



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201431866 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：103100234

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07F5/02 (2006.01)

A61K31/69 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/01/04

美國

61/749,210

2013/03/13

美國

61/780,828

(71)申請人：萊姆派克斯製藥公司 (美國) REMPEX PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：瑞迪 拉傑 REDDY, RAJA (US)；葛林卡 湯瑪茲 GLINKA, TOMASZ (US)；托

羅夫 麥克辛 TOTROV, MAXIM (RU)；海克 史考特 HECKER, SCOTT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：171 項 圖式數：0 共 162 頁

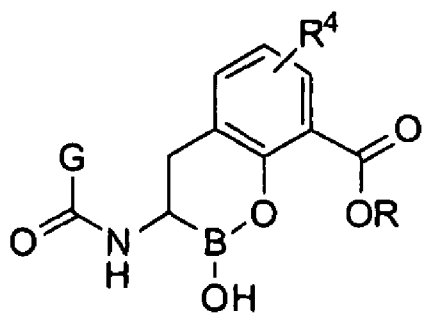
(54)名稱

硼酸衍生物及其治療用途

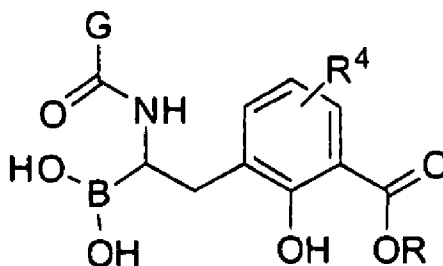
BORONIC ACID DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF

(57)摘要

本文揭示抗微生物化合物、組合物、醫藥組合物、其用途及製備。一些實施例係關於硼酸衍生物及其作為治療劑之用途。其他實施例係關於含有硼酸衍生物及其他賦形劑(例如葡甲胺)之醫藥組合物。



(I)



(I.1)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201431866 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：103100234

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07F5/02 (2006.01)

A61K31/69 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/01/04

美國

61/749,210

2013/03/13

美國

61/780,828

(71)申請人：萊姆派克斯製藥公司(美國) REMPEX PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：瑞迪 拉傑 REDDY, RAJA (US)；葛林卡 湯瑪茲 GLINKA, TOMASZ (US)；托

羅夫 麥克辛 TOTROV, MAXIM (RU)；海克 史考特 HECKER, SCOTT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：171 項 圖式數：0 共 162 頁

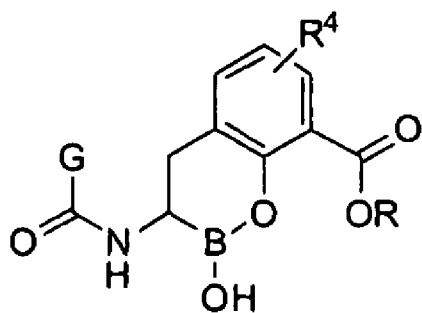
(54)名稱

硼酸衍生物及其治療用途

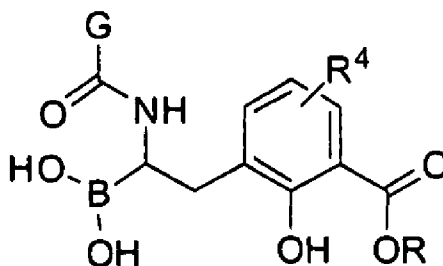
BORONIC ACID DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF

(57)摘要

本文揭示抗微生物化合物、組合物、醫藥組合物、其用途及製備。一些實施例係關於硼酸衍生物及其作為治療劑之用途。其他實施例係關於含有硼酸衍生物及其他賦形劑(例如葡甲胺)之醫藥組合物。



(I)



(I.1)

發明摘要

※ 申請案號：103100234

※ 申請日：103.1.3

※IPC 分類：C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

【發明名稱】

硼酸衍生物及其治療用途

BORONIC ACID DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES
THEREOF

【中文】

本文揭示抗微生物化合物、組合物、醫藥組合物、其用途及製備。一些實施例係關於硼酸衍生物及其作為治療劑之用途。其他實施例係關於含有硼酸衍生物及其他賦形劑(例如葡甲胺)之醫藥組合物。

【英文】

Disclosed herein are antimicrobial compounds compositions, pharmaceutical compositions, the use and preparation thereof. Some embodiments relate to boronic acid derivatives and their use as therapeutic agents. Other embodiments relate to pharmaceutical compositions containing boronic acid derivatives and additional excipient such as meglumine.

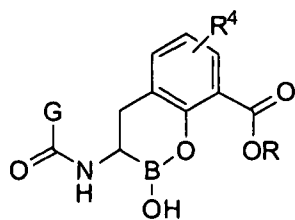
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

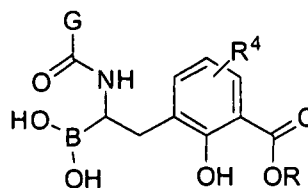
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)



(I.1)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

硼酸衍生物及其治療用途

BORONIC ACID DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES
THEREOF

【技術領域】

本發明係關於化學及醫藥領域。更具體而言，本發明係關於硼酸抗微生物化合物、組合物、其製備及其作為治療劑之用途。

【先前技術】

在過去的半個世紀期間，抗生素一直係治療感染性疾病之有效工具。從抗生素療法之產生到20世紀80年代末，在發達國家中細菌感染幾乎受到完全控制。然而，響應於抗生素使用之壓力，多重抗藥性機制已變得普遍且正在威脅抗細菌療法之臨床效用。抗生素抗性菌株之增加在大型醫院及護理中心尤為常見。抗性菌株增加之後果包括發病率及死亡率更高、患者住院更久及治療成本增加。

各種細菌已進化成抵消各種 β -內醯胺抗生素之功效之 β -內醯胺去活化酶(即， β -內醯胺酶)。 β -內醯胺酶可基於其胺基酸序列劃分為4類，即，Ambler A類、B類、C類及D類。A類、C類及D類中之酶包括活性位點絲胺酸 β -內醯胺酶，且B類酶(其較不常遇到)具有Zn依賴性。該等酶催化 β -內醯胺抗生素之化學降解，從而使其失活。一些 β -內醯胺酶可在各種細菌菌株及物種內及其之間轉移。細菌抗性之快速擴展及多重抗藥性菌株之進化嚴重限制可用 β -內醯胺治療選項。

表現D類 β -內醯胺酶之細菌菌株(例如鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*))之增加已成為新興多重抗藥性威脅。鮑氏不動桿菌菌株表

現A類、C類及D類 β -內醯胺酶。D類 β -內醯胺酶(例如OXA家族)尤其有效破壞碳青黴烯(carbapenem)型 β -內醯胺抗生素，例如，Merck's Primaxin®之活性碳青黴烯組份亞胺培南(Imipenem) (Montefour, K.等人，Crit. Care Nurse 2008, 28, 15；Perez, F.等人，Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269；Bou, G.; Martinez-Beltran, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280；Bou, G.等人，J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556)。此已對有效使用該類別中之藥物治療及預防細菌感染施加緊迫威脅。實際上，經分類基於絲胺酸之 β -內醯胺酶之數量已自20世紀70年代不足10種暴增至超過300種變體。該等問題促使5「代」頭孢菌素(cephalosporin)之產生。當最初投放至臨床實踐中時，超廣譜頭孢菌素耐普遍A類 β -內醯胺酶TEM-1及SHV-1水解。然而，TEM-1及SHV-1中單一胺基酸取代之進化產生抗性菌株，導致超廣譜 β -內醯胺酶(ESBL)表型之出現。

最近已進化出水解碳青黴烯類抗微生物劑(包括亞胺培南、比阿培南(Biapenem)、多尼培南(Doripenem)、美羅培南(Meropenem)及伊特培南(Ertapenem))以及其他 β -內醯胺抗生素之新 β -內醯胺酶。該等碳青黴烯酶屬於A類、B類及D分子類。KPC-型類碳青黴烯酶主要存於克雷白氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)中，但現亦報導存於其他腸桿菌科(*Enterobacteriaceae*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)及鮑氏不動桿菌中。KPC碳青黴烯酶於1996年在北卡羅來納州(North Carolina)經首次描述，但從此以後已廣泛地散佈於美國。其在紐約市區尤其成問題，已報導在大型醫院中蔓延及患者發病之若干報導。該等酶最近在法國、希臘、瑞典、英國亦有報導且最近已報導在德國爆發。用碳青黴烯治療抗性菌株可能與不良預後相關。

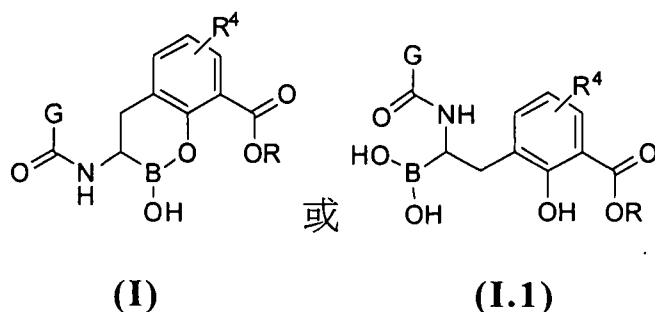
β -內醯胺酶介導之對碳青黴烯之抗性之另一機制涉及滲透或流出機制與 β -內醯胺酶之過量產生組合之滲透或流出機制之組合。一實例

係在綠膿桿菌中孔蛋白之損失與ampC β -內醯胺酶之過量產生組合導致對亞胺培南之抗性。流出幫浦過表現與ampC β -內醯胺酶之過量產生組合亦會導致對諸如美羅培南等碳青黴烯之抗性。

因此，業內需要改良之 β -內醯胺酶抑制劑。

【發明內容】

本文所揭示之一些實施例包括具有式(I)或式(I.1)之結構之化合物：

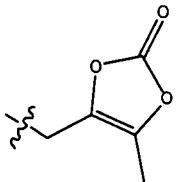


或其醫藥上可接受之鹽，其中：

G 係選自由 -H、-NR¹R²、-CH₂N₃、-C(O)NR¹R²、-CH₂C(O)NR¹R²、-CH₂S(O)₂NR¹R²、-CH₂-Y-Z、-CH₂-Y-X及-SR³組成之群；

Y係選自由-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-及-NR¹-組成之群；

R 係選自由 -H、-C₁₋₉ 烷基、-CR¹R²OC(O)C₁₋₉ 烷基、-

CR¹R²OC(O)OC₁₋₉烷基及  組成之群；

R¹及R²各自獨立地選自由-H及-C₁₋₄烷基組成之群；

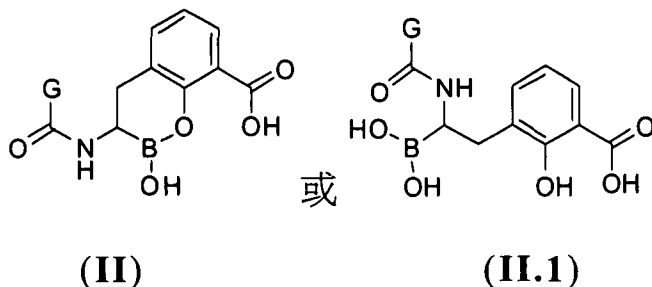
R³係-C₁₋₄烷基；

R⁴出現1至3次且每一R⁴獨立地選自由-H、-C₁₋₄烷基、-OH、-O-C₁₋₄烷基、S-C₁₋₄烷基、-CF₃及鹵素組成之群；

Z係選自由視情況經C₁₋₄烷基、胺基、羥基或鹵素取代之芳基；及視情況經C₁₋₄烷基、胺基、羥基或鹵素取代之雜芳基組成之群；

X係選自由 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^5)_2$ 及 $-\text{C}(\text{R}^5)_3$ 組成之群；且
 R^5 係選自由鹵素、氰基及疊氮基組成之群。

本文所揭示之一些實施例包括具有式II或式II.1之結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中G係選自由

組成之群。

本文所揭示之其他實施例包括包含治療有效量之本文所揭示化合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

本文所揭示之其他實施例包括包含治療有效量之本文所揭示化合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

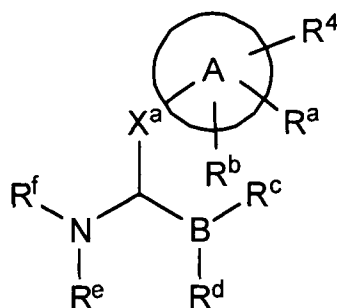
本文所揭示之一些實施例包括包含治療有效量之本文所揭示化合物、醫藥上可接受之賦形劑及一或多種 β -內醯胺抗細菌劑之醫藥組合物。

本文所揭示之其他實施例包括治療或預防細菌感染之方法，其包含向有需要的個體投與本文所揭示化合物。

本文所闡述之一些實施例包括醫藥組合物，其包含：

單糖或單糖衍生物；及

式(III)化合物：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係選自由C₅₋₁₀碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基組成之群；

X^a係-C(R^gR^h)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-NR¹-；

R^a係選自由下列組成之群：-H、鹵素、視情況經取代之-C₁₋₆烷基、-OH、-C(O)OR、視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹、視情況經取代之-S-C₁₋₆烷基、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂NR¹R²、-CN、視情況經取代之-S(O)-C₁₋₆烷基、視情況經取代之-S(O)₂-C₁₋₆烷基及羧酸電子等排體；

R^b係選自由下列組成之群：-H、鹵素、視情況經取代之-C₁₋₆烷基、-OH、-C(O)OR、視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹、視情況經取代之-S-C₁₋₆烷基、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂NR¹R²、-CN、視情況經取代之-S(O)-C₁₋₆烷基、視情況經取代之-S(O)₂-C₁₋₆烷基及羧酸電子等排體，且

R^c係選自由-OH、視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹組成之群，或R^b及R^c連同插入原子一起形成5至8員硼酯環，其視情況包含另外1至3個選自氧(O)、硫(S)或氮(N)之雜原子；

R^d係選自由氫、-OH、視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹組成之群，或

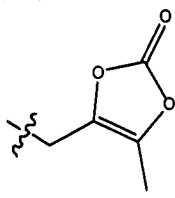
當 R^b 與 R^c 未一起形成5至8員硼酯環時，則視情況 R^c 及 R^d 連同插入原子一起形成5至15員硼酯或醯胺環，其視情況包含另外1至3個選自O、S及N之雜原子；

R^e 獨立地選自由氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基及視情況經取代之3至10員雜環基組成之群，或 R^d 及 R^e 連同其所連接之氮一起形成5至8員雜環，其視情況包含另外1至3個選自O、S或N之雜原子；

R^f 獨立地選自由下列組成之群： $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)G$ 、 $-C(O)OG$ 、 $-S(O)_2G$ 、 $-C(=NR^1R^2)G$ 、 $-C(=NOR^3)G$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基及視情況經取代之3至10員雜環基；

R^g 及 R^h 各自獨立地選自由下列組成之群： $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-NR^1C(O)R^5$ 、 $-NR^1S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^3$ -烷基芳基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之 $-O-C_{6-10}$ 芳基、 $-CN$ 、視情況經取代之5至10員雜芳基、視情況經取代之 $-O$ -雜芳基、視情況經取代之3至10員雜環基、 $-S(O)(R^3)R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-R^1-O-COOR^3$ ，或 R^g 及 R^h 連同其所連接之碳一起形成 C_{3-8} 環烷基或4至8員雜環基；

R係選自由 $-H$ 、鹵素、 $-C_{1-9}$ 烷基、 $-CR^5R^6OC(O)C_{1-9}$ 烷基、

$CR^5R^6OC(O)OC_{1-9}$ 烷基及  組成之群；

G係選自由下列組成之群：氫、 $-NR^1R^2$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-CH_2C(O)NR^1R^2$ 、 $-CH_2S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_n-Y-Z$ 、

$(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{C(O)R}^5$ 、 $-\text{C(=NOR}^3\text{)}-\text{X}$ 、 $-\text{C(=NOR}^3\text{)}-\text{Z}$ 、 $-\text{C(O)OR}^3$ 、 $-\text{C(O)-X}$ 、 $-\text{C(O)-Z}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C(O)NR}^1\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1(\text{OR}^3)$ 、 $-\text{NR}^1\text{C(O)R}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{C(O)NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^1\text{C(O)OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{S(O)}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{S(O)}_2\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^1\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C(O)NR}^1\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^1\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C(=NR}^1\text{)R}^5$ 、 $-\text{C(=NR}^1\text{)NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^1\text{CR}^3(\text{=NR}^2)$ 及 $-\text{NR}^1\text{C(=NR}^2\text{)NR}^{1a}\text{R}^{2a}$ 、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{3-7} 碳環基、視情況經取代之5至10員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

X係氫或視情況經取代之 C_{1-9} 烷基；

Y係選自由 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S(O)}-$ 、 $-\text{S(O)}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O-CH}_2-$ 、 $-\text{C(O)-}$ 及 $-\text{NR}^1-$ 組成之群；

Z係選自視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之3至10員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基；

每一 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 及 R^{2a} 獨立地選自由下列組成之群： $-\text{H}$ 、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之3至8員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

R^3 係氫、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基- COOH 、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之3至8員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

每一 R^5 及 R^6 獨立地選自由下列組成之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之3至8員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

R^4 出現1至5次且每一 R^4 獨立地選自由下列組成之群：-H、-OH、鹵素、-CF₃、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₇碳環基、5至10員雜環基、芳基、5至10員雜芳基、氰基、C₁-C₆烷氧基(C₁-C₆)烷基、芳氧基、硫氫基(巰基)及-(CH₂)_m-Y'-(CH₂)_pM'；

m及p獨立地係0至3；

Y'係選自由-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-CR⁵R⁶-及-NR¹-組成之群；

M'係選自由下列組成之群：-C(O)NR¹R²；-C(O)NR¹OR³；-NR¹C(O)R⁵；-NR¹C(O)NR²R^{1a}；-NR¹C(O)OR³；-NR¹S(O)₂R³；-NR¹S(O)₂NR²R^{1a}；-C(=NR¹)R⁵；-C(=NR¹)NR²R^{1a}；-NR¹CR⁵(=NR²)；-NR¹C(=NR²)NR^{1a}R^{2a}；視情況經0至2個選自由-OR³、-NR¹R²、鹵素、-C(O)NR¹R²及-NR¹C(O)R⁵組成之群之取代基取代之C₁₋₄烷基；視情況經0至2個選自由C₁₋₄烷基、-OR³、-NR¹R²、鹵素、-C(O)NR¹R²及-NR¹C(O)R⁵組成之群之取代基取代之C₃₋₁₀環烷基；視情況經0至2個選自由C₁₋₄烷基、-OR³、-NR¹R²、鹵素、-C(O)NR¹R²及-NR¹C(O)R⁵組成之群之取代基取代之C₆₋₁₀芳基；視情況經0至2個選自由C₁₋₄烷基、-OR³、-NR¹R²、鹵素、-C(O)NR¹R²及-NR¹C(O)R⁵組成之群之取代基取代之5至10員雜芳基；及視情況經0至2個選自由C₁₋₄烷基、-OR¹、-NR¹R²、鹵素、-C(O)NR¹R²及-NR¹C(O)R⁵組成之群之取代基取代之4至10員雜環基；且

每一n獨立地係0至3。

一些實施例包括化學複合物，其包含單糖或單糖衍生物與本文所述具有式(III)之結構之化合物之間之複合物。

本文所揭示之其他實施例包括治療或預防細菌感染之方法，其包含向有需要的個體投與本文所揭示之組合物。

【圖式簡單說明】

無

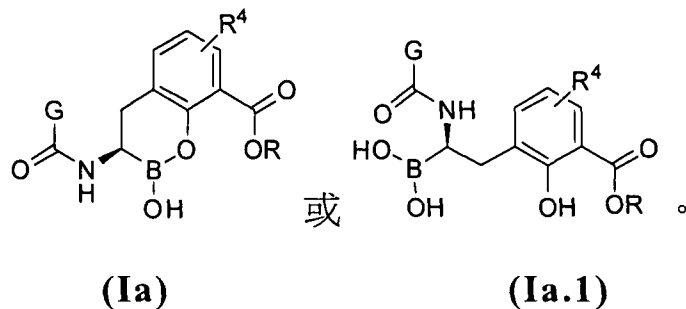
【實施方式】

在一些實施例中，提供含有硼酸部分之化合物充當抗微生物劑及/或充當抗微生物劑之增效劑。該等化合物之各個實施例包括如上文所述具有式I及II之結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

式 I

在一些實施例中，對於式(I)化合物而言，每一R⁴可獨立地選自由-H、-C₁₋₄烷基、-OH、-O-C₁₋₄烷基及鹵素組成之群；且Z可選自由視情況經C₁₋₄烷基、胺基、羥基或鹵素取代之芳基及視情況經C₁₋₄烷基、胺基、羥基或鹵素取代之雜芳基組成之群。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例具有以下立體化學，如在式(Ia)或式(Ia.1)之結構中所顯示：



在一些實施例中，前述化合物中任一者中之R係H。

在一些實施例中，R可為- $\text{CR}^1\text{R}^2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}$ 烷基或- $\text{CR}^1\text{R}^2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}$ 烷基。

在一些實施例中，R可為- $\text{CR}^1\text{R}^2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-5}$ 烷基或- $\text{CR}^1\text{R}^2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-5}$ 烷基。

在一些實施例中，R中之R¹可為H且R中之R²可為H或-CH₃。

在一些實施例中，R⁴可選自H、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃及-SCH₃。

在一些實施例中，R⁴可位於苯基環之羧酸部分之鄰位、對位或間

位。在一些實施例中，前述化合物中任一者中之 R^4 係H。

在一些實施例中，前述化合物中任一者中之G係H。

在一些實施例中，G可為 $-NR^1R^2$ 。在一些實施例中，前述化合物中任一者中之G係 NH_2 。

在一些實施例中，G可為 $-CH_2N_3$ 。

在一些實施例中，前述化合物中任一者中之G係 $-C(O)NR^1R^2$ 且 R^1 及 R^2 各自獨立地選自-H及 C_{1-4} 烷基。在一些該等實施例中， R^1 係 CH_3 且 R^2 係 CH_3 。

在一些實施例中，G係 $-CH_2C(O)NR^1R^2$ 且 R^1 及 R^2 各自獨立地選自-H及 C_{1-4} 烷基。在一些該等實施例中， R^1 係 CH_3 且 R^2 係 CH_3 。

在一些實施例中，G可為 $-CH_2S(O)_2NR^1R^2$ ，且 R^1 及 R^2 各自獨立地選自-H及 C_{1-4} 烷基。

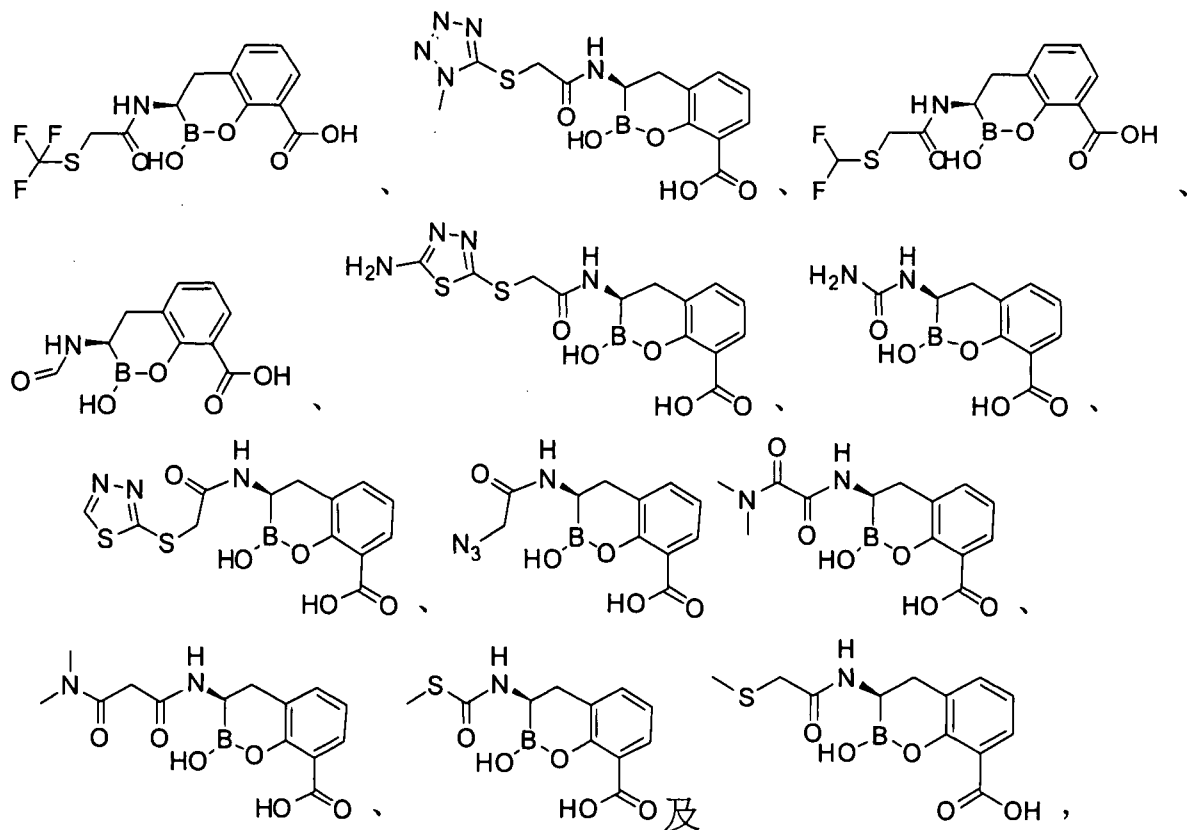
在一些實施例中，前述化合物中任一者中之 R^3 係 CH_3 。

在一些實施例中，G係 $-CH_2-Y-Z$ ；Y係-S-；且Z係選自由下列組成之群：咪唑、N-甲基咪唑、胺基咪唑、三唑、N-甲基三唑、胺基三唑、四唑、N-甲基四唑、胺基四唑、噁唑、胺基噁唑、噁二唑、胺基噁二唑、噁唑、噁二唑、吡啶、嗒嗒、嘧啶及吡嗪、氮雜環丁烷及六氫吡啶。在一些該等實施例中，Z係N-甲基四唑。在其他實施例中，Z係噁二唑。在其他實施例中，Z係胺基噁二唑。在一些實施例中，Z係氮雜環丁烷。

在一些實施例中，G係 $-CH_2-Y-X$ 且Y係-S-。在一些該等實施例中，X係 $-CH_3$ 。在其他實施例中，X係 $-CH_2CN$ 。在其他實施例中，X係 $-CH_2N_3$ 。在其他實施例中，X係 $-CH_2F$ 。在其他實施例中，X係 $-CHF_2$ 。在一些實施例中，X係 $-CF_3$ 。

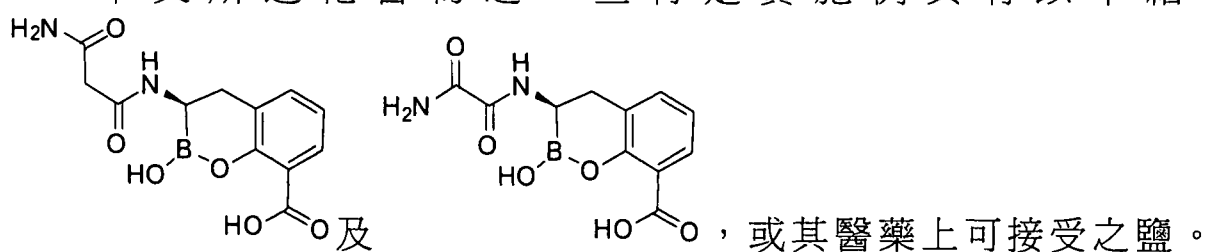
在一些實施例中，G可為 $-SR^3$ 。在一些實施例中，G可為 SCH_3 。

本文所述化合物之一些特定實施例具有以下結構：

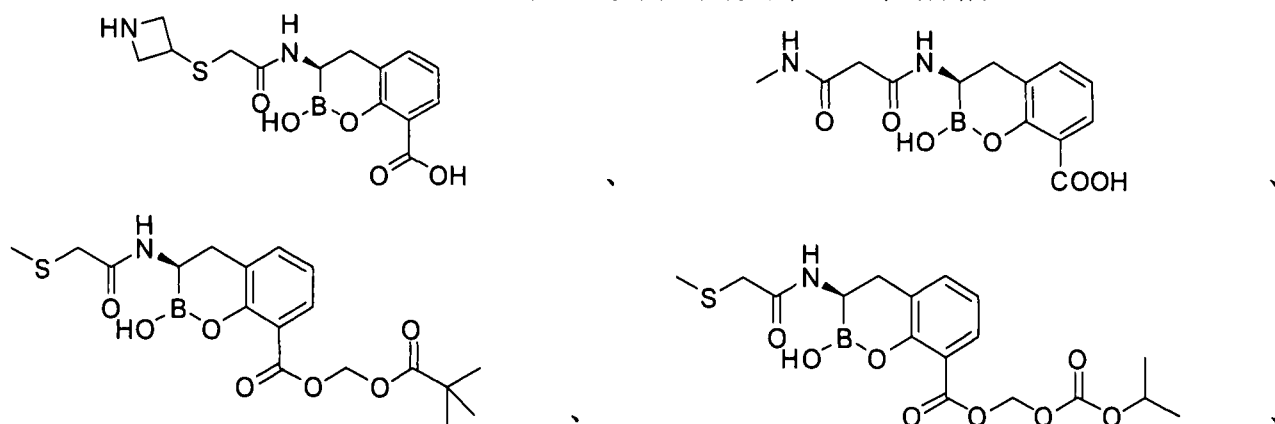


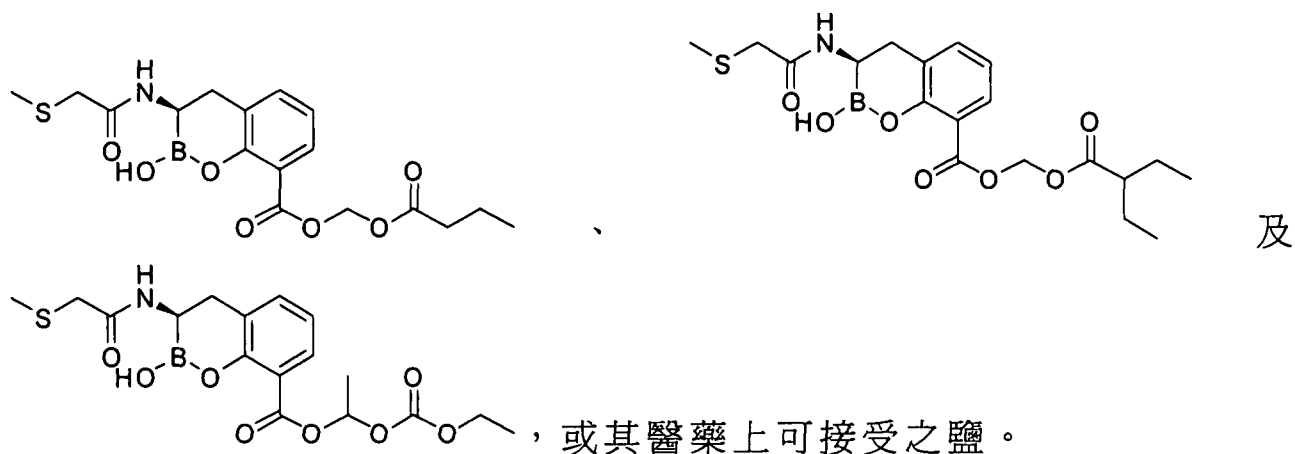
或其醫藥上可接受之鹽。

本文所述化合物之一些特定實施例具有以下結構：



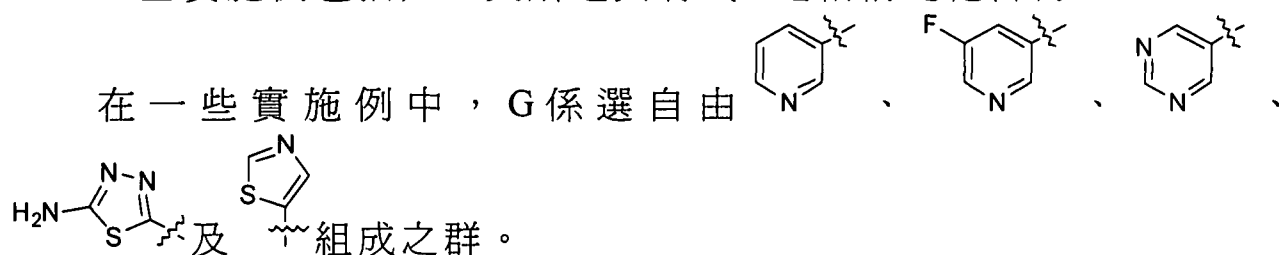
本文所述化合物之一些特定實施例具有以下結構：



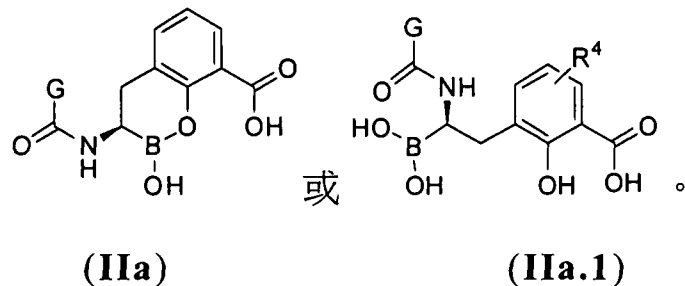


式II

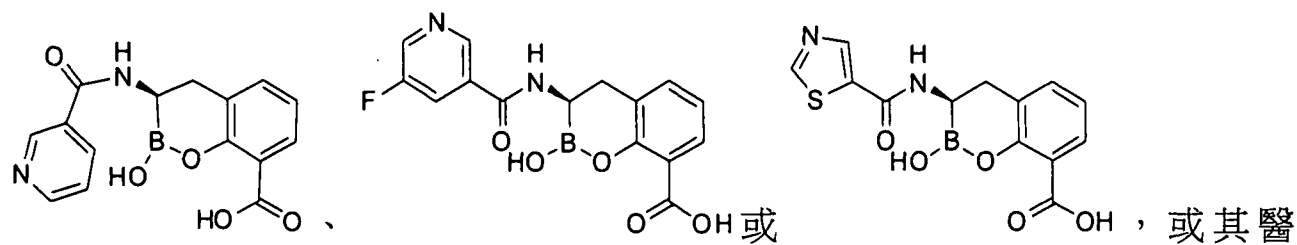
一些實施例包括如上文所述具有式II之結構之化合物。



式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例具有以下立體化學，如在式(IIa)或式(IIa.1)之結構中所顯示：

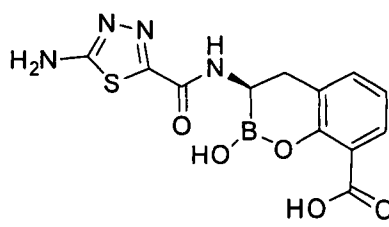
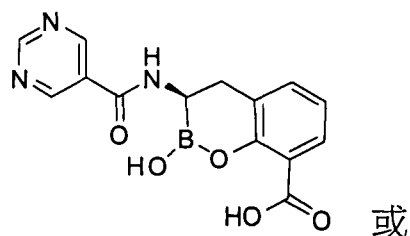


本文所述化合物之一些特定實施例具有以下結構：



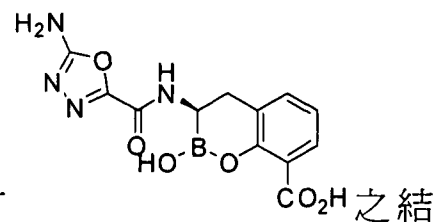
藥上可接受之鹽。

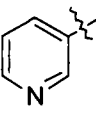
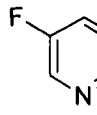
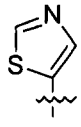
本文所述化合物之一些特定實施例可選自以下結構：



鹽。

本文所述化合物之一些特定實施例可具有構或其醫藥上可接受之鹽。



在一些實施例中，G係選自由 、 及  組成之群。

式III

如上文所述式(III)之一些硼酸衍生物具有形成寡聚物(例如二聚體、三聚體或四聚體)之傾向。在一些實施例中，藉由將單糖或單糖衍生物納入包含式(I)、(II)或(III)之化合物之組合物中來防止寡聚物之形成或減少組合物中寡聚物之量。因此，一些實施例包括包含葡甲胺及如上文所述式(III)化合物之醫藥組合物。

在一些實施例中，A可選自由苯基、聯苯基、萘基、菲基、蒽基、四氫萘基、茚基、茛基、二氫茛基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、呋喃基及噻吩基組成之群。

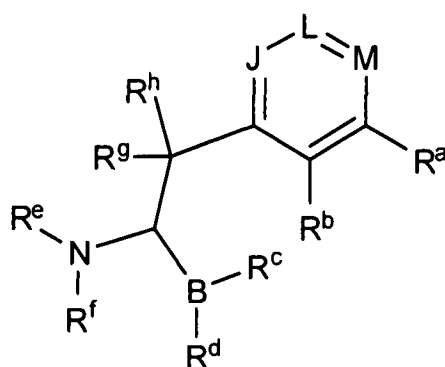
在式(III)之一些實施例中， R^b 係在與 X^a 與環A之連接點相鄰之位置處連接至環A。

在一些實施例中， R^a 係選自由下列組成之群： $-H$ 、鹵素、視情況經取代之 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-C(O)OR$ 、視情況經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR^1R^2$ 及 $-N(OR^3)R^1$ 、視情況經取代之 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-CN$ 、視情況經取代之 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基及視情況經取代之 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， R^a 係羧酸電子等排

體。

在一些實施例中， R^b 係選自由下列組成之群： $-H$ 、鹵素、視情況經取代之 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-C(O)OR$ 、視情況經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR^1R^2$ 及 $-N(OR^3)R^1$ 、視情況經取代之 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2NR^1R^2$ 、 CN 、視情況經取代之 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基及視情況經取代之 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， R^b 係羧酸電子等排體。

式(III)化合物可具有式(IIIa)之結構：



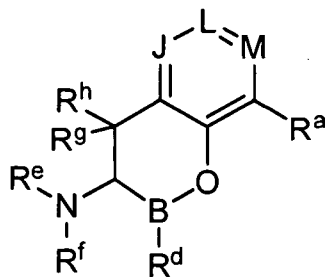
(IIIa)

或其醫藥上可接受之鹽，其中J、L及M獨立地選自由 CR^4 及N組成之群。

在一些實施例中， R^b 可為 $-OH$ 或視情況經取代之 $-OC_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， R^c 可為 $-OH$ 或視情況經取代之 $-OC_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， R^b 可為 $-OH$ 。在一些實施例中， R^c 可為 $-OH$ 。在一些實施例中， R^b 可為 $-OH$ 且 R^c 可為 $-OH$ 。

在一些實施例中， R^b 及 R^c 連同插入原子一起形成5至8員硼酯環，其視情況包含另外1至3個選自氧(O)、硫(S)或氮(N)之雜原子。

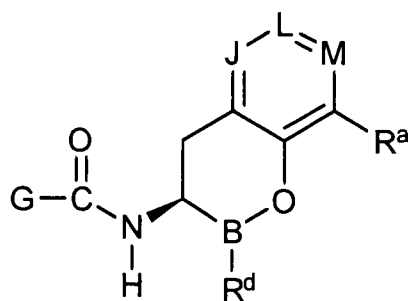
式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可具有式(IIIb)之結構：



(IIIb)

或其醫藥上可接受之鹽，其中J、L及M獨立地選自由CR⁴及N組成之群。

式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例具有以下立體化學，如在式(IIIc)之結構中所顯示：



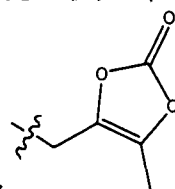
(IIIc)

或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，R^a可為C(O)OR且R可為-CR⁵R⁶OC(O)C₁₋₉烷基或-CR⁵R⁶OC(O)OC₁₋₉烷基。在一些實施例中，R^a可為C(O)OH。

在一些實施例中，R可為-OCH₂OC(O)-C(CH₃)₃、-OCH₂OC(O)-CH(CH₃)₂或-OCH₂OC(O)-(CH₂)_nCH₃。在一些實施例中，R可為-CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂。在一些實施例中，R可為-CH₂OC(O)OC(CH₃)₃。在一些實施例中，R可為-CH₂OC(O)OC(CH₂)₂CH₃。在一些實施例中，R可為-CH₂OC(O)OCH(CH₂CH₃)₂。在一些實施例中，R可為-

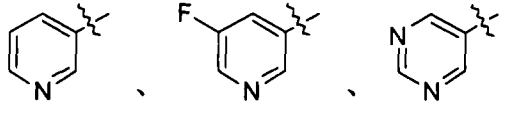
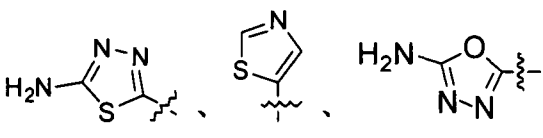
CH₂C(O)OCH₂CH₃。在一些實施例中，R可為



在一些實施例中， R^d 可選自氫、-OH、鹵素、-COOR、視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹。在一些實施例中， R^d 可為-OH或視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中， R^d 可為-OH。

在一些實施例中， R^e 可獨立地選自由下列組成之群：氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₇環烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基及視情況經取代之3至10員雜環基。

在一些實施例中， R^f 可獨立地選自由-C(O)G、-C(O)OG及-S(O)₂G組成之群。在一些實施例中， R^f 可獨立地選自-C(O)G或-C(O)OG。

在一些實施例中，G可選自由 、及 組成之群。在一些實施例中，G係-NH₂。在一些實施例中，G可為-NH-C₁₋₄烷基。在一些實施例中，G係-C(O)NR¹R²且G中之R¹及R²可各自獨立地選自-H及C₁₋₄烷基。在一些實施例中，G可為-CH₂C(O)NR¹R²且G中之R¹及R²各自獨立地選自-H及C₁₋₄烷基。

在一些實施例中，G係-O-(CH₂)_n-C(O)NR₁R₂；G中之n係0至3；且G中之R¹及R²各自獨立地選自-H及C₁₋₄烷基。在一些實施例中，G係-O-CH₂-C(O)NH₂。

在一些實施例中，G係-(CH₂)_n-Y-Z；G中之n係0至3，Y係-S-；且Z係選自由下列組成之群：咪唑、N-甲基咪唑、胺基咪唑、三唑、N-甲基三唑、胺基三唑、四唑、N-甲基四唑、胺基四唑、噁唑、胺基噁唑、噁二唑、胺基噁二唑、噁唑、噁二唑、吡啶、嗒嗒、嘧啶、吡嗪、氮雜環丁烷及六氫吡啶，其各自視情況經一或多個C₁₋₄烷基、-NR¹R²、羥基或鹵素取代。在一些實施例中，G中之n係0。在一些實施例中，G中之n係1。

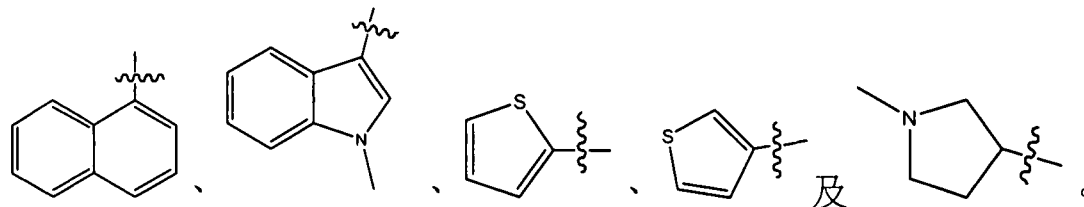
在一些實施例中，Z可為視情況經一或多個C₁₋₄烷基、-NR¹R²、羥基或鹵素取代之噻二唑。

在一些實施例中，Z可為視情況經一或多個C₁₋₄烷基、-NR¹R²、羥基或鹵素取代之胺基噻二唑。

在一些實施例中，Z可為視情況經一或多個C₁₋₄烷基、-NR¹R²、羥基或鹵素取代之氮雜環丁烷。

在一些實施例中，G係-(CH₂)_n-Y-X；G中之n係0至3；Y係-S-；且X係氫或視情況C₁₋₄烷基。在一些實施例中，G中之n係0。在一些實施例中，G中之n係1。在一些實施例中，X係-CH₃。在一些實施例中，X係-CH₂CN。在一些實施例中，X係-CH₂N₃。在一些實施例中，X係-CH₂F。在一些實施例中，X係-CHF₂。在一些實施例中，X係-CF₃。

在一些實施例中，G可為-(CH₂)_n-Y-Z；G中之n可為0至3，Y可為-CH₂-、-O-、-O-CH₂-、-C(O)-；且Z可選自由苯基、萘基、吡啶、吡咯啉、噻吩、環丙基或環己基組成之群，其各自視情況經一或多個C₁₋₄烷基、-NR¹R²、羥基或鹵素取代。在一些實施例中，G中之n係1。在一些實施例中，G中之n係2。在一些實施例中，Z係選自

