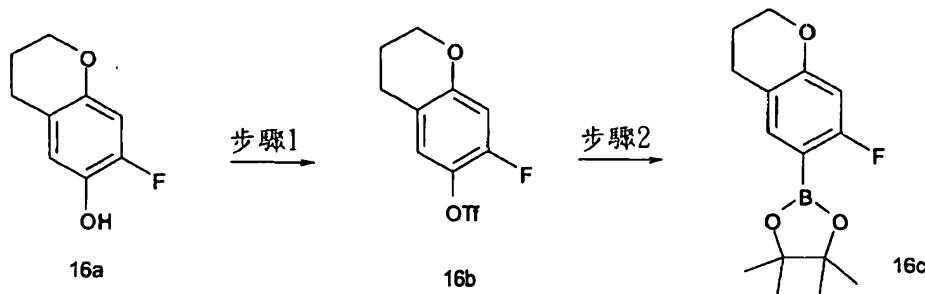
溶液(4 mL)經約10分鐘小心淬滅。反應混合物在EtOAc(150 mL)與水(25 mL)之間分配。有機層用1 N NaOH水溶液(20 mL)及飽和NaCl水溶液洗滌，且經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，獲得5e。

### 步驟5：

芳基溴化物15e(0.50 g, 2.2 mmol)、乙酸鉀(728 mg, 7.7 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼烷(0.83 g, 3.3 mmol)於DMF(15 mL)中之充分攪拌混合物藉由使Ar鼓泡通過溶液約20分鐘來脫氣。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM(320 mg, 0.44 mmol)且繼續脫氣約15分鐘。在Ar下密封該系統(鐵氟龍(teflon)螺紋蓋容器)且加熱至90°C維持5小時。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋(150 mL)，用鹽水及水洗滌，經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物藉由CombiFlash® Companion(EtOAc/己烷)純化，獲得所要酬酸酯15f。

### 實例16

#### 合成中間物16C



### 步驟1：

在Ar氛圍下，向酚16a(350 mg, 2.1 mmol；根據Doi等

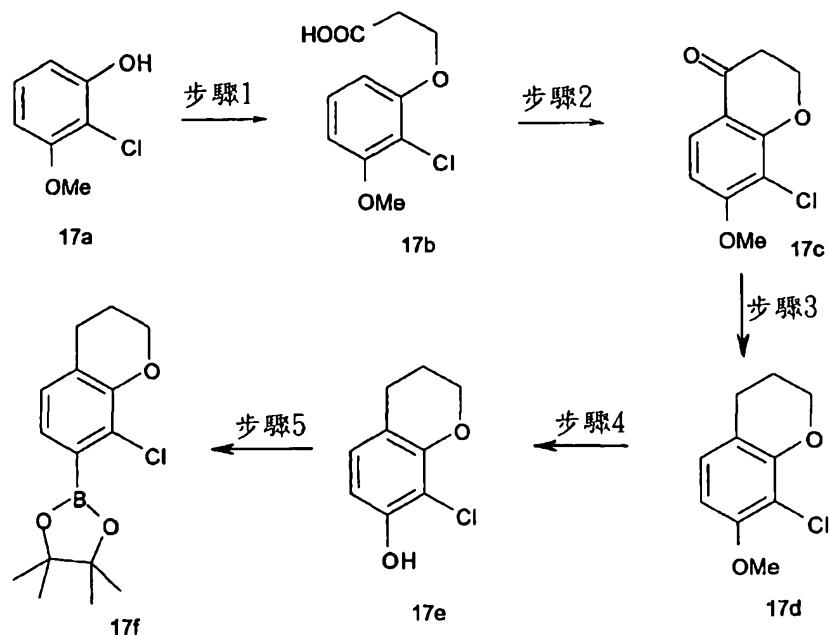
人 *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004** 77, 2257-2263 製備) 及 吡啶 (0.91 mL, 11 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之冷卻 (0°C) 混合物中逐滴添加純  $\text{Tf}_2\text{O}$  (0.56 mL, 3.3 mmol)。使混合物升溫至室溫，且攪拌 2 小時。藉由添加 10% 檸檬酸溶液 (20 mL) 淚滅反應，且用 DCM ( $3 \times 20$  mL) 萃取混合物。合併之有機層用水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由 CombiFlash® Companion 純化殘餘物，獲得三氟甲磺酸酯 **16b**。

#### 步驟 2：

三氟甲磺酸酯 **16b** (510 mg, 1.7 mmol)、雙 [ 頻哪醇根基 ] 二硼烷 (560 mg, 2.2 mmol) 及乙酸鉀 (500 mg, 5.1 mmol) 於 DMF (18 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣 5 分鐘，且添加  $\text{PdCl}_2\text{dppf-DCM}$  錯合物 (140 mg, 0.17 mmol)。反應混合物再脫氣 5 分鐘，且藉由微波照射 10 分鐘加熱至 100°C，接著冷卻至室溫。混合物用  $\text{EtOAc}$  (60 mL) 稀釋，且用鹽水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由 CombiFlash® Companion 進一步純化，獲得酬酸酯 **16c**。

#### 實例 17

#### 合成中間物 **17F**



### 步驟 1：

向冷卻至 15°C 之 NaH(60% 於油中, 0.60 g, 15 mmol) 於無水 DMF(1 mL) 中之混合物中逐滴添加酚 17a(0.91 g, 5.74 mmol) 於無水 DMF(1 mL) 中之溶液, 且攪拌混合物 20 分鐘。逐滴添加 3-溴丙酸(1.1 g, 6.9 mmol) 於無水 DMF(0.5 mL) 中之溶液, 且混合物在室溫下攪拌隔夜。16 小時後, 添加 MeOH(1.2 mL) 且將反應混合物添加至稀 HCl(12 mL 1 N HCl 於 100 mL 水中) 中, 並且用 EtOAc(80 mL; 水相之 pH 值調節至 pH<3) 萃取。有機層經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並濃縮, 獲得污染有一定量未反應之起始物質的 17b。

### 步驟 2：

將 17b(1.53 g, 6.63 mmol) 與聚磷酸(7 g)之混合物加熱至 75°C。4 小時後, 冷卻反應, 且在快速攪拌下緩慢添加冰及水。混合物用 EtOAc(100 mL) 萃取, 且有機萃取物用水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及鹽水洗滌, 經無水 MgSO<sub>4</sub> 乾燥並濃縮, 獲得 17c(粗產物)。

步驟3：

向 呂 酮 **17c**(6.2 g, 29 mmol)與 新 活 化 之 錦 粉(38 g, 580 mmol)之 混 合 物 中 添加 AcOH(80 mL)。混 合 物 在 100°C 下 攪 拌 15 小 時，且 經 由 砂 藻 土 過 濾，並 且 用 EtOAc(4×25 mL)重 複 沖 洗 砂 藻 土 墊。濃 縮 濾 液，且 用 EtOAc(400 mL)萃 取，並 且 用 飽 和 NaHCO<sub>3</sub>(2×400 mL)及 鹽 水(200 mL)洗 滌 有 機 萃 取 物。有 機 相 經 MgSO<sub>4</sub> 乾 燥 並 蒸 發，獲 得 粗 產 物 呂 烷 **17d**。

步驟4：

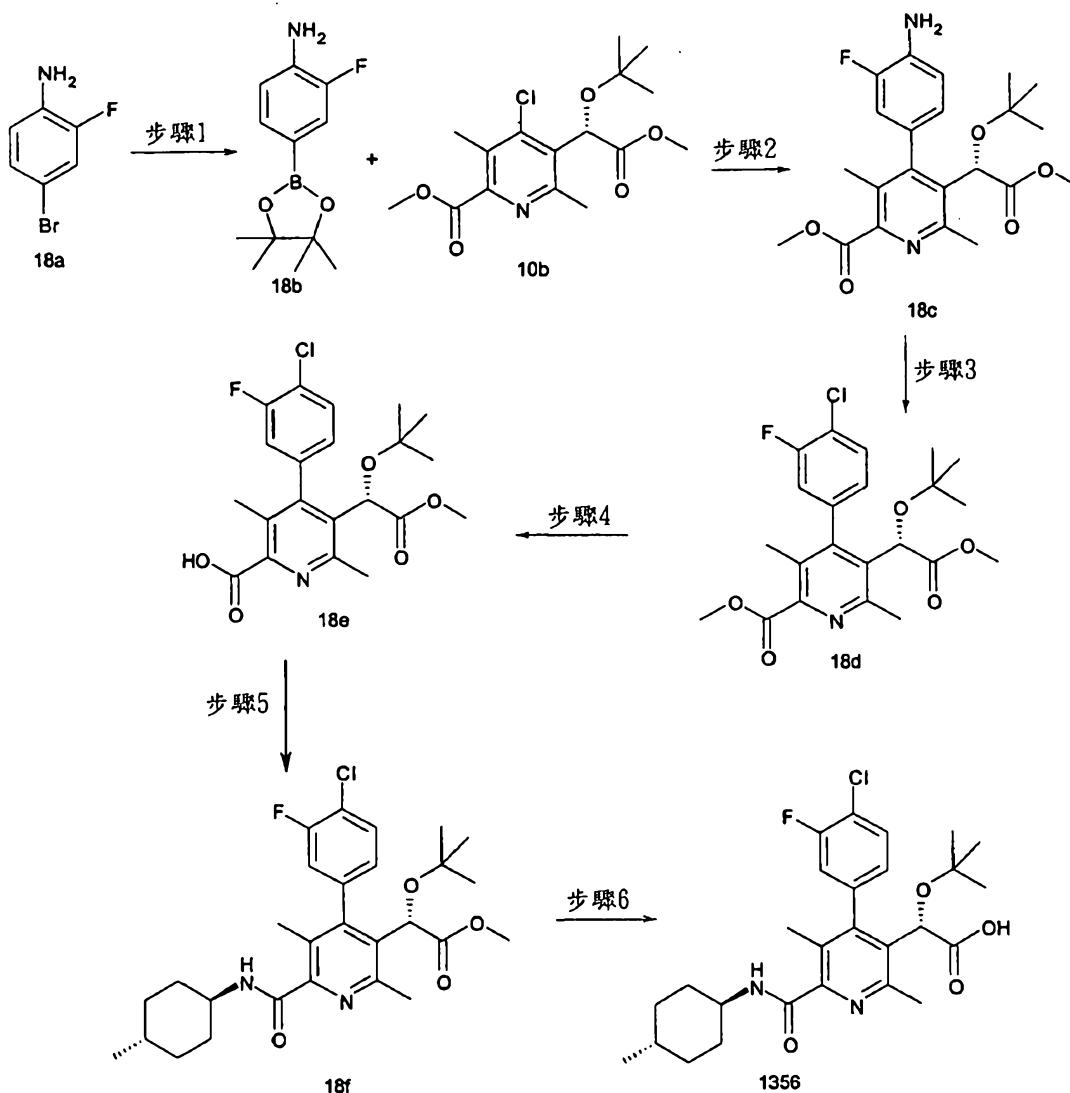
將 芬 甲 醚 **17d**(4.0 g, 20 mmol)與 無 水 二 氯 甲 烷(40 mL)之 混 合 物 冷 却 至 -78°C。逐 滴 添 加 BBr<sub>3</sub> 溶 液(1 M 於 DCM 中，44 mL, 44 mmol)，且 接 著 自 乾 燥 冰 沐 移 除 反 應 混 合 物。45 分 鐘 之 後，冷 却 混 合 物(約 0°C)，且 藉 由 逐 滴 添 加 水(25 mL)來 淬 滤 反 應。混 合 物 用 水(400 mL)稀 釋，且 用 飽 和 NaHCO<sub>3</sub> 水 溶 液 小 心 中 和(最 終 pH 值 約 8)。接 著 用 DCM(300 mL，且 接 著 100 mL)萃 取 此 混 合 物，且 合 併 之 有 機 層 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾 燥，並 蒸 發 至 乾 燥。產 物 藉 由 CombiFlash® Companion 純 化，獲 得 酚 **17e**。

步驟5：

使 用 實 例 16 之 步 驟 1 及 2 中 所 描 述 之 程 序，將 化 合 物 **17e** 轉 化 成 化 合 物 **17f**。

實 例 18

合 成 化 合 物 1356(表 1)



### 步驟 1：

向溴化物 **18a**(1.0 g, 5.3 mmol)、雙-(頻哪醇根基)二硼(1.9 g, 7.4 mmol)與乙酸鉀(1.6 g, 16 mmol)之混合物中添加無水DMF(20 mL)，且藉由使N<sub>2</sub>氣體流鼓泡通過該混合物約25分鐘使該混合物脫氧。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(0.58 mg, 0.79 mmol)，且混合物再脫氧約5分鐘，接著加熱至95°C。5小時後，冷卻反應混合物，用EtOAc(200 mL)稀釋，且用鹽水(2×100 mL)洗滌。各層經由矽藻土墊過濾並再分離。有機相經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，並且藉由CombiFlash® Companion(EtOAc/己烷)純化殘餘

物，獲得酬酸酯 **18b**。

步驟2：

使用實例12之步驟1中所描述之程序使中間物 **18b** 與中間物 **10b**(實例10)偶合，獲得中間物 **18c**。

步驟3：

使用實例5之步驟2中所描述之程序將中間物 **18c** 轉化成中間物 **18d**。

步驟4：

使用實例12之步驟4中所描述之程序將中間物 **18d** 轉化成中間物 **18e**。

步驟5：

羧酸 **18e**(44 mg, 0.10 mmol)於NMP中之混合物用Et<sub>3</sub>N(58 μL, 0.42 mmol)及TBTU(67 mg, 0.21 mmol)處理。攪拌混合物5分鐘，且添加反-4-甲基環己胺(35 μL, 0.31 mmol)。攪拌混合物1小時，用EtOAc(40 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。粗混合物藉由CombiFlash® Companion使用EtOAc/己烷梯度純化，獲得所要醯胺 **18f**。

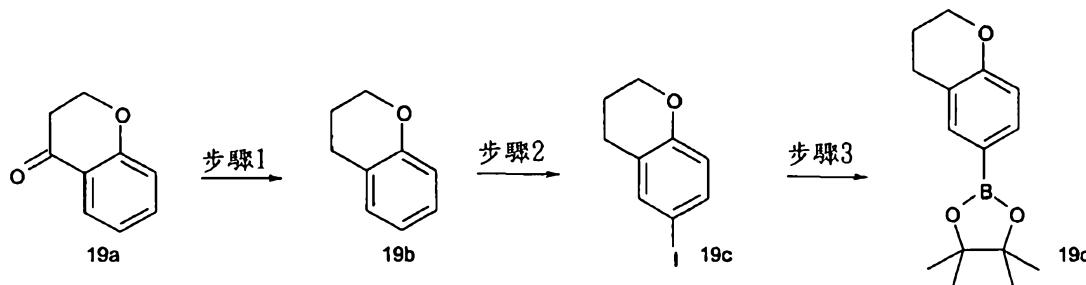
步驟6：

醯胺 **18f**(42 mg, 0.080 mmol)、THF(1.5 mL)與MeOH(0.75 mL)之混合物用1.0 N LiOH(0.75 mL, 0.75 mmol)處理。混合物在55°C下攪拌1小時，用AcOH中和，且藉由製備型HPLC純化。產物與DCM(3 mL)之混合物用1 N NaOH調節至pH>10，且用AcOH中和。混合物通過相分

離器過濾器，且有機層在真空中濃縮，用 MeCN/水混合物稀釋並凍乾，獲得化合物 **1356**。

### 實例 19

#### 合成中間物 **19D**



#### 步驟 1：

向鋅塵(108 g, 1.65 mol)於 AcOH(150 mL)中之混合物中添加咼酮 **19a**(9.78 g, 66.0 mmol)與 AcOH(20 mL)之混合物。混合物加熱至100°C 且攪拌隔夜，接著經由 Celite®(用 EtOAc 洗滌，100 mL)過濾，用 PhMe(300 mL)稀釋並濃縮，獲得中間物 **19b**。

#### 步驟 2：

向 **19b**(8.45 g, 63.0 mmol)與 MeOH(225 mL)之混合物中依序添加  $\text{AgNO}_3$ (12.0 g, 70.6 mmol)及  $\text{I}_2$ (15.8 g, 62.3 mmol)。攪拌混合物約1小時，且經由 Celite®過濾，並且在減壓下濃縮濾液。殘餘物用 EtOAc(250 mL)稀釋，並用飽和硫代硫酸鈉(250 mL)洗滌。有機層用水(200 mL)洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由 CombiFlash® Companion進一步純化，獲得6-碘咼烷 **19c**。

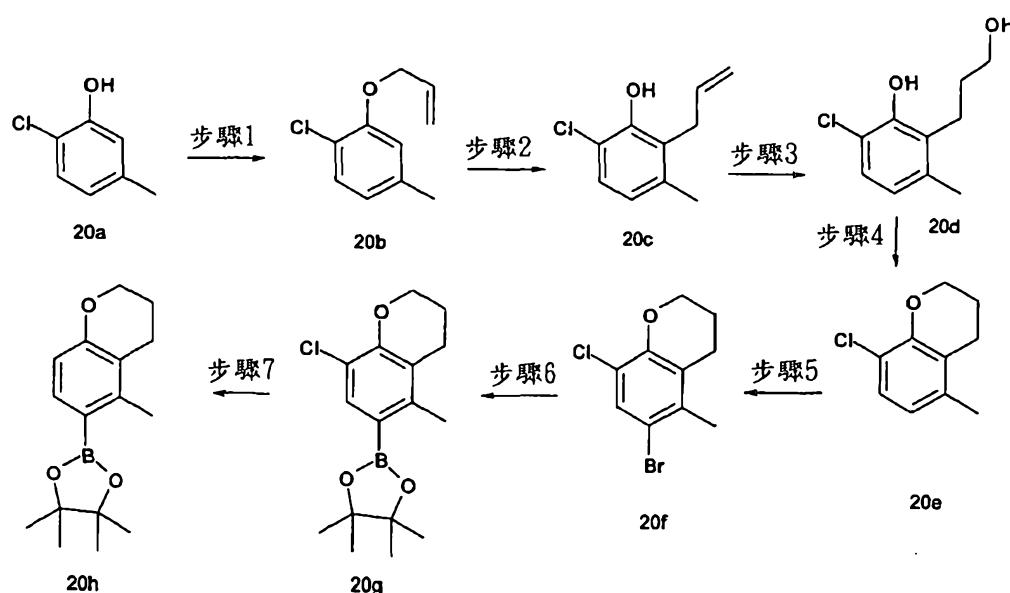
#### 步驟 3：

6-碘咼烷 **19c**(1.0 g, 3.85 mmol)、雙[頻哪醇根基]二硼

烷 (1.22 g, 4.81 mmol) 及 乙酸鉀 (1.10 g, 11.5 mmol) 於 DMF (36 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣約 5 分鐘，接著添加  $\text{PdCl}_2\text{dppf-DCM}$  錯合物 (314 mg, 0.38 mmol)。接著，反應混合物再脫氣約 5 分鐘，且加熱至 95°C 維持 5 小時。混合物接著冷卻至室溫，用水稀釋，且用  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  mL) 萃取。合併之有機萃取物用水 (100 mL) 及 鹽水 (100 mL) 洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由 CombiFlash® Companion 使用  $\text{EtOAc}/\text{己烷}$  梯度進一步純化，獲得中間物 19d。

### 實例 20

#### 合成中間物 20H



#### 步驟 1：

用 烯丙基溴 (6.55 mL, 75.7 mmol) 處理酚 20a (6.75 g, 47.3 mmol) 與 DMF (270 mL) 之混合物。向此混合物中逐份添加  $\text{NaH}$  (60%, 4 g, 99.4 mmol)，且繼續攪拌隔夜。反應混合物用  $\text{EtOAc}$  (500 mL) 稀釋且用  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌。有機層經

$MgSO_4$  乾燥，過濾且濃縮至乾燥，獲得所要產物 **20b**。

步驟 2：

攪拌醚 **20b**(8.6 g)且在微波瓶中於  $240^{\circ}C$  下加熱 20 分鐘獲得 **20c**。

步驟 3：

在  $0^{\circ}C$ ，向烯丙基中間物 **20c**(9.3 g, 45.8 mmol)於無水 THF(300 mL)中之混合物中添加甲硼烷(1 M 於 THF 中，96 mL, 96 mmol, 2.1 eq)。使混合物升溫至室溫，且接著攪拌 2.5 小時。混合物接著冷卻至  $0^{\circ}C$ ，且用 10 N NaOH 逐滴處理，接著緩慢添加 30%  $H_2O_2$ (104 ml, 916 mmol)。使所得混合物升溫至室溫，且在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物用  $HCl$ (10%，100 mL)稀釋，且用 EtOAc( $3 \times 200$  mL)萃取。合併之有機相經  $MgSO_4$  乾燥並濃縮。殘餘物藉由 CombiFlash® Companion 純化，獲得 **20d**。

步驟 4：

向二醇 **20d**(7.1 g, 35.3 mmol)於 THF(500 mL)中之混合物中相繼添加  $PPh_3$ (12 g, 45.9 mmol)及 DEAD(7.2 mL, 45.9 mmol)。混合物在室溫下攪拌 4 小時。反應混合物在減壓下濃縮且藉由 CombiFlash® Companion 純化，獲得所要產物 **20e**。

步驟 5：

噁烷衍生物 **20e**(5.26 g, 28.8 mmol)與  $AcOH$ (70 mL)之混合物用於  $AcOH$ (40 mL)中之  $Br_2$ (19.2 mL, 37.4 mmol)處理。混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，接著用甲苯稀釋並濃縮

至乾燥。殘餘物溶解於 EtOAc(25 mL)中，且用飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 mL)及飽和  $\text{NaHCO}_3$ (25 mL)洗滌。有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，濃縮，且藉由 CombiFlash® Companion 純化，獲得所要產物 **20f**。

#### 步驟 6：

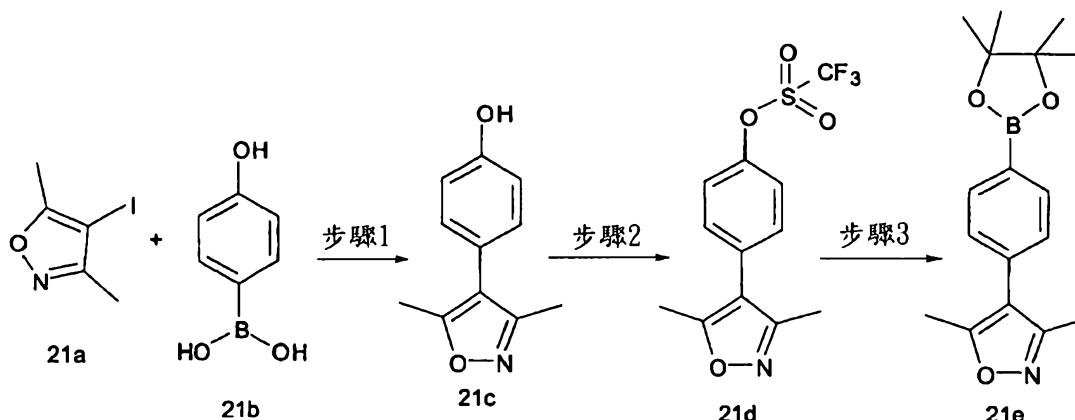
溴化物 **20f**(2.71 g, 10.4 mmol)與 DMF(120 mL)之混合物用雙頻哪醇根基甲硼烷(4 g, 15.5 mmol)及乙酸鉀(3.45 g, 36.3 mmol)處理。使混合物脫氣(使用 Ar 氣球)且添加  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ (845 mg, 1.04 mmol)。再次使混合物脫氣(使用 Ar 氣球)且在 95°C 下加熱 16 小時。混合物冷卻至室溫，用  $\text{H}_2\text{O}$ (300 mL)稀釋，且用 EtOAc(2×300 mL)萃取。合併之有機層用水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由 CombiFlash® Companion 純化，且用己烷濕磨，獲得中間物 **20g**。

#### 步驟 7：

向芳基氯化物 **20g**(0.91 g, 2.95 mmol)及甲酸銨(1.92 g, 30.4 mmol)溶解於 MeOH 中之溶液中添加鉑/活性炭(10 重量 % Pd, 0.63 mg, 0.59 mmol)，且將混合物加熱至回流。15 分鐘後，使反應冷卻至室溫並經由 Celite® 過濾，並且用 MeOH 沖洗 Celite® 墊。濃縮濾液至乾燥，且將殘餘物在水與 EtOAc(各 10 mL)之間分配。有機層經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥並濃縮，獲得酬酸酯 **20h**。

#### 實例 21

#### 合成中間物 **21E**



### 步驟 1：

**21a**(1.0 g, 4.5 mmol)、**21b**(0.72 g, 5.2 mmol)、碳酸鉀(1.6 g, 12 mmol)及反-二氯雙(三苯膦)鉑(II)(0.36 g, 0.62 mmol)於 DMF(8.3 mL)及水(0.88 mL)中之混合物在微波下在 130°C 下加熱 15 分鐘。混合物在 EtOAc(25 mL)與水(25 mL)之間分配，且有機層用水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由 CombiFlash® Companion 使用 EtOAc/己烷梯度純化，獲得所要醇 **21c**。

### 步驟 2：

醇 **21c**(0.70 g, 3.7 mmol)於吡啶(15 mL)中之混合物用  $\text{Tf}_2\text{O}$ (0.95 mL, 5.6 mmol)處理，且在 23°C 下攪拌 30 分鐘。濃縮混合物且將殘餘物在 DCM(50 mL)與 10%  $\text{HCl}$ (50 mL)之間分配。有機層用 10%  $\text{HCl}$  及飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗滌，且通過相分離器。蒸發有機層，獲得三氟甲磺酸酯 **21d**。

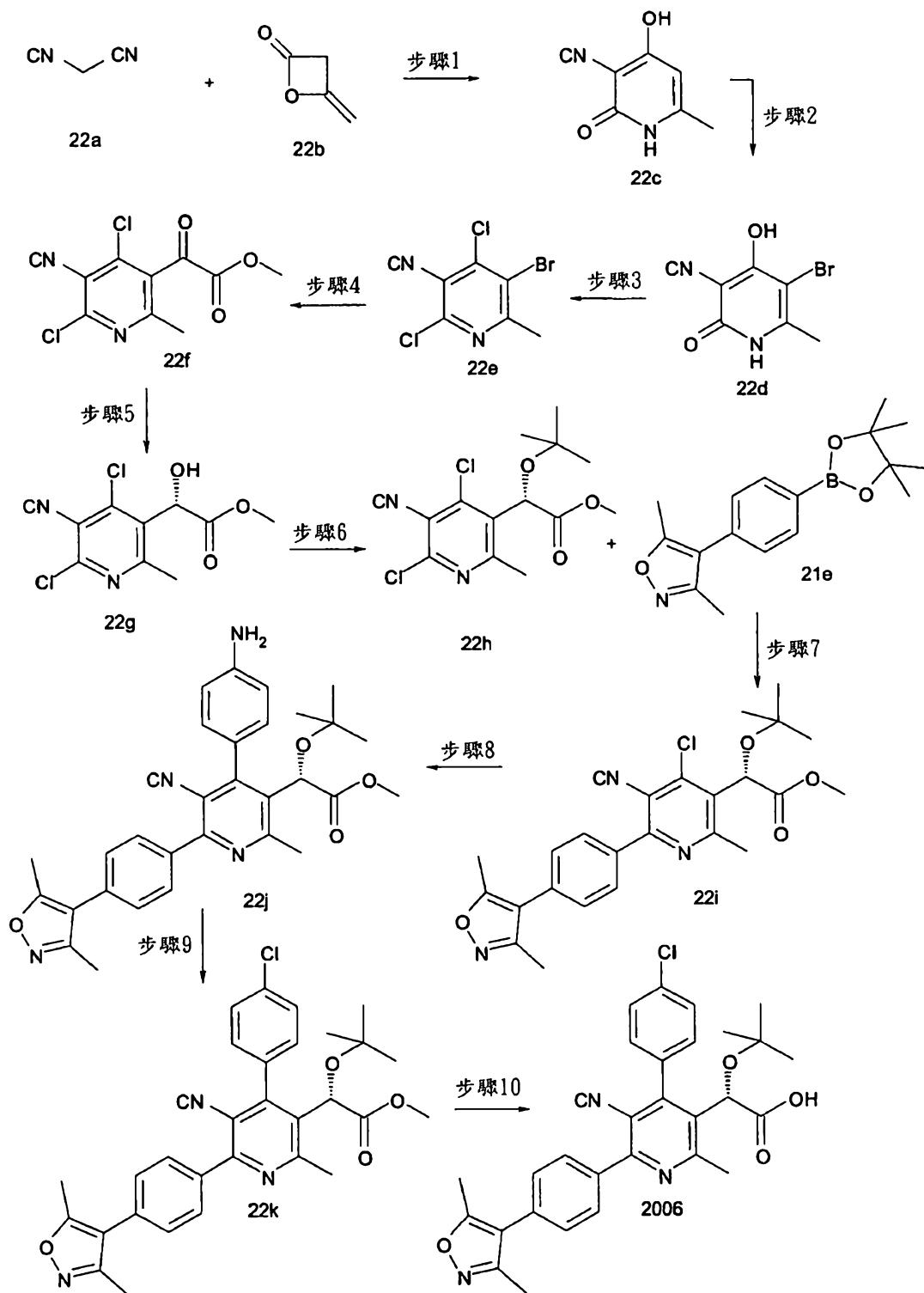
### 步驟 3：

三氟甲磺酸酯 **21d**(1.2 g, 3.7 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(1.4 g, 5.5 mmol)及乙酸鉀(1.2 g, 13 mmol)於 DMF(50 mL)中之溶液用 Ar 脫氣約 5 分鐘，接著添加

