(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 201000107 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098111651 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 04 月 08 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/69 (2006.01)* *A61K31/555 (2006.01)*
C07F5/02 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
(30)優先權：2008/04/09 美國 61/043,686
(71)申請人：無限製藥股份有限公司 (美國) INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國
(72)發明人：班奇 馬克 L BEHNKE, MARK L. (US)；卡斯楚 阿佛列多 C CASTRO, ALFREDO C. (US)；伊凡斯 凱瑟琳 A EVANS, CATHERINE A. (US)；格林尼爾 路易斯 GRENIER, LOUIS (CA)；葛羅根 麥克 J GROGAN, MICHAEL J. (US)；劉濤 LIU, TAO (US)；席德 丹尼爾 A SNYDER, DANIEL A. (US)；提比特斯 湯瑪斯 T TIBBITTS, THOMAS T. (US)
(74)代理人：惲軼群；陳文郎
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：72 項 圖式數：0 共 362 頁

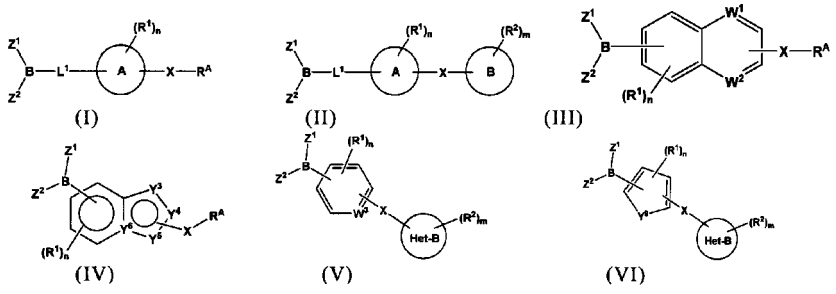
(54)名稱

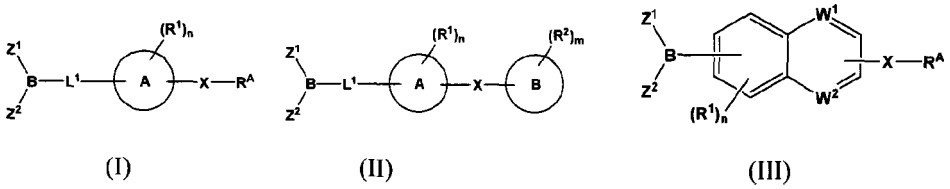
脂肪酸醯胺水解酶之抑制劑

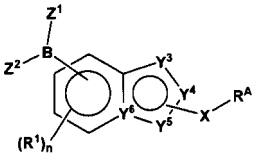
INHIBITORS OF FATTY ACID AMIDE HYDROLASE

(57)摘要

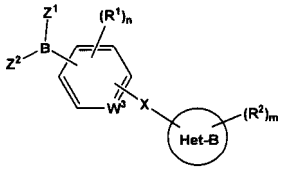
本發明提供以化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者所包含之化合物，及其藥學可接受組成物。本發明亦提供用以治療 FAAH 媒介之疾病、異常或狀況之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。另外，本發明提供用以抑制 FAAH 之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。



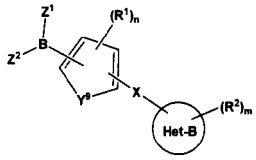




(IV)



(V)



(VI)

(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 201000107 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098111651 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 04 月 08 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/69 (2006.01)* *A61K31/555 (2006.01)*
C07F5/02 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
(30)優先權：2008/04/09 美國 61/043,686
(71)申請人：無限製藥股份有限公司 (美國) INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國
(72)發明人：班奇 馬克 L BEHNKE, MARK L. (US)；卡斯楚 阿佛列多 C CASTRO, ALFREDO C. (US)；伊凡斯 凱瑟琳 A EVANS, CATHERINE A. (US)；格林尼爾 路易斯 GRENIER, LOUIS (CA)；葛羅根 麥克 J GROGAN, MICHAEL J. (US)；劉濤 LIU, TAO (US)；席德 丹尼爾 A SNYDER, DANIEL A. (US)；提比特斯 湯瑪斯 T TIBBITTS, THOMAS T. (US)
(74)代理人：惲軼群；陳文郎
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：72 項 圖式數：0 共 362 頁

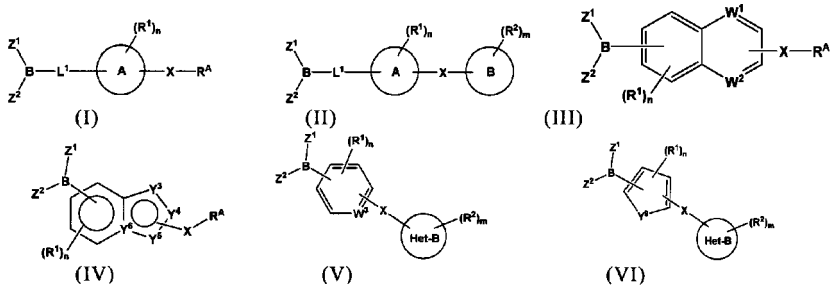
(54)名稱

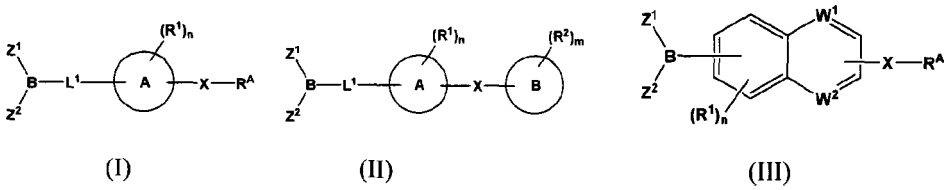
脂肪酸醯胺水解酶之抑制劑

INHIBITORS OF FATTY ACID AMIDE HYDROLASE

(57)摘要

本發明提供以化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者所包含之化合物，及其藥學可接受組成物。本發明亦提供用以治療 FAAH 媒介之疾病、異常或狀況之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。另外，本發明提供用以抑制 FAAH 之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。





六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種脂肪酸醯胺水解酶之抑制劑。

【先前技術】

背景

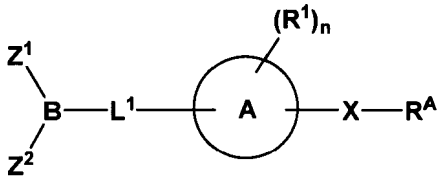
脂肪酸 醯胺水解酶(FAAH)，亦稱為油醯胺水解酶及花生四烯乙醇胺醯胺基水解酶，係一種整合性膜蛋白，其降解脂肪酸一級醯胺及乙醇醯胺(包含油醯胺及花生四烯乙醇胺。 FAAH於其作用位置降解神經調節脂肪酸醯胺，且直接參與其調節。

FAAH已經證明係參與數種生物程序，且其抑制已經證實於治療各種狀況係有效。例如，抑制FAAH已經證明係有用於治療慢性疼痛、急性疼痛、神經性疼痛、焦慮、憂鬱、取食行為、運動障礙、青光眼、神經保護及疾病。但是，現今之FAAH抑制劑缺乏活體內研究及治療用途所需之標靶選擇性、生物活性及/或生物利用性。因此，迄今，FAAH抑制劑之治療功效維持基本上未被探索。

【發明內容】

概要

此間所述之化合物，及其藥學可接受之組成物係脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)之有效抑制劑。此等化合物係以化學式(I)包含：

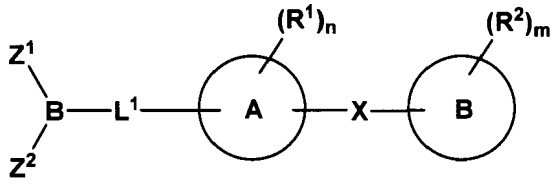


(I)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、 Z^2、L^1、X、A環、R^1、R^A及n係如此間所定義。

於某些實施例，A環係C_{3-10}碳環基或C_{6-10}芳基。於某些實施例，A環係苯基。於其它實施例，A環係3–10員之雜環基或5–10員之雜芳基。於某些實施例，A環係單環，而於其它實施例，A環係二環。

於某些實施例，R^A係B環，即，提供以化學式(II)包含之化合物：



(II)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、A環、B環、R^1、R^2、n及m係如此間所定義。於某些實施例，B環係3–10員之雜環基或5–10員之雜芳基。於某些實施例，，B環係單環，而於其它實施例，B環係二環。

亦提供藉由投用治療有效量之此間提供之化合物，或其藥學組成物，至其需要之患者而治療與過度FAAH活性有關之狀況之方法。

亦提供藉由投用治療有效量之此間提供之化合物，或

其藥學可接受之組成物，至其需要之患者而抑制患者之FAAH之方法，

【實施方式】

序列識別號

SEQ ID NO. 1: 智人 FAAH胺基序列：

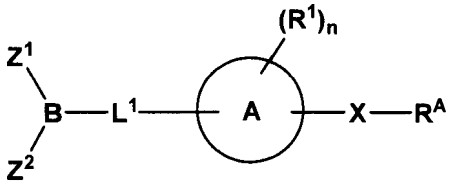
MVQYELWAALPGASGVALACCFVAAAVALRWSGRRTAR
GAVVRARQRQRAGLENMDRAAQRFRLQNPDLDSEALLA
LPLPQLVQKLHSRELAPEAVLFTYVGKAWEVNKGTNCVT
SYLADCETQLSQAPRQGLLYGVPVSLKECFTYKGQDSTL
GLSLNEGVPAECDSVVVHVLKLQGAVPFVHTNVPQSMFS
YDCSNPLFGQTVNPWKSSKSPGGSSGGEGALIGSGGSPL
GLGTDIGGSIRFPSSFCGICGLKPTGNRLSKSGLKGCVYG
QEAVRLSVGPMARDVESLALCLRALLCEDMFRLDPTVPP
LPFREEVYTSSQPLRVGYYETDNYTMPSPAMRRAVLETK
QSLEAAGHTLVPFLPSNIPHALETLSTGGLFSDGGHTFLQ
NFKGDFVDPCLGDLVSILKLPQWLKGLLAFLVKPLLPRLS
AFLSNMKSRSAGKLWELQHEIEVYRKTVIAQWRALDLD
VVLTPMLAPALDLNAPGRATGAVSYTMLYNCLDFPAGVV
PVTTVTAEDEAQMEHYRGYFGDIWDKMLQKGMKKSVG
LPVAVQCVALPWQEELCLRFMREVERLMTPEKQSS

詳細說明

1. 化合物之一般說明

所提供者係FAAH之抑制劑，其含有至少一路易士酸硼頭基，諸如，硼酸、硼酸酯、硼酸或硼酸酯頭基。此等化

合物包含化學式(I)之化合物：



(I)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥；

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3；且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2與和其等結合之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；

(iii) Z^1係–OH或–OR^3；且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

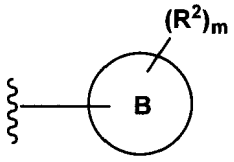
L^1係一共價鍵、選擇性經取代之直鏈或分支之C_{1-6}烷撐基，或選擇性經取代之直鏈或分支之C_{2-6}烯撐基部份；

A環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–C(NR^6)–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}

烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之一、二或三個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數之選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

R^A係氫、鹵素、–OR^7、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^7、–SOR^7、–$C(O)R^7$、–CO_2R^{7-}、–$C(O)N(R^7)_2$、–N_3、–N_2R^7、–$N(R^7)_2$，或具有下列化學式之B環：



；

其中，B環係選擇性經取代之 C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–$C(O)R^8$、–CO_2R^8、–$C(O)N(R^8)_2$、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、–OR^9、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^9、–SOR^9、–$C(O)R^9$、–CO_2R^9、–$C(O)N(R^9)_2$、–N_3、–N_2R^9、–$N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇

性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之 5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

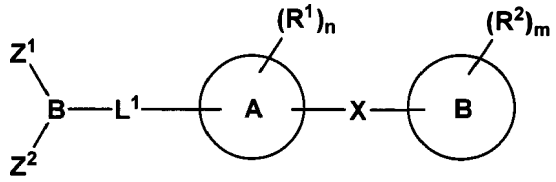
R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、SO_2R^{11}、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

n係0、1、2或3；且

m係0、1、2、3、4或5。

於某些實施例，，R^A係B環，即，以化學式(II)包含之化合物：



(II)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、A環、B環、R^1、R^2、n及m係如此間所定義。

於某些實施例，A環係C_{3-10}碳環基或C_{6-10}芳基。於某些實施例，A環係苯基。於其它實施例，A環係3–10員之雜環基或5–10員之雜芳基。於某些實施例，A環係單環，而於其它實施例，A環係二環。

於某些實施例，B環係3–10員之雜環基或5–10員之雜芳基。於某些實施例，B環係單環，而於其它實施例，B環係二環。於某些實施例，B環係5–6員單環雜芳基。

2. 化合物及定義

特別之官能基及化學用辭之定義於下更詳細地描述。化學元素係依據Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.,內封面之元素週期表，CAS版，認定，且特別之官能基一般係如此間所述般定義。另外，有機化學之一般原理，與特別之官能部份及反應性係描述於Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999；

Smith及March March之Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

本發明之某些化合物可包含一或多數之非對稱中心，因此，可以各種異構物型式存在，例如，立體異構物及/或非對映體。因此，若化合物，及其藥學可接受之組成物可呈個別之對映體、非對映體，或幾何異構物之型式，或可呈立體異構物之混合物之型式。於某些實施例，本發明之化合物係對映性純化合物。於某些其它實施例，立體異構物或非對映體之混合物被提供。

再者，除非其它指示，此間所述之某些化合物可具有一或多數之可以Z或E異構物存在之雙鍵。本發明另外包含呈實質上無其它異構物之個別異構物，及另外地呈各種不同異構物之混合物(例如，立體異構物之外消旋混合物)之化合物。

若一特別對映體係較佳時，其於某些實施例可以實質上無相對應對映體而提供，且亦可稱為"光學豐富"。"光學豐富"於此使用時係意指此化合物係以顯著較大比例之一對映體所構成。於某些實施例，此合物係由至少約90重量%之一較佳對映體所構成。於其它實施例，此化合物係由至少約95重量%、98重量%，或99重量%之一較佳對映體所

構成。較佳之對映體可藉由熟習此項技藝者所知之任何方法(包含手性高壓液相色譜分析術(HPLC)及手性鹽之形成及結晶或藉由非對稱合成製備)與外消旋混合物隔離。見，例如，Jacques 等人之 Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen, S.H. 等人之 Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw–Hill, NY, 1962)；及Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

當一範圍之值被列示時，其係意欲包含此範圍內之每一值及次範圍。例如，“C_{1-6}烷基”係意欲包含C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}，及C_{5-6}烷基。

於此使用時，“直接鍵”或“共價鍵”係指一單鍵。

於此使用時，“硼酸”一辭係指包含–$B(OH)_2$部份之任何化合物。芳基硼酸化合物藉由硼酸部份之脫水反應輕易形成寡聚物酐(見，例如，Snyder等人，J. Am. Chem. Soc. (1958) 80: 3611)。因此，除非其它與內容明顯不同外，“硼酸”一辭係明確地意欲包含游離硼酸、寡聚物酐(不受限地包含二聚物、三聚物，及四聚物)，及其等之混合物。

“硼酸酯”、“二烴基硼酸”及“二烴基硼酸酯”等用辭係此項技藝瞭解個別指–$B(OR)_2$部份、–B(R)OH部份，及–B(R)OR部份之之用辭，其中，R係非氫之基(例如，選

擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之碳環基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之芳基，或選擇性經取代之雜芳基，或二R基結合形成一選擇性含有1至4個雜原子之5- 至8-員之環)。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“鹵基”及“鹵素”係指氟(氟基，-F)、氯(氯基，-Cl)、溴(溴基，-Br)，或碘(碘基，-I)。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烷基”係指具有1至8個碳原子之直鏈或分支之飽和烴基之單基(“C_{1-8}烷基”)。於某些實施例，烷基可具有1至6個碳原子(“C_{1-6}烷基”)。於某些實施例，烷基可具有1至4個碳原子(“C_{1-4}烷基”)。C_{1-4}烷基之例子包含甲基、 乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基，及第三丁基。C_{1-6}烷基之例子包含前述之C_{1-4} 烷基與戊基、異戊基、新戊基、己基等。烷基之另外例子包含庚基、辛基等。除非其它特別者外，"選擇性經取代之"烷基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烯基”係指具有2至8個碳原子及一或多數碳-碳雙鍵之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{2-8}烯基”)。於某些實施例，烯基可具有2至6個碳原子(“C_{2-6}烯基”)。於某些實施例，烯基可具有2至4個碳原子(“C_{2-4}烯基”)。此一或多數之碳-碳雙鍵可為於內部(諸

如，2–丁烯基)或終端(諸如，1–丁烯基)。C_{2-4}烯基之例子包含乙烯基、1–丙烯基、2–丙烯基、1–丁烯基、2–丁烯基、丁二烯基等。C_{2-6}烯基之例子包含前述C_{2-4}烯基與戊烯基、戊二烯基、己烯基等。烯基之另外例子包含庚烯基、辛烯基、辛三烯基等。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"烯基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“炔基”係指具有2至8個碳原子及一或多數之碳–碳三鍵之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{2-8}炔基”)。於某些實施例，炔基可具有2至6個碳原子(“C_{2-6}炔基”)。於某些實施例，炔基可具有2至4 個碳原子(“C_{2-4}炔基”)。此一或多數之碳–碳三鍵可為於內部(諸如，2–丁炔基)或終端(諸如，1–丁炔基)。C_{2-4}炔基之例子包含乙炔基、1–丙炔基、2–丙炔基、1–丁炔基、2–丁炔基等。C_{2-6}烯基之例子包含前述C_{2-4}炔基與戊炔基、己炔基等。炔基之另外例子包含庚炔基、辛炔基等。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"炔基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜烷基”係指其中一或多數之碳原子係以一或多數之選自氮、氧及硫之雜原子替代之如此間所定義之烷基。例如，“雜烷基”係指具有1至8個碳原子及一或多數之雜原子之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{1-8}雜烷基”)。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"雜烷基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如

下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜烯基”係指其中一或多數之碳原子係以一或多數之選自氮、氧及硫之雜原子替代之如此間所定義之烯基。例如，“雜烯基”係指具有2至8個碳原子、一或多數之碳-碳雙鍵，及一或多數之雜原子之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{2-8}雜烯基”)。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"雜烯基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜炔基”係指其中一或多數之碳原子係以一或多數之選自氮、氧及硫之雜原子替代之如此間所定義之炔基。例如，“雜炔基”係指具有2至8個碳原子、一或多數之碳-碳三鍵，及一或多數之雜原子之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{2-8}雜炔基”)。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"雜炔基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烷撐基”係指具有1至6個碳原子之直鏈或分支之飽和烴基之二價基(“C_{1-6}烷撐基”)。於某些實施例，烷撐基可具有1至4個碳原子(“C_{1-4}烷撐基”)。於某些實施例，烷撐基可具有1至2個碳原子(“C_{1-2}烷撐基”)。C_{1-2}烷撐基之例子包含甲撐基及乙撐基。C_{1-4}烷撐基之例子包含前述C_{1-2}烷撐基與三甲撐基(1,3–丙烷二基)、丙撐基(1,2–丙烷二基)、四甲撐基(1,4–丁烷二基)、丁撐基(1,2–丁烷二基)、1,3–丁烷二基、2–甲基–1,3–丙烷二基。C_{1-6}烷撐基之例子包含前述C_{1-4}烷撐基與五甲撐

基(1,5–戊烷二基)、戊撐基(1,2–戊烷二基)、六甲撐基(1,6–己烷二基)、己撐基(1,2–己烷二基)、2,3–二甲基–1,4–丁烷二基等。於某些實施例，烷撐基係α,ω–二基。α,ω–二基之烷撐基之例子包含甲撐基、乙撐基、三甲撐基、四甲撐基、五甲撐基，及六甲撐基。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烯撐基”係指具有2至6個碳原子及一或多數之碳-碳雙鍵之直鏈或分支之飽和烴基之二價基(“C_{2-6}烯撐基”)。於某些實施例，烯撐基可具有2至4個碳原子(“C_{2-4}烯撐基”)。於某些實施例，烯撐基可具有2個碳原子，即，乙烯二基。此一或多數之碳-碳雙鍵可為於內部(諸如，1,4–丁–2–烯二基)或終端(諸如，1,4–丁–1–烯二基)。C_{2-4}烯撐基之例子包含 乙烯二基、1,2–丙烯二基、1,3–丙烯二基、1,4–丁–1–烯二基、1,4–丁–2–烯二基等。C_{2-6}烯撐基之例子包含前述C_{2-4}烯撐基與1,5–戊–1–烯二基、1,4–戊–2–烯二基、1,6–己–2–烯二基、2,5–己–3–烯二基、2–甲基–1,4–戊–2–烯二基等。於某些實施例，烯撐基係α,ω–二基。α,ω–二基之烯撐基之例子包含乙烯二基、1,3–丙烯二基、1,4–丁–2–烯二基、1,5–戊–1–烯二基、1,6–己-3–烯二基等。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“炔撐基”係指具有2至6個碳原子及一或多數之碳-碳三鍵之直鏈或分支之飽和烴基之二價基(“C_{2-6}炔撐基”)。於某些實施例，炔撐基可具有2至4個碳原子(“C_{2-4}烯撐基”)。於某些實施例，炔撐基可具有2個碳原子，即，乙炔二基。此一或多數之碳-

碳三鍵可為於內部(諸如，1,4–丁–2–炔二基)或終端(諸如，1,4–丁–1–炔二基)。C_{2-4}炔撐基之例子包含 乙炔二基、丙炔二基、1,4–丁–1–炔二基、1,4–丁–2–炔二基等。C_{2-6}炔撐基之例子包含前述C_{2-4}炔撐基與1,5–戊–1–炔二基、1,4–戊–2–炔二基、1,6–己–2–炔二基、2,5–己–3–炔二基、3–甲基–1,5–己–1–炔二基等。於某些實施例，炔撐基係α,ω–二基。α,ω–二基之炔撐基之例子包含乙炔二基、丙炔二基、1,4–丁–2–炔二基、1,5–戊–1–炔二基、1,6–己-3–炔二基等。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“全鹵烷基”係指其中所有氫原子每一者獨立地係以氟或氯替代之具有1至3個碳原子之烷基。於某些實施例，所有氫原子之每一者係以氟替代。於某些實施例，所有氫原子每一者係以氯替代。全鹵烷基之例子包含$–CF_3$、$–CF_2CF_3$、$–CF_2CF_2CF_3$、$–CCl_3$、$–CFCl_2$、$–CF_2Cl$等。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烷氧基”或“烷基氧”係指具有1至8個碳原子之–O–烷基(“C_{1-8}烷氧基”)。於某些實施例，烷氧基可具有1至6個碳原子(“C_{1-6} 烷氧基”)。於某些實施例，烷氧基可具有1至4個碳原子(“C_{1-4}烷氧基”)。C_{1-4}烷氧基之例子包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基等。C_{1-6}烷氧基之例子包含前述C_{1-4}烷氧基與戊基氧、異戊基氧、新戊基氧、己基氧等。烷氧基之另外例子包含庚基氧、辛基氧等。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"烷氧基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“全鹵烷氧基”係指其中所有氫原子每一者獨立地係以氟或氯替代之具有1至3個碳原子之烷氧基。於某些實施例，所有氫原子之每一者係以氟替代。於某些實施例，所有氫原子每一者係以氯替代。全鹵烷氧基之例子包含$-OCF_3$、$-OCF_2CF_3$、$-OCF_2CF_2CF_3$、$-OCCl_3$、$-OCFCl_2$、$-OCF_2Cl$等。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，"烷基硫基"係指具有1至8個碳原子之–S–烷基。於某些實施例，烷基硫基可具有1至6個碳原子。於某些實施例，烷基硫基可具有1至4個碳原子。C_{1-4}烷基硫基之例子包含甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、異丁基硫基等。C_{1-6}烷基硫基之例子包含前述C_{1-4}烷基硫基與戊基硫基、異戊基硫基、己基硫基等。烷基硫基之另外例子包含庚基硫基、辛基硫基等。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"烷基硫基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“碳環基”或“碳環”係指具有3至10個環碳原子之非芳香族環狀烴基("C_{3-10}碳環基")。於某些實施例，碳環基可具有3至8個環碳原子("C_{3-8}碳環基")。於某些實施例，碳環基可具有3至6個環碳原子("C_{3-6}碳環基")。C_{3-6}碳環基之例子包含環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基等。C_{3-8}碳環基之例子包含前述C_{3-6}碳環基與環庚基、環庚二烯基、環庚四烯基、環辛基、二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.2]

辛基等。C_{3-10}碳環基之例子包含前述C_{3-8}碳環基與八氫-1H-茚基、十氫萘基、螺旋[4.5]癸基等。如先前例子所例示，於某些實施例，碳環基可為單環("單環碳環基")或二環(含有一稠合、橋接或螺旋之環系統)，且可為飽和或可含有一或多數之碳-碳之雙或三鍵。"碳環基"亦指與單環碳環基稠合之苯基(如下所定義)。此等碳環基之例子包含1,2,3,4-四氫萘(例如，1,2,3,4-四氫萘-1-基、1,2,3,4-四氫萘-5-基等)、2,3-二氫-1H-茚(例如，2,3-二氫-1H-茚-1-基、2,3-二氫-1H-茚-4-基等)、茚(例如，1H-茚-1-基、1H-茚-7-基等)、5,6,7,8-四氫喹啉、(例如，5,6,7,8-四氫喹啉-5-基、5,6,7,8-四氫喹啉-2-基等)、4,5,6,7-四氫-1H-吲哚(例如，4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-4-基、4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-3-基等)、4,5,6,7-四氫苯并呋喃(例如， 4,5,6,7-四氫苯并呋喃-7-基、4,5,6,7-四氫苯并呋喃-2-基等)等。除非其它特別者外，"選擇性經取代之"碳環基或碳環基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於某些實施例，“碳環基”或“碳環”可指具有3至8個環碳原子之單環飽和碳環基(“環烷基”)(“C_{3-8}環烷基”)。於某些實施例，環烷基可具有3至6個環碳原子(“C_{3-6}環烷基”)。於某些實施例，環烷基可具有5至6個環碳原子 (“C_{5-6}環烷基”)。C_{5-6}環烷基之例子包含環戊基及環己基。C_{3-6}環烷基之例子包含前述C_{5-6}環烷基與環丙基及環丁基。C_{3-8}環烷基之例子包含前述C_{3-6}環烷基與環庚基及環辛基。除非其它特別指示外，"選擇性經取代之"環烷基之每一例子獨立地係

未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜環基”或“雜環”係指具有環碳原子及1至4個環雜原子(每一雜原子獨立地係選自氮、氧，及硫)之3–至10–員之非芳香族環系統之基。於某些實施例，雜環基可具有3至7個選自碳原子及1至3個每一者獨立地係選自氮、氧，及硫之雜原子之環原子。於某些實施例，雜環基可具有5至7個選自碳原子及1或2個每一者獨立地係選自氮、氧，及硫之雜原子之環原子。於某些實施例，雜環基可具有5至6個 選自碳原子及1至3個每一者獨立地係選自氮、氧，及硫之雜原子之環原子。

於含有一或多數氮原子之雜環基，附接點可依價數所允許而為碳或氮原子。具有1-2個環雜原子之雜環基之例子包含環氧乙基、氮丙啶基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、吡咯烷基、二氫吡咯基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、異噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、哌啡基、四氫吡喃基、二噁烷基、嗎啉基、氮雜環庚基、二氮雜環庚基、二氮雜卓基、氧雜環庚基、二氧雜環庚基、氧氮雜環庚基、氧氮雜卓基等。具有1-3個雜原子之雜環基之例子包含前述雜環基與三唑烷基、噁二唑烷基、三哄烷基等。雜環基可為單環(如於前述例子)、二環，或三環。二環之雜環基可於一或二環內包含一或多數之雜原子。此等雜環基之例子包含四氫吲哚基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫色烯基、八氫異色烯基、十氫萘啶基、十氫–1,8–

萘啶基、八氫吡咯并[3,2-b]吡咯等。

“雜環基”或“雜環”亦指具有環碳原子及1至4個環雜原子(每一雜原子係獨立地係選自氮、氧及硫)之5-至10-員之稠合環系統之基，其中，一環係芳香族及另一係非芳香族。於某些實施例，至少一雜原子係存在於芳香族或非芳香族之環，而於其它實施例，至少一雜原子係存在於二環。於含有一或多數氮原子之雜環基，附接點可為碳或氮原子。此等雜環基之例子包含吲哚啉基(例如，吲哚啉-1-基、吲哚啉-4-基等)、異吲哚啉基(例如，異吲哚啉-1-基、異吲哚啉-4-基等)、4,5,6,7-四氫-1H-吲哚基(例如，四氫-1H-吲哚-2-基、4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-4-基等)、二氫苯并呋喃基(例如，二氫苯并呋喃-3-基、二氫苯并呋喃-5-基等)、4,5,6,7-四氫苯并呋喃基(例如，4,5,6,7-四氫苯并呋喃-2-基、4,5,6,7-四氫苯并呋喃-5-基等)、二氫苯并噻吩基(例如，二氫苯并噻吩-2-基、二氫苯并噻吩-4-基等)、4,5,6,7-四氫苯并噻吩基(例如，4,5,6,7-四氫苯并噻吩-2-基、4,5,6,7-四氫苯并噻吩-7-基等)、1,2,3,4-四氫喹啉基(例如，1,2,3,4-四氫喹啉-1-基、1,2,3,4-四氫喹啉-7-基等)、色烷基(例如，色烷-2-基、色烷-5-基等)、色烯基(色烯-4-基、色烯-8-基等)、硫基色烷基(例如，硫基色烷-3-基、異色烷-7-基等)、1H-苯并[e][1,4]二氮雜革基(例如，1H-苯并[e][1,4]二氮雜革-2-基、1H-苯并[e][1,4]二氮雜革-6-基等)、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基(例如，2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基

等)、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基(例如，4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基等)、1,4,5,7-四氫吡喃并[3,4-b]吡咯基(例如，1,4,5,7-四氫吡喃并[3,4-b]吡咯-2-基、1,4,5,7-四氫吡喃并[3,4-b]吡咯-4-基等)、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基(例如，2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基等)、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶基(例如，4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基等)、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶基(例如，4,5,6,7-四氫噻吩并噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基等)、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基(例如，5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-6-基、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-2-基等)、6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基(例如，6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基、6,7-二氫-5H-呋南并[3,2-b]吡喃-6-基等)、5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基(例如，5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基，5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-4-基等)、1,2,3,4-四氫-1,6-萘啶基(例如，1,2,3,4-四氫-1,6-萘啶-3-基、1,2,3,4-四氫-1,6-萘啶-8-基等)等。

除非其它特別者外，"選擇性經取代之"雜環基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“芳基”係指具有6或10個環碳原子之芳香族單環或二環之環系統之基。此

等芳基之例子包含苯基、1–萘基及2–萘基。除非其它特別者外，"選擇性經取代之"芳基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

“芳烷基”一辭係指以芳基取代之烷基，其中，烷基及芳基部份獨立地係如下所述般選擇性經取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜芳基”係指具有環碳原子及1至4個環雜原子(每一雜原子獨立地係選自氮、氧及硫)之5–至10–員之芳香族環系統之基。此等雜芳基之例子包含吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、噠哄基、嘧啶基、吡哄基、二哄基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、哄噁啉基、酞哄基、萘啶基等。如先前例子所例示，於某些實施例，雜芳基可為單環("單環雜芳基")，且於某些實施例，雜芳基可為二環("二環雜芳基")。對於其中一環不含有雜原子之二雜芳基(例如，吲哚基、喹啉基等)，附接點可於任一環上，即，載負雜原子之環(例如，2–吲哚基)或不含有雜原子之環(例如，5–吲哚基)。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"雜芳基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

“雜芳烷基”一辭係指以雜芳基取代之烷基，其中，烷基及雜芳基部份係如下所述般選擇性經取代。

於此使用時，“部份不飽和”一辭係指一包含至少一雙鍵或三鍵之環部份。“部份不飽和”一辭係意欲包含具有多數不飽和位置之環，但非意欲包含此間所定義之芳基或 雜芳基。

如此間所述，本發明之化合物可含有“選擇性經取代之”部份。一般，“經取代”一辭(無論前面是否有“選擇性”一辭)係意指所指部份之一或多數之氫係以適合取代基替代。除非其它指示，“選擇性經取代之”基可於此基之每一可取代之位置具有一適合取代基，且當於任何特定結構中之多於一位置可以多於一選自特定基之取代基取代時，此取代基於位一位置可為相同或相異。本發明所考慮之取代基之組合較佳係造成安定或化學上可實行之化合物形成者。“安定”一辭於此使用時係指當接受使其生產、去除及於某些實施例之其回收、純化及用於一或多數之此間所揭露目的之條件時實質上不會改變之化合物。

“選擇性經取代之”基之一碳原子上之適合的單價取代基獨立地係鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可以一或多數$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可以$R^\circ$取代；$-CH=CHPh$，其可以一或多數$R^\circ$取代；$-NO_2$；$-CN$；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$

；–N(R°)N(R°)C(O)OR°；–$(CH_2)_{0-4}$C(O)R°；–C(S)R°；–$(CH_2)_{0-4}$C(O)OR°；–$(CH_2)_{0-4}$C(O)SR°；–$(CH_2)_{0-4}$C(O)OSiR°$_3$；–$(CH_2)_{0-4}$OC(O)R°；–OC(O)$(CH_2)_{0-4}$SR、SC(S)SR°；–$(CH_2)_{0-4}$SC(O)R°；–$(CH_2)_{0-4}$C(O)NR°$_2$；–C(S)NR°$_2$；–C(S)SR°；–SC(S)SR°、–$(CH_2)_{0-4}$OC(O)NR°$_2$；–C(O)N(OR°)R°；–C(O)C(O)R°；–C(O)CH_2C(O)R°；–C(NOR°)R°；–$(CH_2)_{0-4}$SSR°；–$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$R°；–$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$OR°；–$(CH_2)_{0-4}$OS(O)$_2$R°；–S(O)$_2$NR°$_2$；–$(CH_2)_{0-4}$S(O)R°；–N(R°)S(O)$_2$NR°$_2$；–N(R°)S(O)$_2$R°；–N(OR°)R°；–C(NH)NR°$_2$；–P(O)$_2$R°；–P(O)R°$_2$；–OP(O)R°$_2$；–OP(O)(OR°)$_2$；SiR°$_3$；–(C_{1-4}烷撐基)O–N(R°)$_2$；或–(C_{1-4}烷撐基)C(O)O–N(R°)$_2$，其中，每一R°可如下所定義般取代且獨立地係氫、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-8}雜烷基、C_{2-8}雜烯基、C_{2-8}雜炔基、–CH_2Ph、–O$(CH_2)_{0-1}$Ph，或具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環；或，即使如上之定義，R°之二獨立發生與和其結合之原子一起形成具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之3–至12–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之單或二環狀之環，其可如下定義般取代。

R°(或藉由R°之二獨立發生與和其結合之原子一起形成之環)上之適合單價取代基獨立地係鹵素、–$(CH_2)_{0-2}$R$^\bullet$、–$(CH_2)_{0-2}$OH、–$(CH_2)_{0-2}$OR$^\bullet$、–$(CH_2)_{0-2}$CH(OR$^\bullet$)$_2$、–CN、–N_3、–$(CH_2)_{0-2}$C(O)R$^\bullet$、–$(CH_2)_{0-2}$C(O)OH、–$(CH_2)_{0-2}$C(O)OR$^\bullet$、–$(CH_2)_{0-2}$SR$^\bullet$、–$(CH_2)_{0-2}$SH、–(

$CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、$-C(O)SR^{\bullet}$、$-(C_{1-4}$烷撐基$)C(O)OR^{\bullet}$，或$-SSR^{\bullet}$，其中，每一$R^{\bullet}$係未經取代或以一或多數鹵素取代，且獨立地係選自$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$，或具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。R°之飽和碳原子上之適合的二價取代基包含=O及=S。

“選擇性經取代之”基之飽和碳原子上之適合的二價取代基包含下述：=O、=S、$=NNR^{*}_2$、$=NNHC(O)R^{*}$、$=NNHC(O)OR^{*}$、$=NNHS(O)_2R^{*}$、$=NR^{*}$、$=NOR^{*}$、$-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$，或$-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$，其中，R^{*}之每一獨立發生係選自氫；C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，其每一者可如下定義般取代；或未經取代之具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。與“選擇性經取代之”基之鄰近可取代之碳結合之適合的二價取代基包含：$-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$，其中，R^{*}之每一獨立發生係選自氫；–、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，其每一者可如下定義般取代；或未經取代之具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。

C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基，或C_{2-6}炔基之R^{*}基上之適合取代基包含鹵素、$-R^{\bullet}$、$-($鹵基$R^{\bullet})$、–OH、$-OR^{\bullet}$、–CN、–C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、

–NHR$^{\bullet}$、–NR$^{\bullet}_2$，或–NO$_2$，其中，每一R$^{\bullet}$係未經取代或以一或多數鹵素取代，且獨立地係C$_{1-4}$烷基、C$_{2-4}$烯基、C$_{2-4}$炔基、–CH$_2$Ph、–O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph，或具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。

“選擇性經取代之”基之可取代之氮上之適合取代基包含–R†、–NR$^{\dagger}_2$、–C(O)R†、–C(O)OR†、–C(O)C(O)R†、–C(O)CH$_2$C(O)R†、–S(O)$_2$R†、–S(O)$_2$NR$^{\dagger}_2$、–C(S)NR$^{\dagger}_2$、–C(NH)NR$^{\dagger}_2$，或–N(R†)S(O)$_2$R†；其中，每一R†獨立地係氫；C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基，其每一者可以如下定義般取代；未經取代之–Oph；或未經取代之具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環；或即使如上所定義，R†之二獨立發生與和其連接之原子一起形成未經取代之具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之3–至12–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之單–或二環狀之環。

C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基，或C$_{2-6}$炔基之R†基上之適合取代基獨立地係鹵素、–R$^{\bullet}$、–OH、–OR$^{\bullet}$、–CN、–C(O)OH、–C(O)OR$^{\bullet}$、–NH$_2$、–NHR$^{\bullet}$、–NR$^{\bullet}_2$，或–NO$_2$，其中，每一R$^{\bullet}$係未經取代或以一或多數鹵素取代，且獨立地係C$_{1-4}$烷基、C$_{2-4}$烯基、C$_{2-4}$炔基、–CH$_2$Ph、–O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph，或具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。

於此使用時，“藥學可接受鹽”一辭係指於正確醫學判

斷內係適用於與人類或較低等動物之組織接觸而無不當之毒性、刺激、過敏反應等且與合理之利益/危險性比例相稱之鹽。藥學可接受鹽係此項技藝已知。例如，S. M. Berge等人於J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19(在此被併入以供參考之用)詳細描述藥學可接受鹽。本發明化合物之藥學可接受鹽包含自適合之無機及有機之酸及鹽衍生者。藥學可接受之無毒性酸加成鹽之例子係與無機酸(諸如，氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸，及過氯酸)或與有機酸(諸如，乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用此項技藝使用之其它方法(諸如，離子交換)形成之胺基鹽。其它藥學可接受鹽包含己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、福馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2–羥基–乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2–萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3–苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、對–甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽等。自適當鹼衍生之鹽包含鹼金屬、鹼土金屬、銨及$N^+(C_{1-4}烷基)_4$鹽。代表性之鹼金屬或鹼土金屬之

鹽包含鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等。適當時，進一步藥學可接受鹽包含使用對兆離子(諸如，鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、較低烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽)形成之無毒性銨、季銨，及胺陽離子。

於此使用時，"前趨藥"一辭係指需於體內轉化以釋放母化合物之母化合物衍生物。於某些情況，前趨藥具有優於母化合物之改良之物理及/或遞送性質。前趨藥典型上係設計成促進與母化合物有關之藥學及/或藥物動力學為主之性質。前趨藥之優點可在於其物理性質，諸如，與母化合物相比之於生理pH時之用於胃腸外投藥之促進的水溶性，或促進自消化道之吸收，或可促進長期貯存之藥物安定性。本發明化合物藉由硼酸部份之脫水形成二聚物、三聚物，及四聚物及其等之混合物而輕易進行脫水形成寡聚物酐。此等寡聚物種於生理條件下水解再形成硼酸。藉此，寡聚物酐被認為係此間所述化合物之"前趨藥"，且可用以治療其中FAAH之抑制提供治療功效之異常及/或狀況。

此間所述化合物之例示前趨藥不受限地包含其中Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼(B)直接附接之選自氮、氧及硫之雜原子之5–至8–員之環之化合物，其中，此環包含碳原子及選擇性之一或多數之獨立地選自氮、氧及硫之另外雜原子。

此間所述化合物之前趨藥之其它例子係三氟硼酸酯前趨藥，其於酸性pH水解成硼酸(即，$-BF_3$水解成$-B(OH)_2$)。硼酸之鹽形式(例如，Na^+、Li^+、Mg^{2+}、Ca^{2+}等)亦被認為係

前趨藥。胺基酸可用以形成前趨藥，諸如，以絲氨酸及半胱胺酸保護之硼酸。1,2及1,3 羥基糖可用以形成前趨藥，諸如，甘油、赤藻糖醇、異赤醇、核糖醇、阿糖醇、木糖醇、蒜糖醇、阿卓糖醇、半乳糖醇、山梨糖醇、甘露醇，及艾杜糖醇保護之硼酸。可用以形成前趨藥之其它糖不受限地包含麥芽糖醇、乳糖醇，及異麥芽糖；其它包含六碳糖(例如，阿洛糖、可卓糖、葡萄糖、甘露糖、異葡萄糖、艾杜糖、半乳糖、塔羅糖)及五碳糖之單醣(例如，核糖、阿拉伯糖、木糖、來蘇糖)；季戊四醇及其結構衍生物，諸如，甲基化、乙基化、乙酸鹽乙氧基化物，及丙氧基化物衍生物；及酚多元醇，諸如，1,2,4苯三醇、5–甲基苯1,2,3–三醇、2,3,4–三羥基苯甲醛，及3,4,5–三羥基苯甲醯胺。前趨藥亦包含NMIDA–衍生物。

於此使用時，“互變體”一辭包含自氫原子之至少一形式遷移及至少一價數變化(例如，單鍵變雙鍵，三鍵變單鍵，或反之亦然)造成之二或更多之可相互轉化之化合物。互變體之真正比例依數種因素而定，包含溫度、溶劑，及pH。互變體化(即，提供一互變體對之反應)可藉由酸或鹼催化。例示之互變體化包含酮–變–烯醇；醯胺–變–亞醯胺；內醯胺–變–內醯亞胺；烯胺–變–亞胺；及烯胺–變–(不同)烯胺之互變體化。

於此使用時，“異構物”一辭包含館何及所有幾何異構物及立體異構物。例如，“異構物”包含落於本發明範圍內之順–及反–異構物、E–及Z– 異構物、R–及S–對映體、非

對映體、(D)–異構物、(L)–異構物、其外消旋混合物，及其等之其它混合物。例如，異構物/對映體於某些實施例可以實質上無相對應對映體而提供，且可稱為“光學上豐富”。“光學上豐富”於此使用時係意指此化合物係由顯著較大比例之一對映體所組成。於某些實施例，本發明化合物係由至少約90重量%之一較佳對映體所組成。於其它實施例，此化合物係由至少約95重量%、98重量%，或99重量%之一較佳對映體所組成。較佳對映體係藉由熟習此項技藝者所知之任何方法與外消旋混合物隔離，包含手性高壓液相色譜分析術(HPLC)及手性鹽之形成及結晶或藉由非對稱合成製備。見，例如，Jacques等人，Enantiomer s, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen, S.H. 等人，Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw–Hill, NY, 1962)；Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

3. ***例示化合物說明***

(i) ***Z^1及Z^2***

如上之一般定義，於某些實施例，Z^1 係–OH 或–OR^3 且 Z^2 係–OH、–OR^4、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性

經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基。

於某些實施例，Z^1係–OH且Z^2係–OH。

於某些實施例，Z^1係–OH且Z^2係–OR^4。

於某些實施例，Z^1係–OR^3且Z^2係–OR^4。

於某些實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基，或選擇性經取代之C_{3-10}碳環基。

於其它實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2係選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基，或選擇性經取代之3–10員之雜環基。

於其它實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2係選擇性經取代之C_{6-10}芳基。

於其它實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2係選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

另外，於某些實施例，Z^1 及 Z^2 與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接付接之 O、S 或 NR^5 原子之 5–至 8–員之環，

其中，R^5係氫、–SO_2R^{11}、–SOR^{11}、–$C(O)R^{11}$、–CO_2R^{11}、–$C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性

經取代之 5–10 員之雜芳基，且

R^{11} 之每一例子獨立地係選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基。

於某些實施例，Z^1 及 Z^2 與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接付接之 O、S 或 NR^5 原子之 5–至 8–員之環，

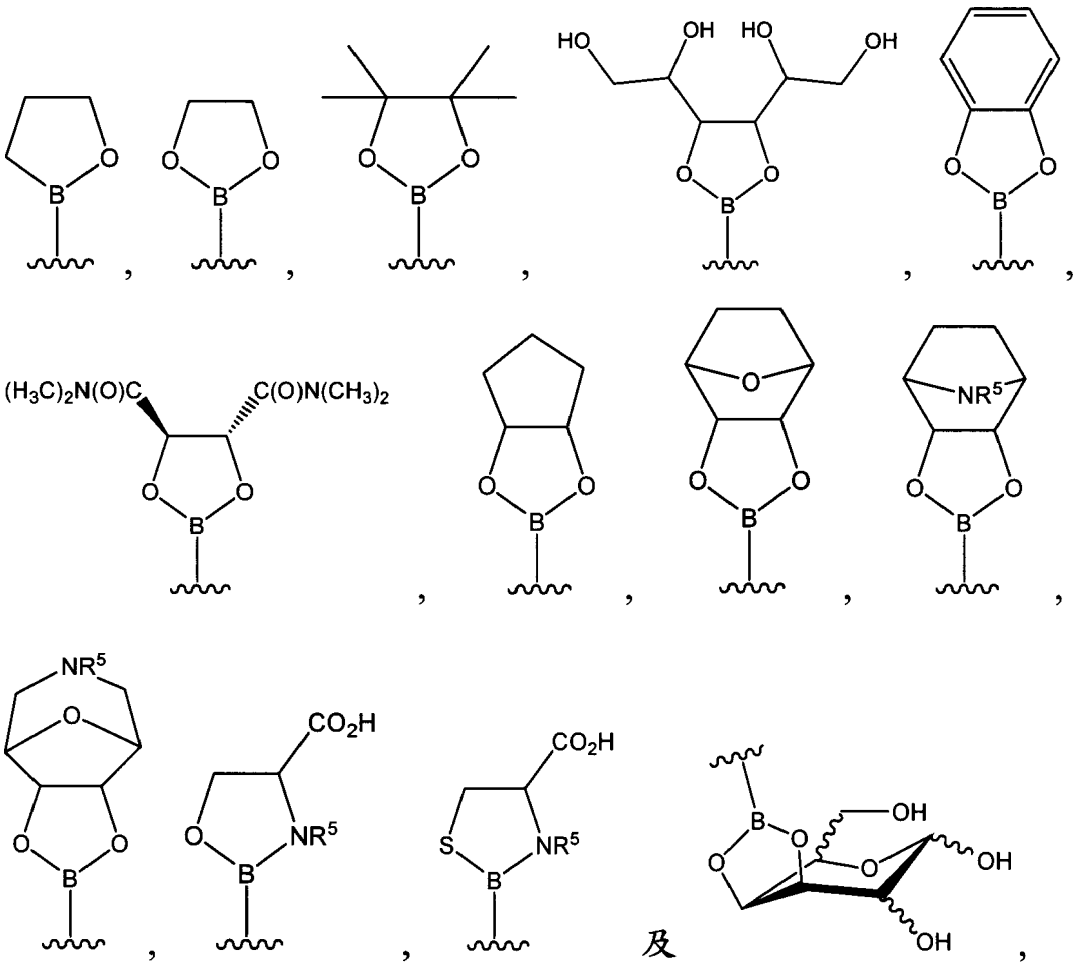
其中，此 5–至 8–員之環係選擇性地以一或多數之氫、$–SO_2R^{11}$、$–SOR^{11}$、$–C(O)R^{11}$、$–CO_2R^{11}$、$–C(O)N(R^{11})_2$、$–C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基取代，或存在於此環上之二基結合形成選擇性含有一或多數選自 O、S、N 或 NR^5 之雜原子之一 5–至 8–員之單環或二環狀之環，

其中，R^{18} 之每一例子獨立地係選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10}

碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基。

於某些實施例，5–至 8–員之環係選擇性以一或多數之 $-C(=O)R^{18}$、$-C(=O)OR^{18}$、$-C(=O)NH(R^{18})$、$-C(=O)N(R^{18})_2$ 及選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基取代。

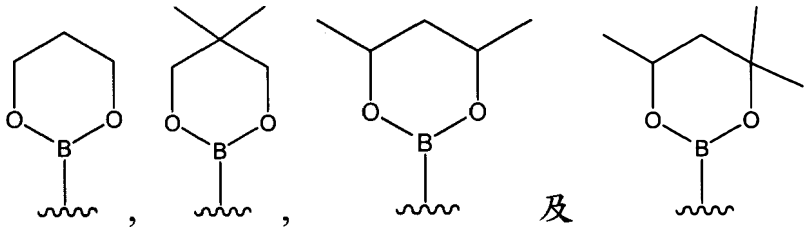
例如，於某些實施例，Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接附接之O、S或NR^5原子之5–員之環。例示之5–員之環不受限地包含：



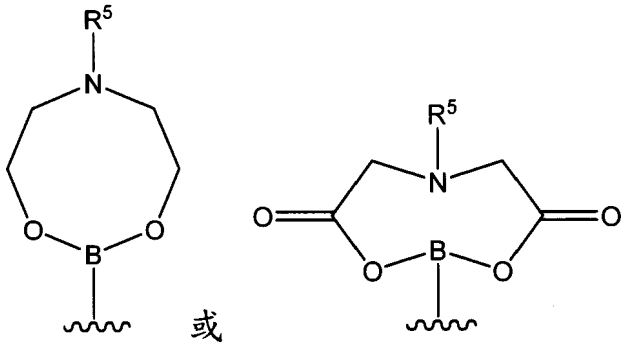
其中，每一R^5係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接附接之O、S或NR^5原子之6–

員之環。例示之6–員之環不受限地包含：



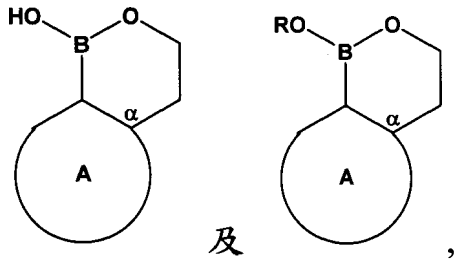
於其它實施例，Z^1及Z^2形成一具有至少一與硼原子直接附接之O、S或NR^5原子之8–員之環。例示之8–員之環結構不受限地包含：



其中，每一R^5係如上所定義及於此間所述。

再者，如上所一般定義，於某些實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環。

例如，於某些實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之6–員之環。例示之環結構不受限地包含：



其中，A環係如上及此間所定義。

(ii) L^1

如上所一般定義，於某些實施例，L^1係一共價鍵、選擇性經取代之直鏈或分支之C_{1-6}烷撐基，或選擇性經取代之直鏈或分支之C_{2-6}烯撐基部份。

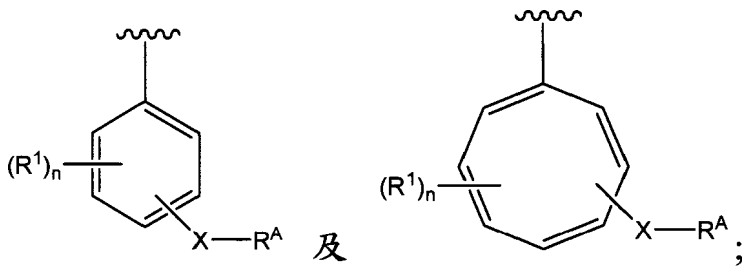
於某些實施例，L^1係一共價鍵。

於某些實施例，L^1係選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基部份。於某些實施例，L^1係選擇性經取代之C_{1-3}烷撐基部份。於其它實施例，L^1係選擇性經取代之C_{1-2}烷撐基部份。於某些實施例，L^1係$-CH_2-$基。於其它實施例，L^1係$-CH_2CH_2-$基。於其它實施例，L^1係$-CH=CH-$基。

(iii) A環

如上所一般定義，A環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基。A環係單環或二環。於某些實施例，A環係芳香族。於某些實施例，A環係飽和、部份不飽和。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之C_6或C_8單環芳基。此等單環狀之環系統不受限地包含：

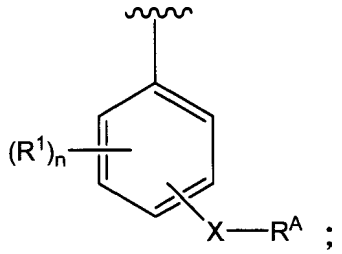


；

其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係如下化學式之選擇性經取代之

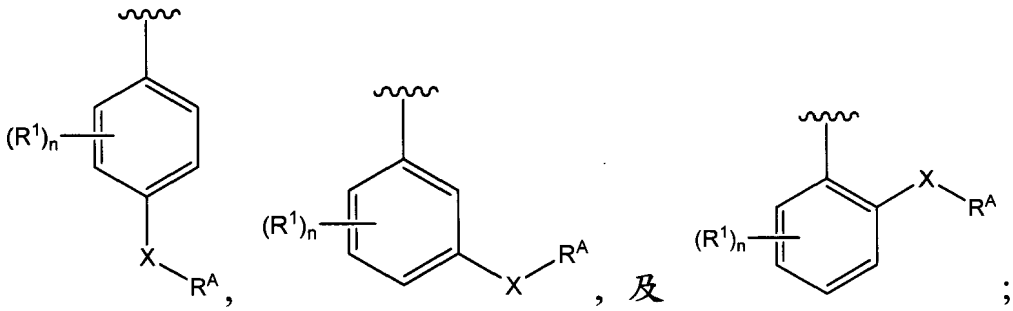
苯基環系統：



其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係苯基且具有至少一氟取代基(即，n係至少1，且R^1係F)。於某些實施例，A環具有至少二氟取代基(即，n係至少2且每一R^1係F)。於某些實施例，A環具有至少三氟取代基(即，n係至少3且每一R^1係F)。於某些實施例，至少一R^1基係於相對於硼原子係呈鄰位之氟。但是，於某些實施例，於A環上含有氟取代基之化合物係被特別排除(即，當R^1係F時)。於某些實施例，於A環上含有與硼原子呈鄰位之氟取代基之化合物被特別排除(即，當R^1係相對於硼原子於A環之鄰位置)。

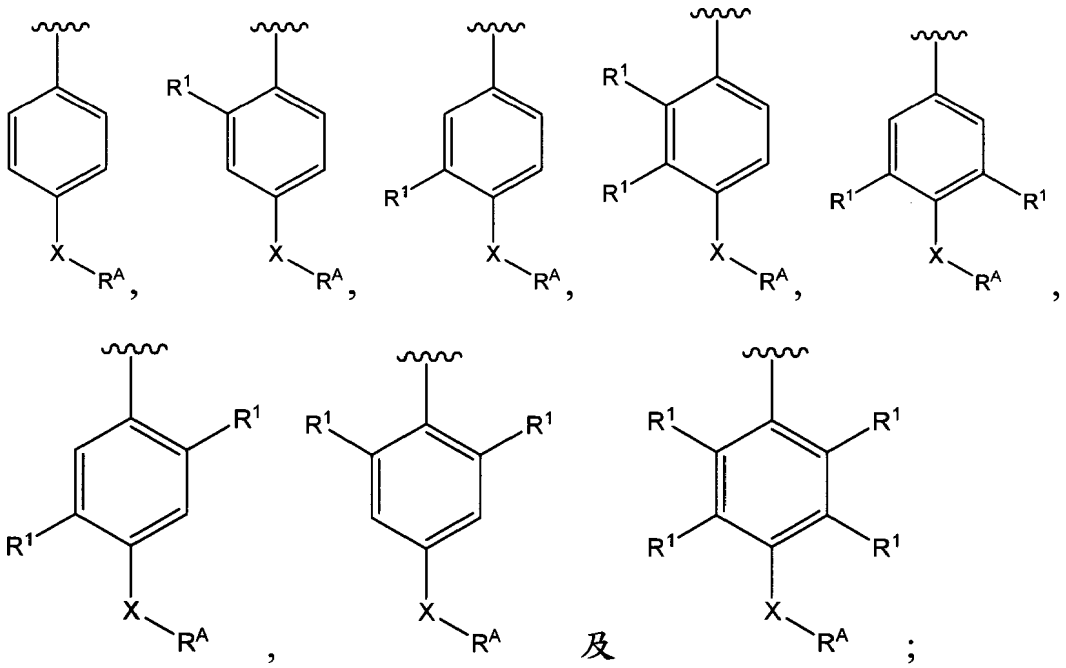
於某些實施例，A環係如下化學式之任一者之選擇性經取代之苯基環系統：



其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

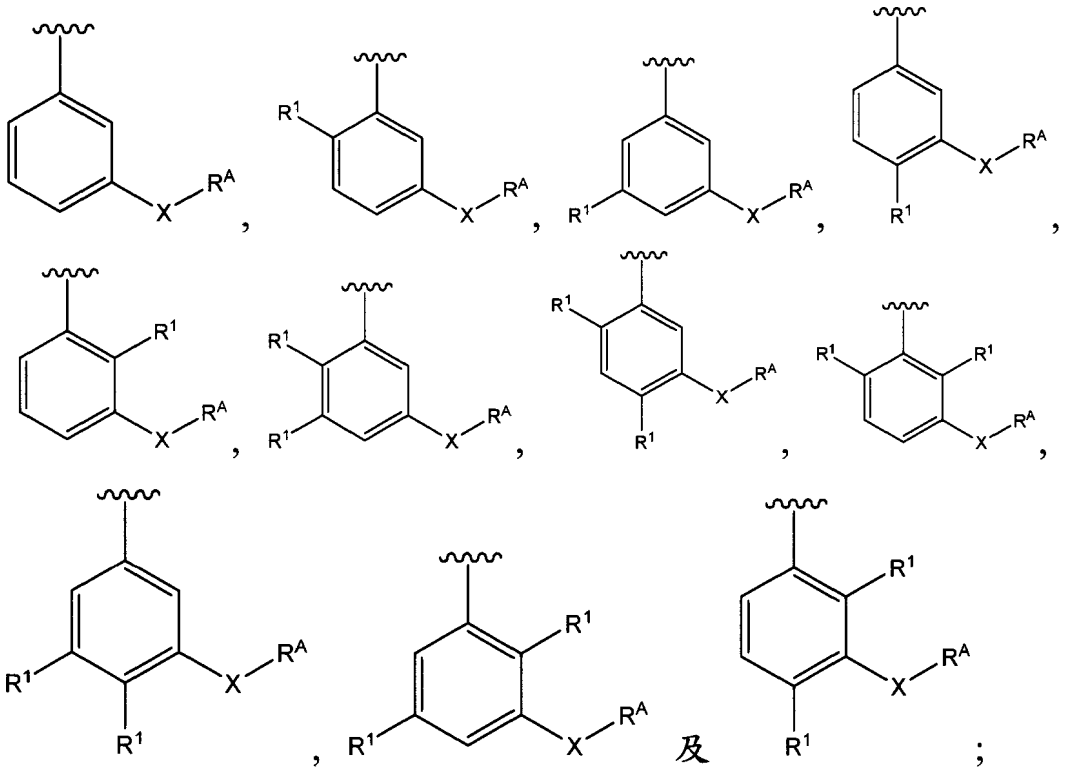
於其它實施例，A環係一具有與硼原子呈對位之$-XR^A$基之選擇性經取代之苯基環系統，即，如下化學式之任一

者之苯基環：



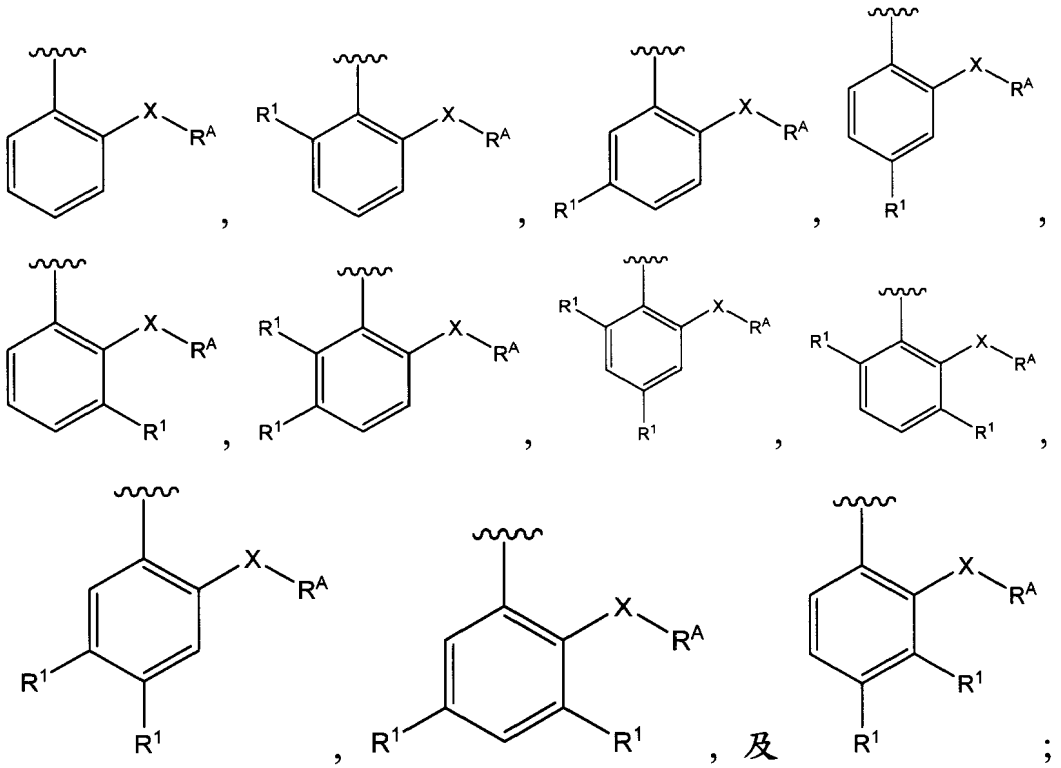
其中，X、R^A，R^1之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，A環係一具有與硼原子呈間位之$-XR^A$基之選擇性經取代之苯基環系統，即，如下化學式之任一者之苯基環：



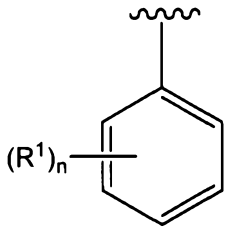
其中，X、R^A，R^1之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，A環係一具有與硼原子呈鄰位之$-XR^A$基之選擇性經取代之苯基環系統，即，如下化學式之任一者之苯基環：

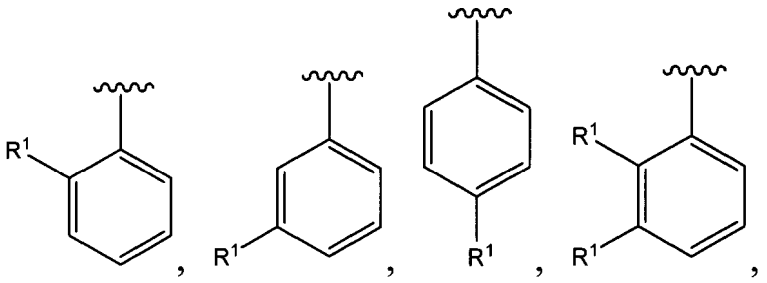
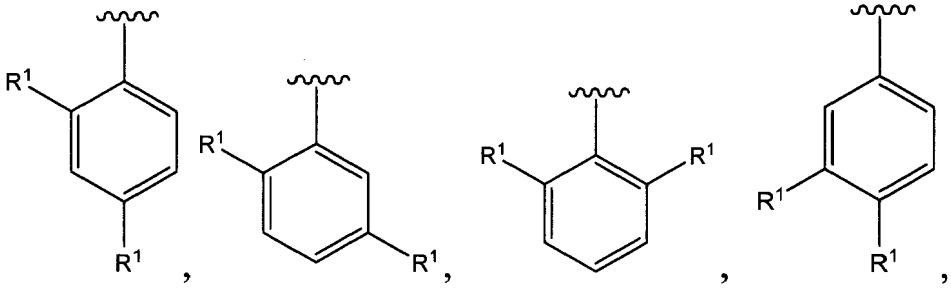
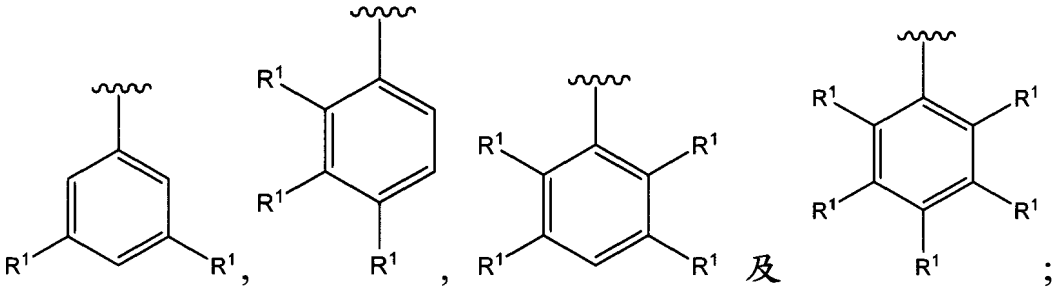


其中，X、R^A，R^1之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，，A環係苯基，X係一共價鍵，且R^A係氫，即，A環係一如下化學式之選擇性經取代之苯基環系統：

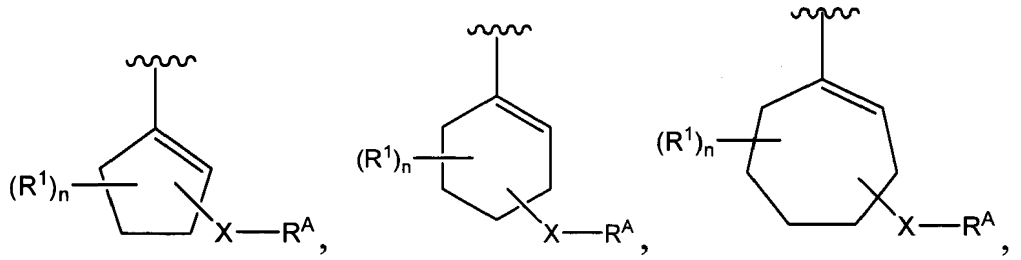
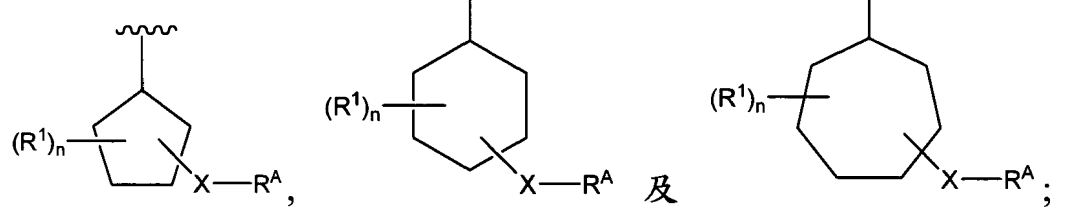


其中，R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。此等環系統之例子包含：

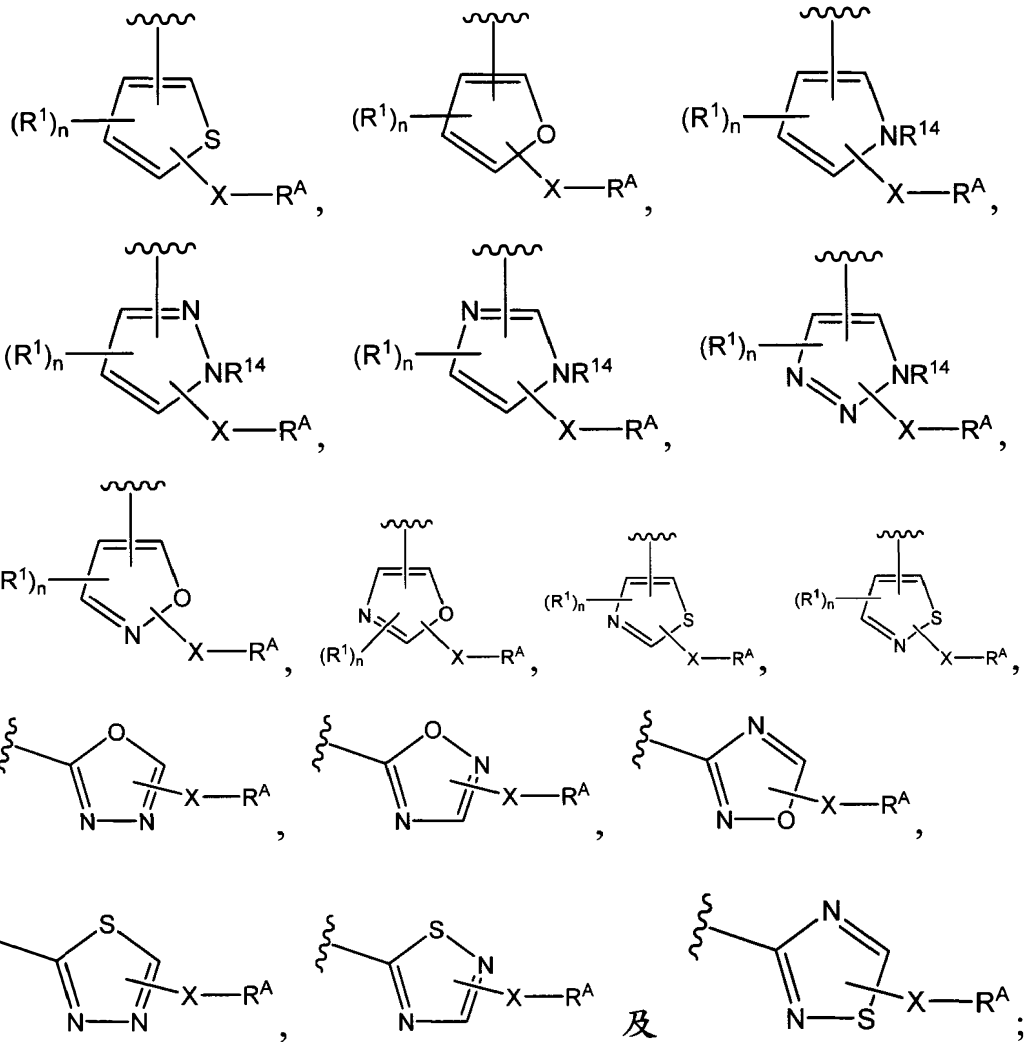
其中，每一R^1係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，A環係一選擇性經取代之飽和或部份不飽和之C_{3-10}或C_{3-8}單環狀之環系統。此等單環狀之環系統不受限地包含：

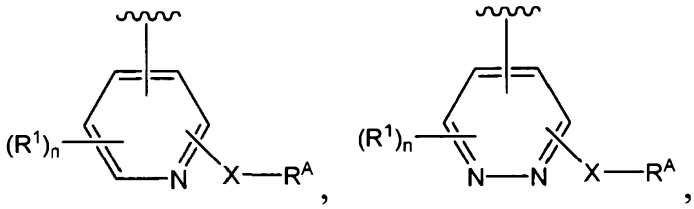



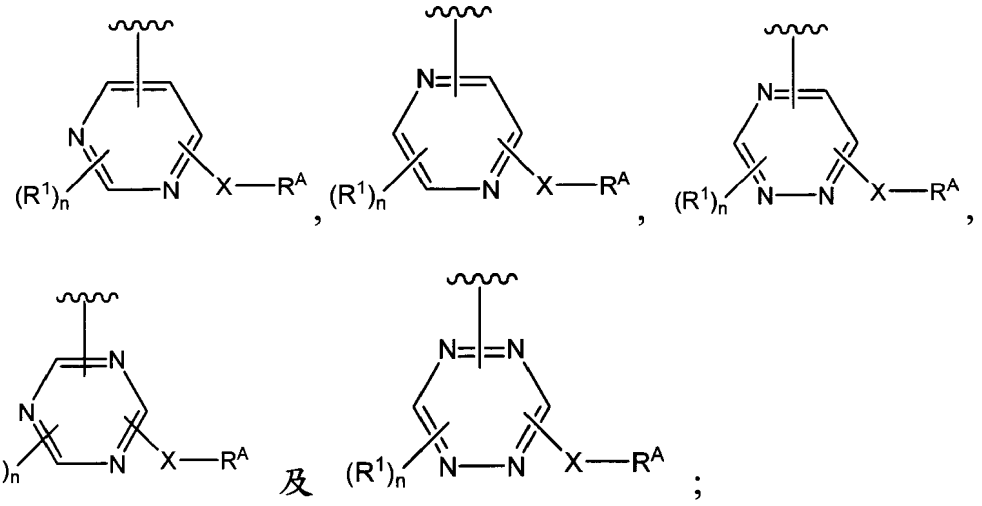
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之5–8員之或5–6員之單環雜芳基。此等芳香族單環狀之環系統不受限地包含任何如下化學式之5–員之環：



及如下化學式之6–員之環：



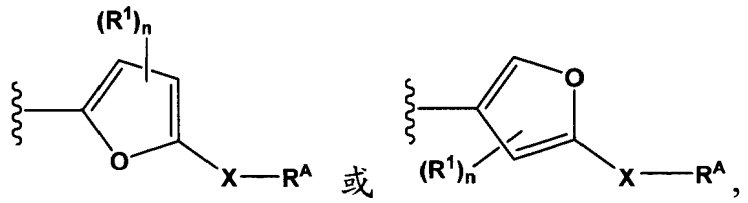


其中，X、R^A，R^1之每一者係如上所定義及於此間所述，

R^{14} 係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之 雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基，且

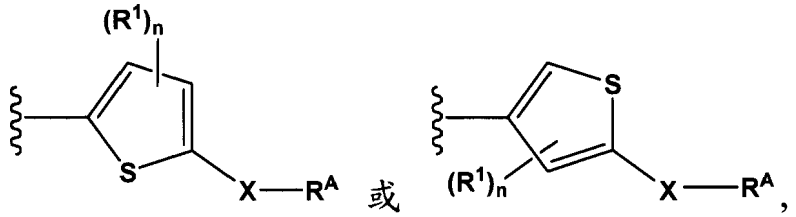
R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10 員之雜芳基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之呋喃基。於某些實施例，A環係如下化學式之呋喃基：



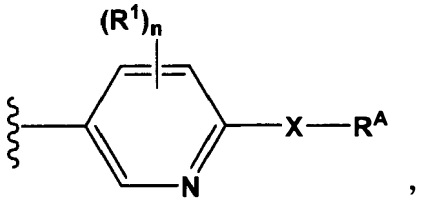
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之噻吩基。於某些實施例，A環係如下化學式之噻吩基：



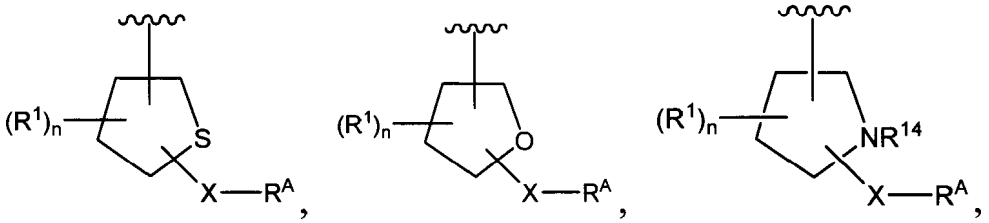
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

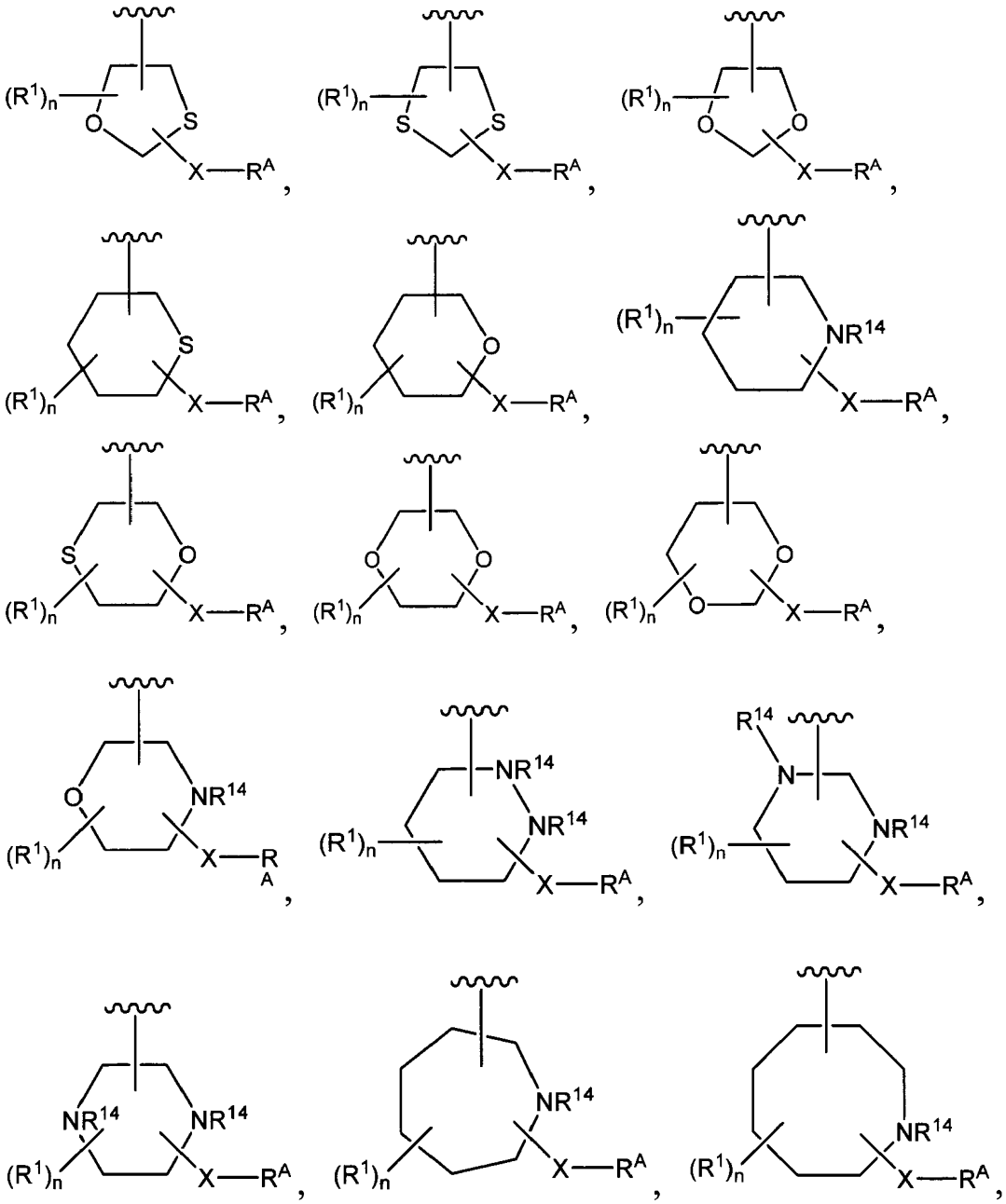
於某些實施例，A環係選擇性經取代之吡啶基。於某些實施例，A環係如下化學式之吡啶基：



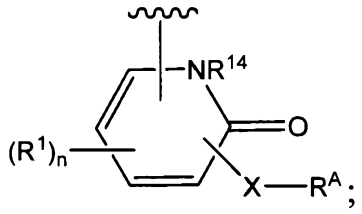
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，A環係選擇性經取代之飽和或部份不飽和之3–8員或5–8–員之單環狀之雜環基。此等飽和或部份不飽和之單環狀之環系統之例子不受限地包含：





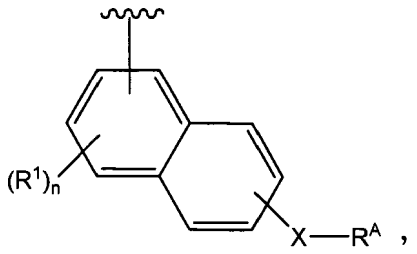
及



其中，X、R^A、R^1、R^{14}及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

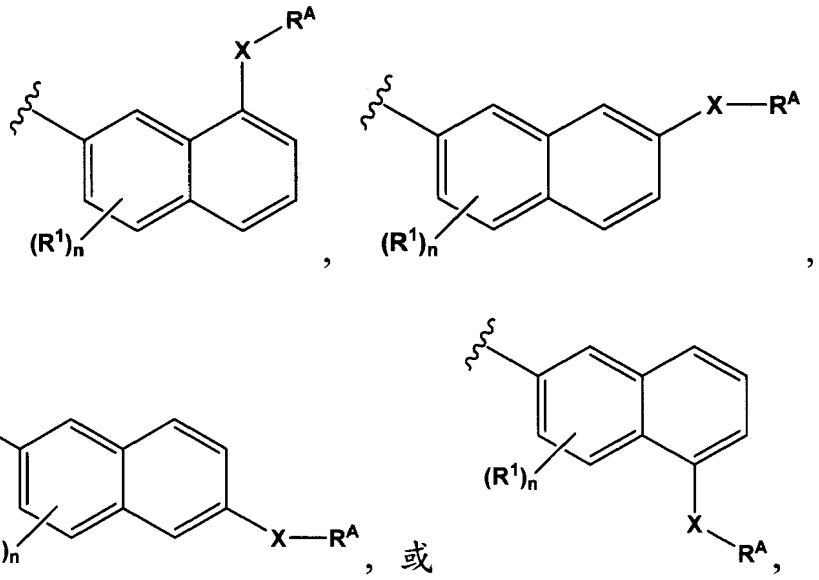
於某些實施例，A環係選擇性經取代之二環狀芳基。

此等二環狀之環系統不受限地包含：



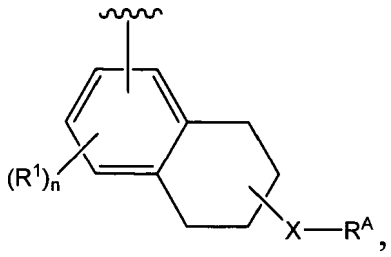
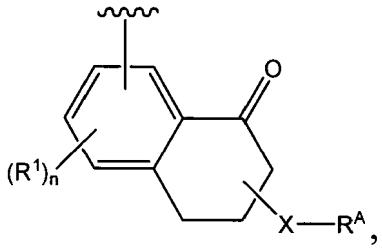
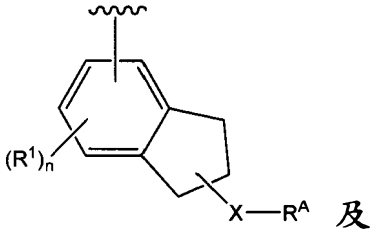
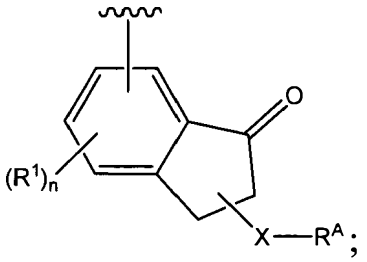
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

