

公告本

## 發明專利說明書

101年1月31日修正替換頁

中文說明書替換頁(101年01月)

(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：097144269

A61K 31/47 (2006.01)

※ 申請日期：97.11.14

※IPC 分類：A61K 31/4709 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/538 (2006.01)

人類免疫缺乏病毒複製之抑制劑

C07D 405/02 (2006.01)

INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

C07D 409/02 (2006.01)

REPLICATION

C07D 417/02 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

A61P 31/18 (2006.01)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商基利科學股份有限公司

GILEAD SCIENCES INC.

代表人：(中文/英文)

艾倫 庫珊可

KUTZENCO, ALLAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州福斯特市湖濱路 333 號

333 LAKESIDE DRIVE, FOSTER CITY, CA 94404, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

## 三、發明人：(共 14 人)

姓名：(中文/英文)

1. 瑤拉 S 特杉崔羅斯  
TSANTRIZOS, YOULA S.
2. 莫瑞 D 貝利  
BAILEY, MURRAY D.
3. 弗藍可斯 畢洛迪奧  
BILODEAU, FRANCOIS
4. 瑞貝卡 J 卡森  
CARSON, REBEKAH J.
5. 雷尼 庫隆  
COULOMBE, RENE
6. 李 費德  
FADER, LEE
7. 泰迪 赫爾摩斯  
HALMOS, TEDDY
8. 史蒂芬 卡瓦  
KAWAI, STEPHEN
9. 瑟吉 藍德烈  
LANDRY, SERGE
10. 史蒂夫 拉帕藍特  
LAPLANTE, STEVEN
11. 賽巴斯丁 莫瑞  
MORIN, SEBASTIEN
12. 馬修 派瑞森  
PARISIEN, MATHIEU
13. 馬克-安卓 普帕特  
POUPART, MARC-ANDRE
14. 布魯諾 希莫紐  
SIMONEAU, BRUNO

國籍：(中文/英文)

- 1-14.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16日；60/988,686

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】

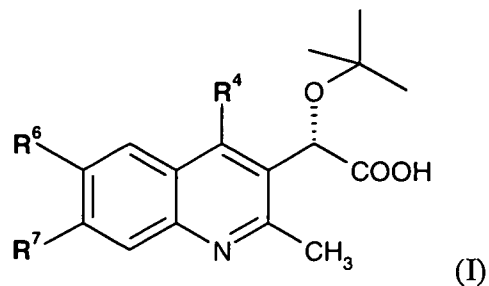
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

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。

## 五、中文發明摘要：

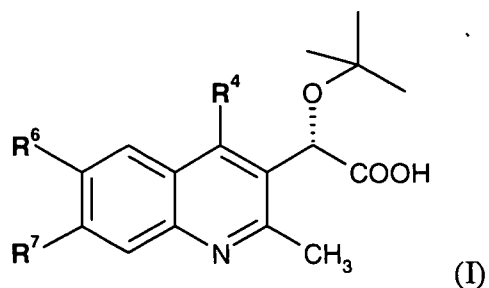
式I化合物：



其中 R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>及 R<sup>7</sup>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:



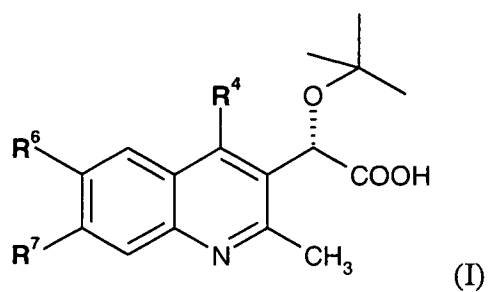
wherein R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are defined herein, are useful as inhibitors of HIV replication.

## 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：



## 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16日提出申請之美國專利序號60/988686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。

在HIV內之固有遺傳性變型已導致確認許多常被稱為變種之HIV突變體，其係顯示經改變之藥物感受性。在整合酶上，殘基124與125係被認為是高度地可變，橫越來自主要市場與開發中國家中所發現之受感染病患之HIV-1病毒。此等整合酶變種之約略盛行率為Thr124/Thr125 (44%)、

Ala124/Thr125 (17%)、Ala124/Ala125 (16%)、Thr124/Ala125 (10%)、Asn124/Thr125 (6%)及Asn124/Ala125 (1%)，針對來自Los Alamos資料庫 (<http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db>) 中所報告之主要市場國家所定序之病毒。此等整合酶變種可使用此項技藝中已知之方法，及關於整合酶之公開可取得多肽順序，例如自HIV-1整合酶之NL4.3菌種(順序識別碼：1)產生。

### 【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。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。

本發明化合物顯示至少一個下列令人驚訝之優點：

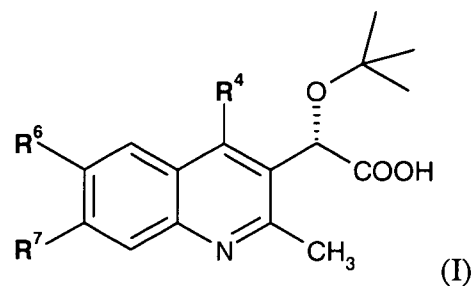
- 在細胞為基礎之HIV-1複製檢測中，於四種主要整合酶變種中，在殘基124/125 (Thr124/Thr125、Ala124/Thr125、Ala124/Ala125及Thr124/Ala125)下之令人意外地良好活性；及/或
- 在細胞為基礎之HIV-1複製檢測中，於所有六種主要整合酶變種中，在殘基124/125 (Thr124/Thr125、Ala124/Thr125、Ala124/Ala125、Thr124/Ala125、Asn124/Thr125及Asn124/Ala125)下之令人意外地良好活性；及/或
- 令人意外地良好之藥理學性質。

本發明化合物係針對在124/125殘基(~> 85%天然豐度)下之四種主要整合酶變種，及/或在124/125殘基下之全部六種主要整合酶變種，顯示令人意外地良好功效。橫越前述

124/125 可變殘基所發現之此令人意外地良好功效之關聯性，係為一些經 HIV 感染之病患，其帶有具有整合酶之 124/125 變種殘基之病毒，且其具有針對此種類藥物之先前存在抗病毒抗藥性，可被預期會對本發明化合物有回應。

本發明之進一步目的，對熟諳此藝者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

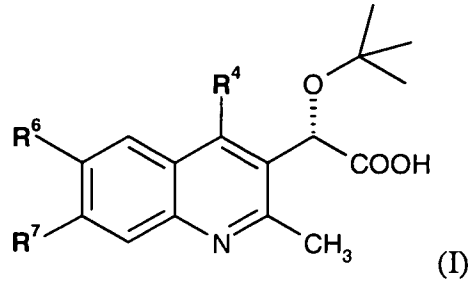
$R^4$  為芳基或 **Het**，其中各芳基與 **Het** 係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{2-6})$  烯基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-6})$  烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_{1-6})$  烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$  烷基及  $-N((C_{1-6})$  烷基) $_2$ ；其中  $(C_{1-6})$  烷基係視情況被羥基、氰基或酮基取代；

$R^6$  與  $R^7$  各獨立選自 H、鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基及  $(C_{1-6})$  鹵烷基；

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；

或其鹽或酯。

本發明之另一方面係提供式(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

$R^4$  為芳基或 **Het**，其中各芳基與 **Het** 係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{2-6})$  烯基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-6})$  烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_{1-6})$  烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$  烷基及  $-N((C_{1-6})$  烷基) $_2$ ；其中  $(C_{1-6})$  烷基係視情況被羥基、氰基或酮基取代；且其中芳基並未在對位上經單取代；

$R^6$  與  $R^7$  各獨立選自 H、鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基及  $(C_{1-6})$  鹵烷基；

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；

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，其係顯示至少一個下列令人驚訝之優點：

- 在細胞為基礎之 HIV-1 複製檢測中，於四種主要整合酶變種中，在殘基 124/125 (Thr124/Thr125、Ala124/Thr125、

Ala124/Ala125 及 Thr124/Ala125) 下之令人意外地良好活性；及/或

- 在細胞為基礎之 HIV-1 複製檢測中，於所有六種主要整合酶變種中，在殘基 124/125 (Thr124/Thr125、Ala124/Thr125、Ala124/Ala125、Thr124/Ala125、Asn124/Thr125 及 Asn124/Ala125) 下之令人意外地良好活性；及/或
- 令人意外地良好之藥理學性質。

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。

於本文中使用之“(C<sub>1-n</sub>)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。“(C<sub>1-6</sub>)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。

於本文中使用之“(C<sub>2-n</sub>)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<sub>2-n</sub>)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<sub>2-n</sub>)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<sub>3-m</sub>)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"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。

於本文中使用之"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。

於本文中使用之"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及與S之雜原子，除非另有指定。當Het係經取代時，應明瞭的是，取代基可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。

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元、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、六氮吡嘧、一氮七元烯、二氮七元烯、哌喃、1,4-二氧陸元、4-嗎福啉、4-硫代嗎福啉、吡啉、吡啉-N-氧化物、嗒嘧、吡嘧及嘧啉，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、苯并二氧伍元烯、苯并二氧陸元、苯并噻唑、喹啉、異喹啉及嘧啉，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。

於本文中使用时之" $(C_{1-n})$ 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<sub>1-n</sub>)鹵烷基之實例包括但不限於氟基甲基、氟乙基、二氟乙基、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<sub>1-n</sub>)烷基"或"(C<sub>1-n</sub>)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<sub>1-n</sub>)烷基之實例包括但不限於甲氧基(CH<sub>3</sub>O-)、乙氧基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-)、丙氧基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)、1-甲基乙氧基(異丙氧基；(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-O-)及1,1-二甲基乙氧基(第三-丁氧基；(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-)。當-O-(C<sub>1-n</sub>)烷基係經取代時，應明瞭係在其(C<sub>1-n</sub>)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。

於本文中可交換地使用之"-S-(C<sub>1-n</sub>)烷基"或"(C<sub>1-n</sub>)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<sub>1-n</sub>)烷基之實例包括但不限於甲硫基(CH<sub>3</sub>S-)、乙硫基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S-)、丙基硫基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-)、1-甲基乙硫基(異丙硫基；(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S-)及1,1-二甲基乙硫基(第三-丁基硫基；(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-S-)。當-S-(C<sub>1-n</sub>)烷基，或其氧化衍生物，譬如-SO-(C<sub>1-n</sub>)烷基或-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-n</sub>)烷基係經取代時，應明瞭每一個係在其(C<sub>1-n</sub>)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。

於本文中使用之"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(=O)。

於本文中使用之"氫基"一詞，係意謂藉由參鍵連接至氮原子作為取代基之碳原子。

於本文中使用之"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。

於本文中使用之"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  $\overset{\text{---}}{\text{---}}$  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。

於本文中使用之"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。

於本文中使用之"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。

於本文中使用之"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、雙羥萘酸、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，包括但不限於氫，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、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-麻黃胺、N,N'-二苄基乙二胺、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、(C<sub>1-4</sub>)烷基或(C<sub>1-4</sub>)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(C<sub>1-16</sub>)烷基酯，未經取代之苄基酯，或被至少一個鹵素、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)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。

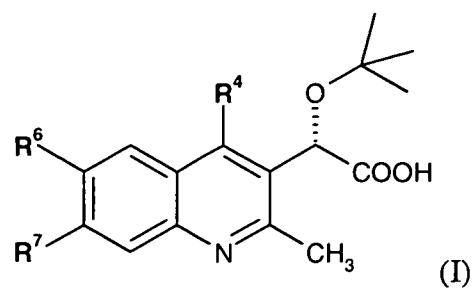
於本文中使用之"HIV複製之抑制劑"一詞，係意謂一種能夠降低或消除HIV在宿主細胞中複製之能力之藥劑，無論是於活體外、來自活體或於活體內。

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。

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

**R<sup>4</sup>-A :** 於一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**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、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>2-6</sub>)烯基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-OH、-O(C<sub>1-6</sub>)烷基、-SH、-S(C<sub>1-6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷基及 -N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>；其中 (C<sub>1-6</sub>)烷基係視情況被羥基、氰基或酮基取代。

**R<sup>4</sup>-B :** 於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**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<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>2-6</sub>)烯基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-OH、-O(C<sub>1-6</sub>)烷基、-SH、-S(C<sub>1-6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷基及 -N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>。

**R<sup>4</sup>-C :** 於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**為萘基或苯基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>1-4</sub>)鹵烷基、-O(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷基及 -N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>。

**R<sup>4</sup>-D :** 於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**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<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>1-4</sub>)鹵烷基、-O(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷

基及  $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 。

**R<sup>4</sup>-E:** 於一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**為 **Het**，視情況被 1 至 2 個各獨立選自鹵基、 $(C_{1-3})$ 烷基及  $O-(C_{1-3})$ 烷基之取代基取代。

**R<sup>4</sup>-F:** 於一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**為 **Het**，視情況被 1 至 2 個取代基取代，取代基各獨立選自 Cl、F、 $CH_3$  及  $CH_2CH_3$ ，其中該 **Het** 係被定義為 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 2 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子。

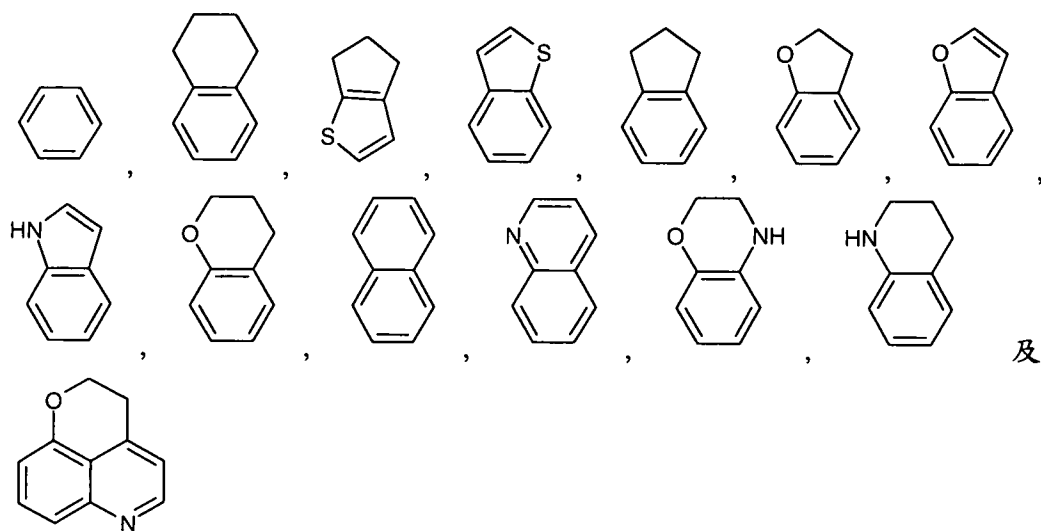
**R<sup>4</sup>-G:** 於一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**為 **Het**，視情況被 1 至 2 個各獨立選自鹵基、 $(C_{1-3})$ 烷基及  $O-(C_{1-3})$ 烷基之取代基取代，其中該 **Het** 係被定義為 9- 或 10-員飽和、不飽和或芳族雜多環，在任何可能之處具有 1 至 2 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子。

**R<sup>4</sup>-H:** 於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**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、 $(C_{1-4})$ 鹵烷基、 $-O(C_{1-4})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$ 烷基及  $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ ，或 **R<sup>4</sup>**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、 $(C_{1-4})$ 烷基及  $O-(C_{1-4})$ 烷基，其中該 **Het** 係被定義為 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 2 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子。

**R<sup>4</sup>-I:** 於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**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、 $-CH_3$ 、

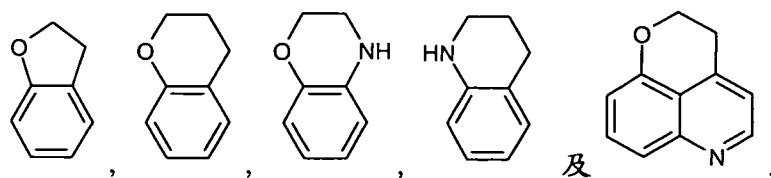
-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-OCH<sub>3</sub>及-NH<sub>2</sub>，或R<sup>4</sup>為Het，視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自Cl、F、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及OCH<sub>3</sub>，其中該Het係被定義為7-或14-員飽和、不飽和或芳族雜多環，在任何可能之處具有1至3個各獨立選自O、N及S之雜原子。

R<sup>4</sup>-J：於另一項具體實施例中，R<sup>4</sup>係選自：



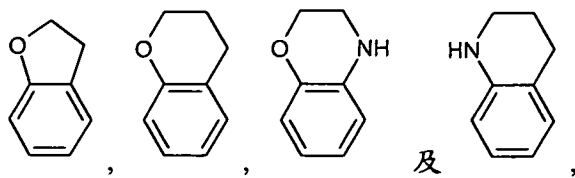
係視情況被鹵基、(C<sub>1-3</sub>)烷基及O-(C<sub>1-3</sub>)烷基取代1至3次。

R<sup>4</sup>-K：於另一項具體實施例中，R<sup>4</sup>係選自：



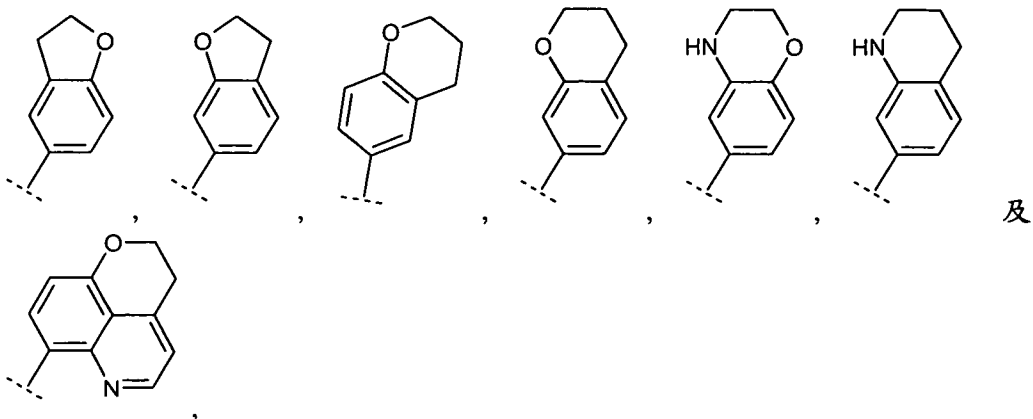
係視情況被鹵基、(C<sub>1-3</sub>)烷基及O-(C<sub>1-3</sub>)烷基取代1至2次。

R<sup>4</sup>-L：於另一項具體實施例中，R<sup>4</sup>係選自：



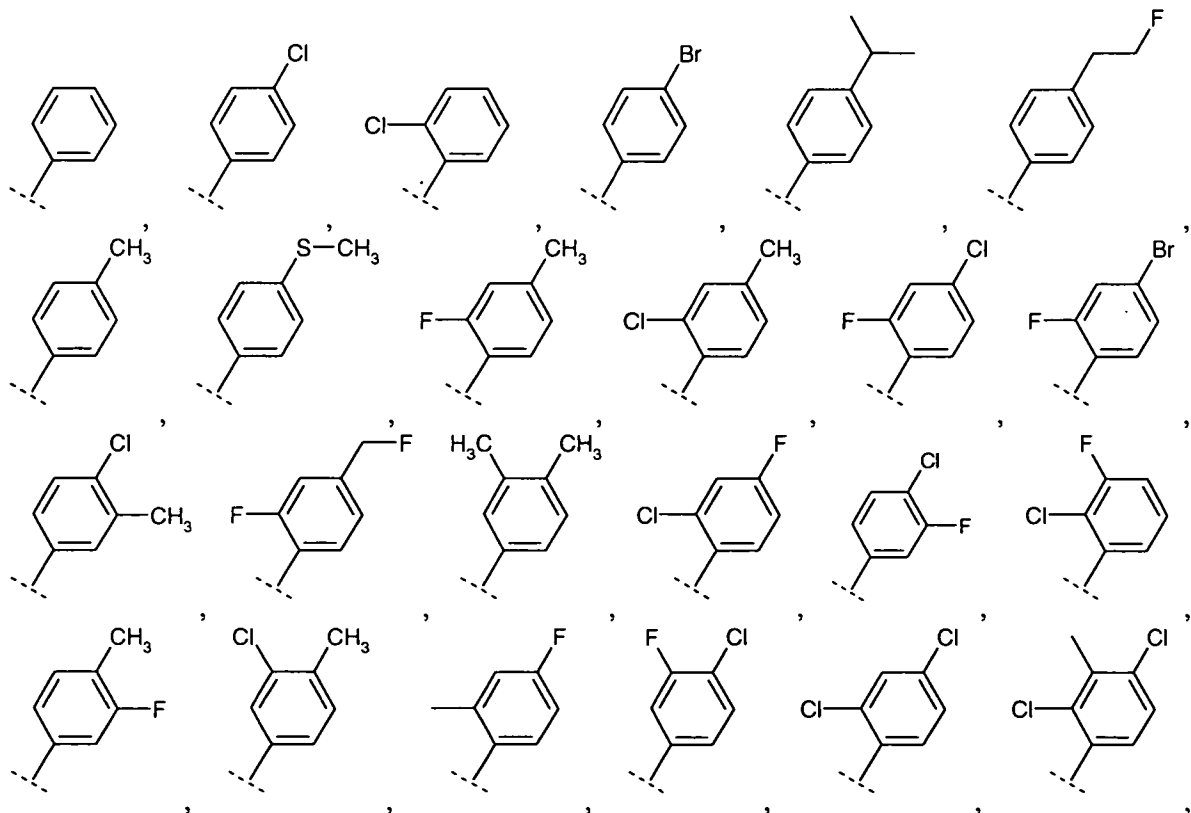
係視情況被鹵基、(C<sub>1-3</sub>)烷基及O-(C<sub>1-3</sub>)烷基取代1至2次。

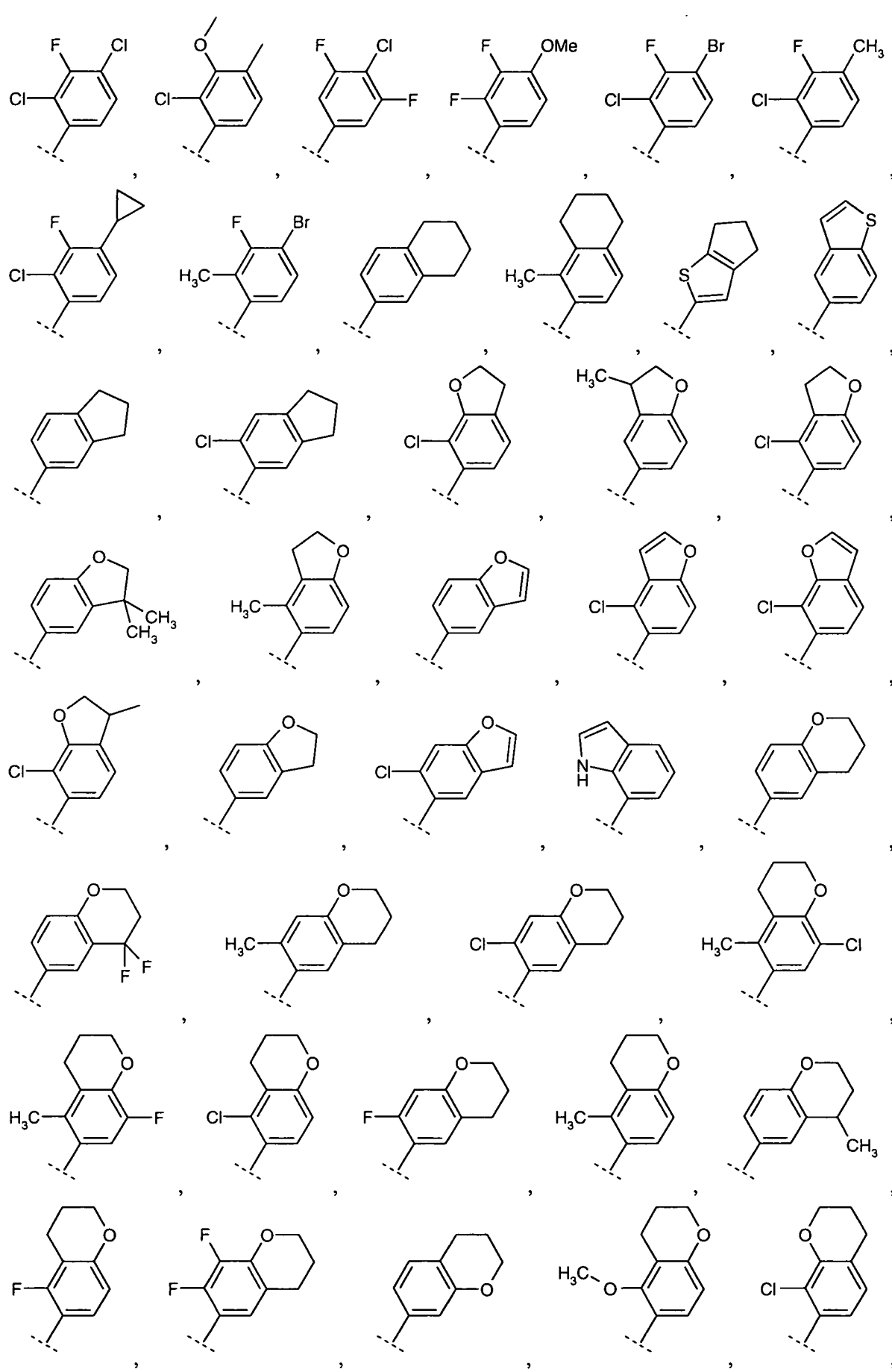
**R<sup>4</sup>-M**：於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**係選自：

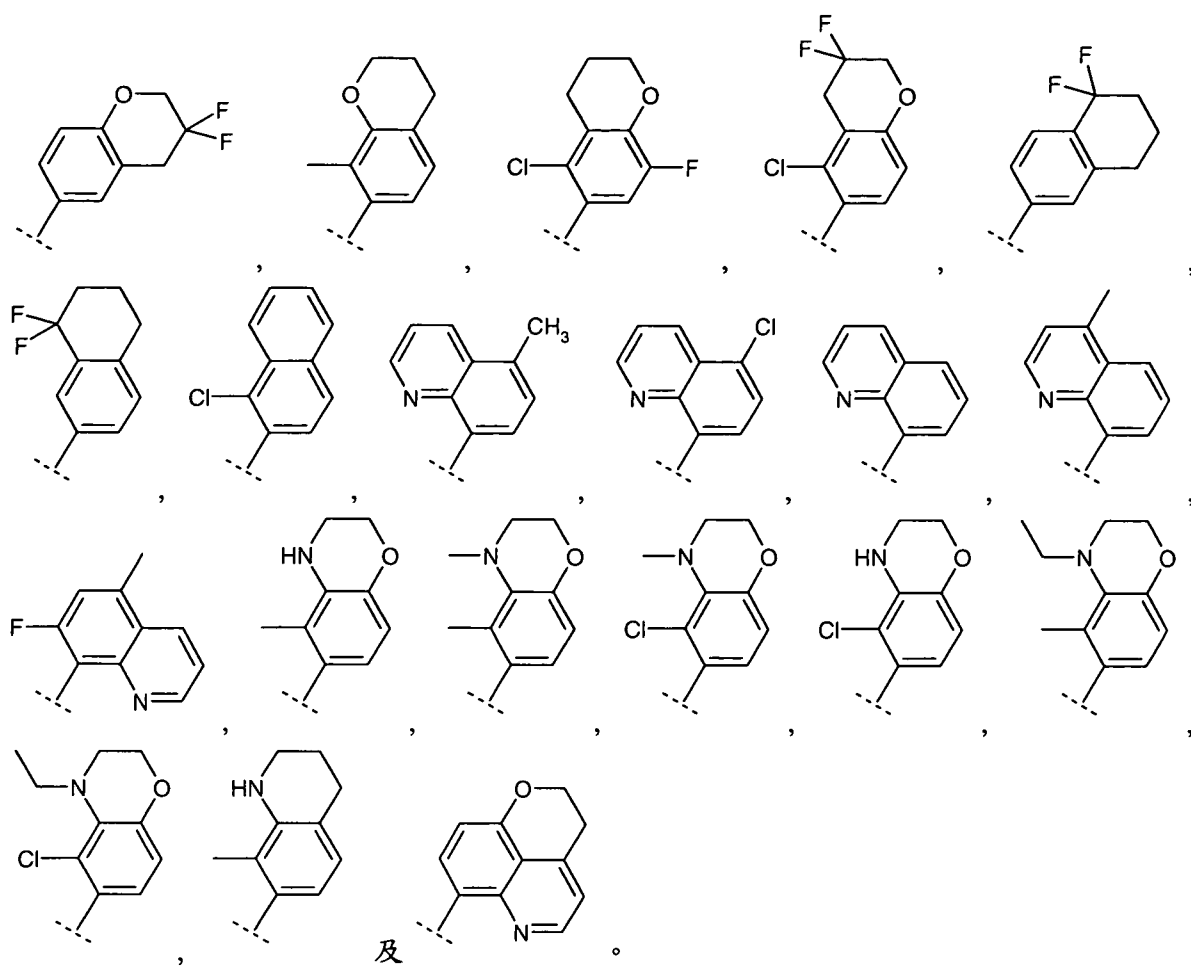


係視情況被鹵基、(C<sub>1-3</sub>)烷基及O-(C<sub>1-3</sub>)烷基取代1至2次。

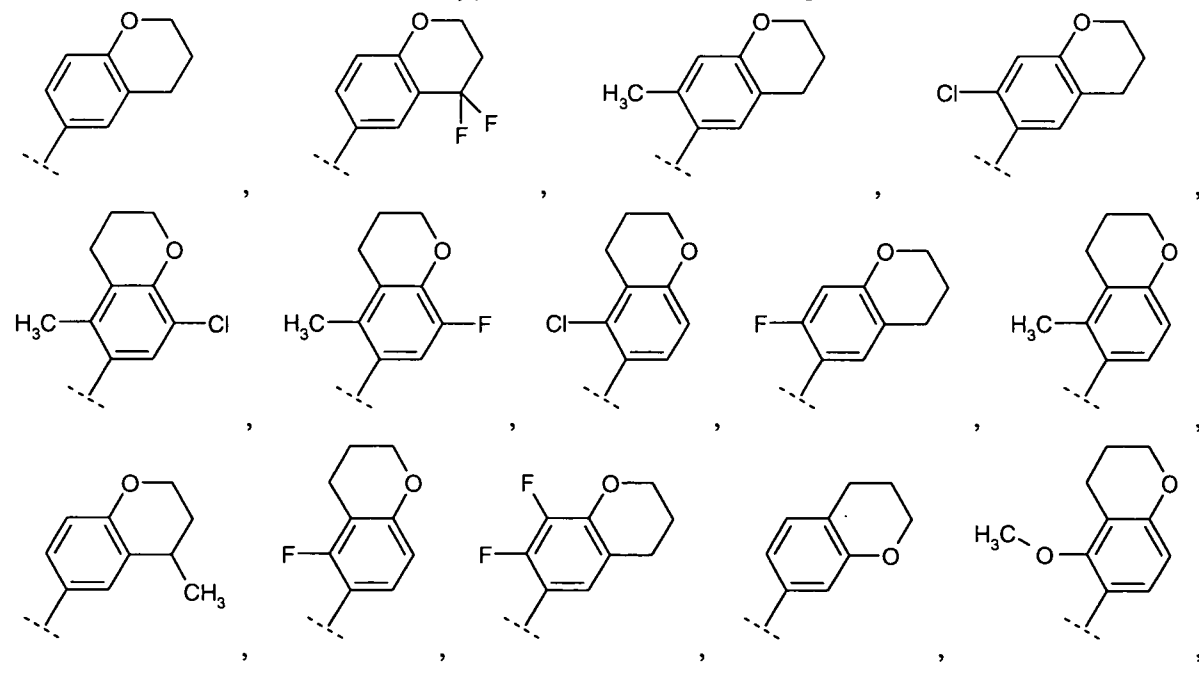
**R<sup>4</sup>-N**：於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**係選自：

