

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97144270

※申請日期：97.11.14

※IPC 分類：C07D495/04

一、發明名稱：(中文/英文)

人類免疫缺乏病毒複製之抑制劑

INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS
REPLICATION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街 173 號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 瑤拉 S 特杉崔羅斯
TSANTRIZOS, YOULA S.
2. 克里斯宣 布勞屈
BROCHU, CHRISTIAN
3. 瑞貝卡 J 卡森
CARSON, REBEKAH J.
4. 李 費德
FADER, LEE
5. 史蒂芬 卡瓦
KAWAI, STEPHEN
6. 瑟吉 藍德烈
LANDRY, SERGE
7. 賽巴斯丁 莫瑞
MORIN, SEBASTIEN
8. 馬修 派瑞森
PARISIEN, MATHIEU
9. 布魯諾 希莫紐
SIMONEAU, BRUNO

國 籍：(中文/英文)

- 1-9.均 加拿大 CANADA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 11 月 15 日；60/988,342
- 2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之化合物、組合物及方法。特定言之，本發明係提供HIV複製之新穎抑制劑，含有此種化合物之醫藥組合物，及在HIV感染之治療上使用此等化合物之方法。更明確言之，本發明係提供HIV整合酶之新穎抑制劑，含有此種化合物之醫藥組合物，及使用此等化合物以降低HIV複製及治療HIV感染之方法。

本申請案係主張2007年11月15日提出申請之美國專利序號60/988342之利益，其係併於本文供參考。

【先前技術】

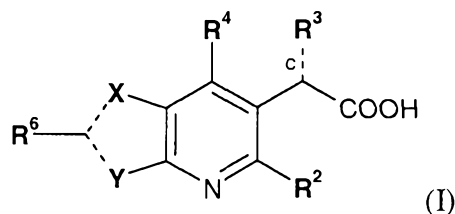
後天免疫缺乏徵候簇(AIDS)係因人類免疫缺乏病毒(HIV)所造成，特別是HIV-1菌種。關於HIV感染之大部份目前許可之療法係以病毒反轉錄酶與蛋白酶為標的。有另一種以gp41作為標的以抑制病毒進入之經許可藥物，與一種以整合酶作為標的之經許可藥物。在反轉錄酶抑制劑與蛋白酶抑制劑種類內，HIV對現存藥物之抗藥性係為一項問題。因此，重要的是發現與發展新穎抗反轉錄酶病毒化合物。

【發明內容】

本發明係提供具有抵抗HIV複製之抑制活性之一系列新穎化合物。再者，本發明之代表性化合物具有在細胞為基礎之HIV複製檢測中作為抑制劑之活性。本發明化合物具有對HIV整合酶之親和力。因此，本發明化合物可用以抑

制 HIV 整合酶之活性，且可用以降低 HIV 複製。本發明之進一步目的對於熟諳此藝者而言係來自下文說明與實例。

本發明之一方面係提供式 (I) 化合物之異構物、外消旋物、對掌異構物或非對映異構物：



其中

----- 表示無論是單或雙鍵；

X 為 S 或 CR⁵；

Y 為 S 或 CR⁷；

其中 X 或 Y 之一為 S；

R², R⁵, R⁶ 及 R⁷ 各獨立選自：

a) 鹵基；

b) R⁸、-C(=O)-R⁸、-C(=O)-O-R⁸、-O-R⁸、-S-R⁸、SO-R⁸、-SO₂-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-C(=O)-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-C(=O)-O-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-SO-R⁸ 或 -(C₁₋₆)次烷基-SO₂-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-O-R⁸ 或 -(C₁₋₆)次烷基-S-R⁸；

其中 R⁸ 係於各情況中獨立選自 H、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、芳基及 Het；

且

其中各芳基與 Het 係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自：

- i) 鹵基、酮基、硫酮基、(C₂₋₆)烯基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-O(C₁₋₆)鹵烷基、-SH、-S(C₁₋₆)烷基、-SO(C₁₋₆)烷基、-SO₂(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基及-N((C₁₋₆)烷基)₂；
- ii) (C₁₋₆)烷基，視情況被-OH、-O-(C₁₋₆)鹵烷基或-O-(C₁₋₆)烷基取代；及
- iii) 芳基或 **Het**，其中各芳基與 **Het** 係視情況被鹵基或(C₁₋₆)烷基取代；及
- c) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁₋₆)次烷基-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁₋₆)次烷基-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁₋₆)次烷基-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰或-(C₁₋₆)次烷基-SO₂-N(R⁹)R¹⁰

其中

R⁹係於各情況中獨立選自H、(C₁₋₆)烷基及(C₃₋₇)環烷基；且

R¹⁰係於各情況中獨立選自R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-R⁸、-SO₂-R⁸、-C(=O)-R⁸、-C(=O)OR⁸及-C(=O)N(R⁹)R⁸；其中R⁸與R⁹係如上文定義；

R³為(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-、**Het**-(C₁₋₆)烷基-或-W-R³¹，且鍵結c為單鍵；或

R³為(C₁₋₆)亞烷基，且鍵結c為雙鍵；

其中W為O或S，且R³¹為(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₂₋₆)

烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基、芳基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-或 **Het**-(C₁₋₆)烷基-；

其中各(C₁₋₆)亞烷基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-、**Het**-(C₁₋₆)烷基-及 **-W-R³¹**係視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自(C₁₋₆)烷基、鹵基、氰基、酮基及-O(C₁₋₆)烷基；

R⁴為芳基或 **Het**，其中各芳基與 **Het**係視情況被1至5個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-SH、-S(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基及-N((C₁₋₆)烷基)₂；其中(C₁₋₆)烷基係視情況被羥基、-O(C₁₋₆)烷基、氰基或酮基取代；

且

其中 **Het**為4-至7-員飽和、不飽和或芳族雜環，具有1至4個各獨立選自O、N及S之雜原子，或7-至14-員飽和、不飽和或芳族雜多環，在任何可能之處具有1至5個各獨立選自O、N及S之雜原子；其中各N雜原子可獨立地且在可能之情況下以經氧化之狀態存在，以致其係進一步結合至氧原子，以形成N-氧化物基團，且其中各S雜原子可獨立地且在可能之情況下以經氧化之狀態存在，以致其係進一步結合至一或兩個氧原子，以形成基團SO或SO₂；或其鹽或酯。

本發明之另一方面係提供式(I)化合物或其藥學上可接受

之鹽或酯，作為藥劑。

本發明之又另一方面係提供一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或酯；及一或多種藥學上可接受之載劑。

根據此方面之具體實施例，根據本發明之醫藥組合物係另外包含至少一種其他抗病毒劑。

本發明亦提供如本文上述之醫藥組合物，在具有或處於具有感染危險下之哺乳動物中治療HIV感染之用途。

本發明之進一步方面係涉及一種在具有或處於具有感染危險下之哺乳動物中治療HIV感染之方法，此方法包括對該哺乳動物投予治療上有效量之式(I)化合物，其藥學上可接受之鹽或酯，或其組合物，如本文上述。

本發明之另一方面係涉及一種在具有或處於具有感染危險下之哺乳動物中治療HIV感染之方法，此方法包括對該哺乳動物投予治療上有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或酯，與至少一種其他抗病毒劑之組合；或其組合物。

亦在本發明之範圍內者為如本文中所述之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或酯，在具有或處於具有感染危險下之哺乳動物中治療HIV感染之用途。

本發明之另一方面係提供如本文中所述之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係在具有或處於具有感染危險下之哺乳動物中治療HIV感染。

本發明之另一方面係指製造物件，其包含一種有效治療 HIV 感染之組合物；且包裝材料包含指示該組合物可用以治療被 HIV 感染之標籤；其中該組合物包含根據本發明之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或酯。

本發明之又另一方面係關於一種抑制 HIV 複製之方法，其包括使該病毒在其中 HIV 之複製係被抑制之條件下，曝露至有效量之式 (I) 化合物或其鹽或酯。

進一步被包含在本發明之範圍內者為式 (I) 化合物抑制 HIV 整合酶活性之用途。

進一步被包含在本發明之範圍內者為式 (I) 化合物或其鹽或酯抑制 HIV 複製之用途。

發明詳述

定義

當於本文中使用时，除非另有指明，否則下述定義均適用：

當於本文中使用时，且除非另有指定，否則“取代基”一詞係意謂可經結合至碳原子、雜原子或任何其他原子之一個原子、原子團或基團，該其他原子可形成分子或其片段之一部份，否則其係被結合到至少一個氫原子。意欲被涵蓋在特定分子或其片段之背景內之取代基係為會導致化學上安定化合物者，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用时之“(C_{1-n})烷基”一詞，其中 n 為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂非環狀、直鏈或分枝鏈烷基，含有 1 至 n 個碳原子。“(C₁₋₆)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，及 tBu 表示 1,1-二甲基乙基。

於本文中使用的"(C_{1-n})亞烷基"一詞，其中 n 為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂非環狀、直鏈或分枝鏈二價烷基，含有 1 至 n 個碳原子。"(C₁₋₆)亞烷基"包括但不

限於 -CH₂-、-CH₂CH₂-、 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---CH---CH}_2\text{---} \end{array}$ 及 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 。

於本文中使用的"(C_{1-n})亞烷基"一詞，其中 n 為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂非環狀、直鏈或分枝鏈烷基，含有 1 至 n 個碳原子，其係藉由雙鍵結合至分子或其片段，作為其取代基。"(C₁₋₆)亞烷基"包括但不限於

CH₂=、CH₃CH=、CH₃CH₂CH=、 $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C=} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ 及 $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C=} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C---} \end{array}$ 基團。

除非另有指定，否則應明瞭"(C_{2-n})亞烷基"一詞在可能之情況下係涵蓋個別立體異構物，包括但不限於(E)與(Z)異構物，及其混合物。當(C_{2-n})亞烷基係經取代時，應明瞭係在其任何碳原子上被取代，否則其係帶有氫原子，除非另有指定，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用的"(C_{2-n})烯基"一詞，其中 n 為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂不飽和、非環狀、直鏈

或分枝鏈基團，含有二至 n 個碳原子，其中至少兩個係藉由雙鍵互相結合。此種基團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。除非另有指定，否則應明瞭“(C_{2-n})烯基”一詞在可能之情況下係涵蓋個別立體異構物，包括但不限於(*E*)與(*Z*)異構物，及其混合物。當(C_{2-n})烯基係經取代時，應明瞭係在其任何碳原子上被取代，否則其係帶有氫原子，除非另有指定，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用之“(C_{2-n})炔基”一詞，其中 n 為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂不飽和、非環狀、直鏈或分枝鏈基團，含有二至 n 個碳原子，其中至少兩個係藉由參鍵互相結合。此種基團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})炔基係經取代時，應明瞭係在其任何碳原子上被取代，否則其係帶有氫原子，除非另有指定，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用之“(C_{3-m})環烷基”一詞，其中 m 為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂含有3至 m 個碳原子之環烷基取代基，且包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

於本文中使用之“(C_{3-m})環烷基-(C_{1-n})烷基-”一詞，其中 n 與 m 均為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂如上文定義具有1至 n 個碳原子之烷基，其係本身被如上文定義含有3至 m 個碳原子之環烷基取代。(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)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-係經取代時，應明瞭的是，取代基可被連接至無論是其環烷基或烷基部份或兩者，除非另有指定，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用的"芳基"一詞，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂含有6個碳原子之碳環狀芳族單環狀基團，其可進一步經稠合至第二個5-或6-員碳環族基團，其可為芳族、飽和或不飽和。芳基包括但不限於苯基、氫茛基、茛基、1-萘基、2-萘基、四氫萘基及二氫萘基。

於本文中使用的"芳基- (C_{1-n}) 烷基-"一詞，其中 n 為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂如上文定義具有1至 n 個碳原子之烷基，其係本身被如上文定義之芳基取代。芳基- (C_{1-n}) 烷基-之實例包括但不限於苯基甲基(苄基)、1-苯基乙基、2-苯基乙基及苯基丙基。當芳基- (C_{1-n}) 烷基-係經取代時，應明瞭的是，取代基可被連接至無論是其芳基或烷基部份或兩者，除非另有指定，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用的"碳環"一詞，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂環狀化合物，無論是芳族或非芳族，飽和或不飽和，其中所有環員為碳原子。碳環可含有5或6個碳原子，且可進一步經稠合至第二個5-或6-員碳環族基團，其可

為芳族、飽和或不飽和。碳環可經取代。當碳環係經取代時，應明瞭的是，取代基可連接至任何碳原子，否則其係帶有氫原子，除非另有指定，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用的 "**Het**" 一詞，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂 4- 至 7-員飽和、不飽和或芳族雜環，具有 1 至 4 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子，或 7- 至 14-員飽和、不飽和或芳族雜多環，在任何可能之處具有 1 至 5 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子，其中各 N 雜原子可獨立地且在可能之情況下以經氧化之狀態存在，以致其係進一步結合至氧原子，以形成 N-氧化物基團，且其中各 S 雜原子可獨立地且在可能之情況下以經氧化之狀態存在，以致其係進一步結合至一或兩個氧原子，以形成基團 SO 或 SO₂，除非另有指定。當 **Het** 基團係經取代時，應明瞭的是，取代基可被連接至其任何碳原子或雜原子，否則其係帶有氫原子，除非另有指定，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

當於本文中使用时，且除非另有指定，否則 "**Het**-(C_{1-n}) 烷基-" 一詞，其中 n 為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂如上文定義具有 1 至 n 個碳原子之烷基，其係本身被如上文定義之 **Het** 取代基取代。**Het**-(C_{1-n}) 烷基- 之實例包括但不限於噻吩基甲基、呋喃基甲基、六氫吡啶基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、喹啉基丙基等。當 **Het**-(C_{1-n}) 烷基- 係經取代時，應明瞭的是，取代基可被連

接至無論是其 **Het** 或烷基部份或兩者，除非另有指定，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用之"雜原子"一詞係意謂 O、S 或 N。

當於本文中使用时，且除非另有指定，否則"雜環"一詞，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂 3-至 7-員飽和、不飽和或芳族雜環，含有 1 至 4 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子；或藉由自其移除一個氫原子所衍生之單價基團。此種雜環之實例包括但不限於一氮四圓、四氮吡咯、四氮呋喃、四氮噻吩、噻唑啉、四氮呋唑、吡咯、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、異呋唑、呋唑、異噻唑、噻唑、三唑、四唑、六氮吡啉、六氮吡嗪、一氮七圓烯、二氮七圓烯、哌喃、1,4-二氧陸圓、4-嗎福啉、4-硫代嗎福啉、吡啉、吡啉-N-氧化物、嗒吡、吡吡及嘧啉，以及其飽和、不飽和及芳族衍生物。

當於本文中使用时，且除非另有指定，否則"雜多環"一詞，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂如上文定義之雜環，經稠合至一或多個其他環，包括碳環、雜環或任何其他環；或藉由自其移除一個氫原子所衍生之單價基團。此種雜多環之實例包括但不限於吡啶、異吡啶、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并哌喃、苯并二氧伍圓烯、苯并二氧陸圓、苯并噻唑、喹啉、異喹啉及喹啉，以及其飽和、不飽和及芳族衍生物。

於本文中使用时之"鹵基"一詞係意謂鹵素取代基，選自氟基、氯基、溴基或碘基。

於本文中使用之“(C_{1-n})鹵烷基”一詞，其中n為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂如上文定義具有1至n個碳原子之烷基，其中一或多個氫原子係各被鹵基取代基置換。(C_{1-n})鹵烷基之實例包括但不限於氯基甲基、氯乙基、二氯乙基、溴基甲基、溴基乙基、二溴基乙基、氟基甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟基乙基及二氟乙基。

於本文中可交換地使用之“-O-(C_{1-n})烷基”或“(C_{1-n})烷氧基”術語，其中n為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂氧原子進一步結合至如上文定義具有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(CH₃O-)、乙氧基(CH₃CH₂O-)、丙氧基(CH₃CH₂CH₂O-)、1-甲基乙氧基(異丙氧基；(CH₃)₂CH-O-)及1,1-二甲基乙氧基(第三-丁氧基；(CH₃)₃C-O-)。當-O-(C_{1-n})烷基係經取代時，應明瞭係在其(C_{1-n})烷基部份上經取代，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

“-O-(C_{1-n})鹵烷基”一詞，其中n為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂氧原子進一步結合至如上文定義具有1至n個碳原子之鹵烷基。當-O-(C_{1-n})鹵烷基係經取代時，應明瞭係在其(C_{1-n})烷基部份上經取代。

於本文中可交換地使用之“-S-(C_{1-n})烷基”或“(C_{1-n})烷硫基”術語，其中n為整數，無論是單獨或併用另一種基團，係意謂硫原子進一步結合至如上文定義具有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(CH₃S-)、乙硫基(CH₃CH₂S-)、丙基硫基(CH₃CH₂CH₂S-)、1-甲基乙硫基(異

丙硫基； $(\text{CH}_3)_2\text{CH-S-}$)及1,1-二甲基乙硫基(第三-丁基硫基； $(\text{CH}_3)_3\text{C-S-}$)。當 $-\text{S}-(\text{C}_{1-n})$ 烷基，或其氧化衍生物，譬如 $-\text{SO}-(\text{C}_{1-n})$ 烷基或 $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-n})$ 烷基係經取代時，應明瞭每一個係在其 (C_{1-n}) 烷基部份上經取代，以致此取代係導致化學上安定化合物，譬如係為熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用的"酮基"一詞，係意謂藉由雙鍵連接至碳原子作為取代基之氧原子($=\text{O}$)。

於本文中使用的"硫酮基"一詞係意謂藉由雙鍵連接至碳原子作為取代基之硫原子($=\text{S}$)。

於本文中使用的"氰基"一詞，係意謂藉由參鍵連接至氮原子作為取代基之碳原子。

於本文中使用的" COOH "一詞係意謂羧基($-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$)。熟諳此藝者所習知的是，羧基可被官能基相當物取代。意欲被涵蓋在本發明內之此種官能基相當物之實例，包括但不限於酯類、醯胺類、醯亞胺類、二羥基硼烷類、磷酸類、磷酸類、四唑類、三唑類、N-醯基磺醯胺類($\text{RCONHSO}_2\text{NR}_2$)及N-醯基磺醯胺類($\text{RCONHSO}_2\text{R}$)。

於本文中使用的"官能基相當物"一詞，係意謂一個原子或基團，其可置換另一個具有類似電子、混軌域或鍵結性質之原子或基團。

於本文中使用的"保護基"一詞係意謂可在合成轉變期間使用之保護基，包括但不限於Greene, "有機化學上之保護基", John Wiley & Sons, New York (1981)及其較為最近之版本中所列示之實例，併於本文供參考。

下列命名 --- 係用於亞式中，以指示經連接至如所定義分子之其餘部份之鍵結。

於本文中使用的"其鹽"一詞，係意謂根據本發明化合物之任何酸及/或鹼加成鹽，包括但不限於其藥學上可接受之鹽。

於本文中使用的"藥學上可接受之鹽"一詞，係意謂根據本發明化合物之鹽，其係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激性、過敏性回應等，伴隨著合理利益/風險比，一般為水或油溶性或可分散性，及對於其所意欲之用途有效。此術語包括藥學上可接受之酸加成鹽與藥學上可接受之鹼加成鹽。適當鹽之清單係參閱例如 S.M. Birge 等人, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 第 1-19 頁，併於本文供參考。

於本文中使用的"藥學上可接受之酸加成鹽"一詞，係意謂保持自由態鹼之生物有效性與性質之鹽類，且其在生物學上或在其他方面不會是不期望的，與無機酸類及有機酸類形成，該無機酸類包括但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、硝酸、磷酸等，該有機酸類包括但不限於醋酸、三氟醋酸、己二酸、抗壞血酸、天門冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、丁酸、樟腦酸、樟腦磺酸、桂皮酸、檸檬酸、二葡萄糖酸、乙烷磺酸、麩胺酸、乙醇酸、甘油磷酸、半硫酸、己酸、甲酸、反丁烯二酸、2-羥基乙烷-磺酸(羥乙磺酸)、乳酸、羥基順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苯乙醇酸、1,3,5-三甲苯磺酸、甲烷磺酸、萘磺酸、菸鹼酸、2-萘磺酸、草

酸、雙羥萆酸、果膠酯酸、苯基醋酸、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、丙酸、丙酮酸、柳酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、對-甲苯磺酸、十一烷酸等。

於本文中使用之"藥學上可接受之鹼加成鹽"一詞，係意謂保持自由態酸之生物有效性與性質之鹽類，且其在生物學上或在其他方面不會是不期望的，與無機鹼類形成，包括但不限於氨，或銨或金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或重碳酸鹽，該金屬陽離子譬如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁等。特佳者為銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。衍生自藥學上可接受之有機無毒鹼之鹽，包括但不限於以下之鹽，一級、二級及三級胺類，四級胺化合物，經取代之胺類，包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂，譬如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、異丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、海巴胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、六氫吡啶、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、四甲基銨化合物、四乙基銨化合物、吡啶、N,N-二甲苯胺、N-甲基六氫吡啶、N-甲基嗎福啉、二環己基胺、二苳胺、N,N-二苳基苯乙胺、1-麻黃胺、N,N'-二苳基乙二胺、聚胺樹脂等。特佳有機無毒鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己基胺、膽鹼及咖啡鹼。

於本文中使用之"其酯"一詞係意謂根據本發明化合物之

任何酯，其中分子之任何-COOH取代基係被-COOR取代基置換，其中該酯之R部份基團為會形成安定酯部份基團之任何含碳基團，包括但不限於烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基，其每一個係視情況進一步經取代。"其酯"一詞包括但不限於其藥學上可接受之酯類。

於本文中使用之"藥學上可接受之酯"一詞，係意謂根據本發明化合物之酯類，其中分子之任何COOH取代基係被-COOR取代基置換，其中該酯之R部份基團係選自烷基(包括但不限於甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、丁基)；烷氧烷基(包括但不限於甲氧基甲基)；醯氧基烷基(包括但不限於乙醯氧基甲基)；芳烷基(包括但不限於苄基)；芳氧基烷基(包括但不限於苯氧基甲基)；及芳基(包括但不限於苯基)，視情況被鹵素、(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基取代。其他適當酯類可參閱前體藥物之設計，Bundgaard, H. 編著 Elsevier (1985)，併於本文供參考。此種藥學上可接受之酯類當被注射至哺乳動物中時通常係於活體內水解，且轉變成根據本發明化合物之酸形式。關於上述酯類，除非另有指明，否則任何存在之烷基部份基團較佳係含有1至16個碳原子，更佳為1至6個碳原子。存在於此種酯類中之任何芳基部份基團較佳係包括苯基。特定言之，酯類可為(C₁₋₁₆)烷基酯，未經取代之苄基酯，或被至少一個鹵素、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、硝基或三氟甲基取代之苄基酯。

於本文中使用之"哺乳動物"一詞，係意欲涵蓋人類，以

及容易被 HIV 感染之非人類哺乳動物。非人類哺乳動物包括但不限於家畜，譬如母牛、豬、馬、狗、貓、兔子、大白鼠及老鼠，與非家畜。

於本文中使用之"治療"一詞係意謂投予根據本發明之化合物或組合物，以在病患中減輕或消除 HIV 感染之病徵及/或降低病毒負載。"治療"一詞亦涵蓋在個體曝露至病毒後，但在疾病徵候出現之前及/或於血液中偵測病毒之前，投予根據本發明之化合物或組合物，以防止疾病徵候之出現及/或防止病毒在血液中達到可測得含量，及投予根據本發明之化合物或組合物，以防止 HIV 從母親至嬰兒之出生前後傳遞，其方式是在生產之前投予母親，及在生命之最初數天內投予小孩。

於本文中使用之"抗病毒劑"一詞，係意謂一種有效抑制病毒在哺乳動物中形成及/或複製之藥劑，包括但不限於會干擾病毒在哺乳動物中形成及/或複製所必須之無論是宿主或病毒機制之藥劑。

於本文中使用之"HIV 複製之抑制劑"一詞，係意謂一種能夠降低或消除 HIV 在宿主細胞中複製之能力之藥劑，無論是於活體外、來自活體或於活體內。

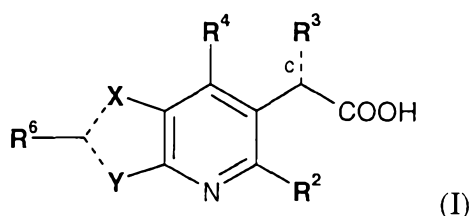
於本文中可交換地使用之"HIV 整合酶"或"整合酶"術語，係意謂被人類免疫缺乏病毒類型 1 編碼之整合酶。

"治療上有效量"一詞，係意謂根據本發明之化合物，當其被投予有需要之病患時，係足以達成該化合物對其具有利用性之疾病狀態、症狀或病症治療之量。此種量係足以

引出組織系統或病患之生物學或醫學回應，其係為研究人員或臨床家所尋求。構成治療上有效量之根據本發明化合物之量係依一些因素而改變，譬如化合物及其生物學活性、用於投藥之組合物、投藥時間、投藥途徑、化合物之排泄速率、治療之延續時間、被治療之疾病狀態或病症之類型及其嚴重性、與本發明化合物合併或同時使用之藥物，及病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食。此種治療上有效量可例行性地由一般熟諳此藝者，關於其自有知識、此項技藝之技術水平及此揭示內容決定。

較佳具體實施例

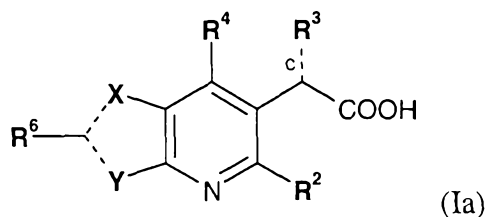
於下述較佳具體實施例中，根據本發明式(I)化合物之基團與取代基：



係被詳細描述。

核心：

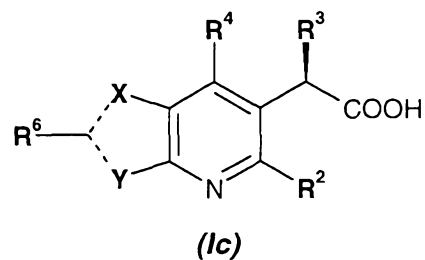
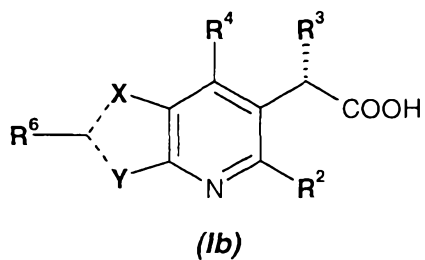
核心-A： 於此具體實施例中，本發明化合物係以式(Ia)表示：



其中 c, X, Y, R², R³, R⁴ 及 R⁶ 均如本文定義。

熟諳此藝者將顯而易見的是，當鍵結 c 為單鍵時，經結合

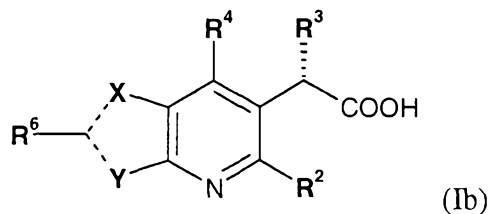
至 $-\text{COOH}$ 與 R^3 取代基之碳原子可以兩種可能立體化學組態存在，如下文式 (Ib) 與 (Ic) 中所示：



其中 X , Y , R^2 , R^3 , R^4 及 R^6 均如本文定義。

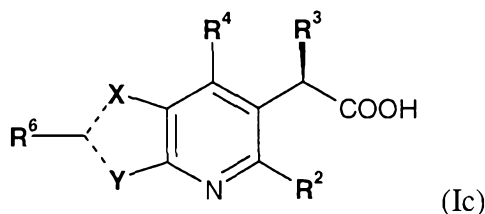
已發現式 (Ib) 化合物具有經改良之活性，勝過式 (Ic) 化合物。

核心-B： 因此，於一項具體實施例中，本發明化合物係以式 (Ib) 表示：



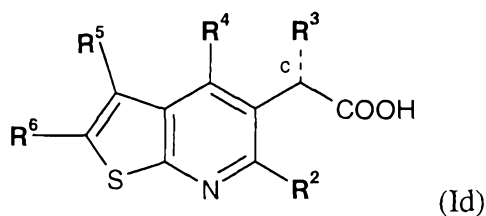
其中 X , Y , R^2 , R^3 , R^4 及 R^6 均如本文定義。

核心-C： 在另一項具體實施例中，本發明化合物係以式 (Ic) 表示：



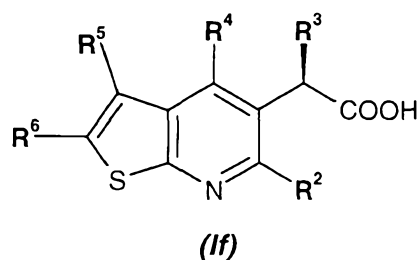
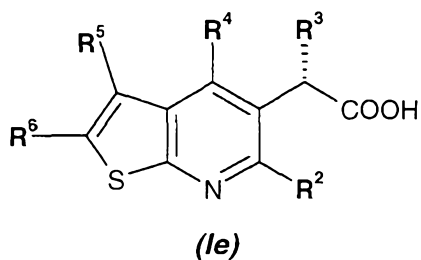
其中 X , Y , R^2 , R^3 , R^4 及 R^6 均如本文定義。

核心-D： 於另一項具體實施例中，本發明化合物係以式 (Id) 表示：



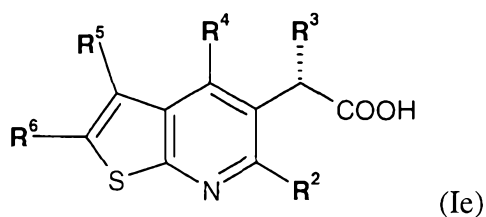
其中 c , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 R^6 均如本文定義。

熟諳此藝者將顯而易見的是，當鍵結 c 為單鍵時，經結合至 $-COOH$ 與 R^3 取代基之碳原子可以兩種可能立體化學組態存在，如下文式 (Ie) 與 (If) 中所示：



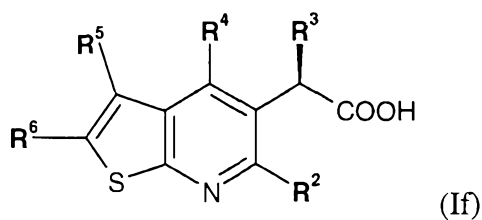
其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 R^6 均如本文定義。

核心-E：於另一項具體實施例中，本發明化合物係以式 (Ie) 表示：



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 R^6 均如本文定義。

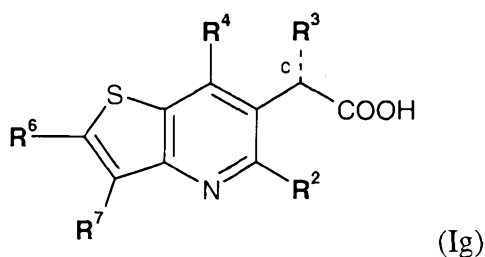
核心-F：於另一項具體實施例中，本發明化合物係以式 (If) 表示：



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 R^6 均如本文定義。

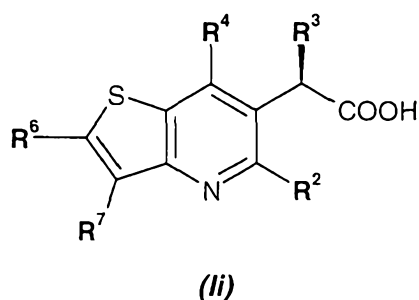
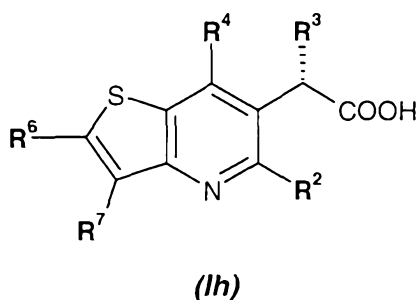
核心-G：於另一項具體實施例中，本發明化合物係以式

(Ig) 表示：



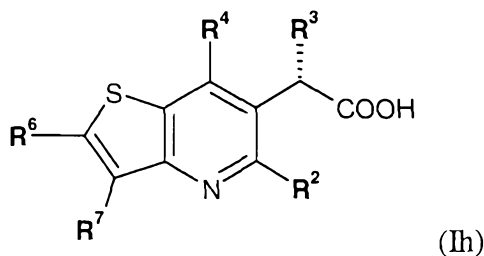
其中 c , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 及 R^7 均如本文定義。

熟諳此藝者將顯而易見的是，當鍵結 c 為單鍵時，經結合至 $-COOH$ 與 R^3 取代基之碳原子可以兩種可能立體化學組態存在，如下文式 (Ih) 與 (Ii) 中所示：



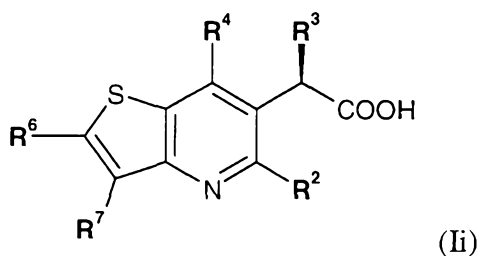
其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^6 及 R^7 均如本文定義。

核心 -H： 於一項具體實施例中，本發明化合物係以式 (Ih) 表示：



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^6 及 R^7 均如本文定義。

核心 -I： 在一項替代具體實施例中，本發明化合物係以式 (Ii) 表示：



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^6 及 R^7 均如本文定義。

如本文所提出核心之任何及各個別定義可與如本文所提出 c , X , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 及 R^7 之任何及各個別定義合併。

R^2 :

R^2 -A: 於一項具體實施例中, R^2 係選自:

a) 鹵基;

b) R^8 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-O-R^8$ 、 $-O-R^8$ 、 $-S-R^8$ 、 $SO-R^8$ 、 $-SO_2-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-C(=O)-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-C(=O)-O-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-SO-R^8$ 或 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-SO_2-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-O-R^8$ 或 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-S-R^8$;

其中 R^8 係於各情況中獨立選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 Het;

且

其中各芳基與 Het 係視情況被 1 至 3 個取代基取代, 取代基各獨立選自:

i) 鹵基、酮基、硫酮基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基 $-(C_{1-6})$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-6})$ 烷基、 $-O(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$ 烷基及 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$;

- ii) (C_{1-6}) 烷基，視情況被 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 鹵烷基或 $-O-(C_{1-6})$ 烷基取代；及
- iii) 芳基或 **Het**，其中各芳基與 **Het** 係視情況被鹵基或 (C_{1-6}) 烷基取代；及
- c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 或 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$

其中

R^9 係於各情況中獨立選自 H 、 (C_{1-6}) 烷基及 (C_{3-7}) 環烷基；且

R^{10} 係於各情況中獨立選自 R^8 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-R^8$ 、 $-SO_2-R^8$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 及 $-C(=O)N(R^9)R^8$ ；其中 R^8 與 R^9 係如上文定義。

R²-B：在一項替代具體實施例中， R^2 為 (C_{1-6}) 烷基或 $-O(C_{1-6})$ 烷基。

R²-C：於另一項具體實施例中， R^2 為 (C_{1-4}) 烷基。

R²-D：於另一項具體實施例中， R^2 係選自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{1-6}) 烷基 $-(C_{3-7})$ 環烷基、**Het**、芳基、 (C_{1-6}) 烷基 **-Het** 及 (C_{1-6}) 烷基-芳基。

R²-E：於另一項具體實施例中， R^2 係選自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{1-6}) 烷基 $-(C_{3-7})$ 環烷基、 $-S(C_{1-6})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$ 烷基、 $-N((C_{1-6})$ 烷基)₂、**Het**、芳基、 (C_{1-6}) 烷基 **-Het** 及 (C_{1-6}) 烷基-芳基。

R²-F：於另一項具體實施例中，**R²**為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂或-OCH₃。

R²-G：於另一項具體實施例中，**R²**為-CH₃或-CH₂CH₃。

R²-H：於另一項具體實施例中，**R²**為-CH₃。

如本文所提出**R²**之任何及各個別定義可與如本文所提出核心，**c**, **X**, **Y**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**及**R⁷**之任何及各個別定義合併。

R³：

R³-A：於一項具體實施例中，**R³**為(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-、**Het**-(C₁₋₆)烷基-或-**W-R³¹**，且鍵結**c**為單鍵；或

R³為(C₁₋₆)亞烷基，且鍵結**c**為雙鍵；

其中**W**為O或S，且**R³¹**為(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基、芳基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-或**Het**-(C₁₋₆)烷基-；

其中各(C₁₋₆)亞烷基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-、**Het**-(C₁₋₆)烷基-及-**W-R³¹**係視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自(C₁₋₆)烷基、鹵基、氰基、酮基及-O(C₁₋₆)烷基。

R³-B：於一項具體實施例中，**R³**為(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-或**Het**-(C₁₋₆)烷基-；其中各(C₁₋₆)烷

基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-及 Het-(C₁₋₆)烷基-係視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自(C₁₋₆)烷基、鹵基、氰基、酮基及-O(C₁₋₆)烷基；且

鍵結 **c** 為單鍵。

R³-C：於另一項具體實施例中，**R³**為(C₁₋₆)烷基或(C₂₋₆)烯基；且

鍵結 **c** 為單鍵。

R³-D：在一項替代具體實施例中，**R³**為-W-(C₁₋₆)烷基、-W-(C₁₋₆)鹵烷基、-W-(C₂₋₆)烯基、-W-(C₂₋₆)炔基、-W-(C₃₋₇)環烷基、-W-芳基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-W-、芳基-(C₁₋₆)烷基-W-或 Het-(C₁₋₆)烷基-W-；

其中 **W** 為 O 或 S；且

其中各-W-(C₁₋₆)烷基、-W-(C₂₋₆)烯基、-W-(C₂₋₆)炔基、-W-(C₃₋₇)環烷基、-W-芳基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-W-、芳基-(C₁₋₆)烷基-W-及 Het-(C₁₋₆)烷基-W-係視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自(C₁₋₆)烷基、鹵基、氰基、酮基及-O(C₁₋₆)烷基；且

鍵結 **c** 為單鍵。

R³-E：於另一項具體實施例中，**R³**為-O-(C₁₋₆)烷基、-O-(C₁₋₆)鹵烷基、-O-(C₂₋₆)烯基、-O-(C₂₋₆)炔基、-O-(C₃₋₇)環烷基、-O-芳基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-O-、芳基-(C₁₋₆)烷基-O-或 Het-(C₁₋₆)烷基-O-；

其中各 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-O-(C_{2-6})$ 烯基、 $-O-(C_{2-6})$ 炔基、 $-O-(C_{3-7})$ 環烷基、 $-O$ -芳基、 (C_{3-7}) 環烷基 $-(C_{1-6})$ 烷基 $-O$ -、芳基 $-(C_{1-6})$ 烷基 $-O$ - 及 **Het** $-(C_{1-6})$ 烷基 $-O$ - 係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自 (C_{1-6}) 烷基、鹵基、氰基、酮基及 $-O(C_{1-6})$ 烷基；且鍵結 **c** 為單鍵。

R³-F：於另一項具體實施例中，**R³** 為 $-O(C_{1-6})$ 烷基、 $-O-(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $-O-(C_{2-6})$ 烯基、 $-O(C_{2-6})$ 炔基、 $-O-(C_{3-7})$ 環烷基、 $-O$ -芳基、 (C_{3-7}) 環烷基 $-(C_{1-3})$ 烷基 $-O$ - 或 **Het** $-(C_{1-3})$ 烷基 $-O$ -；

其中 **Het** 為 5- 或 6- 員雜環，具有 1 至 3 個各獨立選自 N、O 及 S 之雜原子；且

其中各 $-O(C_{1-6})$ 烷基、 $-O-(C_{3-7})$ 環烷基及 **Het** $-(C_{1-3})$ 烷基 $-O$ - 係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自 (C_{1-3}) 烷基、氰基、酮基及 $-O(C_{1-6})$ 烷基；且鍵結 **c** 為單鍵。

R³-G：於另一項具體實施例中，**R³** 為 $-O(C_{1-6})$ 烷基、 $-O-(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $-O(C_{2-6})$ 烯基、 $-O(C_{2-6})$ 炔基或 $-O-(C_{3-7})$ 環烷基；

其中各 $-O(C_{1-6})$ 烷基與 $-O-(C_{3-7})$ 環烷基係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自 (C_{1-3}) 烷基、氰基、酮基及 $-O(C_{1-6})$ 烷基；且鍵結 **c** 為單鍵。

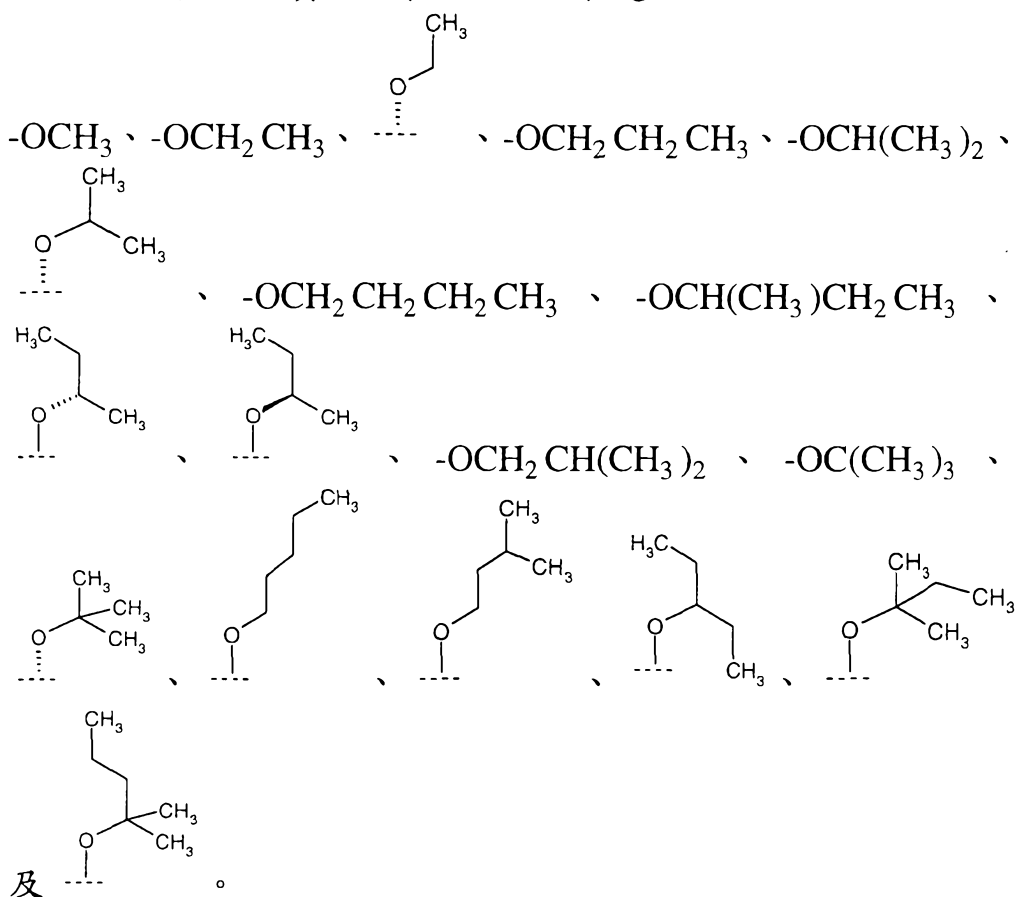
R³-H：於另一項具體實施例中，**R³** 為 $-O(C_{1-4})$ 烷基；其中

$-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基係視情況被1至2個取代基取代，取代基各獨立選自氰基、酮基及 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基；且

鍵結 **c** 為單鍵。

R³-I：於另一項具體實施例中，**R³**為 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ；且鍵結 **c** 為單鍵。

R³-J：於另一項具體實施例中，**R³**係選自：



如本文所提出 **c** 與 **R³** 之任何及各個別定義可與如本文所提出核心，**X**，**Y**，**R²**，**R⁴**，**R⁵**，**R⁶** 及 **R⁷** 之任何及各個別定義合併。