PdCl<sub>2</sub>dppf-DCM錯合物(0.39 mg, 0.48 mmol)。反應混合物接著再脫氣約5分鐘，接著加熱至95°C隔夜。反應混合物接著冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋，且用EtOAc(3×100 mL)萃取。合併之有機萃取物用水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由CombiFlash® Companion使用EtOAc/己烷梯度純化，獲得硼烷21e。

## 實例 22

### 合成化合物 2006(表 2)



## 步驟 1：

使用 T. Kato; Y. Kubota; M. Tanaka; H. Takahashi 及 T. Chiba; *Heterocycles* 1978, 9, 811所述之程序合成 4-羥基吡啶酮 22c。

## 步驟 2：

使用實例2之步驟2中所述之程序，將中間物22c轉化成中間物22d。

步驟3：

使用實例2之步驟3中所述之程序，將中間物22d轉化成中間物22e。

步驟4：

使用實例2之步驟4中所述之程序，將中間物22e轉化成中間物22f。

步驟5：

使用實例2之步驟5中所述之程序，將中間物22f轉化成中間物22g。

步驟6：

使用實例2之步驟6中所述之程序，將中間物22g轉化成中間物22h。

步驟7：

使用實例4之步驟1中所述之程序，將中間物22h轉化成中間物22i。

步驟8：

使用實例5之步驟1中所述之程序，將中間物22i轉化成中間物22j。

步驟9：

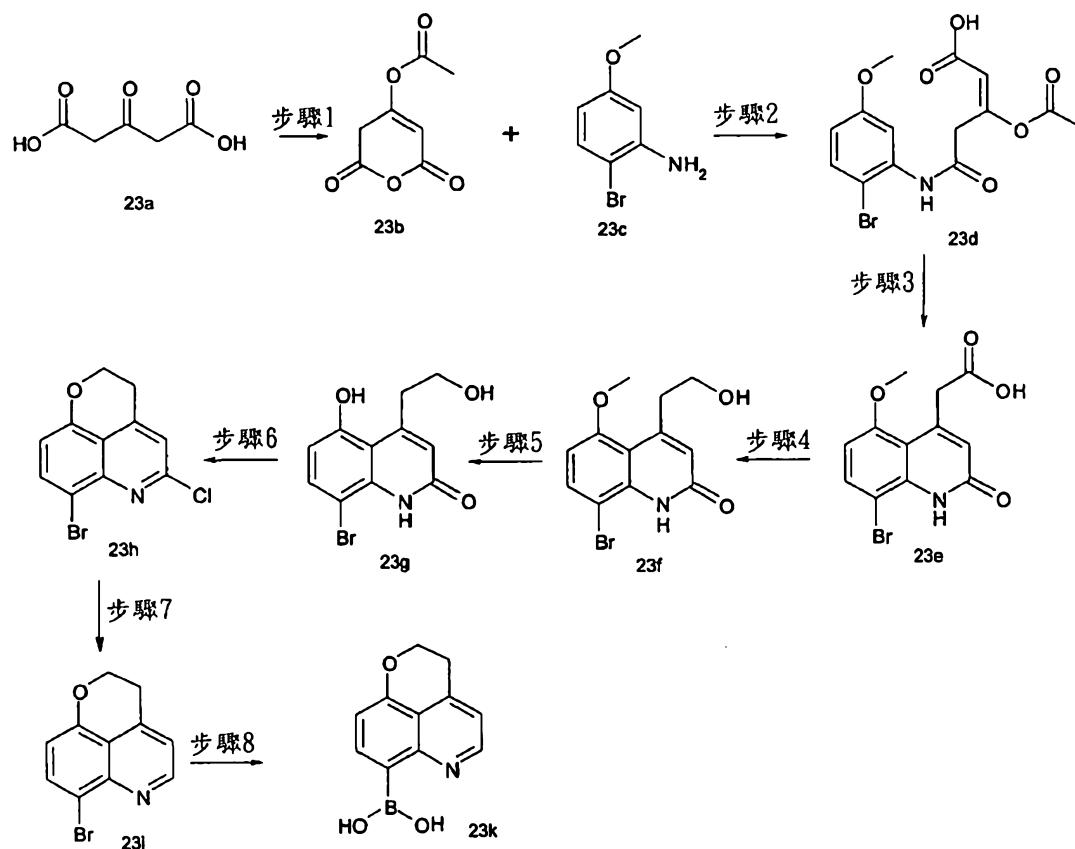
使用實例5之步驟2中所述之程序，將中間物22j轉化成中間物22k。

步驟10：

使用實例 4 之步驟 3 中所述之程序，將中間物 22j 轉化成化合物 2006。

### 實例 23

#### 合成中間物 23K



#### 步驟 1：

將 1,3-丙酮二甲酸 23a(30 g；205.3 mmol)逐份添加至 Ac<sub>2</sub>O(55 g；587.7 mmol)中，且混合物在35°C下攪拌23小時，接著過濾。濾液用苯(200 mL)稀釋，且溶液在5°C儲存3小時。過濾沈澱物且在真空下乾燥，獲得中間物 23b。

#### 步驟 2：

向苯胺 23c(7.5 g，44 mmol)於 AcOH(50 mL)中之攪拌溶液中逐份添加 23b(8.0 g，40 mmol)。反應混合物升溫至

35°C 維持 2 小時，接著冷卻至室溫，並傾入冰/水(600 mL)中。藉由過濾分離所得沈澱物，用水(100 mL)沖洗並在真空中乾燥，獲得 23d。

步驟 3：

在室溫下向濃硫酸(20 mL)中逐份添加中間物 23d(5.7 g, 15.4 mmol)，以便在添加期間保持反應混合物之溫度在 30°C 以下。混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，且傾入冰/水(400 mL)中。藉由過濾分離所得沈澱物，用水沖洗，且在真空中乾燥，獲得 23e。

步驟 4：

在氮氣氛圍下，將甲硼烷溶液(1.0 M 於 THF 中，10.5 mL, 10.5 mmol)逐滴添加至喹喏酮 23e(1.5 g, 4.8 mmol)於無水 THF(40 mL)中之冰冷溶液中。混合物升溫至室溫，且攪拌 22 小時。在 0°C 下再添加 1 當量  $\text{BH}_3$  且反應混合物加熱至 45°C 維持 2 小時。用 1.0 N NaOH(10 mL)小心淬滅反應，且在真空中移除 THF。將混合物傾入  $\text{EtOAc}$ (100 mL)中，且藉由過濾收集沈澱物，並在真空中乾燥，獲得 23f。

步驟 5：

在 -78°C 下向 23f(1.1 g, 3.8 mmol)與 DCM(60 mL)之混合物中逐滴添加 1.0 M  $\text{BBr}_3$  溶液(23 mL, 23 mmol)。1 小時後移除冷卻浴，且在室溫下攪拌混合物 16 小時。將混合物傾入冰/水(100 mL)中，且藉由過濾收集沈澱物並在真空中乾燥，獲得 23g。

步驟 6：

向中間物 **23g**(773 mg, 2.27 mmol)於 THF(30 mL)中之溶液中相繼添加  $\text{PPh}_3$ (928 mg, 3.5 mmol)及 DIAD(0.69 ml, 3.5 mmol)(逐滴)，且溶液在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物，並且在室溫下將粗產物直接逐份添加至  $\text{POCl}_3$ (2 mL)中。反應混合物在100°C下攪拌45分鐘，且接著冷卻至室溫。在真空中濃縮混合物，且用 DCM 稀釋粗產物。有機相用 1.0 N NaOH、水及鹽水洗滌，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾並在真空中濃縮。藉由 combiFlash®(Hex/EtOAc 9/1至1/1)純化粗產物，獲得 **23h**。

#### 步驟 7：

向氯喹啉 **23h**(300 mg, 1 mmol)於 TFA(10 mL)中之溶液中添加鋅(340 mg, 5 mmol)，且混合物在室溫下攪拌16小時。過濾混合物，且在真空中濃縮，並且用 1.0 N NaOH(50 mL)稀釋殘餘物，且用 DCM(3×)萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾且在真空中濃縮。藉由 combiFlash®(Hex/EtOAc 6/4至4/6)純化殘餘物，獲得 **23i**。

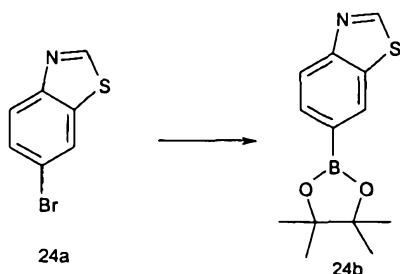
#### 步驟 8：

芳基鹵化物 **23i**(5 g, 20 mmol)、 $\text{Et}_2\text{O}$ (400 mL)之混合物在氮氣氛圍下加熱至 43°C，接著在乾冰/丙酮浴中冷卻至 -75°C。逐滴添加正丁基鋰溶液(1.38 M於己烷中，21.7 mL, 30 mmol)(4分鐘添加時間，內部溫度低於 70°C)。再攪拌混合物5分鐘，且添加正丁基鋰溶液(880  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol)。5分鐘後，添加硼酸三異丙酯(16.9 mL, 72

mmol)，同時將溫度保持在-74°C。使反應混合物升溫至-42°C，且添加5 mL(21 mmol)硼酸三異丙酯。在-18°C下攪拌混合物10分鐘，且相繼添加2.5 mL(11 mmol)硼酸三異丙酯及2 N HCl水溶液(200 mL，400 mmol)。混合物在室溫下攪拌2.5小時，接著用Et<sub>2</sub>O(50 mL)及2 N HCl(50 mL)稀釋。(分離各層，且用10 N NaOH(45 mL)及1 N NaOH(20 mL)將水層調節至pH=7。過濾沈澱物且在高真空下乾燥16小時，獲得所要化合物23k。

#### 實例 24

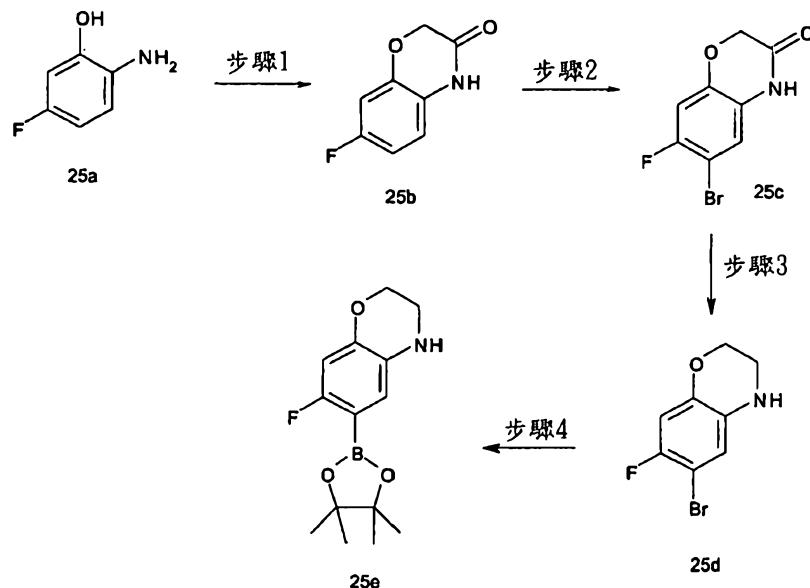
##### 合成中間物 24B



向溴化物24a(152 mg，0.71 mmol)及DMF(5 mL)之混合物中添加雙(頻哪醇根基)二硼(234 mg，0.92 mmol)及KOAc(210 mg，2.13 mmol)。溶液在音波處理下用氰氣脫氣(10分鐘)，且添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) DCM加合物(87 mg，0.10 mmol)。混合物在90°C下加熱16小時且冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，用飽和鹽水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。藉由使用CombiFlash® Companion(己烷/EtOAc)純化殘餘物，獲得酮酸酯24b。

#### 實例 25

## 合成中間物 25E



## 步驟 1：

向 **25a**(15.0 g, 118 mmol)與 DMF(180 mL)之冷(0°C)混合物中添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (48.9 g, 354 mmol)，接著逐滴添加氯乙醯氯(9.40 mL, 118 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且接著加熱至60°C維持2小時。反應混合物冷卻至室溫，傾入冰水(2.0 L)中，且攪拌30分鐘。過濾混合物，且用水沖洗固體，並在減壓下乾燥，獲得 **25b**。

## 步驟 2：

經1.5小時向 **25b**(12.4 g, 74.4 mmol)、DCM(150 mL)與冰  $\text{Ac}_2\text{O}$ (150 mL)之冷(10°C)混合物中逐滴添加  $\text{Br}_2$ (4.6 mL, 89 mmol)於 DCM(75 mL)中之溶液。在10°C下2小時後，在10°C於攪拌下經1小時再添加一定量之於 DCM(40 mL)中之  $\text{Br}_2$ (2.30 mL, 44.6 mmol)。繼續攪拌1小時，且在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物用  $\text{Et}_2\text{O}$ (500 mL)濕磨，獲得溴化物 **25c**。

## 步驟3：

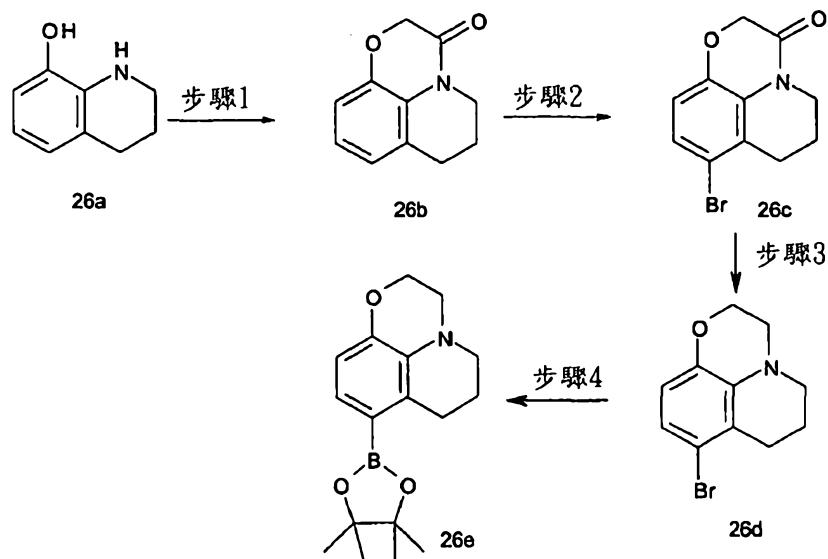
在 0°C 下向 **25c**(13.4 g, 54.5 mmol)於 THF(300 mL)中之溶液中緩慢添加甲硼烷-甲基硫酸錯合物(55.0 mL, 於 THF 中之 2.0 M 溶液, 110 mmol)。使混合物升溫至室溫, 且接著在回流下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 0°C, 用 1 M HCl 水溶液(27 mL)緩慢淬滅, 且接著回流 1 小時。混合物用 Et<sub>2</sub>O 稀釋, 用 1 M NaOH 水溶液中和, 且在進一步萃取後濃縮。藉由急驟管柱層析(15% 至 30% EtOAc/己烷)純化殘餘物, 獲得中間物 **25d**。

## 步驟4：

**25d**(10.0 g, 43.1 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(16.4 g, 64.7 mmol)及 KOAc(12.7 g, 129 mmol)於 1,4-二噁烷(430 mL)中之混合物在室溫下用氮氣脫氣 30 分鐘, 且在 100°C 於氮氣氛圍下加熱。30 分鐘後, 添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) DCM 加合物(3.5 g, 4.3 mmol)且在 100°C 下繼續攪拌(15 小時)。反應混合物冷卻至室溫, 且經由 Celite® 塊過濾。Celite® 塊用 EtOAc 沖洗, 且在減壓下濃縮合併之濾液。藉由急驟管柱層析(2 次, 相繼用 25% EtOAc/己烷 及 5% EtOAc/DCM)純化殘餘物, 獲得 **25e**。

## 實例 26

合成中間物 **26E**



### 步驟 1：

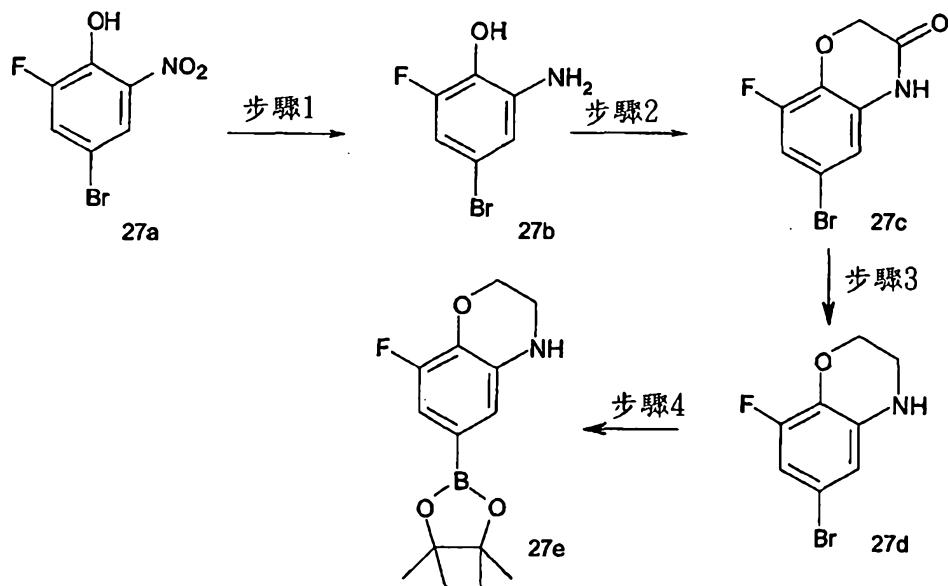
向 1,2,3,4- 四 氢 喹 咪 -8- 醇 26a(6.00 g, 40 mmol) 於 DMF(60 mL) 中 之 冷 (0°C) 溶 液 中 添 加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(16.7 g, 121 mmol)，接 著 逐 滴 添 加 氯 乙 鹼 氯 (4.25 mL, 53.6 mmol)。反 應 混 合 物 升 溫 至 室 溫，且 在 60°C 下 加 热 2 小 時。反 應 混 合 物 冷 却 至 室 溫，傾 入 冰 水 (1.5 L) 中，且 攪 拌 30 分 鐘。過 濾 所 得 混 合 物 且 用 水 沖 洗 固 體，並 在 減 壓 下 乾 燥 (16 小 時)，獲 得 鹼 胺 26b。

### 步驟 2、3 及 4：

使 用 實 例 25 之 步 驟 2 至 4 中 所 描 述 之 程 序 將 中 間 物 26b 轉 化 成 中 間 物 26e。

### 實 例 27

### 合 成 中 間 物 27E



### 步驟 1：

向 4-溴 -2-氟 -6-硝基酚 27a(12.0 g, 51 mmol)與 EtOH(375 mL)之混合物中添加連二亞硫酸鈉(35.4 g, 203 mmol)於水(125 mL)中之溶液。混合物在回流下加熱1小時，接著冷卻至0°C，且用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150 mL)緩慢中和。濃縮混合物且殘餘物用10% MeOH/EtOAc(1.0 L)濕磨，並且經由Celite®墊過濾。在減壓下濃縮濾液，獲得苯胺 27b。

### 步驟 2：

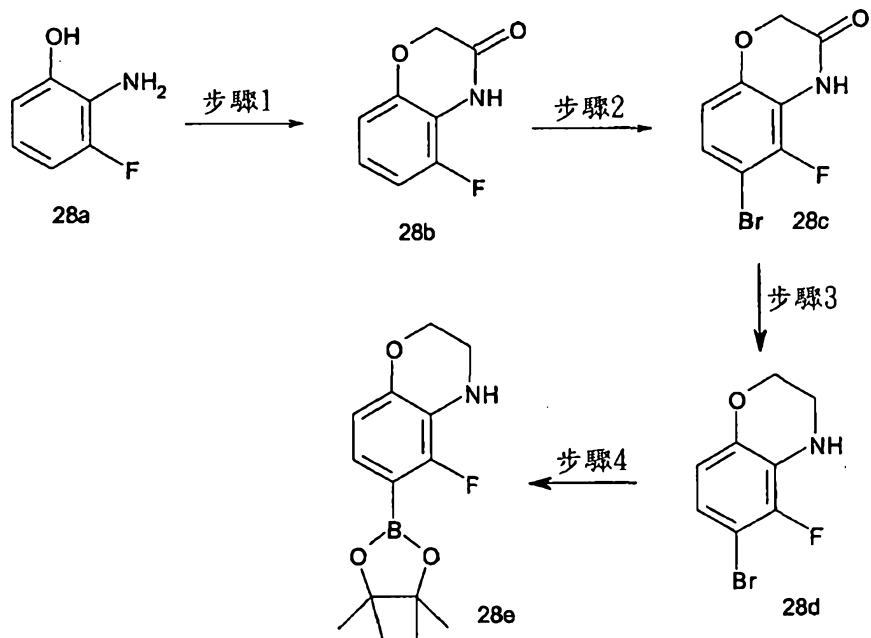
使用實例 25 之步驟 1 中所描述之程序，將中間物 27b 轉化成中間物 27c。

### 步驟 3及 4：

使用實例 25 之步驟 3 及 4 中所描述之程序，將中間物 27c 轉化成中間物 27e。

### 實例 28

#### 合成中間物 28E

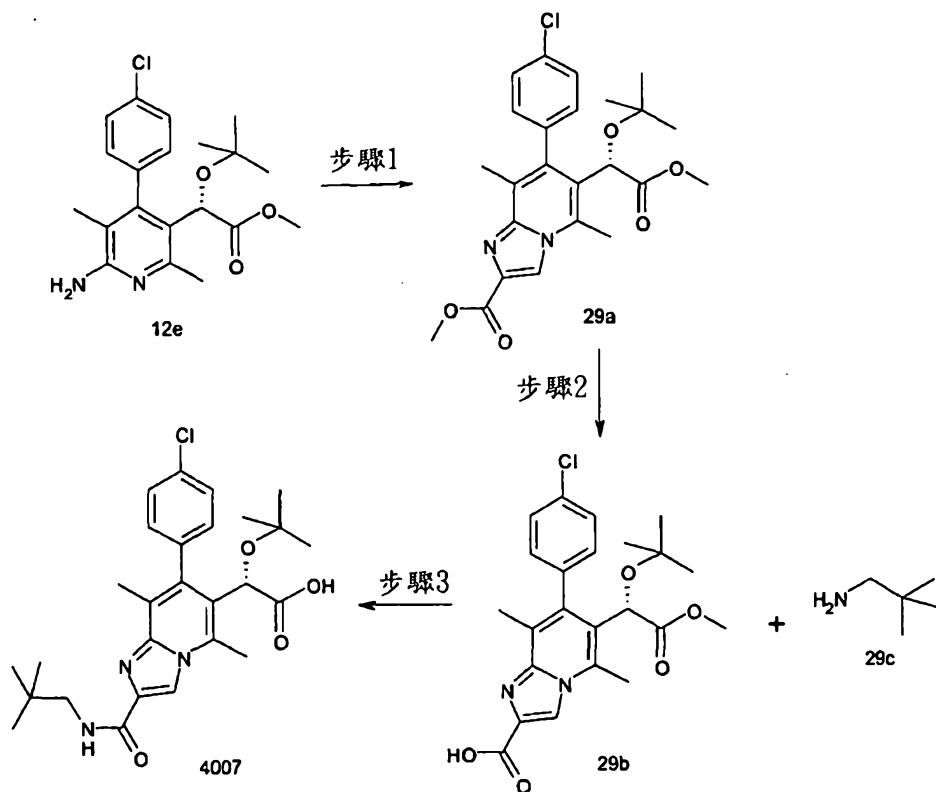


步驟1至4：

使用實例25之步驟1至4中所描述之程序，將中間物28a轉化成中間物28e。

### 實例29

#### 合成化合物4007(表4)



## 步驟1：

向 **12e**(實例 12)(570 mg, 1.5 mmol)、EtOH(11 mL)與丙酮(2.2 mL)之混合物中添加 NaHCO<sub>3</sub>(197 mg, 1.6 mmol)及溴丙酮酸甲酯(177 μL, 1.7 mmol)。混合物在 85°C 下加熱 16 小時，且在真空中蒸發溶劑。殘餘物溶解於 DCM(20 mL)中，用水洗滌 2 次，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，並在真空中濃縮，獲得 **29a**。

## 步驟2：

**29a**(620 mg, 1.4 mmol)、THF(18.7 mL)與 MeOH(6.2 mL)之混合物在 23°C 下用 LiOH(1 N, 1.4 mL, 1.4 mmol)處理 15 小時。再添加一份 1 N LiOH(1.4 mL, 1.4 mmol)，且在 23°C 下攪拌混合物 4 小時。接著添加 1 N NaOH(0.1 mL, 0.1 mmol)，且繼續反應直至 UPLC-MS 偵測到完全轉化成產物。用 1 N HCl 將混合物調節至 pH 1 且用 DCM 萃取(3×)，並且有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥。殘餘物藉由 CombiFlash<sup>®</sup>(5% MeOH/94% DCM/1% AcOH)純化，獲得 **29b**。