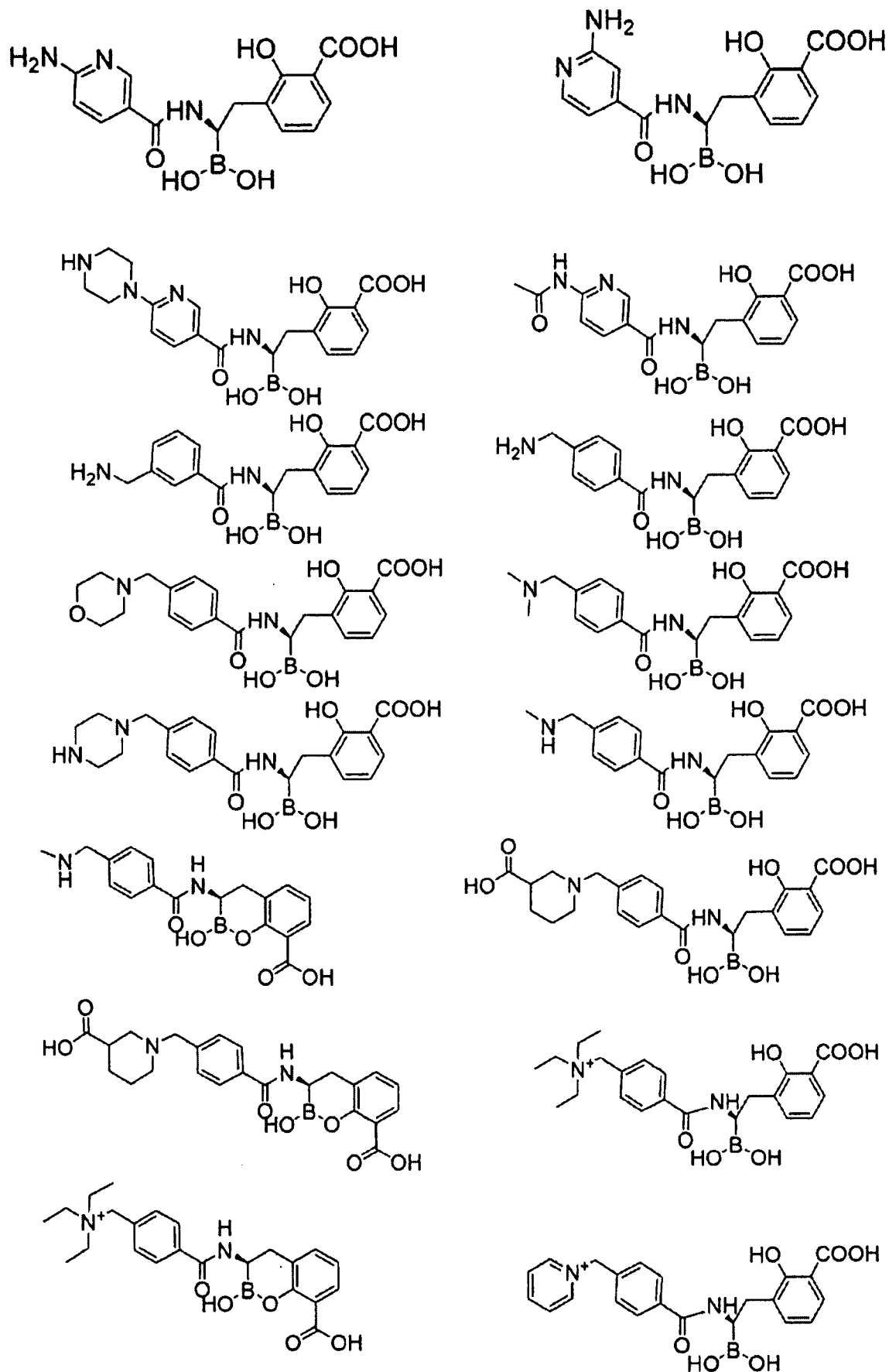


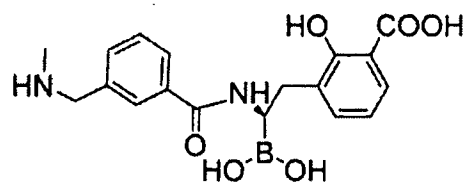
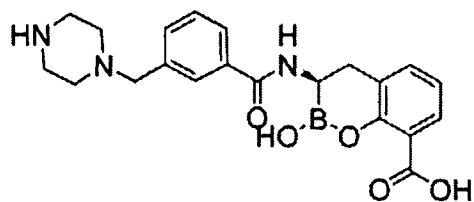
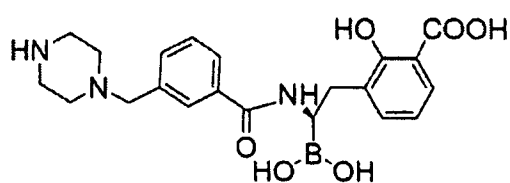
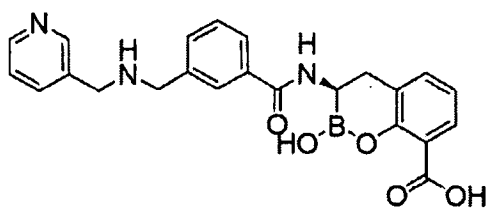
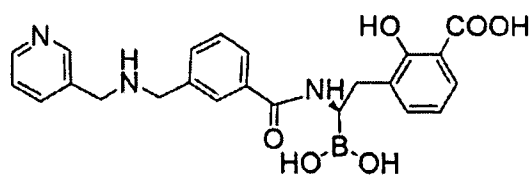
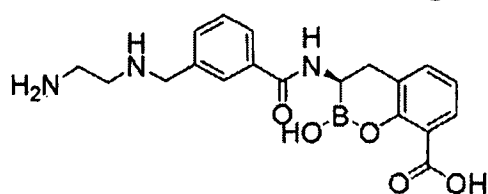
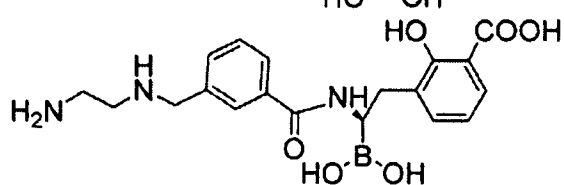
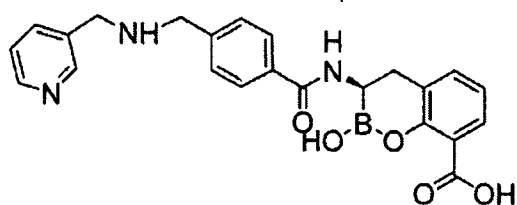
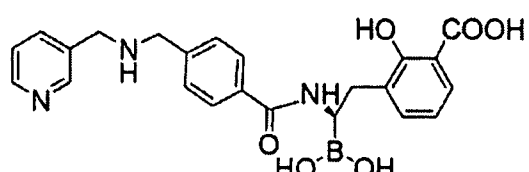
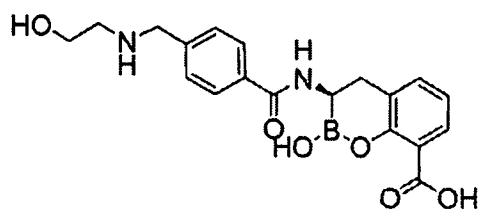
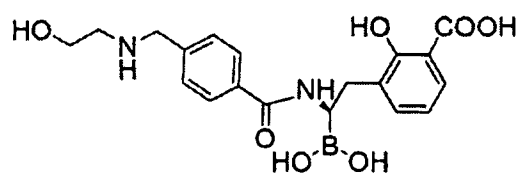
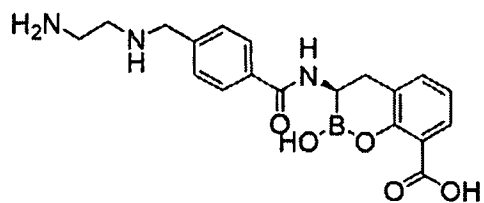
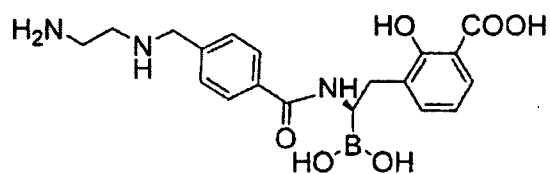
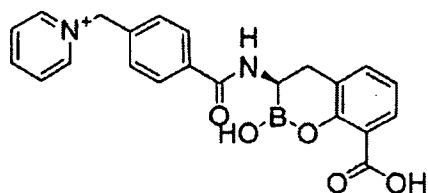
在一些實施例中，G係-(CH₂)_n-Y-X；G中之n係0至3；Y係-O-或-CH₂-；且X係視情況經一或多個鹵素、氰基或疊氮基取代之C₁₋₄烷基。在一些實施例中，G中之n係0且Y係-O-。在一些實施例中，G中之n係1。在一些實施例中，G中之n係2。在一些實施例中，X係視情況經取代之C₁₋₄烷基。

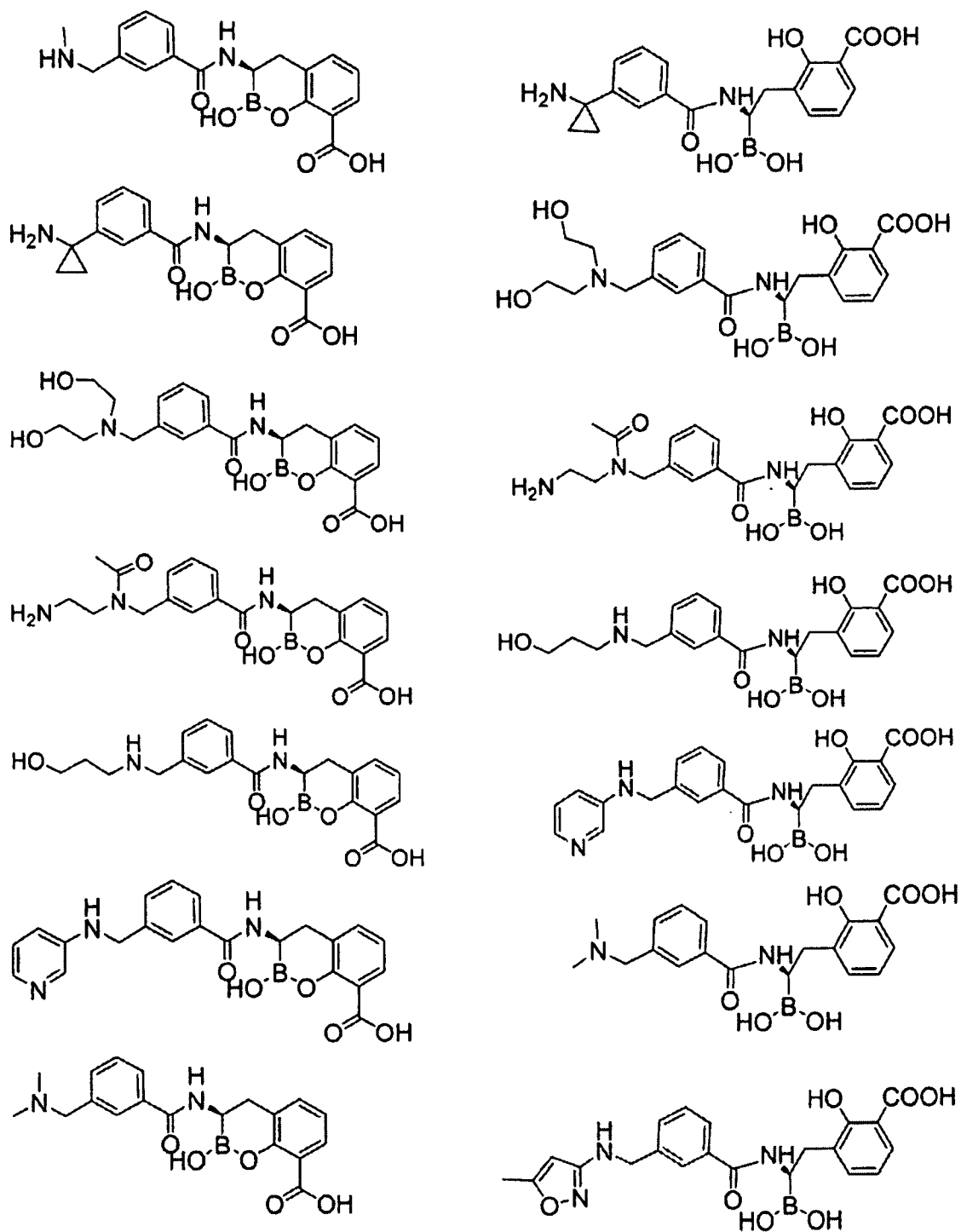
在一些實施例中，X^a可為-CH₂-。在一些實施例中，X^a可為-O-。在一些實施例中，X^a可為-S-。在一些實施例中，X^a可為-NH-。

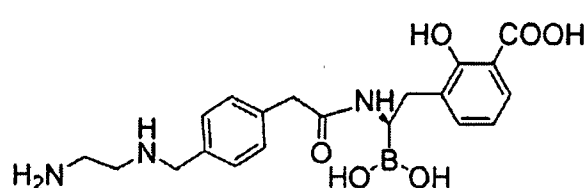
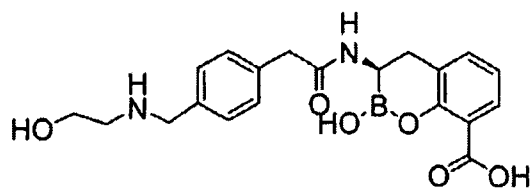
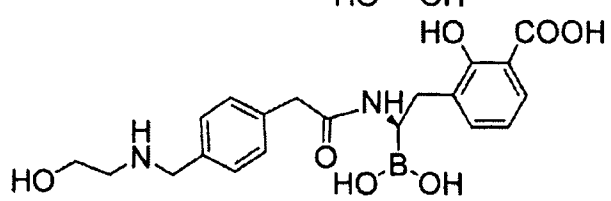
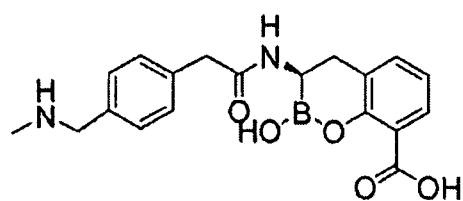
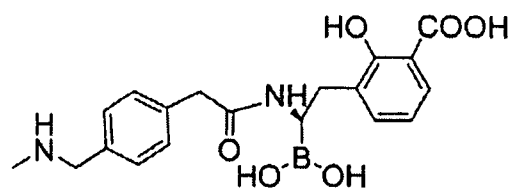
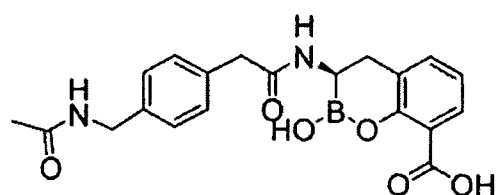
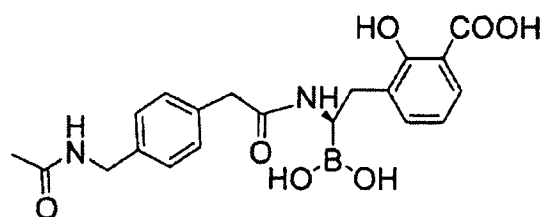
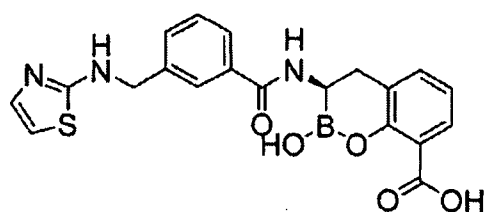
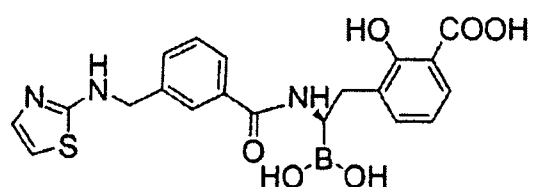
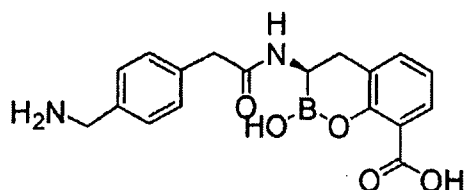
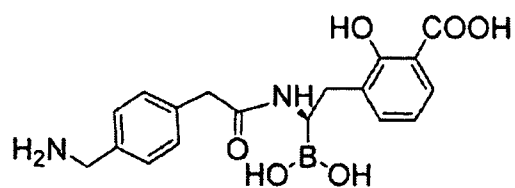
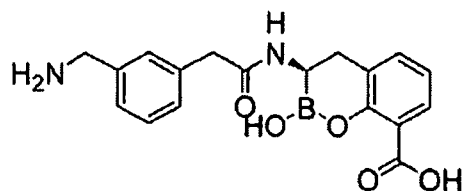
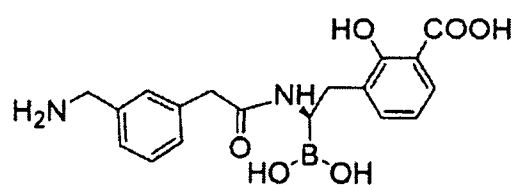
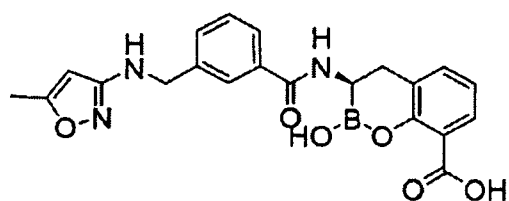
在一些實施例中， R^g 可為H且 R^h 可為H。

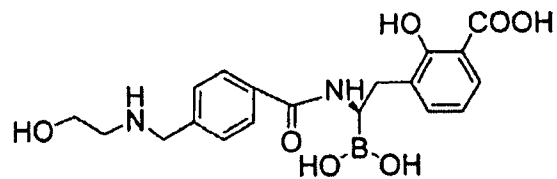
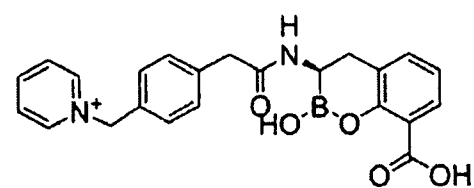
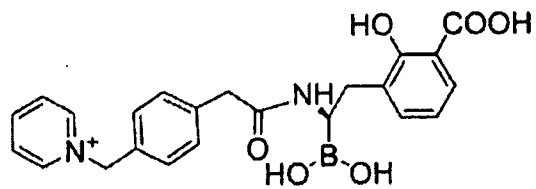
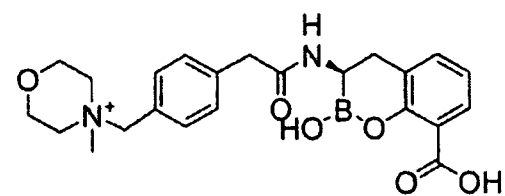
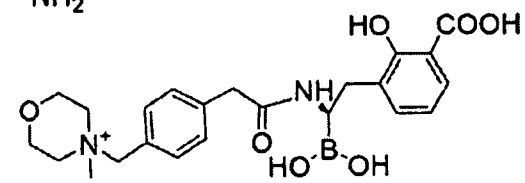
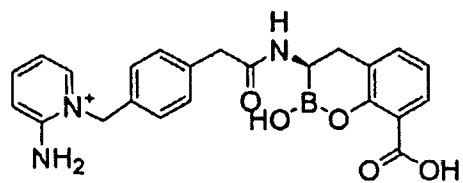
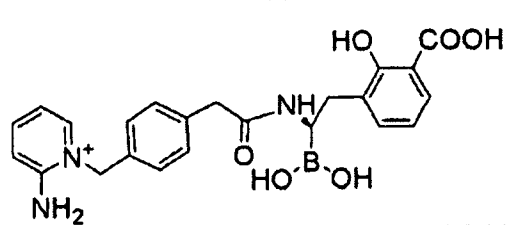
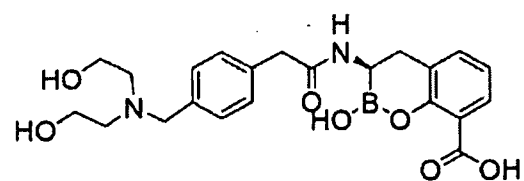
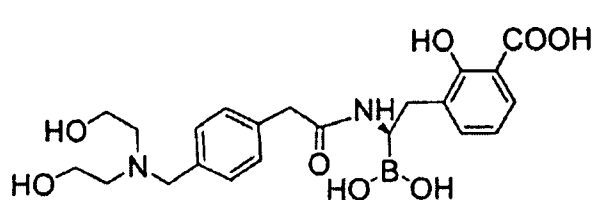
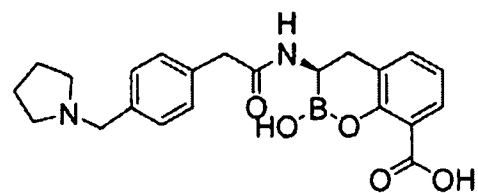
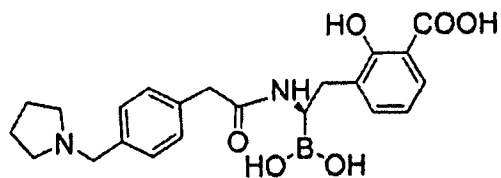
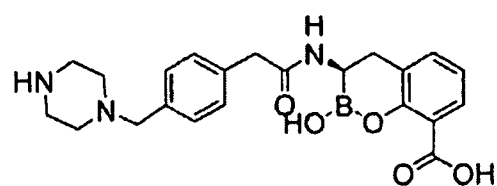
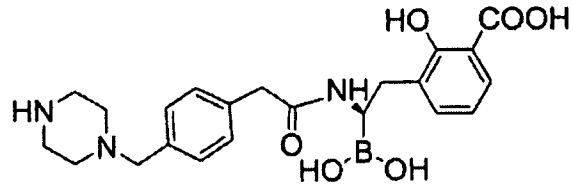
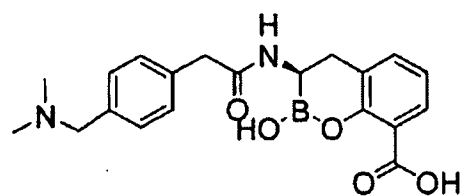
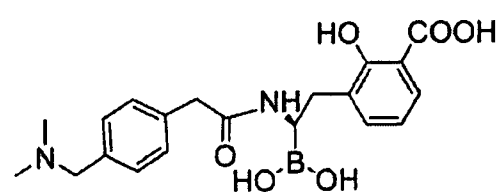
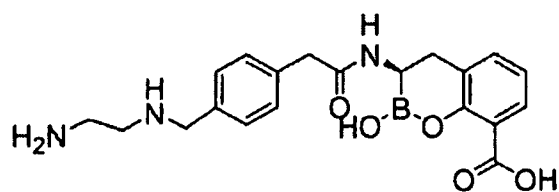
式(III)化合物之一些特定實例包括

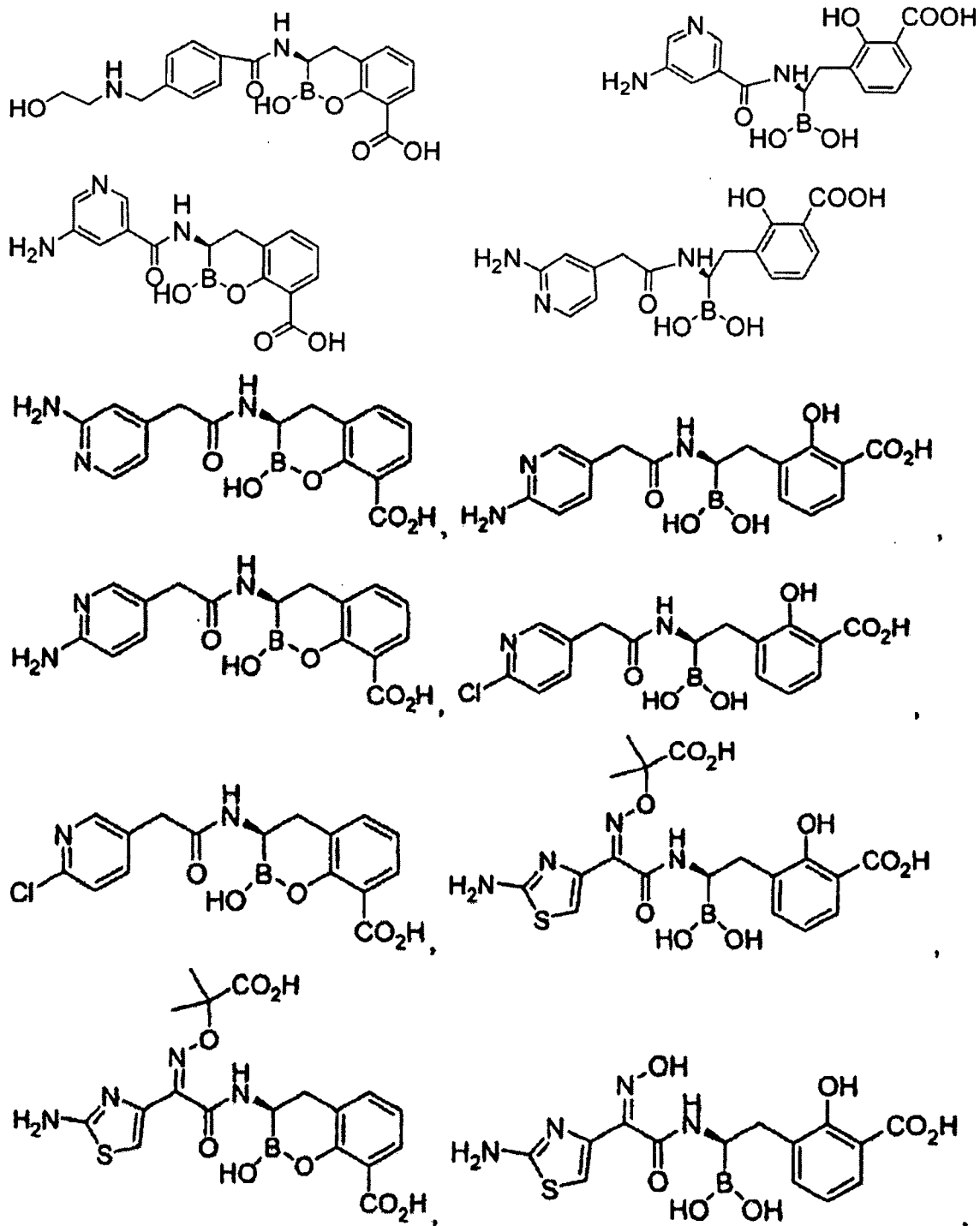


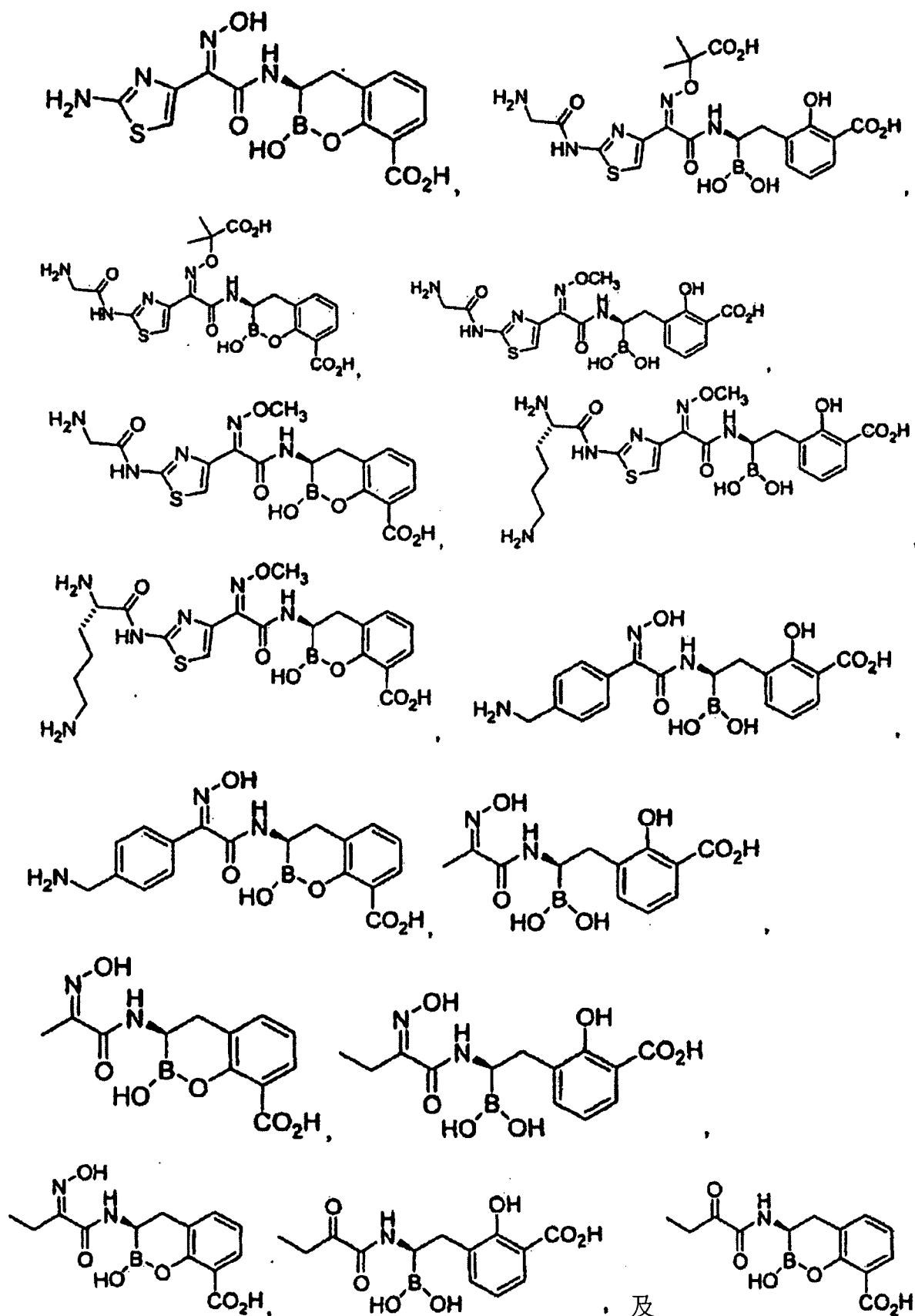






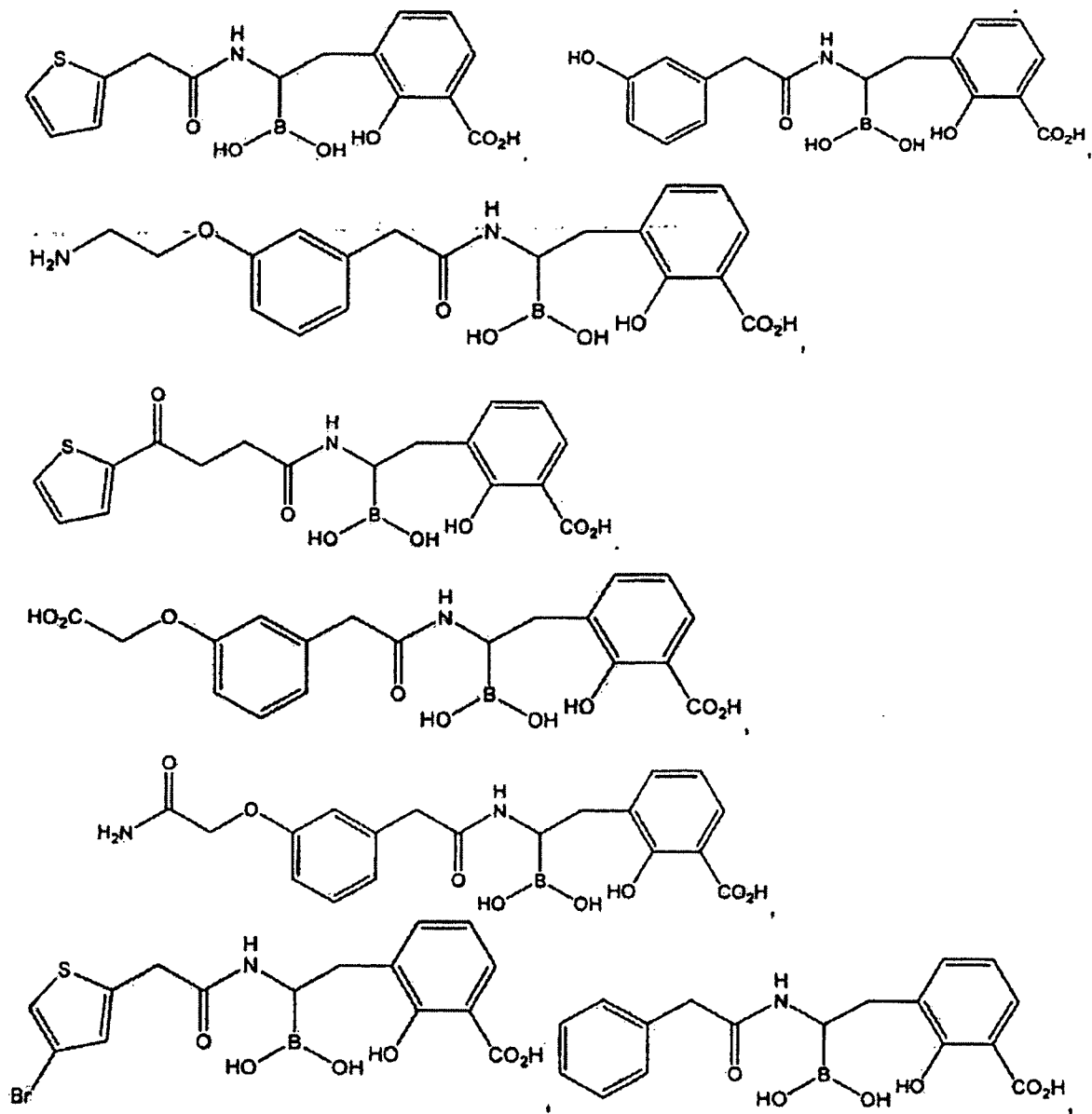


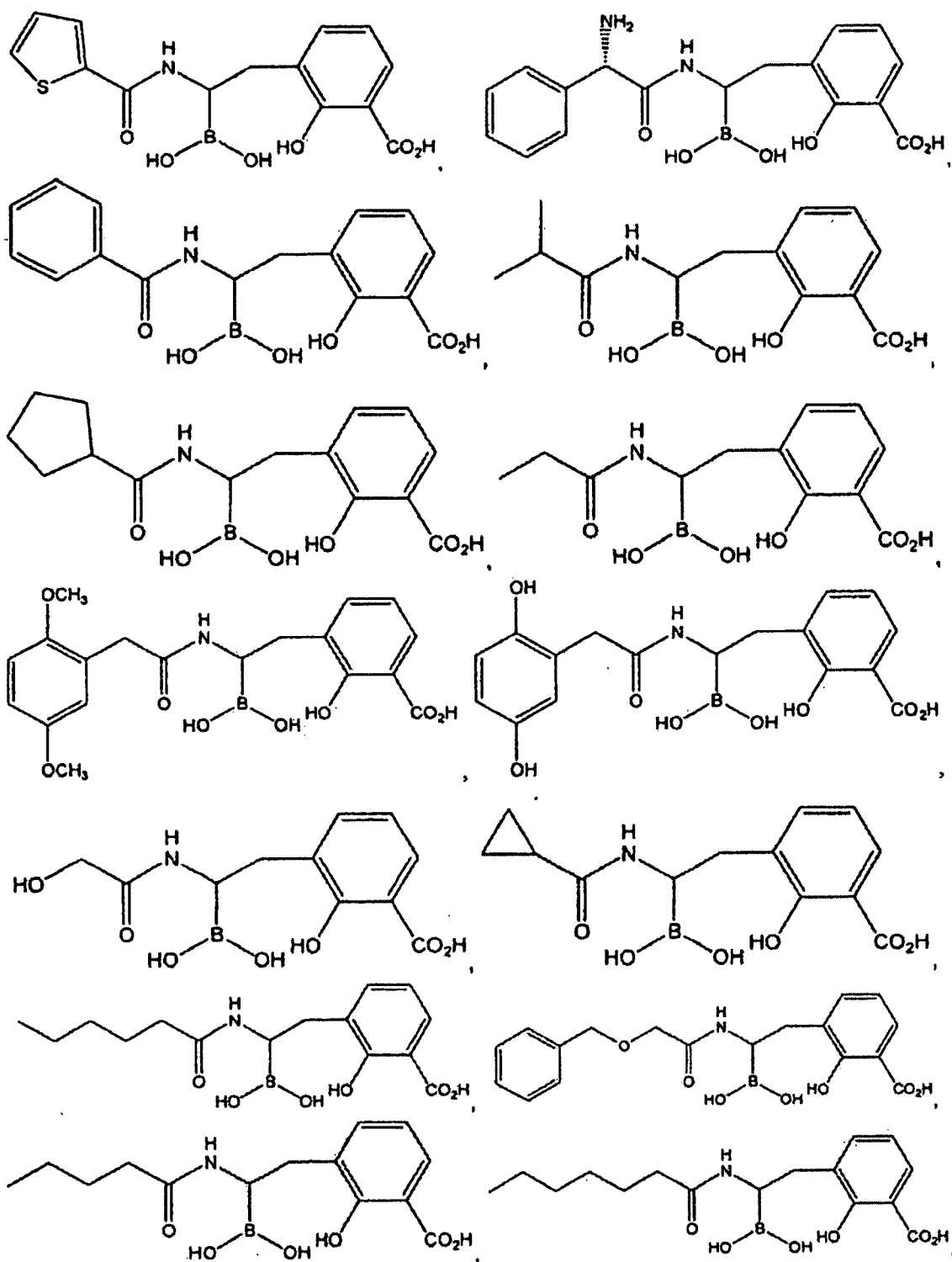


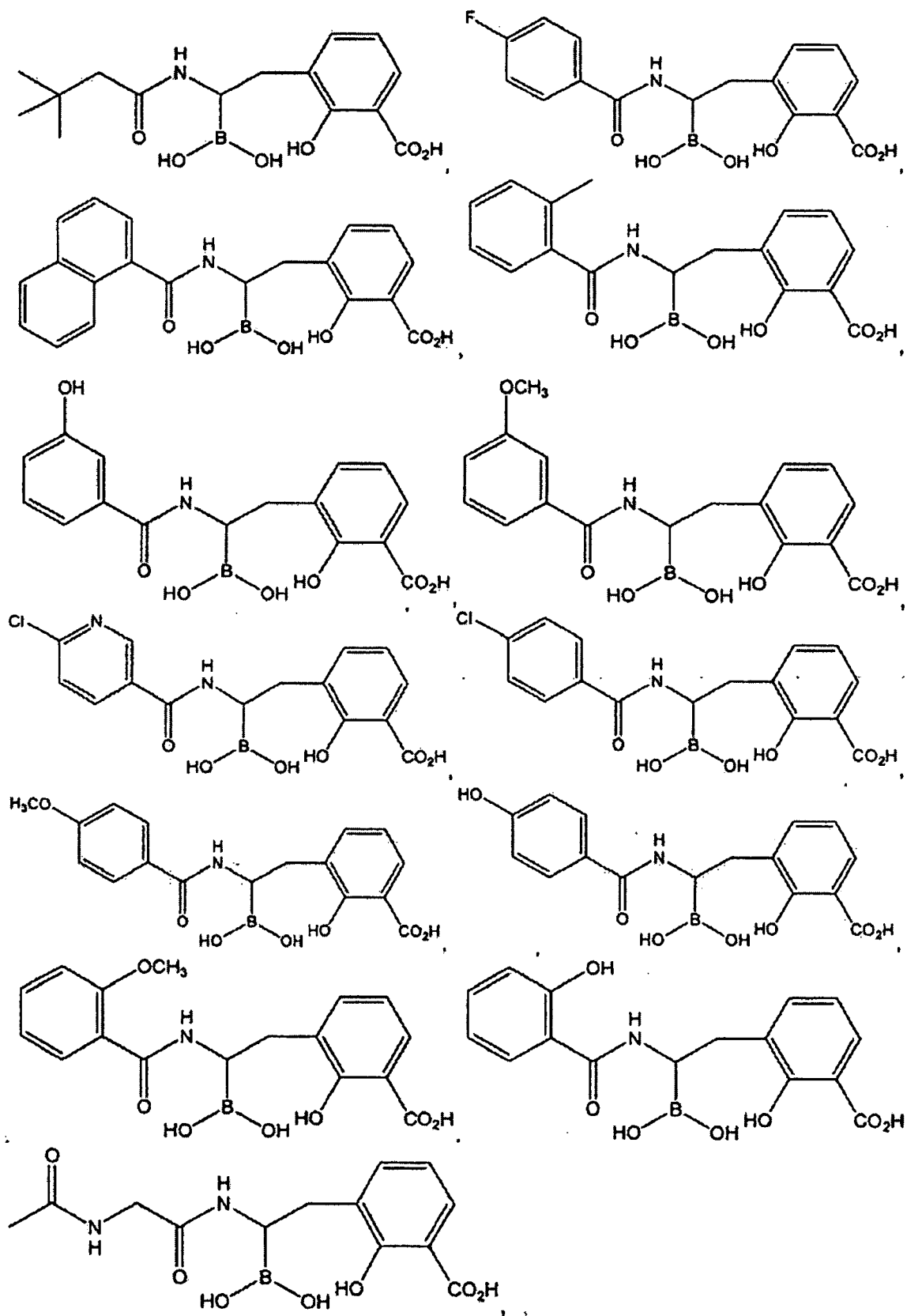


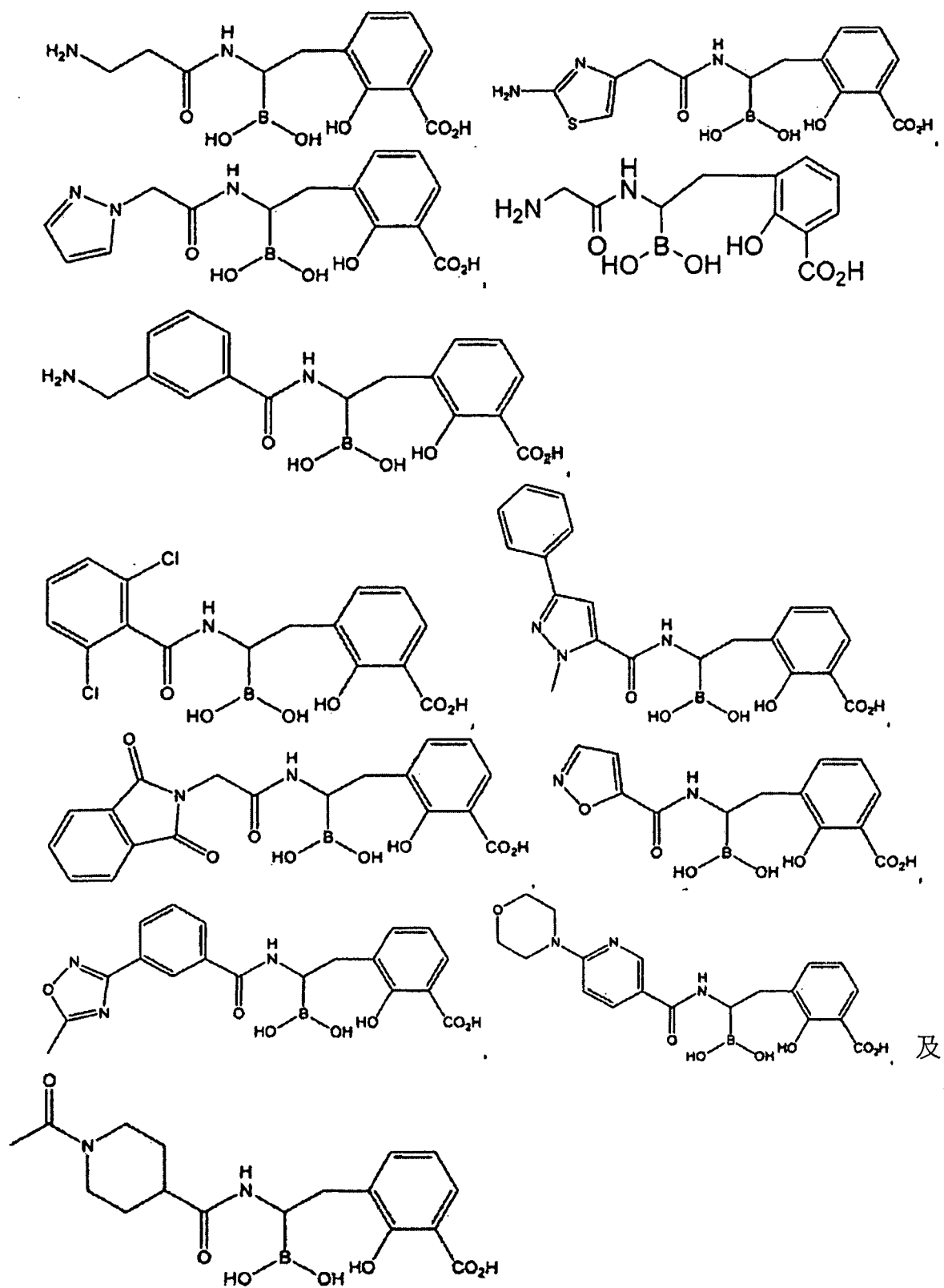
或其醫藥上可接受之鹽。

式(III)化合物之其他特定實例包括









或其醫藥上可接受之鹽。

上文所述化合物中任一者之一些實施例包括彼等化合物之前藥(例如，前藥酯)、代謝物、立體異構物、水合物、溶劑合物、多晶型物及醫藥上可接受之鹽。

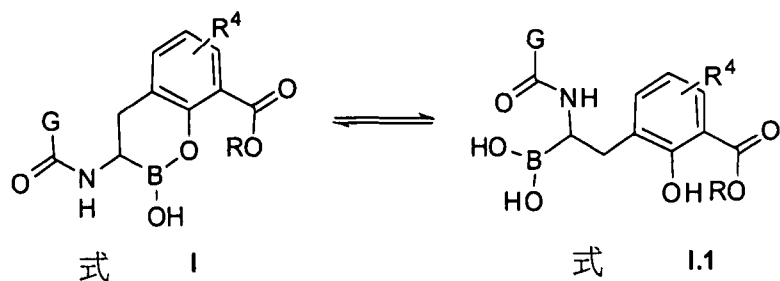
若本文所揭示化合物具有至少一個對掌性中心，則其可作為個別鏡像異構物及非鏡像異構物或作為該等異構物之混合物(包括外消旋物)存在。藉由施加該領域中之醫師熟知之各種方法來達成個別異構物之分離或個別異構物之選擇性合成。除非另外指明，否則所有該等異構物及其混合物皆包括在本文所揭示化合物之範圍內。此外，本文所揭示化合物可以一或多種結晶或非晶形形式存在。除非另外指明，否則所有該等形式皆包括在本文所揭示化合物之範圍內，包括任何多晶型形式。另外，一些本文所揭示化合物可與水形成溶劑合物(即，水合物)或與常見有機溶劑形成溶劑合物。除非另外指明，否則該等溶劑合物皆包括在本文所揭示化合物之範圍內。

熟練技術人員應認識到，本文所述一些結構可為化合物之共振形式或互變異構物，其可完全由其他化學結構代表，即便在動力學上；技術人員認識到，該等結構僅可代表極小部分該(等)化合物之樣品。認為該等化合物在所繪示結構之範圍內，但在本文中未展現該等共振形式或互變異構物。