R⁴：

R⁴-A：於一項具體實施例中，**R⁴**為芳基或 **Het**，其中各芳基與 **Het** 係視情況被1至5個取代基取代，取代基各

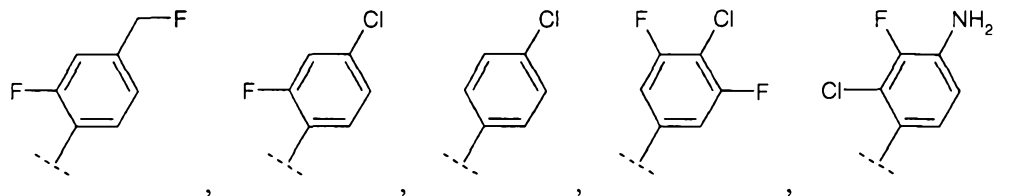
獨立選自鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基- (C_{1-6}) 烷基-、-OH、-O (C_{1-6}) 烷基、-SH、-S (C_{1-6}) 烷基、-NH₂、-NH (C_{1-6}) 烷基及-N $((C_{1-6})$ 烷基)₂；其中 (C_{1-6}) 烷基係視情況被羥基、-O (C_{1-6}) 烷基、氰基或酮基取代。

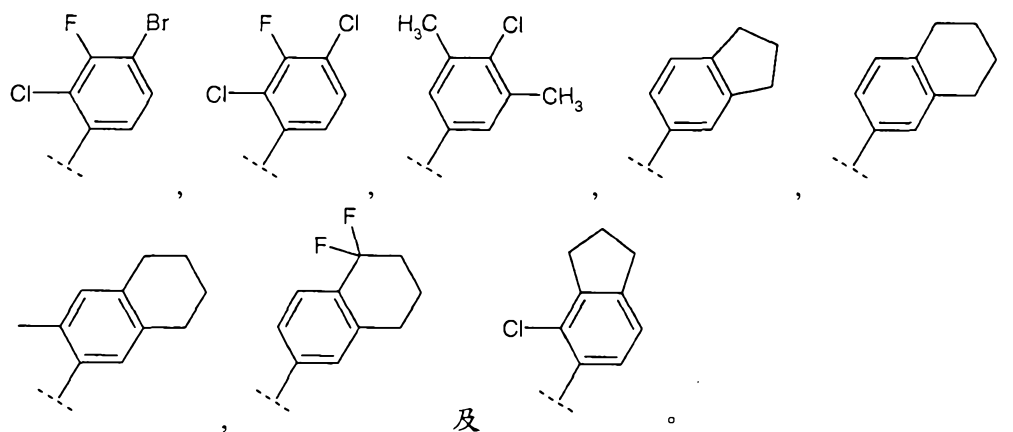
R⁴-B： 於一項具體實施例中，**R⁴**為芳基，視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基- (C_{1-6}) 烷基-、-OH、-O (C_{1-6}) 烷基、-SH、-S (C_{1-6}) 烷基、-NH₂、-NH (C_{1-6}) 烷基及-N $((C_{1-6})$ 烷基)₂；其中 (C_{1-6}) 烷基係視情況被羥基、-O (C_{1-6}) 烷基、氰基或酮基取代。

R⁴-C： 於另一項具體實施例中，**R⁴**為苯基，視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、-OH、-O (C_{1-4}) 烷基、-SH、-S (C_{1-4}) 烷基、-NH₂、-NH (C_{1-4}) 烷基及-N $((C_{1-4})$ 烷基)₂。

R⁴-D： 於另一項具體實施例中，**R⁴**為苯基，視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自F、Cl、Br、NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、CH₂F、CF₃及-CH₂CH₂F。

R⁴-E： 於另一項具體實施例中，**R⁴**係選自：



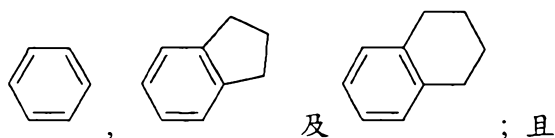


R⁴-F: 在一項替代具體實施例中，**R⁴**為**Het**，視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-SH、-S(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基及-N((C₁₋₆)烷基)₂；其中(C₁₋₆)烷基係視情況被羥基或-O(C₁₋₆)烷基取代。

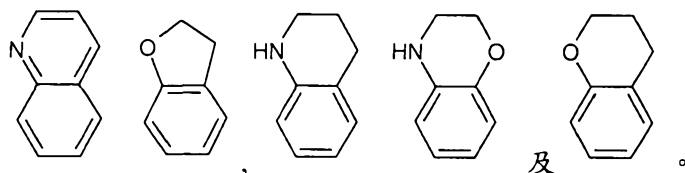
R⁴-G: 於另一項替代具體實施例中，**R⁴**為**Het**，視情況被1或2個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、(C₁₋₆)烷基及-O(C₁₋₆)烷基；

其中**Het**為5-或6-員雜環，具有1至3個各獨立選自N、O及S之雜原子；或**Het**為9-或10-員雜多環，具有1至3個各獨立選自N、O及S之雜原子。

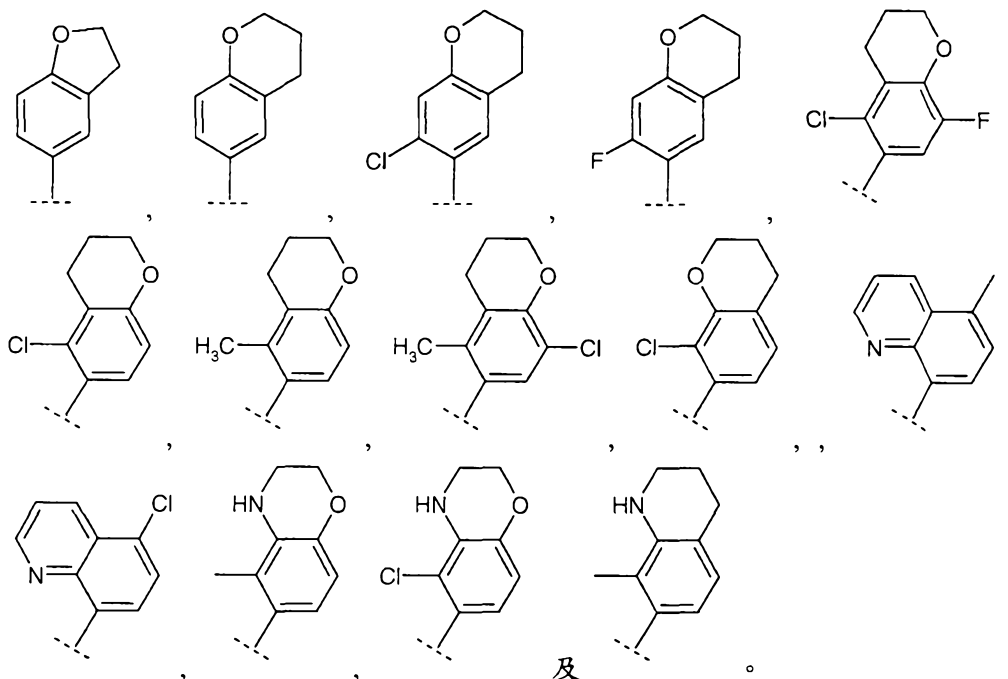
R⁴-H: 於另一項替代具體實施例中，**R⁴**為芳基或**Het**，視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、NH₂及-O(C₁₋₆)烷基；其中芳基係選自：



其中 **Het** 係選自：



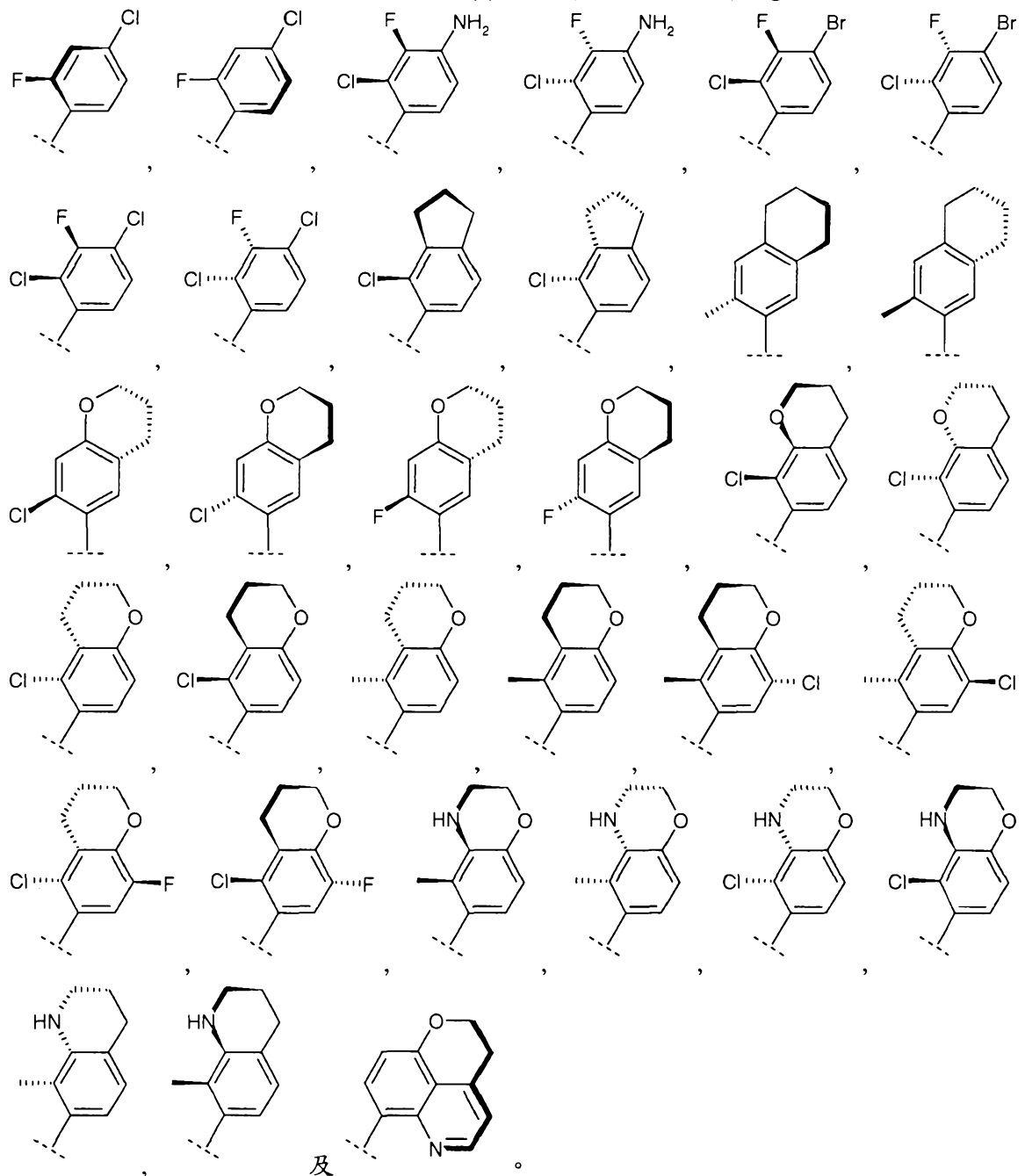
R⁴-I：於另一項替代具體實施例中，**R⁴**係選自：



熟諳此藝者將明瞭的是，當 **R⁴** 取代基關於連接 **R⁴** 至核心之鍵結旋轉軸並非經對稱地取代時，旋轉異構物或非向性異構物係為可能。本發明化合物，其中 **R⁴** 取代基關於連接 **R⁴** 至核心之鍵結旋轉軸並非經對稱地取代，且其中經結合至 -COOH 與 **R³** 取代基之碳原子為對掌性，如上文所述，係具有兩個對掌中心、一個對掌性碳原子及一個不對稱性之旋轉軸，且因此非向性異構物將以非對映異構物存在。但是，個別非對映異構非向性異構物可能或可能不可測得及/或可分離，依在合成期間，於平衡下存在之所形成各非向性異構物之相對量，及對於環繞 C-4 對掌性軸旋轉之立體阻礙程度而定，因此，於此等非向性異構物間之相互轉化下

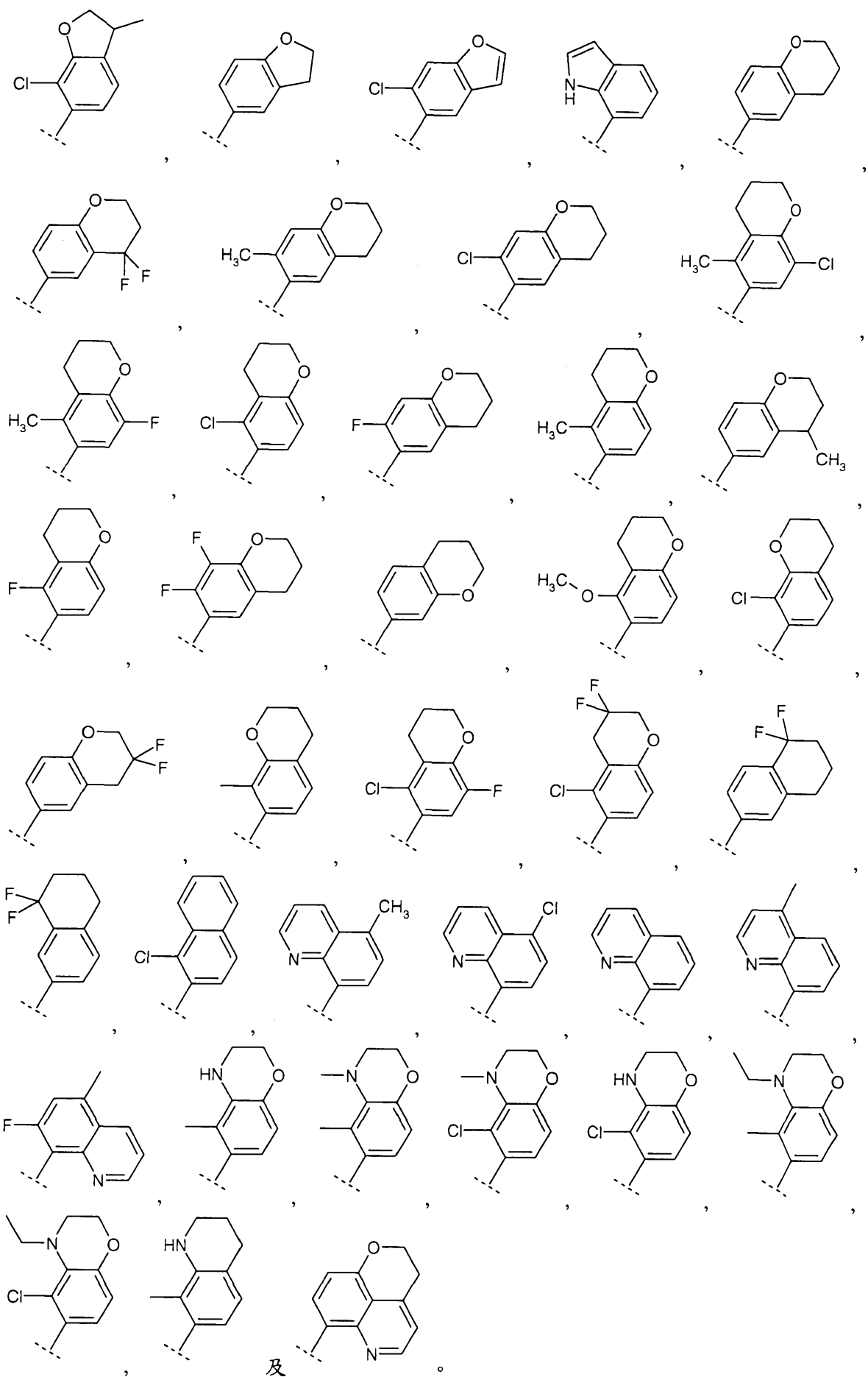
之速率係發生。一旦分離，個別非向性異構物即可為極安定，或快速地或緩慢地與彼此相互轉化，以形成非向性異構物之平衡混合物。

R⁴-J： 於另一項替代具體實施例中，**R⁴**係選自：



R⁴-K： 於另一項替代具體實施例中，**R⁴**係選自：





如本文所提出 R^4 之任何及各個別定義可與如本文所提出核心, c , X , Y , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 及 R^7 之任何及各個別定義合併。

R^5 :

R^5 -A: 於一項具體實施例中, R^5 係選自:

a) 鹵基;

b) R^8 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-O-R^8$ 、 $-O-R^8$ 、 $-S-R^8$ 、 $SO-R^8$ 、 $-SO_2-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-C(=O)-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-C(=O)-O-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-SO-R^8$ 或 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-SO_2-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-O-R^8$ 或 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-S-R^8$;

其中 R^8 係於各情況中獨立選自 H 、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 **Het**;

且

其中各芳基與 **Het** 係視情況被 1 至 3 個取代基取代, 取代基各獨立選自:

i) 鹵基、酮基、硫酮基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基 $-(C_{1-6})$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-6})$ 烷基、 $-O(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$ 烷基及 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$;

ii) (C_{1-6}) 烷基, 視情況被 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 鹵烷基或 $-O-(C_{1-6})$ 烷基取代; 及

iii) 芳基或 **Het**, 其中各芳基與 **Het** 係視情況被鹵基或 (C_{1-6}) 烷基取代; 及

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、
 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基
 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 或
 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$

其中

R^9 係於各情況中獨立選自H、 (C_{1-6}) 烷基及 (C_{3-7}) 環烷基；且

R^{10} 係於各情況中獨立選自 R^8 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基- R^8 、
 $-SO_2-R^8$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 及 $-C(=O)N(R^9)R^8$ ；其中 R^8
與 R^9 係如上文定義。

R^5-C ：於另一項具體實施例中， R^5 為 (C_{1-4}) 烷基。

R^5-D ：於另一項具體實施例中， R^5 為H或 (C_{1-4}) 烷基。

R^5-E ：於另一項具體實施例中， R^5 為H或 CH_3 。

R^5-F ：於另一項具體實施例中， R^5 為H、 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{1-6}) 鹵烷基。

如本文所提出 R^5 之任何及各個別定義可與如本文所提出核心，c, X, Y, R^2 , R^3 , R^4 及 R^6 之任何及各個別定義合併。

R^6 ：

R^6-A ：於一項具體實施例中， R^6 係選自：

a) 鹵基；

b) R^8 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-O-R^8$ 、 $-O-R^8$ 、 $-S-R^8$ 、 $SO-R^8$ 、 $-SO_2-R^8$ 、
 $-(C_{1-6})$ 次烷基- R^8 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基- $C(=O)-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基
 $-C(=O)-O-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基- $SO-R^8$ 或 $-(C_{1-6})$ 次烷基
 $-SO_2-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基- $O-R^8$ 或 $-(C_{1-6})$ 次烷基- $S-R^8$ ；

其中 R^8 係於各情況中獨立選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 Het；

且

其中各芳基與 Het 係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自：

- i) 鹵基、酮基、硫酮基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基- (C_{1-6}) 烷基-、-OH、-O (C_{1-6}) 烷基、-O (C_{1-6}) 鹵烷基、-SH、-S (C_{1-6}) 烷基、-SO (C_{1-6}) 烷基、-SO₂ (C_{1-6}) 烷基、-NH₂、-NH (C_{1-6}) 烷基及 -N $((C_{1-6})$ 烷基)₂；
- ii) (C_{1-6}) 烷基，視情況被 -OH、-O (C_{1-6}) 鹵烷基或 -O (C_{1-6}) 烷基取代；
- iii) 芳基或 Het，其中各芳基與 Het 係視情況被鹵基或 (C_{1-6}) 烷基取代；及
- c) -N(R^9) R^{10} 、-C(=O)-N(R^9) R^{10} 、-O-C(=O)-N(R^9) R^{10} 、-SO₂-N(R^9) R^{10} 、 (C_{1-6}) 次烷基-N(R^9) R^{10} 、 (C_{1-6}) 次烷基-C(=O)-N(R^9) R^{10} 、 (C_{1-6}) 次烷基-O-C(=O)-N(R^9) R^{10} 或 (C_{1-6}) 次烷基-SO₂-N(R^9) R^{10}

其中

R^9 係於各情況中獨立選自 H、 (C_{1-6}) 烷基及 (C_{3-7}) 環烷基；且

R^{10} 係於各情況中獨立選自 R^8 、 (C_{1-6}) 次烷基- R^8 、-SO₂- R^8 、-C(=O)- R^8 、-C(=O)OR⁸ 及 -C(=O)N(R^9) R^8 ；其中 R^8

與 R^9 係如上文定義。

R^6 -B: 於另一項具體實施例中， R^6 為 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基或 $-O(C_{1-6})$ 烷基。

R^6 -C: 於另一項具體實施例中， R^6 為 (C_{1-4}) 烷基。

R^6 -D: 於另一項具體實施例中， R^6 為 H 或 (C_{1-4}) 烷基。

R^6 -E: 於另一項具體實施例中， R^6 為 H 或 CH_3 。

R^6 -F: 於另一項具體實施例中， R^6 為 H、 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{1-6}) 鹵烷基。

如本文所提出 R^6 之任何及各個別定義可與如本文所提出核心，c, X, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 R^7 之任何及各個別定義合併。

R^7 :

R^7 -A: 於一項具體實施例中， R^7 係選自：

a) 鹵基；

b) R^8 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-O-R^8$ 、 $-O-R^8$ 、 $-S-R^8$ 、 $SO-R^8$ 、 $-SO_2-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-C(=O)-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-C(=O)-O-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-SO-R^8$ 或 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-SO_2-R^8$ 、 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-O-R^8$ 或 $-(C_{1-6})$ 次烷基 $-S-R^8$ ；

其中 R^8 係於各情況中獨立選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 Het；

且

其中各芳基與 Het 係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自：

i) 鹵基、酮基、硫酮基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、

(C₃₋₇)環烷基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、-OH、
-O(C₁₋₆)烷基、-O(C₁₋₆)鹵烷基、-SH、-S(C₁₋₆)烷基、
-SO(C₁₋₆)烷基、-SO₂(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷
基及-N((C₁₋₆)烷基)₂；

ii) (C₁₋₆)烷基，視情況被-OH、-O-(C₁₋₆)鹵烷基或
-O-(C₁₋₆)烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中各芳基與 **Het** 係視情況被鹵基或
(C₁₋₆)烷基取代；及

c) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-
N(R⁹)R¹⁰、-(C₁₋₆)次烷基-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁₋₆)次烷基-C(=O)-
N(R⁹)R¹⁰、-(C₁₋₆)次烷基-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰或-(C₁₋₆)次烷
基-SO₂-N(R⁹)R¹⁰

其中

R⁹係於各情況中獨立選自H、(C₁₋₆)烷基及(C₃₋₇)環烷
基；且

R¹⁰係於各情況中獨立選自R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-R⁸、
-SO₂-R⁸、-C(=O)-R⁸、-C(=O)OR⁸及-C(=O)N(R⁹)R⁸；其中R⁸
與R⁹係如上文定義。

R⁷-B： 於另一項具體實施例中，R⁷為H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)
環烷基或-O(C₁₋₆)烷基。

R⁷-C： 於另一項具體實施例中，R⁷為(C₁₋₄)烷基。

R⁷-D： 於另一項具體實施例中，R⁷為H或(C₁₋₄)烷基。

R⁷-E： 於另一項具體實施例中，R⁷為H或CH₃。

R⁷-F： 於另一項具體實施例中，R⁷為H、(C₁₋₆)烷基或(C₁₋₆)

鹵烷基。

如本文所提出 R^7 之任何及各個別定義可與如本文所提出核心, c, X, Y, R^2 , R^3 , R^4 及 R^6 之任何及各個別定義合併。

本發明較佳亞屬具體實施例之實例係於下表中提出，其中各具體實施例之各取代基係根據上文所提出之定義而被定義：

具體實施例	核心	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7
E-1	核心-A	R^2-B	R^3-C	R^4-B	-	R^6-D	R^7-B
E-2	核心-A	R^2-B	R^3-D	R^4-C	-	R^6-F	R^7-A
E-3	核心-A	R^2-E	R^3-B	R^4-E	-	R^6-C	R^7-C
E-4	核心-A	R^2-B	R^3-I	R^4-E	-	R^6-F	R^7-F
E-5	核心-A	R^2-C	R^3-D	R^4-G	-	R^6-B	R^7-B
E-6	核心-A	R^2-H	R^3-I	R^4-J	-	R^6-D	R^7-D
E-7	核心-A	R^2-H	R^3-I	R^4-J	-	R^6-E	R^7-E
E-8	核心-A	R^2-B	R^3-C	R^4-B	R^5-E	R^6-D	-
E-9	核心-A	R^2-B	R^3-D	R^4-C	R^5-B	R^6-F	-
E-10	核心-A	R^2-E	R^3-B	R^4-E	R^5-C	R^6-C	-
E-11	核心-A	R^2-B	R^3-I	R^4-E	R^5-C	R^6-F	-
E-12	核心-A	R^2-C	R^3-D	R^4-G	R^5-F	R^6-B	-
E-13	核心-A	R^2-H	R^3-I	R^4-K	R^5-D	R^6-D	-
E-14	核心-A	R^2-H	R^3-I	R^4-K	R^5-E	R^6-E	-
E-15	核心-A	R^2-H	R^3-I	R^4-J	R^5-D	R^6-D	-
E-16	核心-A	R^2-H	R^3-I	R^4-J	R^5-E	R^6-E	-
E-17	核心-B	R^2-D	R^3-G	R^4-A	-	R^6-B	R^7-F
E-18	核心-B	R^2-F	R^3-B	R^4-G	-	R^6-E	R^7-A
E-19	核心-B	R^2-C	R^3-E	R^4-D	-	R^6-C	R^7-C
E-20	核心-B	R^2-H	R^3-I	R^4-J	-	R^6-D	R^7-D
E-21	核心-B	R^2-H	R^3-I	R^4-J	-	R^6-E	R^7-E

具體實施例	核心	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7
E-22	核心-B	R^2-D	R^3-G	R^4-A	R^5-B	R^6-B	-
E-23	核心-B	R^2-F	R^3-B	R^4-G	R^5-A	R^6-E	-
E-24	核心-B	R^2-C	R^3-E	R^4-D	R^5-D	R^6-C	-
E-25	核心-B	R^2-H	R^3-I	R^4-J	R^5-D	R^6-D	-
E-26	核心-B	R^2-H	R^3-I	R^4-J	R^5-E	R^6-E	-
E-27	核心-B	R^2-H	R^3-I	R^4-K	R^5-D	R^6-D	-
E-28	核心-B	R^2-H	R^3-I	R^4-K	R^5-E	R^6-E	-
E-29	核心-C	R^2-A	R^3-H	R^4-C	-	R^6-E	R^7-E
E-30	核心-C	R^2-D	R^3-B	R^4-A	-	R^6-B	R^7-F
E-31	核心-C	R^2-A	R^3-H	R^4-C	R^5-A	R^6-E	-
E-32	核心-C	R^2-D	R^3-B	R^4-A	R^5-D	R^6-B	-
E-33	核心-D	R^2-G	R^3-I	R^4-E	R^5-D	R^6-D	-
E-34	核心-D	R^2-H	R^3-J	R^4-H	R^5-E	R^6-E	-
E-35	核心-D	R^2-G	R^3-I	R^4-I	R^5-D	R^6-E	-
E-36	核心-D	R^2-H	R^3-J	R^4-H	R^5-D	R^6-E	-
E-37	核心-D	R^2-C	R^3-I	R^4-A	R^5-B	R^6-E	-
E-38	核心-D	R^2-A	R^3-F	R^4-E	R^5-A	R^6-E	-
E-39	核心-D	R^2-G	R^3-H	R^4-H	R^5-F	R^6-D	-
E-40	核心-D	R^2-F	R^3-E	R^4-C	R^5-D	R^6-B	-
E-41	核心-D	R^2-H	R^3-J	R^4-B	R^5-A	R^6-D	-
E-42	核心-D	R^2-H	R^3-I	R^4-J	R^5-D	R^6-D	-
E-43	核心-D	R^2-H	R^3-I	R^4-J	R^5-E	R^6-E	-
E-44	核心-D	R^2-H	R^3-I	R^4-K	R^5-D	R^6-D	-
E-45	核心-D	R^2-H	R^3-I	R^4-K	R^5-E	R^6-E	-
E-46	核心-E	R^2-G	R^3-I	R^4-E	R^5-D	R^6-D	-
E-47	核心-E	R^2-H	R^3-J	R^4-H	R^5-E	R^6-E	-
E-48	核心-E	R^2-G	R^3-I	R^4-I	R^5-D	R^6-E	-
E-49	核心-E	R^2-H	R^3-J	R^4-I	R^5-E	R^6-D	-
E-50	核心-E	R^2-A	R^3-C	R^4-B	R^5-E	R^6-A	-

具體實施例	核心	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7
E-51	核心-E	R^2 -D	R^3 -F	R^4 -F	R^5 -C	R^6 -C	-
E-52	核心-E	R^2 -E	R^3 -J	R^4 -G	R^5 -E	R^6 -D	-
E-53	核心-E	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -D	R^5 -E	R^6 -C	-
E-54	核心-E	R^2 -E	R^3 -G	R^4 -C	R^5 -B	R^6 -F	-
E-55	核心-E	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -J	R^5 -D	R^6 -D	-
E-56	核心-E	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -J	R^5 -E	R^6 -E	-
E-57	核心-E	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -K	R^5 -D	R^6 -D	-
E-58	核心-E	R^2 -C	R^3 -I	R^4 -K	R^5 -D	R^6 -D	-
E-59	核心-F	R^2 -A	R^3 -H	R^4 -C	R^5 -A	R^6 -B	-
E-60	核心-F	R^2 -D	R^3 -B	R^4 -A	R^5 -D	R^6 -E	-
E-61	核心-G	R^2 -G	R^3 -I	R^4 -E	-	R^6 -D	R^7 -E
E-62	核心-G	R^2 -H	R^3 -J	R^4 -H	-	R^6 -E	R^7 -D
E-63	核心-G	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -I	-	R^6 -D	R^7 -D
E-64	核心-G	R^2 -G	R^3 -I	R^4 -E	-	R^6 -E	R^7 -D
E-65	核心-G	R^2 -B	R^3 -A	R^4 -C	-	R^6 -D	R^7 -D
E-66	核心-G	R^2 -G	R^3 -D	R^4 -G	-	R^6 -F	R^7 -E
E-67	核心-G	R^2 -D	R^3 -B	R^4 -F	-	R^6 -B	R^7 -A
E-68	核心-G	R^2 -B	R^3 -F	R^4 -A	-	R^6 -E	R^7 -E
E-69	核心-G	R^2 -H	R^3 -J	R^4 -D	-	R^6 -D	R^7 -F
E-70	核心-G	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -J	-	R^6 -D	R^7 -D
E-71	核心-G	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -J	-	R^6 -E	R^7 -E
E-72	核心-G	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -K	-	R^6 -D	R^7 -D
E-73	核心-G	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -K	-	R^6 -E	R^7 -E
E-74	核心-H	R^2 -G	R^3 -I	R^4 -E	-	R^6 -D	R^7 -E
E-75	核心-H	R^2 -H	R^3 -J	R^4 -H	-	R^6 -E	R^7 -D
E-76	核心-H	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -I	-	R^6 -D	R^7 -D
E-77	核心-H	R^2 -G	R^3 -I	R^4 -H	-	R^6 -D	R^7 -E
E-78	核心-H	R^2 -G	R^3 -J	R^4 -D	-	R^6 -F	R^7 -A
E-79	核心-H	R^2 -C	R^3 -H	R^4 -H	-	R^6 -A	R^7 -B

具體實施例	核心	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7
E-80	核心-H	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -E	-	R^6 -C	R^7 -C
E-81	核心-H	R^2 -G	R^3 -C	R^4 -B	-	R^6 -E	R^7 -F
E-82	核心-H	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -E	-	R^6 -E	R^7 -C
E-83	核心-H	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -J	-	R^6 -D	R^7 -D
E-84	核心-H	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -J	-	R^6 -E	R^7 -E
E-85	核心-H	R^2 -H	R^3 -I	R^4 -K	-	R^6 -D	R^7 -D
E-86	核心-H	R^2 -C	R^3 -I	R^4 -K	-	R^6 -D	R^7 -D
E-87	核心-I	R^2 -C	R^3 -E	R^4 -D	-	R^6 -C	R^7 -A
E-88	核心-I	R^2 -D	R^3 -G	R^4 -A	-	R^6 -B	R^7 -F

根據本發明之最佳化合物之實例係各為列示於下表1至4中之單一化合物。

一般而言，化學結構或化合物之所有互變異構與異構形式及其混合物，例如個別互變異構物、幾何異構物、立體異構物、非向性異構物、對掌異構物、非對映異構物、外消旋物、立體異構物之外消旋或非外消旋混合物、非對映異構物之混合物或任何前述形式之混合物，係為所意欲，除非在化合物名稱或結構中有明確指示特定立體化學或異構形式。

此項技藝中習知化合物之生物學與藥理學活性係對化合物之立體化學敏感。因此，例如，對掌異構物經常展示顯著不同之生物學活性，包括藥物動力學性質上之差異，包括新陳代謝作用、蛋白質結合等，與藥理學性質上之差異，包括所顯示活性之類型，活性、毒性之程度等。因此，熟諳此藝者將明瞭的是，一種對掌異構物可較具活性或可展示有利作用，當相對於另一種對掌異構物富含或當與另一

種對掌異構物分離時。此外，熟諳此藝者將知道如何自此揭示內容與此項技藝之知識，分離、濃縮或選擇性地製備本發明化合物之對掌異構物。

純立體異構物例如對掌異構物與非對映異構物或所要對掌異構物過量(ee)或對掌異構物純度之混合物，其製備係藉由熟諳此藝者已知之許多(a)對掌異構物之分離或解析，或(b)對掌選擇性合成方法中之一或多種或其組合達成。此等解析方法一般係倚賴對掌性辨識，且包括例如使用對掌固定相之層析、對掌選擇性主體-客體複合、使用對掌性輔助劑之解析或合成、對掌選擇性合成、酵素與非酵素動力學解析或自發性對掌選擇性結晶化作用。此種方法係一般性地揭示於對掌性分離技術：實用途徑(第2版), G. Subramanian (編著), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley 與 R.P.W. Scott, 對掌性層析, John Wiley & Sons, 1999; 及 Satinder Ahuja, 藉由層析之對掌性分離, Am. Chem. Soc., 2000 中，併於本文供參考。再者，關於對掌異構物過量或純度之定量，有相等習知方法，例如 GC、HPLC、CE 或 NMR，以及絕對組態與構形之指定，例如 CD、ORD、X-射線結晶學或 NMR。

醫藥組合物

本發明之化合物可以醫藥組合物投予需要治療 HIV 感染之哺乳動物，該組合物包含治療上有效量之根據本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯；及一或多種習用無毒性藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。該組合物之特定配方係藉由該化合物之溶解度與化學性質、所選擇之投藥途

徑及標準醫藥實務決定。根據本發明之醫藥組合物可以口服方式或系統地投藥。

當對掌性活性成份之一種對掌異構物相較於另一種具有不同生物學活性時，意欲涵蓋的是，根據本發明之醫藥組合物可包含活性成份之外消旋混合物、富含活性成份之一種對掌異構物之混合物或活性成份之純對掌異構物。富含活性成份之一種對掌異構物之混合物係預期包含大於50%至約100%之活性成份之一種對掌異構物，與約0%至低於50%之活性成份之另一種對掌異構物。較佳情況是，當此組合物包含富含活性成份之一種對掌異構物之混合物或活性成份之純對掌異構物時，此組合物包含大於50%至約100%或只有較具生理學上活性之對掌異構物及/或較低毒性對掌異構物。習知活性成份之一種對掌異構物對於一種治療適應徵可為較具生理學上活性，然而活性成份之另一種對掌異構物對於不同治療適應徵可為較具生理學上活性；因此，該醫藥組合物之較佳對掌異構物組成可針對組合物在治療不同治療適應徵上之用途有所不同。

對口服投藥而言，化合物或其藥學上可接受之鹽或酯可被調配成任何口服可接受之劑型，包括但不限於含水懸浮液與溶液、膠囊、粉末、糖漿、酏劑或片劑。對系統投藥而言，包括但不限於藉由皮下、皮內、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內及病灶內注射或灌注技術投藥，較佳係利用化合物或其藥學上可接受之鹽或酯在藥學上可接受之無菌水性媒劑中之溶液。

藥學上可接受之載劑、佐劑、稀釋劑、媒劑、賦形劑及添加劑，以及調配針對不同投藥模式之醫藥組合物之方法，係為熟諳此藝者所習知，且係被描述於醫藥教科書中，譬如 Remington：製藥科學與實務，第 21 版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005；與 L. V. Allen, N. G. Popovich 及 H. C. Ansel, 醫藥劑型與藥物傳輸系統，第 8 版，Lippincott Williams & Wilkins, 2004，併於本文供參考。

所投予之劑量係依已知因素而改變，包括但不限於所採用特定化合物之活性與藥效特性，及其模式、投藥時間及途徑；接受者之年齡、飲食、性別、體重及一般健康狀態；病徵之性質與程度；感染之嚴重性與期間；共同治療之種類；治療頻率；所要之效果；及治療醫師之判斷。一般而言，化合物係最期望在一般會提供抗病毒有效結果而不會造成任何傷害或有害副作用之劑量程度下被投予。

可預期活性成份之日服劑量為每千克體重約 0.001 至約 100 毫克，其中較佳劑量為約 0.01 至約 50 毫克/公斤。典型上，本發明之醫藥組合物係每天投予約 1 至約 5 次，或者，作成連續灌注劑。此種投藥可作為慢性或急性療法使用。可與載劑物質合併以產生單一劑型之活性成份量係依受治療之宿主及特定投藥模式而改變。典型製劑係含有約 5% 至約 95% 活性化合物(w/w)。此種製劑較佳係含有約 20% 至約 80% 活性化合物。

因此，根據一項具體實施例，根據本發明之醫藥組合物包含式 (I) 化合物或其藥學上可接受鹽或酯之外消旋混合

物。

替代具體實施例係提供一種醫藥組合物，其包含富含式(I)化合物或其藥學上可接受鹽或酯之一種對掌異構物之混合物。

進一步具體實施例係提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其藥學上可接受鹽或酯之純對掌異構物。

組合療法

組合療法係意欲被涵蓋在內，其中根據本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯係與至少一種其他抗病毒劑共同投藥。其他藥劑可與本發明化合物合併，以產生單一劑型。或者，此等其他藥劑可個別地、共同地或相繼地投藥，作為多重劑型之一部份。

當本發明之醫藥組合物包含根據本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯與一或多種其他抗病毒劑之組合時，該化合物與該其他藥劑兩者應於單一治療服用法中正常投予劑量之約10至100%之間，且更佳為約10與80%間之劑量程度下存在。在本發明化合物與一或多種其他抗病毒劑間之增效交互作用之情況中，可降低任何或所有活性劑在組合中之劑量，相較於單一治療服用法中正常投予之劑量。

意欲用於此種組合療法中之抗病毒劑係包括在哺乳動物中有效抑制病毒之形成及/或複製之藥劑(化合物或生物製劑)，包括但不限於會干擾無論是對於病毒在哺乳動物中之形成及/或複製所必須之宿主或病毒機制之藥劑。此種藥劑可選自：

- NRTI (核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑)，包括但不限於寄多五定 (zidovudine)(AZT)、二丹諾辛 (didanosine)(ddI)、佳西塔賓 (zalcitabine)(ddC)、史塔五定 (stavudine)(d4T)、拉米五定 (lamivudine)(3TC)、約三西塔賓 (emtricitabine)、阿巴卡伐 (abacavir) 琥珀酸鹽、耶武西塔賓 (elvucitabine)、阿迪伐地普西 (adefovir dipivoxil)、洛布卡伐 (lobucavir)(BMS-180194)、洛迪諾辛 (lodenosine)(FddA)，及天諾弗伐 (tenofovir)，包括天諾弗伐迪索普西爾 (tenofovir disoproxil) 與天諾弗伐迪索普西爾 (tenofovir disoproxil) 反丁烯二酸鹽，COMBIVIRTM (含有 3TC 與 AZT)、TRIZIVIRTM (含有阿巴卡伐 (abacavir)、3TC 及 AZT)、TRUVADATM (含有天諾弗伐 (tenofovir) 與約三西塔賓 (emtricitabine))、EPZICOMTM (含有阿巴卡伐 (abacavir) 與 3TC)；
- NNRTI (非核苷反轉錄酶抑制劑)，包括但不限於聶伯拉平 (nevirapine)、迪拉維定 (delaviradine)、依發伯恩姿 (efavirenz)、也卓維林 (etravirine) 及利比維林 (rilpivirine)；
- 蛋白酶抑制劑，包括但不限於利托那伯 (ritonavir)、提普蘭那伯 (tipranavir)、沙昆那伯 (saquinavir)、尼爾非那伯 (nelfinavir)、因地那伯 (indinavir)、安普瑞那伯 (amprenavir)、弗山普那伯 (fosamprenavir)、阿塔那伯 (atazanavir)、洛平那伯 (lopinavir)、達魯那伯 (darunavir)(TMC-114)、拉西那伯 (lasinavir) 及布瑞卡那伯 (brecanavir)(VX-385)；
- 進入抑制劑，包括但不限於
 - CCR5 拮抗劑 (包括但不限於瑪拉維洛 (maraviroc)、維利維洛 (vicriviroc)、INCB9471 及 TAK-652)，

- CXCR4 拮抗劑(包括但不限於 AMD-11070) ,
- 融合抑制劑(包括但不限於恩弗維太(enfuvirtide)(T-20)、TR1-1144 及 TR1-999) , 及
- 其他(包括但不限於 BMS-488043) ;
- 整合酶抑制劑(包括但不限於瑞提拉伯(raltegravir)(MK-0518)、BMS-707035 及也維提拉伯(elvitegravir)(GS 9137)) ;
- TAT 抑制劑 ;
- 成熟抑制劑(包括但不限於貝利維特(berivimat)(PA-457)) ;
- 免疫調制劑(包括但不限於左旋四咪唑) ; 及
- 其他抗病毒劑 , 包括羥基脲、三唑核苷、IL-2、IL-12 及片沙弗昔(pensafuside)。

再者，根據本發明之化合物可與至少一種其他根據本發明之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，根據一項具體實施例，本發明之醫藥組合物另外包含一或多種抗病毒劑。

進一步具體實施例係提供本發明之醫藥組合物，其中一或多種抗病毒劑係包括至少一種 NNRTI。

根據本發明醫藥組合物之另一項具體實施例，一或多種抗病毒劑係包括至少一種 NRTI。

根據本發明醫藥組合物之又再另一項具體實施例，一或多種抗病毒劑係包括至少一種蛋白酶抑制劑。

根據本發明醫藥組合物之又另一項具體實施例，一或多種抗病毒劑係包括至少一種進入抑制劑。

根據本發明醫藥組合物之一項進一步具體實施例，一種或多種抗病毒劑係包括至少一種整合酶抑制劑。

根據本發明之化合物亦可作為實驗室試劑或研究試劑使用。例如，本發明化合物可作為正對照組使用，以確認檢測，包括但不限於替代細胞為基礎之檢測，與活體外或活體內病毒複製檢測。

又再者，根據本發明之化合物可用以治療或預防物料之病毒污染，因此降低實驗室或醫療人員或與此種材料(例如血液、組織、手術儀器與衣物、實驗室儀器與衣物及血液收集裝置與材料)接觸之病患之病毒感染危險。

包含可測得標識物之衍生物

本發明之另一方面係提供式(I)化合物之衍生物，此衍生物包含可測得之標識物。此種標識物允許無論是直接或間接辨識衍生物，以致其可被檢出、度量或定量。可測得標識物可本身為可測得、可度量或可定量，或其可與本身包含一或多種可測得標識物之一或多種其他部份物質交互作用，以致其間之交互作用允許衍生物被檢出、度量或定量。

此種衍生物可作為探測物使用，以研究HIV複製，包括但不限於研究涉及HIV複製之病毒與宿主蛋白質之作用機制，研究在不同條件下藉由此種病毒與宿主蛋白質進行之構形變化，及研究與個體之交互作用，該個體會結合至此等病毒與宿主蛋白質或者與其交互作用。根據本發明此方面之衍生物可用於檢測中，以確認會與病毒及宿主蛋白質交互作用之化合物，該檢測包括但不限於置換檢測，其係

度量衍生物係自與病毒及宿主蛋白質交互作用而被置換之程度。根據本發明此方面之衍生物之較佳用途係在檢測中，以確認HIV整合酶抑制劑。此種衍生物亦可用以形成與病毒及宿主蛋白質之共價或非共價交互作用，或確認與本發明化合物交互作用之病毒與宿主蛋白質之殘基。

意欲與本發明化合物之衍生物一起使用之可測得標識物，包括但不限於螢光標識物、化學發光標識物、發色團、抗體、酵素標記物、放射性同位素、親和標記及光反應性基團。

螢光標識物為一種會發螢光之標識物，其係在吸收不同波長之光線時發射一種波長之光線。螢光標識物包括但不限於螢光素；德克薩斯紅(Texas Red)；胺基甲基香豆素；羅達胺染料，包括但不限於四甲基羅達胺(TAMRA)；Alexa染料，包括但不限於Alexa Fluor[®]555；花青染料，包括但不限於Cy3；鎔或鐳系元素為基礎之螢光分子等。