例如，於某些實施例，A環係如下化學式之任一者之二環狀基：



其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

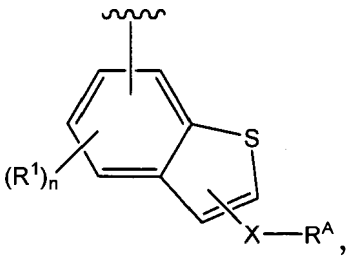
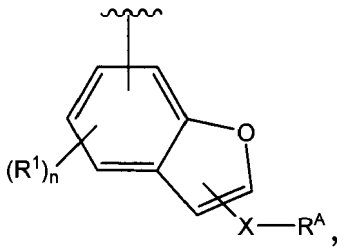
於其它實施例，A環係選擇性經取代之二環狀C_{8-10}碳環基。於某些實施例，，二環狀C_{8-10}碳環基之二環係飽和或部份不飽和。於其它實施例，二環狀C_{8-10}碳環基之一環係飽和或部份不飽和，且另一環係芳香族。此等二環狀C_{8-10}碳環基環系統不受限地包含：

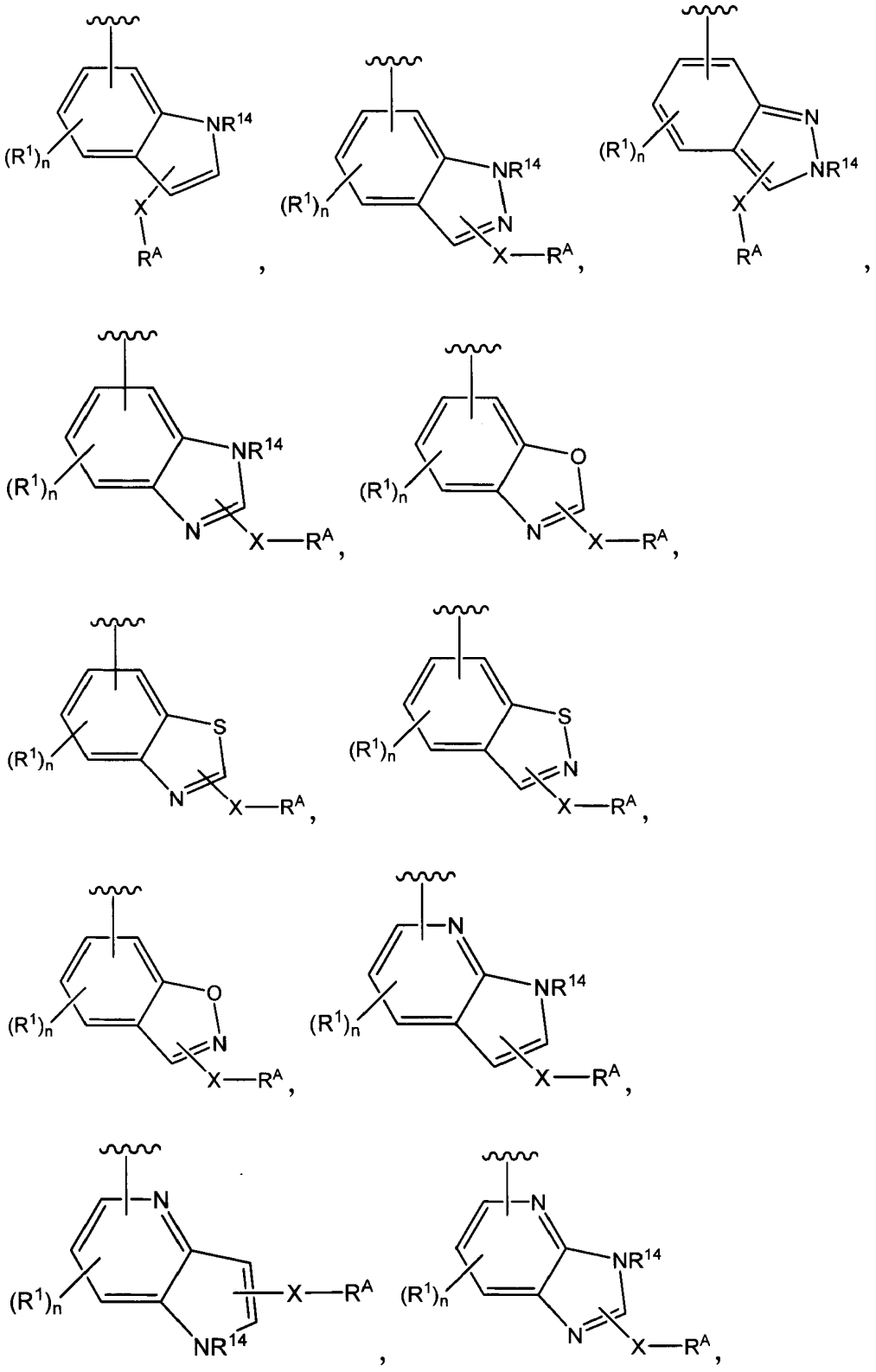





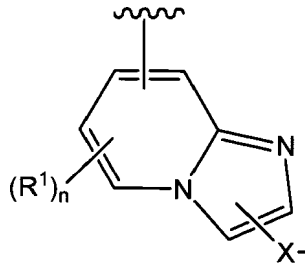
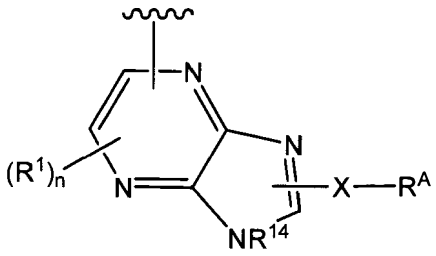
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之6–10員之二環狀雜芳基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之9–10員之二環狀雜芳基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之9員之二環狀雜芳基。於某些實施例，選擇性經取代之9–員之二環狀雜芳基係一6,5–稠合之雜芳基環。於某些實施例，選擇性經取代之10–員之二環狀雜芳基係一 6,6–稠合之雜芳基環。

例如，於某些實施例，A環係如下化學式之任一者之6,5–稠合雜芳基環：

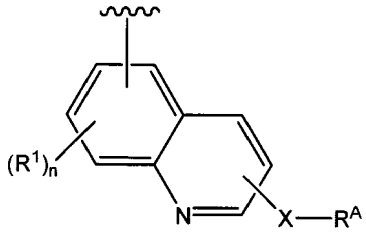
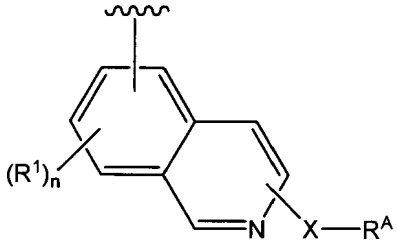
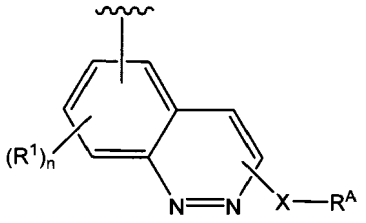
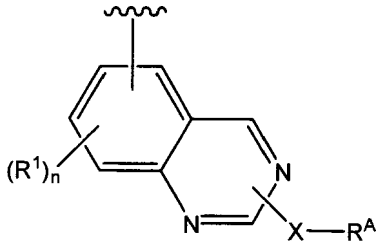
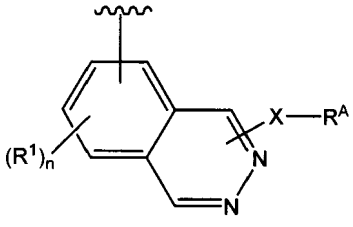
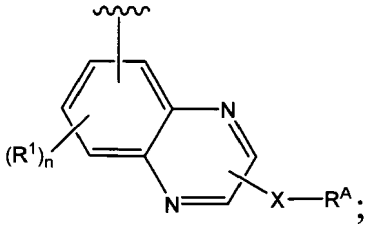





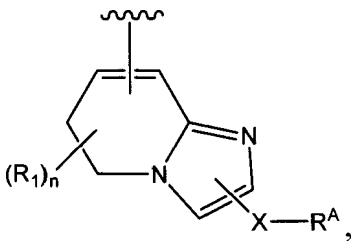
其中，X、R^A、R^1、R^{14}及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係如下化學式之任一者之6,6-稠合雜芳基環：

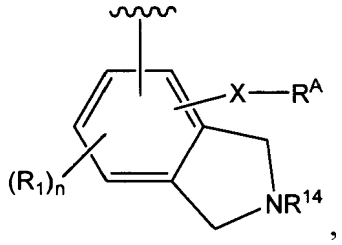







其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

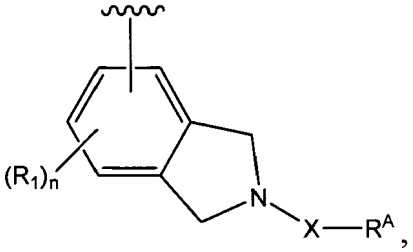
於其它實施例，A環係選擇性經取代之二環狀6-10員之雜環基。於某些實施例，二環狀6-10員之雜環基之二環係飽和或部份不飽和。於其它實施例，二環狀6-10員之雜環基之一環係飽和或部份不飽和，且另一環係芳香族。此等二環狀雜環基環不受限地包含：



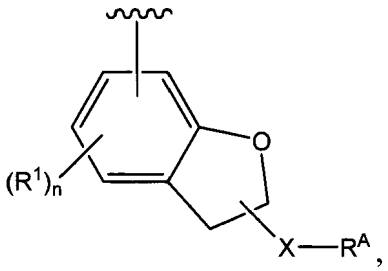
，



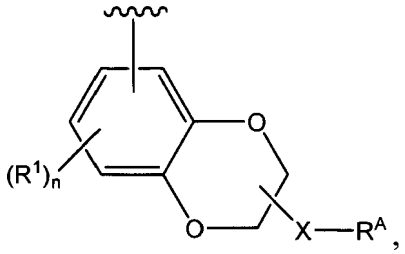
，



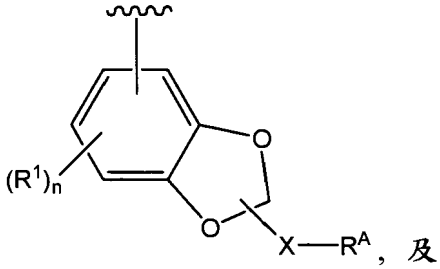
，



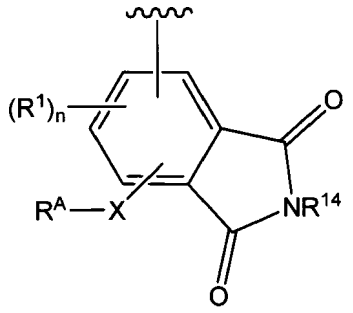
，



，



，及



，

其中，X、R^A、R^1、R^{14}及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

可瞭解於上述具有一或多數浮式取代基(例如，-R^1及/或-X-R^A)之二環狀A環之任何圖式，浮式取代基可存在於稠合環系統之任一環上之任何可取代之碳原子上。

(iv) X

亦係如上所一般定義，X係一共價

鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–、選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，或選擇性經取代之C_{2-6}烯撐基，其中，C_{1-6}烷撐基或C_{2-6}烯撐基之一、二或三個甲撐基單元係選擇性地且獨立地以一或多數之–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR')$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，或 –$S(O)_2$–替代。

於某些實施例，X係一共價鍵。

於某些實施例，X係–O–。

於某些實施例，X係–NR^6–。

於某些實施例，X係–S–。

於某些實施例，X係選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。於其它實施例，X係選擇性經取代之C_{1-4}烷撐基。於其它實施例，X係選擇性經取代之C_{1-2}烷撐基。於某些實施例，X係–$(CH_2)_4$–。於某些實施例，X係–$(CH_2)_3$–。於某些實施例，X係–$(CH_2)_2$–。於某些實施例，X係–CH_2–。

於某些實施例，X係選擇性經取代之C_{2-6}烯撐基。於其它實施例，X係選擇性經取代之C_{2-4}烯撐基。於其它實施例，X係選擇性經取代之C_2烯撐基。於某些實施例，X係–CH=CH–。

於某些實施例，X係選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，一甲撐基單元係以–O–替代。於某些實施例，X係–CH_2O–或–OCH_2–。

於某些實施例，X係選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，一甲撐基單元係以–NR^6–替代。於某些實施例，X

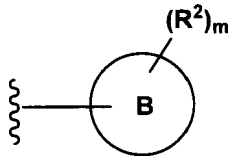
係$-CH_2NR^6-$或$-NR^6CH_2-$。

於某些實施例，X係一共價鍵、C(O)、$-O-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-NR^6-$，或$-CH_2NR^6-$，或$-NR^6CH_2-$。

於某些實施例，X係一共價鍵、$-O-$，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。

(v) R^A

如上所一般定義，R^A係氫、鹵素、$-OR^7$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^7$、$-SOR^7$、$-C(O)R^7$、$-CO_2R^7$、$-C(O)N(R^7)_2$、$-CHO$、$-N_3$、$-N_2R^7$、$-N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



;

其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基，且R^2、R^7及m係如此間所定義。

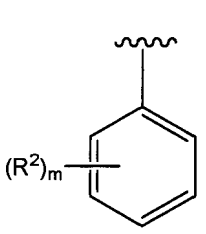
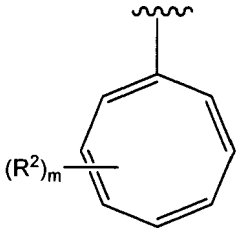
於某些實施例，R^A係氫。

於某些實施例，R^A係如上所定義及於此間所述之B環。

(vi) B環

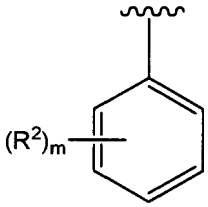
如此間所述，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基。B環係單環或二環。於某些實施例，B環係芳香族。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之C_6或C_8單環芳基。此等單環芳基環系統不受限地包含：


及

；

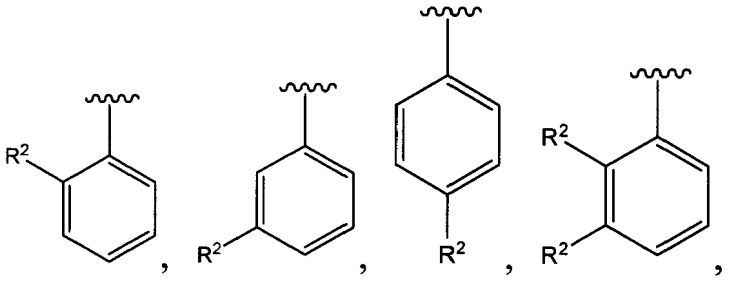
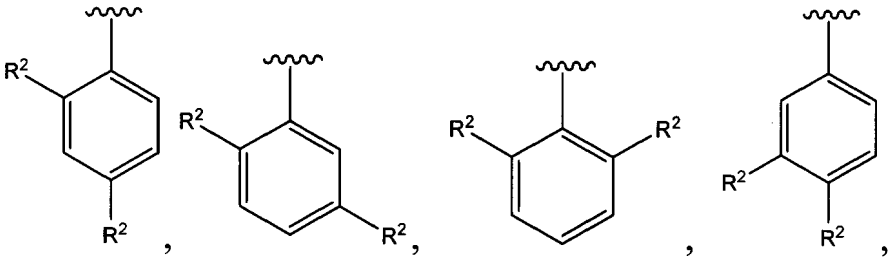
其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

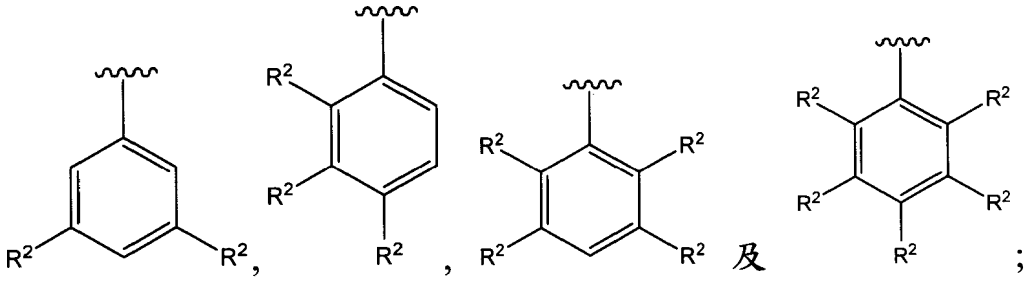
於某些實施例，B環係如下化學式之選擇性經取代之苯基環：


；

其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係如下化學式之任一者之選擇性經取代之苯基環：

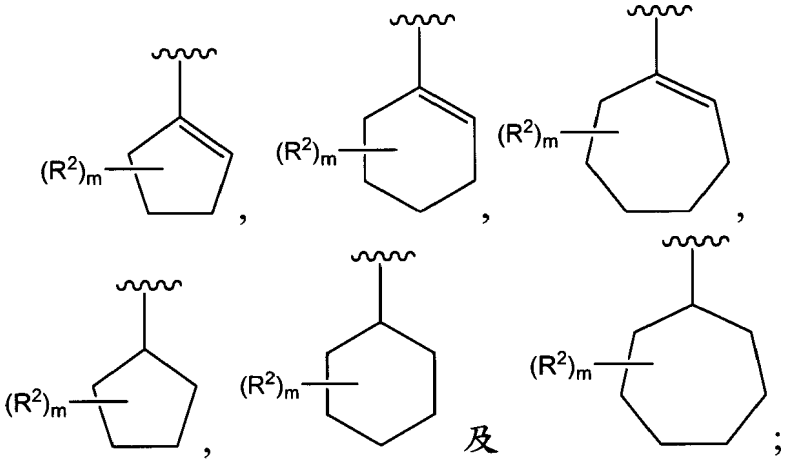

，

，



其中，R^2係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環及A環皆係苯基。

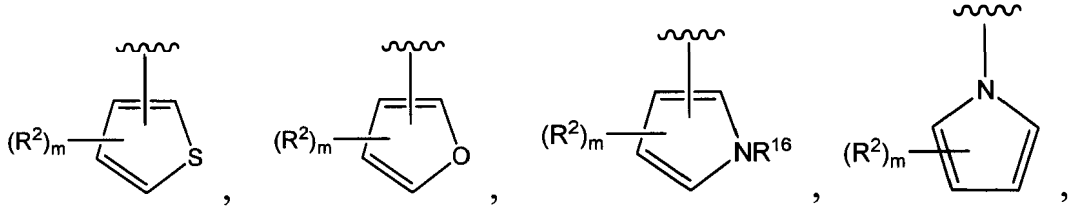
於其它實施例，B環係選擇性經取代之飽和或部份不飽和之C_{3-10}或C_{5-8}單環狀之碳環基。此等單環狀之環系統不受限地包含：

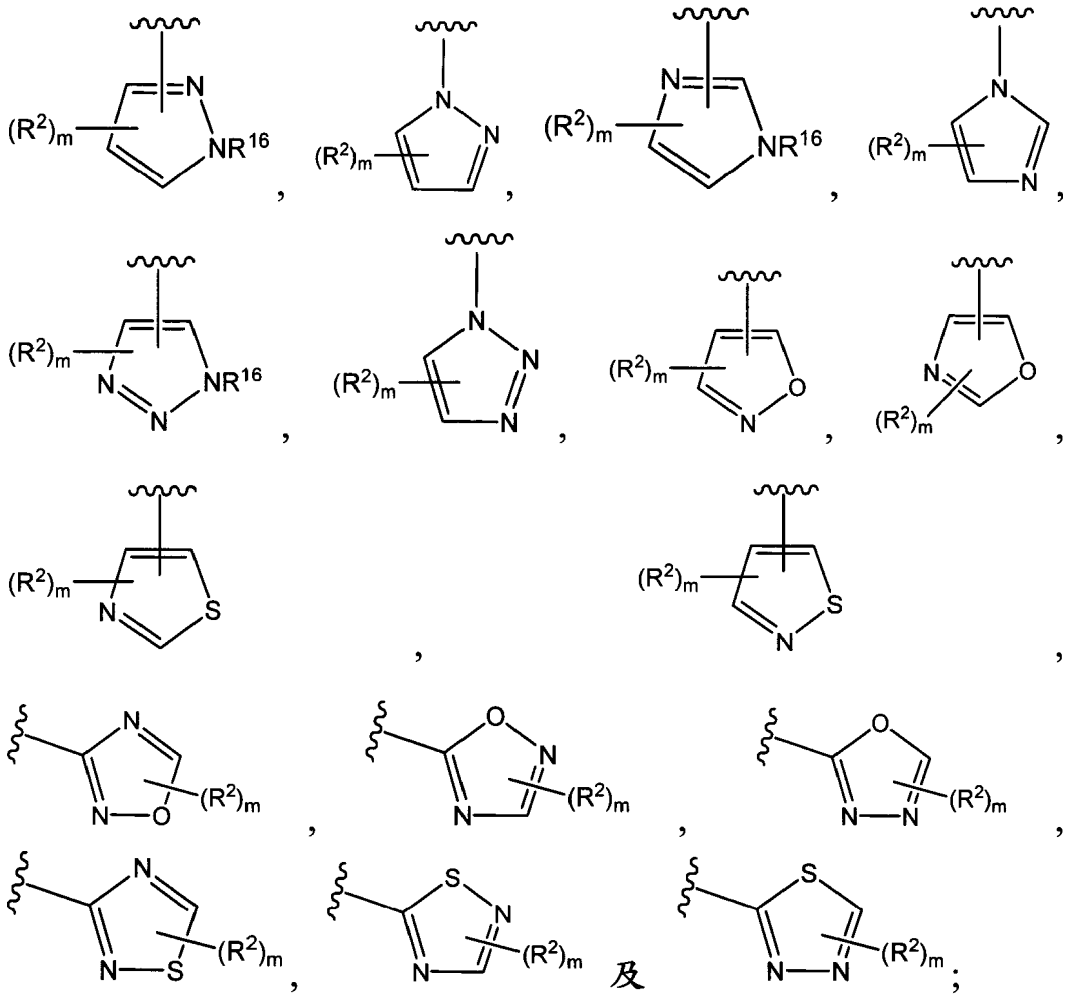


其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之5–8員或5–6員之單環雜芳基。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之5–員之雜芳基。此等單環雜芳基系統不受限地包含如下化學式之任一者：





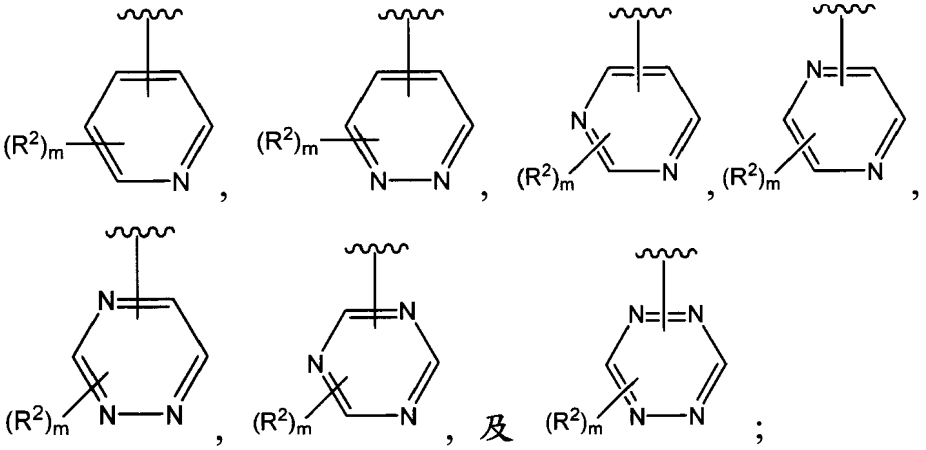
其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述，

R^{16}係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基，且

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性

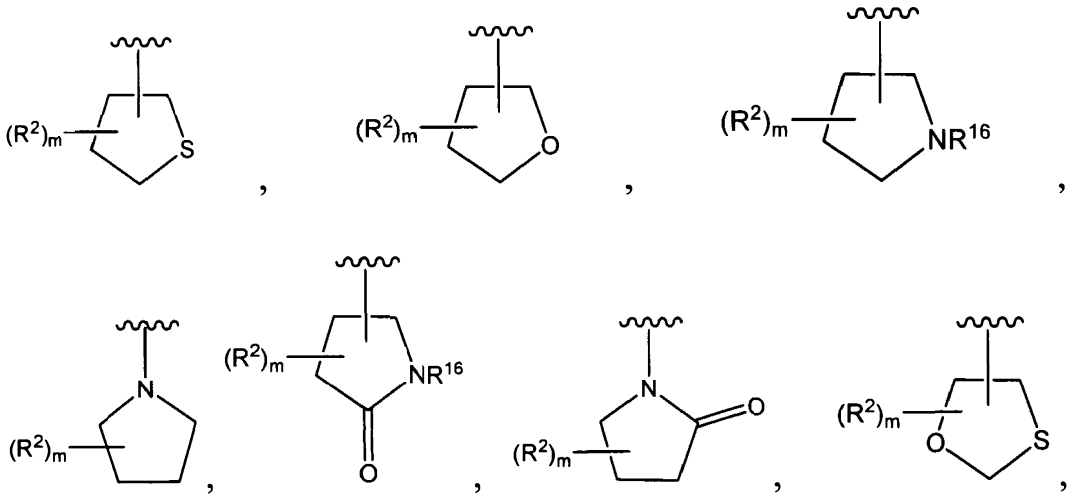
經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

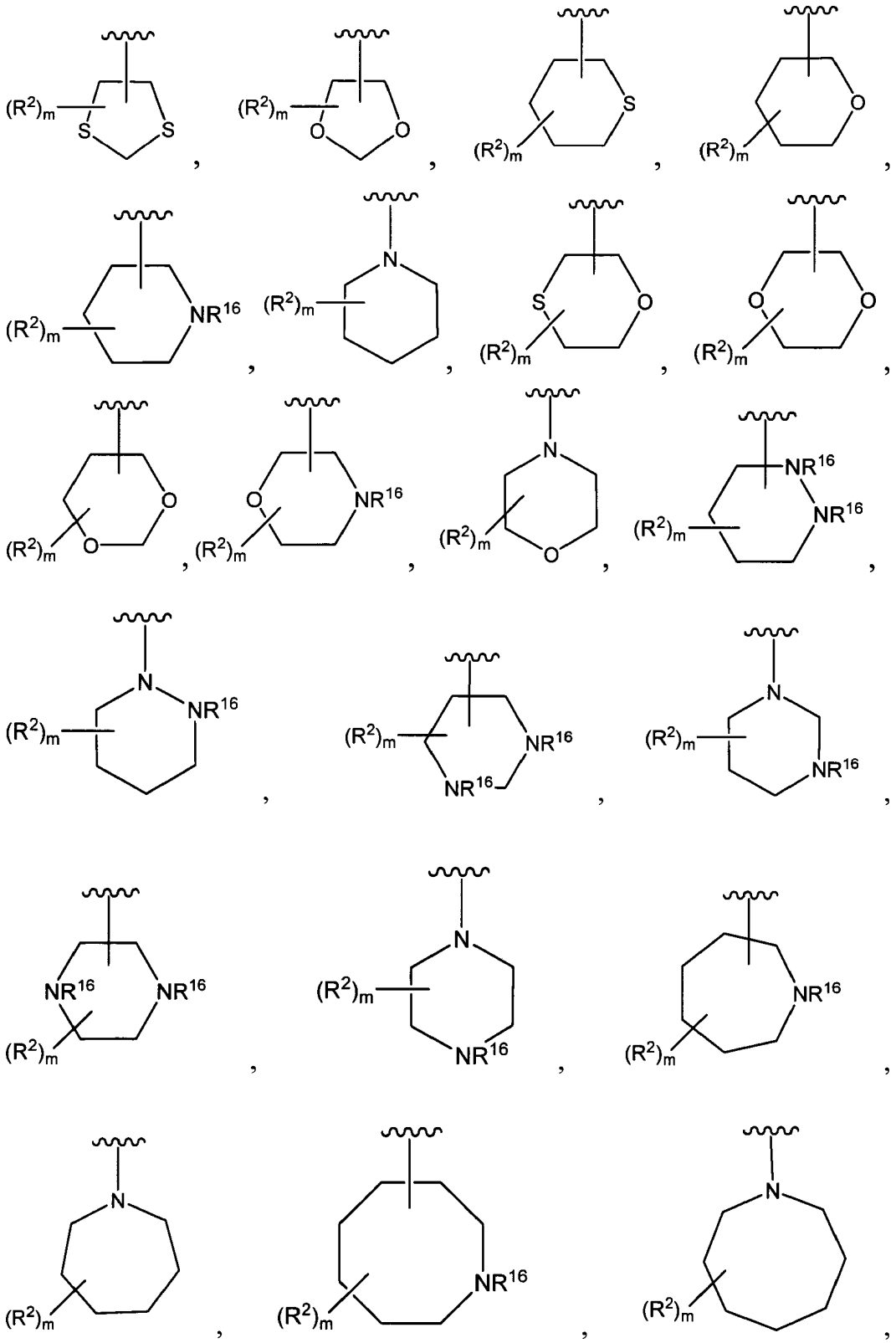
於某些實施例，B環係選擇性經取代之6–員之單環雜芳基。此等單環雜芳基系統不受限地包含如下化學式之任一者之6–員之環：

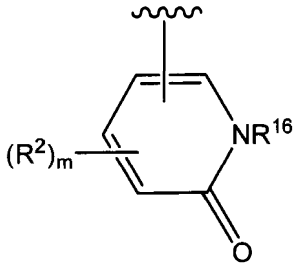
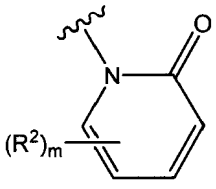


其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，B環係選擇性經取代之飽和或部份不飽和之單環狀之3至10員之雜環基。此等飽和或部份不飽之單環雜環基系統不受限地包含：

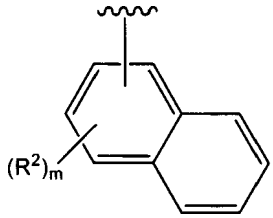





及

；

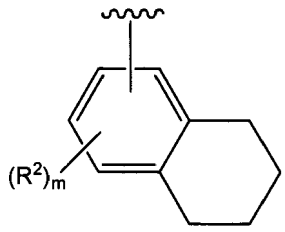
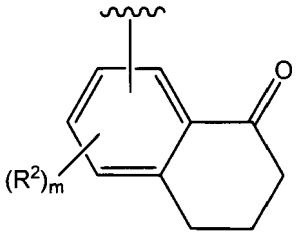
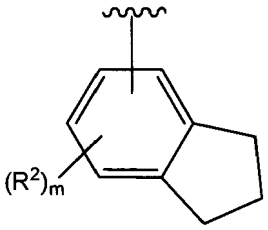
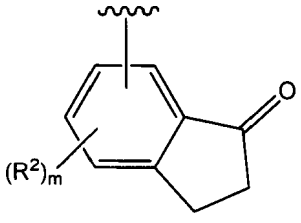
R^2、R^{16}及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係具有如下化學式之選擇性經取代之C_{10}二環芳基(即，萘基)：


，

其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，B環係二環C_{8-10}碳環基。於某些實施例，二環C_{8-10}碳環基之二環皆係飽和或部份不飽和。於其它實施例，二環C_{8-10}碳環基之一環係飽和或部份不飽和，且另一環係芳香族。此等二環狀之環系統不受限地包含：

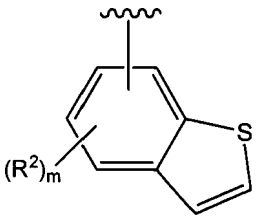

，

，

及

；

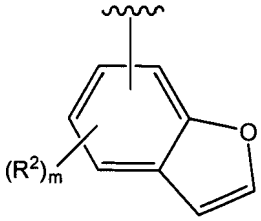
其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

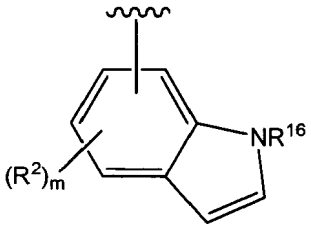
於某些實施例，B環係選擇性經取代之6–10員之二環雜

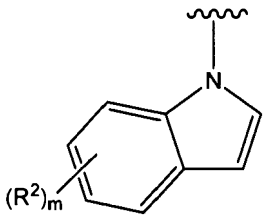
芳基。於某些實施例，B環係選擇性經取代之9–10員之二環雜芳基。於某些實施例，選擇性經取代之9–員之二環雜芳基係6,5–稠合二環雜芳基。於某些實施例，選擇性經取代之10–員之二環雜芳基係6,6–稠合二環雜芳基。

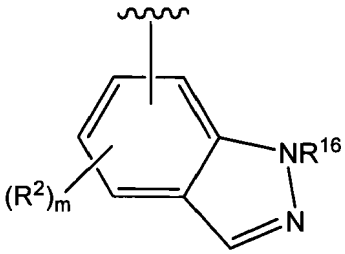
例示之雜芳基系統不受限地包含如下化學式之任一者之6,5–稠合環系統：

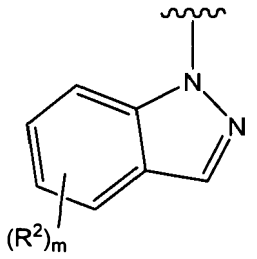


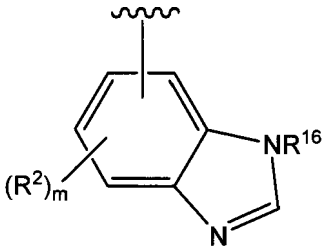
，


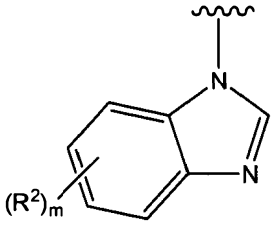
，


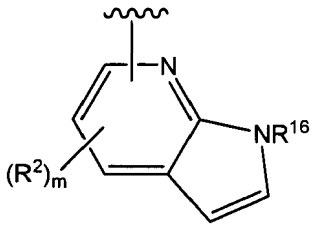
，


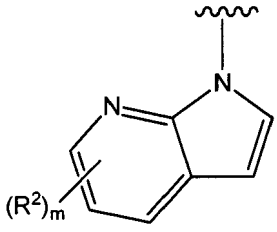
，


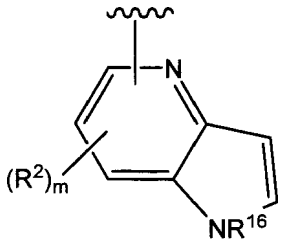
，


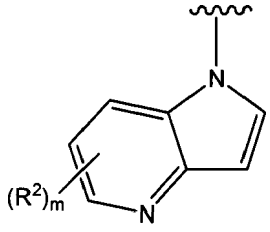
，


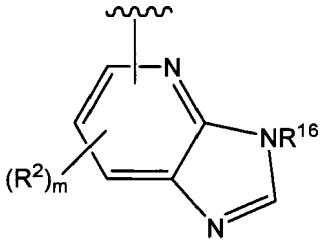
，


，


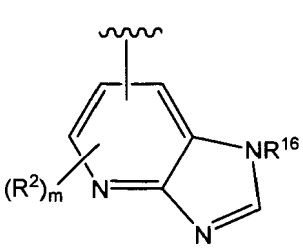
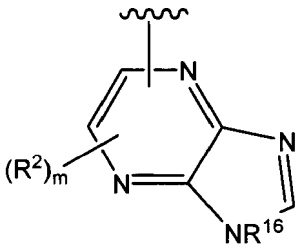
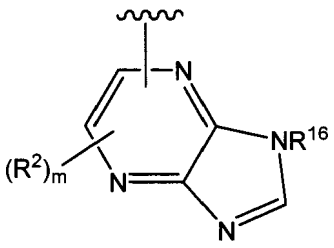
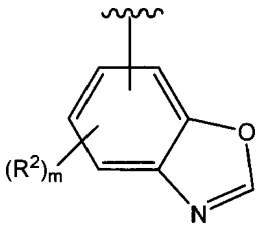
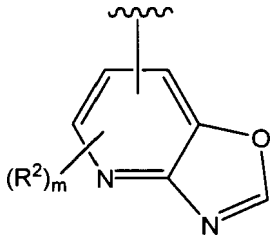
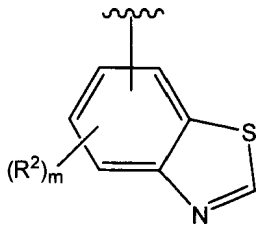
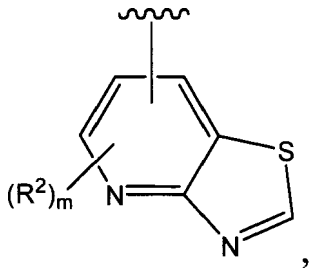
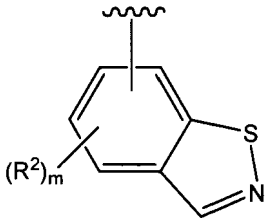
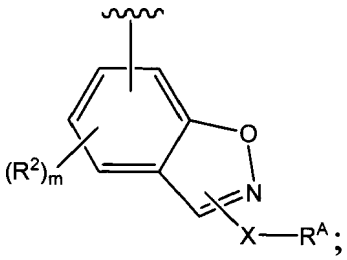
，


，


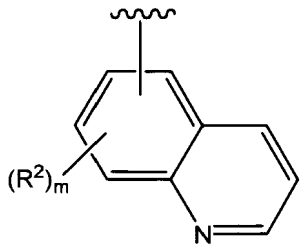
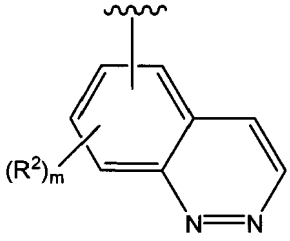
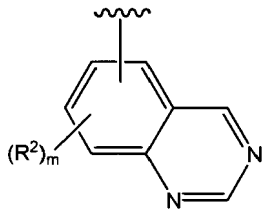
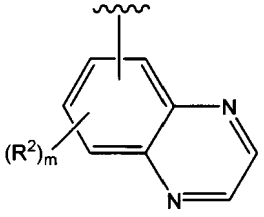
，


，


，

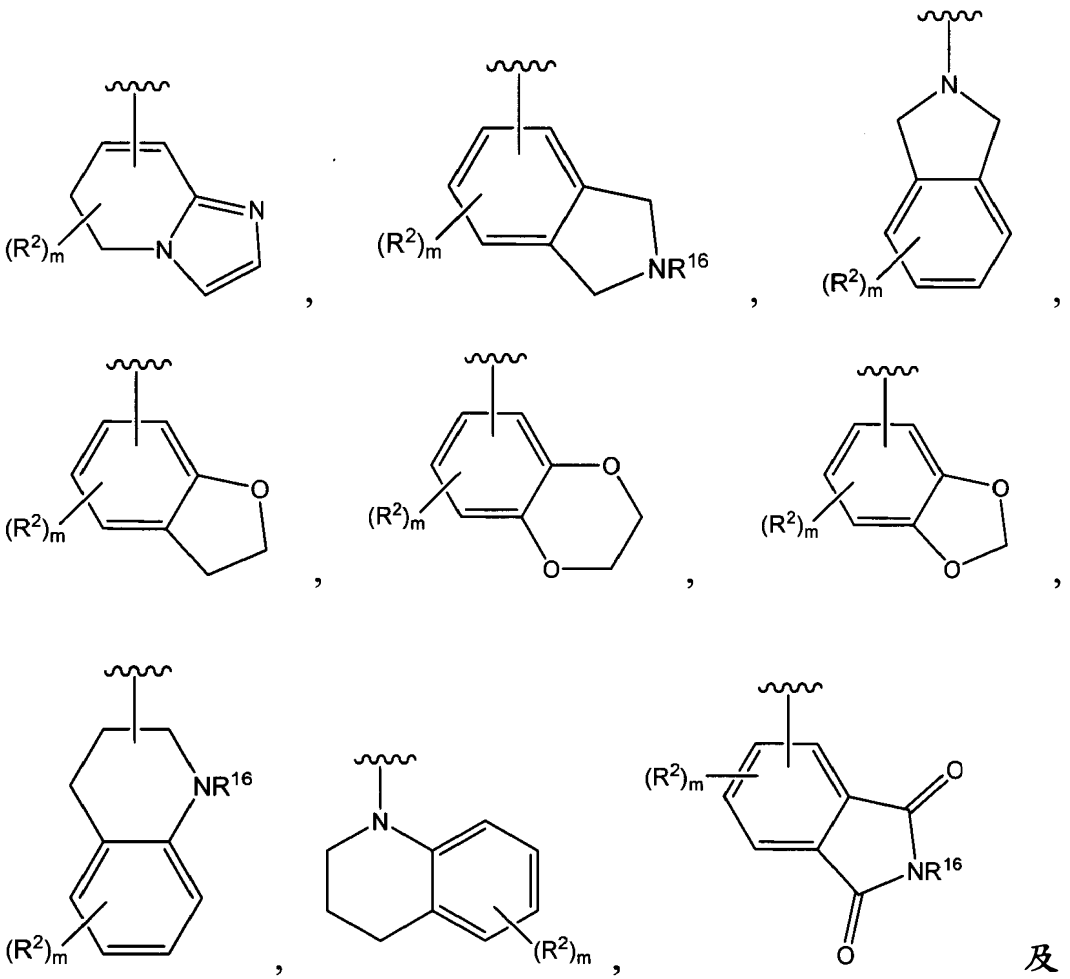










5 及如下化學式之任一者之6,6-稠合環系統：

其中，R^2、R^{16}及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之飽和或部份不飽和之9–10員之二環雜環基。此等二環雜環基系統不受限地包含：



其中，R^2、R^{16}及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

能瞭解於任何上述之具有一或多數浮式取代基(例如，$-R^2$)之二環狀B環之任一者之圖式，浮式取代基可存在

於稠合二環狀之環系統之任一環上之任可可取代之碳原子上。

(vii) R^1及n

如上所一般定義，R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、$-N_3$、$-N_2R^8$、$-N(R^8)_2$、$-B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；且其中，R^8係如此間所述。

於某些實施例，R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、$-N_3$、$-N_2R^8$，或– $N(R^8)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之C_{2-8}炔基。

於某些實施例，R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$或選擇性經取代之C_{1-8}烷基。於某些實施例， R^1係鹵素。於其它實施例，R^1係–F或–Cl。於某些實施例， R^1係–Cl。於其它實施例R^1係–F。

於某些實施例，至少一R^1係與硼原子呈鄰位。於其它實施例，至少一R^1係與硼原子呈間位。於其它實施例，至少一R^1係與硼原子呈對位。

於其它實施例，至少一R^1係相對於硼原子呈α。於其它實施例，至少一R^1係相對於硼原子呈β。於其它實施例，至少一R^1係相對於硼原子呈γ。

於某些實施例，n係0、1、2或3。於某些實施例，n係0、1或2。於其它實施例，n係1或2。於其它實施例，n係3。於其它實施例，n係2。於其它實施例，n係1。於其它實施例，n係0。

需瞭解當n係0時，則A環係未以R^1基取代，但係以氫取代。亦需瞭解當n係0，X係一共價鍵且R^A係氫時，則A環係未經取代。

(viii) R^2及m

如上所一般定義，R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；且其中，R^9係如此間所述。

於某些實施例，R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經

取代之C_{2-8}炔基。

於某些實施例，R^2之每一例子獨立地係鹵素或$-OR^9$。於某些實施例，R^2係鹵素。於其它實施例，R^2係–F或–Cl。於某些實施例，R^2係–Cl。於其它實施例，R^2係–F。

於某些實施例，至少一R^2係與X呈鄰位。於其它實施例，至少一R^2係與X呈間位。於其它實施例，至少一R^2係與X呈對位。

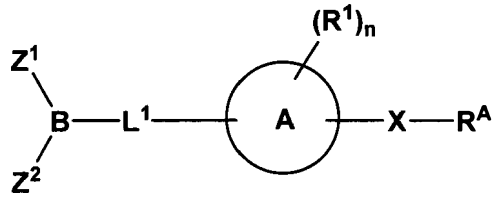
於某些實施例，至少一R^2係相對於X呈α。於其它實施例，至少一R^2係相對於X呈β。於其它實施例，至少一R^2係相對於X呈γ。

於某些實施例，m係0、1、2、3、4或5。於某些實施例，m係0、1、2或3。於某些實施例，m係0、1或2。於其它實施例，m係1或2。於其它實施例，m係3。於其它實施例，m係2。於其它實施例，m係1。於其它實施例，m係0。

需瞭解當m係0時，則B環係未以R^2基取代，但替代地，係以氫取代。

(ix)其中A環係二環之化學式 (II)之化合物

於某些實施例，本發明提供化學式(I)之化合物：



(I)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述，且其中，A環係選擇

性經取代之C_{10}二環芳基或選擇性經取代之 9–10員之二環雜芳基。

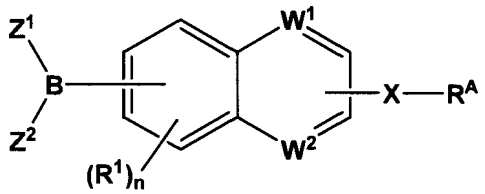
於某些實施例，A環係選擇性經取代之C_{10}二環芳基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之萘基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之9–10員之二環雜芳基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之10–員之二環雜芳基。於某些實施例，A環係6,6–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有1至2個N原子之6,6–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有1個N原子之6,6–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有2個N原子之6,6–稠合二環雜芳基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之異喹啉基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之喹啉基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之喹喔啉基。

於某些實施例，本發明提供化學式(III)之6,6–稠合二環化合物：



(III)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代

之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

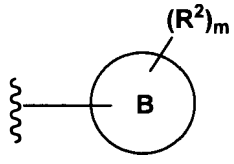
(ii) Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5之5–至8–員之環；或

(iii) Z^1係–OH或$–OR^3$，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^1及W^2獨立地係選自CR^{12}、C及N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–、$–S(O)_2–$，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之1、2或3甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數選自–O–、–N=N–、–C=N–、$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及$–S(O)_2–$之基替代；

R^A係氫、鹵素、$–OR^7$、$–CF_3$、–CN、$–NO_2$、$–SO_2R^7$、$–SOR^7$、$–C(O)R^7$、$–CO_2R^7$、$–C(O)N(R^7)_2$、$–N_3$、$–N_2R^7$、$–N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



；

其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、$-N_3$、$-N_2R^8$、$-N(R^8)_2$、$-B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之 雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之 C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、 R^7、 R^8、 R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、$-C(O)R^{11}$、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、–

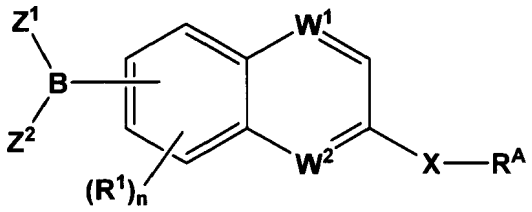
$C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

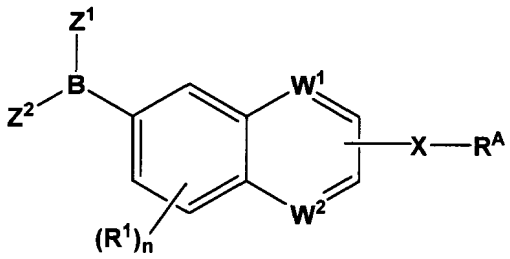
R^{12}之每一例子獨立地係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之C_{2-8}炔基；

n獨立地係0、1、2或3且m係0、1、2、3、4或5。

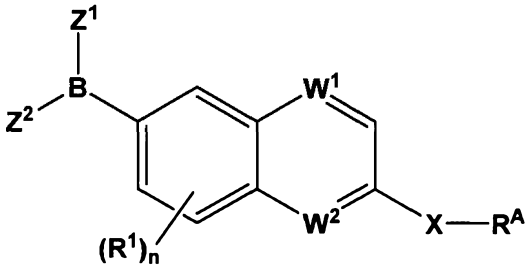
於某些實施例，本發明提供化學式(III–a)、(III–b)、(III–c)、(III–d)或(III–e)之6,6–稠合二環化合物：



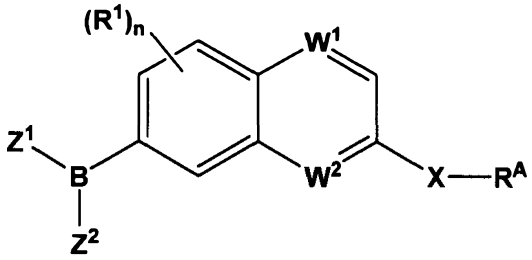
(III–a)



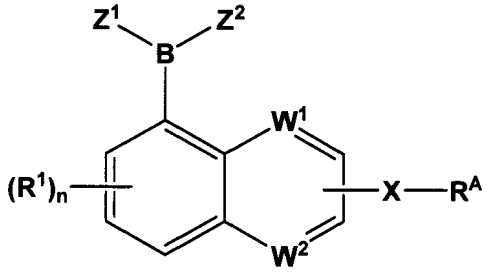
(III–b)



(III–c)



(III–d)



(III–e)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^1、W^2、Z^1、Z^2、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，n係0。於某些實施例，n係1或2。於某

些實施例，n係1。

於某些實施例，R^1係選擇性經取代之C_{1-8}烷基。於某些實施例，R^1係$-CH_3$。

於某些實施例，X係一共價鍵、$-(C=O)-$、$-O-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-NH-$、$-N(R^9)-$、$-N(R^9)CH_2-$、$-CH_2N(R^9)-$或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。於某些實施例，X係一共價鍵、$-(C=O)-$、$-O-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-NH-$、$-N(R^9)-$、$-N(R^9)CH_2-$、$-CH_2N(R^9)-$、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$，或$-(CH_2)_5-$。

於某些實施例，R^A係氫。

於某些實施例，R^A係B環。於某些實施例，B環係選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之吡啶基、選擇性經取代之吡咔基、選擇性經取代之嘧啶基、選擇性經取代之1,2,3,4-四氫喹啉基、選擇性經取代之環戊基，或選擇性經取代之環己基。

於某些實施例，m係0。於某些實施例，m係1或2。於某些實施例，m係1。

於某些實施例，R^2係鹵素、$-OR^9$、$-CN$、$-NO_2$，或$-N(R^9)_2$。於某些實施例，R^2係$-Cl$、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-OCH_3$、$-OC_4H_9$，或$-N(CH_3)_2$。

於某些實施例，W^1及W^2之至少一者係N。

於某些實施例，W^1係N且W^2係C或CR^{12}。於某些實施例，W^2係N且W^1係C或CR^{12}。於某些實施例，W^1係N及W^2係CH。於某些實施例，W^2係N且W^1係CH。於某些實施例，

其中，W^1係N且W^2係C、CH或CR^{12}，或其中，W^2係N且W^1係C、CH或CR^1,，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵且R^A係氫之化合物；

(ii)其中n係1，R^1係氟，X係$-CH_2-$，且R^A係氫之化合物；及/或

(iii)其中n係1，R^1係氟，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，W^1及W^2皆係N。於某些實施例，其中，W^1及W^2皆係N，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，W^1及W^2皆獨立地係C或CR^{12}。於某些實施例，W^1及W^2皆係CH。於某些實施例，其中，W^1及W^2皆係C、CH或CR^{12}，下列化合物被特別排除：

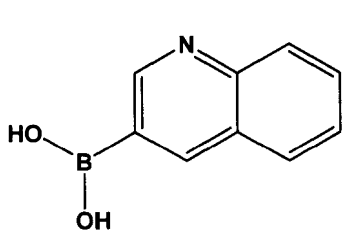
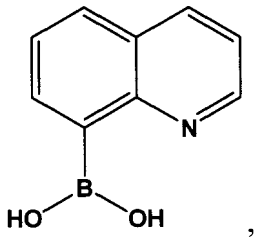
(i)其中n係0，X係一共價鍵且R^A係氫、$-OH$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$或$-OCH_2C_6H_5$之化合物；

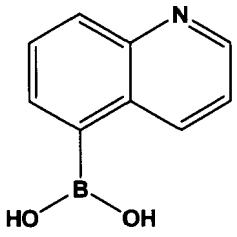
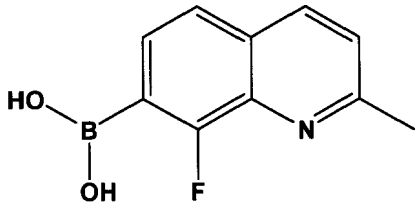
(ii)其中n係1，R^1係$-CHO$或$-CH_2N(R^9)C_6H_5$，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物；

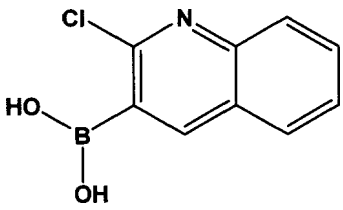
(iii)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係選擇性經取代之苯基或萘基環(B環)之化合物；及/或

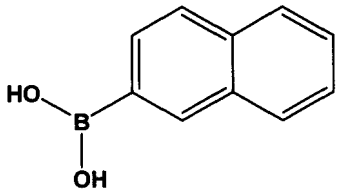
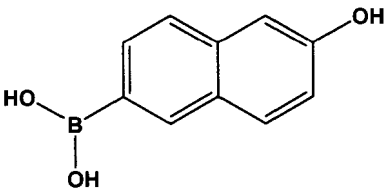
(iv)其中n係0且X係-C=N-NH-(C=S)-或-C=N-NH-(C=O)-之化合物。

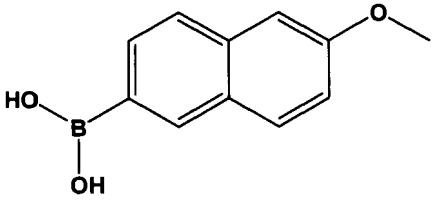
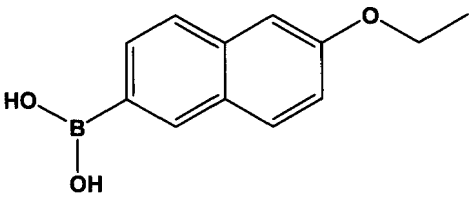
於某些實施例，下列化合物被特別排除：

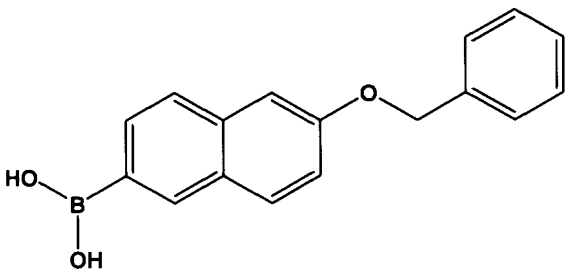
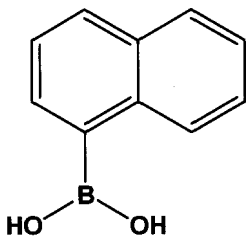

HO
B
OH
N
,

N
HO
B
OH
,

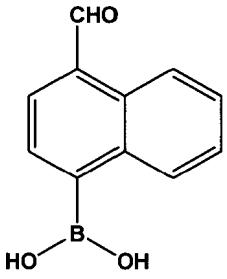

N
HO
B
OH
,

HO
B
OH
F
N
,


Cl
N
HO
B
OH
,

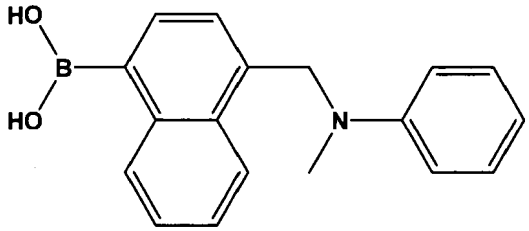

HO
B
OH
,

OH
HO
B
OH
,


O
HO
B
OH
,

O
HO
B
OH
,

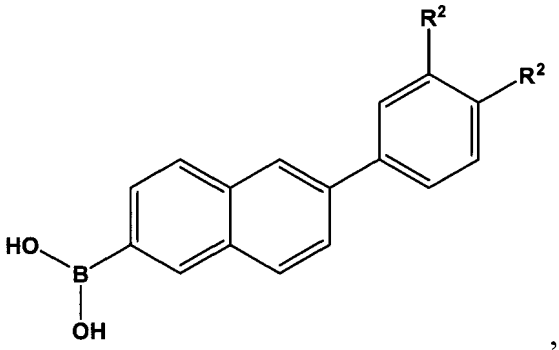

O
HO
B
OH
,

HO
B
OH
,



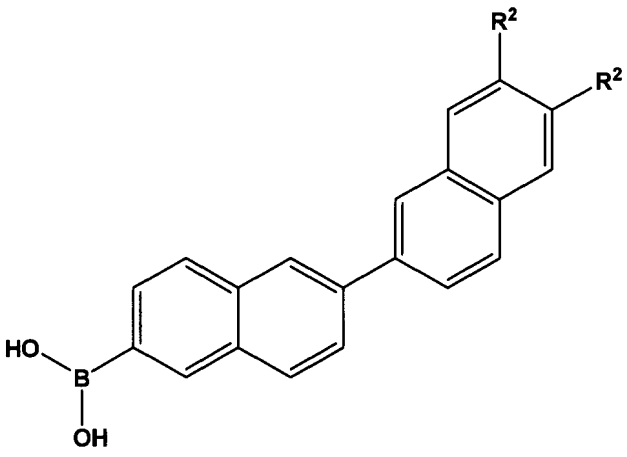
，



，



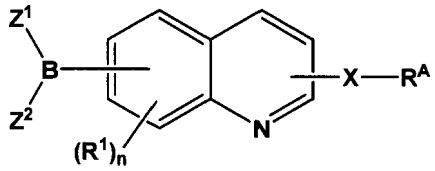
，



及/或 ；

或其藥學可接受之鹽或前趨藥。

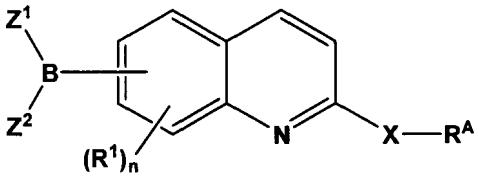
於某些實施例，W^1係C或CH且W^2係N，提供化學式(III-e)之6,6–稠合二環化合物：



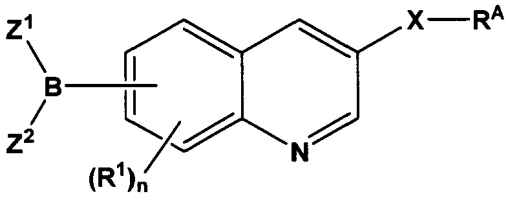
(III–e)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包

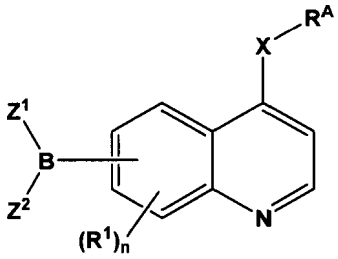
含化學式(III–e1)、(III–e2)、(III–e3)、(III–e4)及(III–e5)之任一者之化合物：



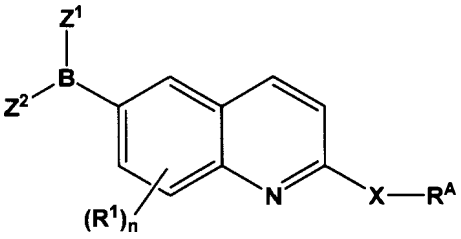
(III–e1)



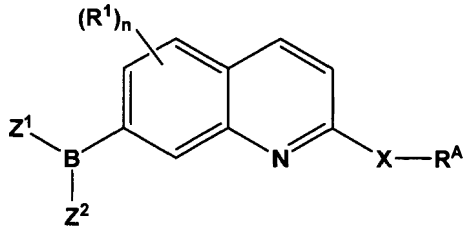
(III–e2)



(III–e3)



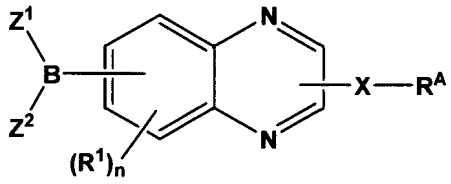
(III–e4)



(III–e5)

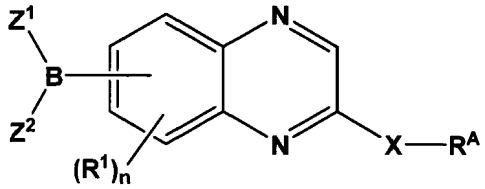
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，W^1及W^2皆係N，提供化學式(III-f)之6,6–稠合二環化合物：

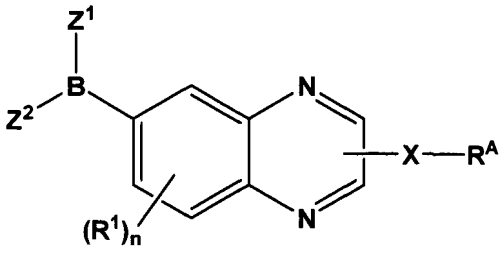


(III–f)

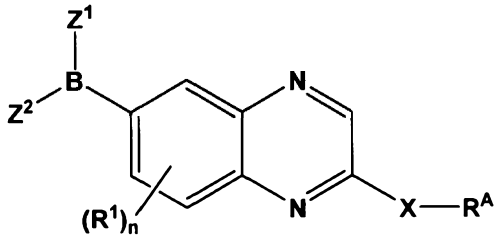
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(III–f1)、(III–f2)、(III–f3)或(III–f4)之任一者之化合物：



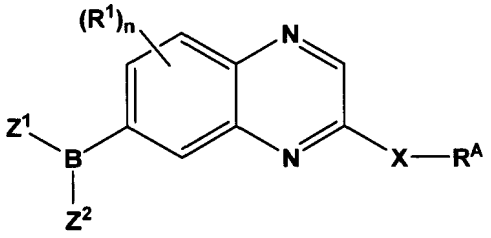
(III–f1)



(III–f2)



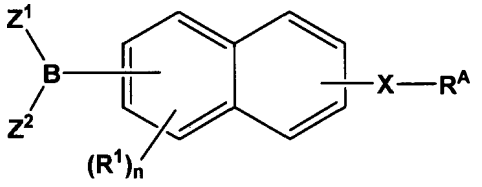
(III–f3)



(III–f4)

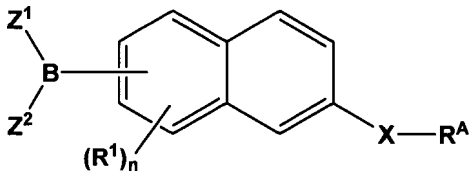
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，W^1及W^2皆係C或CH，提供化學式(III-g)之6,6–稠合二環化合物：

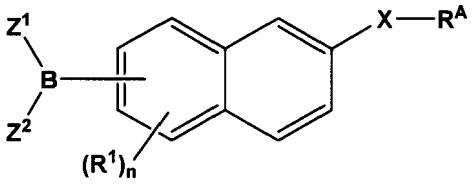


(III–g)

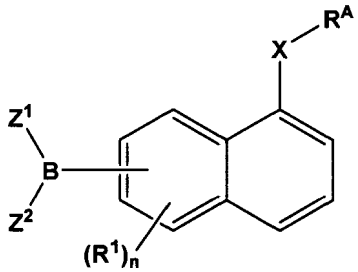
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(III–g1)、(III–g2)、(III–g3)、(III–g4)、(III–g5)、(III–g6)或(III–g7)之任一者之化合物：



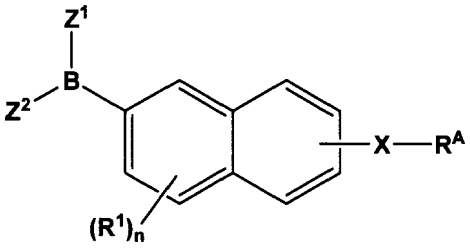
(III–g1)



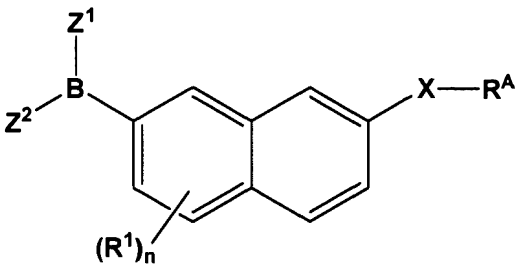
(III–g2)



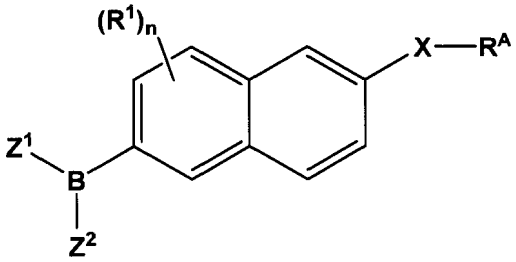
(III–g3)



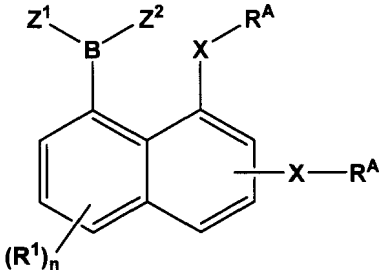
(III–g4)



(III–g5)



(III–g6)

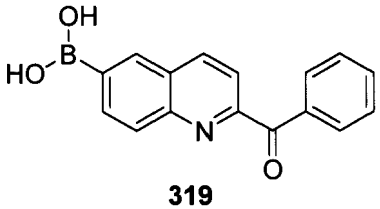
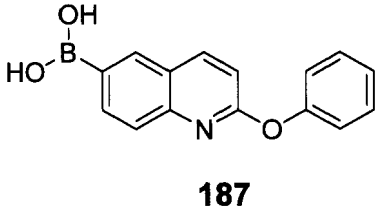
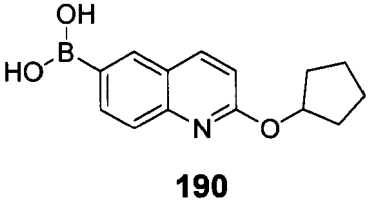
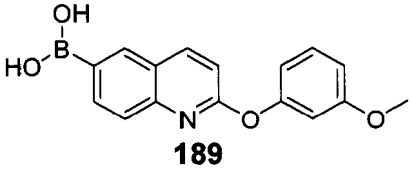


(III–g7)

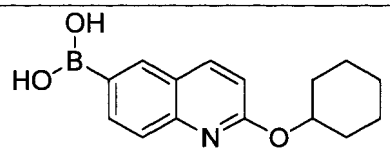
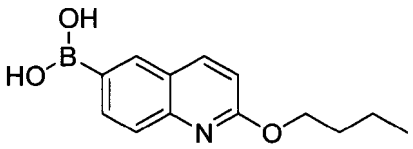
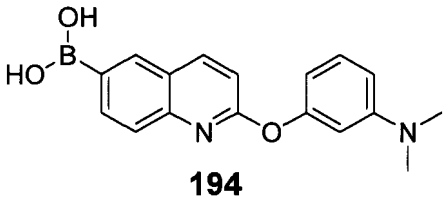
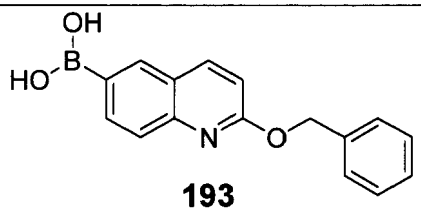
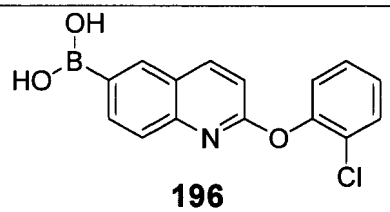
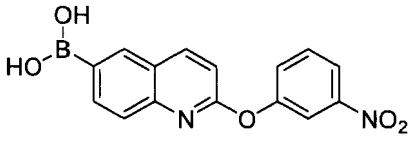
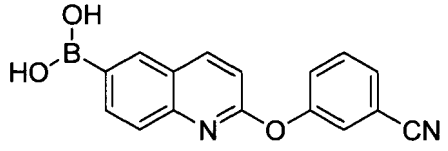
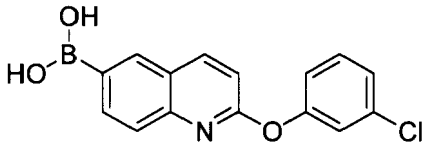
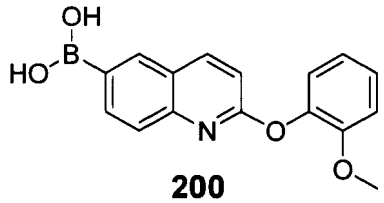
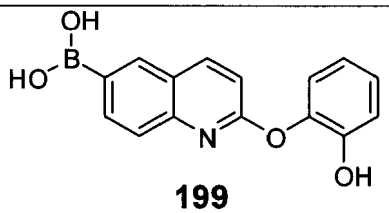
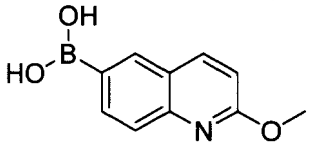
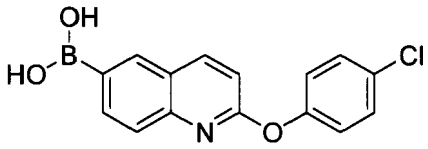
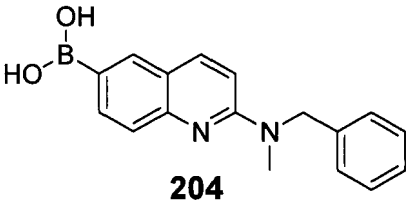
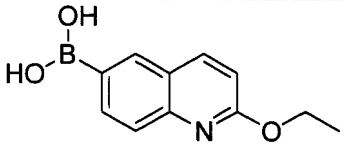
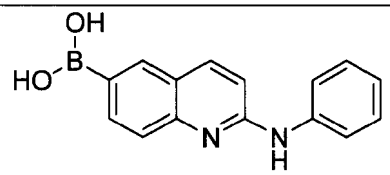
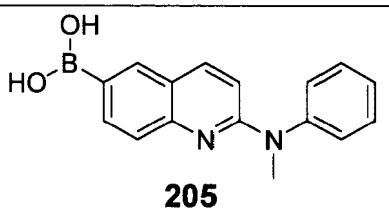
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。

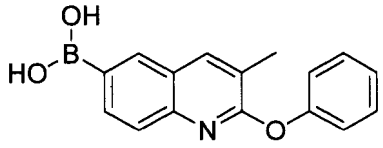
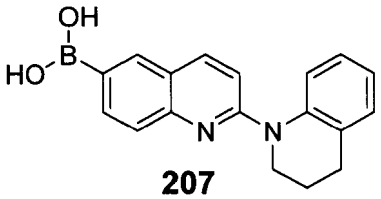
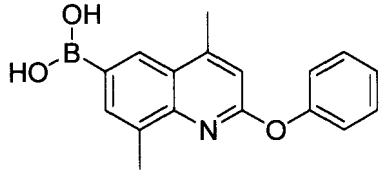
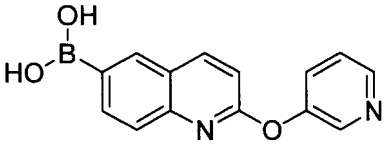
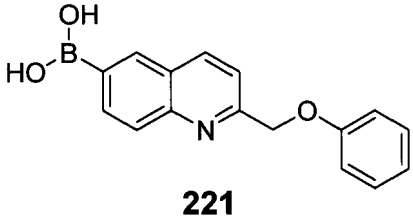
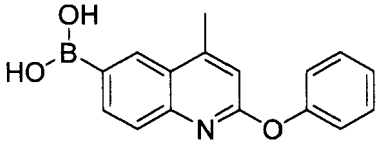
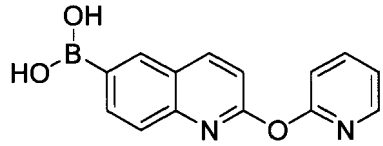
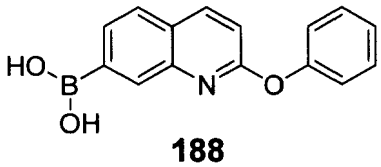
例示之以化學式(I)、(III)，及其亞屬所包含之6,6–稠合二環化合物係於下之第1–3表提供。

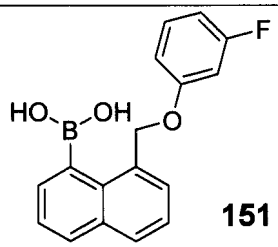
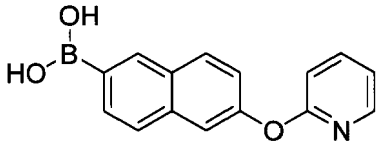
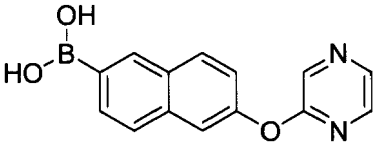
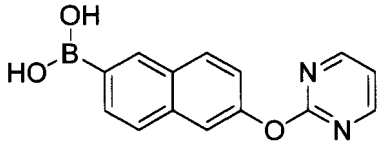
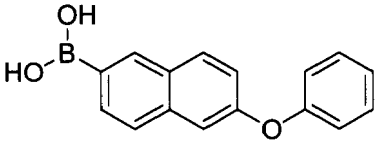
第 1 表

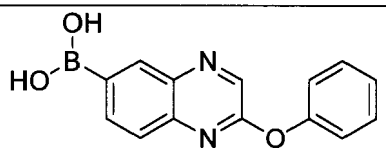
 319	 187
 190	 189

第 1 表

 192	 191
 194	 193
 196	 195
 198	 197
 200	 199
 202	 201
 204	 203
 206	 205

第 1 表	
 210	 207
 212	 209
 221	 213
 215	 188

第 2 表	
 151	 185
 186	 208
 216	

第 3 表

211

於某些實施例，A環係選擇性經取代之9–員之二環雜芳基。於某些實施例，A環係6,5–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有2–3個選自O、S、N及NR^{14}之雜原子之6,5–稠合二環雜芳基，其中：

R^{14}獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10 員之雜芳基；且

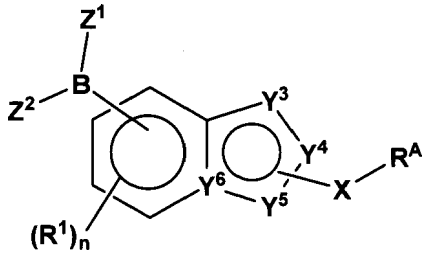
R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

於某些實施例，A環係含有2個選自O、S、N及NR^{14}之雜原子之6,5–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有3個選自O、S、N及NR^{14}之雜原子之6,5–稠合二環雜芳基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之苯并噁唑基、

選擇性經取代之苯并噻唑基、選擇性經取代之苯并咪唑基、選擇性經取代之吲唑基，或選擇性經取代之咪唑吡啶基。

於某些實施例，本發明提供化學式(IV)之化合物：



(IV)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

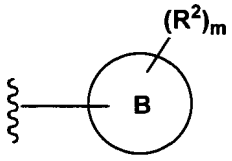
(iii) Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

Y^3、Y^4及Y^5之每一例子獨立地係選自C、CR^{13}、N、NR^{14}、O及S，但附帶條件係Y^3、Y^4或Y^5之至少一者係選自N、NR^{14}、O或S之雜原子；

Y^6係C或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之1、2或3甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

R^A係氫、鹵素、–OR^7、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^7、–SOR^7、–$C(O)R^7$、–CO_2R^7、–$C(O)N(R^7)_2$、–N_3、–N_2R^7、–$N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



，

其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之 雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–$C(O)R^8$、–CO_2R^8、–$C(O)N(R^8)_2$、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之 雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}，及R^{14}之每一例子獨立地係

氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選

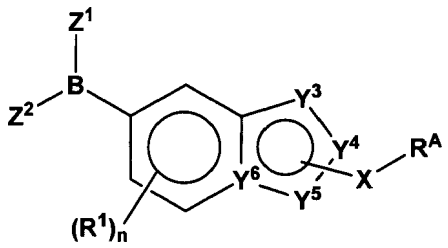
擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{13}之每一例子獨立地係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之C_{2-8}炔基；

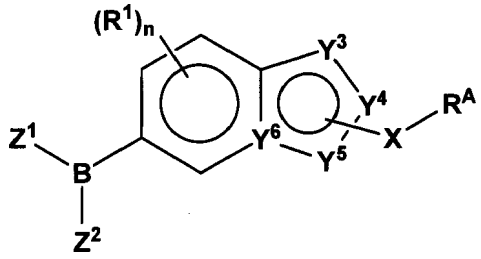
n係0、1、2或3；且

m係0、1、2、3、4或5。

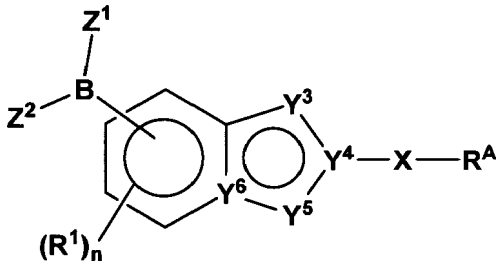
於某些實施例，本發明提供化學式(IV–a)、(IV–b)、(IV–c)、(IV–d)或(IV–e)之任一者之化合物：



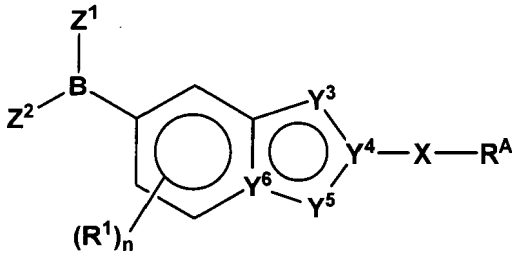
(IV–a)



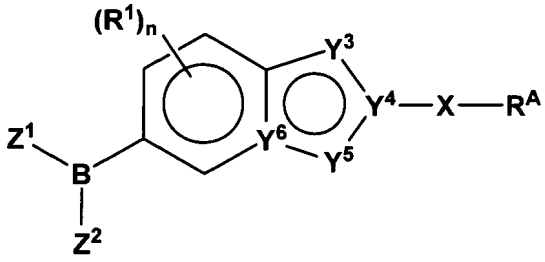
(IV–b)



(IV-c)



(IV-d)



(IV-e)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Y^4、Y^5、Y^6、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，n 係 0。於某些實施例，n 係 1 或 2。於某些實施例，n 係 1。

於某些實施例，R^1 係鹵素。於某些實施例，R^1 係–F。於某些實施例，R^1 係–Br。

於某些實施例，X 係一共價鍵或選擇性經取代之 C_{1-6} 烷撐基。於某些實施例，X 係一共價鍵。於某些實施例，X

係 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_5(C=O)-$。

於某些實施例，R^A 係氫。於某些實施例，R^A 係 $-CF_3$。

於某些實施例，R^A 係 B 環。於某些實施例，B 環係選擇性經取代之苯基、選擇性經取代之吡咯烷酮，或選擇性經取代之哌啶基。

於某些實施例，m 係 0。於某些實施例，m 係 1 或 2。於某些實施例，m 係 1。

於某些實施例，R^2 is 選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$，或 $-CO_2R^9$。於某些實施例，R^2 係 $-C_3H_7$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CO_2tBu$、$-C(O)(CH_2)_2C_6H_5$、$-C_6H_5$、$-CH_2C_6H_5$，或 $-SO_2C_6H_5$。

於某些實施例，Y^3、Y^4 及 Y^5 之二者獨立地係選自 N、NR^{14}、O 或 S 之雜原子，且 Y^6 係 C。

於某些實施例，Y^3、Y^4、Y^5 之一者係選自 N、NR^{14}、O 或 S 之雜原子，且 Y^6 係 C 或 N。

於某些實施例，Y^3、Y^4、Y^5 之一者係選自 N、NR^{14}、O 或 S 之雜原子，且 Y^6 係 N。

於某些實施例，Y^3 係 O 或 S。於某些實施例，Y^3 係 O。於某些實施例，Y^3 係 S。

於某些實施例，Y^6 係 C。

於某些實施例，Y^3 係 O 或 S，Y^4 係 C，Y^5 係 N，且 Y^6 係 C。於某些實施例，其中，Y^3 係 O 或 S；Y^4 係 C；Y^5 係 N 且 Y^6 係 C，

下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物；及/或

(ii)其中n係0，X係$-CH_2-$，且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，Y^3係O或S，Y^4及Y^5獨立地係C或CR^{13}且Y^6係C。於某些實施例，其中，Y^3係O或S，Y^4且Y^5獨立地係C或CR^{13}且Y^6係C，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵或$-CH_2-$，且R^A係氫或氯之化合物；

(ii)其中n係0，X係$-CH_2O-$或$-OCH_2-$ 且R^A係$-C_6H_5$之化合物；及/或

(iii)其中n係0，X係$-(C=O)-$，且R^A係$-C_6H_5$之化合物。

於某些實施例，Y^3及Y^4獨立地係N或NR^{14}，Y^5係C或CR^{13}且Y^6係C。於其它實施例，其中，Y^3及Y^4獨立地係N或NR^{14}，Y^5係C或CR^{13}且Y^6係C，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，Y^3及Y^5獨立地係N或NR^{14}，Y^4係C或CR^{13}，且Y^6係C。於某些實施例，其中，Y^3及Y^5獨立地係N或NR^{14}，Y^4係C或CR^{13}，且Y^6係C，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，Y^3及Y^6獨立地係N，且Y^4及Y^5獨立地係C或CR^{13}。於某些實施例，其中，Y^3及Y^6獨立地係N，且Y^4及Y^5獨立地係C或CR^{13}，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物。

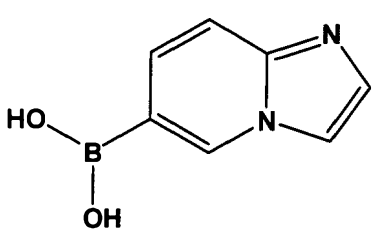
於某些實施例，Y^3係N或NR^{14}，且Y^4、Y^5及Y^6獨立地係C或CR^{13}。於某些實施例，其中，Y^3係N或NR^{14}，且Y^4、Y^5及Y^6獨立地係C或CR^{13}，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物；

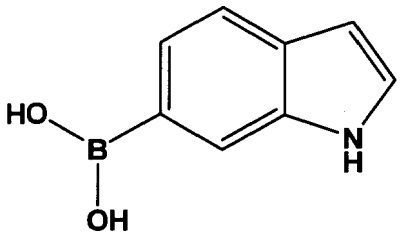
(ii)其中n係0，X係$-OCH_2-$或$-CH_2O-$，且R^A係$-C_6H_5$之化合物；及/或