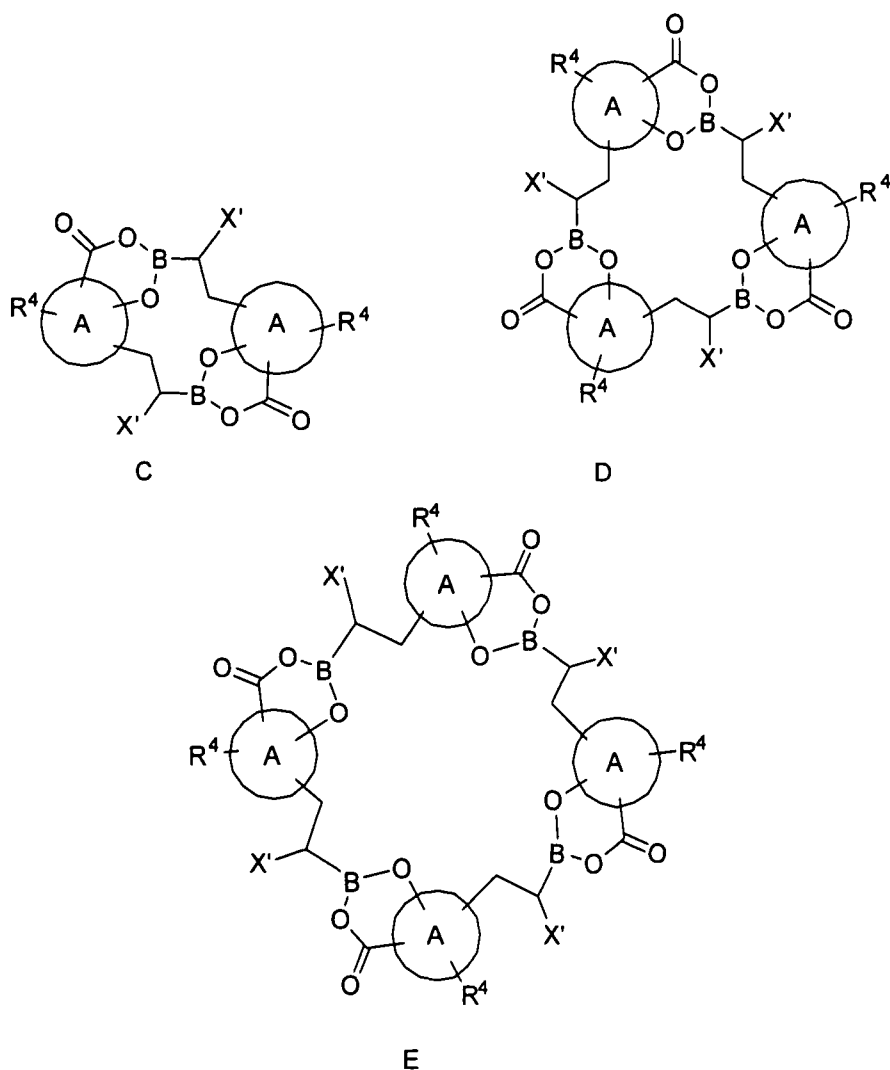
在所述化合物中可存在同位素。如展現於化合物結構中之每一化學元素皆可包括該元素之任一同位素。例如，在一化合物結構中，氫原子可明確地揭示或理解為存於該化合物中。在該化合物可存在氫原子之任一位置處，氫原子可為氫之任一同位素，包括(但不限於)氫-1 (氕)及氫-2 (氘)。因此，除非上下文另外明確地指明，否則本文所提及之化合物涵蓋所有可能之同位素形式。

在一些實施例中，由於硼酯易於轉變，故本文所述化合物可轉化成替代形式或與其以平衡狀態存在。因此，在一些實施例中，本文所述化合物可與該等形式中之一或多者組合存在。例如，如下文所顯示，本文所揭示化合物可作為如式I (或II)之環狀硼酸酯單酯以環狀形式或作為如式I.1 (或II.1)之硼酸以非環狀形式存在(*Biochemistry*,

2000, 39, 5312 - 21), 或可作為該兩種形式之混合物存在, 此端視介質而定。



在一些實施例中, 本文所述化合物可如下文所顯示以如式(C)之環狀二聚形式或如式(D)之三聚形式、如式(E)之四聚形式、或非環狀二聚、三聚或四聚形式及諸如此類存在。在一些實施例中, 在式C、D及E中X'可為 $-NR^eR^f$ 。在一些實施例中, 在式C、D及E中X'可為 $-NHC(O)-G$ 。



定義

「前藥」係指在活體內轉化成母體藥物之藥劑。經常使用前藥，因為在一些情況下，其較母體藥物更易於投與。其可(例如)具有經口投與之生物利用度，而母體沒有。前藥亦可較母體藥物在醫藥組合物中具有改良之溶解度。前藥之實例將係(不限於)如下化合物：其以酯(該「前藥」)形式投與以促進跨細胞膜傳送(其中水溶性對於流動性不利)但然後進入細胞後可代謝水解成羧酸(即活性實體)(其中水溶性係有益的)。前藥之又一實例可為與酸基團結合之短肽(聚胺基酸)，其中該肽經代謝而展現活性部分。選擇及製備適宜前藥衍生物之習用程序闡述於(例如) *Design of Prodrugs*, (H. Bundgaard編輯，Elsevier, 1985)中，其特此以全文引用方式併入本文中。

術語「前藥酯」係指藉由添加在生理條件下水解之若干酯形成基團中之任一者形成之本文所揭示化合物之衍生物。前藥酯基團之實例包括新戊醯氧基甲基、乙醯氧基甲基、酞基、二氫茛基及甲氧基甲基以及業內已知之其他該等基團，包括(5-R-2-側氧基-1,3-二氧環戊烯-4-基)甲基。前藥酯基團之其他實例可見於(例如) T. Higuchi及V. Stella，「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」，第14卷，A.C.S.研討會文集，美國化學學會(American Chemical Society) (1975)；及由E. B. Roche編輯之「Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application」，Pergamon Press: New York, 14 - 21 (1987) (提供可用作含有羧基之化合物之前藥之酯之實例)。上述參考中之每一者皆以全文引用方式併入本文中。

本文所揭示化合物之「代謝物」包括在將該等化合物引入生物環境中後所產生之活性物質。

「溶劑合物」係指藉由溶劑與本文所述化合物、其代謝物或鹽之相互作用形成之化合物。適宜溶劑合物係醫藥上可接受之溶劑合物，包括水合物。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指保持化合物之生物有效性及性質且並非在生物學上或在其他方面不合意用於醫藥中之鹽。在許多情形下，本文化合物藉助存在胺基及/或羧基或與其類似之基團能夠形成酸性及/或鹼性鹽。可用無機酸及有機酸來形成醫藥上可接受之酸加成鹽。可自其衍生鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類。可自其衍生鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、羥乙酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、對-甲苯磺酸、水楊酸及諸如此類。可使用無機鹼及有機鹼來形成醫藥上可接受之鹼加成鹽。可自其衍生鹽之無機鹼包括(例如)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及諸如此類；尤佳者係銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。可自其衍生鹽之有機鹼包括(例如)一級、二級及三級胺、取代胺(包括天然存在之取代胺)、環狀胺、鹼離子交換樹脂及諸如此類，特定而言，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。許多該等鹽為業內已知，如Johnston等人1987年9月11日公佈之WO 87/05297 (以全文引用方式併入本文中)中所述。

如本文所用，「 C_a 至 C_b 」或「 C_{a-b} 」(其中「a」及「b」係整數)係指指定基團中之碳原子數量。即，該基團可含有「a」至「b」(包括a及b)個碳原子。因此，例如，「 C_1 至 C_4 烷基」或「 C_{1-4} 烷基」係指所有具有1至4個碳之烷基，即， CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 及 $(CH_3)_3C-$ 。

本文所用術語「鹵素」或「鹵基」意指元素週期表第7行之放射線穩定原子中之任一者，例如，氟、氯、溴或碘，其中氟及氯較佳。

本文所用「烷基」係指完全飽和(即，不含雙鍵或三鍵)之直鏈或具支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當其在本文中出現，數值範圍(例如「1至20」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「1至20個

碳原子」意味著烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、最多且包括20個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烷基」。烷基亦可為具有1至9個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可為具有1至4個碳原子之低碳烷基。化合物之烷基可指定為「C₁₋₄烷基」或類似指定。僅舉例而言，「C₁₋₄烷基」指示在烷基鏈中存在1至4個碳原子，即，烷基鏈係選自由甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基組成之群。典型烷基包括(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基及諸如此類。

本文所用「烷氧基」係指式-OR，其中R係如上文所定義之烷基，例如「C₁₋₉烷氧基」，包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基及諸如此類。

本文所用「烷基硫基」係指式-SR，其中R係如上文所定義之烷基，例如「C₁₋₉烷基硫基」及諸如此類，包括(但不限於)甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、1-甲基乙基硫基(異丙基硫基)、正丁基硫基、異丁基硫基、第二丁基硫基、第三丁基硫基及諸如此類。

本文所用「烯基」係指含有一或多個雙鍵之直鏈或具支鏈烴鏈。烯基可具有2至20個碳原子，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烯基」。烯基亦可為具有2至9個碳原子之中等大小烯基。烯基亦可為具有2至4個碳原子之低碳烯基。化合物之烯基可指定為「C₂₋₄烯基」或類似指定。僅舉例而言，「C₂₋₄烯基」指示在烯基鏈中存在2至4個碳原子，即，烯基鏈係選自由下列組成之群：乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丙烯-3-基、丁烯-1-基、丁烯-2-基、丁烯-3-基、丁烯-4-基、1-甲基-丙烯-1-基、2-甲基-丙烯-1-基、1-乙基-乙烯-1-基、2-甲基-丙烯-3-基、丁-1,3-二烯基、丁-1,2-二烯基及丁-1,2-二

烯-4-基。典型烯基包括(但決不限於)乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基及諸如此類。

本文所用「炔基」係指含有一或多個三鍵之直鏈或具支鏈烴鏈。炔基可具有2至20個碳原子，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「炔基」。炔基亦可為具有2至9個碳原子之中等大小炔基。炔基亦可為具有2至4個碳原子之低碳炔基。化合物之炔基可指定為「C₂₋₄炔基」或類似指定。僅舉例而言，「C₂₋₄炔基」指示在炔基鏈中存在2至4個碳原子，即，炔基鏈係選自由乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-3-基、丁炔-4-基及2-丁炔基組成之群。典型炔基包括(但決不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基及諸如此類。

本文所用「雜烷基」係指在鏈骨架中含有一或多個雜原子(即，除碳以外之元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)之直鏈或具支鏈烴鏈。雜烷基可具有1至20個碳原子，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「雜烷基」。雜烷基亦可為具有1至9個碳原子之中等大小雜烷基。雜烷基亦可為具有1至4個碳原子之低碳雜烷基。化合物之雜烷基可指定為「C₁₋₄雜烷基」或類似指定。雜烷基可含有一或多個雜原子。僅舉例而言，「C₁₋₄雜烷基」指示在雜烷基鏈中存在1至4個碳原子且另外在鏈骨架中存在一或多個雜原子。

術語「芳族」係指具有共軛 π 電子系統之環或環系統且包括碳環芳族基團(例如苯基)及雜環芳族基團(例如吡啶)二者。該術語包括單環或稠環多環(即共用毗鄰原子對之環)基團，條件係整個環系統係芳族。

本文所用「芳基」係指在環骨架中僅含碳之芳族環或環系統(即兩個或更多個共用兩個毗鄰碳原子之稠環)。當芳基係環系統時，該系統中之每個環皆係芳族。芳基可具有6至18個碳原子，但本定義亦

涵蓋出現未指定數值範圍之術語「芳基」。在一些實施例中，芳基具有6至10個碳原子。芳基可指定為「C₆₋₁₀芳基」、「C₆或C₁₀芳基」或類似指定。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、蒽基及蔥基。

本文所用「芳氧基」及「芳硫基」係指RO-及RS-，其中R係如上文所定義之芳基，例如「C₆₋₁₀芳氧基」或「C₆₋₁₀芳硫基」及諸如此類，包括(但不限於)苯氧基。

「芳烷基」或「芳基烷基」係經由伸烷基作為取代基連接之芳基，例如「C₇₋₁₄芳烷基」及諸如此類，包括(但不限於)苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基及萘基烷基。在一些情形下，伸烷基係低碳伸烷基(即C₁₋₄伸烷基)。

本文所用「雜芳基」係指在環骨架中含有一或多個雜原子(即除碳以外之元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)之芳族環或環系統(即兩個或更多個共用兩個毗鄰原子之稠環)。當雜芳基係環系統時，該系統中之每個環皆係芳族。雜芳基可具有5至18個環成員(即構成環骨架之原子數量，包括碳原子及雜原子)，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「雜芳基」。在一些實施例中，雜芳基具有5至10個環成員或5至7個環成員。雜芳基可指定為「5至7員雜芳基」、「5至10員雜芳基」或類似指定。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、吡嗪基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、異吲哚基及苯并噻吩基。

「雜芳烷基」或「雜芳基烷基」係經由伸烷基作為取代基連接之雜芳基。實例包括(但不限於)2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基及咪唑基烷基。在一些情形下，伸烷基係低碳伸烷基(即，C₁₋₄伸烷基)。

本文所用「碳環基」意指在環系統骨架中僅含碳原子之非芳族環狀環或環系統。當碳環基係環系統時，兩個或更多個環可以稠合、橋接或螺旋連接方式連接在一起。碳環基可具有任一飽和度，條件係環系統中之至少一個環不為芳族。因此，碳環基包括環烷基、環烯基及環炔基。碳環基可具有3至20個碳原子，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「碳環基」。碳環基亦可為具有3至10個碳原子之中等大小碳環基。碳環基亦可為具有3至6個碳原子之碳環基。碳環基可指定為「C₃₋₆碳環基」或類似指定。碳環基環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、2,3-二氫-茚、二環[2.2.2]辛基、金剛烷基及螺[4.4]壬基。

「(碳環基)烷基」係經由伸烷基作為取代基連接之碳環基，例如「C₄₋₁₀ (碳環基)烷基」及諸如此類，包括(但不限於)環丙基甲基、環丁基甲基、環丙基乙基、環丙基丁基、環丁基乙基、環丙基異丙基、環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基、環己基乙基、環庚基甲基及諸如此類。在一些情形下，伸烷基係低碳伸烷基。

本文所用「環烷基」意指完全飽和碳環基環或環系統。實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

本文所用「環烯基」意指具有至少一個雙鍵之碳環基環或環系統，其中在該環系統中無芳族環。實例係環己烯基。

本文所用「雜環基」意指在環骨架中含有至少一個雜原子之非芳族環狀環或環系統。雜環基可以稠合、橋接或螺旋連接方式連接在一起。雜環基可具有任一飽和度，條件係該環系統中之至少一個環不為芳族。雜原子可存於該環系統中之非芳族或芳族環中。雜環基可具有3至20個環成員(即，構成環骨架之原子數量，包括碳原子及雜原子)，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「雜環基」。雜環基亦可為具有3至10個環成員之中等大小雜環基。雜環基亦可為具有3

至6個環成員之雜環基。雜環基可指定為「3至6員雜環基」或類似指定。在較佳6員單環雜環基中，雜原子係選自O、N或S中之一者至多三者，且在較佳5員單環雜環基中，雜原子係選自選自O、N或S之一個或兩個雜原子。雜環基環之實例包括(但不限於)氮雜環庚三烯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、二氧雜環戊基、咪唑啉基、咪唑啉基、嗎啉基、氧雜環丙基、氧雜環庚基、硫雜環庚基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、二側氧基六氫吡嗪基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉二酮基、4-六氫吡啶酮基、吡啶基、吡啶基、1,3-二氧雜環己二烯基、1,3-二氧雜環己基、1,4-二氧雜環己二烯基、1,4-二氧雜環己基、1,3-氧硫雜環己基、1,4-氧硫雜環己二烯基、1,4-氧硫雜環己基、2H-1,2-噁嗪基、三噁烷基、六氫-1,3,5-三嗪基、1,3-二氧雜環戊烯基、1,3-二氧雜環戊基、1,3-二硫雜環戊烯基、1,3-二硫雜環戊基、異噁唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉酮基、噁唑啉基、噁唑啉基、1,3-氧硫雜環戊基、二氫吡嗪基、異二氫吡嗪基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、四氫噻喃基、四氫-1,4-噻嗪基、硫嗎啉基、二氫苯并呋喃基、苯并咪唑啉基及四氫喹啉。

「(雜環基)烷基」係經由伸烷基作為取代基連接之雜環基。實例包括(但不限於)咪唑啉基甲基及二氫吡嗪基乙基。

本文所用「醯基」係指 $-C(=O)R$ ，其中R係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。非限制性實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯基。

「O-羧基」係指「 $-OC(=O)R$ 」基團，其中R係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「C-羧基」係指「 $-C(=O)OR$ 」基團，其中R係選自氫、 C_{1-6} 烷

基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。非限制性實例包括羧基(即，-C(=O)OH)。

「氰基」係指「-CN」基團。

「氰氧基」係指「-OCN」基團。

「異氰氧基」係指「-NCO」基團。

「氰硫基」係指「-SCN」基團。

「異氰硫基」係指「-NCS」基團。

「亞磺醯基」係指「-S(=O)R」基團，其中R係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「磺醯基」係指「-SO₂R」基團，其中R係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「S-磺醯胺基」係指「-SO₂NR_AR_B」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「N-磺醯胺基」係指「-N(R_A)SO₂R_B」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「O-胺甲醯基」係指「-OC(=O)NR_AR_B」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「N-胺甲醯基」係指「-N(R_A)OC(=O)R_B」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「O-胺硫甲醯基」係指「-OC(=S)NR_AR_B」基團，其中R_A及R_B各

自獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「N-胺硫甲醯基」係指「-N(R_A)OC(=S)R_B」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「C-醯胺基」係指「-C(=O)NR_AR_B」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「N-醯胺基」係指「-N(R_A)C(=O)R_B」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「胺基」係指「-NR_AR_B」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基，如本文所定義。

「胺基烷基」係指經由伸烷基連接之胺基。

「烷氧基烷基」係指經由伸烷基連接之烷氧基，例如「C₂₋₈烷氧基烷基」及諸如此類。

本文所用經取代基團係衍生自未經取代母體基團，其中一或多個氫原子經另一原子或基團交換。除非另外指明，否則當基團視為「經取代」時，意味著該基團經一或多個獨立地選自下列之取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、C₁₋₆雜烷基、C₃₋₇碳環基(視情況經鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵基烷基及C₁₋₆鹵基烷氧基取代)、C₃₋₇-碳環基-C₁₋₆-烷基(視情況經鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵基烷基及C₁₋₆鹵基烷氧基取代)、5至10員雜環基(視情況經鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵基烷基及C₁₋₆鹵基烷氧基取代)、5至10員雜環基-C₁₋₆-烷基(視情況經鹵基、

C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵基烷基及C₁-C₆鹵基烷氧基取代)、芳基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵基烷基及C₁-C₆鹵基烷氧基取代)、芳基(C₁-C₆)烷基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵基烷基及C₁-C₆鹵基烷氧基取代)、5至10員雜芳基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵基烷基及C₁-C₆鹵基烷氧基取代)、5至10員雜芳基(C₁-C₆)烷基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵基烷基及C₁-C₆鹵基烷氧基取代)、鹵基、氰基、羥基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基(C₁-C₆)烷基(即，醚)、芳氧基、硫氫基(巯基)、鹵基(C₁-C₆)烷基(例如，-CF₃)、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(例如，-OCF₃)、C₁-C₆烷基硫基、芳硫基、胺基、胺基(C₁-C₆)烷基、硝基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-胺硫甲醯基、N-胺硫甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、醯基、氰氧基、異氰氧基、氰硫基、異氰硫基、亞磺醯基、磺醯基及側氧基(=O)。不論何處基團闡述為「視情況經取代」，該基團可經上文取代基取代。

在一些實施例中，經取代基團係經一或多個個別地且獨立地選自C₁-C₄烷基、胺基、羥基及鹵素之取代基取代。

應理解，某些基團命名慣例可包括單價基團或二價基團，此視上下文而定。例如，若取代基需要兩個連接點至分子之其餘部分，則應理解，該取代基係二價基團。例如，經識別為需要兩個連接點之烷基之取代基包括例如-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-及諸如此類二價基團。其他基團命名慣例明確地指示該基團係諸如「伸烷基」或「伸烯基」等二價基團。

本文所用「伸烷基」意指經由兩個連接點連接至分子之其餘部分且僅含碳及氫之具支鏈或直鏈完全飽和二價基團化學基團(即，烷二基)。伸烷基可具有1至20個碳原子，但本定義亦涵蓋出現未指定數

值範圍之術語伸烷基。伸烷基亦可為具有1至9個碳原子之中等大小伸烷基。伸烷基亦可為具有1至4個碳原子之低碳伸烷基。伸烷基可指定為「C₁₋₄伸烷基」或類似指定。僅舉例而言，「C₁₋₄伸烷基」指示在伸烷基鏈中存在1至4個碳原子，即，伸烷基鏈係選自由下列組成之群：亞甲基、伸乙基、乙-1,1-二基、伸丙基、丙-1,1-二基、丙-2,2-二基、1-甲基-伸乙基、伸丁基、丁-1,1-二基、丁-2,2-二基、2-甲基-丙-1,1-二基、1-甲基-伸丙基、2-甲基-伸丙基、1,1-二甲基-伸乙基、1,2-二甲基-伸乙基及1-乙基-伸乙基。

本文所用「伸烯基」意指經由兩個連接點連接至分子之其餘部分且僅含碳及氫並含有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或具支鏈鏈二價基團化學基團。伸烯基可具有2至20個碳原子，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語伸烯基。伸烯基亦可為具有2至9個碳原子之中等大小伸烯基。伸烯基亦可為具有2至4個碳原子之低碳伸烯基。伸烯基可指定為「C₂₋₄伸烯基」或類似指定。僅舉例而言，「C₂₋₄伸烯基」指示在伸烯基鏈中存在2至4個碳原子，即，伸烯基鏈係選自由下列組成之群：伸乙烯基、乙烯-1,1-二基、伸丙烯基、丙烯-1,1-二基、丙-2-烯-1,1-二基、1-甲基-伸乙烯基、伸丁-1-烯基、伸丁-2-烯基、伸丁-1,3-二烯基、丁烯-1,1-二基、丁-1,3-二烯-1,1-二基、丁-2-烯-1,1-二基、丁-3-烯-1,1-二基、1-甲基-丙-2-烯-1,1-二基、2-甲基-丙-2-烯-1,1-二基、1-乙基-伸乙烯基、1,2-二甲基-伸乙烯基、1-甲基-伸丙烯基、2-甲基-伸丙烯基、3-甲基-伸丙烯基、2-甲基-丙烯-1,1-二基及2,2-二甲基-乙烯-1,1-二基。

術語「藥劑」或「測試藥劑」包括任一物質、分子、元素、化合物、實體或其組合。其包括(但不限於)例如蛋白質、多肽、肽或模擬物、有機小分子、多糖、多核苷酸及諸如此類。其可為天然產物、合成化合物或化學化合物或兩種或更多種物質之組合。除非另外指

明，否則術語「藥劑」、「物質」及「化合物」在本文中可互換使用。

本文所用術語「類似物」係指在結構上類似參考分子但已藉由用替代取代基替代該參考分子之特定取代基以定向及受控方式修飾之分子。與參考分子相比，熟習此項技術者預計類似物將展示相同、類似或改良之效用。合成及篩選類似物以識別具有改良之特性(例如更高之對目標分子之結合親和力)之已知化合物之變體係醫藥化學界熟知之方法。

術語「哺乳動物」係以其常用生物意義使用。因此，其特定而言包括(但不限於)靈長類動物，包括類人猿(黑猩猩、人猿、猴)及人類、牛、馬、綿羊、山羊、豬、兔、犬、貓、大鼠及小鼠，但亦包括許多其他物種。

術語「微生物感染」係指宿主有機體(不論該有機體係脊椎動物、無脊椎動物、魚、植物、禽類或哺乳動物)受致病微生物侵襲。此包括哺乳動物或其他有機體之體內或體表天然存在之微生物之過度生長。更通常，微生物感染可為微生物群體之存在正損害宿主哺乳動物之任一情況。因此，當哺乳動物體內或體表存在過多數量之微生物群體時或當微生物群體之存在之影響正損害哺乳動物之細胞或其他組織時，哺乳動物「患有」微生物感染。特定而言，此說明適用於細菌感染。注意，較佳實施例之化合物亦可用於處理細胞培養物或其他培養基、或無生命表面或物體之微生物生長或污染，且本文絕非將較佳實施例僅限於高等有機體之治療，除非在申請專利法範圍內明確地如此指明時。

術語「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣劑、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及諸如此類。用於醫藥活性物質之該等介質及藥劑之使用為業內所熟知。除任何與活性成份不相容之習用介質或藥劑以

外，本發明涵蓋其於治療組合物中之用途。另外，可包括各種佐劑(例如業內常用者)。在醫藥組合物中包括各種組份之考慮因素闡述於(例如) Gilman 等人(編輯)(1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第8版, Pergamon Press中，其以全文引用方式併入本文中。醫藥上可接受之賦形劑可為單糖或單糖衍生物。

本文所用「個體」意指人類或非人類哺乳動物，例如，犬、貓、小鼠、大鼠、母牛、綿羊、豬、山羊、非人類靈長類動物或禽類(例如，雞)以及任一其他脊椎動物或無脊椎動物。

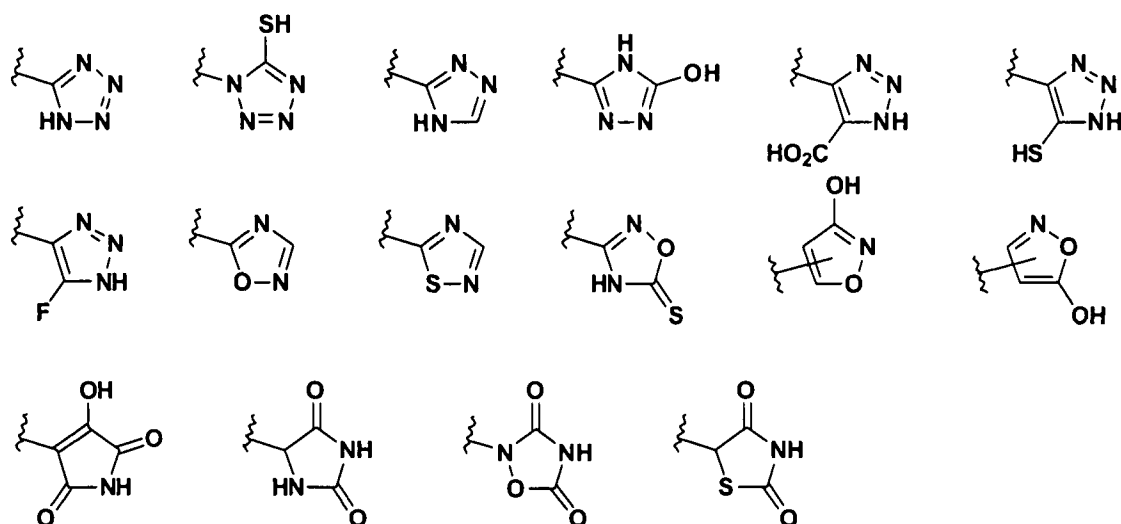
本文所用「有效量」或「治療有效量」係指有效在一定程度上減輕或減少疾病或病況之一或多個症狀之發作之可能性且包括治癒或病況之治療劑之量。「治癒」意味著消除疾病或病況之症狀；然而，即便在獲得治癒後仍可能存在某些長期或永久影響(例如組織損傷過度)。

本文所用「治療(treat, treatment, treating)」係指出於預防及/或治療目的投與醫藥組合物。術語「預防性治療」係指治療尚未展示疾病或病況之症狀但易患具體疾病或病況或另外處於具體疾病或病況之風險之個體，藉此該治療減少患者將發生該疾病或病況之可能性。術語「治療性治療」係指向已患有疾病或病況之個體投與治療。

本文所用「單糖」係指通式 $C_x(H_2O)_x$ 之化學化合物，其中x係3至10。單糖之實例包括(但不限於)葡萄糖(右旋糖)、阿拉伯糖、甘露醇、果糖(左旋糖)及半乳糖。本文所用「單糖衍生物」係指一或多個-OH基團可經上文在「經取代」之定義中闡述之取代基替代之單糖。在一些單糖衍生物中，單糖上之一或多個-OH基團可經一或多個-NH₂或-NH-CH₃基團替代。單糖衍生物之一實例包括葡甲胺。單糖衍生物之其他實例可包括胺基醇。

本文所用「電子等排體」係具有不同分子式但展示相同或類似

性質之不同化合物。例如，四唑係羧酸之電子等排體，因為其模擬羧酸之性質，儘管其二者具有極為不同之分子式。四唑係羧酸之許多可能之電子等排替代物中之一者。所涵蓋之其他羧酸電子等排體包括- COOH 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{HNR}^9$ 、 $-\text{PO}_2(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{PO}_3(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COHNSO}_2\text{R}^9$ 及 $-\text{CONR}^9\text{CN}$ 。另外，羧酸電子等排體可包括含有處於任一化學穩定氧化態之 CH_2 、 O 、 S 或 N 之任一組合之5至7員碳環或雜環，其中該環結構之任一原子視情況在一或多個位置經取代。以下結構係所涵蓋碳環及雜環電子等排體之非限制性實例。該環結構之原子可視情況在一或多個位置處經 R^9 取代。



亦預計當將化學取代基添加至羧酸電子等排體時，化合物保持羧酸電子等排體之性質。預計當羧酸電子等排體視情況經一或多個選自 R^9 之部分取代時，則該取代不會消除化合物之羧酸電子等排性質。亦預計若一或多個 R^9 取代基將破壞化合物之羧酸電子等排性質，則該(等)取代基在碳環或雜環羧酸電子等排體上之佈置將不容許在一或多個維持化合物之羧酸電子等排性質或對於該等性質必不可少之原子處。亦涵蓋本說明書中未特定例示或闡述之其他羧酸電子等排體。

製備方法

本文所揭示化合物可藉由下文所述方法或藉由該等方法之修改來合成。熟習此項技術者已知，改良方法之方式尤其包括溫度、溶劑試劑等。一般而言，在任一用於製備本文所揭示化合物之方法期間，保護任一受關注分子上之敏感性或反應性基團可能係必要的及/或合意的。此可藉助習用保護基團來達成，例如下列中所述之彼等：*Protective Groups in Organic Chemistry* (J.F.W. McOmie編輯，Plenum Press, 1973)；及 P.G.M. Green, T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (第3版) Wiley, New York (1999)，其二者特此以全文引用方式併入本文中。可在合適後續階段使用業內已知方法去除保護基團。可用於合成適用化合物之合成化學轉變為業內已知且包括例如下列中所述之彼等：R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989；或 L. Paquette 編輯，*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley及Sons, 1995，其二者特此以全文引用方式併入本文中。本文所顯示及闡述之途徑僅為說明性且無論如何並非意欲且亦不應視為以任一方式限制申請專利範圍之範圍。熟習此項技術者將能夠認識到所揭示合成之修改且基於本文揭示內容制定替代途徑；所有該等修改及替代途徑均在申請專利範圍之範圍內。

在以下反應圖中，氧原子之保護基團針對其與所必需之合成步驟之相容性以及引入及去保護步驟與整體合成反應圖之相容性進行選擇(P.G.M. Green, T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (第3版) Wiley, New York (1999))。特定於硼酸衍生物之保護基團及/或立體定向基團之處理係闡述於硼酸化學之最近綜述D.G. Hall (編輯), *Boronic Acids. Preparation and Application in Organic Synthesis and Medicine*, Wiley VCH (2005)及較早綜述Matteson, D. S. (1988). *Asymmetric synthesis with boronic esters. Accounts of Chemical*

Research, 21(8), 294 - 300及Matteson, D. S. (1989). Tetrahedron, 45(7), 1859 - 1885)中，其全部以全文引用方式併入本文中。後一綜述文章亦闡述緊鄰用於下文合成反應圖中之硼酸酯立體選擇性插入鹵基次甲基官能基之方法。

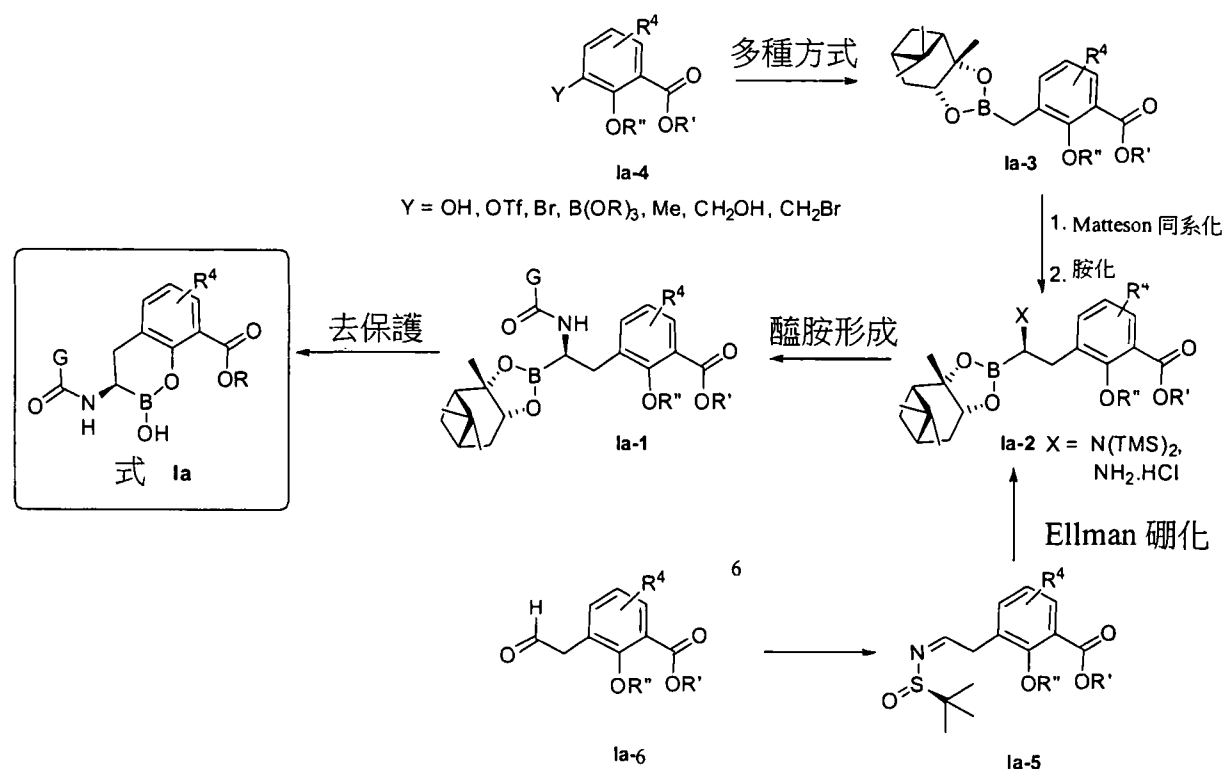
除標準酸催化之去保護以外，亦可在本文所揭示化合物之製備中使用以下特別方法：使用氟化物去除硼酸保護及/或立體定向基團方法(Yuen, A. K. L., & Hutton, C. A. (2005). Tetrahedron Letters, 46(46), 7899 - 7903，其以全文引用方式併入本文中)或高碘酸鹽氧化(Coutts, S. J.等人(1994). Tetrahedron Letters, 35(29), 5109 - 5112，其以全文引用方式併入本文中)。

在使用蒎烷二醇或其他基於二醇之對掌性助劑用於立體專一性引入新對掌性中心之策略中，於硼酸中間體上進行之化學反應之早期階段可在對掌性硼酸酯上實施，或另一選擇為，可在早期階段中使用非對掌性硼酸酯(borate/boronate)中間體，隨後在需要立體選擇之步驟之前利用對掌性二醇轉酯化。

式I化合物之合成

式I化合物(例如，式Ia化合物) (其中R係H)可如反應圖1中所繪示自式Ia-2中間體製備，式Ia-2中間體可藉由若干已知 α -胺基硼酸酯形成反應來組裝(Boronic Acids: Preparations and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, D. G. Hall編輯，Wiley-VCH, Weinheim, 2011，其以全文引用方式併入本文中)。

反應圖1



該等式**Ia-2**中間體(其中X = -N(TMS)₂且R'及R''係烷基)可藉由較早闡述之方法製備(PCT公開案第WO09064414號及第WO10130708號，其以全文引用方式併入本文中)。在替代順序中，式**Ia-2**化合物(其中X = -N(TMS)₂且R''係Boc且R'係第三丁基，或R'及R''一起保護為亞異丙基進行或單獨或一起以環狀形式進行保護為任何其他基團)可自式**Ia-3**化合物經由以下方式製備：藉助Matteson反應條件進行同系化以得到具有良好立體控制之氯亞甲基加成產物，隨後用六甲基二矽氮烷進行立體專一性取代(PCT公開案第WO0946098號，其以全文引用方式併入本文中)。溴前體可類似於氯化化合物利用二溴甲烷製備(J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 3964 - 969，其以全文引用方式併入本文中)。式**Ia-3**之Matteson反應前體可自相應經適當保護之苺醇(J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 409 - 411，其以全文引用方式併入本文中)或苺基溴化物**Ia-4** (Tetrahedron Letters **2003**, 44, 233 - 235; J. Am. Chem.

Soc., 2010, 132, 11825 - 11827, 其以全文引用方式併入本文中)藉由鈹介導之蒎烷二醇二硼酸酯偶合來製備。式**Ia-3**化合物亦可藉由相應芳基硼酸酯之同系化藉由與氯甲基陰離子反應來製備(PCT公開案第WO09064414號, 其以全文引用方式併入本文中)。式**Ia-4**化合物可自市售水楊酸衍生物藉助若干較早已知方法(PCT公開案第WO0458679號, 其以全文引用方式併入本文中)使用習用保護基團、例如 *Protective Groups in Organic Chemistry* (J.F.W. McOmie編輯, Plenum, 1973); 及 *Protecting Groups in Organic Synthesis* (P.G.M. Wutts, T.W. Green, Wiley, New York, 1999) (二者以全文引用方式併入本文中)中所闡述之彼等來達成。式**Ia-4**化合物(其中Y係甲基)可容易地轉變成用於硼化反應以得到**Ia-3**之相應苺基溴化物(Bioorg. Med.Chem. Lett. 1999, 9, 34 - 346, 其以全文引用方式併入本文中)。

可使式**Ia-2**之雙-三甲基矽基醯胺與醯氯原位反應直接產生式**Ia-1**之類似物。該等**Ia-1**之類似物亦可在典型醯胺偶合條件下(例如, 碳二亞胺或 HATU 偶合)經由雙-TMS 胺與市售羧酸之偶合來製備(Tetrahedron, 2005, 61, 10827 - 10852, 其以全文引用方式併入本文中)。各種經取代硫代乙酸或羧乙酸酯或甘胺酸酯前體均係自市面購得。該等前體亦可藉由文獻中之若干熟知方法來獲得(J. Org. Chem. (2012), DOI: 10.1021/jo302088t, 其以全文引用方式併入本文中)。

可藉由與稀HCl共熱來達成式**Ia-1**化合物之蒎烷酯及水楊酸保護性基團之同時去保護, 提供期望式**Ia**化合物。此轉變亦可藉由用BCl₃或BBr₃處理來達成(PCT公開案第WO09064414號, 其以全文引用方式併入本文中)。另一選擇為, 可經由在稀酸存在下用異丁基硼酸轉酯化(PCT公開案第WO09064413號, 其以全文引用方式併入本文中)或經由其他已知方法(J. Org. Chem. (2010), 75, 468 - 471, 其以全文引用方式併入本文中)來達成去保護。

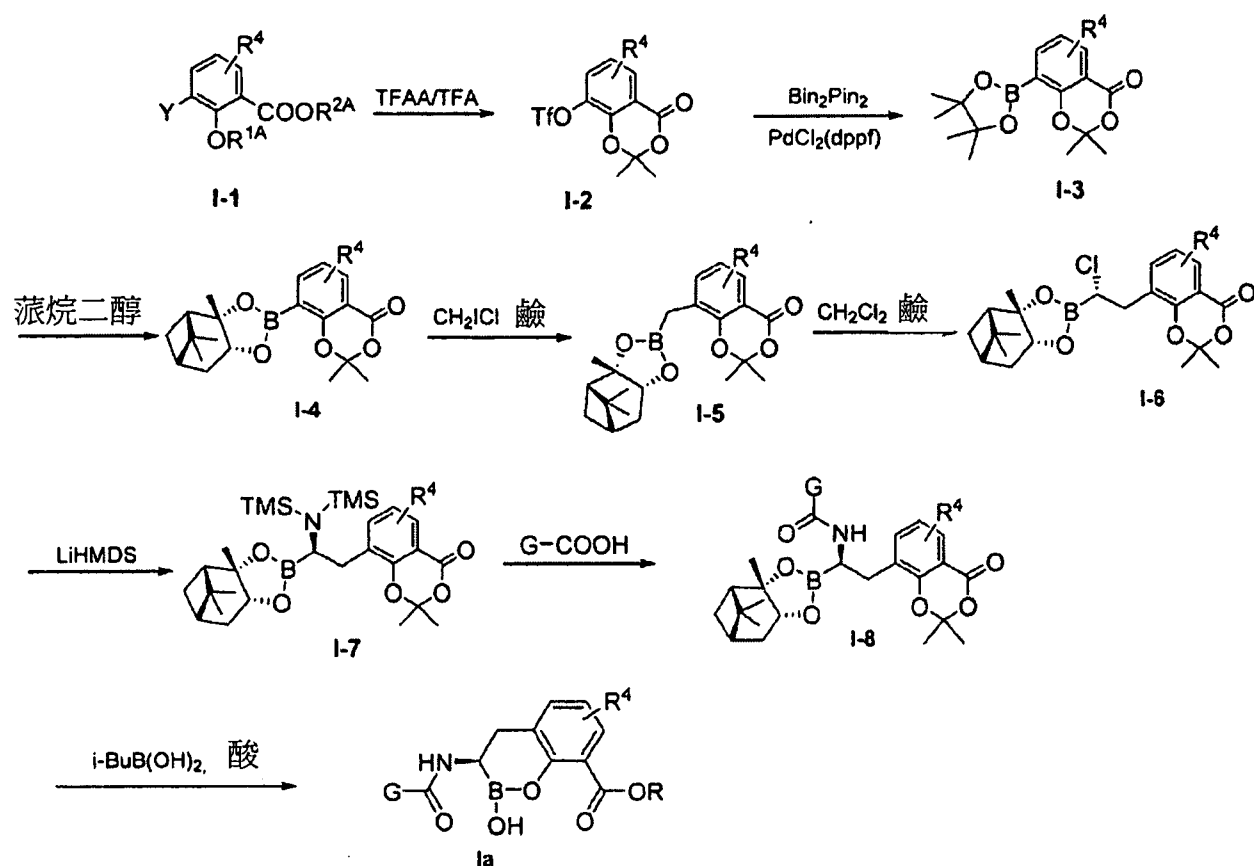
在替代方法中，式**Ia-2**化合物(其中X係NH₂.HCl)可經由將硼不對稱加成到碳雜原子雙鍵來製備，從而能夠產生鏡像異構純*N*-亞磺醯基- α -胺基硼酸酯衍生物。該轉變係由經適當保護之*N*-亞磺醯基亞胺(**Ia-5**)使用Cu/配體觸媒系統(*J. Am. Chem. Soc.* (2008), 130, 6910 - 6911，其以全文引用方式併入本文中)隨後用弱酸處理來達成。式**Ia-5**之鏡像異構純*N*-亞磺醯基亞胺可藉由經適當保護之苯基乙醛中間體(**Ia-6**)與鏡像異構純第三丁基磺醯基胺之縮合來製備(*Chem. Rev.* 2010, 110, 3600 - 3740，其以全文引用方式併入本文中)。

式**Ia-6**之苯基乙醛衍生物可自市售水楊酸酯之烯丙基醚之克來森重排(Claisen rearrangement)隨後烯丙基之氧化解離來製備(*J. Med. Chem.* 1995, 38, 3094 - 3105，其以全文引用方式併入本文中)。該等式**Ia-6**中間體亦可藉由經乙烯基取代之水楊酸酯之Wacker氧化來製備(*Org. Lett.* 2012, 14, 3237 - 3239，其以全文引用方式併入本文中)。用於酚及酸之保護性基團可自如上文所述之多種可用選項單獨或一起使用。

用於製備式**Ia**化合物之一例示性但非限制性一般合成反應圖顯示於下文反應圖**1a**中。對於式**I-1**之起始化合物而言，Y可為-OH、鹵素、-C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₁₀烷基-OH、-C₁₋₁₀烷基-鹵素，R^{1A}可為氫或C₁₋₁₀烷基，且R^{2A}可為氫或C₁₋₁₀烷基。可首先用TFA及TFAA且然後用雙(頻哪醇合)二硼處理式**I-1**化合物以形成式**I-3**之頻哪醇硼酸酯化合物。然後使式**I-3**化合物與蒎烷二醇反應得到式**I-4**之蒎烷二醇甲基硼酸酯化合物。對式**I-4**化合物實施同系化以得到式**I-5**化合物，然後對其實施另一同系化反應以提供式**I-6**之氯伸乙基產物。使式**I-6**化合物與雙-TMS胺反應以形成式**I-7**之雙-三甲基矽基胺。然後可使不同類型硫代乙酸、羥乙酸酯或甘胺酸酯前體與式**I-7**化合物反應以形成式**I-8**之醯胺。然後對式**I-8**化合物實施蒎烷酯及水楊酸保護性基團之去保護以

提供式**Ia**化合物。

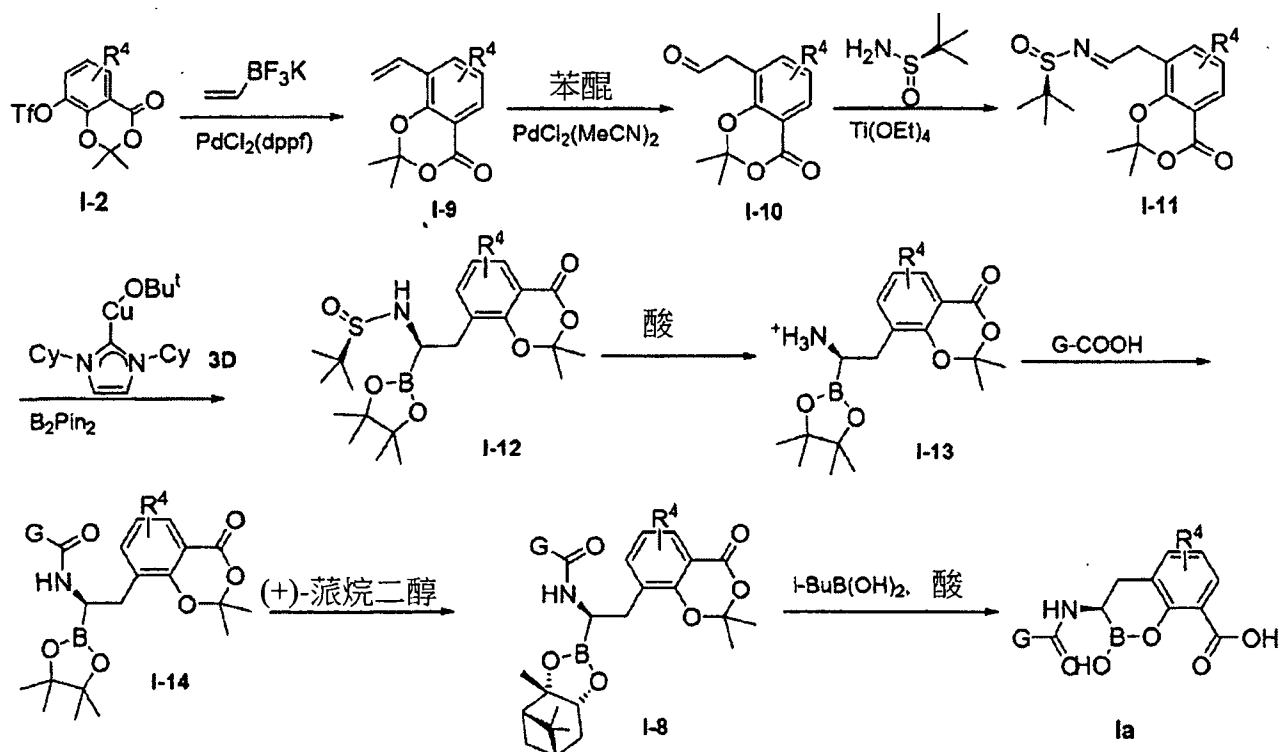
反應圖**1a**



另一選擇為，式**Ia**化合物亦可藉由使用下文所說明之一般合成反應圖**1b**來製備。式**I-2**之起始化合物可藉由按照上文反應圖**1a**中所述程序將保護性基團添加至水楊酸酯衍生物化合物來製備。可用三氟硼酸乙烯酯處理式**I-2**化合物以形成式**I-9**之乙烯基苯基化合物。然後使式**I-9**化合物反應以形成式**I-10**之苯基乙醛衍生物。然後使式**I-10**化合物與(R)-第三丁基亞磺醯胺反應以提供式**I-11**之N-亞磺醯基亞胺化合物。對式**I-11**化合物添加硼以形成式**I-12**之頻哪醇硼酸酯化合物。式**I-12**化合物可與酸反應以去除第三丁基亞磺醯基。然後可使不同類型硫代乙酸、羥乙酸酯或甘胺酸酯前體與式**I-13**化合物反應以形成式**I-14**之醯胺。式**I-14**之醯胺可與蒎烷二醇反應以得到式**I-8**之蒎烷二醇甲基硼酸酯化合物。然後可對式**I-8**化合物實施蒎烷酯及水楊酸保護性