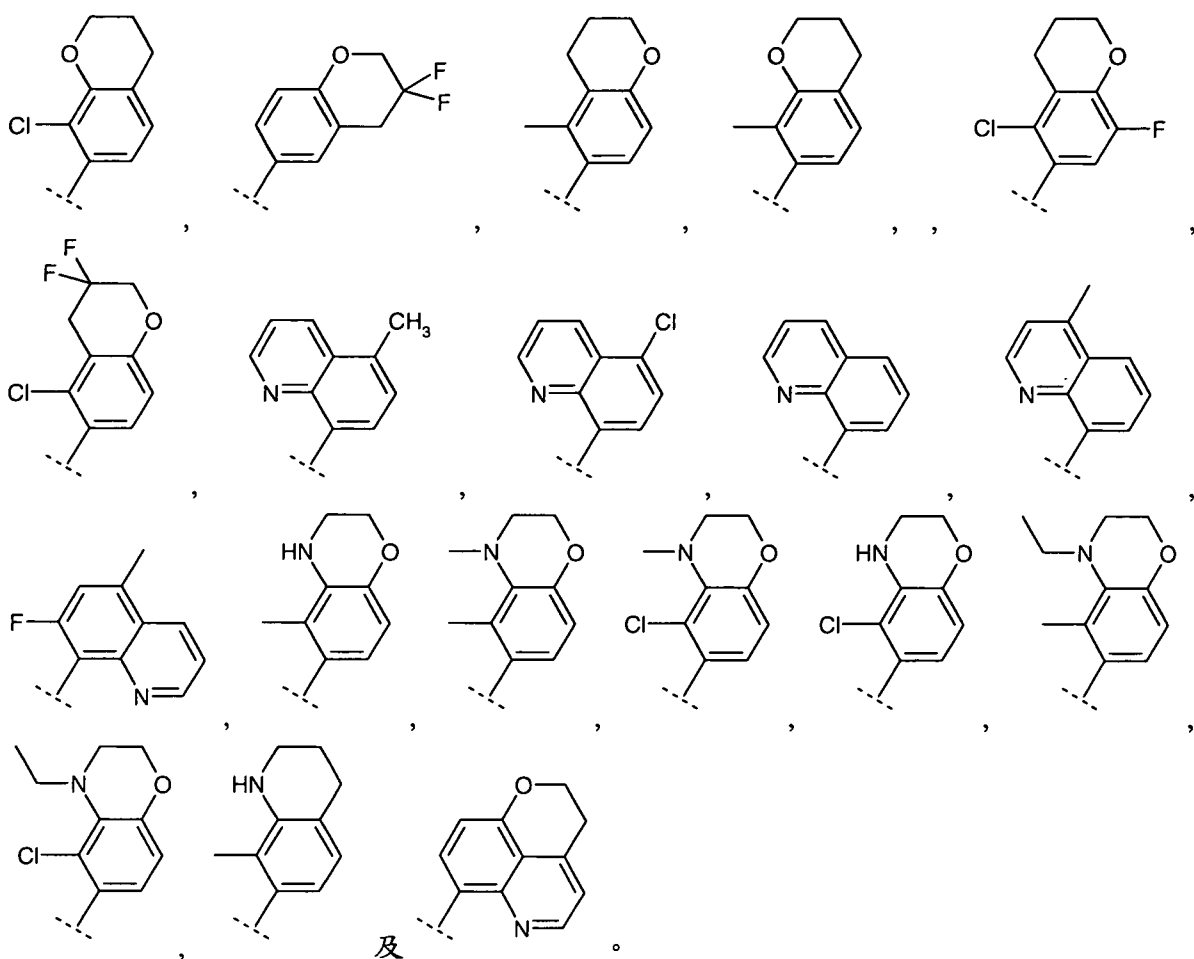






**R<sup>4</sup>-O**：於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**係選自：

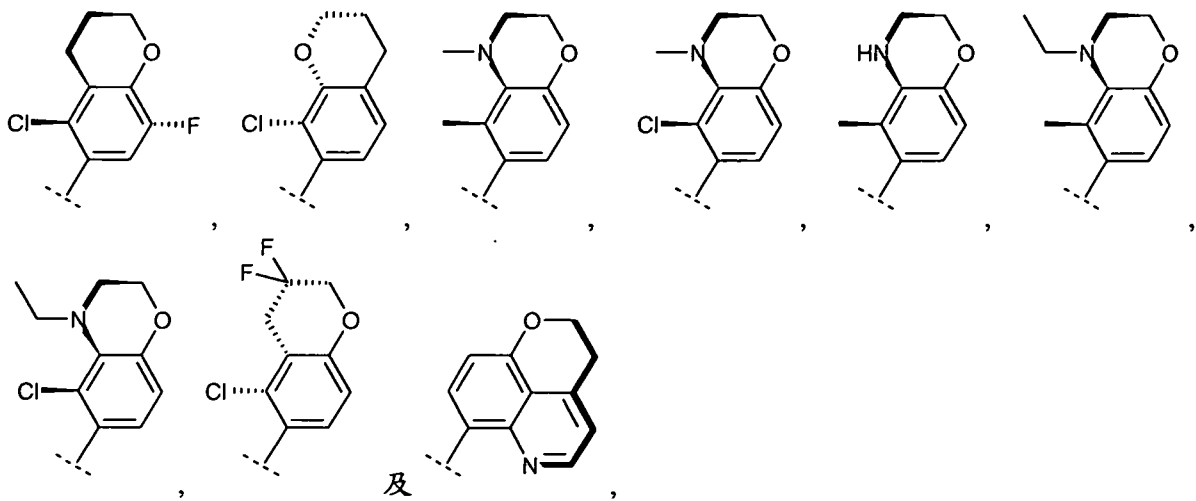




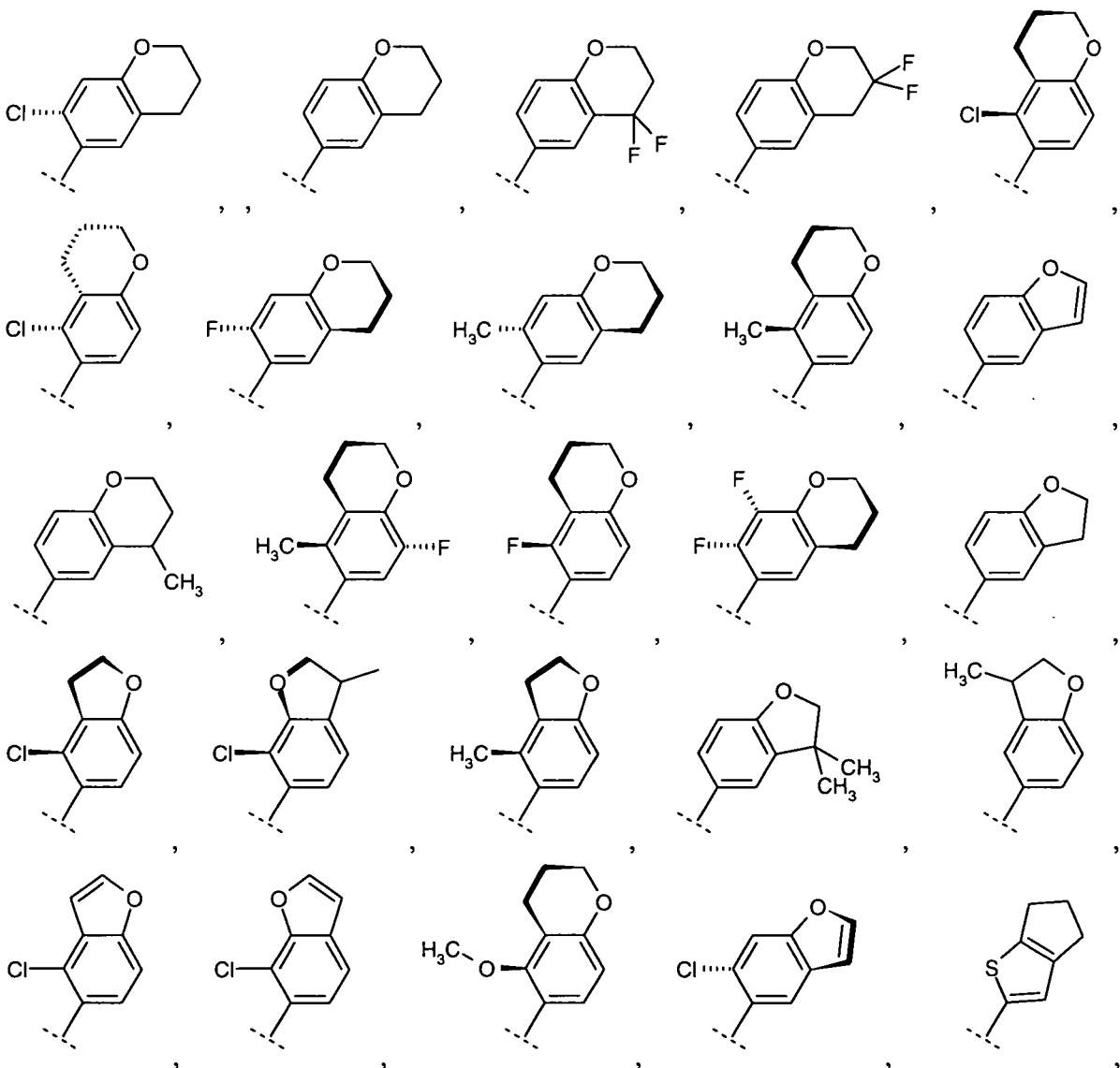
熟諳此藝者將明瞭的是，當  $R^4$  取代基關於連接  $R^4$  至核心之鍵結旋轉軸並非經對稱地取代時，旋轉異構物或非向性異構物係為可能。本發明化合物，其中  $R^4$  取代基關於連接  $R^4$  至核心之鍵結旋轉軸並非經對稱地取代，且其中經結合至  $-COOH$  與  $R^3$  取代基之碳原子為對掌性，如上文所述，係具有兩個對掌中心、一個對掌性碳原子及一個不對稱性之旋轉軸，且因此非向性異構物將以非對映異構物存在。但是，個別非對映異構非向性異構物可能或可能不可測得及/或可分離，依在合成期間，於平衡下存在之所形成各非向性異構物之相對量，及對於環繞 C-4 對掌性軸旋轉之立體阻礙程度而定，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

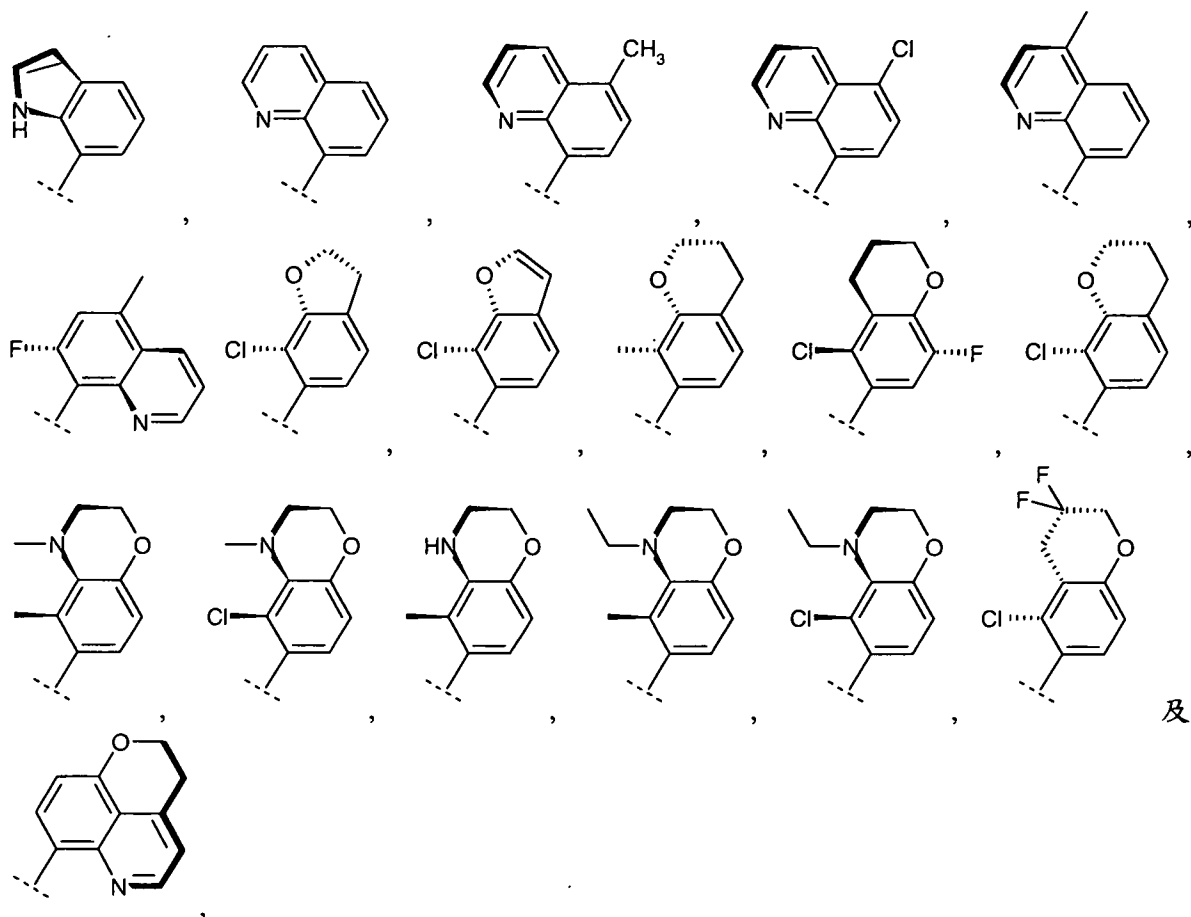






**R<sup>4</sup>-Q**: 於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**係選自：





**R<sup>4</sup>-R**：於另一項具體實施例中，**R<sup>4</sup>**為芳基或**Het**，其中各芳基與**Het**係視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>2-6</sub>)烯基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-OH、-O(C<sub>1-6</sub>)烷基、-SH、-S(C<sub>1-6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷基及-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>；其中(C<sub>1-6</sub>)烷基係視情況被羥基、氰基或酮基取代；且其中芳基並未在對位上經單取代；

如本文所提出**R<sup>4</sup>**之任何及各個別定義可與如本文所提出**R<sup>6</sup>**與**R<sup>7</sup>**之任何及各個別定義合併。

**R<sup>6</sup>**：

**R<sup>6</sup>-A**：於一項具體實施例中，**R<sup>6</sup>**為H、鹵基、(C<sub>1-6</sub>)烷基或(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基。

**R<sup>6</sup>-B**：於另一項具體實施例中，**R<sup>6</sup>**為H、鹵基或(C<sub>1-3</sub>)烷基。

**R<sup>6</sup>-C**：於另一項具體實施例中，**R<sup>6</sup>**為H、F、Cl或(C<sub>1-2</sub>)烷基。

**R<sup>6</sup>-D**：於另一項具體實施例中，**R<sup>6</sup>**為H、F、Cl或CH<sub>3</sub>。

**R<sup>6</sup>-E**：於另一項具體實施例中，**R<sup>6</sup>**為H、CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

**R<sup>6</sup>-F**：於另一項具體實施例中，**R<sup>6</sup>**為H或CH<sub>3</sub>。

**R<sup>6</sup>-G**：於另一項具體實施例中，**R<sup>6</sup>**為H。

如本文所提出**R<sup>6</sup>**之任何及各個別定義可與如本文所提出**R<sup>4</sup>**與**R<sup>7</sup>**之任何及各個別定義合併。

**R<sup>7</sup>**：

**R<sup>7</sup>-A**：於一項具體實施例中，**R<sup>7</sup>**為H、鹵基、(C<sub>1-6</sub>)烷基或(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基。

**R<sup>7</sup>-B**：於另一項具體實施例中，**R<sup>7</sup>**為H、鹵基或(C<sub>1-3</sub>)烷基。

**R<sup>7</sup>-C**：於另一項具體實施例中，**R<sup>7</sup>**為H、F、Cl或(C<sub>1-2</sub>)烷基。

**R<sup>7</sup>-D**：於另一項具體實施例中，**R<sup>7</sup>**為H、F、Cl或CH<sub>3</sub>。

**R<sup>7</sup>-E**：於一項具體實施例中，**R<sup>7</sup>**為H、F或CH<sub>3</sub>。

**R<sup>7</sup>-F**：於一項具體實施例中，**R<sup>7</sup>**為H或CH<sub>3</sub>。

**R<sup>7</sup>-G**：於另一項具體實施例中，**R<sup>7</sup>**為H。

如本文所提出**R<sup>7</sup>**之任何及各個別定義可與如本文所提出**R<sup>4</sup>**與**R<sup>6</sup>**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 | R <sup>4</sup>    | R <sup>6</sup>    | R <sup>7</sup>    |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|
| E-1   | R <sup>4</sup> -A | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -C |
| E-2   | R <sup>4</sup> -A | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -C |
| E-3   | R <sup>4</sup> -A | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-4   | R <sup>4</sup> -A | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -A |
| E-5   | R <sup>4</sup> -A | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-6   | R <sup>4</sup> -B | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-7   | R <sup>4</sup> -B | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -F |
| E-8   | R <sup>4</sup> -B | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -A |
| E-9   | R <sup>4</sup> -C | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -A |
| E-10  | R <sup>4</sup> -C | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -A |
| E-11  | R <sup>4</sup> -C | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -D |
| E-12  | R <sup>4</sup> -D | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-13  | R <sup>4</sup> -D | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -F |
| E-14  | R <sup>4</sup> -D | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -F |
| E-15  | R <sup>4</sup> -D | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -G |
| E-16  | R <sup>4</sup> -D | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -C |
| E-17  | R <sup>4</sup> -D | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -C |
| E-18  | R <sup>4</sup> -E | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -A |
| E-19  | R <sup>4</sup> -E | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -C |
| E-20  | R <sup>4</sup> -E | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -B |
| E-21  | R <sup>4</sup> -E | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -E |
| E-22  | R <sup>4</sup> -E | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -C |
| E-23  | R <sup>4</sup> -F | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -A |
| E-24  | R <sup>4</sup> -F | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -C |
| E-25  | R <sup>4</sup> -F | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -B |
| E-26  | R <sup>4</sup> -F | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -E |
| E-27  | R <sup>4</sup> -G | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -D |
| E-28  | R <sup>4</sup> -G | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -B |
| E-29  | R <sup>4</sup> -G | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -A |
| E-30  | R <sup>4</sup> -G | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -G |
| E-31  | R <sup>4</sup> -G | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -F |
| E-32  | R <sup>4</sup> -G | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -E |
| E-33  | R <sup>4</sup> -G | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -D |
| E-34  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -E |
| E-35  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-36  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -E |

| 具體實施例 | R <sup>4</sup>    | R <sup>6</sup>    | R <sup>7</sup>    |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|
| E-37  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -F |
| E-38  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-39  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-40  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -B |
| E-41  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-42  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -C |
| E-43  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -E |
| E-44  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -E |
| E-45  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -A |
| E-46  | R <sup>4</sup> -H | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -B |
| E-47  | R <sup>4</sup> -I | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -E |
| E-48  | R <sup>4</sup> -I | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-49  | R <sup>4</sup> -I | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -E |
| E-50  | R <sup>4</sup> -I | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -F |
| E-51  | R <sup>4</sup> -I | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-52  | R <sup>4</sup> -I | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-53  | R <sup>4</sup> -I | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -C |
| E-54  | R <sup>4</sup> -I | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -G |
| E-55  | R <sup>4</sup> -I | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -C |
| E-56  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -E |
| E-57  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-58  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -E |
| E-59  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -F |
| E-60  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-61  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-62  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -D |
| E-63  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -A |
| E-64  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -G |
| E-65  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -F |
| E-66  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-67  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -G |
| E-68  | R <sup>4</sup> -J | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -E |
| E-69  | R <sup>4</sup> -K | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -E |
| E-70  | R <sup>4</sup> -K | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-71  | R <sup>4</sup> -K | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -E |
| E-72  | R <sup>4</sup> -K | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -F |

| 具體實施例 | R <sup>4</sup>    | R <sup>6</sup>    | R <sup>7</sup>    |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|
| E-73  | R <sup>4</sup> -K | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-74  | R <sup>4</sup> -K | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-75  | R <sup>4</sup> -K | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -A |
| E-76  | R <sup>4</sup> -K | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -C |
| E-77  | R <sup>4</sup> -K | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -E |
| E-78  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-79  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -E |
| E-80  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -F |
| E-81  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-82  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-83  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -A |
| E-84  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -C |
| E-85  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -E |
| E-86  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-87  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -F |
| E-88  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -G |
| E-89  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -C |
| E-90  | R <sup>4</sup> -L | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -A |
| E-91  | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-92  | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -E |
| E-93  | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -F |
| E-94  | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-95  | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-96  | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -A |
| E-97  | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -C |
| E-98  | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -E |
| E-99  | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-100 | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -F |
| E-101 | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -G |
| E-102 | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -D |
| E-103 | R <sup>4</sup> -M | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -B |
| E-104 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -E |
| E-105 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-106 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -E |
| E-107 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -F |
| E-108 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |

| 具體實施例 | R <sup>4</sup>    | R <sup>6</sup>    | R <sup>7</sup>    |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|
| E-109 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-110 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -G |
| E-111 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -B |
| E-112 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -A |
| E-113 | R <sup>4</sup> -N | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -G |
| E-114 | R <sup>4</sup> -O | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -E |
| E-115 | R <sup>4</sup> -O | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-116 | R <sup>4</sup> -O | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -E |
| E-117 | R <sup>4</sup> -O | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -F |
| E-118 | R <sup>4</sup> -O | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-119 | R <sup>4</sup> -O | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -F |
| E-120 | R <sup>4</sup> -O | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -F |
| E-121 | R <sup>4</sup> -O | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -B |
| E-122 | R <sup>4</sup> -O | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -A |
| E-123 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -A |
| E-124 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -B |
| E-125 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -C |
| E-126 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -D |
| E-127 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -E |
| E-128 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -F |
| E-129 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -G |
| E-130 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -A |
| E-131 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -E |
| E-132 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-133 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -G |
| E-134 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-135 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -F |
| E-136 | R <sup>4</sup> -P | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -G |
| E-137 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -A |
| E-138 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -B |
| E-139 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -C |
| E-140 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -D |
| E-141 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -E |
| E-142 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -F |
| E-143 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -G |
| E-144 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -A | R <sup>7</sup> -A |

| 具體實施例 | R <sup>4</sup>    | R <sup>6</sup>    | R <sup>7</sup>    |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|
| E-145 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -B | R <sup>7</sup> -E |
| E-146 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -C | R <sup>7</sup> -F |
| E-147 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -D | R <sup>7</sup> -G |
| E-148 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -E | R <sup>7</sup> -E |
| E-149 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -F | R <sup>7</sup> -F |
| E-150 | R <sup>4</sup> -Q | R <sup>6</sup> -G | R <sup>7</sup> -G |

根據本發明之最佳化合物之實例係各為列示於下表1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、媒劑、稀釋劑、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，COMBIVIR™(含有3TC與AZT)、TRIZIVIR™(含有阿巴卡伐(abacavir)、3TC及AZT)、TRUVADA™(含有天諾弗伐(tenofovir)與約三西塔賓(emtricitabine))、EPZICOM™(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置換檢測中，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)、胺基苯二醯、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)、 $\beta$ -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 $^{14}\text{C}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 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<sup>®</sup>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。

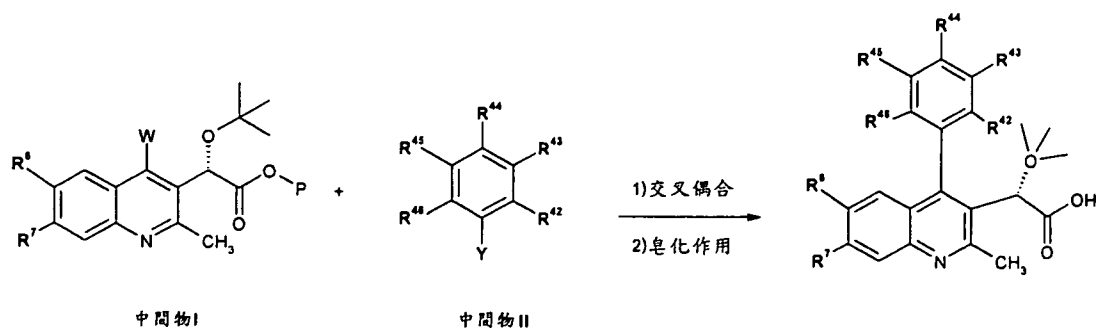
再者，作為探測物使用之本發明化合物可以光反應性基團標識，該基團係在藉由光活化時自惰性基團轉變成反應性物種，譬如自由基。此種基團可用以活化衍生物，以致其可與病毒或宿主蛋白質之一或多種殘基形成共價鍵。光反應性基團包括但不限於光親和力標識物，譬如二苯甲酮與疊氮化物基團。

#### 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  $R^4$ ,  $R^6$  及  $R^7$  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。

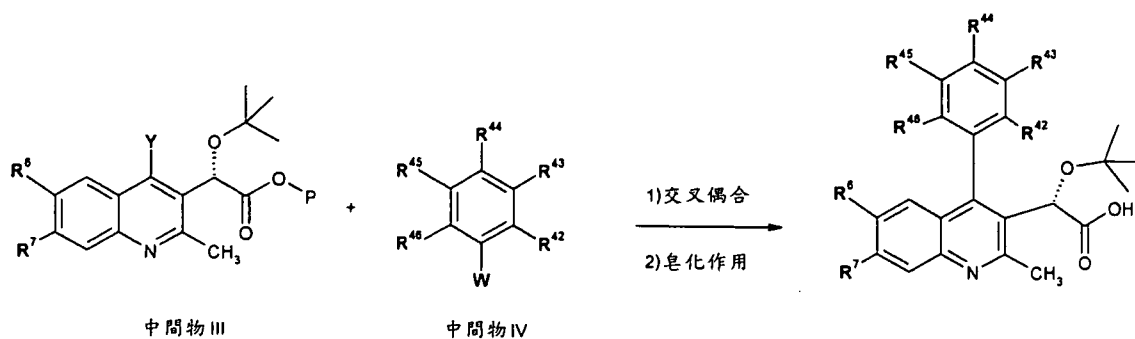
圖式 1：抑制劑之組裝



其中  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$  及  $R^{46}$  可無論是苯基部份基團上之取代基，或 ( $R^{42}$  與  $R^{43}$ )、( $R^{43}$  與  $R^{44}$ )、( $R^{44}$  與  $R^{45}$ ) 或 ( $R^{45}$  與  $R^{46}$ ) 可經連結以形成碳環或雜環， $W$  為碘基、溴基、氯基或 OTf， $Y$  為  $B(OH)_2$  或二羥基硼烷酯類，譬如  $B(OCH_3)_2$  與  $B(OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O)$ ，碘基， $SnR_3$ ，其中  $R$  為  $(C_{1-6})$  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  $R^4$  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 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。

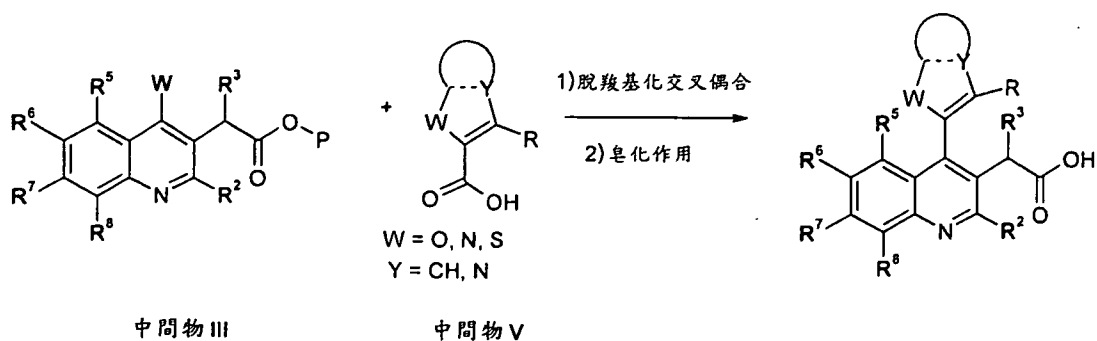
或者，相同交叉偶合方法可經由交換如下文所示之偶合配對物而使用。例如，在喹啉中間物 III 之二羥基硼烷或二羥基硼烷酯衍生物、芳基鋅試劑或芳基錫試劑與中間物 IV 之所需要碘基、溴基、氯基或三氟甲烷磺酸鹽衍生物間之 Suzuki、Negishi 及 Stille 類型交叉偶合，亦可於皂化作用後導致本發明式 (I) 化合物。



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， $Y$  為  $B(OH)_2$  或二羥基硼烷酯類，譬如  $B(OCH_3)_2$  與  $B(OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O)$ ， $SnR_3$ ，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。

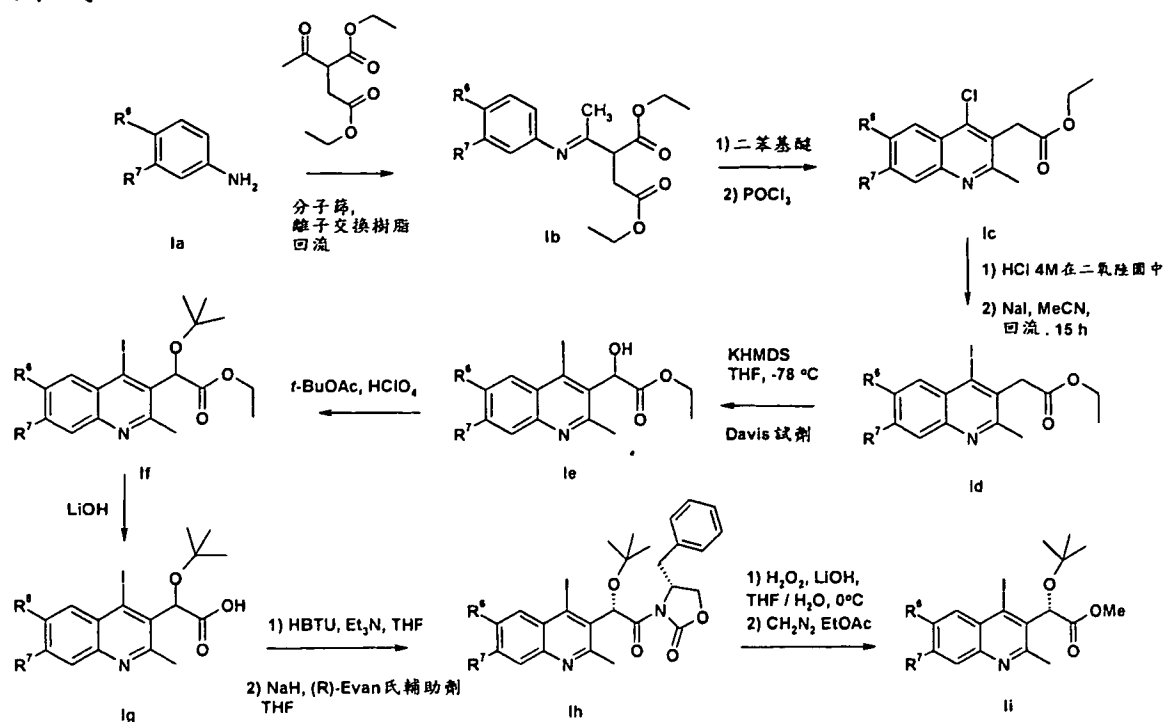
此外，中間物 III 可用於脫羧基化聯芳基交叉偶合反應，類似由 Forgione, Bilodeau 及同事, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350-11351 所述者，併於本文供參考，如下文所示：



其中 W 為碘基、溴基、氯基或 OTf，R 可為環上之取代基，且 P 係如本文定義。

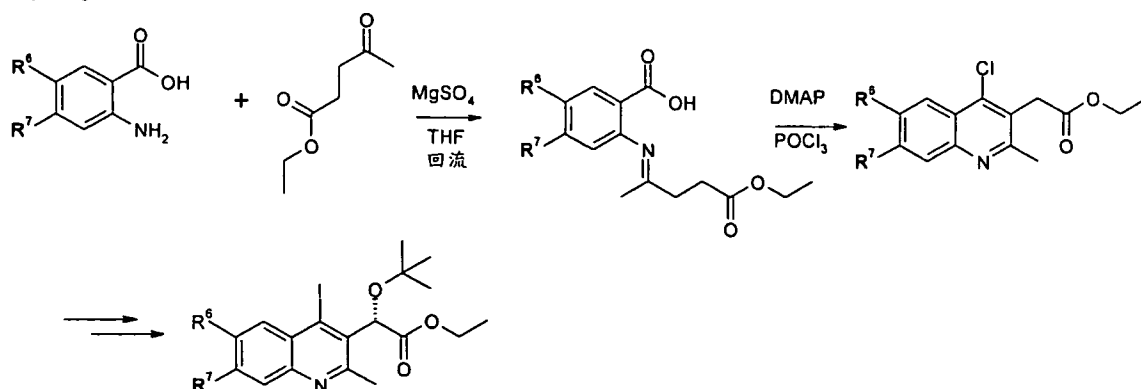
有許多已知獲取喹啉骨架之轉變。如圖式 1A 中所示，可按照 Friedlander 處理方式，其中經適當取代之苯胺係與官能基化之酮，在脫水條件下縮合。然後，使此中間物於熱條件下環化，接著為所形成醇之鹵化作用。醋酸酯側鏈可被氧化及保護，以獲得  $\alpha$  第三-丁氧基醋酸酯部份基團，如所示。對掌異構物之分離可以下述方式達成，非對映異構物之形成，藉由添加對掌性輔助劑，譬如呋啶酮，接著藉已知方式轉化成其相應之酯。

圖式 1A



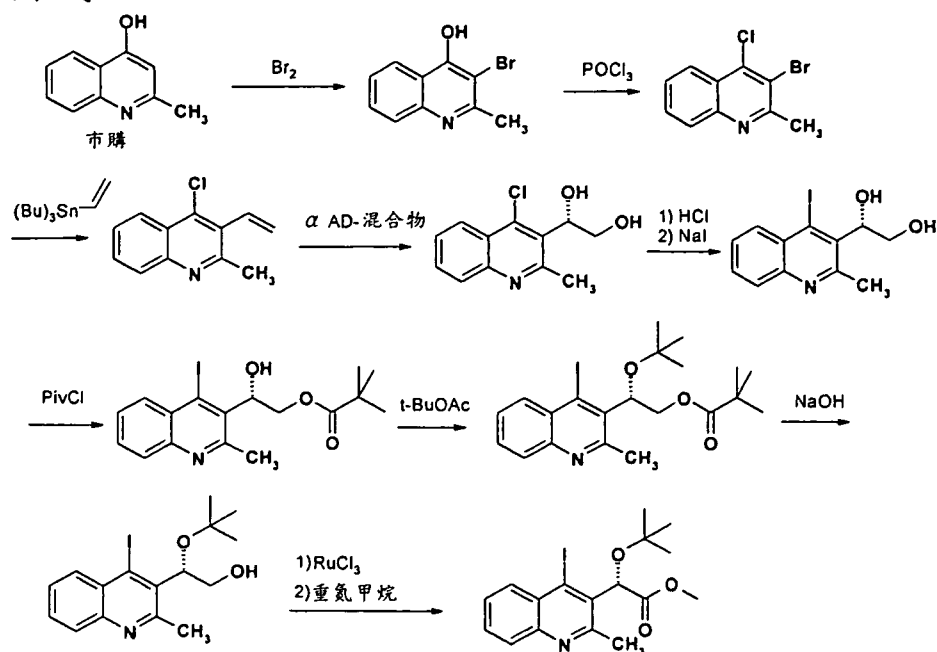
或者，亦可使用此處理方式之修正，以製備喹啉骨架，其係示於圖式 2 中。於此方法中，可使經適當取代之鄰胺基苯甲酸衍生物，在脫水條件下，與適當酮縮合，及隨後在 DMAP/POCl<sub>3</sub> 條件下環化成 4-氯喹啉。進一步精巧地製成可接著如圖式 1A 中所概述進行。