(iii)其中n係0、1或2，R^1係-OH或$-OCH_3$，X係-(C=O)-且R^A係$-OR^7$之化合物。

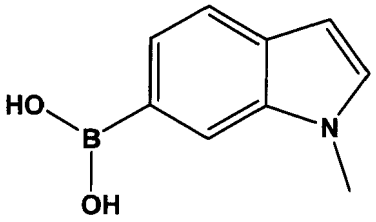
於某些實施例，，下列化合物被特別排除：



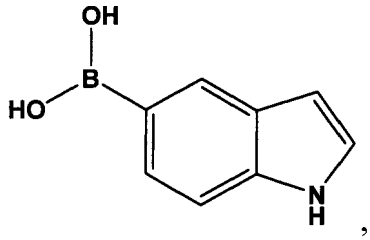
，



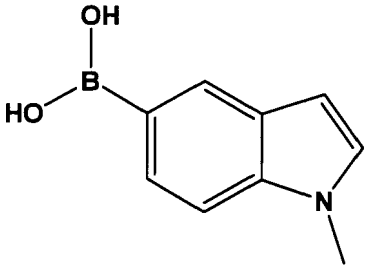
，



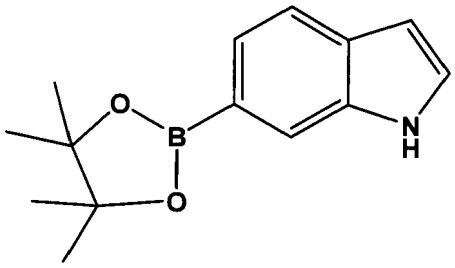
，



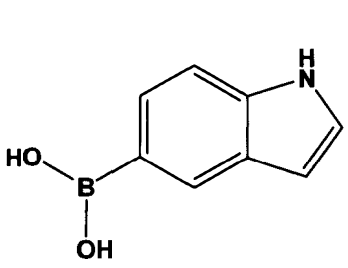
，



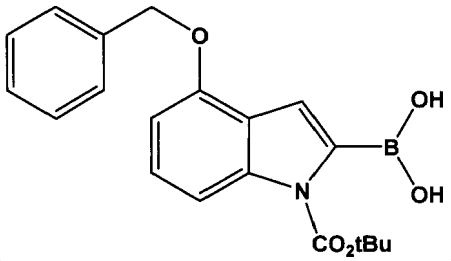
，



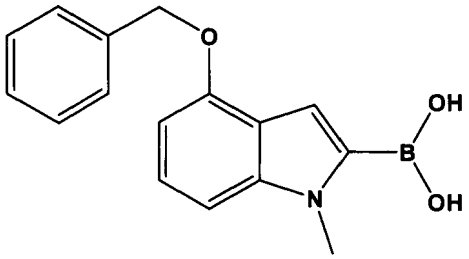
，


HO
B
OH
H
N

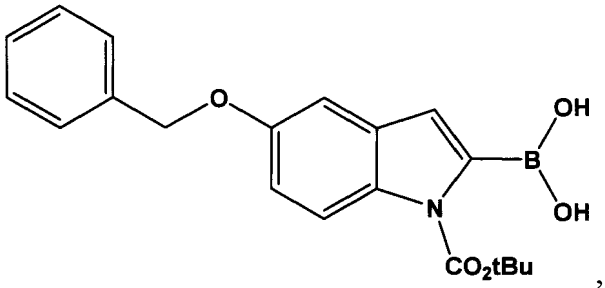
,


O
OH
B
OH
N
CO2tBu

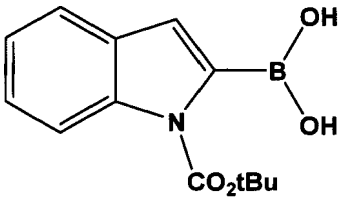
,


O
OH
B
OH
N

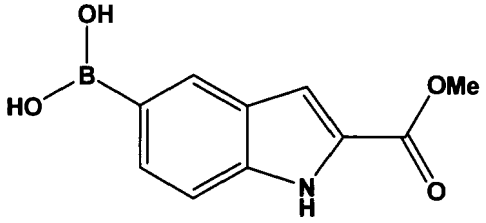
,


O
OH
B
OH
N
CO2tBu

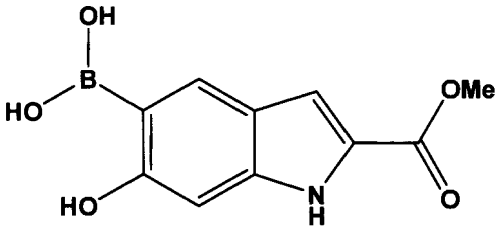
,


OH
B
OH
N
CO2tBu

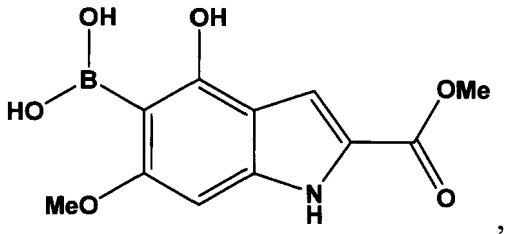
,


OH
B
HO
OMe
N
H
O

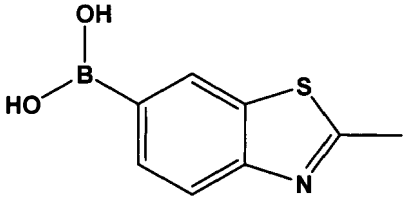
,


OH
B
HO
OMe
HO
N
H
O

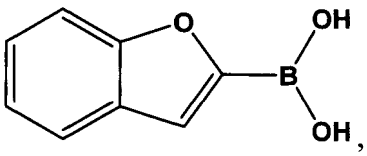
,


OH
OH
B
HO
OMe
MeO
N
H
O

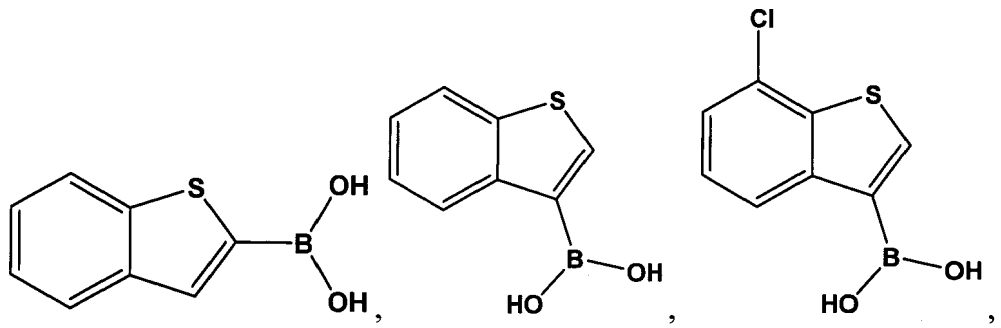
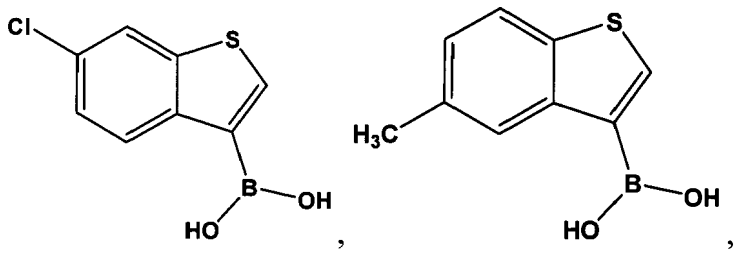
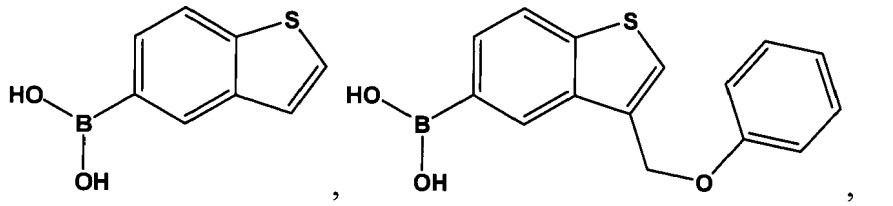
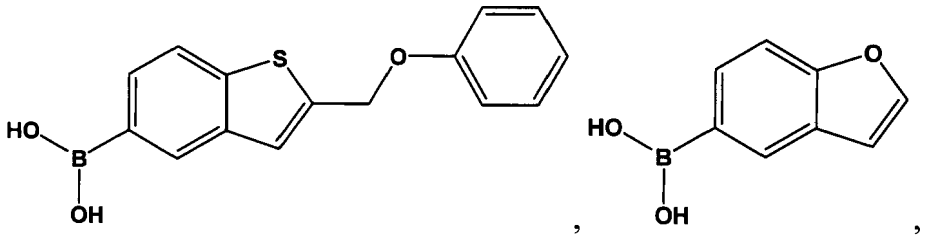
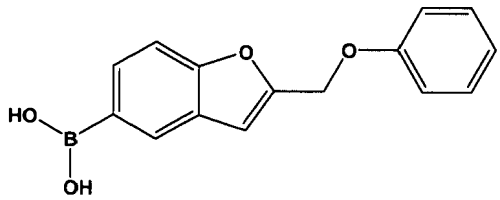
,


OH
B
HO
S
N

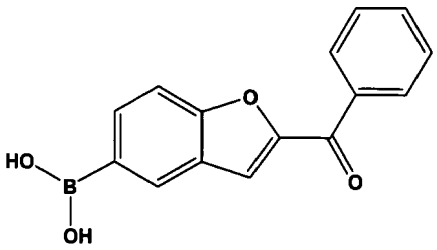
,


O
OH
B
OH

,

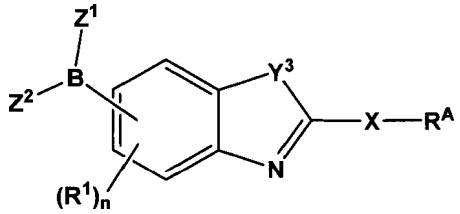






及/或



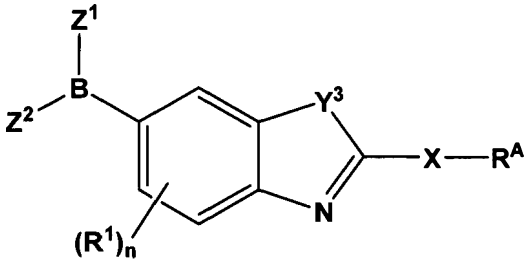
或其藥學可接受之鹽或前趨藥。

於某些實施例，本發明提供化學式(IV-f)之化合物：

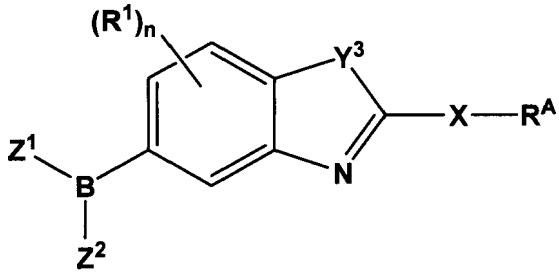


(IV–f)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(IV–f1)及(IV–f2)之化合物：



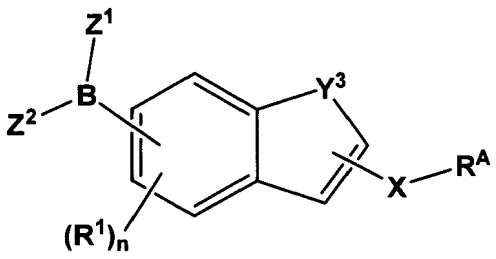
(IV–f1)



(IV–f2)

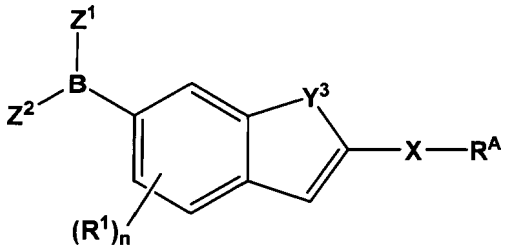
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，，本發明提供化學式(IV–g)之化合物：

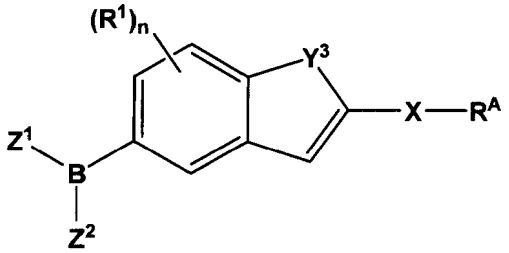


(IV–g)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(IV–g1)及(IV–g2)之任一者之化合物：



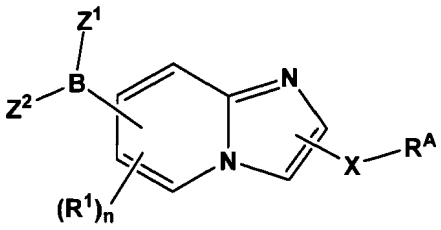
(IV–g1)



(IV–g2)

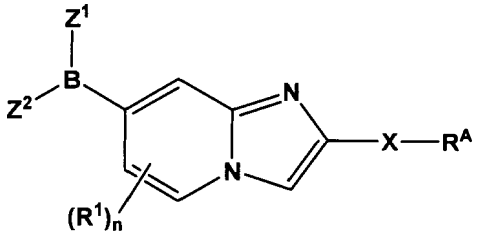
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，，本發明提供化學式(IV–h)之化合物：

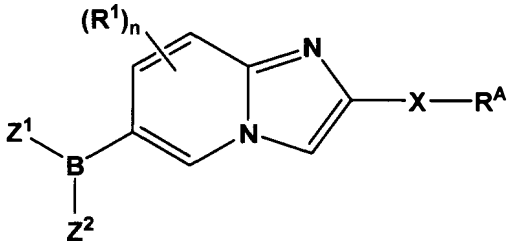


(IV–h)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(IV–h1)及(IV–h2)之化合物：

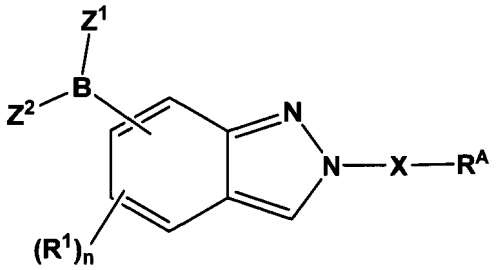


(IV–h1)

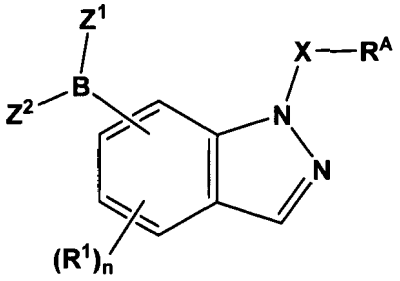


(IV–h2)

於某些實施例，本發明提供化學式(IV–i)或(IV–k)之任一者之化合物：

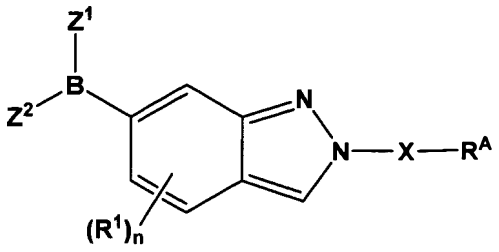


(IV–i)

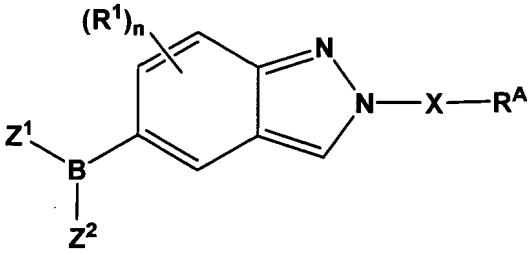


(IV–k)

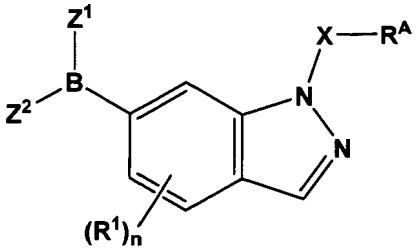
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(IV–i1)、(IV–i2)、(IV–k1)及(IV–k2)之任一者之化合物：



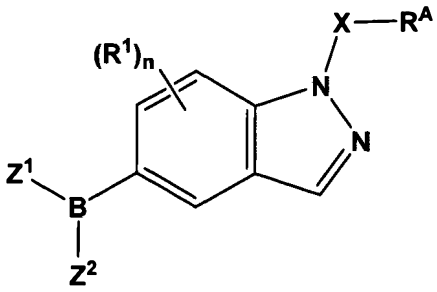
(IV-i1)



(IV-i2)



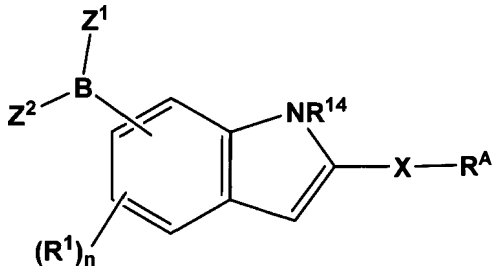
(IV-k1)



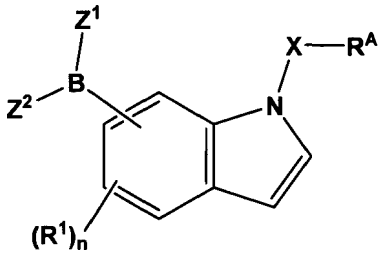
(IV-k2)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，本發明提供化學式(IV–m)或(IV–n)之化合物：



(IV–m)

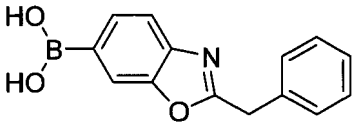
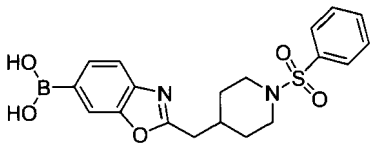
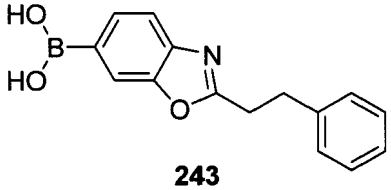
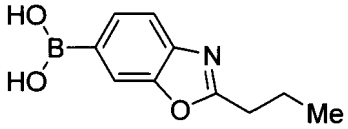
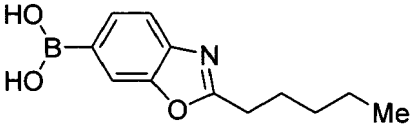
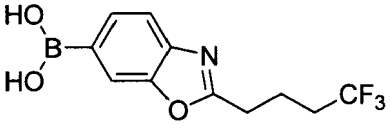
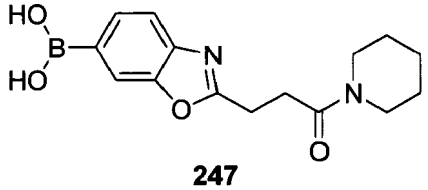
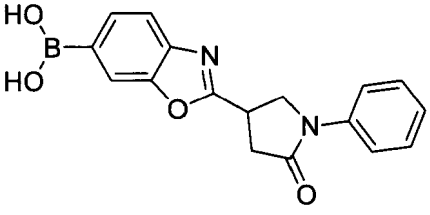


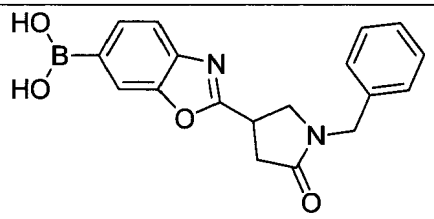
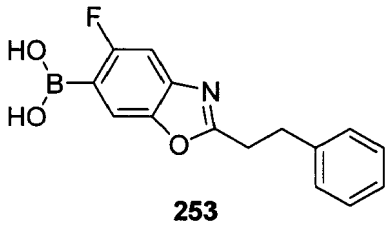
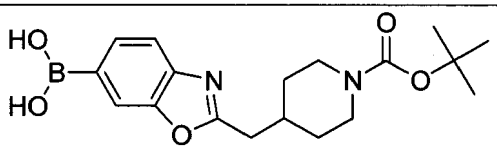
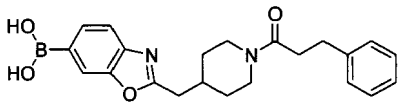
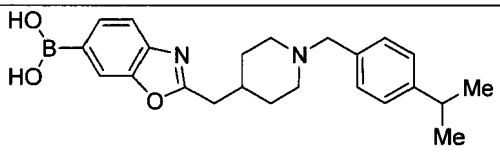
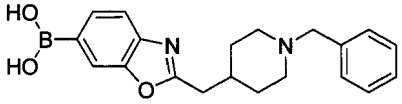
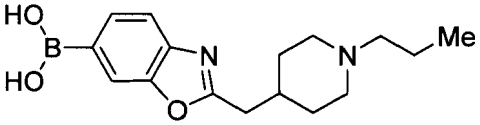
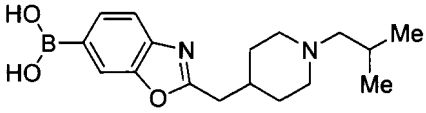
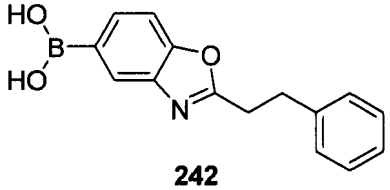
(IV–m)

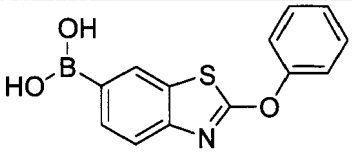
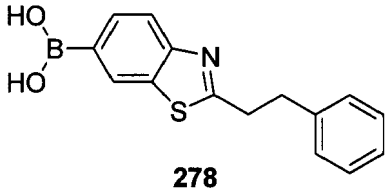
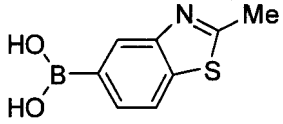
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，R^{14}、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

以化學式(I)、(IV)及其亞屬所包含之例示之6,5–稠合二環化合物係以下之第4–8表提供。

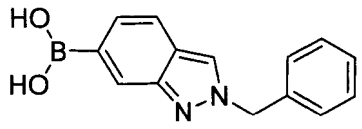
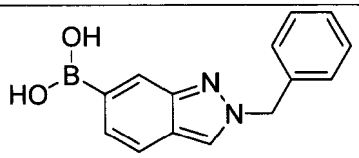
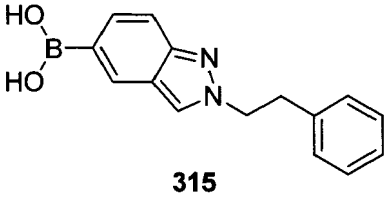
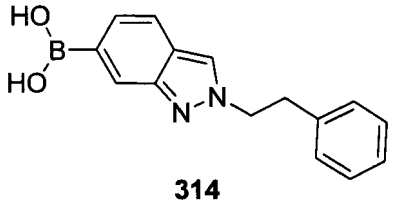
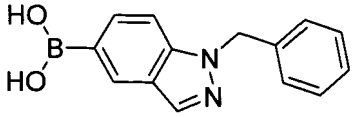
第 4 表

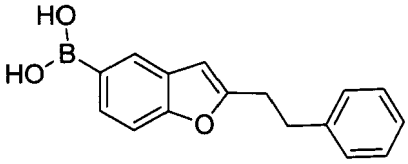
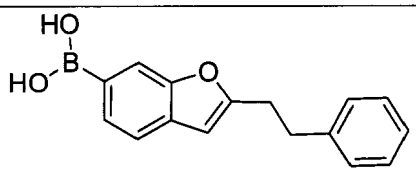
 241	 305
 243	 244
 245	 246
 247	 248

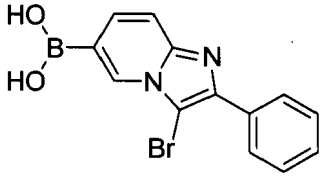
第 4 表	
 249	 253
 299	 306
 301	 302
 303	 304
 242	

第 5 表	
 214	 278
 88	

第 6 表

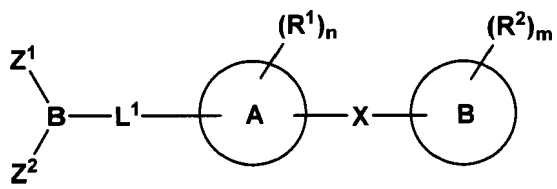
第 6 表	
 313	 217
 315	 314
 316	

第 7 表	
 291	 293

第 8 表
 317

(x) 其中B環係Het–B之化學式II之化合物

於某些實施例，本發明提供化學式(II)之化合物：

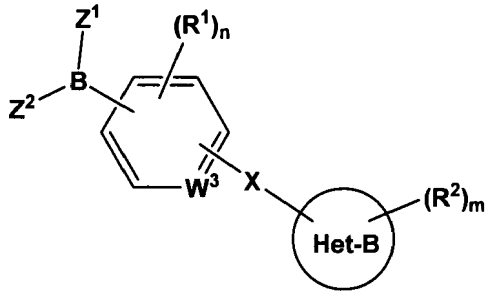


(II)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、A環、B環、R^1、R^2、n及m係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基(即，稱為"Het–B")。此等環系統係於上及此間更詳細地描述及說明。

例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V)之化合物：



(V)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥；

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii) Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^3係C、CR^{15}，或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之 C_{1-6} 烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之1、2或3甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–C(O)R^8、–CO_2R^8、–C(O)$N(R^8)_2$、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、–OR^9、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^9、–SOR^9、–C(O)R^9、–CO_2R^9、–C(O)$N(R^9)_2$、–N_3、–N_2R^9、–$N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷

基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及 R^{10} 之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；

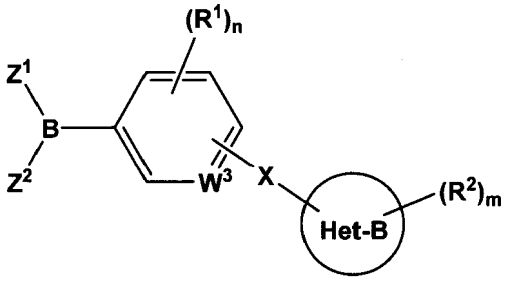
R^{11} 之每一例子獨立地係氫、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；

R^{15} 係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基，或選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基；

n 係 0、1、2 或 3；且

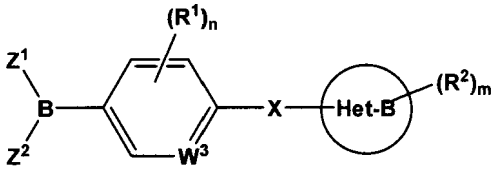
m 係 0、1、2、3、4，或 5。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–a)之化合物：

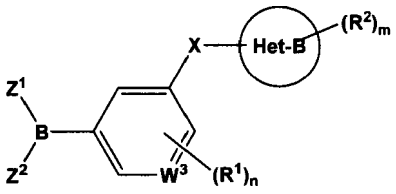


(V–a)

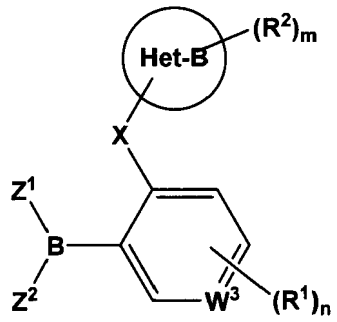
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。其中A環於與硼原子呈鄰、間或對位以X-HetB基取代之此等化合物之例子係以化學式(V–b)、(V–c)或(V–d)之任一者之化合物提供：



(V–b)



(V–c)



(V–d)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，每一n係0。於某些實施例，每一n獨立

地係1或2。於某些實施例，每一n係1。

於某些實施例，R^1係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基或選擇性經取代之5-員之雜芳基。於某些實施例，R^1係$-Cl$、$-F$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_2C_6H_5$、$-O(CH_2)_3CH_3$、$-CH_2C(CH_3)_2$，或選擇性經取代之哼二唑基。

於某些實施例，X係一共價鍵或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。於某些實施例，X係一共價鍵。於某些實施例，X係$-CH_2-$或$-CH=CH-$。

於某些實施例，每一m係0。於某些實施例，每一m獨立地係1或2。於某些實施例，每一m係1。

於某些實施例，R^2係選自$-OR^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基方於某些實施例，R^2係選自選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基。

於某些實施例，R^2係選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2C(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-(CH_2)_3CH_3$、$-CH_2C(CH_3)_2$、$-(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_3C(CH_3)_2$、$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_4CH_3$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH(CH_3)(CH_2)_3CH_3$、$-CH=CH(CH_2)_2CH_3$、$-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CF_2CF_3$、$-C(OH)(CH_3)_2$、選擇性經取代之吡啶基、$-C_6H_5$、選擇性經取代之苯基、選擇性經取代之苯甲基、$-CH_2CH_2Ph$、選擇性經取代之呋喃基、選擇

性經取代之咪唑基、選擇性經取代之噻唑基、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2NHBoc$、$-CH_2CH_2NHBoc$、$-CH_2CH_2NHAc$、$-CH_2CH_2NH(C=O)OCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2N(-C=OCH_2CH_2CH_2-)$、$-CH_2CH_2(C=O)N(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$、$-CH_2C_5H_9$、$-CH_2C_6H_{11}$、$-CH_2CH_2C_5H_9$、$-CH_2CH_2C_6H_{11}$、$-CH_2$(呋喃基)、$-CH_2$(噻吩基)，及$-CH_2$(茚滿基)。於某些實施例，$R^2$係選自$-(CH_2)_4CH_3$、$-CH_2CH_2CF_2CF_3$、選擇性經取代之吡啶基，及選擇性經取代之苯基。

於某些實施例，W^3係C或CR^{15}。於某些實施例，W^3係C或CH。於某些實施例，W^3係CH。於某些實施例，W^3係N。

於某些實施例，Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環，其中，該雜環基或雜芳基之環具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子，且R^{16}獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之3–10員之雜環基環。

於某些實施例，具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜

原子之6-員之雜環基環被排除 。於某些實施例，選擇性經取代之哌啡基、選擇性經取代之嗎啉基、選擇性經取代之哌啶基，或選擇性經取代之1,4-二噁烷基環被特別地排除。

於某些實施例，Het–B係具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5-員之單環雜環基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5-員之單環雜環基環。

於某些實施例，Het–B係一具有3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5-員之單環雜環基環。

於某些實施例，Het–B係一選自選擇性經取代之異噁唑烷基及選擇性經取代之噁唑烷基之選擇性經取代之 5-員之單環狀雜環基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5–10員之單環或二環之雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5–6員之單環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係含有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之一選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環或一選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係含有2個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之一選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環或一選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係含有3個選自N、NR^{16}、O及S

之雜原子之一選擇性經取代之 5–員之單環雜芳基環或一選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一選自選擇性經取代之三唑基、選擇性經取代之唔二唑基、選擇性經取代之噻二唑基、選擇性經取代之咪唑基、選擇性經取代之吡唑基、選擇性經取代之噻唑基、選擇性經取代之異噻唑基、選擇性經取代之唔唑基，及選擇性經取代之異唔唑基所組成族群之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一含有O及二N原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(即，唔二唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之唔二唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0，且m係0之化合物；及/或

(ii)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0，m係1且R^2係未經取任之呋喃基或–CH_3之化合物。

於某些實施例，Het–B係一含有一S及二N原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(即，噻二唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之噻二唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物。

於某些實施例，Het–B係一含有3個選自N或NR^{16}之雜原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(即，三唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之三唑基，下

列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物；及/或

(ii)其中W^3係CH，X係$-OCH_2-$或$-CH_2O-$，n係1，R^1係氟，m係1且R^2係環己基之化合物。

於某些實施例，Het–B係一選擇性經取代之 5–員之單環雜芳基環或一選擇性經取代之 9–員之雜芳基環，其每一者係含有一N原子及一選自O、N、NR^{16}或S之雜原子。

於某些實施例，Het–B係一含有一N原子及一O原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(即，噁唑基或異噁唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之噁唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物；

(ii)其中W^3係CH，X係$-OCH_2-$或$-CH_2O-$，n係1，R^1係氟且m係0之化合物；

(iii)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0，m係2且每一R^2獨立地係$-CH_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基或C_{1-8}雜烷基之化合物。

於某些實施例，Het–B係一含有一N原子及一S原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(例如，噻唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之噻唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W係 CH，X係一共價鍵，n係0，m係1且R^2係$-CH_3$之化合物。

於某些實施例，其中，Het–B係一含有二選自N或NR^{16}之雜原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(例如，選擇性經取代之咪唑基或選擇性經取代之吡唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之吡唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係$–OCH_2–$或$–CH_2O–$，n係1，R^1係氟且m係0之化合物；及/或

(ii)其中W^3係CH，X係$–OCH_2CH_2–$ 或$–CH_2CH_2O–$，n係0且m係0之化合物。

於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之咪唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係$–OCH_2–$或$–CH_2O–$，n係1，R^1係氟且m係0之化合物。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之 9–10員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。於某些實施例，Het–B係一具有2個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。於某些實施例，Het–B係一具有3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環。於某些實施例，Het–B係一具有2個選自N、NR^{16}、O及S之雜原

子之選擇性經取代之 6,5–稠合雜芳基環。於某些實施例，Het–B係一具有3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一選自選擇性經取代之 苯并噻唑基、選擇性經取代之苯并噁唑基、選擇性經取代之苯并異噁唑基、選擇性經取代之苯并咪唑基、選擇性經取代之吲唑基所組成族群之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一含有一N原子及一O原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環(例如，苯并噁唑基或苯并異噁唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之苯并噁唑基或苯并異噁唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物。

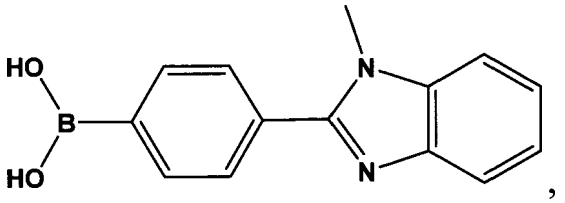
於某些實施例，Het–B係一含有一N原子及一S原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環(例如，苯并噻唑基或苯并異噻唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之苯并噻唑基，下列化合物被特別排除：

(ii)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0，且m係0之化合物。

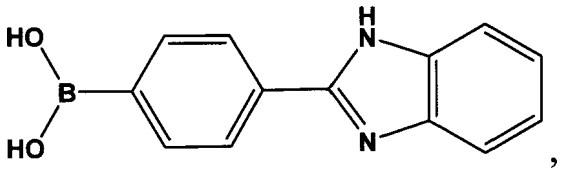
於某些實施例，Het–B係一含有2個選自N或NR^{16}之雜原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環(例如，選擇性經取代之苯并咪唑基或選擇性經取代之吲唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之苯并咪唑，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物。

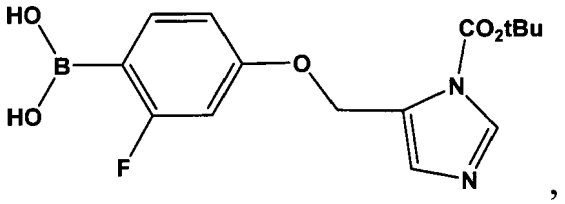
於某些實施例，下列化合物被特別排除：



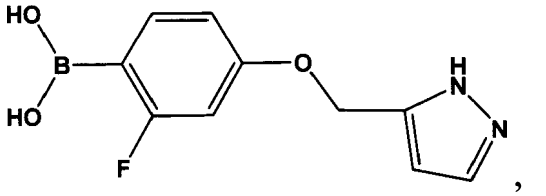
，



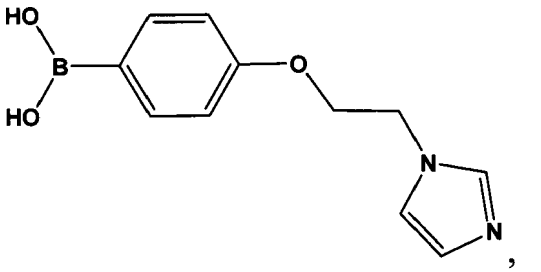
，



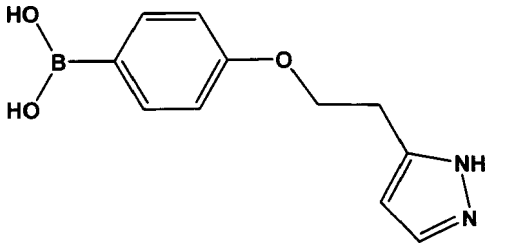
，



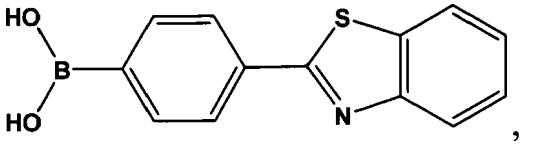
，



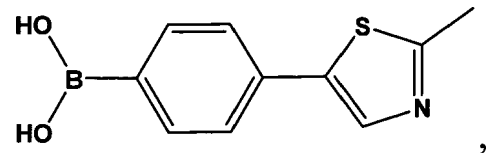
，



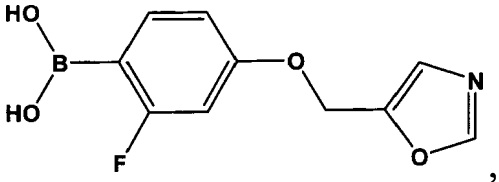
，



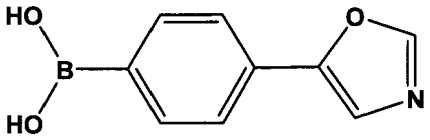
，



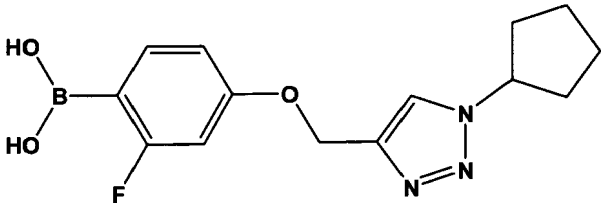
,



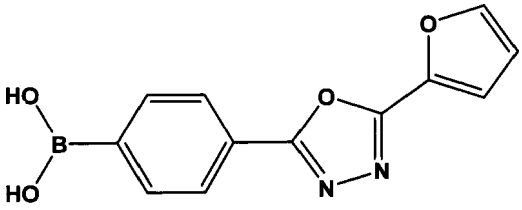
,

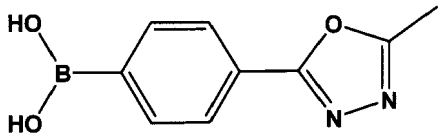


,

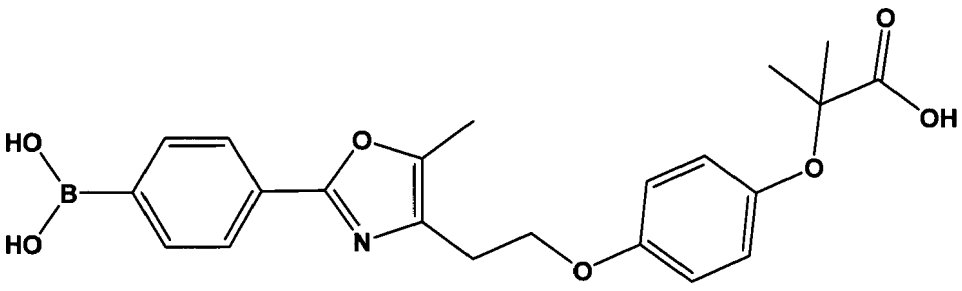


,



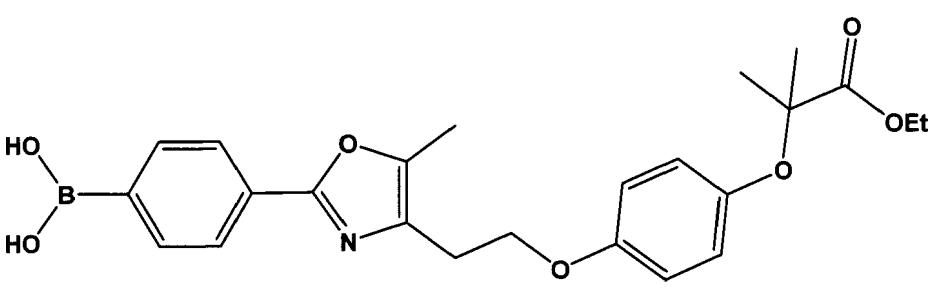


,



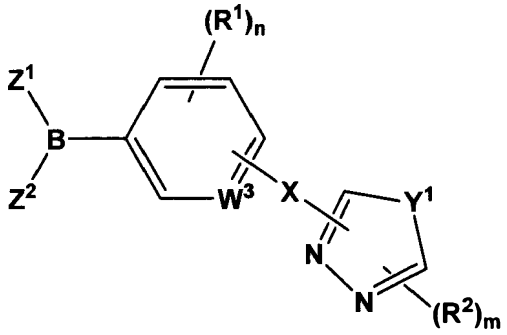
,

及/或



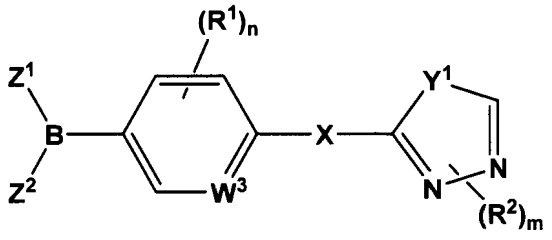
及其藥學可接受之鹽或前趨藥。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–e)之化合物：

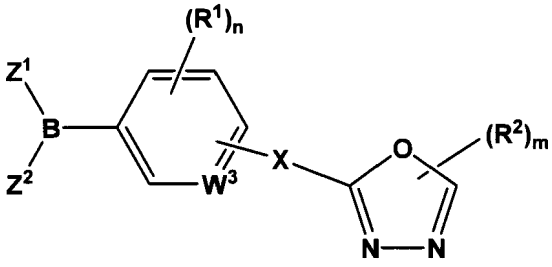


(V–e)

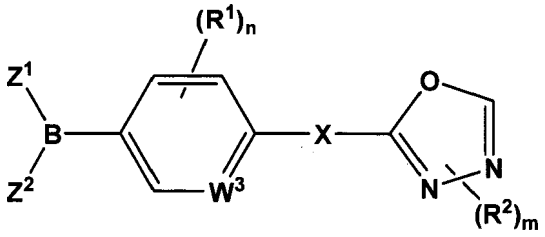
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且Y^1係O、S或NR^{16}。於某些實施例，Y^1係O或S。於某些實施例，Y^1係O。於某些實施例，Y^1係S。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V–e1)、(V–e2)、(V–e3)、(V–e4)、(V–e5)、(V–e6)，或(V–e7)之任一者之化合物：



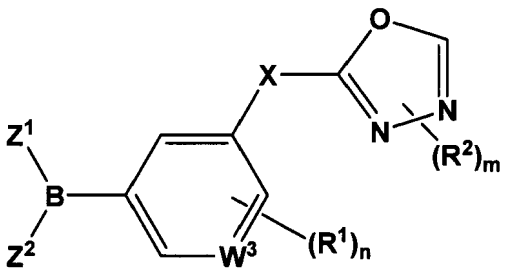
(V–e1)



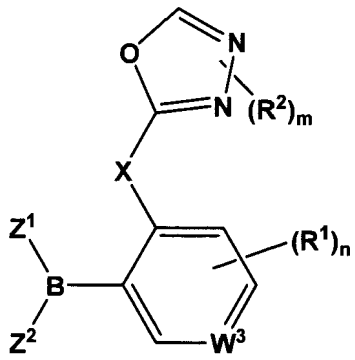
(V–e2)



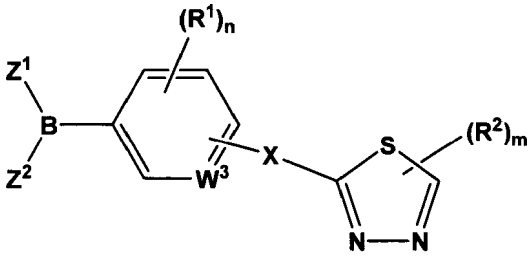
(V–e3)



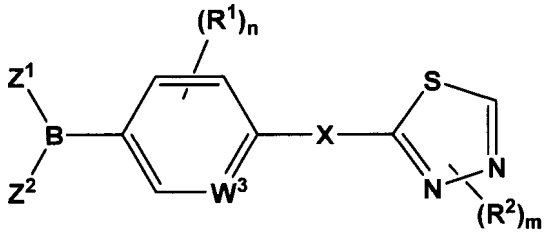
(V–e4)



(V–e5)



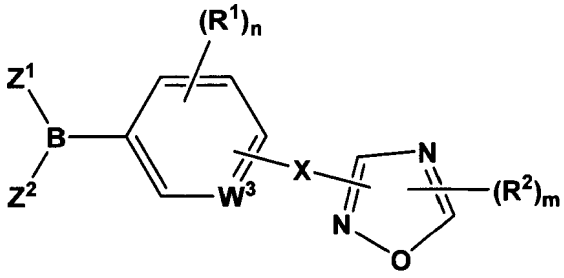
(V–e6)



(V–e7)

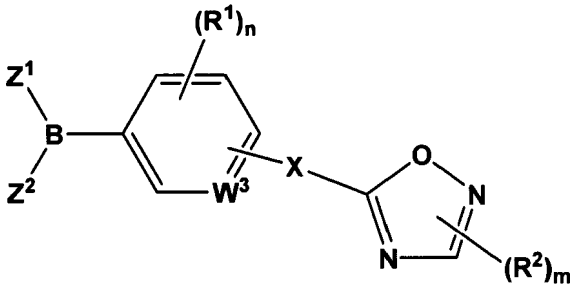
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–f)之化合物：

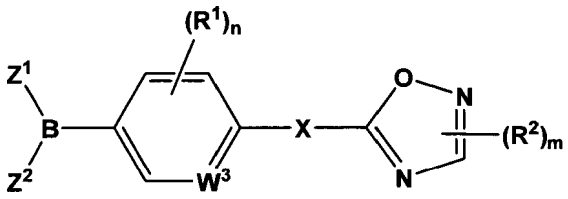


(V–f)

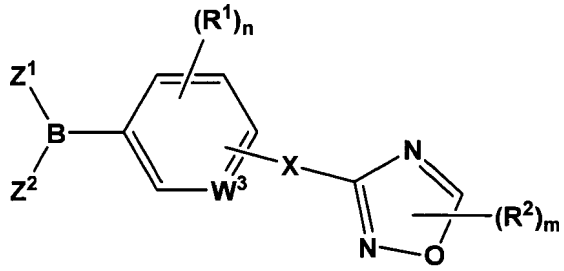
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V–f1)、(V–f2)、(V–f3)或(V–f4)之任一者之化合物：



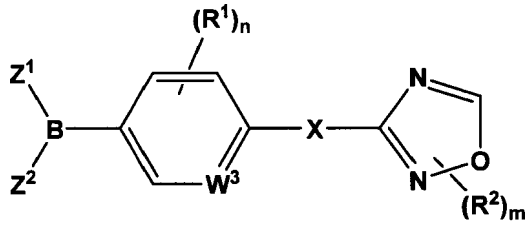
(V–f1)



(V–f2)



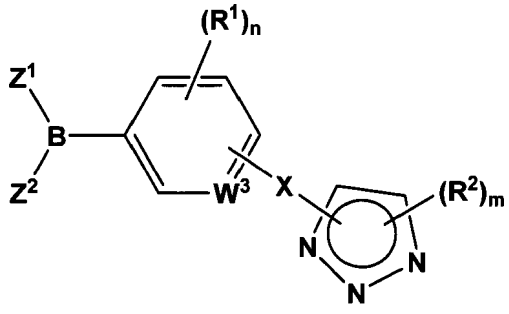
(V–f3)



(V–f4)

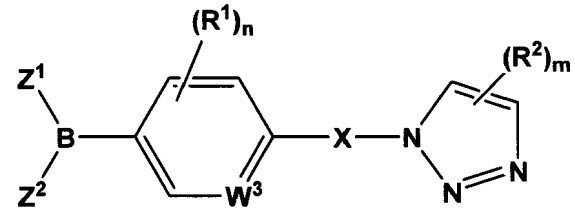
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–g)之化合物：

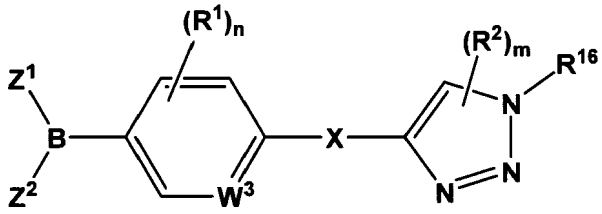


(V–g)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2，及m與n係如上所定義及於此間所述。例如，於某些實施例，，本發明提供化學式(V–g1)及(V–g2)之任一者之化合物：



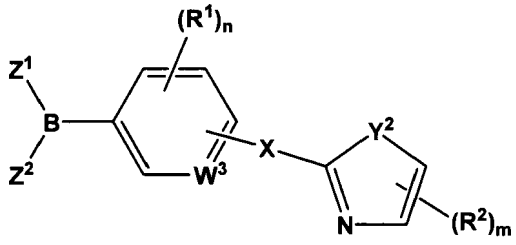
(V–g1)



(V–g2)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、R^{16}、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

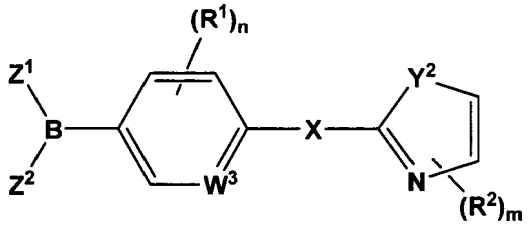
於某些實施例，本發明提供化學式(V–h)之化合物：



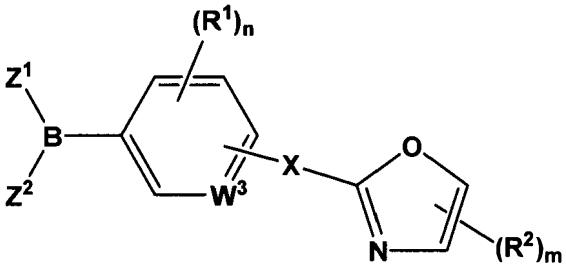
(V–h)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且Y^2係O、S或NR^{16}。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V–h1)、

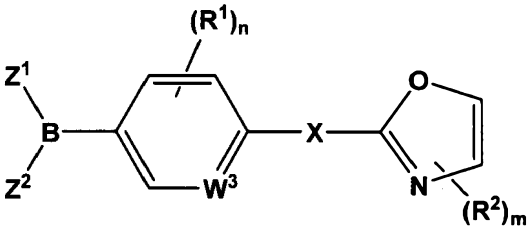
(V–h2)、(V–h3)、(V–h4)、(V–h5)、(V–h6)或(V–h7)之任一者之化合物：



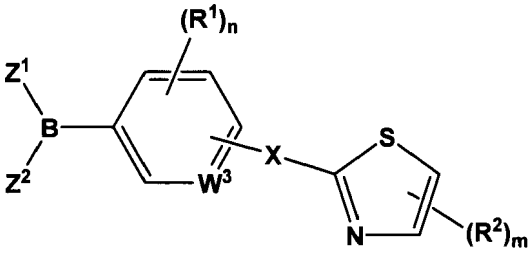
(V–h1)



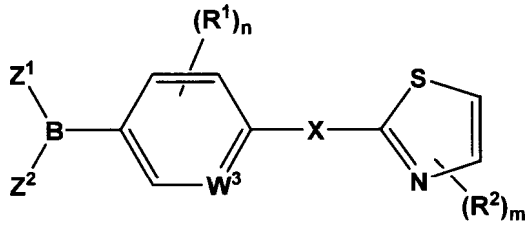
(V–h2)



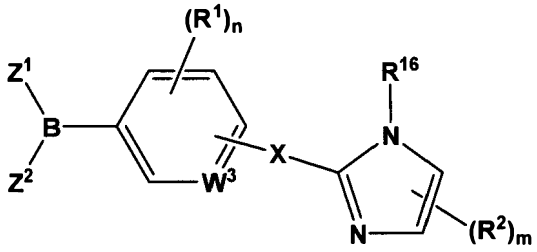
(V–h3)



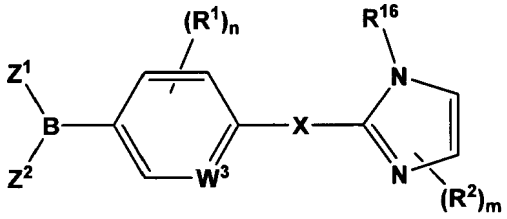
(V–h4)



(V–h5)



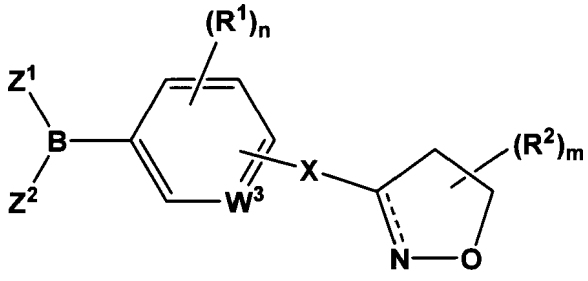
(V–h6)



(V–h7)

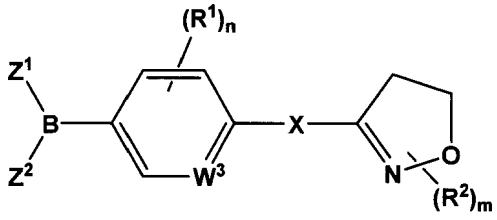
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、R^{16}、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y^2係O或S。於某些實施例，Y^2係O。於某些實施例，Y^2係S。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–i)之化合物：



(V–i)

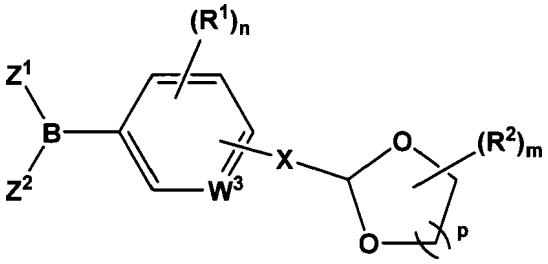
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且虛線代表單鍵或雙鍵。於某些實施例，虛線代表雙鍵。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V–i1)之化合物：



(V–i1)

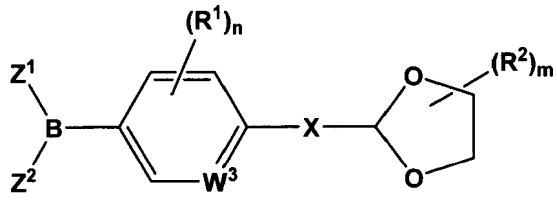
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且虛線代表單鍵或雙鍵。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–j)之化合物：

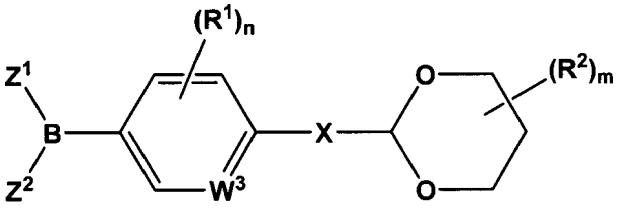


(V–j)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且p係1或2。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V–j1)或(V–j2)之任一者之化合物：



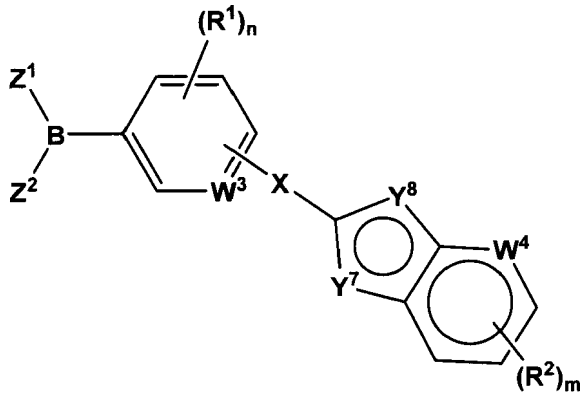
(V–j1)



(V–j2)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–k)之化合物：



(V–k)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，

Y^7及Y^8獨立地係選自N、NR^{14}、O及S，且

W^4係C、CR^{17}或N，其中，R^{17}係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之 C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇

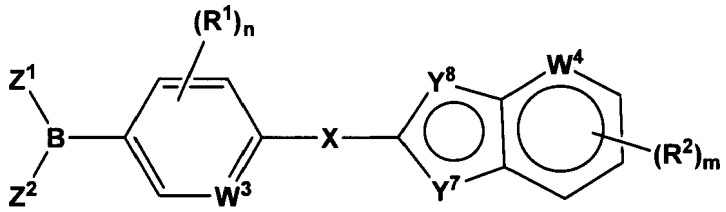
性經取代之C_{2-8}炔基。

於某些實施例，Y^7係O或S且Y^8係N。於某些實施例，Y^7係O。於某些實施例，Y^7係S。

於某些實施例，W^4係N。

於某些實施例，W^4係C或CR^{17}。於某些實施例，W^4係C或CH。

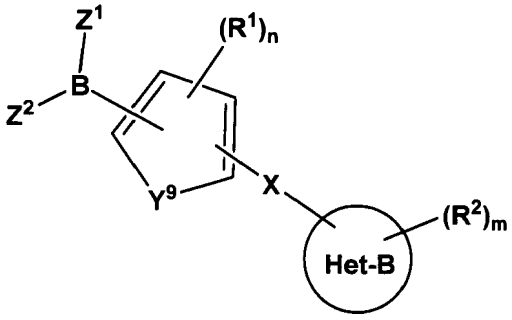
於某些實施例，本發明提供化學式(V–k1)之化合物：



(V–k1)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m、n、W^4、Y^7及Y^8係如上所定義及於此間所述。

另外，於某些實施例，本發明提供化學式(VI)之化合物：



(VI)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代

之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii) Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

Y^9係S或O；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之1、2或3甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數之選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–$C(O)R^8$、–CO_2R^8、–$C(O)N(R^8)_2$、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}

芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基 ；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

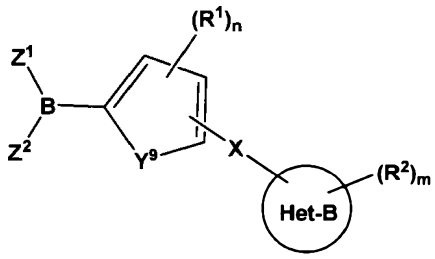
R^5、R^6、 R^7、 R^8、 R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選

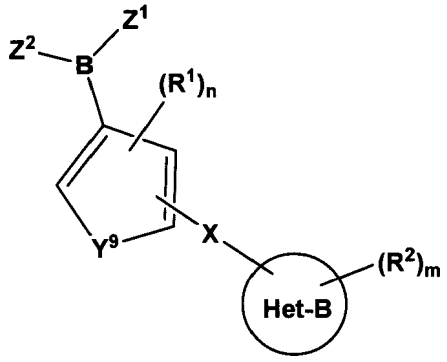
擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

n係0、1、2或3，且m係0、1、2、3、4，或5。

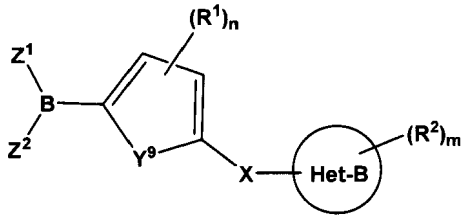
於某些實施例，本發明提供化學式(VI–a)、(VI–b)、(VI–c)、(VI–d)或 (VI–e)之任一者之化合物：



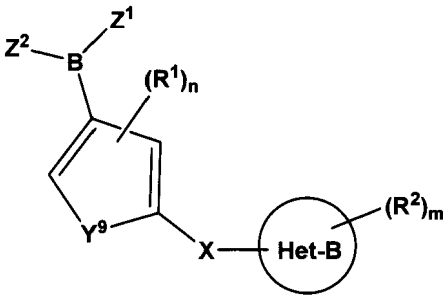
(VI–a)



(VI–b)



(VI–c)



(VI–d)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^9、Z^1、Z^2、Het–B、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，n係0。

於某些實施例，X係一共價鍵。

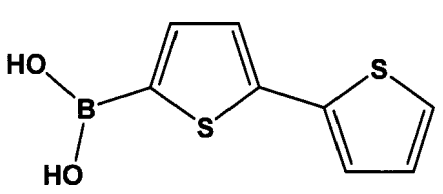
於某些實施例，m係1。於某些實施例，R^2係選自選擇性經取代之C_{1-8}烷基或選擇性經取代之C_{6-10}芳基。於某些實施例，R^2係選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-(CH_2)_2CH_3$、$-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_4CH_3$、選擇性經取代之苯基、選擇性經取代之苯甲基，及$-(CH_2)_2C_6H_5$。

於某些實施例，Y^9係S原子。於某些實施例，Y^9係O原子。

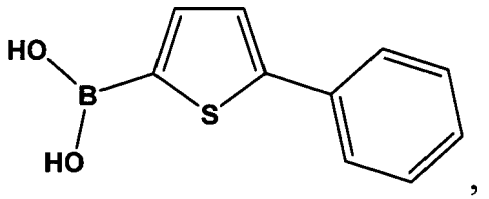
於某些實施例，化學式 (VI)或其亞獨之化合物被特別排除：

(i)其中Y^9係S，X係一共價鍵，n係0，m係0且Het–B係C_6H_5或噻吩基之化合物。

於某些實施例，下列化合物被特別排除：



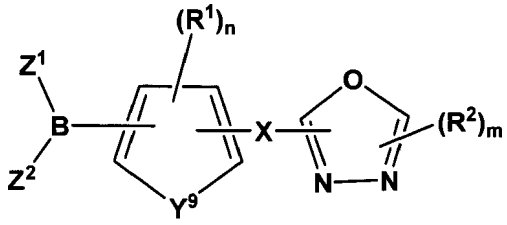
及/或



，

或其藥學可接受之鹽或前趨藥。

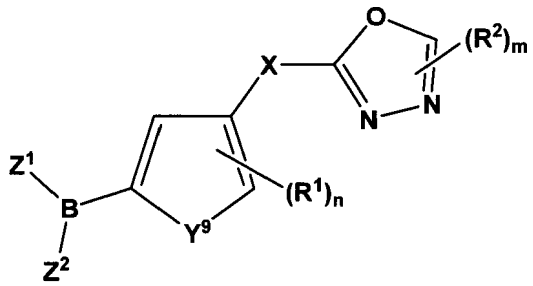
於某些實施例，化學式(VI)之Het–B係噁二唑基。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(VI–e)之化合物：



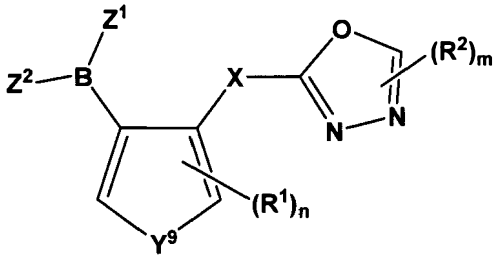
(VI–e)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^9、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。例如，於某些

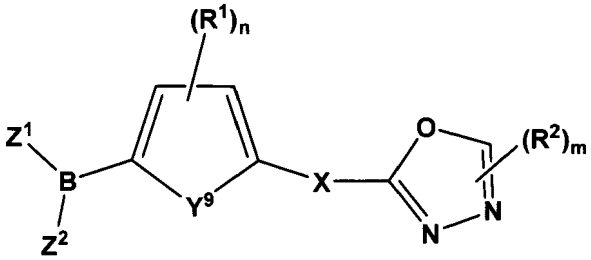
實施例，本發明提供化學式(VI–e1)、(VI–e2)、(VI–e3)、(VI–e4)或(VI–e5)之任一者之化合物：



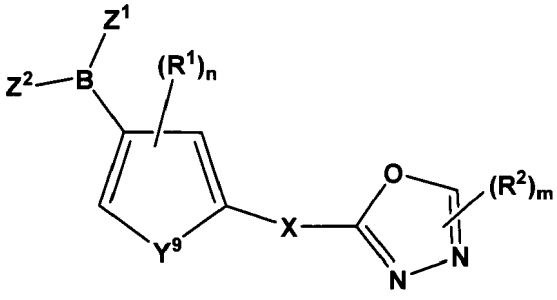
(VI–e1)



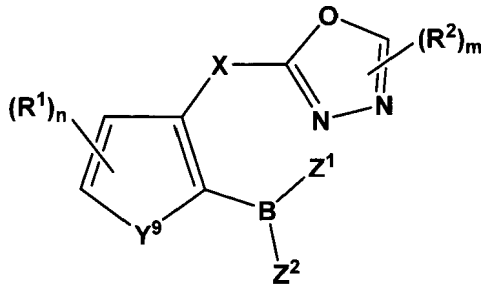
(VI–e2)



(VI–e3)



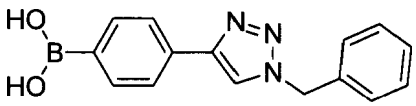
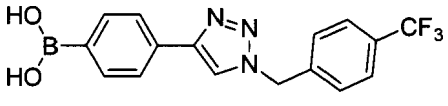
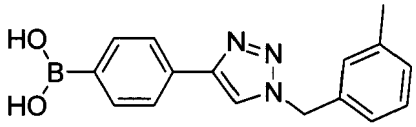
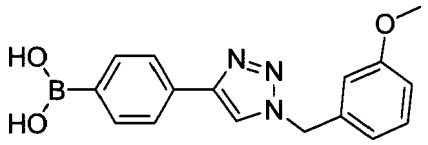
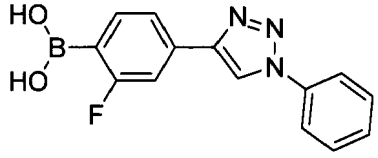
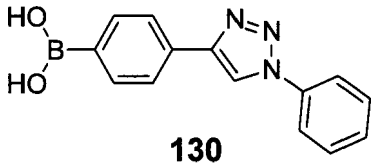
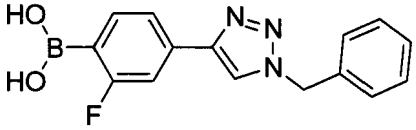
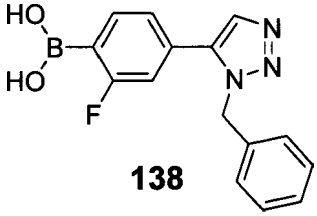
(VI–e4)



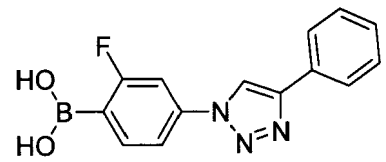
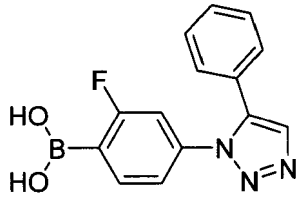
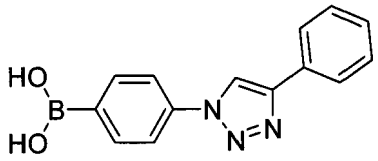
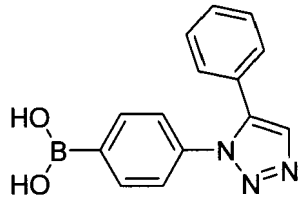
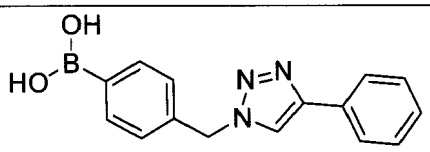
(VI-e5)

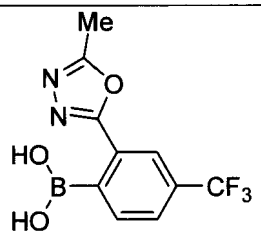
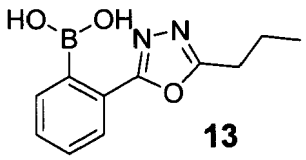
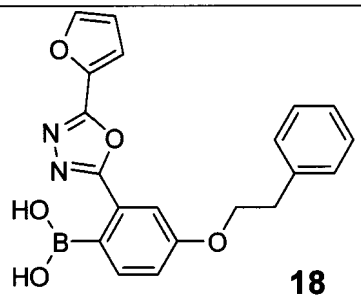
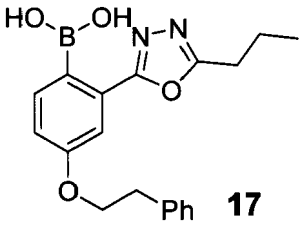
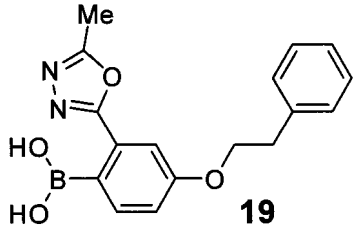
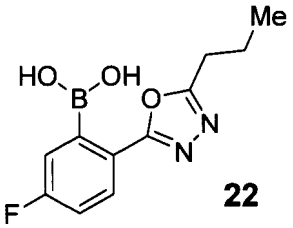
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^9、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

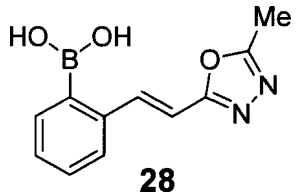
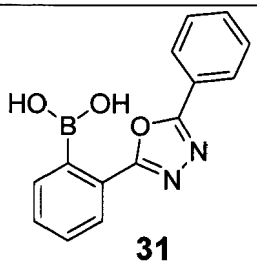
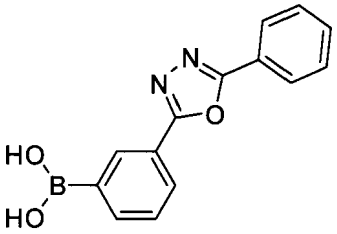
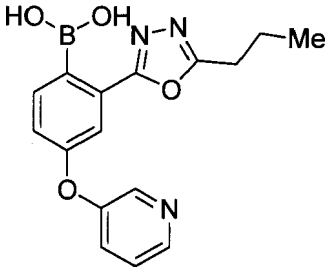
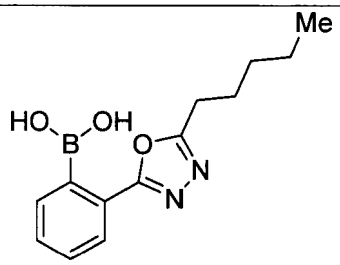
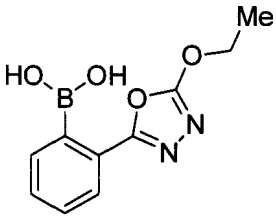
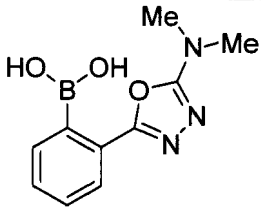
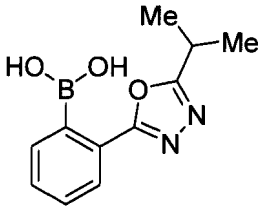
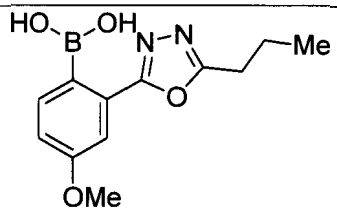
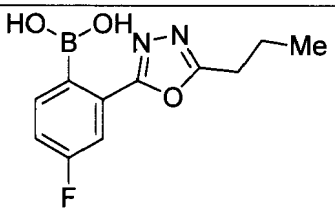
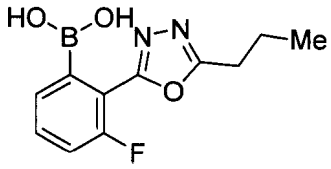
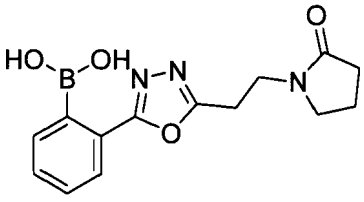
化學式(II)、(V)，及其亞屬所包含之例示化合物係於下之第9-19表中提供。

第 9 表	
 126	 127
 129	 128
 134	 130
 137	 138

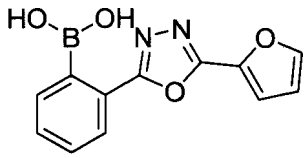
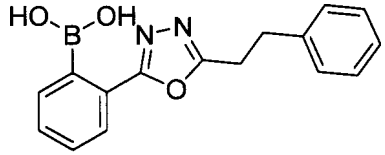
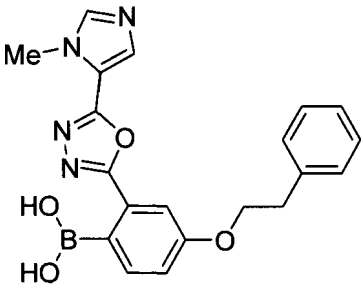
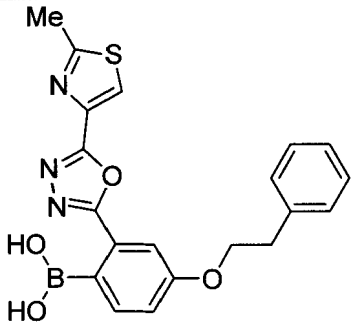
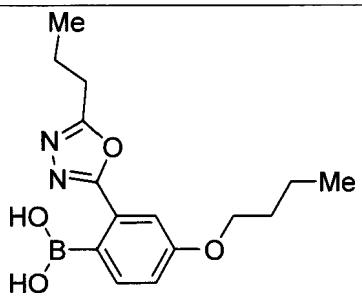
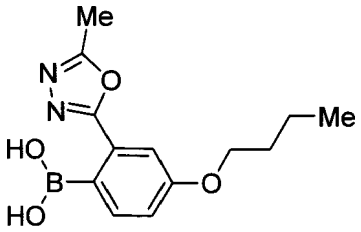
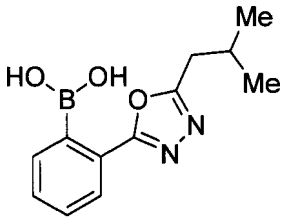
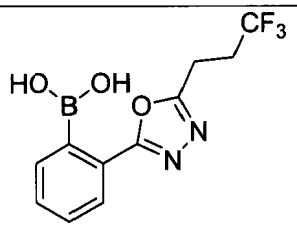
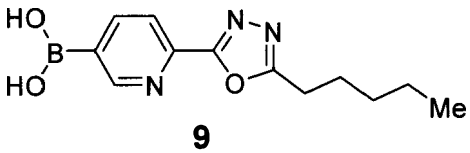
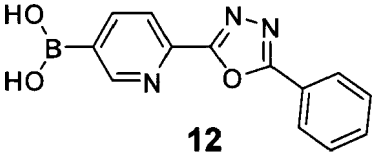
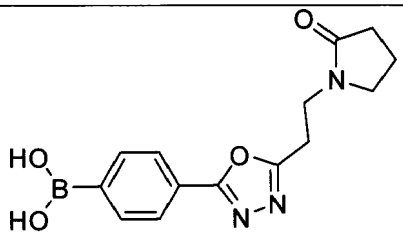
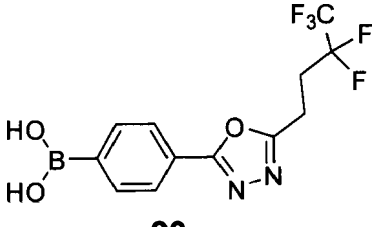
第 10 表

第 10 表	
 141	 142
 143	 144
 131	

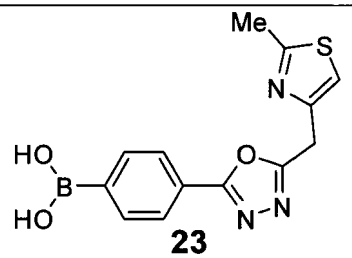
第 11 表	
 11	 13
 18	 17
 19	 22

第 11 表	
 **28**	 **31**
 **63**	 **296**
 **281**	 **286**
 **282**	 **283**
 **260**	 **261**
 **262**	 **263**

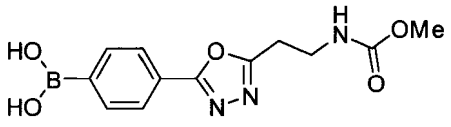
第 11 表

 **264**	 **265**
 **268**	 **269**
 **271**	 **272**
 **284**	 **285**
 **9**	 **12**
 **10**	 **20**

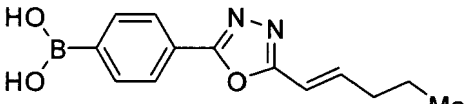
第 11 表



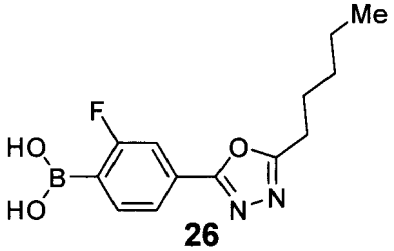
23



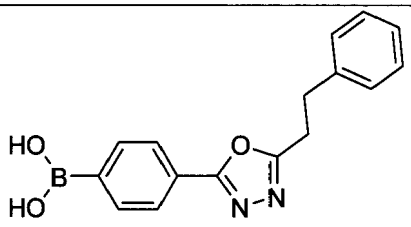
86



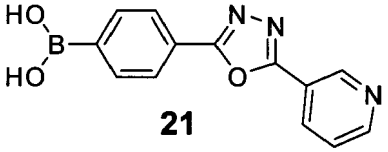
25



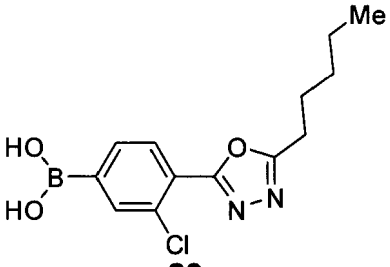
26



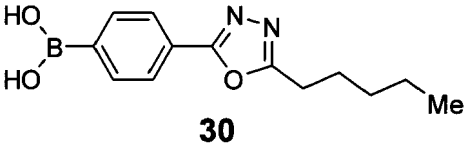
57



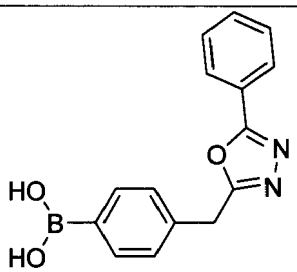
21



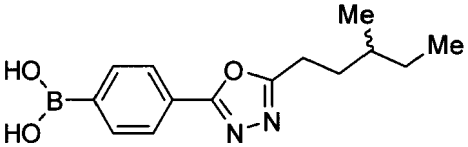
29



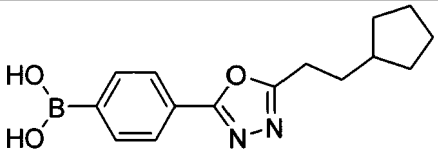
30



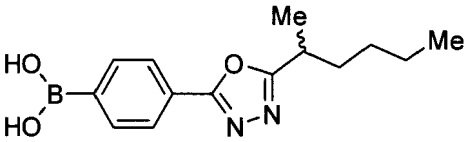
64



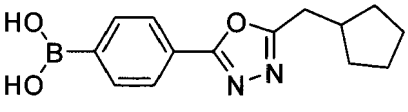
32



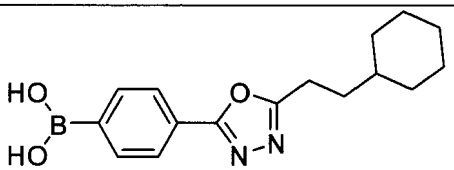
33



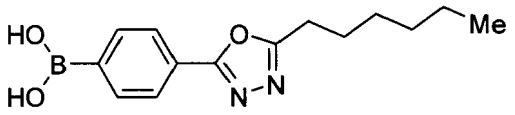
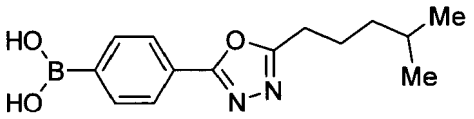
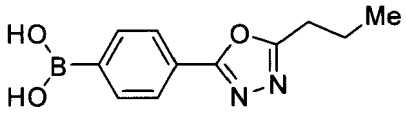
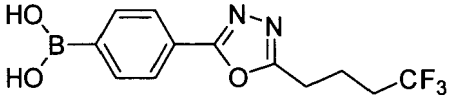
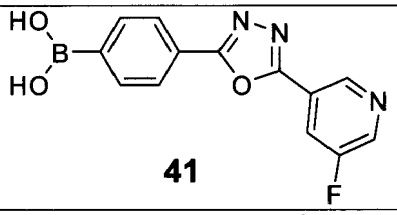
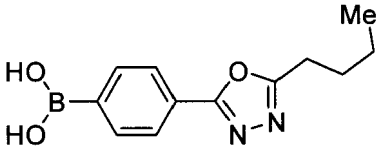
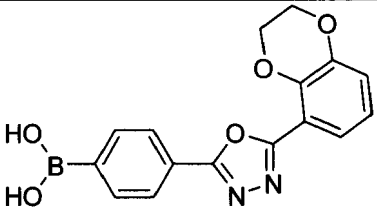
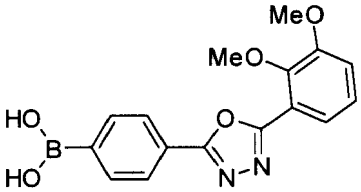
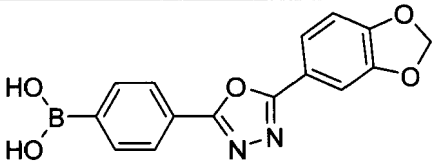
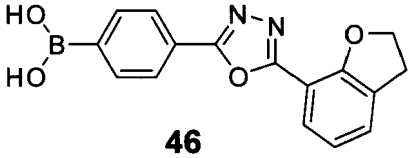
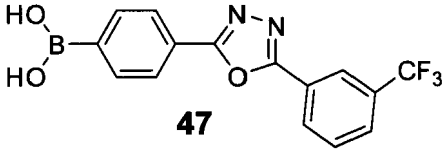
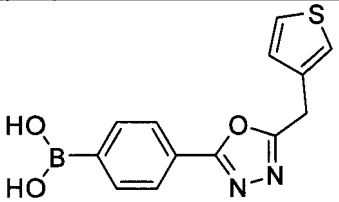
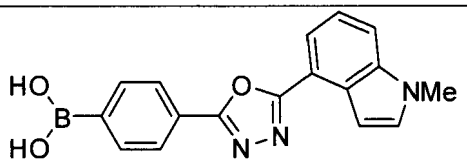
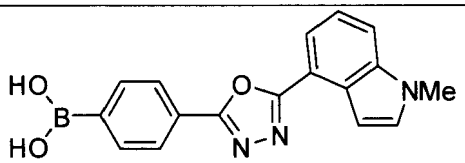
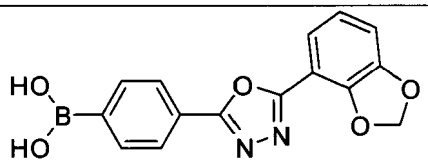
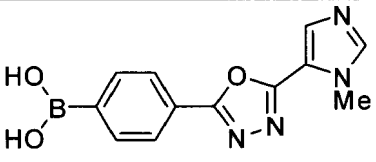
34



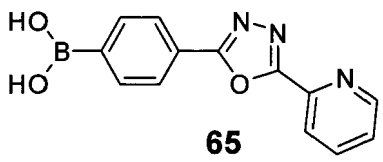
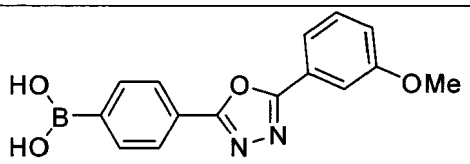
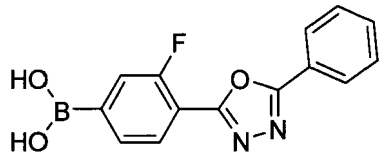
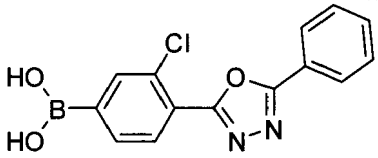
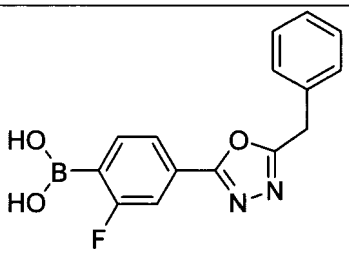
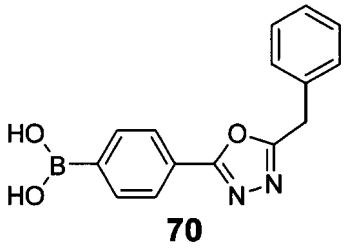
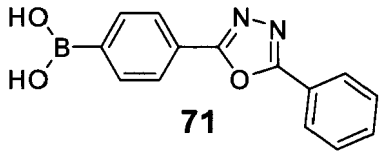
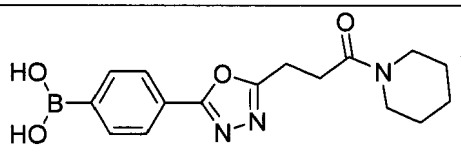
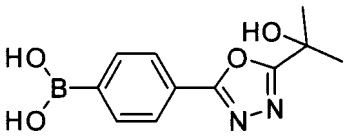
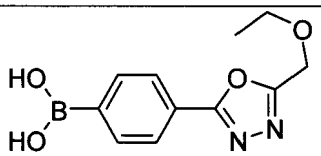
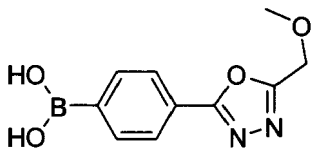
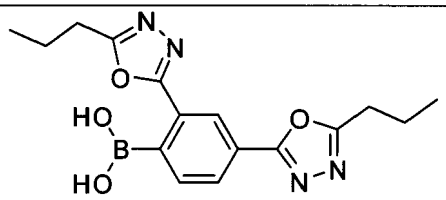
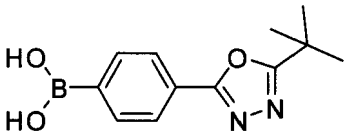
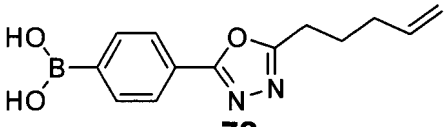
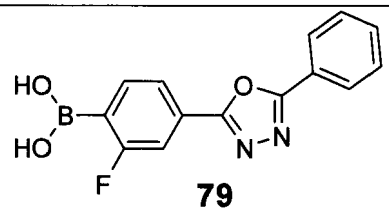
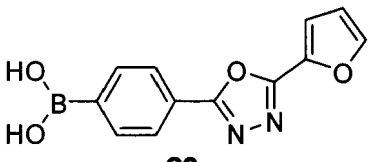
35