化學發光標識物為一種可進行會產生光線之化學反應之標識物。化學發光標識物包括但不限於魯米諾(luminol)、胺基苯二醌、蟲螢光素、光澤精等。

發色團為一種會選擇性地吸收可見光之某些波長，同時傳送或反射其他波長，於是造成含有發色團以顯現顏色之化合物之標識物。發色團包括但不限於天然與合成染料。

抗體為一種藉由回應專一抗原之哺乳動物免疫系統所產生之蛋白質，其會專一性地結合至該抗原。意欲作為根據本發明之可測得標識物使用之抗體，包括但不限於針對下

列之抗體：多組胺酸標記、谷胱甘肽-S-轉移酶(GST)、血球凝集素(HA)、FLAG[®]抗原決定部位標記、Myc標記、麥芽糖結合蛋白質(MBP)、綠色螢光蛋白質(GFP)等。

酵素標記物為一種酵素，其存在可利用對該酵素之催化活性為專一之檢測而被檢出。意欲作為根據本發明之可測得標識物使用之酵素標記物，包括但不限於蟲螢光素酶、辣根過氧化酶(HRP)、 β -半乳糖苷酶等。

放射性同位素為會在放射衰變時產生放射之原子之同位素。放射性同位素包括但不限於¹⁴C、³H、³¹P、¹²¹I、¹²⁵I等。

親和標記為一種對於另一個部份基團，本文稱為結合配對物，具有強親和力之標識物。此種親和標記可用以形成與結合配對物之複合物，以致此複合物可選擇性地自混合物檢出或分離。親和標記包括但不限於生物素或其衍生物、組胺酸多肽、多精胺酸、溶膠澱粉糖部份基團或可藉專一抗體辨識之經定義抗原決定部位；適當抗原決定部位包括但不限於谷胱甘肽-S-轉移酶(GST)、血球凝集素(HA)、FLAG[®]抗原決定部位標記、Myc標記、麥芽糖結合蛋白質(MBP)、綠色螢光蛋白質(GFP)等。

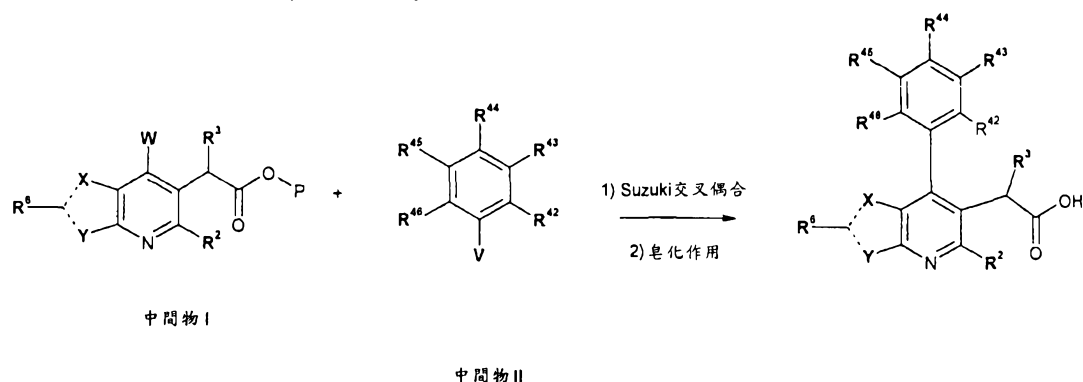
再者，作為探測物使用之本發明化合物可以光反應性基團標識，該基團係在藉由光活化時自惰性基團轉變成反應性物種，譬如自由基。此種基團可用以活化衍生物，以致其可與病毒或宿主蛋白質之一或多種殘基形成共價鍵。光反應性基團包括但不限於光親和力標識物，譬如二苯甲酮

與疊氮化物基團。

操作法與合成

根據本發明式(I)化合物之合成可合宜地按照下文圖式中所概述之一般程序達成，其中c, X, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶及R⁷均如本文定義。進一步指示係藉由下文所提出之特殊實例提供給熟諳此藝者。

圖式1：抑制劑之組裝

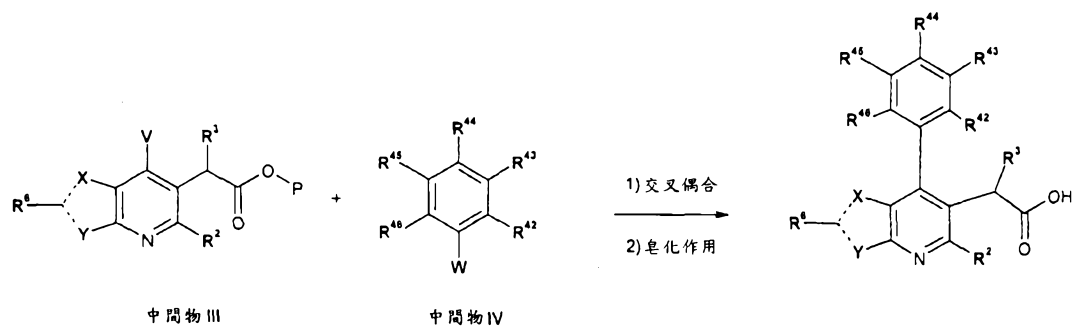


其中R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵及R⁴⁶可無論是苯基部份基團上之取代基，或(R⁴²與R⁴³)、(R⁴³與R⁴⁴)、(R⁴⁴與R⁴⁵)或(R⁴⁵與R⁴⁶)可經連結以形成碳環或雜環，W為碘基、溴基、氯基或OTf，V為B(OH)₂或二羥基硼烷酯類，譬如B(OCH₃)₂與B(OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O)，碘基，SnR₃，其中R為(C₁₋₆)烷基，ZnX，其中X為鹵基，且P為保護基，譬如關於羧酸類之常用保護基，包括但不限於甲基或乙基酯。

在中間物(I) (意即喹啉骨架)與中間物II (意即R⁴取代基)間之數種偶合方法可藉由熟諳此藝者涵蓋在內。例如，但不限於在中間物II之二羥基硼烷或二羥基硼烷酯衍生物與中間物I之鹵基或三氟甲烷磺酸鹽衍生物間之Suzuki交叉偶合，在中間物I與II之碘基衍生物間之銅催化Ullmann交叉偶

合，在中間物 II 之芳基鋅試劑與中間物 I 之碘基或三氟甲烷磺酸鹽衍生物間之 Negishi 交叉偶合，及在中間物 II 之芳基錫試劑與中間物 I 之溴基或碘基衍生物間之 Stille 偶合，如上文所示，可於皂化作用後導致本發明式 (I) 化合物。

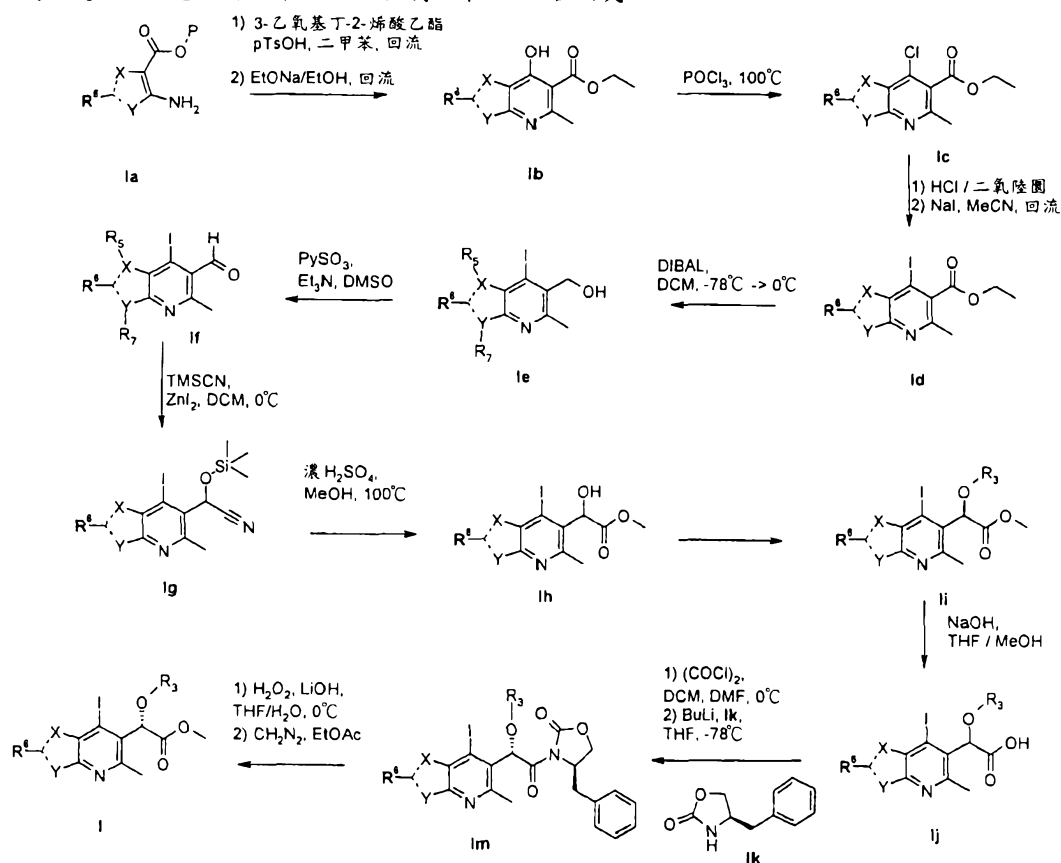
或者，相同交叉偶合方法可經由交換如下文所示之偶合配對物而使用。例如，在噻吩并吡啶中間物 III 之二羥基硼烷或二羥基硼烷酯衍生物、芳基鋅試劑或芳基錫試劑與中間物 IV 之所需要碘基、溴基、氯基或三氟甲烷磺酸鹽衍生物間之 Suzuki、Negishi 及 Stille 類型交叉偶合，亦可於皂化作用後導致式 (I) 化合物。



其中 R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} 與 R^{46} 及 P 均如上文定義，且 W 為碘基、溴基、氯基或 OTf， V 為 $B(OH)_2$ 或二羥基硼烷酯類，譬如 $B(OCH_3)_2$ 與 $B(OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O)_2$ ， SnR_3 ，其中 R 為 (C_{1-6}) 烷基，及 ZnX ，其中 X 為鹵基。

再者，對產物之下游改質物可意欲涵蓋在內，譬如苯胺型胺經由 Sandmeyer 反應或烷基化作用轉化成氯基或溴基取代基，或經由還原作用之脫鹵素作用。

圖式2：噻吩并吡啶骨架之合成

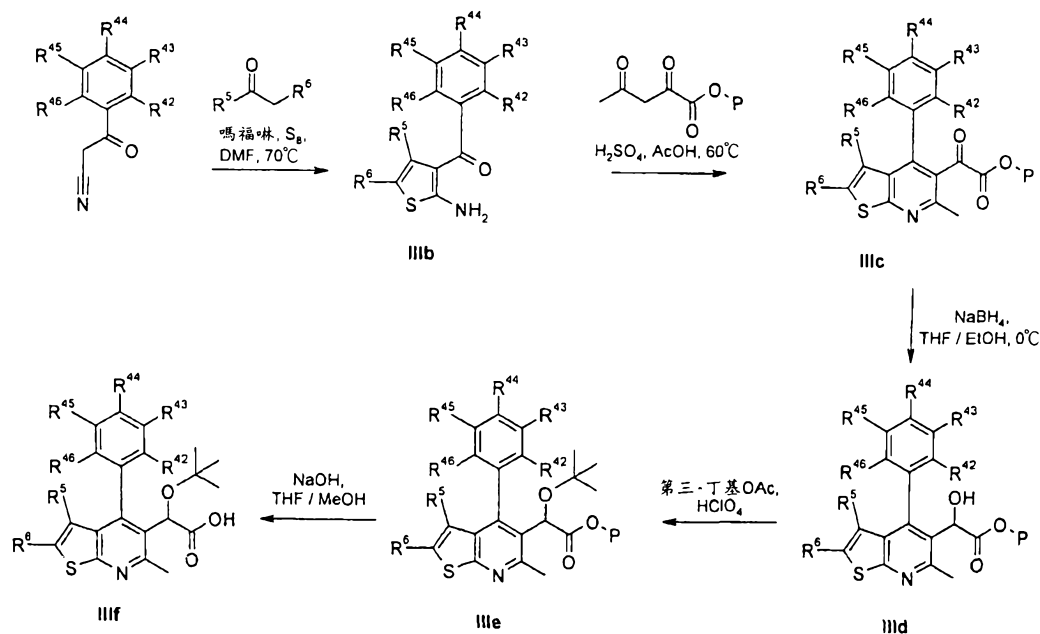


在達成通式I化合物之一種替代途徑中，以化合物 **Ia** 為例之噻吩，其係被胺基與經保護羧酸酯 1,2-二取代，係與 3-乙氧基丁-2-烯酸乙酯縮合，獲得亞胺，然後，其係進行環之環化作用，而得噻吩并吡啶 **Ib**。熟諳此藝者顯而易見的是，極大數目之可能反應條件可用以達成此縮合-環化程序。接著，酚部份基團係經由以 POCl₃ 處理而被交換成氯基，且隨後在酸性條件下，於 NaI 存在下，使氯基交換成碘基，而得芳基碘化物 **Id**。熟諳此藝者明瞭的是，酚官能基可被轉變成許多不同官能基，包括但不限於 Cl、Br、I 及 OTf，以允許獲取中間物 **II**。然後，使 **Id** 之酯基還原成其相應之苄醇 **Ie**，較佳但不限於經由以 DIBAL 之處理。熟諳此藝者將明瞭的是，此例行轉變可在大數目之反應條件下進行。醇 **Ie** 之

氧化成醛 **If**，接著添加 TMSCN，係提供氰醇衍生物 **Ig**。顯而易見的是，**Ie** 之氧化成 **If**，與醛之轉變成 **Ig** 兩者，可藉由許多不同、良好地在前之合成步驟達成。於較佳具體實施例中，經由以 SO_3 -吡啶複合物，於 DMSO 存在下處理之氧化作用，接著為 TMSCN 之碘化鋅所媒介之加成，係自 **Ie** 提供 **Ig**。**Ig** 之酸催化甲醇分解係提供酯 **Ih**。接著，使二級醇以 R^3 基團衍化，而得化合物 **Ii**。熟諳此藝者將明瞭的是，這可以極大數目之方式達成，包括用以建構醚鍵結者，譬如但不限於 SN_1 或 SN_2 反應，或酸催化加成至烯烴。甲酯之皂化作用係獲得酸 **Ij**，然後，使其以對掌純對掌性輔助劑譬如 **Ik** 衍化，而得非對映異構物之混合物，其可被分離，以提供 **Im**。熟諳此藝者將明瞭的是，許多不同對掌性輔助劑係可用於外消旋酸 **Ij** 之轉化成非對映異構物之混合物，且顯而易見的是，其係為關於立體異構物之化學解析之良好地在前之方法。於較佳具體實施例中，酸 **Ij** 係藉由轉化成其相應之氯化醯而被活化，其係接著當場被轉化成醯亞胺 **Im**。亦顯而易見的是，此特定轉變可藉由多種已知方法達成，包括但不限於相同方法之相繼變型，及酸 **Ij** 藉由熟諳此藝者已知之其他方式之活化作用。醯亞胺 **Im**，一旦自其非對映異構物分離，即接著被水解，且所形成之羧酸酯係被轉化成酯 **I**，於較佳具體實施例中藉由標準兩步驟方法。

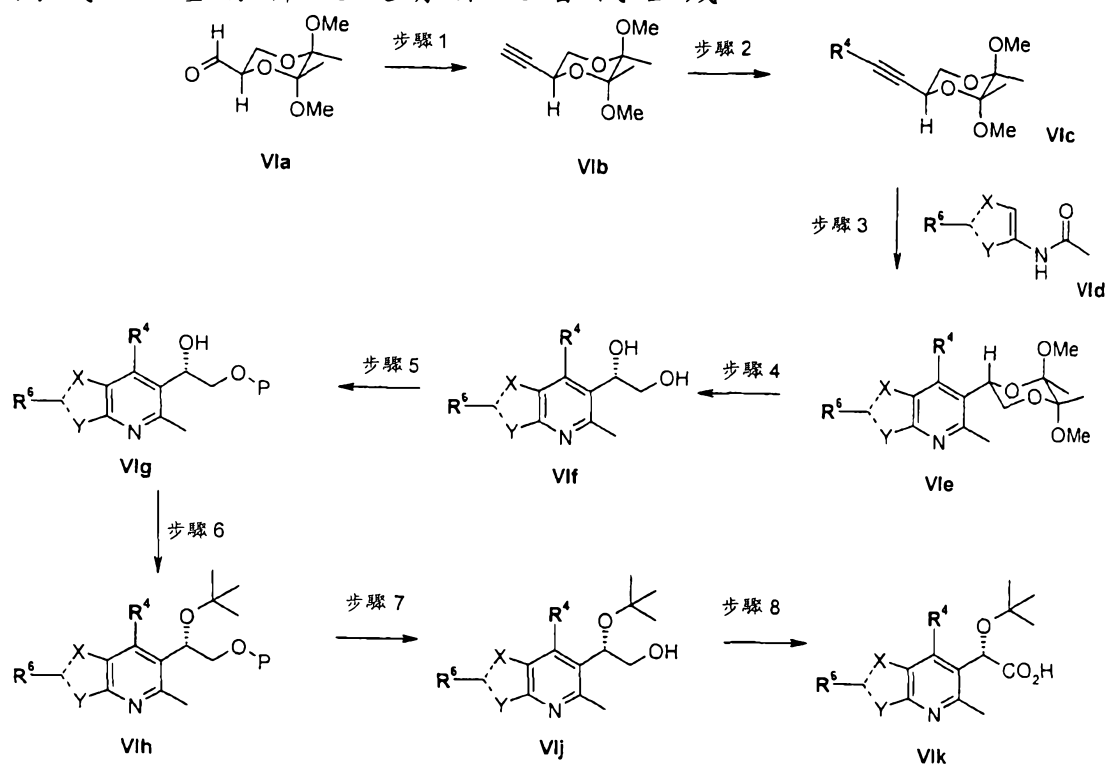
或者，此處理方式之修正亦可用以製備如圖式 3 中所概述之噻吩并吡啶骨架。

圖式3：噻吩并吡啶骨架之替代合成



於此方法中，可使經適當取代之苯甲醯乙腈，於硫存在下，藉由文獻上已知之標準方法，與適當酮或醛縮合。中間物 **IIIb** 與適當 α,γ -二酮基酯試劑，藉由熟諳此藝者所已知或如下文實例中所提出之程序之縮合，係提供式 **IIIc** 中間物，其中 P 為酯保護基，譬如甲基或乙基。中間物 **IIIc** 藉由熟諳此藝者所已知或如下文實例中所提出程序之還原作用，係提供式 **IIId** 中間物。正如熟諳此藝者所習知，此種還原作用可以對掌選擇性方式，使用文獻上已知之程序達成。然後，使用醋酸第三-丁酯，使二級醇衍化成第三-丁基醚。熟諳此藝者將明瞭的是，這可以一種以上之方式達成，包括 SN_1 反應或酸催化加成至異丁烯。中間物 **IIIe** 之酯保護基藉由熟諳此藝者所已知或如下文實例中所提出程序之水解作用，係提供式 **IIIf** 化合物。再者，噻吩并吡啶骨架可以對掌選擇性方式獲取，如圖式2中所概述。

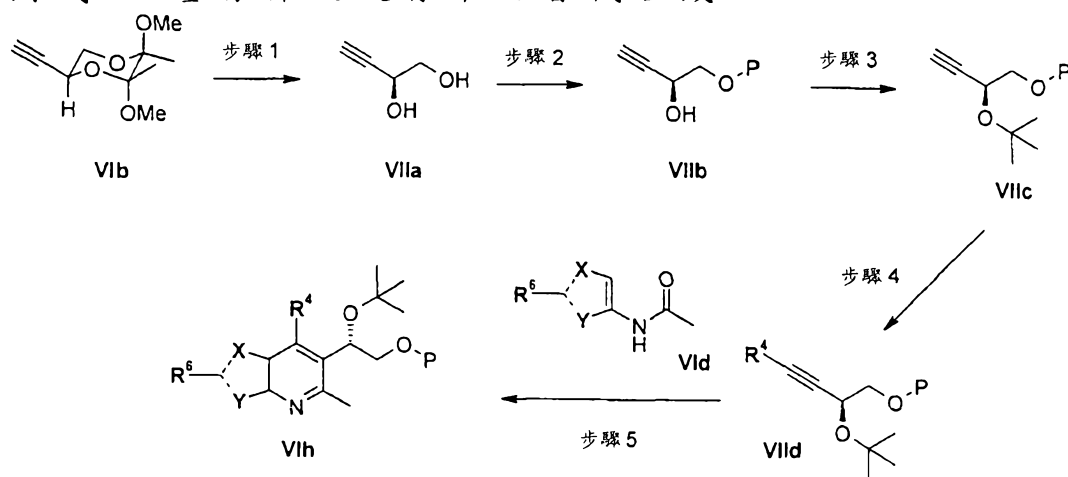
圖式4：噻吩并吡啶骨架之替代合成



在達成通式I化合物之替代途徑中，已知醛**VIa**係被轉變成末端炔烴**VIb**。熟諳此藝者將明瞭有許多關於達成此轉變之方法，譬如但不限於Bestmann-Ohira反應或Corey-Fuchs反應。然後，使**R⁴**基團連接至炔烴，使用熟諳此藝者所習知之條件，較佳地經由炔烴與**R⁴**基團之芳基碘化物衍生物間之Sonogashira偶合，獲得內部炔烴**VIc**。其他方法可包括Castro-Stevens反應，或炔烴**VIb**與**R⁴**片段之二羥基硼烷或酯衍生物之銀媒介、鈀催化之偶合，如由Zou與同事所報告(*Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8709-8711)。內部炔烴**VIc**係接著進行與醯胺**VIId**之環縮合作用，而得噻吩并吡啶**VIe**。熟諳此藝者將明瞭這可涉及醯胺**VIId**之活化作用，以幫助整體縮合。其係較佳地藉由三氟甲烷磺酐，及於2-氯吡啶存在下之作用而達成，如由Movassaghi (*J. Am. Chem. Soc.*, **129** (33), 10096-

10097) 所述，但亦可以其他方式達成。醯胺類 **VId** 典型上為市購可得，惟熟諳此藝者係明瞭其亦容易地得自市購可得之苯胺或硝基芳環先質。然後，使環狀二縮酮在酸性條件下水解，而得二醇 **VIa**。接著，保護末端醇，獲得 **VIb**，其中 P 可為多種不同保護基，包括但不限於三甲基乙醯基。然後，使二級醇以第三-丁基衍化，而得化合物 **VIh**。熟諳此藝者係明瞭這可以一種以上之方式達成，包括 SN_1 反應或酸催化加成至異丁烯。接著，移除保護基，獲得一級醇 **VIj**，其依次被氧化成羧酸 **VIk**。顯而易見的是，**VIj** 之氧化成 **VIk** 可在一或兩個合成步驟中達成。於較佳方法中，係採用 Dess-Martin 氧化成中間物醛，接著為 Lindgren 氧化作用。

圖式 5：噻吩并吡啶骨架之替代合成



於達成通式 **I** 化合物之又再另一個途徑中，中間物 **VIh** 之合成亦可按照一種途徑達成，其係以末端炔烴 **VIb** 之環狀二縮酮之酸催化水解作用開始，獲得二醇 **VIIa**。然後，保護末端醇，而得 **VIib**，其中 P 可為多種不同保護基，包括但不限於三甲基乙醯基。接著，使二級醇以第三-丁基衍化，獲得化合物 **VIic**。熟諳此藝者係明瞭這可以一種以上之方式

達成，包括 SN_1 反應或酸催化加成至異丁烯。然後，使 R^4 基團連接至炔烴，使用熟諳此藝者所習知之條件，較佳地經由炔烴與 R^4 基團之芳基碘化物衍生物間之 Sonogashira 偶合，而得內部炔烴 **VIIId**。內部炔烴 **VIIId** 係接著進行與醯胺 **VId** 之環縮合作用，獲得喹啉 **VIh**，較佳地藉由三氟甲烷磺酐，及於 2-氯吡啶存在下之作用達成，如關於圖式 4 之步驟 3 所述。自中間物 **VIh**，本發明通式 (I) 化合物之合成係接著按照圖式 4 之步驟 7 與 8 達成。

【實施方式】

實例

本發明之其他特徵將自下述非限制性實例而變得明瞭，其係以實例方式說明本發明之原理。熟練技術人員所明瞭的是，下文所舉例之程序可與適當修正一起使用，以製備如本文中所述之其他本發明化合物。

正如熟諳此藝者所習知，反應於必要時係在惰性大氣(包括但不限於氮或氬)中進行，以保護反應成份免於空氣或水份。溫度係以攝氏度數($^{\circ}C$)表示。溶液百分比與比例係表示體積對體積關係，除非另有述及。急驟式層析係根據 W.C. Still 等人, J. Org. Chem., (1978), 43, 2923 之程序，於矽膠(SiO_2)上進行。質譜分析係使用電噴霧質量光譜法記錄。許多中間物與最後產物係使用購自 Teledyne Isco 公司之 CombiFlash[®] 相關物件裝置，採用預填充之矽膠藥筒，及 EtOAc 與己烷作為溶劑而被純化。此等藥筒係無論是可自矽環公司(SiliaFlash，40-63 微米矽膠)或自 Teledyne Isco (RediSep，40-63 微米矽膠)取

得。預備 HPLC 係在標準條件下進行，使用 SunFire™ 預備 C18 OBD 5 μ M 逆相管柱，19 x 50 毫米，及採用 0.1% TFA/ 乙腈與 0.1% TFA/ 水作為溶劑之線性梯度。當合適時，化合物係被單離成 TFA 鹽。分析 HPLC 係在標準條件下，使用 Combiscreen ODS-AQ C18 逆相管柱，YMC, 50 x 4.6 毫米內徑，5 μ M, 120Å，在 220 nm 下進行，以如下表中所述之線性梯度液(溶劑 A 為在 H₂O 中之 0.06% TFA；溶劑 B 為在 CH₃CN 中之 0.06% TFA) 溶離：

時間(分鐘)	流量 (毫升/分鐘)	溶劑 A (%)	溶劑 B (%)
0	3.0	95	5
0.5	3.0	95	5
6.0	3.0	50	50
10.5	3.5	0	100

於本文中使用的縮寫或符號係包括：

Ac：乙醯基；

AcOH：醋酸；

Ac₂O：醋酸酐；

BOC 或 Boc：第三-丁氧羰基；

Bu：丁基；

CD：圓二色性；

DABCO：1,4-二氮雙環并[2.2.2]辛烷

DBU：1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯；

DCE：二氯乙烷；

DCM：二氯甲烷；

DEAD：偶氮二羧酸二乙酯；

DIAD：偶氮二羧酸二異丙酯；
DIBAL：氫化二異丁基鋁；
DMAP：N,N-二甲基-4-胺基吡啶；
DME：1,2-二甲氧基乙烷；
DMF：N,N-二甲基甲醯胺；
DMSO：二甲亞砜；
Dppf：1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵；
EC₅₀：50%有效濃度；
Eq：當量；
Et：乙基；
Et₃N：三乙胺；
Et₂O：乙醚；
EtOAc：醋酸乙酯；
EtOH：乙醇；
HPLC：高性能液相層析法；
IC₅₀：50%抑制濃度；
ⁱPr 或 i-Pr：1-甲基乙基(異丙基)；
LiHMDS：六甲基二矽氮化鋰；
Me：甲基；
MeCN：乙腈；
MeOH：甲醇；
MOI：感染多重度；
MS：質量光譜法(ES：電噴霧)；
n-BuONa：正-丁氧基鈉

n-BuOH：正-丁醇；

n-BuLi：正-丁基鋰；

NMR：核磁共振光譜學；

ORD：光學旋轉分散；

Ph：苯基；

PhMe：甲苯；

PG：保護基；

Pr：丙基；

RPMI：Roswell Park Memorial 學會(細胞培養基)；

RT：室溫(大約 18°C 至 25°C)；

SM：起始物質；

第三-丁基或第三-丁基：1,1-二甲基乙基；

Tf：三氟甲烷磺醯基；

Tf₂O：三氟甲烷磺酸酐；

TFA：三氟醋酸；

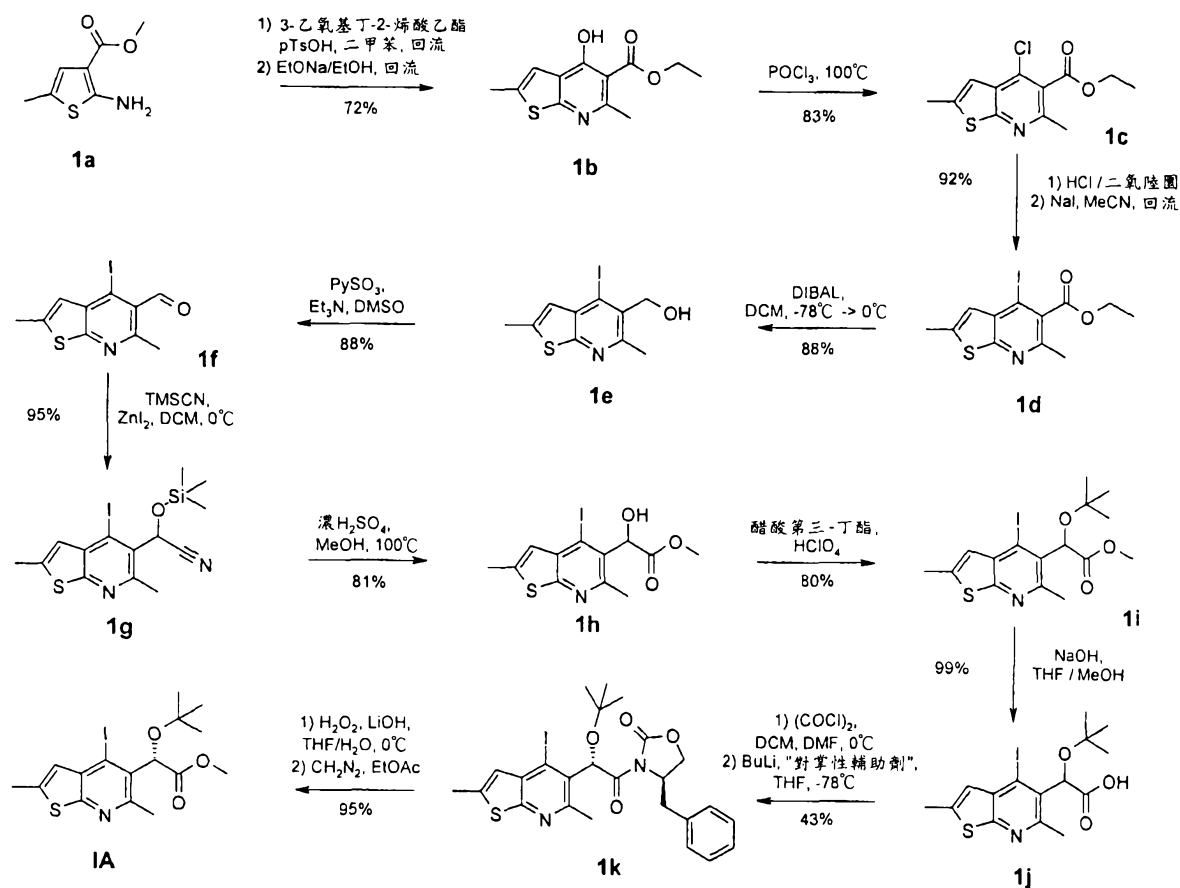
THF：四氫呋喃；

TLC：薄層層析法；

TsOH：對-甲苯磺酸；及

TMSCN：氰化三甲基矽烷。

實例 1：噻吩并吡啶骨架 IA 之合成



步驟 1：

使噻吩 **1a** (11.2 克, 65.3 毫莫耳) 溶於無水二甲苯 (250 毫升) 中, 然後以 3-乙氧基丁-2-烯酸乙酯 (10.84 克, 68.5 毫莫耳) 與催化用 TsOH (30 毫克, 0.16 毫莫耳) 處理。將所形成之溶液於回流 (浴液溫度: 158°C) 下加熱, 裝上 Dean-Stark 管柱與冷凝器, 以收集乙醇。5 小時後, 使溶液冷卻 (冷水浴), 轉移至滴液漏斗, 接著逐滴添加 (歷經約 15 分鐘) 至乙醇鈉在乙醇中之經攪拌溶液 (25.6 毫升 21 重量% NaOEt 在乙醇中之溶液 (68.5 毫莫耳稀釋至 150 毫升無水乙醇中) 內。將所形成之溶液在氮大氣下加熱至回流。16 小時後, 使反應物冷卻, 並在減壓下移除乙醇與二甲苯, 而產生土黃色半固體。使此物質溶解/懸浮於水 (500 毫升) 中, 且以乙醚 (2 x 500 毫升) 洗滌。分離水相, 冷卻至 0°C, 及以 1N HCl (65 毫升) 慢慢酸化

至 pH~4，並迅速攪拌。過濾所形成之沉澱物，以稀 HCl (pH 4，50 毫升) 洗滌，及風乾，而得橘色粉末 **1b** (11.85 克，72% 產率)，將其以本身使用於下列步驟。

步驟 2：

使噻吩并吡啶 **1b** (11.85 克，47.15 毫莫耳) 懸浮於 POCl_3 (100 毫升) 中，並將混合物加熱至 100°C ，歷經 20 分鐘，然後在真空下濃縮。將殘留物以 EtOAc 稀釋，以飽和 NaHCO_3 水溶液、水及鹽水洗滌，接著脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空下濃縮。將粗產物藉急驟式層析，使用己烷/EtOAc 8/2 純化，獲得 4-氯基類似物 **1c**，為黃色油 (10.50 克，82.5% 產率)。

步驟 3：

於 4-氯基類似物 **1c** (10.5 克，38.9 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中之溶液內，在室溫下慢慢添加二氧陸園中之 4M HCl (97 毫升，389 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，然後蒸發溶劑。使沉澱物懸浮於 CH_3CN (300 毫升) 中，並以 NaI (46.7 克，311 毫莫耳) 處理。將所形成之混合物於回流下加熱 16 小時。接著，使混合物濃縮，然後溶於 EtOAc (300 毫升) 中，接著以 1.0N NaOH (100 毫升)、水 (2x)、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x)、水及飽和鹽水洗滌。使有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空下濃縮，獲得黃色固體 **1d** (12.88 克，91.6% 產率)。

步驟 4：

於 4-碘基中間物 **1d** (12.88 克，35.66 毫莫耳) 在 DCM (100 毫升) 中之溶液內，在 -78°C 下逐滴添加 DIBAL/DCM 溶液 (1M，在 DCM 中，82 毫升，82 毫莫耳)，歷經 5 分鐘。將所形成之

溶液攪拌 1.5 小時，然後在 0°C 下 30 分鐘。藉由緩慢添加，以 100 毫升 1N HCl 使反應淬滅，並將所形成之混合物攪拌 1 小時。以 DCM 萃取混合物，且將合併之有機萃液以 Rochelle 氏溶液、水及鹽水洗滌，接著脫水乾燥 (MgSO_4)。過濾有機相，及在真空下濃縮，獲得淡米黃色固體 **1e** (10 克，88% 產率)。

步驟 5：

於醇 **1e** (10.05 克，31.5 毫莫耳) 在 DMSO (50 毫升) 中之冷 (15°C) 溶液內，添加 Et_3N (13.2 毫升，94.5 毫莫耳)，接著為 $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$ 複合物 (12.5 克，78.7 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後倒入水 (200 毫升) 中。過濾混合物，及在真空下乾燥，而得化合物 **1f** (8.8 克，88% 產率)，為灰白色固體。

步驟 6：

於醛 **1f** (8.8 克，27.8 毫莫耳) 在 DCM (150 毫升) 中之冷 (0°C) 混合物內，添加 ZnI_2 (4.43 克，13.9 毫莫耳，0.5 當量)，接著為 TMSCN (11.1 毫升，83.3 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，以 DCM (150 毫升) 稀釋，並以水 (200 毫升) 使反應淬滅。以 DCM 萃取水相，且將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，然後脫水乾燥 (MgSO_4)，及過濾。在真空下濃縮萃液，獲得化合物 **1g**，為灰白色固體 (11.02 克，95% 產率)。

步驟 7：

將濃 H_2SO_4 (20 毫升，375 毫莫耳) 小心地添加至冷 (0°C) MeOH (104 毫升) 中，然後，將所形成之溫熱溶液添加至 TMS 保護之氰醇 **1g** (5.52 克，13.7 毫莫耳) 中。將反應混合物在 100°C 下攪拌 5 小時，冷卻至 0°C ，以水 (200 毫升) 稀釋，並使用

固體 NaOH 中和。過濾所形成之沉澱物，及在真空下乾燥過夜，獲得化合物 **1h**，為灰白色固體 (7.97 克，85% 產率)。

步驟 8：

於 α 羥基酯 **1h** (7.97 克，21.1 毫莫耳) 在醋酸第三-丁酯 (100 毫升) 中之混合物內，在室溫下添加過氯酸 (70%，3.33 毫升，23.2 毫莫耳)。將所形成之溶液在室溫下攪拌 4 小時。添加飽和 NaHCO_3 溶液，直到達到 pH~8 為止，接著，將溶液以 DCM 萃取 (3x)，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。將殘留物藉急驟式層析，使用己烷/EtOAc 8/2 純化，而得化合物 **1i** (7.34 克，80% 產率)，為白色固體。

步驟 9：

於第三-丁基醚 **1i** (5.34 克，12.3 毫莫耳) 在 THF (150 毫升) 與 MeOH (75 毫升) 中之溶液內，在室溫下添加 5N NaOH (12.3 毫升，61.6 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌過夜。接著，將混合物以 1.0N HCl (水溶液) 處理 (以使其呈稍微酸性)，且以 DCM 萃取混合物。將合併之萃液以水、鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空下濃縮。將粗產物 **1j** 以本身使用於下一反應步驟 (5.1 克，98% 產率)。

步驟 10：

於 0°C 下，使酸 **1j** (5.1 克) 溶於無水 DCM (100 毫升) 中，然後添加無水 DMF (50 微升)。於此溶液中，慢慢添加氯化草醯 (1.62 毫升，17 毫莫耳)。使此溶液溫熱至室溫，且 20 分鐘後；使反應混合物濃縮，獲得泡沫狀固體，將其直接使用於後續步驟中。

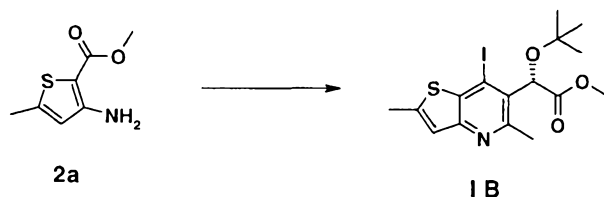
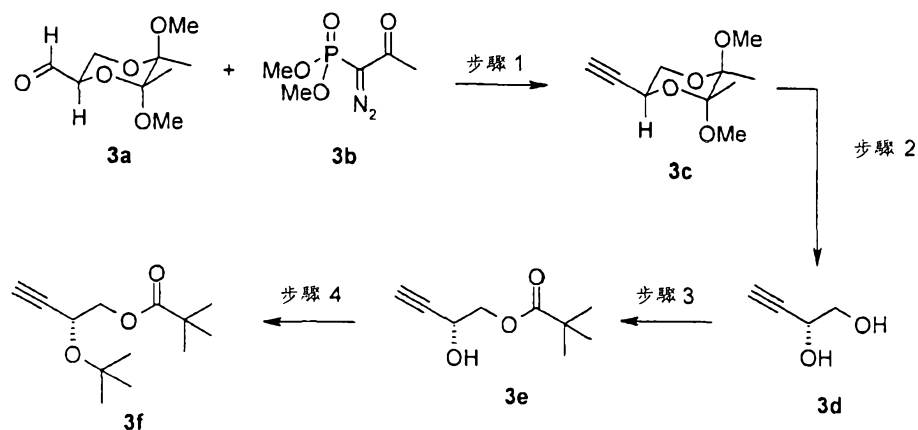
使(R-(+)-4-苄基-2-噁唑啉酮(6.46克, 36.4毫莫耳)在75毫升無水THF中之溶液冷卻至 -78°C , 接著逐滴添加n-BuLi (2.5M, 在己烷中, 13.6毫升, 34毫莫耳)。將所形成之溶液攪拌20分鐘, 然後以THF (75毫升)中之氯化醯(上述製成者)處理。將混合物於 -78°C 下攪拌15分鐘, 接著, 使其慢慢溫熱至室溫, 然後再攪拌30分鐘。以飽和 NH_4Cl 溶液, 接著以水使反應混合物淬滅。將混合物以DCM萃取(3x), 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空下濃縮。將非對映異構物之混合物藉急驟式管柱層析, 使用苯/EtOAc 95/5分離, 而得所要之化合物 **1k** (2.99克, 43%產率, 第2次分離), 加上非對映異構物(2.88克, 41%產率, 第1次分離)。

步驟 11:

於化合物 **1k** (2.99克, 5.18毫莫耳)在THF (50毫升)/水(15毫升)中之溶液內, 在 0°C 下添加水(10毫升)中之預混合 H_2O_2 (1.6毫升, 15.5毫莫耳)/ $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (261毫克, 6.21毫莫耳)。將反應物在 0°C 下攪拌20分鐘。在 0°C 下以飽和 Na_2SO_3 (10毫升)使反應混合物淬滅, 並將其攪拌10分鐘。使用1N HCl (水溶液)調整pH至pH~4-5, 然後以DCM萃取(3x)。使有機相以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空下濃縮。將粗產物以EtOAc (100毫升)稀釋, 且在室溫下以重氮甲烷/醚溶液處理, 直到完全轉化成酯為止。以矽膠使反應混合物淬滅, 接著小心地在真空下濃縮。將此物質乾裝填, 及藉急驟式管柱層析, 使用DCM/丙酮 9/1純化, 獲得關鍵噻吩并吡啶片段 **IA**, 為白色固體(2.13克, 95%產率)。

實例 2：噻吩并吡啶骨架 **IB** 之合成

關鍵噻吩并吡啶片段 **IB** 係使用如關於實例 1 所示之相同合成擬案，自市購可得之噻吩 **2a** 開始而製成。

實例 3：片段 **3f** 之合成

步驟 1：

將醛 **3a** (5.85 克，28.6 毫莫耳，關於製備參閱：Michel, P. 與 Ley, S. V. *Synthesis* **2003**, 10, 1598-1602，併於本文供參考)、磷酸鹽 **3b** (6.6 克，34 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (8.8 克，64 毫莫耳) 在 MeOH (125 毫升) 中合併，且將反應物在室溫下攪拌過夜。使反應物幾乎蒸發至乾涸，並使殘留物於 H_2O (250 毫升) 與 EtOAc (500 毫升) 之間作分液處理。將水層以 EtOAc (2 x 250 毫升) 洗滌，且使合併之有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得炔烴 **3c** (5.55 克，97% 產率)。