基團之去保護以提供式Ia化合物。

反應圖1b



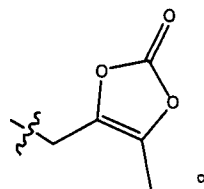
前藥之合成

式I化合物(其中R係前藥部分)可藉由不同羧酸前藥之多種已知方法來合成(*Prodrugs: Challenges and Rewards*, V. J. Stella等人編輯, Springer, New York, 2007, 其以全文引用方式併入本文中)。該等前藥包括(但不限於)經取代或未經取代烷基酯、(醯氧基)烷基酯(*Synthesis* 2012, 44, 207, 其以全文引用方式併入本文中)、[(烷氧基羰基)氧基]甲基酯(PCT公開案第WO10097675號, 其以全文引用方式併入本文中)或(側氧基二氧雜環戊烯基)甲基酯(*J. Med. Chem.* 1996, 39, 323-338, 其以全文引用方式併入本文中)。該等前藥可自式I化合物(其中R = H)藉由用酸或在中性條件下(例如, 碳二亞胺偶合)在醇(ROH)存在下處理或在適當鹼存在下經由鹼促成之與RX (其中X係離去基團)之酯化來製備。

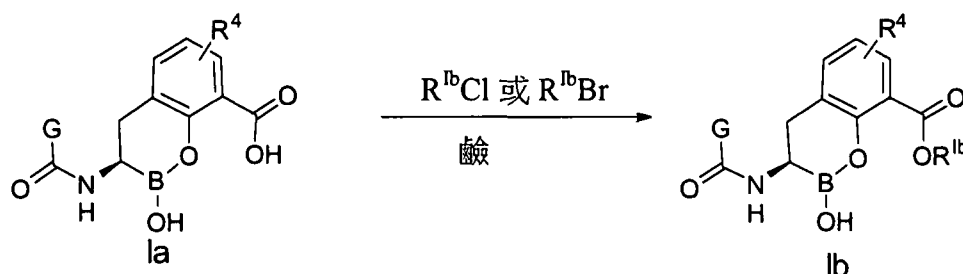
用於製備前藥之一例示性但非限制性一般合成反應圖顯示於下

文反應圖2a中。式Ia之硼酸(其中R係氫)可與經氯/溴取代之前藥部分反應以形成式Ib之前藥。前藥部分R^{lb}之實例可為-C₁₋₉烷基、-

CR¹R²OC(O)C₁₋₉烷基、-CR¹R²OC(O)OC₁₋₉烷基及

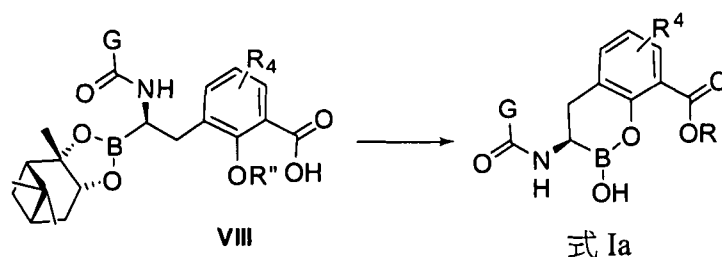


反應圖2a



另一選擇為，亦可利用式I化合物引入前藥(反應圖2b)。該等羧酸(VIII)可自式Ia-1化合物藉由對OR'實施選擇性去保護來製備。前藥基團亦可以較早順序引入式Ia-4或Ia-6之化合物(其中R'係R)中。此順序(其中前藥係引入較早中間體中)僅當該酯在用以去除酚保護性基團及硼酸酯之最終去保護條件下穩定時可行。

反應圖2b



投與及醫藥組合物

該等化合物係以治療有效劑量投與。儘管已對本文所述化合物之人類劑量進行最佳化，但通常，日劑量可為約0.25 mg/kg體重至約120 mg/kg體重或更多、約0.5 mg/kg體重或更少至約70 mg/kg體重、約1.0 mg/kg體重至約50 mg/kg體重或約1.5 mg/kg體重至約10 mg/kg體重。因此，對於投與70 kg人而言，劑量範圍將為約17 mg/天至約8000 mg/天、約35 mg/天或更少至約7000 mg/天或更多、約70

mg/天至約6000 mg/天、約100 mg/天至約5000 mg/天或約200 mg/天至約3000 mg/天。當然，所投與活性化合物之量將取決於所治療個體及疾病狀態、患病嚴重程度、投與方式及方案及處方醫師之判斷。

本文所揭示化合物其醫藥上可接受之鹽之投與可經由提供類似效用之藥劑所接受之任一投與模式進行，包括(但不限於)經口、皮下、靜脈內、鼻內、局部、經皮、腹膜內、肌內、肺內、經陰道、經直腸或眼內。經口及非經腸投與常用於治療較佳實施例之標的適應症。

可將如上文所述可用化合物調配成用於治療該等病況之醫藥組合物。使用標準醫藥調配技術，例如彼等揭示於Remington's The Science 及 Practice of Pharmacy，第21版，Lippincott Williams & Wilkins (2005)中者，該文章以全文引用方式併入。因此，一些實施例包括醫藥組合物，其包含：(a)安全且治療有效量之本文所述化合物(包括其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、多晶型物及溶劑合物)或其醫藥上可接受之鹽；及(b)醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

除所選如上文所述可用化合物以外，一些實施例包括含有醫藥上可接受之載劑之組合物。術語「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣劑、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及諸如此類。用於醫藥活性物質之該等介質及藥劑之使用為業內所熟知。除任何與活性成份不相容之習用介質或藥劑以外，本發明亦涵蓋其於治療組合物中之用途。另外，可包括(例如)業內常用之各種佐劑。關於將各種組份納入醫藥組合物中之考慮因素闡述於(例如) Gilman等人(編輯) (1990)；Goodman 及 Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics，第8版，Pergamon Press中，其以全文引用方式併入本文中。

可充當醫藥上可接受之載劑或其組份之物質一些實例係糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及甲基纖維素；粉末狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石粉；固體潤滑劑，例如硬脂酸及硬脂酸鎂；硫酸鈣；植物油，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及可可油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；海藻酸；乳化劑，例如TWEENS；潤濕劑，例如月桂基硫酸鈉；著色劑；芳香劑；製錠劑；穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原水；等滲鹽水；及磷酸鹽緩衝溶液。

與標的化合物結合使用之醫藥上可接受之載劑之選擇基本上藉助擬投與之化合物來確定。

本文所述組合物較佳以單位劑型提供。本文所用「單位劑型」係符合良好醫學實踐之適於以單一劑量投與動物、較佳地哺乳動物個體之含有一定量化合物之組合物。然而，單一或單位劑型之製備並非暗示該劑型係每天1次或療法之每個過程1次投與。預計該等劑型係每天1次、2次、3次或更多次投與且可經一段時間(例如，約30分鐘至約2至6小時)以輸注形式投與，或以連續輸注形式投與，且可在療法過程期間給與一次以上，但未明確地排除單一投與。熟練技術人員將認識到，該調配物未明確地涵蓋療法之整個過程且熟習此項技術者保留對除調配物以外之治療之決策。

如上文所述可用組合物可呈用於多種投與途徑(例如，經口、經鼻、經直腸、局部(包括經皮)、經眼、大腦內、顱內、鞘內、動脈內、靜脈內、肌內或其他非經腸投與途徑)之多種適宜形式中之任一者。熟練技術人員應瞭解，經口及經鼻組合物包含藉由吸入投與且使用可用方法製備之組合物。端視期望具體投與途徑，可使用多種業內熟知之醫藥上可接受之載劑。醫藥上可接受之載劑包括(例如)固體或

液體填充劑、稀釋劑、助溶劑、表面活性劑及囊封物質。可包括不會實質上干擾該化合物之抑制活性之可選醫藥活性材料。與該化合物結合使用之載劑之量足以提供用於投與每單位劑量該化合物之實際量之材料。用於製備可用於本文所述方法之劑型之技術及組合物闡述於以下參考文獻中，其全部以引用方式併入本文中：Modern Pharmaceutics，第4版，第9章及第10章(Banker及Rhodes編輯，2002)；Lieberman等人，Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)；及Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第8版(2004)。

可使用各種口服劑型，包括諸如錠劑、膠囊、顆粒及散裝粉劑等固體形式。錠劑可經壓縮，經錠劑研磨、經腸溶包衣、經糖包衣、經膜包衣或經多次壓縮且含有適宜黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、芳香劑、流動誘導劑及熔融劑。液體口服劑型包括水溶液、乳液、懸浮液、溶液及/或自非泡騰顆粒重構之懸浮液、及自泡騰顆粒重構之泡騰製劑且含有適宜溶劑、防腐劑、乳化劑、懸浮劑、稀釋劑、甜味劑、熔融劑、著色劑及芳香劑。

適於製備用於經口投與之單位劑型之醫藥上可接受之載劑為業內所熟知。錠劑通常包含習用醫藥上相容之佐劑作為惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露醇、乳糖及纖維素；黏合劑，例如澱粉、明膠及蔗糖；崩解劑，例如澱粉、海藻酸及交聯羧甲纖維素；潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石粉。可使用諸如二氧化矽等助流劑來改良粉末混合物之流動特性。可添加著色劑(例如FD&C染料)以改良外觀。甜味劑及芳香劑(例如阿斯巴甜(aspartame)、糖精、薄荷腦、薄荷及水果味矯味劑)係可咀嚼錠劑之可用佐劑。膠囊通常包含一或多種上文所揭示之固體稀釋劑。載劑組份之選擇取決於如味道、成本及儲存穩定性等次要考慮因素，其並非至關重要且可由熟習此項技術者

容易地製備。

經口組合物亦包括液體溶液、乳液、懸浮液及諸如此類。適於製備該等組合物之醫藥上可接受之載劑為業內熟知。用於糖漿、酏劑、乳液及懸浮液之載劑之典型組份包括乙醇、丙三醇、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨醇及水。對於懸浮液而言，典型懸浮劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、黃蓍膠及海藻酸鈉；典型潤濕劑包括卵磷脂及聚山梨醇酯80；且典型防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯及苯甲酸鈉。經口液體組合物亦可含有一或多種上文所揭示之組份，例如甜味劑、芳香劑及著色劑。

該等組合物亦可藉由習用方法、通常利用pH或時間依賴性包衣材料包衣，以使得標的化合物在胃腸道內、在期望局部施用附近或在延長期望作用之各時間釋放。該等劑型通常包括(但不限於)下列中之一或多者：鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙基纖維素、Eudragit包衣材料、蠟及蟲膠。

本文所述組合物可視情況包括其他藥物活性劑。

可用於達成標的化合物之全身性遞送之其他組合物包括舌下、經頰及經鼻劑型。該等組合物通常包含下列中之一或多者：可溶性填充物質，例如蔗糖、山梨醇及甘露醇；及黏合劑，例如阿拉伯膠、微晶纖維素、羧甲基纖維素及羥丙基纖維素。亦可包括上文所揭示之助流劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑及芳香劑。

調配液體組合物(其經調配用於局部眼部使用)以使得其可局部投與眼睛。舒適度應儘可能最大化，但有時調配考慮因素(例如藥物穩定性)可能迫使小於最佳舒適度。在舒適度無法最大化之情形下，應調配該液體以使得該液體可容許患者用於局部眼部使用。另外，眼科上可接受之液體應經封裝用於單次使用或應含有防腐劑以預防經多次

使用之污染。

對於眼部應用而言，溶液或藥劑通常使用生理鹽水溶液作為主要媒劑來製備。較佳應用適當緩衝系統將眼部溶液維持在舒適pH下。調配物亦可含有習用醫藥上可接受之防腐劑、穩定劑及表面活性劑。

可用於本文所揭示醫藥組合物之防腐劑包括(但不限於)氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)、PHMB、氯丁醇(chlorobutanol)、乙汞硫柳酸鈉(thimerosal)、乙酸苯汞(phenylmercuric acetate)及硝酸苯汞(phenylmercuric nitrate)。可用表面活性劑係(例如) Tween 80。同樣，可在本文所揭示眼部製劑中使用各種可用媒劑。該等媒劑包括(但不限於)聚乙烯醇、聚維酮(povidone)、羥丙甲基纖維素、泊洛沙姆(poloxamer)、羧甲基纖維素、羥乙基纖維素及純化水。

若需要或合適，可添加張力調節劑。其包括(但不限於)鹽(尤其氯化鈉、氯化鉀、甘露醇及甘油)或任一其他適宜眼科上可接受之張力調節劑。

可使用各種用於調節pH之緩衝液及方式，只要所得製劑係眼科上可接受的即可。對於許多組合物而言，pH將介於4與9之間。因此，緩衝液包括乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液及硼酸鹽緩衝液。可視需要使用酸或鹼來調節該等調配物之pH。

同樣地，眼科上可接受之抗氧化劑包括(但不限於)偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、乙醯半胱胺酸、丁基羥基甲氧苯及二丁基羥基甲苯。

眼部製劑中可包括之其他賦形劑組份係螯合劑。可用螯合劑係乙二胺四乙酸二鈉，但亦可使用其他螯合劑替代其或與其結合。

對於局部使用而言，可使用含有本文所揭示化合物之乳霜、軟膏、凝膠、溶液或懸浮液等。局部調配物通常可包括醫藥載劑、共溶

劑、乳化劑、滲透增強劑、防腐劑系統及軟化劑。

對於靜脈內投與而言，可將本文所述化合物及組合物溶解或分散於醫藥上可接受之稀釋劑(例如鹽水或右旋糖溶液)中。可包括適宜賦形劑以達成期望pH，包括(但不限於) NaOH、碳酸鈉、乙酸鈉、HCl及檸檬酸。在各個實施例中，最終組合物之pH介於2至8之間或較佳介於4至7之間。抗氧化賦形劑可包括亞硫酸氫鈉、丙酮合亞硫酸氫鈉、甲醛合次硫酸氫鈉、硫脲及EDTA。於最終靜脈內組合物中發現之適宜賦形劑之其他非限制性實例可包括磷酸鈉或磷酸鉀、檸檬酸、酒石酸、明膠及碳水化合物(例如右旋糖、甘露醇及聚葡萄糖)。其他可接受之賦形劑闡述於以下中：Powell等人，*Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, 52 238 - 311及Nema等人，*Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, 65 287 - 332，其二者均以全文引用方式併入本文中。亦可包括抗微生物劑以達成抑制細菌或抑制真菌之溶液，包括(但不限於)硝酸苯汞、乙汞硫柳酸鈉、苧索氯銨(benzethonium chloride)、氯化苧烷銨、苯酚、甲酚及氯丁醇。

用於靜脈內投與之組合物可以一或多種在即將投與之前用適宜稀釋劑(例如無菌水、鹽水或右旋糖)重構於水中之固體形式提供給照顧者。在其他實施例中，該等組合物係以易於非經腸投與之溶液提供。在另一些實施例中，該等組合物係以在投與前進一步稀釋之溶液提供。在包括投與本文所述化合物與另一藥劑之組合之實施例中，該組合可作為混合物提供給照顧者，或照顧者可在投與前將該兩種藥劑混合，或該兩種藥劑可單獨投與。

本文所述活性化合物之實際劑量取決於特定化合物及擬治療之病況；適當劑量之選擇完全在熟練技術人員之知識範圍內。

本文所述一些硼酸衍生物可形成寡聚物，例如二聚體、三聚體或四聚體。為防止硼酸衍生物形成該等寡聚物，一些實施例包括其中包括防止或限制寡聚物形成之賦形劑之醫藥組合物。賦形劑可為單糖或單糖衍生物。在一實施例中，該單糖或單糖衍生物係葡甲胺。其他賦形劑包括(但不限於)乙醇胺、二乙醇胺、叁(羥基甲基)胺基甲烷(Tris)、L-離胺酸及吡啶-2-甲醇。

本文所述一些實施例係關於單糖或單糖衍生物與本文所述式(III)化合物之間形成之化學複合物。在一些實施例中，該兩種組份間之相互作用有助於增加式(III)化合物之穩定性及/或溶解度。

更通常，在一些實施例中，單糖或單糖衍生物可與任一含有硼酸酯部分之化合物形成化學複合物。在一些實施例中，含有硼酸酯部分之化合物可為本文所述硼酸衍生物，例如本文所述式(III)化合物。在其他實施例中，含有硼酸酯部分之化合物可為任一其他含有硼酸酯之化合物，例如，已知含有硼酸酯之藥劑。在一些其他實施例中，用於形成穩定複合物之單糖或單糖衍生物可為葡甲胺。

在一些實施例中，醫藥組合物中包括葡甲胺防止或減少在醫藥投與期望之pH範圍下寡聚物之形成。在一些實施例中，該組合物之pH可在約5至約9、約6至8、約6至約7.5、約7.1至約7.3或約7.1至約7.2範圍內。在一些實施例中，該組合物之pH可在約7.0至7.3範圍內。在一些實施例中，該組合物之pH可為約6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7及7.8。在一些實施例中，該組合物之pH可為約7.1。在一些實施例中，該組合物之pH可為約7.2。

以單體形式存在之硼酸衍生物之量可端視溶液之pH、所包括之預防寡聚物之賦形劑及組合物中賦形劑之量而變化。在一些實施例中，單體形式之百分比以組合物中硼酸衍生物之總量計可為超過85%、超過88%、超過90%、超過92%、超過95%、超過97重量%。在

一些實施例中，單體形式之百分比以組合物中硼酸衍生物之總量計可超過96重量%。在一些實施例中，單體形式之百分比以組合物中硼酸衍生物之總量計可超過97重量%。

治療方法

本發明之一些實施例包括用本文所述化合物及包含該等化合物之組合物治療細菌感染之方法。一些方法包括向有需要的個體投與本文所述化合物、組合物、醫藥組合物。在一些實施例中，個體可為動物，例如，哺乳動物(包括人類)。在一些實施例中，細菌感染包含本文所述細菌。自上述應瞭解，治療細菌感染之方法包括預防處於細菌感染風險之個體之細菌感染之方法。

在一些實施例中，個體係人類。

其他實施例包括向有需要的個體投與化合物之組合。組合可包括本文所述化合物、組合物、醫藥組合物與其他藥劑。

一些實施例包括共投與本文所述化合物、組合物及/或醫藥組合物與其他藥劑。「共投與」意味著該兩種或更多種藥劑可於患者血流同時發現，不論其實際何時或如何投與。在一實施例中，該等藥劑係同時投與。在一該實施例中，組合投與係藉由將該等藥劑以單一劑型組合來達成。在另一實施例中，該等藥劑係依序投與。在一實施例中，該等藥劑係藉助相同途徑(例如經口)投與。在另一實施例中，該等藥劑係藉助不同途徑投與，例如一者經口投與且另一者經靜脈內投與。

其他藥劑之實例包括抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗發炎劑及抗過敏劑。

較佳實施例包括本文所述化合物、組合物或醫藥組合物與抗細菌劑(例如 β -內醯胺)之組合。該等 β -內醯胺之實例包括阿莫西林(Amoxicillin)、胺苄青黴素(Ampicillin)(例如，匹胺西林

(Pivampicillin)、海他西林(Hetacillin)、巴胺西林(Bacampicillin)、美坦西林(Metampicillin)、酞胺西林(Talampicillin)、依匹西林(Epicillin)、卡本西林(Carbenicillin) (卡茆西林(Carindacillin))、替卡西林(Ticarcillin)、替莫西林(Temocillin)、阿洛西林(Azlocillin)、哌拉西林(Piperacillin)、美洛西林(Mezlocillin)、美西林(Mecillinam) (匹美西林(Pivmecillinam))、磺苄西林(Sulbenicillin)、苄青黴素(G) (Benzylpenicillin (G))、氯甲西林(Clometocillin)、苄星苄青黴素(Benzathine benzylpenicillin)、普羅卡因苄青黴素(Procaine benzylpenicillin)、阿度西林(Azidocillin)、培那西林(Penamecillin)、苯氧甲基青黴素(V) (Phenoxymethylpenicillin (V))、丙匹西林(Propicillin)、苄星苯氧甲基青黴素(Benzathine phenoxymethylpenicillin)、非奈西林(Pheneticillin)、氯唑西林(Cloxacillin) (例如, 雙氯西林(Dicloxacillin)、氟氯西林(Flucloxacillin))、扼煞西林(Oxacillin)、甲氧西林(Methicillin)、萘夫西林(Nafcillin)、法羅培南(Faropenem)、比阿培南、多尼培南、伊特培南、亞胺培南、美羅培南、帕尼培南(Panipenem)、頭孢唑林(Cefazolin)、頭孢乙腈(Cefacetrile)、頭孢卓西(Cefadroxil)、頭孢氨苄(Cefalexin)、頭孢來星(Cefaloglycin)、頭孢洛寧(Cefalonium)、頭孢噻啉(Cefaloridine)、頭孢噻吩(Cefalotin)、頭孢匹林(Cefapirin)、頭孢曲秦(Cefatrizine)、頭孢西酮(Cefazedone)、頭孢氮氟(Cefazaflur)、頭孢拉定(Cefradine)、頭孢沙定(Cefroxadine)、頭孢替唑(Ceftezole)、頭孢克洛(Cefaclor)、頭孢孟多(Cefamandole)、頭孢米諾(Cefminox)、頭孢尼西(Cefonicid)、頭孢雷特(Ceforanide)、頭孢替安(Cefotiam)、頭孢丙烯(Cefprozil)、頭孢拉宗(Cefbuperazone)、頭孢呋辛(Cefuroxime)、頭孢唑南(Cefuzonam)、頭孢西丁(Cefoxitin)、頭孢替坦(Cefotetan)、頭孢美唑(Cefmetazole)、氯碳頭孢(Loracarbef)、頭孢克肟

(Cefixime)、頭孢他定(Ceftazidime)、頭孢曲松(Ceftriaxone)、頭孢卡品(Cefcapene)、頭孢達肱(Cefdaloxime)、頭孢地尼(Cefdinir)、頭孢托肱(Cefditoren)、頭孢他美(Cefetamet)、頭孢甲肱(Cefmenoxime)、頭孢地嗪(Cefodizime)、頭孢哌酮(Cefoperazone)、頭孢噻肱(Cefotaxime)、頭孢咪唑(Cefpimizole)、頭孢匹胺(Cefpiramide)、頭孢泊肱(Cefpodoxime)、頭孢磺啖(Cefsulodin)、頭孢特肱(Cefteram)、頭孢布烯(Ceftibuten)、頭孢噻林(Ceftiolene)、頭孢唑肱(Ceftizoxime)、氟氧頭孢(Flomoxef)、拉氧頭孢(Latamoxef)、頭孢吡肱(Cefepime)、頭孢唑蘭(Cefozopran)、頭孢匹羅(Cefpirome)、頭孢喹肱(Cefquinome)、頭孢吡普(Ceftobiprole)、頭孢洛林(Ceftaroline)、頭孢噻呋(Ceftiofur)、頭孢維星(Cefovecin)、氨曲南(Aztreonam)、替吉莫南(Tigemonam)及卡蘆莫南(Carumonam)、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、RWJ-442831、RWJ-333441或RWJ-333442。

較佳實施例包括諸如頭孢他定、比阿培南、多尼培南、伊特培南、亞胺培南、美羅培南及帕尼培南等 β -內醯胺。

其他較佳實施例包括諸如氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416及卡蘆莫南等 β -內醯胺。

該等 β -內醯胺之其他實例包括青黴素(penicillin)、頭孢菌素、碳青黴烯、單內醯胺、橋接單內醯胺或其組合，其中該青黴素係苄星青黴素(benzathine penicillin)、苄青黴素、苯氧甲基青黴素、普魯卡因青黴素(procaine penicillin)、扼煞西林、甲氧西林、雙氯西林、氟氯西林、替莫西林、阿莫西林、胺苄青黴素、複方阿莫西林克拉維酸(co-amoxiclav)、阿洛西林、卡本西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林、阿帕西林(apalcillin)、海他西林、巴胺西林、磺苄西林、美西林(mecicilam)、匹美西林、環己西林(ciclacillin)、酞氨西林、阿撲西林(aspoxicillin)、氯唑西林、蔡夫西林、匹胺西林或其組合。

在一些實施例中，頭孢菌素可為頭孢噻吩(cephalothin)、頭孢噻啉(cephaloridin)、頭孢克洛、頭孢卓西、頭孢孟多、頭孢唑林、頭孢氨苄(cephalexin)、頭孢拉定、頭孢唑肟、頭孢西丁、頭孢賽曲(cephacetril)、頭孢替安、頭孢噻肟、頭孢磺啉、頭孢哌酮、頭孢唑肟、頭孢甲肟(cefinenoxime)、頭孢美唑(cefinetazole)、頭孢來星(cephaloglycin)、頭孢尼西、頭孢地嗪、頭孢匹羅、頭孢他定、頭孢曲松、頭孢匹胺、頭孢拉宗、頭孢唑蘭、頭孢吡肟、頭孢噻利(cefoselis)、頭孢瑞南(cefluprenam)、頭孢唑南、頭孢咪唑、頭孢克定(cefclidin)、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢地尼、頭孢泊肟乙醯氧基乙酯(cefpodoxime axetil)、頭孢泊肟普賽酯(cefpodoxime proxetil)、頭孢特倫新戊酯(cefteram pivoxil)、頭孢他美新戊酯(cefetamet pivoxil)、頭孢卡品新戊酯(cefcapene pivoxil)、頭孢托侖新戊酯(cefditoren pivoxil)、頭孢呋辛、頭孢呋辛乙醯氧基乙酯(cefuroxime axetil)、氯碳頭孢(loracarbacef)、拉氧頭孢或其組合。

在一些實施例中，頭孢菌素可為抗-MRSA頭孢菌素。

在一些實施例中，抗-MRSA頭孢菌素係頭孢吡普、頭孢洛林或其組合。

在一些實施例中，碳青黴烯係亞胺培南、美羅培南、伊特培南、法羅培南、多尼培南、比阿培南、帕尼培南或其組合。

在一些實施例中，碳青黴烯係抗-MRSA碳青黴烯。

在一些實施例中，抗-MRSA碳青黴烯係PZ601或ME1036。

一些實施例包括本文所述化合物、組合物及/或醫藥組合物與其他藥劑之組合，其中該其他藥劑包含單內醯胺。單內醯胺之實例包括氨基曲南、替吉莫南、諾卡菌素A (nocardicin A)、卡蘆莫南及菸毒素(tabtoxin)。在一些該等實施例中，該化合物、組合物及/或醫藥組合物包含A類、C類或D類 β -內醯胺酶抑制劑。一些實施例包括共投與本

文所述化合物、組合物或醫藥組合物與一或多種其他藥劑。

一些實施例包括本文所述化合物、組合物及/或醫藥組合物與其他藥劑之組合，其中該其他藥劑包含B類 β 內醯胺酶抑制劑。B類 β 內醯胺酶抑制劑之實例包括ME1071 (Yoshikazu Ishii等人，「*In Vitro* Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates.」 *Antimicrob. Agents Chemother.* doi:10.1128/AAC.01397-09 (2010年7月))。一些實施例包括共投與本文所述化合物、組合物或醫藥組合物與一或多種其他藥劑。

一些實施例包括本文所述化合物、組合物及/或醫藥組合物與其他藥劑之組合，其中該其他藥劑包含一或多種包括A類、B類、C類或D類 β 內醯胺酶抑制劑之藥劑。一些實施例包括共投與本文所述化合物、組合物或醫藥組合物與該一或多種其他藥劑。

適應症

本文所述化合物及包含該等化合物之組合物可用於治療細菌感染。可用本文所述化合物、組合物及方法治療之細菌感染可包含寬範圍之細菌。實例有機體包括革蘭氏陽性細菌(gram-positive bacteria)、革蘭氏陰性細菌(gram-negative bacteria)、好氧性及厭氧性細菌，例如葡萄球菌屬(*Staphylococcus*)、乳桿菌屬(*Lactobacillus*)、鏈球菌屬(*Streptococcus*)、八疊球菌屬(*Sarcina*)、艾氏菌屬(*Escherichia*)、腸桿菌屬(*Enterobacter*)、克雷白氏菌屬(*Klebsiella*)、假單胞菌屬(*Pseudomonas*)、不動桿菌屬(*Acinetobacter*)、分枝桿菌屬(*Mycobacterium*)、變形桿菌屬(*Proteus*)、彎曲桿菌屬(*Campylobacter*)、檸檬酸桿菌屬(*Citrobacter*)、奈瑟菌屬(*Nisseria*)、芽孢桿菌屬(*Baccillus*)、擬桿菌屬(*Bacteroides*)、消化球菌屬

(*Peptococcus*)、芽胞梭菌屬(*Clostridium*)、沙氏桿菌屬(*Salmonella*)、志賀菌屬(*Shigella*)、沙雷氏菌屬(*Serratia*)、嗜血菌屬(*Haemophilus*)、布氏桿菌屬(*Brucella*)及其他有機體。

細菌感染之更多實例包括綠膿桿菌、螢光假單胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假單胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、產鹼假單胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、惡臭假單胞菌(*Pseudomonas putida*)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋蔥伯克霍爾德菌(*Burkholderia cepacia*)、親水性產氣單胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、佛氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、鼠傷寒沙氏桿菌(*Salmonella typhimurium*)、傷寒沙氏桿菌(*Salmonella typhi*)、副傷寒沙氏桿菌(*Salmonella paratyphi*)、腸炎沙氏桿菌(*Salmonella enteritidis*)、痢疾志賀桿菌(*Shigella dysenteriae*)、副痢疾桿菌(*Shigella flexneri*)、宋內氏志賀桿菌(*Shigella sonnei*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、克雷白氏肺炎桿菌、產酸克雷白氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、土倫法蘭西氏桿菌(*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、普通變形桿菌(*Proteus vulgaris*)、產鹼普羅威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普羅威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、斯氏普羅威登斯菌(*Providencia stuartii*)、鮑氏不動桿菌、乙酸鈣不動桿菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血性不動桿菌(*Acinetobacter haemolyticus*)、小腸結腸炎耶爾森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶爾森氏菌(*Yersinia pestis*)、假性結核病耶爾森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、中間耶爾森氏菌(*Yersinia intermedia*)、百日咳博德氏桿菌(*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德氏桿菌(*Bordetella parapertussis*)、支氣管敗

血性博德氏桿菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血桿菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血性嗜血桿菌 (*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血性嗜血桿菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜克氏嗜血桿菌 (*Haemophilus ducreyi*)、多殺性巴氏桿菌 (*Pasteurella multocida*)、溶血性巴氏桿菌 (*Pasteurella haemolytica*)、黏膜炎布蘭漢球菌 (*Branhamella catarrhalis*)、幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*)、胎兒彎曲桿菌 (*Campylobacter fetus*)、空腸彎曲桿菌 (*Campylobacter jejuni*)、結腸彎曲桿菌 (*Campylobacter coli*)、伯氏疏螺旋體 (*Borrelia burgdorferi*)、霍亂弧菌 (*Vibrio cholerae*)、腸炎弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、退伍軍人嗜肺病菌 (*Legionella pneumophila*)、單核球增多性李氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、淋病雙球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、腦膜炎雙球菌 (*Neisseria meningitidis*)、金氏桿菌屬 (*Kingella*)、莫拉菌屬 (*Moraxella*)、陰道加德納菌 (*Gardnerella vaginalis*)、脆弱擬桿菌 (*Bacteroides fragilis*)、吉氏擬桿菌 (*Bacteroides distasonis*)、擬桿菌 3452A 同源群、普通擬桿菌 (*Bacteroides vulgatus*)、卵形擬桿菌 (*Bacteroides ovatus*)、多形擬桿菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形擬桿菌 (*Bacteroides uniformis*)、埃氏擬桿菌 (*Bacteroides eggerthii*)、內臟擬桿菌 (*Bacteroides splanchnicus*)、難養芽胞梭菌 (*Clostridium difficile*)、結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鳥分枝桿菌 (*Mycobacterium avium*)、細胞內分枝桿菌 (*Mycobacterium intracellulare*)、麻瘋分枝桿菌 (*Mycobacterium leprae*)、白喉棒狀桿菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、潰瘍棒狀桿菌 (*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、無乳鏈球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、醃膿鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、糞腸球菌 (*Enterococcus*

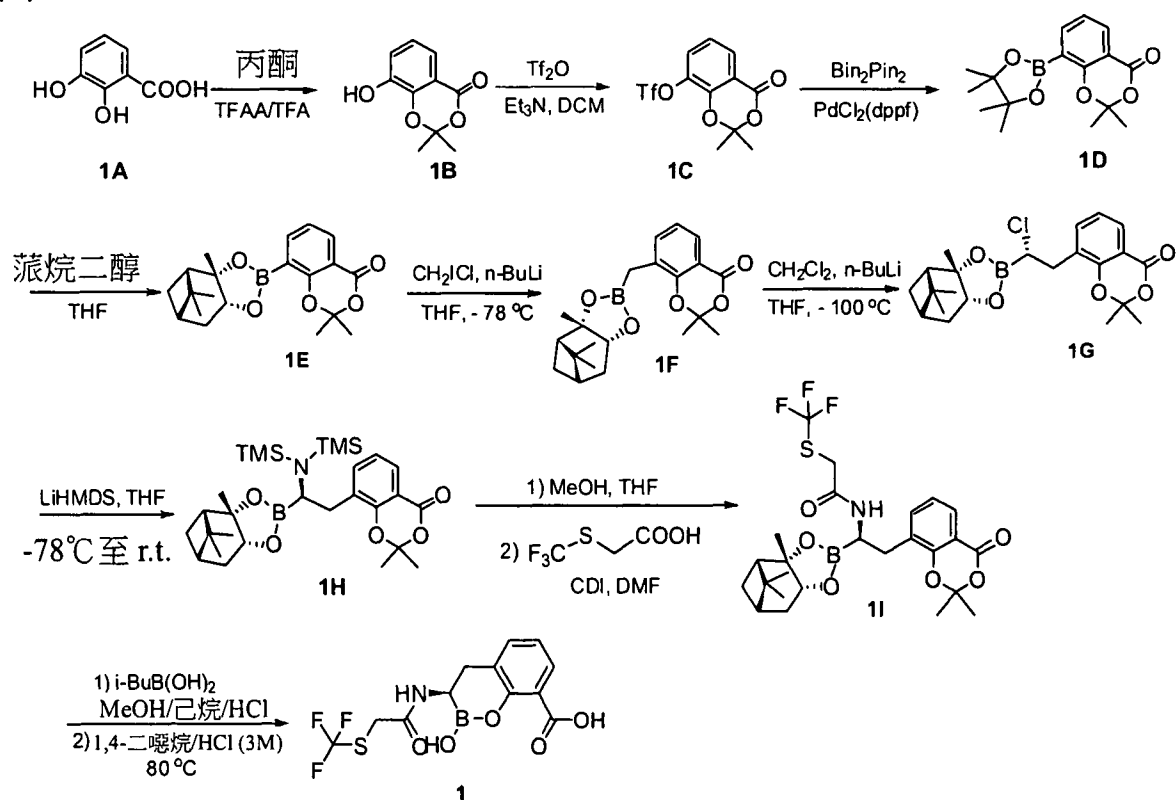
faecalis)、屎腸球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腐生性葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)、中間葡萄球菌 (*Staphylococcus intermedius*)、豬葡萄球菌豬亞種 (*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*)、溶血性葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*)或解糖葡萄球菌 (*Staphylococcus saccharolyticus*)。

以下實例將進一步闡述本發明且僅出於說明之目的使用，且不應視為限制性。

實例

實例1：(R)-2-羥基-3-(2-(三氟甲硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯(oxaborinine)-8-甲酸(1)

反應圖3：



步驟1：化合物1B之合成

在 -10°C 下向TFAA (225 mL)及TFA (370 mL)之混合物中緩慢地添

加化合物**1A** (45 g, 292 mmol)，隨後經1 h添加存於TFA(77 mL)中之丙酮(60 g, 1.03 mmol)。在-4℃下攪拌3 h後，將溶液升溫直至室溫並攪拌2天，隨後在真空中將其濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，用NaHCO₃溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥。管柱層析(己烷/乙酸乙酯/DCM, v/v/v, 20/1/20)得到呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**1B** (28 g, 產率49.4%)。

步驟2：化合物**1C**之合成

向化合物**1B** (28 g, 144.2 mmol)及三乙胺(73 g, 721 mmol)於二氯甲烷(300 mL)中之-78℃溶液中添加Tf₂O (81.3 g, 288.4 mmol, 2當量)。將所得混合物緩慢地升溫直至0℃並在0℃下攪拌1小時，隨後將其用水淬滅。用DCM萃取混合物並經Na₂SO₄乾燥。在濃縮至乾燥後，藉由管柱層析(乙酸乙酯/己烷, v/v, 1/40)來純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**1C** (44 g, 93.6%)。

步驟3：化合物**1D**之合成

將化合物**1C** (21 g, 64.4 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼(21.3 g, 83.7 mmol)、KOAc (18.9 g, 193 mmol)及PdCl₂(dppf) (2.6 g, 3.22 mmol)於二噁烷(200 mL)中之混合物脫氣3次並用氮氣沖刷。在95℃下將混合物攪拌15小時。在濃縮至乾燥後，藉由管柱層析(乙酸乙酯/己烷, v/v, 1/100至1/20)來純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**1D** (8.9 g, 45%)。

步驟4：化合物**1E**之合成

將化合物**1D** (8.9 g, 29.3 mmol)溶解於THF (100 mL)中並添加(+)-蒎烷二醇(4.98 g, 29.3 mmol)。在室溫下將所得反應混合物攪拌15小時。在濃縮至乾燥後，藉由管柱層析(乙酸乙酯/己烷, v/v, 1/200至1/50)來純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**1E** (3.2 g, 產率31%)。

針對(C₂₀H₂₅BO₅)計算之MS：356

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：357

步驟5：化合物**1F**之合成

在氮氣下向CH₂ICl (1.34 g, 7.67 mmol)於THF (15 mL)中之-78℃溶液中緩慢地添加存於己烷中之2.5 M正丁基鋰(3.07 mL, 7.67 mmol)並使其沿燒瓶內壁流下。將所得溶液攪拌30分鐘，隨後在-78℃下添加存於THF (5 mL)中之來自步驟4之化合物**1E** (2.1 g, 5.90 mmol)。使反應升溫至室溫並攪拌16 h，隨後將其用飽和氯化銨溶液淬滅。分離各相。用乙醚(3 × 50 mL)萃取水相並經Na₂SO₄乾燥合併之有機萃取物。對濃縮物質實施層析(100%己烷至20% EtOAc-己烷)，獲得呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**1F** (2.07 g，產率95%)。

針對(C₂₁H₂₇BO₅)計算之MS：370

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：371

步驟6：化合物**1G**之合成

在氮氣下向CH₂Cl₂ (0.72 mL, 11.2 mmol)於THF (20 mL)中之-100℃溶液中緩慢地添加存於己烷中之2.5 M正丁基鋰(2.9 mL, 7.28 mmol)並使其沿燒瓶內壁流下，維持溫度低於-90℃。將反應混合物攪拌30分鐘，隨後在-90℃下添加存於THF (5 mL)中之來自步驟5之化合物**1F** (2.07 g, 5.6 mmol)。使反應緩慢地升溫至室溫並在室溫下攪拌16 h。用飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物並分離各相。用乙醚(3 × 50 mL)萃取水相並經Na₂SO₄乾燥合併之有機萃取物，過濾並在減壓下濃縮。然後對濃縮物質實施層析(100%己烷至20% EtOAc-己烷)，獲得呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**1G** (1.48 g，產率63%)。

步驟7：化合物**1H**之合成

在氮氣下將存於THF (15 mL)中之化合物**1G** (1.48 g, 3.53 mmol)冷卻至-78℃。在-78℃下緩慢地添加1 M LiHMDS溶液於THF (3.6 mL,

3.6 mmol)中之溶液。在完成添加後，使反應燒瓶升溫至室溫。在室溫下攪拌16 h後，在真空下濃縮反應混合物並添加己烷(20 mL)。藉助矽藻土墊濾出經沈澱之鋰鹽，用另外己烷沖洗並在真空下濃縮合併之濾液，得到粗製雙(三甲基矽基)胺產物**1H** (3.5 mmol)。

針對(C₂₈H₄₆BNO₅Si₂)計算之MS：543

MS (ESI，正模式)實驗值：(M-2*TMS+3)：400

步驟8：化合物**1I**之合成

在室溫下將雙(三甲基矽基)胺化合物**1H** (260 mg, 0.48 mmol)於MeOH/THF (1 mL/10 mL)中攪拌30 min，隨後在真空中將其濃縮至乾燥，提供呈黃色油狀物形式之游離胺。將三氟甲基硫基-乙酸(91 mg, 0.57 mmol)及CDI(115 mg, 0.71 mmol)溶解於DMF (2 mL)中，在45℃及攪拌下保持1 h。在冷卻後，添加存於1 mL DMF中之上文獲得之游離胺並在室溫下攪拌15小時。用DCM稀釋混合物並用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。然後對濃縮物質實施層析(EtOAc-己烷：1/20至1/2)，獲得呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**1I** (110 mg，產率42.5%)。

針對(C₂₅H₃₁BF₃NO₆S)計算之MS：541

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：540

步驟9：(R)-2-羥基-3-(2-(三氟甲硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**1**)之合成

在0℃下向化合物**I** (110 mg, 0.2 mmol)於MeOH/己烷(2 mL/2 mL)中之溶液中添加異丁基硼酸(41 mg, 0.4 mmol)及濃HCl (0.2 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。分離該兩個層並將MeOH層用己烷洗滌2次，隨後在真空中將其濃縮。在80℃下將殘餘物於二噁烷(2 mL)及3 N HCl水溶液(3 mL)中攪拌2 h。濃縮後，藉由反相製備型HPLC來純化殘餘物，在凍乾後提供呈白色固體形式之**1** (8 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (dd, 1 H, $J = 6.0, 6.0$ Hz), 7.32 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz), 6.96 (dd, 1 H, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 3.86 (d, 2 H, $J = 5.6$ Hz), 3.34 (s, 1 H), 2.97 (s, 2H)。

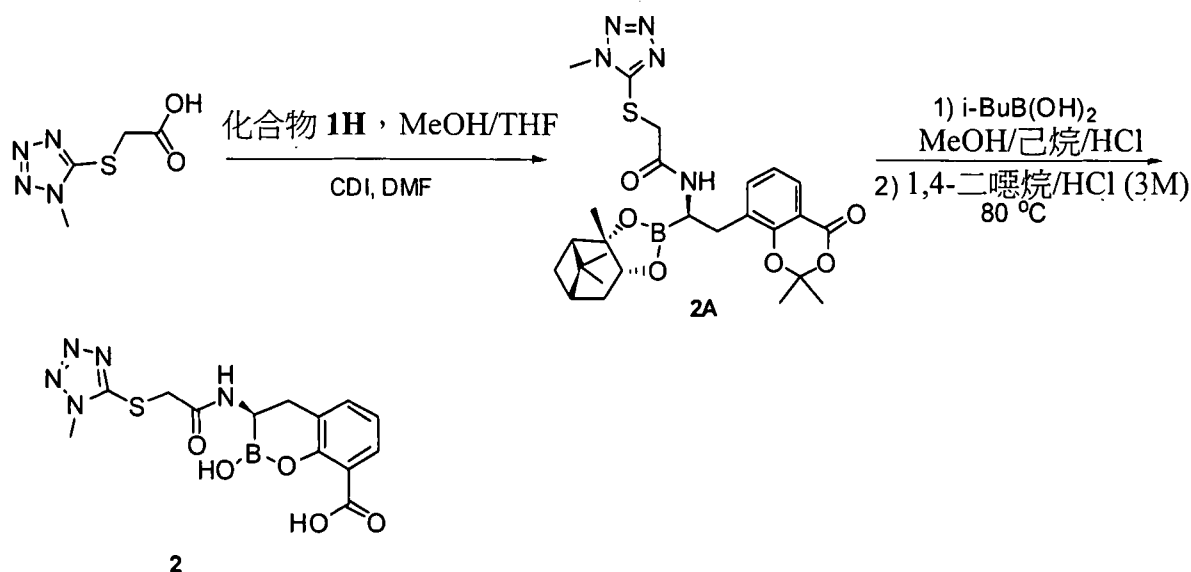
針對($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BF}_3\text{NO}_5\text{S}$)計算之MS：349

MS (ESI，正模式)實驗值： $(\text{M}+1)$ ：350

MS (ESI，負模式)實驗值： $(\text{M}-1)$ ：348

實例2：*(R)*-2-羥基-3-(2-(1-甲基-1H-四唑-5-基硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(2)

反應圖5：



步驟1：化合物**2A**之合成

在室溫下將雙(三甲基矽基)胺化合物**1H** (260 mg, 0.48 mmol)於MeOH/THF (1 mL/10 mL)中攪拌1 h，隨後在真空中將其濃縮至乾燥，提供呈黃色油狀物形式之游離胺。將(1-甲基-1H-四唑-5-基硫基)-乙酸(99 mg, 0.57 mmol)及CDI (115 mg, 0.71 mmol)溶解於DMF (2 mL)中，在 50°C 及攪拌下保持2 h。在冷卻後，添加存於1 mL DMF中之上文獲得之游離胺並在室溫下攪拌15小時。用DCM稀釋混合物並用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮後，粗製化合物**2A**直接用於下一

步驟中(205 mg，粗製物)。

針對(C₂₆H₃₄BN₅O₆S)計算之MS：555

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：554

步驟2：(R)-2-羥基-3-(2-(1-甲基-1H-四唑-5-基硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(2)之合成

在0℃下向化合物2A (200 mg，粗製物)於MeOH/己烷(1.5 mL/1.5 mL)中之溶液中添加異丁基硼酸(82 mg, 0.8 mmol)及濃HCl (0.15 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。分離該兩個層並用10 mL MeOH稀釋MeOH層，用己烷洗滌2次，隨後在真空中將其濃縮。在80℃下將殘餘物於二噁烷(1.5 mL)及3 N HCl水溶液(1.5 mL)中攪拌2 h。濃縮後，藉由反相製備型HPLC來純化殘餘物，在凍乾後提供呈白色固體形式之2 (17 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.09 (d, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 6.81 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.12 - 4.24 (m, 2 H), 3.80 (s, 3H), 3.34 (s, 1 H), 2.89 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz)。