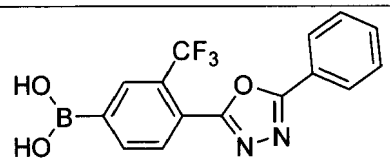
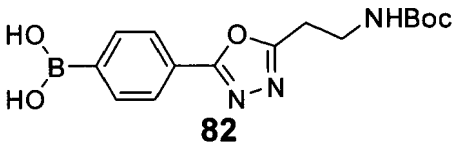
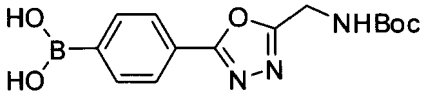
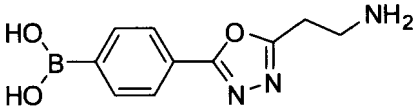
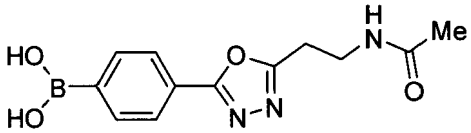


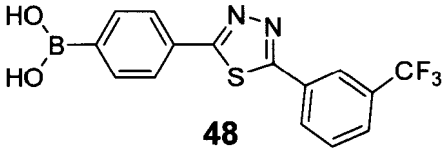
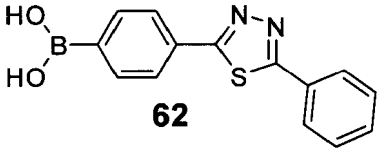
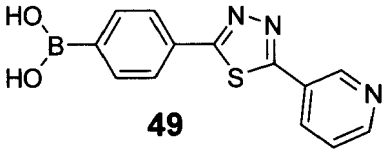
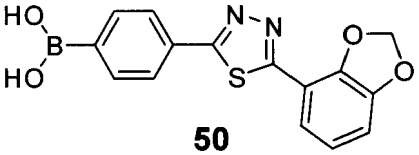
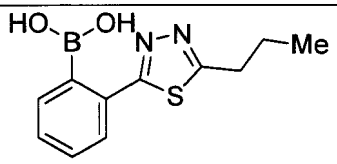
36

第 11 表	
 37	 38
 39	 40
 41	 42
 43	 44
 45	 46
 47	 59
 51	 51
 53	 54

第 11 表

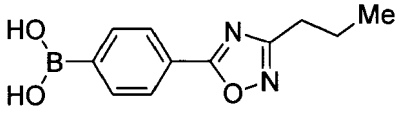
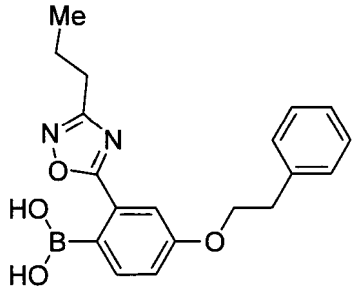
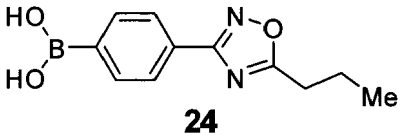
 65	 66
 67	 68
 69	 70
 71	 239
 73	 74
 75	 76
 77	 78
 79	 80

第 11 表	
 81	 82
 83	 84
 85	

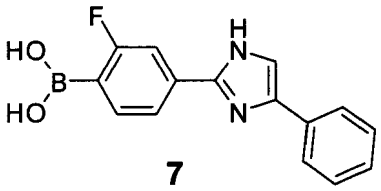
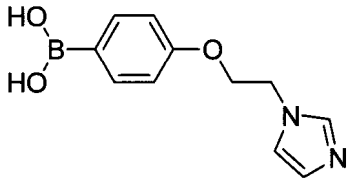
第 12 表	
 48	 62
 49	 50
 266	

第 13 表

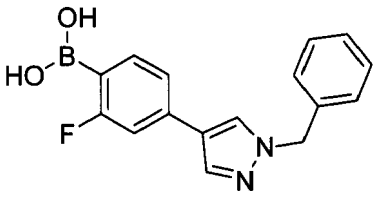
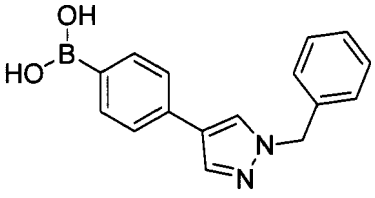
第 13 表

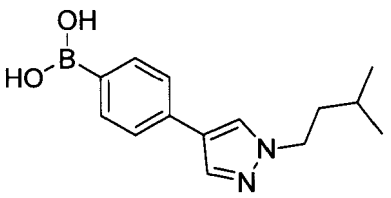
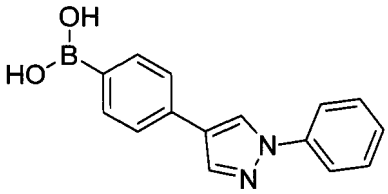
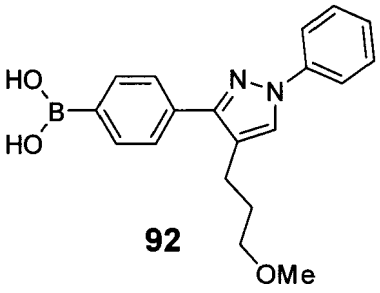
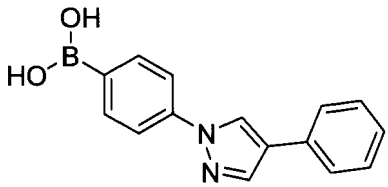
 **272**	 **273**
 **24**	

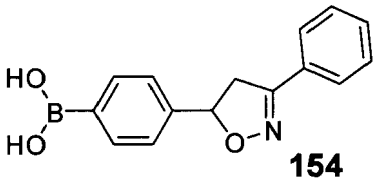
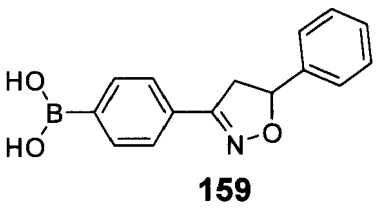
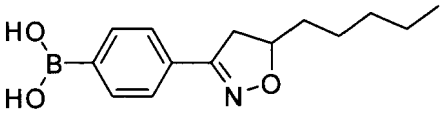
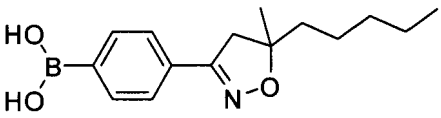
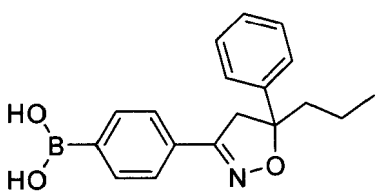
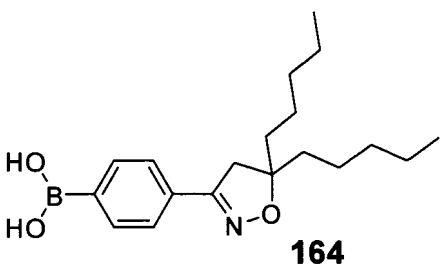
第 14 表

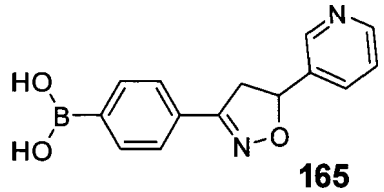
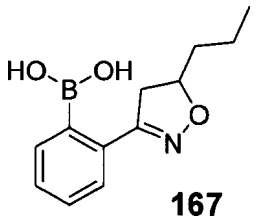
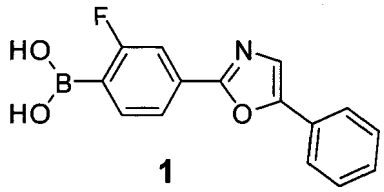
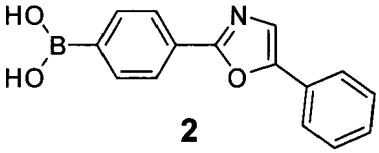
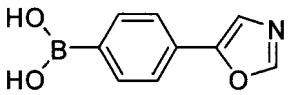
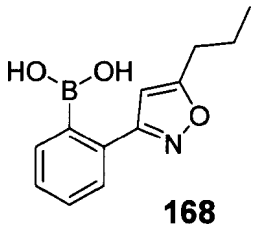
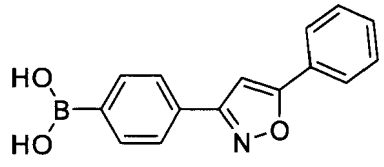
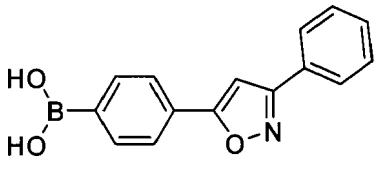
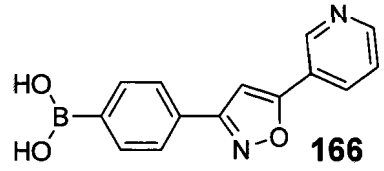
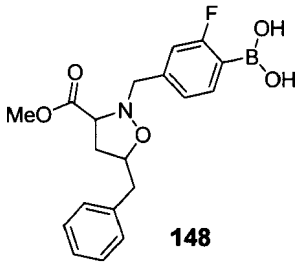
 **7**	

第 15 表

 **226**	 **227**

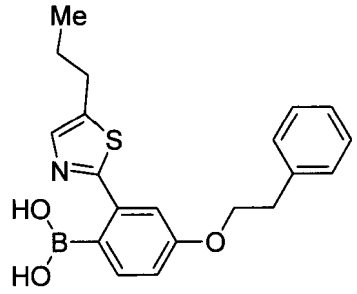
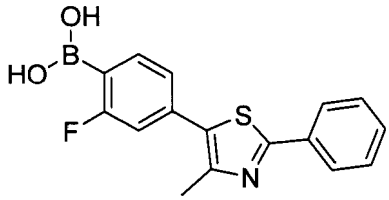
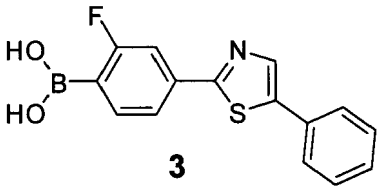
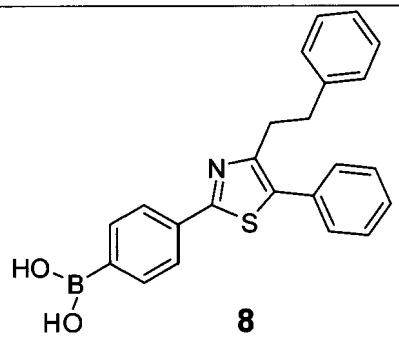
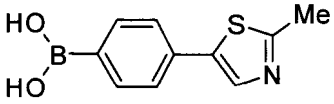
第 15 表	
 222	 232
 92	 231

第 16 表	
 154	 159
 161	 162
 163	 164

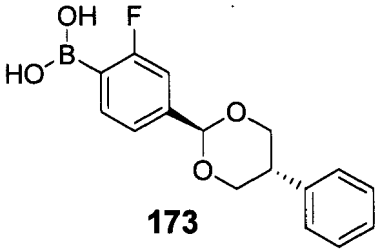
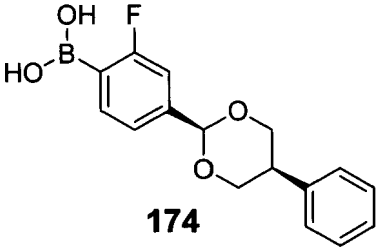
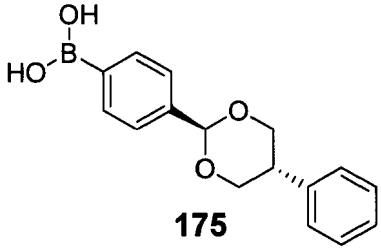
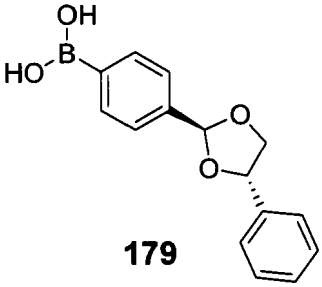
第 16 表	
 165	 167
 1	 2
 90	 168
 160	 156
 166	 148

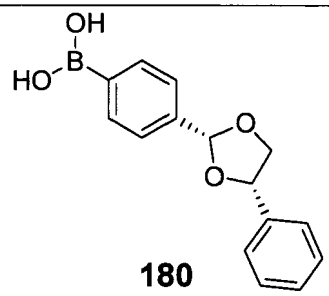
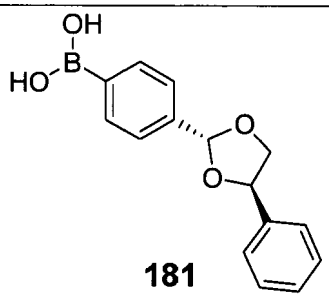
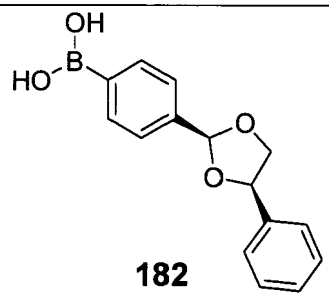
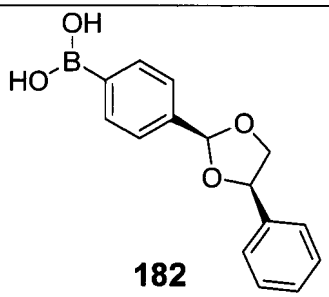
第 17 表

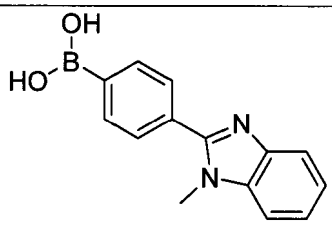
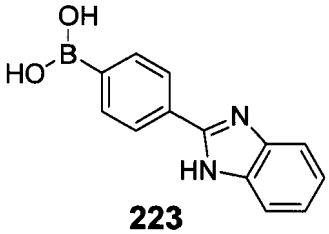
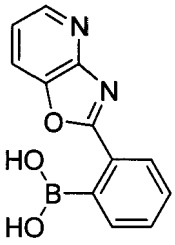
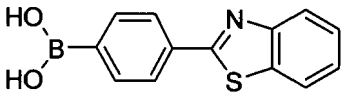
第 17 表

 **276**	 **225**
 **3**	 **8**
 **89**	

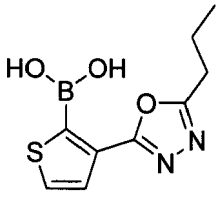
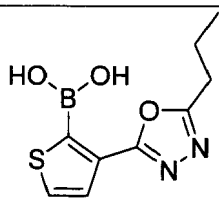
第 18 表

 **173**	 **174**
 **175**	 **179**

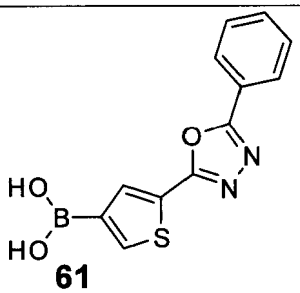
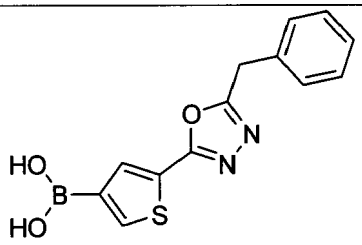
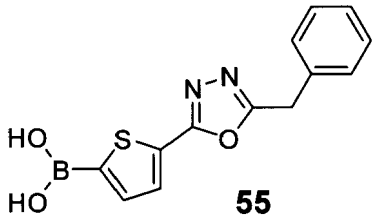
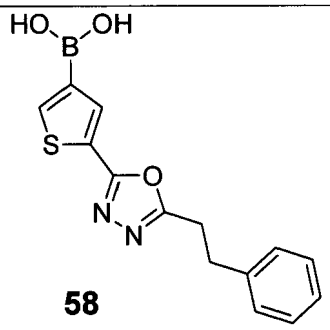
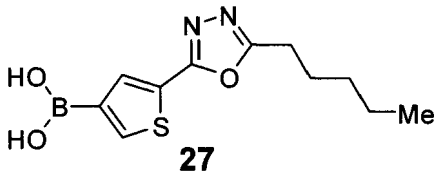
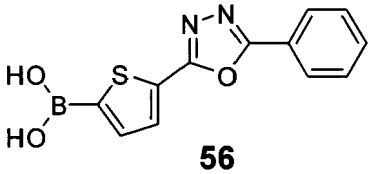
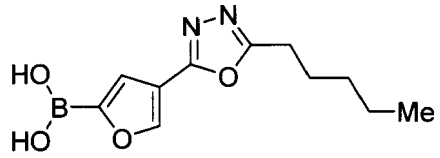
第 18 表	
 180	 181
 182	 182

第 19 表	
 224	 223
 259	 87

化學式(II)、(VI)及其亞屬所包含之例示化合物係如下之第20表所提供。

第 20 表	
 72	 72

第 20 表

 61	 60
 55	 58
 27	 56
 240	

4. 藥學可接受之組成物及配製物

於某些實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於某些實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一如第1至20表中任一者所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於某些實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一如實施例中所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於其它實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一具有少於或等於0.01 microM之Ki或具有0.01 microM與0.1 microM間之如實施例中所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥(即，具有稱為“A”及“B”之活性之化合物)，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於其它實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一具有少於或等於0.01 microM之Ki之如實施例中所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥(即，具有稱為“A”之活性之化合物)，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於其它實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑，其中，該化合物係選自實施例中所述之任何化合物。

如上所述，本發明之藥學可接受組成物另外包含藥學可接受之賦形劑，其於此使用係包含適於所欲特別藥劑型式之任何及所有之溶劑、稀釋劑，或其它液體載體、分散或

懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、稠化或乳化劑、防腐劑、固態結合劑、潤滑劑等 Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 揭示用於配製藥學可接組成物之各種載劑及其製備之已知技術。除任何傳統載劑介質與本發明化合物不相容(諸如，產生任何非所欲之生物作用或與此藥學可接受組成物之任何其它組份以不利方式產生其它交互作用)外，其使用被認為係於本發明範圍內。

可作為藥學可接受載劑之材料之某些例子不受限地包含離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質(諸如，人類血清蛋白)、緩衝物質(諸如，磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸，或山梨酸鉀)、飽和蔬菜脂肪酸、水、鹽或電解質(諸如，硫酸角精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鈉、氯化鈉、鋅鹽、膠體氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯–聚氧丙烯–嵌段聚合物、羊毛脂、糖(諸如，乳糖、葡萄糖及蔗糖))之部份甘油酯混合物；澱粉，諸如，玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如，羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素乙酸酯；粉末狀黃著膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如，可可脂及栓劑蠟；油，諸如，花生油、棉花籽油；紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油，及黃豆油；二醇，諸如，丙二醇或聚乙二醇；酯，諸如，油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如，氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無致熱源之水；等張生理食鹽水；Ringer 溶液；乙基醇，及磷酸鹽緩衝溶液，

與其它非毒性之可相容潤滑劑，諸如，月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，與著色劑、釋放劑、塗覆劑、甜化、口味及香味之試劑、防腐劑及抗氧化劑，亦可依據配製者判斷而存在於組成物。

此間所述藥學可接受組成物之所提供配製物可藉由藥理學技藝所知或其後發展之任何方法製備。一般，此等製備方法包含使上述成份與一載劑及/或一或多數之其它輔助成份結合之步驟，然後，若需要及/或所欲地，使產物成形及/或包裝成所欲之單或多劑量之單元。

本發明之藥學可接受組成物可以散裝、以一單一單位劑量及/或以多數個單一單位劑量製備、包裝及/或出售。於此使用時，“單位劑量”包含預定量之活性成份之個別含量之藥學可接受組成物。活性成份之量一般係等於欲被投用至一患者之活性成份之劑量及/或此一劑量之一方便分率，諸如，此一劑量之一半或三分之一。

本發明藥學可接受組成物內之活性成份、藥學可接受之載劑及/或任何另外成份之相對含量會依被治療患者之特性、尺寸，及/或狀況及進一步依投 藥路徑而改變。舉例而言，組成物可包含0.1%與100%(w/w)間之活性成份。

於某些實施例，藥學可接受之賦形劑係至少95%、96%、97%、98%、99%，或100% 純度。於某些實施例，賦形劑被允許用於人類及獸醫用途。於某些實施例，賦形劑係由美國食品及藥物管理局(United States Food and Drug Administration)所允許。於某些實施例，賦形劑係藥學等

級。於某些實施例，賦形劑係符合美國藥典(USP)、歐洲藥典(EP)、英國藥典，及/或國際藥典之標準。

用於製造所提供之藥學可接受組成物之藥學可接受賦形劑不受限地包含惰性稀釋劑、分散及/或顆粒化之試劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、結合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。此等賦形劑可選擇性地被包含於本配製物內。諸如可可脂及栓劑蠟之賦形劑、著色劑、塗覆劑、甜化、口味及香味之試劑可依據配製者判斷而存在於組成物內。

例示之稀釋劑不受限地包含碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉、乳糖、蔗糖、纖維素、微結晶纖維素、高嶺土、甘露醇、山梨糖醇、肌醇、氯化鈉、乾澱粉、玉米澱粉、粉末狀糖等，及其等之混合物。

例示之顆農化及/或分散試劑不受限地包含馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、澱粉甘醇酸鈉、黏土、海藻酸、瓜爾膠、柑橘渣、瓊脂、膨潤土、纖維素及木材製品、天然海棉、陽離馬交換樹脂、碳酸鈣、矽酸鹽、碳酸鈉、交聯聚(乙烯基-吡咯烷酮)(交聯聚維酮)、羧基甲基澱粉鈉(澱粉甘醇酸鈉)、羧基甲基纖維素、交聯羧基甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素)、甲基纖維素、預膠化澱粉(澱粉1500)、微結晶澱粉、水不可溶之澱粉、羧基甲基纖維素鈣、矽酸鎂鋁(Veegum)、月桂基硫酸鈉、季銨化合物等，及其等之混合物。

例示之表面活性劑及/或乳化劑不受限地包含天然乳化劑(例如，阿拉伯膠、瓊脂、海藻酸、海藻酸鈉、黃芪膠、角叉藥、膽固醇、黃原膠、果膠、明膠、蛋黃、酪蛋白、羊毛亂、膽固醇、蠟，及卵磷脂)、膠體黏土(例如，膨潤土[矽酸鋁]及Veegum[矽酸鎂鋁])、長鏈胺基酸衍生物、高分子量醇(例如，硬脂基醇、鯨蠟醇、油醇、三乙酸甘油酯單硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸鹽、單硬脂酸甘油酯，及丙二醇單硬脂酸酯、聚乙烯基醇)、卡波姆(例如，羧基聚甲烯、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物，及羧乙烯基聚合物)、魔芋粉、纖維素衍生物(例如，羧甲基纖維素鈉、粉末纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基 纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素)、脫水山梨醇脂肪酸酯(例如，聚氧乙烯脫水山梨醇單月桂酸酯[Tween 20]、聚氧乙烯脫水山梨醇[Tween 60]、聚氧乙烯脫水山梨醇單油酸酯[Tween 80]、脫水山梨醇單棕櫚酸酯[Span 40]、脫水山梨醇單硬脂酸酯[Span 60]、脫水山梨醇三硬脂酸酯[Span 65]、單油酸甘油酯、脫水山梨醇單油酸酯[Span 80])、聚氧乙烯酯(例如，聚氧乙烯單硬脂酸酯[Myrj 45]、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧甲烯硬脂酸酯，及Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如，Cremophor)、聚氧乙烯醚(例如，聚氧乙烯月桂基醚[Brij 30])、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二甘醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸鈉、油酸鉀、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸鈉、Pluronic F 68、Poloxamer 188、四曲溴銨、十六烷基氯化吡啶、氯化苯二

甲烴銨、多庫酯鈉等及/或其等之混合物。

例示之結合劑不受限地包含澱粉(例如，玉米澱粉及澱粉糊)；明膠；糖(例如，蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、蜜糖、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)；天然及合成之膠(例如，阿拉伯 膠、海藻酸鈉、愛爾蘭青苔萃取物、旁沃膠、茄替膠、依沙布哈斯克(isapol husks)黏液、羧甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、微結晶纖維素、纖維素乙酸酯、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、矽酸鎂鋁(Veegum)，及落葉松阿位伯半乳聚糖)；海藻酸鹽；聚乙烯氧；聚乙二醇；無機鈣鹽；矽酸；聚甲基丙烯酸酯；蠟；水；醇等；及其等之混合物。

例示之防腐劑可包含抗氧化劑、螯合劑、抗微生物防腐劑、抗黴菌防腐劑、醇防腐劑、酸性防腐劑，及其它防腐劑。

例示之抗氧化劑不受限地包含α生育醇、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、單硫代甘油、焦亞硫酸氫鉀、丙酸、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸氫鈉，及亞硫酸鈉。

例示之螯合劑包含乙二胺四乙酸(EDTA)、檸檬酸單水合物、依地酸二鈉、依地酸二鉀、依地酸、福馬酸、馬來酸、磷酸、依地酸鈉、酒石酸，及依地酸三鈉。例示之抗微生物防腐劑不受限地包含氯化苯甲二烴銨、氯化苄乙氧銨、苯甲醇、溴硝醇、西曲溴銨、十六烷基氯化吡啶、氯己啶、氯丁醇、氯甲酚、氯間二甲苯酚、甲酚、乙基醇、

甘油、氯己嘧啶、咪唑烷脲、酚、苯氧基乙醇、苯基乙基醇、苯基硝酸汞、丙二醇，及硫柳汞。

例示之抗黴菌防腐劑不受限地包含對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯甲酸鉀、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉，及山梨酸。

例示之醇防腐劑不受限地包含乙醇、聚乙二醇、酚、酚化合物、雙酚、氯丁醇、羥基苯甲酸酯，及苯基乙基醇。

例示之酸性防腐劑不受限地包含維他命A、維他命C、維他命E、β-胡蘿蔔素、檸檬酸、乙酸、去氫乙酸、抗壞血酸、山梨酸，及植酸。

其它防腐劑不受限地包含生育醇 生育醇乙酸酯、底特若肪甲磺酸酯、四曲溴銨、丁基化羥基苯甲醚 (BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸鈉(SLS)、月桂基醚硫酸鈉(SLES)、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸氫鈉、亞硫酸鉀、焦亞硫酸氫鉀、Glydant Plus、Phenonip、羥基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon，及Euxyl。於某些實施例，防腐劑係抗氧化劑。於其它實施例，防腐劑係螯合劑。

例示之緩衝劑不受限地包含檸檬酸鹽緩衝溶液、乙酸鹽緩衝溶液、磷酸鹽緩衝溶液、氯化銨、碳酸鈣、氯化鈣、檸檬酸鈣、葡乳醛酸鈣、葡庚糖酸鈣、葡萄糖酸鈣、D-葡萄糖酸、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、丙酸、戊酮酸鈣、戊酸、磷酸二氫鈣、磷酸、磷酸三氫鈣、磷酸氫氧化鈣、乙酸鉀、

氯化鉀、葡萄糖酸鉀、鉀混合物、磷酸二氫鉀、磷酸單氫鉀、磷酸鉀混合物、乙酸鈉、碳酸氫鈉、氯化鈉、檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸二氫鈉、磷酸單氫鈉、磷酸鈉混合物、氨基丁三醇、氫氧化鎂、氫氧化鋁、海藻酸、無致熱原之水、等張生理食鹽水、Ringer溶液、乙基醇等，及其等之混合物。

例示之潤滑劑不受限地包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氧化矽、滑石、麥芽、山嵛酸甘油酯、氫化蔬菜油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、亮氨酸、月桂基硫酸鎂、月桂酸硫酸鈉等，及其等之混合物。

例示之油不受限地包含杏仁、杏桃核仁、酪梨、美洲棕櫚仁、佛手柑、黑加侖籽、琉璃苣、杜松、挪威柑橘、菜籽、香菜、棕櫚蠟、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱈角肝、咖啡、玉米、棉花籽、鴯鶓、尤加利、月見草、魚、亞麻籽、香葉醇、美洲南瓜、葡萄籽、榛果、海索草、十四酸異丙酯、荷荷芭、夏威夷核果、香薰、薰衣草、檸檬、山蒼籽、澳洲胡桃、天葵、芒果籽、白芒花籽、貂、肉荳蔻、橄欖、橙、橙連鰭鮭、棕櫚、棕櫚核、桃仁、花生、罌粟籽、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、紅花、檀香、塞斯奎那、香醇、沙棘、芝麻、乳木果、矽膠、黃豆、葵花、茶樹、薊、椿、培地茅、胡桃，及麥芽精之油。例示之油不受限地包含硬脂酸丁酯、辛酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、環聚甲基矽氧烷、癸二酸二乙酯、矽靈360、十四酸異丙酯、礦物油、辛基十二碳醇、油基醇、矽膠油，及其

等之混合物。

用於口服及胃腸外投藥之液體藥劑型式不受限地包含藥學可接受之乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿，及酏劑。除活性成份外，液體藥劑型式可包含此項技藝中普遍使用之惰性稀釋劑，例如，水或其它溶劑、助溶劑及乳化劑，諸如，乙基醇、異丙基醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲基醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、 1,3–丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特別是棉花籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻，及芝麻之油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇，及脫水山梨醇之脂肪酸酯，及其等之混合物。除惰性稀釋劑外，口服組成物可包含佐劑，諸如，濕化劑、乳化及懸浮劑、甜化、口味，及香味劑。於用於胃腸外投藥之某些實施例，本發明之共軛物係與助溶劑(諸如，氫化蓖麻油、醇、油、改質之油、二醇、聚山梨酯、環糊精、聚合物，及其等之混合物)混合。

可注射之製備物，例如，無菌可注射之水性或油質之懸浮液，可依據已知技藝使用適合分散或濕化劑及懸浮液配製。無菌可注射之製備物可為於無毒性胃腸外可接受之稀釋劑或溶劑內之無菌可注射之溶液、 懸浮液或乳化液，例如，於1,3–丁二醇內之溶液。可被使用之可接受之載劑及溶劑係水、Ringer溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，無菌之固定油傳統上可作為溶劑或懸浮媒介物。為了此目的，任何無刺激性之固定油可被使用，包含合成之單或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於注射物之製備。

可注射配製物可藉由，例如，經由一留置細菌之過濾器過濾，或藉由以無菌固體組成物(可於使用前溶解或分散於無菌之水或其它無菌之可注射媒介物)形式併納殺菌劑而殺菌。

為延長藥物之功效，通常所欲地係減緩來自皮下或肌肉注射之藥物之吸收。此可藉由使用具差的吸水性之結晶或非結晶材料之液體懸浮液而完成。然後，藥物之吸收速率係依其溶解速率而定，因而可依結晶尺寸及結晶型式而定。另外胃腸外投藥之藥物型式之延遲吸收係藉由使藥物溶解或懸浮於油質載劑內而完成。

用於直腸或陰道投藥之組成物典型上係栓劑，其可藉由使本發明之共軛物與適合之非刺激性賦形劑或載劑(諸如，可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合而製備，其於周圍溫度時係固體，但於體溫時係液體，因此，於直腸或陰道腔內熔融且釋放活性成份。

用於口服投藥之固體藥劑型式包含膠囊、錠劑、藥丸、粉末，及顆粒。於此等固體藥劑型式，活性成份與至少一惰性之藥學可接受之賦形劑或載劑(諸如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填料或增充劑，諸如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇，及矽酸，b)結合劑，諸如，羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖，及阿拉伯膠，c)濕潤劑，諸如，甘油，d)崩解劑，諸如，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽，及碳酸鈣，e) 溶液阻滯劑，諸如，石蠟，f)吸收加速劑，諸如，季銨化合物，

g)濕化劑，諸如，十六烷醇及甘油單硬脂酸酯，h)吸收劑，諸如，高嶺土及膨潤黏土，及i)潤滑劑，諸如，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其等之混合物混合。於膠囊、錠劑及藥丸之情況，藥劑型式可包含緩衝劑。

相似型式之固體組成物可作為使用諸如乳糖或奶糖與高分子量聚乙二醇等作為賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中之填料。固體藥劑型式之錠劑、糖衣錠、膠囊·藥丸，及顆粒可以諸如腸溶性塗層及藥學配製技藝所知之其它塗層之塗料及殼體製備。此可選擇性地包含乳濁劑，且可具有僅於或較佳地於腸道之一部份選擇性地以延遲方式釋放活性成份之組成物。可使用之包埋組成物包含聚合物質及蠟。相似型式之固體組成物可作為使用諸如乳糖或奶糖與高分子量聚乙二醇等作為賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中之填料。

活性成份可呈具有一或多數如上所示賦形劑之微封裝型式。固體藥劑型式之錠劑、糖衣錠、膠囊·藥丸，及顆粒可以諸如腸溶性塗層、釋放控制塗層及藥學配製技藝所知之其它塗層之塗層及殼體製備。於此等固體藥劑型式，活性成份可與至少一惰性稀釋劑(諸如，蔗糖、乳糖或澱粉)混合。此等藥劑型式可如一般實務般包含非惰性稀釋劑之另外物質，例如，製錠潤滑劑及其它製錠助劑，諸如，硬脂酸鎂及微結晶纖維素。於膠囊、錠劑及藥丸之情況，藥劑型式可包含緩衝劑。其等可選擇性地包含乳濁劑，且可

具有僅於或較佳地於腸道之一部份選擇性地以延遲方式釋放活性成份之組成物。可使用之包埋組成物包含聚合物質及蠟。

局部及透皮式投用本發明化合物之藥劑型式可包含軟膏、糊料、乳霜、乳液、凝膠、粉末、溶液、噴液、吸入劑及/或貼片。一般，活性成份係於無菌條件下與藥學可接受之載劑及/或可能需要之任何需要之防腐劑混合。另外，本發明考量使用透皮式貼片，其通常具有提供控制式遞送活性成份至身體之額外優點。此等藥劑型式可，例如，藉由使活性成份溶解及/或分散於適當媒介物而製備。另外或此外，速率可藉由提供一速率控制膜及/或藉由使活性成份分散於聚合物基質及/或凝膠而控制。

用於遞送此間所述之皮內藥學可接受組成物之適合裝置包含短針裝置，諸如，於美國專利第4,886,499；5,190,521；5,328,483；5,527,288；4,270,537；5,015,235；5,141,496；及5,417,662號案所述者。皮內組成物可藉由限制針於皮膚內之有效穿入長度之裝置投藥，諸如，於PCT公告第WO 99/34850號案所述者及其功能等化物。經由液體噴射注射器及/或針穿刺角質層且產生到達真皮之噴射液而使液體菌苗遞送至真皮之噴射注射裝置係適合。噴射注射裝置係描述於，例如，美國專利第5,480,381；5,599,302；5,334,144；5,993,412；5,649,912；5,569,189；5,704,911；5,383,851；5,893,397；5,466,220；5,339,163；5,312,335；5,503,627；5,064,413；5,520,639；4,596,556；4,790,824；

4,941,880；4,940,460號案；及PCT公告第WO 97/37705及WO 97/13537號案。使用壓縮氣體加速粉末型式之菌苗經由皮膚之外皮至真皮之彈道粉末/顆粒遞送裝置係適合。另外或此外，傳統之注射器可用於傳統孟陀式方法之皮內投藥。

適於局部投藥之配製物不受限地包含液體及/或半液體之製備物，諸如，塗擦劑、乳液、水包油及/或油包水之乳化液，諸如，乳霜、軟膏及/或糊料，及/或溶液及/或懸浮液。可典型投藥之配製物可，例如，包含約1%至約10%(w/w)之活性成份，即使活性成份之濃度可高達活性成份於溶劑之可溶性極限。用於局部投藥之配製物可進一步包含一或多數此間所述之另外成份。

本發明之藥學可接受組成物可適於經由口腔作肺部投藥之配製物而製備、包裝及/或出售。此一配製物可包含乾燥粉末，其包含活性成份且其具有約0.5至約7奈米或約1至約6奈米範圍之直徑。此等組成物可方便地呈用於使用一包含一乾燥粉末貯存器且推進劑流可被導引至此而分散粉末之裝置及/或使用一自行推進之溶劑/粉末分配容器(諸如，包含溶解及/或懸浮於一密封容器內之低沸點推進劑內之活性成份之裝置)投藥之乾燥粉末型式。此等粉末包含顆粒，其中，至少98%之顆粒(以重量計)具有大於0.5奈米之直徑且至少95%之顆粒(以數量計)具有少於7奈米之直徑。另外，至少95%之顆粒(以重量計)具有大於1奈米之直徑，且至少90%之顆粒(以數量計)具有少於6奈米之直徑。乾燥粉末組成物可包含固體細微粉末稀釋劑(諸如，糖)，且以單

位劑量型式提供。

低沸點推進劑一般包含於大氣壓具有低於65 °F沸點之液體推進劑。一般，推進劑可構成組成物之50至99.9%(w/w)，且活性成份可構成組成物之0.1至20%(w/w)。推進劑可進一步包含另外成份，諸如，液體非離子性及/或固體非離子性之表面活性劑及/或固體稀釋劑(其可具有與包含活性成份之顆粒相同等級之顆粒尺寸)。

用於肺部遞送而配製之本發明藥學可接受組成物可以溶液及/或懸浮液之滴液型式提供活性成份。此等配製物可以包含活性成份之水性及/或稀醇之溶液及/或懸浮液(選擇性係無菌)製備、包裝及/或出售，且可使用任何噴霧及/或霧化裝置方便地投藥。此等配製物可進一步包含一或多數之另外成份，其不受限地包含口味劑(諸如，糖精鈉)、揮發性油、緩衝劑、表面活性劑，及/或防腐劑(諸如，甲基羥基苯甲酸酯)。藉由此投藥路徑而提供之滴液可具有約0.1至約200奈米範圍之平均直徑。

可用於肺部遞送之此間所述配製物係可用於鼻內遞送本發明之藥學可接受組成物。適於鼻內投藥之另一配製物係包含活性成份且具有約0.2至500微米之平均顆粒尺寸之粗粉末。此一配製物係以其間鼻粉係自維持靠近鼻孔之粉末容器經由鼻通道快速吸入而取用之方式投藥。

適於鼻腔投藥之配製物可，例如，包含少至0.1%(w/w)且多達100%(w/w)之活性成份，且可包含一或多數此間所述之另外成份。本發明之藥學可接受組成物可以適於口腔投

藥之配製物製備、包裝及/或出售。此等配製物可，例如，呈使用統方法製造之錠劑及/或菱形劑之型式，且可，例如，0.1至20%(w/w)之活性成份，餘量係包含口可溶解及/或降解之組成物及，選擇性之一或多數此間所述之另外成份。另外，適於口腔投藥之配製物可包含含有活性成份之粉末及/或噴霧化及/或霧化之溶液及/或懸浮液。此等粉末、噴霧及/或霧化之配製物當分散時可具有約0.1至約200奈米範圍之平均顆粒及/或滴液尺寸，且可進一步包含一或多數此間所述之另外成份。

本發明之藥學可接受組成物可以適於眼部投藥之配製物製備、包裝及/或出售。此等配製物可，例如，呈包含，例如，0.1/1.0%(w/w)之於水性或油質液體載劑內之活性成份之溶液及/或懸浮液之眼部滴液型式。此等滴液可進一步包含緩衝劑、鹽，及/或一或多數其它之此間所述另外成份。可使用之其它可眼部投藥之配製物包含含有呈微結晶型式及/或於脂質體製備物內之活性成份者。耳部滴液及/或眼部滴液被認為係於本發明範圍內。

配製及/或製造藥劑之一般考量可於，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005中發現。

雖然此間提供藥學可接受組成物之說明主要係有關於適於對人類投藥之藥學組成物，但熟習此項技藝者會瞭解此等組成物一般係適於對所有種類之動物投藥。為使組成物適於各種動物之投藥而對適於對人類投藥之藥學可接受

組成物之改良係被充份瞭解，且一般技藝之獸醫藥理學可以一般(若要)實驗而設計及/或實施此改良。

5. 試劑盒

本發明所進一步考量者係包含一或多數之本發明化合物(或其藥學可接受之鹽或前趨藥)，及/或一或多數之如此間所述之藥學可接受組成物之試劑盒。試劑盒典型上係以一適合容器(例如，箔材、塑料，或紙板之包裝)提供。

於某些實施例，本發明之試劑盒可包含一或多數之此間所述之藥學賦形劑、藥學添加劑、治療活性劑等。於某些實施例，本發明之試劑盒可包含用於適當投藥之裝置，諸如，量杯、注射器、針、清理器具等。於某些實施例，本發明之試劑盒可包含用於適當投藥之指示及/或用於適當投藥之製備物。

6. 治療方法

本發明亦提供用於藉由投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受組成物至其需要患者而治療FAAH–媒介之疾病．異常或狀況之方法。

另外，本發明提供藉由投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受組成物至其需要患者而抑制患者之FAAH之方法。

被考量投藥之患者不受限地包含人類(例如，男性、女

性、嬰兒、兒童、少年、成人、老人等)及/或其它靈長類、哺乳類(包含商業上相關之哺乳類，諸如，牛、豬、馬、羊、貓及/或狗)；及/或鳥(包含商業上相關之鳥，諸如，雞、鴨、鵝，及/或火雞)。

"治療"於此使用時係指部份或完全抑制或降低患者遭受之狀況。

"治療有效量"於此使用時係指當投用時係足以治療患者之最小量或濃度之本發明化合物，或其藥學可接受組成物。治療可經由預防性或治癒性之治療。

於其它實施例，本發明提供抑制生物樣品之FAAH之方法，包含使使該樣品與化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物或與實施例所示之化合物接觸之步驟。

FAAH媒介之疾病、異常或狀況不受限地包含疼痛狀況、炎性之異常、免疾異常、憂鬱、焦慮、焦慮相關之異常、睡眠異常、取食行為、運動異常、青光眼、神經保護及心血管疾病。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係一種疼痛狀況、疾病或異常。於此使用時，"疼痛狀況、疾病或異常"不受限地包含神經性疼痛(例如，週邊神經疼痛)、中樞疼痛、去傳入神經性疼痛、慢性疼痛(例如，慢性感覺接受性疼痛，及其它型式之慢性疼痛，諸如，術後疼痛)、痛覺受體刺激、急性疼痛(例如，幻想及暫時之急性疼痛)、非炎性之疼痛、炎性之疼痛、與癌症有關之疼痛、創傷疼痛、

燒傷疼痛、術後疼痛、與醫療程序有關之疼痛、關節炎疼痛(例如，與類風濕性關節炎、骨關節炎有關之疼痛)、腰薦疼痛、肌肉骨骼疼痛、頭痛、偏頭痛、肌肉酸痛、下背及頸部疼痛、牙痛等。

於某些實施例，疼痛性疾病、異常或狀況係神經性疼痛。“神經性疼痛”一辭係指神經受傷造成之疼痛。神經性疼痛係不同於感覺接受性疼痛，其係急性之組織受傷(包含小的皮神經及肌肉或結締組織之小的神經)造成之疼痛。神經性疼痛典型上係長期或慢性，且通常於起始急性組織受傷後數天或數月發展成。神經性疼痛可包含持續性、自發性之疼痛與觸痛，其係對通常非疼痛性刺激之疼痛反應。神經性疼痛特徵亦會在於痛覺過敏，其對於通常係細微之疼痛性刺激(諸如，針刺的孔)具有加重反應。神經性疼痛之狀況會於神經受損後發展出，且造成之疼痛會持續數月或數年，甚至於原始受損癒合後。神經性受損會於周圍神經、背根神經、脊髓或腦部某些區域發生。神經性疼痛狀況包含：糖尿病神經病變；坐骨神經痛；非特定性下背疼痛；多發性硬發症疼痛；纖維肌痛；HIV相關之神經病變；神經痛，諸如，帶狀皰疹後之神經痛及三叉神經痛；及下肢外傷、截肢、癌症、化療誘發之疼痛、化療、手術、微創醫療程序、燃燒毒素、感染，或慢性炎性狀況造成之疼痛。神經性疼痛可自周圍神經異常造成，諸如，神經瘤；神經壓迫；神經擠壓；神經拉伸或不完全神經切斷；單神經痛或多神經痛。神經性疼痛亦會自諸如背根神經節壓迫； 脊

髓發炎；脊髓之挫傷、腫瘤或半橫斷；腦幹、丘腦或腦皮層之腫瘤；或腦幹、丘腦或腦皮層之創傷之異常造成。

神經性疼痛之症候係不同性質，且通常描述為自發性劇痛及刺痛，或持續性、灼痛。此外，具有與正常非疼痛性感覺有關之疼痛，諸如，“麻木不適”(感覺異常及感覺遲鈍)、對觸覺之增加敏感性(感覺過敏)、無害刺激後之疼痛感(動態、靜態或熱覺刺激敏感)、對傷害刺激之增加感覺(熱、冷、機械性之痛覺過敏)、刺激移除後之持續性疼痛感(痛覺過敏)或選擇性之感覺路徑缺乏或不全(痛覺減退)。

於某些實施例，疼痛疾病、異常或狀況係非炎性疼痛及/或炎性疼痛。非炎性疼痛之型式不受限地包含周圍神經性疼痛(例如，周圍神經系統之損害或障礙造成之疼痛)、中樞疼痛(例如，中樞神經系統損害或障礙造成之疼痛)、去傳入性神經疼痛(例如，由於對中樞神經系統感覺輸入喪失之疼痛)、慢性感覺接受性疼痛(例如，某些型式之癌症疼痛)、痛覺受體之傷害性刺激(例如，對組織受損或先兆組織受損之反應所感覺之疼痛)、幻覺疼痛(例如，不再存在之身體一部份所感覺之疼痛，諸如，已截肢之肢體)、神經病患感覺之疼痛(例如，無物理原因存在之疼痛)，及遊走性疼痛(例如，其中疼痛係於體內重複改變位置)。於某些實施例，非炎性疼痛及/或炎性疼痛係與諸如炎性疾病(例如，自體免疫疾病)有關。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係炎性異常。“炎性異常”係指以疼痛症狀為特徵之疾病或狀況(悲

傷，來自有害物質及神經刺激之產生)、熱(熱，來自血管舒張)、發紅(發炎，來自於血管舒張及增加之血流)、腫脹(腫瘤，來自於流體之過量流入或受限流出)，及/或功能喪失(機能障礙，可胜是部份或完全，暫時或永久)。炎性異常不受限地包含影響血管(例如，多動脈炎、顳動脈炎)；關節(例如，關節炎；結晶、骨-、銀屑病、反應性、類風濕性、雷德氏症候群)；消化道(例如，克隆氏症、潰瘍性結腸炎)；皮膚(例如，皮膚炎)。或多數之器官及組織(例如，全身性紅斑狼瘡)。炎性異常不受限地包含與血管疾病、偏頭痛、緊張性頭痛、動脈炎、甲狀腺炎、再生障礙性貧血、何氏症、硬皮症、風濕熱、I型糖尿病、重症肌無力、類肉瘤、腎病症候群、塞特氏症候群、多發性肌炎、齦炎、過敏、結膜炎、多發性硬化症，及缺血(例如，心肌缺血)等。化合物及組成物可用於治療與腦部異常有關之神經炎症 (例如，巴金森氏症及阿茲罕默氏症)及與顱放射性受損有關之慢性炎症。化合物可用於治療急性炎性狀況(例如，感染造成之狀況)及慢性炎性狀況(例如，氣喘、關節炎及炎性腸道疾病造成之狀況)。化合物s亦可用於治療與創傷有關之炎症及非炎性之肌痛症。炎症係以許多型式呈現且不受限地包含急性、黏著性、萎縮性、鼻黏膜炎、慢性、硬化性、擴散性、散播性、滲出性、纖維性、纖維化、聚焦性、肉芽性、增生性、肥厚性、間質性、轉移性、壞死性、閉塞性、薄壁、塑性、新生性、增殖性、 偽膜性、化膿性、致硬性、漿液纖維蛋白性、漿液性、簡單性、特異性、亞急性、化

膿性、毒性、創傷性，及/或潰瘍性之炎症。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係免疫異常。免疫異常(諸如，自體免疫異常)不受限地包含關節炎(包含類風濕性關節炎、脊柱關節炎、痛風性關節炎、退化關節疾病，諸如，骨關節炎、全身性紅斑狼瘡、薛格連氏症候群、僵直性脊椎炎、未分化型脊柱炎、貝西氏症、自體免疫性溶血性貧血、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化症、澱粉樣變、急性肩痛、生皮癬性，及幼年之關節炎)、氣喘、動脈粥狀硬化、骨質疏鬆症、支氣管炎、肌腱炎、滑囊炎、皮膚炎性異常(例如，牛皮癬、濕疹、灼傷、皮膚炎)、尿床、嗜酸性細胞性症、胃腸道異常(例如，炎性腸病(IBD)、消化性潰瘍、局限性腸炎、大腸憩室炎、消化道出血、克隆氏症、胃炎、腹瀉、腸激躁症，及潰瘍性大腸炎)，及藉由胃腸道蠕動促進劑改善之異常(例如，腸阻塞、術後腸阻塞，及敗血症期間之腸阻塞；胃食道逆流症(GORD，或其同義辭GERD)；嗜酸粒細胞性食道炎、胃輕癱，諸如，糖尿病胃輕癱；食物不耐受及食物過敏及其它功能性腸異常，諸如，非潰瘍性消化不良(NUD)，及非心源性胸痛(NCCP，包含肋骨軟骨炎))。

於某些實施例，免疫異常係胃腸道異常。於某些實施例，免疫異常係炎性腸道疾病(例如，克隆氏症及/或潰瘍大腸炎)、消化性潰瘍、局限性腸炎、大腸憩室炎、胃腸出血、克隆氏症、胃炎、腹瀉．腸激躁症，及潰瘍性大腸炎。於某些實施例，免疫異常係炎性腸道疾病(IBD)。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係皮膚異常。於某些實施例，皮膚異常係皮膚瘙癢症(癢)、牛皮癬、濕疹、灼傷，或皮膚炎。於其它實施例，皮膚異常係牛皮癬。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係焦慮。“焦慮”於此使用係不受限地包含焦慮及焦慮異常或狀況，諸如，臨床焦慮、恐慌異常、廣場恐懼症、廣泛性焦慮異常、特定恐懼症、社交焦慮症、強迫症、急性壓力症，及創傷後壓力症；及具焦慮特性之調整異常，與憂鬱有關之焦慮異常、由於一般醫療狀況之焦慮異常，及物質誘發之焦慮異常。此治療亦可誘發或促進患者(例如，具焦慮之患者)之睡眠。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係睡眠異常。“睡眠異常”不受限地包含失眠、睡眠呼吸暫止症、歇不住腳症候群(RLS)、睡眠相位後移症候群(DSPS)、週期性肢體抽動(PLMD)、低通氣症候群、快速眼動行為異常(RBD)、輪班工作睡眠異常，及睡眠問題(例如，異睡症)，諸如，惡夢、夜驚、說夢話、晃腦、打呼，及咬緊頜及/或磨牙(bruxism)。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係憂鬱。“憂鬱”於此使用時不受限地包含憂鬱異常或狀況，諸如，憂鬱異常(單極性憂鬱)、低落性情感異常(慢性溫和憂鬱)及雙極性異常(躁鬱)。憂鬱可為臨床或亞臨床之憂鬱。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係取食

行為。“取食行為”於此使用不受限地包含飲食異常(例如，各種性質之厭食症及惡質症、過度飲食導致之肥胖)、與癌症有關之體重減輕、與其它一般醫療狀況有關之體重減輕、與發育不正常有關之體重減輕，及其它耗損狀況。此間揭露之化合物亦可用以降低體脂及治療或預防哺乳動物之肥胖症。此間揭露之化合物亦可用於預防或治療與此等健康狀況有關之疾病。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係運動異常。於其它實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係青光眼。於其它實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係神經保護。於其它實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係心血管疾病。

於某些實施例，上述方法提供投用化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，至其需要患者。

於某些實施例，上述方法提供投用如實施例中所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥。

於其它實施例，上述方法提供投用具有少於或等於0.01 microM之K_i或具有0.01 microM與0.1 microM間之K_i之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥(即，具有稱為”A”或”B”活性之化合物)。.

於其它實施例，上述方法提供投用具有少於或等於

0.01 microM之K_i之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥(即，具有稱為"A"活性之化合物)。

7. 投藥

提供之化合物可使用對於治療有效之任何量及任何投藥路徑投藥。所需之真正量會隨患者，依患者之種類、年齡，及一般狀況、感染嚴重性、特定組成物、其投藥模式、其活性模式等而改變。

本發明之化合物為了輕易投藥及劑量均一性典型上係以劑量單位型式配製。但是需瞭解本發明組成物之每天總使用量會由主治醫師於正確醫學判斷範圍內決定。對任何特定患者或器官之特定治療有效劑量會依各種因素而定，包含欲被治療之疾病、異常，或狀況及此異常之嚴重性；使用之特定活性成份之活性；使用之特定組成物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及飲食；投藥時間、投藥路徑，及使用之特定活性成份之排泄速率；治療期；與使用之特定活性成份混合或同時使用之藥物；及醫學技藝所知之相似因素。

提供之本發明化合物及組成物可以任何路徑投藥。於某些實施例，提供之化合物及組成物係經由各種路徑投藥，包含口服、靜脈內、肌內、動脈內、脊椎內、椎管內、皮下、腦室內、透皮式、皮內、直腸、陰道內、腹腔內、局部(諸如，藉由粉末、軟膏、乳霜及/或滴液)、黏莫、鼻、頰、腸內、舌下；藉由氣管灌注、支氣管灌注，及/或吸入，

及/或以口服噴劑、鼻噴劑，及/或氣溶膠。特別考慮之路徑係全身性靜脈注射、經由血液及/或淋巴供應之局部投藥，及/或直接投藥至受影響之位置。一般，最適當之投藥路徑會依各種因素而定，包含藥劑性質(例如，其於消化道環境之安定性)、患者之狀況(例如，患者是否能容忍口服投藥)等。現今，經口及/或鼻之噴劑及/或氣溶膠之路徑係最普遍被用於使治療藥劑遞送至肺部及/或呼吸系統。但是，本發明包含藉由藥物遞送科學考量之可能進展之任何適當路徑遞送提供之藥學可接受組成物。

用以達成治療有效量所需之化合物之真正量會隨患者，依患者之種類、年齡，及一般狀況、副作用或異常之嚴重性、特定化合物之性質、投藥模式等而改變。所欲劑量可以每天三次，每二兩次，每天一次，隔天，隔三天，每週，每二週，每三週，或每四週而遞送。於某些實施例，所欲劑量可使用多數投藥遞送(例如，二、、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或更多之投藥)。

於本發明之某些實施例，用於每天一或多次投用至 70 公斤成人之本發明化合物之治療有效量可每單位劑量型式包含約 0.0001 毫克至約 1000 毫克之本發明化合物。需瞭解此間所述之劑量範圍係提供對成人投用提供之藥學可接受組成物之指導。投用至，例如，兒童或青少年之量可由醫務人員或熟習此項技藝者決定，且可比對成人投用者更低或相同。

亦需瞭解如上及於此間所述之本發明之化合物或組成物可與一或多數另外之治療活性劑混合投藥。

“混合”係意欲暗示此等藥劑需同時投藥及/或一起配製遞送，即使此等遞送方法無疑係於本發明範圍內。組成物可與一或多數其它額外治療活性劑同時，於之前，或其後而投藥。一般，每一藥劑會以一藥劑及/或依此藥劑決定之時程而投藥。進一步需瞭解用於此組合之另外的治療活性劑可於單一組成物中一起投藥或以不同組成物分開投藥。一療法中使用之特定組合會考量本發明化合物與另外之治療活性劑之相容性及/或欲達成之治療效果。

一般，所預期係混合使用之另外的治療活性劑係以不超過個別使用量之量而使用。於某些實施例，混合使用之量會低於個別使用者。

“治療活性劑”或“活性劑”係指用於治療之任何物質，包含預防及治癒性之治療。

本發明包含遞送與可改良其生物利用性、降低及/或改良其代謝、抑制其排泄，及/或改良其於體內之分佈之藥劑混合之所提供之藥學可接受組成物。亦需瞭解使用之治療對於相同之異常可達成所欲效果(例如，本發明化合物丁與抗發炎、抗焦慮及/或抑憂鬱之藥劑等混合投藥)，及/或其可達成不同效果(例如，控制任何不利之副作用)。

例示之活性劑不受限地包含抗癌劑、抗生素、抗病毒劑、麻醉劑、抗凝劑、酶抑制劑、類固醇劑、類固醇或非類固醇之抗發炎劑、 抗組織胺、免疫抑制劑、抗腫瘤劑、

抗原、疫苗、抗體、解充血劑、鎮靜劑、阿片類、止痛劑、鎮痛劑、退燒藥、荷爾蒙、前列腺素、孕前期物質、抗青光眼劑、眼用劑、抗膽鹼激導性劑、抗憂鬱劑、抗精神病劑、安眠藥、安神劑、抗驚厥劑、肌肉鬆弛劑、抗胃腸抽搐劑、肌肉收縮劑、通道阻斷劑、縮瞳劑、抗分泌劑、抗血栓劑、抗擬劑、抗膽鹼劑、β–腎上腺素阻斷劑、利尿劑、心血管活性劑、血管活性劑、血管舒張劑、抗高血壓劑、血管生成劑、細胞-細胞外基質交互作用之調節劑(例如，細胞生長抑制劑及抗黏附分子)，或 DNA、 RNA、蛋白質–蛋白質交互作用、蛋白質–受體交互作用等之抑制劑/嵌入劑。活性劑包含小的有機分子，諸如，藥物化合物(例如，以聯邦法規(CFR)提供之由食品及藥物管理局核准之化合物)、肽、蛋白質、碳水化物、單醣、寡醣、多醣、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成聚肽或蛋白質、與蛋白質、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡聚核苷酸、反意寡核酸、脂質、荷爾蒙、維他命及細胞連接之小分子。

於某些實施例，另外之治療活性劑係止痛劑。於其它實施例，另外之治療活性劑係抗發炎劑。

8. 決定生物活性之方法

決定本發明化合物用於各種治療用途之活性之方法係此項技藝已知。此等係不受限地包含高通量篩選，其係鑑定與隔離FAAH結合及/或調節其活性與動物及細胞治療模型之化合物。

此間所述化合物之分析係可以高通常篩選處理。可用

於篩選本發明化合物之分析可檢測抑制劑與FAAH之結合或藉由諸如油醯基乙醇醯胺或花生四烯乙醇胺之基材水解產生之反應產物(例如，脂肪酸醯胺或乙醇胺)之釋放。此基材可被標示以促進釋放反應產物之檢測。美國專利第5,559,410號案揭示用於蛋白質之高通量篩選方法，且美國專利第5,576,220及5,541,061號案揭示用於配位體/抗體結合之高通量篩選方法。

篩選用於鎮痛作用之FAAH抑制劑之方法係熟習此項技藝者已知。例如，測試化合物可於小鼠熱板測試及小鼠福馬來測試及對測量之熱或化學組織損害之疼痛反應投用至標的動物(例如，見美國專利第6,326,156號案，其教示篩選鎮痛活性之方法；亦見Cravatt等人之Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2001) 98:9371–9376)。

二藥理學證實之焦慮動物模型係高架環型迷宮測試及隔離誘發之超音波發射測試。環型迷宮係由具有二開放及二封閉之象限之高架環形平台所組成，且係以動物對其環境探索之本能及其對開放空間(其間可能受掠食者攻擊)之恐懼間之衝突為基礎(見，例如，Bickerdike, M. J.等人，Eur. J. Pharmacol., (994) 271, 403–411；Shepherd, J. K.等人，Psychopharmacology, (1994) 116, 56–64)。臨床使用之抗焦慮藥物(諸如，苯并二氮呯)增加於開放格室內花費之時間比例及進入此等格室之數量。

抗焦慮化合物之第二測試係超音波發聲發射模型，其係測量自其巢移出之大鼠仔發射之應力誘發之發聲數量

(見，例如，Insel, T. R.等人，Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 1263–1267 (1986)；Miczek, K. A.等人，Psychopharmacology, 121, 38–56 (1995)；Winslow, J. T.等人，Biol. Psychiatry, 15, 745–757 (1991)。

本發明化合物於治療憂鬱之效果可以大鼠之臨床適量應力誘發之快感缺乏模型測試。此模型係以臨床適度應力造成對獎賞例如，蔗糖之消耗)敏感度逐漸減低之觀察及此減少係藉由以抗憂鬱劑之慢性治療而依劑量逆轉之觀察為基礎。此方法已於先薊被描述且關於此測試之更多資訊係出現於Willner, Paul, Psychopharmacology, 1997, 134, 319–329。

另一抗憂鬱劑活性之測試係強迫式游泳測試(Nature 266, 730–732, 1977)。於此測試，動物係於測試前30或60分鐘被投用藥劑，較佳係藉由腹腔內路徑或藉由口服路徑。動物被置於以水填充之結晶盤，且其保持固定之時間被計時。然後，固定之時間與以蒸餾水治療之對照組者比較。丙米咔25毫克/公斤可作為正對照組。抗憂鬱化合物減少浸漬大鼠之固定時間。

另一抗憂鬱劑活性之測試係對小鼠之尾懸浮測試(Psychopharmacology, 85, 367–370, 1985)。於此測試，動物較佳係於測試前30或60分鐘以研究化合物藉由腹腔內路徑或藉由口服路徑治療。然後，動物以尾懸浮，且其固定時間係以電腦系統自動記錄。然後，固定時間與以蒸餾水治療之對照組者比較。丙米咔胺25毫克/公斤可作為正對照

組。抗憂鬱化合物減少小鼠之固定時間。

用於研究測試化合物之抗痙攣活性之動物模型係熟習此項技藝者可獲得。見，例如，美國專利第6,309,406號案及美國專利第6,326,156號案，其等係描述實施此等測試之方法。

FAAH之抑制已被報導誘發測試動物之睡眠(美國專利第6,096,784號案)。研究誘發睡眠之化合物之方法係熟習此項技藝者已知。特別地，測試FAAH抑制化合物誘發睡眠或治療失眠之能力之方法係揭示於美國專利第6,096,784號案及美國專利第6,271,015號案。最明顯地，化合物可投用至測試動物(例如，大鼠或小鼠)或人類 ，且其後睡眠花費(例如，閉眼、運動靜止)之時間(例如，開始，期間)可被監測。亦見WO 98/24396。

篩選誘發全身僵硬之FAAH抑制劑之方法亦係熟習此項技藝者所知。見Quistand等人之Toxicology and Applied Pharmacology 173: 48–55 (2001)。見Cravatt等人之Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98:9371–9376 (2001)。

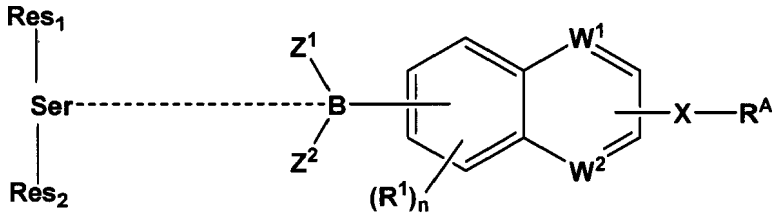
評估慾求行為之方法係熟習此項技藝者已知。例如，Maruani等人(美國專利第)教示二此種分析。一評估對欲求行為之功效之方法係對大鼠投用FAAH抑制劑且評估其對蔗糖溶液攝取之功效。此方法係教示於W. C. Lynch等人，Physiol. Behav., 1993, 54, 877–880。

9. FAAH之絲氨酸–241及硼酸抑制劑間之共價錯合物之形成

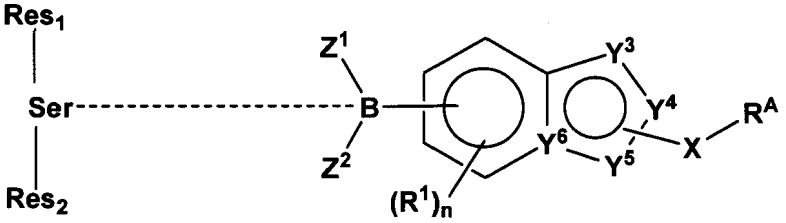
此間提供之化合物可與Ser–241 FAAH之親核性側鏈形成可逆式共價錯合物。.

因此，與蛋白質之絲氨殘質締結(例如，錯合)之如上及此間所述之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物亦被提供。

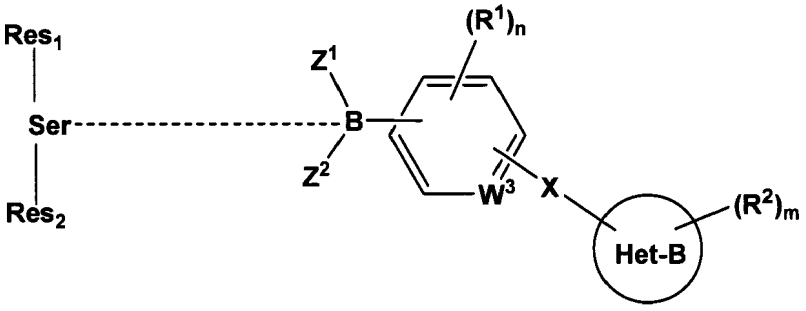
例如，於某些實施例，如上及此間所述之化學式(III)、(IV)、(V)或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物係與蛋白質之絲氨酸殘質締結：



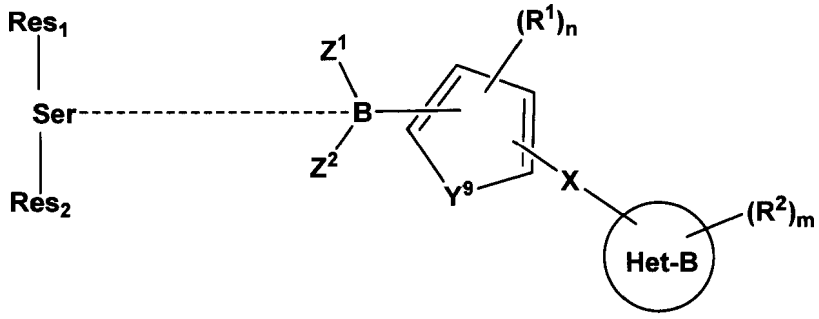
(III)–錯合物



(IV)–錯合物



(V)–錯合物



(VI)–錯合物

其中，Res_1—Ser—Res_2係具有約400至約600個殘質之長度之蛋白質。

"Ser"意指絲氨酸殘質。於某些實施例，Ser係FAAH蛋白質之Ser_{241}。於某些實施例，蛋白質係大鼠之FAAH。於其它實施例，蛋白質係人類之FAAH(SEQ ID NO. 1)。於某些實施例，蛋白質之活性位置具有於142之Lys；於217之Ser；及於241之Ser。於某些實施例，化合物係於Ser_{241}結合。

Res_1意指比 Ser更接近N–終端之殘質。Res_2意指比Ser更接近C-終端之殘質。於某些實施例，Res_1 具有比(Ser)更接近N-終端之係24個胺基酸之絲氨酸殘質及比(Ser)更接近N-終端之係99個胺基酸之賴氨酸殘質。

於某些實施例，Z^1及Z^2皆係–OH。因此，於某些實施例，化合物係硼酸化合物。

10. 合成方法

數種方法於此項技藝已知用以合成此間提供之化合物。認知之合成硼酸酯之方法係有機金屬物種與有機硼酸酯(諸如，三甲基硼酸酯)反應。適合之有機金屬物種不受限地包含烷基鋰及格里那試劑。其它合成硼酸酯之方法係於

硼酸酯含有可能不能忍受烷基鋰試劑或格里那試劑之敏感性官能基時使用。此等方法包含芳基或烯基鹵化物及二硼酸酯或二烷氧基硼烷之鈀偶合反應及烯或炔之硼氫化反應。使用此等方法，各種硼酸酯集合物可被合成。硼酸酯可藉由於水性酸條件下使用適合之酸水解硼酸酯而輕易轉化成硼酸。適合之酸不受限地包含HCl、H_2SO_4，及HB。另一水解硼酸酯之方法係使用氧化劑(諸如，$NaIO_4$)之氧化水解反應，如實施例5所例示。本發明之硼酸化合物當曝置於醇時輕易形成硼酸酯。形成之硼酸酯亦可用於此間提供之方法。環狀硼酸酯係於某些二醇(例如，1,2–及1,3–二醇)被使用時形成。此間提供之硼酸化合物藉由硼酸部份之脫水形成二聚物、三聚物，及四聚物，及其等之混合物而輕易形成寡聚物酐。此等物種於水存在中及於身體條件下藉由水解轉化回硼酸。

例示

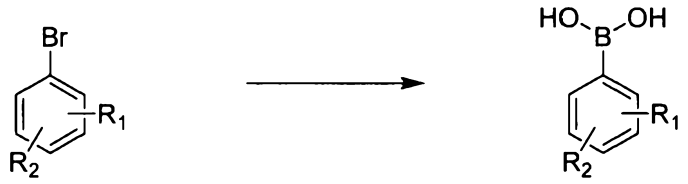
本發明現將被廣泛地說明，其參考下列實施例將更輕易瞭解，其等係用以例示本發明之某些方面及實施例而被包含，且非意欲限制本發明。

例示之化合物係如下提供之實施例中所示。化合物係使用於實施例286中詳細描述之方法分析作為人類FAAH之抑制劑。例示化合物之活性係於實施例中提供，其中，稱為"A"之活性係指具有少於或等於0.01 microM之K_i之化合物，"B"係指具有0.01 microM與0.1 microM間之K_i之化合物。"C"係指具有0.1 microM與1 microM間之K_i之化合物，

且"D"係指具有大於1 microM之K_i之化合物。

一般合成方法

硼酸之製備:



方法1

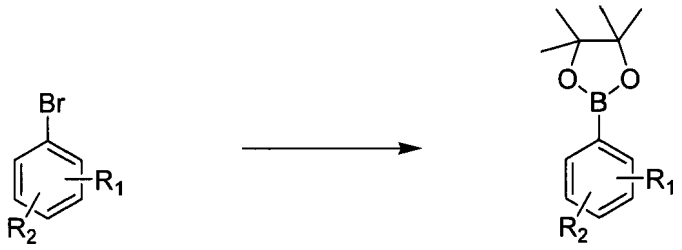
用以製備硼酸之一般條件：於氬氛圍下，溶於4:1 甲苯/四氫呋喃之0.1 M芳基溴化物(1.0當量)冷卻至−78 °C。添加三異丙基硼酸酯(1.3當量)，且混合物以於己烷內之nBuLi(1.2當量)以滴液方式處理。攪拌30分鐘後，混合物加溫至0 °C且另外攪拌30分鐘。混合物以2N含水HCl(10當量)驟冷，且於23 °C攪拌1小時。混合物以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。濃縮時之殘質藉由再結晶化/研製(庚烷，乙腈，或其它)或藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 甲醇/二氯甲烷)純化而一般係產生白色固體。

方法 2

用以製備硼酸之一般條件：於氬氛圍下，溶於4:1 甲苯/四氫呋喃之0.1 M 芳基溴化物(1.0當量)於卻至−78 °C。於己烷內之nBuLi(2.5M，1.2當量)係以滴液方式添加，且混合物攪拌60分鐘。然後，三異丙基硼酸酯(1.3當量)以滴液方式添加至澄清攪拌溶液。15分鐘後，混合物加溫至0 °C，且另外攪拌30分鐘。混合物以2N含水HCl(10當量)驟冷，且

於23 °C攪拌1小時。混合物以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。濃縮時之殘質藉由再結晶化/研製(庚烷，乙腈，或其它)或藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 甲醇/二氯甲烷)純化而一般係產生白色固體。

硼酸頗哪醇酯之製備:



方法3

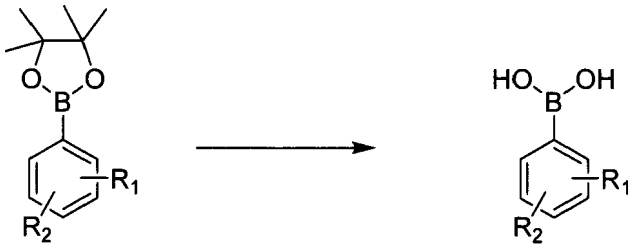
用於製備硼酸頗哪醇酯之一般條件：於氬氛圍下之乾燥燒瓶被注以芳基溴化物(1.0當量)、1,1''–雙(二苯基膦基)–茂二氯鈀(II)(0.05當量)、乙酸鉀(1.0當量)、碳酸銫(3當量)，及雙(頗哪醇基)二硼(2.0當量)。混合物以二甲基亞碸(相對於芳基溴化物係0.1 M)懸浮，且於80 °C加熱2–8小時。藉由薄層色譜分析術分析判斷完全時，反應於水及乙酸乙酯間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(乙酸乙酯/己烷)純化提供硼酸頗哪醇酯。

方法4

用於製備硼酸頗哪醇酯之一般條件：於氬氛圍下之乾燥燒瓶被注以芳基溴化物(1.0當量)、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(0.05當量)、乙酸鉀(2.0當量)，及雙(頗哪醇基)二硼

(1.5當量)。混合物以1,4–二噁烷(相對於芳基溴化物係1M)懸浮，且於80 °C加熱2–8小時。藉由薄層色譜分析術分析判斷完全時，反應於水及乙酸乙酯間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(乙酸乙酯/己烷)純化提供硼酸頗哪醇酯。

硼酸酯轉化成硼酸:



方法5

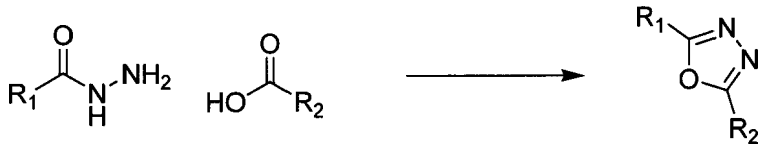
硼酸酯轉化成硼酸之一般條件：硼酸酯(1.0當量)、過碘酸鈉(5.0當量)及乙酸銨(5.0當量)溶於丙酮/水2:1(0.05 M硼酸酯)且於23 °C攪拌12小時至TLC或LCMS指示轉化成硼酸完成為止。一隔離之選擇係藉由以1N含水HCl稀釋混合物及藉由過濾固體硼酸收集而沈澱產物。另外，混合物於水及乙酸乙酯間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。殘質係藉由再結晶化及研製(庚烷，乙腈，或其它溶劑)或藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(0.5→10%甲醇/二氯甲烷)純化提供純硼酸。

方法 6

硼酸酯轉化成硼酸之一般條件：硼酸酯以濃硫酸處理(0.2 M最終酯濃度)且於23℃攪拌至混合物變成澄清溶液為

止，約10分鐘。溶液以15倍水稀釋，產沈澱之硼酸藉由過濾收集且以水清洗。

噁二唑之製備：



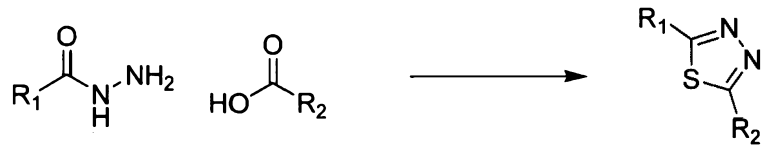
方法 7

用以製備噁二唑之一般條件：於一微波反應器管內，(肼基羰基)芳基硼酸頻哪醇酯(1.0當量)及羧酸(1.0當量)溶於乾燥乙腈(每一者0.1 M)。添加以聚苯乙烯懸浮之三苯基膦(3.0當量)及三氯乙腈(2.0當量)，且混合物被密封，且於130°C之微波反應器加熱2小時。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷/乙酸乙酯)純化提供噁二唑-芳基硼酸頻哪醇酯。

方法 8

用以製備噁二唑之一般條件：噁二唑係如方法7般形成，但反應物係羧基芳基硼酸頻哪醇酯及烷基或芳基醯肼。

噻二唑之製備：



方法 9

用以製備噻二唑之一般條件：(肼基羰基)芳基硼酸頻哪醇酯(1.0當量)及羧酸(1當量)溶於乾燥DCM(每一者0.1 M)

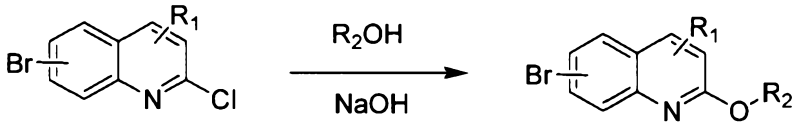
且以EDC(1.05當量)及DMAP(0.10當量)處理。混合物於23 °C攪拌6小時，然後，以DCM稀釋於一分離漏斗內，且清洗兩次，每一次係以0.5 M含水檸檬酸及飽和含水碳酸氫鈉。有機層於硫酸鎂乾燥，且濃縮成澄清之油。

此溶溶於乾燥THF，且添加1.2當量之拉威森(Lawesson)試劑。混合物密封於一管內，且於115 °C之微波反應器加熱30分鐘。濃縮混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷/乙酸乙酯)純化提供噻二唑–芳基硼酸頗哪醇酯。

方法 10

用以製備噻二唑之一般條件：噻二唑係如方法9般形成，但反應物係羧基芳基硼酸頗哪醇酯及烷基或芳基醯肼。

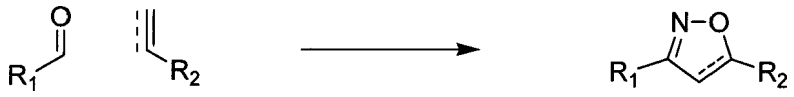
喹啉–2–醚之製備：



方法 11

用以製備喹啉–2–酯之條件：經取代之2–氯喹啉(1.0當量)、醇(3.0當量)，及粉碎之NaOH(2.0當量)懸浮於NMP(0.3 M喹啉)且於約160 °C之溫度接受微波加熱15分鐘。藉由lc/ms為之時，反應混合物稀釋於0.1M NaOH及MTBE並且分離。有機相以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，且以矽石凝膠處理。移除溶劑後，殘質進行色譜分析(2→10% EtOAc/己烷)產生乾淨之醚產物。

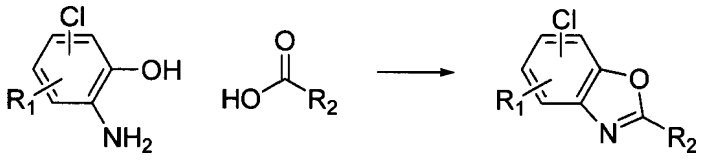
異噁唑啉及異噁唑之製備：



方法 12

用以製備異噁唑啉及異噁唑之一般條件：醛(1.0當量)添加至於1:1 t–BuOH: H2O之羥基胺氫氯酸鹽(1.0當量.)之溶液(0.1 M醛)。對此添加NaOH至pH 5，且於周圍溫度攪拌30分鐘後，TLC分析指示肟之形成完全。氯胺–T三水合物(1.0當量)於5分鐘期間以小部份方式添加，其後添加CuSO4(0.045當量)及銅屑(約0.01當量)。添加烯或炔(1.0當量)，且pH藉由添加數滴1 M NaOH調整至約6，且攪拌另外持續6小時。反應混合物倒至冰/水內，且添加稀NH_4OH以移除所有銅鹽。所欲產物藉由過濾收集，且藉由閃式矽石凝膠色譜分析術純化。

苯并噁唑之製備：



方法 13

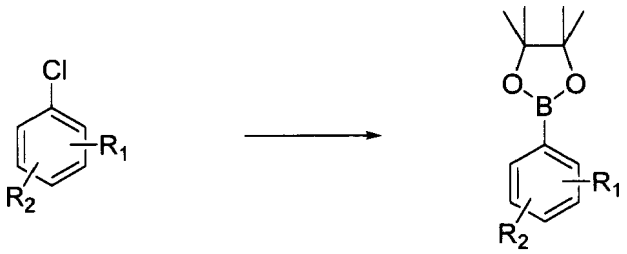
用以製備苯并噁唑之一般條件：於微波反應器管內，胺基酚(1.0當量)及羧酸(1.0當量)溶於乾燥乙腈(每一者係0.1 M)。添加以聚苯乙烯支撐之三苯基膦(3.0當量)及三氯乙腈(2.0當量)，且混合物被密封且於150 °C之微波反應器加熱2小時。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術

(己烷/乙酸乙酯)純化提供所欲之苯并噁唑。

方法 14

用以製備苯并噁唑之一般條件：於一密封管內，胺基酚(1.0當量)及羧酸(1.0當量)溶於乾燥乙腈(每一者係0.1 M)。添加以聚苯乙烯支撐之三苯基膦(4.0當量)及三氯乙腈(2.0當量)，且混合物被密封且於100 °C加熱20–36小時。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷/乙酸乙酯)純化提供所欲之苯并噁唑。

自芳基氯化物製備硼酸頗哪醇酯：

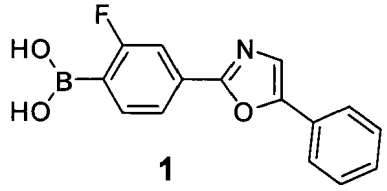


方法 15

用於自芳基氯化物製備硼酸頗哪醇酯之一般條件：一於氬氣氛圍下之乾燥燒瓶被注以芳基氯化物(1.0當量)且溶於四氫呋喃(相對於芳基氯化物係0.1M)。添加雙(頗哪醇基)二硼(2.5當量)，其後添加乙酸鉀(2.5當量)、二乙酸鈀(0.2當量)及1,3–雙(2,6–二異丙基苯基)咪唑氯化物(0.4當量)。反應於密封管內加熱至95 °C持續14–36小時。藉由薄層色譜分析術分析判斷完全時，混合物經由頂部上具有一些矽石凝膠之塞里塑料栓過濾。塞里塑料以乙酸乙酯清洗。混合溶液於真空濃縮且藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(乙酸乙酯/己烷)純化提供所欲之硼酸頗哪醇酯。

例示化合物之合成:

實施例 1

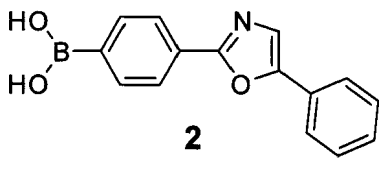


1

3–氟–4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二哼硼烷–2–基)苯甲酸(470毫克，1.77毫莫耳)及2–胺基乙醯苯氫氯酸鹽(318毫克，1.89毫莫耳)溶於10毫升無水二氯甲烷。添加HOBt(286毫克，2.12毫莫耳)及EDC(406毫克，2.12毫莫耳)，其後添加三乙基胺(741 uL，5.30毫莫耳)。反應於室溫攪拌12小時，其後，轉移以具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5 M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮而提供量化產量(680毫克)之呈黃色固體之所欲酮醯胺，其被直接用於下步驟形成哼唑。