步驟 2：

使炔烴 **3c** (5.0 克，25 毫莫耳) 溶於 TFA (35 毫升) 與水 (3.6 毫升) 中，並將溶液在室溫下攪拌。30 分鐘後，在減壓下濃縮

反應物，且使殘留物藉 CombiFlash® 相關物件純化，獲得二醇 **3d** (1.8 克，84% 產率)。

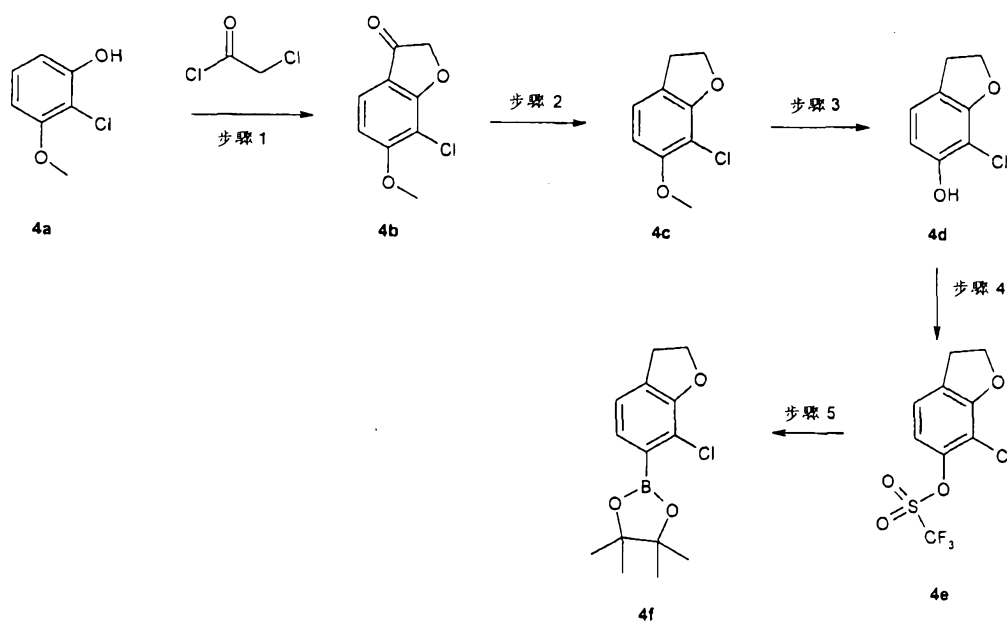
步驟 3：

於 N₂ 下，使二醇 **3d** (1.2 克，14 毫莫耳) 與三乙胺 (1.7 毫升，12 毫莫耳) 在 DCM (80 毫升) 中之溶液冷卻至 0°C。逐滴添加三甲基氯化乙醯，並使所形成之混合物回復至室溫，且攪拌過夜。接著以 MeOH (100 毫升) 使反應淬滅，並持續攪拌 20 分鐘。然後在減壓下濃縮混合物，及使殘留物藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得所要之單酯 **3e** (550 毫克，40% 產率)，伴隨著不想要之區域異構性單酯 (378 毫克，27% 產率)。

步驟 4：

於可密封反應燒瓶中，使炔丙基性醇 **3e** (375 毫克，2.20 毫莫耳) 與 Amberlyst® H-15 樹脂 (150 毫克) 在己烷 (3 毫升) 中之溶液冷卻至 -78°C。接著，使異丁烯起泡通過溶液，直到體積大約兩倍為止。然後，將管件密封，來到室溫，並攪拌過夜。接著，使管件冷卻至 -78°C，打開，及回復至室溫。然後，使混合物經過 SiO₂ 填充柱過濾 (EtOAc 洗滌)，及在減壓下濃縮，以提供純第三-丁基醚 **3f** (390 毫克，78% 產率)。

實例 4：二羥基硼烷酯片段 **4f** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成



步驟 1：

於 **4a** (6 克，37 毫莫耳) 在硝基苯 (12 毫升) 中之溶液內，添加氯化氯乙醯 (4.6 毫升，57.5 毫莫耳)，接著添加 AlCl_3 (20.4 克，152 毫莫耳)。當添加 AlCl_3 時，混合物變得黏稠，並發現氣體釋出。將所形成之褐色漿液混合物在室溫下留置攪拌過夜 (參考：Y. Takeuchi 等人, *Chem.Pharm.Bull.* **1997**, 45(12), 2011-2015)。使濃稠反應混合物冷卻，並同時極小心地 (放熱) 添加數滴冰水。一旦氣體釋出及起泡消退，即進一步添加冷水，接著為 EtOAc。將混合物攪拌 5 分鐘，並以 EtOAc 萃取 (3x) 產物。將合併之有機層以鹽水洗滌 (1x)，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得未環化氯基酮，(24 克粗製物；被一部份硝基苯污染)，為淡黃色固體。然後，使此中間物溶於 EtOH (100 毫升) 中，添加 NaOAc (20.4 克，248 毫莫耳)，並使反應物來到回流，歷經 40 分鐘。使 EtOH 蒸發，使殘留物溶於 EtOAc (~300 毫升) 中，且以 5% K_2CO_3 (2 x 200 毫升) 洗滌，接著，以 HCl 水溶液 (1N；pH = ~5) 使水層酸化。將此酸性層以 EtOAc (2

x 250 毫升) 萃取，以鹽水洗滌(1x)，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗產物。使此物質藉 CombiFlash[®] 相關物件 (120 克) 純化，而得中間物 **4b**，為黃色固體 (4.7 克)。

步驟 2：

使酮 **4b** (127 毫克，0.64 毫莫耳) 溶於 EtOH (2 毫升) 中，並以胼水合物 (500 微升，16 毫莫耳) 處理。將混合物加熱至回流，歷經 45 分鐘，然後使其冷卻至室溫。藉由蒸發移除溶劑，且使殘留物溶於二乙二醇 (1 毫升) 中，接著以 KOH (108 毫克，1.92 毫莫耳) 處理，然後加熱至 110-120°C，歷經 2.5 小時。將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 1N HCl 調整 pH 至 pH<4。分離有機相，以飽和鹽水洗滌，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (溶離劑：0-50% EtOAc/ 己烷)，獲得中間物 **4c**，為黃色油 (62 毫克)。

步驟 3：

使 **4c** (61 毫克，0.33 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液冷卻至 -78°C，然後以 BBr_3 (1M，在 DCM 中，825 微升，0.82 毫莫耳) 處理。~15 分鐘後，移除溶液，並使反應物達到室溫。接著，將反應物攪拌 1.5 小時。使反應物冷卻至 0°C，然後，藉由小心逐滴添加水使反應淬滅。將混合物以飽和 NaHCO_3 (至約 pH~8) 處理，且分離液相。將有機相以飽和鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (0-50% EtOAc/ 己烷)，獲得中間物 **4d**，為無色油，其係在靜置時固化 (40 毫克，71% 產率)。

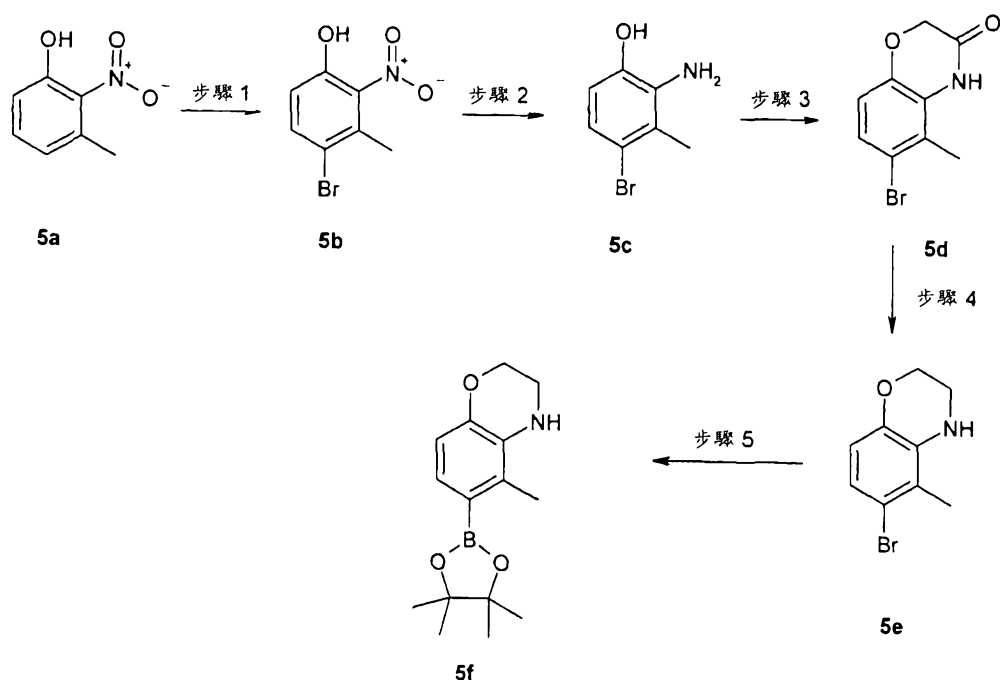
步驟 4：

使酚 **4d** (40 毫克, 0.23 毫莫耳) 溶於 DCM (2 毫升) 中, 冷卻至 0°C, 並以吡啶 (95 微升, 1.17 毫莫耳), 接著以 Ti_2O (44 微升, 0.26 毫莫耳) 處理。將反應物在此溫度下攪拌 10 分鐘, 然後溫熱至室溫, 歷經 1 小時期間。以 DCM 稀釋反應混合物, 且將有機相以 10% 檸檬酸, 接著以鹽水洗滌。使有機相以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 及藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (0-50% EtOAc/ 己烷), 獲得 **4e**, 為黃色油 (67 毫克, 94% 產率)。

步驟 5:

於三氟甲烷磺酸鹽 **4e** (66 毫克, 0.22 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內, 添加雙品啞可基二硼烷 (72 毫克, 0.28 毫莫耳) 與醋酸鉀 (64 毫克, 0.65 毫莫耳)。使此溶液脫氣 (使用起泡之 Ar), 歷經 10 分鐘, 然後添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (27 毫克, 0.03 毫莫耳)。使混合物再脫氣 5 分鐘, 接著加熱至 90°C, 歷經 16 小時。使混合物冷卻至室溫, 並以 EtOAc/ 水稀釋。將有機相以飽和鹽水洗滌 (3x), 以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製物質藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (0-70% EtOAc 在己烷中), 而得二羥基硼烷酯 **4f**, 為白色固體 (41 毫克, 67% 產率)。

實例 5: 二羥基硼烷酯片段 **5f** (用於 1037、1041、1042、2020、2021 之製備) 之合成



步驟 1：

使硝基酚 **5a** (5.23 克，34.1 毫莫耳) 溶於醋酸 (20 毫升) 中，並使溶液在冰浴中冷卻。逐滴添加已溶於 5 毫升醋酸中之溴 (1.75 毫升，34.15 毫莫耳)，且攪拌。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後倒入冰水 (250 毫升) 中。將混合物以 EtOAc (2 x 100 毫升) 萃取，接著以 5% NaHCO₃ (2 x 50 毫升) 洗滌，然後以無水 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得所要之粗產物 **5b**，為橘色固體 (8.2 克，定量產率)。將此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

步驟 2：

於 **5b** (8.1 克，34.9 毫莫耳) 之經充分攪拌乙醇溶液 (75 毫升) 中，添加 SnCl₂ (20 克，105 毫莫耳)。將反應混合物於回流下攪拌 2.5 小時。於此段時間後，轉變並未完成，因此添加更多 SnCl₂ (2 克，10 毫莫耳)，持續回流 1 小時，然後冷卻至室溫。將混合物傾倒於 250 克冰上，且以 5% NaHCO₃ 水溶液調

整 pH 至大約 7.5，將產物以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取，接著以鹽水 (2 x 100 毫升) 洗滌。使有機相以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，獲得苯胺中間物 **5c**，為灰色固體 (8.25 克，~100% 產率；此物質含有一部份錫殘留物，但是，將其以本身使用於下列步驟)。

步驟 3：

於碳酸鉀 (2.05 克，14.8 毫莫耳) 與苯胺 **5c** (750 毫克，3.71 毫莫耳) 之經攪拌及冰冷 DMF (5 毫升) 懸浮液中，在氮氣下，逐滴添加氯化氯乙醯 (355 微升，4.45 毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，歷經 15 分鐘期間，然後加熱至 60°C ，歷經 1 小時。使混合物冷卻至室溫，倒入冰/水之混合物 (250 毫升) 中，並攪拌大約 15 分鐘。使此懸浮液離心，且拋棄上層清液。使固體物質於抽氣下留置乾燥過夜，獲得中間物 **5d** (280 毫克，31% 產率)。

步驟 4：

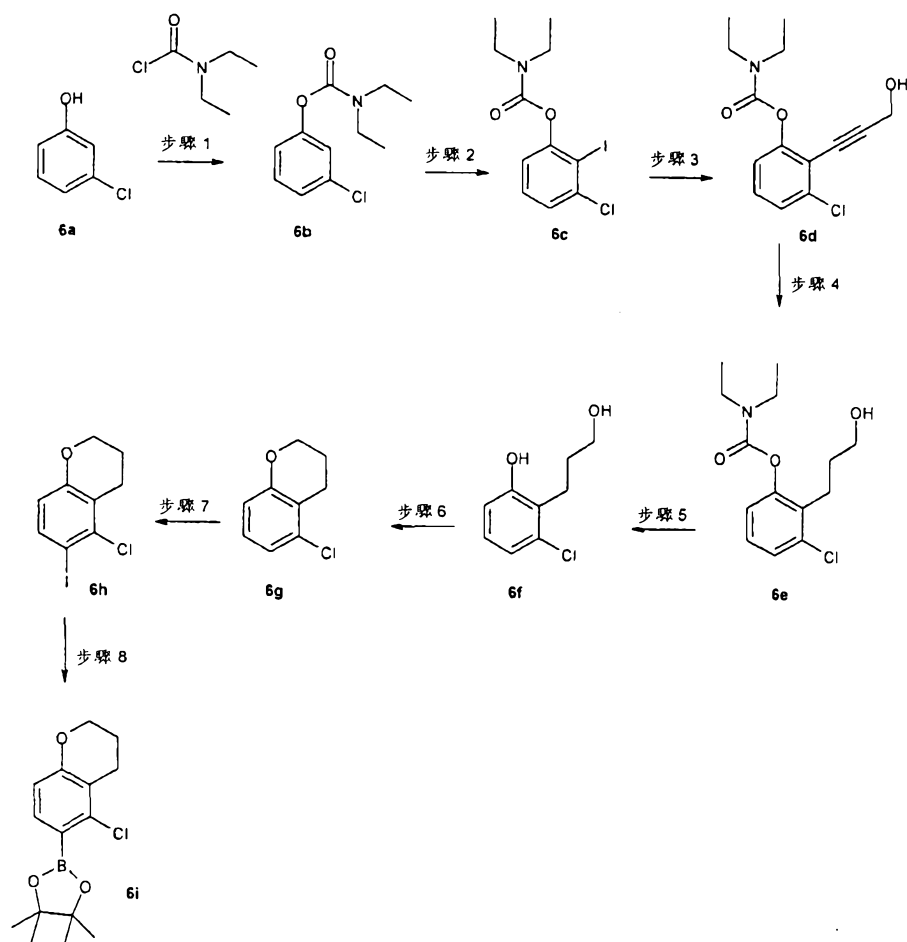
於環醯胺 **5d** (280 毫克，1.16 毫莫耳) 之冰冷 THF (6 毫升) 溶液中，在氮氣下慢慢添加硼烷-THF 溶液 (1M，在 THF 中，1.74 毫升，1.74 毫莫耳)。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，接著在室溫下攪拌大約 1.5 小時，然後溫和地加熱至回流，歷經 1 小時，至完全轉化。使混合物在冰浴中冷卻，並以 1M NaOH 水溶液 (4 毫升) 小心地使反應淬滅，歷經 10 分鐘。使反應混合物於 EtOAc (150 毫升) 與水 (25 毫升) 之間作分液處理。將有機層以 1N NaOH 水溶液 (20 毫升) 與鹽水洗滌，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製 **5e**，為琥珀色油 (212

毫克，81%產率)。將此產物以本身使用於下一轉變。

步驟 5：

芳基溴化物 **5e** (0.50 克，2.19 毫莫耳)、醋酸鉀 (0.728 克，7.67 毫莫耳) 及雙(品啞可基)二硼烷 (0.83 克，3.3 毫莫耳) 之經充分攪拌 DMF (15 毫升) 溶液係藉由使 Ar 起泡經過溶液，歷經 20 分鐘而脫氣。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (320 毫克，0.44 毫莫耳)，並持續脫氣 15 分鐘。於 Ar 下，將系統密封(鐵弗龍螺帽容器)，並加熱至 90°C ，歷經 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc (150 毫升) 稀釋，以鹽水 (3 x 100 毫升) 與水 (2 x 100 毫升) 洗滌，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (EtOAc/ 己烷)，而得所要之二羥基硼烷酯 **5f** (389 毫克，65% 產率)，為帶黃色蠟狀固體。

實例 6：二羥基硼烷酯片段 **6i** (用於 1027、1028、2007、2008 之製備) 之合成



步驟 1：

將氫化鈉 (60%，7.78 克，194 毫莫耳) 添加至 **6a** (12.5 克，97.2 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中之經充分攪拌懸浮液內。將反應混合物攪拌 1 小時後，在室溫下添加氯化 N,N-二乙基胺甲酯 (24.64 毫升，194 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜後，以水 (100 毫升) 使反應混合物淬滅，以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，以高純度獲得 **6b** (33 克，75% 產率)。

步驟 2：

於 0°C 下，將 THF (330 毫升) 中之二異丙基胺 (21.0 毫升，121 毫莫耳) 以 n-BuLi 之溶液 (2.5M，在己烷中，48.2 毫升，121 毫莫耳) 處理。在此溫度下 30 分鐘後，使溶液冷卻至 -78°C ，並

添加胺基甲酸酯 **6b** (33.29 克, 109.7 毫莫耳, 75% 純)。將反應物在此溫度下攪拌 30 分鐘, 然後添加碘 (33.4 克, 132 毫莫耳)。將溶液在 0°C 下攪拌 30 分鐘, 接著溫熱至室溫。2 小時後, 以水 (250 毫升) 使反應混合物淬滅, 及在減壓下移除揮發性有機溶劑。然後以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取水相, 以 1N HCl (1 x 200 毫升) 洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下蒸發, 獲得 **6c** (18.6 克, 39% 產率)。

步驟 3:

在 Ar 下, 於可密封管件中, 將碘基胺基甲酸酯 **6c** (10 克, 28 毫莫耳)、炔丙醇 (3.3 毫升, 56 毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄ (3.27 克, 2.83 毫莫耳) 及碘化銅 (1.08 克, 5.66 毫莫耳) 在二異丙基胺 (39 毫升, 39 毫莫耳) 中合併, 且於 100°C 下加熱。1 小時後, 使反應物冷卻至室溫, 並倒入 EtOAc (100 毫升) 中, 且將此混合物以 10% HCl (2 x 100 毫升) 萃取。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash® 相關物件純化, 獲得醇 **6d** (3.65 克, 46% 產率)。

步驟 4:

使炔烴 **6d** (3.63 克, 12.9 毫莫耳) 溶於 EtOAc (81 毫升) 中, 並以 Rh-Al₂O₃ (5% w/w, 3.45 克, 1.68 毫莫耳) 處理。將燒瓶抽氣, 且裝填 1 大氣壓之 H₂ (氣瓶), 及將反應物在室溫下攪拌過夜。使反應混合物經過 Celite® 過濾 (EtOAc 洗滌), 並在減壓下濃縮濾液。接著, 使殘留物藉 CombiFlash® 相關物件純化, 獲得醇 **6e** (3.7 克, 71% 產率)。

步驟 5:

將固體 NaOH (920 毫克, 23 毫莫耳) 添加至胺基甲酸酯 **6e** (2.63 克, 9.20 毫莫耳) 在 EtOH (93 毫升) 中之溶液內, 並將混合物加熱至回流, 且攪拌過夜。然後, 使混合物冷卻至室溫, 及在減壓下移除有機溶劑。添加水 (100 毫升), 並將混合物以 Et₂O (3 x 100 毫升) 萃取, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下蒸發, 獲得酚 **6f** (869 毫克, 51% 產率)。

步驟 6:

將偶氮二羧酸二乙酯 (953 微升, 6.05 毫莫耳) 逐滴添加至酚 **6f** (869 毫克, 4.66 毫莫耳) 與 PPh₃ (1.59 克, 6.05 毫莫耳) 在 THF (65 毫升) 中之溶液內, 並將反應物在室溫下攪拌。4 小時後, 在減壓下蒸發反應混合物。接著, 使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化, 獲得吡嗪中間物 **6g** (387 毫克, 49% 產率)。

步驟 7:

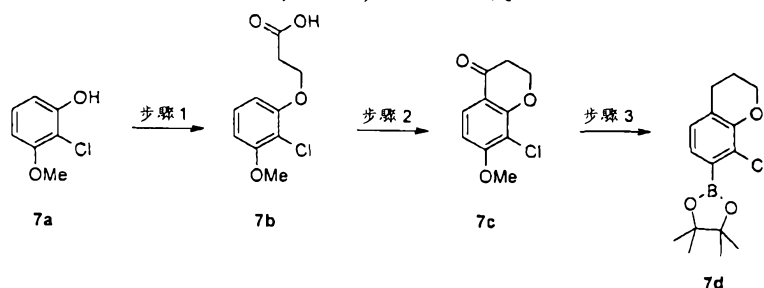
將碘 (583 毫克, 2.29 毫莫耳) 添加至吡嗪 **6g** (387 毫克, 2.29 毫莫耳) 與 AgNO₃ (429 毫克, 2.52 毫莫耳) 在 MeOH (23 毫升) 中之溶液內。20 分鐘後, 添加 0.5M 硫代硫酸鈉溶液 (10 毫升), 並以 EtOAc (3 x 25 毫升) 萃取水相。將合併之有機相以鹽水洗滌, 接著脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及蒸發, 獲得芳基碘化物 **6h** (647 毫克, 96% 產率)。

步驟 8:

使碘基中間物 **6h** (647 毫克, 2.20 毫莫耳)、雙(品吡可基)二硼烷 (0.725 克, 2.86 毫莫耳) 及醋酸鉀 (0.626 克, 6.59 毫莫耳) 在 DMF (17 毫升) 中之溶液, 以 Ar 脫氣 10 分鐘。然後添加 PdCl₂(dppf)-DCM 複合物 (179 毫克, 0.22 毫莫耳), 並使混合物

以 Ar 再脫氣大約 5 分鐘。接著，將反應物在可密封管件中加熱至 95°C，且攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫，並添加 EtOAc (100 毫升)。將溶液以鹽水 (3 x 150 毫升)、水 (1 x 150 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使殘留物藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得二羥基硼烷酯 **6i** (260 毫克，40% 產率)。

實例 7：二羥基硼烷酯片段 7d (用於 1038、1039、1043、1044、2026、2027 之製備) 之合成



步驟 1：

將酚 **7a** (0.91 克，5.74 毫莫耳) 在無水 DMF (1 毫升) 中溶液，逐滴添加至 NaH (60%，於油中，0.60 克，15 毫莫耳) 在無水 DMF (1 毫升) 中，已冷卻至 10-15°C (冷水浴) 之漿液內，並將混合物攪拌 20 分鐘。這會造成濃稠起泡之白色混合物。然後，逐滴添加 3-溴丙酸 (1.1 克，6.9 毫莫耳) 在無水 DMF (0.5 毫升) 中之溶液，且將反應物於室溫下攪拌過夜。16 小時後，添加甲醇 (1.2 毫升)，以幫助濃稠糊狀反應混合物破碎，接著，將其添加至稀 HCl (12 毫升，在 100 毫升水中之 1N HCl) 中，並以 EtOAc (80 毫升；調整水相之 pH 值至 pH<3) 萃取。使有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發，而得 **7b**，為被一部份未反應之 SM 污染之白色固體物質 (1.29 克粗製物質)。

將此物質使用於下一步驟，無需純化。

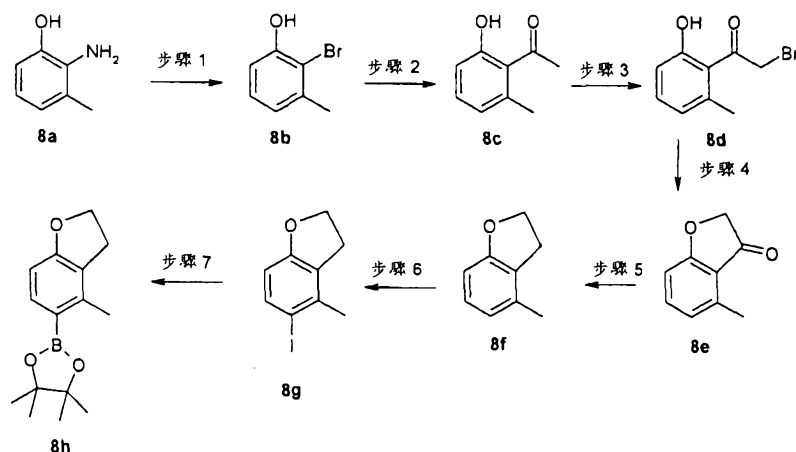
步驟 2：

將粗製化合物 **7b** (1.53 克, 6.63 毫莫耳) 與多磷酸 (大約 7 克) 合併，且加熱至 75°C，獲得櫻紅色溶液。於反應時間期間，反應混合物變得黏稠，及攪拌變得困難。4 小時後，慢慢添加冰與水，並迅速攪拌，獲得濃稠懸浮液。將此混合物轉移至分液漏斗，其中，將產物以 EtOAc (100 毫升) 萃取，且以水 (100 毫升)、飽和 NaHCO₃ (2 x 100 毫升) 及鹽水 (75 毫升) 洗滌。使有機相以無水 MgSO₄ 脫水乾燥，並蒸發，而得膠黏性紫色固體 **7c**，將其以本身使用 (1.29 克粗製物)。

步驟 3：

中間物 **7c** 係類似實例 4 中之中間物 **4b**；熟諳此藝者將明瞭的是，用以使 **4b** 轉化成二羥基硼烷酯 **4f** 之相同合成操作法可應用於 **7c** 之轉化成其相應之二羥基硼烷酯 **7d**。

實例 8：二羥基硼烷酯片段 **8h** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成



步驟 1

使 2-氨基-間-甲酚 **8a** (5.7 克, 46.3 毫莫耳) 溶於 H₂O (30 毫升)

與 1,4-二氧陸園 (15 毫升) 中。將混合物加熱至回流，然後逐滴添加 HBr (48%，17 毫升，0.31 莫耳)，歷經 20 分鐘期間。於添加完成後，使回流再保持 15 分鐘。使反應物冷卻至 0 °C，並添加 H₂O 中之 NaNO₂ (20 毫升)，歷經 30 分鐘期間。在 0 °C 下持續攪拌 15 分鐘，接著於 0 °C 下，將混合物以一次注射轉移至 Cu(I)Br (7.64 克，53.2 毫莫耳) 在 H₂O (20 毫升) 與 HBr (48%，17 毫升，0.31 莫耳) 中之正在攪拌混合物 (經保護而隔離光)。將反應物在 0 °C 下攪拌 15 分鐘，溫熱至 60 °C，再攪拌 15 分鐘，冷卻至室溫，然後攪拌過夜。接著，將反應混合物轉移至分液漏斗，且以 EtOAc 萃取 (3x)。合併有機層，以鹽水洗滌，以無水 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在矽膠上濃縮，而得混合物，將其使用 CombiFlash[®] 相關物件純化 (20% EtOAc/ 己烷)，而得所要之溴化物 **8b** (1.46 克，17% 產率)，為紅褐色油。

步驟 2：

於溴化物 **8b** (1.36 克，7.27 毫莫耳) 與 (PPh₃)₂ PdCl₂ (766 毫克，1.09 毫莫耳) 在 DMF (12 毫升) 中之溶液內，添加 1-乙氧基乙烯基-三-正-丁基錫 (2.7 毫升，8.0 毫莫耳)。將混合物加蓋，並在微波中，於 160 °C 下加熱 15 分鐘。HPLC 及 LC-MS 分析顯示大約 70% 轉化率。添加更多 1-乙氧基乙烯基-三-正-丁基錫 (2.7 毫升；8.0 毫莫耳) 與觸媒 (PPh₃)₂ PdCl₂ (380 毫克，0.05 莫耳%)，且使溶液再一次接受相同微波條件。以 6N HCl (1.5 毫升) 使反應淬滅，並於室溫下攪拌 1 小時，至達成中間物之水解作用。將混合物倒入 EtOAc (150 毫升) 中，以鹽水洗滌 (3x)，以

MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在矽膠上濃縮，而得混合物，將其使用 CombiFlash[®] 相關物件純化，而得所要之酮 **8c** (947 毫克，87% 產率)，為橘色油。

步驟 3：

使甲基酮 **8c** (1.02 克，6.8 毫莫耳) 溶於 EtOAc (15 毫升) 與 CHCl₃ (15 毫升) 中，然後以 Cu(II)Br₂ (3.03 克，13.6 毫莫耳) 處理。將混合物加熱至回流，歷經 16 小時。使混合物冷卻至室溫，過濾產物，並以 EtOAc 洗滌 (1x)。使溶液於矽膠上濃縮，而得混合物，將其使用 CombiFlash[®] 相關物件純化 (10% EtOAc/ 己烷)，而得 α-溴基酮 **8d** (710 毫克，46% 產率)，為橘色油。將此物質以本身使用於下一步驟，無需純化。

步驟 4：

於溴基酮 **8d** (710 毫克，3.1 毫莫耳) 在無水 DMF (12 毫升) 中之溶液內，添加 KF (400 毫克，6.95 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 16 小時。使混合物溶於 EtOAc (150 毫升) 中，以鹽水洗滌 (3x)，以無水 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在矽膠上濃縮，而得混合物，將其使用 CombiFlash[®] 相關物件純化 (20% EtOAc/ 己烷)，而得環酮 **8e** (280 毫克，61% 產率)，為淡橘色固體。

步驟 5：

Zn 粉預活化程序：將鋅粉 (20 克，350 網目) 置於圓底燒瓶中，並添加 1N HCl (50 毫升)。使此懸浮液音振 1 分鐘，然後傾析出液體。重複此程序二次，接著，將固體以 EtOH (2x)、Et₂O (2x) 洗滌，且在高真空下乾燥。於酮 **8e** (280 毫克，1.89

毫莫耳)在AcOH (10毫升)中之溶液內，添加預活化之Zn粉(1.24克，18.9毫莫耳)。然後，將反應混合物加熱至75°C，歷經2小時。過濾反應混合物(以EtOAc洗滌固體)。於矽膠上蒸發溶劑，及將混合物使用CombiFlash®相關物件直接純化(10% EtOAc/己烷)，而得所要之二氫苯并呋喃**8f** (174毫克，69%產率)，為無色油。

步驟6：

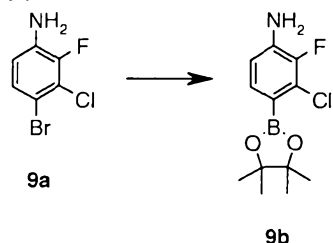
於二氫苯并呋喃**8f** (240毫克，1.8毫莫耳)在MeOH (5毫升)中之溶液內，添加AgNO₃ (304毫克，1.79毫莫耳)，接著為碘(453毫克，1.79毫莫耳)。將黃色混合物在室溫下攪拌1小時。於反應混合物中，添加10% Na₂S₂O₃溶液，並將混合物在室溫下攪拌15分鐘。以EtOAc (100毫升)稀釋混合物，且將有機層以鹽水(3x)與10% Na₂S₂O₃ (2x)洗滌。使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在矽膠上濃縮，獲得混合物。將此混合物使用CombiFlash®相關物件純化(10% EtOAc/己烷)，而得碘基衍生物**8g** (400毫克，86%產率)，為白色非晶質固體。

步驟7：

使碘基衍生物**8g** (400毫克，1.54毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼烷(585毫克，2.31毫莫耳)、醋酸鉀(511毫克，5.4毫莫耳)在DMF (20毫升)中之混合物脫氧(Ar氣瓶，並音振5分鐘)；然後添加觸媒(PdCl₂ dppf，188毫克，0.23毫莫耳)，伴隨著另外之脫氣(Ar氣瓶，並音振2分鐘)。接著，將混合物加熱至大約95°C，歷經4小時。使混合物冷卻，添加EtOAc (200毫

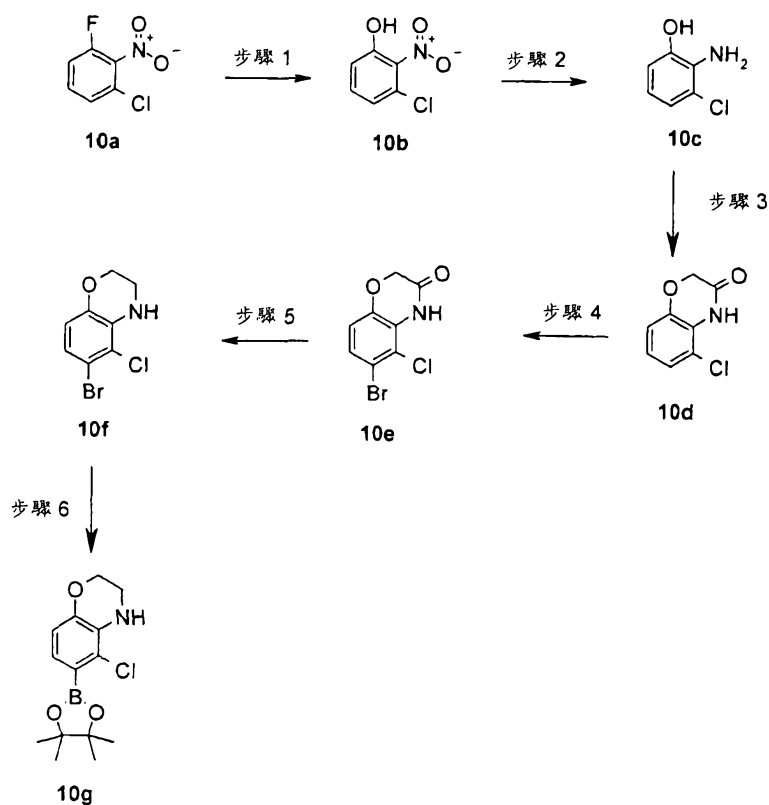
升)，以鹽水(3x)、水(2x)洗滌，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在矽膠上溶劑蒸發，獲得混合物，將其使用 CombiFlash® 相關物件純化(10% EtOAc/己烷)，而得所要之二羥基硼烷酯 **8h** (315 毫克，79% 產率)，為黃色油。

實例 9：二羥基硼烷酯片段 **9b** (用於 **1053**、**1054** 之製備)之合成



將無水 DMF (60 毫升) 添加至裝有溴化物 **9a** (5.00 克，22.2 毫莫耳)、雙-(品叻可基)二硼烷 (8.48 克，33.4 毫莫耳) 及醋酸鉀 (6.35 克，66.8 毫莫耳) 之燒瓶中，且所形成之懸浮液係藉由使 N_2 氣流起泡經過混合物，歷經 45 分鐘而脫氧。然後添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵 (2.73 克，3.34 毫莫耳)，並使混合物再脫氧大約 5 分鐘，接著加熱至 95°C 。16 小時後，使暗色反應混合物冷卻，以 EtOAc (500 毫升與 300 毫升) 萃取，且以 1:1 水/鹽水 (600 毫升) 與鹽水 (600 毫升) 洗滌。使合併之萃液以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發成黑色漿液，使其藉急驟式管柱層析純化 (EtOAc/己烷)，而得二羥基硼烷酯 **9b**，為被 <25% 二硼試劑污染之白色固體 (4.24 克，62% 產率)。

實例 10：二羥基硼烷酯片段 **10g** (用於 **1045**、**1046**、**1051**、**1052**、**2024**、**2025** 之製備)之合成



步驟 1：

使 2-氯基 -6-氟硝基苯 **10a** (6.62 克，37.7 毫莫耳) 與 LiOH 單水合物 (6.33 克，151 毫莫耳) 溶於 THF (45 毫升) 與水 (65 毫升) 中，並添加 H₂O₂ 水溶液 (30%，8.60 毫升，80.0 毫莫耳)。將所形成之混濁溶液密封，且加熱至 60°C，並迅速攪拌。3 天後，使暗橘色混合物冷卻，且添加至半飽和硫代硫酸鈉水溶液 (200 毫升) 中，及在分液漏斗中激烈振盪。接著，以 1N HCl 使混合物酸化至 pH < 3，以 EtOAc (400 毫升 + 100 毫升) 萃取，並以鹽水 (400 毫升) 洗滌。使合併之萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得 **10b**，為深黃色油，含有一部份固體粒子 (殘留起始物質)，將其以本身使用 (6.37 克，97% 產率)。

步驟 2：

使粗製胺基酚 **10b** (6.37 克，36.7 毫莫耳) 溶於 THF (100 毫升) 中，並添加錫粉 (17.4 克，147 毫莫耳)，接著為 1N HCl (220 毫

升，220 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下激烈攪拌。16 小時後，使反應物冷卻至 0°C 以 10N NaOH (22 毫升) 使酸中和，並將所形成之乳白色懸浮液激烈攪拌 15 分鐘。然後，使混合物經過 Celite® 墊過濾，且以 EtOAc (4 x 200 毫升) 充分洗滌固體。將濾液轉移至分液漏斗，及以 1N HCl (4 毫升) 使水相酸化，以鹽水 (400 毫升) 稀釋，並將有機相以鹽水 (400 毫升) 洗滌。接著，使萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得胺基酚 **10c**，為蠟狀淡褐色固體 (2.91 克，55% 產率)。

步驟 3：

於 N₂ 大氣下，將氯化氯乙醯 (1.94 毫升，24.3 毫莫耳) 添加至胺基酚 **10c** (2.91 克，20.3 毫莫耳) 與碳酸鉀 (8.40 克，60.8 毫莫耳) 在無水 DMF (200 毫升) 中之冰冷之混合物內。5 分鐘後，使反應物溫熱至室溫，且再 45 分鐘後，加熱至 50°C。15 小時後，使反應物冷卻，並以 EtOAc (600 毫升) 萃取，且以水 / 鹽水 (1 升)、半飽和碳酸氫鈉 (1 升) 及鹽水 (600 毫升) 洗滌。接著，使有機相以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得內醯胺 **10d**，為纖維狀淡橄欖色固體 (3.15 克，85% 產率)。

步驟 4：

於室溫下，將溴 (1.8 毫升；35 毫莫耳) 慢慢逐滴添加至內醯胺 **10d** (3.15 克；17.1 毫莫耳) 在無水 DCM (40 毫升) 中之經攪拌溶液內。3 小時後，將所形成之懸浮液慢慢添加至飽和硫代硫酸鈉水溶液 (200 毫升) 中，且以 DCM (4 x 100 毫升) 萃取。然後，將合併之萃液以鹽水 (200 毫升) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得溴化物 **10e**，為淡米黃色粉

末 (4.00 克，89% 產率)。

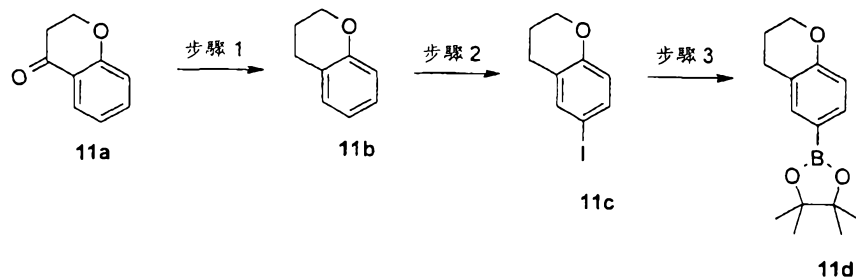
步驟 5：

將硼烷在 THF 中之溶液 (1.0M，18.5 毫升，18.5 毫莫耳) 逐滴添加至內醯胺 **10e** (4.00 克，15.2 毫莫耳) 在無水 THF (75 毫升) 中之冰冷溶液內，並使反應物溫熱至室溫。30 分鐘後，將溶液於 N₂ 大氣下加熱至溫和回流。2 小時後，使反應物冷卻至 0°C，且以 1N NaOH (19 毫升) 小心地使反應淬滅，及攪拌 15 分鐘。然後，將混合物以水 (30 毫升) 稀釋，並使 THF 蒸發。接著，將含水殘留物以 EtOAc (400 毫升 + 50 毫升) 萃取，且以水 / 鹽水 (200 毫升)、0.5N NaOH (200 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 洗滌。使合併之萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得嗎福啉衍生物 **10f**，為黃色漿液 (3.90 克，定量產率)。

步驟 6：

將無水 DMF (30 毫升) 添加至裝有芳基溴化物 **10f** (1.84 克，7.42 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼烷 (2.83 克，11.1 毫莫耳) 及醋酸鉀 (2.47 克，26.0 毫莫耳) 之燒瓶中，接著，所形成之懸浮液係藉由使 N₂ 氣流起泡經過混合物，歷經 15 分鐘而脫氧。然後添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵 (909 毫克，1.11 毫莫耳)，並使混合物再脫氧 5 分鐘，接著加熱至 95°C。16 小時後，使暗色反應混合物冷卻，以 EtOAc (300 毫升) 稀釋，且以 1:1 水 / 鹽水 (500 毫升) 與鹽水 (200 毫升) 洗滌。然後，使萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發成褐色漿液，使其在矽膠上層析 (EtOAc / 己烷)，而得二羥基硼烷酯 **10g**，為被 0.8 當量之二硼試劑污染之白色固體 (1.52 克，69% 產率)。

實例 11：二羥基硼烷酯片段 11d (用於 1009、1011、1013、2001、2014、2015、2028、2033、2034 之製備) 之合成



步驟 1：

將已溶於 AcOH (20 毫升) 中之市購可得之吡喃酮 **11a** (9.78 克，66.0 毫莫耳) 添加至鋅粉 (108 克，1.65 莫耳) 在 AcOH (150 毫升) 中之懸浮液內。將混合物加熱至 100°C，並以機械方式攪拌過夜。接著，使混合物經過 Celite® 過濾 (以 EtOAc 洗滌，100 毫升)，以 PhMe (300 毫升) 稀釋，且使溶液蒸發，獲得吡喃中間物 **11b** (8.45 克，95% 產率)。

步驟 2：

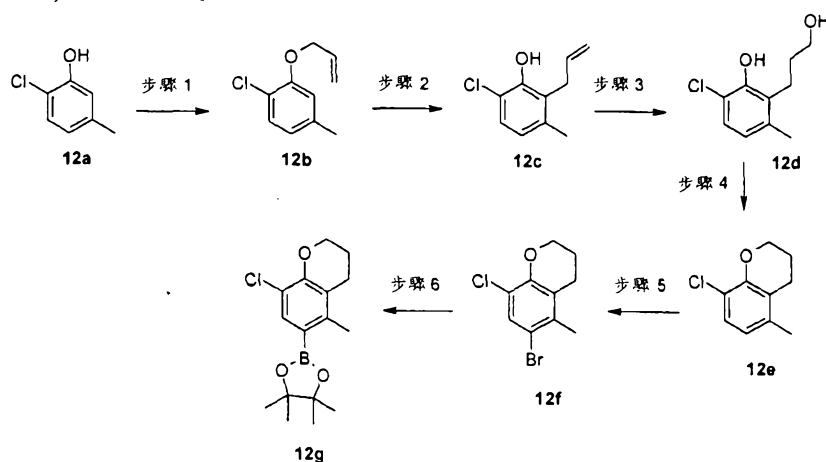
將 AgNO₃ (12.0 克，70.6 毫莫耳) 與 I₂ (15.8 克，62.3 毫莫耳) 連續添加至已溶於 MeOH (225 毫升) 中之 **11b** (8.45 克，63.0 毫莫耳) 之溶液內。將反應物攪拌 1 小時，於 Celite® 上過濾，並在減壓下濃縮濾液。將粗製混合物以 EtOAc (250 毫升) 稀釋，且以飽和硫代硫酸鈉 (250 毫升) 洗滌。將有機層以水 (200 毫升) 洗滌，接著以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash® 相關物件純化，獲得 6-碘基吡喃 **11c** (12.1 克，74% 產率)。

步驟 3：

使 6-碘基吡喃 **11c** (1.0 克，3.85 毫莫耳)、雙[品啞可基]二硼烷

(1.22 克, 4.81 毫莫耳) 及醋酸鉀 (1.10 克, 11.5 毫莫耳) 在 DMF (36 毫升) 中之溶液, 以 Ar 脫氣 5 分鐘, 然後添加 $\text{PdCl}_2 \text{dppf-DCM}$ 複合物 (314 毫克, 0.38 毫莫耳)。接著, 使反應混合物再脫氣 5 分鐘, 然後加熱至 95°C , 歷經 5 小時。接著, 使反應物冷卻至室溫。將粗製反應混合物以水稀釋, 並以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取產物。將合併之有機物質以水 (100 毫升) 與鹽水 (100 毫升) 洗滌。然後, 使有機相以 MgSO_4 脫水乾燥, 且過濾, 及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash[®] 相關物件純化, 使用 EtOAc/己烷之梯度液, 而得硼烷片段 **11d** (840 毫克, 84% 產率)。

實例 12: 二羥基硼烷酯片段 12g (用於 1029、2009、2010 之製備) 之合成



步驟 1:

使酚 **12a** (6.75 克, 47.3 毫莫耳) 溶於 DMF (270 毫升) 中, 並以 3-溴丙烯 (6.55 毫升, 75.7 毫莫耳) 處理。於此溶液中, 分次添加 NaH (60%, 4 克, 99.4 毫莫耳), 且持續攪拌過夜。將反應混合物以 EtOAc (500 毫升) 稀釋, 並以 H_2O (3 x 500 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮至乾涸, 獲