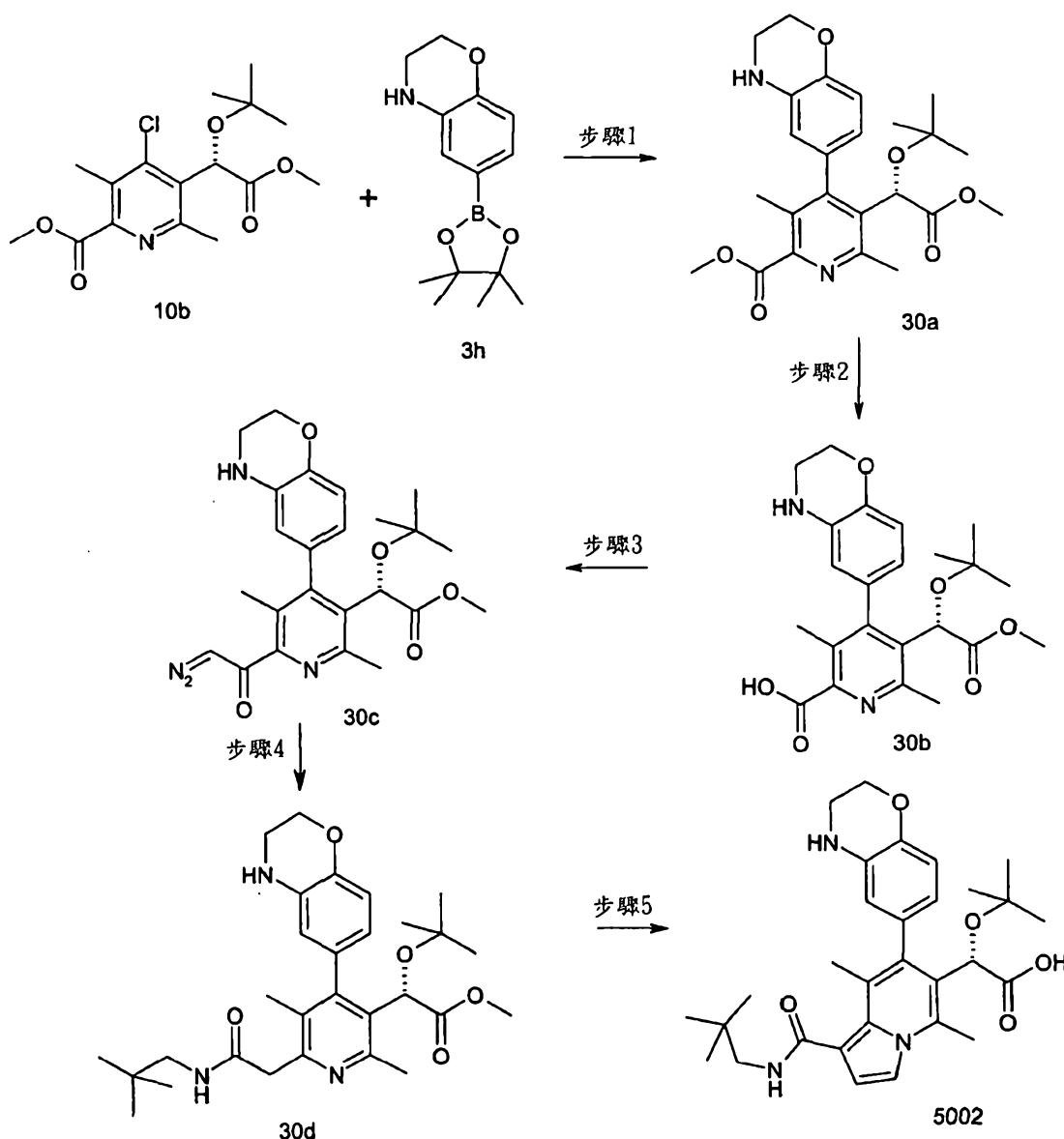
## 步驟3：

向 **29b**(50 mg, 0.11 mmol)與 NMP(1 mL)之混合物中相繼添加 Et<sub>3</sub>N(63 μL, 0.45 mmol)及四氟硼酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(苯并三唑-1-基)錸(72 mg, 0.22 mmol)。攪拌混合物 10 分鐘，用新戊胺 **29c**(30 mg, 0.34 mmol)處理，且在 23°C 下攪拌 16 小時。向反應混合物中添加 1 N NaOH(0.5 mL, 0.5 mmol)且在 60°C 下繼續攪拌 2 小時。用 AcOH 中和溶液，

且添加  $\text{EtOAc}$ (75 mL)。有機層用水及鹽水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮，並且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。產物與  $\text{DCM}$ (3 mL)之混合物用 1 N  $\text{NaOH}$ ( $\text{pH}>10$ )處理且用  $\text{AcOH}$  中和。混合物通過相分離器過濾器，且在真空中濃縮有機層。殘餘物用  $\text{MeCN}/\text{水}$  混合物稀釋，並凍乾，獲得化合物 **4007**。

### 實例 30

#### 合成化合物 **5002**(表 5)



步驟1：

使用實例4之步驟2中所描述之程序將中間物30b(實例10)與3h(實例3)轉化成中間物30a。

步驟2：

使用實例12之步驟4中所描述之程序將中間物30a轉化成中間物30b。

步驟3：

在0°C向30b(700 mg, 1.5 mmol)、Et<sub>3</sub>N(420 μL, 3.0 mmol)與THF(15 mL)之混合物中逐滴添加氯甲酸異丁酯(205 μL, 1.6 mmol)。混合物在0°C下攪拌30分鐘，且添加重氮甲烷(0.67 M於Et<sub>2</sub>O中, 11.2 mL, 7.5 mmol)。使混合物達到23°C且攪拌2小時，接著在真空中濃縮。向殘餘物中添加EtOAc與水之混合物，分離各層且用飽和NaHCO<sub>3</sub>、水及鹽水洗滌有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得30c。

步驟4：

30c(125 mg, 0.28 mmol)與DCM(1 mL)之混合物用新戊胺29c(實例29)(65 μL, 0.55 mmol)及Et<sub>3</sub>N(47 μL, 0.34 mmol)處理，接著添加苯甲酸銀(16 mg, 0.07 mmol)。混合物在23°C下攪拌16小時。混合物用DCM稀釋，用飽和NH<sub>4</sub>Cl、飽和NaHCO<sub>3</sub>及水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得30d。

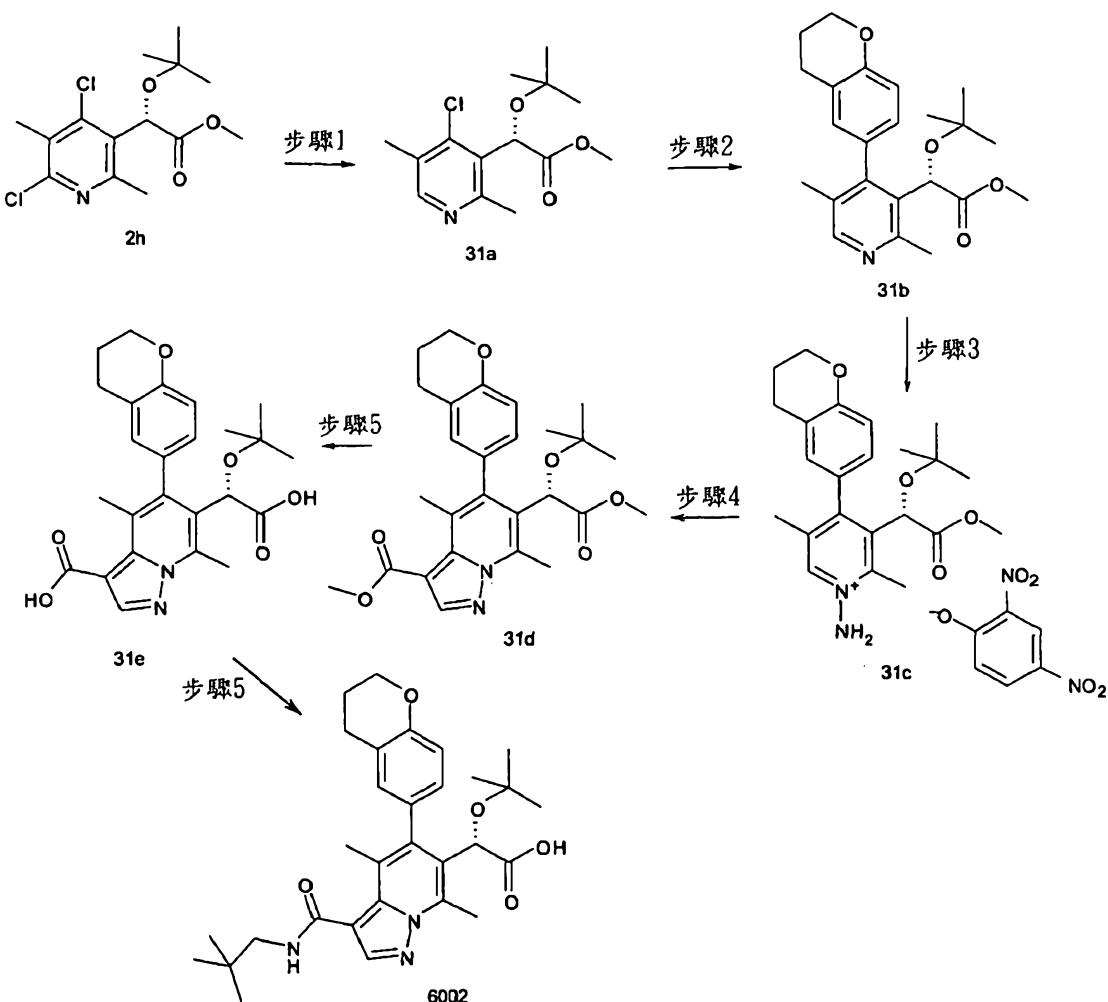
步驟5：

30d(40 mg, 0.08 mmol)、氯乙醛(50%於水中, 15 μL,

0.12 mmol) 及  $\text{NaHCO}_3$ (19.7 mg, 0.23 mmol) 於  $\text{EtOH}$ (0.5 mL) 中之混合物在回流下加熱 16 小時。將混合物冷卻至 23°C 並過濾，並且在真空中蒸發溶劑。殘餘物與  $\text{THF}$ (1 mL) 及  $\text{MeOH}$ (0.3 mL) 混合，且添加 1 N  $\text{NaOH}$ (0.3 mL, 0.3 mmol)。混合物在 45°C 下攪拌，直至反應完成，接著冷卻至 23°C，用  $\text{AcOH}$  調節至 pH 5，且藉由製備型 HPLC 純化，獲得化合物 5002。

### 實例 31

#### 合成化合物 6002(表 6)



#### 步驟 1：

向中間物 2h(實例 2)(5 g, 15.6 mmol) 於  $\text{AcOH}$ (100 mL) 中

之混合物中添加鋅(15.3 g, 234 mmol)。混合物在60°C下攪拌120分鐘，接著冷卻至23°C，且經由Celite®過濾，並且在真空中濃縮濾液。殘餘物用飽和NaHCO<sub>3</sub>緩慢中和，且用EtOAc萃取兩次。合併有機層，用水及鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮，獲得所要中間物31a。

### 步驟2：

DMA(15.8 mL)與蒸餾水(1.58 mL)之混合物用氮氣脫氣10分鐘，且在氮氣氛圍下，藉由注射器添加至在裝備磁性攪拌棒且用橡膠隔膜固定之48 mL可再密封容器中的中間物31a(1 g, 3.5 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氫硼噠-2-基)-噠烷19d(實例19)(1 g, 3.85 mmol)與NaHCO<sub>3</sub>(1.47 g, 17.5 mmol)之混合物中。向反應混合物中添加雙(三-第三丁基膦)鉑(179 mg, 0.35 mmol)，且將容器置於音波處理器中10分鐘，同時用氮氣淨化。容器用鐵氟龍蓋密封，且在130°C下加熱4小時。混合物用EtOAc稀釋，且經由Celite®過濾，並且有機萃取物用水及鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(10-25-100%乙酸乙酯:己烷)純化殘餘物，獲得31b。

### 步驟3：

向裝備磁性攪拌棒之15 mL可重複密封容器中添加中間物31b(500 mg, 1.3 mmol)、O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(300 mg, 1.5 mmol；根據Tet. Lett. 1972, 28, 3833-3843中所描述製備)及MeCN(1.7 mL)。用鐵氟龍蓋密封反應容

器，且混合物在40°C下攪拌24小時，接著冷卻至23°C，並在真空中濃縮，獲得31c。

**步驟4：**

向31c(521 mg, 1.3 mmol)與DMF(17.4 mL)之混合物中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(198 mg, 1.43 mmol)。在23°C下攪拌反應混合物5分鐘(暴露於空氣)，接著添加丙酸甲酯(132 mg, 1.56 mmol)且繼續攪拌18小時。混合物用EtOAC稀釋，且用飽和NaHCO<sub>3</sub>、水及鹽水洗滌。有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮，並且藉由急驟層析(10-100%乙酸乙酯：己烷)純化殘餘物，獲得31d。

**步驟5：**

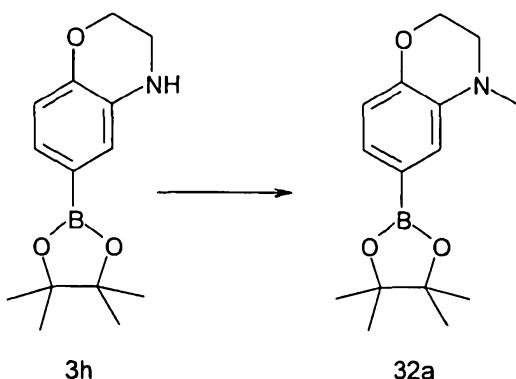
31d(250 mg, 0.52 mmol)、THF(2.5 mL)與MeOH(0.83 mL)之混合物在60°C下用10 N NaOH溶液(0.42 mL, 4.2 mmol)處理18小時。混合物用1 N HCl調節至pH 1，且用DCM(3×)萃取。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮，獲得中間物31e。

**步驟6：**

使用實例29之步驟3中所描述之程序將中間物31e轉化成化合物6002。

**實例32**

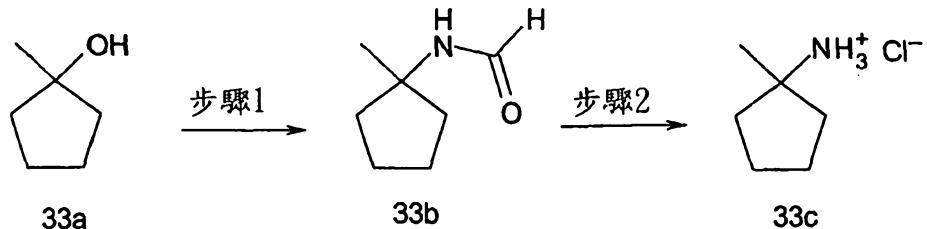
**合成中間物32A**



向酬酸酯 **3h**(實例 3)(0.80 g, 3.1 mmol)與丙酮(20 mL)之混合物中相繼添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (5.23 g, 38 mmol)及甲基碘(2.9 mL, 39 mmol)。密封反應容器，且在室溫下攪拌混合物(24小時)。用  $\text{EtOAc}$  及飽和鹽水稀釋混合物。用  $\text{EtOAc}(2\times)$ 萃取水相，且乾燥( $\text{MgSO}_4$ )合併之有機相，過濾並濃縮至乾燥，獲得所要酬酸酯 **32a**。

### 實例 33

## 合成中間物33C



## 步驟 1：

向甲基環戊醇33a(2.0 g, 20 mmol)與AcOH(2.0 mL)之混合物中逐份添加KCN(1.43 g, 22 mmol)，接著以保持溫度在30-35°C之速率逐滴添加濃硫酸(3.0 mL)。將混合物加熱至60°C維持30分鐘，且接著在室溫下攪拌(16小時)。添加冰水(35 mL)，且用固體K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>將混合物調節至鹼性pH值，並用Et<sub>2</sub>O(5×)萃取。合併之有機相經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且

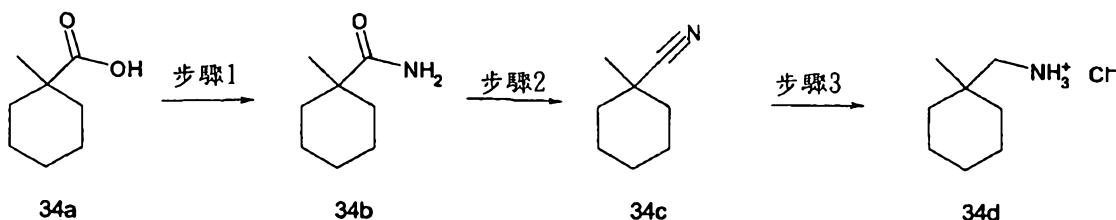
濃縮，獲得 33b。

步驟2：

衍生物 33b(1.5 g, 11.8 mmol)與二噁烷(8 mL)之混合物用 5 N HCl(8.0 mL)及 EtOH(4 mL)處理。混合物在和緩回流下加熱 4 小時，接著在真空下移除乙醇及二噁烷。用己烷洗滌水相且接著濃縮。藉由與 EtOH 一起共沸移除痕量水。在高真空下乾燥所得固體，獲得胺鹽酸鹽 33c。

實例 34

合成中間物 34D



步驟1：

將 1-甲基環己烷甲酸 34a(25 g, 176 mmol)於 DCM(125 mL) 中之混合物冷卻至 0°C，且添加催化量之 DMF(250  $\mu$ L)。接著，經 30 分鐘逐滴添加乙二醯氯(20 mL, 228 mmol)，且攪拌混合物 45 分鐘。反應混合物接著升溫至室溫，且再攪拌 2.5 小時。將混合物濃縮至乾燥，並乾燥，且將殘餘物與 1,4-二噁烷(125 mL)混合。在室溫下，向此混合物中逐份添加 20% 氫氧化銨溶液(125 mL)(1 小時)。用水(200 mL)稀釋混合物，且用 EtOAc(3×)萃取。合併之有機萃取物用飽和鹽水洗滌，乾燥( $MgSO_4$ )，過濾且濃縮，獲得粗產物固體。此物質溶解於熱己烷(125 mL)中且留在

4°C 下 (18 小時)。過濾所形成之固體，且用冷己烷洗滌，獲得醯胺 **34b**。

### 步驟 2：

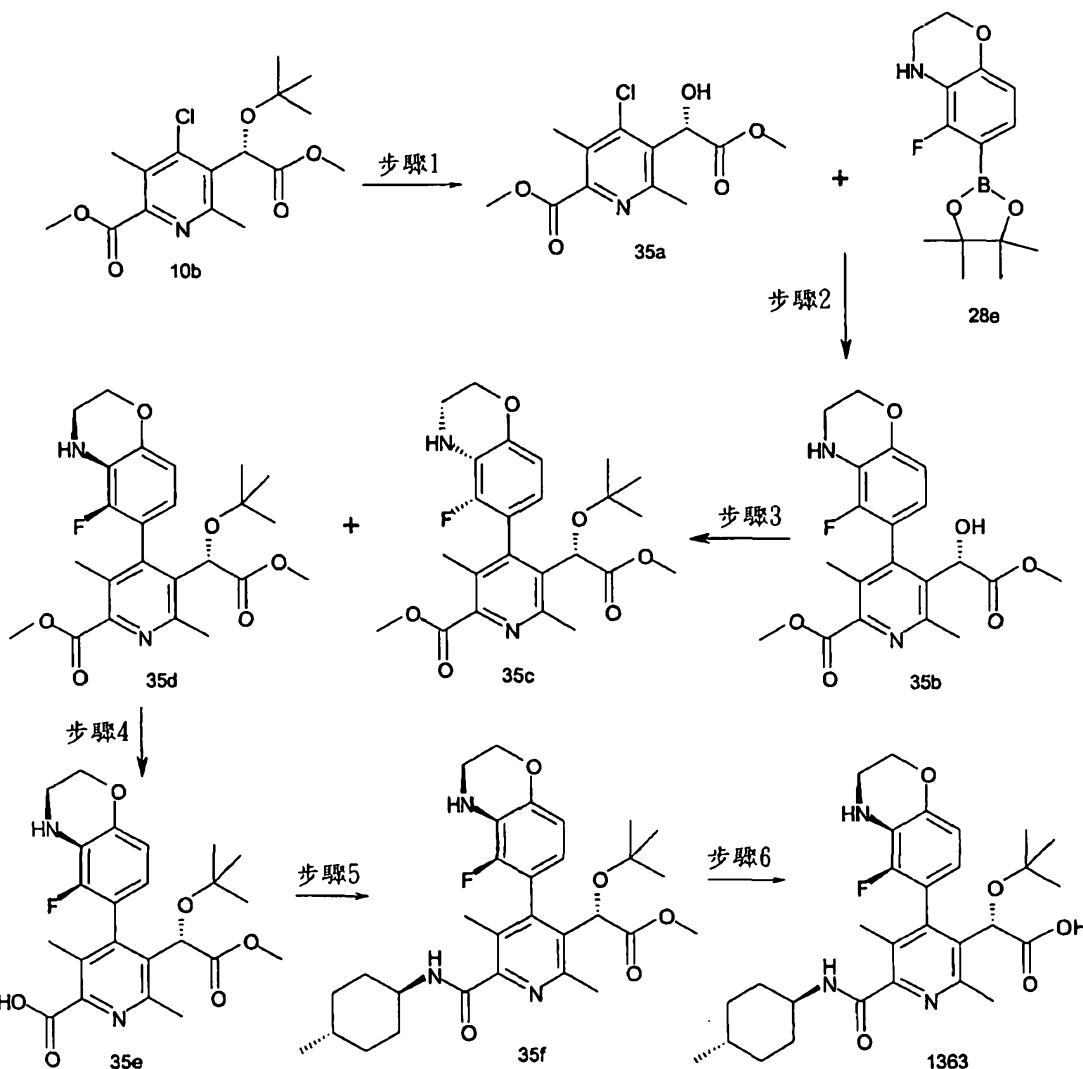
在裝備冷凝器之 2 頸圓底燒瓶中添加於亞硫醯氯 (12 mL, 106 mmol) 中之 **34b** (18.0 g, 128 mmol)。將混合物加熱至回流維持 2 小時直至停止析出氣體，接著冷卻至室溫且用 Et<sub>2</sub>O (125 mL) 稀釋，小心添加水 (75 mL)。劇烈攪拌混合物 5 分鐘，且接著用固體 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 調節至鹼性 pH 值。分離有機相，且用飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 及飽和鹽水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，用炭處理並經由 Celite® 過濾。在室溫下，在真空下濃縮濾液，獲得 **34c**。

### 步驟 3：

在 0°C 下向 EtOH (50 mL) 與 HCl (g) (8.3 g, 0.23 mmol) 之混合物中相繼添加 **34c** (14.7 g, 119 mmol) 及氧化鉑 (400 mg)。將混合物置於 Parr 振盪器中，且用 H<sub>2</sub> (g) 在 40 psi 下處理 48 小時。吹拂氛圍，且混合物經由 Celite® 過濾，並用 EtOH 洗滌。濃縮濾液至乾燥，且用乙醚洗滌殘餘物，過濾並乾燥，獲得呈鹽酸鹽形式之中間物 **34d**。

### 實例 35

合成化合物 1363 (表 1)，包括分離滯轉異構體



### 步驟 1：

向二酯 **10b**(1.0g, 2.91 mmol)、DCM(7 mL)與 MeOH(0.25 mL)之混合物中添加 TFA(8 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時，且濃縮至乾燥。殘餘物溶解於 EtOAc 中，且用飽和  $\text{NaHCO}_3$  洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾並濃縮，獲得醇 **35a**。

### 步驟 2：

將 酚酸酯 **28e**(400 mg, 1.43 mmol)、醇 **35a**(420 mg, 1.46 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(S-Phos, 59 mg, 0.1 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(39 mg, 0.04 mmol)及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (607 mg, 5.7 mmol)於 2-甲基四

氫呋喃(5.6 mL)及水(1.4 mL)中之混合物置於可密封容器中。藉由使氫氣鼓泡通過溶液(10分鐘)將混合物脫氣，且密封容器並在75°C下加熱(20小時)。再添加數份催化劑及配位體，且再次在75°C下加熱混合物(20小時)。過濾經冷卻之混合物，用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。藉由CombiFlash® Companion純化殘餘物，獲得異構體混合物35b。

#### 步驟3：

醇35b(362 mg, 0.90 mmol)於乙酸第三丁酯(7.1 mL, 53 mmol)中之混合物在冰浴中冷卻至0°C且用過氯酸(70% w/w於水中, 1.2 mL, 13.4 mmol)逐份處理。蓋上容器，且在0°C下攪拌反應混合物直至約50%完成。用1 N NaOH(pH~9)淬滅反應且用EtOAc萃取混合物。有機相用水及鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由CombiFlash® Companion(20%至100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，獲得分離之異構體35c及35d加未反應之起始醇35b。

#### 步驟4：

向二酯35d(87 mg, 0.19 mmol)、MeOH(0.4 mL)及THF(1.2 mL)之混合物中添加1 N LiOH(0.21 mL, 0.21 mmol)。在室溫下攪拌混合物(16小時)，接著用1 N HCl酸化，且用EtOAc(2×)萃取。有機萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，獲得酸35e。

#### 步驟5：

酸35e(30 mg, 0.06 mmol)與NMP(1 mL)之混合物用

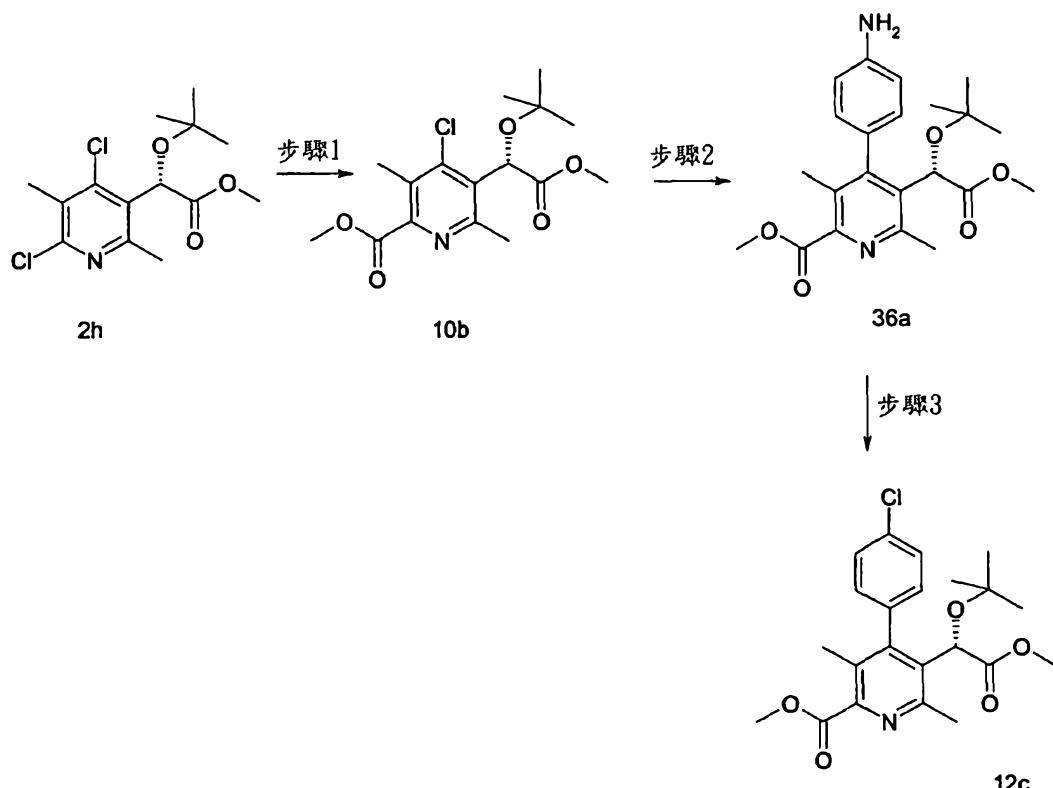
TBTU(40 mg, 0.12 mmol)及Et<sub>3</sub>N(35 μL, 0.25 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物5分鐘，接著添加反-4-甲基環己基胺(25 μL, 0.19 mmol)。在室溫下攪拌反應(2小時)，且接著用EtOAc稀釋。有機相用飽和NH<sub>4</sub>Cl、H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮至乾燥，獲得醯胺35f。

#### 步驟6：

醯胺35f、THF(0.9 mL)及MeOH(0.3 mL)之混合物在50°C下用1 N NaOH(0.29 ml, 0.29 mmol)處理(1小時)。溶液用AcOH酸化，且藉由製備型HPLC純化。合併純溶離份，濃縮以移除MeCN且接著在DCM中萃取。有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。將此固體再溶解於DCM中，且用10滴1 N NaOH處理，並接著用AcOH中和。分離各相，且用DCM萃取水層。濃縮合併之有機層，並凍乾，獲得化合物1363。

#### 實例36

#### 合成中間物12C之替代方案



## 步驟 1：

向鋼反應釜中裝入化合物 **2h**(11 g, 34.3 mmol)、  
**Pd(OAc)<sub>2</sub>**(0.17 mg, 0.68 mmol)、雙(二苯基膦基)二茂鐵  
 (0.42 g, 0.76 mmol)及 2,6-二甲基吡啶(8.0 mL, 68.7  
 mmol)。添加經脫氣之 MeOH(50 mL)且密封系統。系統用  
 N<sub>2</sub>(2×)及 CO(3×)淨化。混合物在 200 psi CO 下在 110°C攪拌  
 48 小時。過濾反應混合物，濃縮並藉由 CombiFlash®  
 Companion 純化，獲得 **10b**。