圖式 2：



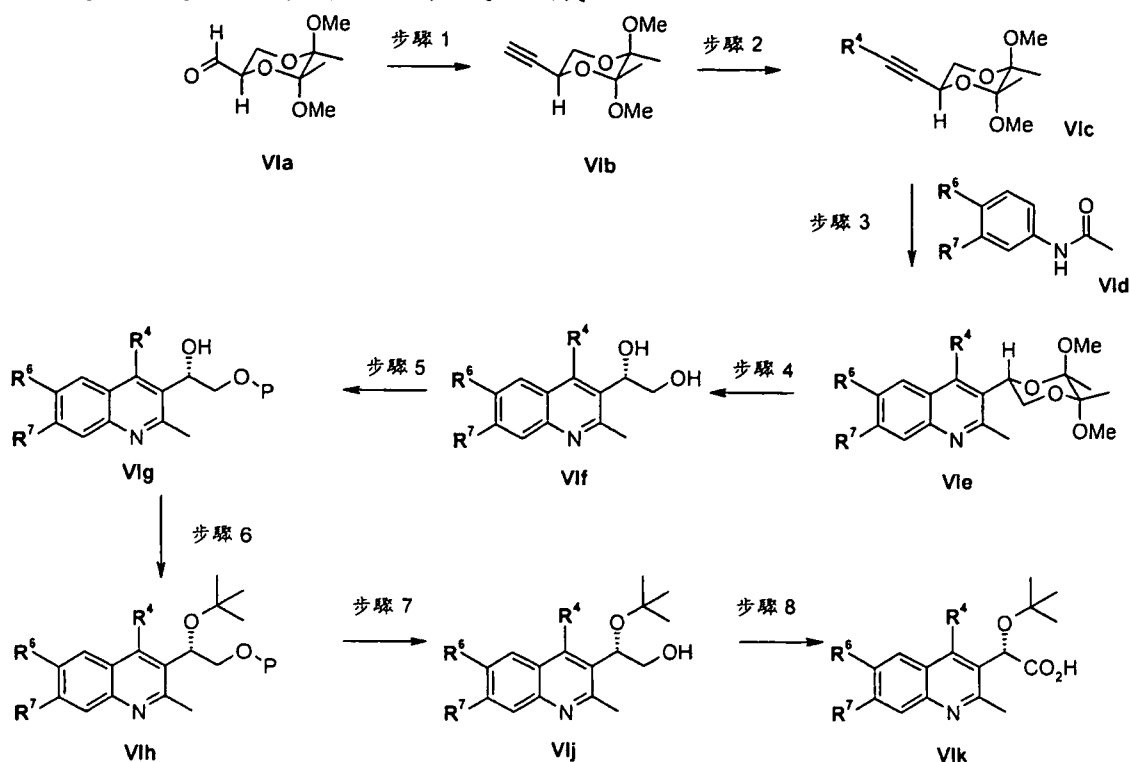
再者，於一種替代途徑中，喹啉骨架可以對掌選擇性方式獲取，如圖式 3 中所概述。

圖式 3：



喹啉先質可選擇性地在3-位置上經溴化，及隨後藉由文獻上已知之標準方法，精巧地製成對掌性二醇。對掌性二醇可經差別地保護成第三-丁基醚，接著為一級醇之釋出。然後，可使此醇氧化成其相應之羧酸，接著被保護成甲酯，以獲得關鍵對掌性4-碘基喹啉中間物。

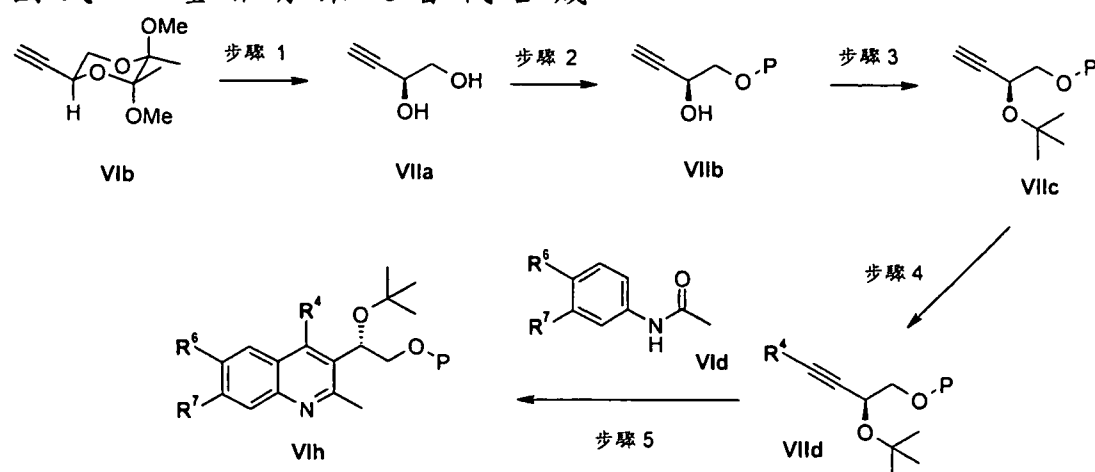
圖式 4：喹啉骨架之替代合成



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  $R^4$  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，獲得內部炔烴 **VIc**。其他方法可包括 Castro-Stevens 反應，或炔烴 **VIb** 與  $R^4$  片段之二羥基硼烷或酯衍生物之銀媒介、鈹催化之偶合，如由 Zou 與同事所報告 (*Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8709-8711)，而得內部炔烴 **VIc**。於此方法中，經適當取代之苯甲醯乙腈可藉由文獻上已知之標準方法，於硫存在下，與適當酮或醛縮合。**VIc** 係接著進行與醯胺 **VIId** 之環縮合作用，而得喹啉 **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, 2007) 所述，但亦可以其他方式達成。醯胺類 **VI d** 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 **VI f**。接著，保護末端醇，獲得 **VI g**，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 **VI h**。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 **VI j**，其依次被氧化成羧酸 **VI k**。顯而易見的是，**VI j** 之氧化成 **VI k** 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：喹啉骨架之替代合成



於達成通式 I 化合物之又再另一個途徑中，中間物 **VI h** 之合成亦可按照一種途徑達成，其係以末端炔烴 **VI b** 之環狀二縮酮之酸催化水解作用開始，獲得二醇 **VII a**。然後，保護末端醇，而得 **VII b**，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 **VIId** 之環縮合作用，獲得喹啉 **VIh**，較佳地藉由三氟甲烷磺酞，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**，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<sup>®</sup> 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 H<sub>2</sub>O 中之 0.06% TFA; 溶劑 B 為在 CH<sub>3</sub>CN 中之 0.06% TFA) 溶離:

| 時間 (分鐘) | 流量<br>(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;

Ac<sub>2</sub>O: 醋酸酐;

抗-his XL665: 經 XL665 標識之抗-His 抗體;

BOC 或 Boc: 第三-丁氧羰基;

BSA: 牛血清白蛋白;

Bu: 丁基;

CD: 圓二色性

DABCO: 1,4-二氮雙環并 [2.2.2] 辛烷

- Dbc: 二苯亞甲基丙酮 ;
- DBU: 1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯 ;
- DCE: 二氯乙烷 ;
- DEAD: 偶氮二羧酸二乙酯 ;
- DCM: 二氯甲烷 ;
- DIAD: 偶氮二羧酸二異丙酯 ;
- DIBAL: 氫化二異丁基鋁 ;
- DIPEA: 二異丙基乙胺 ;
- 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 ;
- EC<sub>50</sub>: 50%有效濃度 ;
- Eq: 當量 ;
- Et: 乙基 ;
- Et<sub>3</sub>N: 三乙胺 ;
- Et<sub>2</sub>O: 乙醚 ;
- EtOAc: 醋酸乙酯 ;
- EtOH: 乙醇 ;
- HATU: 六氟磷酸鹽 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎳 ;
- HBTU: 六氟磷酸 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基鎳 ;
- HEPES: N-2-羥乙基六氮吡啶 N-乙烷磺酸 ;
- HPLC: 高性能液相層析法 ;

- IC<sub>50</sub> : 50% 抑制濃度 ;
- ITC : 等溫卡計法 ;
- <sup>i</sup>Pr 或 i-Pr : 1-甲基乙基(異丙基) ;
- Kd<sub>app</sub> : 表觀親和力常數 ;
- KHMDS : 鉀六甲基二矽氮烷 ;
- 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-丁氧化鈉 ;
- n-BuOH : 正-丁醇 ;
- n-BuLi : 正-丁基鋰 ;
- NMR : 核磁共振光譜學 ;
- OD : 光密度 ;
- ORD : 光學旋轉分散 ;
- Ph : 苯基 ;
- PhMe : 甲苯 ;
- PG : 保護基 ;
- PPh<sub>3</sub> : 三苯膦 ;
- 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；

Strep-EuK：以銻隱性物標識之鏈黴胺基酸；

第三-丁基或第三-丁基：1,1-二甲基乙基；

TCEP：參[2-羧乙基]膦；

Tf：三氟甲烷磺醯基；

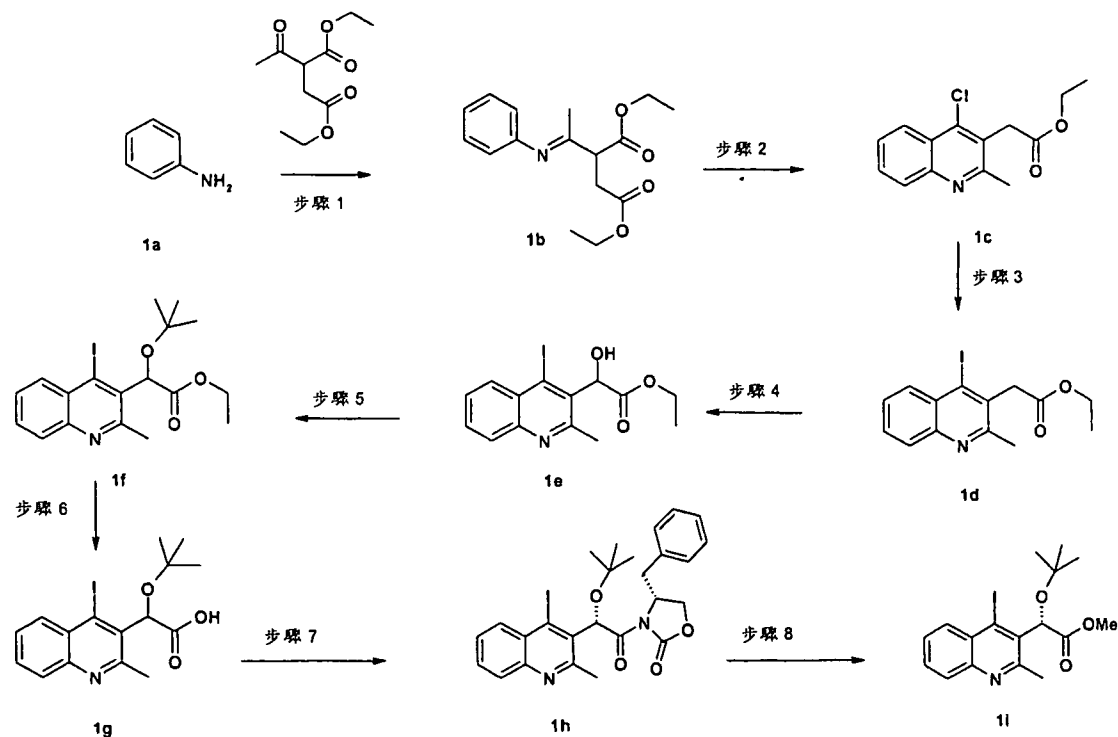
Tf<sub>2</sub>O：三氟甲烷磺酸酐；

TFA：三氟醋酸；

THF：四氫呋喃；及

TLC：薄層層析法。

### 實例 1：喹啉骨架 1i 之合成



#### 步驟 1：

於裝有磁攪拌棒、冷凝器及 Dean-Stark 集氣瓶之 4 頸 500 毫升圓底燒瓶中，添加乙醯基琥珀酸二乙酯 (6 克，0.026 莫耳)，苯胺 1a (2.5 毫升，0.028 莫耳)、Amberlyst<sup>®</sup> 15 (0.08 克) 及甲苯 (30 毫升)。將所形成之混合物於回流溫度下加熱大約 3 天，此

時TLC顯示僅微量SM。使反應混合物冷卻至室溫，並藉過濾移除Amberlyst® 15。使濾液在真空中濃縮，而得固體在褐色液體中之懸浮液。將濾液以乙醚稀釋，且冷卻。過濾固體，及使濾液在真空中濃縮，留下褐色油(~7.8克)，其含有**1b**與一部份經環化中間物。將此粗製中間物使用於下一步驟，無需進一步純化。

### 步驟2：

於3頸100毫升圓底燒瓶中，將粗製中間物**1b** (7.8克)與二苯基醚(50毫升)之混合物在預熱(250°C)之加熱罩中快速地加熱6分鐘(內部溫度達到~250°C)，此時，自加熱罩移除燒瓶，並攪拌，直到內部溫度達到低於100°C為止。然後，將反應混合物與己烷(15毫升)混合，此時，淡褐色固體係形成。過濾固體，且以己烷(3 x 10毫升)洗滌，而得大約2.4克中間物經環化產物。使一部份此試樣(1.4克，5.87毫莫耳)溶於氯化磷醯(5毫升)中，並於回流下加熱2.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，且在真空下濃縮。將殘留物以碳酸氫鈉粉末處理，接著於EtOAc與水之間作分液處理。將合併之有機層以鹽水洗滌，以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，通過矽膠墊過濾，及濃縮，而得**1c**，為粗製淡褐色固體(~2.35克)。

### 步驟3：

使粗製氯喹啉**1c** (1.36克，5.17毫莫耳)溶於THF (20毫升)中，並將二氧陸園中之HCl (4M，5.4毫升，0.022莫耳)慢慢添加至此溶液中。將所形成之反應混合物在室溫下攪拌40分鐘。然後於真空中移除溶劑，且使殘留物於真空下乾燥。

使所形成之固體與 NaI (3.87 克) 懸浮於 MeCN (20 毫升) 中，並將所形成之反應混合物加熱至回流，歷經 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫，及以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (20 毫升) 處理。以 DCM 萃取水層，且使合併之有機層以無水 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得褐色漿液。藉矽膠層析純化 (30% EtOAc/己烷)，提供碘基喹啉 **1d**，為灰白色固體 (1.72 克，94% 產率)。

#### 步驟 4：

於 KHMDS (0.5M，在甲苯中，3 毫升，1.5 毫莫耳) 在 THF (8 毫升) 中之溶液內，在 -78°C 下添加 **1d** (0.35 克，0.99 毫莫耳) 在 THF (8 毫升) 中之溶液。當添加酯時，溶液變成猩紅色。將其在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，然後以 Davis 試劑 (0.39 克，1.5 毫莫耳) 處理。於添加氧化劑後，溶液變成淡黃色，並將其在 -78°C 下再攪拌 30 分鐘。以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (8 毫升) 使反應淬滅，溫熱至室溫，及以 EtOAc 稀釋。將混合物以鹽水洗滌，且使有機相脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，而得固體。藉矽膠層析純化 (己烷/EtOAc: 6/4)，提供 **1e**，為米黃色固體 (0.50 克，>98% 產率)。

#### 步驟 5：

於碘基醇 **1e** (0.53 克，1.4 毫莫耳) 在醋酸第三-丁酯 (12 毫升) 中之懸浮液內，在室溫下添加過氯酸 (0.66 毫升，4.6 毫莫耳)。將反應物於室溫下留置攪拌 2 小時 (懸浮液轉變成透明溶液)。以水 (12 毫升) 使反應淬滅，並以固體 NaHCO<sub>3</sub> 鹼化，直到 pH~6 為止。將粗產物以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取，以鹽

水(10毫升)洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗產物。藉矽膠層析純化(己烷/EtOAc: 85/15)，獲得**1f**，為淡黃色油(0.56克，91%產率)。

#### 步驟6：

使中間物**1f**(0.59克，1.4毫莫耳)與乙醇(10毫升)一起溶於2M NaOH水溶液(7毫升，0.014莫耳)中，並在室溫下攪拌4小時。然後於真空中移除乙醇。將所形成之殘留物以水(3毫升)稀釋，且以2M HCl溶液酸化，直到pH~3-4為止。接著，將殘留物以DCM(3 x 10毫升)萃取，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水乾燥，過濾，濃縮，及在高真空下乾燥，而得**1g**，為泡沫狀固體(0.56克，>98%產率)。

#### 步驟7：

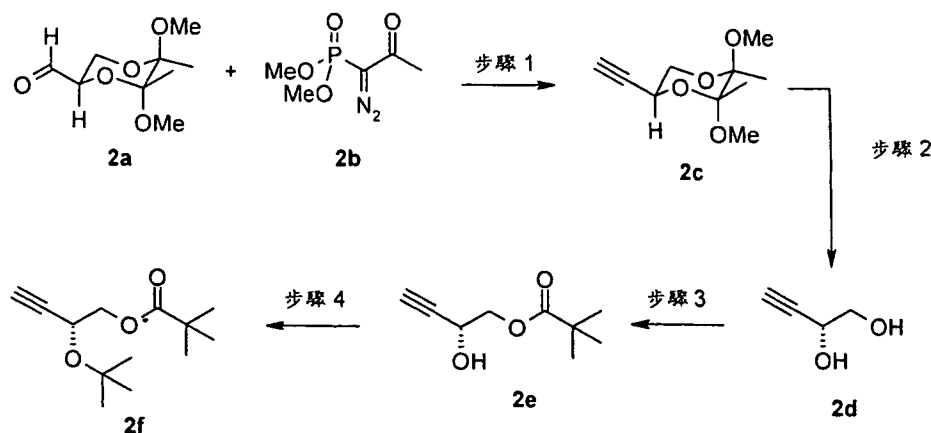
於酸**1g**(0.39克，0.97毫莫耳)與HBTU(0.48克，~1.3毫莫耳)在無水THF(5毫升)中之溶液內，添加二異丙基乙胺(0.5毫升，2.9毫莫耳)。將混合物在30-35°C(內部溫度)下攪拌5.5小時，此時，將R-(+)-苄基噁唑啉酮之鈉鹽(其係藉由添加氫化鈉(在礦油中之60%分散液)製成，78毫克，1.95毫莫耳)添加至R-(+)-苄基噁唑啉酮(0.35克，1.9毫莫耳)在無水THF(5毫升)中之溶液內。然後，將所形成之溶液於室溫下攪拌16小時。於真空中移除溶劑，並於水與EtOAc之間作分液處理。接著以EtOAc萃取水相，且使合併之有機萃液以無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得淡黃色固體。使粗產物藉矽膠層析純化(10->30% EtOAc: 己烷)，產生所要之非對映異構物**1h**(190毫克，35%產率，較具極性產物，>99%

ee，藉對掌性管柱)。

### 步驟 8：

於呋啉酮 **1h** (190 毫克，0.34 毫莫耳) 在 THF/H<sub>2</sub>O (2 毫升/1 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下添加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%，0.36 毫升)，接著為已溶於水 (1 毫升) 中之 LiOH 單水合物 (17 毫克，0.41 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，此時添加 10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (0.26 毫升)。將所形成之混合物攪拌 ~10 分鐘，然後以 2N HCl 酸化至 pH~4-5。接著，將產物以 DCM (3 x 10 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而產生粗製酸中間物，為白色泡沫物 (0.13 克，96% 產率)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。使酸 (130 毫克) 懸浮於乙醚 (3 毫升) 中，並以乙醚中之重氮甲烷處理，直到消耗所有酸 SM (藉 TLC 顯示) 為止。以極少量冰 AcOH 使反應淬滅，然後在真空中濃縮，而得灰白色固體。使粗製酯產物藉矽膠層析純化 (10-15% EtOAc/ 己烷)，產生喹啉片段 **1i** (120 毫克，89% 產率)，高對掌異構物純度 (>99% ee，藉對掌性 HPLC)。

### 實例 2：片段 **2f** 之合成



**步驟 1：**

將醛 **2a** (5.85 克，28.6 毫莫耳，關於製備參閱：Michel, P. 及 Ley, S. V. *Synthesis* **2003**, *10*, 1598-1602，併於本文供參考)、磷酸酯 **2b** (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 **2c** (5.55 克，97% 產率)。

**步驟 2：**

使炔烴 **2c** (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，使反應物於減壓下濃縮，及使殘留物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，獲得二醇 **2d** (1.8 克，84% 產率)。

**步驟 3：**

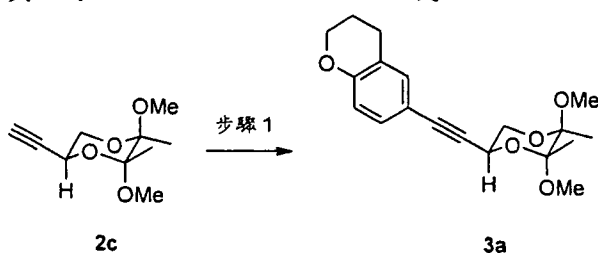
使二醇 **2d** (1.2 克，14 毫莫耳) 與三乙胺 (1.7 毫升，12 毫莫耳) 在 DCM (80 毫升) 中之溶液，於  $N_2$  下冷卻至  $0^\circ C$ 。逐滴添加三甲基氯化乙醯，並使所形成之混合物回復至室溫，且攪拌過夜。接著以 MeOH (100 毫升) 使反應淬滅，並持續攪拌 20 分鐘。然後，於減壓下濃縮混合物，及使殘留物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，而得所要之單酯 **2e** (550 毫克，40% 產率)，伴隨著不想要之區域異構性單酯 (378 毫克，27% 產率)。

**步驟 4：**

於可密封反應燒瓶中，使炔丙基性醇 **2e** (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  $-78^{\circ}\text{C}$ 。然後，使異丁烯起泡通過溶液，直到體積大約兩倍為止。接著，將管件密封，來到室溫，並攪拌過夜。然後，使管件冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，打開，及回復至室溫。接著，使混合物經過  $\text{SiO}_2$  填充柱過濾 (EtOAc 洗滌)，及在減壓下濃縮，以提供純第三-丁基醚 **2f** (390 毫克，78% 產率)。

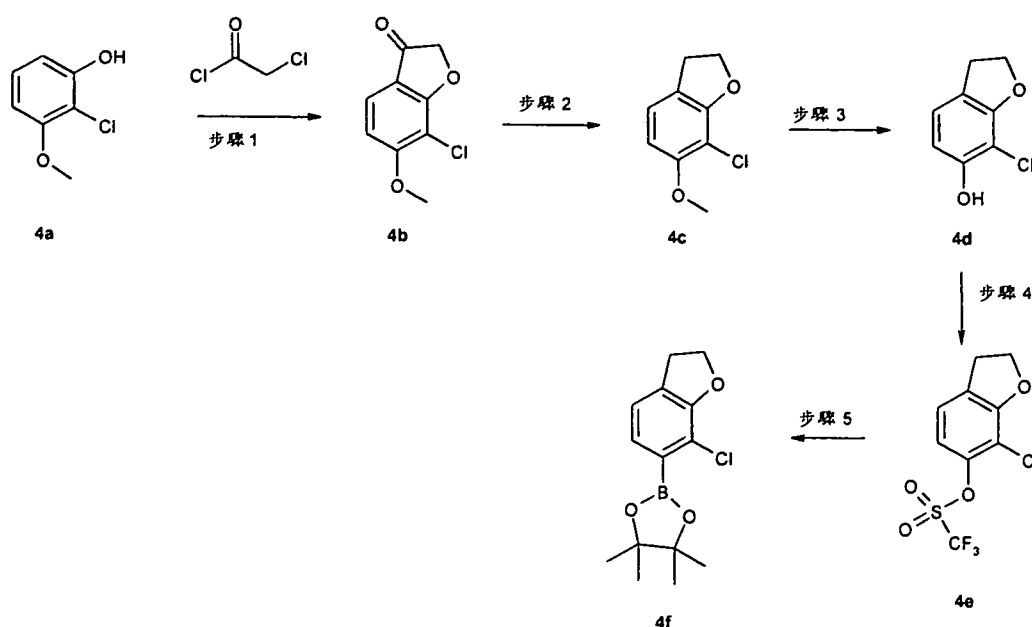
### 實例 3：炔烴 **3a** 之合成



#### 步驟 1：

將固體  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (444 毫克，0.385 毫莫耳) 與  $\text{CuI}$  (146 毫克，0.769 毫莫耳) 連續地添加至已溶於 DMF (23 毫升) 與二乙胺 (115 毫升) 中之 6-碘基吡啶 (10 克，34 毫莫耳) 與炔烴 **2c** (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，並連續地以鹽水、1N HCl 水溶液及水 (各 300 毫升) 洗滌。使有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及使殘留物藉 CombiFlash® 相關物件純化，獲得炔烴 **3a** (10.8 克，84% 產率)。

### 實例 4：二羥基硼烷酯片段 **4f** (使用於 1086 之製備中) 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  $\text{AlCl}_3$  (20.4 克，152 毫莫耳)。當添加  $\text{AlCl}_3$  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 (極放熱!!) 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗產物。使此物質藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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<sub>3</sub> (1M，在 DCM 中，825 微升，0.82 毫莫耳) 處理。~15 分鐘後，移除浴液，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<sub>3</sub> (至約 pH~8) 處理，且分離液相。將有機相以飽和鹽水洗滌，以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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)。

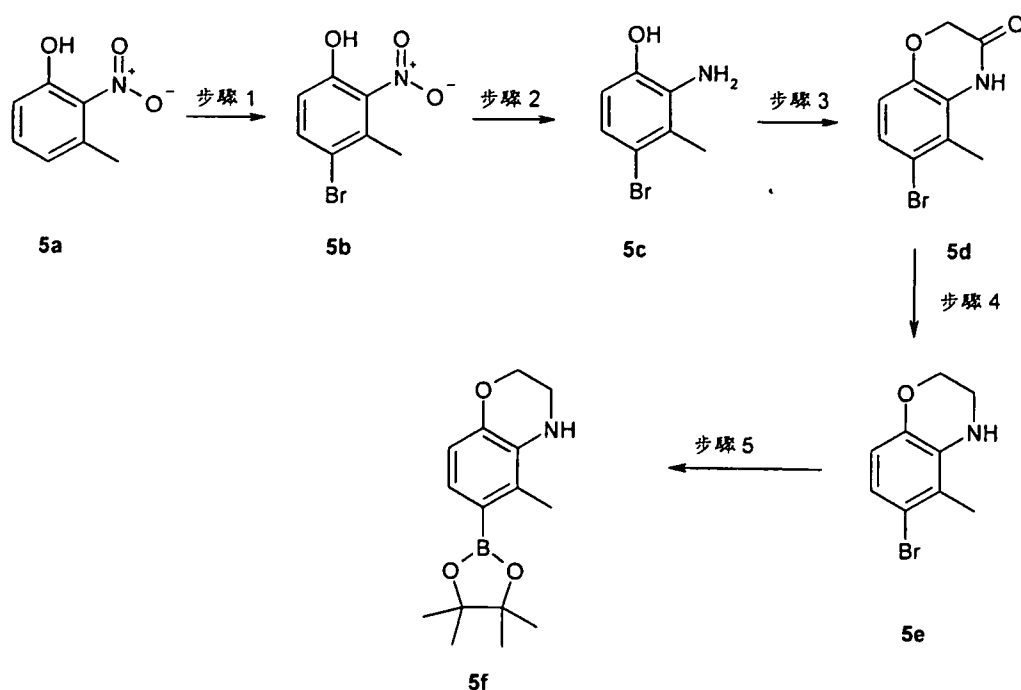
**步驟 4：**

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 Tf<sub>2</sub>O (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<sub>4</sub> 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：**

於三氟甲烷磺酸酯 **4e** (66 毫克, 0.22 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內, 添加雙-(品吶可基)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 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sub>4</sub> 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** (使用於 1077、1091、1095、1099、1100、1118 之製備中) 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% NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 毫升) 洗滌，然後以無水 MgSO<sub>4</sub> 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 SnCl<sub>2</sub> (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 SnCl<sub>2</sub> (2 克，10 毫莫耳)，並將反應混合物於回流下加熱 1 小時，然後冷卻至室溫。將混合物傾倒於 250 克冰上，且以

5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液調整 pH 至大約 7.5，將產物以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取，接著以飽和鹽水 (2 x 100 毫升) 洗滌。使有機相以無水 MgSO<sub>4</sub> 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 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：

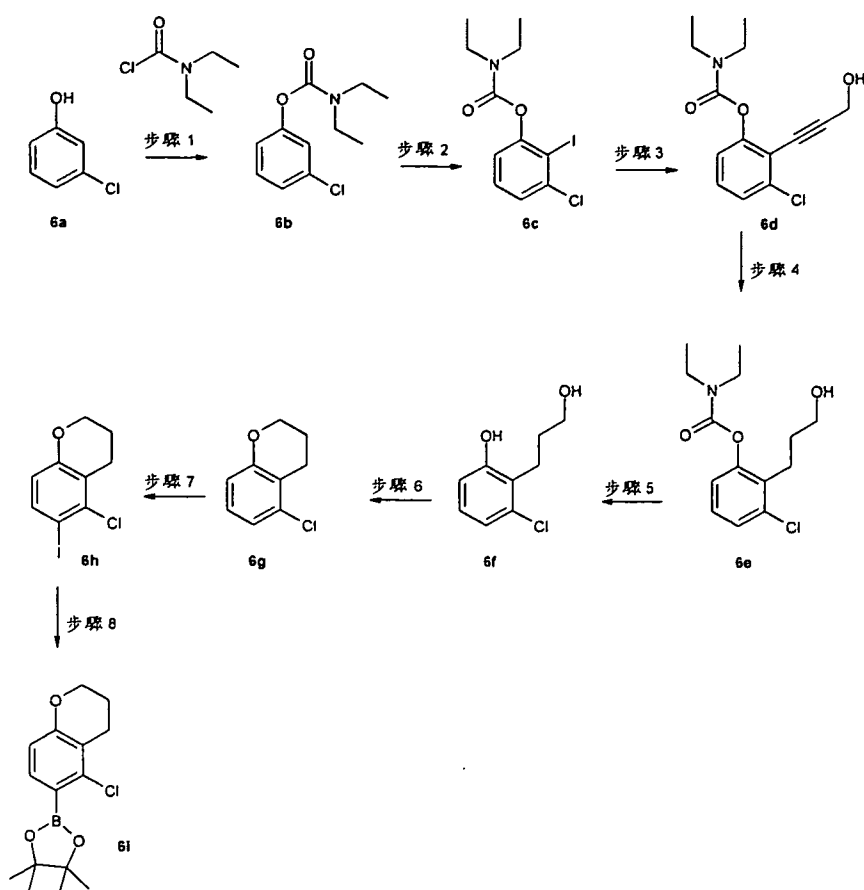
於環醯胺 **5d** (280 毫克，1.16 毫莫耳) 之冰冷 THF (6 毫升) 溶液中，在氮氣下慢慢添加硼烷-THF 溶液 (1M，在 THF 中，1.74 毫升，1.74 毫莫耳)。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，接著在室溫下攪拌約 1.5 小時，然後溫和地加熱至回流，歷經 1 小時，至完全轉化。使混合物在冰浴中冷卻，並以 1M NaOH 水溶液 (4 毫升) 小心地使反應淬滅，歷經 10 分鐘。使反應混合物於 EtOAc (150 毫升) 與水 (25 毫升) 之間作分液處理。將有機層以 1N NaOH 水溶液 (20 毫升)、飽和 NaCl 水溶液洗滌，且最後以無水 MgSO<sub>4</sub> 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(品吶可基)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 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-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<sub>4</sub> 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮至乾涸。使殘留物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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** (使用於 1038、1039、1053、1054、1055、1056、1083 之製備中) 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-二乙基胺甲醯 (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<sub>4</sub> 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(200毫升)洗滌，以MgSO<sub>4</sub>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(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(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，使反應混合物冷卻至室溫，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MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使粗產物藉CombiFlash<sup>®</sup>相關物件純化，獲得**6d**(3.65克，46%產率)。

### 步驟4：

使**6d**(3.63克，12.9毫莫耳)溶於EtOAc(81毫升)中，並以Rh-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(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H<sub>2</sub>(氣瓶)，及將反應物在室溫下攪拌過夜。使反應混合物經過Celite<sup>®</sup>過濾(EtOAc洗滌)，並在減壓下濃縮濾液。接著，使殘留物藉CombiFlash<sup>®</sup>相關物件純化，獲得**6e**(3.7克，71%產率)。

### 步驟5：

將固體NaOH(920毫克，23毫莫耳)添加至**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 Et<sub>2</sub>O (3 x 100 毫升)萃取，以 MgSO<sub>4</sub> 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 PPh<sub>3</sub> (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<sup>®</sup> 相關物件純化，獲得吡啶 **6g** (387 毫克，49% 產率)。

#### 步驟 7：

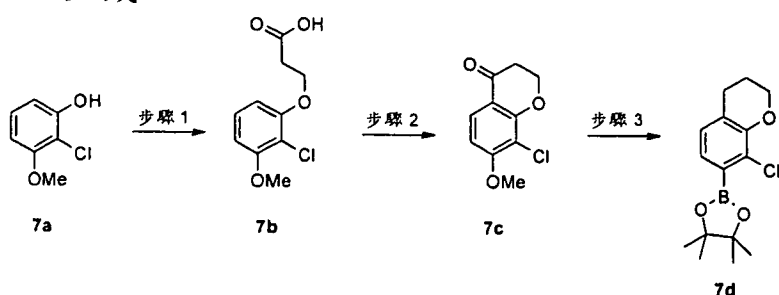
將碘(583 毫克，2.29 毫莫耳)添加至吡啶 **6g** (387 毫克，2.29 毫莫耳)與 AgNO<sub>3</sub> (429 毫克，2.52 毫莫耳)在 MeOH (23 毫升)中之溶液內。20 分鐘後，添加 0.5M 硫代硫酸鈉溶液(10 毫升)，並以 EtOAc (3 x 25 毫升)萃取水相。將合併之有機相以鹽水洗滌，接著脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及蒸發，獲得芳基碘化物 **6h** (647 毫克，96% 產率)。

#### 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 PdCl<sub>2</sub>(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<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使殘留物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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** (使用於 1065、1107 之製備中) 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 MeOH (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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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。

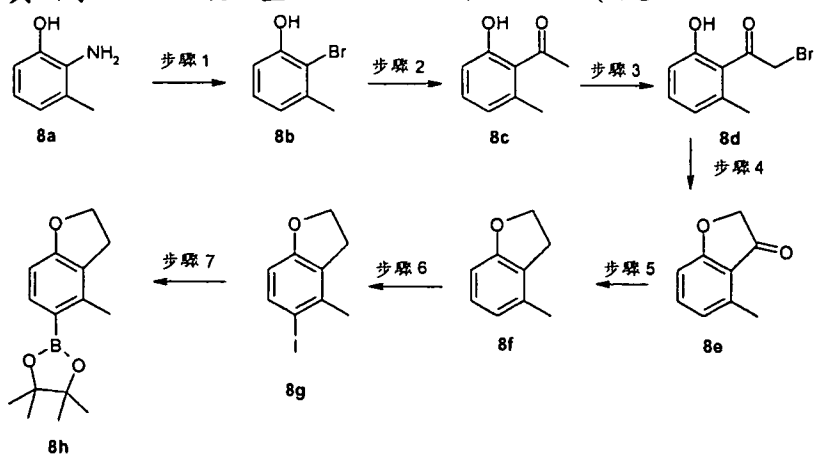
### 步驟 2：

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 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 毫升) 及鹽水 (75 毫升) 洗滌。使有機相以無水 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥, 並蒸發, 獲得 **7c**, 為膠黏性紫色固體, 將其以本身使用 (1.29 克)。