粗製之酮醯胺(100毫克，0.261毫莫耳)溶於2毫升之濃H_2SO_4。反應溶液先變成亮橙色，然後，形成棕色固體。反應於室溫攪拌10分鐘，其後，倒至75毫升之水，此時形成白色固體，其使用真空過濾隔離。固體以過量水清洗，且於真空下乾燥12小時而提供45毫克之哼唑，61%產率。$[M–H]^-$ = 282.1 m/z。活性： B

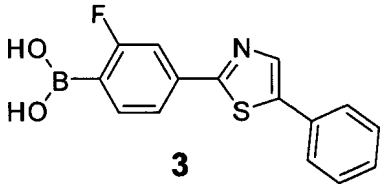
實施例 2



2

唔唑2使用實施例1所述之條件製備。M–H]$^-$ = 264.1 m/z。活性: B

實施例 3

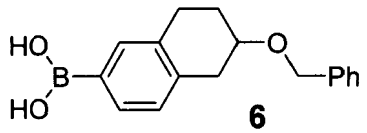


3

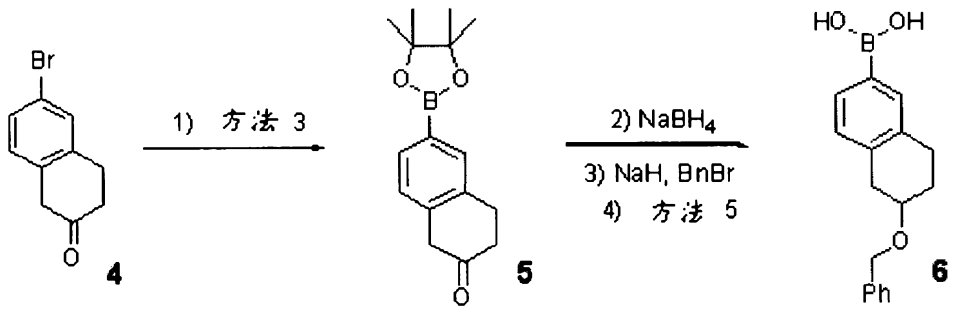
用以製備2之酮醯(223毫克，0.58毫莫耳)溶於5毫升無水四氫呋喃，然後，添加拉威森試劑(282毫克，0.70毫莫耳)。反應加熱至70 °C持續14小時，其後，直接裝載至矽石凝膠上且使用矽石凝膠色譜分析術用20–70%之乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供200毫克之所欲噻唑，90%產率。

然後，形成之頗哪醇酯(2–(3–氟–4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二唔硼烷–2–基)苯基)–5–苯基噻唑)使用方法5轉化成噻唑，且於自反應混合物沈澱後隔離。[M–H]$^-$ = 298.1 m/z。活性: D

實施例 4



6



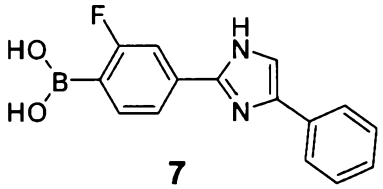
6–溴–2–四氫萘酮(4)使用方法3轉化成其相對應之皮考酸酯硼酸酯(5)。此酮(6–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)–3,4–二氫萘–2(1H)–酮)(600毫克，2.21毫莫耳)溶於10毫升之1:1 v/v之甲醇/四氫呋喃，且於冰浴冷卻至0 °C。硼氫化鈉(250毫克，6.63毫莫耳)一部份一部份地添加，且反應攪拌2小時，其後，以TLC分析不再指示出起始材料。飽和NaCl(100毫升)添加至反應，且混合物轉移至具過量水及二氯甲烷之分離漏斗。水層以二氯甲烷(2 x 75毫升)清洗。有機層被混合，以飽和NaCl(1 x 75毫升)清洗，於Na_2SO_4乾燥且於減壓下濃縮提供量化產率(600毫克)之相對應二級醇。

此二級醇(110毫克，0.40毫莫耳)溶於2毫升無水N,N–二甲基甲醯胺，且於冰浴冷卻至0 °C。添加氫化鈉(48毫克，1.20 毫莫耳，於分散油內之60%)，且具一些氣泡。10分鐘後，添加苯甲溴(95 μL，0.80毫莫耳)，且反應於室溫攪拌2小時。大量之起始材料於此時仍剩留，因此，氫化鈉及苯甲溴以3另外部份添加，且反應另外攪拌48小時。此後，反應以飽和NH_4Cl(75毫升)驟冷，且轉移至具過量水及乙酸乙酯之分離漏斗。水層以乙酸乙酯(2 x 75毫升)清洗。混合之有機層以飽和NaCl(2 x 75毫升)清洗，於$MgSO_4$乾燥，直接濃縮至矽石凝膠上且藉由矽石凝膠色譜分析術使用5–10%乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供所欲之醚，呈油狀物(57毫克)，39%產率。

然後，形成之頗哪醇酯(2–(6–(苯甲基氧)–5,6,7,8–四氫

萘–2–基)–4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二哼硼烷)使用方法5轉化成四氫萘6，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 281.1 m/z。活性: A

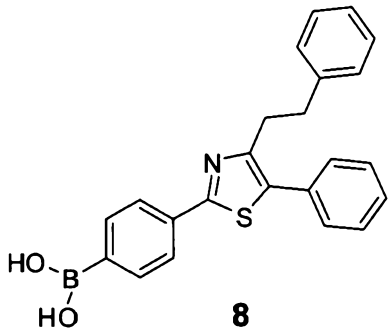
實施例 5



7

用以製備2之酮醯胺(100毫克，0.26毫莫耳)及乙酸銨(1.00克，13.0毫莫耳) 添加至5毫升之微波反應玻璃瓶。添加乙酸(2毫升)，且反應於175 °C之微波反應器加熱30分鐘。水(100毫升)添加至粗製反應混合物，此時，小量固體粉碎出，使用真空過濾隔離，且於真空下乾燥隔夜而提供6毫克之咪唑7，8%產率。$[M–H]^-$ = 281.1 m/z。活性: D

實施例 6



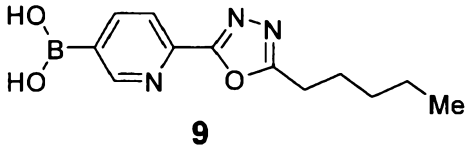
8

4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二哼硼烷–2–基)苯甲酸(160毫克，0.645毫莫耳)及2–胺基–1,4–二苯基丁–1–酮氫氯酸鹽(178毫克，0.645毫莫耳)溶於10毫升無水二氯甲烷。添加HOBt (105毫克，0.774毫莫耳)及EDC(148毫克，0.774毫莫耳)，其後，添加三乙基胺(270uL，1.94毫莫耳)。反應於室

溫攪拌12小時，其後，轉移至具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5 M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮而提供所欲之酮醯胺，呈白色固體，93%產率(281毫克)，其直接用於下步驟形成噻唑。

酮醯胺(140毫克，0.298毫莫耳)溶於4毫升無水四氫呋喃，其後，添加拉威森試劑(145毫克，0.358毫莫耳)。反應於微波反應器內加熱至115 °C持續90分鐘，其後，粗製混合物直接裝載於矽石凝膠上，且使用25–50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化而隔離90毫克之所欲化合物，65%產率。然後，形成之頗哪醇酯(4–苯乙基–5–苯基–2–(4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噚硼烷–2–基)苯基)噻唑)藉由方法5轉化成噻唑8，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 384.1 m/z。活性: D

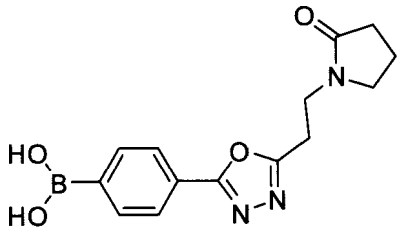
實施例 7



9

噚二唑9係以2步驟使用方法7及其後以方法1之鋰化反應條件以於5–溴皮考酸及己酸醯肼間形成噚二唑起始而製備。$[M–H]^-$ = 260.1 m/z。活性: A

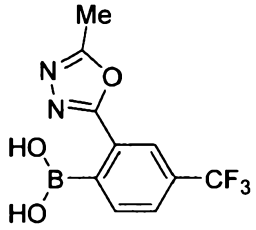
實施例 8



10

噁二唑10係以2步驟先使用方法7藉由自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼及3–(2–氧雜–吡咯烷–1–基)–丙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 300.1 m/z。活性: C

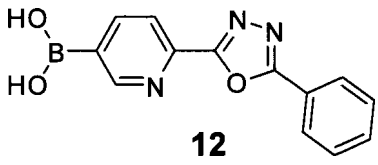
實施例 9



11

噁二唑11係以2步驟使用方法7以於2–溴–5–(三氟甲基)苯甲酸及乙酸醯肼間形成噁二唑起始及其後使用方法1之鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 271.0 m/z。活性: C

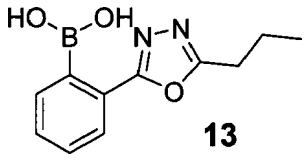
實施例 10



12

噁二唑12係以2步驟使用方法7以於5–溴皮考酸及苯甲酸醯肼間形成噁二唑起始及其後使用方法1之鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: B

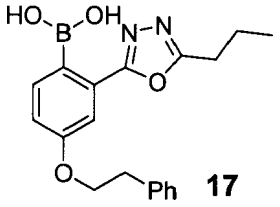
實施例 11



13

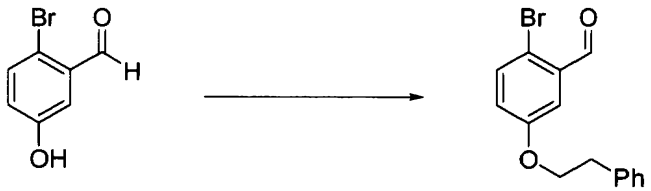
噁二唑13係藉由方法8及其後以 法5而製備。[M–H]– = 231.1 m/z。活性: D

實施例 12



17

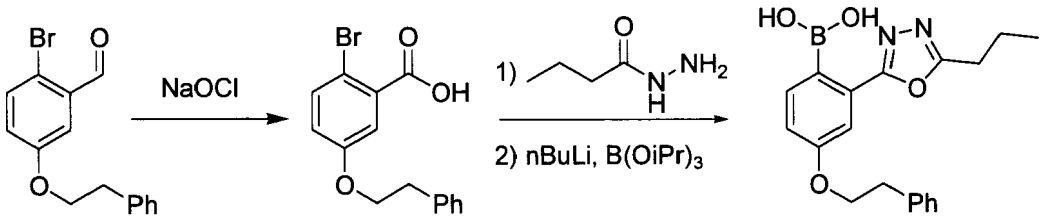
A部份



14 15

2–溴–5–羥基苯甲醛14(1.0克，5毫莫耳，1.0當量)、苯乙基溴化物(2.76克，15毫莫耳，3.0當量)，及碳酸鉀(2.75克，20毫莫耳，4.0當量)懸浮於二甲基甲醯胺(15毫升)，且於80 °C加熱14小時。混合物被冷卻且於水(150毫升)及乙酸乙酯(150毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。自真空濃縮而得之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→30% 乙酸乙酯/己烷)純化產生苯乙基醚15，呈澄清之油(550毫克)。

B部份

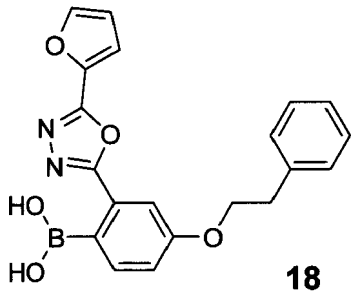


15 16 17

溶於2:1四氫呋喃/水(75毫升)之溴苯甲醛15(3.0克，9.83毫莫耳，1.0當量)以2-甲基-2-丁烯(6.9克，98毫莫耳，10當量)、磷酸鈉單鹼，二水合物，(4.6克，29.5毫莫耳，3.0當量)，及氯化鈉(2.1克，24毫莫耳，2.4當量)處理。混合物於23 °C攪拌6小時，然後，於乙酸乙酯(200毫升)及1N含水HCl(100毫升)間分離。有機層以鹽水(100毫升)清洗，且於真空濃縮。形成之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→30%乙酸乙酯/己烷)純化產生羧酸16(56%產率)。

酸16藉由方法8及其後以方法1轉化成噁二唑-芳基硼酸17。$[M-H]^-$ = 351.1 m/z。活性: A

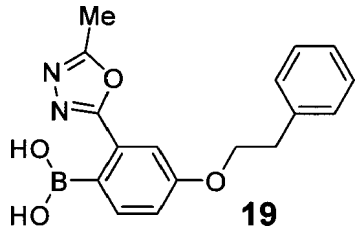
實施例13



18

噁二唑18係以2步驟使用方法7以於2-溴-5-苯乙氧基苯甲酸16及糠酸醯肼間形成噁二唑起始及其後使用方法1之鋰化反應而製備。$[M-H]^-$ = 375.1 m/z。活性: A

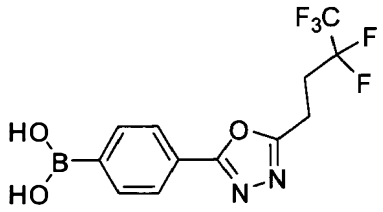
實施例14



19

噁二唑19係以2步驟使用方法7以於2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16及乙酸酐間形成噁二唑起始及其後使用方法1之鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 323.1 m/z。活性: A

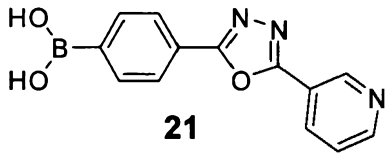
實施例 15



20

噁二唑20以2步驟使用方法7藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼及4,4,5,5,5–五氟戊酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於後自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 335.1 m/z。活性: A

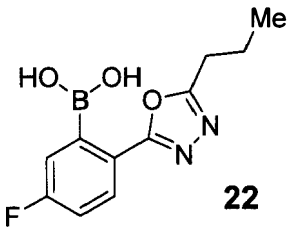
實施例 16



21

噁二唑21係以2步驟使用方法8先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及菸酸醯肼形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

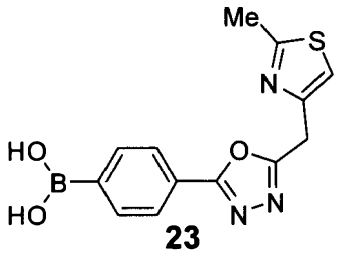
實施例 17



22

噁二唑22係以2步驟使用方法8藉由先自4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及丁酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後使用矽石凝膠色譜分析術隔離。$[M-H]^-$ = 249.1 m/z。活性: D

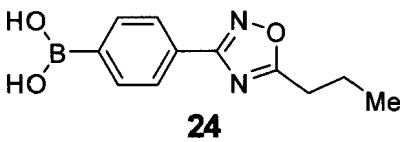
實施例 18



23

噁二唑23係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及(2-甲基-噻唑-4-基)乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 300.1 m/z。活性: B

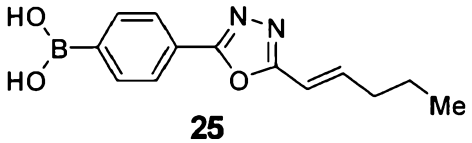
實施例 19



24

噁二唑24係以2步驟使用方法3自相對應之芳基溴化物及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 231.1 m/z。活性: A

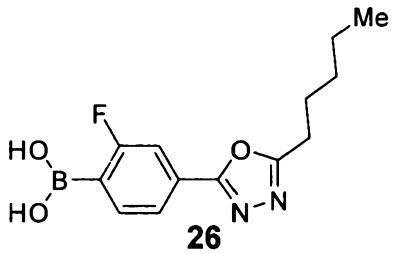
實施例 20



25

噁二唑25係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2-己烯酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 257.1 m/z。活性: A

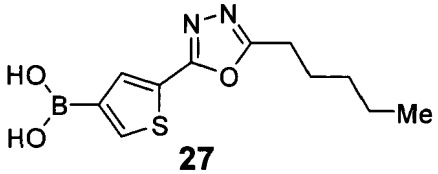
實施例 21



26

噁二唑26係以2步驟使用方法8先自3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及己酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 279.1 m/z。活性: A

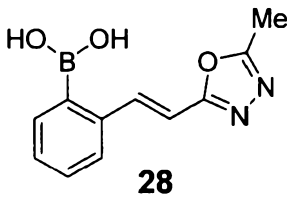
實施例 22



27

噁二唑 27 係以 2 步驟使用方法 8 先自 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及己酸醯肼形成噁二唑及其後以方法 5 而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

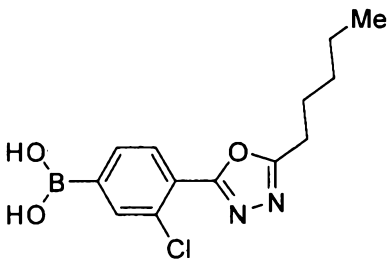
實施例 23



28

噁二唑 28 係以 2 步驟使用方法 8 藉由先自(E)–3–(2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯基)丙烯酸及乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法 5 而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 229.1 m/z。活性: C

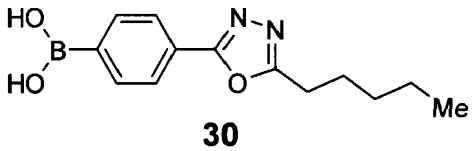
實施例 24



29

噁二唑29係以2步驟使用方法8先自3–氯–4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及己酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 293.1 m/z。活性: A

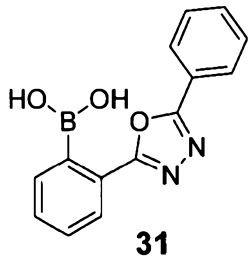
實施例 25



30

噁二唑30係以2步驟使用方法7先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼及己酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 259.1 m/z。活性: A

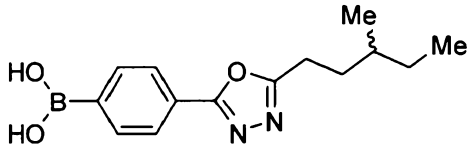
實施例 26



31

噁二唑31係以2步驟使用方法8先自2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離且其後使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: D

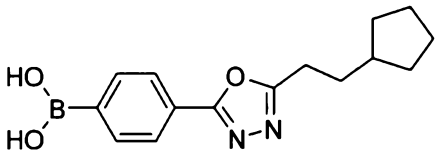
實施例 27



32

噁二唑32係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及4-甲基己酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: A

實施例 28

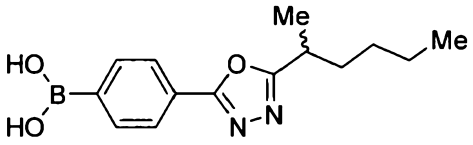


33

噁二唑33係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及3-環戊基丙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔

離。$[M-H]^-$ = 285.1 m/z。活性: A

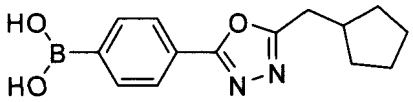
實施例 29



34

噁二唑34係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2-甲基己酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: A

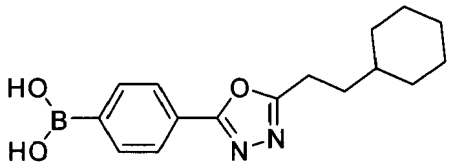
實施例 30



35

噁二唑35係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及環戊基乙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 271.1 m/z。活性: A

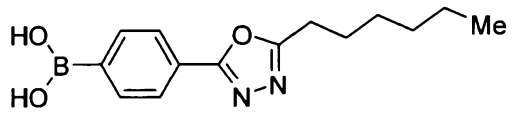
實施例 31



36

噁二唑36係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及3-環己基丙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 299.1 m/z。活性: A

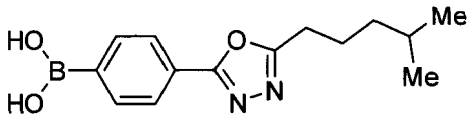
實施例 32



37

噁二唑37係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及庚酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: A

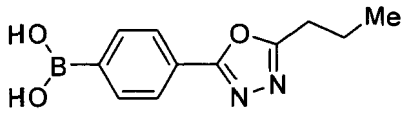
實施例 33



38

噁二唑38係以2步驟使用方法7先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及5-甲基己酸形成噁二唑及其後以方法5而製備且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: A

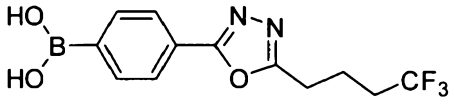
實施例 34



39

噁二唑39係以2步驟使用方法8先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及丁酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 231.1 m/z。活性: A

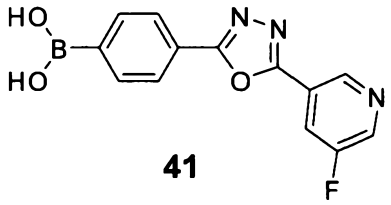
實施例 35



40

噁二唑40係以2步驟使用方法7先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及5,5,5-三氟戊酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 299.1 m/z。活性: A

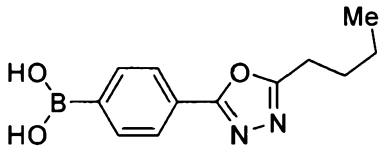
實施例 36



41

噁二唑41係以2步驟使用方法7先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及5-氟菸酸形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 284.1 m/z。活性: B

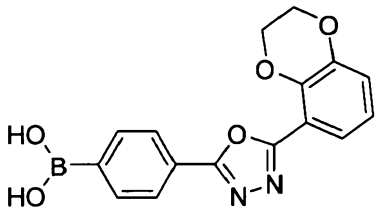
實施例 37



42

噁二唑42係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及戊酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 245.1 m/z。活性: A

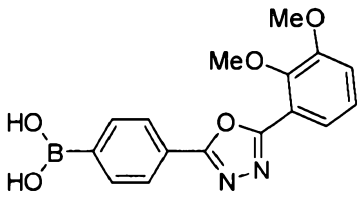
實施例 38



43

噁二唑43係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及1,4-苯并二忠烷-5-羧酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 323.1 m/z。活性: A

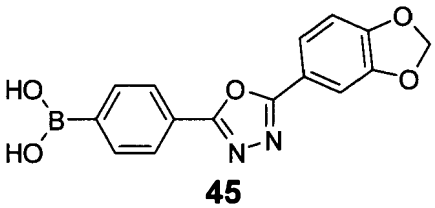
實施例 39



44

噁二唑44係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2,3-二甲氧基苯甲酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 325.1 m/z。活性: A

實施例 40

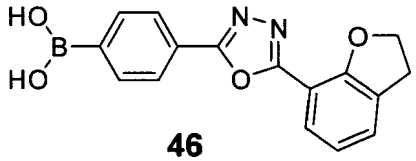


45

噁二唑45係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及糊椒酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。

$[M-H]^-$ = 309.0 m/z。活性：A

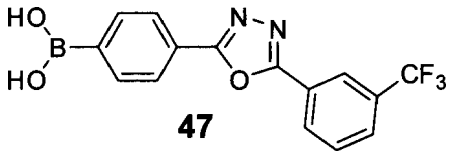
實施例 41



46

噁二唑46係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-羧酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 307.1 m/z。活性：A

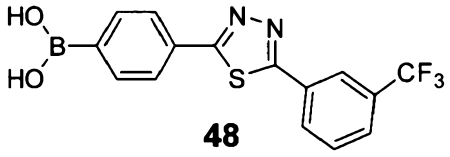
實施例 42



47

噁二唑47係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及3-三氟甲基苯甲酸形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 333.0 m/z。活性：A

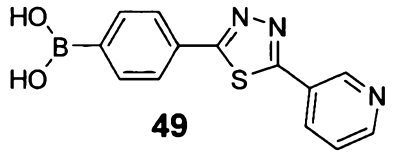
實施例 43



48

噻二唑48係以2步驟使用方法9藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及3-三氟甲基苯甲酸形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 349.1 m/z。活性：A

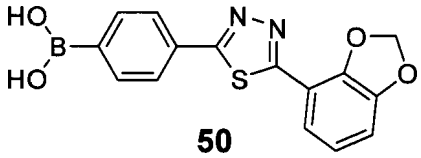
實施例 44



49

噻二唑49係以2步驟使用方法9藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及菸酸醯肼形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 282.1 m/z。活性: A

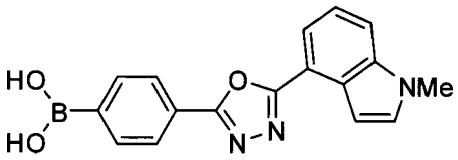
實施例 45



50

噻二唑50係以2步驟使用方法9藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及 3-三氟甲基苯甲酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 325.1 m/z。活性: A

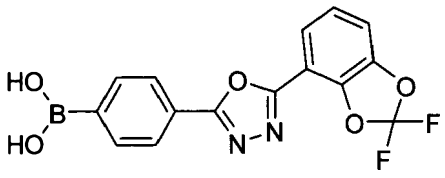
實施例 46



51

噁二唑51係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及1-甲基-1H-吲哚-4-羧酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 318.1 m/z。活性: A

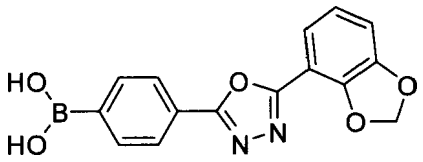
實施例 47



52

噁二唑52係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2,2-二氟-1,3-苯并二唑-4-羧酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 345.1 m/z。活性: A

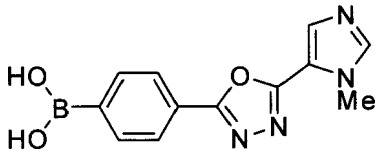
實施例 48



53

噁二唑53係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及1,3-苯并二唑-4-羧酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 309.1 m/z。活性: A

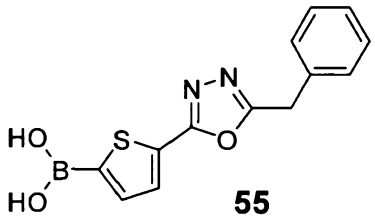
實施例 49



54

噁二唑54係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及1-甲基-1H-咪唑-5-碳醯肼形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 269.1 m/z。活性: B

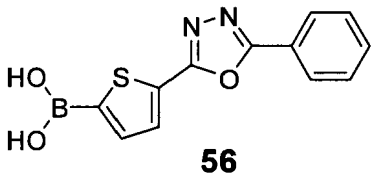
實施例 50



55

噁二唑55係以2步驟使用方法8藉由先自5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及苯基乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 285.1 m/z。活性: B

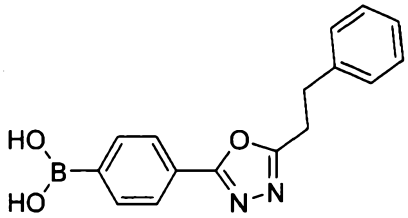
實施例 51



56

噁二唑56係以2步驟使用方法8藉由先自5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 271.1 m/z。活性: B

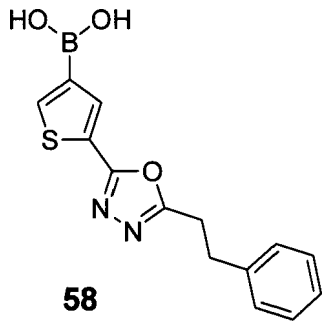
實施例 52



57

噁二唑57係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及3-苯基丙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 293.1 m/z。活性: A

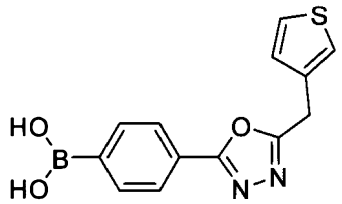
實施例 53



58

噁二唑 58 係以 2 步驟使用方法 8 先自 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及 3-苯基丙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法 5 而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 299.1 m/z。活性: A

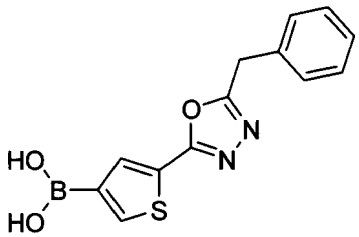
實施例 54



59

噁二唑59係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及2-(3-噻吩基)乙醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 285.1 m/z。活性: A

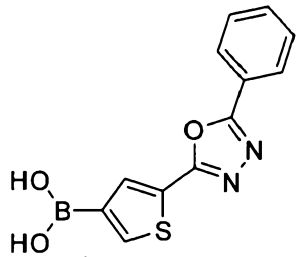
實施例 55



60

唔二唑60係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四-甲基-1,3,2-二唔硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及苯基乙酸醯肼形成唔二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 285.1 m/z。活性: A

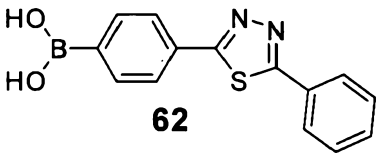
實施例 56



61

唔二唑61係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四-甲基-1,3,2-二唔硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及苯甲酸醯肼形成唔二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 271.1 m/z。活性: B

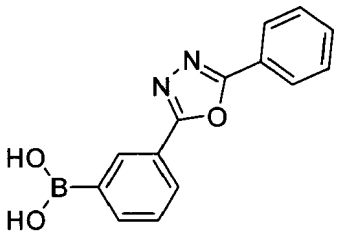
實施例 57



62

噻二唑62係以2步驟使用方法9藉由先自4-(4,4,5,5-四-甲基-1,3,2-二唔硼烷-2-基)苯并醯肼及苯甲酸形成唔二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 281.1 m/z。活性: A

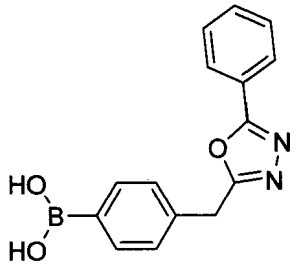
實施例 58



63

噁二唑63係以2步驟使用方法8藉由先自3–(4,4,5,5–四–甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: C

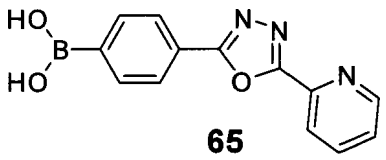
實施例 59



64

噁二唑64係以2步驟使用方法8藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷)苯基乙酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 279.1 m/z。活性: B

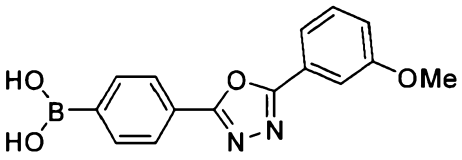
實施例 60



65

噁二唑65係以2步驟使用方法8藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及2–皮考林醯醯形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: B

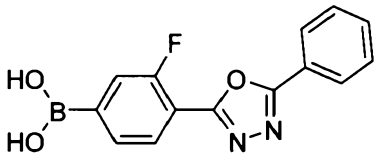
實施例 61



66

噁二唑 66係以2步驟使用方法85藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及3-甲氧基苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 295.1 m/z。活性: A

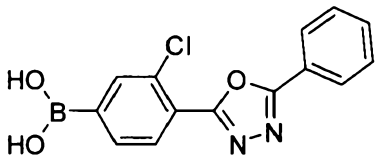
實施例 62



67

噁二唑67係以2步驟使用方法8藉由先自2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 283.1 m/z。活性: B

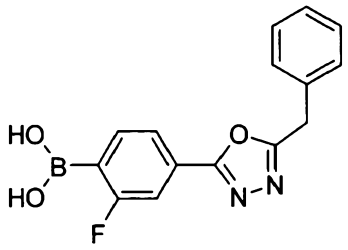
實施例 63



68

噁二唑68係以2步驟使用方法8藉由先自2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。ESI-MS $[M+H]^+$ = 301.2 m/z。活性: A

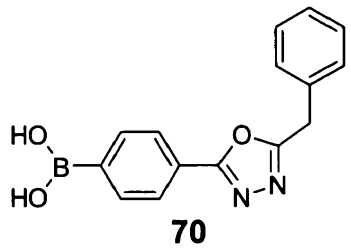
實施例 64



69

噁二唑69係以2步驟使用方法8藉由先自3–氟–4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及苯基乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 297.1 m/z。活性: B

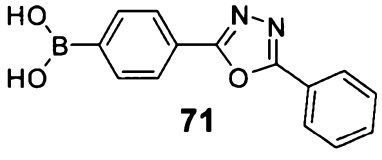
實施例 65



70

噁二唑70係以2步驟使用方法8藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及苯基乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 279.0 m/z。活性: A

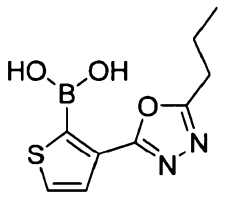
實施例 66



71

噁二唑71係以2步驟使用方法1藉由自相對應芳基溴化物及其後以方法6製備。 $[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

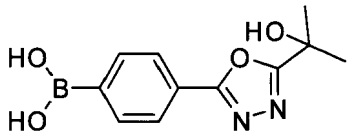
實施例 67



72

噁二唑72係以2步驟使用方法8藉由先自2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-3-羧酸醯肼及丁酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 237.1 m/z。活性: D

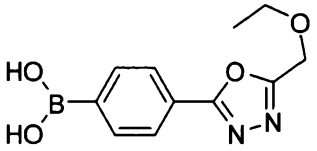
實施例 68



73

噁二唑73係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及2-羥基異丁酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 247.1 m/z。活性: B

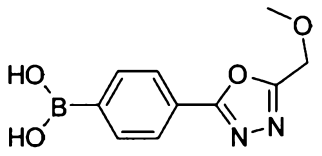
實施例 69



74

噁二唑74係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸醯肼及乙氧基乙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 247.1 m/z。活性: B

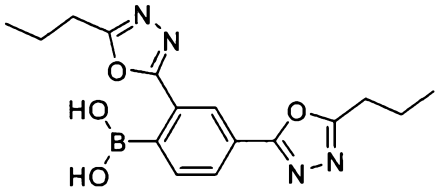
實施例 70



75

噁二唑75係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸醯肼及甲氧基乙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 233.1 m/z。活性: A

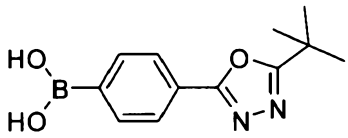
實施例 71



76

噁二唑76係以2步驟使用方法8藉由先自溴苯-2,4-二羧酸及丁酸醯肼形成雙-噁二唑及其後以方法1而製備。$[M-H]^-$ = 341.1 m/z。活性: A

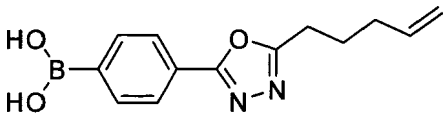
實施例 72



77

噁二唑77係以2步驟藉由使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及特戊酸醯胺形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 245.1 m/z。活性: A

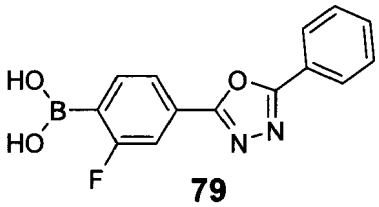
實施例 73



78

噁二唑78係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸醯肼及5-己烯酸形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 257.1 m/z。活性: A

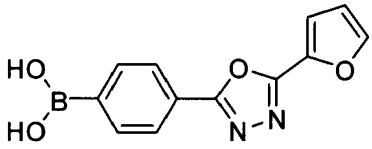
實施例 74



79

噁二唑79係以2步驟使用方法8藉由先自3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 283.1 m/z。活性: B

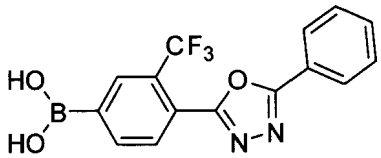
實施例 75



80

噁二唑80係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及糠酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 255.0 m/z。活性: A

實施例 76



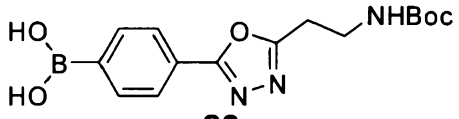
81

於一微波反應器管內，4–氯–2–(三氟甲基)苯甲酸(300毫克，1.34毫莫耳)及苯甲酸醯肼(182毫克，1.34毫莫耳)溶於乾燥乙腈(6毫升)。添加以聚苯乙烯支撐之三苯基膦(3.0當量，1.80克，2.23毫莫耳/克之裝填)及三氯乙腈(270 uL，2.68毫莫耳)，且混合物被密封且於130 °C之微波反應器加熱2小時。然後，反應被過濾，且樹脂以過量四氫呋喃及二氯甲烷清洗。濾液濃縮於矽石凝膠且，且藉由管柱色譜分析術使用25–50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供300毫克之所欲噁二唑，70%產率。

2–(4–氯–2–(三氟甲基)苯基)–5–苯基–1,3,4–噁二唑(296毫克，0.921毫莫耳)溶於微波反應器管內之6毫升無水四氫呋喃。添加雙(頻哪醇基)二硼(278毫克，1.09毫莫耳)，其後添加乙酸鉀(206毫克，2.10毫莫耳)、乙酸鈀(II)(12毫克，0.055毫莫耳)及1,3–雙(2,6–二–異丙基苯基)咪唑氯(46毫克，0.11毫莫耳)。反應於微波反應器加熱至110 °C持續20分鐘。然後，於 1毫升四氫呋喃內之乙酸鈀(II)及咪唑催化劑之淤漿被添加，且反應於相同條件下再次加熱。此被重複第三次，其後，反應經由矽石凝膠栓使用1:1乙酸乙酯/己烷(v/v)作為洗提液而過濾。然後，濾液濃縮於矽石凝膠上，且藉由管柱色譜分析術使用25–50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供300毫克之所欲噁二唑，79%產率。

然後，形成之頗哪醇酯(2–苯基–5–(4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)–2–(三氟甲基)苯基)–1,3,4–噁二唑)使用方法5轉化成硼酸81，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 333.1 m/z。活性: C

實施例 77



82

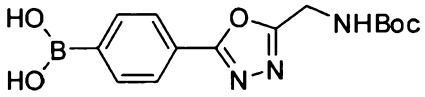
4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼(300毫克，1.15毫莫耳)及N–Boc–β–苯胺(227毫克，1.20毫莫耳)溶於10毫升無水二氯甲烷。添加HOBt(187毫克，1.37毫莫耳)及EDC(263毫克，1.37毫莫耳)，其後添加三乙基胺(480 uL，3.43毫莫耳)。反應於室溫攪拌12小時，其後，轉移至具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥、過濾，及濃縮提供所欲之二醯基腙，呈白色發泡固體，93%產率(461毫克)，其直接用於下步驟形成噁二唑。

二醯基腙(461毫克，1.06毫莫耳)溶於無水四氫呋喃。添加柏吉斯(Burgess)試劑(355毫克，1.60毫莫耳)，且反應於一密封管內加熱至60 °C持續20小時。其後，使反應冷卻，且轉移至具過量$NaHCO_3$(50毫升)及乙酸乙酯(50毫升)之分離漏斗。有機層以飽和NaCl(50毫升)清洗，於$MgSO_4$乾燥，且於真空下濃縮 提供粗製油，其使用矽石凝膠色譜分析術且以20–70%乙基/己烷之梯度純化提供187毫克之所

欲噁二唑，43%產率。

然後，形成之頗哪醇酯(第三丁基2–(5–(4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯基)–1,3,4–噁二唑–2–基)乙基氨基甲酸酯)使用方法5轉化成硼酸82，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 332.1 m/z。活性: B

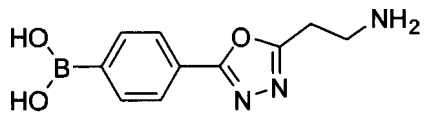
實施例 78



83

氨基甲酸酯83係使用與實施例77類似但使用N–Boc甘胺酸替代N–Boc–β–苯胺而製備。$[M–H]^-$ = 318.1 m/z。活性: B

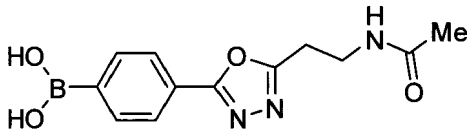
實施例 79



84

氨基甲酸酯82(20毫克，0.060毫莫耳)溶於5毫升之二氯甲烷。添加過量之三氟乙酸(5毫升)，且反應於室溫攪拌10分鐘。然後，反應以甲苯(40毫升)稀釋，且於真空下共沸以移除過量之酸。此被重複2次，且形成之固體於真空下乾燥隔夜而提供量化產量(14毫克)之所欲胺84。$[M–H]^-$ = 232.1 m/z。活性: D

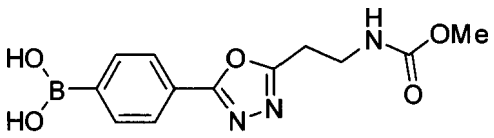
實施例 80



85

胺84(17毫克，0.050毫莫耳)懸浮於5毫升之二氯甲烷。添加乙酸酐(49 μL，0.49毫莫耳)，其後添加$NaHCO_3$(29毫克，0.25毫莫耳)，且於室溫攪拌10分鐘。然後，添加另外49 uL之乙酸酐及29毫克之$NaHCO_3$，且反應另外攪拌1小時，此時，反應藉由LC/MS測定係完全。添加甲醇(1毫升)，且混合物於室溫攪拌20分鐘。然後，反應混合物被過濾及濃縮而提供6毫克之醯胺85，45%產率。 $[M-H]^-$ = 274.1 m/z。活性: C

實施例 81



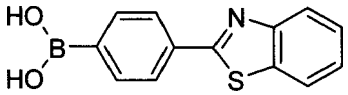
86

第三丁基2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基氨基甲酸酯(187毫克，0.450毫莫耳)溶於10毫升之於二噁烷內之2N HCl，且於室溫攪拌2小時。其後，溶劑於真空下移除提供量化產量之所欲游離胺，呈HC鹽。一部份之此游離胺(63毫克，0.18毫莫耳)溶於3毫升之無水THF。添加甲基氯甲酸酯(18 μL，0.23毫莫耳)，其後添加二異丙基乙基胺(83 μL，0.47毫莫耳)，且反應於室溫攪拌2小時，此時，不再有起始材料可藉由LC/MS見到。添加水(30毫升)，且混合物以0.5 M檸檬酸酸

化至pH <4。留下之固體經由真空過濾收集，且以過量之水清洗提供所欲之頗哪醇酯，12%產率(8.0毫克)。

然後，形成之頗哪醇酯(甲基 2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𠰌硼烷-2-基)苯基)-1,3,4-𠰌二唑-2-基)乙基氨基甲酸酯)使用方法5轉化成醯胺86，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 290.1 m/z。活性: B

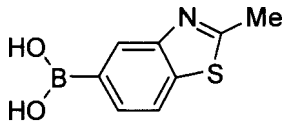
實施例 82



87

苯并噻唑87係以二步驟使用方法3及其後以方法5自相對應之芳基溴化物製備，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 254.1 m/z。活性: D

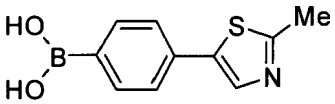
實施例 83



88

苯并噻唑88係以二步驟使用方法3及其後以方法5自相對應之芳基溴化物製備，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 192.0 m/z。活性: C

實施例 84

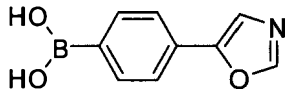


89

噻唑89係以二步驟使用方法3及其後以方法5自相對應之芳基溴化物製備，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純

化。$[M-H]^-$ = 218.1 m/z。活性 D

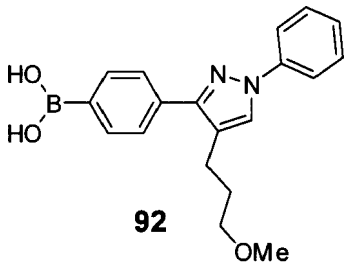
實施例 85



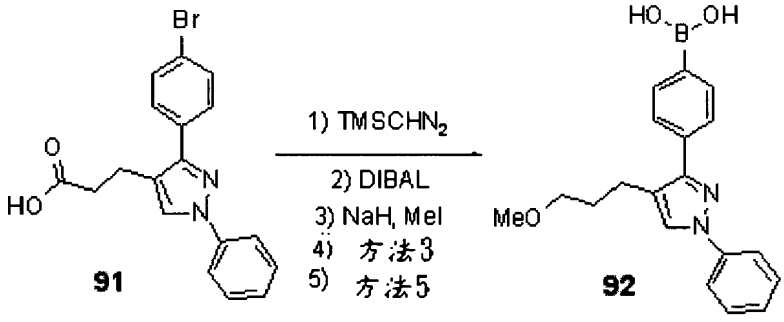
90

噁唑90係以二步驟使用方法3及其後以方法5自相對應之芳基溴化物製備，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 188.1 m/z。活性: B

實施例 86



92



91 **92**

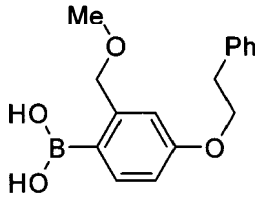
吡唑92係以5步驟自3-(4-溴苯基)-1-苯基吡唑-4-丙酸(1.00克，2,69毫莫耳)製備，其係以於1:1 甲苯/甲醇(0.05M)中使用三甲基矽烷基-二唑甲烷(4.0當量，於己烷中)使游離酸甲基化而起如，其後，反應被濃縮且於真空下乾燥。然後，粗製產物再次溶於THF(0.15M)，且於於N_2之冰浴冷卻至0 °C。DIBAL(3.5當量，1.0M，於甲苯內)以滴液方式添加，且反應加溫至室溫，且攪拌2小時。然後，反應

以甲醇(20毫升)驟冷，其後，添加羅切里(Rochelle)鹽之飽和溶液(100毫升)。1小時後，反應轉移至具過量乙酸乙酯及水之分離漏斗，其後，水層以乙酸乙酯(2 x 75毫升)清洗。有機層被混合且以鹽水(2 x 75毫升)清洗，於$MgSO_4$乾燥，且濃縮提供量化產量之呈粗製油之所欲產物。

然後，粗製醇(340毫克，0.95毫莫耳)再次溶於無水N,N–二甲基甲醯胺(0.20 M)，且於冰浴冷卻至0 °C。氫化鈉(3.0當量)以一部份一部份地添加，且攪拌10分鐘，其後，添加碘甲烷(2.0當量)，且反應於室溫攪拌2小時。然後，反應以飽和NH_4Cl驟冷，且轉移至具過量乙酸乙酯及水之分離漏斗，其後，水層以乙酸乙酯(2 x 75毫升)清洗。有機層被混合，且以鹽水(2 x 75毫升)清洗，於$MgSO_4$乾燥，且濃縮提供量化產量之呈粗製油之所欲醚。

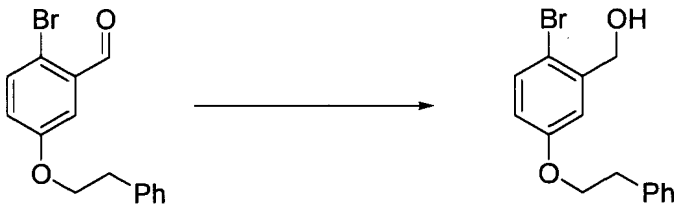
然後，形成之甲基醚使用方法3及其後以方法5轉化成所欲之吡唑92，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M–H]^-$ = 335.1 m/z。活性: D

實施例 87



95

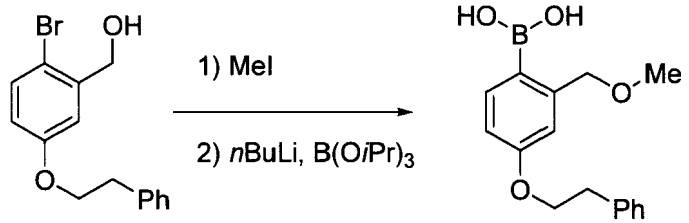
A部份



93 94

於0 °C，醛93(15)(1.8毫莫耳，1.0當量)溶於1:1之四氫呋喃/甲醇(14毫升)，且以硼氫化鈉(136毫克，3.6毫莫耳，2.0當量)處理。攪拌2小時後，混合物以水(100毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(100毫升)萃取。有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。形成之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→30% 乙酸乙酯/ 己烷)純化產生無色之油(500毫克)。

B部份

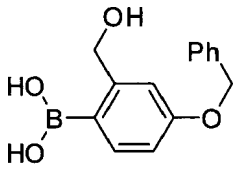


94 95

苯甲醇94(185毫克，0.6毫莫耳，1.0當量)及碘甲烷(128毫克，0.9毫莫耳，1.5當量)溶於二甲基甲醯胺(3毫升)，且於0°C，以氫化鈉(36毫克，0.9毫莫耳，1.5當量之於礦物油內之60%分散液)處理。混合物攪拌2小時，然後，藉由添加飽和水性氯化銨(1毫升)驟冷。混合物於水(100毫升)間分離及以乙酸乙酯(100毫升)萃取。有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→5% 乙酸乙酯/己烷)純化產生無色之油(143毫克)。形成

之芳基溴化物藉由方法1轉化成硼酸95。$[M-H]^-$ = 285.1 m/z。活性: B

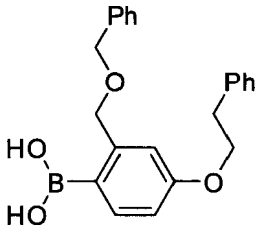
實施例 88



96

苯甲醇96係藉由對於94所述般還原苯甲醛–硼酸而製備，且藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→5% 甲醇 / 二氯甲烷)純化。$[M-H]^-$ = 257.1 m/z。活性: D

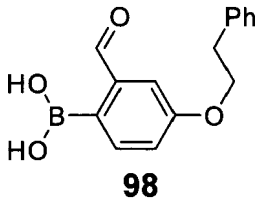
實施例 89



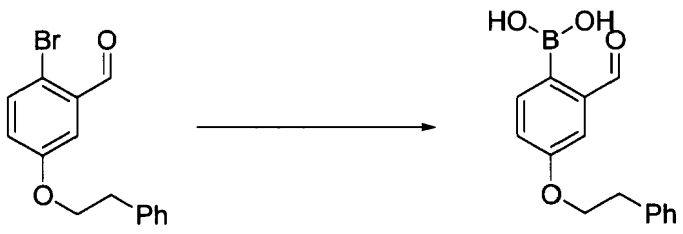
97

苯甲醚97係依據對於95所述之程序製造。$[M-H]^-$ = 361.2 m/z。活性: D

實施例 90



98

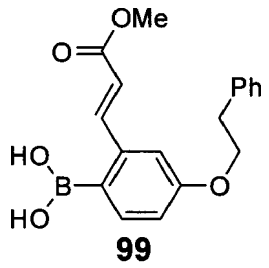


93 **98**

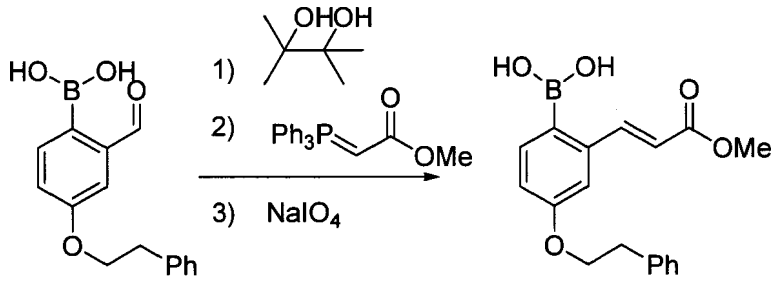
溴苯甲醛93(15)(500毫克， 1.6毫莫耳，1.0當量)及乙二醇(712毫克，11.5毫莫耳，7.0當量)與甲苯磺酸(9毫克，3莫耳%)溶於甲苯(35毫升)且迴流加熱24小時，且以迪恩史塔克裝置共沸移除水。冷卻後，混合物於5%含水碳酸氫鈉(100毫升)分離，然後，有機層以水(100毫升)然後，以鹽水(50毫升)清，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。形成之澄清油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→5% 乙酸乙酯/己烷)純化產生無色油(534毫克)。

然後，此純縮醛藉由方法1轉化成硼酸98。重要的是於以2N含水HCl驟冷後攪拌混合物1小時以確保縮醛完全水解。$[M-H]^-$ = 269.1 m/z。活性: A

實施例 91



99



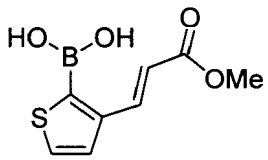
98 **100**

苯甲醛–硼酸98(500毫克，1.85毫莫耳，1當量)及頗哪醇(263毫克，2.2毫莫耳，1.2當量)於苯(12毫升)內迴流加熱5小時，且使用迪恩史塔克裝置共沸移除水。溶液被濃縮且

藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 乙酸乙酯/己烷)純化產生頗哪醇酯(436毫克)。

產物酯及甲基(三苯基磷烷叉基)乙酸酯(540 毫克，1.6 毫莫耳，1.3 當量)於乾燥甲苯內於 90 °C 加熱 18 小時。混合物被冷卻且於水(150 毫升)及乙酸乙酯(150 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。真空濃縮而得之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→30% 乙酸乙酯/己烷)純化產生澄清之油(70%產率)。頗哪醇酯藉由方法 5 裂解產生硼酸 100。$[M–H]^-$ = 325.1 m/z。活性: A

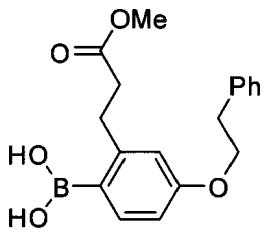
實施例 92



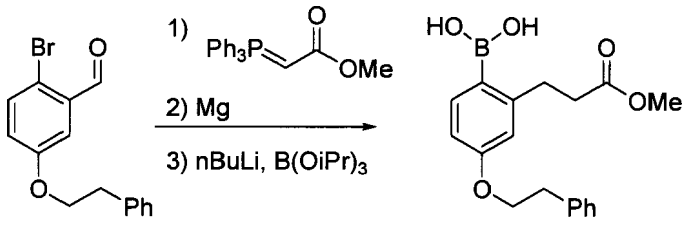
101

噻吩基–不飽和酯硼酸101係藉由與用於化合物100者相似之條件製備。$[M–H]^-$ = 211.0 m/z。活性: C

實施例 93



102

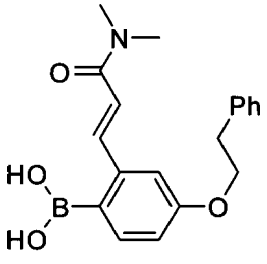


93 **102**

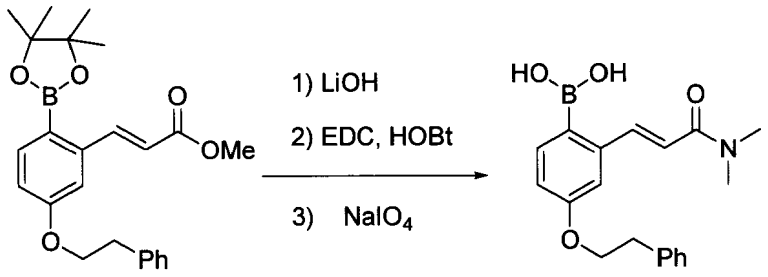
溴苯甲醛93(15)(420毫克，1.4毫莫耳，1.0當量)及甲基(三苯基磷烷叉基)乙酸酯(690毫克，2.1毫莫耳，1.5當量)於乾燥甲苯內於90°C加熱18小時。混合物被冷卻且於水(150毫升)及乙酸乙酯(150毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。真空濃縮而得之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 乙酸乙酯/己烷)純化產生澄清之油(55%產率)。

於乾燥甲醇(10毫升)內之不飽和酯(276毫克，0.764，1.0當量)於氮氛圍下與鎂碎屑(279毫克，11.5毫莫耳，15當量)於23°C攪拌6小時。混合物被過濾，以乙酸乙酯(100毫升)稀釋，然後，以1N含水HCl(100毫升)及鹽水(100毫升)清洗。自真空濃縮而得之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 乙酸乙酯/己烷)純化產生飽和酯(70%產率)。形成之芳基溴化物藉由方法3轉化成硼酸頗哪醇酯102，且形成之頗哪醇酯藉由方法5裂解。$[M-H]^-$ = 327.1 m/z。活性: B

實施例 94



103

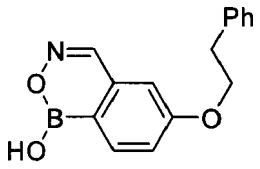


103

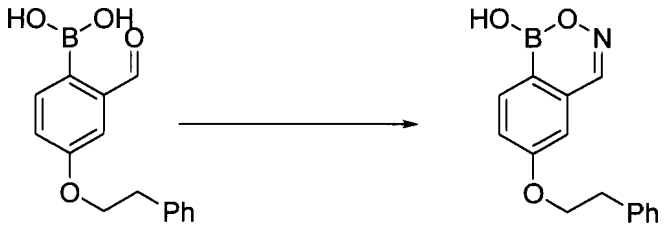
化合物100之頗哪醇酯(442毫克，1.1毫莫耳，1.0當量)溶於3:1四氫呋喃/水(8毫升)且與氫氧化鉀(78毫克，3.25毫莫耳，3.0當量)於50°C攪拌3小時。混合物以乙酸乙酯(50毫升)稀釋，以1N含水HCl(50毫升)，然後以鹽水(25毫升)清洗，且於真空濃縮。藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→20% 乙酸乙酯/己烷)純化產生產物(60%產率)，其直接用於下步驟。

羧酸(133毫克，0.34毫莫耳，1.0當量)溶於乾燥二氯甲烷(5毫升)且以EDC–HCl(78毫克，0.41毫莫耳，1.2當量)、HOBt(55毫克，0.41毫莫耳，1.2當量)、iPr_2EtN(130毫克，1.02毫莫耳，3.0當量)、二甲基胺(0.4毫升之於四氫呋喃內之2 M溶液，0.56毫莫耳，2.2當量)，及DMAP(2毫克，0.02毫莫耳，0.05當量)處理。混合物於23°C攪拌16小時，然後，於5%含水碳酸氫鈉及乙酸乙酯(每一者係100毫升)間分離。有機層以鹽水(50毫升)清洗，且於真空濃縮。藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 甲醇/二氯甲烷)純化產生所欲醯胺(84%產率)，其藉由方法5裂解產生芳基硼酸103。$[M–H]^-$ = 338.2 m/z。活性: B

實施例 95



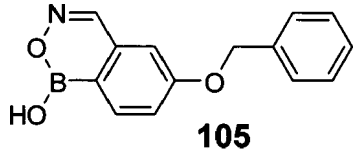
104



98 104

苯甲醛硼酸98(240毫克，0.89毫莫耳，1.0當量)係於羥基胺氫氯酸鹽(195毫克，2.80毫莫耳，3.0當量)及乙酸鈉(230毫克，2.80毫莫耳，3.0當量)懸浮於水(10毫升)內。混合物於60°C加熱16小時，然後，冷卻至室溫。添加1N HCl達pH 1產生(104)白色沈澱物，其被收集，且以水清洗(64%產率)。$[M-H]^-$ = 266.1 m/z。活性: B

實施例 96

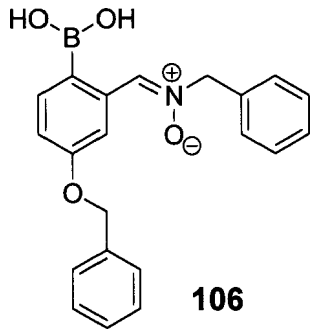


105

4-(苯甲基氧)-2-甲醯基苯基硼酸(72毫克，0.28毫莫耳)懸浮於水(10毫升)，其後添加羥基胺氫氯酸鹽(62毫克，0.89毫莫耳)。藉由1n NaOH使pH調整至4，且反應加熱至60 °C持續16小時，其後，LC/MS分析顯顯示所欲產物。另外之水被添加(50毫升)，且pH以6N HCl調整至<2。形成之固體使用真空過濾隔離，以過量之水清洗，且於真空下乾燥提供55毫克之苯并氮雜烴基硼105，77%產率。$[M-H]^-$ = 252.1

m/z。活性：B

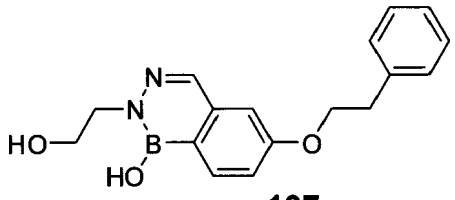
實施例 97



106

4–(苯甲基氧)–2–甲醯基苯基硼酸(100毫克，0.391毫莫耳)溶於20毫升之水/乙醇(1:1 v/v)，其後，添加N–苯甲基羥基胺氫氧化鹽(62毫克，0.391毫莫耳)。反應以1N NaOH鹼化至pH = 7，且於室溫攪拌6小時，其後，藉由LC/MS分析係不再有起始材料留下。乙醇於N_2流下移除，且添加100毫升之1N HCl。沈澱之白色固體係使用真空過濾收集，以過量之水清洗，且於真空下乾燥提供55毫克之硝酮106，39%產率。$[M–H]^-$ = 360.2 m/z。活性：C

實施例 98

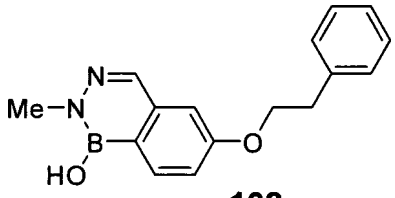


107

2–甲醯基–4–苯乙氧基苯基硼酸(111毫克，0.411毫莫耳)及2–羥基乙基肼(33毫升，0.43毫莫耳)溶於10毫升之乙醇，且加熱至50°C持續12小時。使反應冷卻，且溶劑於N_2流下移除至僅留下2毫升之乙醇。然後，添加1N HCl(50毫升)至固體粉碎出，其使用真空過濾隔離，且以過量之水清洗。

形成之固體於真空下乾燥隔夜提供10毫克之苯并二氮雜烴基硼107，8%產率。$[M-H]^-$ = 309.1 m/z。活性: D

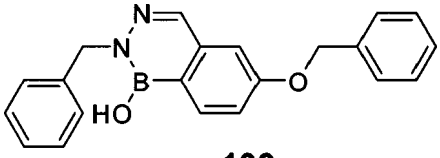
實施例 99



108

苯并二氮雜烴基硼108係使用與實施例98類似之程序但使用N–甲基肼替代2–羥基乙基肼而製備。$[M-H]^-$ = 279.1 m/z。活性: D

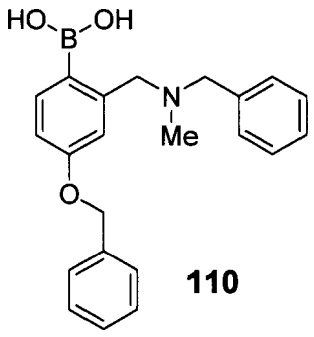
實施例 100



109

苯并二氮雜烴基硼109係以與實施例98類似之程序但使用N–苯甲基肼替代2–羥基乙基肼而製備。$[M-H]^-$ = 341.2 m/z。活性: B

實施例 101

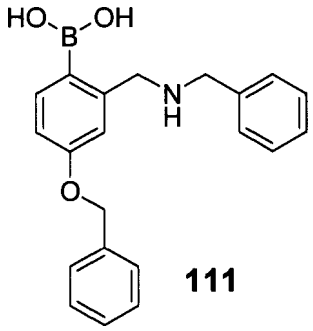


110

4–(苯甲基氧)–2–甲醯基苯基硼酸(78毫克，0.31毫莫耳)溶於5毫升之二氯甲烷。添加N–甲基–N–苯甲基胺(41 μL，

0.32毫莫耳)，且混合物於室溫攪拌20分鐘。然後，添加三乙酸基硼氫化鈉(68毫克，0.32毫莫耳)，且反應於室溫攪拌30分鐘，其後，藉由LC/MS未見到起始材料。溶劑於N_2流下蒸發。形成之固體懸浮於在水內之2%乙酸溶液(50毫升)。形成之固體使用真空過濾隔離，以過量之水清洗，且於真空下乾燥提供93毫克之胺110，85%產率。$[M-H]^-$ = 360.2 m/z。活性: C

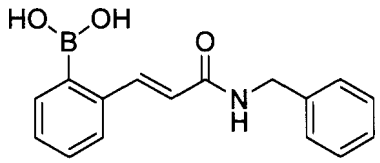
實施例 102



111

胺111係使用與實施例101類似之程序但使用苯甲基胺替代N–甲基–N–苯甲基胺而製備。$[M-H]^-$ = 364.2 m/z。活性: C.

實施例 103



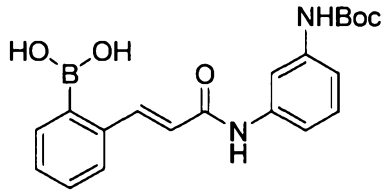
112

(E)–3–(2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二㗁硼烷–2–基)苯基)丙烯酸(80毫克，0.29毫莫耳)溶於10毫升之無水二氯甲烷，且添加苯甲基胺(33 μL，0.31毫莫耳)。然後，添加HOBt(47毫克，0.35毫莫耳)及EDC(67毫克，0.35毫莫耳)，其後添加

三乙基胺(59 uL，58毫莫耳)。反應於室溫攪拌12小時，其後，轉移至具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5 M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮提供所欲之酮醯胺，呈白色固體，94%產率(100毫克)，其直接用於下步驟。

然後，形成之頗哪醇酯((E)–N–苯甲基–3–(2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯基)丙烯基醯胺)使用方法5轉化至醯胺112，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 280.1 m/z。活性: C

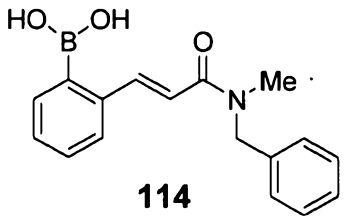
實施例 104



113

醯胺113係使用與實施例103類似之程序但使用N–Boc–m–苯二胺替代苯甲基胺而製備。$[M–H]^-$ = 381.2 m/z. 活性: D

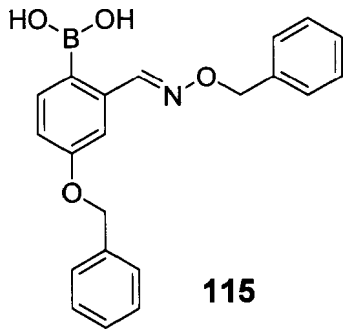
實施例 105



114

醯胺114係使用與實施例103類似之程序但使用N–甲基–N–苯甲基胺替代苯甲基胺而製備。$[M–H]^-$ = 294.1 m/z。活性: C

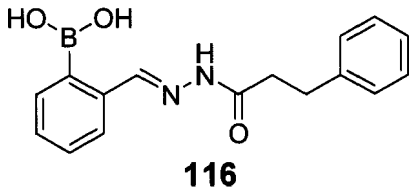
實施例 106



115

4–(苯甲基氧)–2–甲醯基苯基硼酸(100毫克，0.39毫莫耳)及O–苯甲基羥基胺氫氯酸鹽(62毫克，0.39毫莫耳)溶於5毫升乙醇。反應於室溫攪拌14小時。然後，反應添加至1N HCl(75毫升)，且固體粉碎出，藉由真空過濾收集，且以過量水清洗，而於真空下乾燥隔夜後提供92毫克之苯甲基氧亞胺115。$[M–H]^-$ = 360.1 m/z。活性: B

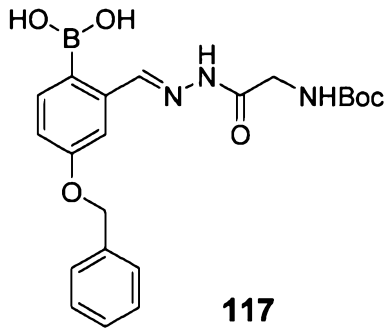
實施例 107



116

2–甲醯基苯基硼酸(150 毫克，1.0 毫莫耳)及 3–苯基丙酸醯肼(164 毫克，1.0 毫莫耳)溶於 5 毫升之乙醇。反應加熱至 50°C 持續 14 小時，其後，藉由 LC/MS 分析具有許多起始材料。反應被冷卻，其後，100 毫升之 1N HCl 添加至此反應，且粉碎出之固體藉由真空過濾收集，且以過量之水清洗。固體於真空下乾燥提供 200 毫克之醯基腙 116，呈白色固體，68%產率。$[M–H]^-$ = 295.1 m/z。活性: D

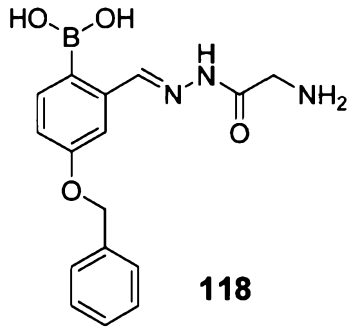
實施例 108



117

醯基腙117係使用與實施例107類似之程序但使用N–Boc 甘氨酸醯肼替代3–苯基丙酸醯肼且使用2–甲醯基–4–苯甲基氧苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 426.1 m/z。活性: B

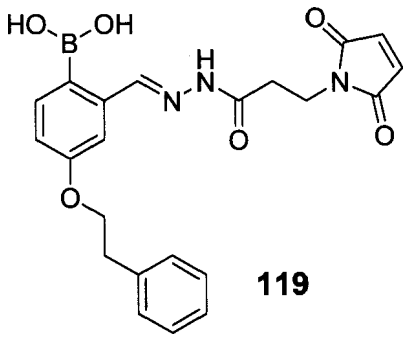
實施例 109



118

醯基腙117(58毫克，0.14毫莫耳)懸浮於以HCl飽和之10毫升乙酸乙酯。反應攪拌30分鐘。然後，溶劑於1.5小時期間於N_2流下移除。形成之油以第三丁基 甲基醚研製至固體形成，其被過濾且以過量之第三丁基甲基醚清洗提供35毫克之醯基腙118，呈氫氯酸鹽，70%產率。$[M–H]^-$ = 326.1 m/z。活性: D

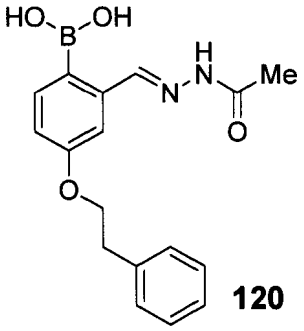
實施例 110



119

醯基腙119係使用與實施例107類似之程序但使用馬來醯亞胺基丙酸醯肼替代3–苯基丙酸醯肼且使用2–甲醯基–4–苯乙氧基苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 434.1 m/z。活性: A

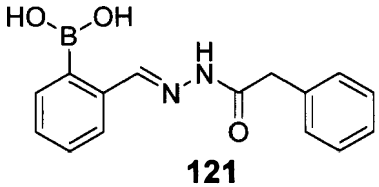
實施例 111



120

醯基腙120係使用與實施例107類似之程序但使用乙酸醯肼替代3–苯基丙酸醯肼且使用2–甲醯基–4–苯甲基氧苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 325.1 m/z。活性: A

實施例 112

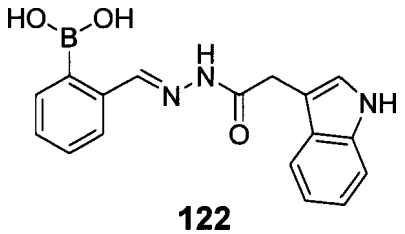


121

醯基腙 121 係使用與實施例 107 類似之程序但使用苯

基乙酸醯肼替代3-苯基丙酸醯肼而製備。$[M-H]^-$ = 281.1 m/z。活性: D

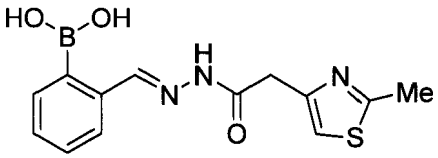
實施例 113



122

醯基脲122係使用與實施例107類似之程序但使用吲哚-3-乙酸醯肼替代3-苯基丙酸醯肼而製備。$[M-H]^-$ = 320.1 m/z。活性: D

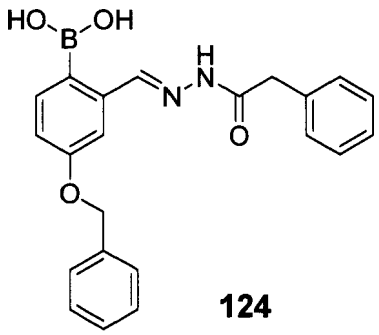
實施例 114



123

醯基脲123係使用與實施例107類似之程序但使用(2-甲基-噻唑-4-基)乙酸醯肼替代3-苯基丙酸醯肼而製備。$[M-H]^-$ = 302.1 m/z。活性: D

實施例 115

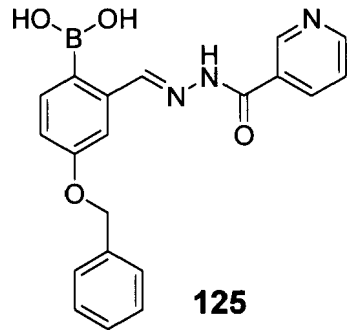


124

醯基脲124係使用與實施例107類似之程序但使用苯基

乙酸醯肼替代3–苯基丙酸醯肼及使用2–甲醯基–4–苯甲基氧苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 387.2 m/z。活性: B

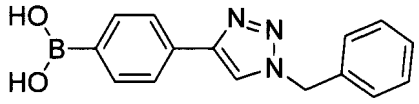
實施例 116



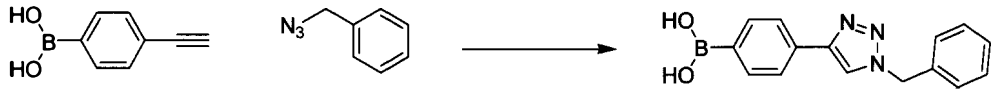
125

醯基腙125係使用與實施例107類似之程序但使用2–皮考林醯肼替代3–苯基丙酸醯肼且使用2–甲醯基–4–苯甲基氧苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 374.1 m/z。活性: B

實施例 117



126

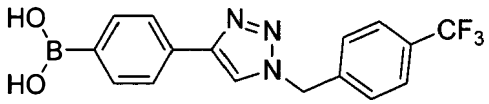


126

4–乙炔基苯硼酸(42毫克，0.289毫莫耳，1.0當量)、苯甲基疊氮化物(38.5毫克，0.289毫莫耳，1.0當量)、硫酸銅(0.5毫克，0.003毫莫耳，1莫耳%)，及抗壞血酸鈉(5毫克，0.03毫莫耳，0.1當量)之混合物於2:1第三丁醇/水(3毫升)內於23°C攪拌14小時。混合物於乙酸乙酯(25毫升)及水(25毫升)間分離，且有機層以鹽水(20毫升)清洗，且於硫酸鈉乾

燥。濃縮時之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→30%甲醇/二氯甲烷)純化產生白色固體(70%產率)。$[2M–H_20]^-$ = 539.1 m/z. 活性: A

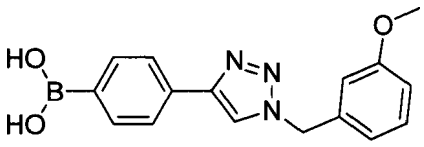
實施例 118



127

化合物127係藉由對於實施例117所述之方法製備。$[M–H]^-$ = 346.1.1 m/z。活性: C

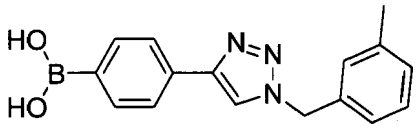
實施例 119



128

化合物128係藉由用於實施例117所述之方法製備。$[M–H]^-$ = 308.1 m/z。活性: B

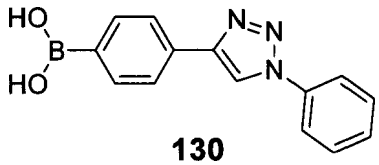
實施例 120



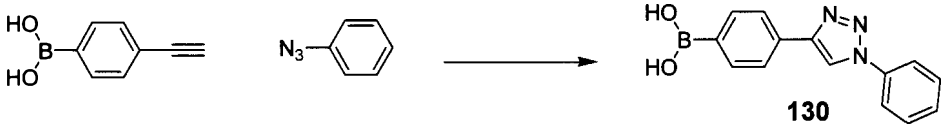
129

化合物129係藉由對於實施例117所述之方法製備。$[M–H]^-$ = 292.1 m/z。活性: A

實施例 121



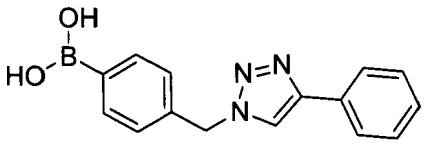
130



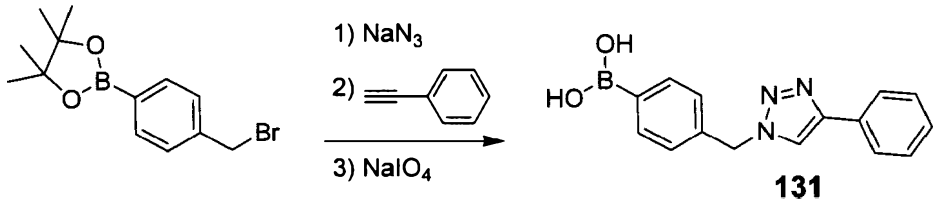
130

4–乙炔基苯硼酸(180毫克，1.23毫莫耳，1.45當量)、苯基疊氮化物(100毫克，0.84毫莫耳，1.0當量)、銅粉末(0.5毫克，0.003毫莫耳，1莫耳%)，及抗壞血酸鈉(16毫克，0.08毫莫耳，0.1當量)之混合物於1:1 第三丁醇/水(6毫升)內於23°C攪拌14小時。混合物於乙酸乙酯(25毫升)及水(25毫升)間分離，且有機層以鹽水(20毫升)清洗，且於硫酸鈉乾燥。濃縮時之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 甲醇/二氯甲烷)純化產生130，呈白色固體(30%產率)。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: B

實施例 122



131



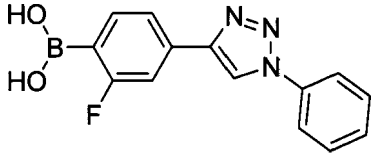
131

6毫升之4–溴甲基苯基硼酸頗哪醇酯(150毫克，0.5毫莫耳，1.0當量)之DMF溶液與疊氮化鈉(164毫克，2.5毫莫耳，

5當量)於60°C加熱24小時。混合物以水(50毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(50毫升)萃取。有機層以水(50毫升)，然後以鹽水(30毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。

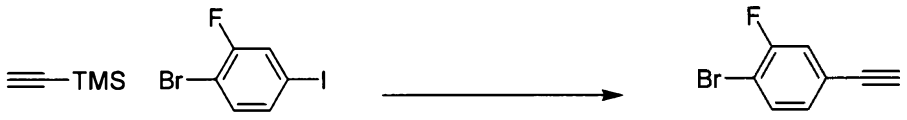
然後，濃縮時產生之澄清油與於2:1 第三丁醇/水(6毫升)內之苯基乙炔(62毫克，0.6毫莫耳，1.0當量)、硫酸銅(1毫克，1莫耳%)，及抗壞血酸鈉(12毫克，0.06毫莫耳，0.1當量於23°C攪拌16小時。混合物以水(50毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(50毫升)萃取。有機層以水(50毫升)，然後以鹽水(30毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。自真空中濃縮而得之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→60% 乙酸乙酯/己烷)純化產生頗哪醇酯，呈澄清油。此形成之頗哪醇酯藉由方法5裂解。$[M-H]^-$ = 278.1 m/z。活性: B

實施例 123



134

A部份



132

裝設橡膠隔膜之以火焰乾燥之燒瓶被注以4-溴-3-氟碘苯(1.0克，3.3毫莫耳，1.0當量)、碘化銅(I)(63毫克，0.33毫莫耳，0.1當量)，及雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(117毫克，0.17毫莫耳，0.05當量)。於氬氛圍下，固體懸浮於乾

燥THF(8毫升)，且添加三乙基胺(1.15毫升，8.3毫莫耳，2.5當量)及三甲基矽烷基乙炔(490毫克，5毫莫耳，1.5當量)。混合物於23°C攪拌4小時，從橙色變成黑色，然後，於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)間分離。有機層以鹽水(25毫升)清洗，且於硫酸鈉乾燥。自真空濃縮而得之殘質回復於甲醇(15毫升)內，且與碳酸鉀(1.4克，10毫莫耳，3.0當量)攪拌1小時。混合物於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)間分離，且有機層以鹽水(25毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥且於真空濃縮。藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷)純化產生乙炔132，呈淡黃色固體(60%產率)。

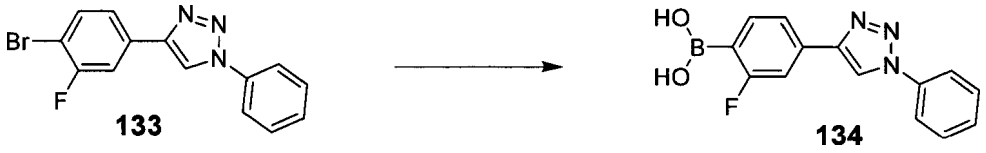
B部份



132 **133**

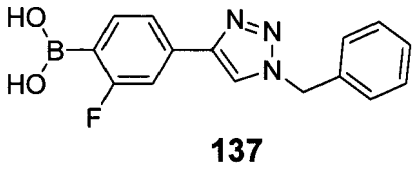
於2:1第三丁醇/水(6毫升)內之4–溴–3–氟苯基乙炔(132)(400毫克，2.0毫莫耳，1.0當量)、銅粉末(126毫克，2.0毫莫耳，1.0當量)、硫酸銅(6毫克，0.1毫莫耳，0.05當量)，及抗壞血酸鈉(40毫克，0.2毫莫耳，0.1當量)於23°C攪拌16小時。混合物以水(50毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(50毫升)萃取。有機層以水(50毫升)，然後以鹽水(30毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。自真空濃縮而得之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→60% 乙酸乙酯/己烷)純化產生三唑133，呈白色固體(35毫克)。

C部份



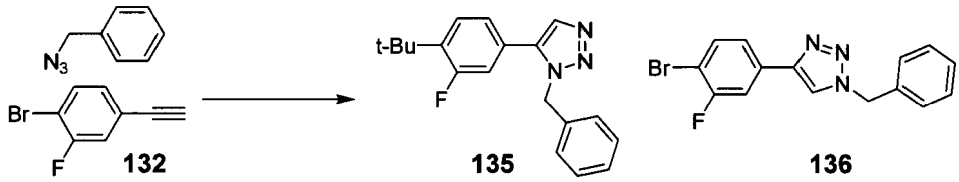
芳基溴化物133藉由方法1轉化成芳基硼酸134。$[M-H]^-$ = 282.1 m/z。活性: B

實施例 124



137

A部份

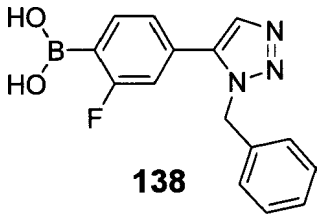


4–溴–3–氟苯基乙炔(900毫克，4.5毫莫耳，1.0當量)及苯甲基疊氮化物(600毫克，4.5毫莫耳，1.0當量)懸浮於水(15毫升)，且於120°C之密封管加熱24小時。混合物被冷卻且以乙酸乙酯(50毫升)萃取，且有機層以鹽水清洗且於硫酸鈉乾燥。1,5–三唑135(10%產率)自40% 乙酸乙酯/己烷沈澱，且1,4–三唑136(25%產率)於藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→60% 乙酸乙酯/己烷)純化母液後隔離。

部份B

1,4異構物136藉由方法4及方法5轉化成硼酸137。$[M-H]^-$ = 296.1 m/z。活性: B

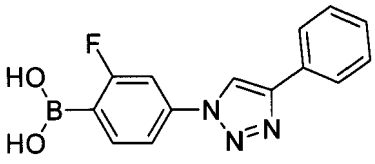
實施例 125



138

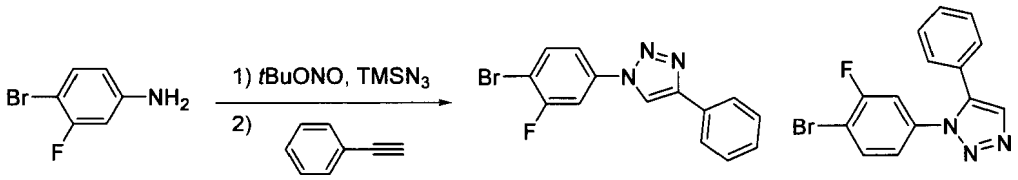
1,5–三唑–芳基溴化物135藉由方法1轉化成芳基硼酸138。$[M–H]^-$ = 296.1 m/z。活性: C