## 步驟2：

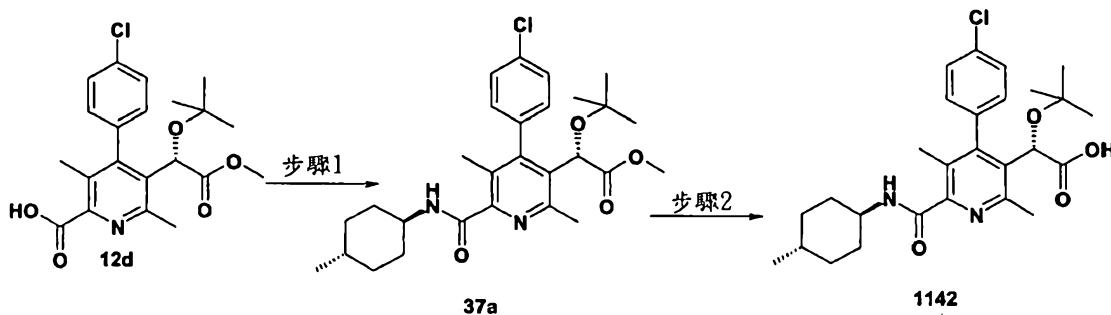
使用實例 12 之步驟 1 中所描述之程序，將中間物 **10b** 轉化成中間物 **36a**。

### 步驟3：

使用實例5之步驟2中所描述之程序，將中間物36a轉化成中間物12c。

## 實例 37

## 合成化合物 1142(表 1)



## 步驟 1：

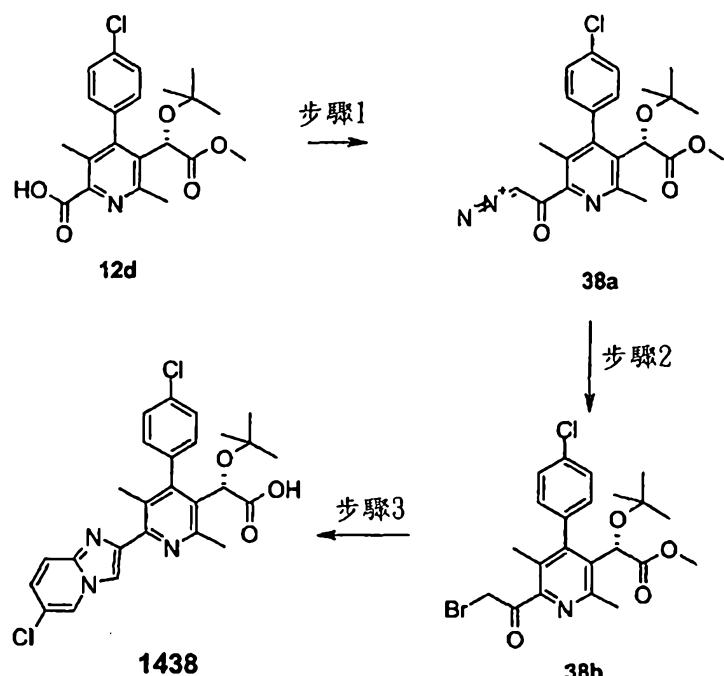
使用實例 35 之步驟 5 中所描述之程序，將中間物 12d 轉化成中間物 37a。

## 步驟 2：

醯 胺 37a(30 mg, 0.06 mmol)、THF(2.5 mL) 與 MeOH(0.75 mL) 之混合物在 60°C 下用 5 N NaOH(65 μL, 0.33 mmol) 處理(1 小時)。用 AcOH(19 μL, 0.33 mmol) 中和溶液，且蒸發至乾燥。接著，藉由 CombiFlash® Companion 純化殘餘物，獲得化合物 1142。

## 實例 38

## 合成化合物 1438(表 1)



### 步驟1：

在 0°C 下向含 **12d**(1 g, 2.5 mmol) 及 Et<sub>3</sub>N(481 μL, 3.5 mmol) 之 THF(13 mL) 中逐滴添加氯甲酸異丁酯(448 μL, 3.5 mmol)。混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。緩慢添加重氮甲烷溶液(0.67 M 於乙醚中, 37 mL, 25 mmol)且使混合物達到 23°C。1 小時後，在真空中濃縮混合物，且接著添加 EtOAc 及水。有機層用 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液、水、鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗產物藉由 CombiFlash® Companion 純化，獲得 **38a**。

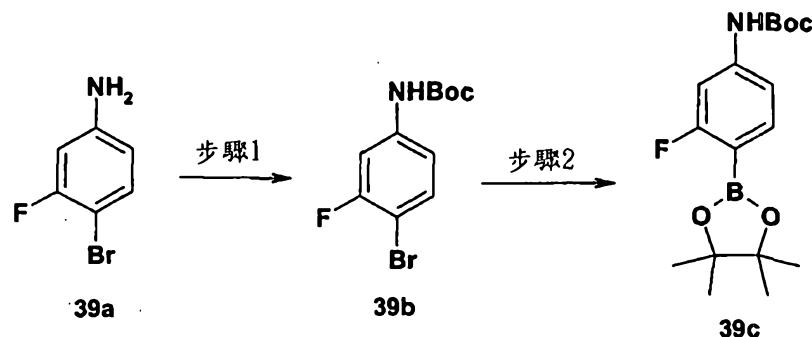
### 步驟2：

在 0°C 下向 **38a**(828 mg, 2.5 mmol) 於 THF(16 mL) 中之溶液中逐滴添加 HBr 溶液(48% 水溶液, 1.09 mL, 9.6 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物 1 小時。用 EtOAc 稀釋溶液，用 NaHCO<sub>3</sub>(飽和)、水、鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮，獲得 **38b**。

## 步驟3：

在密封管中，向含 **38b**(50 mg, 0.1 mmol)之 EtOH(750  $\mu$ L)與丙酮(150  $\mu$ L)之混合物中添加 NaHCO<sub>3</sub>(8.1 mg, 0.11 mmol)及 2-胺基-5-氯吡啶(14.7 mg, 0.11 mmol)。混合物在 85°C 下加熱 30 分鐘，接著在真空中濃縮。殘餘物用 THF(1 mL)、MeOH(300  $\mu$ L)及 NaOH 溶液(5 N, 103  $\mu$ L, 0.52 mmol)稀釋，且接著在 60°C 下攪拌所得混合物 15 分鐘。將混合物冷卻至 23°C，且用 AcOH 調節至 pH~5-6。藉由製備型 HPLC(MeOH/含 10 mM 碳酸氫銨之水(Ph 10))純化粗混合物。收集所要溶離份且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 MeCN(1.5 mL)中，且冷凍乾燥，獲得 **1438**。

## 實例 39

合成中間物 **39C**

## 步驟 1：

在室溫下，向 **39a**(7.2 g, 38 mmol)之 THF 溶液(90 mL)中添加固體 NaHCO<sub>3</sub>(16 g, 190 mmol)及水(9 mL)。攪拌此混合物 10 分鐘，接著逐份添加固體二碳酸二-第三丁酯(16.5 g, 76 mmol)。在 55°C 下攪拌混合物 16 小時，或直至反應完成。過濾混合物，且接著在 EtOAc 與水之間分配。水相

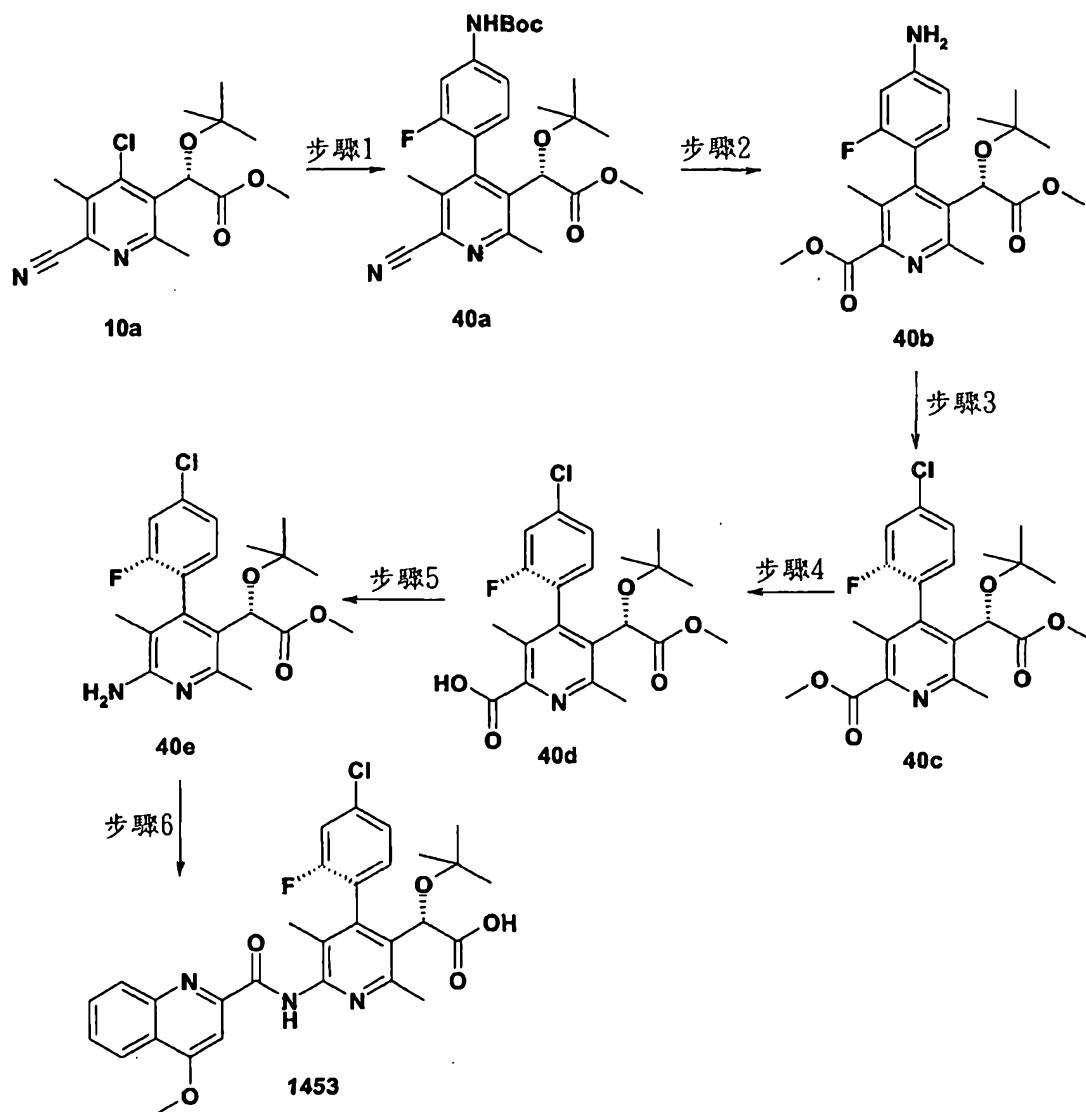
用 EtOAc 萃取，且合併之有機相用鹽水洗滌，乾燥 ( $MgSO_4$ )，過濾且濃縮。藉由 CombiFlash® Companion 純化粗產物，獲得 **39b**。

### 步驟 2：

向溶解於無水 1,4-二噁烷 (120 mL) 中之 **39b** (11 g, 37.8 mmol) 中添加雙(頻哪醇根基)二硼 (13.7 g, 54 mmol) 及乙酸鉀 (9.9 g, 101 mmol)，接著藉由氮氣流鼓泡 15 分鐘來脫氧。向此混合物中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (2.75 g, 3.4 mmol)。此混合物再脫氣 5 分鐘，接著在 100°C 下回流 16 小時。冷卻之混合物用 EtOAc 及水稀釋，且接著經由矽藻土過濾。分離各相，且有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 ( $MgSO_4$ )，過濾且濃縮。藉由 CombiFlash® Companion 純化所得殘餘物，獲得中間物 **39c**。

### 實例 40

#### 合成化合物 **1453**(表 1)



### 步驟 1：

使用實例 12 之步驟 1 中所描述之程序，用酬酸酯 **39c**(5.2 g, 15.5 mmol) 處理中間物 **10a**(4.0 g, 12.9 mmol)，獲得 **40a**。

### 步驟 2：

使用實例 12 之步驟 3 中所描述之程序，將中間物 **40a** 轉化成二酯 **40b**。

### 步驟 3：

使用實例 5 之步驟 2 中所描述之程序，將苯胺 **40b**(2.86 g, 6.84 mmol) 轉化成中間物 **40c**。在此階段藉由

CombiFlash® Companion 分離滯轉異構體，獲得 **40c**。

步驟 4：

使用實例 12 之步驟 4 中所描述之程序，將二酯 **40c** 轉化成單酸 **40d**。

步驟 5：

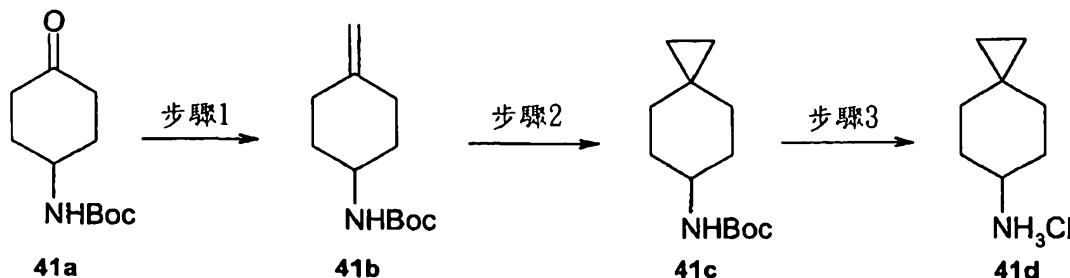
使用實例 12 之步驟 5 中所描述之程序，將中間物 **40d** 轉化成中間物 **40e**。

步驟 6：

在室溫下向 4-甲基-2-喹啉甲酸 (302 mg, 1.5 mmol) 及 DMF (15  $\mu$ L) 於 DCM (7 mL) 中之溶液中逐滴添加呈於 DCM 中之 2 M 溶液 (968  $\mu$ L, 1.94 mmol) 形式的乙二醯氯 (同時析出氣體)。20 分鐘後，將溶液濃縮至乾燥，且接著溶解於 THF (2 mL) 中。向此溶液中添加中間物 **40e** (294 mg, 0.74 mmol) 及 DIPEA (650  $\mu$ L, 3.72 mmol)，接著在 50°C 下加熱 2 小時。冷卻之反應混合物用 EtOAC 稀釋，且連續用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (飽和)、 $\text{NaHCO}_3$  溶液 (飽和) 及鹽水洗滌。乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 有機相，過濾並濃縮至乾燥。粗產物酯 (431 mg, 0.74 mmol) 於 THF (4 mL) 及 MeOH (2 mL) 中之溶液在 50°C 下加熱，接著用 5 N NaOH (743  $\mu$ L, 3.72 mmol) 處理。反應在用 AcOH (500  $\mu$ L) 泽滅 1 小時後停止，且將混合物濃縮至乾燥。殘餘物溶解於 MeOH 中，且藉由製備型 HPLC 純化，在凍乾後獲得化合物 **1453**。

實例 41

合成中間物 **41D**



## 步驟 1：

如 J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 1404-1408 中所描述，使用二甲亞碸鈉及溴化甲基-三苯基鏽將化合物 41a 轉化成 41b。

## 步驟2：

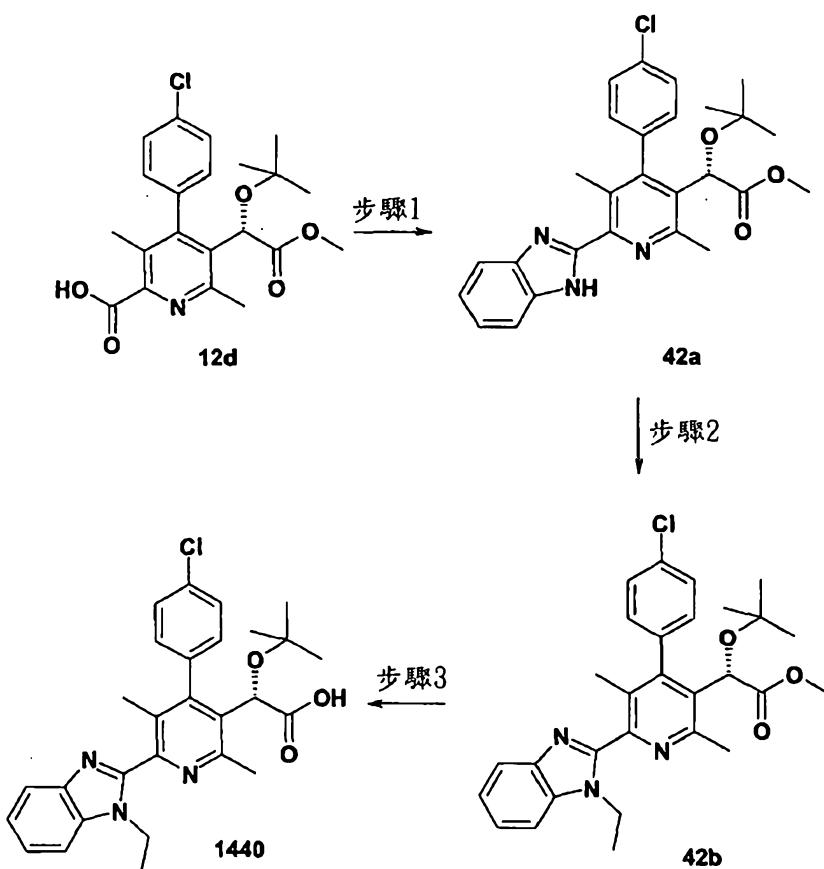
將中間物 **41b**(250 mg, 1.18 mmol)溶解於乙醚(5 mL)中，且冷卻至0°C接著用重氮甲烷之乙醚溶液(40 mL, 2.8 mmol)處理。向此冷卻溶液中逐份添加乙酸鉩(II)(5×5 mg)。重複此順序直至反應完成(藉由NMR分析)。過濾溶液並濃縮，獲得**41c**。

### 步驟3：

向 **41c**(261 mg, 1.16 mmol) 中添加 4 M HCl/二噁烷 (5 mL, 20 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 2 小時。濃縮溶液，且接著用乙醚處理。此混合物經音波處理以獲得固體，過濾該固體並乾燥後獲得呈鹽酸鹽形式之 **41d**。

### 實例 42

### 合成化合物1440(表1)



## 步驟1：

2-胺基苯胺(27 mg, 0.25 mmol)、HATU(110 mg, 0.30 mmol)及12d(0.10 g, 0.25 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液在室溫下用Et<sub>3</sub>N(0.10 mL, 0.74 mmol)處理。在室溫下攪拌此混合物1小時。添加EtOAc(10 mL)，且溶液用鹽水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾並蒸發溶劑。粗產物醯胺溶解於AcOH(4 mL)中，且在80°C下加熱(1小時)。濃縮溶液，添加EtOAc(10 mL)，且用飽和NaHCO<sub>3</sub>及鹽水洗滌溶液。分離各層，且蒸發有機層，獲得粗產物苯并咪唑。藉由CombiFlash® Companion純化產物，獲得42a。

## 步驟2：

苯并咪唑42a(120 mg, 0.25 mmol)於DMF(1.5 mL)中之溶液用NaH(於礦物油中之60%分散液，11 mg, 0.27 mmol)

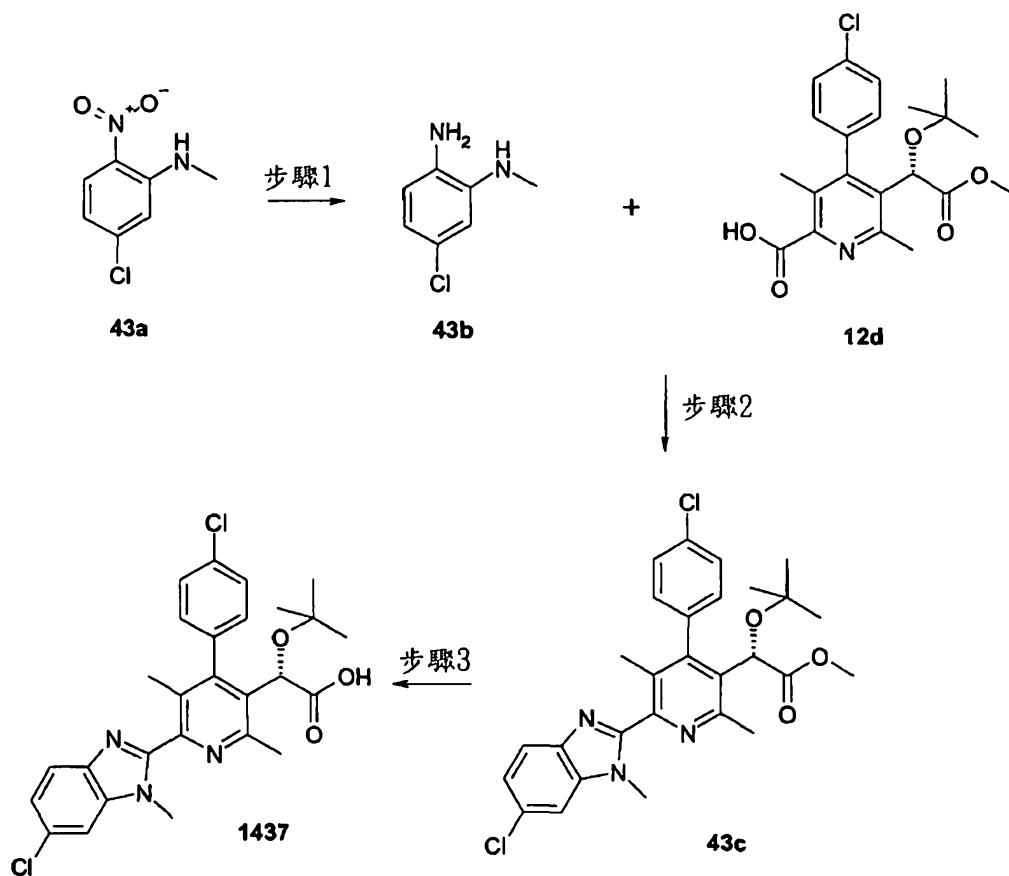
處理，且攪拌混合物15分鐘。添加碘乙烷(30  $\mu$ L, 0.37 mmol)，且攪拌反應1小時。反應用水(15 mL)稀釋並用 EtOAc(15 mL)萃取。乾燥( $MgSO_4$ )有機層，且蒸發至乾燥，獲得化合物**42b**。

### 步驟3：

醯胺**42b**(125 mg, 0.25 mmol)於THF(3.5 mL)及MeOH(0.5 mL)中之混合物在50°C下用5 N NaOH(250  $\mu$ L, 1.5 mmol)處理(3小時)。溶液用AcOH酸化，且蒸發至乾燥。接著將殘餘物溶解於MeOH(1 mL)中，且藉由製備型HPLC純化。彙集含純化合物之溶離份，蒸發至乾燥，再溶解於1:1 MeCN/水(50 mL)中，冷凍並凍乾，獲得化合物**1440**。

### 實例43

#### 合成化合物**1437**(表1)



## 步驟1：

向化合物 **43a**(1.9 g, 10 mmol)於 THF 中之溶液中添加錫粉及 1 N HCl(50 mL, 50 mmol)。劇烈攪拌 1 小時後，向反應中緩慢添加 1 N NaOH(50 mL)。混合物經矽藻土過濾，且用 EtOAc(200 mL)洗滌濾餅。用 EtOAc 萃取濾液，且乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 合併之有機層並濃縮至乾燥，獲得化合物 **43b**。

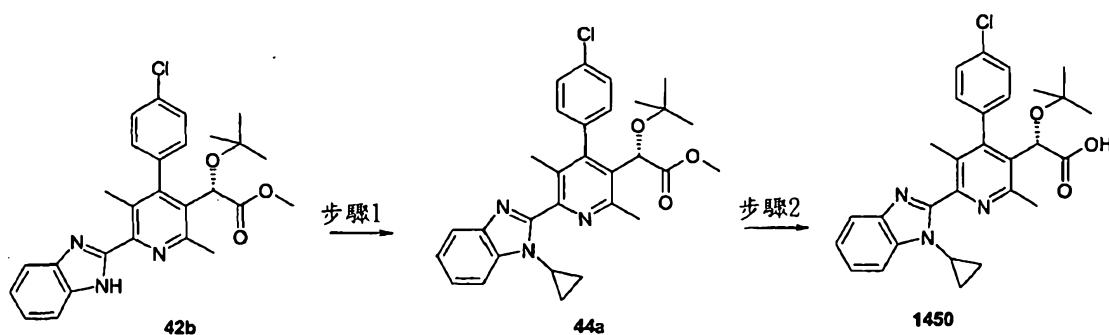
## 步驟2：

使用實例 42 之步驟 1 中所述之程序使中間物 **43b** 與 **12d** 偶合，獲得中間物 **43c**。

## 步驟3：

使用實例 42 之步驟 3 中所述之程序將中間物 **43c** 轉化成化合物 **1437**。

## 實例 44

合成化合物 **1450**(表 1)

## 步驟1：

苯并咪唑 **42b**(88 mg, 0.19 mmol)、環丙基酇酸(32 mg, 0.37 mmol)、乙酸銅(34 mg, 0.19 mmol)、2,2-聯吡啶(29 mg, 0.19 mmol)及 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(39 mg, 0.37 mmol)於 DCE(3 ml)

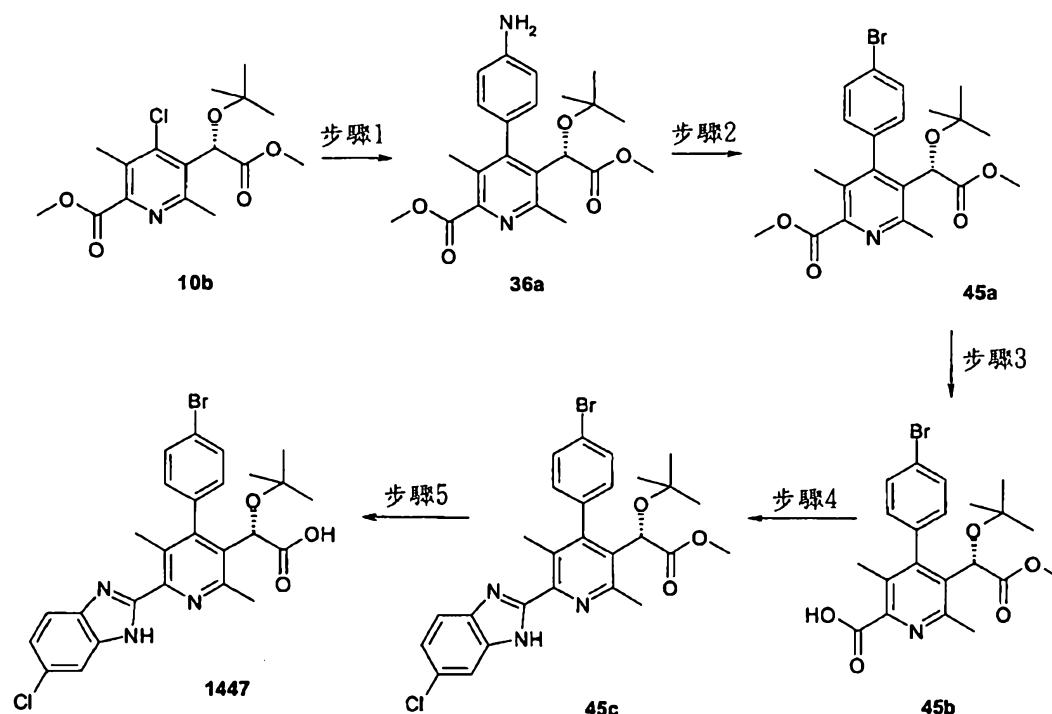
中之混合物加熱至 70°C 維持 18 小時。混合物冷卻至室溫，且用水/飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (各 15 mL) 混合物洗滌。用 DCM 萃取水層，且用鹽水洗滌有機層，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾並濃縮，獲得化合物 44a。

### 步驟 2：

使用實例 42 之步驟 3 中所述之程序將中間物 44a 轉化成化合物 1450。

### 實例 45

#### 合成化合物 1447(表 1)



### 步驟 1：

使用實例 12 之步驟 1 中所述之程序將中間物 10b 轉化成中間物 36a。

### 步驟 2：

在氮氣氛圍下，向冷卻至 0°C 的  $\text{CuBr}_2$ (1.6 g, 7.3 mmol)