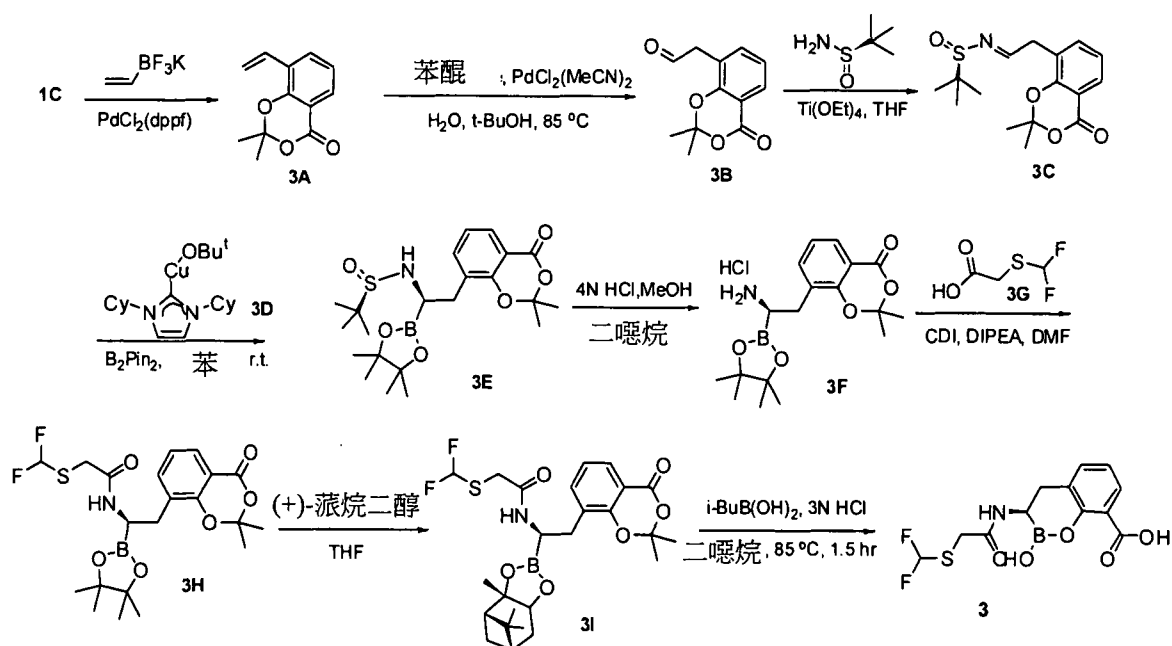
針對(C₁₃H₁₄BN₅O₅S)計算之MS：363

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：364

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：362

實例3：(R)-3-(2-(二氟甲硫基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(3)

反應圖6：



1C係如實例1中所述製備。

步驟1：化合物**3A**之合成

將化合物**1C** (10.8 g, 33.1 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(5.3 g, 39.8 mmol)、三乙胺(6.7 g, 9.3 mL, 66.2 mmol)及PdCl₂(dppf) (1.35 g, 1.65 mmol)於*i*-PrOH (200 mL)中之混合物脫氣3次並用氮氣沖刷。在85℃下將混合物攪拌1小時。在濃縮至乾燥後，藉由管柱層析(乙酸乙酯/己烷，v/v，1/100至1/40)來純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**3A** (6.6 g，產率98%)。

步驟2：化合物**3B**之合成

在85℃下將苯醌(3.85 g, 35.6 mmol)及PdCl₂(CH₃CN)₂ (201 mg, 0.78 mmol)添加至*t*-BuOH (150 mL)中，隨後添加水(0.56 mL, 31 mmol)及化合物**3A** (6.3 g, 31 mmol)。在85℃下將所得溶液攪拌30分鐘直至TLC指示化合物**3A**消失。在濃縮至乾燥後，藉由管柱層析(乙酸乙酯/己烷，v/v，1/5至1/2)來純化殘餘物，得到呈淺黃色固體形式之標題化合物**3B** (4.1 g，產率60%)。

步驟3：化合物**3C**之合成

向化合物**3B** (2.0 g, 9.1 mmol)及(R)-第三丁基亞磺醯胺(1.32 g, 10.9 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加乙醇鈦(IV) (3.8 mL, 18 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌20小時，隨後將其用鹽水淬滅。藉助矽藻土過濾混合物並用EtOAc洗滌。濃縮濾液並實施層析(乙酸乙酯/己烷, v/v, 1/2至1/1)，提供呈淺黃色固體形式之標題化合物**3C** (2.04 g, 產率70%)。

步驟4：化合物**3E**之合成

在室溫及氮氣氣氛下將化合物**3C** (1.9 g, 5.9 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼(1.7 g, 6.5 mmol)及NHC-Cu複合物**3D** (220 mg, 0.60 mmol) (關於化合物**3D**之合成參見：*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11036)於無水苯(20 mL)中之溶液攪拌3天。用EtOAc稀釋反應溶液並用飽和水溶液NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濃縮後，迅速地對殘餘物實施層析(20% EtOAc-二氯甲烷，用35 wt%水使矽膠去活化)，提供呈黃色固體形式之標題化合物**3E** (2.6 g, 定量產率)。

步驟5：化合物**3F**之合成

向化合物**3E** (2.6 g, 5.9 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加甲醇(2.4 mL, 59 mmol)及HCl (1.6 mL, 6.5 mmol, 4M於二噁烷中)。反應混合物在真空中濃縮至乾燥並用醚/己烷(v/v, 1/2)洗。殘餘物(約2.5 g)未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟6：化合物**3H**之合成

將二氟甲基硫基-乙酸**3G** (850 mg, 6.0 mmol)及CDI (1.01 g, 6.3 mmol)溶解於DMF (15 mL)中，在50°C攪拌1 h。在冷卻後，添加於12 mL DMF中之化合物**3F**並在室溫攪拌溶液4小時。混合物用己烷/EtOAc (1/4, v/v)稀釋並用水(2×)及鹽水洗，經Na₂SO₄乾燥。濃縮後，獲得呈褐色油脂狀固體之粗製化合物**3H** (1.8 g)，其直接用於下一步

驟。

步驟7：化合物**3I**之合成

粗製化合物**3H** (1.8 g, 3.8 mmol)及(+)-蒎烷二醇(976 mg, 5.7 mmol)於THF (20 mL)中在室溫攪拌16小時，隨後將其濃縮至乾燥。殘餘物層析(乙酸乙酯/己烷，v/v，1/2至1/1)，提供呈橙色油狀之標題化合物**3I** (1.02 g)。

針對(C₂₅H₃₂BF₂NO₆S)計算之MS：523

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：522

步驟8：(*R*)-3-(2-(二氟甲硫基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**3**)之合成

向化合物**3I** (1.02 g, 1.95 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加異丁基硼酸(800 mg, 7.8 mmol)及3N HCl水溶液(20 mL)。所得溶液在85°C攪拌1.5小時。混合物濃縮至約20 mL並用己烷及然後用醚洗。用MeCN/水(v/v, 1/2)萃取有機層。合併之水層藉由反相製備型HPLC純化，在凍乾後提供呈白色固體之**3** (283 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.64 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.01 (t, 1H), 6.80 - 6.96 (m, 1H), 3.60 - 3.82 (m, 2H), 2.72 - 3.05 (m, 3H)。

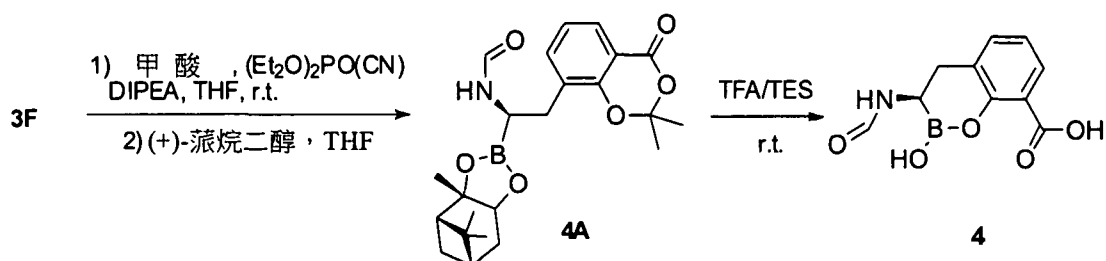
針對(C₁₂H₁₂BF₂NO₅S)計算之MS：331

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：332

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：330

實例4：(*R*)-3-甲醯胺基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**4**)

反應圖7：



3F係如實例3中所述製備。

步驟1：化合物4A之合成

向化合物3F (150 mg, 0.39 mmol)及甲酸(15 mg, 0.32 mmol)於DCM/DMF (3 mL/1 mL)中之溶液中添加TEA (58 mg, 0.58 mmol)及氰基磷酸二乙酯(52 mg, 0.32 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌15小時，隨後在真空中將其濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於THF中並添加(+)-蒎烷二醇(66 mg, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物並實施層析(乙酸乙酯/己烷，v/v，1/2至1/1)，提供呈黃色油狀物形式之標題化合物4A (95 mg)。

針對(C₂₃H₃₀BNO₆)計算之MS：427

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：426

步驟2：(R)-3-甲醯胺基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(4)之合成

向TFA (6 mL)及三乙基矽烷(1 mL)之混合物中添加化合物4A (95 mg, 0.22 mmol)。在50℃下將所得溶液攪拌1小時，隨後將其濃縮至乾燥。用Et₂O (20 mL)洗滌殘餘物，並藉由製備型HPLC來純化，提供呈白色固體形式之4 (13.4 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.83 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.32 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz), 6.97 (dd, 1 H, *J* = 7.2, 7.2 Hz), 3.22 (s, 1 H), 2.97 (s, 2H)。

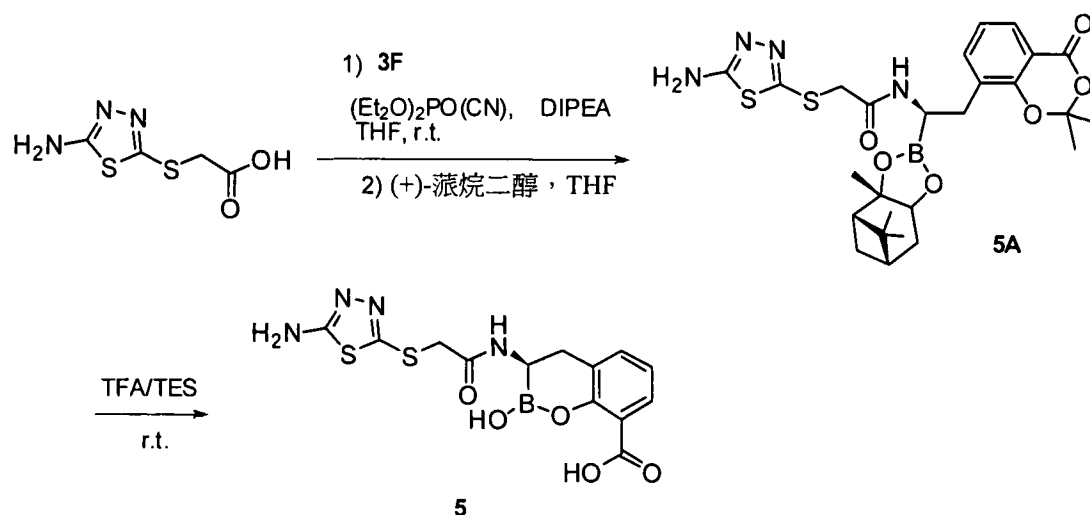
針對(C₁₀H₁₀BNO₅)計算之MS：235

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：236

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：234

實例5：(R)-3-(2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基硫基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**5**)

反應圖8：



3F係如實例3中所述製備。

步驟1：化合物**5A**之合成

向化合物**3F** (140 mg, 0.36 mmol)及(5-胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-乙酸(84 mg, 0.44 mmol)於DCM/DMF (3 mL/1 mL)中之溶液中添加TEA (81 mg, 0.80 mmol)及氰基磷酸二乙酯(71 mg, 0.44 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌3小時，隨後在真空中將其濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於THF中並添加(+)-蒎烷二醇(93 mg, 0.55 mmol)。在室溫下攪拌15小時後，濃縮反應混合物且殘餘物直接用於下一步驟中。

針對(C₂₆H₃₃BN₄O₆S₂)計算之MS：572

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：571

步驟2：(R)-3-(2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基硫基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**5**)之合成

向TFA (6 mL)及三乙基矽烷(1 mL)之混合物中添加粗製化合物

5A。在50℃下將所得溶液攪拌1小時，隨後將其濃縮至乾燥。用Et₂O (20 mL)洗滌殘餘物，並藉由製備型HPLC來純化，提供呈白色固體形式之**5** (35 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.25 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 6.94 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 3.90 - 4.06 (m, 2H), 3.31 (s, 1 H), 2.93 (s, 2H)。

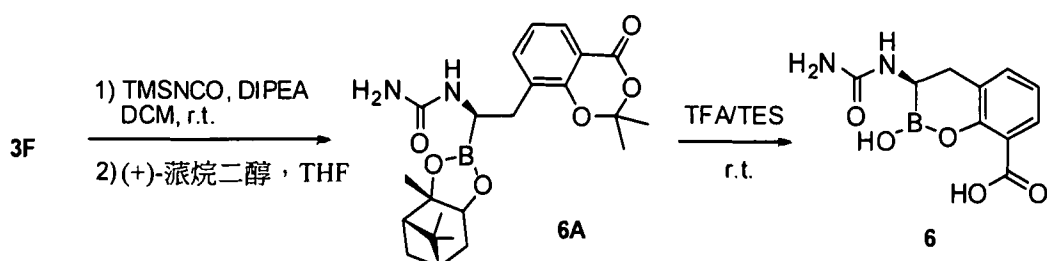
針對(C₁₃H₁₃BN₄O₅S₂)計算之MS：380

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：381

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：379

實例6：(R)-2-羥基-3-脲基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(6)

反應圖9：



3F係如實例3中所述製備。

步驟1：化合物**6A**之合成

向化合物**3F** (120 mg, 0.32 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TMSNCO (43 mg, 0.38 mmol)及DIPEA (48 mg, 0.38 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌2小時，隨後在真空中將其濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於THF中並添加(+)-蒎烷二醇(80 mg, 0.47 mmol)。在室溫下攪拌15小時後，濃縮反應混合物且殘餘物直接用於下一步驟中。

針對(C₂₁H₃₁BN₂O₆)計算之MS：442

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：441

步驟2：(R)-2-羥基-3-脲基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環

己二烯-8-甲酸(**6**)之合成

向TFA (6 mL)及三乙基矽烷(1.5 mL)之混合物中添加粗製化合物**6A**。在50°C下將所得溶液攪拌1小時，隨後將其濃縮至乾燥。用Et₂O (20 mL)洗滌殘餘物，並藉由製備型HPLC來純化，提供呈白色固體形式之**6** (5.2 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 7.30 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 6.94 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 3.18 (s, 1 H), 2.84 (s, 2H)。

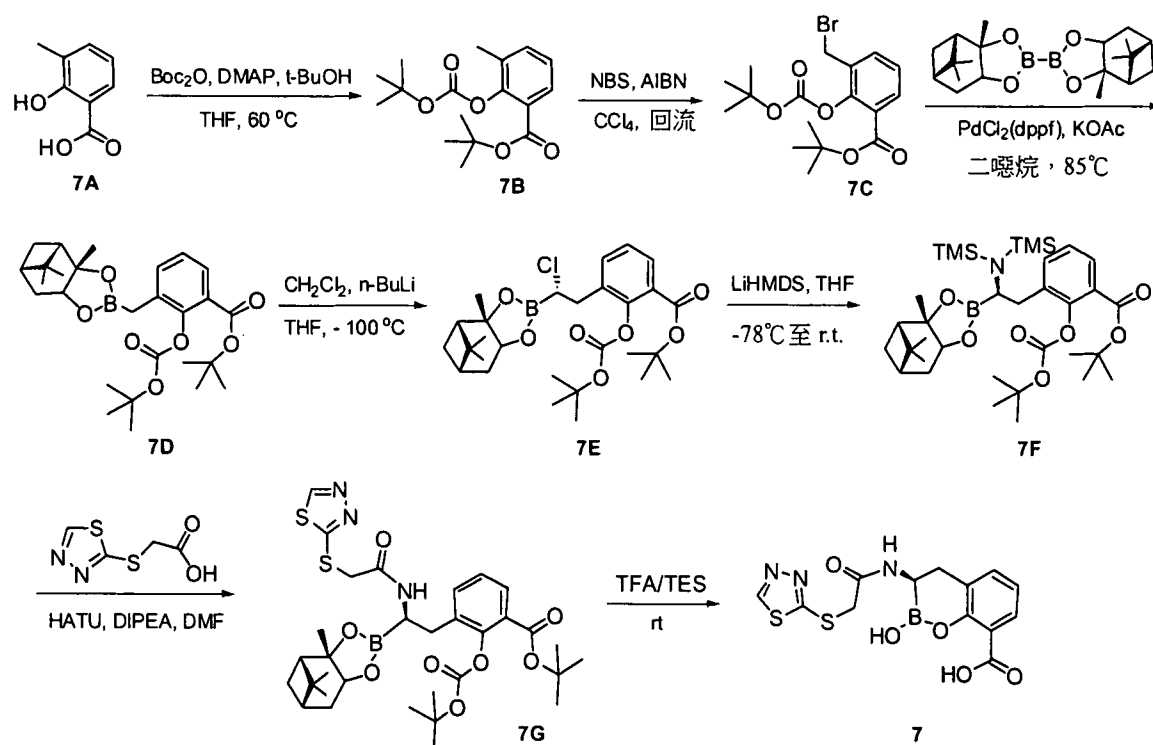
針對(C₁₀H₁₁BN₂O₅)計算之MS：250

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：251

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：249

實例7：(R)-3-(2-(1,3,4-噻二唑-2-基硫基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(7)

反應圖10：



步驟1：化合物7B之合成

向化合物**7A** (100 g, 0.657 mol)於THF (400 mL)中之溶液中添加Boc₂O (573 g, 2.63 mol)、DMAP (24 g, 0.197 mol)及t-BuOH (800 mL)。在60℃下將所得溶液攪拌6小時，隨後在真空中將其濃縮。藉由急驟管柱層析(乙酸乙酯/己烷，v/v，1/200至1/100)來純化殘餘物，得到呈無色油狀物形式之標題化合物**7B** (85.9 g，產率42.5%)。

步驟2：化合物**7C**之合成

向化合物**7B** (44.3 g, 144 mmol)及NBS (28.1 g, 158 mmol)於CCl₄ (400 mL)中之溶液中添加BPO (3.5 g, 14.4 mmol)。在80℃下將所得混合物回流15小時。過除固體並在真空中濃縮濾液。用己烷使殘餘物重結晶，提供呈白色固體形式之標題化合物**7C** (32.0 g，產率57.6%)。

步驟3：化合物**7D**之合成

將化合物**7C** (47.5 g, 123 mmol)、雙(蒎烷二醛基)二硼(39.9 g, 112 mmol)、KOAc (32.9 g, 336 mmol)及PdCl₂(dppf) (4.5 g, 5.6 mmol)於二噁烷(500 mL)中之混合物脫氣3次並用氮氣沖刷。在95℃下將混合物攪拌8小時。在濃縮至乾燥後，藉由管柱層析(乙酸乙酯/己烷，v/v，1/200至1/100)來純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**7D** (40 g，產率59%)。

步驟4：化合物**7E**之合成

在氮氣下向CH₂Cl₂ (4.2 mL, 65.8 mmol)於THF (160 mL)中之-100℃溶液中緩慢地添加存於己烷中之2.5 M正丁基鋰(18.4 mL, 46.0 mmol)並使其沿燒瓶內壁流下，維持溫度低於-90℃。在-100℃下將反應混合物再攪拌30分鐘，隨後在-90℃下添加存於THF (30 mL)中之來自步驟3之化合物**7D** (16.0 g, 32.9 mmol)且然後使反應升溫至室溫，其中將其攪拌16 h。在真空中將反應物直接濃縮至乾燥且然後實施層析(100%己烷至20% EtOAc-己烷)，獲得呈淺黃色油狀物形式之標題化合物**7E** (15.0 g，產率85%)。

步驟5：化合物**7F**之合成

在氮氣下將存於THF (100 mL)中之化合物**7E** (14.1 g, 26.4 mmol)冷卻至-78℃。在-78℃下緩慢地添加LiHMDS溶液(27 mL, 1.0M存於THF中, 27.0 mmol)。在完成添加後, 使反應燒瓶升溫至室溫。在室溫下攪拌2 h後, 在真空下濃縮反應混合物並添加己烷(100 mL)。藉助矽藻土墊濾出經沈澱之鋰鹽, 用另外己烷沖洗, 並在真空下濃縮合併之濾液, 得到粗製雙(三甲基矽基)胺產物**7F** (26.4 mmol), 其作為儲備溶液儲存以供將來使用。

針對(C₃₄H₅₈BNO₇Si₂)計算之MS: 659

MS (ESI, 正模式)實驗值: (M-2*TMS+3): 516

步驟6：化合物**7G**之合成

在0℃下向([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-乙酸(655 mg, 3.72 mmol)於DCM/DMF (10 mL/5 mL)中之溶液中添加HATU (1.40 g, 3.72 mmol)。在0℃下攪拌15分鐘後, 添加雙(三甲基矽基)胺化合物**7F** (3.4 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液, 隨後添加DIPEA (0.71 mL, 4.08 mmol)。將所得混合物升溫並在室溫下攪拌1小時, 用DCM (50 mL*3)萃取, 用水及鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥。然後對濃縮物質實施層析(EtOAc-己烷: v/v: 10/1至1/1), 獲得呈淺黃色油脂狀固體形式之標題化合物**7G** (1.35 g, 產率59%)。

針對(C₃₂H₄₄BN₃O₈S₂)計算之MS: 673

MS (ESI, 負模式)實驗值: (M+Na): 672

步驟7：(R)-3-(2-(1,3,4-噻二唑-2-基硫基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**7**)之合成

向TFA (40 mL)及三乙基矽烷(6 mL)之混合物中添加化合物**7G** (1.35 g, 2.01 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌1小時, 隨後將其濃縮至乾燥。用Et₂O (3 × 20 mL)洗滌殘餘物並溶解於CH₃CN/H₂O (20

mL/20 mL)中，藉由凍乾乾燥，提供呈白色固體形式之**7** (380 mg，產率52%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 6.84 (dd, 1 H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 4.13 - 4.29 (m, 2H), 3.30 (s, 1 H), 2.91 (d, 2H, $J = 3.2$ Hz)。

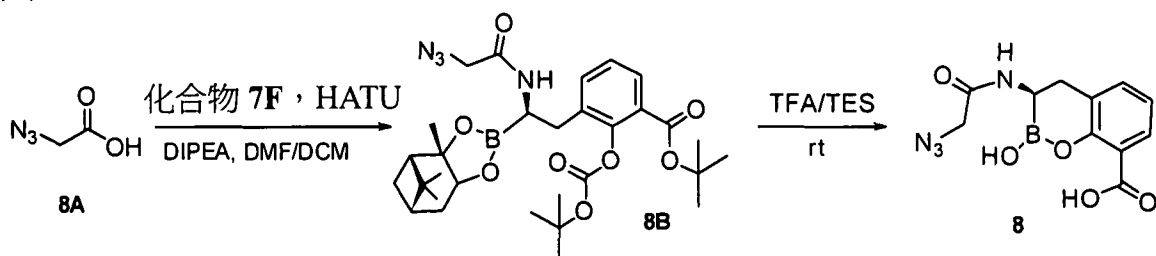
針對($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BN}_3\text{O}_5\text{S}_2$)計算之MS：365

MS (ESI，正模式)實驗值： $(\text{M}+1)$ ：366

MS (ESI，負模式)實驗值： $(\text{M}-1)$ ：364

實例8：(R)-3-(2-疊氮基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(8)

反應圖11：



7F係如實例7中所述製備。

步驟1：化合物**8B**之合成

在 0°C 下向2-疊氮基乙酸(**8A**) (*J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 7375) (544 mg, 5.4 mmol)於DCM/DMF (20 mL/10 mL)中之溶液中添加HATU (2.05 g, 5.4 mmol)。在 0°C 下攪拌15分鐘後，添加雙(三甲基矽基)胺化合物**F** (3.59 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液，隨後添加DIPEA (0.94 mL, 5.4 mmol)。將所得混合物升溫並在室溫下攪拌過夜，用DCM (50 mL*3)萃取，用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。然後對濃縮物質實施層析(EtOAc-己烷：v/v：10/1至1/1)，獲得呈淺黃色油脂狀固體形式之標題化合物**8B** (582 mg，產率27%)。

針對($\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{BN}_4\text{O}_8$)計算之MS：598

MS (ESI, 負模式)實驗值：(M-1)：597

步驟2：(R)-3-(2-疊氮基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**8**)之合成

向TFA (46 mL)及三乙基矽烷(8 mL)之混合物中添加化合物**8B** (582 mg, 0.97 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌1小時，隨後將其濃縮至乾燥。將殘餘物分配於20 mL水與20 mL醚之間。用醚(2 × 20 mL)洗滌水層並藉由凍乾乾燥，提供呈白色固體之**8** (120 mg, 產率43%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (dd, 1 H, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 7.31 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 6.97 (dd, 1 H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 4.25 (d, 2 H, $J = 5.2$ Hz), 3.31 (s, 1 H), 2.97 (d, 2H, $J = 3.2$ Hz)。

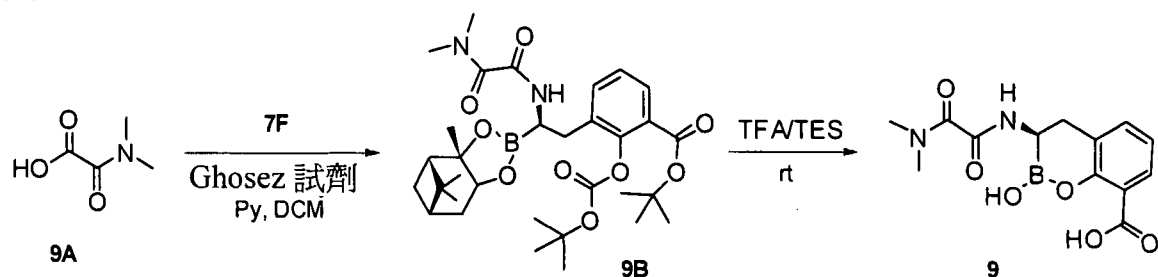
針對($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BN}_4\text{O}_5$)計算之MS：290

MS (ESI, 正模式)實驗值：(M+1)：291

MS (ESI, 負模式)實驗值：(M-1)：289

實例9：(R)-3-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**9**)

反應圖12：



7F係如實例7中所述製備。

步驟1：**9B**之合成

在0℃下向N,N-二甲基-草胺酸**9A** (*Heterocycles*, 1993, 36, 2687) (125 mg, 1.07 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加Ghosez試劑(157 mg, 1.18 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘後，將化合物**7F**於吡啶(1 mL)中

之溶液添加至反應混合物中。在室溫下將所得混合物攪拌3小時，隨後將其濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濃縮後，獲得呈黃色油狀物形式之粗製**9B** (157 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

針對(C₃₂H₄₇BN₂O₉)計算之MS：614

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：613

步驟2：(R)-3-(2-(二甲基氨基)-2-側氧基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**9**)之合成

向90% TFA (2 mL)及三乙基矽烷(0.5 mL)之混合物中添加化合物**9B** (157 mg，粗製物)。在室溫下將所得溶液攪拌1小時，隨後將其濃縮至乾燥。藉由反相製備型HPLC來純化殘餘物，提供呈白色固體形式之**9** (5.4 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.34 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz), 6.98 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 3.37 (s, 1H), 2.85 - 3.05 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.55 (s, 3H)。

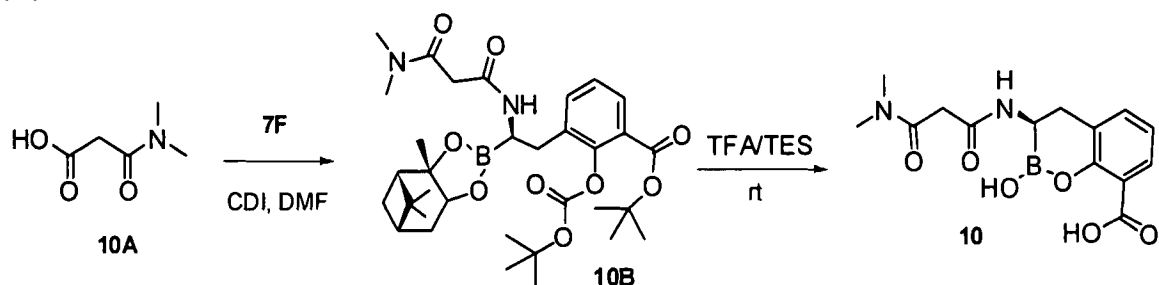
針對(C₁₃H₁₅BN₂O₆)計算之MS：306

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：307

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：305

實例10：(R)-3-(3-(二甲基氨基)-3-側氧基丙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**10**)

反應圖13：



7F係如實例7中所述製備。

步驟1：10B之合成

在室溫下將雙(三甲基矽基)胺化合物**7F** (300 mg, 0.5 mmol)於MeOH/THF (1 mL/5 mL)中攪拌30 min，隨後在真空中將其濃縮至乾燥，提供呈黃色油狀物形式之游離胺。將化合物**10A** (WO 09117540) (76 mg, 0.58 mmol)及CDI (94 mg, 0.58 mmol)溶解於DMF (2 mL)中，在45°C及攪拌下保持1 h。在冷卻後，添加存於1 mL DMF中之上文獲得之游離胺並在室溫下攪拌15小時。用DCM稀釋混合物並用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濃縮後，獲得呈淺黃色油狀物形式之粗製標題化合物**10B** (345 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

針對(C₃₃H₄₉BN₂O₉)計算之MS：628

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：627

步驟2：(R)-3-(3-(二甲基氨基)-3-側氧基丙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**10**)之合成

向90% TFA (7 mL)及三乙基矽烷(2 mL)之混合物中添加化合物**10B** (325 mg，粗製物)。在室溫下將所得溶液攪拌1小時，隨後將其濃縮至乾燥。藉由反相製備型HPLC來純化殘餘物，提供呈白色固體形式之**10** (40 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (d, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 7.32 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.96 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 3.54 - 3.56 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.96 (d, 2H, *J* = 3.2 Hz), 2.82 (d, 6H, *J* = 2.0 Hz)。

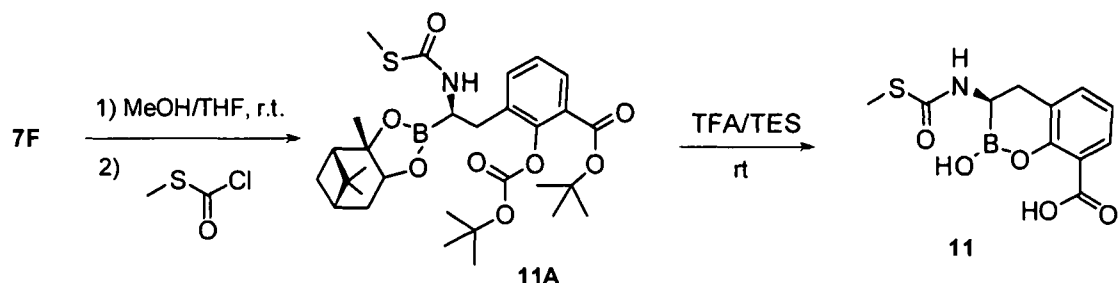
針對(C₁₄H₁₇BN₂O₆)計算之MS：320

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：321

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：319

實例11：(R)-2-羥基-3-(甲硫基羰基胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(**11**)

反應圖 14：



7F係如實例7中所述製備。

步驟1：11A之合成

在室溫下將雙(三甲基矽基)胺化合物7F (0.4 mmol)於MeOH/THF (0.5 mL/2 mL)中攪拌30 min，隨後在真空中將其濃縮至乾燥，提供呈黃色油狀物形式之游離胺。將游離胺溶解於DCM (2 mL)中並添加吡啶(38 mg, 0.48 mmol)，隨後添加氯硫醇甲酸甲酯(53 mg, 0.4 mmol)。在室溫下攪拌12小時後，用DCM稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濃縮後，獲得呈黃色油狀物形式之粗製標題化合物11A (280 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

針對(C₃₀H₄₄BNO₈S)計算之MS：589

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：588

步驟2：(R)-2-羥基-3-(甲硫基羰基胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(11)之合成

向TFA (2 mL)及三乙基矽烷(0.5 mL)之混合物中添加化合物C1 (280 mg，粗製物)。在室溫下將所得溶液攪拌1小時，隨後將其濃縮至乾燥。藉由反相製備型HPLC來純化殘餘物，提供呈白色固體形式之11 (30 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.0 Hz), 7.31 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J* = 7.2, 8.0 Hz), 3.30 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

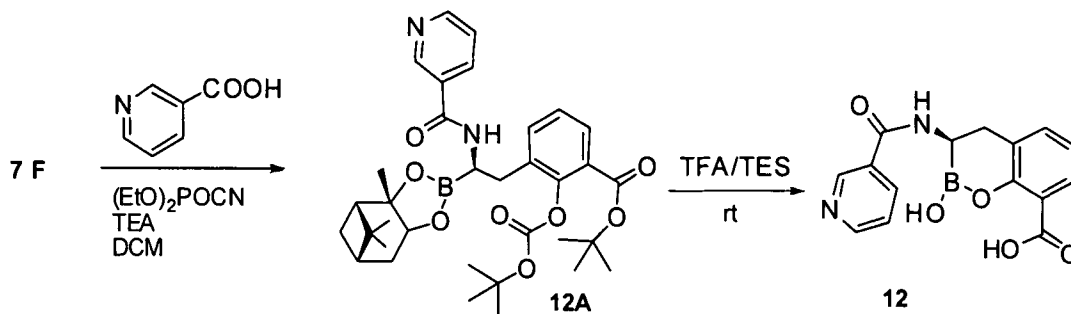
針對(C₁₁H₁₂BNO₅S)計算之MS：281

MS (ESI, 正模式)實驗值：(M+1)：282

MS (ESI, 負模式)實驗值：(M-1)：280

實例12：(R)-2-羥基-3-(菸鹼醯胺)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(12)

反應圖 15：



中間體7F係如實例7中所述製備。

步驟1：12A之合成

向化合物7F (4 mmol, 粗製物)及3-吡啶羧酸(492 mg, 4 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液中添加 $(\text{EtO})_2\text{POCN}$ (652 mg, 4 mmol)。在室溫下將所得反應混合物攪拌過夜，隨後將其濃縮。將殘餘物溶解於DCM中並用水、鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。管柱層析得到呈淺黃色油狀物形式之標題化合物12A (1.311 g)。

針對 $(\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{BN}_2\text{O}_8)$ 計算之MS：620

MS (ESI, 負模式)實驗值：(M-1)：619

步驟2：(R)-2-羥基-3-(菸鹼醯胺)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(12)之合成

向TFA (56 mL)及三乙基矽烷(16 mL)之混合物中添加化合物12A (1.311 g)。在室溫下將所得溶液攪拌1小時，隨後將其濃縮至乾燥。用醚洗滌殘餘物，提供呈白色固體形式之12 (450 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.69

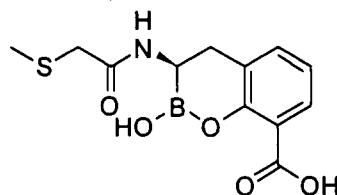
(s, 1H), 3.26 (s, 2H)。

針對(C₁₅H₁₃BN₂O₅)計算之MS：312

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：313

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：311

實例 13：(R)-2-羥基-3-(2-(甲硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(13)



13

(R)-2-羥基-3-(2-(甲硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(13)係按照實例7 (步驟1至7)中所述程序用2-(甲硫基)乙酸替代步驟6中之([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-乙酸來製備。

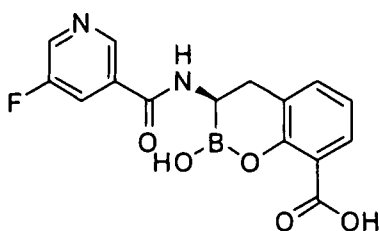
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.33 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 3.33 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.70 (s, 3H)。

針對(C₁₂H₁₄BNO₅S)計算之MS：295

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：296

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：294

實例 14：(R)-3-(5-氟菸鹼醯胺)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(14)



14

(R)-3-(5-氟菸鹼醯胺)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(14)係按照實例7 (步驟1至7)中所述程序用5-氟菸鹼

酸替代步驟6中之([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-乙酸來製備。

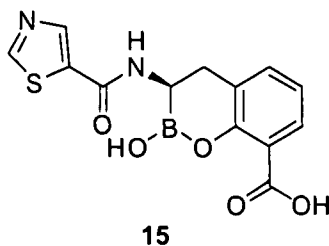
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.10 (s, 1H), 8.84 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 8.10 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.29 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz), 6.87 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 3.25 (s, 1H), 2.95 (s, 2H)。

針對($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BFN}_2\text{O}_5$)計算之MS：330

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：331

MS (ESI，負模式)實驗值：(M -1)：329

實例15：(R)-2-羥基-3-(噻唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(15)



(R)-2-羥基-3-(噻唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(15)係按照實例7 (步驟1至7)中所述程序用噻唑-5-甲酸替代步驟6中之([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-乙酸來製備。

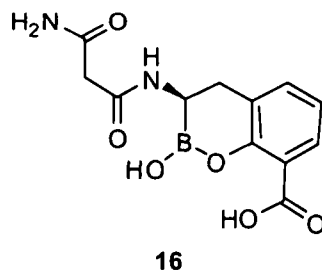
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 6.94 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 3.48 (s, 1H), 3.05 (s, 2H)。

針對($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BFN}_2\text{O}_5$)計算之MS：318

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：319

MS (ESI，負模式)實驗值：(M -1)：317

實例16：(R)-3-(3-胺基-3-側氧基丙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(16)



上文化合物**16**係按照實例8中所述程序製備，只是用3-胺基-3-側氧基丙酸替代步驟1中之2-疊氮基乙酸。

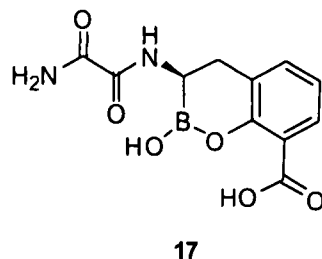
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (dd, 1 H, $J = 1.2, 8.0$ Hz), 7.31 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 6.94 (dd, 1 H, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 3.27 - 3.32 (m, 3H), 2.95 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz)。

針對($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{O}_6$)計算之MS：292

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：293

MS (ESI，負模式)實驗值：(M -1)：291

實例17：(R)-3-(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(17)



化合物(17)係按照實例8中所述程序來製備，只是用2-胺基-2-側氧基乙酸替代步驟1中之2-疊氮基乙酸。

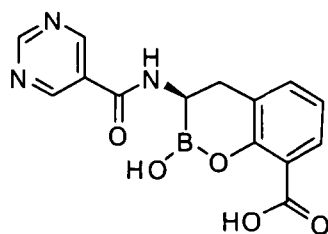
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 6.96 (dd, 1 H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 3.39 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz), 2.98 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz)。

針對($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BN}_2\text{O}_6$)計算之MS：278

MS (ESI，正模式)實驗值：(M- H_2O +1)：261

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：277

實例18：(R)-2-羥基-3-(嘧啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(18)



18

化合物(18)係按照實例8中所述程序來製備，只是用嘧啶-5-甲酸替代步驟1中之2-疊氮基乙酸。

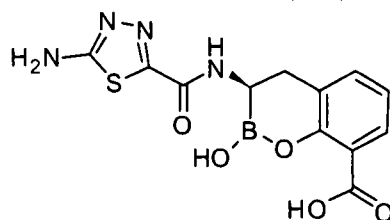
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.34 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.80 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 6.94 (dd, 1H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 3.51 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz), 3.09 (s, 2H)。

針對($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BN}_3\text{O}_5$)計算之MS：313

MS (ESI，正模式)實驗值： $(M+1)$ ：314

MS (ESI，負模式)實驗值： $(M-1)$ ：312

實例19：(R)-3-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(19)



19

化合物(19)係按照實例7 (步驟1至7)中所述程序來製備，只是用5-(第三丁氧基羰基胺基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸替代步驟6中之([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-乙酸。

5-(第三丁氧基羰基胺基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸係按照針對PCT公開案WO 2010/144338中製備5-(第三丁氧基羰基胺基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸所述之方法來製備，該案以全文引用方式併入。

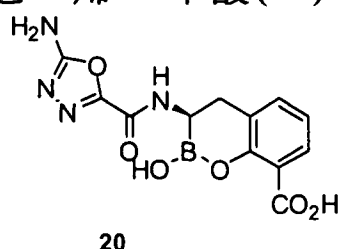
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (dd, 1 H, $J = 0.8, 8.0$ Hz), 7.32 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz), 6.95 (dd, 1 H, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 3.43 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz), 3.01 - 3.04 (m, 2H)。

針對($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BN}_4\text{O}_5\text{S}$)計算之MS：334

MS (ESI, 正模式)實驗值：(M + 1)：335

MS (ESI, 負模式)實驗值：(M - 1)：333

實例20：(R)-3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(20)



化合物(20)係按照實例7 (步驟1至7)中所述相同程序來製備，只是按照PCT公開案WO 2010/144338中所述方法用5-(第三丁氧基羰基胺基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酸替代步驟6中之([1,3,4]噁二唑-2-基硫基)-乙酸，該案以全文引用方式併入。

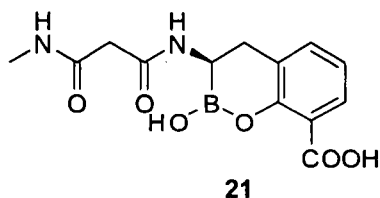
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 3.44 (s, 1H), 3.03 (s, 2H)。

針對($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BN}_4\text{O}_6$)計算之MS：318

MS (ESI, 負模式)實驗值：(M - 1)：317

實例21：(R)-2-羥基-3-(3-(甲基胺基)-3-側氧基丙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(21)

化合物(21)係按照實例7 (步驟1至7)中所述相同程序來製備，只是用3-(甲基胺基)-3-側氧基丙酸替代步驟6中之([1,3,4]噁二唑-2-基硫基)-乙酸。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, 1 H), 7.30 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 3.30, (m, 1H), 3.27 (s, 2 H), 2.96 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)。

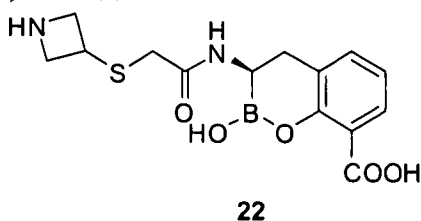
針對($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{O}_6$)計算之MS：306

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：307

MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：305

實例22：(R)-3-(2-(氮雜環丁烷-3-基硫基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(22)

化合物22係按照實例7 (步驟1至7)中所述相同程序來製備，只是用2-({1-[(第三丁氧基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}硫基)乙酸替代步驟6中之([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-乙酸。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (d, 1H), 7.34 (d, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 4.84 (m, 2H), 3.69 - 3.84 (m, 3H), 3.31 - 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.01 (m, 2H)。

針對($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5\text{S}$)計算之MS：336

MS (ESI，正模式)實驗值：(M+1)：337

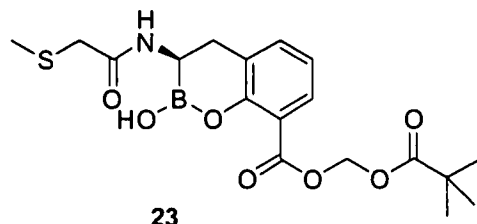
MS (ESI，負模式)實驗值：(M-1)：335

前藥形成之一般程序：

向化合物13 (0.5 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加經氯或溴取代之前藥部分(1 mmol)，隨後添加 K_2CO_3 (0.75 mmol)。在 50°C 下將所得混合物攪拌18小時且然後使其達到室溫。在濃縮混合物後，藉由

製備型HPLC (C₁₈, 乙腈及水作為流動相, 0.1%甲酸)來純化殘餘物, 獲得標題化合物。以下化合物係按照此程序合成。

實例 23 : (R)-2-羥基-3-(2-(甲硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸新戊醯氧基甲基酯(23)

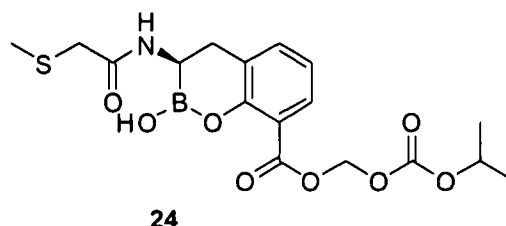


¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 5.93 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.80 - 3.18 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.29 (d, 6H)。

針對(C₁₈H₂₄BNO₇S)計算之MS 409

MS (ESI, 負模式)實驗值 : (M -1) : 408

實例 24 : (R)-2-羥基-3-(2-(甲硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(異丙氧基羰基氧基)甲基酯(24)

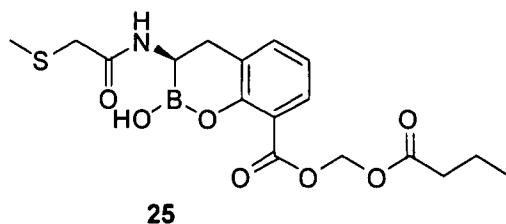


¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 10.04 (bs, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 5.92 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.82 - 2.89 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。

針對(C₁₇H₂₂BNO₈S)計算之MS 411

MS (ESI, 負模式)實驗值 : (M -1) : 410

實例 25 : (R)-2-羥基-3-(2-(甲硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸丁醯氧基甲基酯(25)

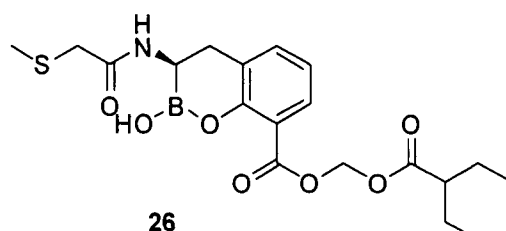


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 10.05 (bs, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 5.93 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.75 - 2.95 (m, 2H), 2.37 (t, 2H), 1.62 - 1.70 (m, 5H), 0.90 (t, 3H)。

針對($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BNO}_7\text{S}$)計算之MS 395

MS (ESI, 負模式)實驗值： (M^-) ：394

實例 26：(R)-2-羥基-3-(2-(甲硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸(2-乙基丁醯氧基)甲基酯(26)

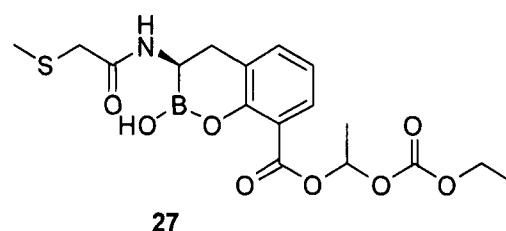


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.75 - 2.95 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.48 - 1.70 (m, 4H), 0.90 (t, 6H)。

針對($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BNO}_7\text{S}$)計算之MS 423

MS (ESI, 負模式)實驗值： (M^-) ：422

實例 27：(3R)-2-羥基-3-(2-(甲硫基)乙醯胺基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜環己二烯-8-甲酸1-(乙氧基羰基氧基)乙基酯(27)



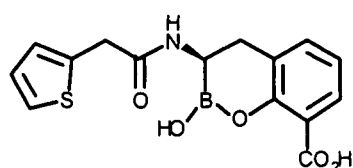
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 10.03 (bs, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.92, (m, 1H), 6.81 (t, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.75 - 2.90 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.58 (d, 3H), 1.28 (t, 3H)。

針對($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BNO}_8\text{S}$)計算之MS 411

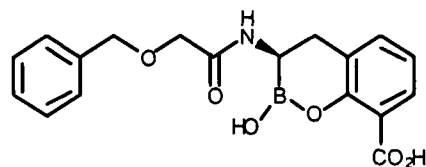
MS (ESI, 負模式)實驗值： (M^-) ：410

實例28：氨曲南之增強

β -內醯胺酶抑制劑(BLI)之效力及光譜係藉由在劑量調定增強分析中使用因多種 β -內醯胺酶表現而抗氨曲南之多種細菌菌株評估其氨曲南增強活性來測定。氨曲南係單內醯胺抗生素且經屬於A類或C類(而非B類或D類)之大多數 β -內醯胺酶水解。以BLI化合物在次抑制濃度(sub-inhibitory concentration)之氨曲南存在下抑制生長之能力觀察增強作用。測試菌株之MIC自64 $\mu\text{g/mL}$ 變化至> 128 $\mu\text{g/mL}$ 。氨曲南係以4 $\mu\text{g/mL}$ 存於測試培養基中。化合物係以最多40 $\mu\text{g/mL}$ 之濃度測試。在此分析中，化合物之效力係以在4 $\mu\text{g/mL}$ 氨曲南存在下抑制細菌生長所需BLI之最小濃度($\text{MPC}_{@4}$)報告。表1匯總多種過表現A類(ESBL 及 KPC)及C類 β -內醯胺酶之菌株之BLI氨曲南增強效力($\text{MPC}_{@4}$)。亦顯示每一菌株之氨曲南MIC。對比較化合物A及B之結果進行比較：



化合物 A



化合物 B

表1. BLI增強氮曲南對抗表現A類及C類酶之菌株之活性.