### 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** (使用於 1069 之製備中) 之合成



### 步驟 1

使 2-氨基-間-甲酚 **8a** (5.7 克, 46.3 毫莫耳) 溶於 H<sub>2</sub>O (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 H<sub>2</sub>O 中之 NaNO<sub>2</sub> (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 H<sub>2</sub>O (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 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及在矽膠上濃縮，而得混合物，將其使用 CombiFlash<sup>®</sup> 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 (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> PdCl<sub>2</sub> (766 毫克，1.09 毫莫耳，15 莫耳%) 在 DMF (12 毫升) 中之溶液內，添加 1-乙氧基乙基-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-乙氧基乙基-三-正-丁基錫 (2.7 毫升；8.0 毫莫耳) 與觸媒 (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> PdCl<sub>2</sub> (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 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及在矽膠上濃縮，而得混合物，將其使用 CombiFlash<sup>®</sup> 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 CHCl<sub>3</sub> (15 毫升) 中，然後以 Cu(II)Br<sub>2</sub> (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<sup>®</sup> 相關物件純化 (10% EtOAc/ 己烷)，而得  $\alpha$ -溴基酮 **8d** (710 毫克，46% 產率)，為橘色油。

### 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 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及在矽膠上濃縮，而得混合物，將其使用 CombiFlash<sup>®</sup> 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)、Et<sub>2</sub>O (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<sup>®</sup> 相關物件直接純化 (10% EtOAc/ 己烷)，而得所要之二氫苯并呔喃 **8f** (174 毫克，69% 產率)，為無色油。

#### 步驟 6：

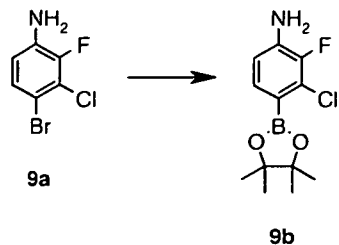
於二氫苯并呔喃 **8f** (240 毫克，1.8 毫莫耳) 在 MeOH (5 毫升) 中之溶液內，添加 AgNO<sub>3</sub> (304 毫克，1.79 毫莫耳)，接著為碘 (453 毫克，1.79 毫莫耳)。將黃色混合物在室溫下攪拌 1 小時。於反應混合物中，添加 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。以 EtOAc (100 毫升) 稀釋混合物，且將有機層以鹽水 (3x) 與 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2x) 洗滌。使有機相以無水 MgSO<sub>4</sub> 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<sup>®</sup> 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 (PdCl<sub>2</sub>dppf，188 毫克，0.23 毫莫耳)，伴隨著另外之脫氧 (Ar 氣瓶，並音振 2 分鐘)。接著，將混合物加熱至 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<sub>4</sub> 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<sup>®</sup> 相關物件純化 (10% EtOAc/ 己烷)，而得所要之二羥基硼烷酯

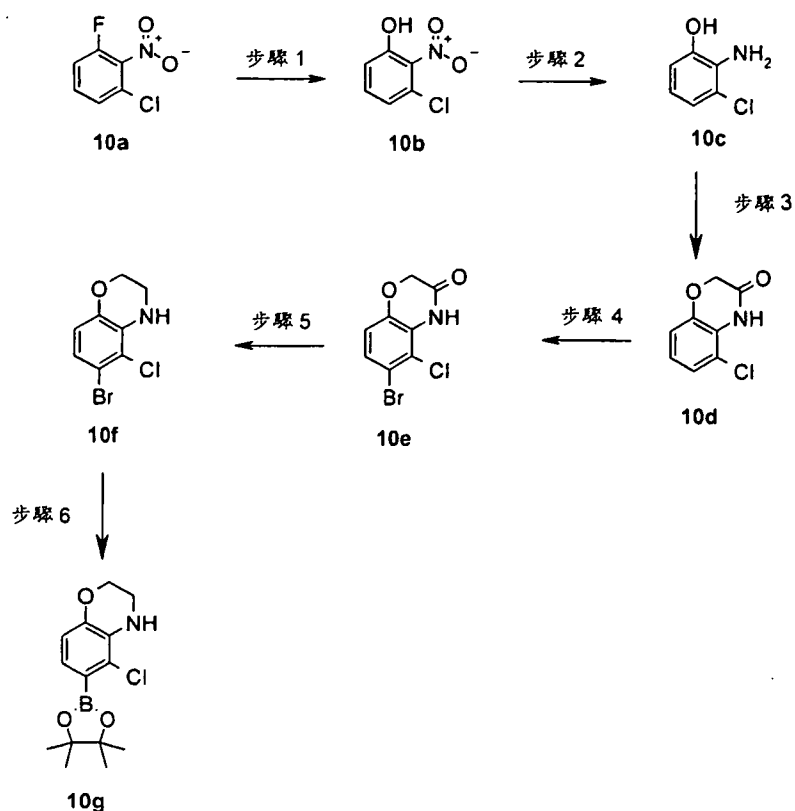
**8h** (315 毫克，79% 產率)，為黃色油。

**實例 9**：二羥基硼烷酯片段 **9b** (使用於實例 43 中) 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<sub>2</sub> 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<sub>4</sub> 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** (使用於 1102、1108、1109、1110、1111、1119、1142 之製備中) 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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。使合併之萃液以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發成深黃色油 (胺基酚 **10b**)，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N<sub>2</sub>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MgSO<sub>4</sub>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，以硫酸鎂脫水

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：

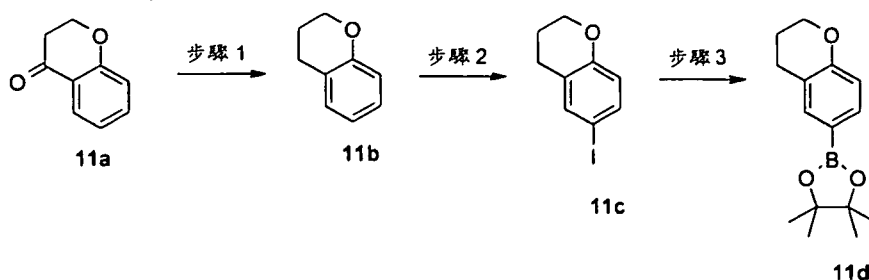
將硼烷在 THF 中之溶液(1.0M，18.5 毫升，18.5 毫莫耳)逐滴添加至內醯胺 **10e** (4.00 克，15.2 毫莫耳)在無水 THF (75 毫升)中之冰冷溶液內，並使反應物溫熱至室溫。30 分鐘後，將溶液於 N<sub>2</sub> 大氣下加熱至溫和回流。2 小時後，使反應物冷卻至 0°C，且以 1N NaOH (19 毫升)小心地使反應淬滅，及攪拌 15 分鐘。然後，將混合物以水(30 毫升)稀釋，並使 THF 蒸發。接著，將含水殘留物以 EtOAc (400 毫升 + 50 毫升)萃取，且以水/鹽水(200 毫升)、0.5N NaOH (200 毫升)及鹽水(100 毫升)洗滌。使合併之萃液以硫酸鎂脫水乾燥，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(品啞可基)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 N<sub>2</sub> 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 MgSO<sub>4</sub> 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 11：二羟基硼烷酯片段 **11d** (使用於 1006、1021、1022 之製備中) 之合成



### 步驟 1：

將已溶於 AcOH (20 毫升) 中之市購可得之吡酮 **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，獲得吡中間物 **11b** (8.45 克，95% 產率)。

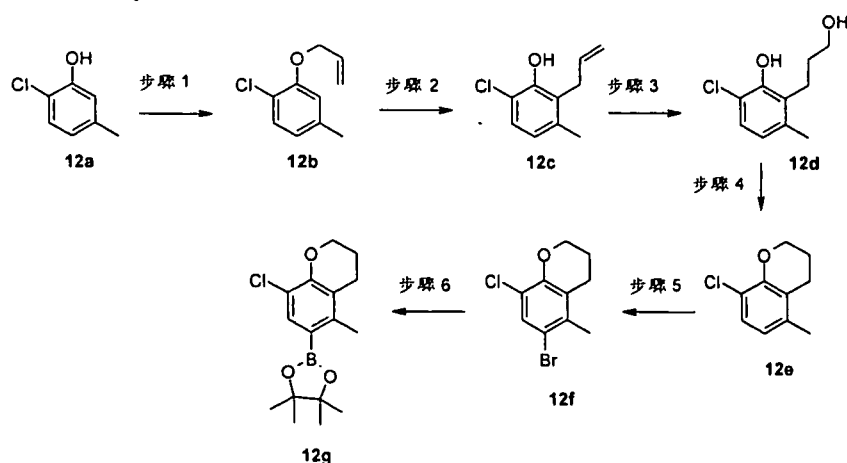
### 步驟 2：

將 AgNO<sub>3</sub> (12.0 克，70.6 毫莫耳) 與 I<sub>2</sub> (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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 **11c** (12.1 克，74% 產率)。

### 步驟 3：

使 6-碘基吡 11c (1.0 克, 3.85 毫莫耳)、雙[品吶可基]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 PdCl<sub>2</sub> 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) 萃取產物三次。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<sub>4</sub> 脫水乾燥, 且過濾, 及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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 (使用於 1037、1042 之製備中) 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<sub>2</sub>O (3 x 500 毫升) 洗

滌。使有機層以  $\text{MgSO}_4$  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璃瓶中，並加熱至  $240^\circ\text{C}$ ，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  $0^\circ\text{C}$  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  $0^\circ\text{C}$ ，並以 10N NaOH 逐滴處理，接著緩慢添加 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (104 毫升，916 毫莫耳，20 當量)。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  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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  $\text{PPh}_3$  (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<sup>®</sup> 相關物件純化，獲得所要之產物 **12e** (5.26 克，82% 產率)。

#### 步驟 5：

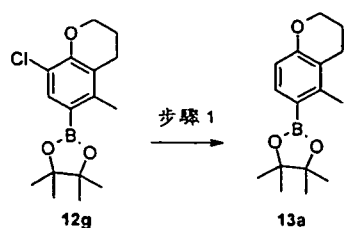
使吡喃衍生物 **12e** (5.26 克，28.8 毫莫耳) 溶於 AcOH (70 毫升)

中，接著以 AcOH 中之 Br<sub>2</sub> (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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (25 毫升) 與飽和 NaHCO<sub>3</sub> (25 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO<sub>4</sub> 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，並以雙品吡可基硼烷 (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<sub>2</sub> dppf，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<sub>2</sub>O (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<sub>4</sub> 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)。

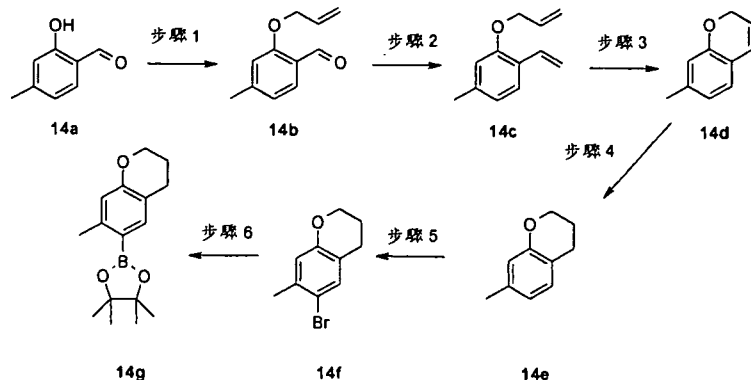
實例 13：二羥基硼烷酯片段 **13a** (使用於 1043、1044、1090、1092、1096、1122 之製備中) 之合成



#### 步驟 1：

將鈀/活性炭(10% Pd重量%，0.63毫克，0.59毫莫耳)添加至已溶於MeOH中之芳基氯化物**12g**(0.91克，2.95毫莫耳)與甲酸銨(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MgSO<sub>4</sub>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**(使用於1017之製備中)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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，及濃縮。然後，使粗製黃色液體溶於EtOAc(1毫升)中，並以己烷(20毫升)稀釋，接著Ph<sub>3</sub>PO沉澱，為白色固體。藉過濾移除固體，以1:9 EtOAc:己烷(50毫升)洗滌，及使濾液蒸發至乾涸。使產物藉CombiFlash<sup>®</sup>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SiO<sub>2</sub>(2克)上，並使產物藉CombiFlash<sup>®</sup>相關物件純化，獲得苯并哌喃**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)添加至苯并哌喃**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H<sub>2</sub>氣體(氣瓶)回填。將反應物在室溫下攪拌2.5小時後，經過Celite<sup>®</sup>過濾(EtOAc洗滌)混合物，接著，使濾液濃縮至乾涸。使產物藉CombiFlash<sup>®</sup>相關物件純

化，以提供吡 **14e** (800 毫克，84% 產率)。

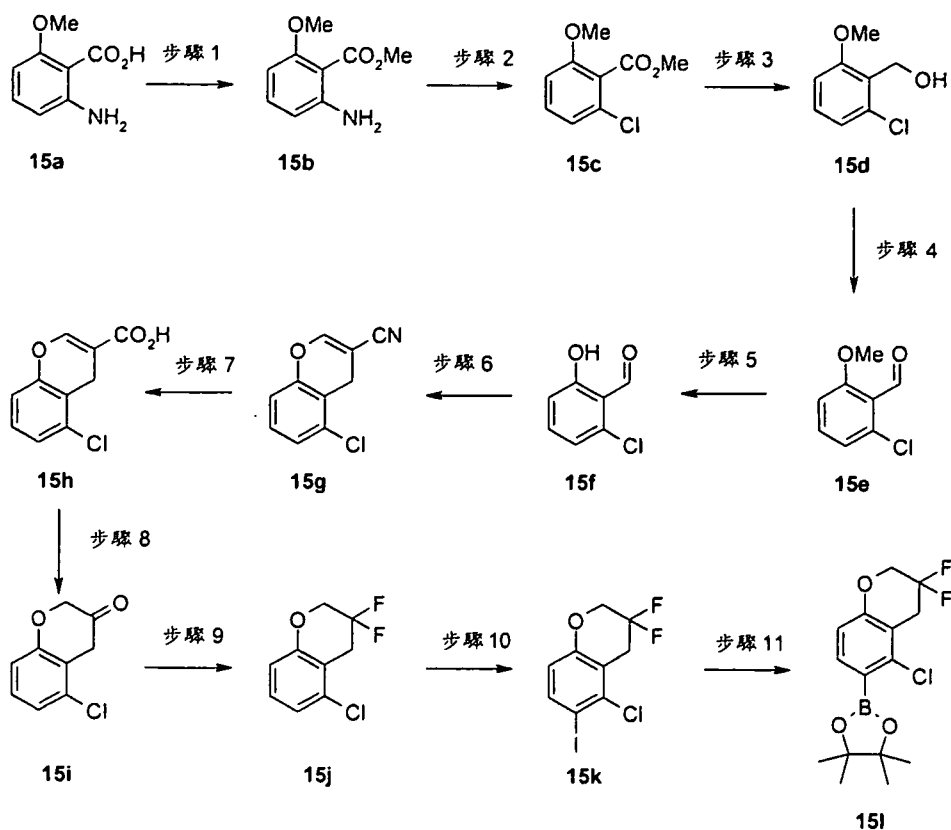
**步驟 5：**

將不含溶劑之  $\text{Br}_2$  (275 微升，5.4 毫莫耳) 逐滴添加至已溶於  $\text{AcOH}$  (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  $\text{EtOAc}$  (50 毫升) 稀釋。以水 (2 x 50 毫升) 與飽和  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 毫升) 洗滌有機層。使有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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  $\text{DMF}$  (30 毫升) 中之溶液，以  $\text{Ar}$  脫氣 5 分鐘，接著添加  $\text{PdCl}_2 \text{ dppf-DCM}$  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  $95^\circ\text{C}$ ，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  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 毫升) 萃取。以水 (2 x 20 毫升) 洗滌合併之有機物質。接著，使有機相以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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** (使用於 1098 之製備中) 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<sub>2</sub> (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<sub>2</sub> (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<sub>4</sub> 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 毫升) 中之預冷卻 ( $-78^\circ\text{C}$ ) 溶液內，歷經 25 分鐘期間。將反應物在  $-78^\circ\text{C}$  下攪拌 2 小時。在  $-78^\circ\text{C}$  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  $\text{MgSO}_4$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之預冷卻 ( $0^\circ\text{C}$ ) 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  $\text{NaHCO}_3$  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  $\text{NaHCO}_3$  (100 毫升) 洗滌。接著，使合併之有機相以  $\text{MgSO}_4$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 毫升) 中之溶液慢慢添加至  $\text{BBr}_3$  (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NaHCO<sub>3</sub>，接著以鹽水(各25毫升)洗滌。使有機層以MgSO<sub>4</sub>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MgSO<sub>4</sub>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)與疊氮化二苯基磷醯(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<sub>3</sub> (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<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。然後，使產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (0.54 毫升，2.9 毫莫耳) 添加至酮 **15i** (270 毫克，1.5 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sub>3</sub> (1 毫升) (注意!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<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，以提供二氟吡 **15j** (225 毫克，71% 產率)。

#### 步驟 10：

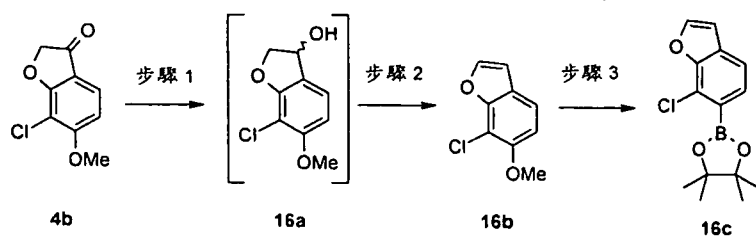
將固體硝酸銀 (187 毫克，1.1 毫莫耳) 與碘 (279 毫克，1.1 毫莫耳) 連續添加至已溶於 MeOH (7.8 毫升) 中之二氟吡 **15j** (225 毫克，1.1 毫莫耳) 之溶液內。將反應物在室溫下攪拌 90 分鐘，然後經過 Celite<sup>®</sup> 墊過濾。將濾液以一滴 0.5N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 處理 (橘色消散)，接著於減壓下濃縮。使殘留物於 H<sub>2</sub>O、0.5N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 及 EtOAc (各 20 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<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使產物藉 CombiFlash<sup>®</sup>

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[品吶可基]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 PdCl<sub>2</sub> 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，歷經大約 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 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，且過濾，及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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** (使用於 1088 之製備中) 之合成



### 步驟 1：

將固體 NaBH<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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。

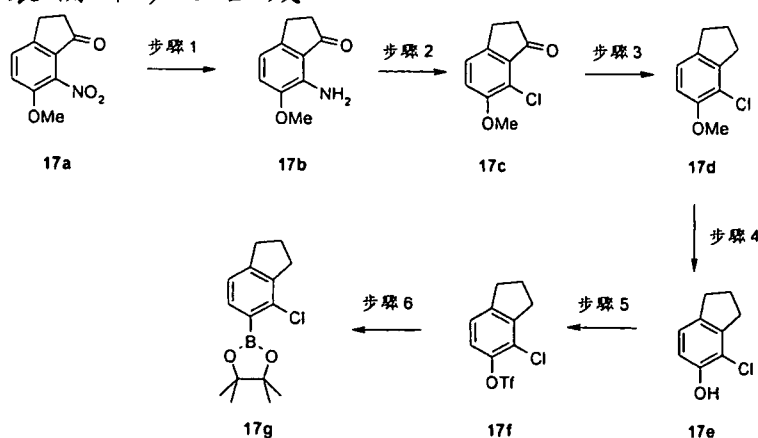
**步驟 2：**

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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sub>3</sub> (飽和)、鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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** (使用於 1047、1048、1049 之製備中) 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 NaNO<sub>2</sub> (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 MgSO<sub>4</sub> 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，而得氫苄 **17d** (902 毫克，88% 產率)，為白色結晶性固體。

#### 步驟 4：

將 BBr<sub>3</sub> 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) (注意! 放熱!)，且將混合物以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取。

使合併之有機層以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，而得酚 **17e** (700 毫克，84% 產率)，為灰白色固體。

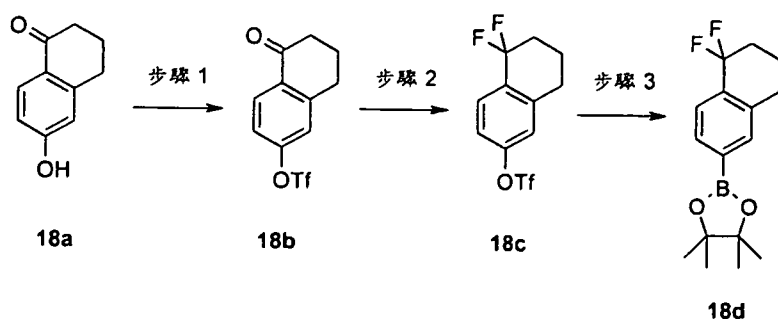
#### 步驟 5：

將  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1.05 毫升，12 毫莫耳) 添加至酚 **17e** (700 毫克，4.1 毫莫耳) 與  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.7 毫升，12 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 中之預冷卻 ( $0^\circ\text{C}$ ) 溶液內。使所形成之暗色溶液溫熱至室溫。25 分鐘後，以飽和  $\text{NaHCO}_3$  (10 毫升) 使反應淬滅，以 DCM 稀釋，並將有機層以水、鹽水洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，而得三氟甲烷磺酸酯 **17f** (1.21 克，97% 產率)，為黃色油。

#### 步驟 6：

使三氟甲烷磺酸酯 **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  $95^\circ\text{C}$ ，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  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，且過濾，及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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** (使用於 1067 之製備中) 之合成



### 步驟 1：

將不含溶劑之  $\text{Tf}_2\text{O}$  (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 ( $0^\circ\text{C}$ ) 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  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，獲得三氟甲烷磺酸酯 **18b** (500 毫克，94% 產率)。

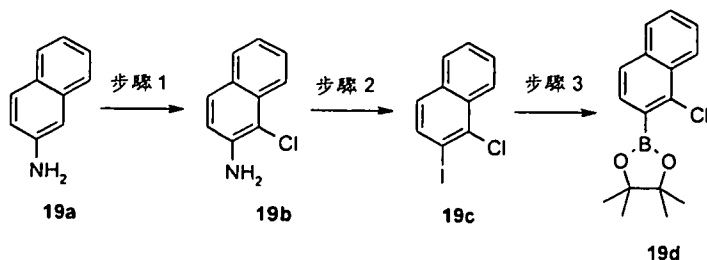
### 步驟 2：

於可密封管件中，將 Deoxyfluor<sup>®</sup> (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酯 **18b** (500 毫克，1.7 毫莫耳) 中。將管件密封，並將反應物在  $85^\circ\text{C}$  下之油浴中加熱，且攪拌過夜。接著，使反應物冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，並藉由緩慢添加  $\text{NaHCO}_3$  (100 微升，注意！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  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，以提供三氟甲烷磺酸二氟四氫萘酯 **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 (使用於 1070、1078 之製備中) 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  $\text{CCl}_4$  (150 毫升) 中之苯胺 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  $50^\circ\text{C}$ ，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  $\text{MgSO}_4$  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：

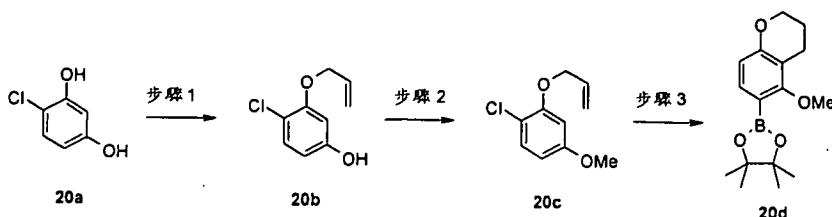
將  $\text{NaNO}_2$  (1.2 克，17 毫莫耳) 在水 (5 毫升) 中之溶液，慢慢添加至苯胺 19b (2.8 克，15 毫莫耳) 在 12N  $\text{HCl}$  (7 毫升) 與冰 (9.7 克) 中之預冷卻 ( $0^\circ\text{C}$ ) 懸浮液內，以保持溫度低於  $5^\circ\text{C}$ 。將混合物攪拌 15 分鐘，然後轉移至  $\text{KI}$  (8.7 克，52 毫莫耳) 在水 (30 毫升) 中之溶液，並將所形成之混合物攪拌 2 小時。以  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 毫升) 萃取混合物，且將合併之有機層連續以 3N  $\text{NaOH}$  (2 x 50 毫升)、5%  $\text{NaHSO}_3$  (50 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 洗滌。使

有機相以  $\text{MgSO}_4$  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** (使用於 1064 之製備中) 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  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，獲得烯丙基醚 **20b** (1.8 克，40% 產率)。

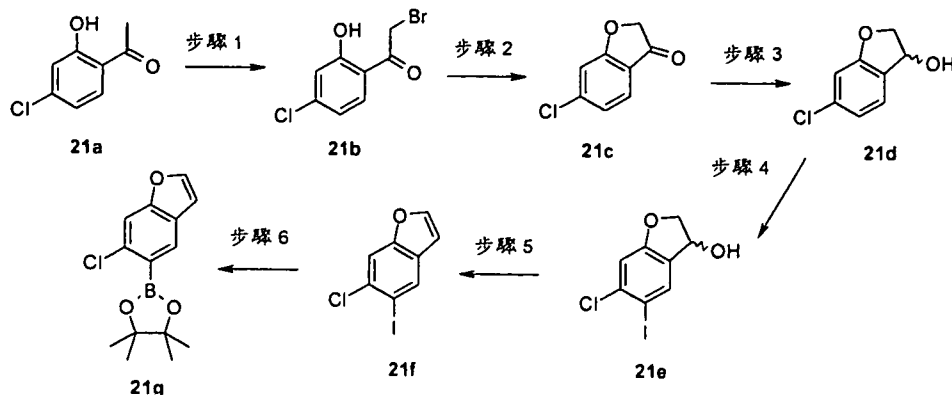
### 步驟 2：

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  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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** (使用於 1071 之製備中) 之合成



### 步驟 1：

將固體  $\text{CuBr}_2$  (7.9 克；35 毫莫耳) 添加至已溶於 EtOAc (32 毫升) 與  $\text{CHCl}_3$  (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  $\text{CuBr}_2$  (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  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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  $\text{NaBH}_4$  (270 毫克, 7.1 毫莫耳) 添加至已溶於  $\text{MeOH}$  (20 毫升) 中之酮 **21c** (1.0 克, 5.9 毫莫耳) 之預冷卻 ( $0^\circ\text{C}$ ) 溶液內。將反應物攪拌 1 小時, 然後, 以  $\text{HCl}$  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  $\text{EtOAc}$  (20 毫升) 萃取產物。將有機層以鹽水 (20 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 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  $\text{AgNO}_3$  (1.0 克, 6.1 毫莫耳)、接著  $\text{I}_2$  (1.6 克, 6.2 毫莫耳) 添加至已溶於  $\text{MeOH}$  (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  $\text{MeOH}$ , 且使殘留物溶於  $\text{EtOAc}$  (50 毫升) 中, 以水 (50 毫升)、鹽水 (50 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 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。

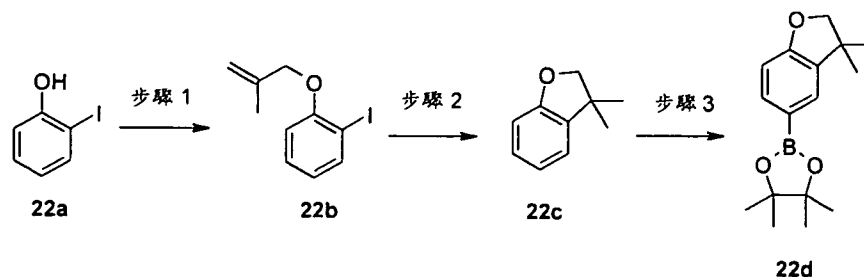
#### 步驟 5:

使粗製醇 **21e** (1.6 克, 5 毫莫耳) 溶於  $\text{DCM}$  (20 毫升) 與  $\text{TFA}$  (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  $\text{EtOAc}$  (50 毫升) 中, 以飽和  $\text{NaHCO}_3$  (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌。使有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 過濾, 及濃縮至乾涸。使粗產物藉  $\text{CombiFlash}^{\text{®}}$  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** (使用於1068之製備中) 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N<sub>2</sub>下攪拌。1小時後, 使反應物濃縮至乾涸, 並使粗產物藉CombiFlash<sup>®</sup>相關物件純化, 以提供二氫苯并呋喃 **22c** (785毫克, 73%產率)。

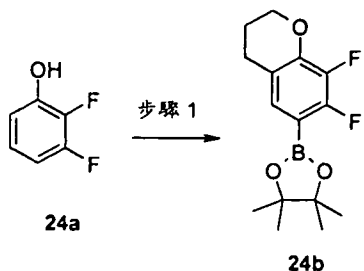
### 步驟 3:

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**。



機層以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製混合物進一步藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，而得二羥基硼烷酯 **23c** (200 毫克，42% 產率)。

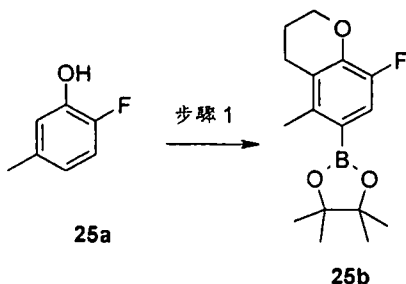
**實例 24:** 二羥基硼烷酯片段 **24b** (使用於 1061 之製備中) 之合成



● 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**。

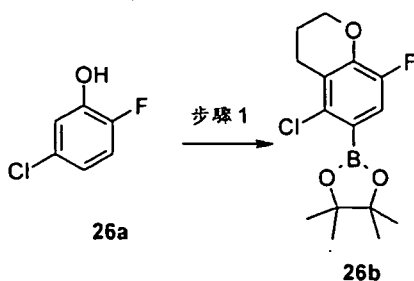
**實例 25:** 二羥基硼烷酯片段 **25b** (使用於 1059 之製備中) 之合成



● 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**。

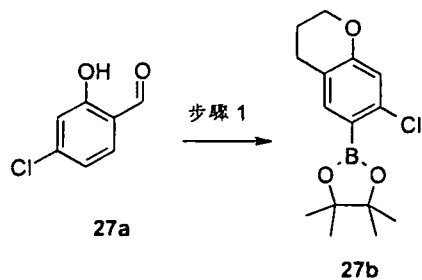
**實例 26:** 二羥基硼烷酯片段 **26b** (使用於 1105、1106 之製備中) 之合成



**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**。

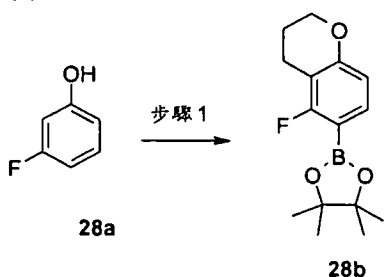
**實例 27：**二羥基硼烷酯片段 **27b** (使用於 1033 之製備中) 之合成



**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**。

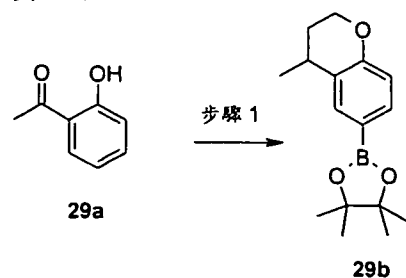
**實例 28：**二羥基硼烷酯片段 **28b** (使用於 1060 之製備中) 之合成



**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**。

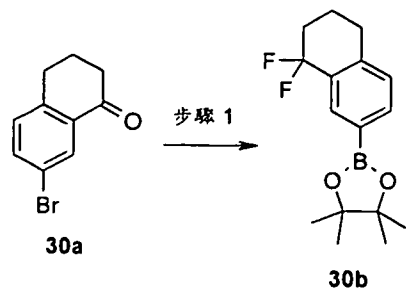
**實例 29：**二羥基硼烷酯片段 **29b** (使用於 1052 之製備中) 之合成



**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**。

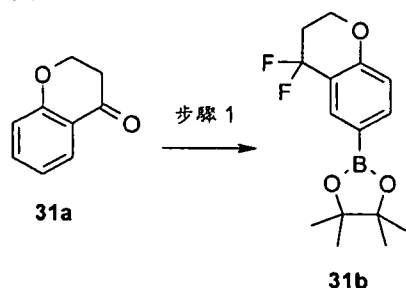
實例 30: 二羥基硼烷酯片段 **30b** (使用於 1080 之製備中) 之合成



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**。

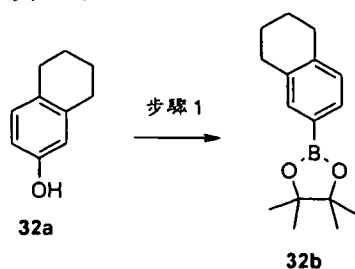
實例 31: 二羥基硼烷酯片段 **31b** (使用於 1013 之製備中) 之合成



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** (使用於 1005 之製備中) 之合成

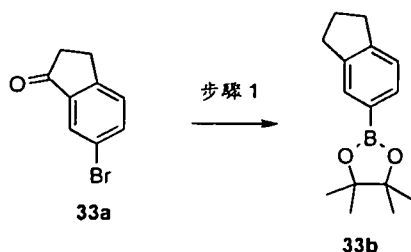


步驟 1:

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**。

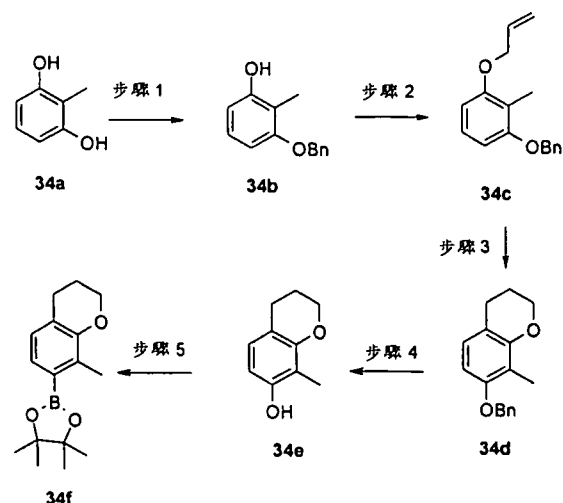
實例 33: 二羥基硼烷酯片段 **33b** (使用於 1023、1034 之製備中) 之合成