於無水脫氧MeCN(12 mL)中之攪拌懸浮液中添加亞硝酸第三丁酯(90% w/w, 1.0 mL, 7.9 mmol)。逐滴添加化合物36a於無水脫氧MeCN(15 mL + 5 mL沖洗)中之溶液，且使反應升溫至室溫。4小時後，再添加亞硝酸第三丁酯(0.3 mL, 2.4 mmol)，且繼續攪拌。16小時後，添加矽膠(30 g)且蒸發溶劑。藉由CombiFlash® Companion純化產物，獲得中間物45a。

### 步驟3：

使用實例12之步驟4中所述之程序將中間物45a轉化成中間物45b

### 步驟4：

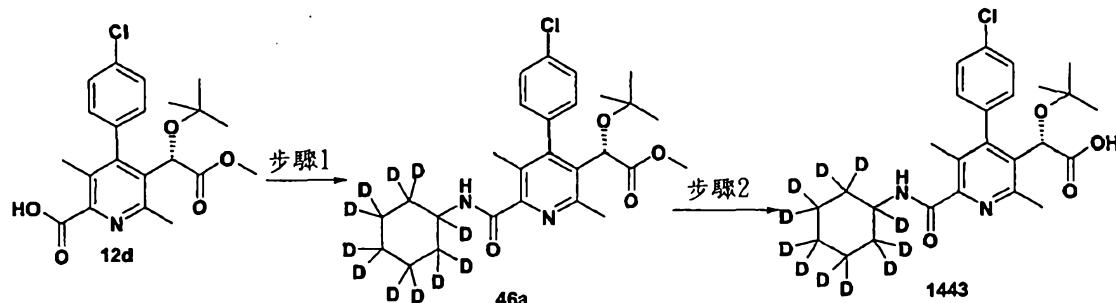
使用實例42之步驟1中所述之程序將中間物45c轉化成中間物45c。

### 步驟5：

使用實例42之步驟3中所述之程序將中間物45c轉化成中間物1447。

## 實例46

### 合成化合物1443(表1)



### 步驟1：

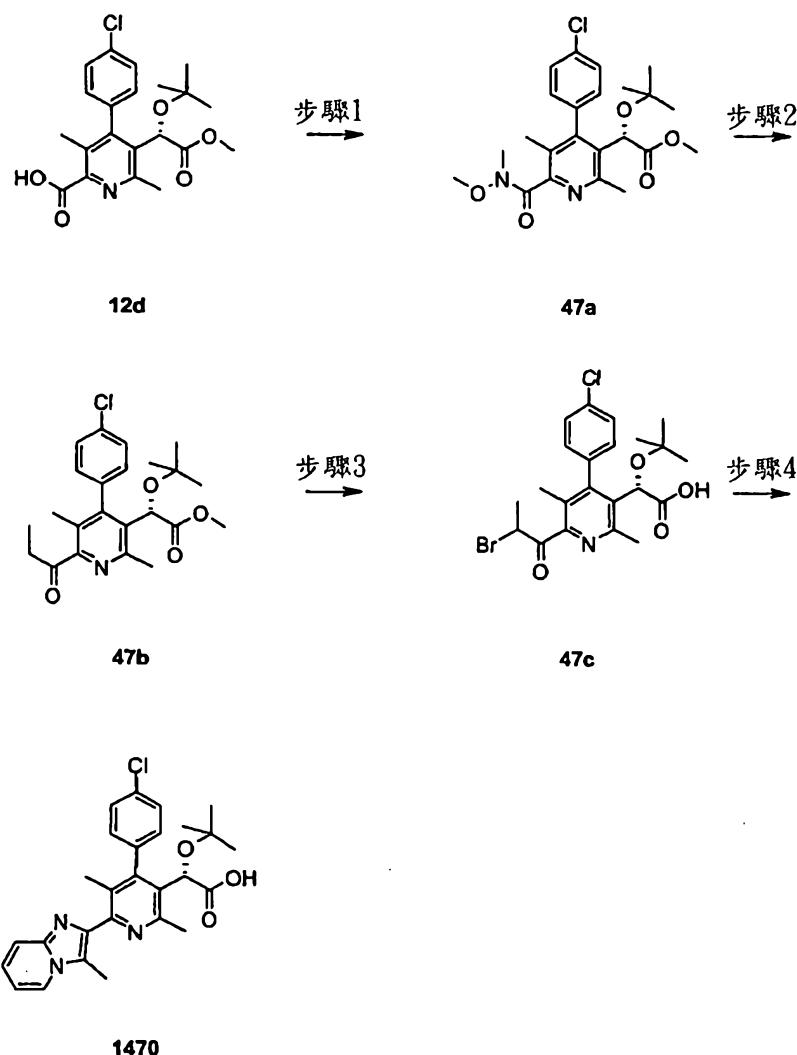
使用實例 35 之步驟 5 中所述之程序，使中間物 **12d** 與市售 D-11 環己胺 (CDN Isotopes) 偶合，獲得中間物 **46a**。

步驟 2：

使用實例 37 之步驟 2 中所述之程序將中間物 **46a** 轉化成化合物 **1443**。

實例 47

合成化合物 **1470** (表 1)



步驟 1：

向於 *N*-甲基吡咯啶酮 (2.5 mL) 中之 **12d** (200 mg, 0.49 mmol) 中相繼添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (137  $\mu\text{L}$ , 0.99 mmol) 及四氟硼酸

N,N,N',N'-四甲基-O-(苯并三唑-1-基)錄(320 mg, 0.99 mmol)。攪拌混合物10分鐘，用N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(96 mg, 0.99 mmol)處理，且接著在23°C下攪拌60小時。向混合物中添加飽和氯化銨水溶液。溶液用水稀釋並用EtOAc(2×)萃取。合併之有機層用水(2×)、鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在真空中蒸發。粗產物藉由CombiFlash® Companion以20%至100% EtOAc/己烷梯度溶離純化，獲得47a。

#### 步驟2：

在-78°C下，向47a(163 mg, 0.36 mmol)於THF(3.6 mL)中之溶液中逐滴添加溴化乙基鎂溶液(2.2 M於THF中，198 μL, 0.44 mmol)。混合物在-40°C下攪拌30分鐘。向反應混合物中添加1 N HCl溶液(約10-15 mL)，且接著用乙醚(2×)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由CombiFlash® Companion以5%至20% EtOAc/己烷梯度溶離純化，獲得純47b。

#### 步驟3：

向於THF(1 mL)中之47b(100 mg, 0.24 mmol)中添加三溴化苯基三甲基銨(94.5 mg, 0.25 mmol)。反應混合物在回流下攪拌20小時。溶液溶解於EtOAc中，用NaHCO<sub>3</sub>(飽和)、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在真空中濃縮，獲得47c。

#### 步驟4：

在可重複密封管中，向含 47c(50 mg, 0.1 mmol) 之 EtOH(729  $\mu$ L) 與丙酮(145  $\mu$ L) 之混合物中添加 NaHCO<sub>3</sub>(8.8 mg, 0.11 mmol) 及 2-胺基吡啶(14.2 mg, 0.11 mmol)。混合物在 85°C 下加熱 2 小時，接著在真空中濃縮。殘餘物用 THF(1 mL)、MeOH(300  $\mu$ L)、NaOH 水溶液(5 N, 140  $\mu$ L, 0.70 mmol) 稀釋，且在 23°C 下攪拌 60 小時。混合物之 pH 值用 AcOH 調節至約 5-6。粗混合物藉由製備型 HPLC(MeOH:水，含 10 mM 甲酸銨(pH 3.8)) 純化。收集所要溶離份，且在減壓下濃縮。殘餘物溶解於 AcCN(1.5 mL) 中，且冷凍乾燥，獲得 1470。

#### 實例 48

#### C8166 HIV-1 螢光素酶分析法(EC<sub>50</sub>)

C8166 細胞來源於經 1 型人類 T- 淋巴細胞病毒永生化但不表現該病毒之臍帶血淋巴細胞株(獲自 J. Sullivan 且最初產生於 R. Gallo 實驗室中，Virology 1983; 129: 51-64)，且高度容許 HIV-1 感染。pGL3 Basic LTR/TAR 質體係藉由將 HIV-1 HxB2 LTR 序列引入已選殖有滅瘟素(blasticidine)抗性基因之 pGL3 Basic 輽體(一種無啟動子螢光素酶表現載體，來自 Promega 目錄號 E1751) 中螢光素酶基因上游的核苷酸 -138 至 +80(Scal-HindIII) 而製得。報導細胞係藉由以 pGL3 Basic LTR/TAR 電穿孔 C8166 細胞且選擇具有滅瘟素之陽性純系而製得。藉由在滅瘟素選擇下連續 3 輪限制稀釋來選擇純系 C8166-LTRluc #A8-F5-G7。培養物維持在具有 5  $\mu$ g/ml 滅瘟素之完全培養基(由以下組成：羅斯威爾

公園紀念研究所培養基(RPMI)1640+10% FBS+ $10^{-5}$  M  $\beta$ -巯基乙醇+10  $\mu$ g/ml健他黴素)中，然而，在進行病毒複製分析法前自細胞移除滅瘧素選擇。

### 螢光素酶分析法

#### 製備化合物

在完全培養基中，由10 mM DMSO儲備溶液製備HIV-1抑制劑化合物之連續稀釋液。在1 mL深孔滴定板(96孔)中，以8 $\times$ 所要最終濃度製備11份2.5 $\times$ 連續稀釋液。第12個孔含有無抑制劑的完全培養基且充當陽性對照。所有樣品均含有相同濃度之DMSO( $\leq$ 0.1% DMSO)。將抑制劑之25  $\mu$ L等分試樣以一式三份添加至經組織培養物處理之96孔透明黑色微量滴定板(Corning Costar目錄號3904)之孔中。每孔中含有細胞及抑制劑之培養基總體積為200  $\mu$ l。預留最後一列為未經感染之C8166 LTRluc細胞，作為背景空白對照，且第一列為僅含培養基。

#### 感染細胞

對C8166 LTRluc細胞進行計數，且置於組織培養燒瓶中之最小體積之完全RPMI 1640中(例如， $30 \times 10^6$ 個細胞於10 mL培養基/25  $\text{cm}^2$ 燒瓶中)。用HIV-1或如下文所述產生之具有變異型整合酶之病毒感染細胞，感染倍率(moi)為0.005。細胞在37°C下在5% CO<sub>2</sub>培育箱中於旋轉台上培育1.5小時，再懸浮於完全RPMI中，獲得25,000個細胞/175微升之最終濃度。向含有25  $\mu$ L 8 $\times$ 抑制劑之96孔微量滴定板之孔中添加175  $\mu$ L細胞混合物。向最後一列之每個孔中

添加於 200  $\mu\text{L}$  完全 RPMI 中之 25,000 個未經感染之 C8166-LTRluc 細胞用作背景對照。細胞在 37°C 下於 5% CO<sub>2</sub> 培育箱中培育 3 天。

### 螢光素酶分析法

向 96 孔滴定板之各孔中添加 50  $\mu\text{L}$  Steady Glo (螢光素酶受質,  $T_{1/2}=5$  小時, Promega 目錄號 E2520)。使用 LUMIstar Galaxy 光度計 (BMG LabTechnologies) 測定螢光素酶之相對光單位 (RLU)。滴定板自底部讀取，每孔讀取 2 秒，增益值為 240。

含有抑制劑之各孔的抑制程度 (% 抑制) 計算如下：

$$\% \cdot \text{抑制} = \left( 1 - \left[ \frac{RLU \cdot \text{孔} - RLU \cdot \text{空白}}{RLU \cdot \text{對照} - RLU \cdot \text{空白}} \right] \right) * 100$$

使用以下等式，藉由 SAS 之非線性回歸常規 NLIN 程序，使用所計算之 % 抑制 值來測定 EC<sub>50</sub>、斜率因數 (n) 及最大抑制 (I<sub>max</sub>)：

$$\% \cdot \text{抑制} = \frac{I_{\max} \times [\text{抑制劑}]^n}{[\text{抑制劑}]^n + IC_{50}^n}$$

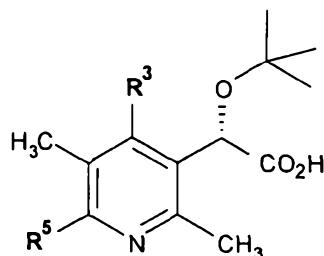
表 1 至 6 之所有化合物對抗 HIV-1 NL4.3 病毒株整合酶 (SEQ ID NO: 1) 的 EC<sub>50</sub> 值為 500 nM 或 500 nM 以下，如藉由實例 48 之分析法所量測。代表化合物之效能提供於表 7 中。

### 化合物表

以下表格列舉本發明化合物。本發明化合物在抑制 HIV 整合酶方面尤其有效。使用實例中所述之標準分析型

HPLC 或 (指 定 時) UPLC 條 件 量 測 各 化 合 物 之 滯 留 時 間 ( $t_R$ )。如 熟 習 此 項 技 術 者 所 熟 知，滯 留 時 間 值 易 受 特 定 量 測 條 件 影 響。因 此，即 使 使 用 相 同 的 溶 劑、流 動 速 率、線 性 梯 度 及 類 似 因 素 的 條 件，滯 留 時 間 值 亦 可 能 不 同，例 如 當 在 不 同 HPLC 或 UPLC 儀 器 上 量 測 時。即 使 當 在 相 同 儀 器 上 量 測 時，該 等 值 亦 可 能 不 同，例 如 當 使 用 不 同 的 個 別 HPLC 或 UPLC 管 柱 量 測 時；或 當 在 相 同 儀 器 及 相 同 個 別 管 柱 上 量 測 時，例 如 在 不 同 時 刻 進 行 之 個 別 量 測 之 間 的 值 亦 可 能 不 同。

表 1



\* 存 在 2 種 相 互 轉 變 之 構 形 異 構 體 (根 據 HPLC)

\*\* 最 具 活 性 之 滯 轉 異 構 體

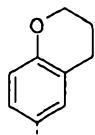
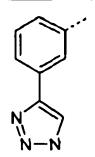
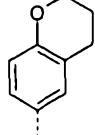
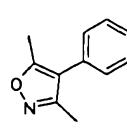
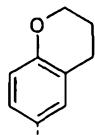
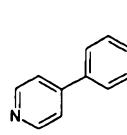
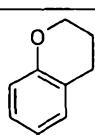
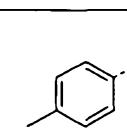
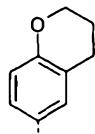
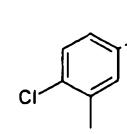
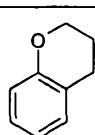
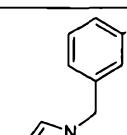
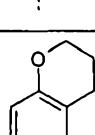
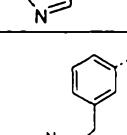
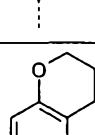
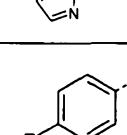
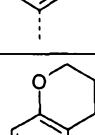
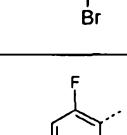
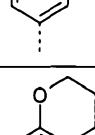
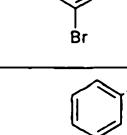
$^{\$}$  藉 由 UPLC 所 量 測 之 滯 留 時 間 ( $t_R$ )

化 合 物	$R^3$	$R^5$	$t_R$ (min)	MS ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
1001			5.0/5.1*	446.2
1002			5.2**	460.3

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1003			4.9/5.0*	526.3
1004			4.9/5.0*	526.3
1005			5.4/5.5*	524.1 526.1
1006			4.3/4.4*	566.3
1007			3.6	540.2
1008			3.4	557.2
1009			3.0	523.2
1010			4.8	512.2
1011			5.5	554.3
1012			5.8	568.3

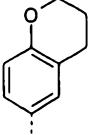
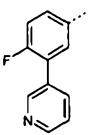
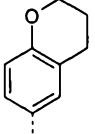
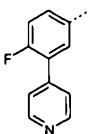
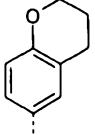
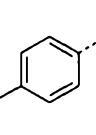
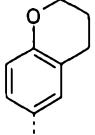
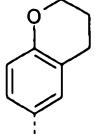
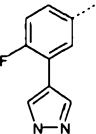
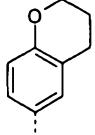
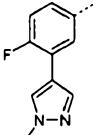
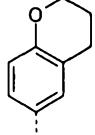
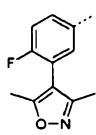
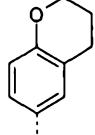
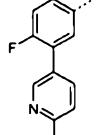
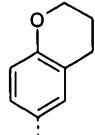
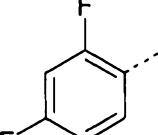
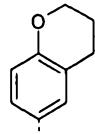
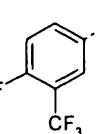
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1013			4.2	523.2
1014			4.8	541.2
1015			4.1/4.2*	537.3
1016			4.2	551.2
1017			4.7/4.8*	524.0
1018			4.5	540.2
1019			5.4	541.2
1020			4.5/4.6*	524.2
1021			5.2/5.3*	529.2
1022			5.0/5.1*	524.2

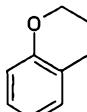
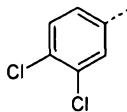
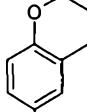
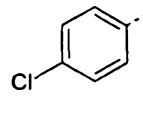
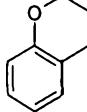
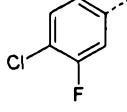
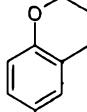
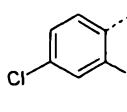
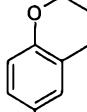
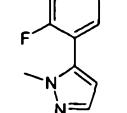
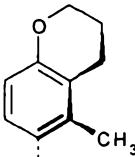
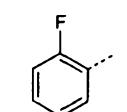
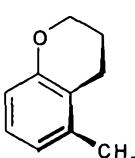
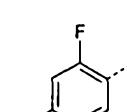
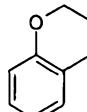
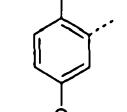
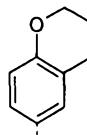
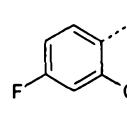
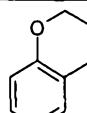
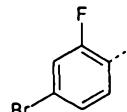
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1023			5.7/5.8*	555.2
1024			4.2/4.3*	537.2
1025			4.2/4.3*	551.3
1026			4.3/4.4*	537.2
1027			4.3/4.4*	523.2
1028			5.5/5.6*	474.2
1029			5.5/5.6*	474.2
1030			5.3/5.4*	460.1
1031			5.3/5.4*	470.3
1032			5.4/5.5*	524.2/ 526.2

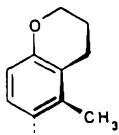
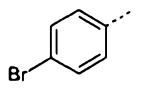
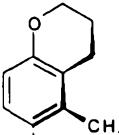
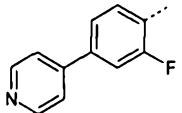
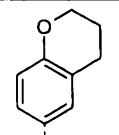
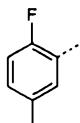
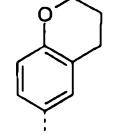
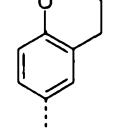
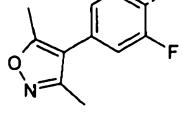
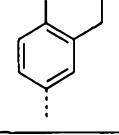
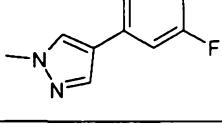
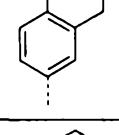
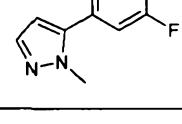
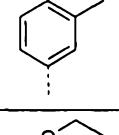
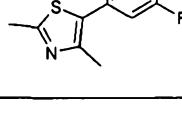
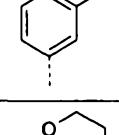
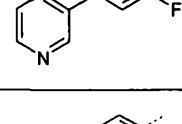
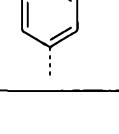
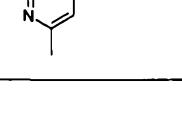
化合物	$R^3$	$R^5$	$t_R$ (min)	MS ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
1033			4.7/4.8*	513.3
1034			5.3/5.4*	541.4
1035			4.0/4.1*	523.4
1036			5.4	460.4
1037			5.7	494.3 496.3
1038			4.0	526.3
1039			5.0	527.3
1040			5.5/5.6*	542.1/ 544.1
1041			5.6/5.7*	542.1/ 544.1
1042			4.5	527.4

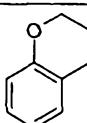
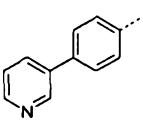
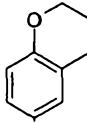
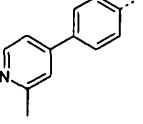
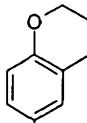
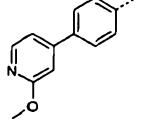
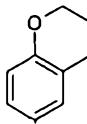
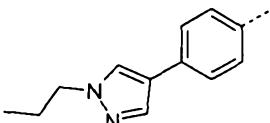
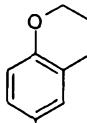
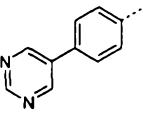
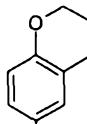
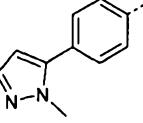
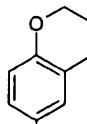
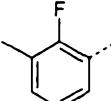
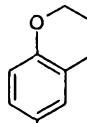
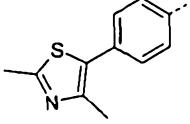
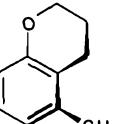
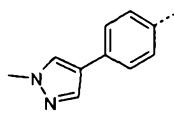
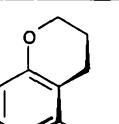
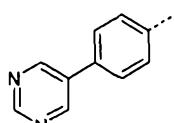
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1043			3.4	462.3
1044			5.0	464.3
1045			4.1/4.2*	537.3
1046			4.2	537.3
1047			4.1/4.2*	537.3
1048			4.2/4.3*	551.3
1049			4.2/4.3*	537.3
1050			5.4/5.5*	553.3
1051			5.1/5.2*	541.3
1052			5.7	591.3

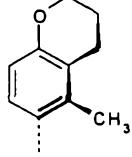
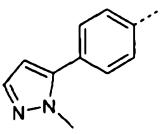
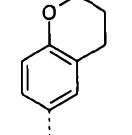
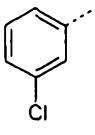
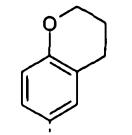
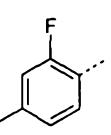
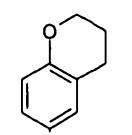
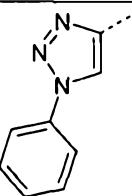
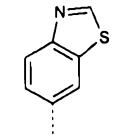
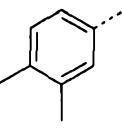
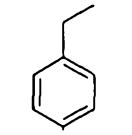
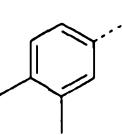
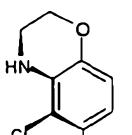
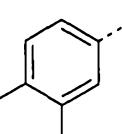
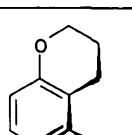
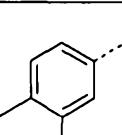
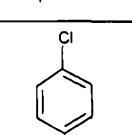
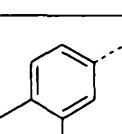
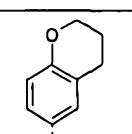
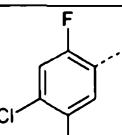
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1053			5.8	591.3
1054			4.3	541.3
1055			5.1/5.2*	544.3
1056			5.4/5.5*	559.3
1057			6.2	630.2/ 632.2
1058			6.0	530.3
1059			5.6	516.3
1060			5.3	557.3
1061			5.0	570.3
1062			5.3/5.4*	478.3

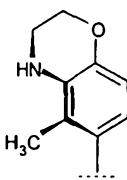
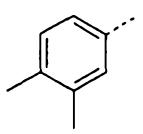
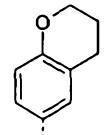
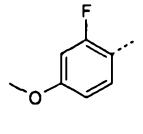
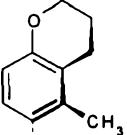
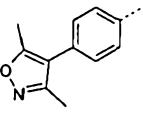
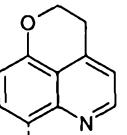
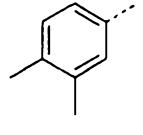
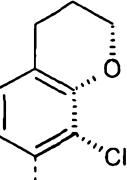
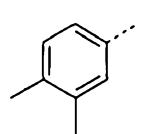
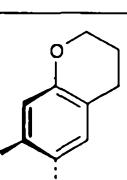
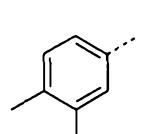
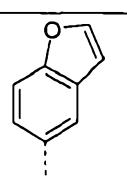
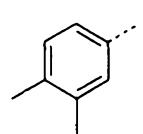
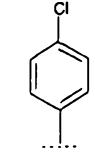
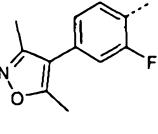
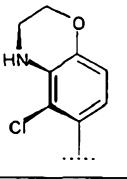
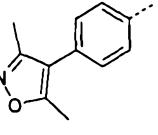
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1063			4.3	541.3
1064			4.1/4.2*	541.3
1065			5.1/5.2*	464.3
1066			5.5/5.6*	573.3
1067			4.9/5.0*	530.3
1068			5.1/5.2*	544.3
1069			5.4/5.5*	559.3
1070			4.3	555.3
1071			5.0	482.2
1072			5.6	532.2

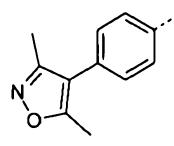
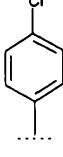
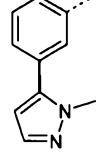
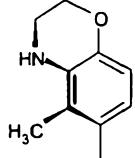
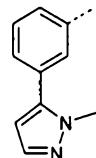
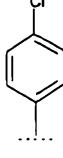
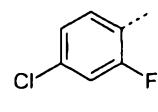
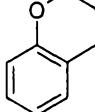
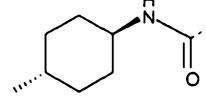
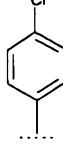
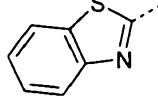
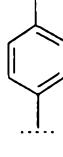
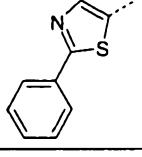
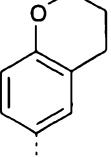
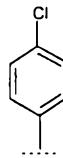
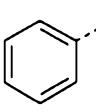
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1073			5.7/5.8*	514.2/ 516.2 518.2
1074			5.3/5.4*	480.2/ 482.2
1075			5.5/5.6*	498.2 500.2
1076			5.4/5.5*	498.2/ 500.2
1077			5.1	544.3
1078			5.3	478.2
1079			5.8	556.2/ 558.2
1080			6.0/6.1*	494.2
1081			6.2	498.2/ 500.2
1082			5.6/5.7*	542.2/ 544.2

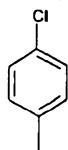
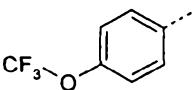
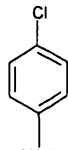
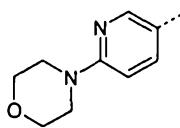
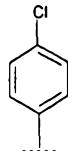
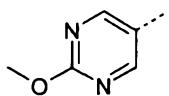
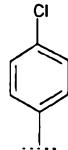
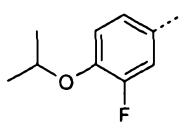
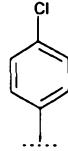
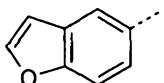
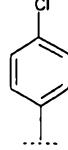
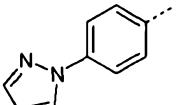
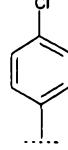
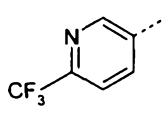
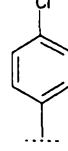
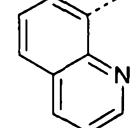
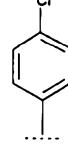
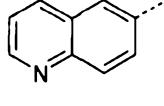
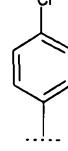
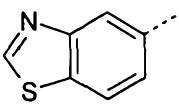
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1083			5.6	538.2/ 540.2
1084			4.4	555.2
1085			6.1	478.3
1086			6.0	482.2
1087			5.4/5.5*	559.3
1088			5.1/5.2*	544.3
1089			5.1/5.2*	544.3
1090			5.1/5.2*	575.3
1091			4.3	541.3
1092			4.3	555.3