氮曲南 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	> 128	> 128	> 128	64	128	> 128	64	> 128
	AZT MPC4 CTX- M-14 KP1005	AZT MPC4 CTX- M-15 KP1009	AZT MPC4 SHV- 5 ec308	AZT MPC4 SHV-12 KP1010	AZT MPC4 TEM- 10 ec302	AZT MPC4 KPC-2 KP1004	AZT MPC4 ECL1002	AZT MPC4 CMY-6 EC1010
化合物 A	Y	Y	X	X	Y	Y	Y	Y
化合物 B	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Z	Z
2	X	Y	X	X	Y	Y	Y	Y
1	Y	Y	X	X	Y	Y	Y	Y
3	X	Y	X	X	Y	Y	Y	X
4	Y	Y	Y	X	Y	X	Y	X
8	X	X	X	X	Y	X	Y	X
5	X	X	X	X	Y	Y	Y	X
6	Y	Y	Y	Y	Z	X	Z	Y
7	X	X	X	X	Y	Y	Y	X
9	Y	Y	X	X	Y	Y	Y	Y
10	Y	X	Y	X	Y	X	Y	X
11	Y	Y	X	X	Y	Y	Y	Y
12	Y	Y	Y	X	X	Y	X	Y
13	X	X	X	X	Y	X	X	X
14	Y	Y	Y	X	Y	Y	Y	Y
15	Y	Y	X	X	X	Y	Y	Y
16	X	X	X	X	X	Y	X	X
17	Y	Y	X	X	X	Y	Y	Y

18	Y	Y	Y	X	X	Y	Y	Y
19	Y	Y	X	X	Y	Y	Y	X
20	Y	X	X	X	Y	Y	X	X
21	Y	X	X	X	Y	Y	X	X
22	X	X	X	X	Y	X	X	X

X = 小於1 µg/mL之MIC
Y = 1 µg/mL至10 µg/mL之MIC
Z = 大於10 µg/mL之MIC

實例29：替吉莫南之增強

亦測試所選β-內醯胺酶抑制劑增強單內醯胺替吉莫南之能力。以BLI化合物在次抑制濃度之替吉莫南存在下抑制生長之能力觀察增強作用。測試菌株之MIC自16 µg/mL變化至> 64 µg/mL。替吉莫南係以4 µg/mL存於測試培養基中。化合物係以最多40 µg/mL之濃度測試。在此分析中，化合物之效力係以在4 µg/mL替吉莫南存在下抑制細菌生長所需BLI之最小濃度(MPC_{@4})報告。表2匯總多種過表現A類(ESBL)及C類β-內醯胺酶之菌株之BLI替吉莫南增強效力(MPC_{@4})。亦顯示每一菌株之替吉莫南MIC。對比較化合物A及B之結果進行比較：

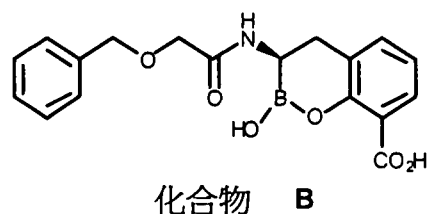
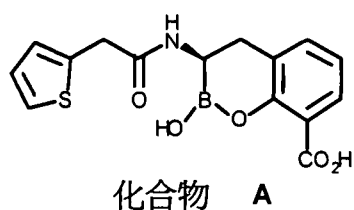


表2. BLI增強替吉莫南對抗表現A類及C類酶之菌株之活性。

替吉莫南MIC ($\mu\text{g/mL}$)	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	32	16
	TIG MPC ₄ CTX-M- 14 KP1005	TIG MPC ₄ CTX-M- 15 KP1009	TIG MPC ₄ SHV-5 ec308	TIG MPC ₄ SHV-12 KP1010	TIG MPC ₄ TEM- 10 ec302	TIG MPC ₄ ECL1002	TIG MPC ₄ CMY-6 EC1010
化合物A	Y	Y	Y	X	Z	Y	X
化合物B	Z	Z	Y	Y	Z	Y	Y
2	X	Y	X	X	Y	X	X
1	Y	Y	X	X	Z	X	X
3	X	X	X	X	Y	Y	X
4	Y	Y	Y	X	Z	X	X
8	X	X	Y	X	Y	X	X
5	X	X	Y	X	Y	X	X
6	Z	Y	Z	Y	Z	Y	X
7	X	X	X	X	Y	Y	X
9	Y	Y	Y	Y	Z	Y	Y
10	Y	X	Y	X	Z	X	X
11	Y	Y	Y	X	Z	Y	X
12	Y	Y	Y	X	Y	X	Y
13	X	X	X	X	Y	X	X
14	Y	Y	Y	X	Y	Y	Y
15	Y	Y	Y	X	Y	Y	Y
16	Y	X	Y	X	Y	X	X
17	Z	Y	Y	Y	X	Y	X
18	Y	Y	Y	X	Y	Y	X
19	Y	Y	X	X	Y	Y	X

20	Y	X	X	X	Y	X	X
21	Y	Y	Y	X	Z	X	X
22	Y	X	Y	X	Z	X	X
X = 小於1 µg/mL之MIC Y = 1 µg/mL至10 µg/mL之MIC Z = 大於10 µg/mL之MIC							

實例30：比阿培南之增強

亦測試β-內醯胺酶抑制劑增強碳青黴烯比阿培南對抗產生A類(KPC)及D類(OXA-48)碳青黴烯酶之菌株之能力。以BLI化合物在次抑制濃度之比阿培南存在下抑制生長之能力觀察增強作用。測試菌株之比阿培南MIC係16 µg/mL至32 µg/mL。比阿培南係以1 µg/mL存於測試培養基中。化合物係以最多40 µg/mL之濃度測試。在此分析中，化合物之效力係以在1 µg/mL比阿培南存在下抑制細菌生長所需BLI之最小濃度(MPC_{@1})報告。表3匯總兩種過表現A類(KPC)及D類(OXA-48)碳青黴烯酶之菌株之BLI比阿培南增強效力(MPC_{@1})。亦顯示每一菌株之比阿培南MIC。對比較化合物A及B之結果進行比較：

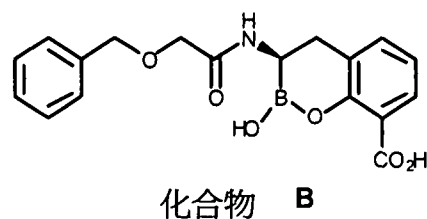
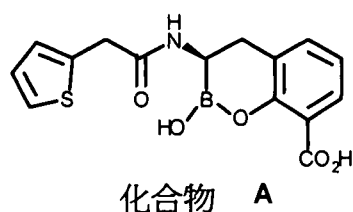


表3. BLI增強比阿培南對抗表現A類(KPC)或D類(OXA-48)碳青
黴烯酶之菌株之活性.

比阿培南 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	32	16
	BPM MPC ₁ KP1004 KPC-2	BPM MPC ₁ OXA-48 KP1086
化合物A	X	Y
化合物B	X	Z
2	X	Y
1	X	Y
3	X	Y
4	X	Y
8	X	Y
5	X	Y
6	X	Y
7	X	Y
9	X	Z
10	X	Y
11	X	Y
12	X	Y
13	X	Y
14	X	Y
15	X	Y
16	X	Y
17	X	Y
18	Y	Y
19	X	Y

20	X	Y
21	X	Y
22	X	Y
X = 小於1 µg/mL之MIC Y = 1 µg/mL至10 µg/mL之MIC Z = 大於10 µg/mL之MIC		

實例31：抑制活性

使用頭孢硝噻(nitrocefina)作為報告受質藉由分光光度法來測定抑制經純化A類、C類及D類酶之 K_i 值。將純酶與多種濃度之抑制劑混合於反應緩衝液中並在室溫下培育10 min。添加頭孢硝噻並每10 sec在490 nm下記錄受質解離曲線達10 min。該等實驗之結果展示於表5中。該等實驗證實，所述化合物係對各種 β -內醯胺酶具有廣效活性之抑制劑。對比較化合物A及B之結果進行比較：

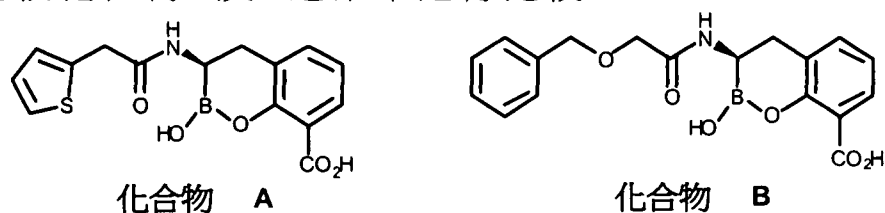


表4 BLI抑制經純化A類、C類及D類酶解離頭孢硝噻之活性(K_i , μM)

	K_i (CTX-M-14, NCF), μM	K_i (SHV-12, NCF), μM	K_i (TEM-10, NCF), μM	K_i (KPC-2, NCF), μM	K_i (P99, NCF), μM	K_i (CMY-2, NCF), μM	K_i (OXA-48, NCF), μM
化合物A	X	X	Y	Z	Y	X	X
化合物B	X	X	Y	Z	Y	Y	Y
2	Y	X	Y	Y	Y	Y	Y
1	Y	X	Y	Y	Y	Y	Y
3	Y	X	Y	Z	X	Y	X

4	Y	Y	Z	Z	Y	Y	Y
8	Y	X	Y	Z	Y	Y	X
5	Y	X	X	Z	X	X	X
6	Y	Y	Z	Z	Z	Z	Z
7	X	X	Y	Z	X	X	Y
9	Y	Y	Y	Z	Y	Y	Y
10	Y	X	Y	Z	Y	Y	Y
11	Y	X	Y	Z	X	X	X
12	X	X	Y	Y	X	Y	X
13	X	Y	Y	Z	Y	Y	X
14	X	X	Y	Z	Y	Y	Y
15	X	X	Y	Z	Y	Y	X
16	Y	X	Z	Z	Y	Y	X
17	Y	Y	Z	Z	Y	Y	Y
18	Y	X	Y	Z	Y	Y	Y
19	Y	X	Y	Z	Y	ND	Y
20	Y	Y	Y	Z	Y	NF	Y
21	Y	X	Y	Z	Y	ND	X
22	Y	X	Y	Z	Y	ND	Y
X = 小於 0.001 μ M Y = 0.001 μ M 至 0.01 μ M Z = 大於 0.01 μ M							

實例32：BLI之MexAB-OprM依賴性流出

亦藉由MexAB-OprM流出幫浦評價BLI自綠膿桿菌之流出。將表現編碼KPC-2之基因之質粒分別引入過表現或缺失MexAB-OprM之兩種綠膿桿菌菌株PAM1032及PAM1154中。由於KPC-2表現，該兩種菌株變得抗比阿培南。比阿培南在綠膿桿菌中不受流出影響且該兩種菌株具有相同比阿培南MIC 32 μ g/ml。測定BLI在該等菌株中增強比阿培南之效力。將效力定義為BLI將比阿培南之MIC減少至1/64（自32

$\mu\text{g/ml}$ 至0.5 $\mu\text{g/ml}$)或 MPC_{64} 之能力。測定在PAM1032/KPC-2 (流出充足)及PAM1154/KPC-2 (流出不足)中每一BLI之 MPC_{64} 值之比率以產生流出指數(EI)。對比較化合物A之結果進行比較：

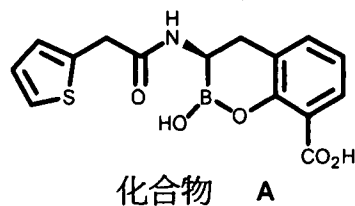


表5顯示所選BLI之 MPC_{64} 及EI值。

表5 BLI自綠膿桿菌之MexAB-OprM依賴性流出

	PAM1032/ KPC-2	PAM1115 4/ KPC-2	
	比阿培南 MPC_{64}	比阿培南 MPC_{64}	EI
化合物A	80	2.5	32
3	80	5	16
2	> 80	10	> 8
1	> 80	5	> 16
4	5	1.25	4
8	20	2.5	8
5	10	5	2
6	5	1.25	4
7	80	5	16
10	80	10	8
11	80	2.5	32
12	80	5	16
13	40	2.5	16
14	> 80	5	> 16
15	80	2.5	32
16	20	5	4

17	80	5	16
18	ND	ND	ND
19	80	2.5	32
20	80	10	8
21	40	10	4
22	2.5	2.5	1
X =小於10 Y = 10至40 Z大於40			

實例33：對絲胺酸蛋白酶之抑制

評價所選BLI對一些常見哺乳動物絲胺酸蛋白酶之酶活性之影響。用於該等研究之絲胺酸蛋白酶顯示於表6中。

表6.用於評價BLI之選擇性之絲胺酸蛋白酶之列表。

酶	來源	目錄編號
胰蛋白酶	Calbiochem	6502
胰凝乳蛋白酶	Calbiochem	230832
胞漿素	MPBio	19419890
凝血酶	MPBio	19491880
彈性蛋白酶	Calbiochem	324682
尿激酶	Calbiochem	672112
組織胞漿素原活化劑(TPA)	Calbiochem	612220
凝乳酶	Enzo Lifescience	BML-SE281
二肽基肽酶7 (DPP7)	R&D Systems	3438-SE
二肽基肽酶8 (DPP8)	BPS Bioscience	80080
二肽基肽酶9 (DPP9)	BPS Bioscience	80090
嗜中性球彈性蛋白酶	Calbiochem	324681
組織蛋白酶A	R&D Systems	1049-SE
組織蛋白酶G	EMD Millipore	219373

將50 μ l經稀釋酶與多個濃度之50 μ l抑制劑及50 μ l相應緩衝液混合(表7)。在37°C下將反應混合物培育10 min。隨後，添加50 μ l相應受質(表7)並在SpectraMax M2平板讀數器(Molecular Devices)上監測吸光度或螢光達30 min。使用4-(2-胺基乙基)苯磺醯氟鹽酸鹽(AEBSF)及亮抑酶肽作為陽性對照。計算反應速率並相對於「未治療」對照給出。基於產生50%酶抑制之抑制劑濃度計算IC₅₀值。所選BLI之IC₅₀值顯示於表8A及8B中。對比較化合物A及B之結果進行比較：

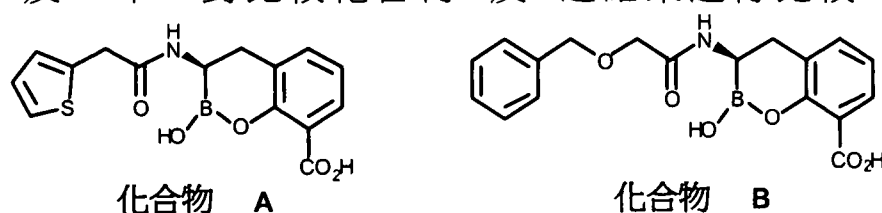


表7.用於該研究之酶受質及緩衝液

酶	緩衝液	受質	受質濃度, μ M
胰蛋白酶	50 mM TrisHCl pH = 8.0、10 mM CaCl ₂ 、100 mM NaCl	N-Bz-R-AMC	200
胰凝乳蛋白酶	20 mM TrisHCl pH = 8、150 mM NaCl、2.5 mM CaCl ₂	Suc-AAPF-AMC	10
胞漿素	100 mM TrisHCl pH = 7.5、100 mM NaCl	H-D-VLK-pNA	200
凝血酶	20 mM TrisHCl pH = 8、150 mM NaCl、2.5 mM CaCl ₂	Benz-FVR-AMC	10
彈性蛋白酶	25 mM Tris-HCl pH 8.0	Suc-AAPA-pNA	50
尿激酶	50 mM Tris HCl pH 8.5、38 mM NaCl	NGK-pNA	100
組織胞漿素原活化劑(TPA)	30 mM Tris-HCl pH 8.5、30 mM咪唑、130 mM NaCl	GK-pNA	100
凝乳酶	100 mM Tris pH 8.0、2M NaCl、0.01% Triton X-100	Suc-AAPF-AMC	40

二肽基肽酶 7 (DPP7)	50 mM Na-Ac pH 5.8	H-Lys-Pro-AMC	100
二肽基肽酶 8 (DPP8)	10 mM Tris pH 7.4、10 mM MgCl ₂ 、0.05% Tween-20	Lys-Pro-AMC	100
二肽基肽酶 9 (DPP9)	25 mM Tris pH 7.5、0.1%BSA	Lys-Pro-AMC	100
嗜中性球彈性 蛋白酶	50 mM TrisHCl pH = 7.5; 1M NaCl	MeOSuc-AAVP- AMC	30
組織蛋白酶A	25 mM MES、5 mM DTT pH 5.5	MCA- RPPGFSAFK-Dnp	10
組織蛋白酶G	50 mM Na-Ac pH 5.8、2 mM EDTA、1 mM DTT	Suc-AAPF-AMC	100

表 8A. 所選 BLI 對絲胺酸蛋白酶抑制之 IC₅₀ 值 (以 μM 計)

化合物	IC ₅₀ , μM						
	胰蛋白 酶	胰凝乳蛋白 酶	凝血 酶	胞漿 素	彈性蛋白 酶	尿激 酶	凝乳 酶
化合物A	Z	X	X	Z	Z	Z	X
化合物B	ND	Z	Z	ND	ND	ND	Y
3	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y
4	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
8	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
5	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y
7	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
11	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
AEBSF	12.5	25	100	> 200	222	8.2	375
亮抑酶 肽	< 0.27	> 200	15	5	> 200	22	> 200
X = 小於 300 μM 之 IC ₅₀							
Y = 300 μM 至 800 μM 之 IC ₅₀							
Z = 大於 800 μM 之 IC ₅₀							

表 8B. 所選 BLI 對絲胺酸蛋白酶抑制之 IC₅₀ 值 (以 μM 計)

化合物	IC ₅₀ , μM						
	嗜中性球彈性蛋白酶	組織蛋白酶A	組織蛋白酶G	HtrA2	DPP7	DPP8	DPP9
化合物A	Y	X	X	Z	Z	Y	Y
化合物B	Z	Y	Y	ND	ND	Y	Z
3	Y	X	X	Z	Z	Z	Z
4	Z	Z	Y	Z	Z	Z	Z
8	Z	Y	X	Z	Z	Z	Z
5	Z	Y	X	Z	Z	Y	Z
7	Z	Y	Y	ND	Z	Y	Z
11	Z	Y	Y	ND	Z	Z	Z
12	ND	Y	X	ND	ND	ND	ND
14	ND	Y	Y	ND	ND	ND	ND
15	ND	Y	Y	ND	ND	ND	ND
AEBSF	Z	Y	Z	Z	Z	Z	Z
亮抑酶肽	Y	Y	ND	Z	Y	Y	Y
CathG抑制劑	ND	ND	X	ND	ND	ND	ND
X = 小於 15 μM 之 IC ₅₀ Y = 15 μM 至 500 μM 之 IC ₅₀ Z = 大於 500 μM 之 IC ₅₀							

實例34：前藥之血清穩定性

前藥策略係達成或增加治療藥物之口服生體可用率之方式中之一者。使用化合物**13**作為各種酯前藥之模板。在前藥分子被吸收至體循環中後，該前藥分子會在血液中水解以釋放該活性形式。評價大鼠及人類血清對若干前藥之水解。

對於所有穩定性實驗，在Eppendorf管中用大鼠或人類血清處理

溫2分鐘且然後添加8 μ l化合物(以5 mg/ml, 125 $\times$)以獲得40 μ g/ml之最終濃度並立即混合。另一選擇為, 可以1 mg/ml測試血清穩定性。將管放回37度水浴中並在指定時間取出100 μ l樣品並直接轉移至含有400 μ l沈澱劑溶液(標準化合物(2-((3R,6S)-3-苯甲醯胺基-2-羥基-1,2-氧雜硼雜環己二烯-6-基)乙酸)於10%水、45%甲醇及45%乙腈中之4.00 μ g/mL溶液)之Eppendorf管中。渦漩30秒後, 在微型離心機中將管以15K rpm離心10分鐘。隨後, 將100 μ l該上清液與600 μ l水合併並以10 μ L注射量注射於LC-MS (在ACE 5 C18 2.1 $\times$ 100 mm管柱上使用0.1%存於水中之甲酸用於流動相A及0.1%存於甲醇中之甲酸用於流動相B)上。視需要調節流速及梯度以得到期望解析度及運行時間。視需要調節流動相之pH以改良層析。

前藥之消失及該前藥之活性形式之出現二者之時程展示於表9a及表9b中。

表9a.人類血清水解前藥之時程

化合物名稱		所量測 在血清 中之初 始濃度 (μ g/mL)	在t = 2 小時下 之濃度 (μ g/mL)	在t = 4 小時下 之濃度 (μ g/mL)	活性 代謝 物	所量測 在血清 中之初 始濃度 (μ g/mL)	在t = 2 小時下 之濃度 (μ g/mL)	在t = 4 小時下 之濃度 (μ g/mL)
23		1860	1350	1000	13	305	538	596
24		1790	550	240	13	214	900	1089
25		27.3	NDT	NDT	13	15	29.3	28.5
26		1520	920	790	13	220	415	583

表 9b. 大 鼠 血 清 水 解 前 藥 之 時 程

化 合 物 名 稱	所量測 在血清 中之初 始濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	在t = 2 小時下 之濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	在t = 4 小時下 之濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	活性 代謝 物	所量測 在血清 中之初 始濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	在t = 2 小時下 之濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	在t = 4 小時下 之濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
23	1780	1440	1100	13	286	428	486
24	1660	910	330	13	221	479	810
25	31.2	1.94	NDT	13	13.8	27.6	27.6
26	1380	1150	1080	13	189	253	298

NDT表明低於此分析之可量化限值。

實例35：維持單體形式之硼酸衍生物之鹽/複合物之形成

觀察到本文所述化合物在水溶液中形成寡聚物(例如二聚體及三聚體)。評價將與該等硼酸衍生物形成鹽或複合物之添加劑之作用以識別將在IV輸注可接受之pH (pH 4至8)下強烈有利於單體形式之彼等。將鹼或複合劑以給定濃度(表10)添加至化合物**13**於水中之分散液中，並對所形成混合物實施超音波處理以提供均勻溶液。用pH計量測所得均勻溶液之pH並藉由HPLC來監測純度。

對若干鹼及複合劑進行篩選以識別呈鹽/複合物時將提供最高單體含量與期望pH之彼等。使用1當量鹼或複合劑觀察到寡聚物。與一些鹼及複合劑寡聚在較高濃度下更顯著。在所有經篩選鹼中，葡甲胺複合物在期望pH下得到最高百分比之單體形式。在最高50 mg/mL之濃度下觀察到高百分比之單體形式，同時pH保持接近於7。

鹽/複合物形成之結果顯示於表10中。當化合物13之濃度係在10 mg/ml下且該溶液之pH係在7.1下時，該溶液中約97.3%化合物13係呈單體形式。當化合物13之濃度係在50 mg/ml下且該溶液之pH係在7.2下時，該溶液中約96.7%化合物13係呈單體形式。

表10.化合物13之鹽/複合物及其溶液pH及單體純度%之列表.

化合物13之濃度 (mg/mL)	鹽/複合物	添加劑之當量	pH	藉由HPLC得到之 單體純度(%)
10	0.5N NaOH	1	7.3	51.3
10	0.5N NaOH	2	8.4	60.9
10	乙醇胺	2	11	97.1
10	二乙醇胺	2	11	92.2
10	Tris	2	7.8	94.7
50	Tris	2	7.7	89.7
50	Tris	3	8.5	95.4
3	L-離胺酸	2	8.9	97.3
2	吡啶-2-甲醇	2	5.5	78
10	葡甲胺	2	7.1	97.3
50	葡甲胺	2	7.2	96.7

實例36.化合物之靜脈內藥物動力學

藉由單一輸注對大鼠(每種化合物 $n = 3$)進行投與。IV劑量係經由股靜脈內插管經0.5小時輸注。在指定時間點(最多24小時)自每只大鼠收集血漿(約0.3 mL)樣品。在收集5 min內將血液樣品以12000 g離心5 min以獲得血漿。將血漿樣品儲存於-80°C下直至分析。使用WinNonlin來分析數據。

表11.所選化合物之靜脈內藥物動力學

化合物	劑量(mg/kg)	游離Cl (l/hr/kg)
3	20	2.45
4	20	1.73
8	10	2.10
5	20	1.71
7	20	3.64
12	10	2.74
13	20	2.47

16	10	0.87
19	10	1.25
22	20	0.57

實例37：化合物13之前藥之口服藥物動力學

對大鼠(每種化合物n = 3)投與單一口服劑量。口服劑量係以推注劑形式投與。在指定時間點(最多24小時)自每只大鼠收集血漿(約0.3 mL)樣品。在收集5 min內將血液樣品以12000 g離心5 min以獲得血漿。將血漿樣品儲存於-80℃下直至分析。使用WinNonlin來分析數據。

表12.化合物13之前藥之生體可用率

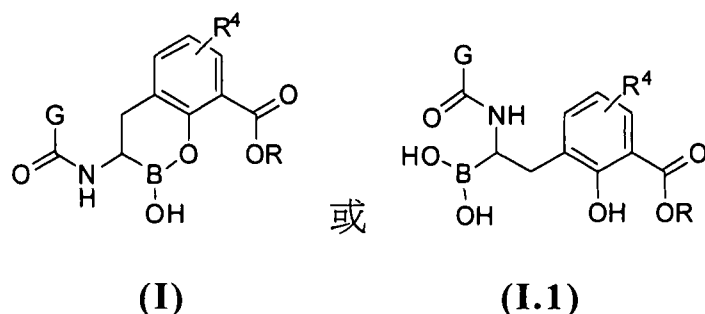
化合物	前藥中化合物13 之劑量(mg/kg)	口服生體可用率%之 範圍(平均)
23	36	15 - 26 (18.9)
25	15	19 - 36 (29.6)
26	45	18 - 34 (26.2)
27	36	13 - 16 (14.2)

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有式(I)或式(I.1)之結構：

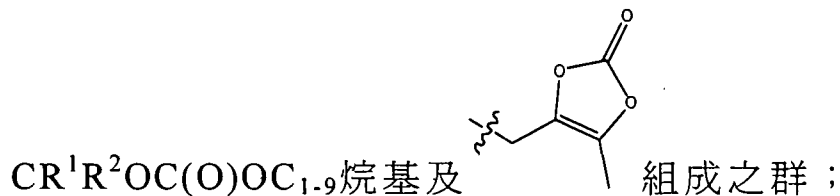


或其醫藥上可接受之鹽，其中：

G 係 選 自 由 $-H$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-CH_2C(O)NR^1R^2$ 、 $-CH_2S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-CH_2-Y-Z$ 、 $-CH_2-Y-X$ 及 $-SR^3$ 組成之群；

Y係選自由-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-及-NR¹-組成之群；

R係選自由 -H、-C₁₋₉ 烷基、-CR¹R²OC(O)C₁₋₉ 烷基、-



R¹及R²各獨立地選自由-H及-C₁₋₄烷基組成之群；

R³係-C₁₋₄烷基；

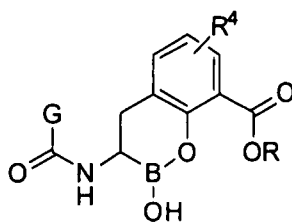
R⁴出現1至3次且各R⁴獨立地選自由-H、-C₁₋₄烷基、-OH、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、鹵素及-CF₃組成之群，

Z係選自由下列組成之群：視情況經C₁₋₄烷基、胺基、羥基或鹵素取代之芳基；視情況經C₁₋₄烷基、胺基、羥基或鹵素取代之雜芳基；及視情況經C₁₋₄烷基、胺基、羥基或鹵素取代之雜環；

X係選自由-C₁₋₄烷基、-CH₂R⁵、-CH(R⁵)₂及-C(R⁵)₃組成之群；及

R^5 係選自由鹵素、氰基及疊氮基組成之群。

2. 如請求項1之化合物，其具有式(I)之結構：



(I)

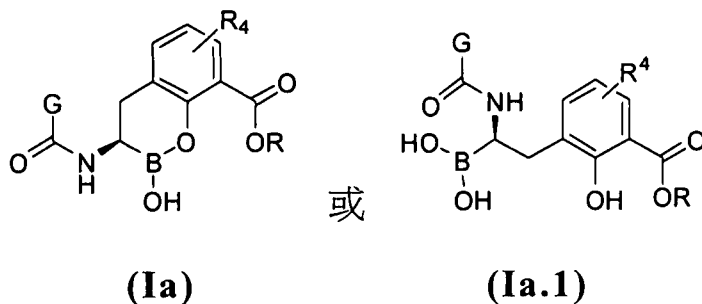
或其醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項1之化合物，其中：

各 R^4 獨立地選自由-H、- C_{1-4} 烷基、-OH、-O- C_{1-4} 烷基及鹵素組成之群；及

Z係選自由視情況經 C_{1-4} 烷基、胺基、羥基或鹵素取代之芳基及視情況經 C_{1-4} 烷基、胺基、羥基或鹵素取代之雜芳基組成之群。

4. 如請求項1之化合物，其具有式(Ia)或式(Ia.1)之結構：



(Ia)

(Ia.1)

或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如請求項1之化合物，其中R係H。
6. 如請求項1之化合物，其中R係- $CR^1R^2OC(O)C_{1-9}$ 烷基或- $CR^1R^2OC(O)OC_{1-9}$ 烷基。
7. 如請求項6之化合物，其中R係- $CR^1R^2OC(O)C_{1-5}$ 烷基或- $CR^1R^2OC(O)OC_{1-5}$ 烷基。
8. 如請求項6之化合物，其中R中之 R^1 係H且R中之 R^2 係H或- CH_3 。

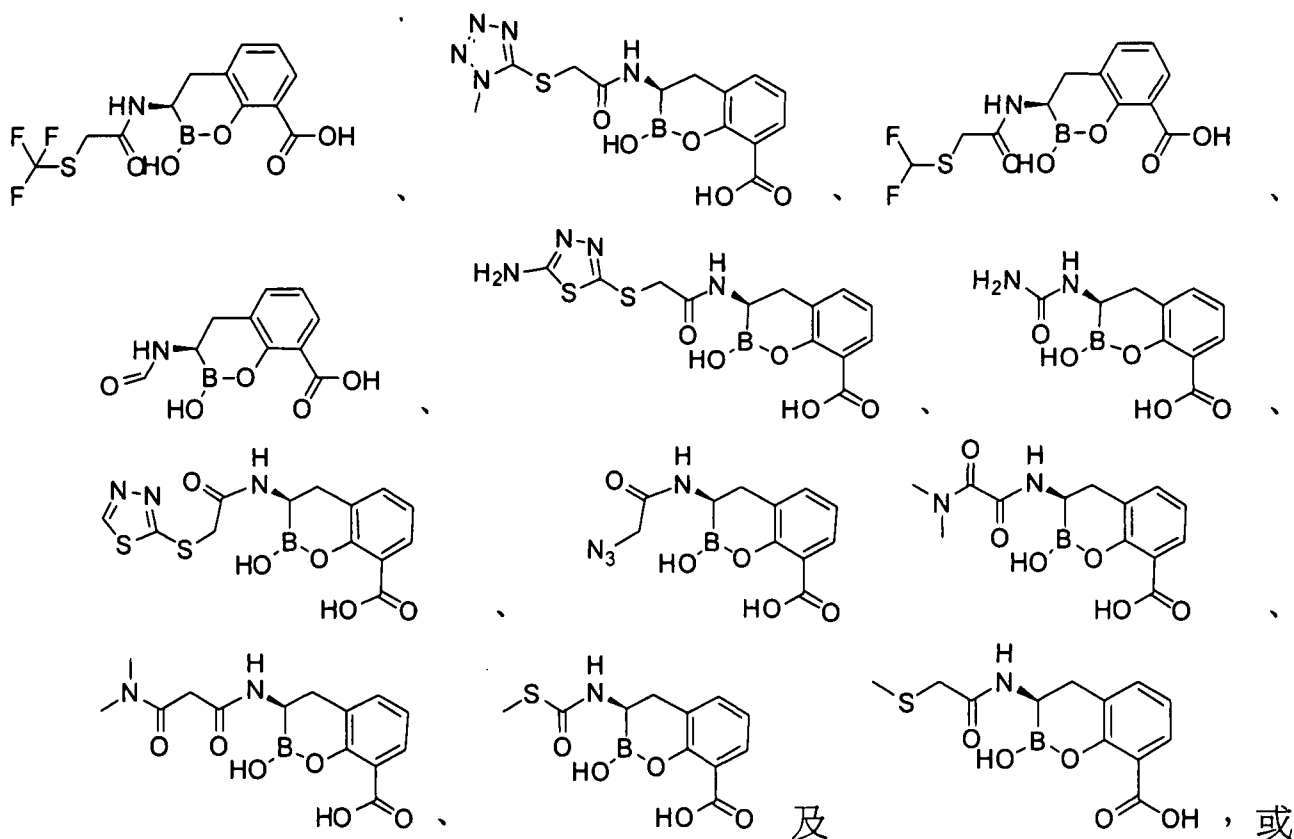
9. 如請求項1之化合物，其中 R^4 係選自H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 及 $-SCH_3$ 。
10. 如請求項1之化合物，其中G係H。
11. 如請求項1之化合物，其中G係 $-NH_2$ 。
12. 如請求項1之化合物，其中G係 $-C(O)NR^1R^2$ 且G中之 R^1 及 R^2 各獨立地選自-H及 C_{1-4} 烷基。
13. 如請求項12之化合物，其中G中之 R^1 係 $-CH_3$ 且G中之 R^2 係 $-CH_3$ 。
14. 如請求項1之化合物，其中G係 $-CH_2C(O)NR^1R^2$ 且G中之 R^1 及 R^2 各獨立地選自-H及 C_{1-4} 烷基。
15. 如請求項14之化合物，其中G中之 R^1 係 $-CH_3$ 且G中之 R^2 係H或 $-CH_3$ 。
16. 如請求項1之化合物，其中：

G係 $-CH_2-Y-Z$ ；

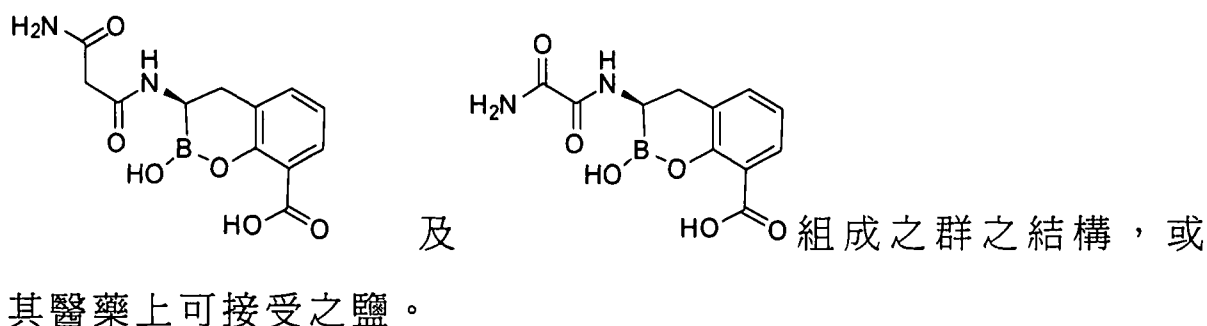
Y係-S-；及

Z係選自由下列組成之群：咪唑、N-甲基咪唑、胺基咪唑、三唑、N-甲基三唑、胺基三唑、四唑、N-甲基四唑、胺基四唑、噁唑、胺基噁唑、噁二唑、胺基噁二唑、噁唑、噁二唑、吡啶、嗒嗒、嘧啶、吡嗪、氮雜環丁烷及六氫吡啶。
17. 如請求項16之化合物，其中Z係N-甲基四唑。
18. 如請求項16之化合物，其中Z係噁二唑。
19. 如請求項16之化合物，其中Z係胺基噁二唑。
20. 如請求項16之化合物，其中Z係氮雜環丁烷。
21. 如請求項1之化合物，其中G係 $-CH_2-Y-X$ 且Y係-S-。
22. 如請求項21之化合物，其中X係 $-CH_3$ 。
23. 如請求項21之化合物，其中X係 $-CH_2CN$ 。
24. 如請求項21之化合物，其中X係 $-CH_2N_3$ 。

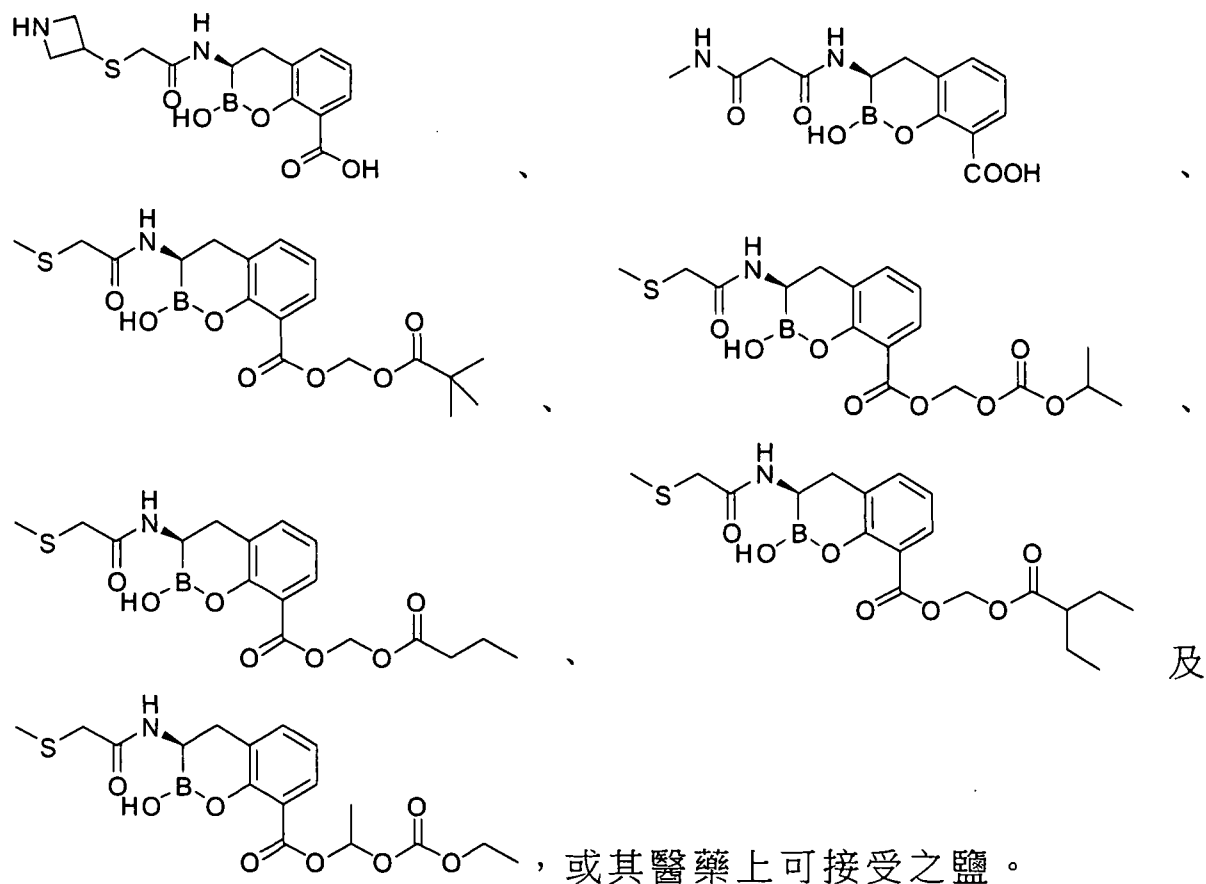
25. 如請求項21之化合物，其中X係-CH₂F。
26. 如請求項21之化合物，其中X係-CHF₂。
27. 如請求項21之化合物，其中X係-CF₃。
28. 如請求項1之化合物，其中G係-SCH₃。
29. 如請求項1之化合物，其具有選自由下列組成之群之結構：



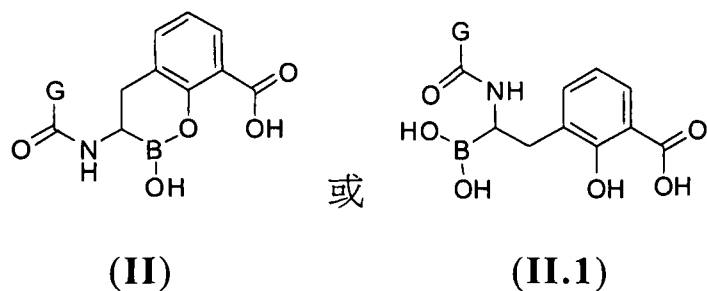
30. 如請求項1之化合物，其具有選自由



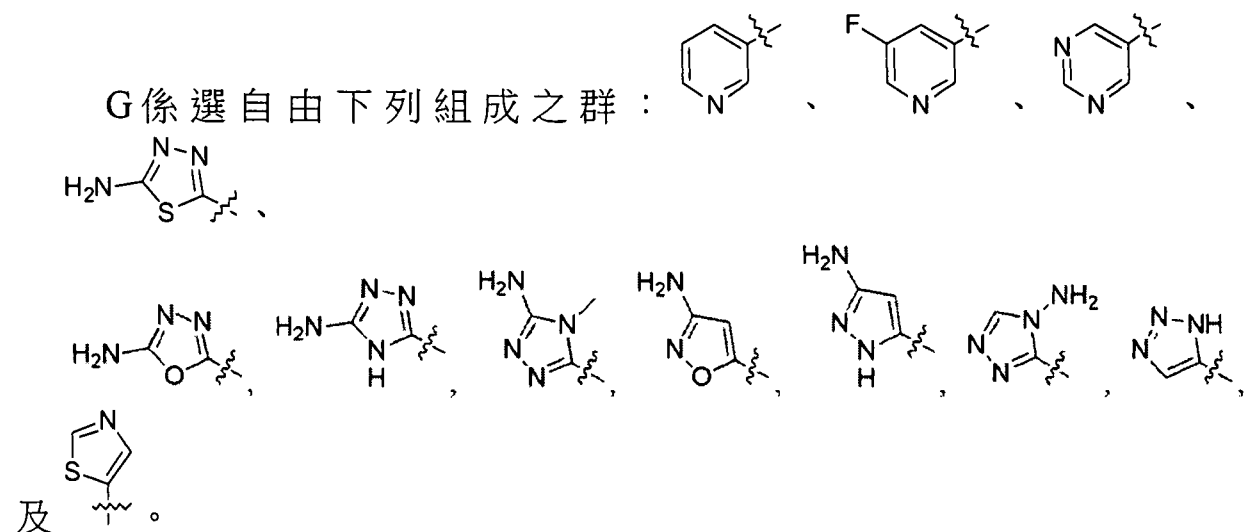
31. 如請求項1之化合物，其具有選自由下列組成之群之結構：



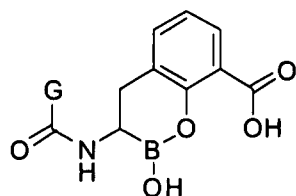
32. 一種化合物，其具有式II或式II.1之結構：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

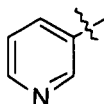
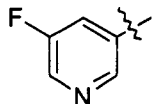
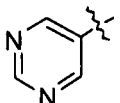
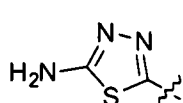
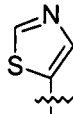


33. 如請求項32之化合物，其具有式(II)之結構

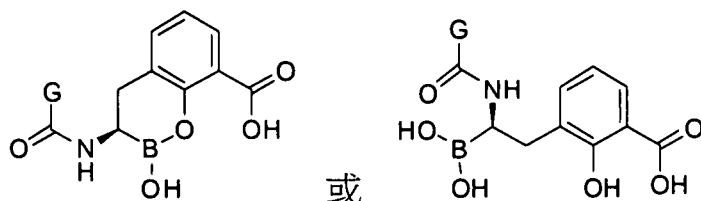


(II)

或其醫藥上可接受之鹽。

34. 如請求項32之化合物，其中G係選自由 、、、 及  組成之群。

35. 如請求項32之化合物，其具有式IIa至式IIa.1之結構：

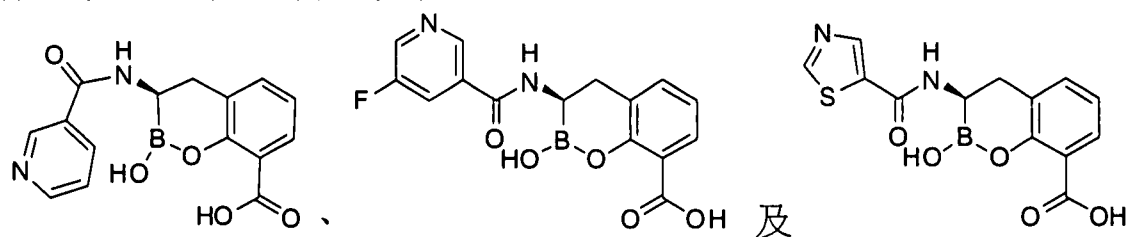


(IIa)