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** (使用於 1094 之製備中) 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使粗產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，獲得苺基醚 **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**。

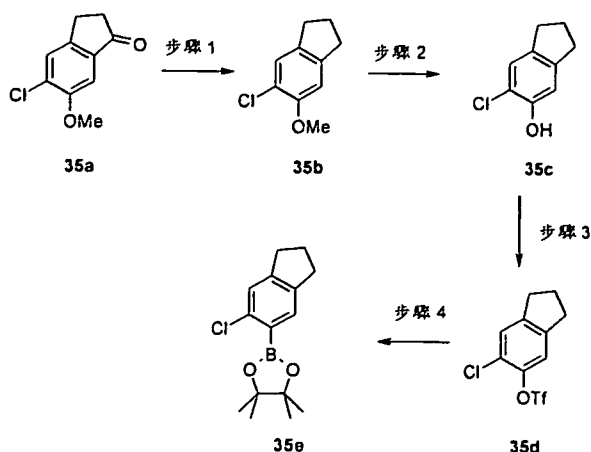
**步驟 4：**

將苺基醚 **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 H<sub>2</sub> 大氣 (氣瓶) 回填。在攪拌 3 小時後，使反應物經過 Celite<sup>®</sup> 過濾 (EtOAc 洗滌)，及濃縮濾液，而得酚 **34e** (145 毫克，95% 產率)。

**步驟 5：**

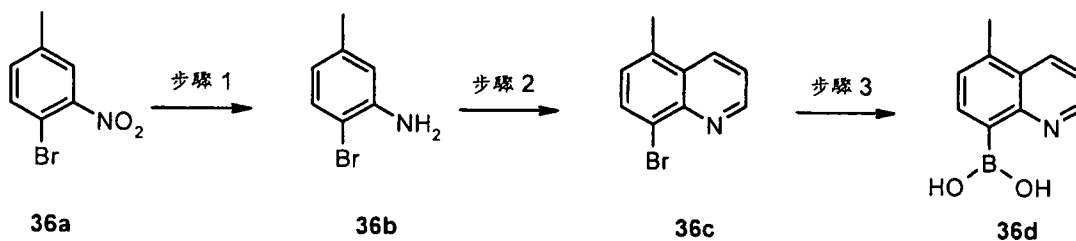
化合物 **34f** 係按照相同於實例 17 步驟 5 至 6 之合成順序，製自 **34e**。

**實例 35：**二羥基硼烷酯片段 **35e** (使用於 1047 之製備中) 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 (使用於 1075、1076 之製備中)  
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 50 毫升醋酸乙酯中, 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, 應留心進行)。使混合物冷卻下來, 且倒入 200 毫升冰水中。添加 50 毫升 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(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%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 毫升)，然後以 2.5M  $\text{NaOH}$  水溶液 (20 毫升) 洗滌。接著，將深褐色有機溶液與  $\text{MgSO}_4$  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：

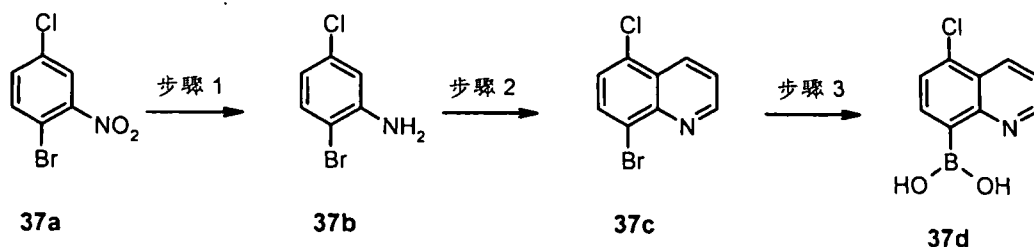
將化合物 **36b** (3.3 克，17.7 毫莫耳)、甘油 (3.3 克，35.5 毫莫耳)、硝基苯 (2.2 克，17.7 毫莫耳) 及 75% 硫酸水溶液 (10 毫升，138 毫莫耳) 之混合物，於  $150^\circ\text{C}$  下攪拌 3 小時 (混合物轉變成黑色及黏稠)。使反應混合物冷卻下來，倒入冰水 (200 毫升) 中，並添加 10N  $\text{NaOH}$  水溶液 (30 毫升，300 毫莫耳)。然後，使黑色混合物與  $\text{EtOAc}$  (100 毫升) 一起振盪，且以數份 50 毫升離心。合併上層  $\text{EtOAc}$  層，並使含有黑色焦油之底部水層與  $\text{EtOAc}$  一起振盪，及再離心。合併所有  $\text{EtOAc}$  萃液，以鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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<sup>®</sup> 相關物件裝置，己烷- $\text{EtOAc}$  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  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 毫升) 中之經冷卻 ( $-78^\circ\text{C}$ ) 溶液內，在  $\text{Ar}$  大氣下，添加  $n\text{-BuLi}$  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  $-78^{\circ}\text{C}$  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 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  $\text{Et}_2\text{O}$  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  $\text{NaHCO}_3$  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  $\text{Et}_2\text{O}$ /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** (使用於 1084 之製備中) 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  $\text{Et}_2\text{O}$  代替  $\text{EtOAc}$ ，以供萃取。

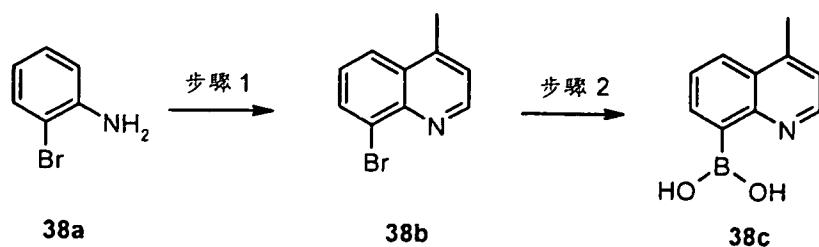
步驟 2:

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)在水(3.3毫升)中之溶液，接著為無水EtOH(20毫升)。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下攪拌額外24小時，然後在真空下濃縮，而得半固體殘留物。添加水(200毫升)，接著為10N NaOH水溶液(20毫升)與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200毫升)。使混合物振盪數分鐘後，於Celite<sup>®</sup>墊上過濾固體，及將濾液轉移至分液漏斗中。分離有機層，並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，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<sub>3</sub>CN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<sup>®</sup>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**(使用於1085之製備中)之合成



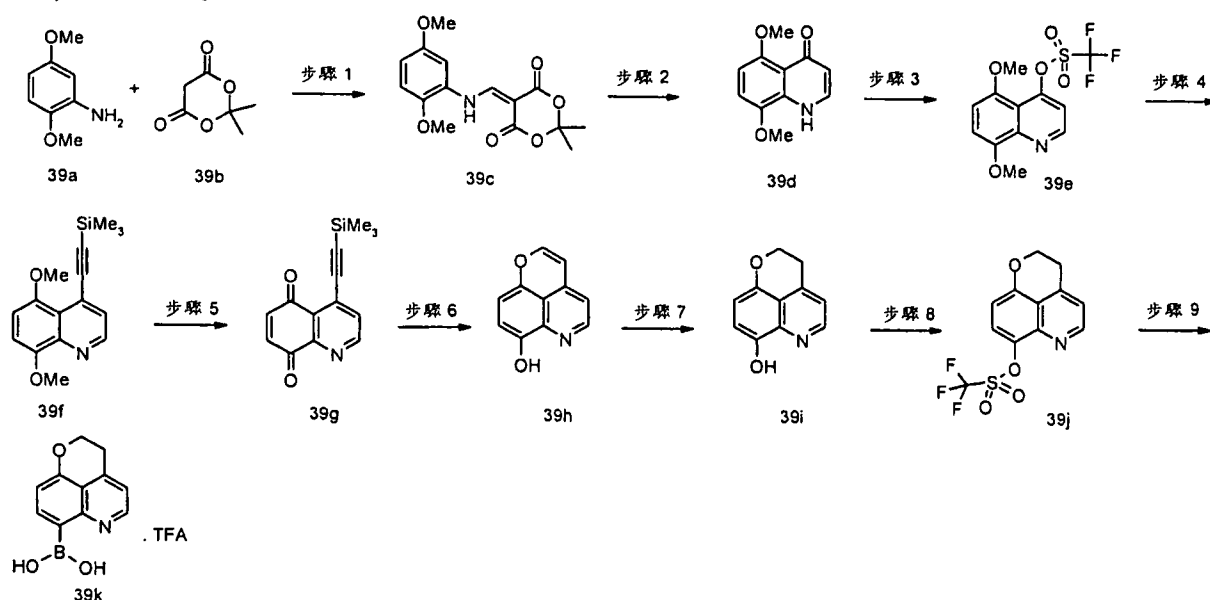
### 步驟 1：

使用實例 37c 之程序，使 2-溴基苯胺 38a 轉變成化合物 38b，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 (使用於 1131 及實例 46 之製備中) 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)，並使混合物回流額外 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  $\text{Tf}_2\text{O}$  (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 DCM 稀釋，以  $\text{H}_2\text{O}$  與鹽水洗滌，及脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。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 $0^{\circ}\text{C}$ 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 $\text{H}_2\text{O}$ 與鹽水洗滌。於 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 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 $\text{H}_2\text{O}$ (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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取溶液。合併有機萃液，以 $\text{H}_2\text{O}$ 、鹽水洗滌，及脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。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 $\text{H}_2\text{O}$ ，且以EtOAc洗滌溶液。以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液使水層中和，及以EtOAc萃取。將合併之有機萃液以 $\text{H}_2\text{O}$ 、鹽水洗滌，並脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。在減壓下移除溶劑，而得化合物**39h**，為褐色固體(250毫克，19%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，並在氮大氣下添加 10% 鈀 / 碳 (10% w/w，23 毫克)。將混合物在一大氣壓之氮下攪拌 15 小時。使反應物以氮脫氣，經過 Celite<sup>®</sup> 過濾，且將 Celite<sup>®</sup> 床以 EtOH-CHCl<sub>3</sub> 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：**

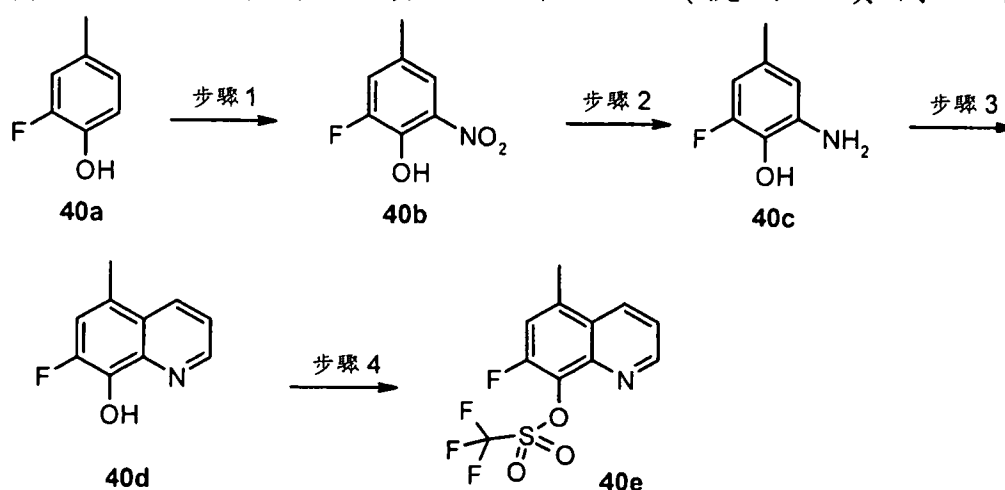
於氮大氣下，使化合物 **39i** (600 毫克，3.21 毫莫耳) 溶於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 毫升) 中。使溶液冷卻至 0°C，並逐滴添加三乙胺 (0.89 毫升，6.42 毫莫耳)，接著為 Tf<sub>2</sub>O (0.65 毫升，3.87 毫莫耳)。使溫度升高至室溫，且將反應混合物攪拌 2 小時。以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋混合物，及以 H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，並脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。在減壓下移除溶劑，而得殘留物，使其藉急驟式層析純化 (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)、Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (62.0 毫克，0.091 毫莫耳) 及無水經脫氧 (氮起泡 30 分鐘) 之 1,4-二氧陸園 (4 毫升)。將小玻璃瓶以中隔蓋緊密地加蓋，並以氮沖洗容器。將混合物在 95°C (油浴溫度) 及氮大氣下攪拌 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 x 1.5毫升，及注射於自動預備逆相HPLC-MS裝置(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O梯度液，含有0.06% TFA，ODS-AQ，C-18管柱，50 x 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**：三氟甲烷磺酸酯片段**40e**(使用於實例47中)之合成



#### 步驟 1：

將發煙HNO<sub>3</sub>(6.0毫升142毫莫耳)及濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.2毫升，3.8毫莫耳)在氯仿(150毫升)中之溶液添加至2-氟基4-甲基酚**40a**(20.0克，159毫莫耳)在氯仿(100毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在室溫下攪拌2小時，並轉移於分液漏斗中。將溶液以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使有機層脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，及在減壓下蒸發溶劑。使帶紅色粗製固體自乙醇水溶液結晶，獲得化合物**40b**，為帶黃色固體(17克，62%產率)。

#### 步驟 2：

使用實例**36b**之程序，使化合物**40b**轉變成化合物**40c**。

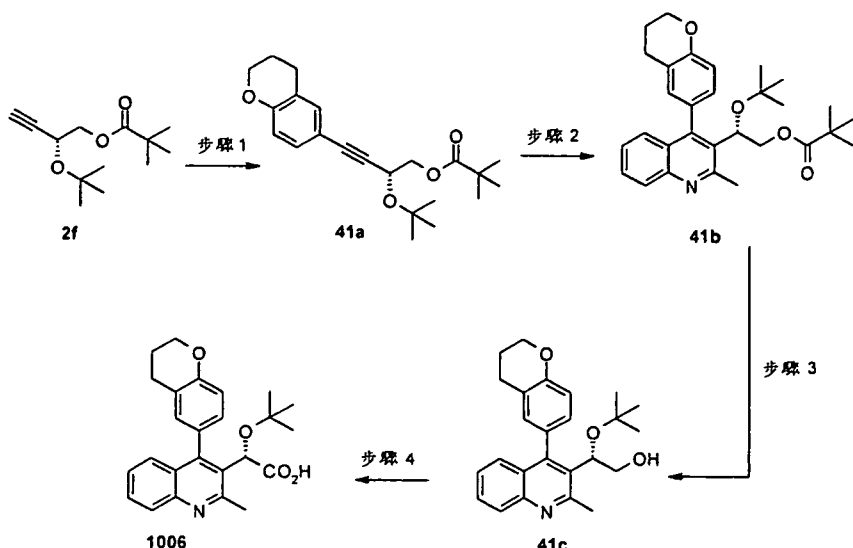
#### 步驟 3：

將濃硫酸(12.5毫升，235毫莫耳)、水(10毫升)、甘油(10.0毫升，137毫莫耳)及3-硝基苯磺酸鈉(9.57克，42.5毫莫耳)之混合物溫和地加熱，直到全部物質溶解為止。然後，將化合物**40c**(5.0克，35.5毫莫耳)慢慢添加至溫熱(60°C)溶液中，並將混合物於回流下加熱2小時(浴溫：140°C)。接著，使反應混合物冷卻至室溫，且倒入冰水中。以氨水溶液使溶液來到pH 6-7。化合物**40d**之褐色沉澱物係形成，將其藉過濾收集，及在高真空下乾燥(5.0克，79%產率)。將此化合物使用於下一步驟，無需進一步純化。

#### 步驟4：

於化合物**40d**(5.0克，28.0毫莫耳)與三氟甲烷磺酐(5.25毫升，31.0毫莫耳)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (150毫升)中之溶液內，在0°C下逐滴添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (4.7毫升，33.6毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫，並攪拌3小時。以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50毫升)稀釋反應混合物，將溶液以1N HCl、水、鹽水洗滌，且使其脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。在真空下移除溶劑，獲得暗色固體，使其藉急驟式層析純化(10% EtOAc/己烷)，而得所要之化合物**40e**，為灰白色固體(6.0克，68%產率)。

#### 實例41：化合物**1006**之合成



### 步驟 1：

將固體  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (9 毫克, 0.008 毫莫耳) 與  $\text{CuI}$  (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 2f (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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，在減壓下濃縮，及使殘留物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，獲得炔烴 41a (126 毫克, 46% 產率)。

### 步驟 2：

於  $-78^\circ\text{C}$  下，將  $\text{Tf}_2\text{O}$  (96 微升, 0.57 毫莫耳) 經由注射器添加至乙醯苯胺 (77 毫克, 0.57 毫莫耳) 與 2-氯吡啶 (67 微升, 0.71 毫莫耳) 在 DCM (1.0 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  $0^\circ\text{C}$ 。經由注射器添加 DCM (1 毫升) 中之炔烴 41a (102 毫克, 0.29 毫莫耳)。使所形成之溶液溫熱至室溫。於攪拌 30 分鐘後，添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (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 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水乾燥，及濃縮。接著，使殘留物藉CombiFlash<sup>®</sup>相關物件純化，獲得喹啉**41b**(81毫克，60%產率)。

### 步驟3：

將THF中之 $\text{LiBH}_4$ (2M，255微升，0.51毫莫耳)添加至已溶於THF(900微升)中之酯**41b**(81毫克，0.17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，且以飽和 $\text{NaHCO}_3$ (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 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水乾燥，及濃縮，而得醇**41c**(38毫克，57%產率)。

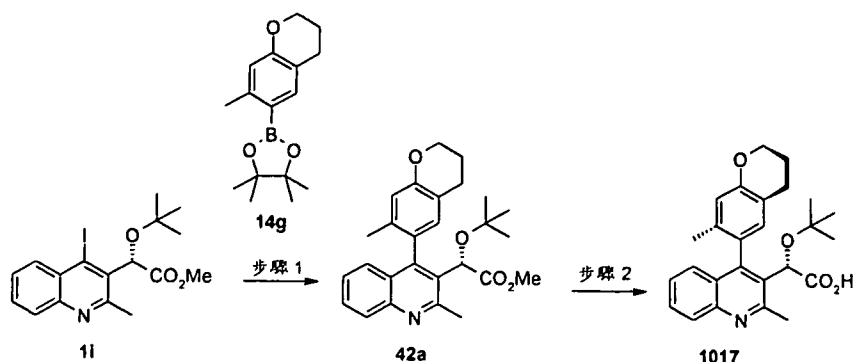
### 步驟4：

將Dess-Martin過碘烷(46毫克，0.11毫莫耳)添加至已溶於DCM(1毫升)中之醇**41c**(33毫克，0.084毫莫耳)之溶液內。2小時後，將反應物施加至 $\text{SiO}_2$ 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/ $\text{H}_2\text{O}$ /第三-丁醇(2.5毫升)中，且添加一滴2,3-二甲基-2-丁烯(0.8毫升，1M，在THF中)。將 $\text{NaClO}_2$ (62毫克，0.68毫莫耳)與 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (51毫克，0.42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，將反應物以 $\text{H}_2\text{O}$ (5毫升)稀釋，且以EtOAc(3 x 10毫升)萃取。使有機層以無水 $\text{MgSO}_4$ 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉預備HPLC純化，而得化合物**1006**(12毫克，27%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**係於步驟1中被另一種芳族

鹵化物置換，及 / 或乙醯苯胺係於步驟 2 中被另一種芳基 -NH-CO-R<sup>2</sup>，或雜芳基 -NH-CO-R<sup>2</sup> (R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>) 置換。

#### 實例 42：化合物 1017 之合成



#### 步驟 1：

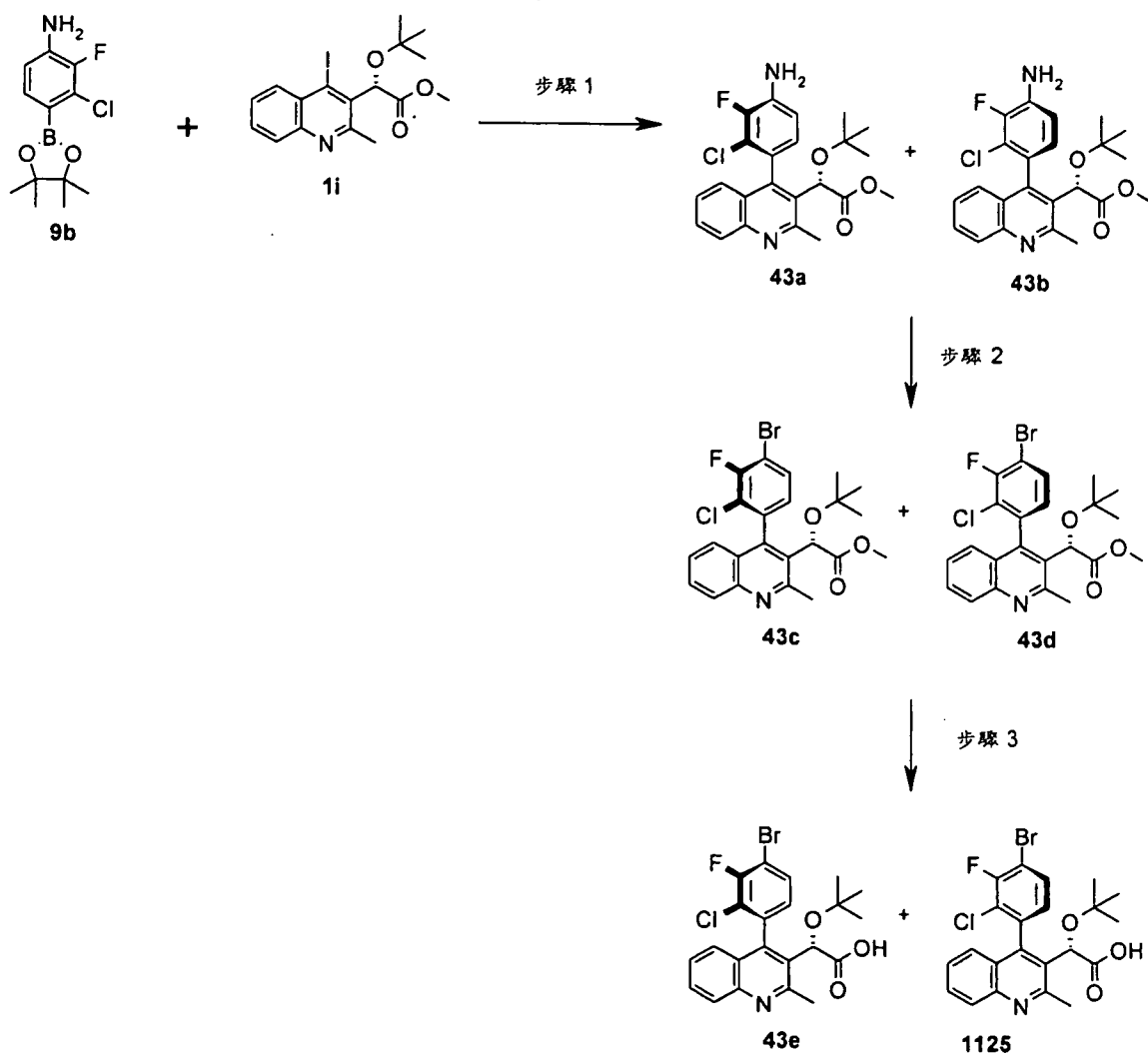
於微波小玻璃瓶中，使喹啉 **1i** (260 毫克，0.62 毫莫耳)、二羥基硼烷酯 **14g** (350 毫克，1.3 毫莫耳) 及 Pd[P(t-Bu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (50 毫克，0.098 毫莫耳) 溶於 DMF (4.3 毫升) 中，並添加 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (1.25 毫升，2M，2.5 毫莫耳)。使溶液脫氣 (Ar 氣瓶)，然後，使混合物在 120°C 下接受微波加熱 10 分鐘。將粗製反應混合物以水 (15 毫升) 稀釋，且以 EtOAc (15 毫升) 萃取產物。將有機層以水 (2 x 15 毫升) 洗滌，並以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮。接著，使粗產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化 (EtOAc 在己烷中之梯度液)，獲得喹啉 **42a**，為非向性異構物之混合物 (175 毫克，65% 產率)。

#### 步驟 2：

於室溫下，將 LiOH 水溶液 (4 毫升，1N，4 毫莫耳) 添加至酯類 **42a** 在 THF (25 毫升)、MeOH (6 毫升) 及水 (12 毫升) 中之溶液內，並將反應物加熱至 50°C。4 小時後，使反應物在減壓下蒸發成白色漿液，以 1N NaOH (5 毫升) 稀釋，且以 EtOAc (2

x 25 毫升) 萃取。然後，以 10% HCl 使水層酸化至 pH~3，並以 DCM (2 x 100 毫升) 與 EtOAc (100 毫升) 萃取。使合併之有機層以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及濃縮。於此粗製物藉預備 HPLC 之純化後，單離所要之產物，獲得所要之純非向性異構物 (非對映異構物) **1017** (7.5 毫克，4.4% 產率)。

### 實例 43：化合物 **1125** 之合成



#### 步驟 1：

於兩份個別批料中，將 DMF (15 毫升) 與蒸餾水 (3.0 毫升) 添加至各裝有二羥基硼烷酯 **9b** (560 毫克，2.06 毫莫耳)、碘基喹啉 **1i** (600 毫克，1.45 毫莫耳)、碳酸鉀 (602 毫克，4.35 毫莫耳) 及 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (252 毫克，0.218 毫莫耳) 之兩個微波小玻璃瓶

中。然後，將小玻璃瓶密封，並在微波反應器中加熱(7分鐘，140°C)。使所形成之混合物冷卻，匯集，且以EtOAc (200毫升)萃取，並以半飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200毫升)與鹽水(200毫升)洗滌。使萃液以MgSO<sub>4</sub>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)，而得純非向性異構物**43a** (160毫克，13%產率)與**43b** (175毫克，14%產率)，為淡黃色非晶質固體，以及包括非向性異構物之混合物之試樣，將其放在一旁，以供稍後分離(275毫克，22%產率)。

### 步驟 2：

於室溫及氬大氣下，將苯胺**43a/43b** (非向性異構物之混合物；50毫克；0.116毫莫耳)在無水乙腈(0.4毫升)中之溶液，添加至溴化銅(II) (32毫克；0.145毫莫耳)與亞硝酸第三-丁酯(22微升；0.19毫莫耳)在無水乙腈(0.6毫升)中之經攪拌混合物內。1小時後，以1.0N HCl使反應淬滅，並以EtOAc (20毫升)萃取，且以水(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌。使萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得芳基溴化物**43c/43d**之混合物，為綠色固體，將其以本身使用(51毫克；89%產率)。

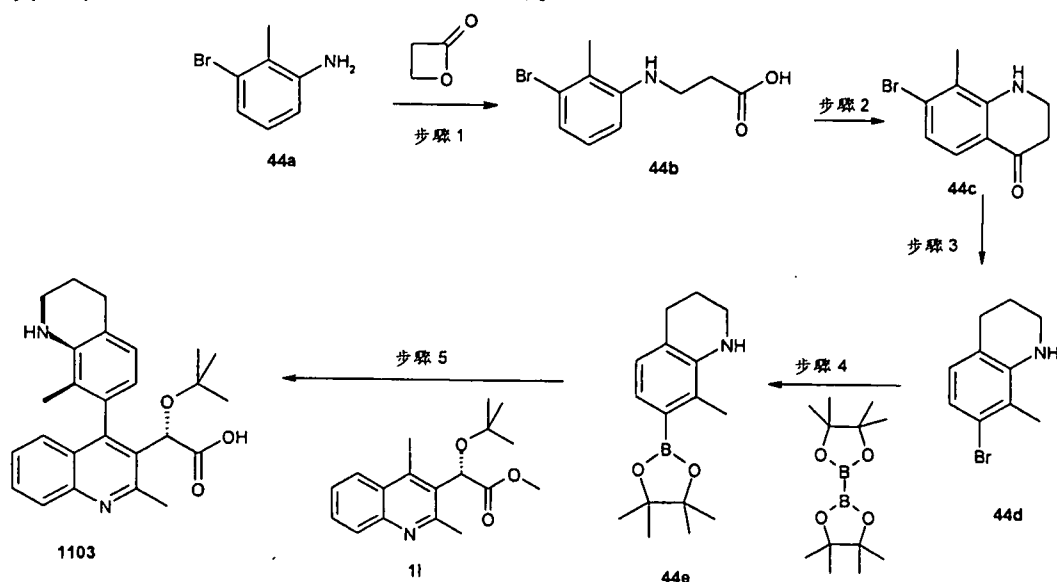
### 步驟 3：

將氫氧化鈉(1.0N，1.00毫升；1.00毫莫耳)添加至酯混合物**43c**與**43d** (51毫克；0.103毫莫耳)在MeOH (1.5毫升)與THF (3毫升)中之經攪拌溶液內，並將反應物加熱至50°C。16小時後，以1.0N HCl使溶液酸化至pH值為~4，且以DCM (20毫升)萃取。使萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發成固體，將其以醋酸與乙腈稀釋(至體積為2毫升)，並藉預備HPLC

純化(0.1% TFA/水/乙腈)。匯集有關聯之溶離份，及凍乾，而產生抑制劑 **43e** (13 毫克；27% 產率) 與 **1125** (18 毫克；37% 產率) 之 TFA 鹽，為白色粉末。

熟諳此藝者顯而易見的是，亦可使用中間物 **43b**，採用相同方法，以製備其他抑制劑，譬如對-氯基類似物 **1112**。亦可使溴基衍生物 **43d** 經由 Suzuki 偶合，轉變成為對-烷基衍生物，譬如 **1127**。

#### 實例 44：化合物 **1103** 之合成



#### 步驟 1：

於 3-溴基-2-甲基苯胺 **44a** (0.77 克，4.15 毫莫耳) 在 MeCN (20 毫升) 中之溶液內，添加  $\beta$ -丙內酯 (435 微升，6.2 毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱 16 小時。發現反應未完成，故再一次添加等量之內酯，並將反應混合物於回流下加熱 24 小時。蒸發溶劑，然後，使殘留物溶於 EtOAc 中，且以 1N HCl (水溶液) 與鹽水洗滌，接著脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化 (己烷/EtOAc)，獲得中間物

**44b**，為白色固體(606毫克，57%產率)。

**步驟 2：**

將化合物 **44b** (1.1 克，4.3 毫莫耳) 與多磷酸 (40 克) 合併，且在 100°C 下加熱 22 小時。將已冷卻之混合物以 EtOAc 與冰稀釋，然後以 10N NaOH 鹼化至 pH~8。分離液相，並將水相再一次以 EtOAc 萃取 (3x)。使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉 CombiFlash® 相關物件純化 (己烷/EtOAc)，獲得所要之酮 **44c**，為黃色固體 (535 毫克，52% 產率)。

**步驟 3：**

於酮 **44c** (489 毫克，2.04 毫莫耳) 在 DCE (20 毫升) 中之溶液內，添加碘化鋅 (975 毫克，3.06 毫莫耳) 與氰基硼氫化鈉 (960 毫克，15.3 毫莫耳)。將混合物在 85°C 下加熱 1.5 小時。使混合物冷卻至室溫，並以 EtOAc 與飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (含有 10 體積 % 之 6N HCl) 稀釋。將混合物攪拌 30 分鐘，然後分離液相。將有機相以飽和鹽水洗滌，接著脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。於粗製物藉 CombiFlash® 相關物件之純化 (己烷/EtOAc) 後，單離純中間物 **44d** (232 毫克，50% 產率)。

**步驟 4：**

於無水 DMF (10 毫升) 中之化合物 **44d** (260 毫克，1.15 毫莫耳) 內，添加雙 (品啞可基) 硼烷 (380 毫克，1.5 毫莫耳)，接著為醋酸鉀 (339 毫克，3.45 毫莫耳)。使混合物以 Ar 脫氣 10 分鐘，然後添加觸媒 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 複合物 (141 毫克，0.17 毫莫耳)。將混合物在 95°C 下加熱 20 小時，接著冷卻，並以 EtOAc 與水稀釋。將有機相以飽和鹽水洗滌 (3x)，然後脫水

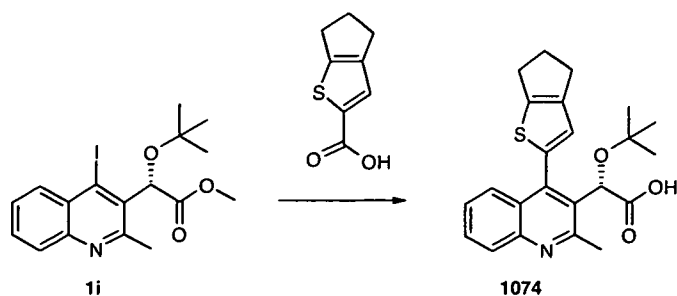
乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。使粗製物質藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化 (己烷/EtOAc)，獲得二羥基硼烷酯 **44e**，為黃色固體 (252 毫克，80% 產率)。

#### 步驟 5：

在適用於微波加熱之容器中，添加 DMF (2.5 毫升) 與水 (0.25 毫升) 中之喹啉 **1i** (62 毫克，0.15 毫莫耳)、二羥基硼烷酯 **44e** (50 毫克，0.18 毫莫耳)、碳酸鉀 (62 毫克，0.45 毫莫耳) 及  $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)]_4$  (26 毫克，0.023 毫莫耳)。將混合物在微波中，於  $110^\circ\text{C}$  下照射 15 分鐘，然後冷卻，並以 EtOAc 稀釋。將有機相以鹽水洗滌 (3x)，接著脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，濃縮，及藉 Combiflash 純化 (己烷/EtOAc)，獲得非向性異構物 (非對映異構物) 之混合物，為黃色油。使此物質 (68 毫克，0.16 毫莫耳) 溶於 THF (1.5 毫升) 與 MeOH (0.5 毫升) 中，然後以 5N NaOH (0.32 毫升，1.57 毫莫耳，10 當量) 處理。將混合物在  $50^\circ\text{C}$  下加熱 18 小時，接著冷卻。以 1N HCl 水溶液調整 pH 至 ~5，並以 EtOAc 萃取混合物。將有機相以飽和鹽水洗滌，然後脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。將非向性異構物 (非對映異構物) 藉預備 HPLC 分離，而得所要之化合物 **1103**，為淡橘色固體 (16.8 毫克，20% 產率，歷經兩個步驟)。