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1093			4.1	523.3
1094			4.2	537.3
1095			5.0/5.1*	553.3
1096			5.4/5.5*	554.3
1097			4.7/4.8*	524.3
1098			5.6	526.3
1099			6.2	478.3
1100			5.6	557.2
1101			6.0	540.2
1102			5.6	538.3

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1103			5.9	540.3
1104			5.1	480.3 482.3
1105			6.0	478.3
1106			5.3	513.3
1107			5.2	475.3
1108			6.1	444.3
1109			5.3**	509.3/ 511.3
1110			6.0**	488.4
1111			5.8	452.3/ 454.3
1112			5.7/5.8*	512.2/ 514.2

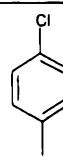
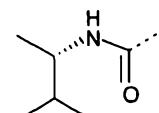
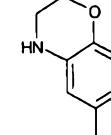
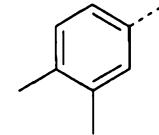
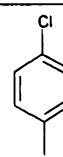
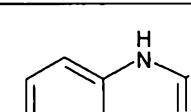
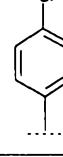
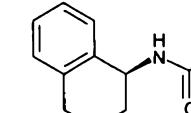
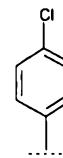
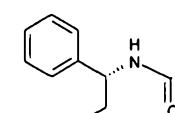
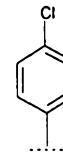
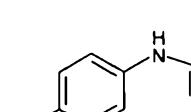
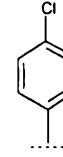
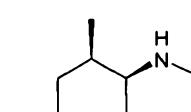
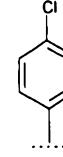
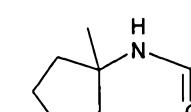
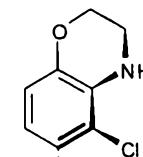
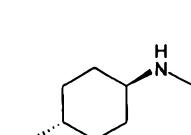
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1113			6.0**	489.4
1114			6.0	494.4
1115			6.2	555.4
1116			4.7**	511.3
1117			6.5**	508.1 510.1
1118			6.5**	492.4
1119			3.7*	458.4
1120			6.2	537.2/ 539.2
1121			3.5**	576.1/ 578.1

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1122			3.7	519.1/ 521.1
1124			5.1	504.2/ 506.2
1125			4.6**	541.3
1126			5.9	476.1/ 478.1/ 480.1
1127			6.2*	509.3
1128			7.3	481.1/ 483.1
1129			6.2	521.1/ 523.1
1130		-CH <sub>3</sub>	4.1/4.2*	384.2
1131			5.0	424.2/ 426.2

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1132			5.8	508.1/ 510.1
1133			4.4	510.2/ 512.2
1134			4.8	456.2/ 458.2
1135			5.7	500.2/ 502.2
1136			5.3	464.1/ 466.1
1137			5.2	490.2/ 492.2
1138			5.9	493.1/ 495.1
1139			4.9	475.1/ 477.2
1140			4.2	475.2/ 477.2
1141			4.9	481.1/ 483.1

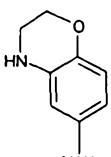
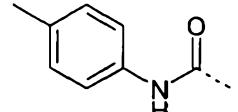
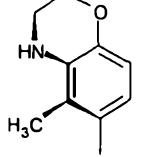
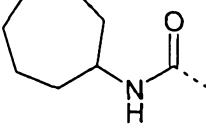
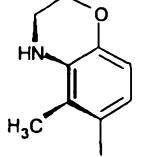
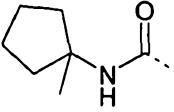
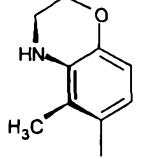
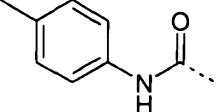
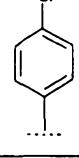
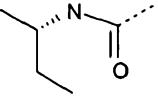
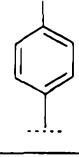
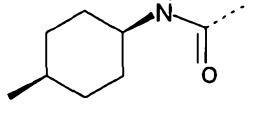
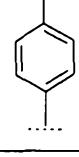
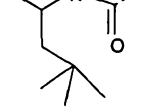
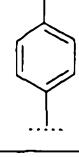
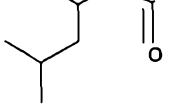
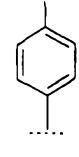
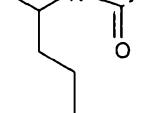
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1142			6.6	487.2/ 489.2
1143			6.6	447.2/ 449.2
1144			4.1	446.2/ 448.2
1145			6.5	507.1/ 509.1
1146			6.4	495.1/ 497.1
1147			6.5	487.2/ 489.2
1148			6.6	507.1/ 509.1
1149			6.3	461.1/ 463.1
1150			4.8	516.2/ 518.2
1151			5.5	450.1/ 452.1

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1152			6.7	501.2/ 503.2
1153			6.5	495.1/ 497.1
1154			6.6	509.2/ 511.2
1155			5.6	495.1/ 497.1
1156			6.1	458.1/ 460.1
1157			4.4	482.2/ 484.2
1158			5.4	488.2/ 490.2
1159			6.3	461.2/ 463.1
1160			6.0	447.1/ 449.1
1161			7.0	529.2/ 531.2

化合物	$\text{R}^3$	$\text{R}^5$	$t_{\text{R}}$ (min)	MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
1162			6.2	461.2/ 463.2
1163			4.9/5.5*	475.5
1164			6.7	467.1/ 469.1
1165			6.7	521.1/ 523.2
1166			6.4	525.1/ 527.1
1167			6.9	481.0/ 483.0
1168			7.1	515.1/ 517.1
1169			6.3	473.1/ 475.1
1170			6.3*	544.3/ 546.3

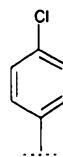
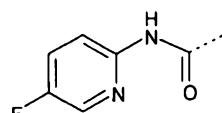
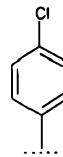
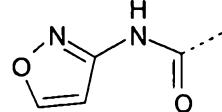
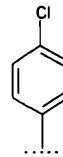
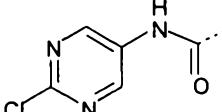
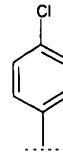
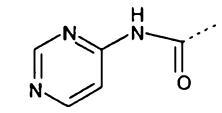
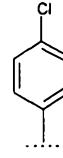
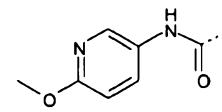
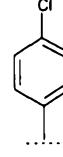
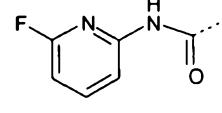
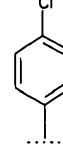
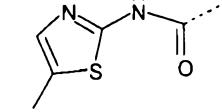
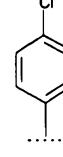
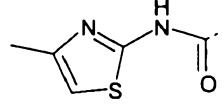
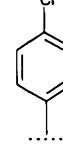
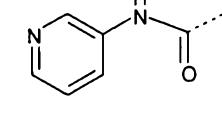
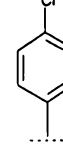
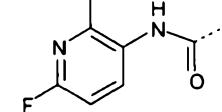
化合物	$\mathbf{R}^3$	$\mathbf{R}^5$	$t_R$ (min)	MS ( $\mathbf{M}+\mathbf{H}$ ) <sup>+</sup>
1171			5.7*	524.2
1172			4.9	455.1/ 457.1
1173			5.2	454.1/ 456.1
1174			5.3	472.1/ 474.1
1175			5.2	505.1/ 507.1
1176			6.3	473.1/ 475.1
1177			6.4	481.1/ 483.1
1178			6.6	487.1/ 489.1
1179			6.8	501.1/ 503.1
1180			6.6	468.1/ 470.1

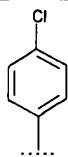
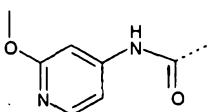
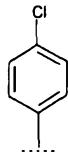
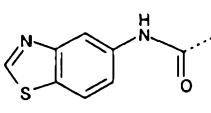
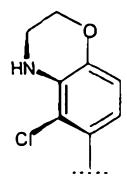
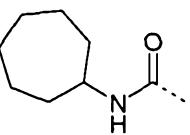
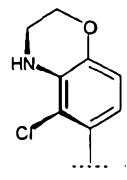
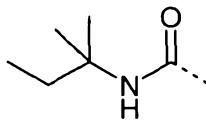
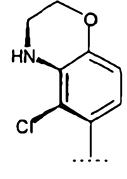
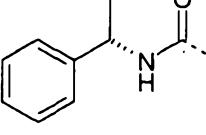
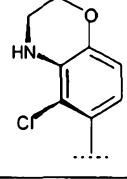
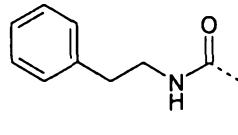
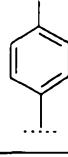
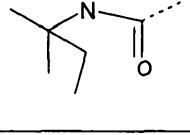
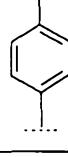
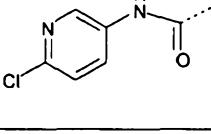
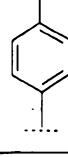
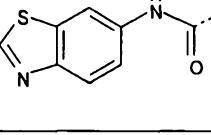
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1181			5.6	467.3/ 469.3
1182			5.3	459.2/ 461.1
1183			5.2	467.1/ 469.1
1184			5.1	528.3/ 530.2
1185			5.2/5.6*	510.3
1186			7.2	454.1/ 456.1
1187			5.3	467.1/ 469.1
1188			4.3/4.7*	470.3
1189			5.1/5.5*	510.3
1190			4.7/5.1*	496.3

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1191			5.6/6.2*	504.3
1192			5.6**	524.2
1193			5.2**	510.2
1194			6.2**	518.2
1195			5.3	447.1/ 449.1
1196			6.6	487.1/ 489.1
1197			9.0	489.2/ 491.2
1198			8.3	475.2/ 477.2
1199			7.7	461.1/ 463.1

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1200			7.6	461.1/ 463.1
1201			5.1	459.1/ 461.1
1202			5.1	447.1/ 449.1
1203			5.2	462.1/ 464.1
1205			5.3	474.1/ 476.1
1206			8.5	487.1/ 489.1
1207			9.4	501.1/ 503.1
1208			8.1	473.1/ 475.1
1209			9.2	501.2/ 503.1
1210			7.1	459.1/ 461.1

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1211			4.6	500.1/ 502.1
1212			3.5	468.1/ 470.1
1213			4.6	502.0/ 504.0/ 506.0
1214			4.7	503.0/ 505.0/ 507.0
1215			4.3	488.0/ 490.0
1216			4.4	474.0/ 476.0
1217			4.7	502.0/ 504.0/ 506.0
1218			4.5	502.0/ 504.0/ 506.0
1219			4.5	503.0/ 505.0/ 507.0
1220			4.4	469.1/ 471.1

化合物	$R^3$	$R^5$	$t_R$ (min)	MS ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
1221			4.6	486.1/ 488.1
1222			4.4	458.1/ 460.1
1223			4.5	503.0/ 505.0/ 507.0
1224			4.2	469.1/ 471.1
1225			4.3	498.1/ 500.1
1226			4.6	486.0/ 488.0
1227			4.4	488.0/ 490.0
1228			4.4	488.0/ 490.0
1229			3.4	468.1/ 470.1
1230			4.5	500.1/ 502.1

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1231			3.9	498.1/ 500.1
1232			4.4	524.0/ 526.0
1233			6.2**	544.1/ 546.1
1234			5.8**	518.1/ 520.1
1235			6.1**	552.1/ 554.1
1236			6.0**	552.1/ 554.1
1237			5.4	461.1/ 463.1
1238			4.5	502.0/ 504.0/ 506.0
1239			4.4	524.0/ 526.0

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1240			7.2	496.0/ 498.0
1241			6.7	491.1/ 493.1
1242			4.7**	504.1/ 506.1
1243			4.9**	518.1/ 520.1
1244			4.2*	497.2
1245			4.2*	511.2
1246			4.2*	495.1
1247			4.9	461.1/ 463.1
1248			5.1	475.1/ 477.1
1249			5.1	475.1/ 447.1

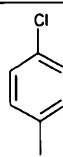
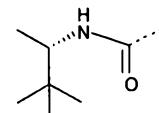
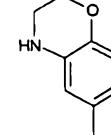
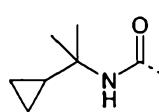
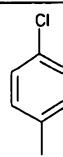
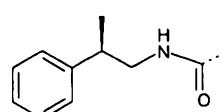
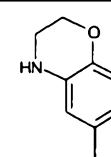
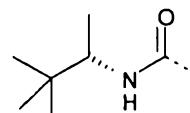
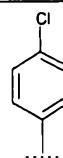
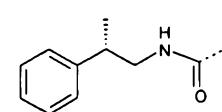
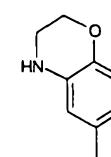
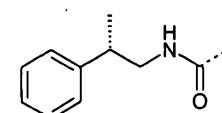
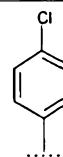
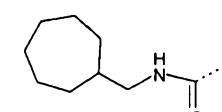
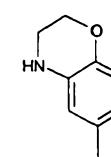
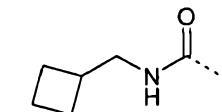
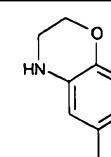
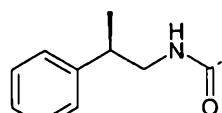
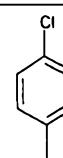
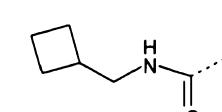
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1250			7.0**	518.2/ 520.2
1251			7.6**	532.1/ 534.1
1252			5.3	505.1/ 507.1
1253			8.2**	546.1/ 548.1
1254			7.6**	544.1/ 546.1
1255			8.5**	558.1/ 560.1
1256			7.1**	530.1/ 532.1
1257			4.7	476.1/ 478.1
1258			4.9	477.2/ 479.2

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1259			6.3**	581.1/ 583.0
1260			6.3**	545.1/ 547.1
1261			6.0**	555.1/ 557.1
1262			5.8**	530.2/ 532.2
1263			5.7**	530.2/ 532.2
1264			5.1**	555.1/ 557.1
1265			4.4**	525.1/ 527.2
1266			4.7/5.2*	496.3
1267			5.3/5.8*	532.3

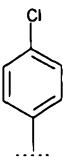
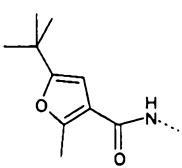
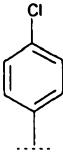
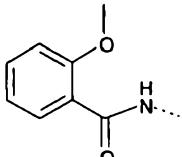
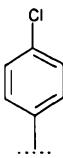
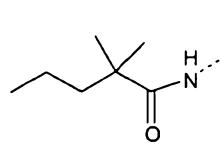
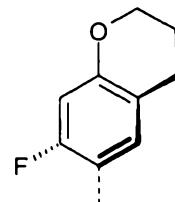
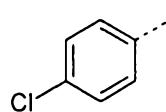
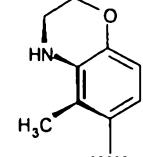
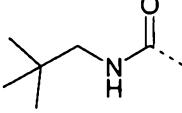
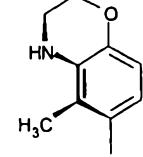
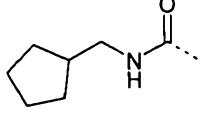
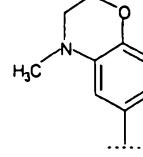
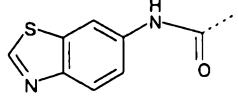
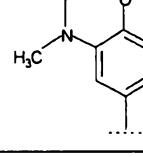
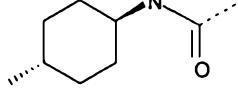
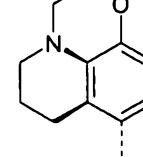
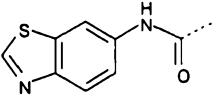


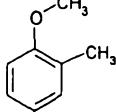
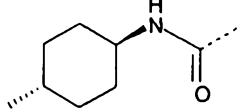
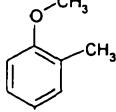
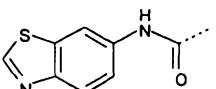
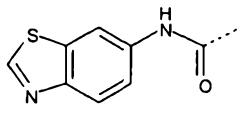
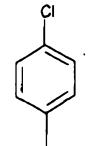
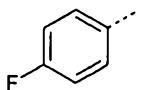
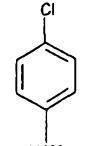
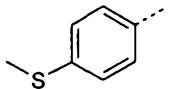
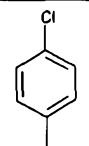
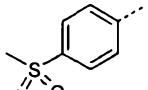
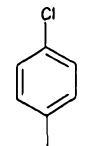
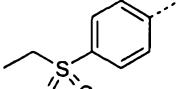
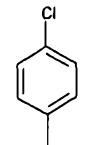
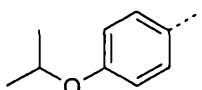
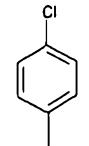
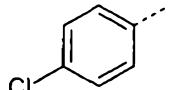
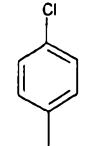
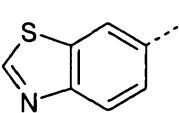
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1278			4.9	553.2/ 555.2
1279			4.8	482.2/ 484.2
1280			6.9	536.1/ 538.1
1281			6.7	493.1/ 495.1
1282			5.8	512.2/ 514.2
1283			5.9	511.2/ 513.2
1284			7.1	566.2/ 568.2
1285			5.8/6.4*	484.3
1286			6.2/6.8*	510.3
1287			6.5/7.3*	524.3

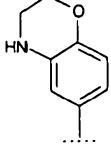
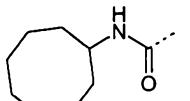
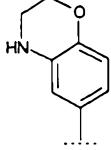
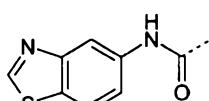
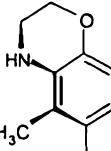
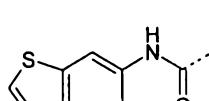
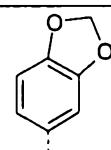
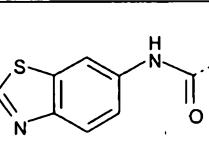
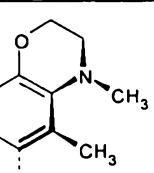
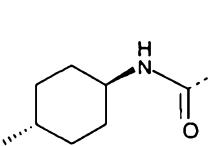
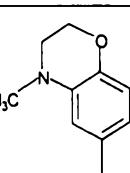
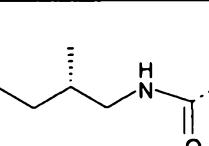
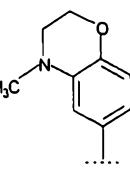
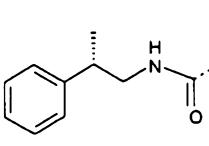
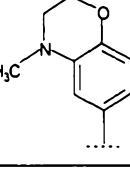
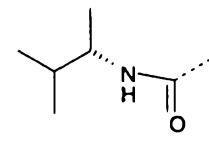
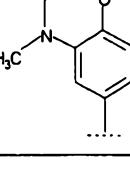
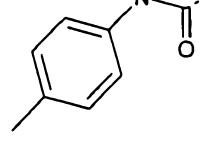
化合物	$R^3$	$R^5$	$t_R$ (min)	MS ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
1288			4.4**	543.2/ 545.2
1289			3.8/4.1*	547.2
1290			4.0/4.3*	509.2
1291			3.8/4.1*	511.2
1292			9.3	501.1/ 503.1
1293			5.9/6.5*	496.2
1294			6.8/7.7*	524.2
1295			5.9	511.2/ 513.2
1296			5.6/6.0*	524.2
1297			6.2	473.1/ 475.1

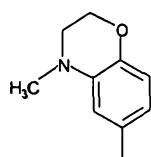
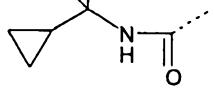
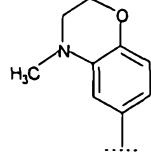
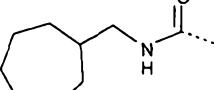
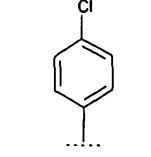
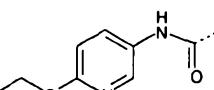
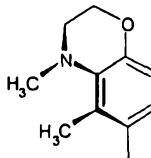
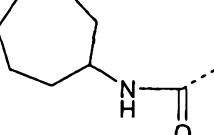
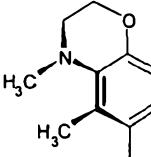
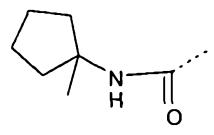
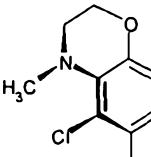
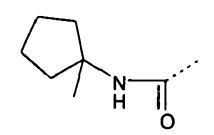
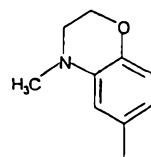
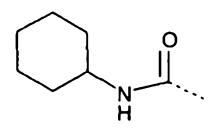
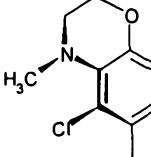
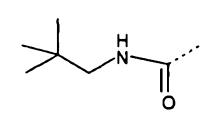
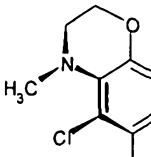
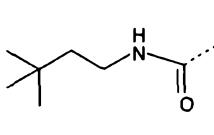
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1298			6.5	475.3/ 477.2
1299			4.7/5.1*	496.3
1300			6.5	509.0/ 511.0
1301			4.9/5.4*	498.1
1302			6.5	509.0/ 511.0
1303			5.1/5.6*	532.3
1304			6.8	501.1/ 503.1
1305			4.5/5.0*	482.3
1306			5.1/5.5*	532.3
1307			6.2	459.1/ 461.0

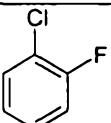
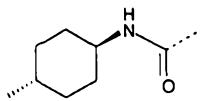
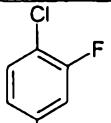
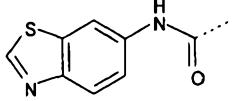
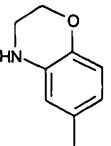
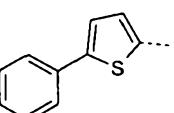
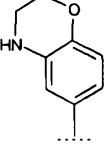
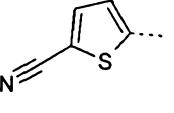
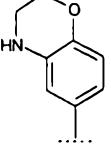
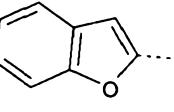
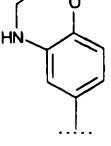
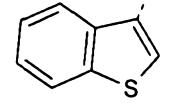
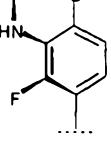
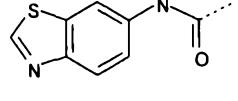
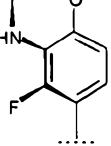
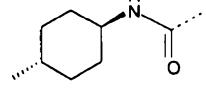
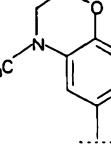
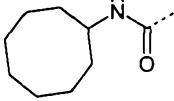
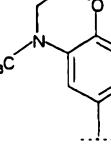
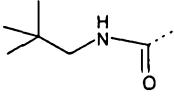
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1308			4.8/5.2*	484.3
1309			6.0	485.2/ 487.2
1310			6.0	471.2/ 473.2
1311			6.7	538.1/ 540.2
1312			5.4	608.2/ 610.2
1313			5.6	471.1/ 473.1
1314			5.0	539.1/ 541.1
1315			6.4	489.0/ 491.0
1316			6.7	515.0/ 517.0
1317			6.2	507.0/ 509.0

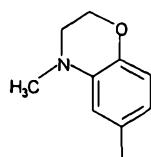
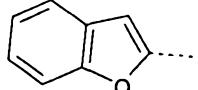
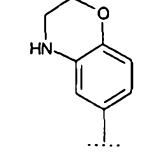
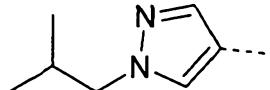
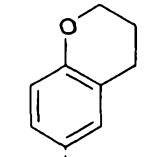
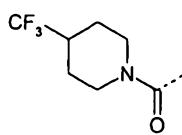
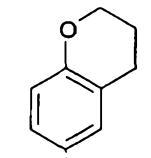
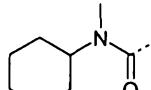
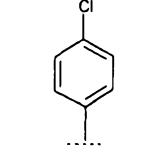
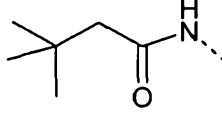
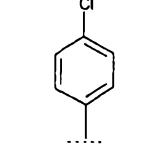
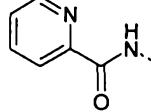
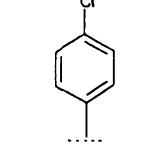
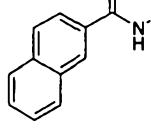
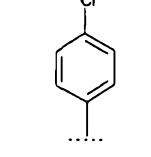
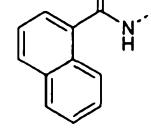
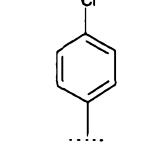
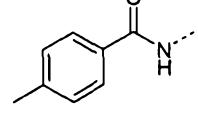
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1318			6.2	527.1/ 529.1
1319			5.3	497.0/ 499.0
1320			6.1	475.1/ 477.1
1321			5.6**	498.1 500.1
1322			6.1**	498.3
1323			6.2**	510.3
1324			4.2/4.3*	561.2
1325			4.1/4.2*	524.3
1326			7.9**	587.3

化合物	$\mathbf{R}^3$	$\mathbf{R}^5$	$t_R$ (min)	MS ( $\mathbf{M}+\mathbf{H}$ ) <sup>+</sup>
1327			7.5/7.8*	497.2
1328			7.8/8.2*	534.1
1329			7.5	490.1
1330			5.2	442.1/ 444.1
1331			5.5	470.2/ 472.1
1332			4.9	502.2/ 504.1
1333			5.1	516.2/ 518.1
1335			5.7	482.2/ 484.2
1336			5.5	458.1/ 460.1/ 462.1
1337			4.9	481.1/ 483.1

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1338			6.1/6.7*	524.3
1339			3.7/4.0*	547.2
1340			4.1**	561.2
1341			4.2	534.2
1342			5.7**	538.2
1343			5.5/5.7*	498.1
1344			5.8/6.0*	546.1
1345			5.3/5.5*	498.1
1346			6.4/6.5*	518.1

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1347			5.4/5.5*	510.1
1348			6.2/6.4*	538.2
1349			6.6	512.2/ 514.2
1350			5.6**	538.3
1351			5.2**	524.3
1352			5.8**	544.3/ 546.3
1353			5.4/5.6*	510.3
1354			7.1**	532.2/ 534.2
1355			7.8**	546.2/ 548.2

化合物	$\mathbf{R}^3$	$\mathbf{R}^5$	$t_R$ (min)	MS ( $\mathbf{M}+\mathbf{H}$ ) <sup>+</sup>
1356			8.9	505.1/ 507.1
1357			8.6	542.0/ 544.0
1358			5.4/5.9*	529.2
1359			5.2/5.8*	478.2
1360			4.7/5.2*	487.2
1361			4.7/5.1*	503.2
1362			7.1**	565.2
1363			7.3**	528.3
1364			7.1/7.4*	538.3
1365			6.3/6.6*	498.3

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1366			5.3/5.5*	501.2
1367			4.3/4.7*	493.3
1368			5.6	549.3
1369			4.6	509.3
1370			1.9 <sup>\$</sup>	461.2/ 463.2
1371			1.9 <sup>\$</sup>	468.1/ 470.1
1372			2.1 <sup>\$</sup>	517.2/ 519.2
1373			2.1 <sup>\$</sup>	517.2/ 519.2
1374			2.0 <sup>\$</sup>	481.2/ 483.1