(IIa.1)

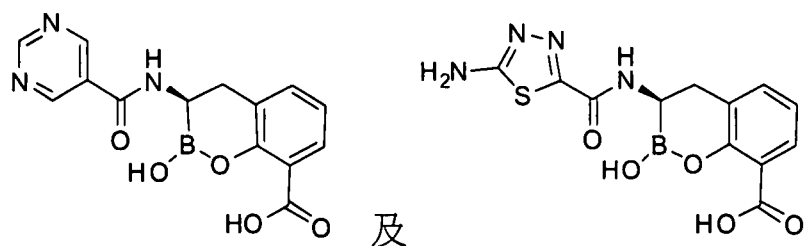
或其醫藥上可接受之鹽。

36. 如請求項32之化合物，其具有選自由下列組成之群之結構：

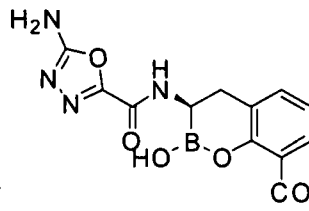


或其醫藥上可接受之鹽。

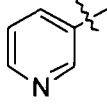
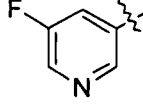
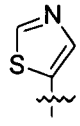
37. 如請求項32之化合物，其具有選自由下列組成之群之結構：



受之鹽。



38. 如請求項32之化合物，其具有
上可接受之鹽。

39. 如請求項32之化合物，其中G係選自由 、 及  組成之群。

40. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至39中任一項之化合物及醫藥上可接受之賦形劑。

41. 如請求項40之醫藥組合物，其中該醫藥上可接受之賦形劑係單糖或單糖衍生物。

42. 如請求項41之醫藥組合物，其中該單糖或單糖衍生物係葡甲胺。

43. 如請求項40之醫藥組合物，其進一步包含其他藥劑。

44. 如請求項43之組合物，其中該其他藥劑係選自抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗發炎劑或抗過敏劑。

45. 如請求項44之組合物，其中該其他藥劑係β-內醯胺抗細菌劑。

46. 如請求項45之組合物，其中該β-內醯胺抗細菌劑係選自阿莫西林 (Amoxicillin)、胺苄青黴素 (Ampicillin) (匹胺西林 (Pivampicillin)、海他西林 (Hetacillin)、巴胺西林 (Bacampicillin)、美坦西林 (Metampicillin)、酞胺西林 (Talampicillin))、依匹西林 (Epicillin)、卡本西林 (Carbenicillin) (卡茆西林 (Carindacillin))、替卡西林 (Ticarcillin)、替莫西林 (Temocillin)、阿洛西林 (Azlocillin)、哌拉西林 (Piperacillin)、美洛西林 (Mezlocillin)、美西林 (Mecillinam) (匹美西林 (Pivmecillinam))、磺苄西林 (Sulbenicillin)、苄青黴素 (G)

(Benzylpenicillin (G))、氯甲西林(Clometocillin)、苾星苾青黴素(Benzathine benzylpenicillin)、普羅卡因苾青黴素(Procaine benzylpenicillin)、阿度西林(Azidocillin)、培那西林(Penamecillin)、苯氧甲基青黴素(V) (Phenoxymethylpenicillin (V))、丙匹西林(Propicillin)、苾星苯氧甲基青黴素(Benzathine phenoxymethylpenicillin)、非奈西林(Pheneticillin)、氯唑西林(Cloxacillin) (雙氯西林(Dicloxacillin)、氟氯西林(Flucloxacillin))、扼煞西林(Oxacillin)、甲氧西林(Methicillin)、蔡夫西林(Nafcillin)、法羅培南(Faropenem)、頭茂培南(Tomopenem)、阿祖培南(Razupenem)、頭孢唑林(Cefazolin)、頭孢乙腈(Cefacetrile)、頭孢卓西(Cefadroxil)、頭孢氨苄(Cefalexin)、頭孢來星(Cefaloglycin)、頭孢洛寧(Cefalonium)、頭孢噻啉(Cefaloridine)、頭孢噻吩(Cefalotin)、頭孢匹林(Cefapirin)、頭孢曲秦(Cefatrizine)、頭孢西酮(Cefazedone)、頭孢氮氟(Cefazaflur)、頭孢拉定(Cefradine)、頭孢沙定(Cefroxadine)、頭孢替唑(Ceftezole)、頭孢克洛(Cefaclor)、頭孢孟多(Cefamandole)、頭孢米諾(Cefminox)、頭孢尼西(Cefonicid)、頭孢雷特(Ceforanide)、頭孢替安(Cefotiam)、頭孢丙烯(Cefprozil)、頭孢拉宗(Cefbuperazone)、頭孢呋辛(Cefuroxime)、頭孢唑南(Cefuzonam)、頭孢西丁(Cefoxitin)、頭孢替坦(Cefotetan)、頭孢美唑(Cefmetazole)、氯碳頭孢(Loracarbef)、頭孢克肟(Cefixime)、頭孢曲松(Ceftriaxone)、頭孢卡品(Cefcapene)、頭孢達肟(Cefdaloxime)、頭孢地尼(Cefdinir)、頭孢托侖(Cefditoren)、頭孢他美(Cefetamet)、頭孢甲肟(Cefmenoxime)、頭孢地嗪(Cefodizime)、頭孢哌酮(Cefoperazone)、頭孢噻肟(Cefotaxime)、頭孢咪唑

(Cefpimizole) 、 頭 孢 匹 胺 (Cefpiramide) 、 頭 孢 泊 肟 (Cefpodoxime) 、 頭 孢 磺 啉 (Cefsulodin) 、 頭 孢 特 侖 (Cefteram) 、 頭 孢 布 烯 (Ceftibuten) 、 頭 孢 噻 林 (Ceftiolene) 、 頭 孢 唑 肟 (Ceftizoxime) 、 氟 氧 頭 孢 (Flomoxef) 、 拉 氧 頭 孢 (Latamoxef) 、 頭 孢 吡 肟 (Cefepime) 、 頭 孢 唑 蘭 (Cefozopran) 、 頭 孢 匹 羅 (Cefpirome) 、 頭 孢 喹 肟 (Cefquinome) 、 頭 孢 吡 普 (Ceftobiprole) 、 頭 孢 洛 林 (Ceftaroline) 、 CXA-101 、 RWJ-54428 、 MC-04,546 、 ME1036 、 頭 孢 噻 呋 (Ceftiofur) 、 頭 孢 維 星 (Cefovecin) 、 RWJ-442831 、 RWJ-333441或RWJ-333442 。

47. 如請求項45之組合物，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係選自頭孢他定 (Ceftazidime) 、 比 阿 培 南 (Biapenem) 、 多 尼 培 南 (Doripenem) 、 伊 特 培 南 (Ertapenem) 、 亞 胺 培 南 (Imipenem) 、 美 羅 培 南 (Meropenem)或帕尼培南(Panipenem)。
48. 如請求項45之組合物，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係選自氨曲南 (Aztreonam) 、 替 吉 莫 南 (Tigemonam) 、 BAL30072 、 SYN 2416或卡蘆莫南(Carumonam)。
49. 如請求項45之組合物，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係青黴素 (penicillin) 、 頭 孢 菌 素 (cephalosporin) 、 碳 青 黴 烯 (carbapenem) 、 單 內 醯 胺 (monobactam) 、 橋 接 單 內 醯 胺 或 其 組 合 。
50. 如請求項49之組合物，其中該青黴素係苾星青黴素 (benzathine penicillin) 、 苾 青 黴 素 、 苯 氧 甲 基 青 黴 素 、 普 魯 卡 因 青 黴 素 (procaine penicillin) 、 扼 煞 西 林 、 甲 氧 西 林 、 雙 氯 西 林 、 氟 氯 西 林 、 替 莫 西 林 、 阿 莫 西 林 、 胺 苾 青 黴 素 、 複 方 阿 莫 西 林 克 拉 維 酸 (co-amoxiclav) 、 阿 洛 西 林 、 卡 本 西 林 、 替 卡 西 林 、 美 洛 西 林 、 哌 拉 西 林 、 阿 帕 西 林 (apalcillin) 、 海 他 西 林 、 巴 胺 西 林 、 磺 苾 西 林 、 美 西 林 (mecicilam) 、 匹 美 西 林 、 環 己 西 林 (ciclacillin) 、

酞氨西林(talampicillin)、阿撲西林(aspoxicillin)、氯唑西林(cloxacillin)、蔡夫西林、匹胺西林或其組合。

51. 如請求項49之組合物，其中該頭孢菌素係頭孢噻吩(cephalothin)、頭孢噻啉(cephaloridin)、頭孢克洛、頭孢卓西、頭孢孟多、頭孢唑林、頭孢氨苄(cephalexin)、頭孢拉定(cephradine)、頭孢唑肟、頭孢西丁、頭孢賽曲(cephacetil)、頭孢替安、頭孢噻肟、頭孢磺啉、頭孢哌酮、頭孢唑肟、頭孢甲肟(cefinenoxime)、頭孢美唑(cefinetazole)、頭孢來星(cephaloglycin)、頭孢尼西、頭孢地嗪、頭孢匹羅、頭孢他定、頭孢曲松、頭孢匹胺、頭孢拉宗、頭孢唑蘭、頭孢吡肟(cefepim)、頭孢噻利(cefoselis)、頭孢瑞南(cefluprenam)、頭孢唑南、頭孢咪唑、頭孢克定(cefclidin)、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢地尼、頭孢泊肟乙醯氧基乙酯(cefpodoxime axetil)、頭孢泊肟普賽酯(cefpodoxime proxetil)、頭孢特倫新戊酯(cefteram pivoxil)、頭孢他美新戊酯(cefetamet pivoxil)、頭孢卡品新戊酯(cefcapene pivoxil)、頭孢托侖新戊酯(cefditoren pivoxil)、頭孢呋辛、頭孢呋辛乙醯氧基乙酯(cefuroxime axetil)、氯碳頭孢(loracarbef)、拉氧頭孢或其組合。
52. 如請求項49之組合物，其中該頭孢菌素係抗-MRSA頭孢菌素。
53. 如請求項49之組合物，其中該抗-MRSA頭孢菌素係頭孢吡普、頭孢洛林或其組合。
54. 如請求項49之組合物，其中該碳青黴烯係亞胺培南、美羅培南、伊特培南、法羅培南、多尼培南、比阿培南、帕尼培南或其組合。
55. 如請求項49之組合物，其中該碳青黴烯係抗-MRSA碳青黴烯。
56. 如請求項49之組合物，其中該抗-MRSA碳青黴烯係PZ601或

ME1036。

57. 如請求項49之組合物，其中該單內醯胺係氨曲南、卡蘆莫南、BAL30072或其組合。
58. 一種如請求項1至39中任一項之化合物之用途，其用於製備用於治療或預防細菌感染之藥劑。
59. 如請求項58之用途，其用於與其他藥劑組合使用。
60. 如請求項58之用途，其中該其他藥劑係選自抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗發炎劑或抗過敏劑。
61. 如請求項60之用途，其中該其他藥劑係 β -內醯胺抗細菌劑。
62. 如請求項61之用途，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係選自阿莫西林、胺苄青黴素(匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林)、依匹西林、卡本西林(卡茆西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄青黴素(G)、氯甲西林、苄星苄青黴素、普羅卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林(雙氯西林、氟氯西林)、扼煞西林、甲氧西林、蔡夫西林、法羅培南、頭茂培南、阿祖培南、頭孢唑林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢氨苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲秦、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替啉、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑南、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢磺啉、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、

頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441或RWJ-333442。

63. 如請求項61之用途，其中該 β -內酰胺抗細菌劑係選自頭孢他定、比阿培南、多尼培南、伊特培南、亞胺培南、美羅培南或帕尼培南。
64. 如請求項61之用途，其中該 β -內酰胺抗細菌劑係選自氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416或卡蘆莫南。
65. 如請求項61之用途，其中該 β -內酰胺抗細菌劑係青黴素、頭孢菌素、碳青黴烯、單內酰胺、橋接單內酰胺或其組合。
66. 如請求項65之用途，其中該青黴素係苜星青黴素、苜青黴素、苯氧甲基青黴素、普魯卡因青黴素、扼煞西林、甲氧西林、雙氯西林、氟氯西林、替莫西林、阿莫西林、胺苜青黴素、複方阿莫西林克拉維酸、阿洛西林、卡本西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林、阿帕西林、海他西林、巴胺西林、磺苜西林、美西林、匹美西林、環己西林、酞氨西林、阿撲西林、氯唑西林、蔡夫西林、匹胺西林或其組合。
67. 如請求項65之用途，其中該頭孢菌素係頭孢噻吩、頭孢噻啉、頭孢克洛、頭孢卓西、頭孢孟多、頭孢唑林、頭孢氨苜、頭孢拉定、頭孢唑肟、頭孢西丁、頭孢賽曲、頭孢替安、頭孢噻肟、頭孢磺啉、頭孢哌酮、頭孢唑肟、頭孢甲肟、頭孢美唑、頭孢來星、頭孢尼西、頭孢地嗪、頭孢匹羅、頭孢他定、頭孢曲松、頭孢匹胺、頭孢拉宗、頭孢唑蘭、頭孢吡肟、頭孢噻利、頭孢瑞南、頭孢唑南、頭孢咪唑、頭孢克定、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢地尼、頭孢泊肟乙酰胺氧基乙酯、頭孢泊肟普賽

酯、頭孢特倫新戊酯、頭孢他美新戊酯、頭孢卡品新戊酯、頭孢托侖新戊酯、頭孢呋辛、頭孢呋辛乙醯氧基乙酯、氮碳頭孢、拉氧頭孢或其組合。

68. 如請求項65之用途，其中該頭孢菌素係抗-MRSA頭孢菌素。
69. 如請求項65之用途，其中該抗-MRSA頭孢菌素係頭孢吡普、頭孢洛林或其組合。
70. 如請求項65之用途，其中該碳青黴烯係亞胺培南、美羅培南、伊特培南、法羅培南、多尼培南、比阿培南、帕尼培南或其組合。
71. 如請求項65之用途，其中該碳青黴烯係抗-MRSA碳青黴烯。
72. 如請求項65之用途，其中該抗-MRSA碳青黴烯係PZ601或ME1036。
73. 如請求項65之用途，其中該單內醯胺係氨曲南、卡蘆莫南、BAL30072或其組合。
74. 如請求項58之用途，其中該藥劑係用於個體中且該個體係哺乳動物。
75. 如請求項74之用途，其中該哺乳動物係人類。
76. 如請求項58之用途，其中該感染包含選自下列之細菌：食酸假單胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、產鹼假單胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、惡臭假單胞菌(*Pseudomonas putida*)、洋蔥伯克霍爾德菌(*Burkholderia cepacia*)、親水性產氣單胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、土倫法蘭西氏桿菌(*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、普通變形桿菌(*Proteus vulgaris*)、產鹼普羅威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普羅威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、斯氏普羅威登斯菌(*Providencia stuartii*)、鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter*

baumannii)、百日咳博德氏桿菌(*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德氏桿菌(*Bordetella para pertussis*)、支氣管敗血性博德氏桿菌(*Bordetella bronchiseptica*)、杜克氏嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)、多殺性巴氏桿菌(*Pasteurella multocida*)、溶血性巴氏桿菌(*Pasteurella haemolytica*)、黏膜炎布蘭漢球菌(*Branhamella catarrhalis*)、伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)、金氏桿菌屬(*Kingella*)、陰道加德納菌(*Gardnerella vaginalis*)、吉氏擬桿菌(*Bacteroides distasonis*)、擬桿菌 3452A 同源群、難養芽胞梭菌(*Clostridium difficile*)、結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、鳥分枝桿菌(*Mycobacterium avium*)、細胞內分枝桿菌(*Mycobacterium intracellulare*)、麻瘋分枝桿菌(*Mycobacterium leprae*)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、潰瘍棒狀桿菌(*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、膿腫鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎腸球菌(*Enterococcus faecium*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、腐生性葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、中間葡萄球菌(*Staphylococcus intermedius*)、豬葡萄球菌豬亞種(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、溶血性葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)或解糖葡萄球菌(*Staphylococcus saccharolyticus*)。

77. 如請求項58之用途，其中該感染包含選自下列之細菌：綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、螢光性假單胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas*

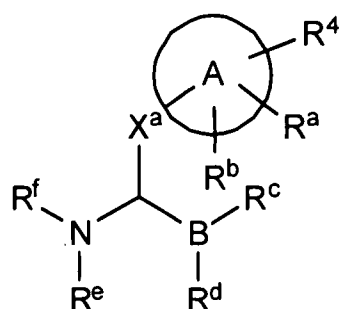
maltophilia)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、佛氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、鼠傷寒沙氏桿菌(*Salmonella typhimurium*)、傷寒沙氏桿菌(*Salmonella typhi*)、副傷寒沙氏桿菌(*Salmonella paratyphi*)、腸炎沙氏桿菌(*Salmonella enteritidis*)、痢疾志賀桿菌(*Shigella dysenteriae*)、弗氏志賀桿菌(*Shigella flexneri*)、宋內氏志賀桿菌(*Shigella sonnei*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、克雷白氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、產酸克雷白氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、乙酸鈣不動桿菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血性不動桿菌(*Acinetobacter haemolyticus*)、小腸結腸炎耶爾森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶爾森氏菌(*Yersinia pestis*)、假性結核病耶爾森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、中間耶爾森氏菌(*Yersinia intermedia*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血性嗜血桿菌(*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血性嗜血桿菌(*Haemophilus parahaemolyticus*)、幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)、胎兒彎曲桿菌(*Campylobacter fetus*)、空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)、結腸彎曲桿菌(*Campylobacter coli*)、霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)、腸炎弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、退伍軍人嗜肺病菌(*Legionella pneumophila*)、單核球增多性李氏菌(*Listeria monocytogenes*)、淋病雙球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)、莫拉菌屬(*Moraxella*)、脆弱擬桿菌(*Bacteroides fragilis*)、普通擬桿菌(*Bacteroides vulgatus*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovatus*)、多形擬桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形擬桿菌(*Bacteroides uniformis*)、埃氏擬

桿菌 (*Bacteroides eggerthii*) 或內臟擬桿菌 (*Bacteroides splanchnicus*)。

78. 一種醫藥組合物，其包含：

單糖或單糖衍生物及

式(III)化合物：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係選自由C₅₋₁₀碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基組成之群；

X^a係-C(R^gR^h)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-NR¹-；

R^a係選自由下列組成之群：-H、鹵素、視情況經取代之-C₁₋₆烷基、-OH、-C(O)OR、視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹、視情況經取代之-S-C₁₋₆烷基、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂NR¹R²、-CN、視情況經取代之-S(O)-C₁₋₆烷基、視情況經取代之-S(O)₂-C₁₋₆烷基及羧酸電子等排體(isoster)；

R^b係選自由下列組成之群：-H、鹵素、視情況經取代之-C₁₋₆烷基、-OH、-C(O)OR、視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹、視情況經取代之-S-C₁₋₆烷基、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂NR¹R²、-CN、視情況經取代之-S(O)-C₁₋₆烷基、視情況經取代之-S(O)₂-C₁₋₆烷基及羧酸電子等排體，及

R^c 係選自由-OH、視情況經取代之-O- C_{1-6} 烷基、- NR^1R^2 及-N(OR^3) R^1 組成之群，或 R^b 及 R^c 連同插入之原子一起形成5至8員硼酯環，其視情況包含另外1至3個選自氧(O)、硫(S)或氮(N)之雜原子；

R^d 係選自由氫、-OH、視情況經取代之-O- C_{1-6} 烷基、- NR^1R^2 及-N(OR^3) R^1 組成之群，或

當 R^b 及 R^c 未一起形成5至8員硼酯環時，則視情況 R^c 及 R^d 連同插入之原子一起形成5至15員硼酯或醯胺環，其視情況包含另外1至3個選自O、S及N之雜原子；

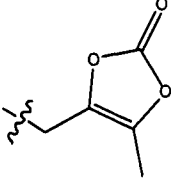
R^e 獨立地選自由氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基及視情況經取代之3至10員雜環基組成之群，或 R^d 及 R^e 連同其所連接之氮一起形成5至8員雜環，其視情況包含另外1至3個選自O、S或N之雜原子；

R^f 獨立地選自由下列組成之群：-H、-OH、-C(O)G、-C(O)OG、-S(O)₂G、-C(=NR¹R²)G、-C(=NOR³)G、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之-O- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基及視情況經取代之3至10員雜環基；

R^g 及 R^h 各獨立地選自由下列組成之群：-H、 C_{1-6} 烷基、-OH、-OC₁₋₆烷基、-SC₁₋₆烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、-NR¹C(O)R⁵、-NR¹S(O)₂R³、-C(O)R⁵、-C(O)OR³-烷基芳基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之-O- C_{6-10} 芳基、-CN、視情況經取代之5至10員雜芳基、視情況經取代之-O-雜芳基、視情況經取代之3至10員雜環基、-S(O)(R³)R⁴、-S(O)₂R³、-R¹-O-COOR³，或 R^g 及 R^h 連同其所連接之碳一起形

成C₃₋₈環烷基或4至8員雜環基；

R係選自由-H、鹵素、-C₁₋₉烷基、-CR⁵R⁶OC(O)C₁₋₉烷基、-

CR⁵R⁶OC(O)OC₁₋₉烷基及  組成之群；

G係選自由下列組成之群：氫、-NR¹R²、-CH₂N₃、-C(O)NR¹R²、-CH₂C(O)NR¹R²、-CH₂S(O)₂NR¹R²、-(CH₂)_n-Y-Z、-(CH₂)_n-Y-X、-O-(CH₂)_n-C(O)NR¹R²、-SR³、-CH₂NR¹C(O)R⁵、-C(=NOR³)-X、-C(=NOR³)-Z、-C(O)OR³、-C(O)-X、-C(O)-Z、-S(O)₂R³、-C(O)NR¹OR³、-NR¹(OR³)、-NR¹C(O)R³、-NR¹C(O)NR²R^{1a}、-NR¹C(O)OR³、-NR¹S(O)₂R³、-NR¹S(O)₂NR²R^{1a}、-NR¹NR²R^{1a}、-C(O)NR¹NR²R^{1a}、-S(O)₂NR¹NR²R^{1a}、-C(=NR¹)R⁵、-C(=NR¹)NR²R^{1a}、-NR¹CR³(=NR²)及-NR¹C(=NR²)NR^{1a}R^{2a}、視情況經取代之C₁₋₁₀烷基、視情況經取代之C₂₋₁₀烯基、視情況經取代之C₂₋₁₀炔基、視情況經取代之C₃₋₇碳環基、視情況經取代之5至10員雜環基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

X係氫或視情況經取代之C₁₋₉烷基；

Y係選自由-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-CH₂-、-O-、-O-CH₂-、-C(O)-及-NR¹-組成之群；

Z係選自視情況經取代之C₃₋₈環烷基、視情況經取代之3至10員雜環基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基；

各R¹、R²、R^{1a}及R^{2a}獨立地選自由下列組成之群：-H、視情況經取代之-C₁₋₁₀烷基、視情況經取代之C₂₋₁₀烯基、視情況經

取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之3至8員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

R^3 係氫、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基-COOH、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之3至8員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

各 R^5 及 R^6 獨立地選自由下列組成之群：-H、-OH、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之 $-C_{1-10}$ 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之3至8員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基； R^4 出現1至5次且各 R^4 獨立地選自由下列組成之群：-H、-OH、鹵素、 $-CF_3$ 、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_7 碳環基、5至10員雜環基、芳基、5至10員雜芳基、氰基、 C_1-C_6 烷氧基(C_1-C_6)烷基、芳氧基、硫氫基(巰基)及 $-(CH_2)_m-Y'-(CH_2)_pM'$ ；

m 及 p 獨立地係0至3；

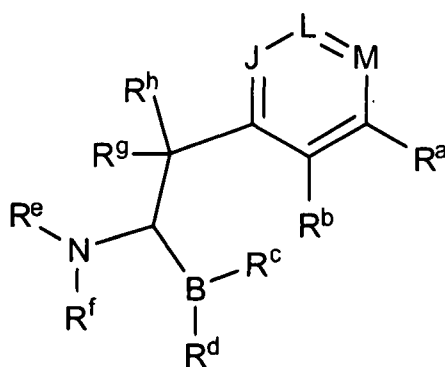
Y' 係選自由-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、 $-CR^5R^6$ -及 $-NR^1$ -組成之群；

M' 係選自由下列組成之群： $-C(O)NR^1R^2$ ； $-C(O)NR^1OR^3$ ； $-NR^1C(O)R^5$ ； $-NR^1C(O)NR^2R^{1a}$ ； $-NR^1C(O)OR^3$ ； $-NR^1S(O)_2R^3$ ； $-NR^1S(O)_2NR^2R^{1a}$ ； $-C(=NR^1)R^5$ ； $-C(=NR^1)NR^2R^{1a}$ ； $-NR^1CR^5(=NR^2)$ ； $-NR^1C(=NR^2)NR^{1a}R^{2a}$ ；視情況經0至2個選自由 $-OR^3$ 、 $-NR^1R^2$ 、鹵素、 $-C(O)NR^1R^2$ 及 $-NR^1C(O)R^5$ 組成之群之取代基取代之 C_{1-4} 烷基；視情況經0至2個選自由 C_{1-4} 烷基、 $-OR^3$ 、 $-NR^1R^2$ 、鹵素、 $-C(O)NR^1R^2$ 及-

$\text{NR}^1\text{C(O)R}^5$ 組成之群之取代基取代之 C_{3-10} 環烷基；視情況經0至2個選自由 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、鹵素、 $-\text{C(O)NR}^1\text{R}^2$ 及 $-\text{NR}^1\text{C(O)R}^5$ 組成之群之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；視情況經0至2個選自由 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、鹵素、 $-\text{C(O)NR}^1\text{R}^2$ 及 $-\text{NR}^1\text{C(O)R}^5$ 組成之群之取代基取代之5至10員雜芳基；及視情況經0至2個選自由 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、鹵素、 $-\text{C(O)NR}^1\text{R}^2$ 及 $-\text{NR}^1\text{C(O)R}^5$ 組成之群之取代基取代之4至10員雜環基；及

各n獨立地係0至3。

79. 如請求項78之組合物，其中A係選自由下列組成之群：苯基、聯苯基、萘基、菲基、蒽基、四氫萘基、萓基、茛基、二氫茛基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、吡啶基及噻吩基。
80. 如請求項78之組合物，其中該式(III)化合物具有式(IIIa)之結構：



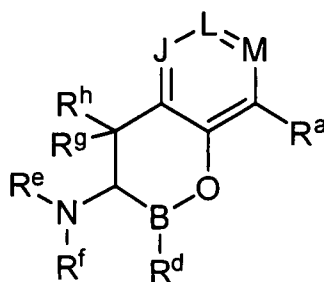
(IIIa)

或其醫藥上可接受之鹽，其中J、L及M獨立地選自由 CR^4 及N組成之群。

81. 如請求項78之組合物，其中 R^b 係 $-\text{OH}$ 或視情況經取代之 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基。
82. 如請求項78之組合物，其中 R^c 係 $-\text{OH}$ 或視情況經取代之 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基。
83. 如請求項78之組合物，其中 R^c 係 $-\text{OH}$ 且 R^d 係 $-\text{OH}$ 。
84. 如請求項78之組合物，其中 R^b 及 R^c 連同插入之原子一起形成5至8員硼酯環，其視情況包含另外1至3個選自氧(O)、硫(S)或氮(N)

之雜原子。

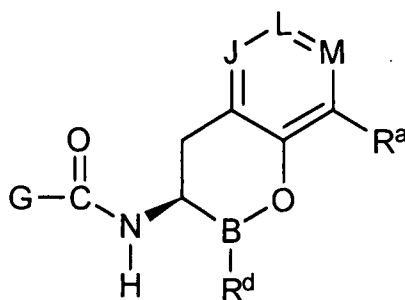
85. 如請求項84之組合物，其中該式(III)化合物具有式(IIIb)之結構：



(IIIb)

或其醫藥上可接受之鹽，其中J、L及M獨立地選自由CR⁴及N組成之群。

86. 如請求項85之組合物，其中該式(III)化合物具有式(IIIc)之結構：



(IIIc)

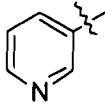
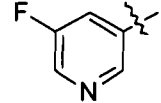
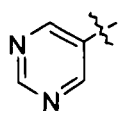
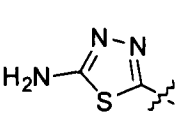
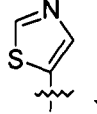
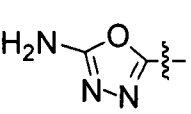
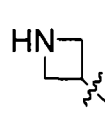
或其醫藥上可接受之鹽。

87. 如請求項78之組合物，其中R^a係C(O)OR且R係-O(CH₂)_nOC(O)-C₁₋₉烷基。
88. 如請求項87之組合物，其中R係-OCH₂OC(O)-C(CH₃)₃、-OCH₂OC(O)-CH(CH₃)₂或-OCH₂OC(O)-(CH₂)_nCH₃。
89. 如請求項78之組合物，其中R^a係C(O)OH。
90. 如請求項78之組合物，其中R^d係選自氫、-OH、鹵素、-COOR、視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹。
91. 如請求項78之組合物，其中R^d係-OH或視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基。
92. 如請求項91之組合物，其中R^d係-OH。
93. 如請求項78之組合物，其中R^e獨立地選自由下列組成之群：氫、

視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基及視情況經取代之3至10員雜環基。

94. 如請求項78之組合物，其中 R^f 獨立地選自由 $-C(O)G$ 、 $-C(O)OG$ 及 $-S(O)_2G$ 組成之群。

95. 如請求項78之組合物，其中 R^f 獨立地選自 $-C(O)G$ 或 $-C(O)OG$ 。

96. 如請求項78之組合物，其中G係選自由 、、、、、及組成之群。

97. 如請求項78之組合物，其中G係 $-NH_2$ 。

98. 如請求項78之組合物，其中G係 $-NH-C_{1-4}$ 烷基。

99. 如請求項78之組合物，其中G係 $-C(O)NR^1R^2$ 且G中之 R^1 及 R^2 各獨立地選自 $-H$ 及 C_{1-4} 烷基。

100. 如請求項78之組合物，其中G係 $-CH_2C(O)NR^1R^2$ 且G中之 R^1 及 R^2 各獨立地選自 $-H$ 及 C_{1-4} 烷基。

101. 如請求項78之組合物，其中

G係 $-O-(CH_2)_n-C(O)NR^1R^2$ ；

G中之n係0至3；且

G中之 R^1 及 R^2 各獨立地選自 $-H$ 及 C_{1-4} 烷基。

102. 如請求項101之組合物，其中G係 $-O-CH_2-C(O)NH_2$ 。

103. 如請求項78之組合物，其中

G係 $-(CH_2)_n-Y-Z$ ；

G中之n係0至3，

Y係 $-S-$ ；且

Z係選自由下列組成之群：咪唑、N-甲基咪唑、胺基咪唑、三

唑、N-甲基三唑、胺基三唑、四唑、N-甲基四唑、胺基四唑、噻唑、胺基噻唑、噻二唑、胺基噻二唑、噁唑、噁二唑、吡啶、嗒嗒、嘧啶、吡嗪、氮雜環丁烷及六氫吡啶，各視情況經一或多個C₁₋₄烷基、-NR¹R²、羥基或鹵素取代。

104. 如請求項103之組合物，其中G中之n係0。

105. 如請求項103之組合物，其中G中之n係1。

106. 如請求項103之組合物，其中Z係視情況經一或多個C₁₋₄烷基、-NR¹R²、羥基或鹵素取代之噻二唑。

107. 如請求項103之組合物，其中Z係視情況經一或多個C₁₋₄烷基、-NR¹R²、羥基或鹵素取代之胺基噻二唑。

108. 如請求項103之組合物，其中Z係視情況經一或多個C₁₋₄烷基、-NR¹R²、羥基或鹵素取代之氮雜環丁烷。

109. 如請求項78之組合物，其中

G係-(CH₂)_n-Y-X；

G中之n係0至3；

Y係-S-；且

X係氫或視情況C₁₋₄烷基。

110. 如請求項109之組合物，其中G中之n係0。

111. 如請求項109之組合物，其中G中之n係1。

112. 如請求項109之組合物，其中X係-CH₃。

113. 如請求項109之組合物，其中X係-CH₂CN。

114. 如請求項109之組合物，其中X係-CH₂N₃。

115. 如請求項109之組合物，其中X係-CH₂F。

116. 如請求項109之組合物，其中X係-CHF₂。

117. 如請求項109之組合物，其中X係-CF₃。

118. 如請求項78之組合物，其中

G係 $-(CH_2)_n-Y-Z$ ；

G中之n係0至3，

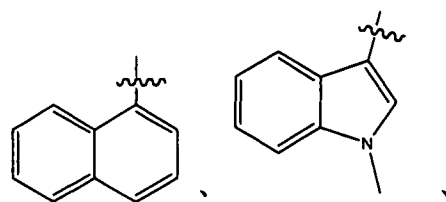
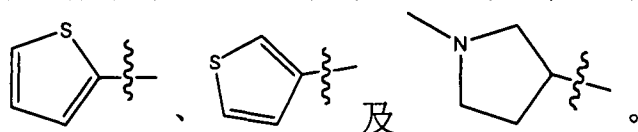
Y係 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ ；且

Z係選自由苯基、萘基、吲哚、吡咯啉、噻吩、環丙基或環己基組成之群，各視情況經一或多個 C_{1-4} 烷基、 $-NR^1R^2$ 、羥基或鹵素取代。

119. 如請求項118之組合物，其中G中之n係1。

120. 如請求項118之組合物，其中G中之n係2。

121. 如請求項118之組合物，其中Z係選自



122. 如請求項78之組合物，其中

G係 $-(CH_2)_n-Y-X$ ；

G中之n係0至3；

Y係 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；且

X係視情況經一或多個鹵素、氰基或疊氮基取代之 C_{1-4} 烷基。

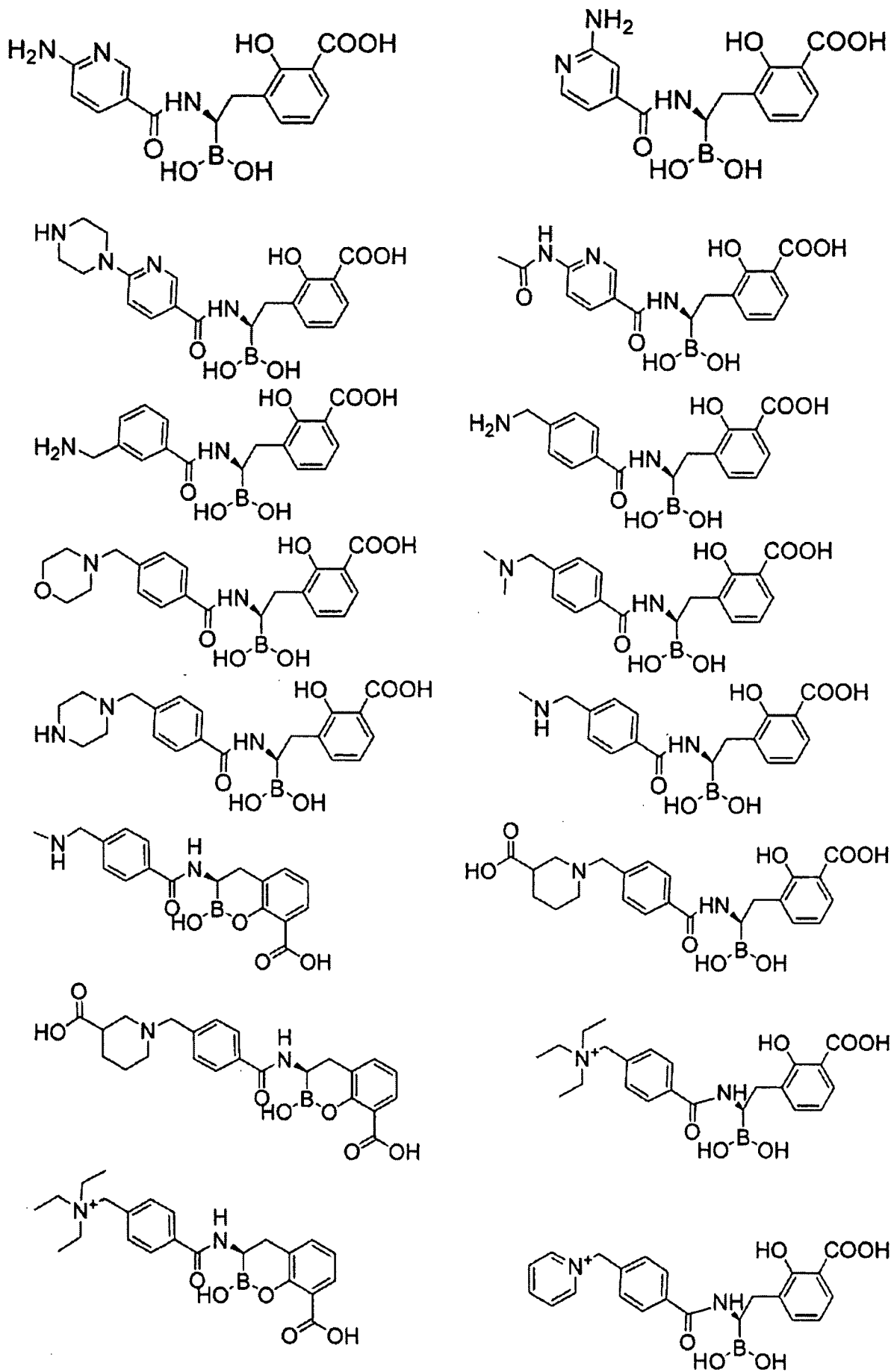
123. 如請求項122之組合物，其中G中之n係0且Y係 $-O-$ 。

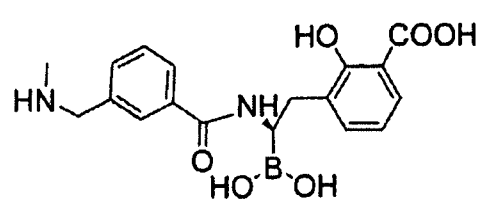
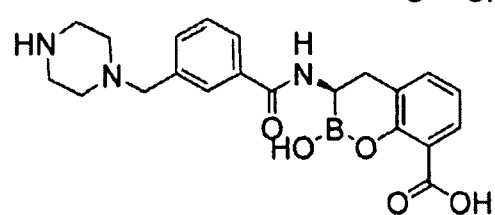
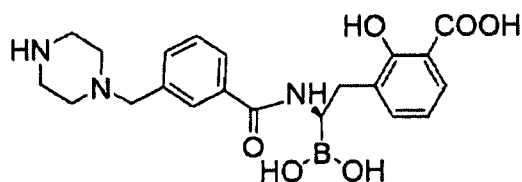
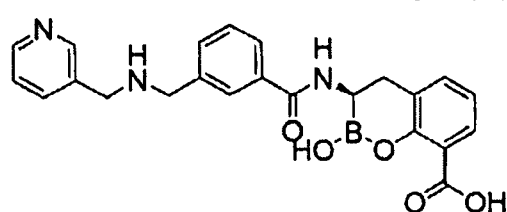
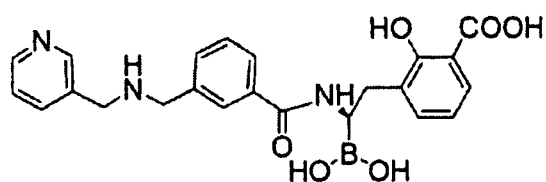
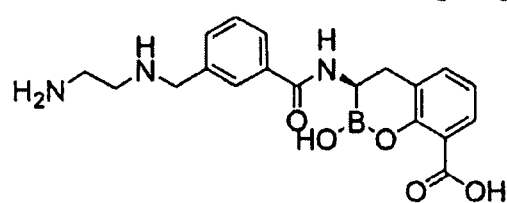
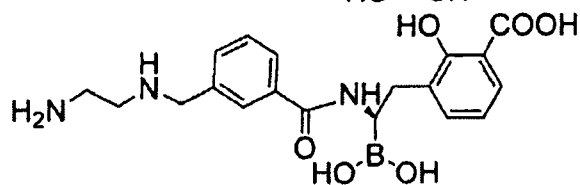
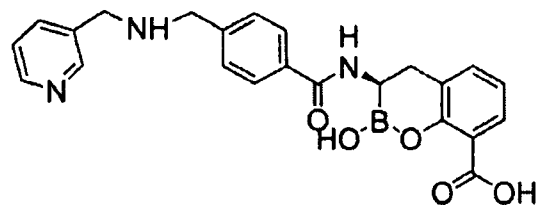
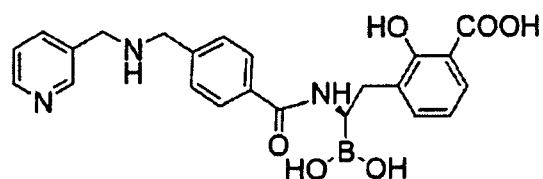
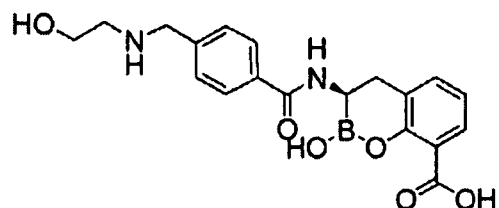
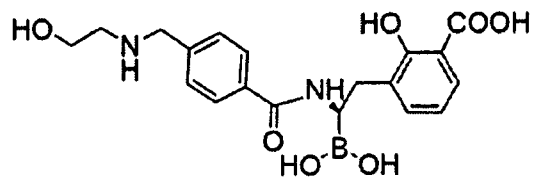
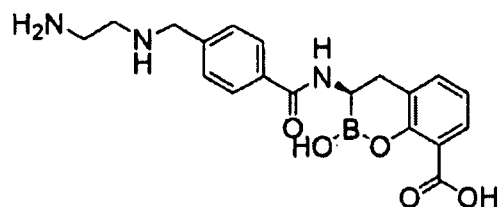
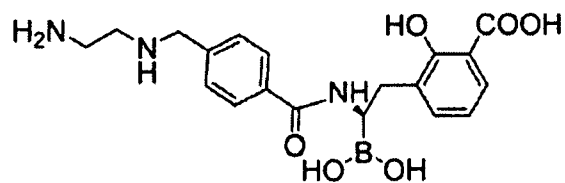
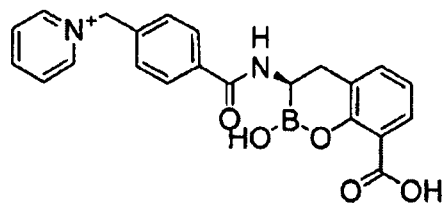
124. 如請求項122之組合物，其中G中之n係1。