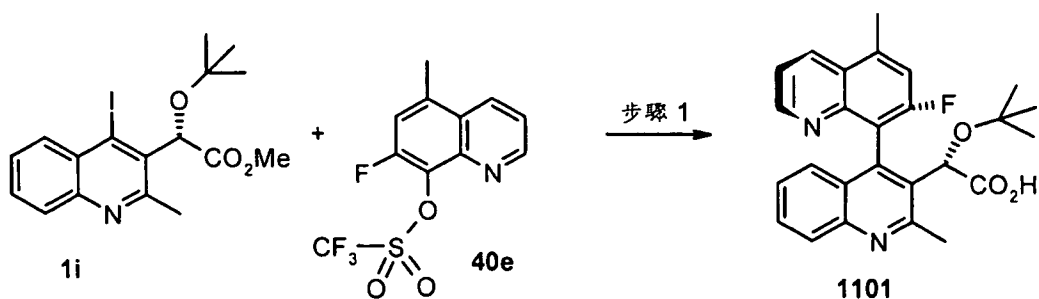
**實例 45:** 化合物 **1074** 經由脫羧基化聯芳基交叉偶合反應之合成

脫羧基化交叉偶合反應係用以製備多種抑制劑；合成方法論之詳細說明可參閱文獻參考資料：*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350-11351。實例係示於下文：



在適用於微波反應之小玻璃瓶中，添加 DMF (3 毫升) 中之 5,6-二氫-4H-環戊并[b]噻吩-2-羧酸 (73 毫克, 0.44 毫莫耳)、4-碘基喹啉 **1i** (100 毫克, 0.24 毫莫耳)、四丁基氯化銨水合物 (67 毫克, 0.24 毫莫耳)、碳酸銫 (118 毫克, 0.36 毫莫耳) 及觸媒 Pd[(PtBu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (12.4 毫克, 0.02 毫莫耳)。接著，將小玻璃瓶加蓋，並直接接受微波條件：170°C，歷經 8 分鐘。於冷卻後，以 EtOAc (100 毫升) 稀釋反應物，且將混合物以鹽水 (3x)、水 (1x) 洗滌，然後脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化 (己烷/EtOAc)，而得所要產物之甲酯 (79 毫克, 80% 產率)，為泡沫狀固體。於皂化作用步驟，接著 HPLC 純化後，獲得最後化合物 **1074**。

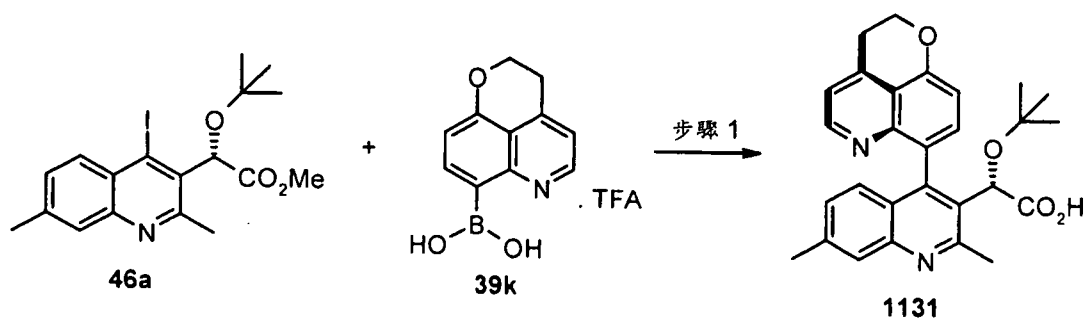
#### 實例 46：化合物 **1131** 之合成



於含有磁攪拌棒之 5 毫升玻璃微波容器中，添加化合物 **46a** (100 毫克, 0.234 毫莫耳)、化合物 **39k** (90 毫克, 0.273 毫莫耳)、無水碳酸鉀 (150 毫克, 1.08 毫莫耳)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40.0 毫克, 0.035 毫莫耳)、無水經脫氧 (氫起泡 30 分鐘) 之二甲基乙醯胺

(3 毫升)及經脫氧之 H<sub>2</sub>O (0.35 毫升)。將小玻璃瓶加蓋，並在微波中，於 100°C 下加熱 25 分鐘 (Biotage 引發器裝置)。使混合物冷卻，且添加 THF (3 毫升)、H<sub>2</sub>O (1 毫升)及 MeOH (3 毫升)，接著為 10N NaOH 水溶液 (0.50 毫升，5.0 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 60°C，歷經 1 小時。使反應物冷卻，及在真空下移除揮發性物質，獲得褐色油狀殘留物，將其以 7 毫升醋酸稀釋，於 45 微米膜濾器上過濾，並以 1.5 毫升批料注射至預備逆相 HPLC-MS 中，以供純化 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 梯度液，含有 0.06% TFA，ODS-AQ，C-18 管柱，50 x 19 毫米，5 微米粒子大小)。使所要之非向性異構物如上述，在相同條件下再純化。**1131**，為白色非晶質固體 (52.0 毫克，32% 產率，雙-TFA 鹽)。

#### 實例 47：化合物 **1101** 之合成



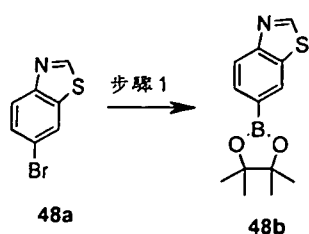
於乾燥耐壓管中，使化合物 **1i** (100 毫克，0.24 毫莫耳) 溶於無水經脫氧之 THF (2.5 毫升，Ar 起泡 30 分鐘) 中，並使混合物於 Ar 大氣下冷卻至 -40°C。添加 i-PrMgCl-LiCl 複合物在 THF 中之新的滴定溶液 (滴定係按照 Lin, H.S.; Paquette, L.A. Synth. Commun. 1994, 24, 2503 中之擬案進行；0.83M 溶液，0.400 毫升，0.328 毫莫耳)，並在 -40°C 下攪拌 30 分鐘。

於另一個燒瓶中，氯化鋅在 THF 中之 0.65M 溶液係以下述方式製備：將 115 毫克 (0.84 毫莫耳) 無水氯化鋅置於經烘箱

乾燥之2毫升玻璃微波容器中，且在高真空下，於180°C (油浴)下乾燥過夜。使容器冷卻至室溫，及添加1.3毫升無水經氫脫氣之THF。使混合物音振，直到所有氯化鋅溶解為止。

於-40°C下，將氯化鋅在THF中之0.65M溶液 (0.50毫升，0.30毫莫耳)添加至反應混合物中。將其在此溫度下攪拌5分鐘，並溫熱至-5°C，且在此溫度下保持1小時，及最後在室溫下額外一小時。於Ar大氣下添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (24.0毫克，0.0262毫莫耳)與RuPhos (24.0毫克，0.051毫莫耳，Strem化學品)，並將混合物在室溫下攪拌5分鐘。然後添加化合物40e (80.0毫克，0.259毫莫耳)，將反應容器以Ar滌氣，密封，及在設定於80°C下之油浴上加熱40小時。使反應混合物冷卻下來，並連續添加H<sub>2</sub>O (0.30毫升)、MeOH (0.30毫升)及10N NaOH水溶液(0.30毫升，3.0毫莫耳)，且將混合物加熱至60°C，歷經2小時。接著添加醋酸(2毫升)，於45微米膜濾器上過濾混合物，及將化合物以兩份經過直接注射至半-預備逆相HPLC-MS中而純化(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O梯度液，含有0.06% TFA，ODS-AQ，C-18管柱，75 x 30毫米，5微米粒子大小)。單離兩種非向性異構物之混合物(20毫克，13%產率，關於雙-TFA鹽)。將兩種非向性異構物使用矽膠層析分離(CombiFlash<sup>®</sup>相關物件裝置，4克管柱，MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度液)，獲得化合物1101 (5.5毫克，5%產率)，為純非向性異構物。

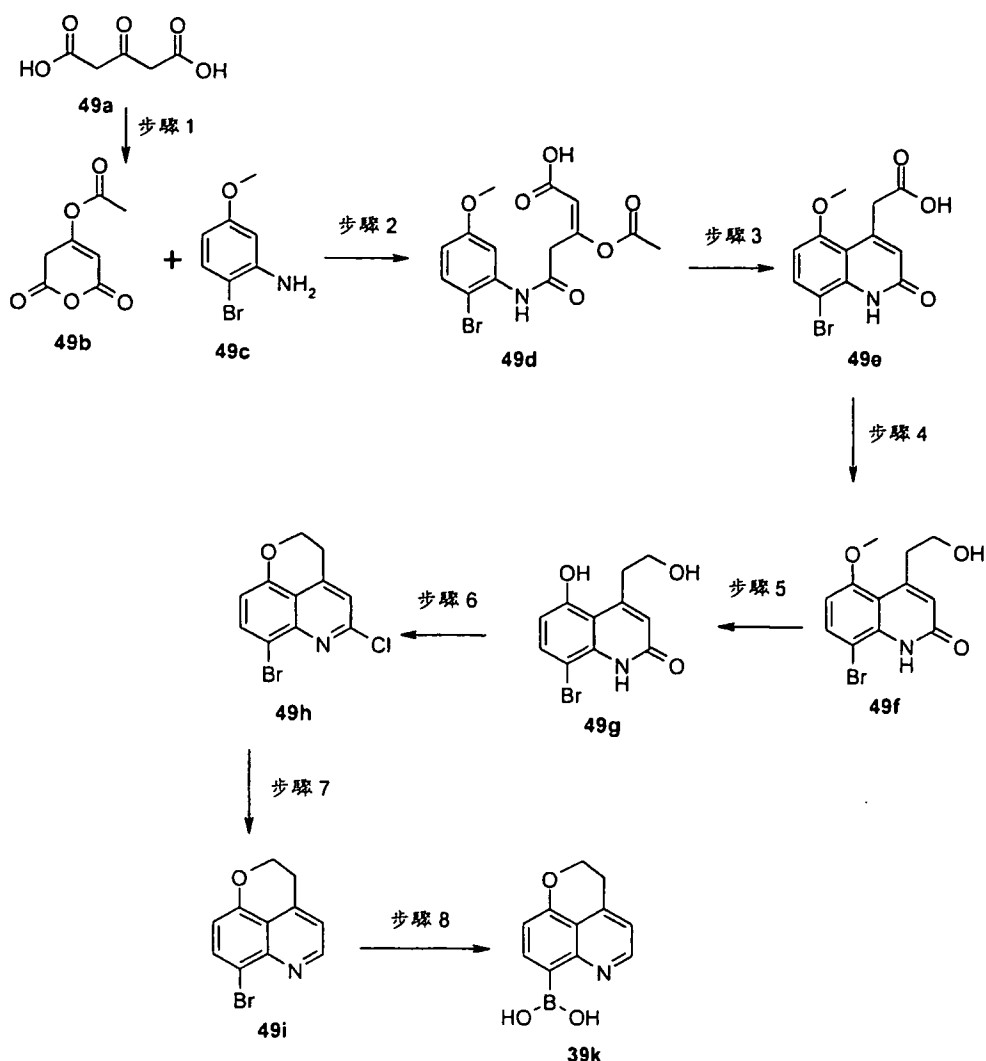
**實例 48：**二羥基硼烷酯片段48b (用於1136之製備)之合成



### 步驟 1：

芳基溴化物 **48a** (0.152 克，0.71 毫莫耳)、醋酸鉀 (0.209 克，2.1 毫莫耳) 及雙(品啞可基)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 PdCl<sub>2</sub>(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 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化 (EtOAc/ 己烷)，獲得所要之二羥基硼烷酯 **48b** (144 毫克，77% 產率)，為帶黃色固體。

**實例 49:** 二羥基硼烷酯片段 **39K** (用於 **1143**、**1144**、**1150**、**1151**、**1152**、**1153** 之製備) 之替代合成法



### 步驟 1：

將 1,3-丙酮二羧酸 **49a** (30 克，205.3 毫莫耳) 分次添加至醋酸酐 (55 克，587.7 毫莫耳) 中，並將混合物在 35°C 下攪拌 23 小時。過濾此混合物，且以苯 (200 毫升) 稀釋濾液，及將溶液於 5°C 下儲存 3 小時。過濾所形成之沉澱物，及在真空下乾燥，獲得化合物 **49b**，為淡黃色固體 (26.9 克，70% 產率)。

### 步驟 2：

於苯胺 **49c** (7.5 克，44 毫莫耳) 在 AcOH (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，分次添加 **49b** (8.0 克，40 毫莫耳)。在添加之後，使反應混合物溫熱至 35°C。2 小時後，使反應混合物冷卻至室

溫，並傾倒於冰/水(600毫升)中。藉過濾單離所形成之沉澱物，以水(100毫升)沖洗，及在真空下乾燥，獲得**49d**(9.1克，61%產率)。

### 步驟3：

於室溫下，將化合物**49d**(5.7克，15.4毫莫耳)分次添加至濃硫酸(20毫升)中，在添加期間，使反應混合物之溫度保持低於30°C。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，接著傾倒於冰/水(400毫升)中。藉過濾單離所形成之沉澱物，以水沖洗，及在真空下乾燥，獲得**49e**(3.5克，72%產率)，為白色固體。

### 步驟4：

於N<sub>2</sub>大氣下，將硼烷溶液(1.0M，在THF中，10.5毫升，10.5毫莫耳)逐滴添加至喹啉酮**49e**(1.5克，4.8毫莫耳)在無水THF(40毫升)中之冰冷溶液內。於添加後，使反應物溫熱至室溫，並攪拌22小時(反應並未完成，藉HPLC，15%起始物質)。在0°C下添加額外等量之BH<sub>3</sub>，且將反應混合物加熱至45°C，歷經2小時。以1.0N NaOH(10毫升)小心地使反應混合物淬滅，及在真空下移除THF。將混合物傾倒於EtOAc(100毫升)中，並在此等條件下，所要之化合物猛然析出溶液。過濾固體**49f**，及在真空下乾燥(1.1克，79%產率)，為灰色固體。

### 步驟5：

於**49f**(1.1克，3.8毫莫耳)在DCM(60毫升)中之溶液內，在-78°C下逐滴添加1.0M BBr<sub>3</sub>溶液(23毫升，23毫莫耳)。1小時後，移除冷卻浴，並將混合物在室溫下攪拌16小時(藉

HPLC，~30%環化產物 **49h** 係形成)。將混合物傾倒於冰/水(100 毫升)中，且過濾所形成之白色沉澱物及在真空下乾燥，獲得 **49g** (773 毫克，71% 產率)。

#### 步驟 6：

於化合物 **49g** (773 毫克，2.27 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之溶液內，添加  $\text{PPh}_3$  (928 毫克，3.5 毫莫耳)，接著為 DIAD (0.69 毫升，3.5 毫莫耳) (逐滴)，並將溶液在室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物在真空下濃縮，且於室溫下，將粗產物直接分次添加至  $\text{POCl}_3$  (2 毫升) 中。將反應混合物在  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 45 分鐘，然後冷卻至室溫。使混合物在真空下濃縮 (以移除  $\text{POCl}_3$ )，並以 DCM 稀釋粗產物。將有機相以 1.0N NaOH、水及鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及在真空下濃縮。使粗產物以兩批次藉 Combi-flash 純化 (330 管柱 己烷 /EtOAc 9/1 至 1/1)，獲得 **49h**，為淡黃色固體 (445 毫克，91% 產率)。

#### 步驟 7：

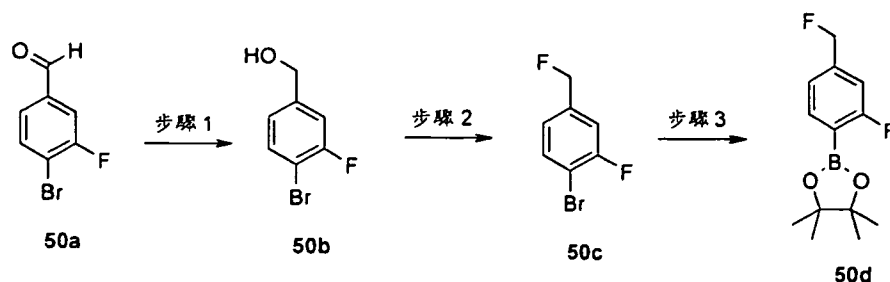
於氯喹啉 **49h** (30 毫克，0.1 毫莫耳) 在 TFA (1 毫升) 中之溶液內，添加鋅 (34 毫克，0.5 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。過濾此混合物，於真空下濃縮，接著以 1.0N NaOH (5 毫升) 稀釋，並以 DCM 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及在真空下濃縮。使粗產物藉 Combi flash 純化 (己烷 /EtOAc 6/4 至 4/6)，獲得 **49i**，為淡黃色固體 (26 毫克，定量產率)。

#### 步驟 8：

反應係按照類似實例 39 步驟 9 中之程序，使用  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  作

為觸媒，且以 **49i** 開始而進行，獲得 **39k**，為白色固體。

實例 50：二羥基硼烷酯片段 **50d** (用於 **1018**、**1020** 之製備) 之合成



### 步驟 1：

於 0°C 下，將固體 NaBH<sub>4</sub> (603 毫克，15.9 毫莫耳) 添加至已溶於 MeOH (62 毫升) 中之酮 **50a** (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<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得醇 **50b** (4.1 克，97% 產率)。將此物質以本身使用於下一步驟。

### 步驟 2：

於 **50b** (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<sub>3</sub> 水溶液使反應淬滅，且以 DCM 萃取。使有機層以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使產物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化，而得 **50c** (2.1 克，52% 產率)，為無色油。

### 步驟 3：

步驟 3 係完全按實例 48 步驟 1 進行，以提供二羥基硼烷酯



於 4-溴基 -1-甲氧基 -2-硝基 -苯 **52a** (6 克, 25.9 毫莫耳) 在無水 THF (250 毫升) 中之溶液內, 在  $-40^{\circ}\text{C}$  下逐滴添加乙烯基溴化鎂溶液 (1M, 在 THF 中, 90.5 毫升, 90.5 毫莫耳)。將反應混合物在  $-40^{\circ}\text{C}$  下攪拌 4 小時, 然後倒入飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液中。以  $\text{Et}_2\text{O}$  萃取 (2x) 反應混合物; 將合併之有機層以鹽水洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗製物質藉急驟式層析純化, 溶離  $\text{EtOAc}$ /己烷 (10% 至 40%), 獲得 **52b** (620 毫克, 11% 產率)。

### 步驟 2:

於  $23^{\circ}\text{C}$  下, 將吡啶 **52b** (619 毫克, 2.7 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之溶液, 以  $\text{NaH}$  (60% 在油中之分散液, 125 毫克, 5.2 毫莫耳) 處理, 並於  $23^{\circ}\text{C}$  下攪拌 5 分鐘。添加溴醋酸乙酯 (637 微升, 5.75 毫莫耳), 且將溶液在  $23^{\circ}\text{C}$  下攪拌 24 小時; UPLC/MS 分析顯示 62% 轉化率。於此混合物中, 添加另外量之  $\text{NaH}$  (60% 在油中之分散液, 77 毫克, 1.9 毫莫耳) 與溴醋酸乙酯 (244 微升, 2.2 毫莫耳)。10 分鐘後, UPLC 分析顯示  $>90\%$  轉化率。將反應物以  $\text{EtOAc}$  稀釋, 以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液與鹽水 (4x) 洗滌, 以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 及藉急驟式層析純化 (5-20%;  $\text{EtOAc}$ /己烷), 獲得 **52c** (541 毫克, 63% 產率), 為黃色油。

### 步驟 3:

於 **52c** (385 毫克, 1.2 毫莫耳) 在 THF (12.3 毫升) 中之溶液內, 添加  $\text{LiBH}_4$  溶液 (2M, 在 THF 中, 1.54 毫升, 3.1 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 16 小時, 接著冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ , 並以  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和) 中和。以醋酸乙酯萃取 (2x) 所形成之溶液, 且將合併

之有機層以水、鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，提供化合物 **52d** (317 毫克，95% 產率)。

#### 步驟 4：

於 **52d** (284 毫克，1.05 毫莫耳) 在 DCM (9.7 毫升) 中之溶液內，在室溫下添加  $\text{AlCl}_3$  (561 毫克，4.2 毫莫耳)。將此混合物在室溫下攪拌 16 小時，然後冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，並添加甲醇。使所形成之溶液在真空中濃縮。將殘留物以含有 5% MeOH 與鹽水 / 水 50:50 之混合物之 DCM 稀釋。以 DCM 萃取所形成之溶液，直到不再有產物殘留在水層中為止。使有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。藉急驟式層析純化 (2-10%，甲醇 / DCM)，獲得化合物 **52e** (200 毫克，74% 產率)。

#### 步驟 5：

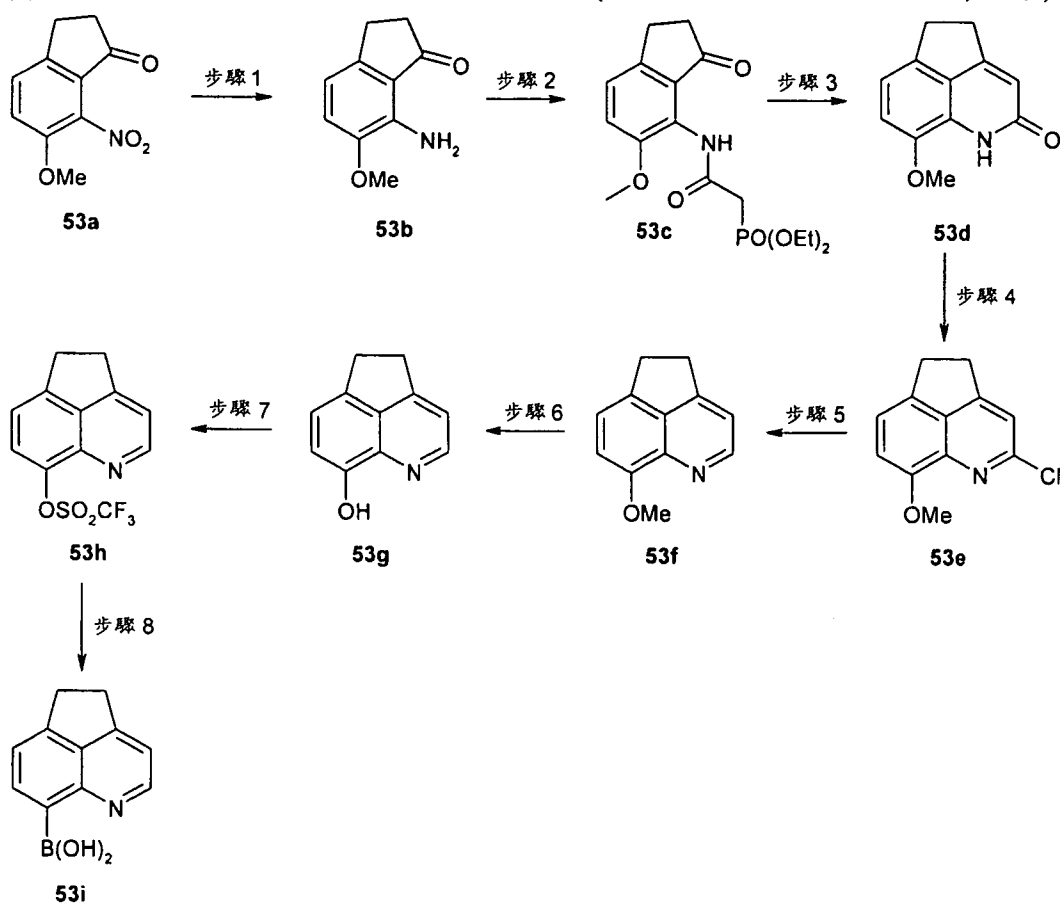
於 **52e** (170 毫克，0.66 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液內，在  $0^\circ\text{C}$  下添加三乙胺 (204 微升，1.46 毫莫耳)。添加氯化甲烷磺醯 (62 微升，0.8 毫莫耳)，並將混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 10 分鐘。反應並未完成，添加另外之氯化甲烷磺醯 (30 微升，0.4 毫莫耳)，且將混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 10 分鐘。倒入冰水中，以  $\text{CH}_3\text{Cl}$  萃取 (3x)。將合併之有機層以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗製中間物 (261 毫克，0.78 毫莫耳) 在 DMF (5.3 毫升) 中稀釋，並於  $0^\circ\text{C}$  下添加 NaH (60% 在油中之分散液，52.9 毫克，1.3 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。添加  $\text{Et}_2\text{O}$  與鹽水，分離液層，且將有機層以鹽水洗滌 (2x)，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。接著，使產物藉急驟式層

析純化，溶離 EtOAc/ 己烷 (10-25%)，獲得 **52f** (170 毫克，91% 產率)。

### 步驟 6：

步驟 6 係完全按實例 48 步驟 1 進行，以提供二羥基硼烷酯 **52g**。

實例 53：二羥基硼烷酯片段 **53i** (用於 **1141**、**1148** 之製備) 之合成



### 步驟 1：

於 **53a** (10.0 克，48.3 毫莫耳) 在醋酸 (150 毫升) 中之溶液內，在室溫下添加鐵 (10.8 克，193 毫莫耳)，並將反應混合物在 70°C 下攪拌 2 小時。過濾已冷卻之反應混合物，且使濾液在真空下濃縮。將殘留物以 EtOAc (300 毫升) 稀釋，以水 (100 毫升)、鹽水 (100 毫升) 洗滌，以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及在

真空下濃縮，獲得 **53b**，為黃色固體 (8.8 克，100% 產率)。將此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

#### 步驟 2：

於苯胺 **53b** (8.8 克，49.7 毫莫耳) 與二乙基膦酸基醋酸 (8.8 毫升，54.6 毫莫耳) 在 DCM (300 毫升) 中之溶液內，添加 HATU (22.7 克，59.6 毫莫耳)，接著為 DIPEA (21.6 毫升，124 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。於此段時間後，轉變並未完成，因此，添加更多二乙基膦酸基醋酸 (4.0 毫升，24.9 毫莫耳)、HATU (9.4 克，24.9 毫莫耳) 及 DIPEA (4.3 毫升，24.9 毫莫耳)。將混合物再攪拌 2 小時。以 DCM (300 毫升) 稀釋混合物，以 0.2N HCl 水溶液 (3 x 100 毫升)、0.2N NaOH 水溶液 (3 x 100 毫升)、水 (100 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 洗滌。使有機相以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物在真空下乾燥過夜，而得所要之產物 **53c**，為淡橘色固體 (16.0 克，60% 產率)。將此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

#### 步驟 3：

於 **53c** (16.0 克，26.9 毫莫耳) 在 THF (180 毫升) 中之溶液內，在 50°C 下小心添加 NaH (60%，於油中，1.2 克，29.6 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 2 小時。以 MeOH (20 毫升) 使已冷卻之反應混合物淬滅，且添加矽膠 (50 克)。使混合物在真空下濃縮，及藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化 (DCM/MeOH)，而得所要之中間物 **53d** (1.8 克，27% 產率)。

#### 步驟 4：

將 **53d** (1.8 克，7.1 毫莫耳) 在  $\text{POCl}_3$  (30 毫升，322 毫莫耳) 中

之溶液，於110°C下攪拌45分鐘。使已冷卻之反應混合物在真空下濃縮。將殘留物以DCM(100毫升)稀釋，以1.0N NaOH水溶液(50毫升)、水(50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使粗產物藉CombiFlash<sup>®</sup>相關物件純化(DCM/MeOH)，而得所要之氣嗒啉**53e**(1.3克，81%產率)。

#### 步驟5：

**53e**(1.3克，5.8毫莫耳)在EtOH(100毫升)中之溶液係藉由使氫起泡45分鐘而脫氣。將鈰(10重量%，於活性碳上，1.0克)添加至溶液中，並將反應混合物於大氣壓力之氫下攪拌6小時。過濾反應混合物，且使濾液於真空下濃縮，獲得**53f**(1.1克，100%產率)。將此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

#### 步驟6：

於**53f**(1.1克，5.8毫莫耳)在DCM(40毫升)中之溶液內，在0°C下添加BBr<sub>3</sub>溶液(1M，在庚烷中，12.7毫升，12.7毫莫耳)。將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘，接著，使其慢慢溫熱至室溫，並於此溫度下攪拌24小時。以MeOH(10毫升)使反應混合物淬滅，且以1.0N NaOH水溶液中和。過濾所形成之黃色沉澱物，及在真空下乾燥，而得所要之產物**53g**(984毫克，100%產率)。將此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

#### 步驟7：

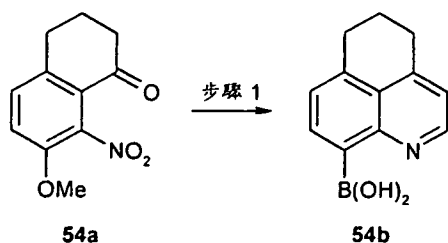
於**53g**(984毫克，5.7毫莫耳)與Et<sub>3</sub>N(4.0毫升，28.7毫莫耳)

在 DCM (40 毫升) 中，冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$  之溶液內，添加  $\text{Tf}_2\text{O}$  (2.1 毫升，12.6 毫莫耳)。將所形成之暗色溶液於  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌 15 分鐘，接著，使其慢慢溫熱至室溫，然後在此溫度下攪拌 3 小時。將反應混合物以 DCM (50 毫升) 稀釋，以 0.2N HCl 水溶液 (25 毫升)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (25 毫升)、水 (25 毫升)、鹽水 (25 毫升) 洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化 (DCM/MeOH)，獲得三氟甲烷磺酸酯 **53h** (755 毫克，43% 產率)。

#### 步驟 8：

三氟甲烷磺酸酯 **53h** (555 毫克，1.8 毫莫耳)、醋酸鉀 (608 毫克，6.4 毫莫耳) 及雙(品吶可基)二硼烷 (697 毫克，2.7 毫莫耳) 之經充分攪拌 DMF (7 毫升) 溶液係藉由使氫起泡經過溶液，歷經 20 分鐘而脫氣。添加  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$  (224 毫克，0.27 毫莫耳)，並持續脫氣 15 分鐘。將系統於氫氣下密封(鐵弗龍螺帽容器)，且加熱至  $95^{\circ}\text{C}$ ，歷經 7 小時。將混合物傾倒於 1N HCl 水溶液 (30 毫升) 中，及以 EtOAc (15 毫升) 稀釋。分離液層，並以 1.0N NaOH 水溶液使水層中和至 pH 7。將此中性水層以 EtOAc (3 x 25 毫升) 萃取。以鹽水 (25 毫升) 洗滌合併之有機萃液，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。以本身使用二羥基硼烷 **53i** (290 毫克，80% 產率)，以供下列步驟。

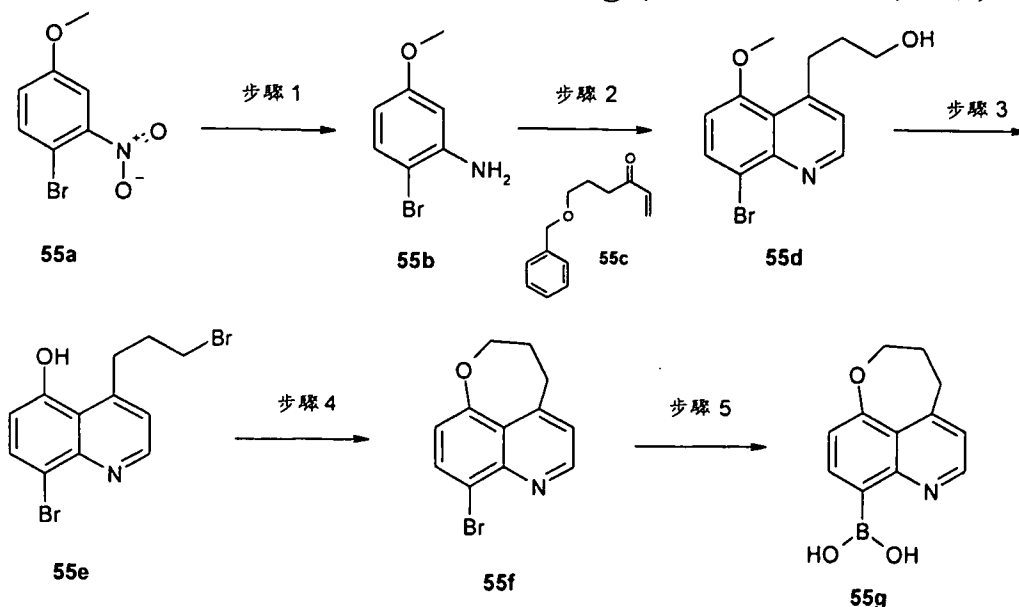
實例 54：二羥基硼烷酯片段 **54b** (用於 **1145** 之製備) 之合成



### 步驟 1：

化合物 **54b** 係按照相同於實例 53 步驟 1 至 8 之合成順序，製自 **54a**。

實例 55：二羥基硼烷酯片段 **55g** (用於 1147 之製備) 之合成



### 步驟 1：

於裝有機械攪拌器之 1 升燒瓶中，添加醋酸 (300 毫升) 中之 **55a** (30 克，129 毫莫耳)。於此混合物中，慢慢以數液份添加鐵粉 (14.4 克，258 毫莫耳)。將混合物在 50°C 下加熱 2 小時，然後慢慢添加另外 7.2 克 (129 毫莫耳) 鐵粉。於 50°C 下 1.5 小時後，轉化成苯胺係完成。使溶液冷卻至室溫，並以 500 毫升 EtOAc 稀釋，接著經過矽藻土過濾。濃縮濾液，且使粗產物於 EtOAc (1 升) 與 200 毫升水之間作分液處理。使混合物激烈振盪，並將有機相以 200 毫升鹽水洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水

乾燥，過濾，及濃縮，而得苯胺 **55b** (23.7 克，91%)，為褐色油，將其直接使用於下一步驟。

#### 步驟 2：

將苯胺 **55b** (600 毫克，3 毫莫耳) 以 6N HCl (8 毫升) 處理，並音振，直到出現白色懸浮液 (HCl 鹽) 為止。將此混合物加熱至 100°C，然後以乙烯基酮 **55c** (1.2 克，5.9 毫莫耳) 處理，其係類似所報告之方法 (參考：Bull. Korean Chem. Soc. 24 (2003) 1, 13-14)，但經由 Weinreb 醯胺製成。將反應混合物於回流下加熱 6 小時，接著於室溫下攪拌 16 小時。將混合物以 EtOAc 稀釋，且以 10N NaOH 鹼化。分離有機相，並以 EtOAc 再萃取水相。將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。使此物質藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化 (EtOAc/ 己烷)，而得所要之醇 **55d** (330 毫克，37.5%)，為淡褐色固體。