實施例 126



141

A部份



139 140

4–溴–3–氟苯胺(1.0克，5.26毫莫耳，1.0當量)溶於25毫升CH3–CN，且冷卻至0 °C。藉由攪拌，tert–BuONO(1.04毫升，7.9毫莫耳，1.5當量)於5分鐘期間以一部份一部份地添加，其後以滴液方式添加三甲基矽烷基疊氮化物(0.67克，5.8毫莫耳，1.2當量)。形成之淡黃色溶液於23°C攪拌1.5小時。然後，混合物以水(50毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(50毫升)萃取。有機層以水(50毫升)，然後以鹽水(30毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。於真空濃縮產生黃色油，其於未純化下被使用。

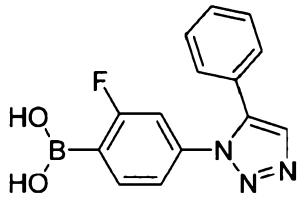
粗製之疊氮化物(490毫克，2.25毫莫耳，1.0當量)及苯基乙炔(231毫克，2.25毫莫耳，1.0當量)懸浮於水(15毫升)

中，且120°C之密封管內加熱24小時。混合物被冷卻且以乙酸乙酯(50毫升)萃取，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。1,5–三唑140(25%產率)自40% 乙酸乙酯/己烷沈澱，且1,4–三唑139(45%產率)於藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→60% 乙酸乙酯/己烷)純化母液而隔離。

B部份

1,4–區域異構物141使用方法4轉化成芳基硼酸。$[M–H]^-$ = 282.1 m/z。活性: B

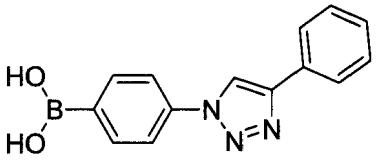
實施例 127



142

1,5–三唑–芳基溴化物142藉由方法1轉化成芳基硼酸。$[M–H]^-$ = 282.1 m/z。活性: C

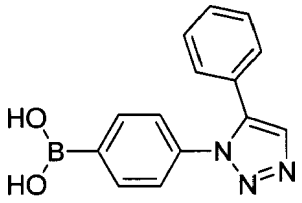
實施例 128



143

1,4–三唑143依據實施例126所述之程序製備。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

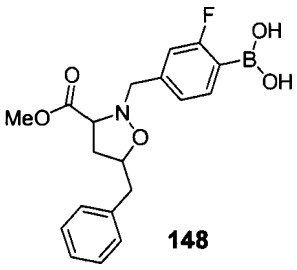
實施例 129



144

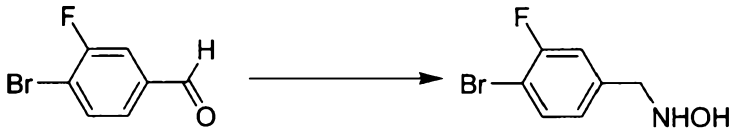
1,5–三唑144係依據實施例127所述之程序製備。$[M-H]^-$ = 264.1 m/z。活性: B

實施例 130



148

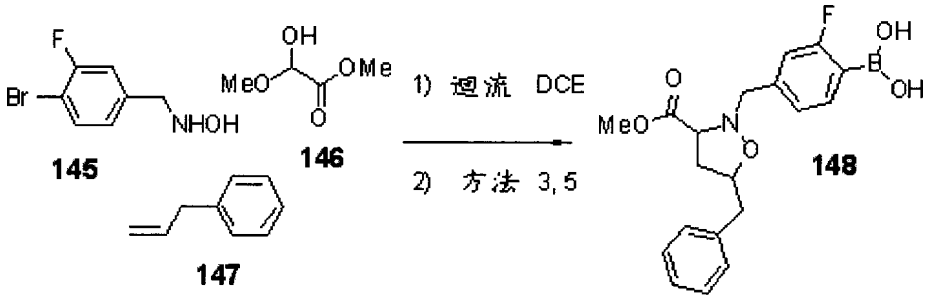
A 部份



145

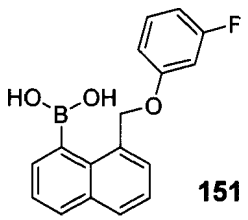
燒瓶被注以於MeOH–THF(3:1，20毫升)內之4–溴–3–氟苯甲基醛(1.5克，7.5毫莫耳，1.0當量)，羥基胺(0.67克，1.3當量，於2毫升之水內)之水溶液以一份式添加。Ph以6N KOH調整至9，且於室溫攪拌2小時。醛藉由TLC分析消失後，添加氰基硼氫化鈉(0.93克，2當量)，且溶液使用濃HCl酸化至pH 2–3。溶液攪拌隔夜。溶液以2N KOH鹼化至pH為11，以DCM(3 x 50毫升)萃取，乾燥，於真空濃縮提供灰白色固體之羥基胺145(1.4克)。

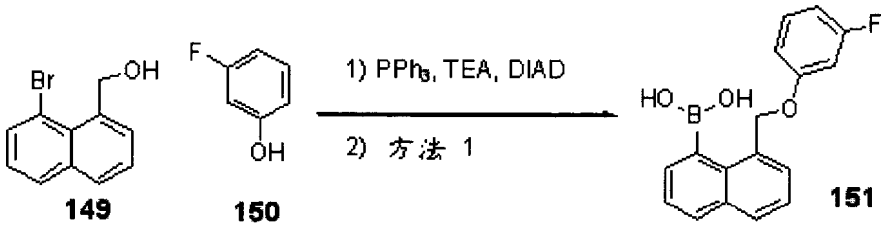
B部份



於5毫升1,2–二氯乙烷內之145(500毫克，1.0當量.)、146(820毫克，3當量)、147(400毫克，1.5當量)及1克4A分子篩之混合物被加熱迴流14小時。TLC分析顯示不再留有起始材料。混合物冷卻至室溫，且過濾移除篩且以乙酸乙酯清洗固體。有機混合物以鹽水清洗，乾燥，及濃縮。於矽石凝膠上純化(於己烷內之0–30%乙酸乙酯)產生異噁唑烷，呈黃色油(470毫克)。轉化成硼酸148係藉由方法3及5達成。$[M–H]^-$ = 372.1 m/z。活性: B

實施例 131

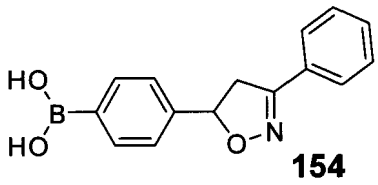




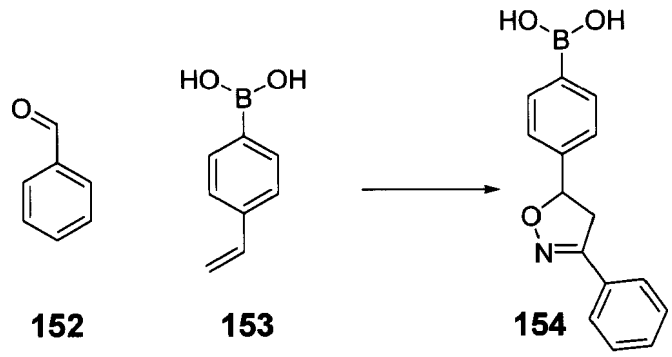
(8–溴–1–萘基)甲醇149(210毫克，1.0當量)、酚150(130毫克，1.3當量)、三苯基膦(465毫克，2.0當量)、三乙基胺

(0.25毫升，2.0當量)溶於2毫升之THF，且於氮氣下冷卻至0°C。二異丙基氮雜二羧酸(0.34毫升，2.0當量)以滴液方式添加，且混合物加溫至室溫，且攪拌隔夜。混合物被濃縮且使用閃式矽石凝膠色譜分析術(12克，於己烷內之0–10% EtOAc)純化提供偶合產物100毫克。轉化成硼酸151係藉由方法1達成。$[M–H]^-$ = 295.1 m/z。活性: D

實施例 132



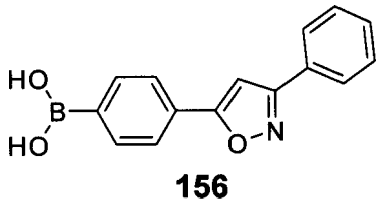
154



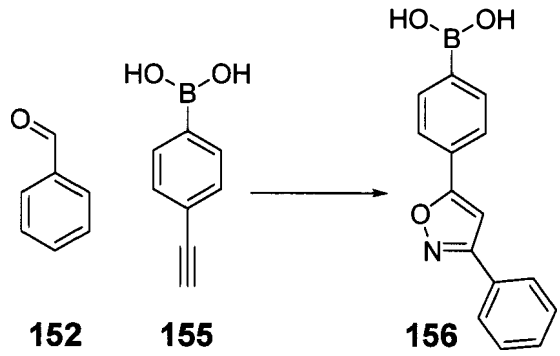
152 **153** **154**

化合物152係自152及153經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

實施例 133



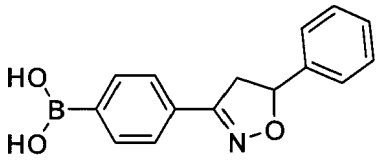
156



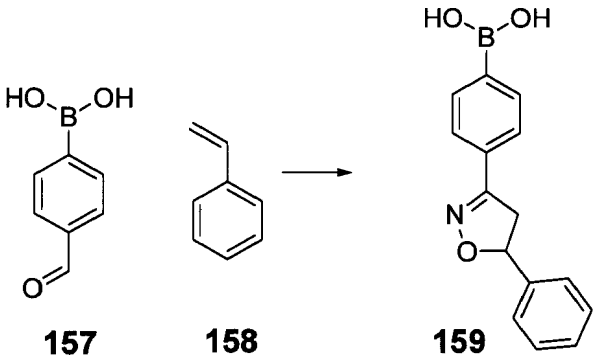
152 155 156

化合物156係自152及155經由方法12合成。$[M-H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

實施例 134



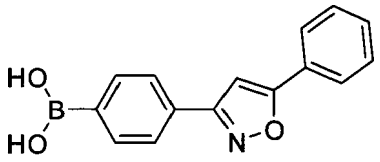
159



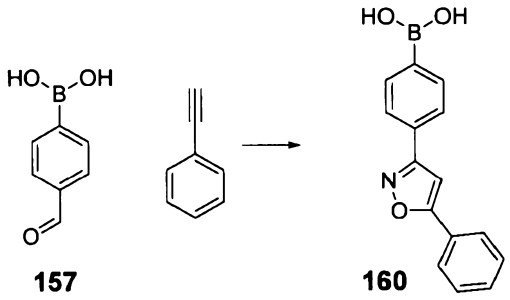
157 158 159

化合物159係自157及158經由方法12合成。$[M-H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

實施例 135



160

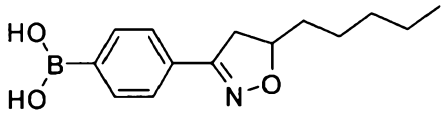


157 160

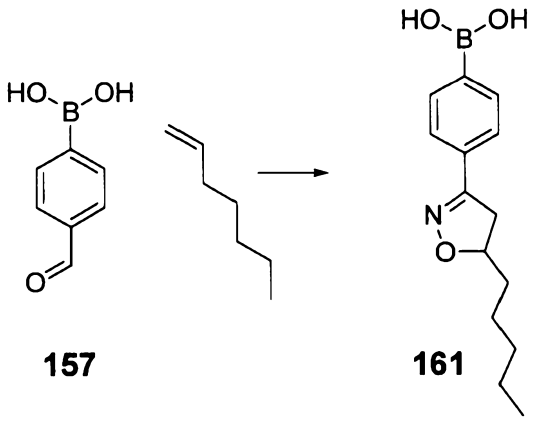
化合物160係自苯基乙炔及157經由方法12合成。

$[M-H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

實施例 136



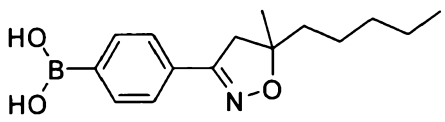
161



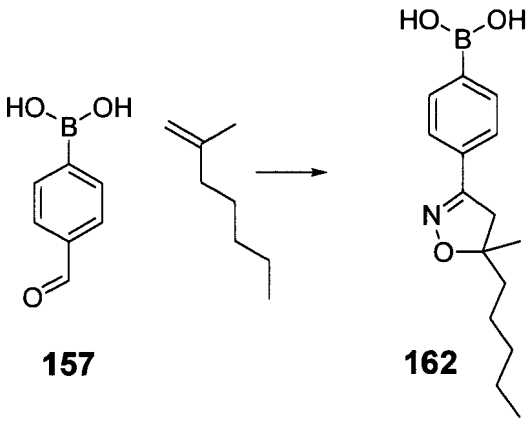
157 161

化合物161係自1-庚烯及157經由方法12合成。$[M-H]^-$ = 260.2 m/z。活性: A

實施例 137



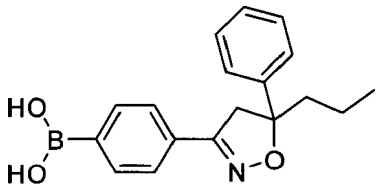
162



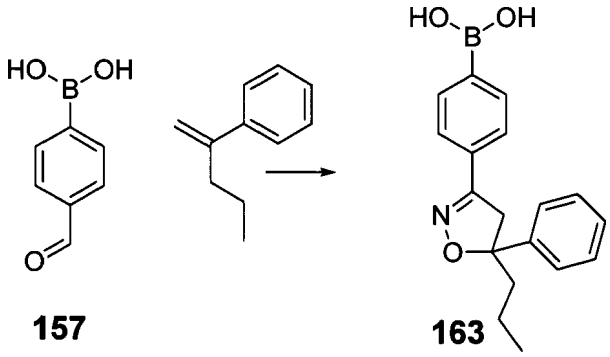
157 162

化合物162係自2–甲基–1–庚烯及157經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 274.2 m/z。活性: A

實施例 138



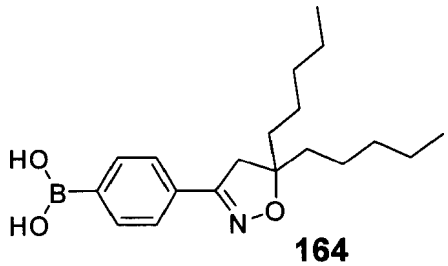
163



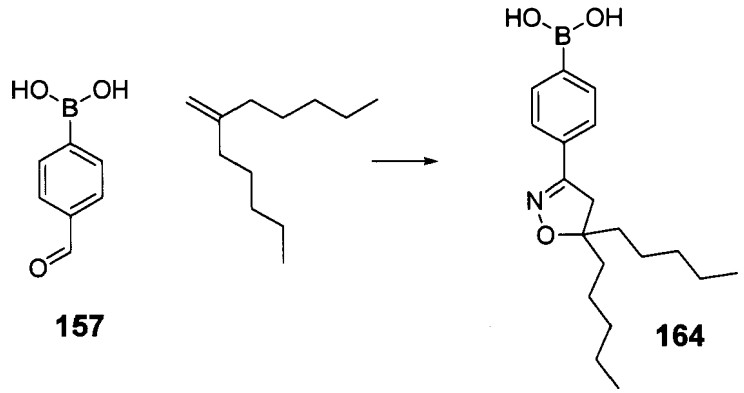
157 163

化合物163係自 β–丙基苯乙烯及157經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 308.2 m/z。活性: C

實施例 139



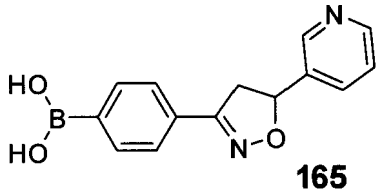
164



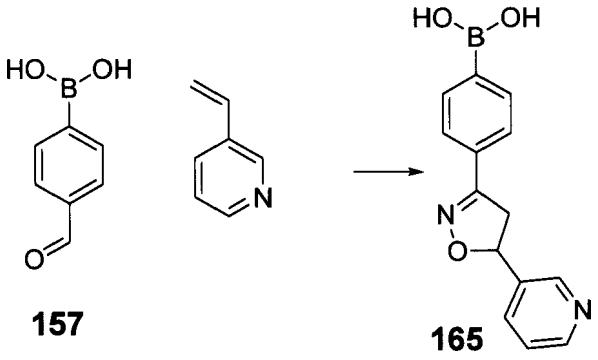
157 164

化合物164係自2–戊基–1–己烯及157經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 330.2 m/z。活性: C

實施例 140



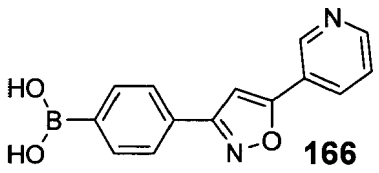
165



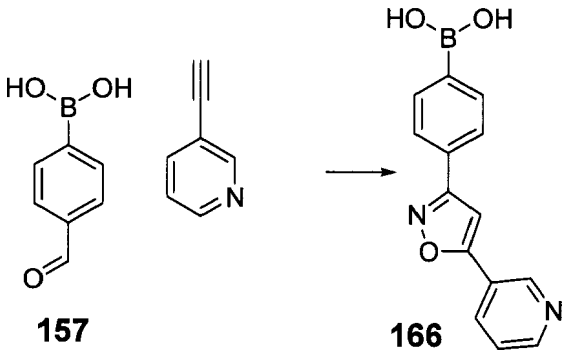
157 165

化合物165係自3–乙烯基吡啶及157經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 267.1 m/z。活性: B

實施例 141



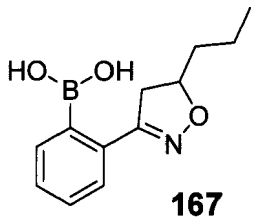
166



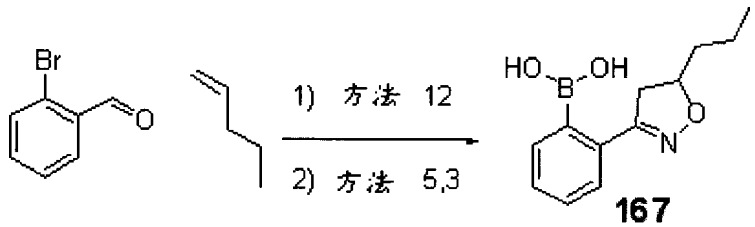
157 166

化合物166係自3–吡啶基乙炔及157經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

實施例 142



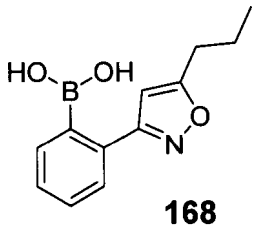
167



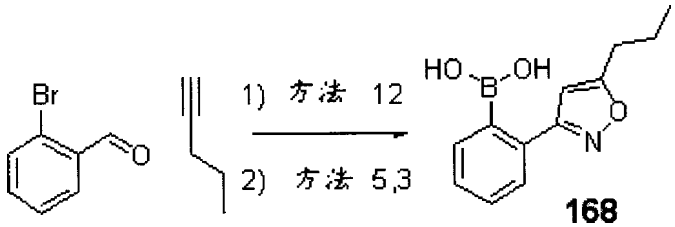
167

化合物167係自2–溴苯甲醛及1–戊烯經由方法12，及其後藉由方法5及3而合成。$[M–H]^-$ = 232.1 m/z。活性: B

實施例 143



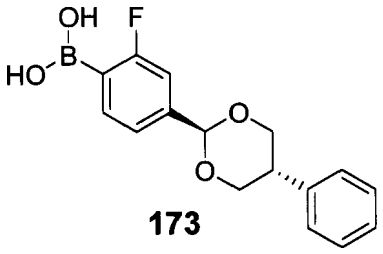
168



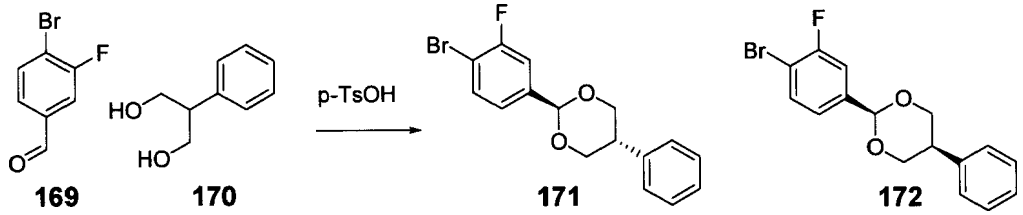
168

化合物168係自2–溴苯甲醛及1–戊炔經由方法12，及其後以方法5及3而合成。$[M–H]^-$ = 230.1 m/z。活性: D

實施例 144



173

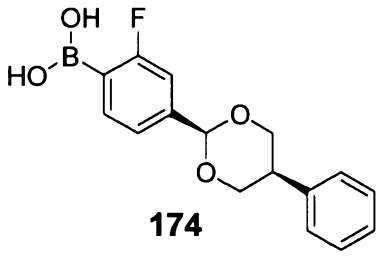


169 170 171 172

於甲苯(30毫升)內之1,3–二羥基丙烷17 (340毫克，2毫莫耳，1.0當量)、4–溴–3–氟苯甲醛169(450毫克，2毫莫耳，1.0當量)及對–甲苯磺酸(0.1克，0.25當量)之混合物以用於移除水而附接之迪恩史塔克捕集器迴流24小時。混合物以EtOAc稀釋，且以飽和碳酸氫鈉及鹽水清洗，乾燥，及濃縮。粗製混合物於矽石凝膠管柱上純化(於己烷內之5–20%

EtOAc)產生主要異構物171(210毫克)及微量異構物172(70毫克)。化合物173係自171依據方法1合成。$[M-H]^-$ = 301.1 m/z。活性: A

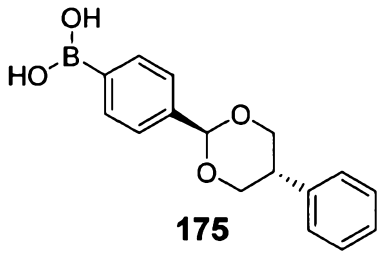
實施例 145



174

化合物174係自172依據方法1合成。$[M-H]^-$ = 301.1 m/z。活性: A

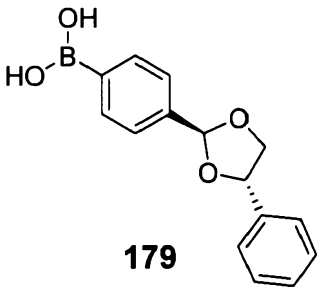
實施例 146



175

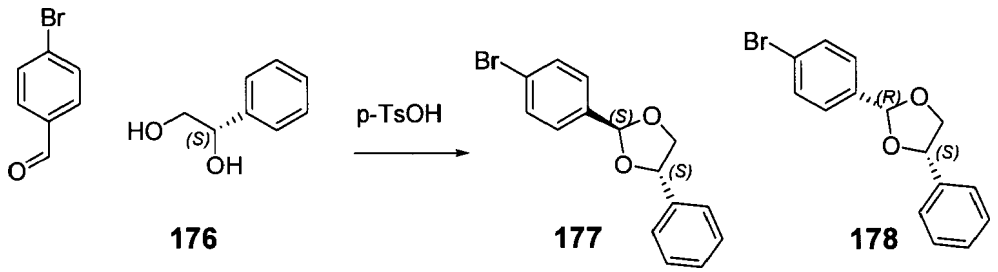
化合物175係自4-溴苯甲醛藉由對於實施例145所述之方法合成。$[M-H]^-$ = 283.1 m/z。活性: A

實施例 147



179

A步驟



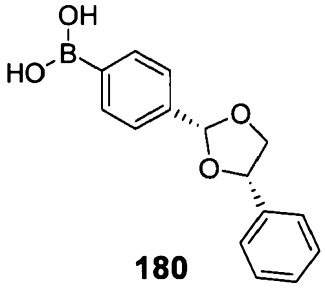
176 177 178

對於甲苯(6毫升)內之二醇176(540毫克，3.9毫莫耳，1.0當量)、4–溴苯甲醛(795毫克，4.3毫莫耳，1.1當量)，及對–甲苯磺酸(1克，5.3毫莫耳，1.3當量)之混合物添加粉碎之分子篩1.2克。混合物於室溫攪拌3.5小時，然後，添加10毫升之飽和$NaHCO_3$。混合物經由塞里塑料過濾，以EtOAc清洗。混合之有機層以水、鹽水清洗，乾燥，及濃縮。粗製物於矽石凝膠管柱上純化(己烷至於己烷內之5–20% EtOAc)產生反式產物177 590毫克，及順式產物178 540毫克。

步驟B

化合物179係自177藉由方法1合成。$[M–H]^-$ = 269.1 m/z。活性: A

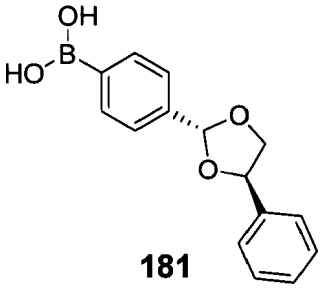
實施例 148



180

化合物180係自178藉由方法1合成。$[M–H]^-$ = 269.1 m/z。活性: A

實施例 149

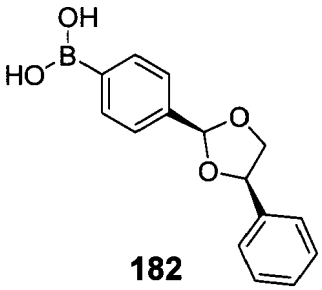


181

硼酸 181 係藉由對於實施例 147 所述之方法製備。

$[M-H]^-$ = 269.1 m/z。活性: A

實施例 150

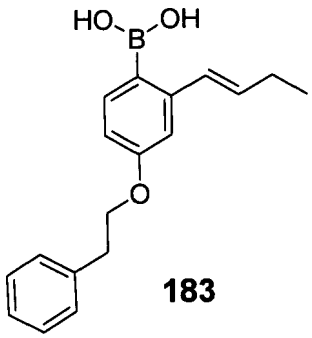


182

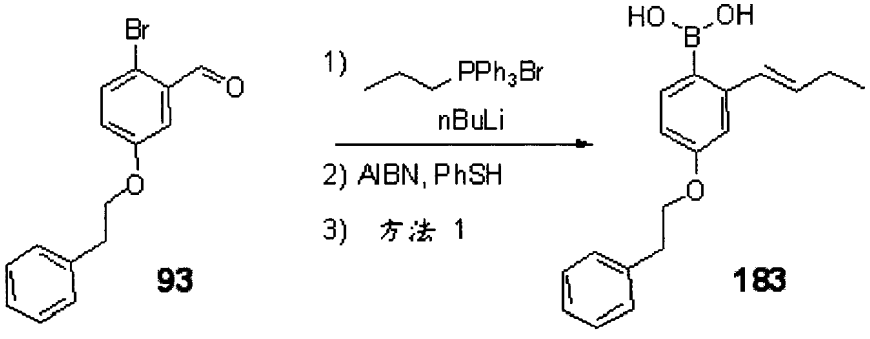
硼酸 182 係藉由對於實施例 148 所述之方法製備。

$[M-H]^-$ = 269.1 m/z。活性: A

實施例 151



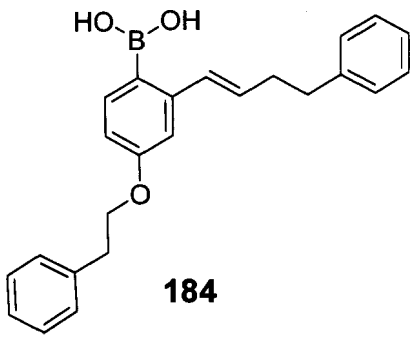
183



93 183

對於3毫升THF內之丙基三苯基鏻溴化物(140毫克，1.1當量)之懸浮液，於氮氣下於0℃時以滴液方式添加0.16毫升之於己烷內之2.5 M之BuLi溶液。15分鐘後，紅色溶液於–78 °C冷卻，且以於1毫升內之苯甲醛93(100毫克，1當量)處理。於另外15分鐘後，溶液緩慢加溫至室溫持續1小時，然後，添加水(2毫升)及鹽水(10毫升)，其後使用乙酸乙酯(100毫升)萃取。有機萃取物被乾燥($MgSO_4$)、過濾、濃縮，及純化產生所欲產物烯烴，其係呈1:3之反式對順式之混合物。此混合物溶於2毫升甲苯，添加AIBN(5毫克)及PhSH(5 µl)。溶液加熱至80 °C持續2小時，冷卻至室溫，且經由短矽石凝膠管柱過濾。己烷被用以洗出產物，且混合溶液被濃縮產生芳基溴化物，呈單一反式異構物。芳基溴化物藉由方法1轉化成 硼酸183。$[M–H]^-$ = 295.1 m/z。活性: B

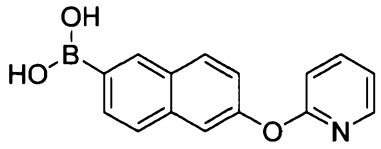
實施例 152



184

化合物184係藉由對於實施例151所述方法，使用3–苯基丙基三苯基鏻溴化物替代丙基三苯基鏻溴化物。$[M–H]^-$ = 371.2 m/z。活性: C

實施例 153

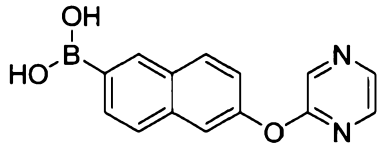


185

6–溴–2–萘酚(2.8克，12.5毫莫耳)、2–氯吡啶(1.7克，15毫莫耳，1.2當量)，及NaOH(750毫克，19毫莫耳，1.5當量)於NMP(15毫升)內混合，且於220°C之微波爐內加熱15分鐘。反應混合物以水稀釋且萃取於MTBE內；有機相於Na_2SO_4乾燥並濃縮。於矽石上之色譜分析術(1→10% EtOAc/己烷)產生6–溴萘–2–(2–吡啶基)醚，呈白色固體，3.31克，

此材料經由方法3轉化成6–頗哪醇硼酸酯，且經由方法5轉化成游離硼酸酯，產生化合物185，呈白色固體(1.11克，38%)。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

實施例 154



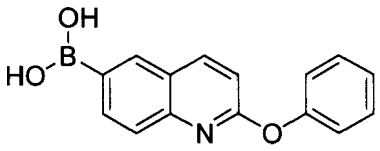
186

6–羥基萘–2–硼酸(1.5克，8毫莫耳)溶於MTBE(75毫升)且與頗哪醇(943毫克，8毫莫耳)攪拌1小時，然後，於Na_2SO_4乾燥a且濃縮成粗製頗哪醇酯，其於未進一步純化下使用。

此粗製酯(220毫克，0.81毫莫耳)、NaOH(150毫克，3.7毫莫耳，4.5當量)，及氯吡咔(215 uL，2.4毫莫耳，3當量)溶於DMF(3毫升)且經由160°C之微波爐加熱15分鐘。以水稀釋且萃取於EtOAc內，其後經由於矽石凝膠上之色譜分析

術(4→20% EtOAc/己烷)純化產生頗哪醇酯，呈黃色油。此經由方法5去保護 成游離硼酸產生186，呈微黃色固體(172毫克，79%)，藉由rp–hplc係約90%純度。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

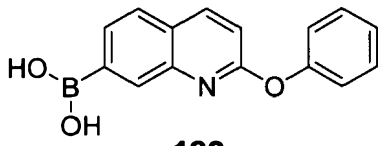
實施例 155



187

6–溴–2–氯喹啉(2.5克，10.3毫莫耳)係經由方法方法11、3，及5轉化成化合物187 (1.31克，47%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

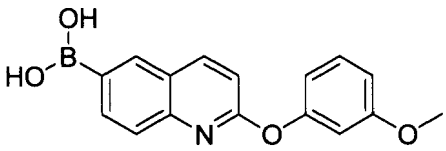
實施例 156



188

7–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)係經由方法11、3，及5轉化成化合物188 (113克，41%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

實施例 157

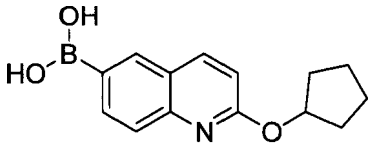


189

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–甲氧基酚(330 uL，3.當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物189(141

毫克，46%)，呈白色固體。$[M-H]^-$ = 294.1 m/z。活性: A

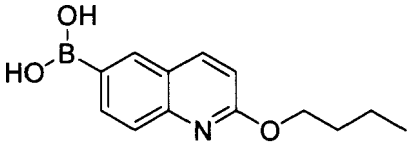
實施例 158



190

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及第三丁氧化鉀(230毫克，2.0當量)溶於環戊醇(3毫升)，且藉由150°C之微波爐加熱30分鐘。自水萃取於MTBE內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物190(66毫克，25%)，呈黃色蠟狀固體。$[M-H]^-$ = 256.1 m/z。活性: A

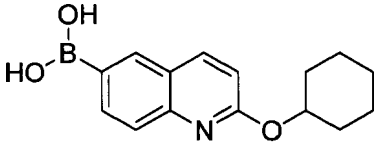
實施例 159



191

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及第三丁氧化鉀(230毫克，2.0當量)溶於正丁醇(3毫升)且藉由於150°C之微波爐加熱30分鐘。自水萃取於MTBE內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物191(74毫克，29%)。$[M-H]^-$ = 244.1 m/z。活性: A

實施例 160

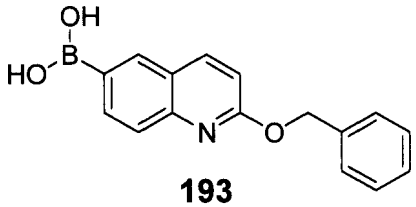


192

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及第三丁氧化鉀

(230毫克，2.0當量)溶於環己醇(3毫升)且於120°C加熱16小時。自水萃取於MTBE內，且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物192(156毫克，57%)。$[M-H]^-$ = 270.1 m/z。活性: B

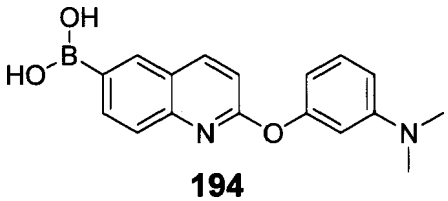
實施例 161



193

6–溴–2–氯喹啉(200毫克，0.8毫莫耳)及NaH(40毫克，2.0當量)溶於BnOH(2毫升)且於120°C加熱16小時。自水萃取於MTBE內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物193(40毫克，18%)。$[M-H]^-$ = 278.1 m/z。活性: A

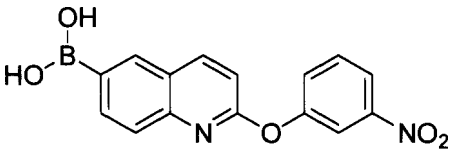
實施例 162



194

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–(二甲基胺基)酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物194(140毫克，44%)。$[M-H]^-$ = 307.1 m/z。活性: A

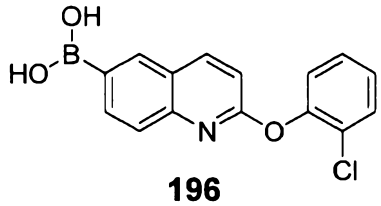
實施例 163



195

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–硝基酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物195(83毫克，26%)。$[M–H]^-$ = 309.1 m/z。活性: A

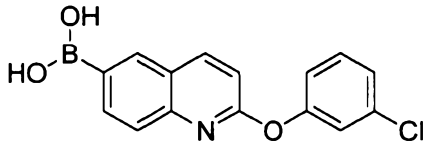
實施例 164



196

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及2–氯酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物196(132毫克，43%)。$[M–H]^-$ = 298.1 m/z。活性: A

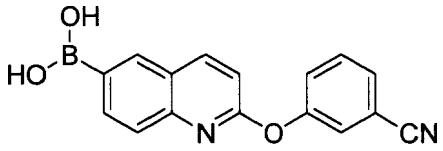
實施例 165



197

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–氯酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物197(93毫克，30%)。$[M–H]^-$ = 298.1 m/z。活性: A

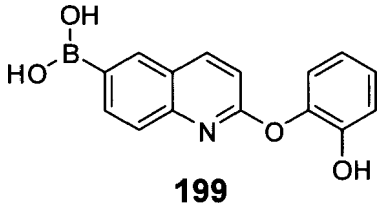
實施例 166



198

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–氰基酚(3毫莫耳，3.0當量)係經由方法11、3，及5轉化成化合物198(46毫克，15%)。$[M–H]^-$ = 289.1 m/z。活性: A

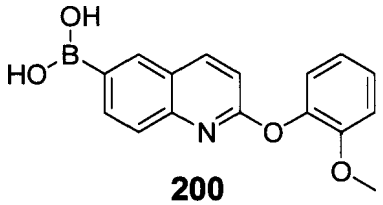
實施例 167



199

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及兒茶酚(3毫莫耳，3.0當量)係經由方法11、3，及5轉化成化合物199(78毫克，28%)。$[M–H]^-$ = 280.2 m/z。活性: A

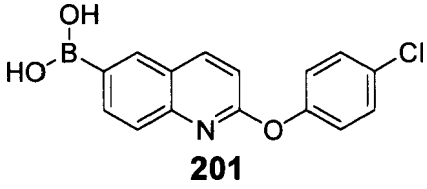
實施例 168



200

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及癒瘡木酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物200(159毫克，61%)。$[M–H]^-$ = 294.1 m/z。活性: A

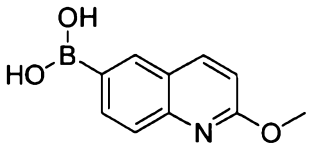
實施例 169



201

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及4–氯酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物201(63毫克，21%)。$[M–H]^-$ = 298.1 m/z。活性: A

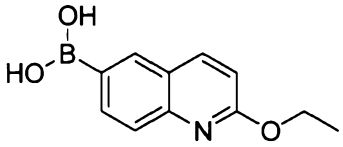
實施例 170



202

6–溴–2–氯喹啉(200毫克，0.8毫莫耳)及25%甲醇NaOMe(2毫升)於50°C加熱16小時。自水萃取於EtOAc內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物202(110毫克，66%)。$[M–H]^-$ = 202.1 m/z。活性: B

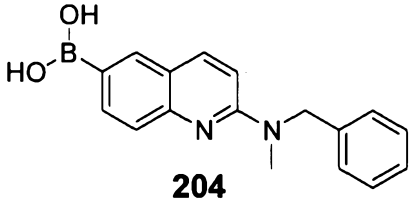
實施例 171



203

乙氧基喹啉203藉由用於實施例170之方法製備。(110毫克，66%)。$[M–H]^-$ = 215.1 m/z。活性: B

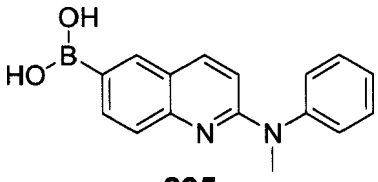
實施例 172



204

6–溴–2–氯喹啉(200毫克，0.8毫莫耳)及N–甲基苯甲基胺(2毫升)於120°C加熱16小時。自2M NaOH萃取於DCM內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製2–胺基喹啉。此經由方法3及5轉化成化合物204(110毫克，46%)。$[M–H]^-$ = 291.1 m/z。活性: A

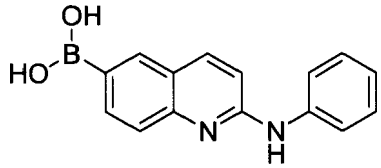
實施例 173



205

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及N–甲基苯胺(2毫升)於120°C加熱16小時。自2M NaOH萃取於DCM內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製2–胺基喹啉。此經由方法3及5轉化成化合物205(88毫克，31%)。$[M–H]^-$ = 277.0 m/z。活性: B

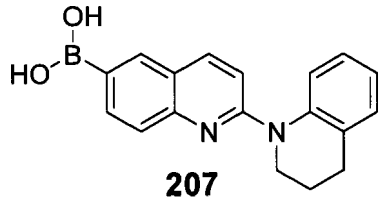
實施例 174



206

6–溴–2–氯喹啉(1克，4.1毫莫耳)及苯胺(8毫升)於100°C加熱16小時。某些暗色藉由以MTBE經由矽石凝膠栓推進而移除。洗提液被取至己烷內，以水清洗，及濃縮；殘質以水(100毫升)及己烷(20毫升)搖動，產生米色固體，藉由過濾收集且以水清洗。此材料經由方法3及5轉化成化合物206(647毫克，60%)。$[M–H]^-$ = 263.1 m/z。活性: A

實施例 175

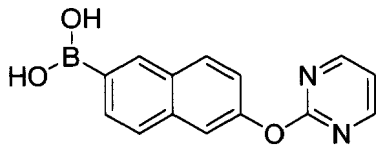


207

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及四氫喹啉(2毫升)於120°C加熱16小時。此材料被取至DCM(20毫升)且以NEt_3(6毫升)及Ac_2O(3毫升)處理2小時，然後，自0.1 M NaOH

萃取於DCM內。於Na_2SO_4乾燥及濃縮產生粗製殘質，其經由方法3及5轉化成化合物207(151毫克，48%)。$[M-H]^-$ = 303.1 m/z。活性: B

實施例 176

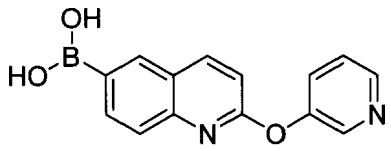


208

6–羥基萘–2–硼酸(1.5克，8毫莫耳)溶於MTBE(75毫升)且與頗哪醇(943毫克，8毫莫耳)攪拌1小時，然後，於Na_2SO_4乾燥及濃縮成粗製頗哪醇酯，其於未進一步純化下使用。

此粗製酯(220毫克，0.81毫莫耳)、NaOH(150毫克，3.7毫莫耳，4.5當量)及2–溴–嘧啶(390毫克，2.4毫莫耳，3.0當量)溶於DMF(3毫升)且經由160°C之微波爐加熱15分鐘。以水稀釋且萃取於EtOAc內，其後經由於矽石凝膠上之色譜分析術(4→20% EtOAc/己烷)純化產生頗哪醇酯，呈黃色油。此經由方法5去保護成游離硼酸產生208(54毫克，25%)。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

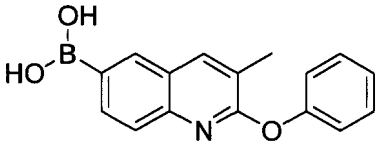
實施例 177



209

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–羥基吡啶(3毫莫耳，3當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物209(69毫克，26%)。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

實施例 178



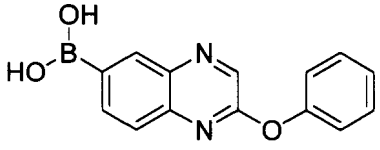
210

於PhMe(100毫升)及吡啶(8.5毫升，110毫莫耳，2.0當量)內之4–溴苯胺(9.0克，52.3毫莫耳)之溶液於冰浴冷卻且以丙醯氯(5.5毫升，63毫莫耳，1.2當量)緩慢處理。2小時後，反應混合物添加至0.1 M HCl且萃取於EtOAc內。濃縮及其後自EtOH/水使殘質再結晶產生N–丙醯基–4–溴苯胺(10.64克，89%)。$[M–H]^-$ = 278.1 m/z.

氧氯化磷(3毫升，過量)以DMF(650 uL，8.7毫莫耳，1.5當量)處理，且溶液回到周圍溫度。添加N–丙醯基–4–溴苯胺(1.32克，5.8毫莫耳，1當量)，且混合物於85 °C加熱4小時。熱混合物倒至冰(100上)，攪拌至熔融，且固體藉由過濾收集。以水清洗且於真空乾燥產生純淨之6–溴–2–氯–3–甲基喹啉(914毫克，61 %)。

此中間產物(250毫克，1.0毫莫耳)及酚(3毫莫耳，3當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物210(118毫克，42%)。$[M–H]^-$ = 278.1 m/z。活性: A

實施例 179



211

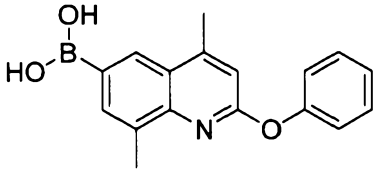
硫酸(20毫升)內之2–喹諾醇(2.9克，20毫莫耳)及硫酸

銀(3.1克，10毫莫耳，0.5當量)以溴(1.03毫升，20毫莫耳，1.0當量)處理。於周圍溫度攪拌18小時後，反應混合物以四氯化碳(50毫升)稀釋，加熱至50°C，及過濾。濾液倒至冰上，且固體藉由過濾收集且自HOAc再結晶，產生6–溴–2–喹諾醇(1.8克，40%)。

於 $POCl_3$(6.3 毫升)內之 6–溴–2–喹諾醇(631 毫克)迴流 2 小時，然後，倒至冰上。反應藉由添加 NH_4OH 中和至 pH 7，且形成之固體藉由過濾收集。以水清洗，且於真空乾燥產生 6–溴–2–氯喹諾啉(627 毫克，92%)。

此中間產物(250毫克，1.0毫莫耳)及酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3及5轉化成化合物211(4.4毫克，2%)。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: B

實施例 180



212

於PhMe(25毫升)內之4–溴–2–甲基苯胺(1.8克，10毫莫耳)以乙醯乙酸乙酯(1.3毫升，11毫莫耳，1.1當量)處理，且迴流18小時。冷卻時，形成N–乙醯乙醯基–4–溴–2–甲基苯胺(1.59克，60%)之沈澱物形成，其藉由過濾收集且於未進一步純化下使用。

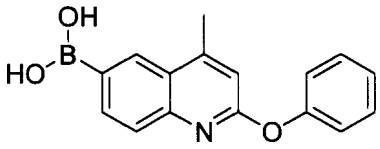
此乙醯基乙醯胺(1克，3.7毫莫耳)溶於硫酸(5毫升)且於120°C加熱2小時。熱溶液倒至冰(100克)上，產生白色固體，其藉由過濾收集，以水清洗，且於真空乾燥產生6–

溴–4,8–di甲基–2–喹諾酮(418毫克，45%)。

於$POCl_3$(5毫升)內之此喹諾酮(410毫克，1.6毫莫耳)迴流2小時，然後，倒至冰上。溶液藉由添加NH_4OH中和至pH 7，且形成之固體藉由過濾收集。以水清洗且於真空乾燥產生6–溴–2–氯–4,8–二甲基–喹啉(407毫克，93%)。

此中間產物(200毫克，0.74毫莫耳)及酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物212(141毫克，65%)。$[M–H]^-$ = 292.1 m/z。活性: B

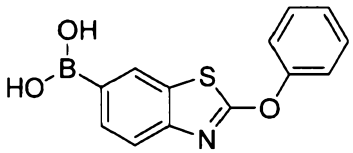
實施例 181



213

化合物213係以與化合物212相似之方式使用4–溴苯胺替代4–溴–2–甲基苯胺而製造。產量131毫克。$[M–H]^-$ = 278.1 m/z。活性: A

實施例 182

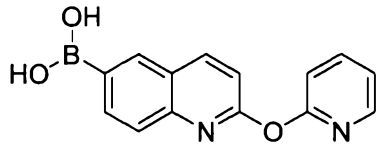


214

於$POCl_3$(5毫升)內之6–溴苯并噻唑烷–2–酮(500毫克，2.2毫莫耳)之溶液被迴流18小時，然後，倒至冰上。溶液藉由添加NH_4OH中和pH 9，且形成之固體藉由過濾收集。以水清洗且於真空乾燥產生6–溴–2–氯苯并噻唑(450毫克，83%)。

此中間產物(200毫克，0.8毫莫耳)及酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物214(25毫克，12%)。$[M-H]^-$ = 270.1 m/z。活性: A

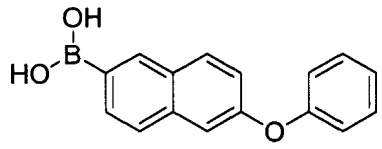
實施例 183



215

6–溴–2–氯喹啉(500毫克，2.0毫莫耳)及2–羥基吡啶(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物215(35毫克，7%)。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

實施例 184



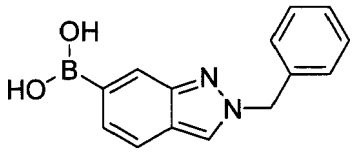
216

6–羥基萘–2–硼酸(1.5克，8毫莫耳)溶於MTBE(75毫升)且與頗哪醇(943毫克，8毫莫耳)攪拌1小時，然後，於Na_2SO_4乾燥且濃縮成粗製頗哪醇酯，其於未進一步純化下使用。

苯基硼酸(140毫克，1.1毫莫耳，2.0當量)與PhMe共同蒸發兩次產生酐。此以粗製6–羥基萘–2–硼酸頗哪醇酯(150毫克，0.56毫莫耳)、DCM(5毫升)、NEt_3(400 uL，3毫莫耳，5當量)，及乙酸銅(100毫克，0.53毫莫耳，0.95當量)處理且於周圍溫度攪拌16小時。混合物自0.1M NaOH萃取至DCM內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(0→2% EtOAc/己烷)產生 6–苯氧基萘–2–硼酸頗哪醇酯，其經由方

法5去保護提供化合物216(54毫克，37%)。$[M-H]^-$ = 263.1 m/z。活性: A

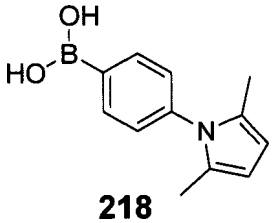
實施例 185



217

相對應之頗哪醇酯(22毫克，0.066毫莫耳)依據方法5裂解產生化合物217(17毫克，量化)。$[M-H]^-$ = 251.1 m/z。活性: A

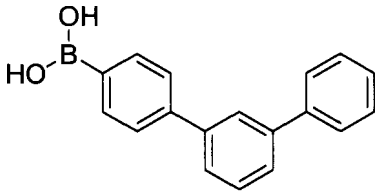
實施例 186



218

相對應之溴化物(256毫克，1.0毫莫耳)依據方法2反應產生化合物218(37毫克，17%)。$[M-H]^-$ = 214.1 m/z。活性: D

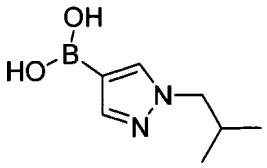
實施例 187



219

相對應之溴化物(336毫克，1.1毫莫耳)經由方法3及5轉化成化合物219(77毫克，26%)。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: B

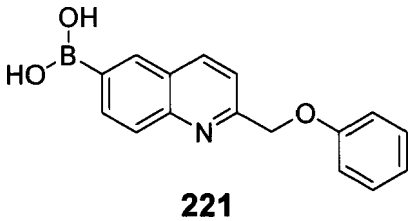
實施例 188



220

相對應之頗哪醇酯(200毫克，0.8毫莫耳)依據方法5裂解產生化合物220(89毫克，66%)。$[M-H]^-$ = 181.1 m/z。活性: C

實施例 189



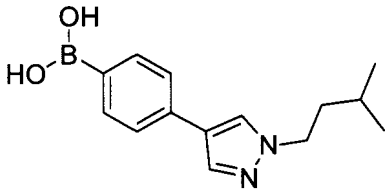
221

於CCl_4(6毫升)內之6-溴那啶(1克，4.5毫莫耳)以NBS(750毫克，4.2毫莫耳，0.95當量)及一些過氧化苯甲醯結晶處理，且迴流2小時。熱溶液被過濾，濾液被冷卻，且形成之結晶藉由過濾收集，且於未進一步純化下使用。

於NMP內之酚(60毫克，0.63毫莫耳，2.0當量)之溶液以60% NaH分散液(25毫克，0.63毫莫耳，2.0當量)及於先前步驟產生之二溴喹那啶(150毫克，0.31毫莫耳)處理。於周圍溫度攪拌18小時後，反應自0.1M NaOH萃取於MTBE內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(0→10% EtOAc/己烷)產生a-苯氧基-6-溴喹那啶(93毫克，94%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物221(48毫克，58%)。$[M-H]^-$ = 278.1 m/z。活性: B

實施例 190

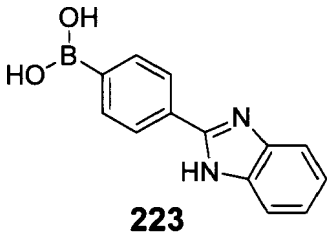


222

於DMSO(5毫升)內之4–溴碘苯(460毫克，1.6毫莫耳，1.5當量)、1–異戊基吡唑–4–硼酸(200毫克，1.1毫莫耳)、乙酸鉀(100毫克，1.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(100毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(1克，3.0當量)於氬氣一於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及於矽石凝膠上色譜分析(0→10% EtOAc/己烷)產生1–異戊基–4–(4–溴苯基)吡唑(263毫克， 82%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物222(147毫克，64%)。$[M–H]^-$ = 257.2 m/z。活性: A

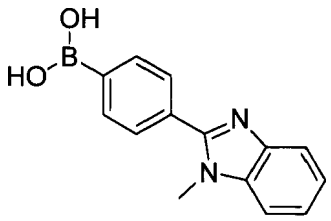
實施例 191



223

相對應之碘化物(125毫克，0.4毫莫耳)經由方法3及5轉化成化合物223(9 毫克，10%)。$[M–H]^-$ = 237.1 m/z。活性: D

實施例 192



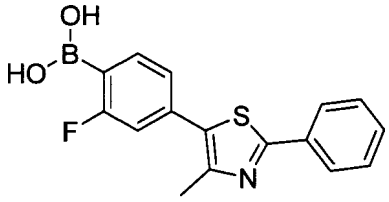
224

2-(4-碘苯基)苯并咪唑(200毫克，0.6毫莫耳)於DMF(3毫升)內以碘甲烷(180毫克，1.2毫莫耳，2.0當量)及NaH(45毫克，1.8毫莫耳，3當量)甲基化18小時。以二乙基醚稀釋，以水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及色譜分析(10→25% EtOAc/己烷)產生1-甲基-2-(4-碘苯基)苯并咪唑(124毫克，59%)。

此碘化物經由方法2轉化成化合物224(9毫克，10%)。

活性: D

實施例 193



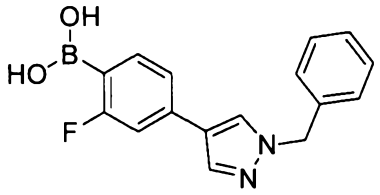
225

於DMSO(5毫升)內之4-溴-3-氟碘苯(250毫克，0.7毫莫耳，1.2當量)、4-甲基-2-苯基噻唑-5-硼酸頻哪醇酯(170毫克，0.6毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於二乙基醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及於矽石凝膠上色譜分析(5→10% EtOAc/己烷)產生相對應溴化物225(169毫克，85%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物225(15毫克，

10%)。活性: B

實施例 194

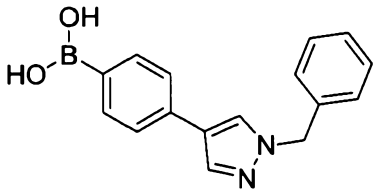


226

於DMSO(5毫升)內之4–溴–3–氟碘苯(250毫克，0.8毫莫耳，1.2當量)、1–苯甲基吡唑–4–硼酸頻哪醇酯(200毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於二乙基醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(5→10% EtOAc/己烷)產生相對應溴化物226(193毫克，83%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物226(13毫克，8%)。$[M–H]^-$ = 295.1 m/z。活性: A

實施例 195



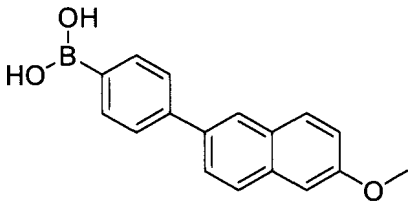
227

於DMSO(5毫升)內之4–溴–碘苯(240毫克，0.8毫莫耳，1.2當量)、1–苯甲基吡唑–4–硼酸頻哪醇酯(200毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1

小時。反應混合物自水萃取至二乙基醚，於Na_2SO_4,乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(5→10% EtOAc/己烷)產生1–苯甲基–4–(4–溴苯基)吡唑(218毫克，99%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物227(142毫克，73%)。$[M–H]^-$ = 277.1 m/z。活性: A

實施例 196

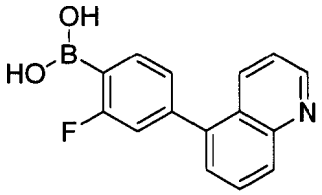


228

於DMSO(5毫升)內之4–溴–碘苯(250毫克，0.9毫莫耳，1.2當量)、2–甲氧基萘–6–硼酸(150毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取至二乙基醚，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(5→20% EtOAc/己烷)產生2–甲氧基–6–(4–溴苯基)萘(131毫克，56%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物228(47毫克，41%)。$[M–H]^-$ = 277.1 m/z。活性: B

實施例 197

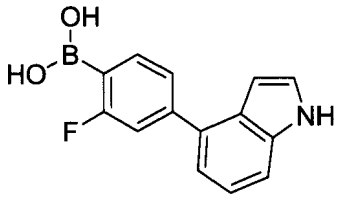


229

於DMSO(5毫升)內之4–溴–3–氟碘苯(250毫克，0.8毫莫耳，1.2當量)、喹啉–5–硼酸(120毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(70 毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及於矽石凝膠上色譜分析(5→20% EtOAc/己烷)產生5–(4–溴–3–氟苯基)喹啉(220毫克，量化)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物229(39毫克，20%)。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: B

實施例 198

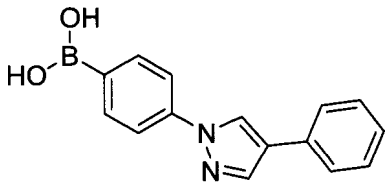


230

於DMSO(5毫升)內之4–溴–3–氟碘苯(250毫克，0.8毫莫耳，1.2當量)、吲哚–4–硼酸(110毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及於矽石凝膠上色譜分析(5→15% EtOAc/己烷)產生4–(4–溴–3–氟苯基)吲哚(164毫克，83%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物230(77毫克，53%)。$[M–H]^-$ = 254.1 m/z。活性: B

實施例 199

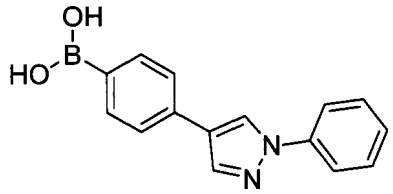


231

於EtOH(10毫升)內之2–苯基丙二醛(200毫克，1.4毫莫耳)以4–溴苯基肼HCl(300毫克，1.4毫莫耳)及NEt_3(200 uL，1.4毫莫耳)處理且迴流1小時。溶液以水些微稀釋，冷卻，且形成之1–(4–溴苯基)–4–苯基吡唑沈澱物藉由過濾收集(179毫克，44%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物231(35毫克，23%)。$[M–H]^-$ = 263.1 m/z。活性: A

實施例 200

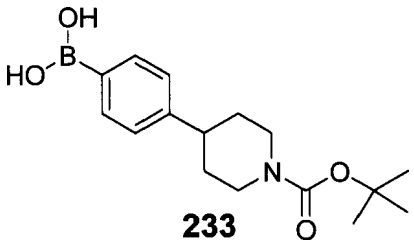


232

於EtOH(10毫升)內之2–(4–溴苯基)丙二醛(250毫克，1.1毫莫耳)以苯基肼(110 uL，1.1毫莫耳)處理，且迴流1小時。溶液以水些微稀釋，冷卻，且形成之4–(4–溴苯基)–1–苯基吡唑沈澱物藉由過濾收集(270毫克，82%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物232(155毫克，68%)。$[M–H]^-$ = 263.0 m/z。活性: A

實施例 201

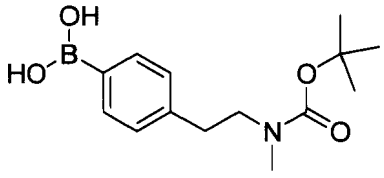


233

於DCM(6毫升)內之4–(4–溴苯基)哌啶HCl(1克，3.7毫莫耳)以K_2CO_3(1.3克，9毫莫耳，2.5當量)及Boc2O(1.35克，6毫莫耳，1.6當量)處理。混合物以水稀釋，以MTBE萃取，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，且於矽石凝膠上色譜分析(2→8% EtOAc/己烷)產生1–Boc–4–(4–溴苯基)哌啶(944毫克，76%)。此溴化物經由方法3轉化成1–Boc–4–(4–溴苯基)哌啶頗哪醇酯(1.16克，量化)。

此酯之一部份(270毫克)經由方法5去保護產生化合物233(144毫克，68%)。$[M–H]^-$ = 304.2 m/z。活性: A

實施例 202



234

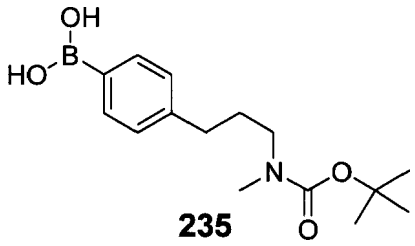
於DCM(12毫升)內之4–溴苯乙基胺(2毫升，13毫莫耳)以K_2CO_3(2.7克，20毫莫耳，1.5當量)及Boc2O(3.1克，14毫莫耳，1.1當量)處理。混合物以水稀釋，以MTBE萃取，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮產生純淨之N–Boc–4–溴苯乙基胺(4克，量化)。

此氨基甲酸鹽溶於DMF(40毫升)且以60% NaH分散液(1.7克，42毫莫耳，3.0當量)及MeI(1.7毫升，28毫莫耳，2.0

當量)處理。於周圍溫度攪拌18小時後，反應混合物自0.1M NaOH萃取於MTBE，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮成純淨N–Boc–N–甲基–4–溴苯乙基胺(4.67克，量化)。1克之此溴化物(3.2毫莫耳)經由方法3轉化成N–Boc–N–甲基–4–溴苯乙基胺頗哪醇酯(981毫克，85%)。

此酯之一部份(150毫克)經由方法5去保護產生化合物234(95毫克，82%)。$[M–H]^-$ = 278.1 m/z。活性: A

實施例 203



235

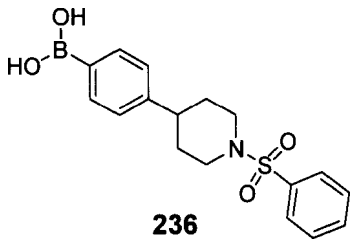
於THF(10毫升)及DMF(10毫升)內之4–溴二氫肉桂酸(1.5克，6.6毫莫耳)之溶液以於THF內之2.0M甲基胺(10毫升，3.0當量)及HBTU(2.75克，7.2毫莫耳，1.1當量)處理。混合物以水稀釋，以MTBE萃取，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，且使用 50% EtOAc/己烷經由矽石凝膠椎推進產生N–甲基–4–溴二氫肉桂醯胺。

此醯胺溶於THF(20毫升)且以硼烷–二甲基硫化物錯合物(1.25毫升，13毫莫耳，2.0當量)處理，且迴流3小時。反應以MeOH驟冷，然後，以6M HCl處理成pH為1且於真空濃縮。殘質自1M NaOH萃取於DCM，於Na_2SO_4乾燥，且濃縮成N–甲基–3–(4–溴苯基)丙基胺(562毫克，38%)，其於未進一步純化下使用。

於DCM(5毫升)內之此胺以K_2CO_3(500毫克，3.7毫莫耳，1.5當量)及Boc2O(900毫克，4毫莫耳，1.6當量)處理。混合物以水稀釋，以MTBE萃取，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及色譜分析產生純淨之N–Boc–N–甲基–3–(4–溴苯基)丙基胺(546 毫克，68%)。此溴化物經由方法3轉化成N–Boc–N–甲基–3–(4–硼苯基)丙基胺頗哪醇酯(594毫克，95%)。

此酯之一部份(100毫克)經由方法5去保護產生化合物235(59毫克，76%)。$[M–H]^-$ = 292.2 m/z。活性: A

實施例 204



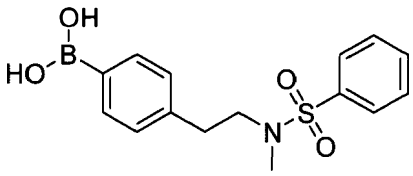
236

於化合物233之合成製備之1–Boc–4–(4–硼苯基)哌啶頗哪醇酯(887毫克，2.3毫莫耳)溶於TFA(10毫升)，攪拌1小時，且以PhMe共蒸發兩次產生具頗哪醇酯完整物之去保護鹽(藉由NMR及LC)。

於DCM(5毫升)內之190毫克之此鹽(0.47毫莫耳)以NEt_3(250 uL，1.8毫莫耳，3.8當量)及苯磺醯氯(75 uL，0.57毫莫耳，1.2當量)處理。於周圍溫度攪拌16小時後，反應混合物以DCM稀釋，且濃縮於矽石凝膠上。色譜分析(3→15% EtOAc/己烷)產生1–苯磺醯基–4–(4–硼苯基)哌啶頗哪醇酯。此酯經由方法5去保護產生化合物236(80毫克，49%)。

$[M-H]^-$ = 344.1 m/z。活性: B

實施例 205

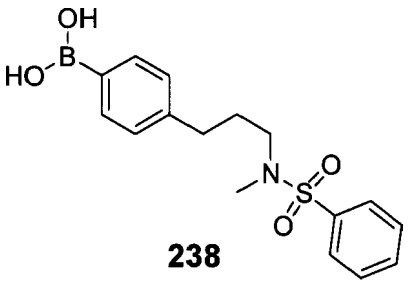


237

於化合物234之合成製備之N–Boc–N–甲基–4–硼苯乙基胺頗哪醇酯(430毫克)溶於TFA(5毫升)，攪拌1小時，且以PhMe共蒸發兩次產生具頗哪醇酯完整物之去保護鹽(藉由NMR及LC)。

於DCM(5毫升)內之208毫克之此鹽(0.55毫莫耳)以NEt_3(250 uL，1.8毫莫耳，3.3當量)及苯磺醯氯(85 uL，0.67毫莫耳，1.2當量)處理。於周圍溫度攪拌16小時後，反應混合物以DCM稀釋且濃縮於矽石凝膠上。色譜分析(2→15% EtOAc/己烷)產生N–苯磺醯基–N–甲基–4–硼苯乙基胺頗哪醇酯。此酯經由方法5去保護產生化合物237(117毫克，66%)。$[M-H]^-$ = 318.1 m/z。活性: A

實施例 206



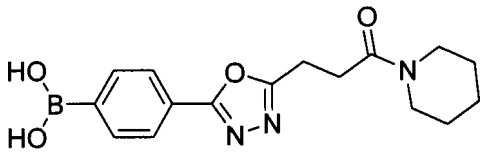
238

於化合物 235之合成製備之N–Boc–N–甲基–3–(4–硼苯基)丙基胺頗哪醇酯(494毫克)溶於TFA(5毫升)，攪拌1小時，且與PhMe共蒸發兩次產生具頗哪醇酯完整物之去保護

鹽(藉由NMR及LC)。

於DCM(5毫升)內之256毫克之此鹽(0.66毫莫耳)以NEt_3(300 uL，2.2毫莫耳，3.3當量)及苯磺醯氯(100 uL，0.79毫莫耳，1.2當量)處理。於周圍溫度攪拌16小時後，反應混合物以DCM稀釋且濃縮至矽石凝膠上。色譜分析(2→15% EtOAc/己烷)產生N–苯磺醯基–N–甲基–3–(4–硼苯基)丙基胺頗哪醇酯。此酯經由方法5去保護產生化合物238(135毫克，62%)。$[M–H]^-$ = 332.1 m/z。活性: A

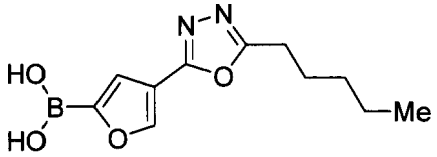
實施例 207



239

噁二唑 239係以2步驟使用方法7藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼 及4–氧–4–(1–哌啶基)丁酸形成噁二唑及其後以方法5而製備且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 328.1 m/z。活性: B

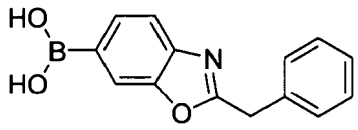
實施例 208



240

噁二唑60係以2步驟使用方法8藉由先自5–(4,4,5,5–四–甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)呋喃–3–羧酸及己酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[2M–H_2O]^-$ = 481.0 m/z。活性: B

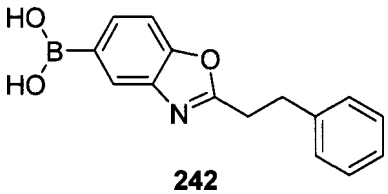
實施例 209



241

苯并噁唑241係以3步驟使用方法13藉由先自2–胺基–5–氯酚及苯基乙酸形成苯并噁唑及其後使用方法15轉化成硼酸酯及其後以方法5而製備。$[M–H]^-$ = 252.0 m/z。活性: A

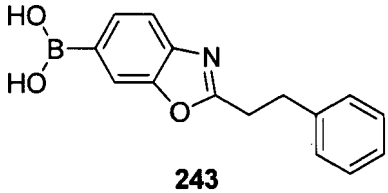
實施例 210



242

苯并噁唑242係以3步驟使用方法13藉由先自2–胺基–4–溴酚及3–苯基丙酸形成苯并噁唑其後使用方法3轉化成硼酸酯及其後以方法5而製備。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

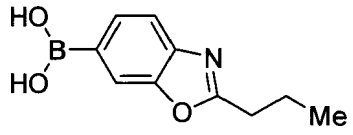
實施例 211



243

苯并噁唑243係以3步驟使用方法13藉由先自2–胺基–5–氯酚及3–苯基丙酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

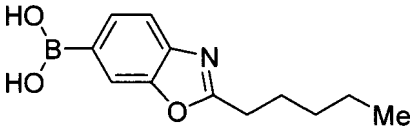
實施例 212



244

苯并噁唑244係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及丁酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 204.1 m/z。活性: A

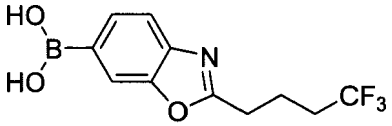
實施例 213



245

苯并噁唑 245 係以 3 步驟使用方法 13 藉由先自 2-胺基-5-氯酚及己酸形成苯并噁唑其後使用方法 15 轉化成硼酸酯其後以方法 5 而製備。$[M-H]^-$ = 233.9 m/z。活性: A

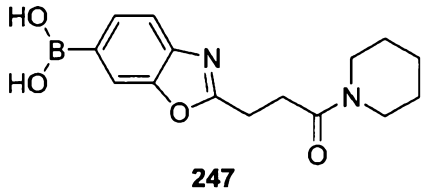
實施例 214



246

苯并噁唑246係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及5,5,5-三氟戊酸形成苯并噁唑其後以方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 272.1 m/z. 活性: A

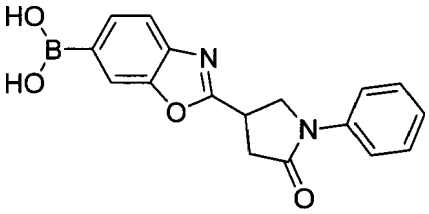
實施例 215



247

苯并噁唑247係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及4-氧-4-(1-哌啶基)丁酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 301.1 m/z。活性: B

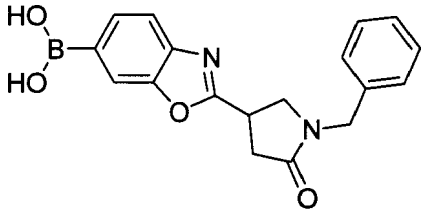
實施例 216



248

苯并噁唑248係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及5-氧-1-苯基-吡咯烷-3-羧酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 321.1 m/z。活性: B

實施例 217

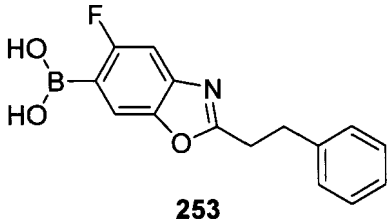


249

苯并噁唑249係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及5-氧-1-苯基-吡咯烷-3-羧酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法 5而製備。$[M-H]^-$

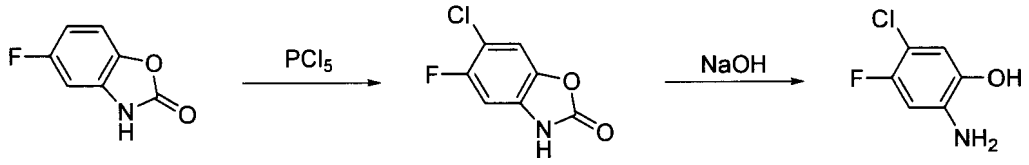
= 335.1 m/z。活性: B

實施例 218



253

A 部份

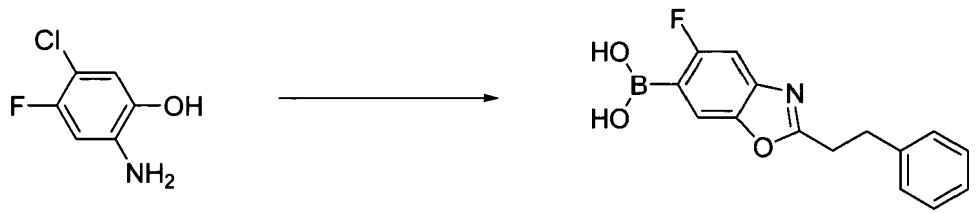


250 **251** **252**

5-氟-2(3H)-苯并噁唑酮250(0.50克，1.0當量)及五氯化磷(1.36克，2.0當量)置於微波反應器玻璃瓶內。反應被密封且於微波反應器加熱至175 °C持續45分鐘。然後，反應以過量飽和碳酸氫鈉(100毫升)驟冷，造成大量發煙。然後，反應混合物轉移至具過量水及乙酸乙酯之分離漏斗，此時，水層以乙酸乙酯(2 x 50毫升)清洗。有機層被混合，於$MgSO_4$乾燥，且於真空下濃縮提供500毫克之所欲產物251，其被直接取至下步驟。

化合物 251(0.50 克，1.0 當量)懸浮於微波反應器玻璃瓶內之 10 毫升水。添加氫氧化鈉(1.60 克，15.0 當量)，且混合物於室溫攪拌至所有氫氧化鈉溶解。然後，反應於微波反應器加熱至 150 °C 持續 20 分鐘，其後，添加 1N HCl 至固體粉碎為止(pH ~ 7)。固體經由真空過濾隔離，以過量水清洗，及於高度真空乾燥提供 300 毫克之所欲胺基酚 252(70%產率)。

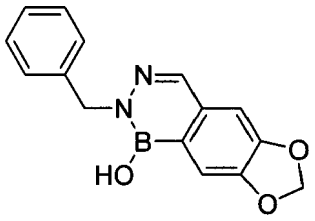
B 部份



252 253

苯并噁唑253係以3步驟使用方法13藉由先自2–胺基–5–氯–4–氟酚252及3–苯基丙酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M–H]^-$ = 284.1 m/z。活性: A

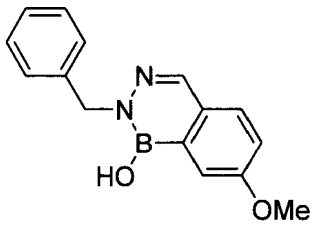
實施例 219



254

苯并二氮雜烴基硼254係使用與實施例98類似之程序但使用N–苯甲基肼替代2–羥基乙基肼及使用(2–甲醯基–4,5–甲撐基二氧)苯基硼酸替代苯硼酸98而製備。$[M–H]^-$ = 279.1 m/z。活性: D

實施例 220

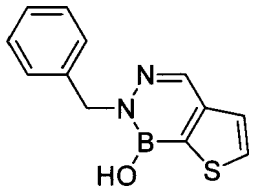


255

苯并二氮雜烴基硼255係使用與實施例98類似之程序

但使用N–苯甲基肼替代2–羥基乙基肼及使用5–甲氧基–2–甲醯基苯基硼酸替代苯硼酸98而製備。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: D

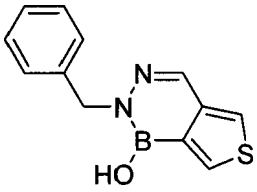
實施例 221



256

苯并二氮雜烴基硼256係使用與實施例98類似之程序但使用N–苯甲基肼替代2–羥基乙基肼及使用3–甲醯基噻吩替代苯硼酸98而製備。$[M–H]^-$ = 241.1 m/z。活性: D

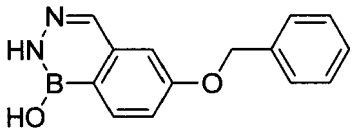
實施例 222



257

苯并二氮雜烴基硼257係使用與實施例98類似之程序但使用N–苯甲基肼替代2–羥基乙基肼且使用4–甲醯基噻吩–3–硼酸替代苯硼酸98而製備。$[M–H]^-$ = 241.1 m/z。活性: D

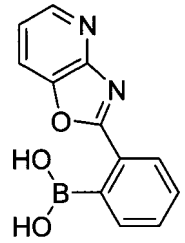
實施例 223



258

苯并二氮雜烴基硼258係使用與實施例98類似之程序但使用肼替代2–羥基乙基肼及使用4–(苯甲基氧)–2–甲醯基苯基硼酸替代苯硼酸98而製備。$[M–H]^-$ = 251.1 m/z。活性: D

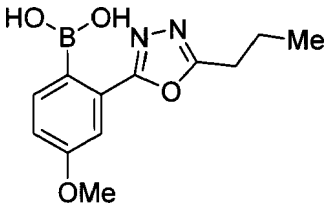
實施例 224



259

苯并噁唑259係以2步驟使用方法13藉由先自2–胺基–3–羥基吡啶及2–溴苯甲酸形成苯并噁唑其後使用方法1轉化成硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 239.0 m/z。活性: D

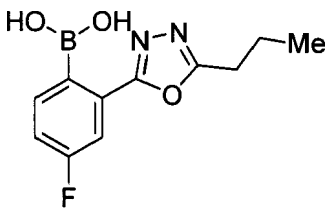
實施例 225



260

噁二唑260係以2步驟使用方法8於2–溴–5–甲氧基苯甲酸及丁酸醯肼間形成噁二唑而起其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 261.1 m/z。活性: D

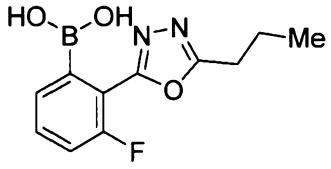
實施例 226



261

噁二唑261係以2步驟使用方法8於2–溴–5–氟苯甲酸及丁酸醯肼間形成噁二唑而起始其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 249.0 m/z。活性: D

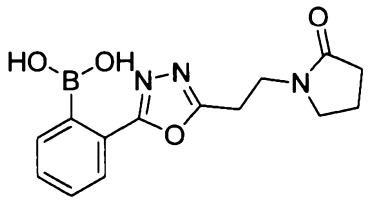
實施例 227



262

噁二唑262係以2步驟使用方法8與2–溴–6–氟苯甲酸及丁酸醯肼間形成噁二唑而起始其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 249.2 m/z。活性: D

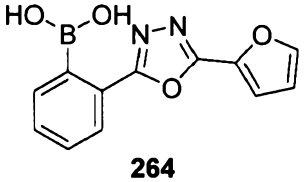
實施例 228



263

噁二唑263係以2步驟使用方法7藉由先自2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼 及3–(2–氧–吡咯烷–1–基)–丙酸形成噁二唑其後以方法5而製備且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 300.1 m/z。活性: D

實施例 229

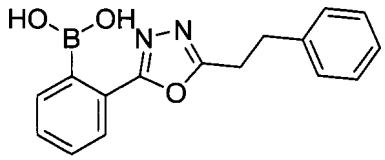


264

噁二唑264係以2步驟使用方法8藉由先自2–(4,4,5,5–

四甲基–1,3,2–二㗁硼烷–2–基)苯甲酸及糠酸醯肼形成㗁二唑其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 455.1 m/z。活性: D.

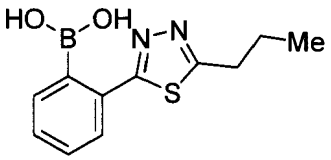
實施例 230



265

㗁二唑26係以2步驟使用方法8藉由先自2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二㗁硼烷–2–基)苯甲酸及3–苯基丙酸醯肼形成㗁二唑其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 293.1 m/z。活性: D

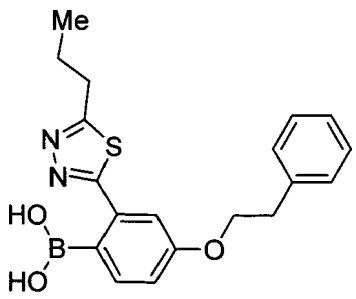
實施例 231



266

噻二唑266係以2步驟使用方法9藉由先自2–溴苯甲酸及丁酸醯肼形成噻二唑其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 247.1 m/z。活性: D.

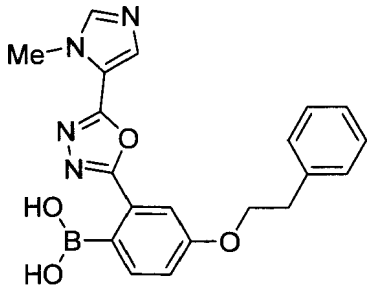
實施例 232



267

噻二唑267係以2步驟使用方法9於2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16及丙酸醯肼間形成噻二唑而起始其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 267.1 m/z。活性: A

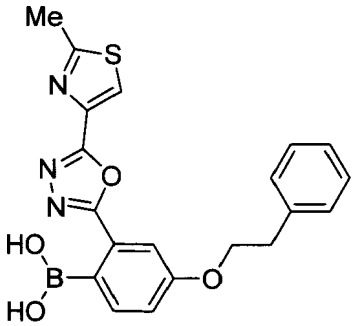
實施例 233



268

噁二唑268係以2步驟使用方法7於2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16及1–甲基–1H–咪唑–5–碳醯肼間形成噁二唑其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 389.0 m/z。活性: B.

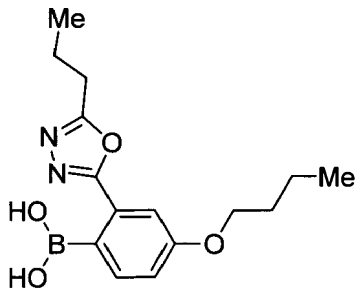
實施例 234



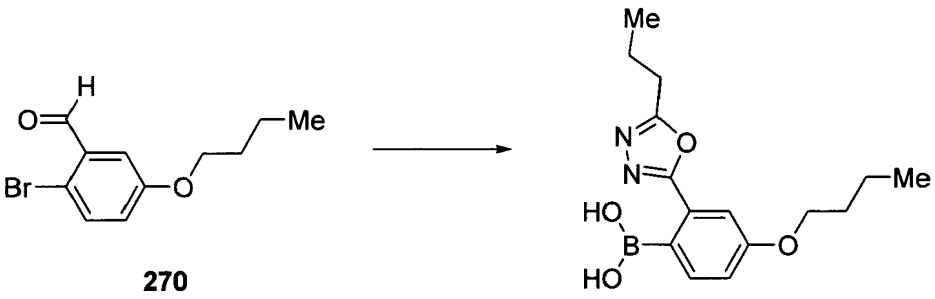
269

噁二唑 269係以2步驟使用方法7於2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16與2–甲基–1,3–噻唑–4–碳醯肼間形成噁二唑而起始其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M+H]^+$ = 408.3 m/z。活性: C.