得所要之產物 **12b**，將其以本身使用於下一步驟。

步驟 2：

將醚 **12b** (9.67 克) 置於具有攪拌棒之乾淨微波小玻瓶中，並加熱至 240°C，歷經 20 分鐘，此時 Claisen 重排反應係完成。將粗產物 **12c** (9.3 克) 使用於下列步驟，無需進一步純化。

步驟 3：

於烯丙基中間物 **12c** (9.3 克，45.8 毫莫耳) 在無水 THF (300 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下添加硼烷 (1M，在 THF 中，96 毫升，96 毫莫耳)。使此溶液溫熱至室溫，接著攪拌 2.5 小時。然後，使溶液冷卻至 0°C，並以 10N NaOH 逐滴處理，接著緩慢添加 30% H₂O₂ (104 毫升，916 毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫，然後在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物以 HCl (10%，100 毫升) 稀釋，並以 EtOAc (3 x 200 毫升) 萃取。使合併之有機相以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，獲得 **12d** (7.1 克，77% 產率)。

步驟 4：

於二醇 **12d** (7.1 克，35.3 毫莫耳) 在 THF (500 毫升) 中之溶液內，添加 PPh₃ (12 克，45.9 毫莫耳)，接著為 DEAD (7.2 毫升，45.9 毫莫耳)。將溶液在室溫下攪拌 4 小時。使反應混合物在減壓下蒸發，並藉 CombiFlash® 相關物件純化，獲得所要之產物 **12e** (5.26 克，82% 產率)。

步驟 5：

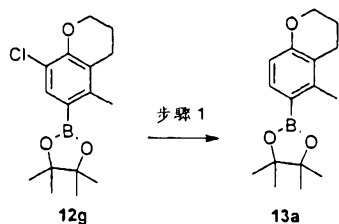
使吡喃衍生物 **12e** (5.26 克，28.8 毫莫耳) 溶於 AcOH (70 毫升) 中，接著以 AcOH 中之 Br₂ (40 毫升) 處理。將反應物在室溫下

攪拌 15 分鐘，然後以甲苯稀釋，並濃縮至乾涸。使殘留物溶於 EtOAc (25 毫升) 中，且以飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 毫升) 與飽和 NaHCO_3 (25 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，濃縮，及藉 CombiFlash® 相關物件純化，獲得所要之產物 **12f** (2.7 克，36% 產率)。

步驟 6：

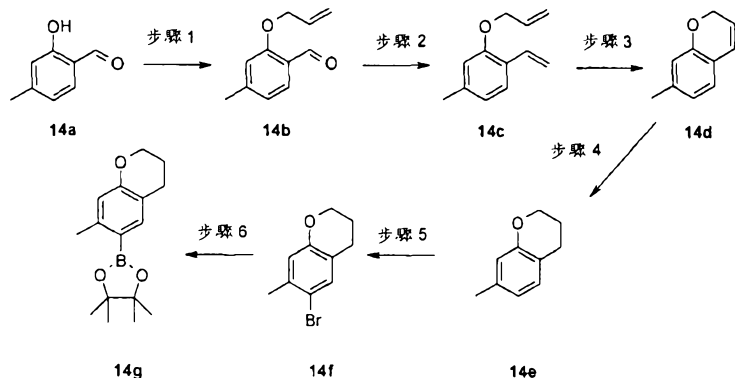
使溴化物 **12f** (2.71 克，10.4 毫莫耳) 溶於 DMF (120 毫升) 中，並以雙[品啞可基]二硼烷 (4 克，15.5 毫莫耳) 與醋酸鉀 (3.45 克，36.3 毫莫耳) 處理。使混合物脫氣 (使用 Ar 氣瓶)，然後引進觸媒 (PdCl_2dppf ，845 毫克，1.04 毫莫耳)。接著，將混合物再一次脫氣 (使用 Ar 氣瓶)，並加熱至 95°C ，歷經 16 小時。使混合物冷卻至室溫，以 H_2O (300 毫升) 稀釋，且以 EtOAc (2 x 300 毫升) 萃取。將合併之有機層以水 (3 x 300 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。然後，使產物藉 CombiFlash® 相關物件純化。接著，將半純化產物以己烷 (3 x 50 毫升) 研製，以移除過量二硼烷，且獲得純化合物 **12g** (1.74 克，54% 產率)。

實例 13：二羥基硼烷酯片段 **13a** (用於 1030、1031、1040、2011 之製備) 之合成



至已溶於 MeOH (10 毫升) 中之芳基氯化物 **12g** (0.91 克, 2.95 毫莫耳) 與甲酸鉍 (1.92 克, 30.4 毫莫耳) 之溶液內, 並將混合物加熱至回流。15 分鐘後, 使反應物冷卻至室溫, 且經過 Celite® (MeOH 沖洗) 過濾。使濾液蒸發至乾涸, 並使殘留物於水與 EtOAc 之間作分液處理 (各 10 毫升)。使有機層以無水 MgSO₄ 脫水乾燥, 及濃縮, 獲得二羥基硼烷酯 **13a** (0.78 克, 97% 產率)。

實例 14: 二羥基硼烷酯片段 **14g** (可偶合至噻吩并吡啶骨架, 以提供本發明之化合物) 之合成



步驟 1:

將 3-溴丙烯 (9.3 毫升, 110 毫莫耳)、接著碳酸鉀 (20 克, 150 毫莫耳) 添加至已溶於 DMF (110 毫升) 中之 **14a** (10 克, 73 毫莫耳) 之溶液內。將反應物於 Ar 及室溫下攪拌過夜。以水 (400 毫升) 稀釋反應物, 並以 EtOAc (400 毫升) 萃取。將有機層以水 (2 x 400 毫升) 洗滌, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。然後, 使產物藉 CombiFlash® 相關物件以兩批次純化 (120 克管柱), 以提供烯丙基醚 **14b** (12 克, 92% 產率)。

步驟 2:

將 n-BuLi 在己烷中之溶液 (2.5M, 6.4 毫升, 16 毫莫耳) 逐滴

添加至溴化甲基三苯基磷(6.6克, 19毫莫耳)在THF(90毫升)中之預冷卻(-78°C)懸浮液內。將所形成之鮮明黃色混合物在-78°C下攪拌5分鐘, 溫熱至室溫, 歷經大約5分鐘, 接著再冷卻至-78°C。逐滴添加已溶於THF(10毫升)中之醛**14b**(2.4克, 14毫莫耳), 並使反應在-78°C下進行10分鐘, 然後, 使其溫熱至室溫, 且攪拌過夜。以鹽水(100毫升)使反應淬滅, 以水(100毫升)稀釋, 並以EtOAc(100毫升)萃取。接著, 將有機層以水(2 x 100毫升)洗滌, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 及濃縮。然後, 使粗製黃色液體溶於1毫升EtOAc中, 並以己烷(約20毫升)稀釋, 接著Ph₃PO沉澱, 為白色固體。藉過濾移除固體, 以1:9 EtOAc: 己烷(約50毫升)洗滌, 及使濾液蒸發至乾涸。使產物藉CombiFlash[®]相關物件純化, 獲得二烯**14c**(1.3克, 54%產率)。

步驟3:

將Grubb氏第二代觸媒(50毫克, 0.075毫莫耳)添加至二烯**14c**(1.3克, 7.5毫莫耳)之經脫氣溶液中。於Ar下攪拌2.5小時後, 使反應物濃縮至SiO₂(約2克)上, 並使產物藉CombiFlash[®]相關物件純化, 獲得苯并呋喃**14d**(940毫克, 86%產率), 為透明油。

步驟4:

將固體Pd-C(10% w/w, 680毫克, 0.64毫莫耳)添加至苯并呋喃**14d**(940毫克, 6.4毫莫耳)在EtOH(8.5毫升)中之溶液內, 並將燒瓶抽氣, 且以H₂(氣瓶)回填。將反應物在室溫下攪拌2.5小時後, 經過Celite[®]過濾(EtOAc洗滌)混合物, 接著,

使濾液濃縮至乾涸。使產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，以提供吡 **14e** (800 毫克，84% 產率)。

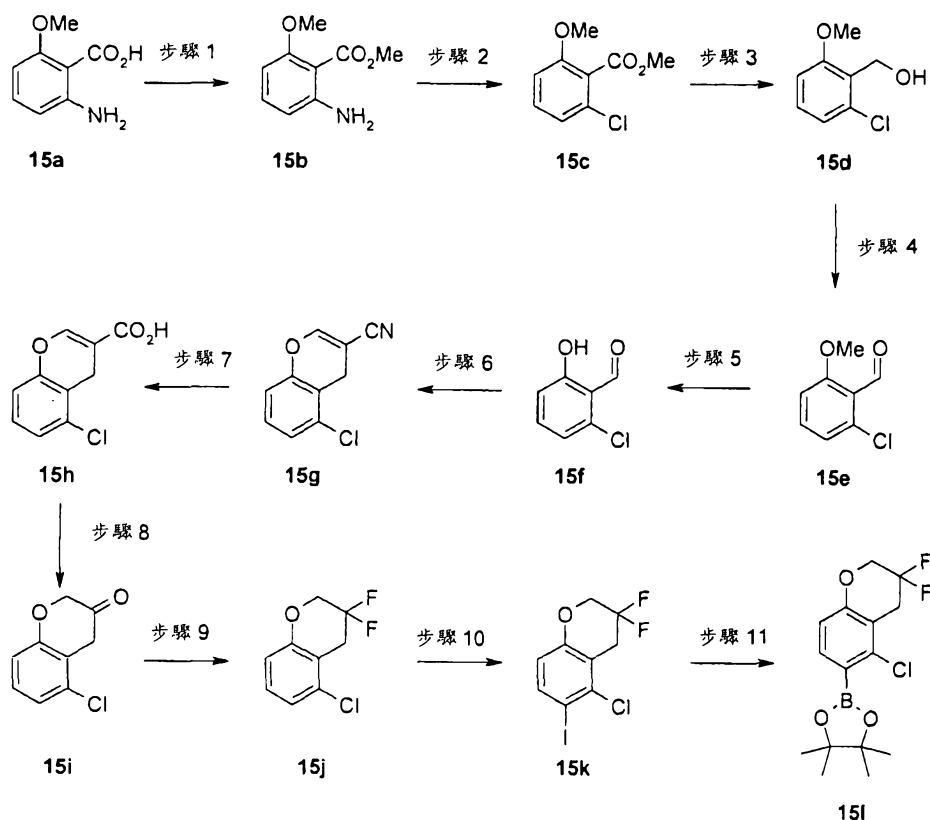
步驟 5：

將不含溶劑之 Br₂ (275 微升，5.4 毫莫耳) 逐滴添加至已溶於 AcOH (25 毫升) 中之吡 **14e** (800 毫克，5.4 毫莫耳) 之溶液內。然後，將反應物以水 (50 毫升) 與 EtOAc (50 毫升) 稀釋。以水 (2 x 50 毫升) 與飽和 NaHCO₃ (2 x 50 毫升) 洗滌有機層。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，獲得溴化物 **14f**，為具有二溴化物之混合物 (1.3 克，68 % 質量比 **14f**，51% 產率)。

步驟 6：

使溴化物 **14f** (950 毫克，2.8 毫莫耳)、雙[品啞可基]二硼烷 (840 毫克，3.3 毫莫耳) 及醋酸鉀 (920 克，9.6 毫莫耳) 在 DMF (30 毫升) 中之溶液，以 Ar 脫氣 5 分鐘，接著添加 PdCl₂ dppf-DCM 複合物 (290 毫克，0.36 毫莫耳)。然後，使反應混合物再脫氣 5 分鐘，接著加熱至 95°C，歷經 3 小時。然後，使反應物冷卻至室溫。以水稀釋粗製反應混合物，並將產物以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取 3 次。以水 (2 x 20 毫升) 洗滌合併之有機物質。接著，使有機相以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得二羥基硼烷酯 **14g** (403 毫克，53% 產率)，為淡黃色固體。

實例 15：二羥基硼烷酯片段 **15l** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成



步驟 1：

將重氮甲烷之含醚溶液 (0.7M, 100 毫升) 添加至 **15a** (5.0 克, 30 毫莫耳) 在醚 (20 毫升) 中之溶液內。於 SM 之消耗 (TLC 監測) 後, 使反應物濃縮至 SiO_2 (約 10 克) 上, 並使產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化, 而產生酯 **15b** (5.2 克, 95% 產率)。

步驟 2：

於 0°C 下, 將 NaNO_2 (2.1 克, 30 毫莫耳) 在水 (10 毫升) 中之溶液慢慢添加至已溶於 AcOH (50 毫升) 與 2M HCl (75 毫升) 中之苯胺 **15b** (5.0 克, 28 毫莫耳) 之溶液內。將所形成之混合物在此溫度下攪拌 1 小時。分次添加固體 CuCl (8.4 克, 85 毫莫耳) (歷經 2 分鐘)。使反應物回復至室溫, 攪拌 30 分鐘, 然後溫熱至 60°C , 歷經 40 分鐘。將混合物倒入水 (200 毫升) 中, 並以 EtOAc (2 x 200 毫升) 萃取。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥,

過濾，及蒸發至乾涸。使產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，而得芳基氯化物 **15c** (3.8 克，68% 產率)。

步驟 3：

將 DIBAL 在 DCM 中之溶液 (1M，42 毫升，42 毫莫耳) 逐滴添加至酯 **15c** (3.8 克，19 毫莫耳) 在無水 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中之預冷卻 (-78°C) 溶液內，歷經 25 分鐘期間。將反應物在 -78°C 下攪拌 2 小時。在 -78°C 下藉由逐滴添加 1N HCl (8 毫升) 使反應淬滅。使反應物溫熱至室溫，並將有機相以 5% Rochelle 氏鹽溶液 (100 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得粗製苺醇 **15d** (3.2 克，99% 產率)，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。

步驟 4：

將固體 Dess Martin 試劑 (8.7 克，20 毫莫耳) 添加至醇 **15d** 在無水 CH_2Cl_2 中之預冷卻 (0°C) 溶液 (100 毫升) 內。將反應物攪拌 2 小時，同時慢慢溫熱至室溫。此時，添加另外 0.5 克 Dess Martin 過碘烷，並再持續反應 1 小時。添加飽和 NaHCO_3 與 0.5M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 之 1:1 混合物 (100 毫升)，且將此混合物激烈攪拌，直到液相變得透明為止 (大約 30 分鐘)。分離有機相，並將水相以 DCM (100 毫升) 萃取，且以飽和 NaHCO_3 (100 毫升) 洗滌。接著，使合併之有機相以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。使產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得醛 **15e** (2.9 克，90% 產率)。

步驟 5：

將甲基醚 **15e** (720 毫克，4.2 毫莫耳) 在無水 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中之溶液慢慢添加至 BBR_3 (1M，8.4 毫升，8.4 毫莫耳) 之預冷

卻(-30°C)溶液中。使溶液溫熱至0°C，並攪拌3小時。以甲醇(1毫升)小心地使反應淬滅，且以飽和NaHCO₃，接著以鹽水(各25毫升)洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，並使產物藉CombiFlash®相關物件純化，獲得酚**15f**(530毫克，80%產率)。

步驟6：

使醛**15f**(1.1克，7.2毫莫耳)、丙烯腈(2.4毫升，36毫莫耳)及DABCO(190毫克，1.7毫莫耳)之混合物回流5小時。使反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc(50毫升)稀釋，並以1N NaOH(20毫升)，接著以1N HCl(20毫升)。洗滌，使有機相以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使產物藉CombiFlash®相關物件純化，而得腈**15g**(650毫克，47%產率)。

步驟7：

將腈**15g**(650毫克，3.4毫莫耳)、10% NaOH(10毫升，25毫莫耳)及EtOH(95%，0.5毫升)之混合物加熱至回流，歷經5天。接著，使反應物冷卻至室溫，然後添加1N HCl，直到pH~4為止。接著，藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥，獲得酸**15h**(740毫克，>99%產率)。

步驟8：

將三乙胺(0.56毫升，4.0毫莫耳)與疊氮化二苯基磷鹽(0.75毫升，3.5毫莫耳)連續添加至酸**15h**(714毫克，3.4毫莫耳)在無水甲苯(40毫升)中之溶液內。將此混合物加熱至85°C，歷經2小時，然後冷卻至室溫，並以6N HCl(6毫升)處理。使混合物來到回流，且在此溫度下攪拌2小時。接著，使反

應物冷卻至室溫，以 EtOAc (100 毫升) 稀釋，並以飽和 NaHCO_3 (2 x 100 毫升)、水 (2 x 100 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。然後，使產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得酮 **15i** (269 毫克，44% 產率)。

步驟 9：

於密封管中，將 Deoxofluor[®] (0.54 毫升，2.9 毫莫耳) 添加至酮 **15i** (270 毫克，1.5 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.6 毫升) 與 EtOH (17 微升) 中之溶液內。將密封管加熱至 40°C ，歷經 24 小時。然後，將管件開啟，冷卻至 0°C ，並藉由緩慢添加飽和 NaHCO_3 (1 毫升) (放熱) 使反應淬滅。將粗製反應混合物以水 (20 毫升) 稀釋，且以 DCM (3 x 20 毫升) 萃取。將合併之有機物質以水 (20 毫升) 洗滌，並使有機相以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，以提供二氟吡 **15j** (225 毫克，71% 產率)。

步驟 10：

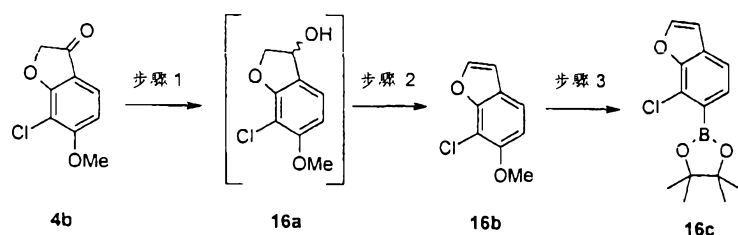
將固體硝酸銀 (187 毫克，1.1 毫莫耳) 與碘 (279 毫克，1.1 毫莫耳) 連續添加至已溶於 MeOH (7.8 毫升) 中之二氟吡 **15j** (225 毫克，1.1 毫莫耳) 之溶液內。將反應物在室溫下攪拌 90 分鐘，然後經過 Celite[®] 墊過濾。將濾液以一滴 0.5N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 處理 (橘色消散)，接著於減壓下濃縮。使殘留物於 H_2O 、0.5N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 及 EtOAc (各 20 毫升) 之間作分液處理。以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取水層，且將合併之有機物質以鹽水 (20 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使產物藉 CombiFlash[®]

相關物件純化，獲得芳基碘化物 **15k** (158 毫克，44% 產率)。

步驟 11：

使芳基碘化物 **15k** (150 毫克，0.45 毫莫耳)、雙[品啞可基]二硼烷(150 毫克，0.59 毫莫耳)及醋酸鉀(130 毫克，1.4 毫莫耳)在 DMF (5 毫升)中之溶液，以 Ar 脫氣 5 分鐘，接著添加 PdCl₂ dppf-DCM 複合物(44 毫克，0.054 毫莫耳)。然後，使反應混合物再脫氣 5 分鐘，接著加熱至 85°C，歷經 9 小時。然後，使反應物冷卻至室溫。將粗製反應混合物以水稀釋，並以 EtOAc (3 x 10 毫升)萃取產物。將合併之有機物質以水(10 毫升)與鹽水(10 毫升)洗滌。接著，使有機相以 MgSO₄ 脫水乾燥，且過濾，及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得二羥基硼烷酯 **15l** (123 毫克，70% 純，藉 NMR，57% 產率)。

實例 16：二羥基硼烷酯片段 **16c** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物)之合成



步驟 1：

將固體 NaBH₄ (342 毫克，9.0 毫莫耳)添加至已溶於 MeOH (10 毫升)中之酮 **4b** (1.5 克，7.5 毫莫耳)之溶液內，然後在 0°C 下添加 THF (25 毫升)。使反應物溫熱至室溫，並將其攪拌 1 小時。以 HCl 水溶液 (1N，5 毫升)使反應淬滅，藉由濃縮移除 MeOH，且以 EtOAc (2 x 50 毫升)萃取產物。將有機層以鹽水

(50 毫升)洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得醇 **16a** (1.52 克，>99% 產率)。將此物質以本身使用於下一步驟。

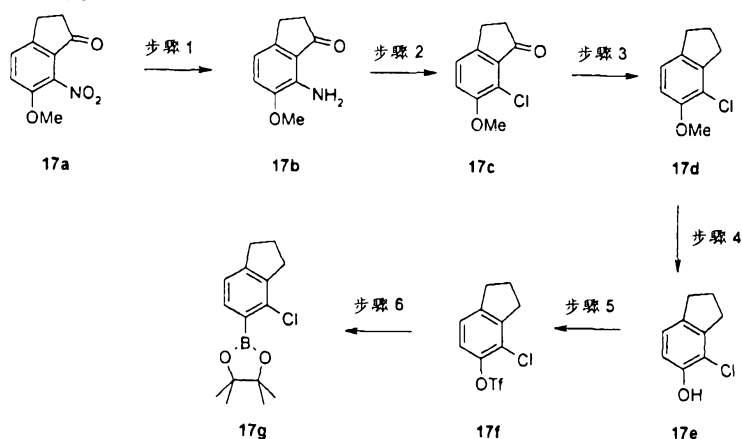
步驟 2：

於 0°C 下，將 TFA (2.9 毫升) 逐滴添加至粗製醇 **16a** (1.5 克；7.47 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (28 毫升) 中之溶液內。將溶液攪拌 30 分鐘，然後濃縮至乾涸。使殘留物溶於 EtOAc 中，以 NaHCO_3 (飽和)、鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮成淡黃色膠質。使產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，而得苯并呋喃 **16b** (0.30 克，22% 產率)，為白色固體。

步驟 3：

化合物 **16c** 係按照相同於實例 4 步驟 3 至 5 之合成順序，製自 **16b**。

實例 17：二羥基硼烷酯片段 **17g** (用於 2016、2017 之製備) 之合成



步驟 1：

將 Zn 粉 (7.89 克，121 毫莫耳) 添加至 **17a** (5.0 克，24 毫莫耳) 在 AcOH (100 毫升) 中之溶液內。然後，將反應混合物加熱至 100°C ，並攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫，且過濾 (EtOAc

洗滌)此混合物，蒸發溶劑，及使殘留物藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得苯胺 **17b** (3.06 克，72% 產率)，為黃色固體。

步驟 2：

於 0°C 下，將 NaNO₂ (640 毫克，9.3 毫莫耳) 在水 (3 毫升) 中之溶液慢慢添加至已溶於 AcOH (12 毫升) 與 2M HCl (25 毫升) 中之苯胺 **17b** (1.5 克，8.5 毫莫耳) 之溶液內。將所形成之混合物在此溫度下攪拌 1 小時。分次添加固體 CuCl (2.6 克，26 毫莫耳) (歷經 2 分鐘)，並使反應物回復至室溫，接著攪拌 30 分鐘，然後溫熱至 60°C，歷經 40 分鐘。將混合物倒入水 (100 毫升) 中，且以 EtOAc (2 x 100 毫升) 萃取。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得芳基氯化物 **17c** (1.11 克，99% 產率)，為淡黃色固體。

步驟 3：

將固體預活化之 Zn 粉添加至酮 **17c** 在 AcOH 中之溶液內。然後，將反應混合物加熱至 100°C，並於該溫度下攪拌 4 小時。過濾 (EtOAc 洗滌) 反應混合物，使濾液蒸發至乾涸，及使產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得氫茛 **17d** (902 毫克，88% 產率)，為白色結晶性固體。

步驟 4：

將 BBr₃ 在 DCM 中之溶液 (1M，9.9 毫升，9.9 毫莫耳) 逐滴添加至已溶於 DCM (20 毫升) 中之甲基醚 **17d** (902 毫克，4.9 毫莫耳) 之預冷卻 (-78°C) 溶液內。將反應溶液在此溫度下攪拌 10 分鐘，並使其溫熱至室溫。在攪拌 1.5 小時後，添加水 (50

毫升)(放熱)，且將混合物以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得酚 **17e** (700 毫克，84% 產率)，為灰白色固體。

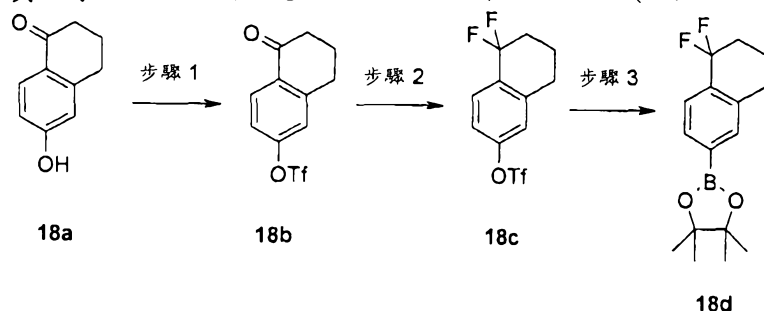
步驟 5：

將 Tf_2O (1.05 毫升，12 毫莫耳) 添加至酚 **17e** (700 毫克，4.1 毫莫耳) 與 Et_3N (1.7 毫升，12 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 中之預冷卻 (0°C) 溶液內。使所形成之暗色溶液溫熱至室溫。25 分鐘後，以飽和 NaHCO_3 (10 毫升) 使反應淬滅，以 DCM 稀釋，並將有機層以水、鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得三氟甲烷磺酸鹽 **17f** (1.21 克，97% 產率)，為黃色油。

步驟 6：

使三氟甲烷磺酸鹽 **17f** (1.2 克，4.0 毫莫耳)、雙[品啞可基]二硼烷 (1.5 克，6.0 毫莫耳) 及醋酸鉀 (1.3 克，14 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之溶液，以 Ar 脫氣 5 分鐘，接著添加 $\text{PdCl}_2 \text{dppf}$ -DCM 複合物 (490 毫克，0.60 毫莫耳)。然後，使反應混合物再脫氣 5 分鐘，接著加熱至 95°C ，歷經 5 小時。然後，使反應物冷卻至室溫。將粗製反應混合物以水稀釋，並以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取產物。將合併之有機物質以水 (100 毫升) 與鹽水 (100 毫升) 洗滌。接著，使有機相以 MgSO_4 脫水乾燥，且過濾，及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得二羥基硼烷酯 **17g** (593 毫克，53% 產率)，為淡黃色固體。

實例 18：二羥基硼烷酯片段 18d (用於 1033 之製備) 之合成



步驟 1：

將不含溶劑之 TiF_2O (0.83 毫升，4.9 毫莫耳) 逐滴添加至酚 18a (0.50 克，3.1 毫莫耳) 與吡啶 (1.3 毫升，17 毫莫耳) 在 DCM (15 毫升) 中之經冷卻 (0°C) 溶液內。使反應物溫熱至室溫，並攪拌過夜。藉由添加 10% 檸檬酸溶液 (50 毫升) 使反應淬滅，且以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取混合物。將合併之有機物質以水 (50 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得三氟甲烷磺酸鹽 18b (500 毫克，94% 產率)。

步驟 2：

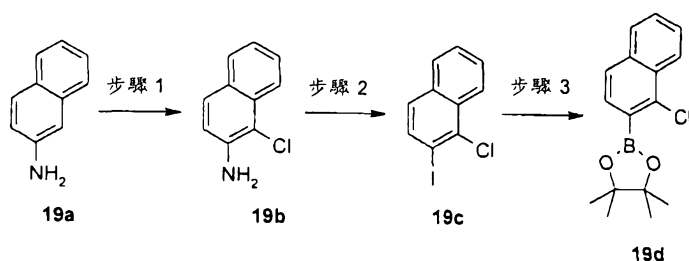
於可密封管件中，將 Deoxyfluor[®] (0.83 毫升，4.2 毫莫耳)、接著 EtOH (10 微升，0.2 毫莫耳) 添加至不含溶劑之三氟甲烷磺酸鹽 18b (500 毫克，1.7 毫莫耳) 中。將管件密封，並將反應物在 85°C 下之油浴中加熱，且攪拌過夜。接著，使反應物冷卻至 0°C ，並藉由緩慢添加 NaHCO_3 (100 微升，放熱) 使反應淬滅。以水 (50 毫升) 稀釋混合物，且以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機層以水 (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌。接著，使有機相以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，以提供三氟甲烷磺酸二氟四

氮萘酯 **18c** (175 毫克，33% 產率)。

步驟 3：

步驟三係完全按實例 17 步驟 6 進行，以提供二羥基硼烷酯 **18d**。

實例 19：二羥基硼烷酯片段 **19d** (用於 1063、1064、2044、2045 之製備) 之合成



步驟 1：

將固體 N-氯基琥珀醯亞胺 (2.2 克，16 毫莫耳) 分次添加至已溶於 CCl_4 (150 毫升) 中之萘胺 **19a** (2.3 克，16 毫莫耳) 之溶液內，歷經 5 分鐘。接著，將反應物加熱至 50°C ，並攪拌 40 分鐘。然後，使反應物冷卻至室溫，藉過濾移除固體，且將濾液以水 (100 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發至乾涸，以提供氯苯胺 **19b** (2.8 克，96% 產率)。

步驟 2：

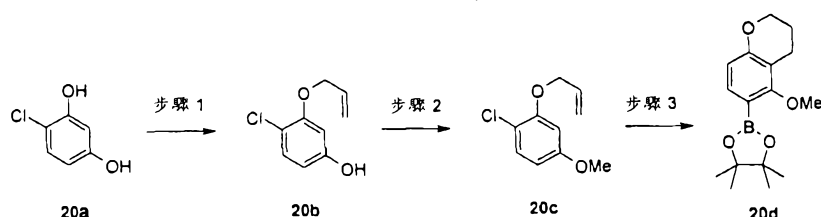
將 NaNO_2 (1.2 克，17 毫莫耳) 在水 (5 毫升) 中之溶液，慢慢添加至苯胺 **19b** (2.8 克，15 毫莫耳) 在 12N HCl (7 毫升) 與冰 (9.7 克) 中之預冷卻 (0°C) 懸浮液內，以保持溫度低於 5°C 。將混合物攪拌 15 分鐘，然後轉移至 KI (8.7 克，52 毫莫耳) 在水 (30 毫升) 中之溶液，並將所形成之混合物攪拌 2 小時。以 Et_2O (3 x 100 毫升) 萃取混合物，且將合併之有機層連續以 3N NaOH

(2 x 50 毫升)、5% NaHSO₃ (50 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 洗滌。使有機相以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使粗產物藉急驟式層析純化 (EtOAc/ 己烷)，以提供芳基碘化物 **19c** (2.4 克，54% 產率)。

步驟 3：

步驟三係完全按實例 15 步驟 11 中所述進行，以提供二羥基硼烷酯 **19d**。

實例 20：二羥基硼烷酯片段 **20d** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成



步驟 1：

將 3-溴丙烯 (2.1 毫升，25 毫莫耳)、接著碳酸鉀 (7.2 克，52 毫莫耳) 添加至已溶於 DMF (120 毫升) 中之 6-氯基間苯二酚 **20a** (10 克，69 毫莫耳) 之溶液內。將反應物攪拌過夜，以 EtOAc (500 毫升) 稀釋，並以水 (3 x 500 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得烯丙基醚 **20b** (1.8 克，40% 產率)。

步驟 2：

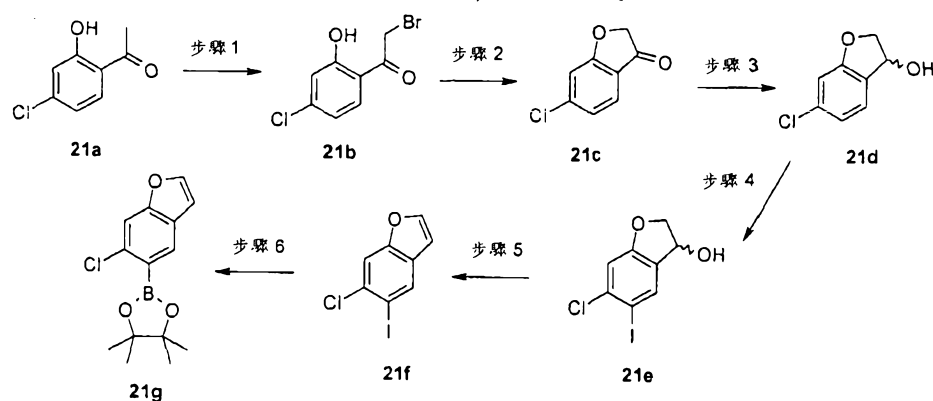
將碘化甲烷 (1.2 毫升，20 毫莫耳)、接著碳酸鉀 (3.8 克，27 毫莫耳) 添加至已溶於 DMF (12 毫升) 中之酚 **20b** (1.8 克，9.8 毫莫耳) 之溶液內。將反應物攪拌 2 小時，以 EtOAc (50 毫升) 稀釋，並以水 (3 x 50 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾

燥，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，獲得甲基醚 **20c** (1.8 克，40% 產率)。

步驟 3：

步驟 3 係包括相同於實例 12 步驟 2 至 6，接著實例 13 步驟 1 之步驟順序，以提供二羥基硼烷酯 **20d**。

實例 21：二羥基硼烷酯片段 **21g** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成



步驟 1：

將固體 CuBr_2 (7.9 克；35 毫莫耳) 添加至已溶於 EtOAc (32 毫升) 與 CHCl_3 (32 毫升) 中之 **21a** (4.0 克，23 毫莫耳) 之溶液內。將混合物加熱至回流，並攪拌 8 小時。然後添加 CuBr_2 (3.9 克)，且將混合物於回流下再持續攪拌 15 小時。使混合物冷卻至室溫，藉過濾 (EtOAc 洗滌) 移除固體。使濾液濃縮，而得粗製溴基酮 **21b** (6.3 克)，將其直接使用於下一步驟。

步驟 2：

將固體 KF (2.5 克，43 毫莫耳) 添加至已溶於 DMF (21 毫升) 中之粗製溴基酮 **21b** (6.3 克，~23 毫莫耳) 之溶液內。將反應物在室溫下攪拌 3 小時，然後溶於醚 (300 毫升) 中，以鹽水 (3 x 100 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

使粗產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得醚 **21c** (2.1 克，49% 產率，歷經兩個步驟)。

步驟 3：

將固體 NaBH_4 (270 毫克，7.1 毫莫耳) 添加至已溶於 MeOH (20 毫升) 中之酮 **21c** (1.0 克，5.9 毫莫耳) 之預冷卻 (0°C) 溶液內。將反應物攪拌 1 小時，然後，以 HCl 水溶液 (1N，1 毫升) 使反應淬滅。於真空中移除揮發性物質，並以 EtOAc (1 x 20 毫升) 萃取產物。將有機層以鹽水 (20 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得粗製醇 **21d** (1.0 克)，將其直接使用於下一步驟。

步驟 4：

將固體 AgNO_3 (1.0 克，6.1 毫莫耳)、接著 I_2 (1.6 克，6.2 毫莫耳) 添加至已溶於 MeOH (58 毫升) 中之醇 **21d** (1.0 克，6.2 毫莫耳) 之溶液內。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 溶液 (0.5M，10 毫升)，並將混合物攪拌 30 分鐘。於真空中移除 MeOH，且使殘留物溶於 EtOAc (50 毫升) 中，以水 (1 x 50 毫升)、鹽水 (1 x 50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得芳基碘化物 **21e** (1.6 克)，將其直接使用於下一步驟。

步驟 5：

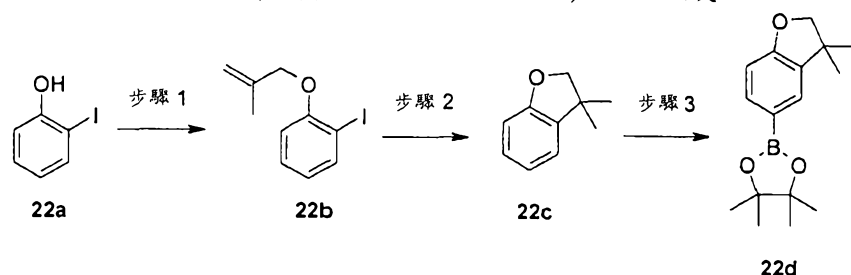
使粗製醇 **21e** (1.6 克，~5 毫莫耳) 溶於 DCM (20 毫升) 與 TFA (2.2 毫升) 之混合物中。將反應物攪拌 45 分鐘，然後濃縮至乾涸。使殘留物溶於 EtOAc (50 毫升) 中，以飽和 NaHCO_3 (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，

過濾，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，以提供苯并呋喃 **21f** (978 毫克，65% 產率，歷經 3 個步驟)。

步驟 6：

步驟 6 係完全按關於實例 15 步驟 11 所述進行，以提供二羥基硼烷酯 **21g**。

實例 22：二羥基硼烷酯片段 **22d** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物)之合成



步驟 1：

將不含溶劑之 3-溴基-2-甲基丙烯 (1.7 毫升，16 毫莫耳) 添加至酚 **22a** (3.0 克，14 毫莫耳) 與碳酸鉀 (5.6 克，41 毫莫耳) 在 DMF (35 毫升) 中之懸浮液內。將反應物攪拌 2 小時，然後，以水 (100 毫升) 使反應淬滅，並以己烷 (2 x 100 毫升) 萃取。將有機相以鹽水 (2 x 100 毫升) 洗滌，及濃縮，而得醚 **22b** (3.3 克，87% 產率)。

步驟 2：

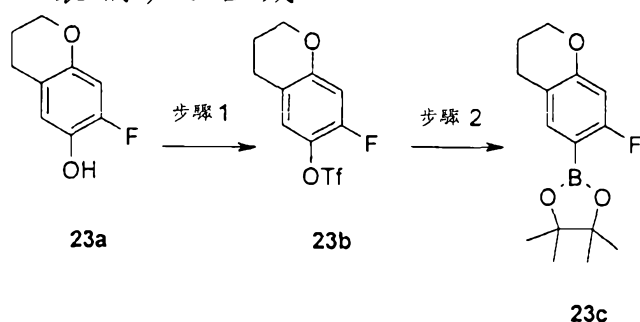
將不含溶劑之氫化三丁基錫 (2.3 毫升，8.8 毫莫耳) 添加至芳基碘化物 **22b** (2.0 克，7.3 毫莫耳) 與 AIBN (120 毫克，0.73 毫莫耳) 在 PhMe (40 毫升) 中之溶液內，然後，將反應物於回流及 N₂ 下攪拌。1 小時後，使反應物濃縮至乾涸，並使粗產

物藉 CombiFlash® 相關物件純化，以提供二氫苯并呋喃 **22c** (785 毫克，73% 產率)。

步驟 3：

步驟 3 係包括相同於實例 15 步驟 10 與 11 之合成步驟順序，以提供二羥基硼烷酯 **22d**。

實例 23：二羥基硼烷酯片段 **23c** (用於 1025、1026、2005、2006 之製備) 之合成



步驟 1：

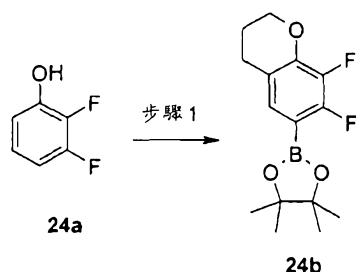
於 Ar 大氣下，將不含溶劑之 TiF_2O (0.56 毫升，3.3 毫莫耳) 逐滴添加至酚 **23a** (350 毫克，2.1 毫莫耳；根據 Doi 等人, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004** 77, 2257-2263 製成) 與吡啶 (0.91 毫升，11 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之經冷卻 (0°C) 溶液內。使反應物溫熱至室溫，接著攪拌 2 小時。藉由添加 10% 檸檬酸溶液 (20 毫升) 使反應淬滅，並以 DCM (3 x 20 毫升) 萃取。將合併之有機層以水 (20 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，以提供三氟甲烷磺酸鹽 **23b** (512 毫克，82% 產率)。

步驟 2：

使三氟甲烷磺酸鹽 **23b** (510 毫克，1.7 毫莫耳)、雙[品吶可基]二硼烷 (560 毫克，2.2 毫莫耳) 及醋酸鉀 (500 毫克，5.1 毫莫耳)

耳)在DMF (18 毫升)中之溶液，以Ar脫氣5分鐘，接著添加PdCl₂dppf-DCM複合物(140 毫克，0.17 毫莫耳)。然後，使反應混合物再脫氣5分鐘，接著藉由微波照射加熱至100°C，歷經10分鐘。然後，使反應物冷卻至室溫。將粗製反應混合物以EtOAc (60 毫升)稀釋，並以鹽水(3 x 60 毫升)洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，且過濾，及濃縮。使粗製混合物進一步藉CombiFlash[®]相關物件純化，而得二羥基硼烷酯**23c** (200 毫克，42%產率)。

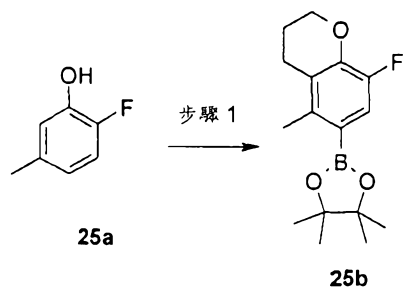
實例 24: 二羥基硼烷酯片段**24b** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物)之合成



步驟 1:

化合物**24b**係按照相同於實例12步驟1至6之合成順序，製自**24a**。

實例 25: 二羥基硼烷酯片段**25b** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物)之合成

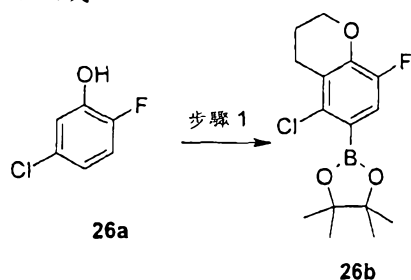


步驟 1:

化合物**25b**係按照相同於實例12步驟1至6之合成順序，

製自 25a。

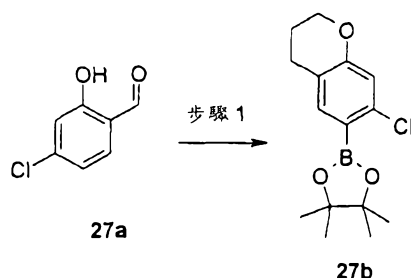
實例 26：二羥基硼烷酯片段 26b (用於 1049、1050 之製備) 之合成



步驟 1：

化合物 26b 係按照相同於實例 12 步驟 1 至 6 之合成順序，製自 26a。

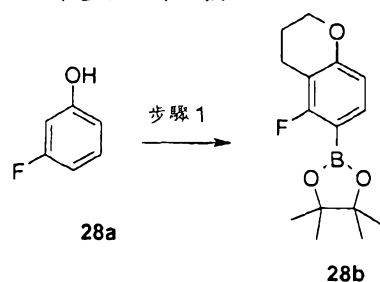
實例 27：二羥基硼烷酯片段 27b (用於 1023、1024 之製備) 之合成



步驟 1：

化合物 27b 係按照相同於實例 14 步驟 1 至 6 之合成順序，製自 27a。

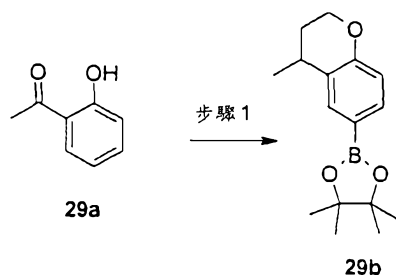
實例 28：二羥基硼烷酯片段 28b (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成



步驟 1：

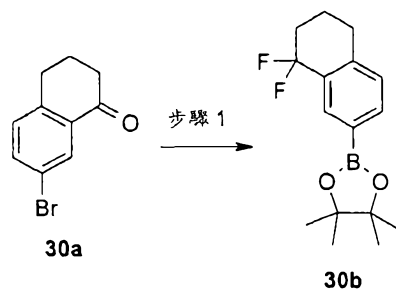
化合物 **28b** 係按照相同於實例 6 步驟 1 至 8 之合成順序，製自 **28a**。

實例 29：二羥基硼烷酯片段 **29b** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成

**步驟 1：**

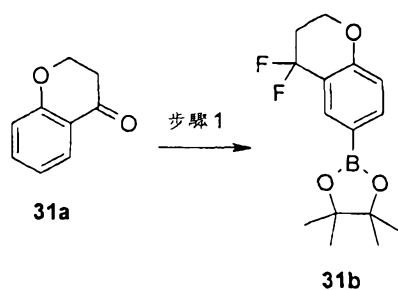
化合物 **29b** 係按照相同於實例 14 步驟 1 至 6 之合成順序，製自 **29a**。