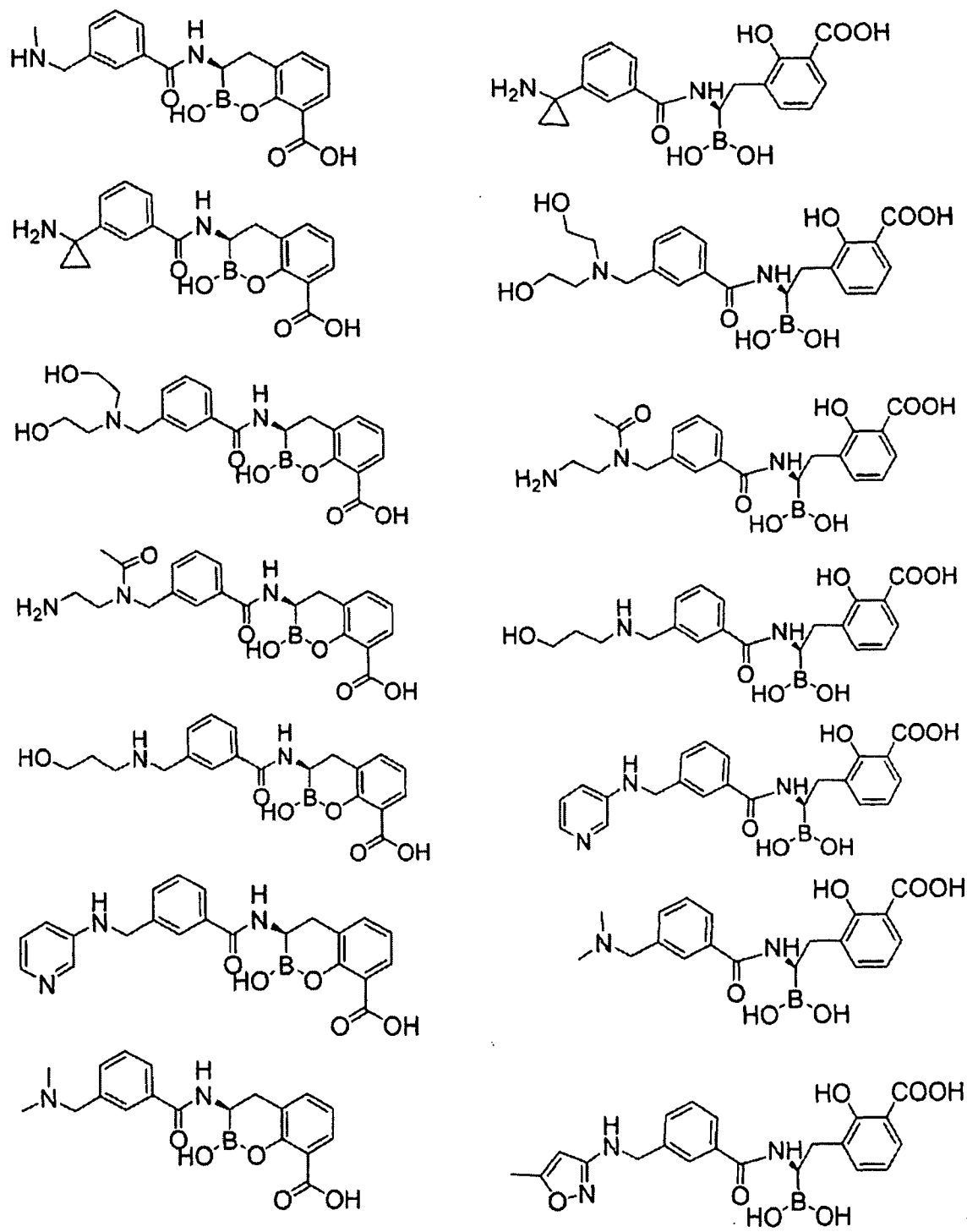
125. 如請求項122之組合物，其中G中之n係2。

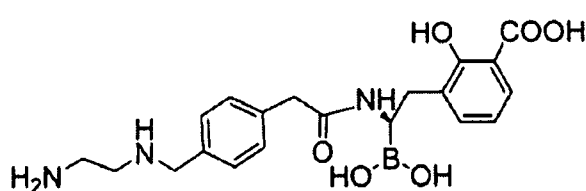
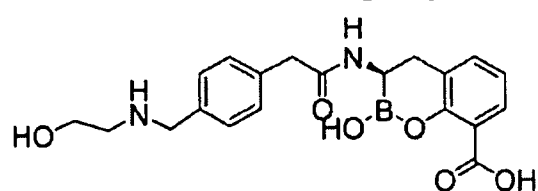
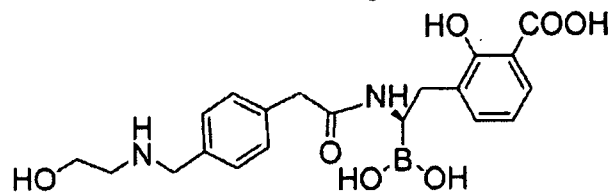
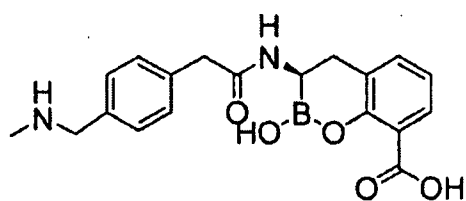
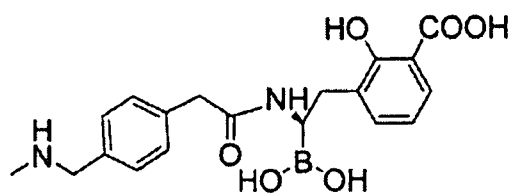
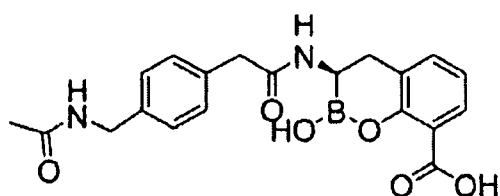
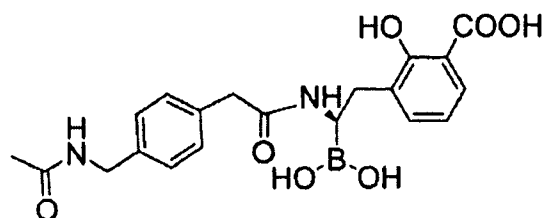
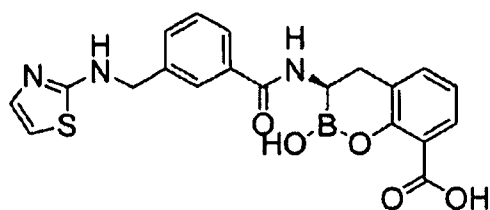
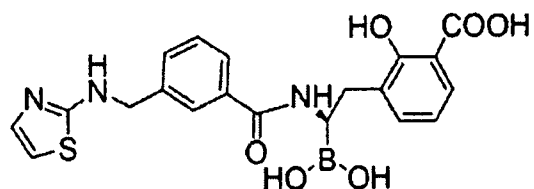
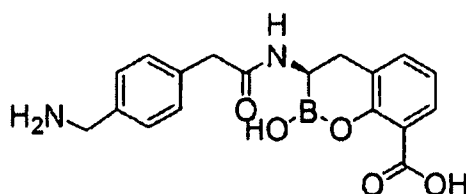
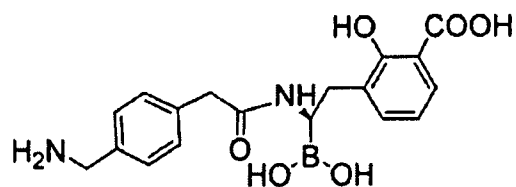
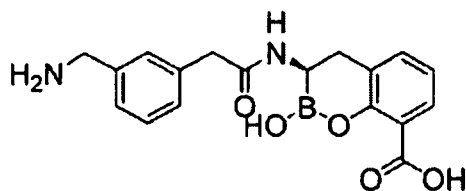
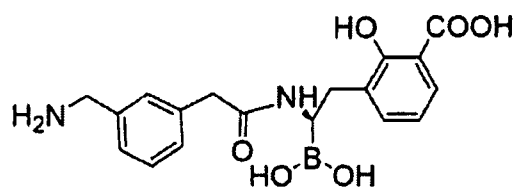
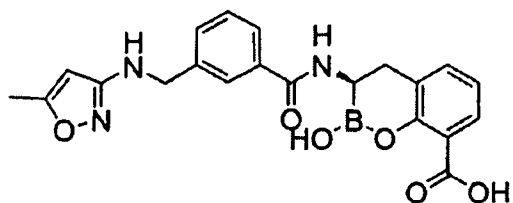
126. 如請求項122之組合物，其中X係視情況經取代之 C_{1-4} 烷基。

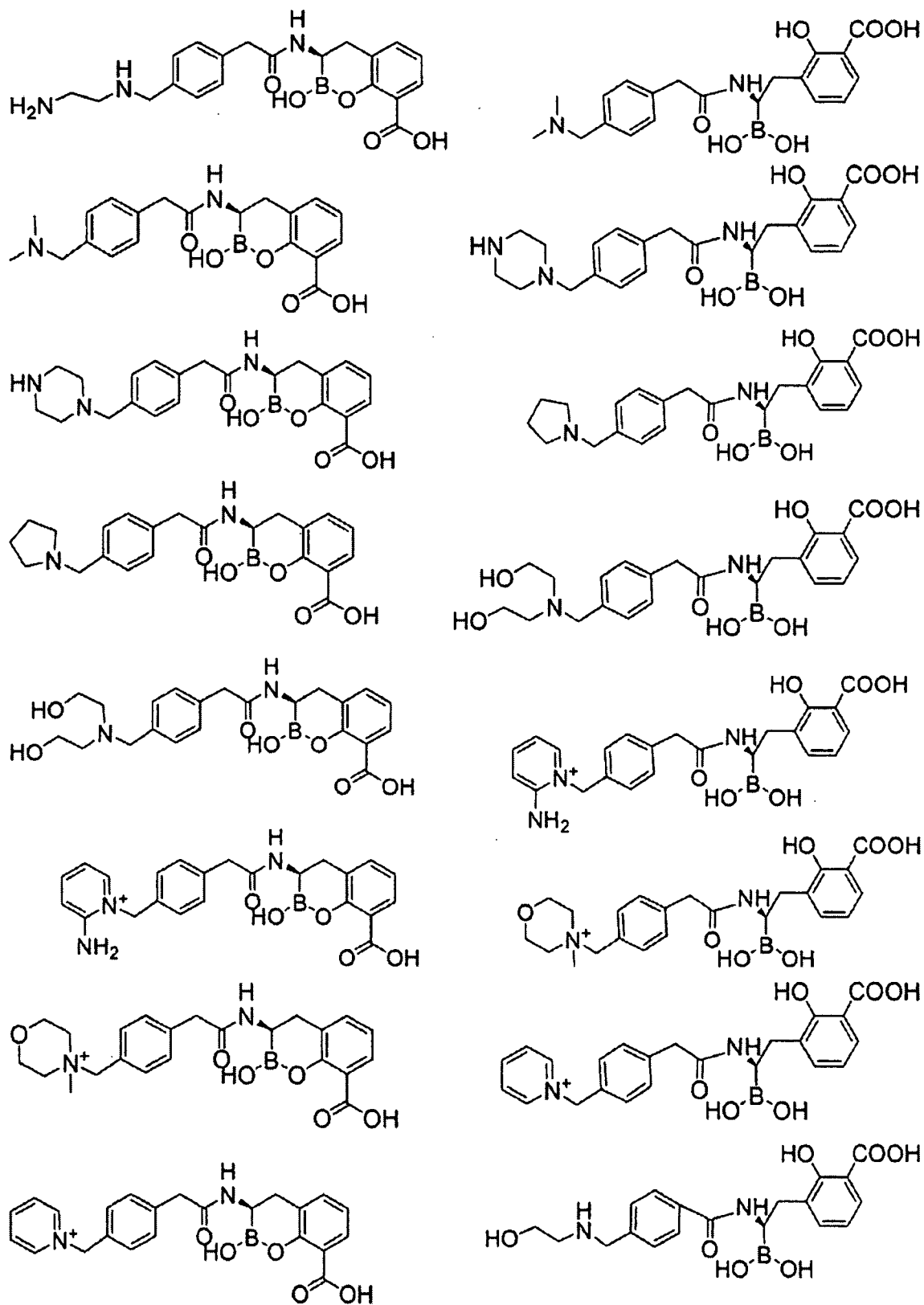
127. 如請求項78之組合物，其中該式(III)化合物具有選自由下列組成之群之結構：

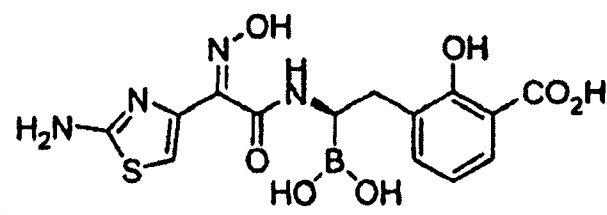
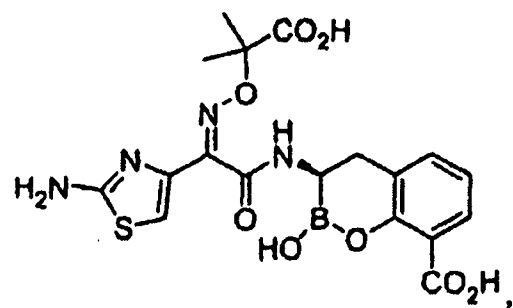
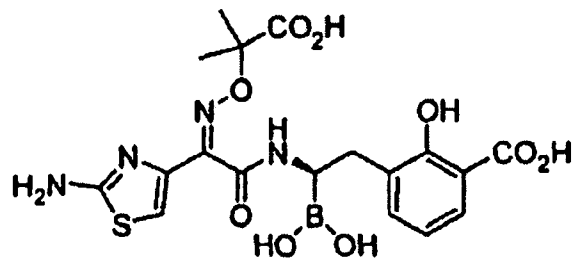
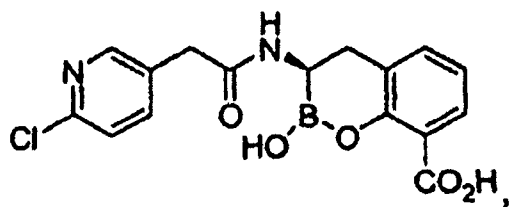
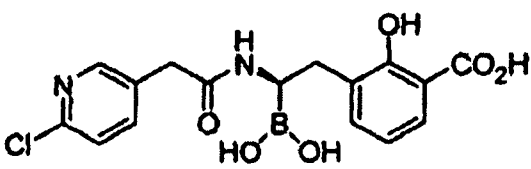
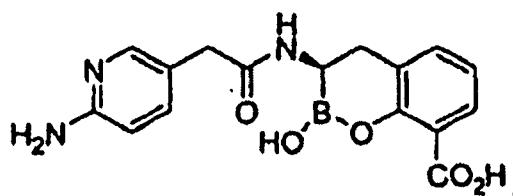
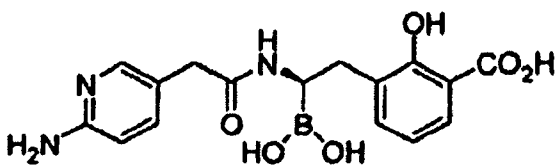
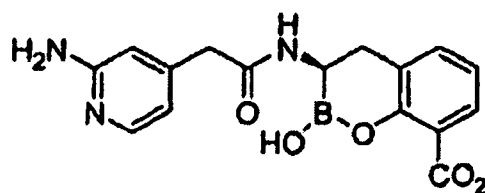
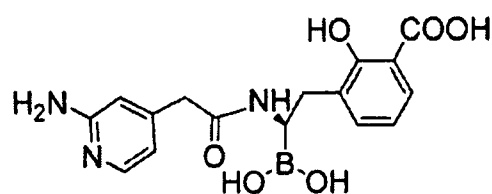
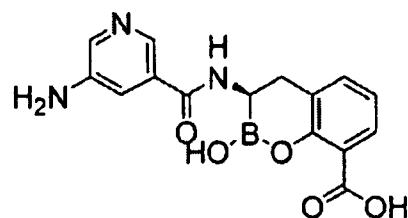
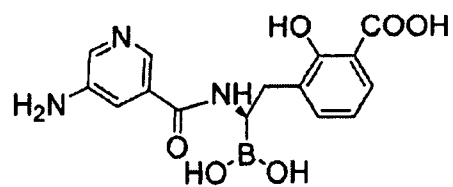
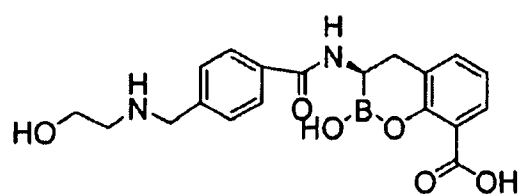


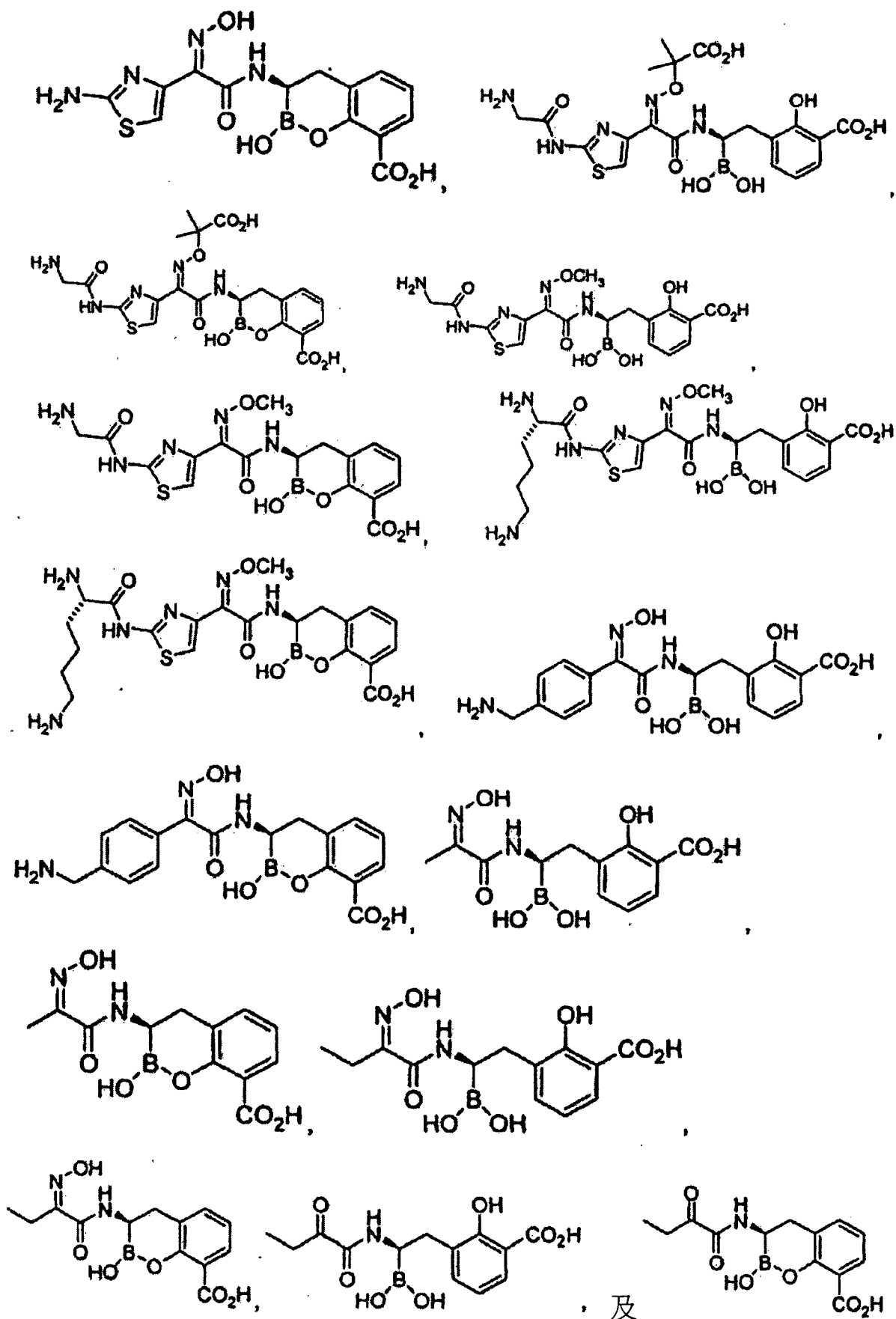








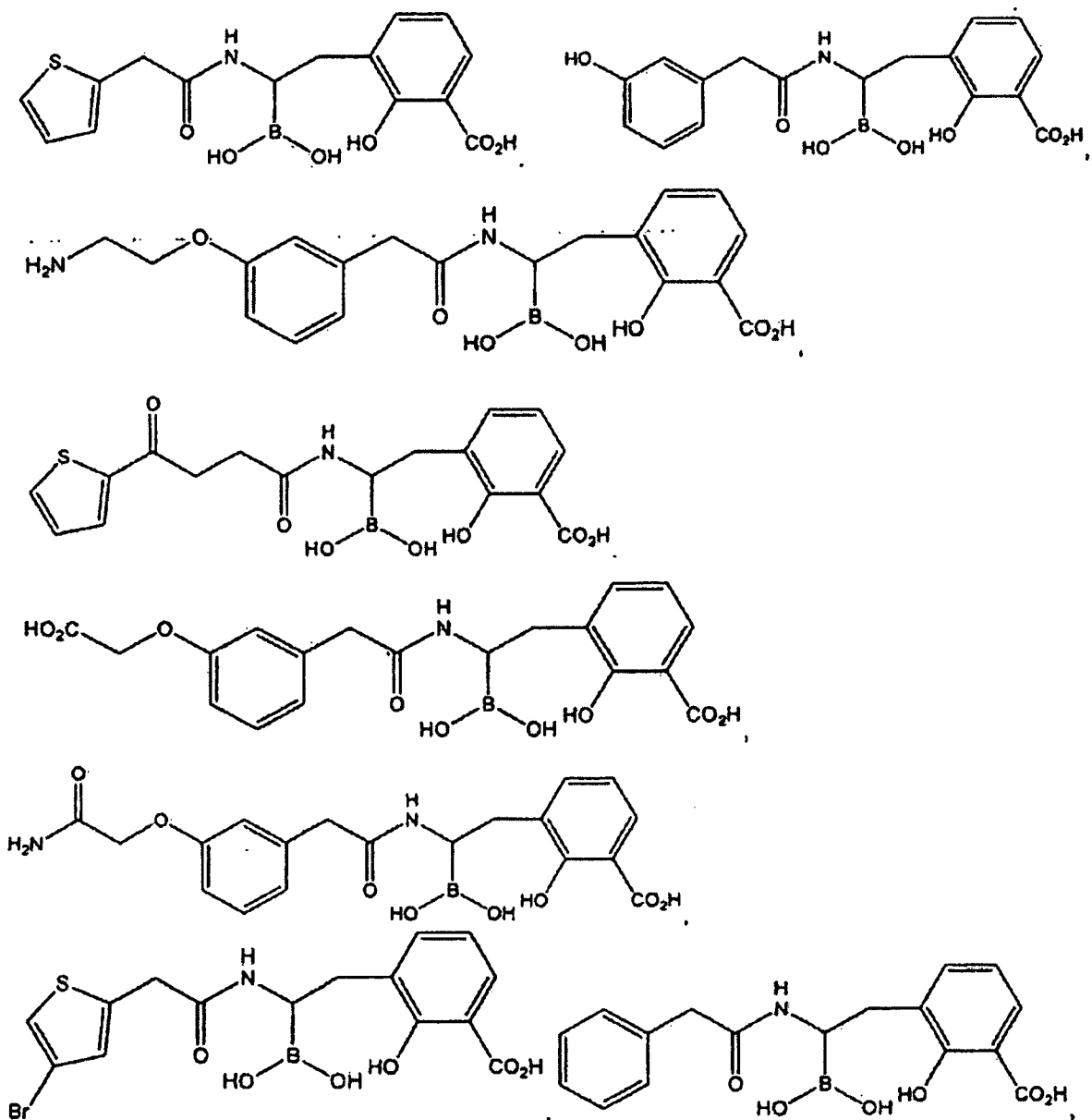


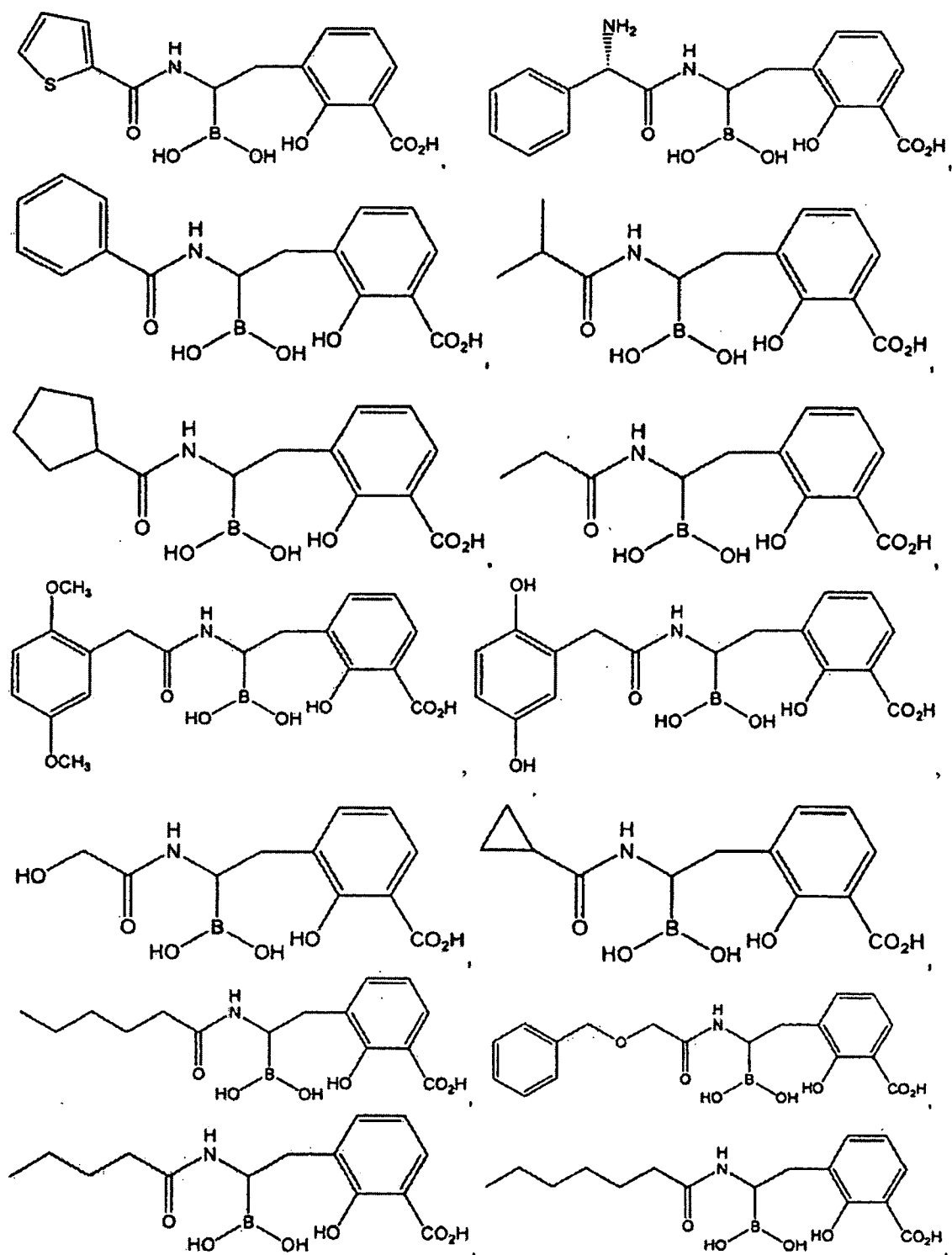


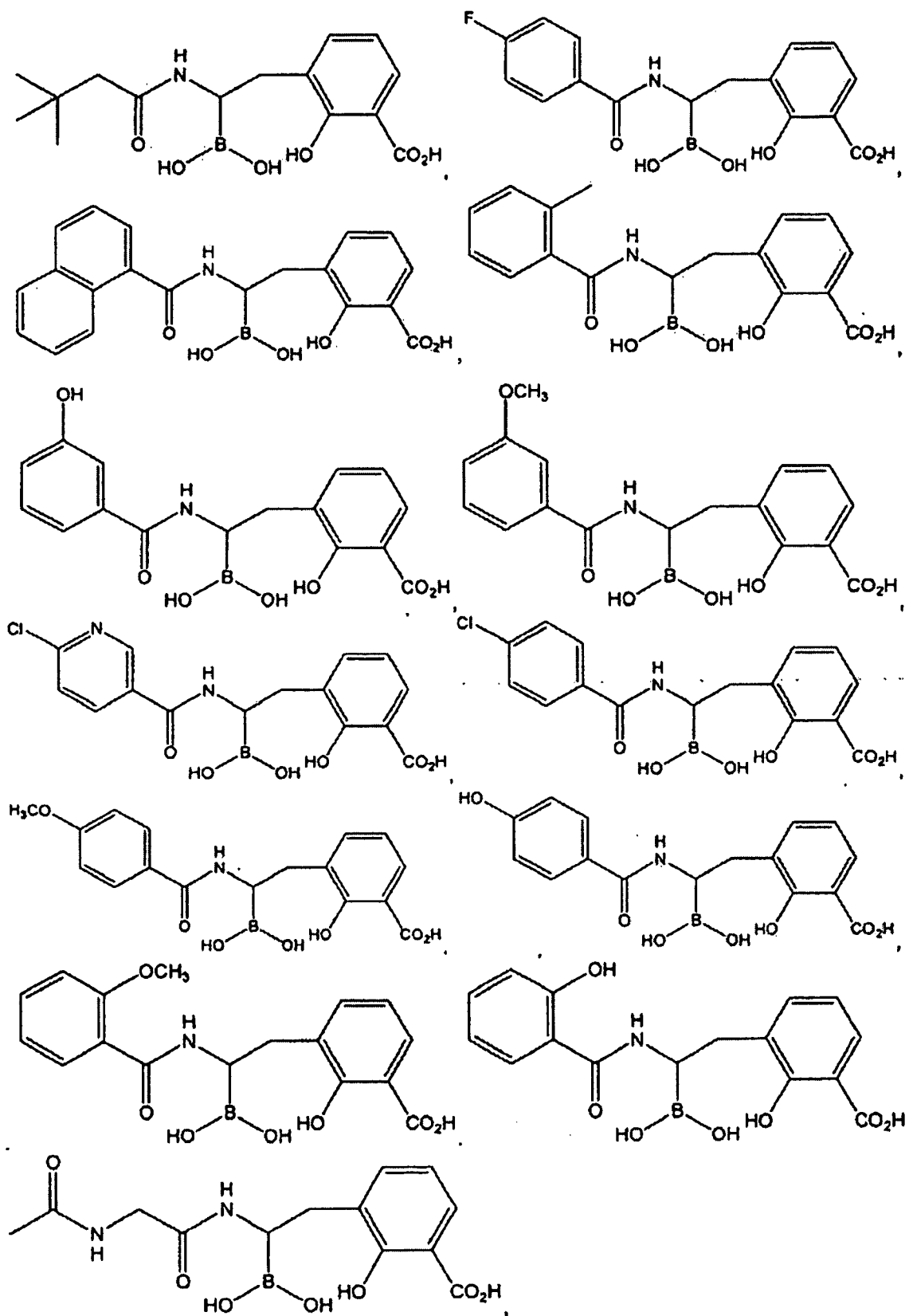
或其醫藥上可接受之鹽。

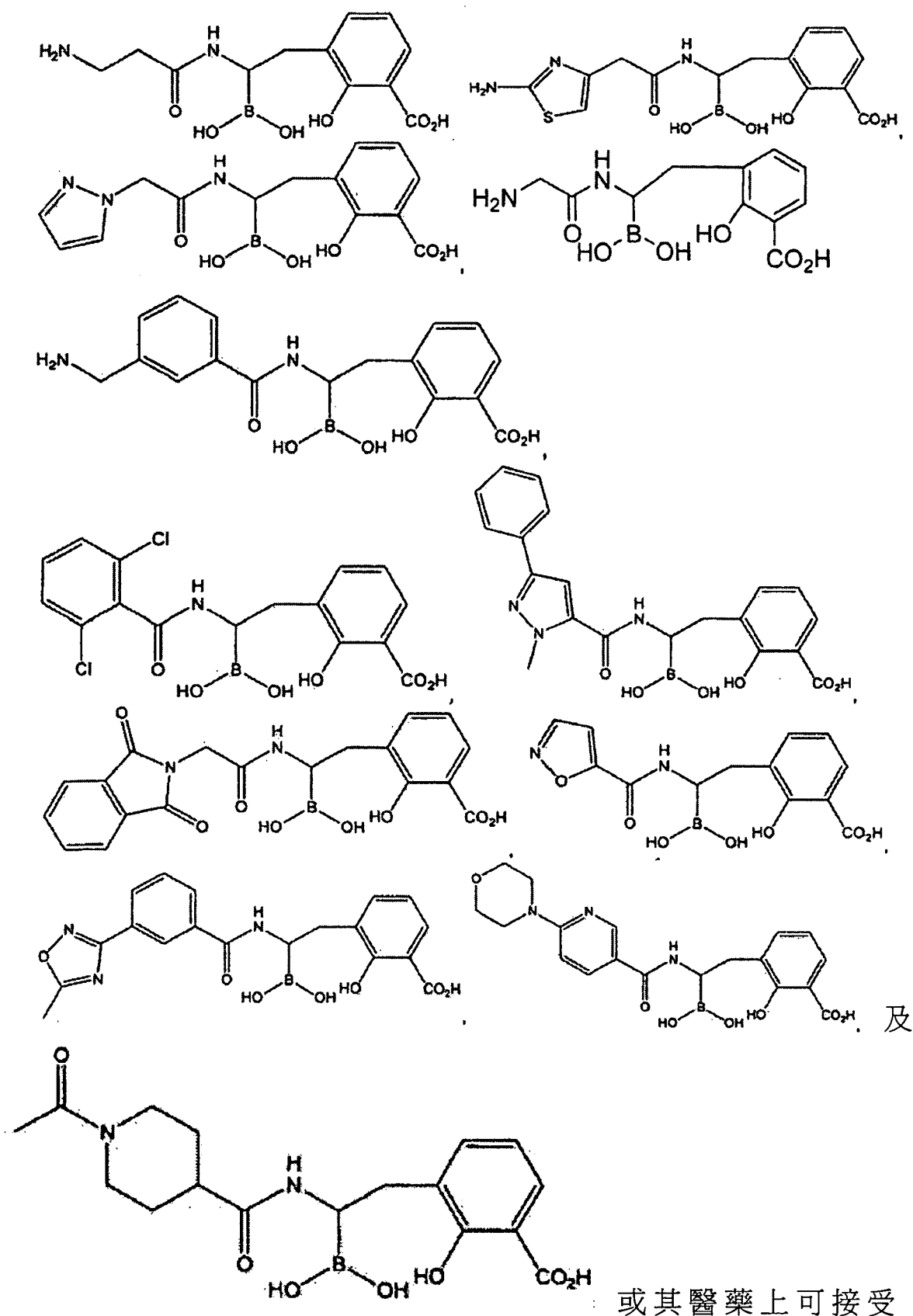
128. 如請求項78之組合物，其中該式(III)化合物具有選自由下列組成

之群之結構：









129. 如請求項78之組合物，其中該單糖或單糖衍生物係葡甲胺。

130. 如請求項78之組合物，其中該組合物之pH係在約5至約9範圍

內。

131. 如請求項78之組合物，其中該組合物之pH係在約6至約8範圍內。
132. 如請求項78之組合物，其中該組合物之pH係在約6至約7.5範圍內。
133. 如請求項78之組合物，其中該組合物之pH係在約7.1至約7.3範圍內。
134. 如請求項78之組合物，其中該組合物之pH係約7.2。
135. 如請求項78之組合物，其進一步包含另外醫藥上可接受之載劑或賦形劑。
136. 如請求項78之組合物，其進一步包含一或多種其他藥劑。
137. 如請求項136之組合物，該其他藥劑係選自抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗發炎劑或抗過敏劑。
138. 如請求項137之組合物，其中該其他藥劑係 β -內醯胺抗細菌劑。
139. 如請求項138之組合物，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係選自阿莫西林、胺苄青黴素(匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林)、依匹西林、卡本西林(卡茆西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄青黴素(G)、氯甲西林、苄星苄青黴素、普羅卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林(雙氯西林、氟氯西林)、扼煞西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培南、頭茂培南、阿祖培南、頭孢唑林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢氨苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲秦、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替啉、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、

頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑南、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢磺啖、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441或RWJ-333442。

140. 如請求項138之組合物，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係選自頭孢他定、比阿培南、多尼培南、伊特培南、亞胺培南、美羅培南或帕尼培南。
141. 如請求項138之組合物，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係選自氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416或卡蘆莫南。
142. 如請求項138之組合物，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係青黴素、頭孢菌素、碳青黴烯、單內醯胺、橋接單內醯胺或其組合，其中該青黴素係苳星青黴素、苳青黴素、苯氧甲基青黴素、普魯卡因青黴素、扼煞西林、甲氧西林、雙氯西林、氟氯西林、替莫西林、阿莫西林、胺苳青黴素、複方阿莫西林克拉維酸、阿洛西林、卡本西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林、阿帕西林、海他西林、巴胺西林、磺苳西林、美西林、匹美西林、環己西林、酞氨西林、阿撲西林、氯唑西林、蔡夫西林、匹胺西林或其組合。
143. 如請求項142之組合物，其中該頭孢菌素係頭孢噻吩、頭孢噻啖、頭孢克洛、頭孢卓西、頭孢孟多、頭孢唑林、頭孢氨苳、頭孢拉定、頭孢唑肟、頭孢西丁、頭孢賽曲、頭孢替安、頭孢

噻肟、頭孢磺啖、頭孢哌酮、頭孢唑肟、頭孢甲肟、頭孢美唑、頭孢來星、頭孢尼西、頭孢地嗪、頭孢匹羅、頭孢他定、頭孢曲松、頭孢匹胺、頭孢拉宗、頭孢唑蘭、頭孢吡肟、頭孢噻利、頭孢瑞南、頭孢唑南、頭孢咪唑、頭孢克定、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢地尼、頭孢泊肟乙醯氧基乙酯、頭孢泊肟普賽酯、頭孢特倫新戊酯、頭孢他美新戊酯、頭孢卡品新戊酯、頭孢托侖新戊酯、頭孢呋辛、頭孢呋辛乙醯氧基乙酯、氮碳頭孢、拉氧頭孢或其組合。

144. 如請求項142之組合物，其中該頭孢菌素係抗-MRSA頭孢菌素。
145. 如請求項144之組合物，其中該抗-MRSA頭孢菌素係頭孢吡普、頭孢洛林或其組合。
146. 如請求項142之組合物，其中該碳青黴烯係亞胺培南、美羅培南、伊特培南、法羅培南、多尼培南、比阿培南、帕尼培南或其組合。
147. 如請求項146之組合物，其中該碳青黴烯係抗-MRSA碳青黴烯。
148. 如請求項147之組合物，其中該抗-MRSA碳青黴烯係PZ601或ME1036。
149. 如請求項142之組合物，其中該單內醯胺係氨曲南、卡蘆莫南、BAL30072或其組合。
150. 一種如請求項78至149中任一項之組合物之用途，其用於製備用於治療或預防細菌感染之藥劑。
151. 如請求項150之用途，其用於與其他藥劑組合使用。
152. 如請求項150之用途，其中該其他藥劑係選自抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗發炎劑或抗過敏劑。
153. 如請求項152之用途，其中該其他藥劑係 β -內醯胺抗細菌劑。
154. 如請求項153之用途，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係選自阿莫西

林、胺苄青黴素(匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林)、依匹西林、卡本西林(卡茆西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄青黴素(G)、氯甲西林、苄星苄青黴素、普羅卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林(雙氯西林、氟氯西林)、扼煞西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培南、頭茂培南、阿祖培南、頭孢唑林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢氨苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲秦、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替唑、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑南、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢磺啉、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441或RWJ-333442。

155. 如請求項153之用途，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係選自頭孢他定、比阿培南、多尼培南、伊特培南、亞胺培南、美羅培南或帕尼培南。
156. 如請求項153之用途，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係選自氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416或卡蘆莫南。
157. 如請求項153之用途，其中該 β -內醯胺抗細菌劑係青黴素、頭孢

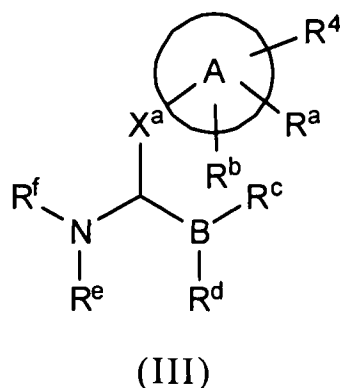
菌素、碳青黴烯、單內醯胺、橋接單內醯胺或其組合。

158. 如請求項157之用途，其中該青黴素係苄星青黴素、苄青黴素、苯氧甲基青黴素、普魯卡因青黴素、扼煞西林、甲氧西林、雙氯西林、氟氯西林、替莫西林、阿莫西林、胺苄青黴素、複方阿莫西林克拉維酸、阿洛西林、卡本西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林、阿帕西林、海他西林、巴胺西林、磺苄西林、美西林、匹美西林、環己西林、酞氨西林、阿撲西林、氯唑西林、蔡夫西林、匹胺西林或其組合。
159. 如請求項157之用途，其中該頭孢菌素係頭孢噻吩、頭孢噻啉、頭孢克洛、頭孢卓西、頭孢孟多、頭孢唑林、頭孢氨苄、頭孢拉定、頭孢唑肟、頭孢西丁、頭孢賽曲、頭孢替安、頭孢噻肟、頭孢磺啉、頭孢哌酮、頭孢唑肟、頭孢甲肟、頭孢美唑、頭孢來星、頭孢尼西、頭孢地嗪、頭孢匹羅、頭孢他定、頭孢曲松、頭孢匹胺、頭孢拉宗、頭孢唑蘭、頭孢吡肟、頭孢噻利、頭孢瑞南、頭孢唑南、頭孢咪唑、頭孢克定、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢地尼、頭孢泊肟乙醯氧基乙酯、頭孢泊肟普賽酯、頭孢特倫新戊酯、頭孢他美新戊酯、頭孢卡品新戊酯、頭孢托侖新戊酯、頭孢呋辛、頭孢呋辛乙醯氧基乙酯、氯碳頭孢、拉氧頭孢或其組合。
160. 如請求項157之用途，其中該頭孢菌素係抗-MRSA頭孢菌素。
161. 如請求項160之用途，其中該抗-MRSA頭孢菌素係頭孢吡普、頭孢洛林或其組合。
162. 如請求項157之用途，其中該碳青黴烯係亞胺培南、美羅培南、伊特培南、法羅培南、多尼培南、比阿培南、帕尼培南或其組合。
163. 如請求項157之用途，其中該碳青黴烯係抗-MRSA碳青黴烯。

164. 如請求項163之用途，其中該抗-MRSA碳青黴烯係PZ601或ME1036。
165. 如請求項157之用途，其中該單內醯胺係氨曲南、卡蘆莫南、BAL30072或其組合。
166. 如請求項150之用途，其中該藥劑係用於個體中且該個體係哺乳動物。
167. 如請求項166之用途，其中該哺乳動物係人類。
168. 如請求項150之用途，其中該感染包含選自下列之細菌：食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、惡臭假單胞菌、洋葱伯克霍爾德菌、親水性產氣單胞菌、土倫法蘭西氏桿菌、摩氏摩根菌、奇異變形桿菌、普通變形桿菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、百日咳博德氏桿菌、副百日咳博德氏桿菌、支氣管敗血性博德氏桿菌、杜克氏嗜血桿菌、多殺性巴氏桿菌、溶血性巴氏桿菌、黏膜炎布蘭漢球菌、伯氏疏螺旋體、金氏桿菌屬、陰道加德納菌、吉氏擬桿菌、擬桿菌3452A同源群、難養芽胞梭菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、細胞內分枝桿菌、麻瘋分枝桿菌、白喉棒狀桿菌、潰瘍棒狀桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、釀膿鏈球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生性葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌豬亞種、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌或解糖葡萄球菌。
169. 如請求項150之用途，其中該感染包含選自下列之細菌：綠膿桿菌、螢光性假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞菌、大腸桿菌、佛氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙氏桿菌、傷寒沙氏桿菌、副傷寒沙氏桿菌、腸炎沙氏桿菌、痢疾志賀桿菌、弗氏志賀桿菌、宋內氏志賀桿菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、克雷白氏肺炎桿菌、產酸

克雷白氏菌、黏質沙雷氏菌、乙酸鈣不動桿菌、溶血性不動桿菌、小腸結腸炎耶爾森氏菌、鼠疫耶爾森氏菌、假性結核病耶爾森氏菌、中間耶爾森氏菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血性嗜血桿菌、副溶血性嗜血桿菌、幽門螺旋桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、結腸彎曲桿菌、霍亂弧菌、腸炎弧菌、退伍軍人嗜肺病菌、單核球增多性李氏菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、莫拉菌屬、脆弱擬桿菌、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌或內臟擬桿菌。

170. 一種化學複合物，其包含以下之間之複合物：單糖或單糖衍生物與具有式(III)之結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係選自由C₅₋₁₀碳環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及5至10員雜環基組成之群；

X^a係-C(R^gR^h)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-NR¹-；

R^a係選自由下列組成之群：-H、鹵素、視情況經取代之-C₁₋₆烷基、-OH、-C(O)OR、視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹、視情況經取代之-S-C₁₋₆烷基、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂NR¹R²、-CN、視情況經取代之-S(O)-C₁₋₆烷基、視情況經取代之-S(O)₂-C₁₋₆烷基及羧酸電子等排體；

R^b 係選自由下列組成之群：-H、鹵素、視情況經取代之- C_{1-6} 烷基、-OH、-C(O)OR、視情況經取代之-O- C_{1-6} 烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹、視情況經取代之-S- C_{1-6} 烷基、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂NR¹R²、-CN、視情況經取代之-S(O)- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之-S(O)₂- C_{1-6} 烷基及羧酸電子等排體，及

R^c 係選自由-OH、視情況經取代之-O- C_{1-6} 烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹組成之群，或 R^b 及 R^c 連同插入之原子一起形成5至8員硼酯環，其視情況包含另外1至3個選自氧(O)、硫(S)或氮(N)之雜原子；

R^d 係選自由氫、-OH、視情況經取代之-O- C_{1-6} 烷基、-NR¹R²及-N(OR³)R¹組成之群，或

當 R^b 及 R^c 未一起形成5至8員硼酯環時，則視情況 R^c 及 R^d 連同插入之原子一起形成5至15員硼酯或醯胺環，其視情況包含另外1至3個選自O、S及N之雜原子；

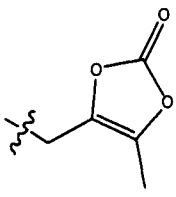
R^e 獨立地選自由氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基及視情況經取代之3至10員雜環基組成之群，或 R^d 及 R^e 連同其所連接之氮一起形成5至8員雜環，其視情況包含另外1至3個選自O、S或N之雜原子；

R^f 獨立地選自由下列組成之群：-H、-OH、-C(O)G、-C(O)OG、-S(O)₂G、-C(=NR¹R²)G、-C(=NOR³)G、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之-O- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基及視情況經取代之3至10員雜環基；

R^g 及 R^h 各獨立地選自由下列組成之群：-H、 C_{1-6} 烷基、-OH、-OC₁₋₆烷基、-SC₁₋₆烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10}

炔基、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ -烷基芳基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之 $-\text{O}-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{CN}$ 、視情況經取代之5至10員雜芳基、視情況經取代之 $-\text{O}$ -雜芳基、視情況經取代之3至10員雜環基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{R}^3)\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{R}^1-\text{O}-\text{COOR}^3$ ，或 R^g 及 R^h 連同其所連接之碳一起形成 C_{3-8} 環烷基或4至8員雜環基；

R 係選自由 $-\text{H}$ 、鹵素、 $-\text{C}_{1-9}$ 烷基、 $-\text{CR}^5\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}$ 烷基、

$\text{CR}^5\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}$ 烷基及  組成之群；

G 係選自由下列組成之群：氫、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-\text{Z}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-\text{X}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^3)-\text{X}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^3)-\text{Z}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{X}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1(\text{OR}^3)$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^1\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{NR}^2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^1\text{CR}^3(=\text{NR}^2)$ 及 $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{NR}^2)\text{NR}^{1a}\text{R}^{2a}$ 、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{3-7} 碳環基、視情況經取代之5至10員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

X 係氫或視情況經取代之 C_{1-9} 烷基；

Y 係選自由 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 及 $-\text{NR}^1-$ 組成之群；

Z 係選自視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之3至10

員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基；

各 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 及 R^{2a} 獨立地選自由下列組成之群： $-H$ 、視情況經取代之 $-C_{1-10}$ 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之3至8員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

R^3 係氫、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基- $COOH$ 、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之3至8員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

各 R^5 及 R^6 獨立地選自由下列組成之群： $-H$ 、 $-OH$ 、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之 $-C_{1-10}$ 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、視情況經取代之3至8員雜環基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基及視情況經取代之5至10員雜芳基；

R^4 出現1至5次且各 R^4 獨立地選自由下列組成之群： $-H$ 、 $-OH$ 、鹵素、 $-CF_3$ 、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_7 碳環基、5至10員雜環基、芳基、5至10員雜芳基、氰基、 C_1-C_6 烷氧基(C_1-C_6)烷基、芳氧基、硫氫基(巰基)及 $-(CH_2)_m-Y'-(CH_2)_pM'$ ；

m 及 p 獨立地係0至3；

Y' 係選自由 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CR^5R^6-$ 及 $-NR^1-$ 組成之群；

M' 係選自由下列組成之群： $-C(O)NR^1R^2$ ； $-C(O)NR^1OR^3$ ； $-NR^1C(O)R^5$ ； $-NR^1C(O)NR^2R^{1a}$ ； $-NR^1C(O)OR^3$ ； $-NR^1S(O)_2R^3$ ；

$\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^{1a}$; $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{R}^5$; $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{NR}^2\text{R}^{1a}$; $-\text{NR}^1\text{CR}^5(=\text{NR}^2)$; $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{NR}^2)\text{NR}^{1a}\text{R}^{2a}$; 視情況經0至2個選自由 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 及 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 組成之群之取代基取代之 C_{1-4} 烷基；視情況經0至2個選自由 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 及 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 組成之群之取代基取代之 C_{3-10} 環烷基；視情況經0至2個選自由 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 及 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 組成之群之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；視情況經0至2個選自由 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 及 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 組成之群之取代基取代之5至10員雜芳基；及視情況經0至2個選自由 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 及 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 組成之群之取代基取代之4至10員雜環基；及

各n獨立地係0至3。

171. 如請求項170之化學複合物，其中該單糖或單糖衍生物係葡甲胺。