實施例 235



271

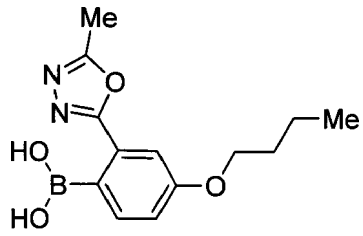


270

271

噁二唑271係以與實施例12中之噁二唑17類似方式但於A部份使用1–溴丁烷替代苯乙基溴化物合成2–溴–5–丁氧基苯甲醛 270而製備。然後，醛270於B部份使用氧化反應、環化反應及鋰化反應轉化成所欲之噁二唑。$[M–H]^-$ = 303.2 m/z。活性: B

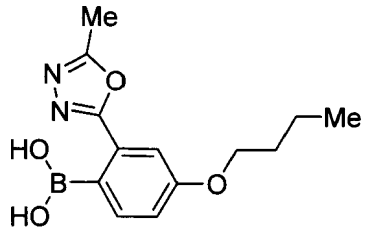
實施例 236



272

噁二唑272係以與實施例12中之噁二唑17類似方式但於A部份使用1–溴丁烷替代苯乙基溴化物合成2–溴–5–丁氧基苯甲醛270且於B部份之環化反應期間使用乙酸醯肼替代丁酸醯肼而製備。$[M–H]^-$ = 275.1 m/z。 活性: B

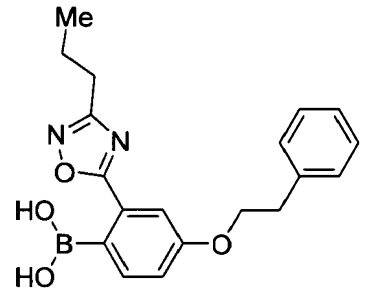
實施例 237



272

於一微波反應器管，添加4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二㗁硼烷–2–基)苯甲酸(300毫克，1.0當量)、以聚苯乙烯支撐之三苯基膦(3.0當量)及三氯乙腈(0.18毫升，2.0當量)，且混合物被密封及於100°C之微波反應器加熱30分鐘。然後，添加N–羥基–丁脒(0.14毫升，1.1當量)，其後添加N,N–二異丙基乙基胺(0.43毫升，2.0當量)，且反應於微波反應器再次加熱至150°C持續1小時。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷/乙酸乙酯)純化提供㗁二唑–芳基硼酸頻哪醇酯，32%產率。然後，硼酸酯使用方法5轉化成硼酸272。$[M–H]^-$ = 231.1 m/z。活性: A.

實施例 238

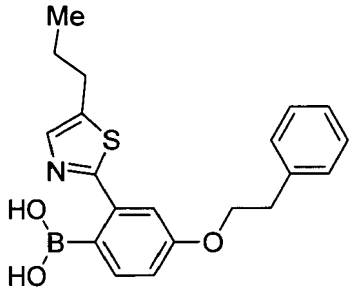


273

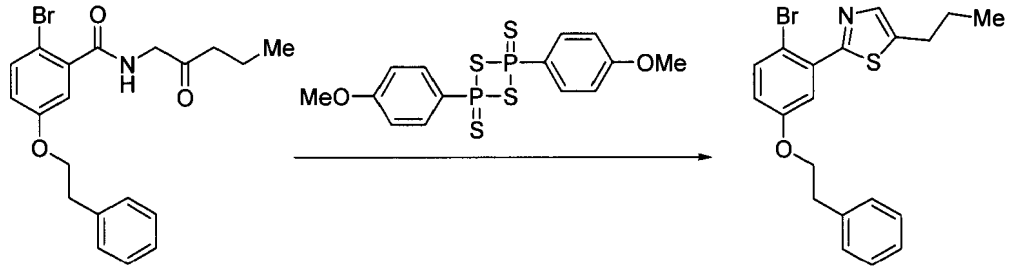
㗁二唑273係以二步驟先使用與實施例238類似之程序但使用2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16替代4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二㗁硼烷–2–基)苯甲酸而製備。然後，形成之㗁

二唑使用方法1之鋰化反應條件轉化成相對應之硼酸。$[M-H]^-$ = 351.2 m/z。活性: B

實施例 239



276



274 **275**

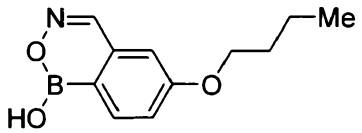
噻唑276係以3步驟自2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16製備。酸16(700毫克，1.0當量)及1–胺基戊–2–酮氫氯酸鹽(390毫克，1.3當量)溶於20毫升無水二氯甲烷。添加HOBt(353毫克，1.2當量)及EDC(501毫克，1.2當量)，其後添加三乙基胺(940 uL，3.0當量)。反應於室溫攪拌12小時，其後，轉移至具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5 M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮提供所欲之酮醯胺274，呈黃色固體，量化產量(880毫克)，其被直接使用於下步驟形成噻唑。

酮醯胺274(308毫克，1.0當量)添加至微波反應器玻璃

瓶，且溶於5毫升無水四氫呋喃，路其後，添加拉威森試劑(462毫克，1.5當量)。反應於微波反應器加熱至115 °C持續90分鐘，其後，直接裝載於矽石凝膠上，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術使用20–70% 乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供230毫克之所欲噻唑275，50%產率。

然後，形成之噻唑275使用方法1之鋰化反應條件轉化成相對應之硼酸。$[M+H]^+$ = 368.2 m/z。活性: B

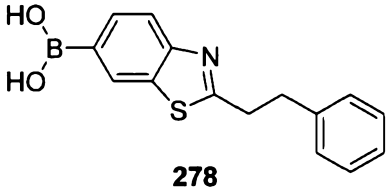
實施例 240



277

苯并二氮雜烴基硼277係以3步驟先以與實施例90類似方式但使用醛270替代醛93製備相對應硼酸醛而製備。然後，苯并二氮雜烴基硼277使用與實施例96類似程序但使用4–丁氧基–2–甲醯基苯基硼酸替代98而製備。$[M–H]^-$ = 218.1 m/z。活性: C

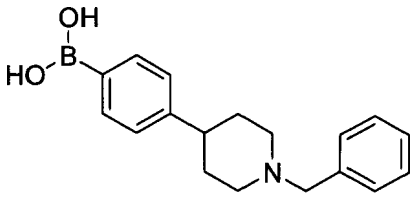
實施例 241



278

苯并噻唑278係以3步驟使用方法13先自2–胺基–5–氯噻酚及3–苯基丙酸形成苯并噻唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M–H]^-$=282.2 m/z。活性: A.

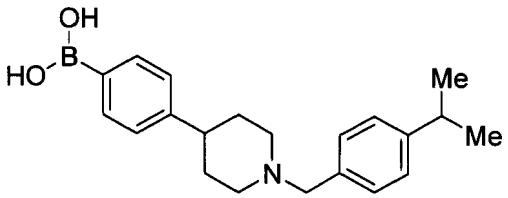
實施例 242



279

哌啶279係以3步驟自1–Boc–4(4–溴苯基)哌啶頗哪醇酯233起始，其先如實施例204去保護而製備。此鹽(150毫克，0.374毫莫耳)溶於四氫呋喃(5毫升)且以三乙基胺(41.6毫克，0.411毫莫耳，1.1當量)及苯甲醛(43.6毫克，0.411毫莫耳，1.1當量)處理，且攪拌30分鐘，同時於冰浴冷卻。對此溶液，三乙酸基硼氫化鈉(87毫克，0.411毫莫耳，1.1當量)以一部份一部份地添加，且反應加溫至周圍溫度並攪拌16小時。反應以乙酸乙酯(50毫升)稀釋，且以水(2 X 15毫升)清洗。有機層於硫酸鎂乾燥，過濾，及蒸發於矽石凝膠上。使用矽石凝膠色譜分析術純化(0至20%乙酸乙酯/己烷之梯度)產生 1–苯甲基–4–(4–硼苯基)哌啶頗哪醇酯。此酯經由方法5去保護產生化合物279(30毫克，30%)。$[M–H]^-$=294.2 m/z。活性: C.

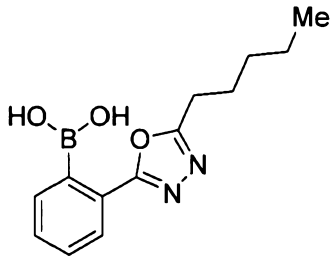
實施例 243



280

哌啶280係以與實施例242類似程序但使用4–異丙基苯甲醛替代苯甲醛而製備。$[M–H]^-$=336.3 m/z。活性: B.

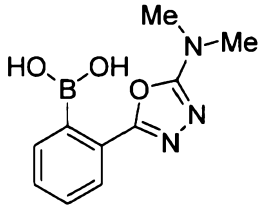
實施例 244



281

噁二唑 281 係以 2 步驟使用方法 8 藉由先自 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及己酸醯肼形成噁二唑其後以方法 5 而製備，且隔離及使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 259.1 m/z。活性: D

實施例 245

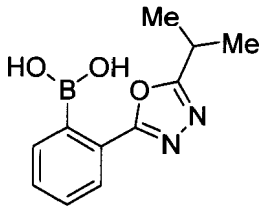


282

2-溴苯甲醯肼(1.03 克，4.8 毫莫耳，1.0 當量)及 1,1'-羰基二咪唑(1.01 克，6.23 毫莫耳，1.3 當量)於 1,4-二噁烷(20 毫升)內於 80 °C 加熱 4 小時。混合物於真空濃縮，且形成之殘質於乙酸乙酯及水(每一者係 100 毫升)間分離。有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮提供白色固體(1.1 克，95%產率)。一部份之此中間產物噁二唑烷酮(820 毫克，3.4 毫莫耳，1.0 當量)懸浮於二甲基胺溶液(2.0M，於 THF 內，20 毫升)且於 23°C 攪拌隔夜。形成之溶液於真空濃縮；殘質再次懸浮於乾燥二氯甲烷(30 毫升)且於真空濃縮。此殘質再次懸浮於乾燥二氯甲烷(5 毫升)

且以對–甲苯磺醯氯(681 毫克，3.57 毫莫耳，1.05 當量)及三乙基胺(1.2 毫升，8.5 毫莫耳，2.5 當量)處理。於 23 °C 攪拌 16 小時後，混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。於真空濃縮產生殘質，其藉由矽石凝膠色譜分析術(30→100% 乙酸乙酯/己烷)純化產生二甲基胺基–噁二唑，呈白色固體。此溴化物藉由方法 1 轉化成硼酸，且被隔離及使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化提供 282，呈白色固體。$[2M–H_20]^-$ = 447.1 m/z。活性: D

實施例 246

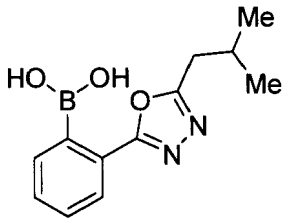


283

2–溴苯甲醯肼(500 毫克，2.32 毫莫耳，1.0 當量)及異丁醯氯(372 毫克，3.49 毫莫耳，1.5 當量)與於水及 1,4–二噁烷(每一者 10 毫升)內之碳酸氫鈉(590 毫克，7.0 毫莫耳，3.0 當量)於 0 °C 攪拌 1 小時。混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮成白色固體。此固體溶於乾燥二氯甲烷(5 毫升)，且溶液於真空濃縮成 2.5 毫升。此溶液以對–甲苯磺醯氯(465 毫克，2.44 毫莫耳，1.05 當量)及三乙基胺(0.8 毫升，5.8 毫莫耳，2.5 當量)處理，且於 23 °C 攪拌 16 小時。混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽

水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮產生噁二唑，呈澄清之油。此溴化物藉由方法 1 轉化成硼酸，且隔離及藉由使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化提供 283，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 231.1 m/z。活性: D

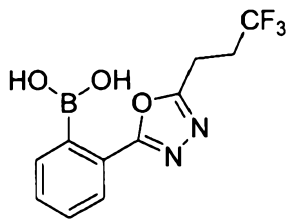
實施例 247



284

噁二唑284係使用與實施例246類似程序但使用異戊醯氯替代異丁醯氯而製備。$[M–H]^-$ = 245.1 m/z。活性: D.

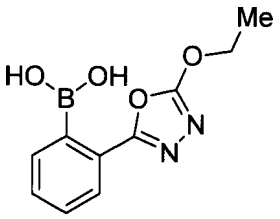
實施例 248



285

噁二唑 285 係以 2 步驟使用方法 7 藉由先自 2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲醯肼及 3,3,3–三氟丁酸形成噁二唑其後以方法 7 而製備，且隔離及藉由使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M–H]^-$ = 285.0 m/z。活性: D

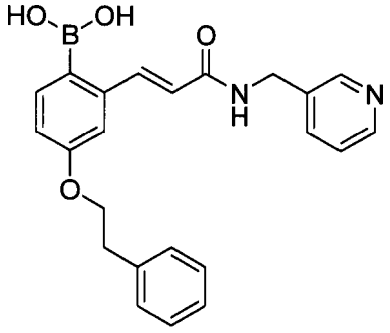
實施例 249



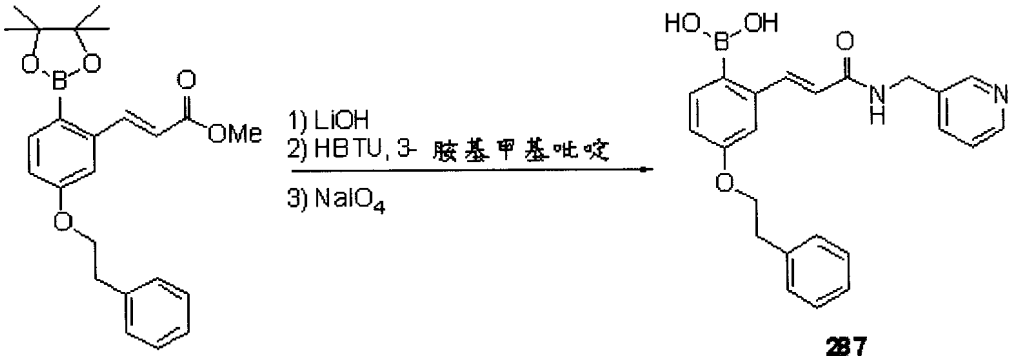
286

2–溴苯甲醯肼(500 毫克，2.32 毫莫耳，1.0 當量)及乙基氯甲酸酯(359 毫克，2.88 毫莫耳，1.2 當量)與碳酸氫鈉(605 毫克，7.2 毫莫耳，3.0 當量)於水及 1,4–二噁烷(每一者 10 毫升)中於 0 °C 攪拌 1 小時。混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮成白色固體。此固體溶於乾燥二氯甲烷(5 毫升)，且溶液於真空濃縮成 2.5 毫升。此溶液以對–甲苯磺醯氯(480 毫克，2.52 毫莫耳，1.05 當量)及三乙基胺(0.84 毫升，6.0 毫莫耳，2.5 當量)處理，且於 23°C 攪拌 16 小時。混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮產生噁二唑，呈澄清之油。此溴化物藉由方法 3 及其後以方法 5 轉化成硼酸，且使用矽石凝膠色譜分析術純化產生 286，呈白色固體。$[2M–H_20]^-$ = 488.8 m。活性: D

實施例 250



287

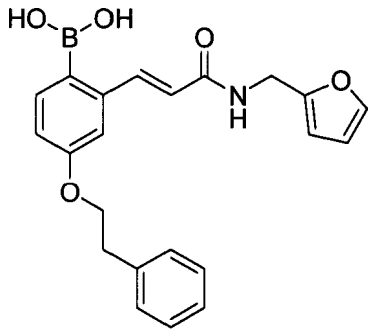


287

化合物100之頗哪醇酯(18毫克，0.04毫莫耳，1.0當量)溶於3:1之四氫呋喃/水(1.2毫升)且與氫氧化鋰(6毫克，0.26毫莫耳，6.0當量)於50°C攪拌2小時。混合物以乙酸乙酯(50毫升)稀釋，以1N含水HCl(100毫升)然後以鹽水(15毫升)清洗，且於真空濃縮產生17毫克之粗製羧酸，其於未純化下用於下步驟。

羧酸(8毫克，0.02毫莫耳，1.0當量)溶於乾燥二氯甲烷(1毫升)且以3-胺基甲基吡啶(4毫克，0.04毫莫耳，2.0當量)、HBTU(8毫克，0.03毫莫耳，1.5當量)及iPr_2EtN(8毫克，0.06毫莫耳，3.0當量)處理。混合物於23°C攪拌16小時，然後，於5%含水碳酸氫鈉及乙酸乙酯(每一者20毫升)間分離。有機層於真空濃縮產生10毫克之粗製產物。粗製產物藉由方法5裂解於HPLC純化後產生芳基硼酸 287。$[M-H]^-$ = 401.2 m/z。活性: D

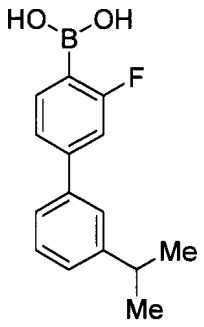
實施例 251



288

硼酸288係使用與實施例250類似之程序但使用2–呋喃基甲基胺替代異丁醯氯而製備。$[M–H]^-$ = 390.2 m/z。活性: D.

實施例 252

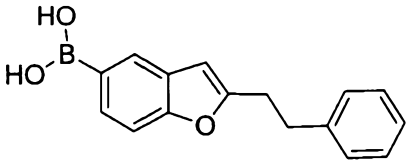


289

1–溴–2–氟–4–碘苯(460毫克，1.5毫莫耳，1.0當量)、3–異丙基苯基–硼酸(250毫克，1.5毫莫耳，1.0當量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(35毫克，0.05毫莫耳，0.03當量)及$NaHCO_3$(640毫克，於4毫升水中)之混合物添加至一燒瓶，且添加二噁烷(4毫升)。混合物以氬氣吹掃5分鐘，然後，於80°C於氬氣氛圍下攪拌6小時。反應以乙酸乙酯(200毫升)稀釋，以60毫升之水然後以40毫升之 鹽水清洗，乾燥，及濃縮。經由以(0–2.5%乙酸乙酯/己烷)梯度之矽石凝膠管柱色譜分析術純化產生所欲之二苯基溴化物，呈黃色油，340毫克。此二苯基溴化物藉由方法1轉化成289。$[M–H]^-$ = 357.1 m/z。活

性：A

實施例 253

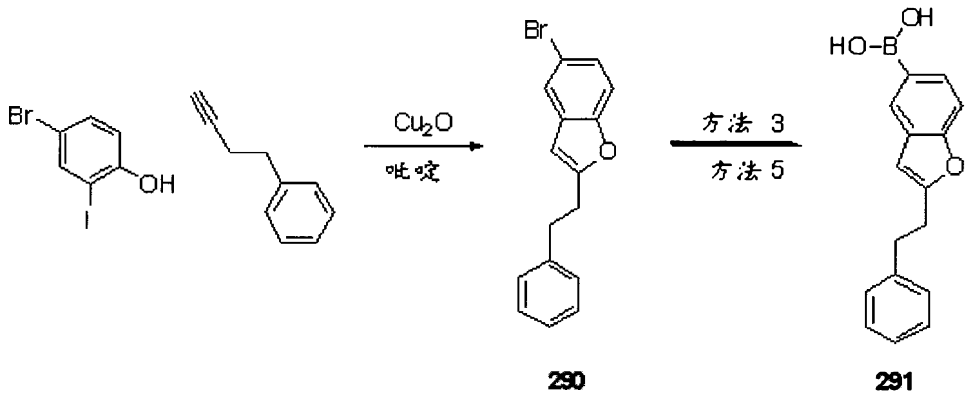


291

A 部份

對於HCl(5M，12.5毫升，7.0當量)內之2-胺基-4-溴酚(2克，8.9毫莫耳，1.0當量)之溶液，於0℃以滴液方式添加於水(5毫升)內之亞硝酸鈉(0.62克，8.9毫莫耳，1.0當量)之溶液。混合物於此溫度攪拌30分鐘，其後，於0℃緩慢添加於H_2O(14毫升)內之KI(1.5克，8.9毫莫耳，1.0當量)之冷卻溶液。然後，混合物加溫至室溫且攪拌隔夜。反應混合物以乙酸乙酯(200毫升)稀釋，且分離之水性相以乙酸乙酯(100毫升x3)萃取。混合之有機分級物以$Na_2S_2O_3$(10%，40毫升)、水(100毫升x2)及鹽水(40毫升)清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮至乾燥。殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(乙酸乙酯/己烷)純化提供1.1克之4-溴-2-碘-苯酚，呈黃色固體。

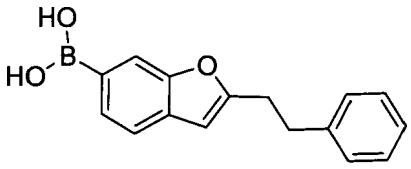
B部份



290 291

4–苯基–1–戊炔(131毫克，1.0毫莫耳，1.0當量)添加至於乾燥吡啶(4毫升)內之4–溴–2–碘酚(300毫克，1.0毫莫耳，1.0當量)及Cu_2O(85毫克，0.6毫莫耳)之懸浮液。混合物於氮氣下迴流4小時。混合物經由塞里塑料過濾，且以乙酸乙酯清洗。吡啶於減壓下蒸發，且殘質藉由色譜分析術純化(combiflash，己烷)產生部份純化之所欲產物290(276毫克)。苯并呋喃溴化物290藉由方法3其後以方法5而轉化成所欲之硼酸291。$[M–H]^-$ = 265.0 m/z。活性: A.

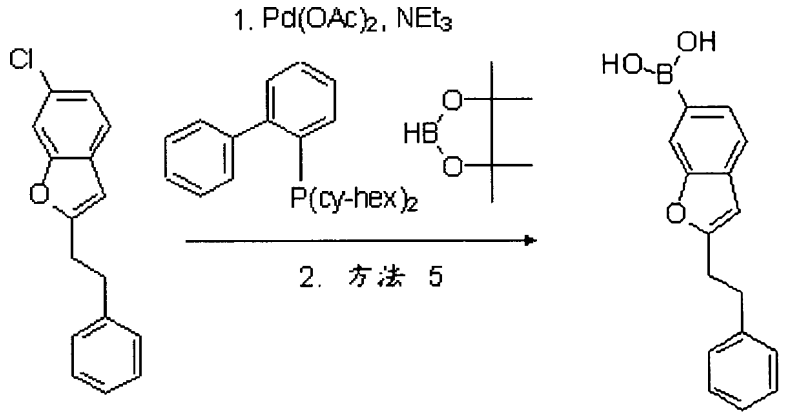
實施例 254



293

A 部份

6–氯 o–2–苯乙基苯并呋喃 292 係使用與實施例 253 類似之程序但使用 2–胺基–5–氯酚氫氯酸鹽替代 2–胺基–4–溴酚而製備。

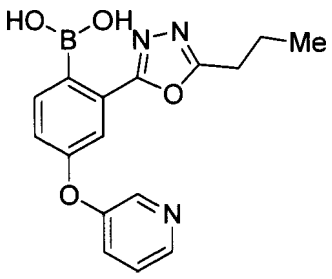


292 293

B 部份

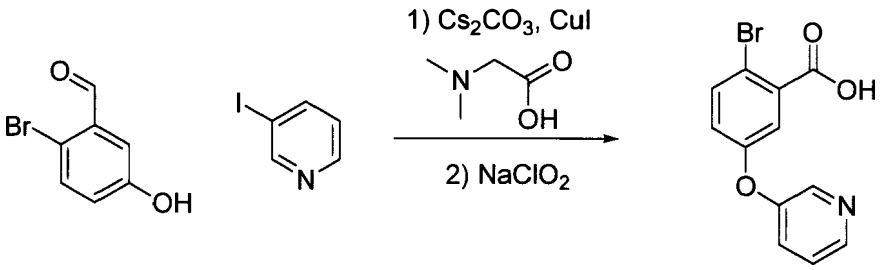
苯并呋喃293係自292依據下列程序合成：292(160毫克，0.6毫莫耳，1.0當量)、四甲基二𠰌硼烷(160毫克，1.2毫莫耳，2.0當量)、膦配位體，及二乙酸鈀一起添加至8毫升之甲苯。混合物以Ar吹掃5分鐘，然後，加熱至80°C持續5小時。反應冷卻至室溫，且添加水(20毫升)，其後，使用二乙基醚(3 x 50毫升) 萃取產物。有機層以鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。於combiflash純化(於己烷內之10–15–20% 乙酸乙酯)產生50毫克之所欲頗哪醇酯。此藉由方法5轉化成化合物293。$[M–H]^-$ = 265.2 m/z。活性: A.

實施例 255



296

A部份

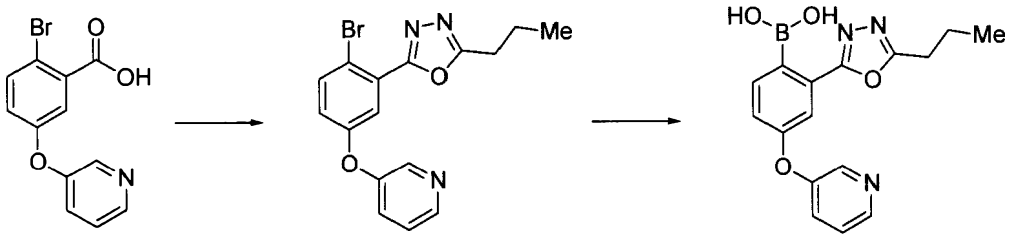


294

3–碘吡啶(980毫克，4.8毫莫耳，1.0當量)、2–溴–5–羥基苯甲醛(960毫克，4.8毫莫耳，1.0當量)、碳酸銫(3.11克，9.6毫莫耳，2.0當量)、碘化銅(182毫克，0.96毫莫耳，0.2當量)，及N,N–二甲基甘氨酸HCl鹽(533毫克，3.8毫莫耳，0.8當量)之混合物懸浮於一密封管內之10毫升二噁烷，且於氮氛圍下加熱至90 °C。16小時後，冷卻之混合物經由塞里塑料床且於其頂部上具小量矽石凝膠而過濾。乙酸乙酯(3 x 20毫升)被用以清洗塞里塑料。濾液於真空濃縮。殘餘之油被裝載至矽石凝膠管柱，且以乙酸乙酯/己烷(15–20%)洗提提供0.4克之相對應醛。

於四氫呋喃(10毫升)內之此醛(160毫克，0.58毫莫耳，1.0當量)之溶液被置於具攪拌棒及異戊二烯(404毫克，5.8毫莫耳，10當量)之燒瓶。添加2.7M磷酸鹽緩衝液(1.7毫升，4.6毫莫耳，8.0當量)，及$NaClO_2$(208毫克，2.3毫莫耳，4.0當量)。反應於室溫攪拌2小時，且藉由添加水(30毫升)而停止，以6M HCl酸化至pH 1，及萃取(3 x 50毫升之二氯甲烷)。有機層於Na_2SO_4乾燥及濃縮產生294，呈白色發泡體(182毫克)，其於未進一步純化下被使用。

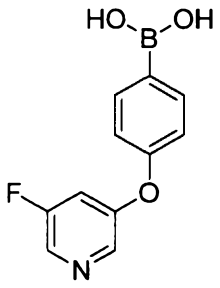
B部份



294 295 296

於二氯甲烷(5毫升)內之此酸294(140毫克，0.48毫莫耳，1.0當量)之溶液以草醯氯(91毫克，0.71毫莫耳，1.5當量)且其後以一滴之N,N–二甲基甲醯胺處理，且於23 °C攪拌3小時。混合物於真空濃縮且再次懸浮於二氯甲烷(6毫升)。對此混合物，以三乙基胺(96毫克，0.96毫莫耳，2.0當量)其後以丁酸醯肼 (73毫克，0.71毫莫耳，1.5當量)及催化性之DMAP處理。於23 °C時20分鐘後，反應混合物於水及二氯甲烷間分離。水性層再次以二氯甲烷萃取。混合之有機物以5% $NaHCO_3$然後以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，及於真空濃縮產生150毫克之粗製材料。粗製材料懸浮於$POCl_3$(6毫升)，且於90 °C加熱2小時，其後，混合物倒至冰水內。二氯甲烷被用以萃取水性層，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，及於真空濃縮。HPLC純化(FA 10–80)產生噁二唑295(8 毫克)，其藉由方法1轉化成化合物296。$[M+H]^+$ = 326.0 m/z。活性: B.

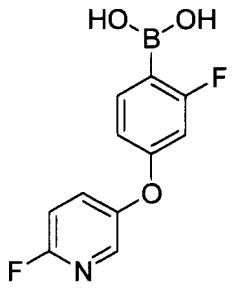
實施例 256



297

4–溴–3–氟酚(200毫克，1.0毫莫耳，1.0當量)、5–氟吡啶–3–基硼酸(221毫克，1.5毫莫耳，1.5當量)、乙酸銅(II)(190毫克，0.481毫莫耳，1.0當量)及4A MS懸浮於10毫升二氯甲烷。然後，添加三乙基胺(530毫克，5.0毫莫耳，5.0當量)，其後，反應由藍色變成棕色，且於室溫於周圍氛圍攪拌16小時，其後，反應變回藍色。淤漿經由小的塞里塑料墊材過濾，且以於己烷內之30%乙酸乙酯清洗。混合之濾液於真空濃縮。使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化產生二芳基溴化物(45毫克)，其藉由方法1轉化成硼酸297。$[M–H]^-$ = 250.1 m/z。活性: A.

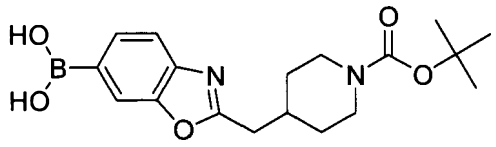
實施例 257



298

二芳基硼酸 298 係使用與實施例 256 類似之程序但使用 4–氟吡啶–3–基硼酸替代 5–氟吡啶–3–基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 250.1 m/z。活性: A.

實施例 258

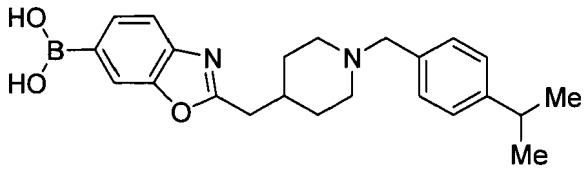


299

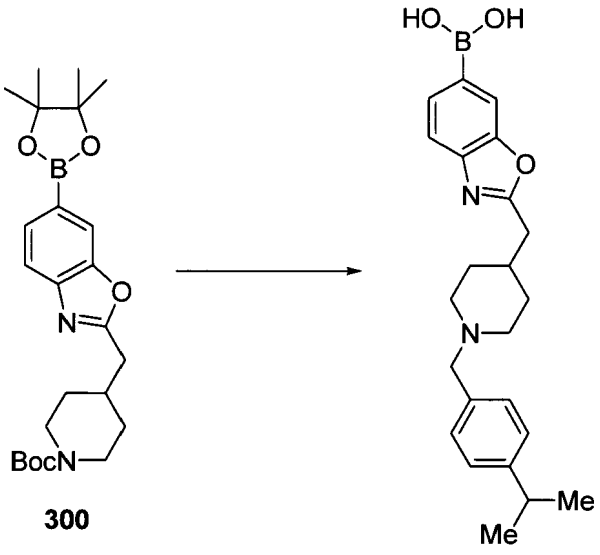
1–Boc–哌啶–4–基乙酸(1.7克，7.0毫莫耳，1.0當量)及4–氯胺基酚(1.0克，7.0毫莫耳，1.0當量)添加至一密封燒瓶。添加乙腈(20毫升)，其後添加三苯基膦樹脂(11.1克，1.88毫莫耳/克，4.0當量)及三氯乙腈(2.0克，14毫莫耳，2.0當量)。燒瓶被密封且於100 °C加熱20小時，及冷卻至室溫。樹脂以過量之四氫呋喃/二氯甲烷(1:1)沖洗。然後，形成之濾液被濃縮產生相對應之Boc–去保護之苯并噁唑氯化物。固體以於己烷內之30%乙酸乙酯清洗以除掉非極性之雜質，且直接用於下步驟。

對於70毫升甲醇內之胺(1.2克，4.8毫莫耳，1.0當量)及三乙基胺(1.5克，14.4毫莫耳，4.0當量)之溶液，添加二第三丁基碳酸氫酸酯(1.3克，5.7毫莫耳，1.2當量)，且混合物於室溫攪拌24小時。溶劑被蒸發，且殘質懸浮於100毫升之乙酸乙酯。混合物以飽和碳酸氫鈉溶液(50毫升)及其後以水(2x100毫升)清洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥及濃縮。Boc–保護之苯并噁唑氯化物1.2克係以黃色油獲得，且直接用於使用方法15轉化成硼酸酯而提供頗哪醇酯 300，其後以方法5提供299。 $[M–H]^-$ = 359.1 m/z。活性: A.

實施例 259



301

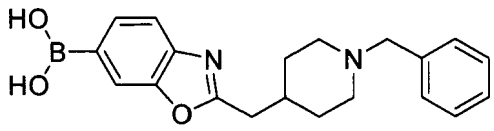


300 301

Boc保護之苯并噁唑頗哪醇酯300(600毫克，1.4毫莫耳，1.0當量)於三氟乙酸(6毫升)攪拌1小時，其後，溶液於減壓下蒸發。粗製材料與甲苯(75毫升)共沸兩次，其後，沈澱物鹽直接用於下步驟。

粗製之胺TFA鹽(200毫克，0.45毫莫耳，1.0當量)溶於4毫升之乾燥二氯甲烷。添加三乙基胺(181毫克，1.82毫莫耳，4.0當量)及4–異丙基苯甲醛(135毫克，0.9毫莫耳，2.0當量)，其後添加三乙酸基硼氫化鈉(386毫克，1.82毫莫耳，4.0當量)。反應於室溫攪拌20小時，然後濃縮。甲醇添加至殘質以使未反應之硼氫化物驟冷，其後，粗製材料直接以HPLC(FA 10–80)純化提供50毫克之純頗哪醇酯，其藉由方法5轉化成化合物301。$[M–H]^-$ = 391.2 m/z。活性: B

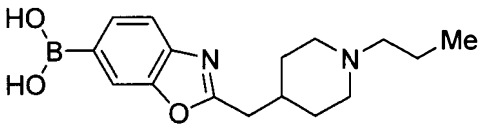
實施例 260



302

苯并噁唑 302 使用與實施例 259 類似之程序但使用苯甲醛替代 4–異丙基苯甲醛而製備。$[M–H]^-$ = 349.2 m/z。活性: B.

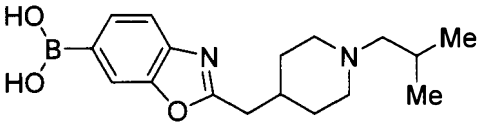
實施例 261



303

苯并噁唑 303 使用與實施例 259 類似之程序但使用丙醛替代 4–異丙基苯甲醛而製備。$[M–H]^-$ = 301.2 m/z。活性: C.

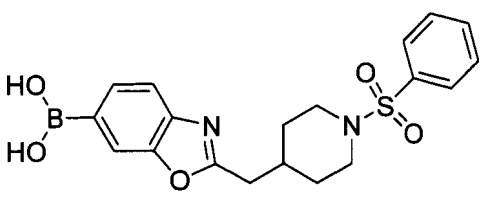
實施例 262



304

苯并噁唑 304 係使用與實施例 259 類似之程序但使用異丁醛替代 4–異丙基苯甲醛而製備。$[M–H]^-$ = 315.2 m/z。活性: D.

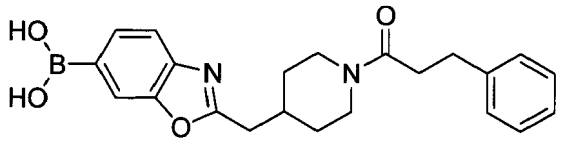
實施例 263



305

Boc–保護之苯并哼唑頦哪醇酯300係如實施例259般去保護，且粗製之胺TFA鹽(190毫克，0.43毫莫耳，1.0當量)溶於5毫升之乾燥二氯甲烷。添加三乙基胺(175毫克，1.73毫莫耳，4.0當量)其後添加苯磺醯氯(153毫克，0.86毫莫耳，2.0當量)。反應於室溫攪拌20小時，然後，於減壓下濃縮。甲醇添加至殘質，且粗製材料直接以HPLC(FA 10–80)純化產生70毫克之純磺醯胺頦哪醇酯產物，其藉由方法5轉化成化合物305。$[M–H]^-$ = 399.0 m/z。活性: B.

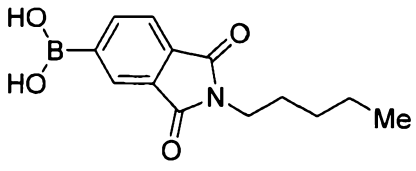
實施例 264



306

Boc–保護之苯并哼唑頦哪醇酯300係如實施例259般去保護，且粗製之胺TFA鹽(200毫克，0.45毫莫耳，1.0當量)溶於5毫升之乾燥二氯甲烷。添加三乙基胺(181毫克，1.8毫莫耳，4.0當量)及氫肉桂醯氯(154毫克，0.9毫莫耳，2.0當量)。反應於室溫攪拌20小時，然後濃縮。甲醇添加至殘質且粗製材料直接以HPLC(FA 10–80)純化提供60毫克之純醯胺頦哪醇酯產物，其藉由方法5轉化成化合物306。$[M–H]^-$ = 391.1 m/z。活性: A.

實施例 265

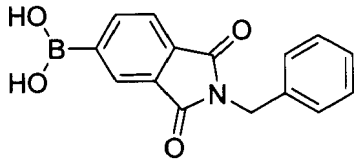


307

於乙醇(10毫升)內之5–溴酞酸酐(1.0克，4.4毫莫耳)係以正戊胺(562 uL，4.9毫莫耳，1.1當量)處理，且迴流加熱隔夜。混合物以0.1M HCl(100毫升)稀釋，且形成之白色固體藉由過濾收集，以水清洗，且於真空乾燥產生136毫克之相對應之酞醯亞胺，呈白色固體。濾液以鹽水稀釋，且於–20°C冷卻2天。第二沈澱收獲物被收集，以水清洗，且於真空乾燥產生另外之116毫克之酞醯亞胺，呈白色固體。此等收獲物以NMR鑑定及混合產生總產量為252毫克(0.85毫莫耳，19%)。此材料於未進一步純化下使用。

此沈澱之酞醯亞胺(250毫克，0.84毫莫耳)使用方法3其後以方法5轉化形成硼酸307(22毫克，10%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 260.1 m/z。活性: A.

實施例 266

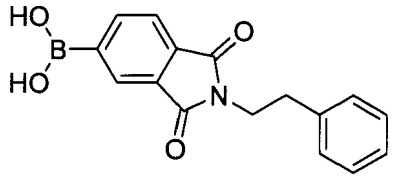


308

5–溴–2–苯甲基酞醯亞胺係自5–溴酞酸酐(1.0克，4.4毫莫耳)使用如實施例265類似之程序但使用苯甲基胺替代正戊基胺製造，提供421毫克(30%)之產物，呈白色結晶。

沈澱之酞醯亞胺(200毫克，0.63毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化，形成硼酸308(67毫克，38 %)，呈灰白色固體。活性: A.

實施例 267

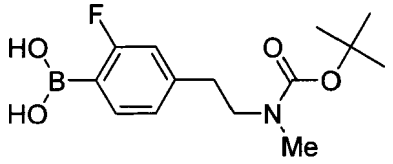


309

5–溴–2–苯乙基酞醯亞胺係自5–溴酞酸酐(1.0克，4.4毫莫耳)使用如實施例265類似之程序但使用苯乙基胺替代正戊基胺製備，以提供521毫克(36%)之產物，呈白色結晶。

此沈澱之酞醯亞胺(270毫克，0.82毫莫耳)係使用方法3及其後以方法5轉化，形成硼酸309(106毫克，44%)，呈微棕色粉末。$[M–H]^-$ = 294.0 m/z。活性: A.

實施例 269



311

於四氯化碳(50毫升)內之3–氟–4–溴甲苯(5.0克，27毫莫耳)以N–溴琥珀醯亞胺(7.0克，40毫莫耳，1.5當量)處理且加熱至80°C。添加過氧化苯醯(65毫克，0.27毫莫耳，0.01當量)，且加熱持續1小時。然後，反應冷卻至周圍溫度並過濾，且濾餅以氯仿小心清洗。濾液以水及鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮產生粗製之3–氟–4–溴苯甲基溴化物，呈澄清之油，其於未進一步純化下使用。

此粗製之苯甲基溴化物(27毫莫耳)及氰化鈉(2.38克，54毫莫耳，2.0當量)於乙醇(100毫升)內混合且於80°C加熱2小時。反應混合物於真空濃縮至乾燥，懸浮於水中，且以乙酸乙酯萃取。以鹽水清洗且於Na_2SO_4乾燥於移除溶劑後

產生紅色油，其使用矽石凝膠色譜分析術純化(2–>12% 乙酸乙酯/己烷之梯度)提供3–氟–4–溴苯基乙腈，呈白色針狀物(1.96克，於2步驟係35%)。

氫化鋰鋁溶液(1M，於THF內，14毫升，14毫莫耳，3.0當量)於冰浴冷卻，且以硫酸(390 uL，7.0毫莫耳，1.5當量)緩慢處理。於可見之反應完全後，於四氫呋喃(10毫升)內之如上製造之腈(1.0克，4.7毫莫耳)之溶液緩慢滴至混合物。混合物於0 °C攪拌20分鐘，然後，迴流30分鐘。冷卻至室溫後，過量之試劑以2–丙醇其後以4M NaOH驟冷。攪拌確保完全反應後，形成之懸浮液經由塞里塑料過濾，且濾餅以2–丙醇充份清洗。濾液被濃縮產生粗製之3–氟–4–溴苯乙基胺，呈澄清之油，其於未進一步純化下使用。

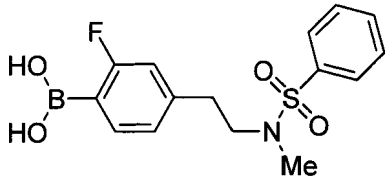
此粗製材料(4.7毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)且以碳酸鉀(1.0克，7.0毫莫耳，1.5當量)及二第三丁基碳酸氫鹽(1.15克，5.2毫莫耳，1.1當量)處理。混合物於周圍溫度攪拌2天，然後，以水稀釋，萃取於MTBE內，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮成白色固體，其含有過量之碳酸氫鹽試劑。此材料被取至乙醇(20毫升)內且以咪唑(200毫克)處理。攪拌數分鐘後，溶劑於真空下移除且殘質溶於二氯甲烷，以1% HCl清洗數次，及濃縮產生粗製之N–Boc–3–氟–4–溴苯乙基胺，呈黃色固體，其於無進一步純化下使用。

此粗製材料(4.7毫莫耳)溶於N,N–二甲基甲醯胺(10毫升)且於冰浴冷卻。添加氫化鈉分散液(60%，於礦物油內，560毫克，14毫莫耳，3.0當量)，且攪拌持續至氣體釋放停

止，然後，添加碘甲烷(580 uL，9.4毫莫耳，2.0當量)，且混合物加溫至室溫。攪拌隔夜後，混合物以MTBE稀釋，以水及鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮產生粗製之N–甲基–N–Boc–3–氟–4–溴苯乙基胺(916毫克，於3步驟係59%)。

此材料(916毫克，2.76毫莫耳)係使用方法3轉化成頗哪醇基硼酸酯(351毫克，34%)。此硼酸酯(70毫克)係經由方法5轉化，提供硼酸311(52毫克)，呈無色之油。$[M–H]^-$ = 296.2 m/z。活性: A.

實施例 270



312

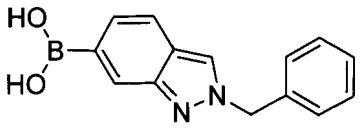
實施例269之N–甲基–N–Boc–3–氟–4–溴苯乙基胺使用方法3轉化成相對應之硼酸酯。此化合物(280毫克，0.74毫莫耳)被溶於三氟乙酸(4毫升)且攪拌1小時。酸於真空下移除，然後，與甲苯共沸兩次，產生粗製之N–甲基–3–氟–4–頗哪醇硼–苯乙基胺三乙酸鹽，呈澄清之黏稠油。

此粗製之鹽(100毫克，0.25毫莫耳)被取至二氯甲烷(5毫升)，且以三乙基胺(150 uL，1.0毫莫耳，4.0當量)處理。添加苯磺醯氯(40 uL，0.31毫莫耳，1.2當量)，且溶液於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以二氯甲烷稀釋，且以矽石凝膠處理。濃縮及使用矽石凝膠色譜分析術純化(2–>18% 乙酸乙酯/己烷之梯度)提供苯磺醯胺衍生物，呈澄清之油。

此材料經由方法5轉化提供硼酸312(29毫克，34%)，呈

白色固體。$[M-H]^-$ = 336.3 m/z。活性: A

實施例 271



313

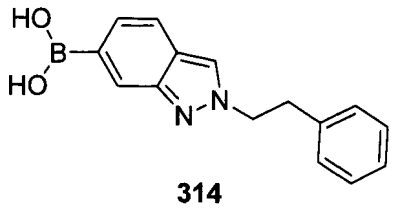
2–氟–4–溴苯甲醛(5.09克，25毫莫耳)之溶液溶於甘醇二甲醚(25毫升)，且於10分鐘期間以無水之肼(25 mL，0.8莫耳，32當量)緩慢處理。然後，形成之二相混合物維持迴流隔夜。迴流冷卻器以短路徑蒸餾頭替代，且約一半之溶劑被蒸發，此時，反應燒瓶顯示一相及二相係於蒸餾液內顯現。未蒸餾之殘質被冷卻且以水(25毫升)處理，形成白色沈澱物。此固體藉由過濾收集，以水充份清洗，且於真空乾燥產生6–溴吲唑(4.21克，85%)，呈白色結晶。

6–溴吲唑(3.63克，18毫莫耳)懸浮於二噁烷(15毫升)，且添加苯甲基溴化物(2.65毫升，22毫莫耳，1.2當量)。反應加熱迴流隔夜，然後，冷卻至80 °C，其後，添加乙酸乙酯(50毫升)。濾餅以壓舌器弄破，且於攪拌20分鐘後，固體被過濾且以乙酸乙酯清洗，產生2–苯甲基–6–溴吲唑氫溴酸鹽之光澤白色結晶。此等被懸浮於乙酸乙酯(100毫升)且與飽和$NaHCO_3$(150毫升)搖至溶解。層被分離，且水性層以乙酸乙酯(50毫升)萃取。混合之有機層被濃縮成灰白色粉末，其自66%乙醇(40毫升)再結晶。以水清洗且於真空乾燥產生2–苯甲基–6–溴吲唑(3.30克，62%)，呈閃亮白色板材。

此材料(3.0克，10.3毫莫耳)使用方法3其後以方法5轉

化成硼酸313(1.8克，69%)，呈白色粉末。$[M-H]^-$ = 251.1 m/z。活性: A.

實施例 272

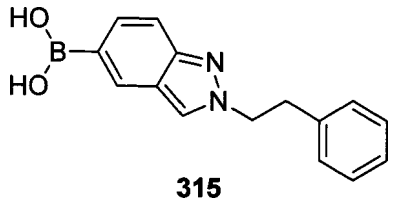


314

實施例271產生之6-溴吲唑(300毫克，1.5毫莫耳)及氫氧化鈉(90毫克，2.3毫莫耳，1.5當量)懸浮於二噁烷(3毫升)，且添加苯乙基溴化物(500 uL，3.6毫莫耳，2.4當量)。反應加熱至80 °C持續4小時。產物自水萃取至MTBE內，以鹽水清洗，且以Na_2SO_4乾燥。添加矽石凝膠且移除溶劑，其後，使用矽石凝膠色譜分析術純化(0->12% 乙酸乙酯/己烷之梯度)使二產物，1-苯乙基-6-溴吲唑(122毫克)及2-苯乙基-6-溴吲唑(273毫克，60%)分離。

2-苯乙基-6-溴吲唑(273毫克，0.9毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化成硼酸314(152毫克，63%)，呈灰白色發泡體。$[2M-H_2O]^-$ = 513.0 m/z。活性: A.

實施例 273



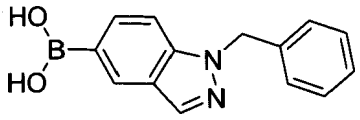
315

5-溴吲唑(300毫克，1.5毫莫耳)及氫氧化鈉(90毫克，2.3毫莫耳，1.5當量)懸浮於二噁烷(2毫升)，且添加苯乙基溴化物(500 uL，3.6毫莫耳，2.4當量)。反應加熱至80 °C持

續4小時。產物自水萃取至MTBE內，以鹽水清洗，且以Na_2SO_4乾燥。添加矽石凝膠且移除溶劑，其後，使用矽石凝膠色譜分析術純化(0–>15% 乙酸乙酯/己烷之梯度)使二產物，1–苯乙基–5–溴吲唑(134毫克)及2–苯乙基–5–溴吲唑(228毫克，50%)分離。

2–苯乙基–5–溴吲唑(228毫克，0.76毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化成硼酸315(131毫克，65%)，呈褐色發泡體。$[2M–H_2O]^-$ = 513.1 m/z。活性: A.

實施例 274

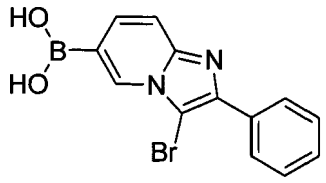


316

5–溴吲唑(500毫克，2.5毫莫耳)、四丁基銨碘化物(100毫克，0.25毫莫耳，0.1當量)及氫氧化鈉(150毫克，3.8毫莫耳，1.5當量)懸浮於對–二甲苯(10毫升)，且添加苯甲基溴化物(360 uL，3毫莫耳，1.2當量)。反應加熱至130°C隔夜。混合物以MTBE稀釋，以水及鹽水清洗，且以Na_2SO_4乾燥。於真空濃縮成二甲苯溶液後，使用矽石凝膠色譜分析術純化(0–>10% 乙酸乙酯/己烷之梯度)使二產物，1–苯甲基–5–溴吲唑(364毫克)及2–苯甲基–5–溴吲唑(302毫克)分離。

1–苯甲基–5–溴吲唑(364毫克，1.3毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化成硼酸316(126毫克，40%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 251.1 m/z。活性: A.

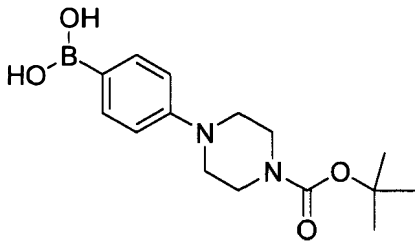
實施例 275



317

5–溴–2–胺基吡啶頗哪醇酯(250毫克，1.1毫莫耳)及含有2,2,–二溴乙醯苯之94%純之2–溴乙醯苯(250毫克，1.25毫莫耳，1.1當量)於乙醇(2.5毫升)內混合，且接受130°C溫度之微波加熱30分鐘。溶劑於真空移除，且頗哪醇酯使用方法5裂解。產物使用矽石凝膠色譜分析術純化(0–>30% 甲醇/二氯甲烷之梯度)提供僅一種化合物，溴化咪唑并吡啶硼酸317(84毫克)，呈黃色結晶固體。$[M–H]^-$ = 317.0 m/z。活性: A.

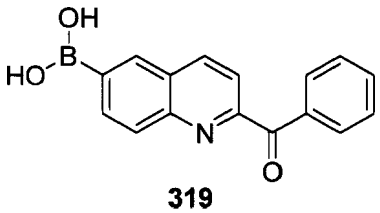
實施例 276



318

1–Boc–4–(4–溴苯基)哌啡頗哪醇酯(200毫克，0.52毫莫耳)係經由方法5轉化成硼酸318(121毫克，77%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 305.1 m/z。 活性: B。

實施例 277



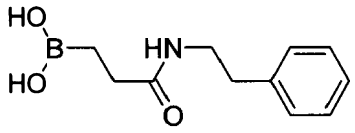
319

於四氫呋喃(20毫升)內之2–氯–6–溴喹啉(250毫克，1.0

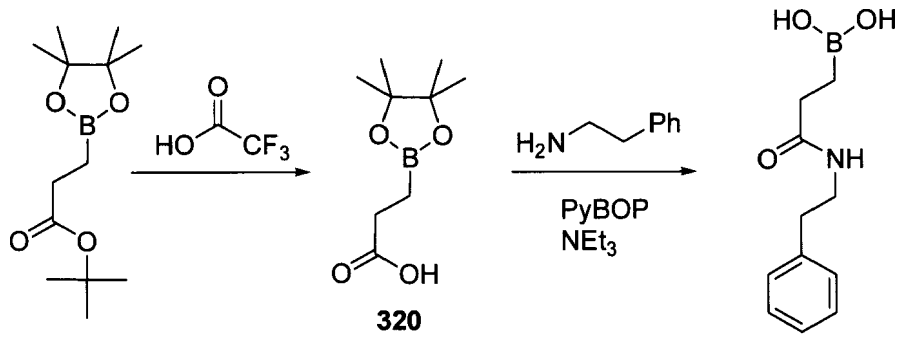
毫莫耳)及苯甲腈(148毫克，1.2毫莫耳，1.2當量)之溶液以於THF內之1.0M NaHMDS(2.6毫升，2.6毫莫耳，2.5當量)處理且於周圍溫度攪拌隔夜。LC/MS顯示完全轉化成二芳基乙腈中間產物。添加飽和含水乙酸銨(5毫升)及過氧化鈉(320毫克，4.1毫莫耳，4.0當量)，且溶液於室溫攪拌24小時。LC/MS指示不完全轉化，約40%.。反應混合物以MTBE稀釋，以水及鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，以矽石凝膠處理，濃縮，及使用矽石凝膠色譜分析術純化(0–>8% 乙酸乙酯/己烷之梯度)產生二產物，2–(6–溴喹啉–2–基)–2–苯基乙腈(185毫克)及2–苯甲醯基–6–溴喹啉(97毫克，30%)。

2–苯甲醯基–6–溴喹啉(97毫克，0.31毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化成硼酸319(42毫克，50%)，呈微棕色固體。$[M–H]^-$ = 276.1 m/z。活性: A.

實施例 278



321



320

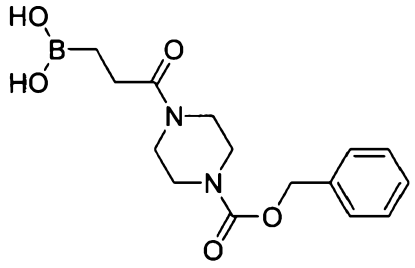
321

第三丁基3–(4,4,5,5–四甲基–[1,3,2]二噁硼烷–2–基)丙

酸酯(0.313克)溶於5毫升之二氯甲烷。添加三氟乙酸(0.5毫升)，且反應於室溫攪拌隔夜。然後，溶劑及酸於真空下移除，且粗製混合物使用甲苯(2 x 50毫升)共沸提供粗製之去保護之酸320，其被直接使用。

一部份之酸320(72毫克，1.0當量)溶於1毫升之N,N–二甲基甲醯胺，其後添加PyBOP(190毫克，1.0當量)及苯乙基胺(50 μL，1.11當量)。然後，緩慢添加三乙基胺(150 μL，3.0當量)，且反應於室溫攪拌30分鐘。其後，反應轉移至一具過量水及乙酸乙酯之分離漏斗。水層以乙酸乙酯(3 x 50毫升)萃取，且於Na_2SO_4乾燥及濃縮。此殘質直接被用以使用方法5形成所欲之硼酸321，且使用半製備逆相液相色譜分析術純化。$[M–H]^-$ = 220.1m/z。活性: C.

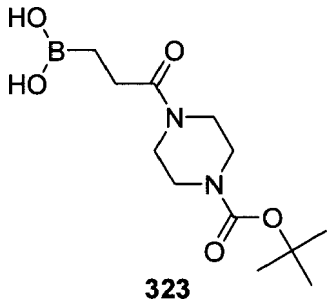
實施例 279



322

硼酸322係使用與實施例278類似程序但使用1–(苯甲基氧羰基)哌啶替代苯乙基胺而製備。 $[M–H]^-$ = 319.2 m/z。活性: B.

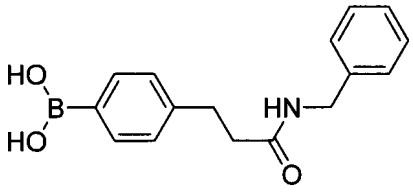
實施例 280



323

硼酸323係以與實施例278類似之程序但使用1–Boc–哌嗪替代苯乙基胺而製備。 $[M–H]^-$ = 285.2 m/z。活性: C.

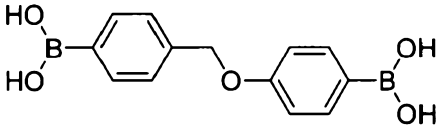
實施例 281



324

3–(4–硼苯基)丙酸(102 毫克，1.0 當量)溶於 2 毫升之 N,N–二甲基甲醯胺，其後，添加 BOP(293 毫克，1.0 當量)、DIPEA(300 μL，3.2 當量)及苯甲基胺(100 uL，1.78 當量)，且反應於室溫攪拌 16 小時。其後，添加 25 毫升之水，且混合物轉移至一分離漏斗。水層以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取。有機物被混合，於 $MgSO_4$ 乾燥，及濃縮提供粗製材料，其藉由矽石凝膠色譜分析術純化(梯度 50% 乙酸乙酯/己烷至 1% 甲醇/乙酸乙酯)提供 88 毫克之硼酸 324。$[M–H]^-$ = 282.2 m/z。活性: C

實施例 282

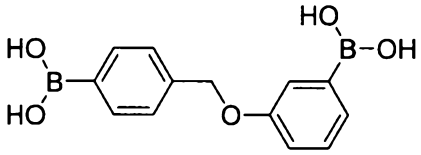


325

4–羥基苯基硼酸(63 毫克，1.0 當量)懸浮於 2 毫升之

5%碳酸氫鈉溶液，且添加 12 毫升之四氫呋喃/水溶液(1:1 v/v)。然後，添加 4–(溴甲基)苯基硼酸(116 毫克，1.2 當量)，且反應於室溫攪拌 16 小時。其後，四氫呋喃於真空下移除，且反應以 1N HCl 酸化至 pH <2。混合物轉移至一分離漏斗，且水層以二氯甲烷(2x75 毫升)萃取。有機物被混合，於 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮提供粗製材料，其藉由矽石凝膠色譜分析術純化(梯度 50% 乙酸乙酯/己烷至 5% 甲醇/乙酸乙酯)提供硼酸 325。$[M–H]^-$ = 271.1 m/z。活性: C

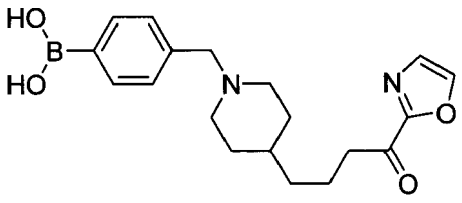
實施例 283



326

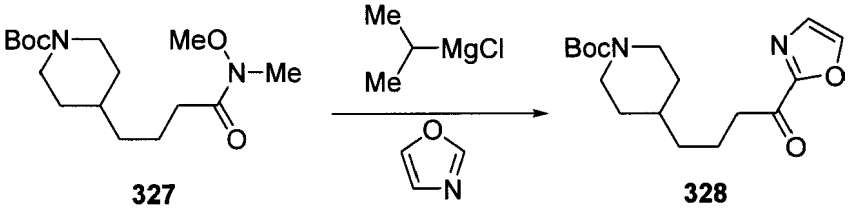
3–羥基苯基硼酸(40 毫克，1.05 當量)及 4–(溴甲基)苯基硼酸(65 毫克，1.0 當量)溶於 6 毫升之四氫呋喃/N,N–二甲基甲醯胺(1:1 v/v)溶液。添加氫化鈉(36 毫克，5.0 當量)，且反應於室溫攪拌隔夜。然後，添加水(25 毫升)，且反應以 1N HCl 酸化至 pH < 2，且轉移至一分離漏斗。水層以乙酸乙酯(1 x 75 毫升)及二乙基醚(1 x 75 毫升)清洗。然後，水層於真空下濃縮提供粗製之油，其以四氫呋喃及甲醇研製提供所欲之硼酸 326。$[2M–3H_2O]^-$ = 488.0 m/z。活性: A

實施例 284



329

A 部份



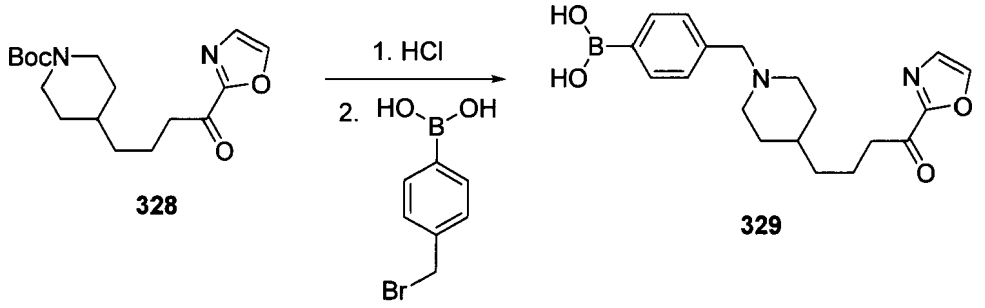
327 328

4-(1-Boc-哌啶-4-基)-丁酸(6.45克，1.0當量)溶於40毫升二氯甲烷且於冰浴冷卻至0 °C。添加乙基氯甲酸酯(2.9毫升，1.28當量)，其後添加N,N'-二甲基羥基胺氫氯酸鹽(2.6克，1.1當量)及三乙基胺(10毫升，3.0當量)。反應加溫至室溫隔夜，期間形成大量白色沈澱物。然後，反應以水(50毫升)稀釋，且以二氯甲烷(2 x 75毫升)萃取。混合之有機物被混合，於$MgSO_4$乾燥，及濃縮提供粗製327，其被直接用於下步驟。

噁唑(710 毫克，1.3 當量)溶於 5 毫升四氫呋喃 且於乾冰/丙酮浴冷卻至-78 °C。異丙基氯化鎂(5.0 毫升，2.0 M，於二乙基醚內，1.23 當量)於 5 分鐘期間添加，且反應於-20 °C 攪拌 20 分鐘，期間溶液變橙色。添加溶於 5 毫升四氫呋喃內之 Weinreb 醯胺 327(2.56 克，1.0 當量)，且反應加溫至室溫隔夜，。其後，添加 40 毫升之飽和氯化銨，其後，反應轉移至一分離漏斗。水層以二乙基醚(2x 100 毫升)清洗。有機層於 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮提供粗製材料，

其使用矽石凝膠色譜分析術純化(20–70 % 乙酸乙酯/己烷之梯度)提供 500 毫克之酮哢唑 328。

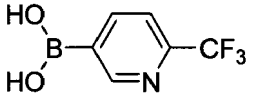
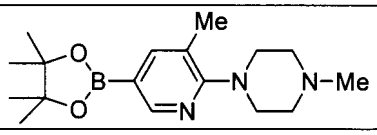
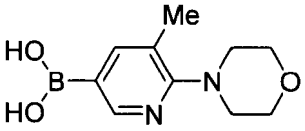
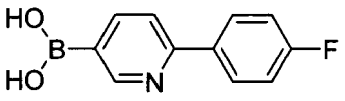
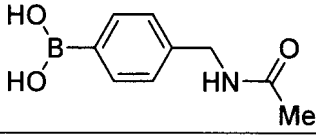
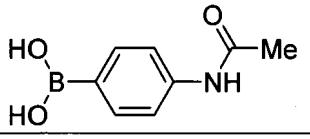
B 部份

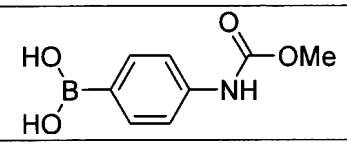
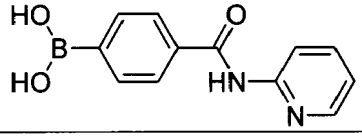
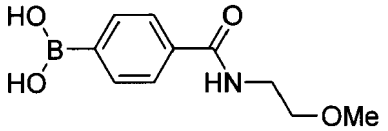
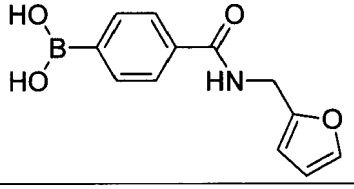
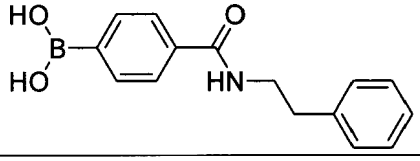
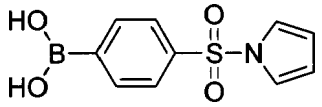
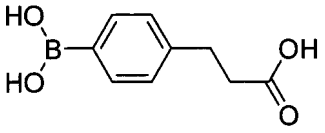
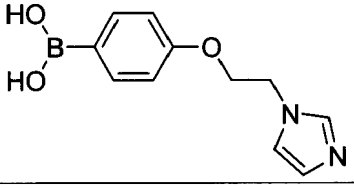
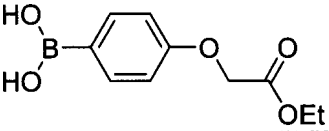
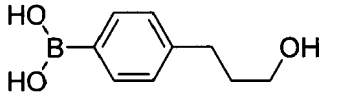
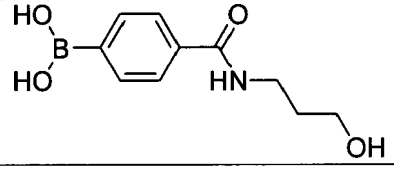
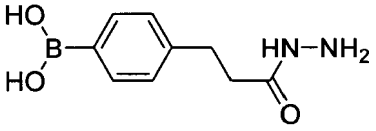


酮哢唑328溶於15毫升之二乙基醚。無水HCl經由此溶液吹泡數秒鐘，且攪拌20分鐘，其後，TLC分析指示不再有起始材料。然後，rxn被濃縮且直接使用。

4–(溴甲基)苯基硼酸(125毫克，1.03當量)及328之HCl鹽(146毫克，1.0 當量)溶於4毫升之二氯甲烷。添加Hunig鹼(300 μL)，且反應攪拌隔夜，且於燒瓶內形成大量固體。此反應以水驟冷，且以1N HCl酸化至pH < 2。但是，於此情況，產物留於水層中。有機層被移除，且添加5%碳酸鈉溶液，造成所欲產物自水層粉碎出提供硼酸329。 $[M–H]^-$ = 355.1 m/z。活性: C.

實施例 285

第A表 其它測試之硼酸			
	C		D
	C		B
	D		D

第A表 其它測試之硼酸			
	D		B
	C		B
	A		B
	D		C
	C		C
	D		C

生物技術

實施例 286

大鼠及人類 FAAH 之抑制

下列分析可用以決定FAAH藉由本發明化合物之抑制：(1)如Manjunath等人，Analytical Biochemistry (2005) 343:143–151中所述之可與高通常篩選相容之脂肪酸醯胺水解酶之以螢光為主之分析；及(2)使用以微粒體為主之螢光分析發現脂肪酸醯胺水解酶抑制劑之高通量篩選，Wang等人，Biomolecular Screening (2006) 1–9。

大鼠之FAAH製備：五個大鼠之肝與冰冷之Tris(20 mM pH 8.0)及0.32 M蔗糖溶液經由Ultra Turrax T25均質器以五

倍體積均質化。所有其後之製備步驟係於4 °C實行。均質物於6000 g離心處理20分鐘，且含有核碎片及粒腺體之丸粒被棄置。上清液以40,000 g離心處理30分鐘。上清液被棄置，且丸粒於4℃經由杜恩斯均質器溶於重懸浮緩衝液(20 mM Hepes pH 7.8，10% v/v甘油，1 mM EDTA，1% triton X–100)隔夜以溶解與膜結合之FAAH。溶液於40,000 g離心處理30分鐘，且丸粒被棄置。含有大鼠FAAH之上清液被等分，且以液態氮閃式冷凍且於–80 °C貯存以供長期使用。

人類FAAH製備：COS–7細胞於前一天切分，1:5於150 mm x 25 mm細胞培養皿(Corning Inc., Cat. No. 430599)內。短暫性轉染係依據FuGENE 6轉染劑(Roche, Cat. No. 11814 443 001)以30–40% 生長平面空間發生。

轉染程序：FuGENE轉染6試劑(45uL)添加至於15毫升圓錐管內之1410 µL之媒介物(DMEM，無青鏈黴素之血清)，且於室溫培養5分鐘，其後添加FAAH質粒DNA(15 µg)(OriGene Cat. No. TC119221, Genbank Accession No. NM_001441.1, 0.67 ug/uL)，且於室溫進一步培養15分鐘。形成之溶液係以滴液方式添加至一30–40%生長平面空間之COS–7細胞之皿內。COS–7細胞皿其後培養48小時。然後，細胞被收集。

收集程序：媒介物自培養皿抽出，且細胞以10毫升PBS沖洗。PBS被移除，且3毫升PBS添加至培養皿。培養皿被刮擦使細胞再次懸浮，且其後之細胞懸浮液收集於15毫升之圓錐管內。細胞藉由於小型台式離心機內以1200 rpm離

心處理5分鐘而九粒化。PBS被移除，且細胞丸粒於液態氮快速冷卻且於–80 °C貯存。

COS–7細胞 – FAAH純化：

(1)分級：暫時轉染之冷凍細胞丸粒於冰上解凍且再次懸浮於 12.5mM Hepes pH 8.0，100mM NaCl，1mM EDTA(10毫升/0.2 克細胞丸粒)。丸粒經格恩斯均質化，然後，以音波處理產生細胞萃取物。細胞萃取物其後以 1000 g 離心處理移除細胞碎屑。丸粒被棄置，且上清液以 13,000 g 離心處理 20 分鐘。丸粒含有與膜連接之 FAAH。上清液被棄置且丸粒被溶解。

(2)溶解：感興趣之分級物(13,000g，膜分級物)再次懸浮於 2.3 毫升之再次懸浮緩衝液(20mM Hepes pH 7.8，10%v/v 甘油，1 mM EDTA，1% Triton X–100)，且樣品於冰上培養 1 小時，然後，離心處理移除任何顆粒物質。含有溶解之人類 FAAH 之上清液被等分，且於液態氮快速冷凍，且於–80 °C 貯存至使用。

(3)特性化：藉由 Bradford 分析決定蛋白質濃度。

SDS 凝膠及 Western 墨漬確認 FAAH 之存在

FAAH 活性分析

Km 之測定– 96–孔分析

線性相關性 – 96–孔分析

標準化合物 Ki 測定– 384–孔分析

大鼠 FAAH 生化抑制分析；材料及方法：大鼠 FAAH 生化分析係於 96 孔平底黑色未經處理之聚苯乙烯盤

(Corning Costar Catalogue # 3915)實行。FAAH 反應緩衝液：50 mM Hepes (pH 7.5)，1 mM EDTA，0.2% Triton X–100。FAAH 基材– AMC 花生四烯酸醯胺(Cayman Chemicals Company, Catalog # 10005098)。反應係於 Envision 微量滴定板讀取機讀取[激發濾鏡 355 nm (40 nm 帶通(bandpass))；激發濾鏡 460 nm (25 nm 帶通)]。原始螢光量繪於 y 軸且抑制劑濃度係於 x 軸以產生劑量反應抑制曲線。數據係以單位置競爭抑制方程序擬合，使大鼠及人類酶之 Km 個別定為 12 μM 及 9 μM。

大鼠 FAAH 生化抑制分析；實驗及技術：此分析之原理係人解 AMC–花生四烯酸醯基，花生四烯乙醇胺之螢光類似物，造成花生四烯酸及 AMC 形成。AMC 之形成造成螢光量增加(見，例如，Manjunath 等人，Analytical Biochemistry (2005) 343:143–151；及 Wang 等人，Biomolecular Screening (2006) 1–9)。產物形成之抑制及因而之為抑制劑濃度之函數之螢光量能決定化合物之 Ki。

0.49 毫克/毫升之大鼠肝臟 FAAH 溶液於 FAAH 反應緩衝液組成，78 ul 滴入 96 孔盤內。對此添加 2 uL 之來自 DMSO 原料溶液之 3 倍系列稀釋之抑制劑。FAAH 溶液及抑制劑於室溫培養 30 分鐘。FAAH 反應藉由於 FAAH 反應緩衝液內添加 80 μL 之 40 μM AMC 花生四烯酸醯胺而起始，產生 0.25 毫克/毫升之最終反應 FAAH 大鼠肝臟製備物濃度及 20 μM 之 AMC–花生四烯酸醯基基材濃度，反應體積 160 μL。反應於室溫進行 4 小時。反應藉由添加 80 μL

之 12 uM a–酮雜環(Cayman Chemicals, catalogue # 10435)而停止。微量滴定板於 envision 板讀取機上讀取。

人類 FAAH 分析；實驗技術：0.1 毫克/毫升之人類 FAAH 溶液於 FAAH 反應緩衝液組成，且 24 ul 滴入 384 孔盤內。對此添加 1 uL 之來自 DMSO 原料溶液之 3 倍系列稀釋之抑制劑。FAAH 溶液及抑制劑於室溫培養 30 分鐘。FAAH 反應藉由於 FAAH 反應緩衝液內添加 25 μL 之 40 μM AMC 花生四烯酸醯胺而起始，產生 0.05 毫克/毫升之最終反應人類 FAAH 製備物濃度及 20 μM 之 AMC–花生四烯酸醯基基材濃度，反應體積 50 μL。反應於室溫進行 4 小時。反應藉由添加 25 μL 之 12 uM a–酮雜環(Cayman Chemicals, catalogue # 10435)而停止。微量滴定板於 envision 板讀取機上讀取。

原始螢光量繪於 y 軸且抑制劑濃度係於 x 軸以產生劑量反應抑制曲線。數據係以單位置競爭抑制方程序擬合，使大鼠及人類酶之 Km 個別定為 12 μM 及 9 μM。

實施例 287

FAAH 於其原始細胞環境之抑制

細胞 FAAH 抑制分析：此分析測量 FAAH 於其原始細胞環境之活性。放射性標記之花生四烯乙醇胺(於其乙醇胺組份上氚化)添加至細胞懸浮液。花生四烯酸乙醇胺擴散於細胞內，藉此，原始細胞 FAAH 使花生四烯酸乙醇胺水解成花生四烯酸及乙醇胺。此細胞反應於甲醇/氯仿混合物內驟冷。乙醇胺分離於水性相內且經由閃爍計數器計數，產

生細胞 FAAH 活性之測量。抑制研究係藉由以系列稀釋之抑制劑預培養細胞及其後添加放射性標記之花生四烯乙醇胺而實施。

細胞之製備：RBL–2H3 及 T–47D 黏性細胞經由標準技術培養。細胞經胰蛋白化且於 RPMI 緩衝液加上 0.1% BSA 內清洗 3 次。細胞被再次懸浮，計數，且稀釋至 1 x 10^6 細胞/毫升之最終細胞密度。人類 PBMC 與全血隔離，且以 4.5 x 10^6 細胞/毫升之最終細胞密度用於 RPMI 加上 0.1% BSA 之緩衝液。

花生四烯乙醇胺基材溶液：10 nM ^{3}H 花生四烯乙醇胺基材溶液係藉由自 16.7 μM (1μCi / μL)原料於RPMI緩衝液加上 0.1% BSA 內稀釋及於室溫培養 90 分鐘而製備。基材–抑制劑溶液係藉由添加自 DMSO 原料溶液系列稀釋之抑制劑至於基材溶液內之所欲濃度而製造。

分析：350 μL 細胞懸浮液以自 DMSO 原料添加之系列稀釋抑制劑培養，且培養 30 分鐘並固定攪拌。細胞被丸粒化，且上清液被移除。細胞被再次懸浮於 300 μL 之 10 nM 基材+系列稀釋之抑制劑，於反應期間維持固定之游離抑制劑濃度。RBL–2H3 及 T–47D 細胞與基材–抑制劑培養 5 分鐘及與 PBMC 培養 15 分鐘。反應藉由添加 700 μL 之甲醇：氯仿(1:1 v/v)而驟冷，其使細胞溶解及使 FAAH 鈍化。樣品被旋渦化且離心處理使水性及有機溶液分離。^{3}H 乙醇胺(花生四烯乙醇胺水解反應之極性產物)分離於水性相內，且經由閃爍計數器計數。

數據分析：水性相之放射活性係相對於抑制劑濃度而繪圖產生劑量反應抑制曲線，且數據經擬合而決定 IC_{50}。

實施例 288

人類及大鼠全血之 FAAH 細胞為主之分析技術

此分析係藉由實施例 172 所述之以細胞為主之分析使用之相同方法及原理經由放射性標記之花生四烯酸乙醇胺之水解反應測量 FAAH 於全血內之細胞活性。FAAH 被發現係於免疫系統之細胞表現。

基材溶液：^3H 花生四烯酸乙醇胺(1 μC/μL，16.7 μM 原料)添加至 RMPI 緩衝液加上 0.1% BSA，對於人類全血分析係至 40 nM (4x)之最終濃度，且對於大鼠全血分析係 20 nM (2x)。^3H 花生四烯酸乙醇胺原料溶液於用於全血分析前係於室溫培養 90 分鐘。

人類全血細胞 FAAH 分析：人類血液(262.5 μL)係以自 DMSO 原料溶液添加之系列稀釋抑制劑預先培養 30 分鐘。此分析係藉由添加 40 nM 之 ^3H 花生四烯酸乙醇胺(87.5 μL)而起始，產生 350 μL 之最終分析體積及 10 nM 之 ^3H 花生四烯酸乙醇胺基材濃度。反應混合物於室溫培養 30 分鐘，且反應藉由添加 700 μL 之甲醇:氯仿(1:1 v/v)而停止。此使細胞溶解且使 FAAH 鈍化。溶液被旋渦化且 ^3H 乙醇胺(^3H 花生四烯酸乙醇胺水解反應之放射性標記產物)分離於水性相內，且經由閃爍計數器計數。

大鼠全血細胞 FAAH 分析：大鼠血液(175 μL)係以自 DMSO 原料溶液添加之系列稀釋抑制劑預先培養 30 分鐘。

此分析係藉由添加 20 nM 之 ^{3}H 花生四烯酸乙醇胺(175 μL)而起始，產生 350 μL 之最終分析體積及 10 nM 之 ^{3}H 花生四烯酸乙醇胺基材濃度。反應混合物於室溫培養 30 分鐘，且反應藉由添加 700 μL 之甲醇:氯仿(1:1 v/v)而停止。此使細胞溶解且使 FAAH 鈍化。溶液被旋渦化且 ^{3}H 乙醇胺(^{3}H 花生四烯酸乙醇胺水解反應之放射性標記產物)分離於水性相內，且經由閃爍計數器計數。

數據分析：水性相內之放射活性係相對於抑制劑濃度而繪圖產生劑量反應抑制曲線，且數據經擬合而決定 IC_{50}。

實施例 289

疼痛模型之硼酸及硼酸酯衍生物之活體分析

此分析可用以評估本發明化合物對於大鼠之急性傷害性刺激(熱表面)之反射性退縮之功效。

(1) 測試溫度之熱板(熱板痛覺測試計；Harvard Apparatus) – 費時約 10–15 分鐘(實際表面溫度並未於 LED 之讀出反映。實際表面溫度係比指示之讀出者少 10 °C)。

讀出	表面溫度
57 °C	47 °C
62 °C	52 °C
65 °C	55 °C

(2) 有機玻璃圓筒置於熱板上。將大鼠置於圓筒內且開始計時。當大鼠舔其後爪或跳動時，停止計時且自熱板移除。記錄反應潛伏期(以秒計)，於 52 °C 通常係 6-7 秒。測量所有大鼠之基線潛伏期。

(3) 注射藥物或載劑。

(4) 於藥物注射後 5、15、30、60、90、120 分鐘等測量反應。52°C 之切斷時間係 30 秒。30 秒無反應之大鼠被指定為 30 秒之潛伏期。

(5) 於時間點之間以水清理熱板表面，以無塵室抹布(kimwipe)乾燥，且等候至溫度讀取回到 57 °C。

數據係以潛伏期或最大可能功效百分率[% MPE = (藥物潛伏期–基線潛伏期)/(切斷–基線潛伏期) x 100]表示。

其它溫度可被使用(例如，47 °C，55 °C)。切斷時間需因而被調整(例如，於 47°C 係 40 秒；於 55°C 係 20 秒)。增加溫度係利用有髓傳入(Aδ–纖維)，而較低之溫度係影響無髓傳入(c–纖維)。對藥物功效之敏感性可藉由不同板溫度改變。

實施例 290

FAAH 之絲氨酸–241 與硼酸抑制劑間之共價錯合物形式之證據

大鼠 FAAH 蛋白質以活性位置導引之不可逆抑制劑甲氧基花四生烯酸醯基氟膦酸酯治療造成其中甲氧基花生四烯酸醯基膦酸酯與 Ser–241 之側鏈共價結合之結晶結構(Bracey 等人，Science (2002) 298:1793–1796)。

以此資料為基礎，假設本發明提供之硼酸化合物與 Ser–241 之親核性側鏈形成可逆之共價錯合物。此假設係與動力學資料一致。此間提供之芳基硼酸化合物之分子模型研究指示芳基環可被導引而於接近 Ser241 之酶之窄的疏水

性通道(其係與膜部份及醯基鏈結合袋合流)結合，或另外地，結合至胞質部份。

為區別此二結合模式，一突變蛋白被複製及表現，其除此序列之四位置：I491V、V495M、L192F，及 F194Y 外係與大鼠 FAAH 蛋白質序列相同。此四殘質於大鼠之 x-射線結構係與接近 Ser–241 之窄疏水性通道排成列。自公告之大鼠 FAAH 之 X–射線結晶結構開始，人類 FAAH 之 3–D 同源模型係使用 DeepView 程式 (Nicolas Guex, Manuel Peitsch, Torsten Schwede Alexandre Diemand "DeepView / Swiss–Pdbviewer" (1995–2001))建立。以此人類蛋白質之 3–D 同源模型為基礎，若芳基環與此等殘質極接近，此四殘質突變成人類序列中之相對應胺基酸被預期係顯著影響芳基硼酸化合物之結合。

抑制常數(K_i)係對一組十一個於抑制大鼠及人類之 FAAH 之能力係不同之含有硼酸之化合物測量。下列之 B 表綜述此小組之十一個化合物之統計分析，其比較野生型大鼠及人類之酶之抑制常數比例(R/H)及突變之大鼠及人類之酶之抑制常數比例(M/H)。數據指示化合物於絲氨酸–241 處結合，且芳基環被導引至窄疏水性通道。

B 表		
R/H	M/H	
11	11	nObs
2.99	1.08	平均
3.45	0.48	標準偏差
0.02	0.49	最小
11.86	1.8	最大

等化

熟習此項技藝者可僅使用例行實驗而認知或能確認此間所述本發明特別實施例之許多等化物。此等當化物係意欲由下列申請專利範圍所包含。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

201000107

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：98111651

※申請日：98.4.8　　※IPC 分類：

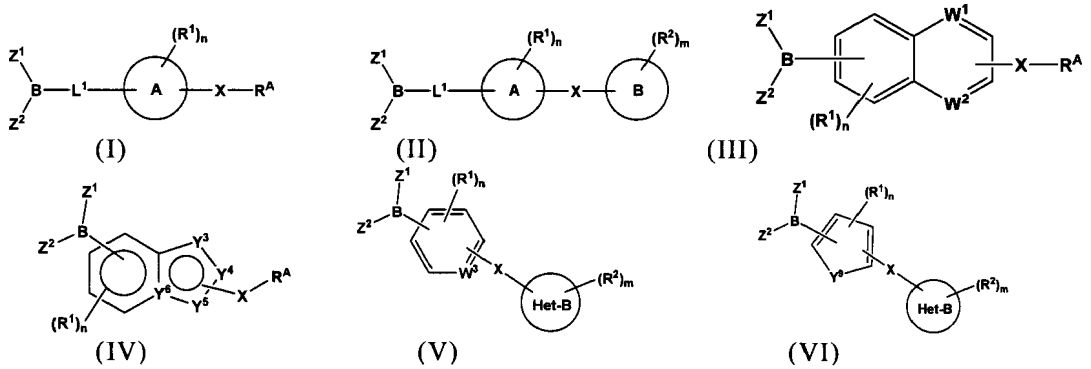
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

脂肪酸醯胺水解酶之抑制劑
INHIBITORS OF FATTY ACID AMIDE HYDROLASE

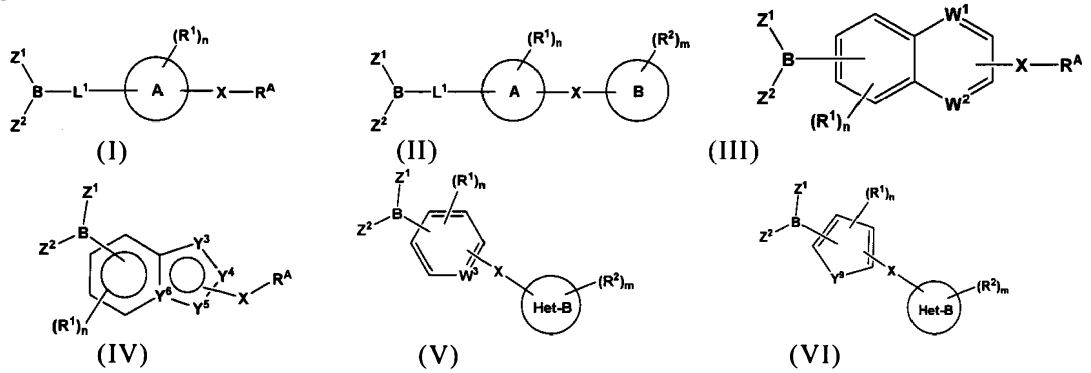
二、中文發明摘要：

本發明提供以化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者所包含之化合物，及其藥學可接受組成物。本發明亦提供用以治療FAAH媒介之疾病、異常或狀況之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。另外，本發明提供用以抑制FAAH之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。



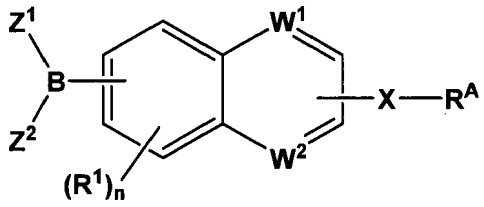
三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds, and pharmaceutically acceptable compositions thereof, encompassed by any of formulae (**I**), (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), or (**VI**), or subgenera thereof. The present invention also provides methods for treating an FAAH mediated disease, disorder or condition by administering a therapeutically effective amount of a compound or composition comprising a compound of any of formulae (**I**), (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), or (**VI**), or subgenera thereof, to a patient in need thereof. Additionally, the present invention provides methods for inhibiting FAAH by administering a therapeutically effective amount of a compound or composition comprising a compound of any of formulae (**I**), (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), or (**VI**), or subgenera thereof, to a patient in need thereof.