實例 30：二羥基硼烷酯片段 **30b** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成

**步驟 1：**

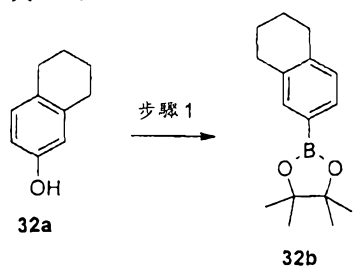
化合物 **30b** 係按照相同於實例 18 步驟 2 與 3 之合成順序，製自 **30a**。

實例 31：二羥基硼烷酯片段 **31b** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成

**步驟 1：**

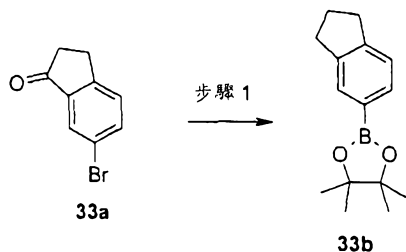
化合物 **31b** 係按照相同於實例 15 步驟 9 至 11 之合成順序，製自 **31a**。

實例 32：二羥基硼烷酯片段 **32b** (用於 **1020** 之製備) 之合成

**步驟 1：**

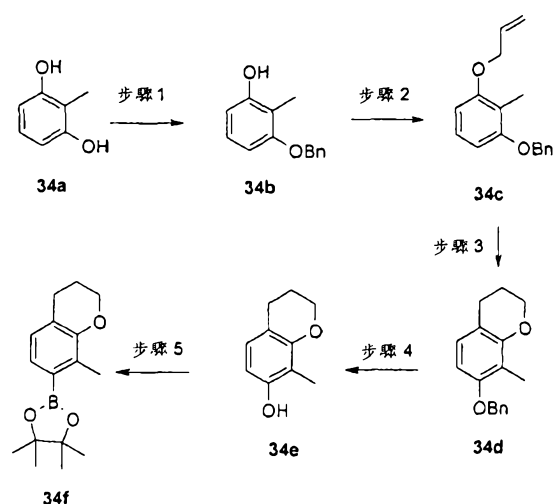
化合物 **32b** 係按照相同於實例 17 步驟 5 至 6 之合成順序，製自 **32a**。

實例 33：二羥基硼烷酯片段 **33b** (用於 **1021** 之製備) 之合成

**步驟 1：**

化合物 **33b** 係按照相同於實例 11 步驟 1 與 3 之合成順序，製自 **33a**。

實例 34：二羥基硼烷酯片段 **34f** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成



步驟 1：

將溴化苄(25 毫升，210 毫莫耳)、接著碳酸鉀(44 克，320 毫莫耳)添加至已溶於 DMF (1 升) 中之 2-甲基間苯二酚 **34a** (38 克，310 毫莫耳) 之溶液內。將反應物攪拌過夜，以 EtOAc (2 升) 稀釋，並以水 (3 x 2 升) 洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得苄基醚 **34b** (18.6 克，39% 產率)。

步驟 2：

將 3-溴丙烯(3.0 毫升，35 毫莫耳)、接著碳酸鉀(6.5 克，47 毫莫耳)添加至已溶於 DMF (100 毫升) 中之酚 **34b** (5 克，23 毫莫耳) 之溶液內。將反應物攪拌過夜，以 EtOAc (500 毫升) 稀釋，並以水 (3 x 500 毫升) 洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得苄基醚 **34c** (4.4 克，75% 產率)。

步驟 3：

化合物 **34d** 係按照相同於實例 12 步驟 2 至 4 之合成順序，製自 **34c**。

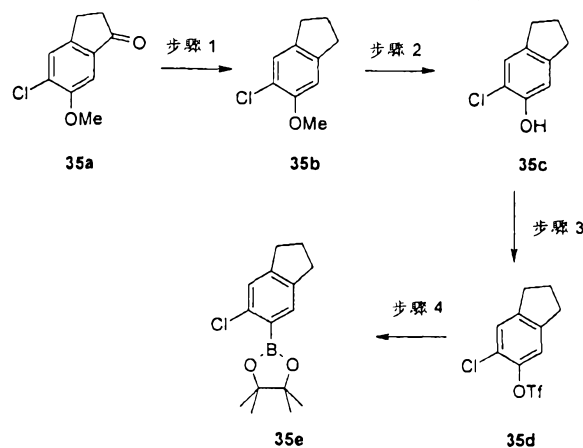
步驟 4：

將苄基醚 **34d** 與 Pd-C (10% w/w, 100 毫克, 0.094 毫莫耳) 在 EtOAc (5 毫升) 中合併, 且將燒瓶抽氣, 並以 H₂ 大氣 (氣瓶) 回填。在攪拌 3 小時後, 使反應物經過 Celite® 過濾 (EtOAc 洗滌), 及濃縮濾液, 而得酚 **34e** (145 毫克, 95% 產率)。

步驟 5：

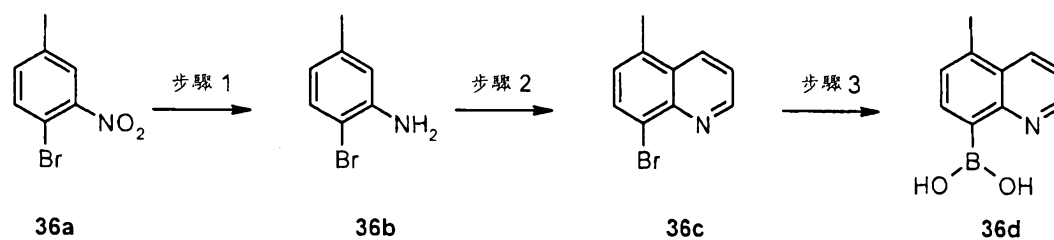
化合物 **34f** 係按照相同於實例 17 步驟 5 至 6 之合成順序, 製自 **34e**。

實例 35：二羥基硼烷酯片段 **35e** (可偶合至噻吩并吡啶骨架, 以提供本發明之化合物) 之合成



步驟 1 至 4 係類似實例 17 步驟 3 至 6 進行。

實例 36：二羥基硼烷酯片段 **36d** (用於 1034、1035、2018、2022 之製備) 之合成

**步驟 1：**

使 4-溴基-3-硝基甲苯 **36a** (5.0 克, 22.9 毫莫耳) 溶於醋酸乙

酯(50 毫升)中，並添加固體氯化錫(II)二水合物(20.0 克，86.9 毫莫耳)。將混合物在氮大氣及 70°C 下加熱 2 小時(注意：發現暫時過熱至 100°C)。使混合物冷卻下來，且倒入冰水(200 毫升)中。添加 5% NaHCO₃ 水溶液(50 毫升)溶液(迅速起泡)，接著為 10N NaOH 水溶液，以來到 pH~7-8。形成大量膠狀帶黃色沉澱物。使此不均勻混合物與 EtOAc (200 毫升)一起振盪，並使混合物以數份 50 毫升離心，造成帶黃色固體之良好分離。將透明上層清液傾析，且以 EtOAc 萃取。將合併之有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，獲得橘色油狀殘留物。使此殘留物再溶於 100 毫升醚中，並將溶液以 10% Na₂CO₃(20 毫升)，然後以 2.5M NaOH 水溶液(20 毫升)洗滌。接著，將深褐色有機溶液與 MgSO₄ 及活性炭一起攪拌，及過濾，獲得淡黃色溶液，於開口燒瓶中，其係在靜置時迅速變暗。在真空下移除溶劑，而得所要之化合物 **36b**，為褐紅色油，將其使用於下一步驟，無需進一步純化(3.31 克，78% 產率)。

步驟 2：

將化合物 **36b** (3.3 克，17.7 毫莫耳)、甘油(3.3 克，35.5 毫莫耳)、硝基苯(2.2 克，17.7 毫莫耳)及 75% 硫酸水溶液(10 毫升，138 毫莫耳)之混合物，於 150°C 下攪拌 3 小時(混合物轉變成黑色及黏稠)。使反應混合物冷卻下來，倒入冰水(200 毫升)中，並添加 10N NaOH 水溶液(30 毫升，300 毫莫耳)。然後，使黑色混合物與 EtOAc (100 毫升)一起振盪，且以數份 50 毫升離心。合併上層 EtOAc 層，並使含有黑色焦油之底部水層

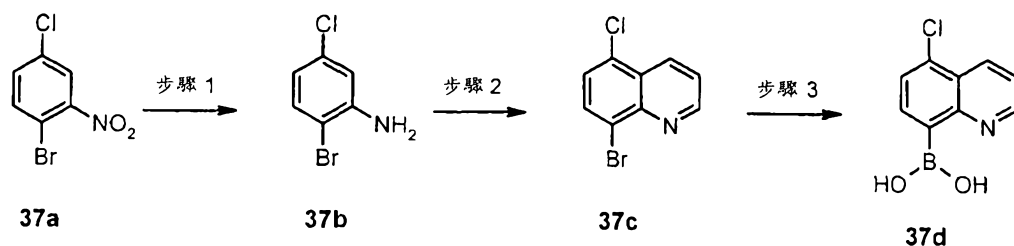
與 EtOAc 一起振盪，及再離心。合併所有 EtOAc 萃液，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，獲得 4.8 克褐紅色油。使此物質於 80 克矽膠管柱上層析 (CombiFlash[®] 相關物件裝置，己烷/EtOAc 梯度液)。使含有化合物之溶離份於真空下濃縮，而得化合物 **36c**，為白色固體 (3.26 克，83% 產率)。

步驟 3：

於化合物 **36c** (500 毫克，2.25 毫莫耳) 在無水 Et_2O (20 毫升) 中之經冷卻 (-78°C) 溶液內，在 Ar 大氣下，添加 n-BuLi 在己烷中之 1.6M 溶液 (3.5 毫升，5.60 毫莫耳)，歷經 5 分鐘。將混合物在 -78°C 下攪拌 50 分鐘，然後逐滴添加硼酸三異丙酯 (2.00 毫升，8.55 毫莫耳)，並將混合物在該溫度下攪拌約 2 小時。使混合物慢慢達到室溫，歷經 2 小時期間，且將其倒入 1M HCl 水溶液 (30 毫升) 中。將混合物轉移至分液漏斗，分離有機層，及以 Et_2O 洗滌水層。接著，將水層轉移至 500 毫升錐形瓶，並藉由慢慢添加 NaHCO_3 在水中之飽和溶液 (~25 毫升，小心：起泡)，調整溶液之 pH 值至大約 6.3 (以 pH 計度量)。濾出此懸浮液，且將已分離之淡米黃色固體以水洗滌，及在高真空下乾燥。將此粗產物 (383 毫克) 以 Et_2O /己烷研製，獲得第一份收取之所要化合物 **36d**，為自由態鹼 (120 毫克，28% 產率)。使母液於真空下濃縮，並藉由逆相 HPLC，使用含有 0.06% TFA 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度液純化 (ODS-AQ，C-18 管柱，75 x 30 毫米，5 微米粒子大小)。於凍乾後，獲得第二份收取之化合物 **36d**，為 TFA 鹽 (102 毫克，15% 產率) (總產率：

43%)。

實例 37：二羥基硼烷酯片段 **37d** (用於 **1036**、**2019**、**2023** 之製備) 之合成



步驟 1：

使用實例 **36b** 之程序，使 1-溴基-4-氯基-2-硝基苯 **37a** 轉變成化合物 **37b**，惟以下事實除外，使用 Et₂O 代替 EtOAc，以供萃取。

步驟 2：

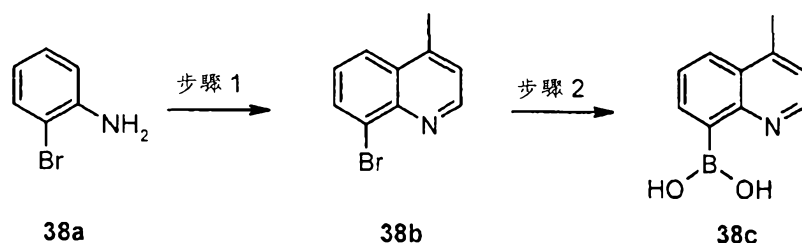
於含有攪拌棒之 100 毫升圓底燒瓶中，使化合物 **37b** (4.2 克，20.3 毫莫耳) 在 50°C 下熔解，並浸入油浴中。以一份添加氯化鋅 (700 毫克，5.03 毫莫耳) 與氯化鐵 (540 毫克，3.25 毫莫耳) 在 3.3 毫升水中之溶液，接著為 20 毫升無水 EtOH。將燒瓶以橡膠中隔塞住，並插入針頭，以避免任何壓力積聚。使混合物溫熱至 80°C，且經由注射泵添加丙烯醛 (1.68 毫升，24.4 毫莫耳)，歷經 2 小時期間。於添加後，將混合物在 80°C 下攪拌 1 小時，並添加另外量之固體氯化鐵 (4.1 克，25.3 毫莫耳)。將混合物在 80°C 下攪拌約額外 24 小時，然後在真空下濃縮，而得半固體殘留物。添加 200 毫升水，接著為 10N NaOH 水溶液 (20 毫升) 與 200 毫升 DCM。使混合物振盪數分鐘後，於 Celite[®] 墊上過濾固體，及將濾液轉移至分液漏斗。分離有機層，並以 DCM 萃取水層。將合併之有機萃液以鹽水

洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空下濃縮，獲得 3.69 克褐色固體。將此固體在熱 CH_3CN 中研製，並過濾。拋棄固體，及使濾液在真空下濃縮，獲得 2.3 克褐色半固體。使此物質在 CombiFlash[®] 相關物件裝置上，於 40 克矽膠管柱上純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液溶離。在真空下蒸發溶劑後，單離所要之化合物 **37c**，為黃色固體 (390 毫克，8% 產率)。

步驟 3：

使用實例 **36d** 之程序，使化合物 **37c** 轉變成化合物 **37d**。

實例 38：二羥基硼烷酯片段 **38c** (可偶合至噻吩并吡啶骨架，以提供本發明之化合物) 之合成



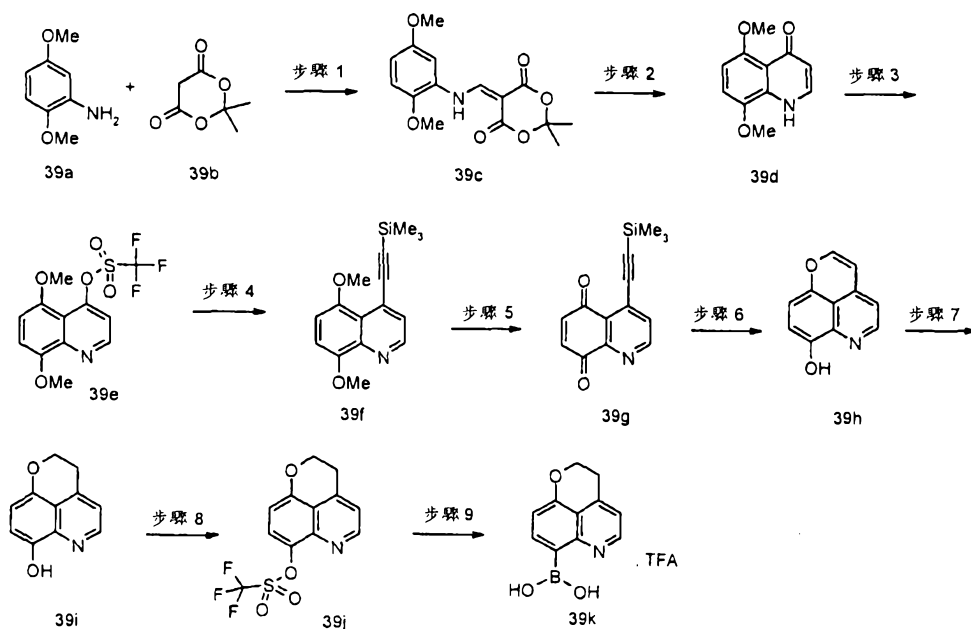
步驟 1：

使用實例 **37c** 之程序，使 2-溴基苯胺 **38a** 轉變成化合物 **39b**，惟使用甲基乙烯基酮代替丙烯醛。

步驟 2：

使用實例 **36d** 之程序，使化合物 **38b** 轉變成化合物 **38c**。

實例 39：二羥基硼烷酯片段 **39k** (用於 1059、1060、2035、2036 之製備) 之合成



參考資料：Feliu, L.; Ajana, W.; Alvarez, M.; Joule, J.A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4511.

步驟 1：

使 Meldrum 氏酸 **39b** (47.04 克，326 毫莫耳) 溶於原甲酸三甲酯 (360 毫升) 中，並回流 2 小時。然後添加 2,5-二甲氧基苯胺 **39a** (50 克，326 毫莫耳)，並使混合物回流 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且於冷卻時，藉過濾收集所形成之固體。使其進一步自 MeOH 結晶，而得化合物 **39c**，為黃色固體 (63 克，63% 產率)。

步驟 2：

使化合物 **39c** (62.00 克，202 毫莫耳) 溶於二苯基醚 (310 毫升) 中，並在 240°C 下回流 30 分鐘。然後，使混合物冷卻至室溫，且添加正-己烷，其會造成褐色沉澱物形成。藉過濾分離此固體，並以正-戊烷與正-己烷洗滌，以移除非極性不純物，及將殘留深褐色固體 (化合物 **39d**) 以本身使用於下一步驟 (27 克，65% 產率)。

步驟3：

使化合物 **39d** (30.0 克，146 毫莫耳)、DMAP (3.75 克，30.7 毫莫耳) 及 2,6-二甲基吡啶 (24.4 毫升；208 毫莫耳) 在 DCM (1.4 升) 中之混合物冷卻至 0°C，並於 0°C 下慢慢添加 TiF_2O (29.6 毫升，175 毫莫耳)。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 2 小時，且在室溫下 1 小時。然後，將其以 CH_2Cl_2 稀釋，以 H_2O 與鹽水洗滌，及脫水乾燥 (Na_2SO_4)。在減壓下移除溶劑，並使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化 (20% EtOAc/石油醚)。單離所要之化合物 **39e**，為黃色固體 (35 克，70% 產率)。

步驟4：

使二異丙基乙胺 (46.5 毫升，267 毫莫耳) 在無水 DMF (250 毫升) 中之混合物，以氫脫氣 30 分鐘，並添加至化合物 **39e** (30.0 克，89.0 毫莫耳)、三苯膦 (7.70 克，29.4 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二-鈹(0)-氯仿加成物 (9.21 克，8.9 毫莫耳) 之混合物中。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 5 分鐘，且逐滴添加 TMS 乙炔 (13.4 克，136 毫莫耳)。使溫度升高至室溫，並將混合物攪拌 4 小時。添加乙醚與水，分離水層，及以乙醚洗滌。將合併之有機層以 H_2O 與鹽水洗滌。於 Na_2SO_4 上脫水乾燥後，在減壓下移除溶劑，並使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化 (30% EtOAc/石油醚)。單離化合物 **39f**，為黃色固體 (18 克，70% 產率)。

步驟5：

於氫大氣下，將硝酸高銻銨 (42.3 克，77.2 毫莫耳) 在 H_2O (47 毫升) 中之溶液，添加至化合物 **39f** (11.0 克，38.3 毫莫耳) 在

乙腈(366 毫升)中之溶液內。使反應混合物以氫脫氣 10 分鐘，並將混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。然後添加水，且以 CH_2Cl_2 萃取溶液。合併有機萃液，以 H_2O 、鹽水洗滌，及脫水乾燥(Na_2SO_4)。在減壓下移除溶劑，並使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化(40% EtOAc/石油醚)。單離所要之化合物 **39g**，為黃色固體(5.0 克，52% 產率)。

步驟 6：

於氫大氣下，使化合物 **39g** (1.80 克，7.1 毫莫耳)溶於經蒸餾之醋酸(72 毫升)中。添加氯化銨(7.55 克，141 毫莫耳)，並使反應物回流 45 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，添加 H_2O ，且以 EtOAc 洗滌溶液。以飽和 NaHCO_3 水溶液使水層中和，及以 EtOAc 萃取。將合併之有機萃液以 H_2O 、鹽水洗滌，並脫水乾燥(Na_2SO_4)。在減壓下移除溶劑，而得化合物 **39h**，為褐色固體(250 毫克，20% 產率)。

步驟 7：

使化合物 **39h** (230 毫克，1.24 毫莫耳)溶於無水 EtOH (11 毫升)中，並在氫大氣下添加 10% 鈀/碳(46 毫克)。將混合物在一大氣壓之氫下攪拌 15 小時。使反應物以氫脫氣，經過 Celite[®] 過濾，且將 Celite[®] 床以 EtOH- CHCl_3 混合物洗滌。在減壓下移除溶劑，獲得化合物 **39i**，為褐色黏性固體(200 毫克，86% 產率)。

步驟 8：

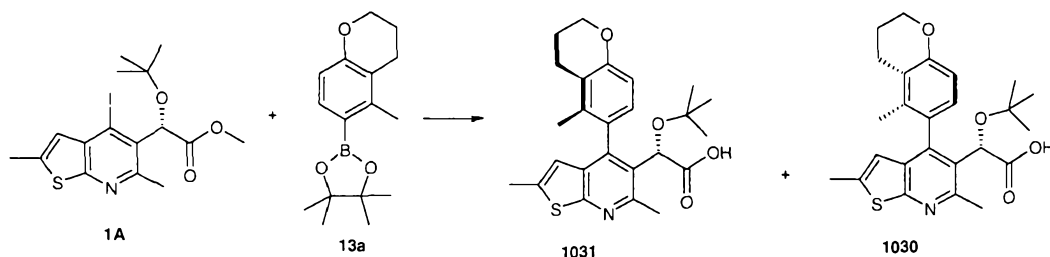
於氫大氣下，使化合物 **39i** (600 毫克，3.21 毫莫耳)溶於無水 CH_2Cl_2 (30 毫升)中。使溶液冷卻至 0°C ，並逐滴添加三乙

胺 (0.89 毫升, 6.42 毫莫耳), 接著為 TiF_2O (0.65 毫升, 3.87 毫莫耳)。使溫度升高至室溫, 且將反應混合物攪拌 2 小時。以 CH_2Cl_2 稀釋混合物, 及以 H_2O 、鹽水洗滌, 並脫水乾燥 (Na_2SO_4)。在減壓下移除溶劑, 而得殘留物, 使其藉急驟式層析純化 (10% EtOAc/己烷)。單離化合物 **39j**, 為褐色固體 (630 毫克, 61% 產率)。

步驟 9:

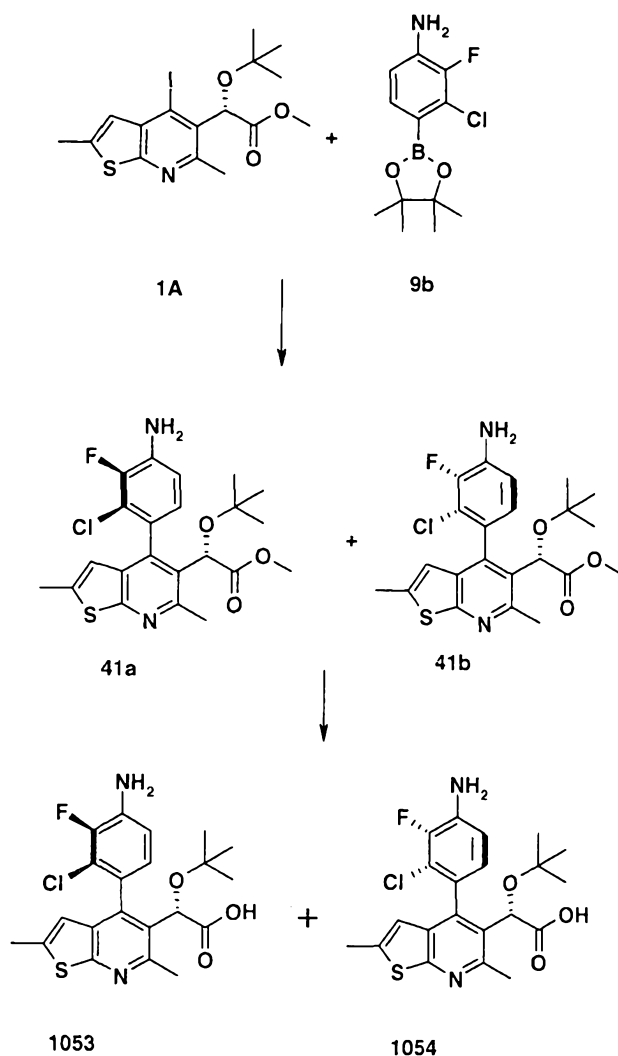
於含有磁攪拌棒之乾燥 (經烘箱乾燥 30 分鐘) 5 毫升玻璃微波容器中, 添加化合物 **39j** (250 毫克, 0.078 毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼烷 (250 毫克, 0.098 毫莫耳)、無水醋酸鉀 (150 毫克, 1.51 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ (62.0 毫克, 0.091 毫莫耳) 及無水經脫氧 (氫起泡 30 分鐘) 之 1,4-二氧陸園 (4 毫升)。將小玻瓶以中隔蓋緊密地加蓋, 並以氫沖洗容器。將混合物在 95°C (油浴溫度) 及氫大氣下攪拌 16 小時。接著於真空下濃縮反應混合物, 使褐色油狀殘留物溶於 7 毫升冰 AcOH 中, 且經由 45 微米膜濾器過濾。將深褐色溶液區分成數份 5×1.5 毫升, 及注射於自動預備逆相 HPLC-MS 裝置 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度液, 含有 0.06% TFA, ODS-AQ, C-18 管柱, 50×19 毫米, 5 微米粒子大小) 上。使已收集之溶離份凍乾, 而得所要之化合物 **39k**, 為黃色非晶質固體 (115 毫克, 45% 產率, 關於 TFA 鹽)。

實例 40: 化合物 1030 與 1031 之合成



於可微波容器中，添加 DMF (2.2 毫升) 與水 (0.22 毫升) 中之噻吩并吡啶骨架 **1A** (69 毫克，0.16 毫莫耳)、碳酸鉀 (66 毫克，0.47 毫莫耳) 及二羥基硼烷酯 **13a** (52 毫克，0.19 毫莫耳)。於此混合物中，添加觸媒 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18.3 毫克，0.02 毫莫耳)，然後，將容器密封，接著在 120°C 下加熱 8 分鐘。使已冷卻之反應混合物於 EtOAc 與水之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使粗製物質吸附至 SiO_2 上，並藉 Combi-flash 純化 (EtOAc/ 己烷)，而得非向性異構物之混合物 (62.4 毫克，0.14 毫莫耳，87% 產率)。於此混合物 (62.4 毫克，0.14 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 與 MeOH (2 毫升) 中之溶液內，在室溫下添加 LiOH 水溶液 (1N 溶液，0.69 毫莫耳)。將反應物加熱至 50°C ，歷經 4 小時。藉由添加 AcOH 使混合物淬滅，然後在真空下濃縮。將兩種化合物 (**1030** 與 **1031**) 藉預備逆相 HPLC 分離，接著凍乾，獲得抑制劑 **1031** (12.9 毫克，21% 產率) 與 **1030** (1.7 毫克，3% 產率)，為白色固體。

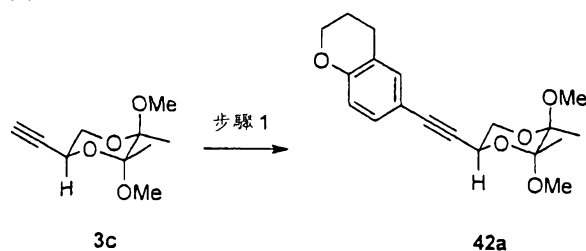
實例 41：化合物 1053 與 1054 之合成



將N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)與蒸餾水(2.0毫升)添加至各裝有二羥基硼烷酯 **9b** (614 毫克； 2.26 毫莫耳)、噻吩并吡啶骨架 **1a** (700 毫克； 1.61 毫莫耳)、碳酸鉀(669 毫克； 4.84 毫莫耳)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (280 毫克； 0.243 毫莫耳)之微波小玻瓶中，接著，將小玻瓶密封，並在微波反應器(10分鐘， 140°C)中加熱。使所形成之混合物冷卻，且以 EtOAc (200 毫升)萃取，並以半飽和碳酸氫鈉水溶液(200 毫升)與鹽水(200 毫升)洗滌。使萃液以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發成紅色漿液，使其在矽膠上層析(EtOAc /己烷)，而得非向性異構物酯類 **41a** 與 **41b** 之混合物(504 毫克； 69% 產率)，為淡黃色非晶

質固體。使一部份此混合物(120 毫克；0.266 毫莫耳)溶於 THF (3.0 毫升)與 MeOH (1.5 毫升)中，添加 1.0N NaOH 溶液(1.0 毫升；1.0 毫莫耳)，然後，將反應物加熱至 50°C。16 小時後，使反應物冷卻，使用 1.0N HCl 酸化至 pH~5，且以 DCM 萃取。使萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉逆相預備 HPLC 純化，並凍乾，而產生最後化合物 **1053** (26 毫克；46% 產率)與 **1054** (11 毫克；19% 產率)，為淡黃色粉末。

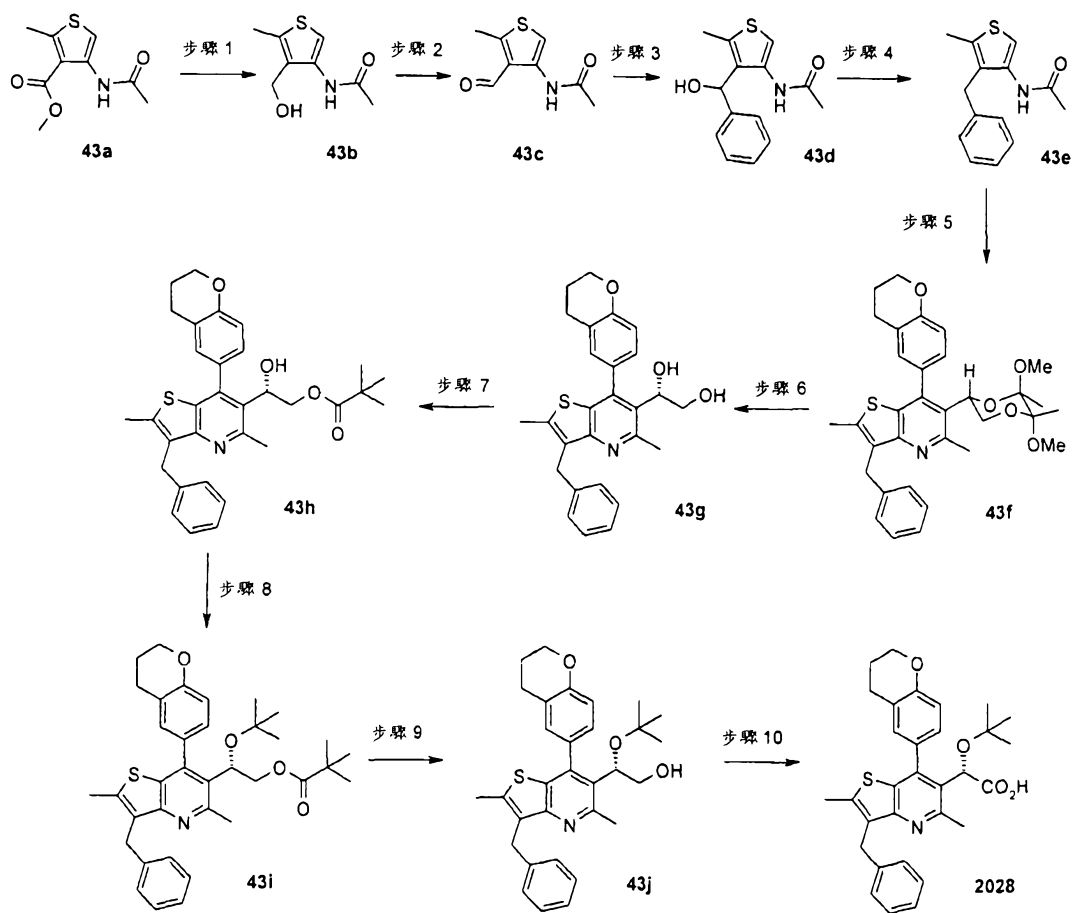
實例 42：炔烴 **42a** 之合成



步驟 1：

將固體 Pd(PPh₃)₄ (444 毫克，0.385 毫莫耳)與 CuI (146 毫克，0.769 毫莫耳)連續添加至已溶於 DMF (23 毫升)與二乙胺 (115 毫升)中之 **11c** (10 克，34 毫莫耳)與炔烴 **3c** (11 克，55 毫莫耳)之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後濃縮，以 EtOAc (300 毫升)稀釋，並以鹽水、1N HCl 水溶液及水(各 300 毫升)連續洗滌。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，且使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得炔烴 **42a** (10.8 克，84% 產率)。

實例 43：化合物 **2028** 之合成



步驟 1：

將 THF 中之 LiBH_4 (2M, 8.7 毫升, 17 毫莫耳) 添加至已溶於 THF (7.6 毫升) 中之 **43a** (379 毫克, 1.78 毫莫耳) 之溶液內, 並將反應物在室溫下攪拌。3 小時後, 以 HCl (緩慢添加 (注意, 起泡), 10 毫升) 使過量試劑淬滅, 且使混合物於鹽水 (50 毫升) 與 EtOAc (50 毫升) 之間作分液處理。將水層以 EtOAc (2 x 50 毫升) 洗滌, 並使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化, 獲得醇 **43b** (164 毫克, 50% 產率)。

步驟 2：

將固體 Dess-Martin 過碘烷 (434 毫克, 1.03 毫莫耳) 添加至已溶於 DCM (6 毫升) 中之醇 **43b** (145 毫克, 0.78 毫莫耳) 之溶液

內。在攪拌 20 分鐘後，以 20 毫升飽和 NaHCO_3 與飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 之 1:1 混合物使反應淬滅，接著，將此混合物攪拌大約 15 分鐘（直到兩液相為透明止）。將混合物以 EtOAc (2 x 50 毫升) 萃取，並使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得醛 **43c** (125 毫克，87% 產率)。

步驟 3：

於室溫下，將苯基溴化鎂 (1M，1.3 毫升，1.3 毫莫耳) 逐滴添加至已溶於 THF (12 毫升) 中之醛 **43c** (125 毫克，0.68 毫莫耳) 之溶液內。5 分鐘後，藉由添加 HCl (1 毫升，10%) 與水 (50 毫升) 使反應淬滅，並以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得醇 **43d** (180 毫克，定量產率)。

步驟 4：

將 Zn 粉 (875 毫克，13.4 毫莫耳) 添加至已溶於 AcOH (2.1 毫升) 中之醇 **43d** (140 毫克，0.54 毫莫耳) 之溶液內，並將反應物在 Schlenk 管中密封，加熱至 100°C ，且在此溫度下激烈攪拌。於攪拌過夜後，過濾反應物，冷卻至室溫，經過 Celite[®] 過濾 (AcOH 洗滌)，以 4 份體積之 PhMe 稀釋，及蒸發至乾涸。使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得噻吩 **43e** (69 毫克，53% 產率)。

步驟 5：

於 -78°C 下，將 Tf_2O (52 微升，0.31 毫莫耳) 經由注射器添加至鹽胺 **43e** (69 毫克，0.28 毫莫耳) 與 2-氯吡啶 (32 微升，0.34 毫莫耳) 在 DCM (0.75 毫升) 中之經攪拌混合物內，歷經 1 分鐘。

5分鐘後，將反應燒瓶置於冰水浴中，並溫熱至0°C。經由注射器添加DCM (1毫升)中之炔烴**42a** (187毫克，0.56毫莫耳)。使所形成之溶液溫熱至室溫。於攪拌30分鐘後，添加Et₃N (1毫升)，且使混合物於DCM (50毫升)與鹽水(50毫升)之間作分液處理。將有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮。接著，使殘留物藉CombiFlash®相關物件純化，獲得噻吩并吡啶**43f** (105毫克，87%純，59%產率)。

步驟6：

使噻吩并吡啶**43f** (40毫克，0.071毫莫耳)溶於TFA/水 (10:1，1.1毫升)中，並將反應物在室溫下攪拌。30分鐘後，使反應物於壓力下減體積，以飽和NaHCO₃ (5毫升)稀釋，並以DCM (3 x 10毫升)萃取。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮，而得二醇**43g** (30毫克，94%產率)。

步驟7：

將三甲基氯化乙醯(24微升，0.19毫莫耳)添加至二醇**43g** (30毫克，0.067毫莫耳)與Et₃N (59微升，0.43毫莫耳)在DCM (240微升)中之0°C溶液內。使反應物回復至室溫，並攪拌過夜。以水(10毫升)使反應淬滅，且以EtOAc (10毫升)洗滌。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮。使混合物藉CombiFlash®相關物件純化，獲得酯**43h** (16毫克，45%產率)。

步驟8：

於室溫下，將一滴70%過氯酸添加至已溶於醋酸第三-丁酯(1毫升)中之醇**43h** (46毫克，0.087毫莫耳)之經攪拌溶液內，並將混合物攪拌過夜。藉由添加飽和NaHCO₃ (5毫升)

使反應淬滅，且將混合物以 EtOAc (5 毫升) 萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發溶劑。使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得第三-丁基醚 **43i** (27 毫克，53% 產率)。

步驟 9：

將 THF 中之 LiBH_4 (2M，69 微升，0.14 毫莫耳) 添加至已溶於 THF (250 微升) 中之酯 **43i** (27 毫克，0.046 毫莫耳) 之溶液內，並將反應物在室溫下攪拌過夜。以 HCl (三滴，大量起泡) 使過量試劑淬滅，且以 NaHCO_3 (10 毫升) 使混合物中和，並以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得醇 **43j** (21 毫克，91% 產率)。

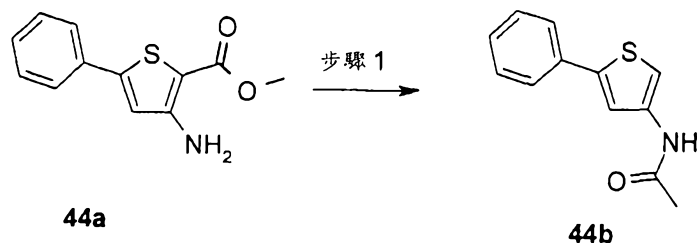
步驟 10：

將 Dess-Martin 過碘烷 (120 毫克，0.28 毫莫耳) 於 20 分鐘間隔下，以 5 份添加至已溶於 DCM (1 毫升) 中之醇 **43j** (21 毫克，0.042 毫莫耳) 之溶液內。接著，將反應物施加至 SiO_2 填充柱 (1.5 x 1 公分)，並使產物以 1:1 己烷/EtOAc (20 毫升) 溶離。蒸發濾液，獲得粗製醛 (17 毫克)。然後，使醛溶於 1:1 THF/tBuOH (1 毫升) 中，且添加一滴甲基環己烯。將 NaClO_2 (31 毫克，0.34 毫莫耳) 與 NaH_2PO_4 (25 毫克，0.21 毫莫耳) 在水 (0.5 毫升) 中之個別溶液添加至最初溶液中，並將反應物於室溫下攪拌。20 分鐘後，將反應物以水 (5 毫升) 稀釋，且以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉預備 HPLC 純化，而得羧酸 **2028** (3 毫克，14% 產率)。

熟諳此藝者所明瞭的是，上文合成擬案亦可用於其他抑

制劑之合成中，其中無論是 **11c** 係於實例 42 步驟 1 中被另一種芳族鹵化物置換，及 / 或乙醯苯胺係於實例 43 步驟 5 中被另一種芳基 -NH-CO-R² 或雜芳基 -NH-CO-R² 置換。

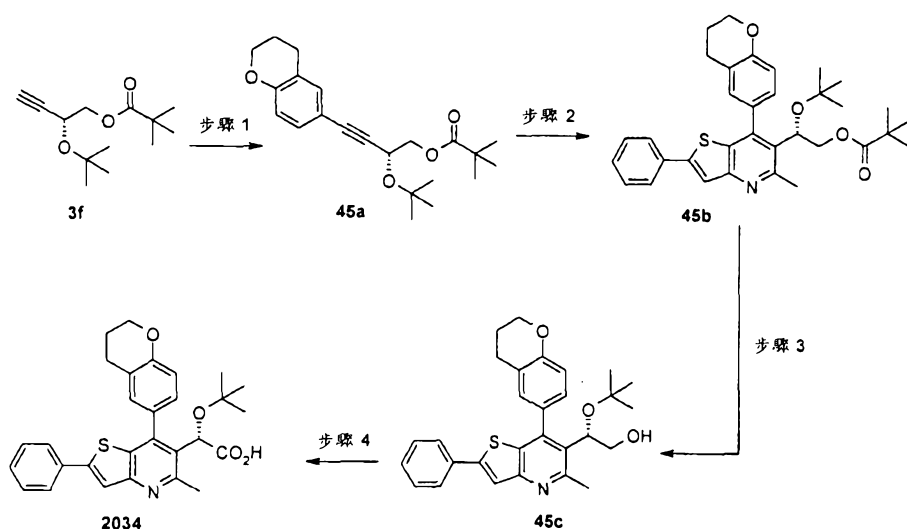
實例 44：中間物 44b 之合成



步驟 1：

將酯 **44a** (1.0 克，4.3 毫莫耳) 在 1.0M NaOH (8.5 毫升，8.5 毫莫耳)、THF (8.6 毫升) 及 MeOH (8.6 毫升) 中之溶液，於室溫下攪拌 72 小時，然後在回流下 3 小時。使揮發性溶劑於壓力下減體積，並添加 10% HCl (25 毫升)。藉過濾收集白色固體，懸浮於異丙醇 (9.1 毫升) 中，且添加固體草酸 (470 毫克，5.2 毫莫耳)。使此懸浮液溫和地溫熱至 40°C，歷經 1 小時，接著冷卻至室溫，及以 Et₂O 稀釋。藉過濾收集所形成之沉澱物，並風乾。使白色固體與 Et₃N (1.8 毫升，13 毫莫耳) 溶於 DCM (5 毫升) 中，且極慢地添加氯化乙醯 (0.37 毫升，5.3 毫莫耳)。將反應物攪拌 3 小時，然後，以水 (50 毫升) 使反應淬滅。將混合物以 EtOAc (2 x 50 毫升) 萃取，並使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮，以提供純醯胺 **44b** (473 毫克，83% 產率)。

實例 45：化合物 2034 之合成



步驟 1：

將固體 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (9 毫克，0.008 毫莫耳) 與 CuI (3 毫克，0.015 毫莫耳) 連續添加至已溶於 DMF (0.46 毫升) 與二乙胺 (2.3 毫升) 中之 **11c** (200 毫克，0.75 毫莫耳) 與炔烴 **3f** (190 毫克，1.1 毫莫耳) 之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後濃縮，以 EtOAc (10 毫升) 稀釋，並以鹽水、1N HCl 水溶液及水 (各 10 毫升) 連續洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，在減壓下濃縮，及使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得炔烴 **45a** (126 毫克，46% 產率)。

步驟 2：

於 -78°C 下，將 TiF_2O (75 微升，0.45 毫莫耳) 經由注射器添加至醯胺 **44b** (91 毫克，0.42 毫莫耳) 與 2-氯吡啶 (53 微升 0.56 毫莫耳) 在 DCM (0.8 毫升) 中之經攪拌混合物內，歷經 1 分鐘期間。5 分鐘後，將反應燒瓶置於冰水浴中，並溫熱至 0°C 。經由注射器添加 DCM (1 毫升) 中之炔烴 **45a** (100 毫克，0.28 毫莫耳)。使所形成之溶液溫熱至室溫。於攪拌 30 分鐘後，添加三乙胺 (1 毫升)，且使混合物於 DCM (50 毫升) 與鹽水 (50 毫

升)之間作分液處理。將有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。接著，使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化，獲得喹啉 **45b** (25 毫克，16% 產率)。

步驟 3：

將 THF 中之 LiBH_4 (2M，225 微升，0.45 毫莫耳)添加至已溶於 THF (180 微升)中之酯 **45b** (25 毫克，0.05 毫莫耳)之溶液內，並將反應物在室溫下攪拌過夜。以 HCl (一滴，大量起泡)使過量試劑淬滅，且以飽和 NaHCO_3 (10 毫升)使混合物中和，並以 EtOAc (3 x 10 毫升)萃取。使合併之有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得醇 **45c** (21 毫克，>99% 產率)。