#### 步驟 3：

於室溫下，將 BBr<sub>3</sub> (3.34 毫升，3.34 毫莫耳，在 DCM 中之 1M 溶液) 添加至醇 **55d** (330 毫克，1.12 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時，接著以 MeOH 使反應淬滅，及濃縮至乾涸。使殘留物溶於 DCM 中，並以水與鹽水洗滌，然後脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，而得溴酚 **55e** (384 毫克，100%)。將此物質使用於下一步驟。

#### 步驟 4：

於室溫下，將溴酚 **55e** (345 毫克，1.14 毫莫耳) 與 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (315 毫克，2.28 毫莫耳) 在 MeCN (20 毫升) 中之混合物處理 2 小時。接著，使混合物濃縮至乾涸，並使殘留物溶於 EtOAc

中，然後以水與鹽水洗滌。使有機相脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮，接著，使殘留物藉 CombiFlash<sup>®</sup> 相關物件純化(EtOAc/己烷)，而得環狀醚 **55f** (301 毫克，60%)，為琥珀色固體。

#### 步驟 5：

於螺帽耐壓管中，添加無水 DMF (4 毫升) 中之環狀醚 **55f** (180 毫克，0.68 毫莫耳)、雙品吶可基硼烷 (260 毫克，1.0 毫莫耳)、醋酸鉀 (226 毫克，2.4 毫莫耳) 及  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  複合物 (83 毫克，0.10 毫莫耳)。使所形成之混合物以氫脫氣 (5 分鐘)。將管件密封，並於  $95^\circ\text{C}$  下攪拌 2.5 小時。將混合物以 1N HCl (10 毫升) 處理，然後以 EtOAc 稀釋。於液層分離後，以 1N NaOH (使用 pH 計) 使水相中和至 pH 7.0，且以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮，而得二羥基硼烷 **55g** (124 毫克，79%)。將此物質以本身使用於最後交叉偶合反應。

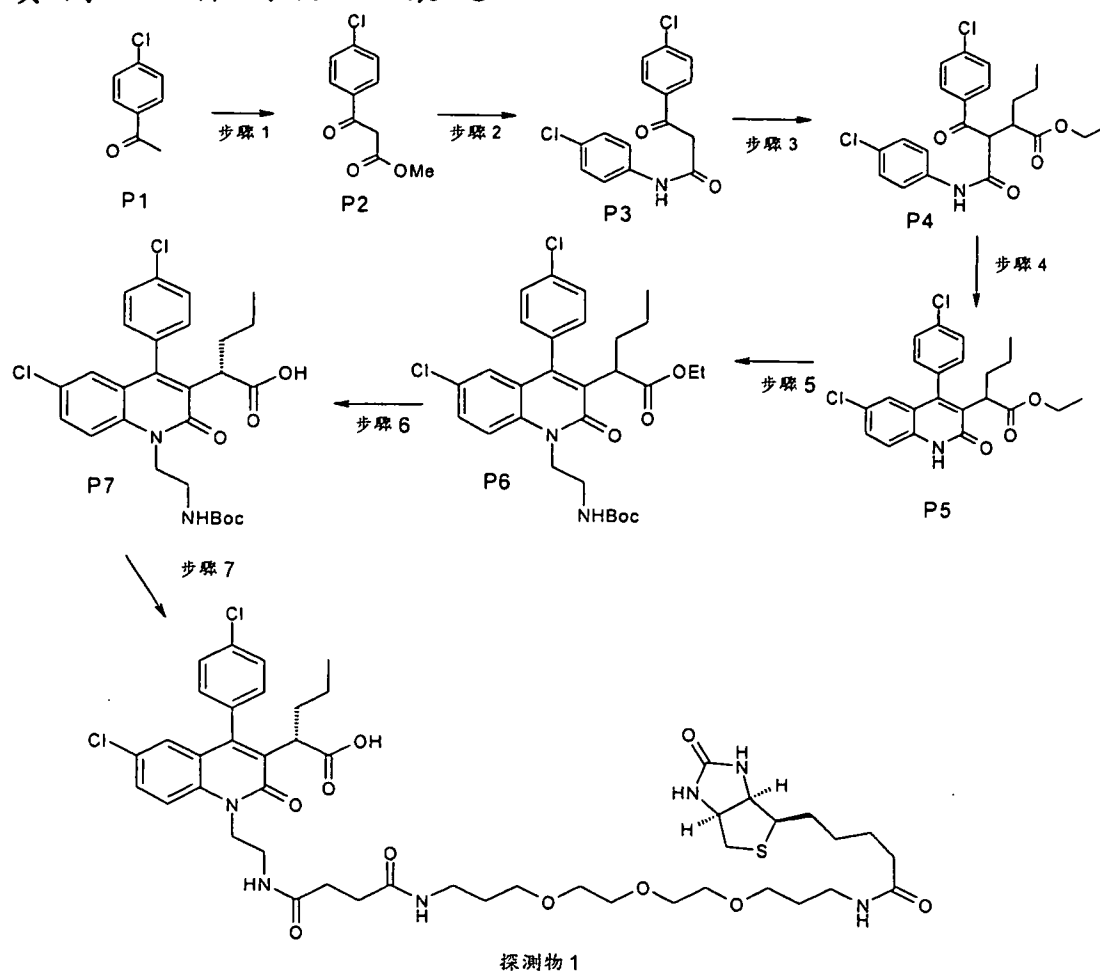
#### 生物數據

本發明化合物具有有價值之藥理學性質。得自此種類之化合物當藉由整合酶置換檢測証實時，係強烈地與整合酶標的締合，係對於抑制 HIV 整合酶特別有效，且另外顯示越過至少四種或全部六種主要 HIV-1 病毒 HIV 變型，在殘基 124、125 下之令人意外功效。

**整合酶置換檢測** 置換檢測係用以評估本發明化合物可逆地與 HIV 整合酶結合之相對親和力。此置換檢測係度量與 His-標記之 HIV 整合酶複合之探測物 I (包含藉由可撓性

連結基連接至生物素分子之 HIV 整合酶抑制劑) 被本發明化合物置換之程度。整合酶-探測物 I 複合物係於抑制劑化合物存在或不存在下形成，且交互作用係藉由均勻時間解析螢光 (hTRF) 檢測系統監測。

實例 56：探測物 I 之製造：



### 步驟 1：

將碳酸二甲酯 (22 毫升，269 毫莫耳) 與 NaH (60%，於油中，10.8 克，270 毫莫耳) 在甲苯 (80 毫升) 中合併，且加熱至 90°C，歷經 20 分鐘，接著逐滴添加 4-氯苯乙酮 P1 (14 毫升，109 毫莫耳)，歷經約 15 分鐘。將混合物在 90°C 下攪拌 30 分鐘，然後冷卻，並小心地以 5% HCl (水溶液) (100 毫升) 與 EtOAc (100 毫升) 處理。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，

及濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化(15% EtOAc/己烷)，獲得化合物 **P2**。

#### 步驟 2：

將化合物 **P2** (7.1 克，33.4 毫莫耳) 與 4-氯苯胺 (5.9 克，46.3 毫莫耳) 在 DMF/二甲苯 (7 毫升/40 毫升) 中之混合物，於 140 °C 下加熱 10 小時。使已冷卻之混合物於 1M HCl (40 毫升) 與 EtOAc (150 毫升) 之間作分液處理。將有機層以 1M HCl、水及鹽水洗滌，以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化 (SiO<sub>2</sub>，15% 至 20% EtOAc/己烷)，獲得化合物 **P3**。

#### 步驟 3：

於化合物 **P3** (4.79 克；15.5 毫莫耳)、KOtBu (2.0 克；18.57 毫莫耳) 及 DMF (23 毫升) 之混合物中，添加 2-溴基戊酸乙酯 (3.2 毫升，18.25 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 16 小時，接著傾倒於冰上，至 1N HCl 溶液 (100 毫升) 中，並以 EtOAc (2 x 100 毫升) 萃取混合物。將合併之有機萃液以鹽水洗滌 (4x)，脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，在藉層析純化 (EtOAc/己烷) 後，獲得化合物 **P4**，為非對映異構物之混合物。

#### 步驟 4：

使化合物 **P4** (以個別數份之 1.26 克、0.77 克及 1.09 克；總計 7.15 毫莫耳) 與 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (以個別數份之 24 毫升、15 毫升及 19 毫升) 之混合物，於 150 °C 下反應 20 分鐘。使合併之反應混合物稍微冷卻，並逐滴添加至冰水中。將混合物以 EtOAc 萃取 (3x)，以鹽水洗滌 (1x)，脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及在真

空中濃縮。使殘留物(0.69克, 1.76毫莫耳)溶於EtOH(25毫升)中, 且於此溶液中, 添加 $\text{POCl}_3$ (2.4毫升; 27毫莫耳)。將反應物於回流下加熱1小時, 然後倒入冰水中, 並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取(3x)。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮, 並將殘留物藉層析純化, 而得化合物 **P5**。

#### 步驟 5:

將 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 溶液(1M, 在THF中, 2.47毫升, 2.47毫莫耳)添加至 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Br} \cdot \text{HBr}$ (506毫克, 2.47毫莫耳)與 $\text{Et}_3\text{N}$ (860微升, 6.175毫莫耳)在THF(10毫升)中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌18小時, 並於EtOAc(100毫升)與飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(25毫升)之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌, 以無水 $\text{MgSO}_4$ 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉層析純化(5%至20% EtOAc/己烷), 獲得 $\text{BocNHCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 。

於化合物 **P5**(200毫克, 0.495毫莫耳)在DMF(3毫升)中之經冷卻溶液( $0^\circ\text{C}$ )內, 添加 $\text{KOtBu}$ (67毫克, 0.598毫莫耳)。將混合物攪拌15分鐘, 接著添加 $\text{BocNHCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (160毫克, 0.717毫莫耳)在DMF(2毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。添加水(1毫升), 以EtOAc(100毫升)稀釋混合物, 並將有機相以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(25毫升)與鹽水洗滌, 以無水 $\text{MgSO}_4$ 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉層析純化(10%至30% EtOAc/己烷), 獲得化合物 **P6**。

#### 步驟 6:

於化合物 **P6**(96毫克, 0.175毫莫耳)在DMSO(2.5毫升)中之溶液內, 添加5N  $\text{NaOH}$ (175微升, 0.875毫莫耳)。將混合物

攪拌 30 分鐘，並藉半製備之 HPLC 純化，而得 Boc-去除保護羧酸。將化合物於 NaOH 存在下，以  $\text{Boc}_2\text{O}$  處理，以提供化合物 **P7**，為外消旋混合物。藉對掌性 HPLC 分離，使用 ChiralCel OD-R 管柱 (20 x 250 毫米，得自對掌性技術公司)，且恒定組成溶劑系統為 20%  $\text{H}_2\text{O}$  (含有 0.06% TFA) 與由  $\text{H}_2\text{O}$  (含有 0.06% TFA) 中之 75% MeCN 所組成之 80% 溶劑混合物，係提供 (S)-對掌異構物 **P7**。

#### 步驟 7：

於化合物 **P7** (9.2 毫克，0.017 毫莫耳) 與  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 毫升) 之混合物中，添加 TFA (750 微升)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，及濃縮。使殘留物溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 毫升) 中，並於此混合物中，添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (7 微升，0.051 毫莫耳)，接著為 EZ-Link™ TFP-PEO-生物素 (Pierce；17.2 毫克，0.025 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時，蒸發溶劑，及使殘留物藉半-預備 HPLC 純化，而得生物素化探測物，探針 I。

探測物 I 係經測定具有解離常數 (Kd) 為 1  $\mu\text{M}$ ，當藉由等溫滴定卡計法 (ITC)，根據已知方法度量時，例如，如 Shaw-Reid 等人 *J Biol Chem.* 278(5)：2777-80 (2003) 中所述。

**His-標記之 HIV 整合酶：** His-標記之整合酶係以類似如 Barsov 等人，*J. Virol.*，第 70 卷，第 7 期，4484-4494，(1996) 中所概述之方式進行無性繁殖及表現。簡言之，整合酶基因係自含有 HXB2 前病毒之質粒而經 PCR 放大，使用個別跨越整合酶之最初與最後密碼子之正向與逆向先導物。引物含有 5'NdeI (正向引物) 與 3'XhoI 位置 (逆向引物)，其係允許

NdeI/XhoI 片段之無性繁殖至 Pet28a 細菌表現載體 (Novagen) 中。DH5 $\alpha$  大腸桿菌細胞係用以產生及繁殖 DNA 載體，然而 BL21 pLysS 大腸桿菌細胞係用於表現 His-標記之蛋白質。

His-標記之 HIV-1 整合酶係於 30 升發酵器中，在 37°C 下，被表現於 BL21 pLysS 細胞 (Stratagene) 中，至 O.D. 為 1.4，且在 37°C 下以 0.5 mM IPTG 誘發 3 小時。使細菌顆粒再懸浮於剛製成之萃取緩衝劑 (20 mM NaPi pH 5.8, 1 M NaCl, 1 M 尿素, 1 mM TCEP, 20 mM 咪唑, 1 mM PMSF 及 1.5 毫升 Sigma 蛋白酶抑制劑混合藥液，供 35 毫克顆粒用) 中，並音振。使細胞溶胞產物在 100,000 G 下接受離心分離，歷經 30 分鐘，並將上層清液裝填至 HiTrap Ni<sup>2+</sup> 管柱上。將管柱以含有 100 mM 咪唑之萃取緩衝劑洗滌，及在 15 分鐘線性梯度至 1M 咪唑中溶離。匯集 His-整合酶溶離份，並在剛製成之 S 管柱緩衝劑 (20 mM Na Pi pH 5.8, 1 mM TCEP, 1 mM EDTA, 1 M 尿素, 10% 甘油) 中以 1 比 8 稀釋，及裝填至 HiTrap S 管柱上。將管柱以 S 管柱緩衝劑洗滌，然後，在從 0 至 1 M NaCl 之 80 分鐘線性梯度液中溶離。蛋白質溶離份係在 SDS-PAGE 凝膠上進行，並匯集未具有污染物譜帶之最濃試樣，及以 60% 硫酸銨沉澱。接著，使沉澱物再懸浮於儲存緩衝劑 (20 mM Hepes pH 7.5, 500 mM NaCl, 10% 甘油, 0.5 mM TCEP) 中，然後，裝填至 SD200 凝膠過濾管柱上。匯集含有 His-標記之整合酶之溶離份，針對蛋白質濃度分配，並以數液份儲存於 -80°C 下。使 His-標記之整合酶試樣在冰上融解，並在檢測緩衝液中稀釋至所要之濃度，以供使用於整合酶置換檢測中。

### 均勻時間解析螢光 (HTRF) 檢測系統

本發明化合物對 HIV 整合酶標的之相對結合親和力係使用 HTRF 系統評估，以作為能量供體之鎔隱性物 (EuK) 與作為受體之經交聯別藻藍素 (XL665) 間之螢光共振能轉移 (FRET) 為基礎。結合至探測物 I 之 EuK 標識之鏈黴胺基酸 (CysBio) 與結合至 His-整合酶之 XL665 標識之抗-His 抗體 (CysBio) 係被使用於此系統中。在整合酶與探測物 I 間之交互作用係藉由整合酶-探測物複合物中之 EuK 與 XL665 間之能量轉移進行監測。得自整合酶之生物素化探測物被本發明化合物之置換，會造成失去來自 XL665 標識抗體之螢光。

檢測溶液係使用包含 50 mM HEPES (pH 7.5)；50 mM NaCl；150 mM KF；1 毫克/毫升 BSA, 1.0 mM TCEP, 0.05% Tween 20 之檢測緩衝液製成。檢測溶液 A 係以探測物 I (30 nM) 與 His-整合酶 (300 nM) 在具有 4.5% DMSO 之檢測緩衝液中製成。檢測溶液 B 係以在含有 4.5% DMSO 之檢測緩衝液中經稀釋至 120  $\mu$ M，然後在相同緩衝劑之 2-倍步驟中序列稀釋 11 次之本發明化合物製成。最後，檢測溶液 C 係以在濃度個別為 6 nM 與 150 nM 下預混合之鏈黴胺基酸-EuK 與抗-his XL665，於檢測緩衝液中製成。

反應混合物係藉由添加 5 微升各檢測溶液 (對於各反應混合物具有化合物在溶液 B 中之其中一個連續稀釋液之溶液 A 與 C) 至 384-井黑色圓底低體積 NBS 板 (Corning 目錄 #3676) 中製成，獲得最後濃度為 100 nM His-整合酶、10 nM 探測物、本發明化合物 (40  $\mu$ M 降至 37.5 nM)、50 nM 抗-his XL665、2 nM

Strep-EuK 及 3% DMSO，具有總體積為 15 微升。將反應混合物在室溫下培養一小時。螢光係於 Victor 1420 Multilable HTS 讀取器上，在 615 毫微米與 665 毫微米下讀取。

本發明化合物對於 HIV 整合酶標的係比探測物 I 具有較大親和力。但是，由於以 Strep-EuK 之四聚合作用所致之生物素化探測物之經增加抗體親抗原性，係允許評估具有與 HIV 整合酶顯著較強締合之本發明化合物。

#### 實例 57：C8166 HIV-1 蟲螢光素酶檢測 (EC<sub>50</sub>)

C8166 細胞係衍生自臍帶血淋巴細胞 (NIH AIDS 試劑 404) 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<sup>-5</sup> 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  $30 \times 10^6$  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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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：

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

在上述細胞檢測中經測試之本發明化合物係在抑制 HIV 整合酶上特別有效。已發現表 1 之化合物具有  $EC_{50}$  值為 300 nM 或較小。再者，本發明化合物橫越大部份 HIV-1 病毒 HIV 變種係顯示令人意外之功效。表 1 之化合物係在至少四種或在所有六種已知變種中，於得自受感染病患之 HIV-1 病毒之殘基 124 與 125 下顯示令人意外功效，意即 Thr124/Thr125、Ala124/Thr125、Ala124/Ala125、Thr124/Ala125、Asn124/Thr125 及 Asn124/Ala125。代表性化合物之結果係示於表 2 中。

表 2

| 化合物         | $EC_{50}$ (nM)<br>A124/T125 | $EC_{50}$ (nM)<br>T124/T125 | $EC_{50}$ (nM)<br>T124/A125 | $EC_{50}$ (nM)<br>A124/A125 |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>1008</b> | 11                          | 59                          | 49                          | 55                          |
| <b>1010</b> | 12                          | 41                          | 76                          | 49                          |
| <b>1014</b> | 19                          | 87                          | 76                          | 68                          |
| <b>1018</b> | 35                          | 55                          | 93                          | 110                         |

| 化合物  | EC <sub>50</sub> (nM)<br>A124/T125 | EC <sub>50</sub> (nM)<br>T124/T125 | EC <sub>50</sub> (nM)<br>T124/A125 | EC <sub>50</sub> (nM)<br>A124/A125 |
|------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 1023 | 12                                 | 29                                 | 31                                 | 37                                 |
| 1038 | 3                                  | 9                                  | 15                                 | 8                                  |
| 1052 | 28                                 | 120                                | 59                                 | 64                                 |
| 1059 | 3                                  | 14                                 | 11                                 | 9                                  |
| 1136 | 91                                 | 200                                | 140                                | 170                                |
| 2001 | 71                                 | 110                                | 120                                | 67                                 |
| 2002 | 9.9                                | 19                                 | 24                                 | 13                                 |

### 具有整合酶之124/125變種殘基之病毒之產生

具有 HIV-1 整合酶之 NL4.3 菌種 (順序識別碼: 1) 之 2.12 病毒係用於 Thr124/Thr125 變種整合酶殘基，並將 HXB2 整合酶引進 2.12 病毒中，提供 Ala124/Thr125 變種整合酶殘基。其餘變種病毒係藉由 NL4.3 整合酶之位置引導致突變產生，以在 2.12 病毒中引進 Ala124/Ala125、Thr124/Ala125、Asn124/Thr125 或 Asn124/Ala125 變種。病毒之分子生物學與產生係以類似 Doyon 等人, *J Virol.* 70(6): 3763-9 (1996) 之方式進行。簡言之，位置引導致突變係用以在 2.12 病毒之整合酶基因中引進無聲突變。在 NL4.3 整合酶中之突變係在 2.12 前病毒中引進獨特 Cla I 與 Xba I 限制位置 (使用引物 5'-TTT AGA TGG AAT CGA TAA GGC CCA AGA AG-3' 與 5'-CTT CTT GGG CCT TAT CGA TTC CAT CTA AA-3'，以引進 Cla I 位置，以及 5'-GGT TTA TTA CAG GGA CTC TAG AGA TCC AGT TTG GA-3' 與 5'-TCC AAA CTG GAT CTC TAG AGT CCC TGT AAT AAA CC-3'，以引進 Xba I 位置)。2.12 病毒係以 Cla I 與 Xba I 限制位置，在整合酶複製中產生，且以類似原始 2.12 病毒之方式對本發明化合物有回應。殘基

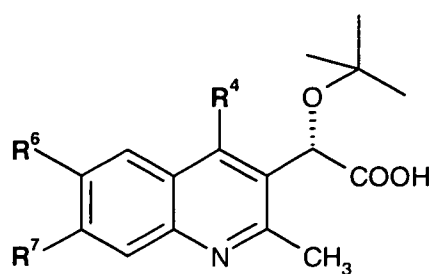
124 與 125 上之點突變係利用 QuikChange 位置引導致突變套件 (Stratagene)，被引進 Pet 28a 載體 (Novagen) 中之 NL4.3 整合酶內。在定序以確保獲得所要之 124 及 / 或 125 殘基突變之後，Cla I/Xba I 片段係以 Pfu Ultra (Stratagene) 經 PCR 放大，並無性繁殖至 2.12 病毒中之獨特 Cla I/Xba I 位置內。

#### 化合物之表

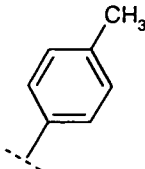
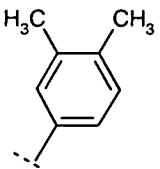
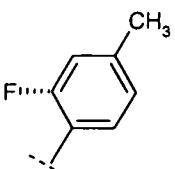
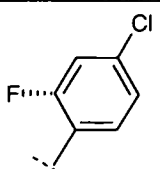
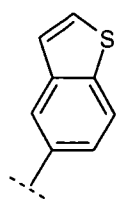
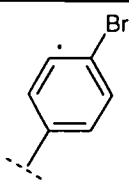
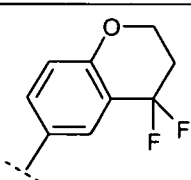
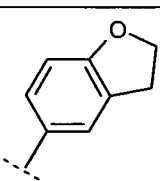
下列表係列出本發明之化合物。於實例 57 中，在上述細胞檢測中所測試之本發明化合物，係在抑制 HIV 整合酶上特別有效。已發現表 1 之化合物具有  $EC_{50}$  值為 300 nM 或較小，在至少四種或在所有六種已知變種中，於得自受感染病患之 HIV-1 病毒之殘基 124 與 125 下，意即 Thr124/Thr125、Ala124/Thr125、Ala124/Ala125、Thr124/Ala125、Asn124/Thr125 及 Asn124/Ala125。

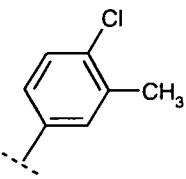
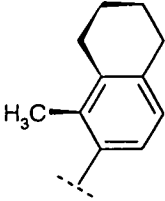
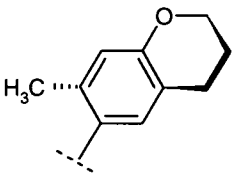
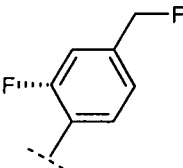
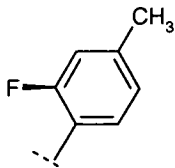
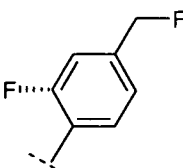
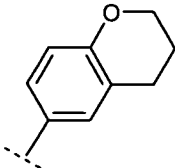
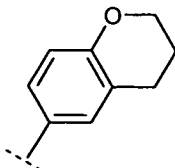
關於各化合物之滯留時間 ( $t_R$ ) 係使用實例中所述之標準分析 HPLC 條件度量。正如熟諳此藝者所習知，滯留時間值係對特定度量條件為敏感。因此，即使係使用相同條件之溶劑、流率、線性梯度等，當例如在不同 HPLC 儀器上度量時，滯留時間值可改變。即使當在相同儀器上度量時，此數值可改變，當例如使用不同個別 HPLC 管柱度量時，或當在相同儀器與相同個別管柱上度量時，數值可例如在不同時機下所取得之個別度量值之間改變。

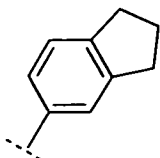
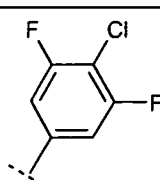
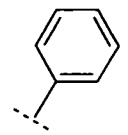
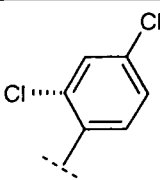
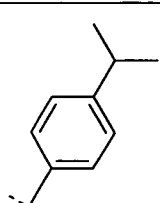
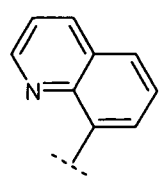
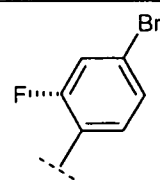
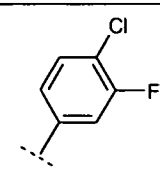
表 1

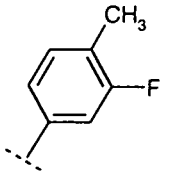
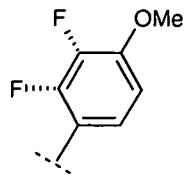
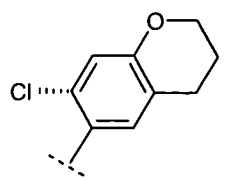
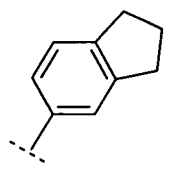
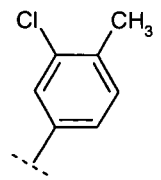
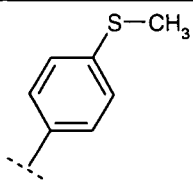
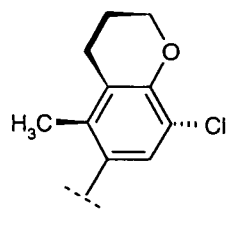
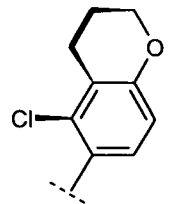


| 化合物  | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|----------------|-----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1001 |                | CH <sub>3</sub> | H               | 4.7                    | 398.1 /<br>400.1         |
| 1002 |                | H               | CH <sub>3</sub> | 4.6                    | 398.1 /<br>400.1         |
| 1003 |                | H               | F               | 4.5                    | 402.2 /<br>404.1         |
| 1004 |                | H               | H               | 3.9                    | 396.2                    |
| 1005 |                | H               | H               | 5.1                    | 404.2                    |
| 1006 |                | H               | H               | 4.3                    | 406.2                    |

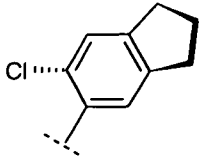
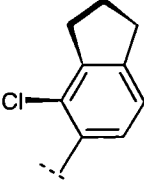
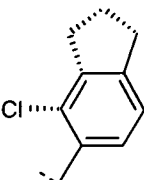
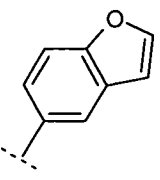
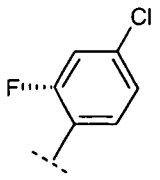
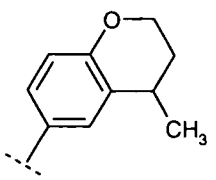
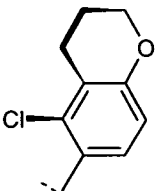
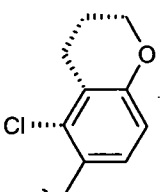
| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|----------------|------------------------|--------------------------|
| 1007 |    | H              | H              | 4.5                    | 364.2                    |
| 1008 |    | H              | H              | 4.8                    | 378.2                    |
| 1009 |    | H              | H              | 4.6                    | 382.1                    |
| 1010 |   | H              | H              | 4.8                    | 402.1 /<br>404.1         |
| 1011 |  | H              | H              | 4.7                    | 406.2                    |
| 1012 |  | H              | H              | 4.7                    | 428.0 /<br>430.0         |
| 1013 |  | H              | H              | 3.9                    | 442.1                    |
| 1014 |  | H              | H              | 3.7                    | 392.1                    |

| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1015 |    | H              | H               | 5.0                    | 398.1 /<br>400.1         |
| 1016 |    | H              | H               | 5.6                    | 418.2                    |
| 1017 |    | H              | H               | 5.0                    | 420.2                    |
| 1018 |   | H              | H               | 3.7                    | 400.1                    |
| 1019 |  | H              | H               | 3.7                    | 382.1                    |
| 1020 |  | H              | CH <sub>3</sub> | 4.0                    | 413.2                    |
| 1021 |  | H              | CH <sub>3</sub> | 4.3                    | 420.1                    |
| 1022 |  | F              | H               | 4.9                    | 424.2                    |

| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup>    |
|------|---|----------------|-----------------|------------------------|-----------------------------|
| 1023 |    | H              | H               | 4.4                    | 390.1                       |
| 1024 |    | H              | H               | 5.2                    | 420.1 /<br>422.1            |
| 1025 |    | H              | CH <sub>3</sub> | 4.4                    | 364.2                       |
| 1026 |   | H              | CH <sub>3</sub> | 5.3                    | 432.1 /<br>434.1 /<br>436.1 |
| 1027 |  | H              | CH <sub>3</sub> | 5.5                    | 406.2                       |
| 1028 |  | H              | CH <sub>3</sub> | 3.6                    | 415.2                       |
| 1029 |  | H              | CH <sub>3</sub> | 5.1                    | 460.1 /<br>462.1            |
| 1030 |  | H              | CH <sub>3</sub> | 4.4                    | 416.1 /<br>418.2            |

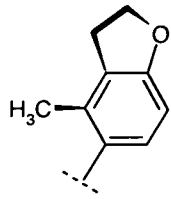
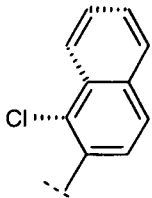
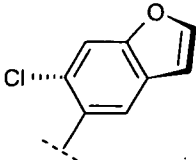
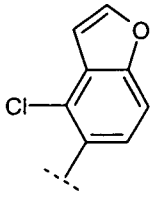
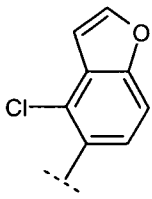
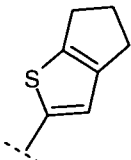
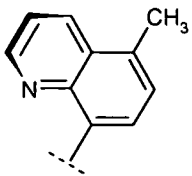
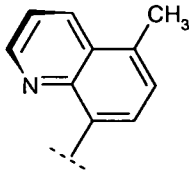
| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1031 |    | H              | CH <sub>3</sub> | 4.8                    | 396.2                    |
| 1032 |    | H              | CH <sub>3</sub> | 4.8                    | 430.2                    |
| 1033 |    | H              | CH <sub>3</sub> | 5.3                    | 454.1 /<br>456.1         |
| 1034 |   | H              | CH <sub>3</sub> | 4.6                    | 404.2                    |
| 1035 |  | H              | H               | 4.9                    | 398.1 /<br>400.1         |
| 1036 |  | H              | CH <sub>3</sub> | 4.8                    | 410.2                    |
| 1037 |  | H              | H               | 5.3                    | 454.2 /<br>456.2         |
| 1038 |  | H              | H               | 4.9                    | 440.2 /<br>442.2         |

| 化合物  | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|----------------|-----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1039 |                | H               | H               | 5.1                    | 440.2 /<br>442.2         |
| 1040 |                | H               | H               | 4.1                    | 424.1                    |
| 1041 |                | H               | CH <sub>3</sub> | 4.3                    | 438.2                    |
| 1042 |                | H               | CH <sub>3</sub> | 5.6                    | 468.1 /<br>470.1         |
| 1043 |                | CH <sub>3</sub> | H               | 5.2                    | 434.2                    |
| 1044 |                | H               | H               | 4.9                    | 420.2                    |
| 1045 |                | CH <sub>3</sub> | H               | 4.4                    | 416.1 /<br>418.1         |
| 1046 |                | H               | H               | 4.8                    | 398.1 /<br>400.1         |

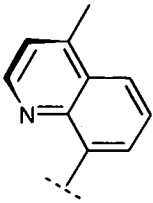
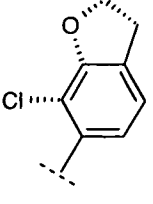
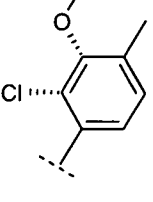
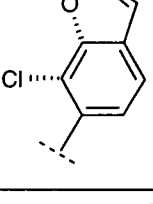
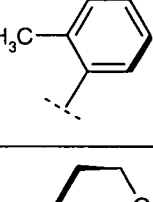
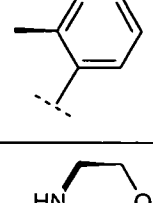
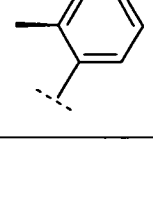
| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|-----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1047 |    | H               | H               | 4.7                    | 424.1                    |
| 1048 |    | H               | H               | 4.5                    | 424.1 /<br>426.1         |
| 1049 |    | H               | H               | 4.8                    | 424.1 /<br>426.1         |
| 1050 |   | H               | H               | 3.9                    | 390.1                    |
| 1051 |  | H               | CH <sub>3</sub> | 4.3                    | 416.1 /<br>418.1         |
| 1052 |  | H               | H               | 4.1                    | 420.2                    |
| 1053 |  | CH <sub>3</sub> | H               | 5.1                    | 454.1 /<br>456.1         |
| 1054 |  | CH <sub>3</sub> | H               | 5.4                    | 454.1 /<br>456.1         |

| 化合物  | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup>                  | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|----------------|---------------------------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1055 |                | H                               | CH <sub>3</sub> | 5.2                    | 454.1 /<br>456.1         |
| 1056 |                | H                               | CH <sub>3</sub> | 5.4                    | 454.1 /<br>456.1         |
| 1057 |                | CH <sub>3</sub>                 | H               | 5.1                    | 438.3                    |
| 1058 |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | 5.5                    | 412.2 /<br>414.2         |
| 1059 |                | H                               | H               | 4.9                    | 438.2                    |
| 1060 |                | H                               | H               | 3.7                    | 424.4                    |
| 1061 |                | H                               | H               | 3.9                    | 442.2                    |