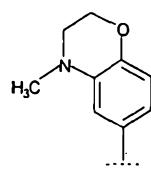
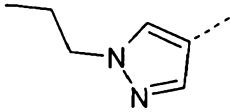
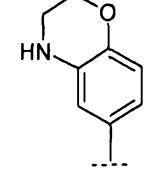
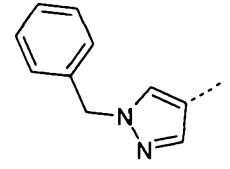
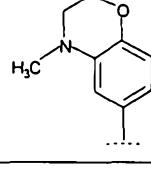
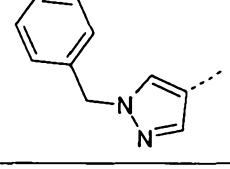
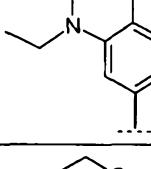
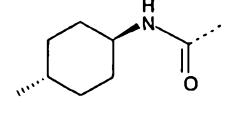
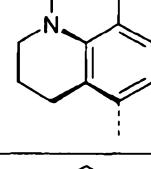
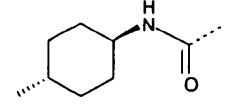
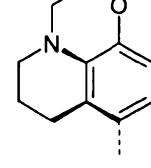
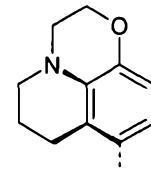
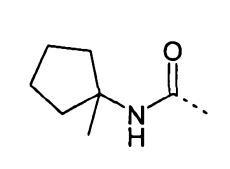
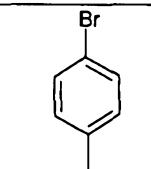
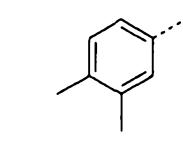
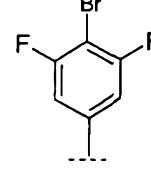
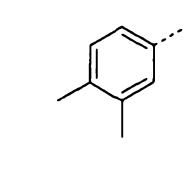
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1375			2.2 <sup>\$</sup>	537.0/ 539.0
1376			2.1 <sup>\$</sup>	511.2/ 513.1
1377			1.8 <sup>\$</sup>	469.1/ 471.1
1378			2.0 <sup>\$</sup>	503.1/ 505.1
1379			2.0 <sup>\$</sup>	481.1/ 483.1
1380			1.9 <sup>\$</sup>	527.1/ 529.1
1381			2.1 <sup>\$</sup>	539.1/ 541.1
1382			2.0 <sup>\$</sup>	546.0/ 548.0
1383			2.0 <sup>\$</sup>	481.2/ 483.1
1384			2.0 <sup>\$</sup>	497.1/ 499.1

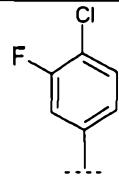
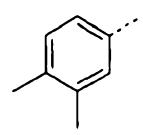
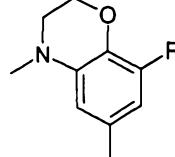
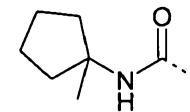
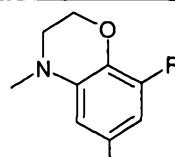
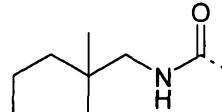
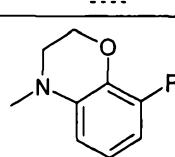
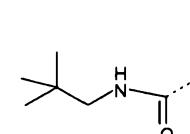
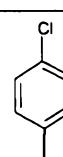
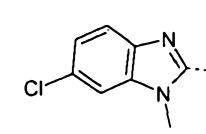
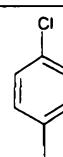
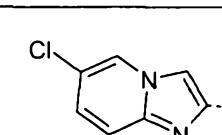
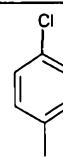
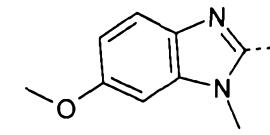
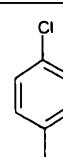
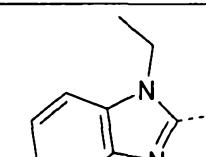
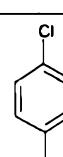
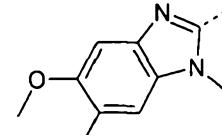
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1385			1.7 <sup>\$</sup>	433.2/ 435.1
1386			2.0 <sup>\$</sup>	485.1/ 487.1
1387			1.9 <sup>\$</sup>	486.1/ 488.1
1388			1.9 <sup>\$</sup>	461.2/ 463.2
1389			2.0 <sup>\$</sup>	492.1/ 494.1
1390			2.0 <sup>\$</sup>	527.1/ 529.1
1391			1.9 <sup>\$</sup>	497.1/ 499.1
1392			1.8 <sup>\$</sup>	445.2/ 447.2
1393			2.0 <sup>\$</sup>	492.1/ 494.1
1394			1.9 <sup>\$</sup>	483.1/ 485.1

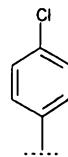
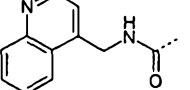
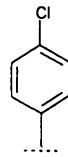
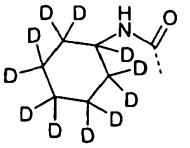
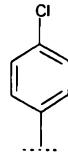
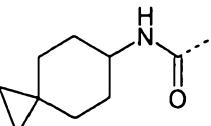
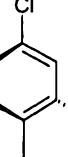
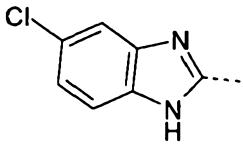
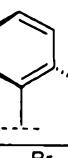
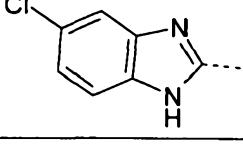
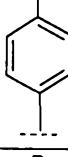
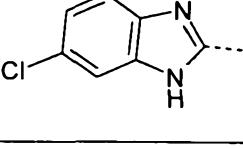
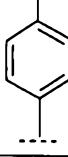
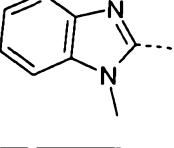
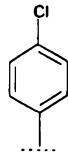
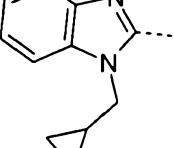
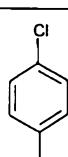
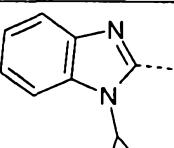
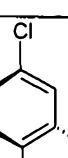
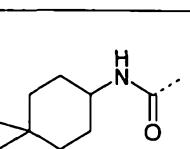
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1395			2.1 <sup>\$</sup>	535.1/ 537.1
1396			2.0 <sup>\$</sup>	510.2/ 512.1
1397			2.0 <sup>\$</sup>	473.2/ 475.2
1398			2.0 <sup>\$</sup>	501.1/ 503.1
1399			2.0 <sup>\$</sup>	473.2/ 475.2
1400			1.7 <sup>\$</sup>	431.2/ 433.1
1401			2.0 <sup>\$</sup>	488.2/ 490.2
1402			4.0/4.4*	479.1
1403			4.4/4.5*	519.2
1404			4.7/4.8*	555.2

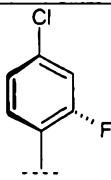
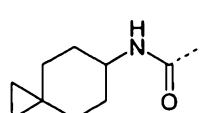
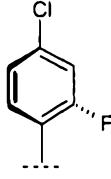
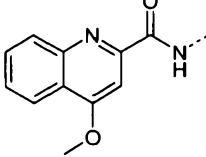
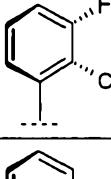
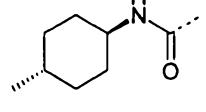
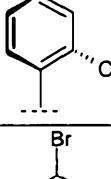
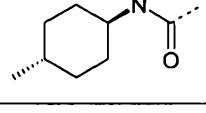
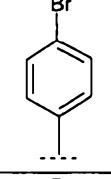
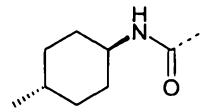
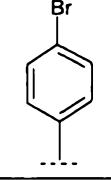
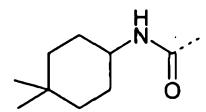
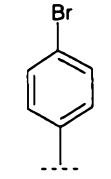
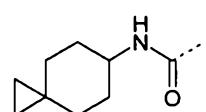
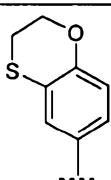
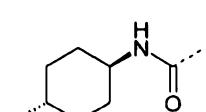
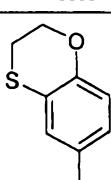
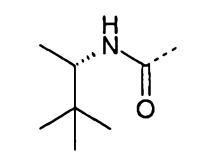
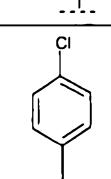
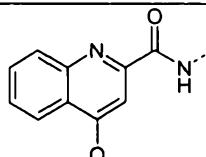
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1405			5.2/5.4*	549.3
1406			4.5/4.8*	520.2
1407			4.9	482.2/ 484.2
1408			4.9/5.1*	534.3
1409			6.1/6.2*	538.4
1410			6.3/6.4*	575.3
1411			5.7/5.8*	524.4
1412			6.6	552.4
1413			6.5**	542.4
1414			6.3/6.4*	579.3

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1415			6.3/6.4*	542.2
1416			6.2/6.3*	542.2
1417			6.2**	528.3
1418			4.0/4.2*	565.1
1419			4.0/4.2*	528.2
1420			3.8/4.0*	502.3
1421			3.9/4.1*	528.3
1422			4.2/4.3*	542.3
1423			4.8/5.0*	507.3

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1424			4.6/4.7*	493.3
1425			4.5/4.8*	527.3
1426			5.0/5.1*	541.3
1427			6.3	538.4
1428			2.2 <sup>\$</sup>	550.4
1429			2.2 <sup>\$</sup>	550.2
1430			2.1 <sup>\$</sup>	536.2
1431			5.5	496.1/ 498.1
1432			6.6	532.0/ 534.0

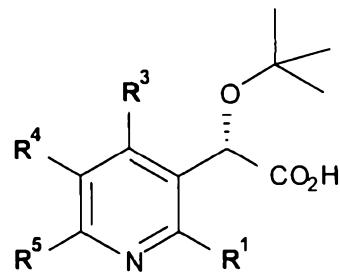
化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1433			6.0	470.1/ 472.1
1434			5.8/5.9*	528.2
1435			6.6	556.3
1436			6.0/6.1	516.2
1437			2.0\$	512.2/ 514.2/ 516.2
1438			4.9	498.1/ 500.1
1439			2.1\$	508.0/ 510.0
1440			2.8\$	492.1/ 494.1
1441			1.5\$	542.2/ 544.2/ 546.2

化合物	$\mathbf{R}^3$	$\mathbf{R}^5$	$t_R$ (min)	MS ( $\mathbf{M}+\mathbf{H}$ ) <sup>+</sup>
1442			4.8	532.2/ 534.2
1443			6.4	484.3/ 486.3
1444			4.4	499.2/ 500.2
1445			4.2**	516.0/ 518.0/ 520.0
1446			4.1**	498.0/ 500.0/ 502.0
1447			4.2	542.0/ 544.0/ 546.0
1448			3.5	522.1/ 524.1
1449			2.2 <sup>\$</sup>	518.2/ 520.2
1450			2.1 <sup>\$</sup>	504.0/ 506.0
1451			7.0**	519.2/ 521.2

化合物	$R^3$	$R^5$	$t_R$ (min)	MS ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
1452			4.6**	517.3/ 519.3
1453			6.6**	566.2/ 568.2
1454			2.9**\$	505.2/ 507.2
1455			6.7**	487.4/ 489.4
1456			5.4	531.2/ 533.2
1457			7.6	545.2/ 547.2
1458			7.4	543.2/ 545.2
1459			6.8	527.3
1460			6.6	512.2
1461			6.7	548.3/ 550.2

化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1462			2.0 <sup>\$</sup>	531.2/ 533.1/ 535.1
1463			2.2 <sup>\$</sup>	521.3/ 523.3
1464			2.0 <sup>\$</sup>	487.3/ 489.3
1465			2.7 <sup>\$</sup>	549.0/ 551.0
1466			2.2 <sup>\$</sup>	519.1/ 521.1/ 523.1
1467			5.5	512.2/ 514.2
1468			4.0	499.3/ 501.3
1469			4.8	511.9/ 513.9
1470			4.5	487.0/ 480.0
1471			6.3	493.1/ 495.1

表 2



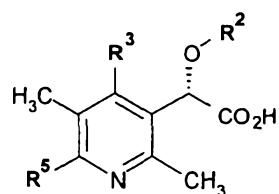
\* 存在 2 種相互轉變之構形異構體 (根據 HPLC)

\*\* 最具活性之滯轉異構體

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
2001	-CH <sub>3</sub>		-CN	-CH <sub>3</sub>	5.9	395.1
2002	-CH <sub>2</sub> SMMe		-CH <sub>3</sub>		5.1/5.6*	521.2
2003	-CH <sub>2</sub> OMe		-CH <sub>3</sub>		5.7	482.0/ 484.0
2004	-CH <sub>2</sub> OEt		-CH <sub>3</sub>		5.8	496.2/ 498.2
2005	-CH <sub>3</sub>		-CN		8.5	530.2/ 532.2
2006	-CH <sub>3</sub>		-CN		7.2*	553.2

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
2007	-CH=CH <sub>2</sub>		-CH <sub>3</sub>		5.6	464.2/ 466.2
2008			-CH <sub>3</sub>		5.8	478.2/ 480.2
2009	-CH <sub>3</sub>		-F		6.2	546.1
2010	-CH <sub>2</sub> OMe		-CH <sub>3</sub>		4.4/5.0*	540.4
2011	-CH <sub>2</sub> OMe		-CH <sub>3</sub>		5.3/5.5*	554.4

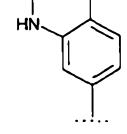
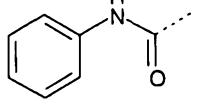
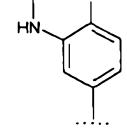
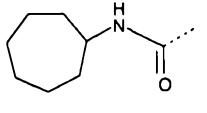
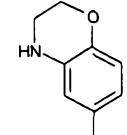
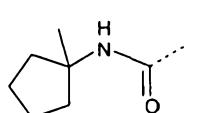
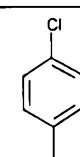
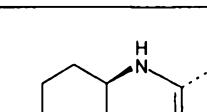
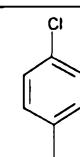
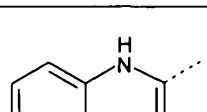
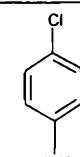
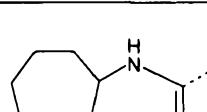
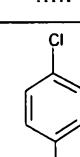
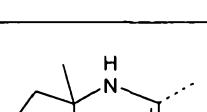
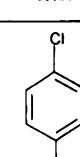
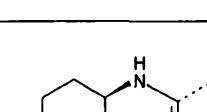
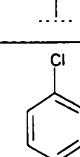
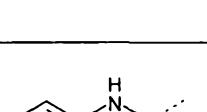
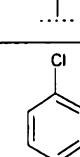
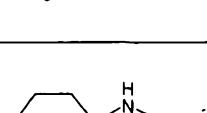
表 3



\* 存在 2 種相互轉變之構形異構體 (根據 HPLC)

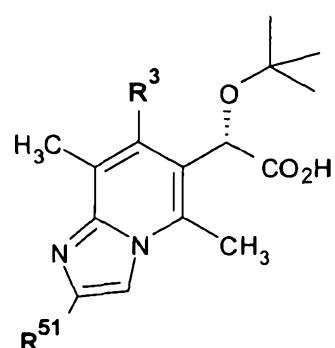
\*\* 最具活性之滯轉異構體

化合物	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
3001				5.7/6.2*	524.3

化合物	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
3002				5.9/6.4*	504.3
3003				5.6/6.1*	524.3
3004				5.1/6.6*	510.2
3005				6.8	501.1/ 503.1
3006				6.9	481.1/ 483.1
3007				6.8	501.1/ 503.1
3008				6.6	487.1/ 489.1
3009				6.8	499.1/ 501.1
3010				6.8	479.1/ 481.1
3011				6.7	499.1/ 501.1

化合物	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
3012				6.5	485.1/ 487.1
3013				4.9/5.0*	508.2
3014				5.5	464.2 466.2

表 4

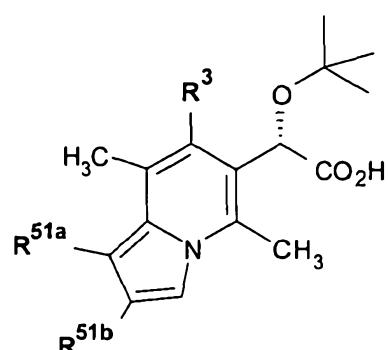


化合物	R <sup>3</sup>	R <sup>51</sup>	t <sub>R</sub> (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
4001			6.3	505.2
4002			5.4	479.2
4003			6.3	548.2

化合物	$R^3$	$R^{51}$	$t_R$ (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
4004			7.1	526.1/ 528.1
4005			6.9	526.1/ 528.1
4006			7.9	540.1/ 542.1
4007			6.6	500.1/ 502.1
4008			7.0	514.1/ 516.1
4009			5.3	458.1/ 460.1
4010			6.7	512.1/ 514.1
4011			6.3	498.1/ 500.1
4012			6.1	486.1/ 488.1
4013			7.0	514.2/ 516.2

化合物	$R^3$	$R^{51}$	$t_R$ (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
4014			6.1	486.1/ 488.1
4015			5.5	500.1/ 502.1
4016			4.7	512.2/ 514.2
4017			4.5	484.3/ 486.3
4018			5.0	512.3/ 514.3
4019			5.1	514.2/ 516.2
4020			5.0	512.2/ 514.2

表 5



\* 存在 2 種相互轉變之構形異構體 (根據 HPLC)

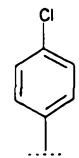
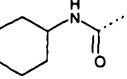
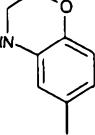
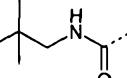
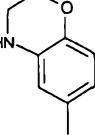
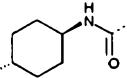
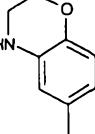
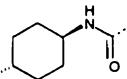
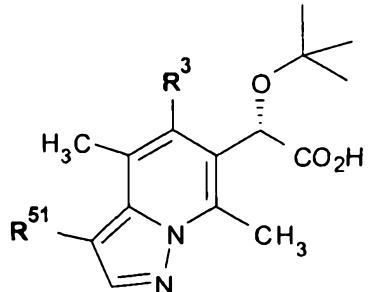
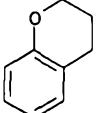
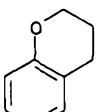
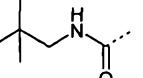
化合物	$R^3$	$R^{51a}$	$R^{51b}$	$t_R$ (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
5001			H	8.8	511.2/ 513.2
5002			H	6.0/6.6*	522.3
5003			H	6.5/7.3*	548.4
5004			-CF <sub>3</sub>	7.9/8.7*	616.3

表 6



\* 存在 2 種相互轉變之構形異構體 (根據 HPLC)

化合物	$R^3$	$R^{51}$	$t_R$ (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
6001		-COOMe	8.2	467.1
6002			7.8	522.2

化合物	$R^3$	$R^{51}$	$t_R$ (min)	MS ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6003			7.4/7.5*	506.2
6004			8.5/8.6	548.2
6005			8.5	548.2
6006			8.4	536.2
6007			8.1	534.2
6008			6.2/6.4*	537.3
6009			6.5/6.6*	563.2
6010			6.3/6.5*	549.2
6011			6.0/6.2*	600.1

化合物	$R^3$	$R^{51}$	$t_R$ (min)	MS (M+H) <sup>+</sup>
6012			6.3/6.5*	549.2
6013			6.7/6.8*	577.2
6014			5.3/5.8*	523.2
6015			5.6/5.8*	549.2
6016			5.7/6.2*	549.2
6017			5.4/5.9*	535.2
6018			5.0/5.6*	586.1

表 7

## 抗病毒效能

化合物編號	$EC_{50}$ nM	化合物編號	$EC_{50}$ nM
1005	19	1437	0.75
1009	20	1438	0.94
1011	59	1439	4.0
1017	21	1440	2.4
1018	180	1441	4.9
1020	49	1442	16

1102	17
1111	15
1113	7.7
1116	13
1119	17
1124	81
1127	4.5
1132	9.4
1141	26
1142	7.9
1143	21
1145	35
1146	17
1147	6.9
1152	15
1153	22
1154	27
1160	16
1161	27
1167	9.3
1192	8.3
1202	31
1208	8.9
1242	220
1256	8.1
1275	4.5
1276	68
1280	22
1283	140
1290	11
1293	24
1307	17
1311	26
1316	47

1443	7.1
1444	9.2
1445	1.9
1446	1.9
1447	0.38
1448	1.4
1449	1.8
1450	7.7
1451	1.7
1452	5.7
1453	2.1
1454	3.7
1455	4.0
1456	4.2
1457	4.0
1458	6.9
1459	4.0
1460	1.7
1461	2.5
1462	1.2
1463	2.1
1464	6.2
1465	11
1466	4.9
1467	4.3
1468	15
1469	0.61
1470	5.9
1471	2.4
2003	17
2005	19
3005	9.3
3009	24
4002	73
6001	89

各參考文獻，包括本申請案中所引用之所有專利、專利申請案及公開案，係以全文引用的方式併入本文中，如同其中每一者個別地併入一般。此外，應瞭解，在本發明之上述教示中，熟習此項技術者可對本發明進行某些改變或修改，且此等效變化仍在本申請案之隨附申請專利範圍所定義之本發明範疇內。

201105663

序列表

<110> 德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

<120> 人類免疫不足病毒複製之抑制劑

<130> 13/157PV2

<140> 099115572

<141> 2010-05-14

<150> 61/178,551; 61/285,766

<151> 2009-05-15; 2009-12-11

<160> 1

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 288

<212> PRT

<213> HIV-1 NL4.3病毒株整合酶

<400> 1

Phe	Leu	Asp	Gly	Ile	Asp	Lys	Ala	Gln	Glu	Glu	His	Glu	Lys	Tyr	His
1				5					10					15	
Ser	Asn	Trp	Arg	Ala	Met	Ala	Ser	Asp	Phe	Asn	Leu	Pro	Pro	Val	Val
				20					25					30	
Ala	Lys	Glu	Ile	Val	Ala	Ser	Cys	Asp	Lys	Cys	Gln	Leu	Lys	Gly	Glu
	35					40					45				
Ala	Met	His	Gly	Gln	Val	Asp	Cys	Ser	Pro	Gly	Ile	Trp	Gln	Leu	Asp
	50				55					60					
Cys	Thr	His	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ile	Leu	Val	Ala	Val	His	Val	Ala
	65				70				75				80		
Ser	Gly	Tyr	Ile	Glu	Ala	Glu	Val	Ile	Pro	Ala	Glu	Thr	Gly	Gln	Glu
					85				90				95		
Thr	Ala	Tyr	Phe	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Arg	Trp	Pro	Val	Lys	Thr
				100				105					110		
Val	His	Thr	Asp	Asn	Gly	Ser	Asn	Phe	Thr	Ser	Thr	Thr	Val	Lys	Ala
				115			120					125			
Ala	Cys	Trp	Trp	Ala	Gly	Ile	Lys	Gln	Glu	Phe	Gly	Ile	Pro	Tyr	Asn
	130				135					140					
Pro	Gln	Ser	Gln	Gly	Val	Ile	Glu	Ser	Met	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Lys
	145				150				155				160		
Ile	Ile	Gly	Gln	Val	Arg	Asp	Gln	Ala	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Ala	Val
					165				170				175		
Gln	Met	Ala	Val	Phe	Ile	His	Asn	Phe	Lys	Arg	Lys	Gly	Gly	Ile	Gly
				180			185					190			
Gly	Tyr	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	Ile	Val	Asp	Ile	Ile	Ala	Thr	Asp	Ile
				195			200					205			
Gln	Thr	Lys	Glu	Leu	Gln	Lys	Gln	Ile	Thr	Lys	Ile	Gln	Asn	Phe	Arg
				210			215				220				
Val	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Ser	Arg	Asp	Pro	Val	Trp	Lys	Gly	Pro	Ala	Lys
	225				230					235				240	
Leu	Leu	Trp	Lys	Gly	Glu	Gly	Ala	Val	Val	Ile	Gln	Asp	Asn	Ser	Asp
					245				250				255		
Ile	Lys	Val	Val	Pro	Arg	Arg	Lys	Ala	Lys	Ile	Ile	Arg	Asp	Tyr	Gly
				260			265					270			
Lys	Gln	Met	Ala	Gly	Asp	Asp	Cys	Val	Ala	Ser	Arg	Gln	Asp	Glu	Asp
				275			280				285				

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號  
※申請案號： 99115572

※申請日： 99.5.14      ※IPC 分類： C

## 一、發明名稱：(中文/英文)

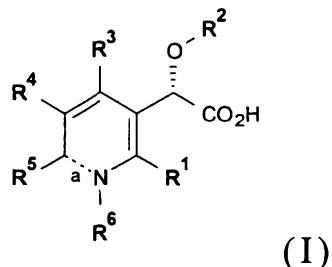
人類免疫不足病毒複製之抑制劑

C07D	417/02	2006.01
C07D	498/16	2006.01
C07D	401/04	2006.01
C07D	405/02	2006.01
A61K	31/5383	2006.01
A61K	31/538	2006.01
A61K	31/437	2006.01
A61K	31/4439	2006.01
A61K	31/506	2006.01
A61P	31/18	2006.01

INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS  
REPLICATION

## 二、中文發明摘要：

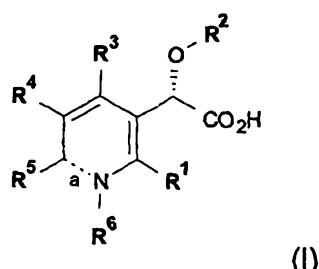
本發明係關於適用作HIV複製抑制劑之式I化合物：



其中a、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>於本文中定義。

## 三、英文發明摘要：

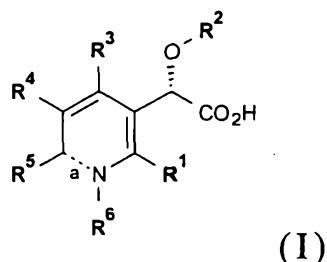
Compounds of formula I:



wherein a, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are defined herein, are useful as inhibitors of HIV replication.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物及式(I)化合物之外消旋體、對映異構體或非對映異構體，



其中

$R^1$ 為( $C_{1-6}$ )烷基、( $C_{2-6}$ )烯基或( $C_{3-6}$ )環烷基，其中該( $C_{1-6}$ )烷基視情況經- $O(C_{1-6})$ 烷基或- $S(C_{1-6})$ 烷基取代；

$R^2$ 為( $C_{1-8}$ )烷基或( $C_{3-8}$ )環烷基，其中該( $C_{3-8}$ )環烷基視情況經( $C_{1-6}$ )烷基取代；

$R^3$ 為芳基，其中該芳基視情況稠合至一或多個環，其中至少一個環為雜環，以形成雜多環，且其中該芳基或雜多環視情況經1至4個各自獨立地選自( $C_{1-6}$ )烷基、鹵基及- $O(C_{1-6})$ 烷基之取代基取代；

$R^4$ 為( $C_{1-6}$ )烷基、-CN、鹵基、( $C_{1-6}$ )鹵烷基、( $C_{3-5}$ )環烷基，或- $O(C_{1-6})$ 烷基；且

$a$ 為雙鍵， $R^6$ 不存在，且 $R^5$ 為 $R^{51}$ 或- $(C_{1-3})$ 烷基- $R^{51}$ ；或

$a$ 為單鍵，且 $R^5$ 與 $R^6$ 聯接，與其所鍵結之原子一起形成視情況具有1至3個各自獨立地選自O、N及S之其他雜原子的5員環，其中該5員環視情況經1至3個 $R^{51}$ 取代基取代；

其中 $R^{51}$ 在各情況下獨立地選自 $R^{52}$ 、- $OR^{53}$ 、- $N(R^{54})R^{53}$ 、- $C(=O)R^{52}$ 、- $C(=O)OR^{53}$ 、- $C(=O)N(R^{54})R^{53}$ 、- $OC(=O)N(R^{54})R^{53}$ 、

-N( $\mathbf{R}^{54}$ )C(=O) $\mathbf{R}^{52}$ 、-N( $\mathbf{R}^{54}$ )C(=O)N( $\mathbf{R}^{54}$ ) $\mathbf{R}^{53}$ 及-N( $\mathbf{R}^{54}$ )C(=O)OR $^{53}$ ；

其中

$\mathbf{R}^{52}$ 在各情況下獨立地選自 $\mathbf{R}^{53}$ 、(C<sub>2-8</sub>)烯基及(C<sub>2-8</sub>)炔基，