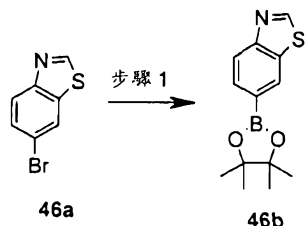
步驟 4：

將 Dess-Martin 過碘烷 (34 毫克，0.08 毫莫耳)添加至已溶於 DCM (0.5 毫升)中之醇 **45c** (21 毫克，0.061 毫莫耳)之溶液內。2 小時後，將反應物施加至 SiO_2 墊 (1.5 x 1 公分)，並使產物以 1:1 己烷/EtOAc (20 毫升)溶離。蒸發濾液，獲得粗製醛。接著，使醛溶於 2:2:1 THF/ H_2O /tBuOH (3 毫升)中，且添加 2,3-二甲基-2-丁烯 (0.3 毫升，1M，在 THF 中)。將 NaClO_2 (45 毫克，0.50 毫莫耳)與 NaH_2PO_4 (37 毫克，0.31 毫莫耳)以固體添加至溶液中，並將反應物在室溫下攪拌。30 分鐘後，以 H_2O (5 毫升)稀釋反應物，且以 EtOAc (3 x 10 毫升)萃取。使有機層以無水 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉預備 HPLC 純化，而得化合物 **2034** (3 毫克，10% 產率)。

熟諳此藝者所明瞭的是，上文合成擬案亦可用於其他抑制劑之合成，其中無論是 **11c** 係於步驟 1 中被另一種芳族鹵

化物置換，及 / 或 噻胺 **44b** 係於步驟 2 中被另一種噻吩基 -NH-CO-R² 置換。

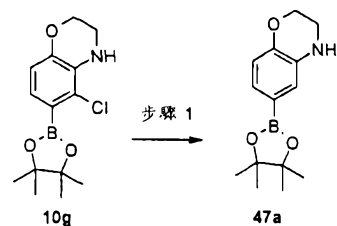
實例 46：二羥基硼烷酯片段 **46b** (用於 **2046** 之製備) 之合成



步驟 1：

芳基溴化物 **46e** (0.152 克，0.71 毫莫耳)、醋酸鉀 (0.209 克，2.1 毫莫耳) 及雙(品叻可基)二硼烷 (0.234 克，0.92 毫莫耳) 之經攪拌 DMF (5 毫升) 溶液係藉由使 Ar 起泡經過溶液，歷經 20 分鐘而脫氣。添加 PdCl₂(dppf)-DCM (87 毫克，0.11 毫莫耳)，並持續脫氣 15 分鐘。將系統於 Ar 下密封(鐵弗龍螺帽容器)，且加熱至 90°C，歷經 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc (150 毫升) 稀釋，以鹽水 (3 x 100 毫升) 與水 (2 x 100 毫升) 洗滌，以無水 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (EtOAc/ 己烷)，而得所要之二羥基硼烷酯 **46b** (144 毫克，77% 產率)，為帶黃色固體。

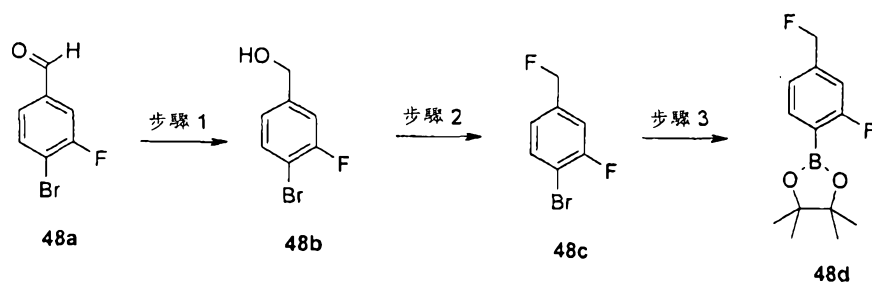
實例 47：二羥基硼烷酯片段 **47a** (用於 **2047** 之製備) 之合成



步驟 1：

反應係完全按實例 13 步驟 1，以 **10g** 開始而進行，以提供二羥基硼烷酯 **47a**。

實例 48：二羥基硼烷酯片段 48c (用於 1010 之製備) 之合成



步驟 1：

於 0°C 下，將固體 NaBH_4 (603 毫克，15.9 毫莫耳) 添加至已溶於 MeOH (62 毫升) 中之醛 48a (4.11 克，19.92 毫莫耳) 之溶液內。使反應物溫熱至室溫，並將其攪拌 2 小時。以 HCl 水溶液 (1N, 20 毫升) 使反應淬滅，藉由濃縮移除 MeOH，且以 EtOAc (2 x 50 毫升) 萃取產物。將有機層以鹽水 (50 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得醇 48b (4.1 克，97% 產率)。將此物質以本身使用於下一步驟。

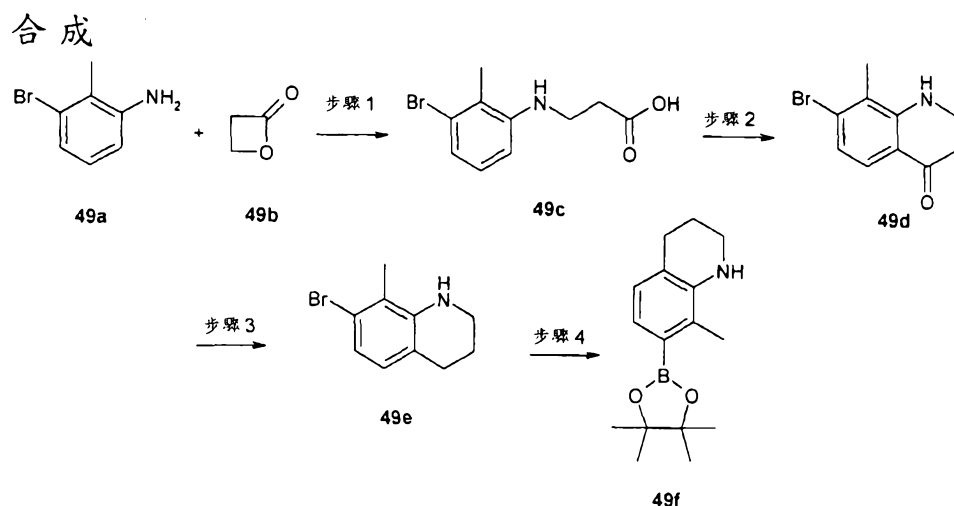
步驟 2：

於 48b (3.96 克，19.31 毫莫耳) 在 DCM (12 毫升) 中之冷溶液 (0°C) 內，添加三氟化二乙胺基硫 (2.78 毫升，21.25 毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫，並將其攪拌 2 小時。以 NaHCO_3 水溶液使反應淬滅，且以 DCM 萃取。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使產物藉 CombiFlash® 相關物件純化，而得 48c (2.1 克，52% 產率)，為無色油。

步驟 3：

步驟 3 係完全按實例 46 步驟 1 進行，以提供二羥基硼烷酯 48d。

實例 49：二羥基硼烷酯片段 49f (用於 1047、1048 之製備) 之



步驟 1：

於 3-溴基-2-甲基苯胺 **49a** (2.44 克，13.11 毫莫耳) 在 MeCN (50 毫升) 中之溶液內，添加 β -丙內酯 **49b** (1.8 毫升，26.2 毫莫耳，含量 90%)。將反應物加熱至回流，歷經 48 小時，接著移除溶劑。使殘留物溶於 EtOAc 中，然後，以 1N HCl，接著以鹽水洗滌。在以 MgSO_4 脫水乾燥後，使溶液濃縮至乾涸，及藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (EtOAc/己烷)，而得所要之酸 **49c** (1.1 克，33%)，為白色固體。

步驟 2：

將酸 **49c** (1.1 克，4.26 毫莫耳) 在多磷酸 (40 克) 中合併，且在 100°C 下加熱 22 小時，然後冷卻至室溫。使殘留物溶於 EtOAc 與冰中，接著逐滴添加 10N NaOH，直到 pH = 8 為止。將水相以 EtOAc 萃取 (3x)，並使合併之有機相以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (EtOAc/己烷)，而得所要之酮 **49d** (0.535 克，52%)，為黃色固體。

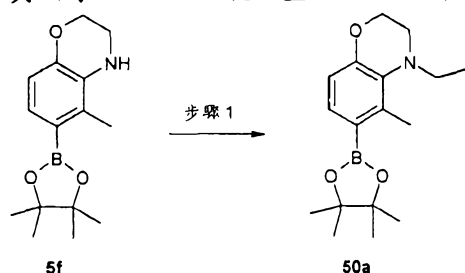
步驟 3：

使酮 **49d** (0.49 克, 2.04 毫莫耳) 溶於二氯乙烷 (20 毫升) 中, 然後以 ZnI_2 (0.97 克, 3.06 毫莫耳), 接著以 NaBH_3CN (0.96 克, 15.3 毫莫耳) 處理。將混合物加熱至回流, 歷經 1.5 小時, 接著冷卻至室溫。將混合物以 EtOAc 稀釋, 並以 NH_4Cl 之酸化溶液洗滌。將混合物攪拌 30 分鐘, 然後分離液相, 且以鹽水洗滌有機相。於 (MgSO_4) 脫水乾燥後, 過濾此混合物, 及濃縮至乾涸。藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (EtOAc/ 己烷), 獲得所要之溴化物 **49e** (232 毫克, 50%), 為白色固體。

步驟 4:

芳基溴化物 **49e** (0.26 克, 1.15 毫莫耳)、醋酸鉀 (0.339 克, 3.45 毫莫耳) 及雙(品啞可基)二硼烷 (0.38 克, 1.5 毫莫耳) 之經充分攪拌 DMF (10 毫升) 溶液係藉由使 Ar 起泡經過溶液, 歷經 20 分鐘而脫氣。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (141 毫克, 0.17 毫莫耳), 並持續脫氣 15 分鐘。將系統於 Ar 下密封(鐵弗龍螺帽容器), 且加熱至 $\sim 90^\circ\text{C}$, 歷經 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以 EtOAc (150 毫升) 稀釋, 以鹽水 (3 x 100 毫升) 與水 (2 x 100 毫升) 洗滌, 以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮至乾涸。使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (EtOAc/ 己烷), 而得所要之二羥基硼烷酯 **49f** (252 毫克, 80% 產率), 為帶黃色固體。

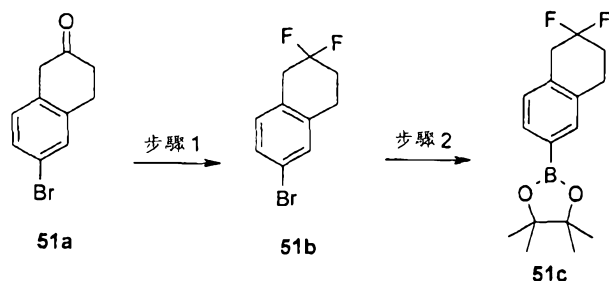
實例 50: 二羥基硼烷酯片段 **50a** (用於 **2041** 之製備) 之合成



步驟 1：

於二羥基硼烷酯 **5f** (400 毫克, 1.45 毫莫耳) 在無水 DMF (8 毫升) 中之經冷卻溶液 (0°C) 內, 添加 NaH (87.4 毫克, 2.18 毫莫耳, 60% 在油中之分散液)。將混合物攪拌 30 分鐘, 然後以碘化乙烷 (233 微升, 2.9 毫莫耳) 處理。將所形成之混合物攪拌 18 小時, 接著以水使反應淬滅, 並以 EtOAc 萃取。將有機相以鹽水洗滌, 且以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash[®] 相關物件純化 (EtOAc/ 己烷), 獲得 **50a**, 為無色油 (317 毫克, 72%)。

實例 51： 二羥基硼烷酯片段 **51b** (用於 **1032** 之製備) 之合成

**步驟 1：**

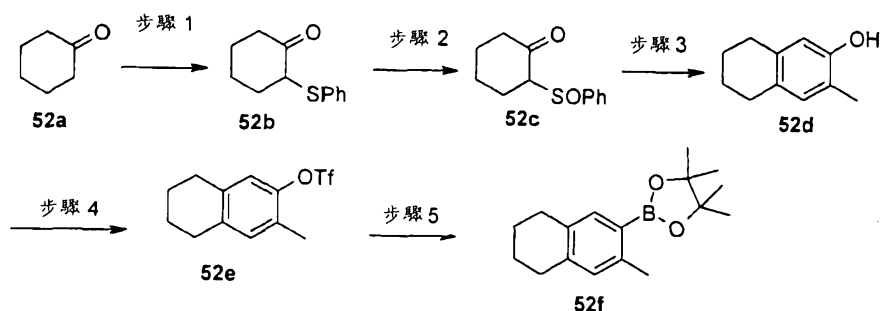
於 **51a** (500 毫克, 2.15 毫莫耳) 在 DCM (1.4 毫升) 中之溶液內, 添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫 (0.84 毫升, 4.31 毫莫耳) 與 EtOH (12.2 微升, 0.22 毫莫耳)。將反應物密封於小玻璃瓶中, 並在室溫下攪拌過夜。以 NaHCO₃ 水溶液使反應淬滅, 且以 DCM 萃取。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發至乾涸。將粗產物 **51b** (210 毫克, 39% 產率) 以本身使用於下一步驟。

步驟 2：

反應係完全按實例 46 步驟 1 中所述, 使用 **51b** 作為起始物

質進行，以提供 **51c**。

實例 52：二羥基硼烷酯片段 **52f**（用於 **1018**、**1019** 之製備）之合成



步驟 1：

鋰二異丙基胺 (43.6 克，245 毫莫耳) 係在 THF (400 毫升) 中製成，於 -78°C 下逐滴添加環己酮 **52a** (21.0 毫升，204 毫莫耳)，並攪拌 1 小時。將此溶液添加至二硫化二苯 (53.4 克，244 毫莫耳) 在六甲基磷醯胺 (60 毫升) 中之溶液內，並於室溫下攪拌 2 小時。以 NH_4Cl 溶液使反應混合物淬滅，且蒸餾出 THF。將粗製化合物在 EtOAc 中萃取 (3x)，並以水與鹽水洗滌有機層，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空下濃縮。使黃色油狀液體於矽膠上藉管柱層析純化，及利用 5% 醚/己烷溶離，獲得 **52b** (25.0 克，59% 產率)，為黏稠油。

步驟 2：

於 **52b** (25 克，12 毫莫耳) 在 MeOH (500 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，逐滴添加 NaIO_4 水溶液 (31 克，151 毫莫耳) (在最少量之水中)，並在室溫下攪拌過夜。使反應混合物經過 Celite[®] 過濾，以 MeOH 洗滌沉澱物。使濾液在真空下濃縮，且以 DCM 萃取；將有機層以水與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空下濃縮。使所形成之黃色固體在醚/己烷系統 (50:50)

中結晶，獲得 **52c** (17.0 克，63%)，為黃色固體。

步驟 3：

於 **52c** (5.0 克，2.25 毫莫耳) 在 MeOH (30 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 0°C 下逐滴添加 MeOH (5 毫升) 中之 NaOMe (1.33 克，2.5 毫莫耳)，並逐滴添加 3-甲基-3-丁烯-2-酮 (2.45 克，2.9 毫莫耳)。將反應混合物於 0°C 下攪拌過夜。添加另外之 NaOMe (1.33 克，2.5 毫莫耳)，且將反應混合物於室溫下攪拌 2 天。蒸餾出 MeOH，及將所形成之溶液傾倒於 5% HCl 溶液上。以 EtOAc 萃取水層。將有機層以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在真空下濃縮。使粗製化合物層析 (5-10% 醚/己烷梯度分離)，獲得 **52d** (506 毫克，14% 產率)，為白色固體。

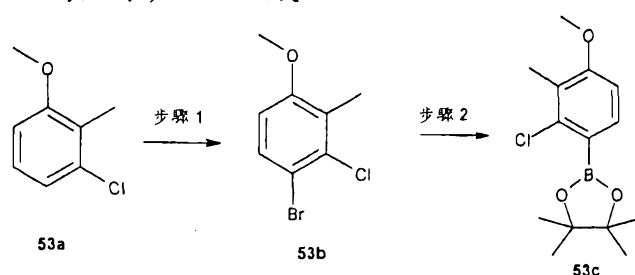
步驟 3：

反應係完全按實例 17 步驟 5 中所述，使用 **52d** 作為起始物質進行，以提供 **52e**。

步驟 4：

反應係完全按實例 17 步驟 6 中所述，使用 **52e** 作為起始物質進行，以提供二羥基硼烷酯 **52f**。

實例 53：二羥基硼烷酯片段 **53c** (用於 1061、1062、2042、2043 之製備) 之合成



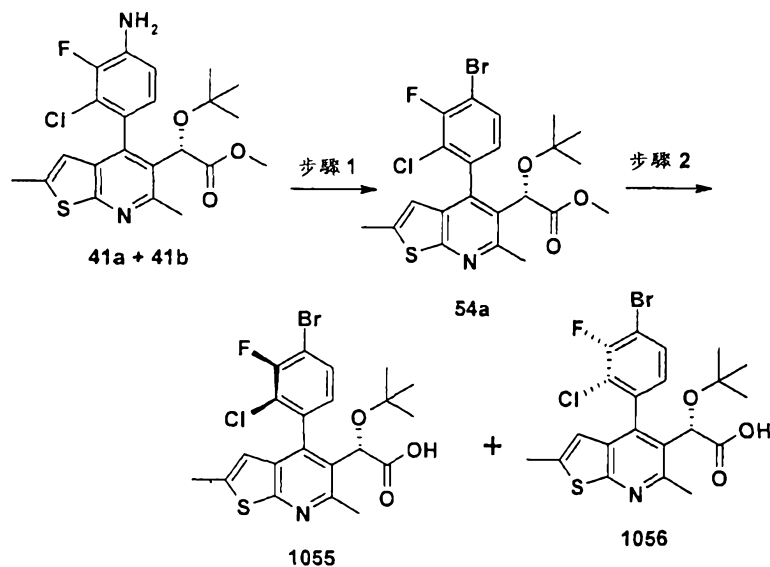
步驟 1

於 3-氯基-2-甲基甲 苯 醚 **53a** 在 AcOH 中之溶液 (100 毫升) 內，逐滴添加 溴 (1.7 毫升，33.5 毫莫耳)。在室溫下 2 小時後，使反應混合物在真空下濃縮，接著以 EtOAc 稀釋，以 1.0N NaOH、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空下濃縮，獲得 溴化物 **53b**，為無色油 (5.97 克，79% 產率)。

步驟 2：

反應係完全按實例 46 步驟 1 中所述，使用 **53b** 作為起始物質進行，以提供 **53c**。

實例 54：化合物 1055 與 1056 之合成



步驟 1：

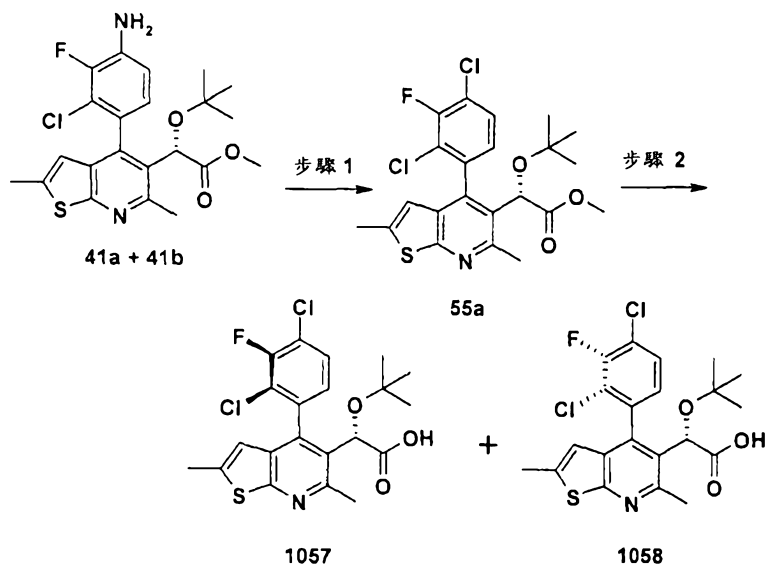
於無水 MeCN (600 微升) 中之 CuBr_2 (37.15 毫克，0.166 毫莫耳) 與亞硝酸第三-丁酯 (0.253 毫莫耳) 內，在室溫及氬氣下，慢慢添加 苯胺 **41a** 與 **41b** (60.0 毫克，0.133 毫莫耳) 在 MeCN (400 微升) 中之混合物。將反應物攪拌 1 小時，然後，以 1.0N HCl 使反應淬滅，且以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空下濃縮，

獲得粗製 **54a**，為非向性異構物之混合物 (76.1 毫克，68% 產率)，將其以本身使用於下一步驟。

步驟 2：

於室溫下，將 **54a** (68.5 毫克，0.133 毫莫耳) 在 THF (3 毫升)/MeOH (1.5 毫升) 中之溶液，以 1.0N NaOH (1 毫升) 處理。將反應混合物在 50°C 下攪拌過夜。以 1.0N HCl 使已冷卻之反應混合物酸化 (pH~4-5)，以 DCM 萃取，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空下濃縮。使混合物藉預備逆相 HPLC 純化，並匯集純溶離份，且凍乾，獲得抑制劑 **1055** (16.7 毫克，25% 產率) 與 **1056** (4.3 毫克，6.5% 產率)，為白色固體。

實例 55：化合物 **1057** 與 **1058** 之合成



步驟 1：

反應係完全按實例 54 步驟 1 中所述進行，惟使用 CuCl₂ 代替 CuBr₂，以提供 **55a**，為非向性異構物之混合物。

步驟 2：

反應係完全按實例 54 步驟 2 中所述，使用 **55a** 作為起始物質進行，於分離後，提供化合物 **1057** 與 **1058**，為白色固體。

熟諳此藝者所明瞭的是，上文關於實例 54 與 55 之合成提案，亦可用於關於表 2 之其他抑制劑之合成中，自碘基中間物 1B 開始。

實例 56：C8166 HIV-1 蟲螢光素酶檢測 (EC₅₀)

C8166 細胞係衍生自臍帶血淋巴細胞 (得自 J. Sullivan) 之人類 T-親淋巴性病毒類型 1 不滅但未表現細胞系，且對 HIV-1 感染係為高度地許可。pGL3 基本 LTR/TAR 質粒係以下述方式製成，引進得自 pGL3 基本載體 (來自 Promega 目錄 #E1751 之無啟動子蟲螢光素酶表現載體) 中蟲螢光素酶基因上游之核苷酸 -138 至 +80 (ScaI-HindIII) 之 HIV-1 HxB2 LTR 順序，且具有無性繁殖於其中之關於殺稻瘟菌素抗藥性之基因。報告子細胞係經由使具有 pGL3 基本 LTR/TAR 之 C8166 細胞電擊穿孔，及以殺稻瘟菌素選擇陽性無性繁殖系而製成。無性繁殖系 C8166-LTRluc#A8-F5-G7 係藉由在殺稻瘟菌素選擇下之限制稀釋之 3 個連續回合而經選擇。培養物係被保持在具有 5 微克 / 毫升殺稻瘟菌素之完全培養基 (包含：Roswell Park Memorial 學會培養基 (RPMI) 1640 + 10% FBS + 10^{-5} M β -巰基乙醇 + 10 微克 / 毫升健大霉素) 中，但是，於進行病毒複製檢測之前，係自細胞移除殺稻瘟菌素選擇。

蟲螢光素酶檢測提案

化合物之製備

HIV-1 抑制劑化合物之連續稀釋液係在完全培養基中自 10 mM DMSO 儲備溶液製成。2.5X 之十一份連續稀釋液係在 8X 所要之最後濃度下，於 1 毫升深井滴定板 (96 井) 中製成。第

12 個井含有完全培養基，未具有抑制劑，且充作正對照組。所有試樣均含有相同濃度之 DMSO ($\leq 0.1\%$ DMSO)。將抑制劑之 25 微升液份添加至 96 井組織培養處理之清楚觀看黑色微滴定板 (Corning Costar 目錄 #3904) 之三份複製井中。每井之總體積為 200 微升含有細胞與抑制劑之培養基。最後一橫列係保留給未被感染之 C8166 LTRluc 細胞，以充作背景空白試驗對照組，而第一個橫列為單獨之培養基。

細胞之感染

將 C8166 LTRluc 細胞計數，並放置在最少體積之完全 RPMI 1640 中，於組織培養燒瓶中 (例如 30×10^6 個細胞，在 10 毫升培養基/25 平方公分燒瓶中)。使細胞被 HIV-1 或具有如下文所述在感染分子 (moi) 為 0.005 下所產生之變種整合酶之病毒感染。將細胞在 37°C 下，於旋轉掛架上，在 5% CO_2 培養器中培養 1.5 小時，並再懸浮於完全 RPMI 中，而得最後濃度為 25,000 個細胞/175 微升。將 175 微升細胞混合物添加至含有 25 微升 8X 抑制劑之 96 井微滴定板之井中。將 200 微升完全 RPMI 中之 25,000 個未被感染之 C8166-LTRluc 細胞/井添加至最後一橫列，提供背景對照組。將細胞在 37°C 下，於 5% CO_2 中培養器培養 3 天。

蟲螢光素酶檢測

將 50 微升穩定 Glo (蟲螢光素酶受質 $T_{1/2}=5$ 小時 Promega 目錄 #E2520) 添加至 96 井板之各井中。蟲螢光素酶之相對光單位 (RLU) 係使用 LUMIstar Galaxy 發光計 (BMG LabTechnologies) 測定。板係從底部讀取，每井歷經 2 秒，其中增進為 240。

含有抑制劑之各井之抑制程度(%抑制)係按下述計算：

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

經計算之%抑制值係用以測定 EC_{50} 、斜率因數(n)及最大抑制(I_{max})，藉由SAS之非線性回歸例行NLIN程序，使用下列方程式：

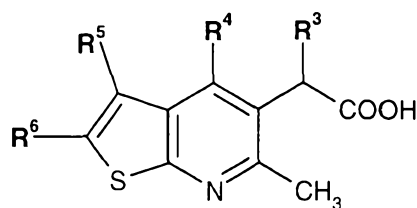
$$\% \cdot \text{抑制} = \frac{I_{max} \times [\text{抑制劑}]^n}{[\text{抑制劑}]^n + IC_{50}^n}$$

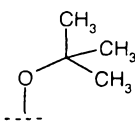
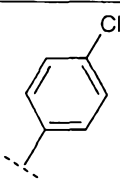
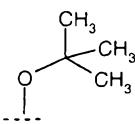
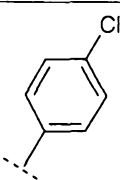
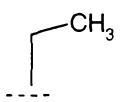
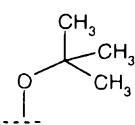
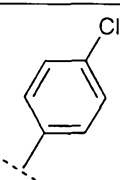
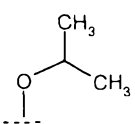
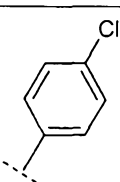
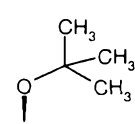
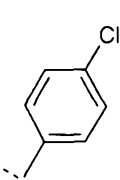
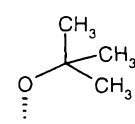
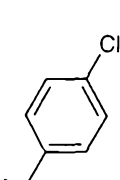
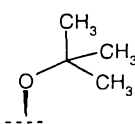
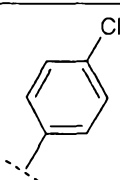
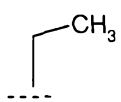
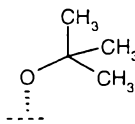
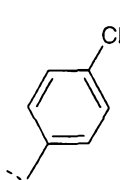
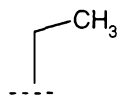
化合物之表

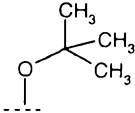
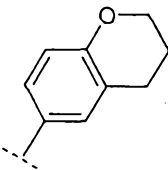
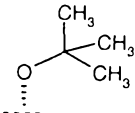
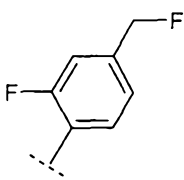
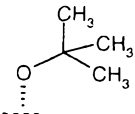
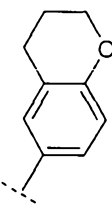
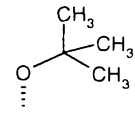
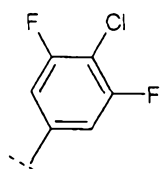
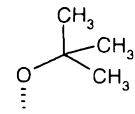
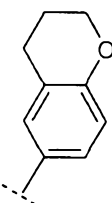
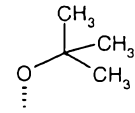
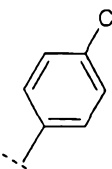
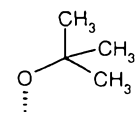
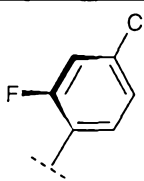
表1至4中所示之本發明化合物為整合酶抑制劑。選自下表1至2之代表性化合物，當在實例46之HIV-1蟲螢光素酶檢測中測試時，具有 EC_{50} 值為不超過20 μM 。

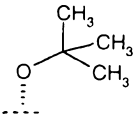
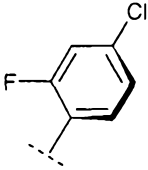
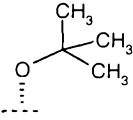
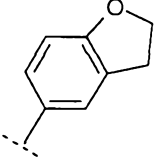
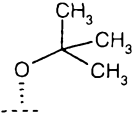
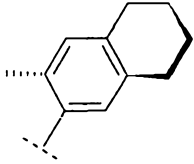
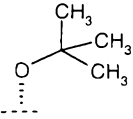
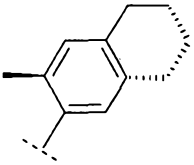
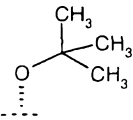
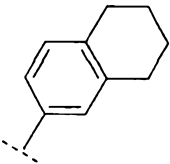
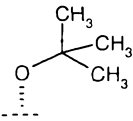
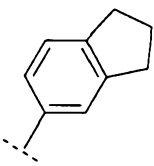
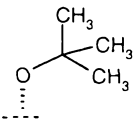
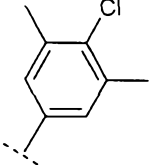
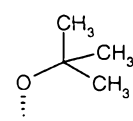
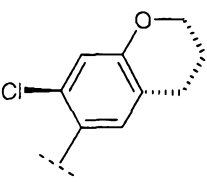
關於各化合物之滯留時間(t_R)係使用實例中所述之標準分析HPLC條件度量。正如熟諳此藝者所習知，滯留時間值係對特定度量條件為敏感。因此，即使係使用相同條件之溶劑、流率、線性梯度等，當例如在不同HPLC儀器上度量時，滯留時間值可改變。即使當在相同儀器上度量時，此數值可改變，當例如使用不同個別HPLC管柱度量時，或當在相同儀器與相同個別管柱上度量時，數值可例如在不同時機下所取得之個別度量值之間改變。

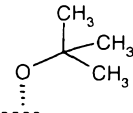
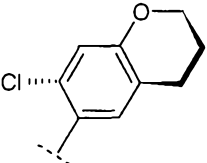
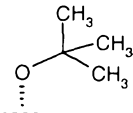
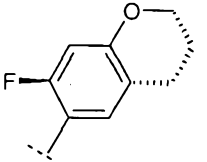
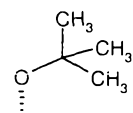
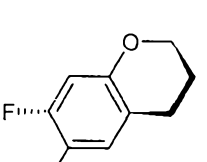
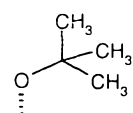
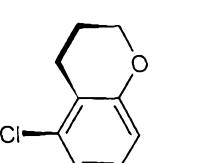
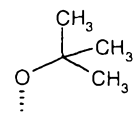
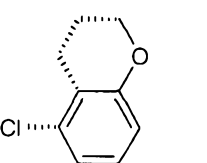
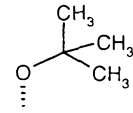
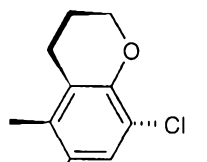
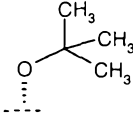
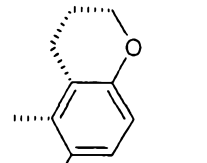
表 1

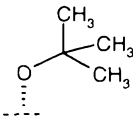
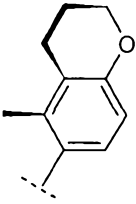
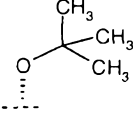
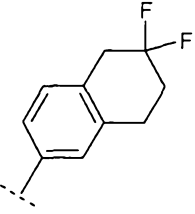
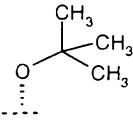
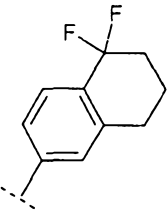
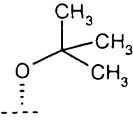
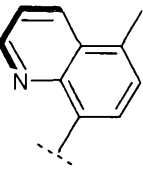
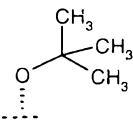
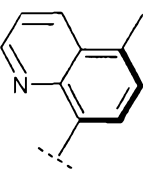
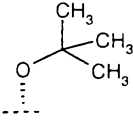
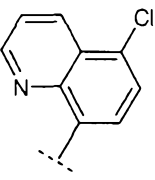
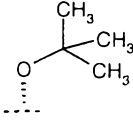
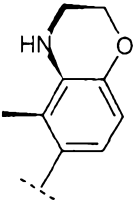


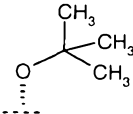
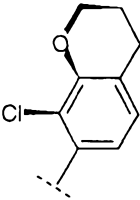
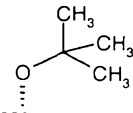
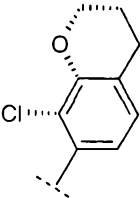
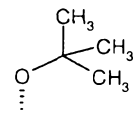
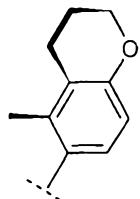
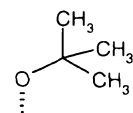
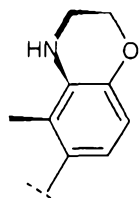
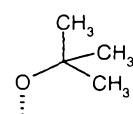
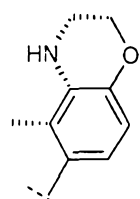
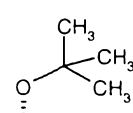
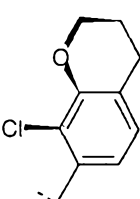
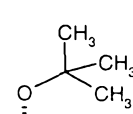
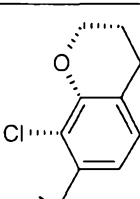
化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
1001					5.8	418.1/ 420.1
1002				H	6.2	418.1/ 420.1
1003				H	5.7	404.1/ 406.1
1004				H	5.4	390.1/ 392.1
1005				H	5.7	404.1/ 406.1
1006				H	5.7	404.1/ 406.1
1007				H	6.1	418.1/ 420.1
1008				H	6.1	418.1/ 420.1

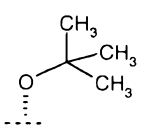
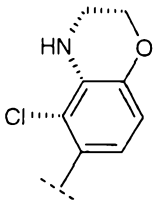
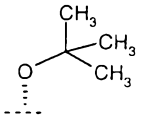
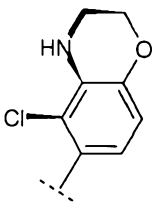
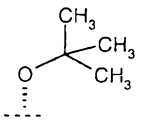
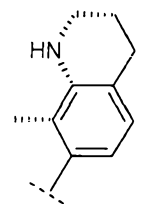
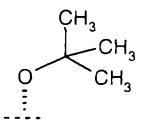
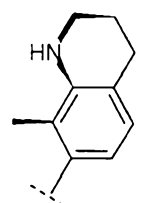
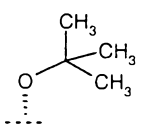
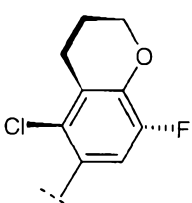
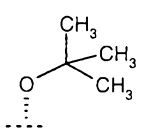
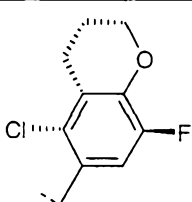
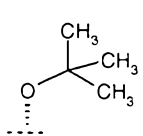
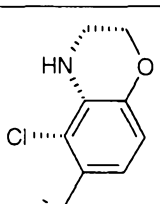
化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
1009				H	4.8	426.1
1010				H	4.8	420.2
1011				H	5.8	426.1
1012				H	7.4	440.0/ 442.0
1013			H	H	6.0	412.1
1014			H	H	6.6	390.0/ 392.0
1015				H	7.0	422.1/ 424.1

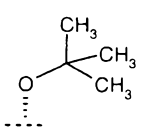
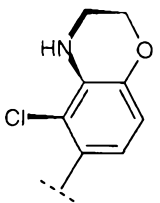
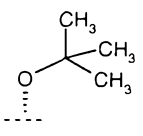
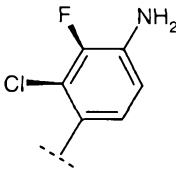
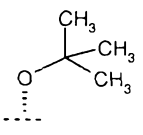
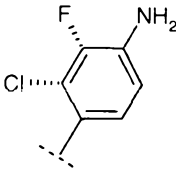
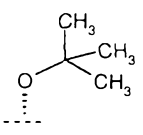
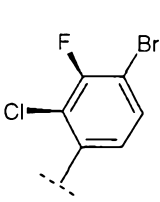
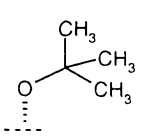
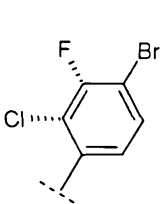
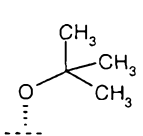
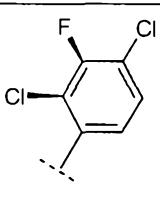
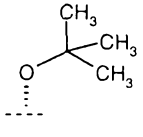
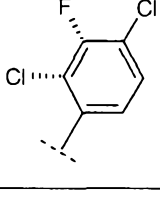
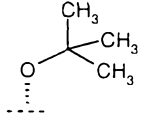
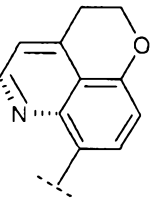
化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
1016				H	7.1	422.1/ 424.1
1017				H	5.8	412.1
1018				H	7.6	438.2
1019				H	7.6	438.2
1020				H	7.3	424.1
1021				H	5.2	410.2
1022				H	7.4	432.1/ 434.1
1023				H	6.2	460.1/ 462.1

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
1024				H	6.5	460.1/ 462.1
1025				H	4.9	444.1
1026				H	5.0	444.1
1027				H	6.1	460.1/ 462.1
1028				H	6.2	460.1/ 462.1
1029				H	6.4	474.1/ 476.1
1030				H	5.7	440.3

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
1031				H	5.7	440.3
1032				H	5.0	460.2
1033				H	5.0	460.2
1034				H	4.4	435.2
1035				H	4.6	435.2
1036				H	5.9	455.1/ 457.1
1037				H	4.9	441.2

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
1038					5.4	474.1/ 476.1
1039					5.4	474.1/ 476.1
1040					5.3	454.2
1041					4.7	455.2
1042				H	4.2	441.2
1043				H	6.9	460.2/ 462.2
1044				H	6.9	460.2/ 462.2

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
1045				H	4.9	461.1/ 463.1
1046				H	5.2	461.1/ 463.1
1047				H	4.2	439.2
1048				H	4.7	439.2
1049				H	6.8	478.2/ 480.1
1050				H	6.7	478.1/ 480.1
1051					6.1	475.3/ 477.3

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
1052					6.5	475.3/ 477.3
1053				H	4.8	437.2/ 439.2
1054				H	5.0	437.2/ 439.2
1055				H	6.4	500.1/ 602.1/ 504.1
1056				H	6.5	500.1/ 502.1/ 504.1
1057				H	6.3	456.1/ 458.1/ 460.1
1058				H	6.4	456.1/ 458.1/ 460.1
1059				H	4.0	463.3

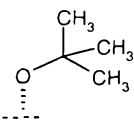
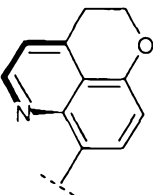
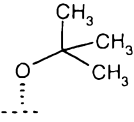
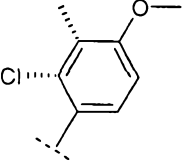
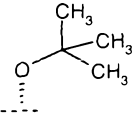
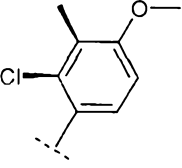
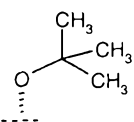
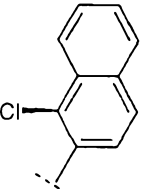
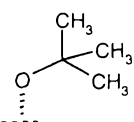
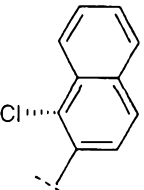
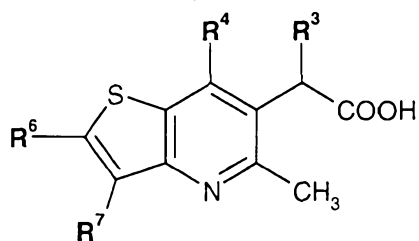
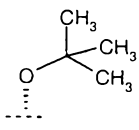
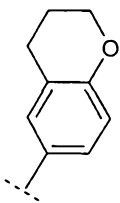
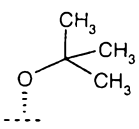
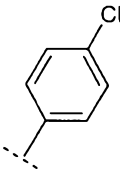
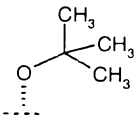
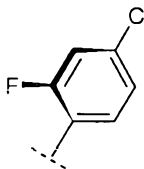
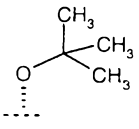
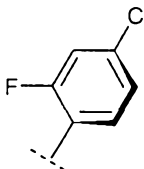
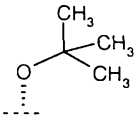
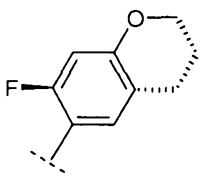
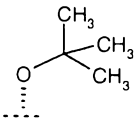
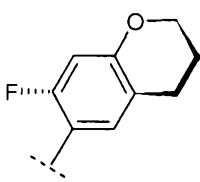
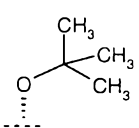
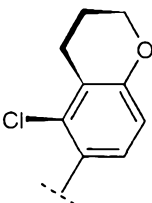
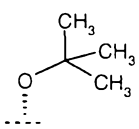
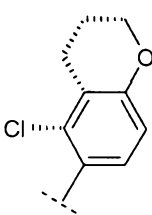
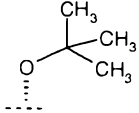
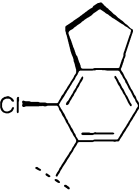
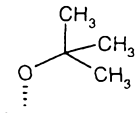
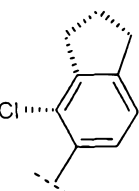
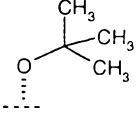
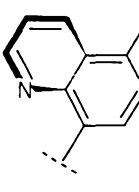
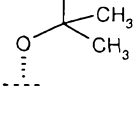
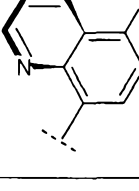
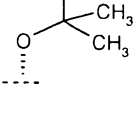
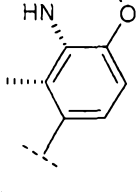
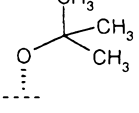
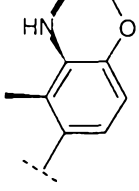
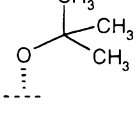
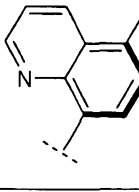
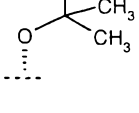
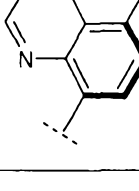
化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
1060				H	4.1	463.3
1061				H	7.3	448.1/ 450.1
1062				H	7.0	448.1/ 450.1
1063				H	7.5	454.1/ 456.1
1064				H	7.6	454.1/ 456.1