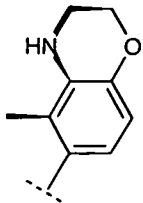
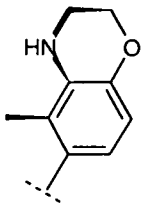
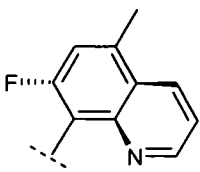
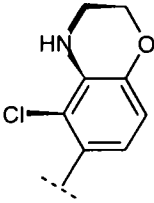
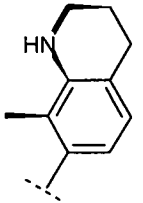
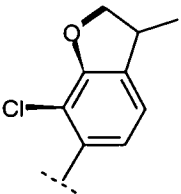
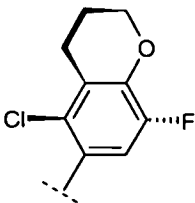
| 化合物  | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|----------------|----------------|----------------|------------------------|--------------------------|
| 1062 |                | H              | H              | 4.5                    | 426.2 /<br>428.2         |
| 1063 |                | H              | H              | 3.7                    | 406.2                    |
| 1064 |                | H              | H              | 4.8                    | 436.3                    |
| 1065 |                | H              | H              | 3.8                    | 440.2 /<br>442.1         |
| 1066 |                | H              | H              | 4.6                    | 406.2                    |
| 1067 |                | H              | H              | 4.1                    | 440.2                    |
| 1068 |                | H              | H              | 4.9                    | 420.2                    |

| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1069 |    | H              | H               | 4.6                    | 406.2                    |
| 1070 |    | H              | H               | 4.4                    | 434.1 /<br>436.1         |
| 1071 |    | H              | H               | 5.0                    | 424.1 /<br>426.1         |
| 1072 |   | H              | H               | 4.7                    | 424.1 /<br>426.1         |
| 1073 |  | H              | H               | 4.9                    | 424.1 /<br>426.1         |
| 1074 |  | H              | H               | 5.0                    | 396.2                    |
| 1075 |  | H              | H               | 3.6                    | 415.3                    |
| 1076 |  | H              | CH <sub>3</sub> | 3.9                    | 429.2                    |

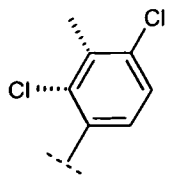
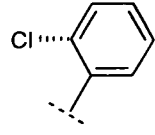
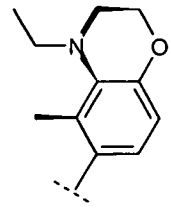
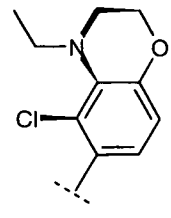
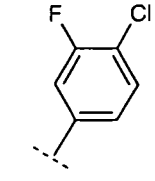
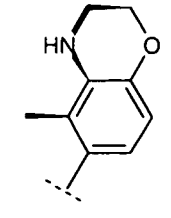
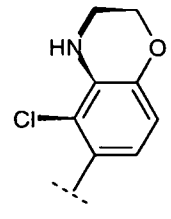
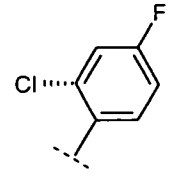
| 化合物  | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|----------------|----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1077 |                | H              | H               | 3.8                    | 421.2                    |
| 1078 |                | H              | CH <sub>3</sub> | 5.7                    | 448.1 /<br>450.1         |
| 1079 |                | H              | H               | 5.2                    | 442.2                    |
| 1080 |                | H              | H               | 5.4                    | 440.1                    |
| 1081 |                | H              | H               | 4.6                    | 398.2                    |
| 1082 |                | H              | CH <sub>3</sub> | 4.9                    | 403.2                    |
| 1083 |                | F              | H               | 5.6                    | 458.1 /<br>460.1         |
| 1084 |                | H              | CH <sub>3</sub> | 4.5                    | 449.2 /<br>451.2         |

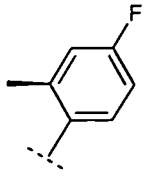
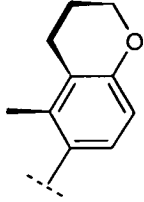
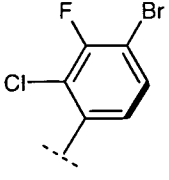
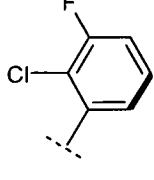
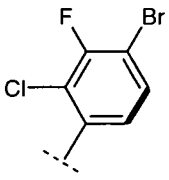
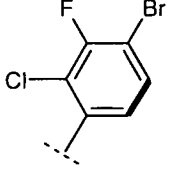
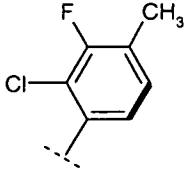
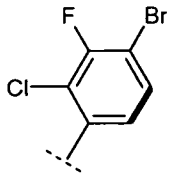
| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1085 |    | H              | CH <sub>3</sub> | 3.4                    | 429.3                    |
| 1086 |    | H              | H               | 5.0                    | 426.2 /<br>428.2         |
| 1087 |    | H              | H               | 4.8                    | 428.2 /<br>430.2         |
| 1088 |  | H              | H               | 4.8                    | 424.1 /<br>426.1         |
| 1089 |  | H              | H               | 4.9                    | 416.2 /<br>418.2         |
| 1090 |  | F              | H               | 5.5                    | 438.2                    |
| 1091 |  | Cl             | H               | 4.8                    | 455.2 /<br>457.2         |

| 化合物  | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|----------------|-----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1092 |                | Cl              | H               | 5.4                    | 454.2 / 456.2            |
| 1093 |                | H               | H               | 4.1                    | 434.2                    |
| 1094 |                | H               | H               | 5.5                    | 420.2                    |
| 1095 |                | H               | CH <sub>3</sub> | 4.6                    | 435.2                    |
| 1096 |                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 5.3                    | 448.3                    |
| 1097 |                | H               | H               | 4.3                    | 455.2 / 457.2            |
| 1098 |                | H               | H               | 5.5                    | 476.1 / 478.1            |

| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup> | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|-----------------|----------------|------------------------|--------------------------|
| 1099 |    | F               | H              | 4.4                    | 439.2                    |
| 1100 |    | CH <sub>3</sub> | H              | 4.5                    | 435.2                    |
| 1101 |    | H               | H              | 3.9                    | 432.2                    |
| 1102 |   | H               | H              | 4.4                    | 441.2 /<br>443.1         |
| 1103 |  | H               | H              | 4.1                    | 419.3                    |
| 1104 |  | H               | H              | 4.5                    | 440.2 /<br>442.1         |
| 1105 |  | H               | H              | 5.1                    | 458.2 /<br>460.2         |

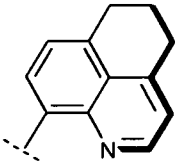
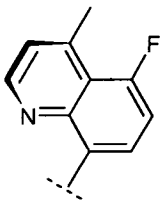
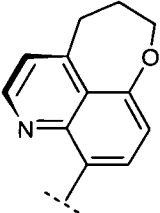
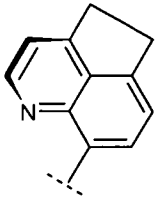
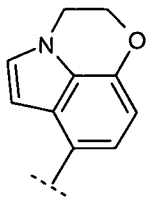
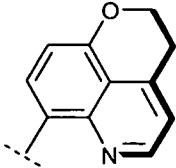
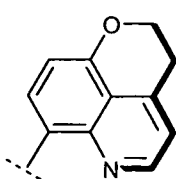
| 化合物  | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup>    |
|------|----------------|-----------------|-----------------|------------------------|-----------------------------|
| 1106 |                | Cl              | H               | 5.8                    | 492.1 /<br>494.1 /<br>496.1 |
| 1107 |                | Cl              | H               | 5.6                    | 474.2 /<br>476.2            |
| 1108 |                | F               | H               | 4.2                    | 459.2 /<br>461.1            |
| 1109 |                | Cl              | H               | 4.7                    | 475.1 /<br>477.1 /<br>479.1 |
| 1110 |                | CH <sub>3</sub> | H               | 4.6                    | 455.2 /<br>457.2            |
| 1111 |                | H               | CH <sub>3</sub> | 4.5                    | 455.2 /<br>457.2            |
| 1112 |                | H               | H               | 5.0                    | 436.1 /<br>438.1 /<br>440.1 |

| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup>    |
|------|---|----------------|-----------------|------------------------|-----------------------------|
| 1113 |    | H              | H               | 5.4                    | 432.1 /<br>434.1 /<br>438.1 |
| 1114 |    | H              | H               | 4.4                    | 384.1 /<br>386.1            |
| 1115 |    | H              | H               | 4.3                    | 449.3                       |
| 1116 |   | H              | H               | 4.4                    | 469.2 /<br>471.2            |
| 1117 |  | H              | H               | 4.5                    | 402.1 /<br>404.1            |
| 1118 |  | F              | CH <sub>3</sub> | 4.4                    | 453.2                       |
| 1119 |  | F              | CH <sub>3</sub> | 5.4                    | 473.2 /<br>475.2            |
| 1120 |  | H              | H               | 4.6                    | 402.1 /<br>404.1            |

| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup>    |
|------|---|----------------|-----------------|------------------------|-----------------------------|
| 1121 |    | H              | H               | 4.4                    | 382.2                       |
| 1122 |    | F              | CH <sub>3</sub> | 5.5                    | 452.3                       |
| 1123 |    | H              | CH <sub>3</sub> | 5.3                    | 494.0 /<br>496.0 /<br>498.0 |
| 1124 |   | H              | H               | 4.5                    | 402.2 /<br>404.2            |
| 1125 |  | H              | H               | 5.1                    | 480.1 /<br>482.1 /<br>484.1 |
| 1126 |  | Cl             | H               | 5.9                    | 514.0 /<br>516.0 /<br>518.0 |
| 1127 |  | H              | H               | 4.9                    | 416.2 /<br>418.2            |
| 1128 |  | F              | H               | 5.4                    | 498.0 /<br>500.0 /<br>502.0 |

| 化合物  | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>   | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup>    |
|------|----------------|----------------|------------------|------------------------|-----------------------------|
| 1129 |                | H              | H                | 5.3                    | 442.2 /<br>444.2            |
| 1130 |                | H              | H                | 4.9                    | 460.1 /<br>462.1            |
| 1131 |                | H              | -CH <sub>3</sub> | 3.6                    | 457.3                       |
| 1132 |                | H              | CH <sub>3</sub>  | 5.2                    | 450.1 /<br>452.1 /<br>454.1 |
| 1133 |                | F              | H                | 5.4                    | 454.1 /<br>456.1 /<br>458.1 |
| 1134 |                | F              | H                | 5.2                    | 434.2 /<br>436.2            |
| 1135 |                | Cl             | H                | 5.6                    | 450.1 /<br>452.1 /<br>454.1 |
| 1136 |                | H              | H                | 3.0                    | 407.1                       |

| 化合物  | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup>    |
|------|----------------|----------------|----------------|------------------------|-----------------------------|
| 1137 |                | H              | Me             | 3.7                    | 471.3                       |
| 1138 |                | H              | Me             | 5.0                    | 463.2 /<br>465.2            |
| 1139 |                | H              | Me             | 4.8                    | 468.2 /<br>469.2            |
| 1140 |                | H              | Me             | 4.4                    | 447.3                       |
| 1141 |                | H              | Me             | 3.1                    | 441.2                       |
| 1142 |                | H              | Cl             | 5.4                    | 475.1 /<br>477.1 /<br>479.1 |
| 1143 |                | H              | Cl             | 3.1                    | 477.2 /<br>479.2            |
| 1144 |                | H              | H              | 3.7                    | 443.2                       |

| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|----------------|------------------------|--------------------------|
| 1145 |    | H              | H              | 3.2                    | 441.3                    |
| 1146 |    | H              | H              | 4.1                    | 433.3                    |
| 1147 |    | H              | H              | 3.8                    | 457.2                    |
| 1148 |  | H              | H              | 2.8                    | 472.2                    |
| 1149 |  | H              | H              | 4.5                    | 430.0                    |
| 1150 |  | Me             | H              | 3.7                    | 457.2                    |
| 1151 |  | Cl             | H              | 3.0                    | 477.3 /<br>479.3         |

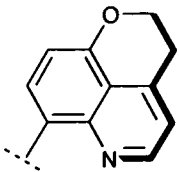
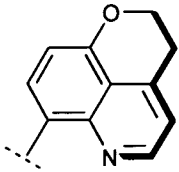
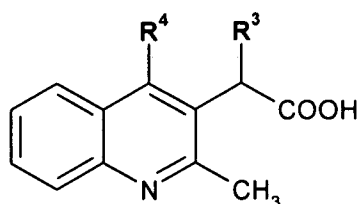
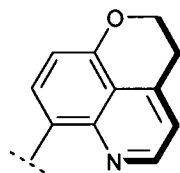
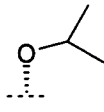
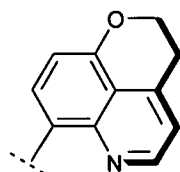
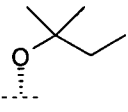
| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|----------------|----------------|------------------------|--------------------------|
| 1152 |  | F              | H              | 2.8                    | 461.3                    |
| 1153 |  | F              | Me             | 2.9                    | 475.1                    |

表 2



| 化合物  | R <sup>4</sup>  | R <sup>3</sup>  | t <sub>R</sub><br>(分鐘) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|---|---|------------------------|--------------------------|
| 2001 |  |  | 3.0                    | 429.2                    |
| 2002 |  |  | 2.9                    | 457.3                    |

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。

## 序列表

<110> 德商百登佳股格翰國際股份有限公司

<120> 人類免疫缺乏病毒複製之抑制劑

<130> 13/149PV

<140> 097144269

<141> 2008-11-14

<160> 1

<170> 供 Windows 4.0 版用之 FastSEQ

<210> 1

<211> 288

<212> PRT

<213> HIV-1 整合酶之 NL4.3 菌種

<400> 1

```

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

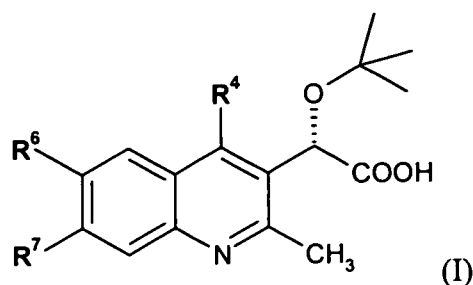
```

## 十、申請專利範圍

公告本

0年(2月)0日修正本

1. 一種式 (I) 化合物、或其異構物、外消旋物、對掌異構物或非對映異構物：



其中

$R^4$  為 **Het**，其中 **Het** 係視情況被 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、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-6})$  烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_{1-6})$  烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$  烷基及  $-N((C_{1-6})$  烷基) $_2$ ；其中  $(C_{1-6})$  烷基係視情況被羥基、氰基或酮基取代；

$R^6$  與  $R^7$  各獨立選自 H、鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基及  $(C_{1-6})$  鹵烷基；及

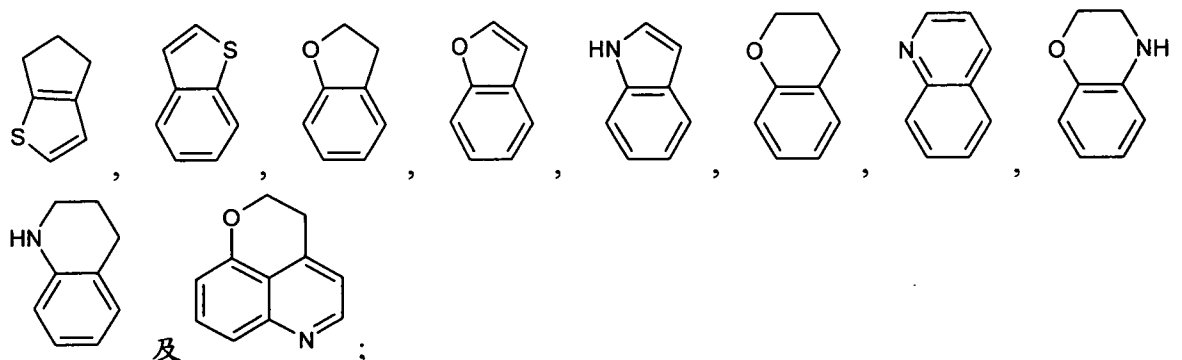
**Het** 為 4- 至 7- 員飽和、不飽和或芳族雜環，具有 1 至 4 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子，或 7- 至 14- 員飽和、不飽和或芳族雜多環，具有 1 至 5 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子；

或其鹽或酯。

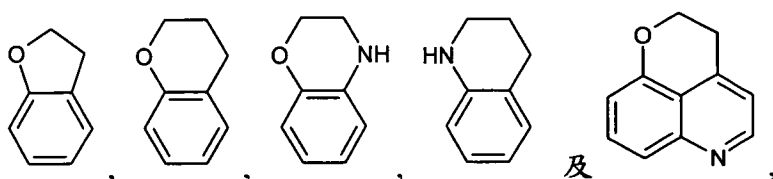
2. 如請求項 1 之化合物，其中  $R^4$  為 **Het**，視情況被 1 至 2 個各獨立選自鹵基、 $(C_{1-3})$  烷基及  $O-(C_{1-3})$  烷基之取代基取代。
3. 如請求項 2 之化合物，其中  $R^4$  為 **Het**，視情況被 1 至 2 個取

代基取代，取代基各獨立選自 Cl、F、CH<sub>3</sub> 及 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，其中 **Het** 為 7-至 14-員飽和、不飽和或芳族雜多環，具有 1 至 2 個各獨立選自 O、N 及 S 之雜原子。

4. 如請求項 1 之化合物，其中 R<sup>4</sup> 係選自：



5. 如請求項 4 之化合物，其中 R<sup>4</sup> 係選自：



6. 如請求項 1 之化合物，其中 R<sup>6</sup> 為 H、F、Cl 或 (C<sub>1-2</sub>)烷基。

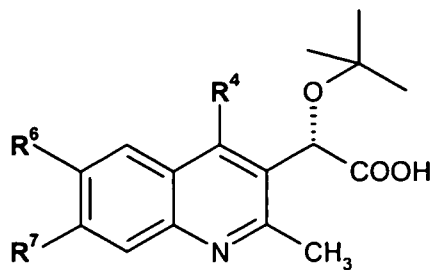
7. 如請求項 6 之化合物，其中 R<sup>6</sup> 為 H 或 CH<sub>3</sub>。

8. 如請求項 7 之化合物，其中 R<sup>6</sup> 為 H。

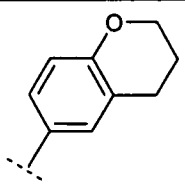
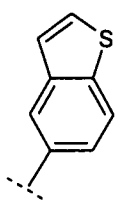
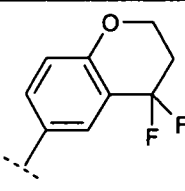
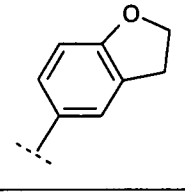
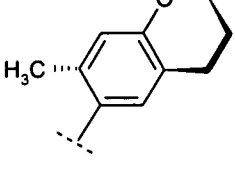
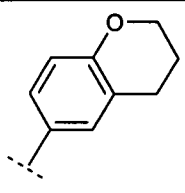
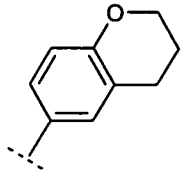
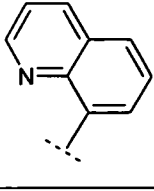
9. 如請求項 1 之化合物，其中 R<sup>7</sup> 為 H、F、Cl 或 CH<sub>3</sub>。

10. 如請求項 9 之化合物，其中 R<sup>7</sup> 為 H 或 CH<sub>3</sub>。

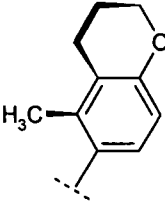
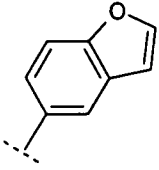
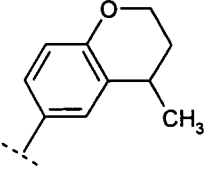
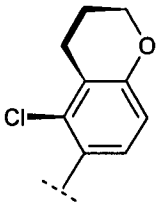
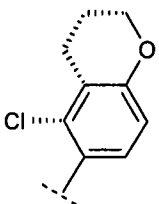
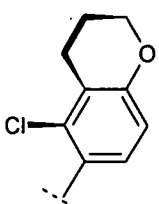
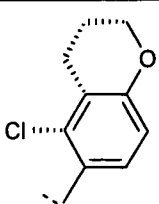
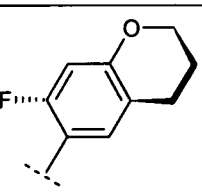
11. 如請求項10之化合物，其中 $R^7$ 為H。
12. 如請求項1之化合物，其具有下式：



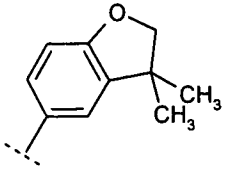
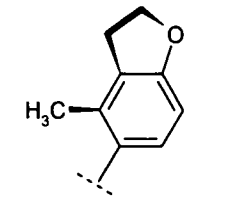
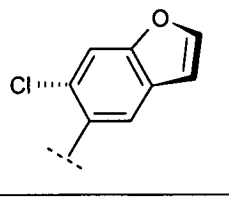
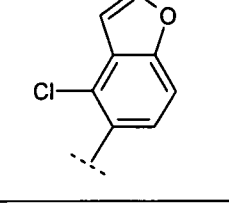
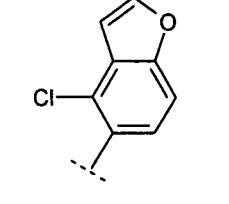
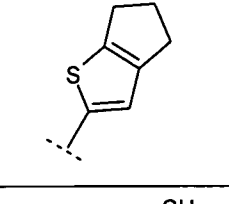
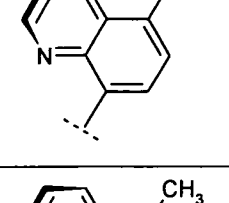
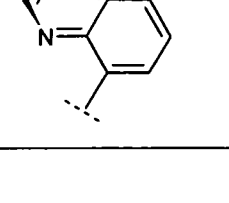
其中 $R^4$ 、 $R^6$ 及 $R^7$ 為：

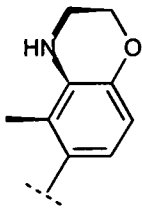
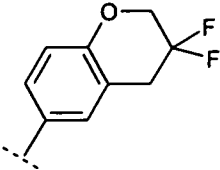
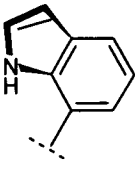
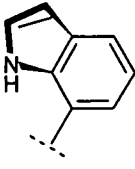
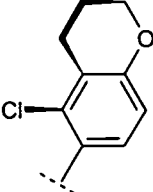
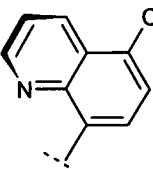
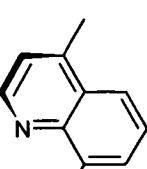
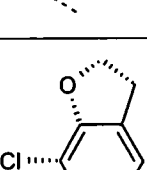
| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  |   |
|---|----------------|-----------------|---|
|    | H              | H               | ; |
|    | H              | H               | ; |
|    | H              | H               | ; |
|   | H              | H               | ; |
|  | H              | H               | ; |
|  | H              | CH <sub>3</sub> | ; |
|  | F              | H               | ; |
|  | H              | CH <sub>3</sub> | ; |

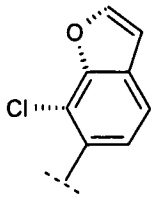
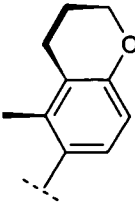
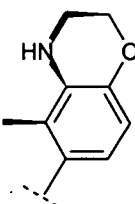
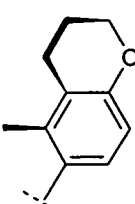
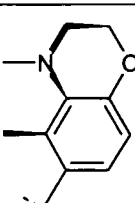
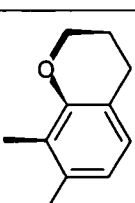
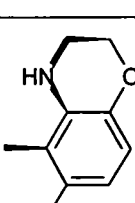
| R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>  |
|----------------|-----------------|-----------------|
|                | H               | CH <sub>3</sub> |
|                | H               | H               |
|                | H               | H               |
|                | H               | H               |
|                | H               | H               |
|                | H               | CH <sub>3</sub> |
|                | H               | CH <sub>3</sub> |
|                | CH <sub>3</sub> | H               |

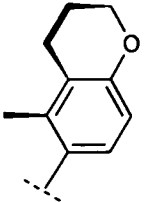
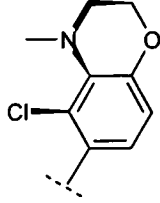
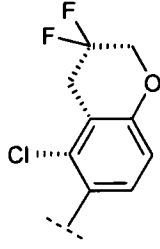
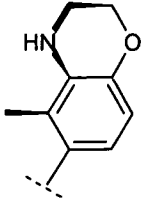
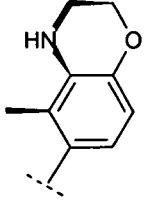
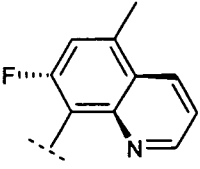
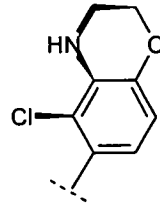
| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>  |
|---|-----------------|-----------------|
|    | H               | H               |
|    | H               | H               |
|    | H               | H               |
|   | CH <sub>3</sub> | H               |
|  | CH <sub>3</sub> | H               |
|  | H               | CH <sub>3</sub> |
|  | H               | CH <sub>3</sub> |
|  | CH <sub>3</sub> | H               |

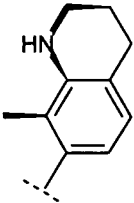
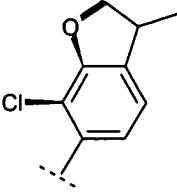
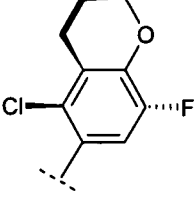
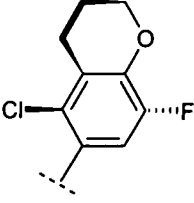
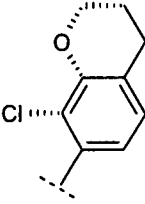
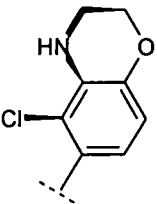
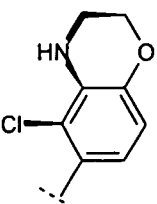
| R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> |
|----------------|----------------|----------------|
|                | H              | H              |
|                | H              | H              |
|                | H              | H              |
|                | H              | H              |
|                | H              | H              |
|                | H              | H              |
|                | H              | H              |
|                | H              | H              |

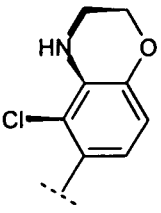
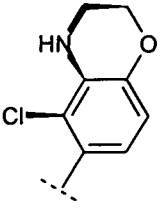
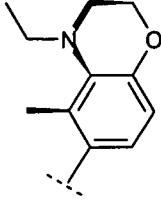
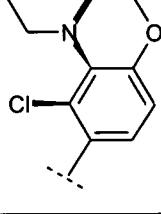
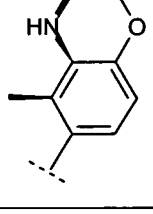
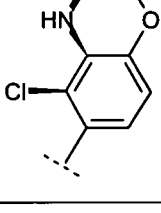
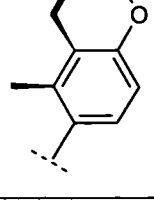
| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  |   |
|---|----------------|-----------------|---|
|    | H              | H               | ; |
|    | H              | H               | ; |
|    | H              | H               | ; |
|   | H              | H               | ; |
|  | H              | H               | ; |
|  | H              | H               | ; |
|  | H              | H               | ; |
|  | H              | CH <sub>3</sub> | ; |

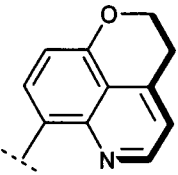
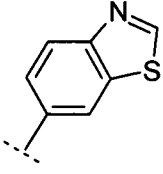
| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  |
|---|----------------|-----------------|
|    | H              | H               |
|    | H              | H               |
|    | H              | H               |
|   | H              | CH <sub>3</sub> |
|  | F              | H               |
|  | H              | CH <sub>3</sub> |
|  | H              | CH <sub>3</sub> |
|  | H              | H               |

| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  |   |
|---|----------------|-----------------|---|
|    | H              | H               | ; |
|    | F              | H               | ; |
|    | Cl             | H               | ; |
|   | Cl             | H               | ; |
|  | H              | H               | ; |
|  | H              | H               | ; |
|  | H              | CH <sub>3</sub> | ; |

| $R^4$   | $R^6$           | $R^7$             |
|---|-----------------|-------------------|
|    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> ; |
|    | H               | H ;               |
|    | H               | H ;               |
|   | F               | H ;               |
|  | CH <sub>3</sub> | H ;               |
|  | H               | H ;               |
|  | H               | H ;               |

| $R^4$   | $R^6$ | $R^7$ |   |
|---|-------|-------|---|
|    | H     | H     | ; |
|    | H     | H     | ; |
|    | H     | H     | ; |
|   | Cl    | H     | ; |
|  | Cl    | H     | ; |
|  | F     | H     | ; |
|  | Cl    | H     | ; |

| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>    |
|---|-----------------|-------------------|
|    | CH <sub>3</sub> | H ;               |
|    | H               | CH <sub>3</sub> ; |
|    | H               | H ;               |
|   | H               | H ;               |
|  | F               | CH <sub>3</sub> ; |
|  | F               | CH <sub>3</sub> ; |
|  | F               | CH <sub>3</sub> ; |

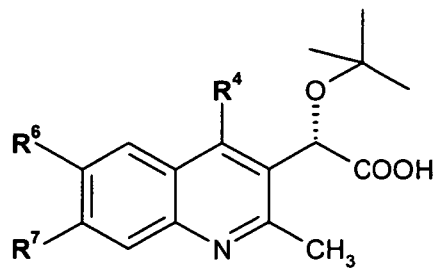
| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>   |
|---|----------------|------------------|
|  | H              | -CH <sub>3</sub> |
|  | H              | H                |

;

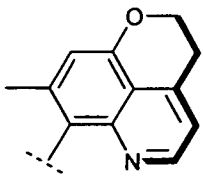
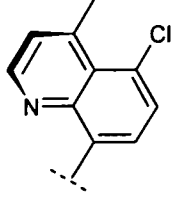
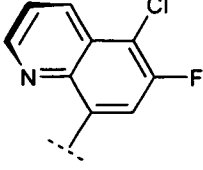
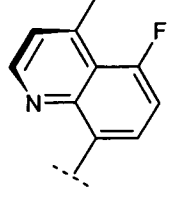
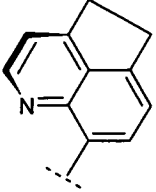
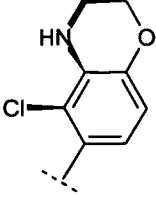
或

其藥學上可接受之鹽類或酯類。

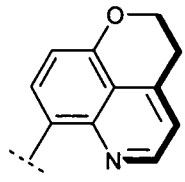
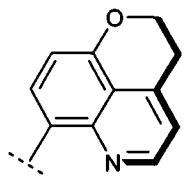
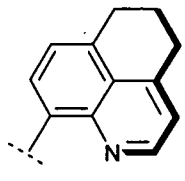
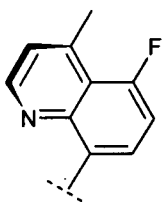
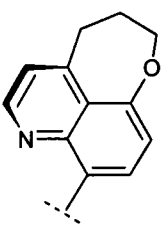
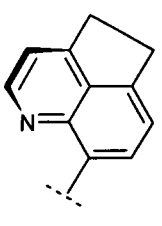
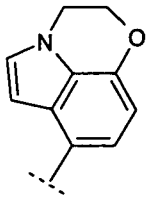
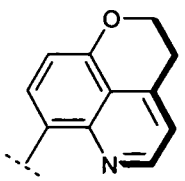
13. 如請求項1之化合物，其具有下式：



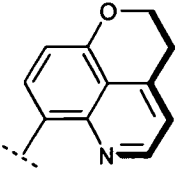
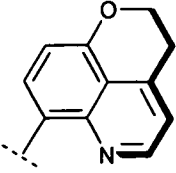
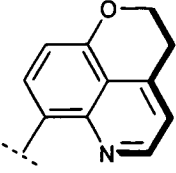
其中 R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>及 R<sup>7</sup>為：

| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> |
|---|----------------|----------------|
|    | H              | Me             |
|    | H              | Me             |
|    | H              | Me             |
|   | H              | Me             |
|  | H              | Me             |
|  | H              | Cl             |

; ; ; ; ; ; ;

| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> |
|---|----------------|----------------|
|    | H              | Cl             |
|    | H              | H              |
|    | H              | H              |
|   | H              | H              |
|  | H              | H              |
|  | H              | H              |
|  | H              | H              |
|  | Me             | H              |

;  
;  
;  
;  
;  
;  
;  
;

| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> |
|---|----------------|----------------|
|  | Cl             | H              |
|  | F              | H              |
|  | F              | Me             |

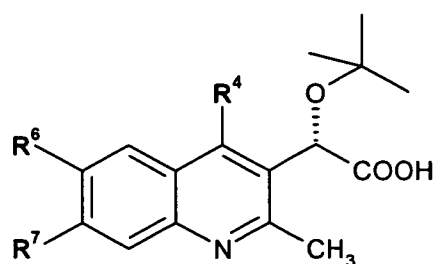
;

;

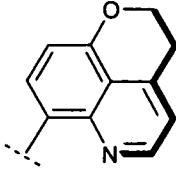
或

其藥學上可接受之鹽類或酯類。

14. 如請求項1之化合物，其具有下式：



其中 R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>與 R<sup>7</sup>為：

| R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> |
|---|----------------|----------------|
|  | H              | H              |

其藥學上可接受之鹽類或酯類。

15. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如請求項1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。

16. 如請求項15之醫藥組合物，其另外包含至少一種其他抗病毒劑。

17. 一種如請求項1之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或酯、或如請求項15之醫藥組合物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。