$\mathbf{R}^{53}$ 在各情況下獨立地選自(C<sub>1-8</sub>)烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、芳基、芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、Het及Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基-，且

$\mathbf{R}^{54}$ 在各情況下獨立地選自H及(C<sub>1-3</sub>)烷基；

其中各 $\mathbf{R}^{52}$ 及 $\mathbf{R}^{53}$ 視情況經1至3個各自獨立地選自以下之取代基取代： $\mathbf{R}^{55}$ 、鹵基、-CN、-OR $^{56}$ 、-SR $^{56}$ 、-SOR $^{56}$ 、-SO<sub>2</sub>R $^{56}$ 、-N( $\mathbf{R}^{54}$ )R $^{56}$ 、-N( $\mathbf{R}^{54}$ )C(=O)R $^{55}$ 、-N( $\mathbf{R}^{54}$ )C(=O)N( $\mathbf{R}^{54}$ )R $^{56}$ 、-N( $\mathbf{R}^{54}$ )C(=O)OR $^{56}$ 、-OC(=O)N( $\mathbf{R}^{54}$ )R $^{56}$ 、-C(=O)R $^{55}$ 、-C(=O)OR $^{56}$ ，及-CON( $\mathbf{R}^{54}$ )R $^{56}$ ，其中

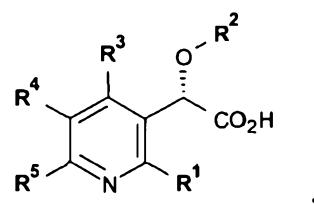
$\mathbf{R}^{55}$ 在各情況下獨立地選自 $\mathbf{R}^{56}$ 、(C<sub>2-8</sub>)烯基及(C<sub>2-8</sub>)炔基，且

$\mathbf{R}^{56}$ 在各情況下獨立地選自H、(C<sub>1-8</sub>)烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、芳基、芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、Het，及Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基-，

其中各 $\mathbf{R}^{55}$ 及 $\mathbf{R}^{56}$ 若可能時在各情況下獨立地視情況經1至3個各自獨立地選自以下之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、鹵基、-OH、-O(C<sub>1-6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷基、-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>及-NH(C=O)(C<sub>1-6</sub>)烷基；

其中 Het 為具有 1 至 4 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子的 4 至 7 員飽和、不飽和或芳族雜環，或若可能時具有 1 至 5 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子的 7 至 14 員飽和、不飽和或芳族雜多環；  
或其鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其具有下式：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如請求項 1 中所定義。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$  係選自：

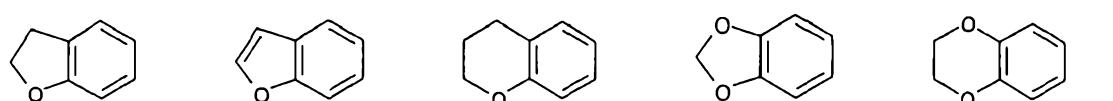
$-CH_3$ 、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2OEt$ 、 $-CH_2SMe$ 、 $-CH=CH_2$ ，及

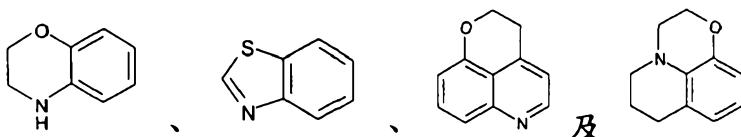


4. 如請求項 1 或 2 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其

中  $R^2$  係選自： 及

5. 如請求項 1 或 2 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^3$  為苯基或選自以下之雜多環：





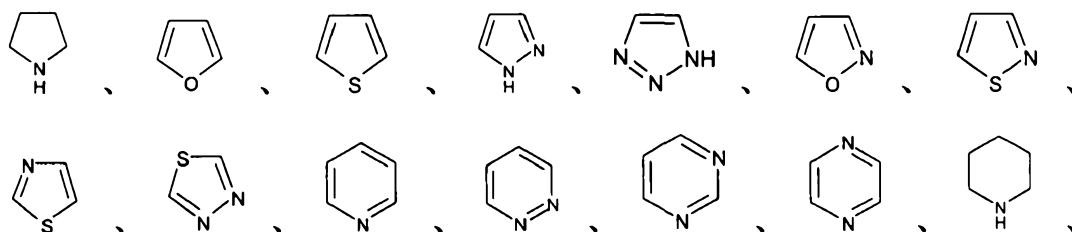
；其中該苯基或雜

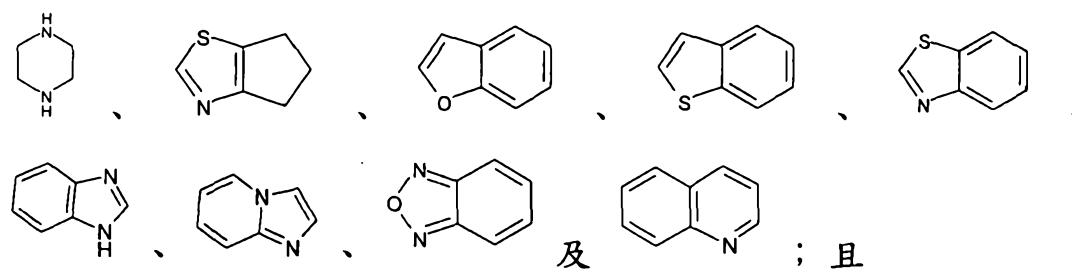
多環視情況經1至4個各自獨立地選自( $C_{1-6}$ )烷基、鹵基及 $-O(C_{1-6})$ 烷基之取代基取代。

6. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^4$  為  $(C_{1-6})$  烷基、-CN、齒基或  $(C_{1-6})$  齒烷基。

7. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^4$  為  $-CH_3$ 。

8. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $a$  為雙鍵， $R^6$  不存在，且  $R^5$  為  $R^{51}$  或  $-(C_{1-3})$  烷基- $R^{51}$ ；其中  $R^{51}$  係選自  $R^{52}$ 、-OR $^{53}$ 、-C(=O)R $^{52}$ 、-C(=O)OR $^{53}$ 、-C(=O)N(R $^{54}$ )R $^{53}$ 、-N(R $^{54}$ )C(=O)R $^{52}$ 、-N(R $^{54}$ )C(=O)N(R $^{54}$ )R $^{53}$  及-N(R $^{54}$ )C(=O)OR $^{53}$ ；其中  $R^{52}$  係選自  $R^{53}$  及  $(C_{2-8})$  烯基，且  $R^{53}$  係選自  $(C_{1-8})$  烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基、 $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、芳基、芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、Het，及 Het- $(C_{1-6})$  烷基-，其中 Het 及 Het- $(C_{1-6})$  烷基-之 Het 部分在各情況下獨立地選自：



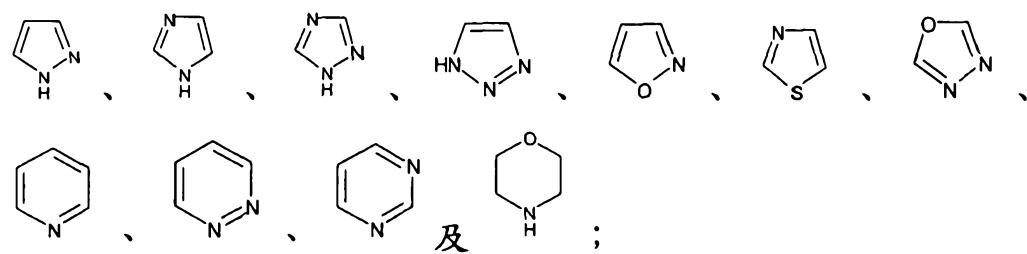


$R^{54}$  在各情況下獨立地選自 H 及  $(C_{1-3})$  烷基；

其中各  $R^{52}$  及  $R^{53}$  視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代： $R^{56}$ 、齒基、 $-CN$ 、 $-OR^{56}$ 、 $-SR^{56}$ 、 $-SO_2R^{56}$ 、 $-N(R^{54})R^{56}$  及  $-CON(R^{54})R^{56}$ ，其中

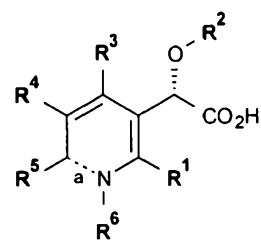
$R^{56}$  在各情況下獨立地選自 H、(C<sub>1-8</sub>)烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、芳基、芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、Het，及 Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基-，

其中 **Het** 及 **Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基** - 之 **Het** 部分在各情況下獨立地選自：



其中  $R^{56}$  若可能時在各情況下獨立地視情況經1至3個各自獨立地選自以下之取代基取代： $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、鹵基、 $-O(C_{1-6})$  烷基、 $-N((C_{1-6})$  烷基)<sub>2</sub> 及 $-NH(C=O)(C_{1-6})$  烷基。

9. 一種具有下式之化合物及具有下式之化合物的外消旋體、對映異構體或非對映異構體，



其中

$R^1$ 為( $C_{1-6}$ )烷基、( $C_{2-6}$ )烯基或( $C_{3-6}$ )環烷基，其中該( $C_{1-6}$ )烷基視情況經- $O(C_{1-6})$ 烷基或- $S(C_{1-6})$ 烷基取代；

$R^2$ 為( $C_{1-8}$ )烷基或( $C_{3-8}$ )環烷基，其中該( $C_{3-8}$ )環烷基視情況經( $C_{1-6}$ )烷基取代；

$R^3$ 為芳基，其中該芳基視情況稠合至一或多個環，其中至少一個環為雜環，以形成雜多環，且其中該芳基或雜多環視情況經1至4個各自獨立地選自( $C_{1-6}$ )烷基、鹵基及- $O(C_{1-6})$ 烷基之取代基取代；

$R^4$ 為( $C_{1-6}$ )烷基、- $CN$ 、鹵基、( $C_{1-6}$ )鹵烷基、( $C_{3-5}$ )環烷基，或- $O(C_{1-6})$ 烷基；且

$a$ 為雙鍵， $R^6$ 不存在，且 $R^5$ 為 $R^{51}$ 或- $(C_{1-3})$ 烷基- $R^{51}$ ；或

$a$ 為單鍵，且 $R^5$ 與 $R^6$ 聯接，與其所鍵結之原子一起形成視情況具有1至3個各自獨立地選自O、N及S之其他雜原子的5員環，其中該5員環視情況經1至3個 $R^{51}$ 取代基取代；

其中 $R^{51}$ 在各情況下獨立地選自 $R^{52}$ 、- $OR^{53}$ 、- $N(R^{54})R^{53}$ 、- $C(=O)R^{52}$ 、- $C(=O)OR^{53}$ 、- $C(=O)N(R^{54})R^{53}$ 、- $OC(=O)N(R^{54})R^{53}$ 、- $N(R^{54})C(=O)R^{52}$ 、- $N(R^{54})C(=O)N(R^{54})R^{53}$ 及- $N(R^{54})C(=O)OR^{53}$ ；

其中

$R^{52}$  在各情況下獨立地選自  $R^{53}$  、  $(C_{2-8})$  烯基及  $(C_{2-8})$  炥基，

$R^{53}$  在各情況下獨立地選自  $(C_{1-8})$  烷基、  $(C_{3-8})$  環烷基、  $(C_{5-14})$  螺環烷基、  $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、 芳基、 芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、 Het 及 Het- $(C_{1-6})$  烷基-， 且

$R^{54}$  在各情況下獨立地選自 H 及  $(C_{1-3})$  烷基；

其中各  $R^{52}$  及  $R^{53}$  視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代： $R^{55}$  、 鹵基、 -CN、 -OR<sup>56</sup>、 -SR<sup>56</sup>、 -SOR<sup>56</sup>、 -SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>、 -N( $R^{54}$ )R<sup>56</sup>、 -N( $R^{54}$ )C(=O)R<sup>55</sup>、 -N( $R^{54}$ )C(=O)N( $R^{54}$ )R<sup>56</sup>、 -N( $R^{54}$ )C(=O)OR<sup>56</sup>、 -OC(=O)N( $R^{54}$ )R<sup>56</sup>、 -C(=O)R<sup>55</sup>、 -C(=O)OR<sup>56</sup>， 及 -CON( $R^{54}$ )R<sup>56</sup>， 其中

$R^{55}$  在各情況下獨立地選自  $R^{56}$  、  $(C_{2-8})$  烯基及  $(C_{2-8})$  炥基， 且

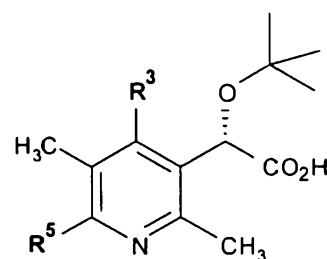
$R^{56}$  在各情況下獨立地選自 H、  $(C_{1-8})$  烷基、  $(C_{3-8})$  環烷基、  $(C_{3-8})$  環烷基- $(C_{1-6})$  烷基、 芳基、 芳基- $(C_{1-6})$  烷基-、 Het， 及 Het- $(C_{1-6})$  烷基-，

其中各  $R^{55}$  及  $R^{56}$  在可能時在各情況下獨立地視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代： $(C_{1-6})$  烷基、  $(C_{1-6})$  鹵烷基、 鹵基、 -OH、 -O( $C_{1-6}$ ) 烷基、 -NH<sub>2</sub>、 -NH( $C_{1-6}$ ) 烷基、 -N(( $C_{1-6}$ ) 烷基)<sub>2</sub> 及 -NH(C=O)( $C_{1-6}$ ) 烷基；

其中 Het 為具有 1 至 4 個各自獨立地選自 O、 N 及 S 之雜原子的 4 至 7 員飽和、 不飽和或芳族雜環， 或為若可能時具

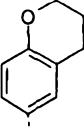
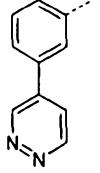
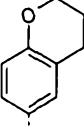
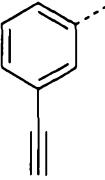
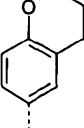
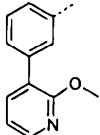
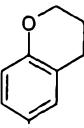
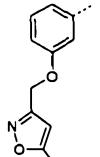
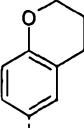
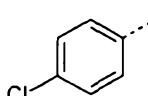
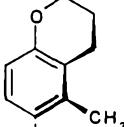
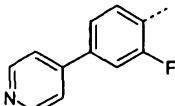
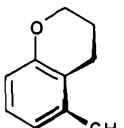
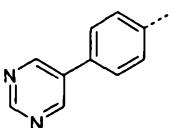
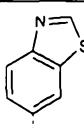
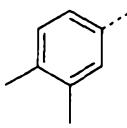
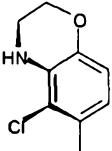
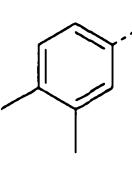
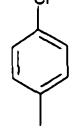
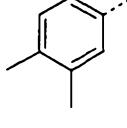
有1至5個各自獨立地選自O、N及S之雜原子的7至14員飽和、不飽和或芳族雜多環；  
或其鹽。

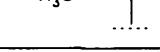
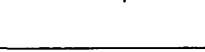
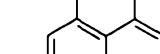
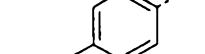
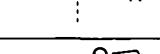
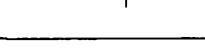
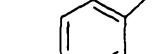
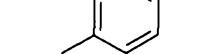
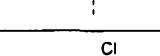
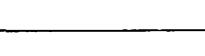
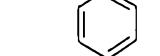
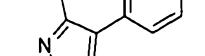
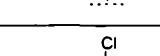
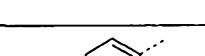
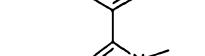
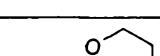
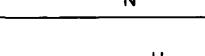
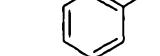
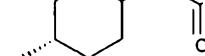
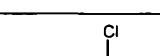
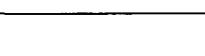
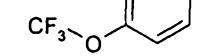
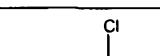
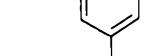
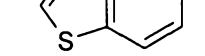
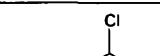
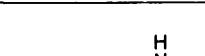
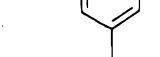
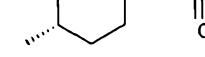
10. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有  
下式：

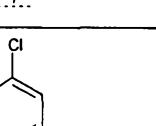
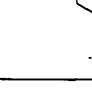
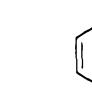
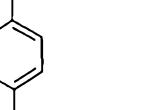
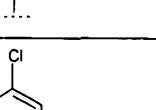
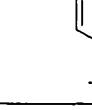
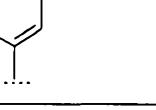
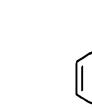
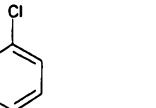
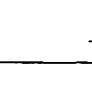
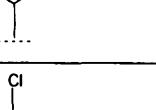
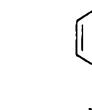
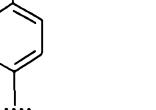
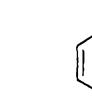
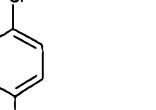
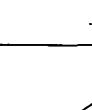
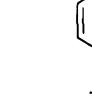
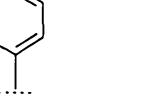
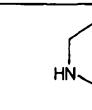
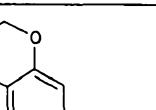
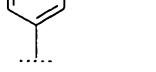
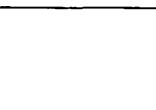
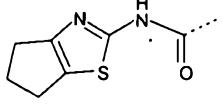
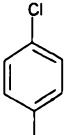
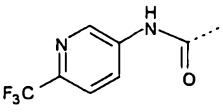
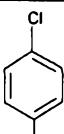
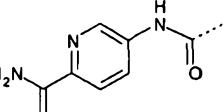
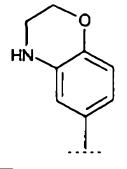
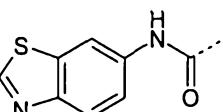
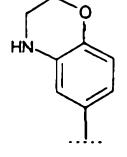
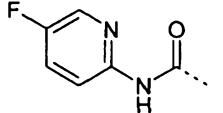
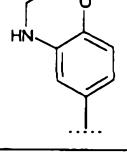
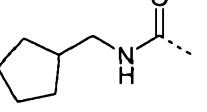
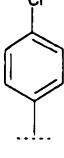
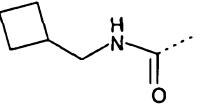
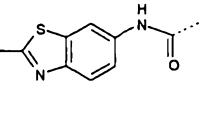
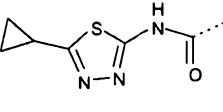
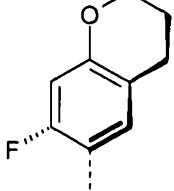
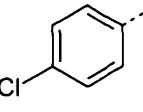


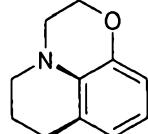
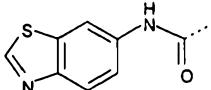
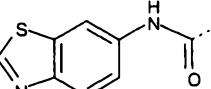
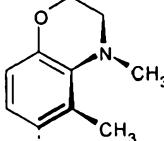
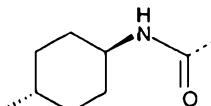
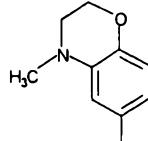
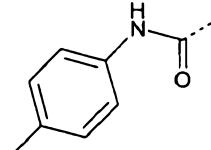
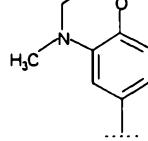
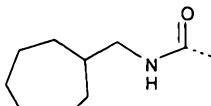
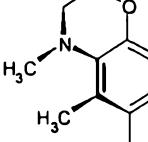
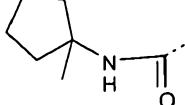
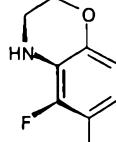
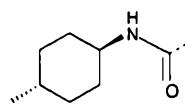
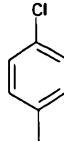
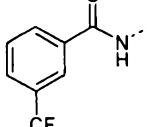
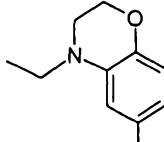
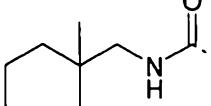
其中  $R^3$  及  $R^5$  定義為：

$R^3$	$R^5$

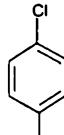
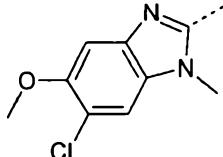
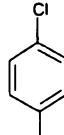
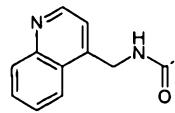
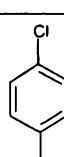
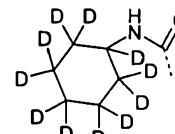
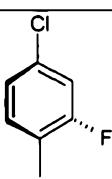
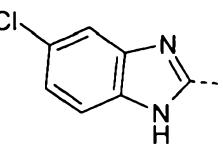
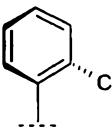
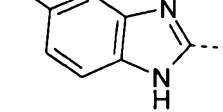
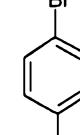
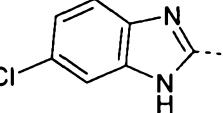
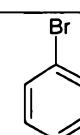
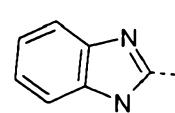
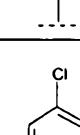
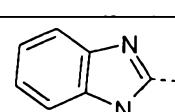
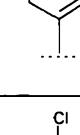
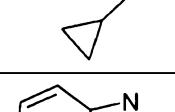
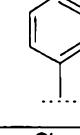
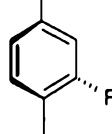
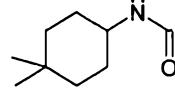
$R^3$	$R^5$	
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;

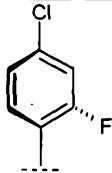
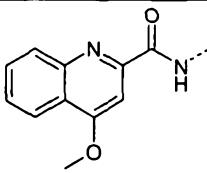
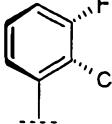
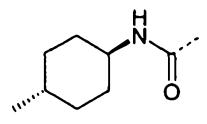
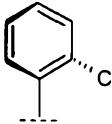
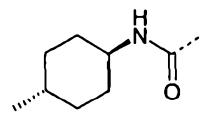
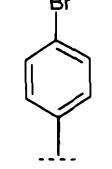
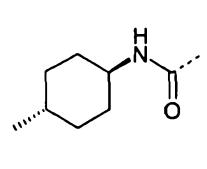
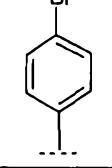
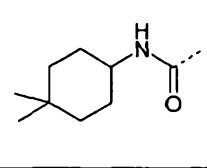
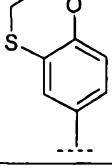
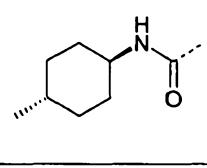
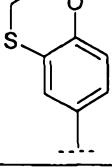
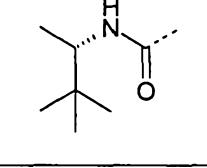
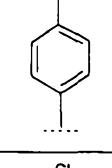
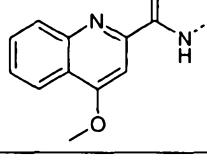
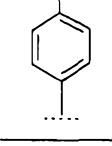
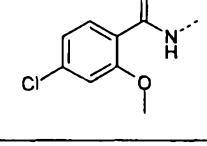
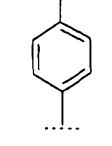
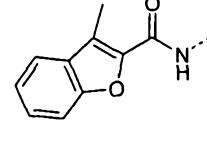
<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>5</sup></b>
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>5</sup></b>	
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;

$R^3$	$R^5$	
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;

$R^3$	$R^5$	
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;

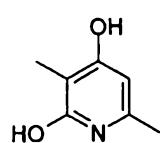
$\text{R}^3$	$\text{R}^5$	
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;

$R^3$	$R^5$	
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;
		;

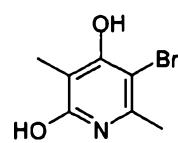
$R^3$	$R^5$

；；；；；及。

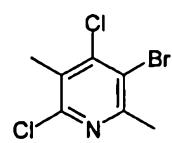
11. 一種化合物，其由選自由以下各式組成之群的式表示：



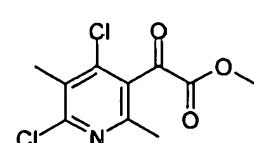
2c



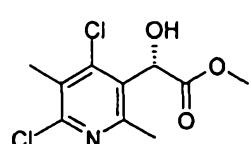
2d



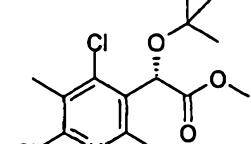
2e



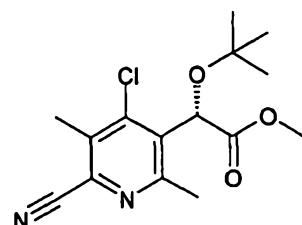
2f



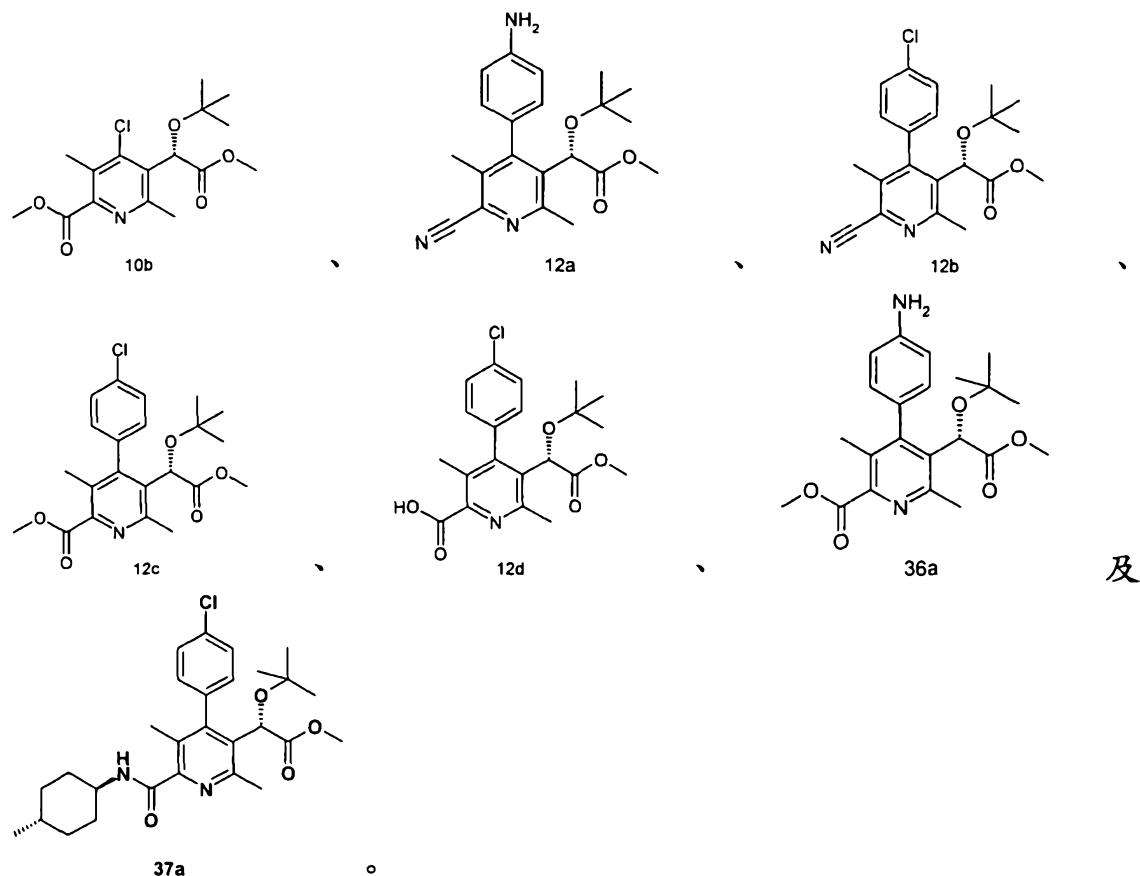
2g



2h



10a



及

12. 如請求項1或2之式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥物。

13. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

14. 如請求項13之醫藥組合物，其進一步包含至少一種其他抗病毒劑。

15. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造藥物，供治療患有HIV感染或處於罹患該感染之風險中之人類之HIV感染。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