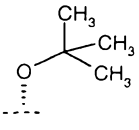
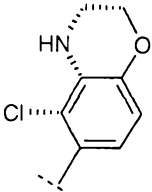
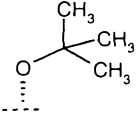
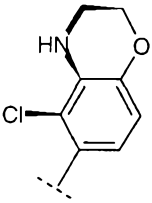
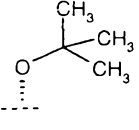
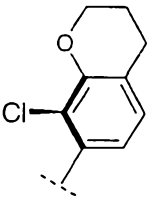
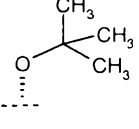
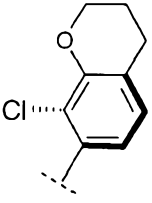
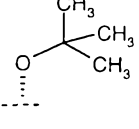
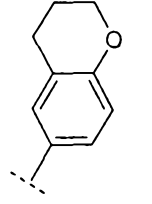
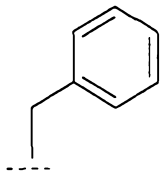
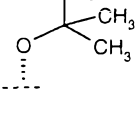
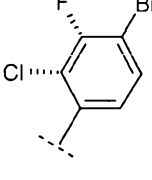
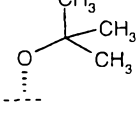
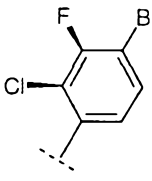
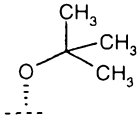
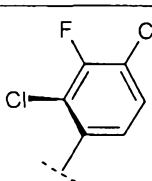
表 2

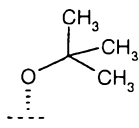
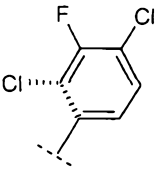
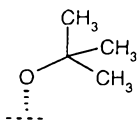
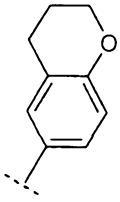
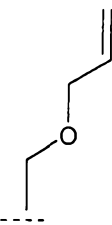
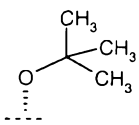
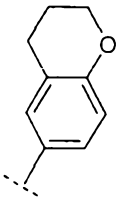
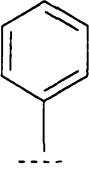
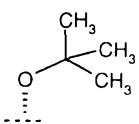
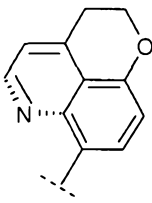
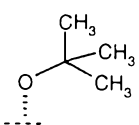
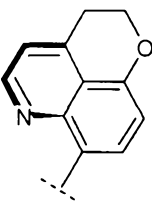
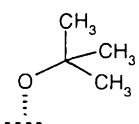
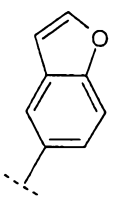
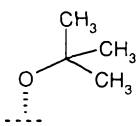
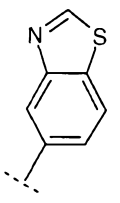


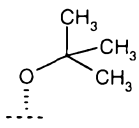
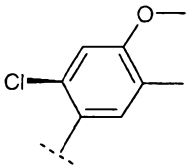
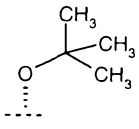
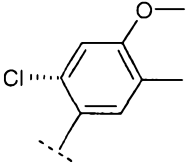
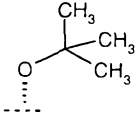
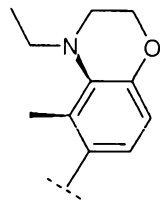
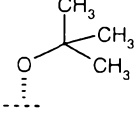
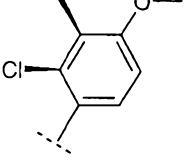
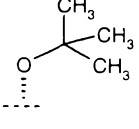
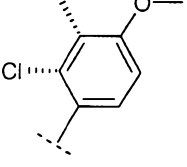
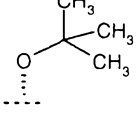
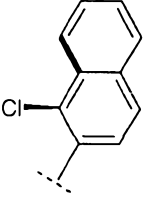
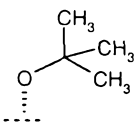
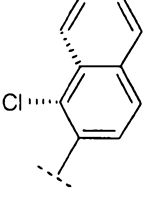
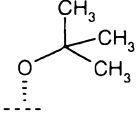
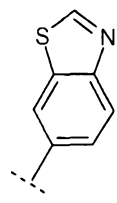
化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
2001			H	H	4.8	412.1
2002			H	H	5.0	390.0/ 392.0
2003			H	H	5.0	408.0/ 410.0
2004			H	H	5.2	408.0/ 410.0
2005				H	5.0	444.1
2006				H	5.3	444.1
2007				H	5.2	460.0/ 462.0
2008				H	5.4	460.0/ 462.0

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
2009				H	5.3	474.1/ 476.1
2010				H	5.6	474.1/ 476.1
2011				H	5.2	440.2
2012				H	5.1	404.1/ 406.1
2013			H		5.1	404.1/ 406.1
2014				H	4.9	426.2
2015			H		4.9	426.2

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
2016				H	5.5	444.3/ 446.3
2017				H	5.8	444.3/ 446.3
2018				H	4.0	435.2
2019				H	4.5	455.1/ 457.1
2020				H	3.9	441.2
2021				H	4.5	441.2
2022				H	4.1	435.2
2023				H	4.5	455.1/ 457.1

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
2024				H	4.2	461.2/ 463.2
2025				H	4.4	461.2/ 463.2
2026				H	4.4	460.2/ 462.2/
2027				H	4.6	460.2/ 462.2
2028					5.6	516.3
2029				H	5.3	500.0/ 502.0/ 504.0
2030				H	5.1	500.0/ 502.0/ 504.0
2031				H	5.1	456.1/ 458.0/ 460.0

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
2032				H	5.3	456.1/ 458.1/ 460.1
2033			H		5.4	482.2
2034				H	5.7	488.2
2035				H	3.83	463.3
2036				H	3.63	463.3
2037				H	3.23	410.2
2038				H	2.97	427.2

化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
2039				H	5.53	448.1/ 450.1
2040				H	5.64	448.1/ 450.1
2041				H	3.35	469.2
2042				H	5.56	448.1/ 450.1
2043				H	5.90	448.1/ 450.1
2044				H	5.76	454.1/ 456.1
2045				H	5.96	454.1/ 456.1
2046				H	4.20	427.1

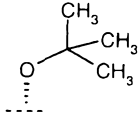
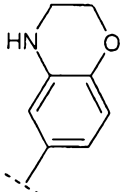
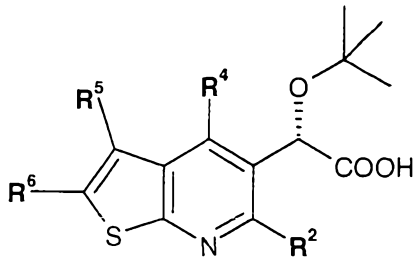
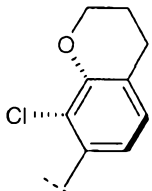
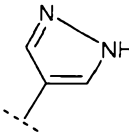
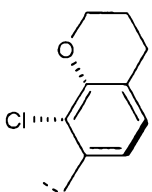
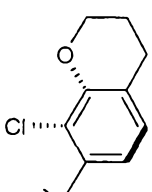
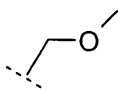
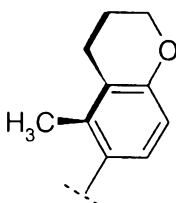
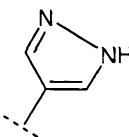
化合物	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	t _R (分鐘)	MS (M+H) ⁺
2047				H	4.55	427.2

表 3



化合物	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²
3001		H		CH ₃
3002		H	H	CH ₃
3003		H	H	
3004		H		CH ₃

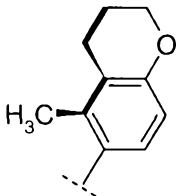
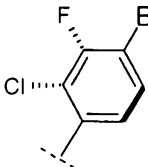
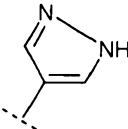
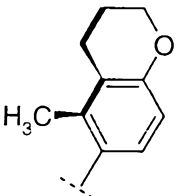
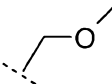
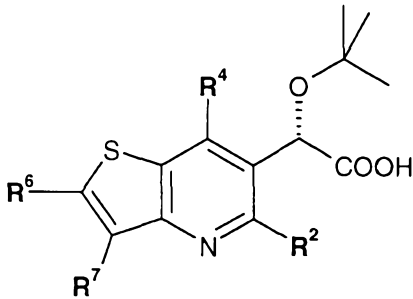
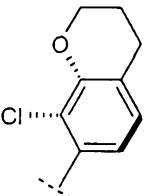
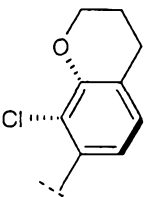
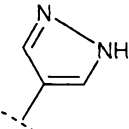
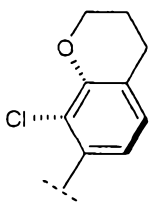
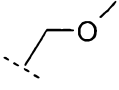
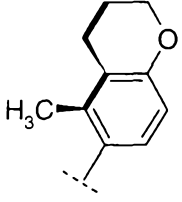
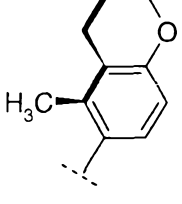
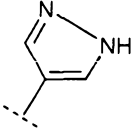
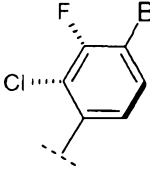
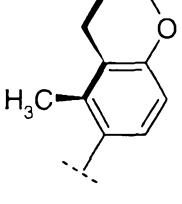
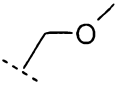
化合物	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²
3005		H	H	CH ₃
3006		H		CH ₃
3007		H	H	

表 4



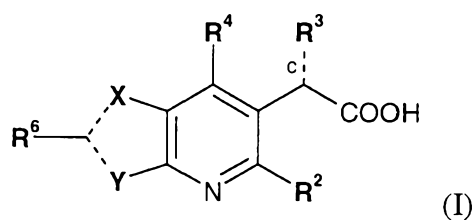
化合物	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ²
4001		H	H	CH ₃
4002		H		CH ₃

化合物	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ²
4003		H	H	
4004		H	H	CH ₃
4005		H		CH ₃
4006		H	H	CH ₃
4007		H	H	

於本申請案中引用之每一件參考資料，包括所有專利、專利申請案及公報，均以其全文併於本文供參考，猶如其每一件係個別地被併入一般。再者，應明瞭的是，於本發明之上文陳述內容中，熟諳此藝者可對本發明施行某些改變或修正，且此等等效事物係仍然在藉由本申請案之隨文所附請求項所定義之本發明範圍內。

五、中文發明摘要：

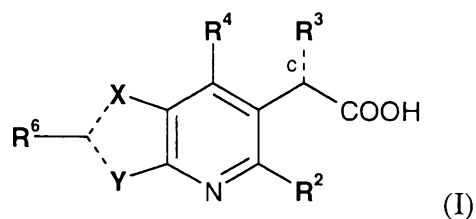
式I化合物：



其中 c , X , Y , R^2 , R^3 , R^4 及 R^6 均定義於本文中，其可作為 HIV 複製之抑制劑使用。

六、英文發明摘要：

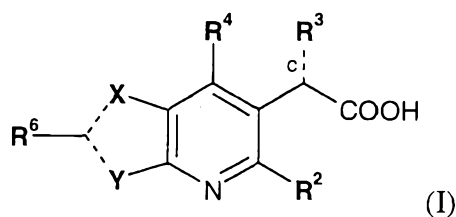
Compounds of formula I:



wherein c , X , Y , R^2 , R^3 , R^4 and R^6 are defined herein, are useful as inhibitors of HIV replication.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物之異構物、外消旋物、對掌異構物或非對映異構物：



其中

----- 表示無論是單或雙鍵；

X 為 S 或 CR⁵；

Y 為 S 或 CR⁷；

其中 X 或 Y 之一為 S；

R², R⁵, R⁶ 及 R⁷ 各獨立選自：

a) 鹵基；

b) R⁸、-C(=O)-R⁸、-C(=O)-O-R⁸、-O-R⁸、-S-R⁸、SO-R⁸、-SO₂-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-C(=O)-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-C(=O)-O-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-SO-R⁸或-(C₁₋₆)次烷基-SO₂-R⁸、-(C₁₋₆)次烷基-O-R⁸或-(C₁₋₆)次烷基-S-R⁸；

其中 R⁸係於各情況中獨立選自 H、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、芳基及 Het；

且

其中各芳基與 Het 係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自：

- i) 鹵基、酮基、硫酮基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基- (C_{1-6}) 烷基-、-OH、-O (C_{1-6}) 烷基、-O (C_{1-6}) 鹵烷基、-SH、-S (C_{1-6}) 烷基、-SO (C_{1-6}) 烷基、-SO₂ (C_{1-6}) 烷基、-NH₂、-NH (C_{1-6}) 烷基及-N (C_{1-6}) 烷基)₂；
- ii) (C_{1-6}) 烷基，視情況被-OH、-O (C_{1-6}) 鹵烷基或-O (C_{1-6}) 烷基取代；及
- iii) 芳基或 **Het**，其中各芳基與 **Het** 係視情況被鹵基或 (C_{1-6}) 烷基取代；及
- c) -N(**R**⁹)**R**¹⁰、-C(=O)-N(**R**⁹)**R**¹⁰、-O-C(=O)-N(**R**⁹)**R**¹⁰、-SO₂-N(**R**⁹)**R**¹⁰、-(C_{1-6})次烷基-N(**R**⁹)**R**¹⁰、-(C_{1-6})次烷基-C(=O)-N(**R**⁹)**R**¹⁰、-(C_{1-6})次烷基-O-C(=O)-N(**R**⁹)**R**¹⁰或-(C_{1-6})次烷基-SO₂-N(**R**⁹)**R**¹⁰

其中

R⁹係於各情況中獨立選自H、 (C_{1-6}) 烷基及 (C_{3-7}) 環烷基；且

R¹⁰係於各情況中獨立選自**R**⁸、-(C_{1-6})次烷基-**R**⁸、-SO₂-**R**⁸、-C(=O)-**R**⁸、-C(=O)OR⁸及-C(=O)N(**R**⁹)**R**⁸；其中

R⁸與**R**⁹係如上文定義；

R³為 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{3-7}) 環烷基- (C_{1-6}) 烷基-、芳基- (C_{1-6}) 烷基-、**Het**- (C_{1-6}) 烷基-或-W-**R**³¹，且鍵結c為單鍵；或

R³為 (C_{1-6}) 亞烷基，且鍵結c為雙鍵；

其中W為O或S，且**R**³¹為 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{2-6})

烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基、芳基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-或 **Het**-(C₁₋₆)烷基-；

其中各 (C₁₋₆)亞烷基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、芳基-(C₁₋₆)烷基-、**Het**-(C₁₋₆)烷基-及 **-W-R³¹** 係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自 (C₁₋₆)烷基、鹵基、氰基、酮基及 -O(C₁₋₆)烷基；

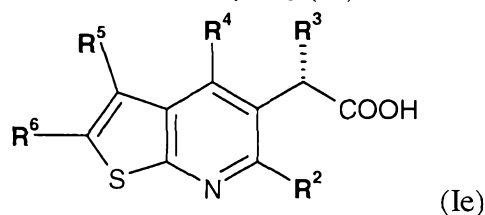
R⁴ 為芳基或 **Het**，其中各芳基與 **Het** 係視情況被 1 至 5 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-SH、-S(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基及 -N((C₁₋₆)烷基)₂；其中 (C₁₋₆)烷基係視情況被羥基、-O(C₁₋₆)烷基、氰基或酮基取代；

且

其中 **Het** 為 4- 至 7-員飽和、不飽和或芳族雜環，具有 1 至 4 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子，或 7- 至 14-員飽和、不飽和或芳族雜多環，在任何可能之處具有 1 至 5 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子；其中各 N 雜原子可獨立地且在可能之情況下以經氧化之狀態存在，以致其係進一步結合至氧原子，以形成 N-氧化物基團，且其中各 S 雜原子可獨立地且在可能之情況下以經氧化之狀態存在，以致其係進一步結合至一或兩個氧原子，以形成基團 SO 或 SO₂；

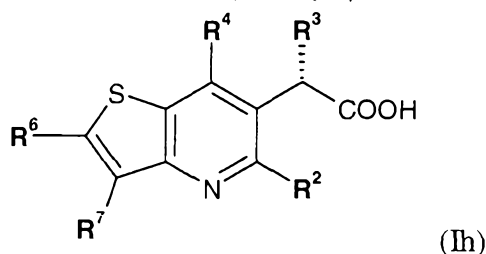
或其鹽或酯。

2. 如請求項1之化合物，其具有式(Ie)：



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 R^6 均如請求項1中之定義。

3. 如請求項1之化合物，其具有式(Ih)：



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^6 及 R^7 均如請求項1中之定義。

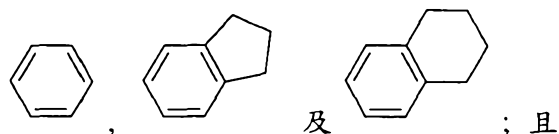
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 為 (C_{1-6}) 烷基或 $-O(C_{1-6})$ 烷基。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-OCH_3$ 。
6. 如請求項5之化合物，其中 R^2 為 $-CH_3$ 。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^3 為 $-O(C_{1-6})$ 烷基、 $-O-(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $-O(C_{2-6})$ 烯基、 $-O(C_{2-6})$ 炔基或 $-O-(C_{3-7})$ 環烷基；其中各 $-O(C_{1-6})$ 烷基與 $-O-(C_{3-7})$ 環烷基係視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自 (C_{1-3}) 烷基、氰基、酮基及 $-O(C_{1-6})$ 烷基；且鍵結 c 為單鍵。
8. 如請求項7之化合物，其中 R^3 為 $-O(C_{1-4})$ 烷基；其中 $-O(C_{1-4})$ 烷基係視情況被1至2個各獨立選自氰基、酮基及 $-O(C_{1-6})$ 烷基之取代基取代；且

鍵結 **c** 為單鍵。

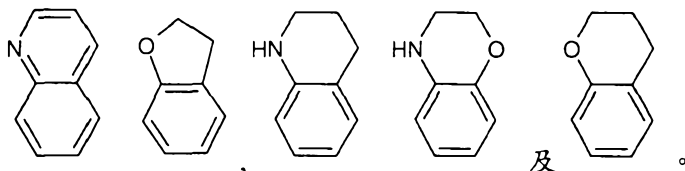
9. 如請求項 8 之化合物，其中 **R³** 為 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ；且鍵結 **c** 為單鍵。
10. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 **R⁴** 為芳基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{1-6}) 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6})$ 烷基及 $-\text{N}((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_2$ ；其中 (C_{1-6}) 烷基係視情況被羥基、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、氰基或酮基取代。
11. 如請求項 10 之化合物，其中 **R⁴** 為苯基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自 F 、 Cl 、 Br 、 NH_2 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CH_2F 、 CF_3 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 。
12. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 **R⁴** 為 **Het**，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6})$ 烷基及 $-\text{N}((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_2$ ；其中 (C_{1-6}) 烷基係視情況被羥基或 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基取代。
13. 如請求項 12 之化合物，其中 **R⁴** 為 **Het**，視情況被 1 或 2 個各獨立選自鹵基、 (C_{1-6}) 烷基及 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基之取代基取代；其中 **Het** 為 5- 或 6-員雜環，具有 1 至 3 個各獨立選自 N 、 O 及 S 之雜原子；或 **Het** 為 9- 或 10-員雜多環，具有 1 至 3 個各獨立選自 N 、 O 及 S 之雜原子。
14. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 **R⁴** 為芳基或 **Het**，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、

(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、NH₂及-O(C₁₋₆)烷基；

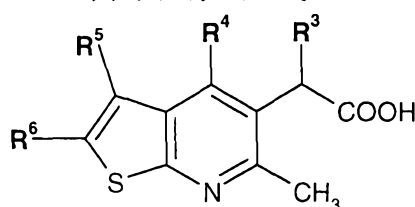
其中芳基係選自：



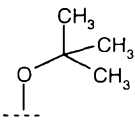
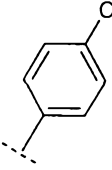
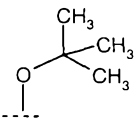
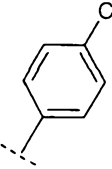
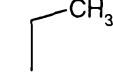
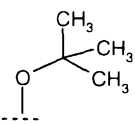
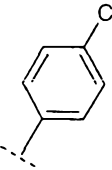
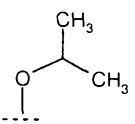
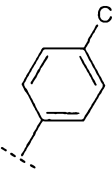
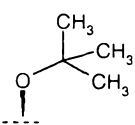
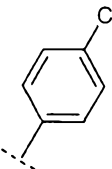
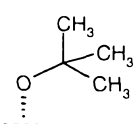
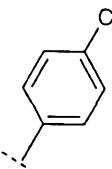
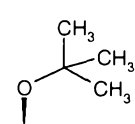
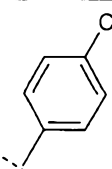
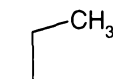
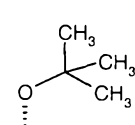
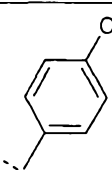
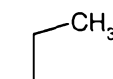
其中 **Het** 係選自：

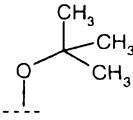
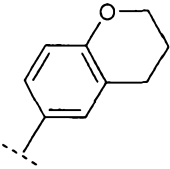
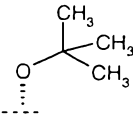
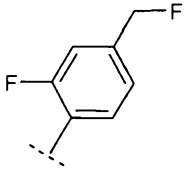
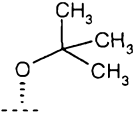
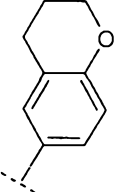
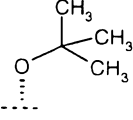
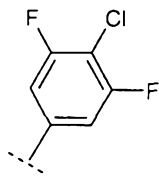
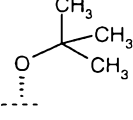
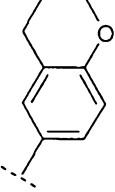
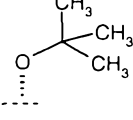
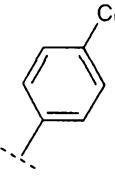
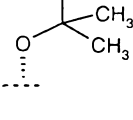
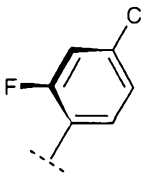
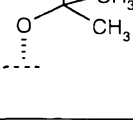
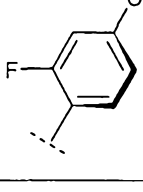


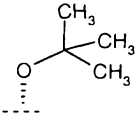
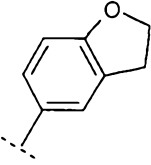
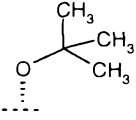
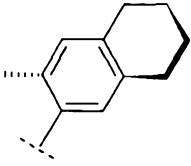
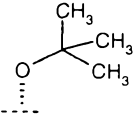
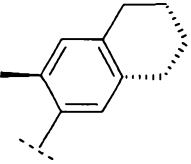
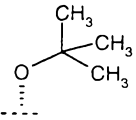
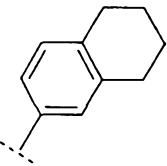
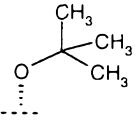
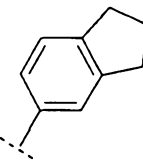
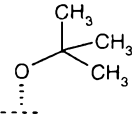
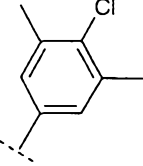
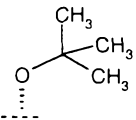
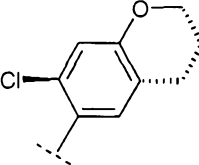
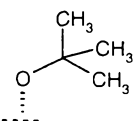
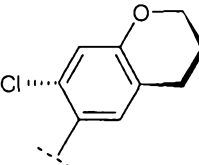
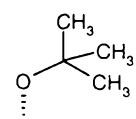
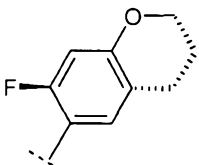
15. 如請求項1或2之化合物，其中 **R**⁵ 為 H 或 (C₁₋₄)烷基。
16. 如請求項15之化合物，其中 **R**⁵ 為 (C₁₋₄)烷基。
17. 如請求項16之化合物，其中 **R**⁵ 為 H 或 CH₃。
18. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 **R**⁶ 為 H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基或-O(C₁₋₆)烷基。
19. 如請求項18之化合物，其中 **R**⁶ 為 H 或 (C₁₋₄)烷基。
20. 如請求項19之化合物，其中 **R**⁶ 為 (C₁₋₄)烷基。
21. 如請求項19之化合物，其中 **R**⁶ 為 H 或 CH₃。
22. 如請求項1或2之化合物，其中 **R**⁷ 為 H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基或-O(C₁₋₆)烷基。
23. 如請求項22之化合物，其中 **R**⁷ 為 H 或 (C₁₋₄)烷基。
24. 如請求項23之化合物，其中 **R**⁷ 為 (C₁₋₄)烷基。
25. 如請求項23之化合物，其中 **R**⁷ 為 H 或 CH₃。
26. 如請求項1之化合物，其具有下式

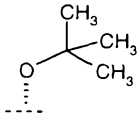
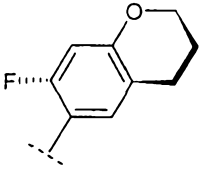
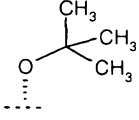
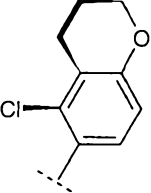
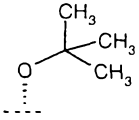
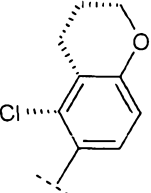
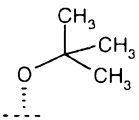
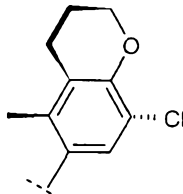
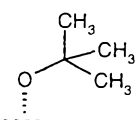
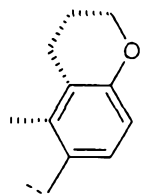
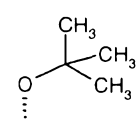
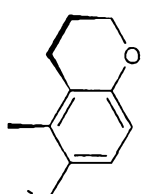
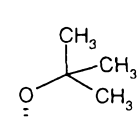
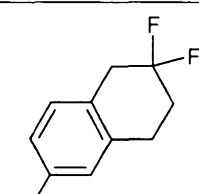


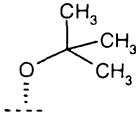
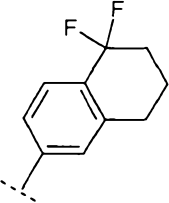
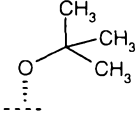
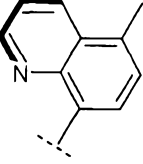
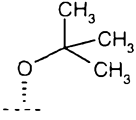
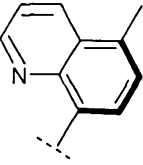
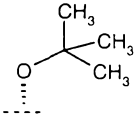
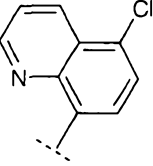
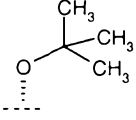
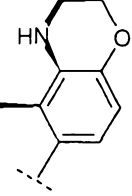
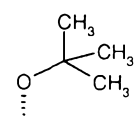
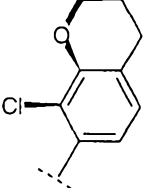
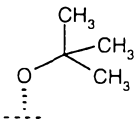
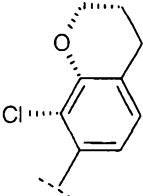
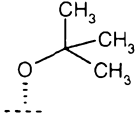
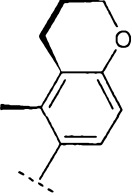
其中 R^3 , R^4 , R^5 及 R^6 係被定義為：

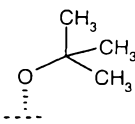
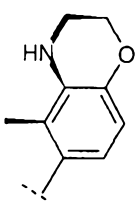
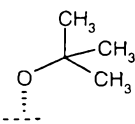
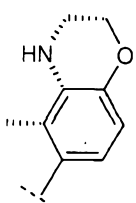
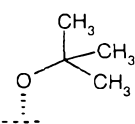
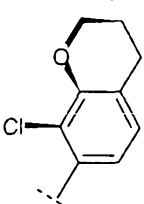
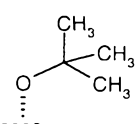
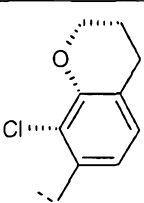
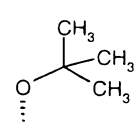
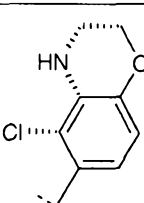
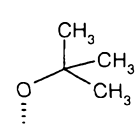
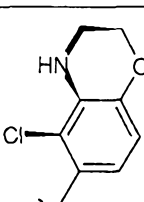
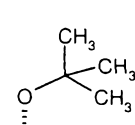
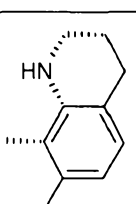
R^3	R^4	R^6	R^5	
				;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;

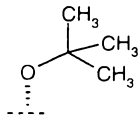
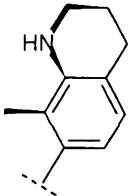
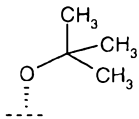
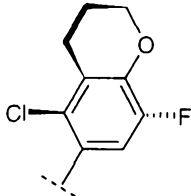
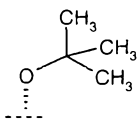
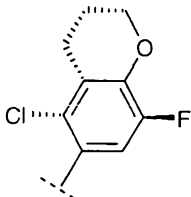
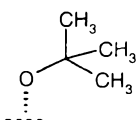
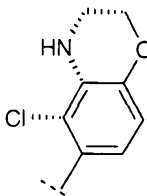
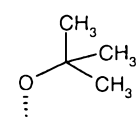
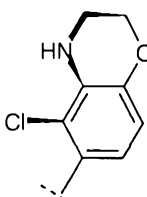
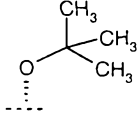
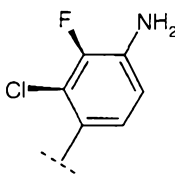
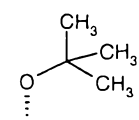
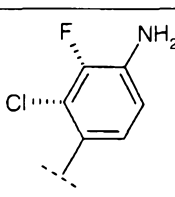
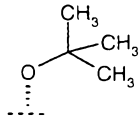
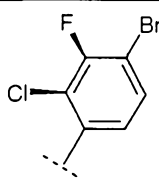
R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
		H	H	;
		H	H	;
			H	;
			H	;

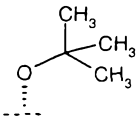
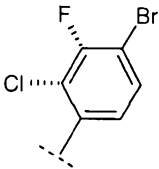
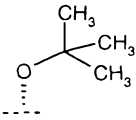
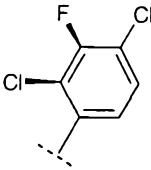
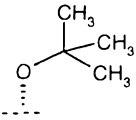
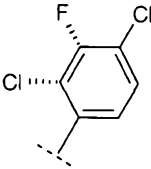
R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;

R³	R⁴	R⁶	R⁵	
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;

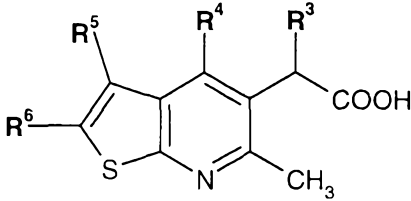
R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
				;
				;
				;

R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	
				;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;

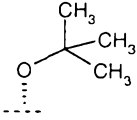
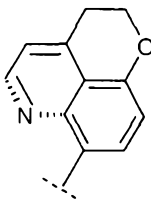
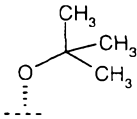
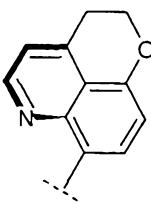
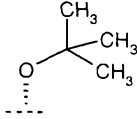
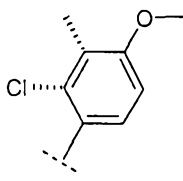
R³	R⁴	R⁶	R⁵	
			H	;
			H	;
			H	;
				;
				;
			H	;
			H	;
			H	;

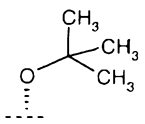
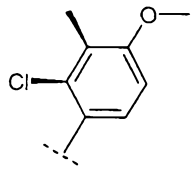
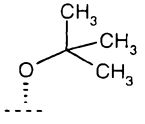
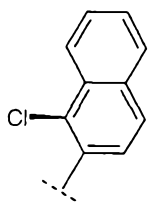
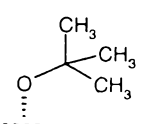
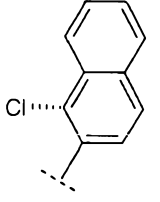
R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	
			H	;
			H	及
			H	。

27. 如請求項1之化合物，其具有下式

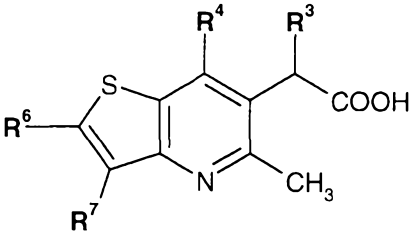


其中 R³, R⁴, R⁵ 及 R⁶ 係被定義為：

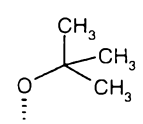
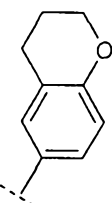
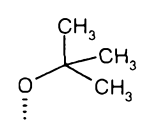
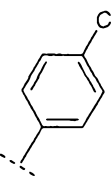
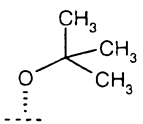
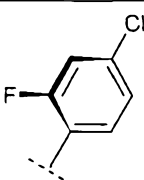
R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	
			H	;
			H	;
			H	;

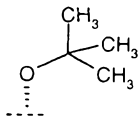
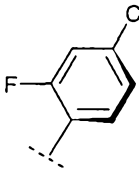
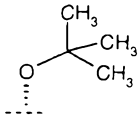
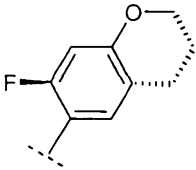
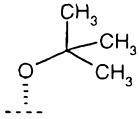
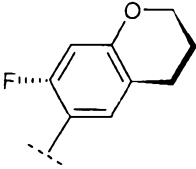
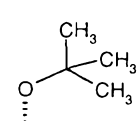
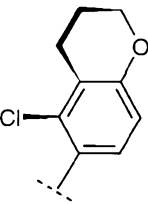
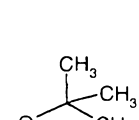
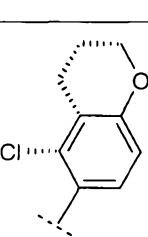
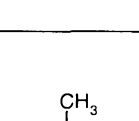
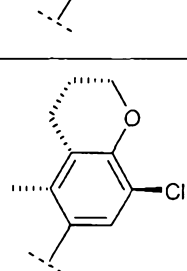
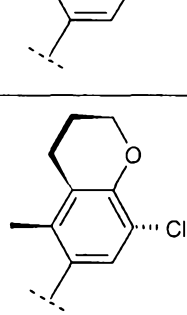
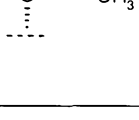
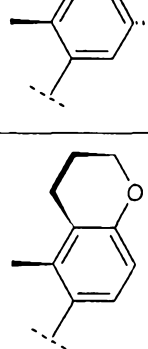
R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	
			H	;
			H	及
			H	。

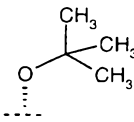
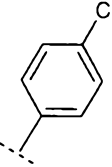
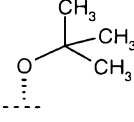
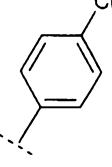
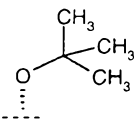
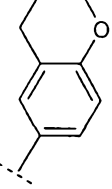
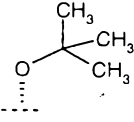
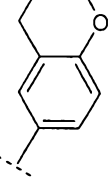
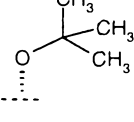
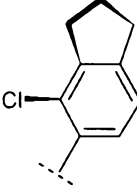
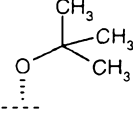
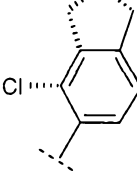
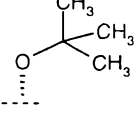
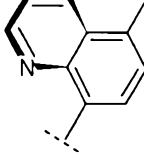
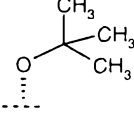
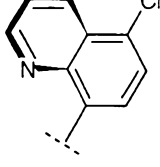
28. 如請求項1之化合物，其具有下式

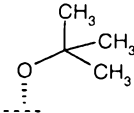
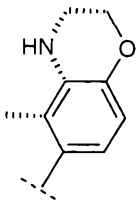
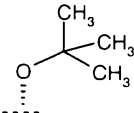
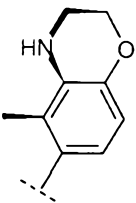
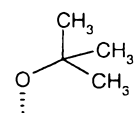
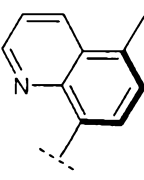
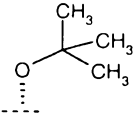
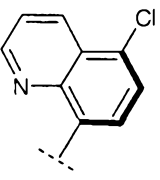
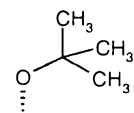
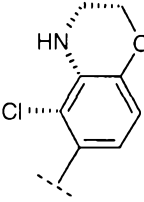
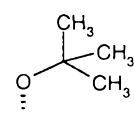
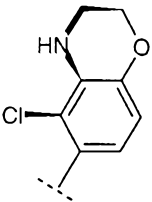
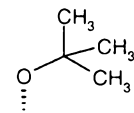
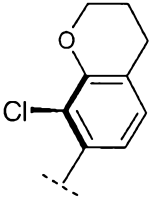
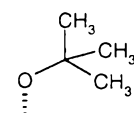
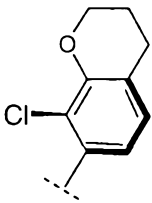


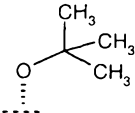
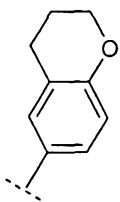
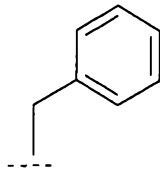
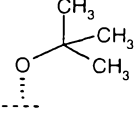
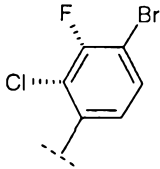
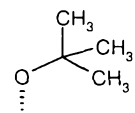
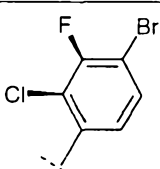
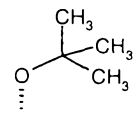
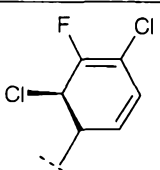
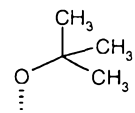
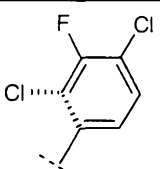
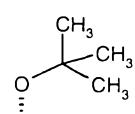
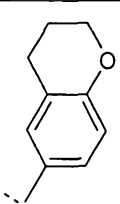
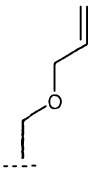
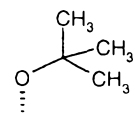
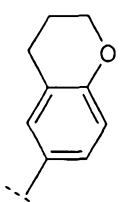
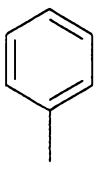
其中 R³, R⁴, R⁶及 R⁷係被定義為：

R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	
		H	H	;
		H	H	;
		H	H	;

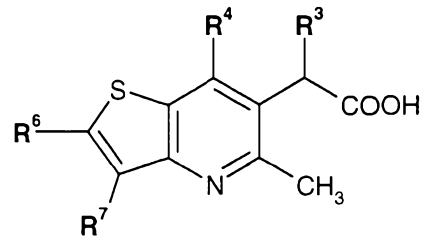
R³	R⁴	R⁶	R⁷
		H	H
			H
			H
			H
			H
			H
			H
			H

R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	
			H	;
		H		;
			H	;
		H		;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;

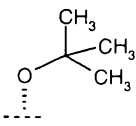
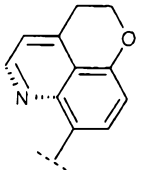
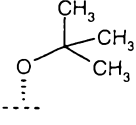
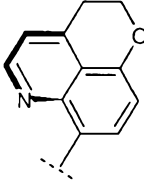
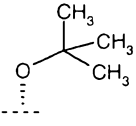
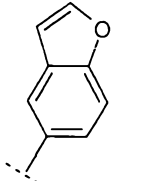
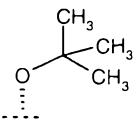
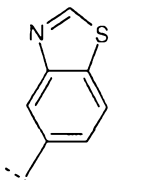
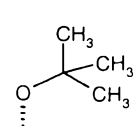
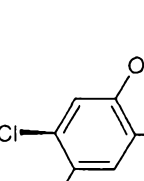
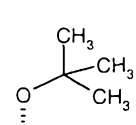
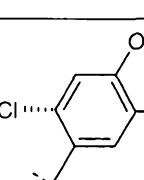
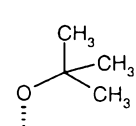
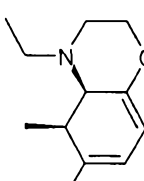
R^3	R^4	R^6	R^7	
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;

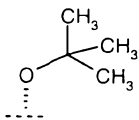
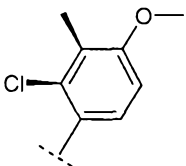
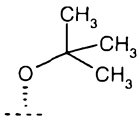
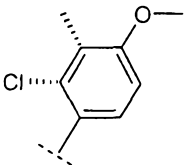
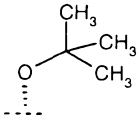
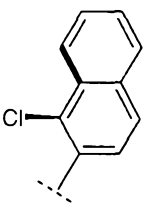
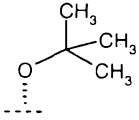
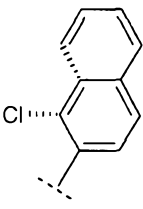
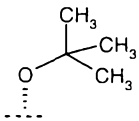
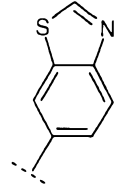
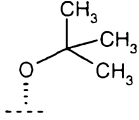
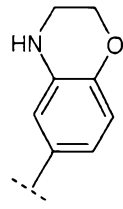
R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	
				;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
		H		及
			H	。

29. 如請求項1之化合物，其具有下式



其中 R³, R⁴, R⁶ 及 R⁷ 係被定義為：

R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷
			H ;
			H ;
			H ;
			H ;
			H ;
			H ;
			H ;

R^3	R^4	R^6	R^7	
			H	;
			H	;
			H	;
			H	;
			H	及
			H	。

30. 如請求項 1 至 3 及 26 至 29 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或酯，作為藥劑。

31. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如請求項 1 至 29 中任一項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯；及一或多種藥學上可接受之載劑。

32. 如請求項 31 之醫藥組合物，其另外包含至少一種其他抗病毒劑。
33. 如請求項 32 之醫藥組合物，其中該至少一種其他抗病毒劑係包括至少一種 NNRTI。
34. 如請求項 32 之醫藥組合物，其中該至少一種其他抗病毒劑係包括至少一種 NRTI。
35. 如請求項 32 之醫藥組合物，其中該至少一種其他抗病毒劑係包括至少一種蛋白酶抑制劑。
36. 如請求項 32 之醫藥組合物，其中該至少一種其他抗病毒劑係包括至少一種進入抑制劑。
37. 如請求項 32 之醫藥組合物，其中該至少一種其他抗病毒劑係包括至少一種整合酶抑制劑。
38. 一種如請求項 1 至 29 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係在具有或處於具有感染危險下之哺乳動物中治療 HIV 感染。
39. 如請求項 38 之用途，其中藥劑進一步包含或係併用至少一種抗病毒劑；或如請求項 31 至 37 中任一項之組合物。
40. 一種製造物件，其包含有效治療 HIV 感染之組合物；與包裝材料，其包含一份指示該組合物可用以治療被 HIV 感染之標籤；其中該組合物包含如請求項 1 至 29 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或酯。
41. 一種抑制 HIV 複製之活體外方法，其包括使病毒在其中 HIV 之複製係被抑制之條件下，曝露至有效量之如請求項 1 至 29 中任一項之式 (I) 化合物或其鹽或酯。

42. 一種如請求項 1 至 29 中任一項之式 (I) 化合物於活體外抑制 HIV 整合酶活性之用途。
43. 一種如請求項 1 至 29 中任一項之式 (I) 化合物或其鹽或酯於活體外抑制 HIV 複製之用途。
44. 一種如請求項 1 至 29 中任一項之式 (I) 化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係抑制 HIV 整合酶之活性。
45. 一種如請求項 1 至 29 中任一項之式 (I) 化合物或其鹽或酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係抑制 HIV 複製。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