七、申請專利範圍：

1. 一種藥學上可接受組成物，包含一化學式(III)之化合物：



(III)

或其藥學上可接受鹽類或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或$–OR^3$且Z^2係–OH、$–OR^4$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii)Z^1及Z^2與和其等結合之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；

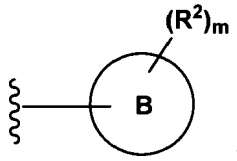
(iii)Z^1係–OH或$–OR^3$；且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^1及W^2獨立地係選自CR^{12}、C及N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–、$–S(O)_2–$，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，該C_{1-6}烷撐基之1、2或3個甲撐基單元係

選擇性且獨立地以一或多個選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基團替代；

R^A係氫、鹵素、–OR^7、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^7、–SOR^7、–$C(O)R^7$、–CO_2R^7、–$C(O)N(R^7)_2$、–N_3、–N_2R^7、–$N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



；

其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–$C(O)R^8$、–CO_2R^8、–$C(O)N(R^8)_2$、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、–OR^9、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^9、–SOR^9、–$C(O)R^9$、–CO_2R^9、–$C(O)N(R^9)_2$、–N_3、–N_2R^9、–$N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性

經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、SO_2R^{11}、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)N(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

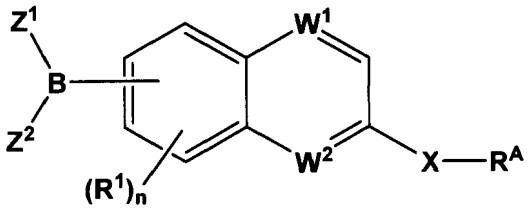
R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}

芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{12}之每一例子獨立地係氫、 鹵素、 $-CF_3$、 選擇性經取代之C_{1-8}烷基、 選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之 C_{2-8}炔基;

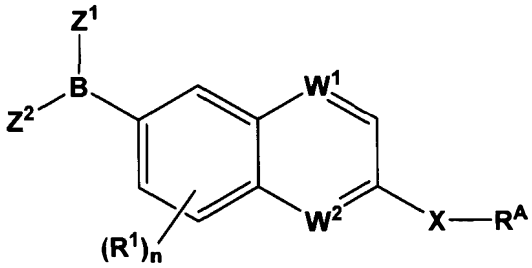
n獨立地係0、1、2或3且m係0、1、2、3、4或5。

2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(III–a)：

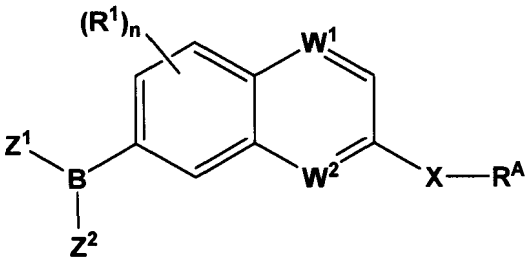


(III–a)。

3. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(III–c)或(III–d)：

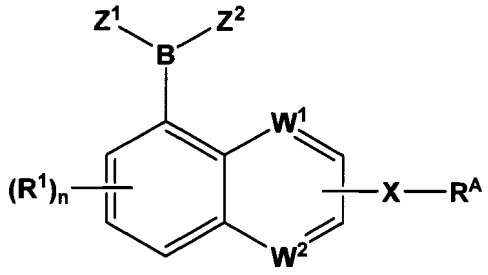


(III–c)



(III–d)。

4. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(III–e)：



(III–e)。

5. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，其中，W^1係CR^{12}或C且W^2係N。

6. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，其中，W^1及W^2皆係N。

7. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，其中，W^1及W^2獨立地係CR^{12}或C。

8. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，其中，R^A係B環。

9. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之C_{6-10}芳基。

10. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

11. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基。

12. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之3–10員之雜環基。

13. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，

其中，X係一共價鍵、C(O)、–O–、–CH_2O–、–OCH_2–、–NR^6–、– NR^6CH_2–或–CH_2NR^6–。

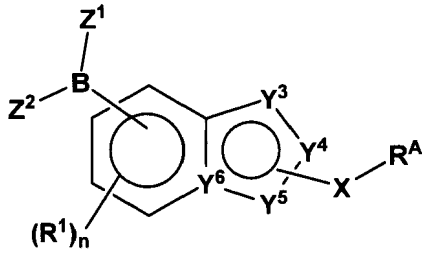
14. 如申請專利範圍第13項之組成物，其中，X係 –O–、–CH_2O–，或–OCH_2–。

15. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係選自第1表提供之化合物之任一者。

16. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係選自第2表提供之化合物之任一者。

17. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係選自第3表提供之化合物。

18. 一種藥學上可接受組成物，包含一化學式(IV)之化合物：



(IV)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥，其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳

基；

(ii)Z^1及Z^2與和其等結合之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

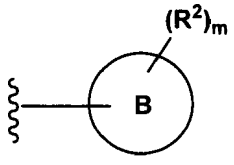
(iii)Z^1係–OH或$–OR^3$，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

Y^3、Y^4及Y^5係各獨立地係選自C、CR^{13}、N、NR^{14}、O及S，但附帶條件係Y^3、Y^4或Y^5之至少一者係選自N、NR^{14}、O或S之雜原子；

Y^6係C或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–、$–S(O)_2–$，或選擇性經取代之$C_{1–6}$烷撐基，其中，該$C_{1–6}$烷撐基之1、2或3個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多個選自–O–、–N=N–、 –C=N–、$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及$–S(O)_2–$之基替代；

R^A係氫、鹵素、$–OR^7$、$–CF_3$、–CN、$–NO_2$、$–SO_2R^7$、$–SOR^7$、$–C(O)R^7$、$–CO_2R^7$、$–C(O)N(R^7)_2$、-CHO、$–N_3$、$–N_2R^7$、$–N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



，

其中，B環係選擇性經取代之$C_{3–10}$碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之$C_{6–10}$芳基，或選

擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、-CHO、$-N_3$、$-N_2R^8$、$-N(R^8)_2$、$-B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}，及R^{14}之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

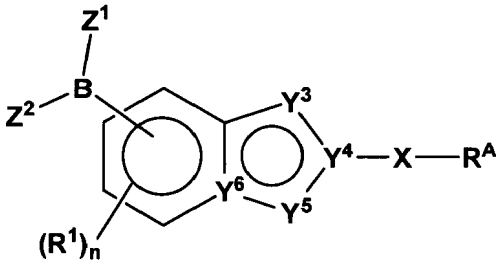
R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{13}之每一例子獨立地係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之C_{2-8}炔基；

n係0、1、2或3；且

m係0、1、2、3、4或5。

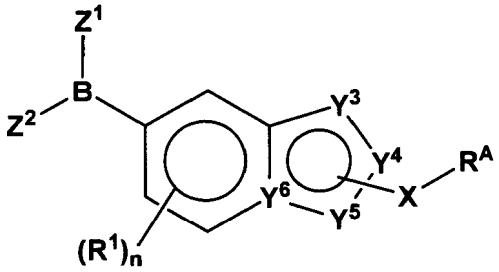
19. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(IV–c):



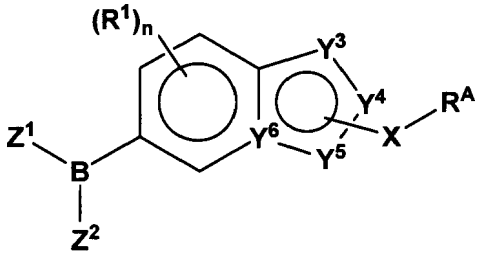
(IV–c)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

20. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係具化學式(IV–a)或(IV–b):



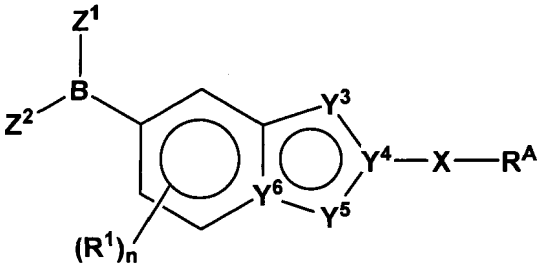
(IV–a)



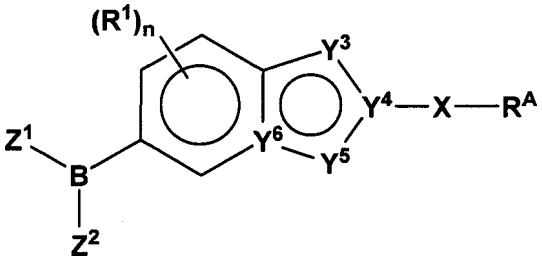
(IV–b)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

21. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(IV–d)或(IV–e):



(IV–d)



(IV–e)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

22. 如申請專利範圍第18至21項中任一項之組成物，其中，Y^6係C。

23. 如申請專利範圍第22項之組成物，其中，Y^3係O或S；Y^4係C；且Y^5係N。

24. 如申請專利範圍第22項之組成物，其中，Y^3係O或S；且Y^4及Y^5係C或CR^{13}。

25. 如申請專利範圍第22項之組成物，其中，Y^3及Y^4係N或NR^{14}；且Y^5係C或CR^{13}。

26. 如申請專利範圍第22項之組成物，其中，Y^3及Y^5係N或NR^{14}；且Y^4係C或CR^{13}。

27. 如申請專利範圍第18至21項中任一項之組成物，其中，Y^3及Y^6係N；且Y^4及Y^5係C或CR^{13}。

28. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，X係一共價鍵、–O–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。

29. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，R^A係B環。

30. 如申請專利範圍第29項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之3–10員之雜環基。

31. 如申請專利範圍第29項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之C_{6-10}芳基。

32. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第4表提供之化合物之任一者。

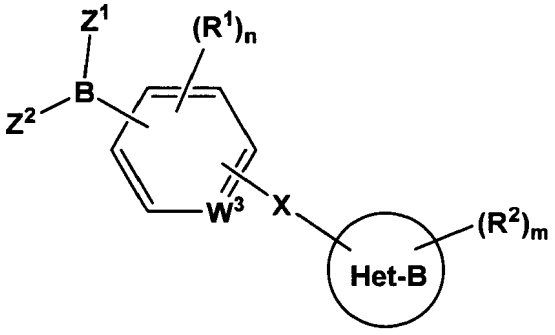
33. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第5表提供之化合物之任一者。

34. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第6表提供之化合物之任一者。

35. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第7表提供之化合物之任一者。

36. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第8表提供之化合物之任一者。

37. 一種藥學上可接受組成物，包含一化學式(V)之化合物：



(V)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥；

其中：

(i)Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii)Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii)Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^3係C、CR^{15}，或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，該C_{1-6}烷撐基之1、2或3個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多個選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、

$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、-CHO、$-N_3$、$-N_2R^8$、$-N(R^8)_2$、$-B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

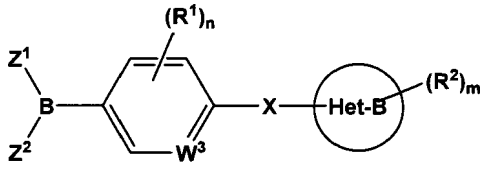
R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

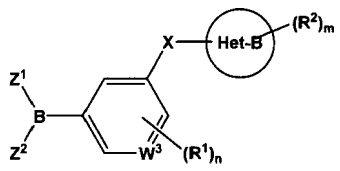
R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及 R^{10} 之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N($

$R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；R^{11} 之每一例子獨立地係選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；R^{15} 係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基，或選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基；n 係 0、1、2 或 3；且 m 係 0、1、2、3、4，或 5。

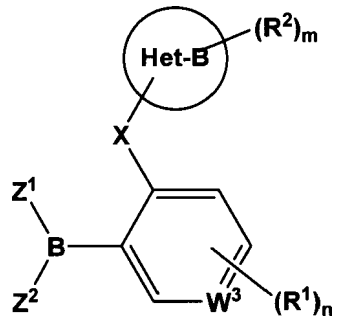
38. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係化學式(V-b)、(V-c)或(V-d)之任一者：



(V–b)



(V–c)



(V–d)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

39. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，W^3係C或CR^{15}。

40. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，W^3係N。

41. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，

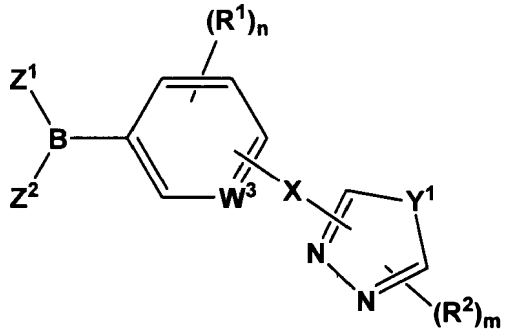
Het-B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5員之單環雜芳基環，或一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之9員之二環雜芳基環；且

R^{16}係氫、$-SO_2R^{11}$、$–SOR^{11}$、$–C(O)R^{11}$、$–CO_2R^{11}$、$–C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3-10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基。

42. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，Het-B係選擇性經取代之三唑基、選擇性經取代之㗁二唑基、選擇性經

取代之噻二唑基、選擇性經取代之咪唑基、選擇性經取代之吡唑基、選擇性經取代之噻唑基、選擇性經取代之異噻唑基、選擇性經取代之噁唑基、選擇性經取代之異噁唑基、選擇性經取代之苯并噻唑基、選擇性經取代之苯并異噻唑基、選擇性經取代之苯并噁唑基、選擇性經取代之苯并異噁唑基、選擇性經取代之苯并咪唑基，或選擇性經取代之吲唑基。

43. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係具化學式：



(V-e)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥；

其中，Y^1係O、S或NR^{16}，且R^{16}係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3-10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基。

44. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，X係一共價鍵、–O–、–(CH=CH)–或–(CH_2)–。

45. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第9表提供之化合物之任一者。

46. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第10表提供之化合物之任一者。

47. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第11表提供之化合物之任一者。

48. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第12表提供之化合物之任一者。

49. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第13表提供之化合物之任一者。

50. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第14表提供之化合物之任一者。

51. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第15表提供之化合物之任一者。

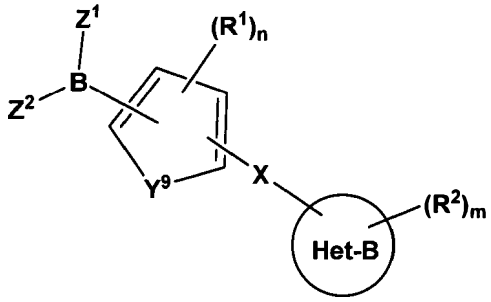
52. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第16表提供之化合物之任一者。

53. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第17表提供之化合物之任一者。

54. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第18表提供之化合物之任一者。

55. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第19表提供之化合物之任一者。

56. 一種藥學上可接受組成物，包含一化學式(VI)之化合物：



(VI)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii)Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

Y^9係S或O；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–C(NR^6)–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，該C_{1-6}烷撐基之1、2或3個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多個之選

自 –O–、–N=N–、–C=N–、

$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及$–S(O)_2–$之基替代；

Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、$–OR^8$、$–CF_3$、–CN、$–NO_2$、$–SO_2R^8$、$–SOR^8$、$–C(O)R^8$、$–CO_2R^8$、$–C(O)N(R^8)_2$、-CHO、$–N_3$、$–N_2R^8$、$–N(R^8)_2$、$–B(OH_2)$、選擇性經取代之$C_{1–8}$烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$炔基、選擇性經取代之$C_{1–8}$雜烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$雜烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$雜炔基、選擇性經取代之$C_{3–10}$碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之$C_{6–10}$芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$–OR^9$、$–CF_3$、–CN、$–NO_2$、$–SO_2R^9$、$–SOR^9$、$–C(O)R^9$、$–CO_2R^9$、$–C(O)N(R^9)_2$、$–N_3$、$–N_2R^9$、$–N(R^9)_2$、選擇性經取代之$C_{1–8}$烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$炔基、選擇性經取代之$C_{1–8}$雜烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$雜烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$雜炔基、選擇性經取代之$C_{3–10}$碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之$C_{6–10}$芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之$C_{1–8}$烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$炔基、選

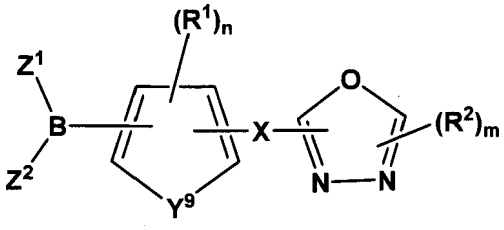
擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、 R^7、 R^8、 R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

n係0、1、2或3，且m係0、1、2、3、4，或5。

57. 如申請專利範圍第54項之組成物，其中，該化合物係具化學式(VI-e):



(VI-e)。

58. 如申請專利範圍第54項之組成物，其中，該化合物係選自第20表提供之化合物之任一者。

59. 一種如申請專利範圍第1、18、37或54項中任一項之組成物用於製造一種藥物之用途，該藥物係用以治療一疼痛之狀況、疾病或異常。

60. 如申請專利範圍第59項之用途，其中，該疼痛之症候、疾病及/或異常係選自神經性疼痛、中樞疼痛、去傳入神經性疼痛(deafferentiation pain)、慢性疼痛、痛覺受體刺激、急性疼痛、非炎性之疼痛、炎性之疼痛、與癌症有關之疼痛、術前疼痛、關節炎疼痛、腰薦疼痛、肌肉骨骼疼痛、頭痛、偏頭痛、肌肉酸痛、下背及頸部疼痛、牙痛。

61. 如申請專利範圍第60項之用途，其中，該疼痛之症候、疾病及/或異常係神經性疼痛。

62. 如申請專利範圍第60項之用途，其中，該疼痛之症候、疾病及/或異常係關節炎疼痛。

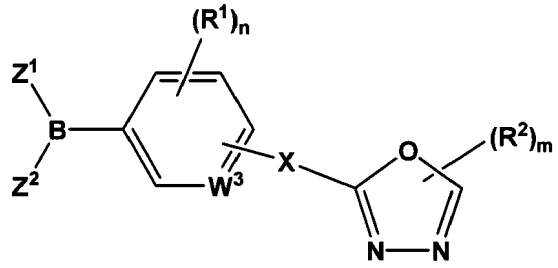
63. 如申請專利範圍第62項之用途，其中，該關節炎疼痛係骨關節炎疼痛。

64. 如申請專利範圍第62項之用途，其中，該關節炎疼痛係類風濕性關節炎疼痛。

65. 一種如申請專利範圍第1、18、37或54項中任一項之組成物用於製造一藥物之用途，該藥物係用以治療一炎性異常之藥物。

66. 如申請專利範圍第65項之用途，其中，該炎性異常係腸激躁症。

67. 一種化學式(V-e2)之化合物，



(V-e2)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥；

其中，

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii)Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii)Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^3係C、CR^{15}，或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}

烷撐基，其中，該C_{1-6}烷撐基之1、2或3個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多個選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–$C(O)R^8$、–CO_2R^8、–$C(O)N(R^8)_2$、-CHO、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、–OR^9、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^9、–SOR^9、–$C(O)R^9$、–CO_2R^9、–$C(O)N(R^9)_2$、–N_3、–N_2R^9、–$N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、

選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

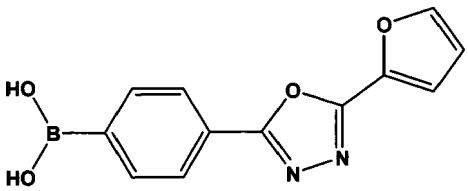
R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及 R^{10} 之每一例子獨立地係氫、$–SO_2R^{11}$、$–SOR^{11}$、$–C(O)R^{11}$、$–CO_2R^{11}$、$–C(O)N(R^{11})_2$、$–C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；

R^{11} 之每一例子獨立地係選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；

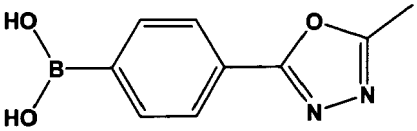
R^{15} 係氫、鹵素、$–CF_3$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基，或選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基；

n 係 0、1、2 或 3；且 m 係 0、1、2、3、4，或 5；

附帶條件係下列化合物被特別排除：

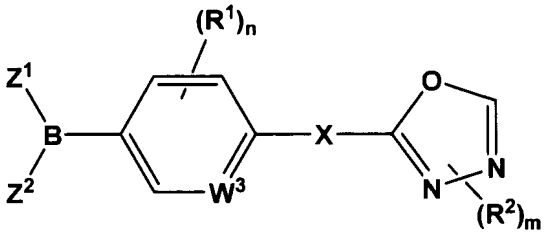


及

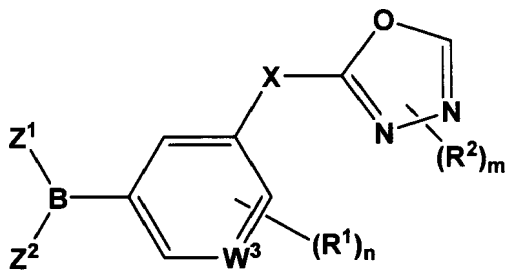


。

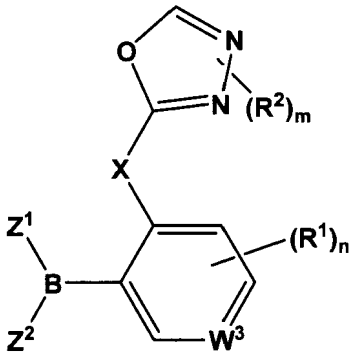
68. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，該化合物係化學式(V-e3)、(V-e4)或(V-e5)之任一者：



(V-e3)



(V-e4)



(V-e5)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

69. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，W^3係C或CH。

70. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，W^3係N。

71. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，X係一共價鍵。

72. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，該化合物係選

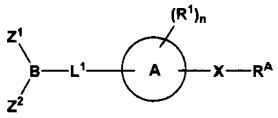
自第11表提供之化合物之任一者。

四、指定代表圖：

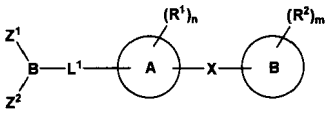
(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

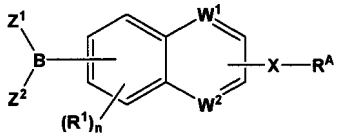
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



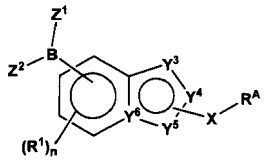
(I)



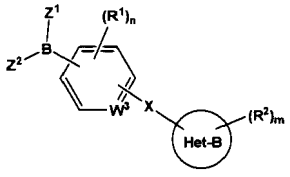
(II)



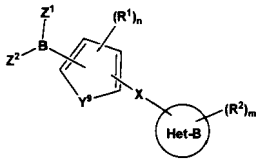
(III)



(IV)



(V)



(VI)

201000107

98.9.30 修正補充

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：98111651

※申請日：98.4.10　　※IPC分類：A61K 31/69 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

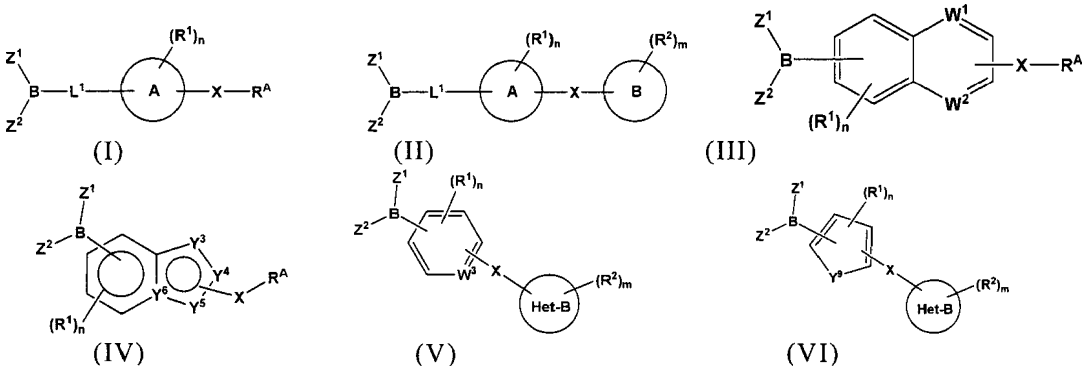
一、發明名稱：（中文/英文）

脂肪酸醯胺水解酶之抑制劑

INHIBITORS OF FATTY ACID AMIDE HYDROLASE

二、中文發明摘要：

本發明提供以化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者所包含之化合物，及其藥學可接受組成物。本發明亦提供用以治療FAAH媒介之疾病、異常或狀況之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。另外，本發明提供用以抑制FAAH之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。

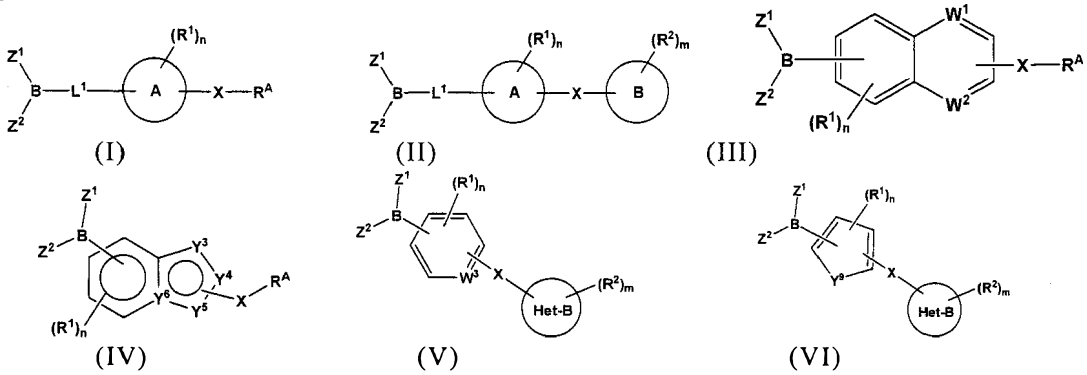


(I)　(II)　(III)

(IV)　(V)　(VI)

三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds, and pharmaceutically acceptable compositions thereof, encompassed by any of formulae (**I**), (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), or (**VI**), or subgenera thereof. The present invention also provides methods for treating an FAAH mediated disease, disorder or condition by administering a therapeutically effective amount of a compound or composition comprising a compound of any of formulae (**I**), (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), or (**VI**), or subgenera thereof, to a patient in need thereof. Additionally, the present invention provides methods for inhibiting FAAH by administering a therapeutically effective amount of a compound or composition comprising a compound of any of formulae (**I**), (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), or (**VI**), or subgenera thereof, to a patient in need thereof.



(I)　(II)　(III)

(IV)　(V)　(VI)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種脂肪酸醯胺水解酶之抑制劑。

【先前技術】

背景

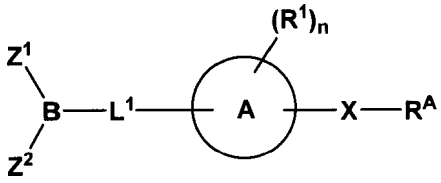
脂肪酸 醯胺水解酶(FAAH)，亦稱為油醯胺水解酶及花生四烯乙醇胺醯胺基水解酶，係一種整合性膜蛋白，其降解脂肪酸一級醯胺及乙醇醯胺(包含油醯胺及花生四烯乙醇胺。 FAAH於其作用位置降解神經調節脂肪酸醯胺，且直接參與其調節。

FAAH已經證明係參與數種生物程序，且其抑制已經證實於治療各種狀況係有效。例如，抑制FAAH已經證明係有用於治療慢性疼痛、急性疼痛、神經性疼痛、焦慮、憂鬱、取食行為、運動障礙、青光眼、神經保護及疾病。但是，現今之FAAH抑制劑缺乏活體內研究及治療用途所需之標靶選擇性、生物活性及/或生物利用性。因此，迄今，FAAH抑制劑之治療功效維持基本上未被探索。

【發明內容】

概要

此間所述之化合物，及其藥學可接受之組成物係脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)之有效抑制劑。此等化合物係以化學式(I)包含：

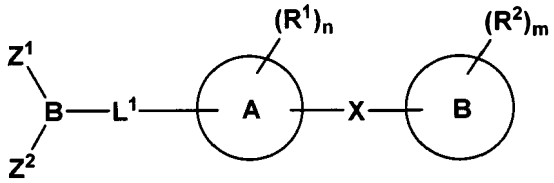


(I)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、 Z^2、L^1、X、A環、R^1、R^A及n係如此間所定義。

於某些實施例，A環係C_{3-10}碳環基或C_{6-10}芳基。於某些實施例，A環係苯基。於其它實施例，A環係3–10員之雜環基或5–10員之雜芳基。於某些實施例，A環係單環，而於其它實施例，A環係二環。

於某些實施例，R^A係B環，即，提供以化學式(II)包含之化合物：



(II)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、A環、B環、R^1、R^2、n及m係如此間所定義。於某些實施例，B環係3–10員之雜環基或5–10員之雜芳基。於某些實施例，，B環係單環，而於其它實施例，B環係二環。

亦提供藉由投用治療有效量之此間提供之化合物，或其藥學組成物，至其需要之患者而治療與過度FAAH活性有關之狀況之方法。

亦提供藉由投用治療有效量之此間提供之化合物，或

其藥學可接受之組成物，至其需要之患者而抑制患者之FAAH之方法，

【實施方式】

序列識別號

SEQ ID NO. 1: 智人 FAAH胺基序列：

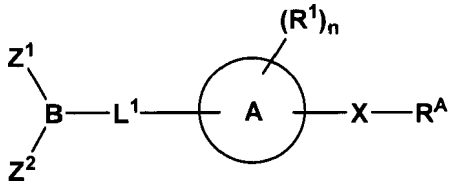
MVQYELWAALPGASGVALACCFVAAAVALRWSGRRTAR
GAVVRARQRQRAGLENMDRAAQRFRLQNPDLDSEALLA
LPLPQLVQKLHSRELAPEAVLFTYVGKAWEVNKGTNCVT
SYLADCETQLSQAPRQGLLYGVPVSLKECFTYKGQDSTL
GLSLNEGVPAECDSVVVHVLKLQGAVPFVHTNVPQSMFS
YDCSNPLFGQTVNPWKSSKSPGGSSGGEGALIGSGGSPL
GLGTDIGGSIRFPSSFCGICGLKPTGNRLSKSGLKGCVYG
QEAVRLSVGPMARDVESLALCLRALLCEDMFRLDPTVPP
LPFREEVYTSSQPLRVGYYETDNYTMPSPAMRRAVLETK
QSLEAAGHTLVPFLPSNIPHALETLSTGGLFSDGGHTFLQ
NFKGDFVDPCLGDLVSILKLPQWLKGLLAFLVKPLLPRLS
AFLSNMKSRSAGKLWELQHEIEVYRKTVIAQWRALDLD
VVLTPMLAPALDLNAPGRATGAVSYTMLYNCLDFPAGVV
PVTTVTAEDEAQMEHYRGYFGDIWDKMLQKGMKKSVG
LPVAVQCVALPWQEELCLRFMREVERLMTPEKQSS

詳細說明

1. 化合物之一般說明

所提供者係FAAH之抑制劑，其含有至少一路易士酸硼頭基，諸如，硼酸、硼酸酯、硼酸或硼酸酯頭基。此等化

合物包含化學式(I)之化合物：



(I)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥；

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3；且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2與和其等結合之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；

(iii) Z^1係–OH或–OR^3；且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

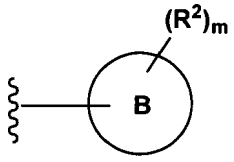
L^1係一共價鍵、選擇性經取代之直鏈或分支之C_{1-6}烷撐基，或選擇性經取代之直鏈或分支之C_{2-6}烯撐基部份；

A環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}

烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之一、二或三個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數之選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

R^A係氫、鹵素、–OR^7、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^7、–SOR^7、–$C(O)R^7$、–CO_2R^{7-}、–$C(O)N(R^7)_2$、–N_3、–N_2R^7、–$N(R^7)_2$，或具有下列化學式之B環：



；

其中，B環係選擇性經取代之 C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–$C(O)R^8$、–CO_2R^8、–$C(O)N(R^8)_2$、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、–OR^9、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^9、–SOR^9、–$C(O)R^9$、–CO_2R^9、–$C(O)N(R^9)_2$、–N_3、–N_2R^9、–$N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇

性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之 5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

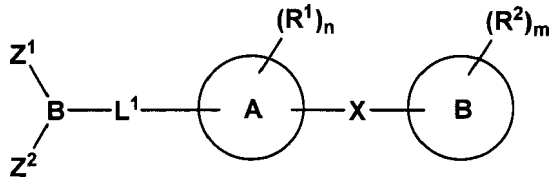
R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、SO_2R^{11}、–SOR^{11}、–$C(O)R^{11}$、–CO_2R^{11}、–$C(O)N(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

n係0、1、2或3；且

m係0、1、2、3、4或5。

於某些實施例，，R^A係B環，即，以化學式(II)包含之化合物：



(II)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、A環、B環、R^1、R^2、n及m係如此間所定義。

於某些實施例，A環係C_{3-10}碳環基或C_{6-10}芳基。於某些實施例，A環係苯基。於其它實施例，A環係3–10員之雜環基或5–10員之雜芳基。於某些實施例，A環係單環，而於其它實施例，A環係二環。

於某些實施例，B環係3–10員之雜環基或5–10員之雜芳基。於某些實施例，B環係單環，而於其它實施例，B環係二環。於某些實施例，B環係5–6員單環雜芳基。

2. 化合物及定義

特別之官能基及化學用辭之定義於下更詳細地描述。化學元素係依據Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.,內封面之元素週期表，CAS版，認定，且特別之官能基一般係如此間所述般定義。另外，有機化學之一般原理，與特別之官能部份及反應性係描述於Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999；

Smith及March March之Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

本發明之某些化合物可包含一或多數之非對稱中心，因此，可以各種異構物型式存在，例如，立體異構物及/或非對映體。因此，若化合物，及其藥學可接受之組成物可呈個別之對映體、非對映體，或幾何異構物之型式，或可呈立體異構物之混合物之型式。於某些實施例，本發明之化合物係對映性純化合物。於某些其它實施例，立體異構物或非對映體之混合物被提供。

再者，除非其它指示，此間所述之某些化合物可具有一或多數之可以Z或E異構物存在之雙鍵。本發明另外包含呈實質上無其它異構物之個別異構物，及另外地呈各種不同異構物之混合物(例如，立體異構物之外消旋混合物)之化合物。

若一特別對映體係較佳時，其於某些實施例可以實質上無相對應對映體而提供，且亦可稱為"光學豐富"。"光學豐富"於此使用時係意指此化合物係以顯著較大比例之一對映體所構成。於某些實施例，此合物係由至少約90重量%之一較佳對映體所構成。於其它實施例，此化合物係由至少約95重量%、98重量%，或99重量%之一較佳對映體所

構成。較佳之對映體可藉由熟習此項技藝者所知之任何方法(包含手性高壓液相色譜分析術(HPLC)及手性鹽之形成及結晶或藉由非對稱合成製備)與外消旋混合物隔離。見，例如，Jacques 等人之 Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen, S.H. 等人之 Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw–Hill, NY, 1962)；及Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

當一範圍之值被列示時，其係意欲包含此範圍內之每一值及次範圍。例如，“C_{1-6}烷基”係意欲包含C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}，及C_{5-6}烷基。

於此使用時，“直接鍵”或“共價鍵”係指一單鍵。

於此使用時，“硼酸”一辭係指包含–$B(OH)_2$部份之任何化合物。芳基硼酸化合物藉由硼酸部份之脫水反應輕易形成寡聚物酐(見，例如，Snyder等人，J. Am. Chem. Soc. (1958) 80: 3611)。因此，除非其它與內容明顯不同外，“硼酸”一辭係明確地意欲包含游離硼酸、寡聚物酐(不受限地包含二聚物、三聚物，及四聚物)，及其等之混合物。

“硼酸酯”、“二烴基硼酸”及“二烴基硼酸酯”等用辭係此項技藝瞭解個別指–$B(OR)_2$部份、–B(R)OH部份，及–B(R)OR部份之之用辭，其中，R係非氫之基(例如，選

擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之碳環基、選擇性經取代之雜環基、選擇性經取代之芳基，或選擇性經取代之雜芳基，或二R基結合形成一選擇性含有1至4個雜原子之5- 至8-員之環)。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“鹵基”及“鹵素”係指氟(氟基，-F)、氯(氯基，-Cl)、溴(溴基，-Br)，或碘(碘基，-I)。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烷基”係指具有1至8個碳原子之直鏈或分支之飽和烴基之單基(“C_{1-8}烷基”)。於某些實施例，烷基可具有1至6個碳原子(“C_{1-6}烷基”)。於某些實施例，烷基可具有1至4個碳原子(“C_{1-4}烷基”)。C_{1-4}烷基之例子包含甲基、 乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基，及第三丁基。C_{1-6}烷基之例子包含前述之C_{1-4} 烷基與戊基、異戊基、新戊基、己基等。烷基之另外例子包含庚基、辛基等。除非其它特別者外，"選擇性經取代之"烷基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烯基”係指具有2至8個碳原子及一或多數碳-碳雙鍵之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{2-8}烯基”)。於某些實施例，烯基可具有2至6個碳原子(“C_{2-6}烯基”)。於某些實施例，烯基可具有2至4個碳原子(“C_{2-4}烯基”)。此一或多數之碳-碳雙鍵可為於內部(諸

如，2–丁烯基)或終端(諸如，1–丁烯基)。C_{2-4}烯基之例子包含乙烯基、1–丙烯基、2–丙烯基、1–丁烯基、2–丁烯基、丁二烯基等。C_{2-6}烯基之例子包含前述C_{2-4}烯基與戊烯基、戊二烯基、己烯基等。烯基之另外例子包含庚烯基、辛烯基、辛三烯基等。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"烯基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“炔基”係指具有2至8個碳原子及一或多數之碳–碳三鍵之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{2-8}炔基”)。於某些實施例，炔基可具有2至6個碳原子(“C_{2-6}炔基”)。於某些實施例，炔基可具有2至4 個碳原子(“C_{2-4}炔基”)。此一或多數之碳–碳三鍵可為於內部(諸如，2–丁炔基)或終端(諸如，1–丁炔基)。C_{2-4}炔基之例子包含乙炔基、1–丙炔基、2–丙炔基、1–丁炔基、2–丁炔基等。C_{2-6}烯基之例子包含前述C_{2-4}炔基與戊炔基、己炔基等。炔基之另外例子包含庚炔基、辛炔基等。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"炔基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜烷基”係指其中一或多數之碳原子係以一或多數之選自氮、氧及硫之雜原子替代之如此間所定義之烷基。例如，“雜烷基”係指具有1至8個碳原子及一或多數之雜原子之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{1-8}雜烷基”)。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"雜烷基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如

下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜烯基”係指其中一或多數之碳原子係以一或多數之選自氮、氧及硫之雜原子替代之如此間所定義之烯基。例如，“雜烯基”係指具有2至8個碳原子、一或多數之碳-碳雙鍵，及一或多數之雜原子之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{2-8}雜烯基”)。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"雜烯基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜炔基”係指其中一或多數之碳原子係以一或多數之選自氮、氧及硫之雜原子替代之如此間所定義之炔基。例如，“雜炔基”係指具有2至8個碳原子、一或多數之碳-碳三鍵，及一或多數之雜原子之直鏈或分支之烴基之單基(“C_{2-8}雜炔基”)。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"雜炔基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烷撐基”係指具有1至6個碳原子之直鏈或分支之飽和烴基之二價基(“C_{1-6}烷撐基”)。於某些實施例，烷撐基可具有1至4個碳原子(“C_{1-4}烷撐基”)。於某些實施例，烷撐基可具有1至2個碳原子(“C_{1-2}烷撐基”)。C_{1-2}烷撐基之例子包含甲撐基及乙撐基。C_{1-4}烷撐基之例子包含前述C_{1-2}烷撐基與三甲撐基(1,3–丙烷二基)、丙撐基(1,2–丙烷二基)、四甲撐基(1,4–丁烷二基)、丁撐基(1,2–丁烷二基)、1,3–丁烷二基、2–甲基–1,3–丙烷二基。C_{1-6}烷撐基之例子包含前述C_{1-4}烷撐基與五甲撐

基(1,5–戊烷二基)、戊撐基(1,2–戊烷二基)、六甲撐基(1,6–己烷二基)、己撐基(1,2–己烷二基)、2,3–二甲基–1,4–丁烷二基等。於某些實施例，烷撐基係α,ω–二基。α,ω–二基之烷撐基之例子包含甲撐基、乙撐基、三甲撐基、四甲撐基、五甲撐基，及六甲撐基。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烯撐基”係指具有2至6個碳原子及一或多數之碳-碳雙鍵之直鏈或分支之飽和烴基之二價基(“C_{2-6}烯撐基”)。於某些實施例，烯撐基可具有2至4個碳原子(“C_{2-4}烯撐基”)。於某些實施例，烯撐基可具有2個碳原子，即，乙烯二基。此一或多數之碳-碳雙鍵可為於內部(諸如，1,4–丁–2–烯二基)或終端(諸如，1,4–丁–1–烯二基)。C_{2-4}烯撐基之例子包含 乙烯二基、1,2–丙烯二基、1,3–丙烯二基、1,4–丁–1–烯二基、1,4–丁–2–烯二基等。C_{2-6}烯撐基之例子包含前述C_{2-4}烯撐基與1,5–戊–1–烯二基、1,4–戊–2–烯二基、1,6–己–2–烯二基、2,5–己–3–烯二基、2–甲基–1,4–戊–2–烯二基等。於某些實施例，烯撐基係α,ω–二基。α,ω–二基之烯撐基之例子包含乙烯二基、1,3–丙烯二基、1,4–丁–2–烯二基、1,5–戊–1–烯二基、1,6–己-3–烯二基等。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“炔撐基”係指具有2至6個碳原子及一或多數之碳-碳三鍵之直鏈或分支之飽和烴基之二價基(“C_{2-6}炔撐基”)。於某些實施例，炔撐基可具有2至4個碳原子(“C_{2-4}烯撐基”)。於某些實施例，炔撐基可具有2個碳原子，即，乙炔二基。此一或多數之碳-

碳三鍵可為於內部(諸如，1,4–丁–2–炔二基)或終端(諸如，1,4–丁–1–炔二基)。C_{2-4}炔撐基之例子包含 乙炔二基、丙炔二基、1,4–丁–1–炔二基、1,4–丁–2–炔二基等。C_{2-6}炔撐基之例子包含前述C_{2-4}炔撐基與1,5–戊–1–炔二基、1,4–戊–2–炔二基、1,6–己–2–炔二基、2,5–己–3–炔二基、3–甲基–1,5–己–1–炔二基等。於某些實施例，炔撐基係α,ω–二基。α,ω–二基之炔撐基之例子包含乙炔二基、丙炔二基、1,4–丁–2–炔二基、1,5–戊–1–炔二基、1,6–己-3–炔二基等。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“全鹵烷基”係指其中所有氫原子每一者獨立地係以氟或氯替代之具有1至3個碳原子之烷基。於某些實施例，所有氫原子之每一者係以氟替代。於某些實施例，所有氫原子每一者係以氯替代。全鹵烷基之例子包含–CF_3、–CF_2CF_3、–$CF_2CF_2CF_3$、–CCl_3、–$CFCl_2$、–CF_2Cl等。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“烷氧基”或“烷基氧”係指具有1至8個碳原子之–O–烷基(“C_{1-8}烷氧基”)。於某些實施例，烷氧基可具有1至6個碳原子(“C_{1-6} 烷氧基”)。於某些實施例，烷氧基可具有1至4個碳原子(“C_{1-4}烷氧基”)。C_{1-4}烷氧基之例子包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基等。C_{1-6}烷氧基之例子包含前述C_{1-4}烷氧基與戊基氧、異戊基氧、新戊基氧、己基氧等。烷氧基之另外例子包含庚基氧、辛基氧等。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"烷氧基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“全鹵烷氧基”係指其中所有氫原子每一者獨立地係以氟或氯替代之具有1至3個碳原子之烷氧基。於某些實施例，所有氫原子之每一者係以氟替代。於某些實施例，所有氫原子每一者係以氯替代。全鹵烷氧基之例子包含$-OCF_3$、$-OCF_2CF_3$、$-OCF_2CF_2CF_3$、$-OCCl_3$、$-OCFCl_2$、$-OCF_2Cl$等。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，"烷基硫基”係指具有1至8個碳原子之–S–烷基。於某些實施例，烷基硫基可具有1至6個碳原子。於某些實施例，烷基硫基可具有1至4個碳原子。C_{1-4}烷基硫基之例子包含甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、異丁基硫基等。C_{1-6}烷基硫基之例子包含前述C_{1-4}烷基硫基與戊基硫基、異戊基硫基、己基硫基等。烷基硫基之另外例子包含庚基硫基、辛基硫基等。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"烷基硫基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“碳環基”或“碳環”係指具有3至10個環碳原子之非芳香族環狀烴基("C_{3-10}碳環基")。於某些實施例，碳環基可具有3至8個環碳原子("C_{3-8}碳環基")。於某些實施例，碳環基可具有3至6個環碳原子("C_{3-6}碳環基")。C_{3-6}碳環基之例子包含環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基等。C_{3-8}碳環基之例子包含前述C_{3-6}碳環基與環庚基、環庚二烯基、環庚四烯基、環辛基、二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.2]

辛基等。C_{3-10}碳環基之例子包含前述C_{3-8}碳環基與八氫-1H-茚基、十氫萘基、螺旋[4.5]癸基等。如先前例子所例示，於某些實施例，碳環基可為單環("單環碳環基")或二環(含有一稠合、橋接或螺旋之環系統)，且可為飽和或可含有一或多數之碳-碳之雙或三鍵。"碳環基"亦指與單環碳環基稠合之苯基(如下所定義)。此等碳環基之例子包含1,2,3,4-四氫萘(例如，1,2,3,4-四氫萘-1-基、1,2,3,4-四氫萘-5-基等)、2,3-二氫-1H-茚(例如，2,3-二氫-1H-茚-1-基、2,3-二氫-1H-茚-4-基等)、茚(例如，1H-茚-1-基、1H-茚-7-基等)、5,6,7,8-四氫喹啉、(例如，5,6,7,8-四氫喹啉-5-基、5,6,7,8-四氫喹啉-2-基等)、4,5,6,7-四氫-1H-吲哚(例如，4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-4-基、4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-3-基等)、4,5,6,7-四氫苯并呋喃(例如， 4,5,6,7-四氫苯并呋喃-7-基、4,5,6,7-四氫苯并呋喃-2-基等)等。除非其它特別者外，"選擇性經取代之"碳環基或碳環基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於某些實施例，“碳環基”或“碳環”可指具有3至8個環碳原子之單環飽和碳環基(“環烷基”)(“C_{3-8}環烷基”)。於某些實施例，環烷基可具有3至6個環碳原子(“C_{3-6}環烷基”)。於某些實施例，環烷基可具有5至6個環碳原子 (“C_{5-6}環烷基”)。C_{5-6}環烷基之例子包含環戊基及環己基。C_{3-6}環烷基之例子包含前述C_{5-6}環烷基與環丙基及環丁基。C_{3-8}環烷基之例子包含前述C_{3-6}環烷基與環庚基及環辛基。除非其它特別指示外，"選擇性經取代之"環烷基之每一例子獨立地係

未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜環基”或“雜環”係指具有環碳原子及1至4個環雜原子(每一雜原子獨立地係選自氮、氧，及硫)之3–至10–員之非芳香族環系統之基。於某些實施例，雜環基可具有3至7個選自碳原子及1至3個每一者獨立地係選自氮、氧，及硫之雜原子之環原子。於某些實施例，雜環基可具有5至7個選自碳原子及1或2個每一者獨立地係選自氮、氧，及硫之雜原子之環原子。於某些實施例，雜環基可具有5至6個 選自碳原子及1至3個每一者獨立地係選自氮、氧，及硫之雜原子之環原子。

於含有一或多數氮原子之雜環基，附接點可依價數所允許而為碳或氮原子。具有1-2個環雜原子之雜環基之例子包含環氧乙基、氮丙啶基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、吡咯烷基、二氫吡咯基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、異噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、哌啡基、四氫吡喃基、二噁烷基、嗎啉基、氮雜環庚基、二氮雜環庚基、二氮雜卓基、氧雜環庚基、二氧雜環庚基、氧氮雜環庚基、氧氮雜卓基等。具有1-3個雜原子之雜環基之例子包含前述雜環基與三唑烷基、噁二唑烷基、三哌烷基等。雜環基可為單環(如於前述例子)、二環，或三環。二環之雜環基可於一或二環內包含一或多數之雜原子。此等雜環基之例子包含四氫吲哚基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫色烯基、八氫異色烯基、十氫萘啶基、十氫–1,8–

萘啶基、八氫吡咯并[3,2–b]吡咯等。

“雜環基”或“雜環”亦指具有環碳原子及1至4個環雜原子(每一雜原子係獨立地係選自氮、氧及硫)之5–至10–員之稠合環系統之基，其中，一環係芳香族及另一係非芳香族。於某些實施例，至少一雜原子係存在於芳香族或非芳香族之環，而於其它實施例，至少一雜原子係存在於二環。於含有一或多數氮原子之雜環基，附接點可為碳或氮原子。此等雜環基之例子包含吲哚啉基(例如，吲哚啉–1–基、吲哚啉–4–基等)、異吲哚啉基(例如，異吲哚啉–1–基、異吲哚啉–4–基等)、4,5,6,7–四氫–1H–吲哚基(例如，四氫–1H–吲哚–2–基、4,5,6,7–四氫–1H–吲哚–4–基等)、二氫苯并呋喃基(例如，二氫苯并呋喃–3–基、二氫苯并呋喃–5–基等)、4,5,6,7–四氫苯并呋喃基(例如，4,5,6,7–四氫苯并呋喃–2–基、4,5,6,7–四氫苯并呋喃–5–基等)、二氫苯并噻吩基(例如，二氫苯并噻吩–2–基、二氫苯并噻吩–4–基等)、4,5,6,7–四氫苯并噻吩基(例如，4,5,6,7–四氫苯并噻吩–2–基、4,5,6,7–四氫苯并噻吩–7–基等)、1,2,3,4–四氫喹啉基(例如，1,2,3,4–四氫喹啉–1–基、1,2,3,4–四氫喹啉–7–基等)、色烷基(例如，色烷–2–基、色烷–5–基等)、色烯基(色烯–4–基、色烯–8–基等)、硫基色烷基(例如，硫基色烷–3–基、異色烷–7–基等)、1H–苯并[e][1,4]二氮雜革基(例如，1H–苯并[e][1,4] 二氮雜革–2–基、1H–苯并[e][1,4] 二氮雜革–6–基等)、2,3–二氫–1H–吡咯并[2,3–b]吡啶基(例如，2,3–二氫–1H–吡咯并[2,3–b]吡啶–1–基、2,3–二氫–1H–吡咯并[2,3–b]吡啶–4–基

等)、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基(例如，4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基等)、1,4,5,7-四氫吡喃并[3,4-b]吡咯基(例如，1,4,5,7-四氫吡喃并[3,4-b]吡咯-2-基、1,4,5,7-四氫吡喃并[3,4-b]吡咯-4-基等)、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基(例如，2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基等)、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶基(例如，4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基等)、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶基(例如，4,5,6,7-四氫噻吩并噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基等)、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基(例如，5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-6-基、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-2-基等)、6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基(例如，6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基、6,7-二氫-5H-呋南并[3,2-b]吡喃-6-基等)、5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基(例如，5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基，5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-4-基等)、1,2,3,4-四氫-1,6-萘啶基(例如，1,2,3,4-四氫-1,6-萘啶-3-基、1,2,3,4-四氫-1,6-萘啶-8-基等)等。

除非其它特別者外，"選擇性經取代之"雜環基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“芳基”係指具有6或10個環碳原子之芳香族單環或二環之環系統之基。此

等芳基之例子包含苯基、1–萘基及2–萘基。除非其它特別者外，"選擇性經取代之"芳基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

“芳烷基”一辭係指以芳基取代之烷基，其中，烷基及芳基部份獨立地係如下所述般選擇性經取代。

於此單獨或為另一基之一部份使用時，“雜芳基”係指具有環碳原子及1至4個環雜原子(每一雜原子獨立地係選自氮、氧及硫)之5–至10–員之芳香族環系統之基。此等雜芳基之例子包含吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、噠哄基、嘧啶基、吡哄基、二哄基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、哄噁啉基、酞哄基、蝶啶基等。如先前例子所例示，於某些實施例，雜芳基可為單環("單環雜芳基")，且於某些實施例，雜芳基可為二環("二環雜芳基")。對於其中一環不含有雜原子之二雜芳基(例如，吲哚基、喹啉基等)，附接點可於任一環上，即，載負雜原子之環(例如，2–吲哚基)或不含有雜原子之環(例如，5–吲哚基)。除非其它特定者外，"選擇性經取代之"雜芳基之每一例子獨立地係未經取代或以1-5個如下所述之基取代。

“雜芳烷基”一辭係指以雜芳基取代之烷基，其中，烷基及雜芳基部份係如下所述般選擇性經取代。

於此使用時，“部份不飽和”一辭係指一包含至少一雙鍵或三鍵之環部份。“部份不飽和”一辭係意欲包含具有多數不飽和位置之環，但非意欲包含此間所定義之芳基或 雜芳基。

如此間所述，本發明之化合物可含有“選擇性經取代之”部份。一般，“經取代”一辭(無論前面是否有“選擇性”一辭)係意指所指部份之一或多數之氫係以適合取代基替代。除非其它指示，“選擇性經取代之”基可於此基之每一可取代之位置具有一適合取代基，且當於任何特定結構中之多於一位置可以多於一選自特定基之取代基取代時，此取代基於位一位置可為相同或相異。本發明所考慮之取代基之組合較佳係造成安定或化學上可實行之化合物形成者。“安定”一辭於此使用時係指當接受使其生產、去除及於某些實施例之其回收、純化及用於一或多數之此間所揭露目的之條件時實質上不會改變之化合物。

“選擇性經取代之”基之一碳原子上之適合的單價取代基獨立地係鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可以一或多數$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可以$R^\circ$取代；$-CH=CHPh$，其可以一或多數$R^\circ$取代；$-NO_2$；$-CN$；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$

；–N(R°)N(R°)C(O)OR°；–$(CH_2)_{0-4}$C(O)R°；–C(S)R°；–($CH_2)_{0-4}$C(O)OR°；–$(CH_2)_{0-4}$C(O)SR°；–$(CH_2)_{0-4}$C(O)OSiR°$_3$；–$(CH_2)_{0-4}$OC(O)R°；–OC(O)$(CH_2)_{0-4}$SR、SC(S)SR°；–$(CH_2)_{0-4}$SC(O)R°；–$(CH_2)_{0-4}$C(O)NR°$_2$；–C(S)NR°$_2$；–C(S)SR°；–SC(S)SR°、–$(CH_2)_{0-4}$OC(O)NR°$_2$；–C(O)N(OR°)R°；–C(O)C(O)R°；–C(O)CH_2C(O)R°；–C(NOR°)R°；–$(CH_2)_{0-4}$SSR°；–$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$R°；–$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$OR°；–$(CH_2)_{0-4}$OS(O)$_2$R°；–S(O)$_2$NR°$_2$；–$(CH_2)_{0-4}$S(O)R°；–N(R°)S(O)$_2$NR°$_2$；–N(R°)S(O)$_2$R°；–N(OR°)R°；–C(NH)NR°$_2$；–P(O)$_2$R°；–P(O)R°$_2$；–OP(O)R°$_2$；–OP(O)(OR°)$_2$；SiR°$_3$；–(C_{1-4}烷撐基)O–N(R°)$_2$；或–(C_{1-4}烷撐基)C(O)O–N(R°)$_2$，其中，每一R°可如下所定義般取代且獨立地係氫、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-8}雜烷基、C_{2-8}雜烯基、C_{2-8}雜炔基、–CH_2Ph、–O$(CH_2)_{0-1}$Ph，或具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環；或，即使如上之定義，R°之二獨立發生與和其結合之原子一起形成具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之3–至12–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之單或二環狀之環，其可如下定義般取代。

R°(或藉由R°之二獨立發生與和其結合之原子一起形成之環)上之適合單價取代基獨立地係鹵素、–$(CH_2)_{0-2}$R●、–$(CH_2)_{0-2}$OH、–$(CH_2)_{0-2}$OR●、–$(CH_2)_{0-2}$CH(OR●)$_2$、–CN、–N_3、–$(CH_2)_{0-2}$C(O)R●、–$(CH_2)_{0-2}$C(O)OH、–$(CH_2)_{0-2}$C(O)OR●、–$(CH_2)_{0-2}$SR●、–$(CH_2)_{0-2}$SH、–(

$CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、$-C(O)SR^{\bullet}$、$-(C_{1-4}$烷撐基$)C(O)OR^{\bullet}$，或$-SSR^{\bullet}$，其中，每一$R^{\bullet}$係未經取代或以一或多數鹵素取代，且獨立地係選自$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$，或具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。R°之飽和碳原子上之適合的二價取代基包含=O及=S。

“選擇性經取代之”基之飽和碳原子上之適合的二價取代基包含下述：=O、=S、$=NNR^{*}_2$、$=NNHC(O)R^{*}$、$=NNHC(O)OR^{*}$、$=NNHS(O)_2R^{*}$、$=NR^{*}$、$=NOR^{*}$、$-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$，或$-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$，其中，R^{*}之每一獨立發生係選自氫；C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，其每一者可如下定義般取代；或未經取代之具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。與“選擇性經取代之”基之鄰近可取代之碳結合之適合的二價取代基包含：$-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$，其中，R^{*}之每一獨立發生係選自氫；–、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，其每一者可如下定義般取代；或未經取代之具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。

C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基，或C_{2-6}炔基之R^{*}基上之適合取代基包含鹵素、$-R^{\bullet}$、$-($鹵基$R^{\bullet})$、–OH、$-OR^{\bullet}$、–CN、–C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、

–NHR$^{\bullet}$、–NR$^{\bullet}_2$，或–NO$_2$，其中，每一R$^{\bullet}$係未經取代或以一或多數鹵素取代，且獨立地係C$_{1-4}$烷基、C$_{2-4}$烯基、C$_{2-4}$炔基、–CH$_2$Ph、–O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph，或具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。

“選擇性經取代之”基之可取代之氮上之適合取代基包含–R†、–NR$^{\dagger}_2$、–C(O)R†、–C(O)OR†、–C(O)C(O)R†、–C(O)CH$_2$C(O)R†、–S(O)$_2$R†、–S(O)$_2$NR$^{\dagger}_2$、–C(S)NR$^{\dagger}_2$、–C(NH)NR$^{\dagger}_2$，或–N(R†)S(O)$_2$R†；其中，每一R†獨立地係氫；C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基，其每一者可以如下定義般取代；未經取代之–Oph；或未經取代之具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環；或即使如上所定義，R†之二獨立發生與和其連接之原子一起形成未經取代之具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之3–至12–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之單–或二環狀之環。

C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基，或C$_{2-6}$炔基之R†基上之適合取代基獨立地係鹵素、–R$^{\bullet}$、–OH、–OR$^{\bullet}$、–CN、–C(O)OH、–C(O)OR$^{\bullet}$、–NH$_2$、–NHR$^{\bullet}$、–NR$^{\bullet}_2$，或–NO$_2$，其中，每一R$^{\bullet}$係未經取代或以一或多數鹵素取代，且獨立地係C$_{1-4}$烷基、C$_{2-4}$烯基、C$_{2-4}$炔基、–CH$_2$Ph、–O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph，或具有0–4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5–或 6–員之飽和、部份不飽和，或芳香族之環。

於此使用時，“藥學可接受鹽”一辭係指於正確醫學判

斷內係適用於與人類或較低等動物之組織接觸而無不當之毒性、刺激、過敏反應等且與合理之利益/危險性比例相稱之鹽。藥學可接受鹽係此項技藝已知。例如，S. M. Berge等人於J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19(在此被併入以供參考之用)詳細描述藥學可接受鹽。本發明化合物之藥學可接受鹽包含自適合之無機及有機之酸及鹽衍生者。藥學可接受之無毒性酸加成鹽之例子係與無機酸(諸如，氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸，及過氯酸)或與有機酸(諸如，乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用此項技藝使用之其它方法(諸如，離子交換)形成之胺基鹽。其它藥學可接受鹽包含己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、福馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2–羥基–乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2–萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3–苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、對–甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽等。自適當鹼衍生之鹽包含鹼金屬、鹼土金屬、銨及$N^+(C_{1-4}烷基)_4$鹽。代表性之鹼金屬或鹼土金屬之

鹽包含鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等。適當時，進一步藥學可接受鹽包含使用對兆離子(諸如，鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、較低烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽)形成之無毒性銨、季銨，及胺陽離子。

於此使用時，“前趨藥”一辭係指需於體內轉化以釋放母化合物之母化合物衍生物。於某些情況，前趨藥具有優於母化合物之改良之物理及/或遞送性質。前趨藥典型上係設計成促進與母化合物有關之藥學及/或藥物動力學為主之性質。前趨藥之優點可在於其物理性質，諸如，與母化合物相比之於生理pH時之用於胃腸外投藥之促進的水溶性，或促進自消化道之吸收，或可促進長期貯存之藥物安定性。本發明化合物藉由硼酸部份之脫水形成二聚物、三聚物，及四聚物及其等之混合物而輕易進行脫水形成寡聚物酐。此等寡聚物種於生理條件下水解再形成硼酸。藉此，寡聚物酐被認為係此間所述化合物之“前趨藥”，且可用以治療其中FAAH之抑制提供治療功效之異常及/或狀況。

此間所述化合物之例示前趨藥不受限地包含其中Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼(B)直接附接之選自氮、氧及硫之雜原子之5–至8–員之環之化合物，其中，此環包含碳原子及選擇性之一或多數之獨立地選自氮、氧及硫之另外雜原子。

此間所述化合物之前趨藥之其它例子係三氟硼酸酯前趨藥，其於酸性pH水解成硼酸(即，$-BF_3$水解成$-B(OH)_2$)。硼酸之鹽形式(例如，Na^+、Li^+、Mg^{2+}、Ca^{2+}等)亦被認為係

前趨藥。胺基酸可用以形成前趨藥，諸如，以絲氨酸及半胱胺酸保護之硼酸。1,2及1,3 羥基糖可用以形成前趨藥，諸如，甘油、赤藻糖醇、異赤醇、核糖醇、阿糖醇、木糖醇、蒜糖醇、阿卓糖醇、半乳糖醇、山梨糖醇、甘露醇，及艾杜糖醇保護之硼酸。可用以形成前趨藥之其它糖不受限地包含麥芽糖醇、乳糖醇，及異麥芽糖；其它包含六碳糖(例如，阿洛糖、可卓糖、葡萄糖、甘露糖、異葡萄糖、艾杜糖、半乳糖、塔羅糖)及五碳糖之單醣(例如，核糖、阿拉伯糖、木糖、來蘇糖)；季戊四醇及其結構衍生物，諸如，甲基化、乙基化、乙酸鹽乙氧基化物，及丙氧基化物衍生物；及酚多元醇，諸如，1,2,4苯三醇、5–甲基苯1,2,3–三醇、2,3,4–三羥基苯甲醛，及3,4,5–三羥基苯甲醯胺。前趨藥亦包含NMIDA–衍生物。

於此使用時，“互變體”一辭包含自氫原子之至少一形式遷移及至少一價數變化(例如，單鍵變雙鍵，三鍵變單鍵，或反之亦然)造成之二或更多之可相互轉化之化合物。互變體之真正比例依數種因素而定，包含溫度、溶劑，及pH。互變體化(即，提供一互變體對之反應)可藉由酸或鹼催化。例示之互變體化包含酮–變–烯醇；醯胺–變–亞醯胺；內醯胺–變–內醯亞胺；烯胺–變–亞胺；及烯胺–變–(不同)烯胺之互變體化。

於此使用時，“異構物”一辭包含館何及所有幾何異構物及立體異構物。例如，“異構物”包含落於本發明範圍內之順–及反–異構物、E–及Z– 異構物、R–及S–對映體、非

對映體、(D)–異構物、(L)–異構物、其外消旋混合物，及其等之其它混合物。例如，異構物/對映體於某些實施例可以實質上無相對應對映體而提供，且可稱為“光學上豐富”。“光學上豐富”於此使用時係意指此化合物係由顯著較大比例之一對映體所組成。於某些實施例，本發明化合物係由至少約90重量%之一較佳對映體所組成。於其它實施例，此化合物係由至少約95重量%、98重量%，或99重量%之一較佳對映體所組成。較佳對映體係藉由熟習此項技藝者所知之任何方法與外消旋混合物隔離，包含手性高壓液相色譜分析術(HPLC)及手性鹽之形成及結晶或藉由非對稱合成製備。見，例如，Jacques等人，Enantiomer s, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen, S.H. 等人，Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw–Hill, NY, 1962)；Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

3. ***例示化合物說明***

(i) ***Z^1及Z^2***

如上之一般定義，於某些實施例，Z^1係–OH 或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性

經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基。

於某些實施例，Z^1係–OH且Z^2係–OH。

於某些實施例，Z^1係–OH且Z^2係–OR^4。

於某些實施例，Z^1係–OR^3且Z^2係–OR^4。

於某些實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基，或選擇性經取代之C_{3-10}碳環基。

於其它實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2係選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基，或選擇性經取代之3–10員之雜環基。

於其它實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2係選擇性經取代之C_{6-10}芳基。

於其它實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2係選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

另外，於某些實施例，Z^1 及 Z^2 與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接付接之 O、S 或 NR^5 原子之 5–至 8–員之環，

其中，R^5 係氫、–SO_2R^{11}、–SOR^{11}、–$C(O)R^{11}$、–CO_2R^{11}、–$C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性

經取代之 5–10 員之雜芳基，且

R^{11} 之每一例子獨立地係選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基。

於某些實施例，Z^1 及 Z^2 與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接付接之 O、S 或 NR^5 原子之 5–至 8–員之環，

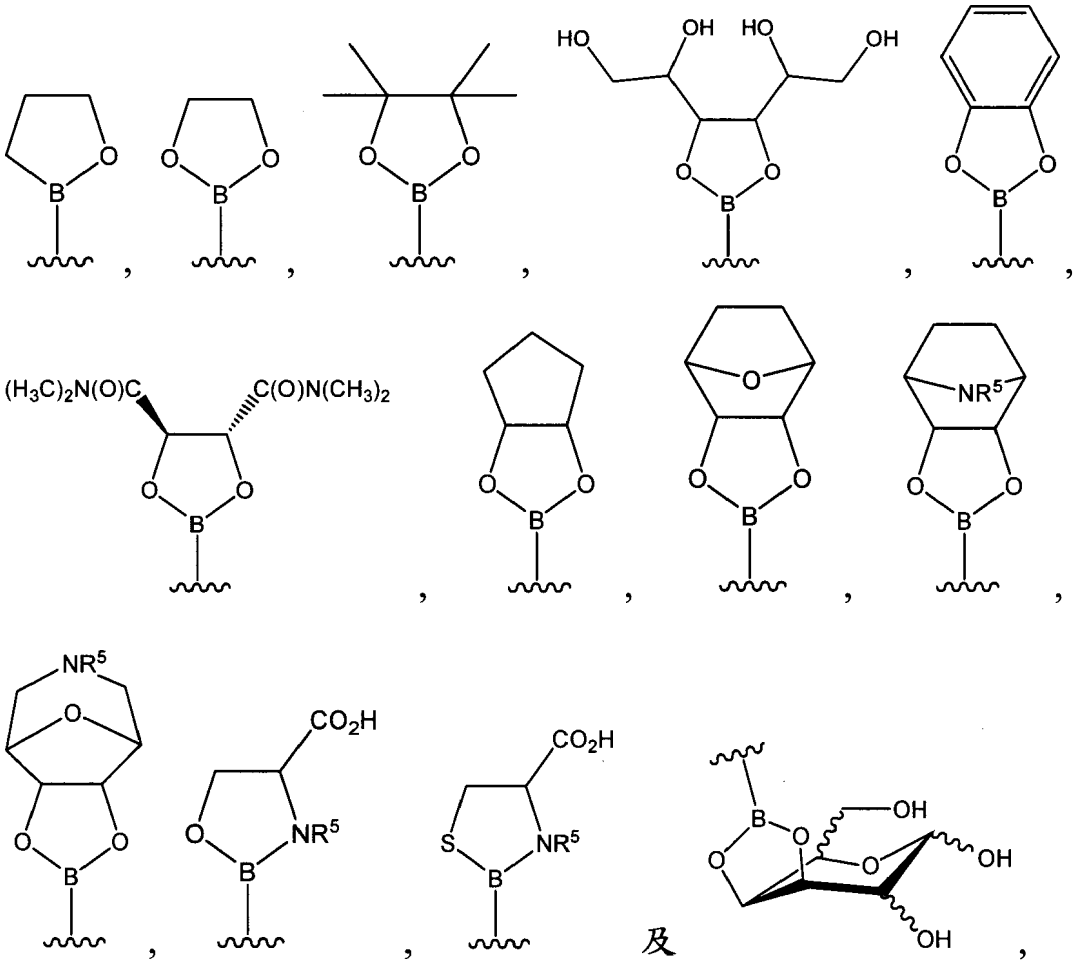
其中，此 5–至 8–員之環係選擇性地以一或多數之氫、$–SO_2R^{11}$、$–SOR^{11}$、$–C(O)R^{11}$、$–CO_2R^{11}$、$–C(O)N(R^{11})_2$、$–C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基取代，或存在於此環上之二基結合形成選擇性含有一或多數選自 O、S、N 或 NR^5 之雜原子之一 5–至 8–員之單環或二環狀之環，

其中，R^{18} 之每一例子獨立地係選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10}

碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基。

於某些實施例，5–至 8–員之環係選擇性以一或多數之 $-C(=O)R^{18}$、$-C(=O)OR^{18}$、$-C(=O)NH(R^{18})$、$-C(=O)N(R^{18})_2$ 及選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基取代。

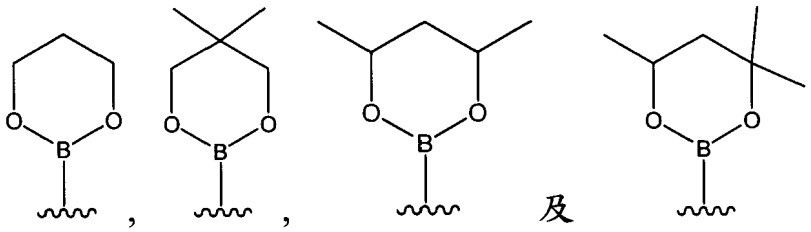
例如，於某些實施例，Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接附接之O、S或NR^5原子之5–員之環。例示之5–員之環不受限地包含：



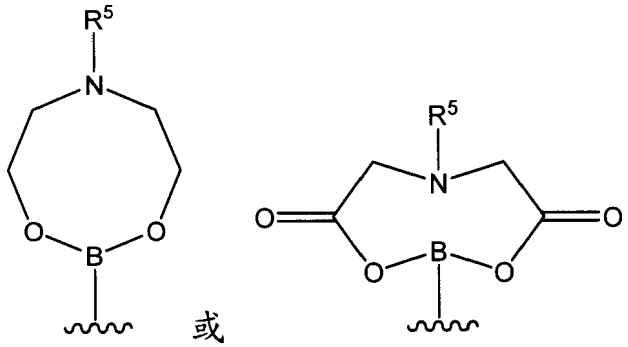
其中，每一R^5係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與硼原子直接附接之O、S或NR^5原子之6–

員之環。例示之6–員之環不受限地包含：



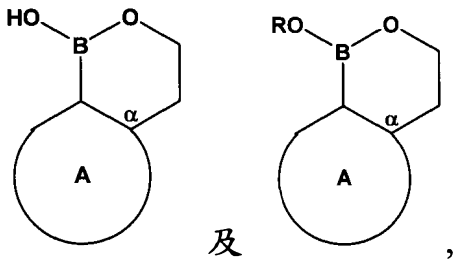
於其它實施例，Z^1及Z^2形成一具有至少一與硼原子直接附接之O、S或NR^5原子之8–員之環。例示之8–員之環結構不受限地包含：



其中，每一R^5係如上所定義及於此間所述。

再者，如上所一般定義，於某些實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環。

例如，於某些實施例，Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之6–員之環。例示之環結構不受限地包含：



其中，A環係如上及此間所定義。

(ii) L^1

如上所一般定義，於某些實施例，L^1係一共價鍵、選擇性經取代之直鏈或分支之C_{1-6}烷撐基，或選擇性經取代之直鏈或分支之C_{2-6}烯撐基部份。

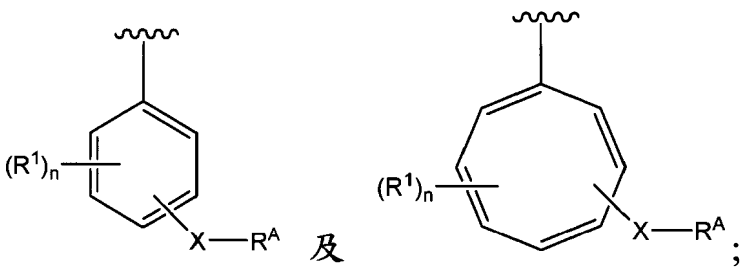
於某些實施例，L^1係一共價鍵。

於某些實施例，L^1係選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基部份。於某些實施例，L^1係選擇性經取代之C_{1-3}烷撐基部份。於其它實施例，L^1係選擇性經取代之C_{1-2}烷撐基部份。於某些實施例，L^1係$-CH_2-$基。於其它實施例，L^1係$-CH_2CH_2-$基。於其它實施例，L^1係$-CH=CH-$基。

(iii) A環

如上所一般定義，A環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基。A環係單環或二環。於某些實施例，A環係芳香族。於某些實施例，A環係飽和、部份不飽和。

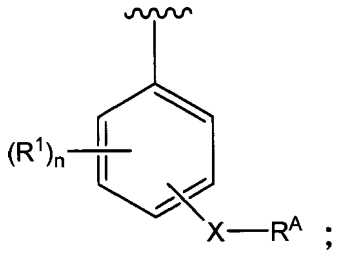
於某些實施例，A環係選擇性經取代之C_6或C_8單環芳基。此等單環狀之環系統不受限地包含：



其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係如下化學式之選擇性經取代之

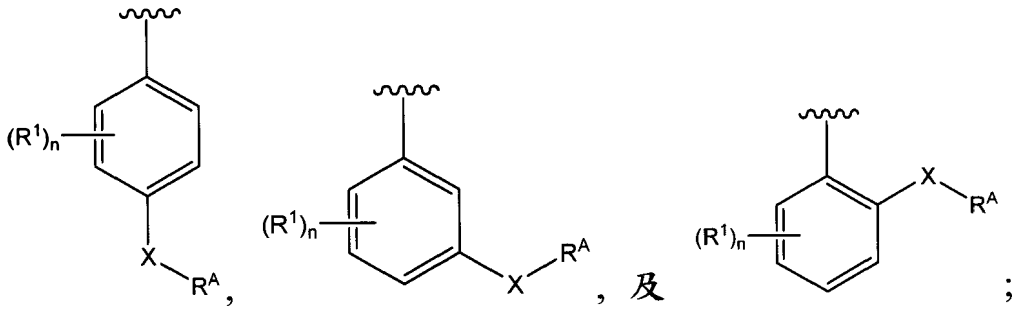
苯基環系統：



其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係苯基且具有至少一氟取代基(即，n係至少1，且R^1係F)。於某些實施例，A環具有至少二氟取代基(即，n係至少2且每一R^1係F)。於某些實施例，A環具有至少三氟取代基(即，n係至少3且每一R^1係F)。於某些實施例，至少一R^1基係於相對於硼原子係呈鄰位之氟。但是，於某些實施例，於A環上含有氟取代基之化合物係被特別排除(即，當R^1係F時)。於某些實施例，於A環上含有與硼原子呈鄰位之氟取代基之化合物被特別排除(即，當R^1係相對於硼原子於A環之鄰位置)。

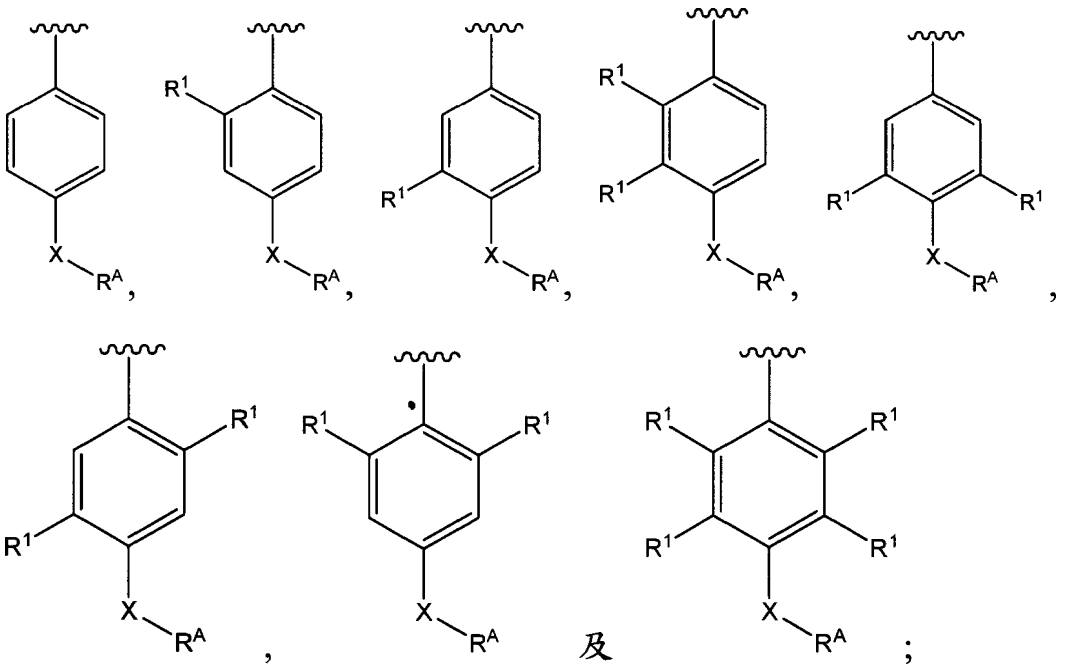
於某些實施例，A環係如下化學式之任一者之選擇性經取代之苯基環系統：



其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

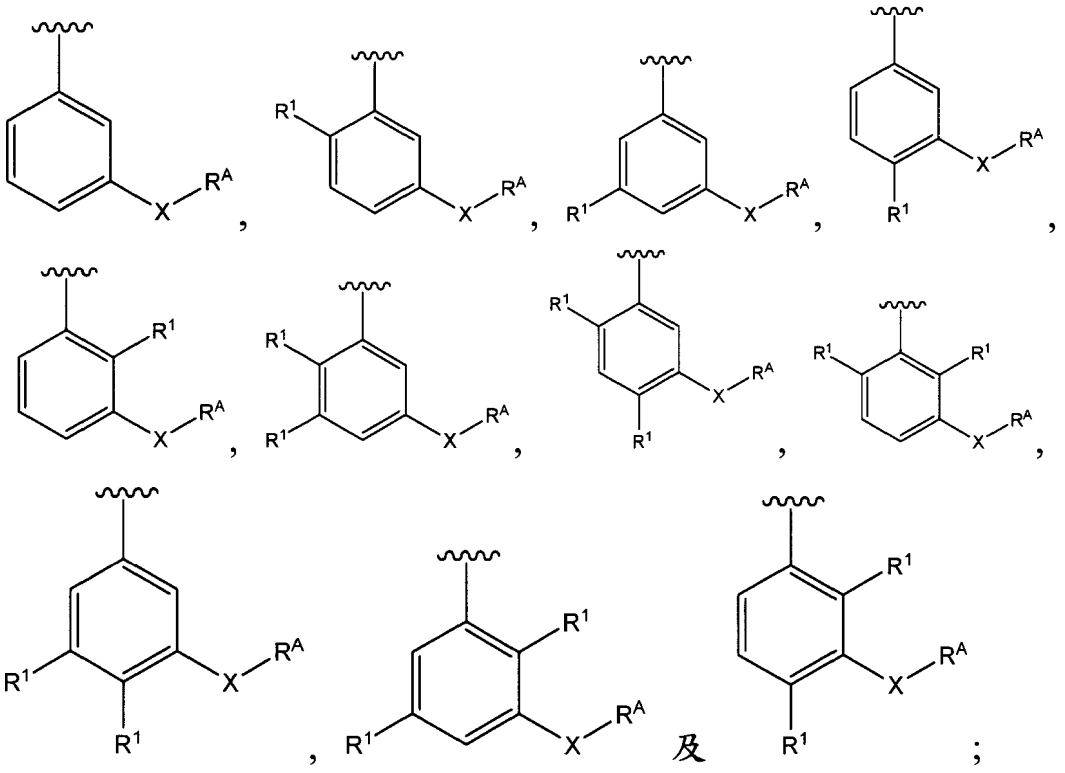
於其它實施例，A環係一具有與硼原子呈對位之$-XR^A$基之選擇性經取代之苯基環系統，即，如下化學式之任一

者之苯基環：



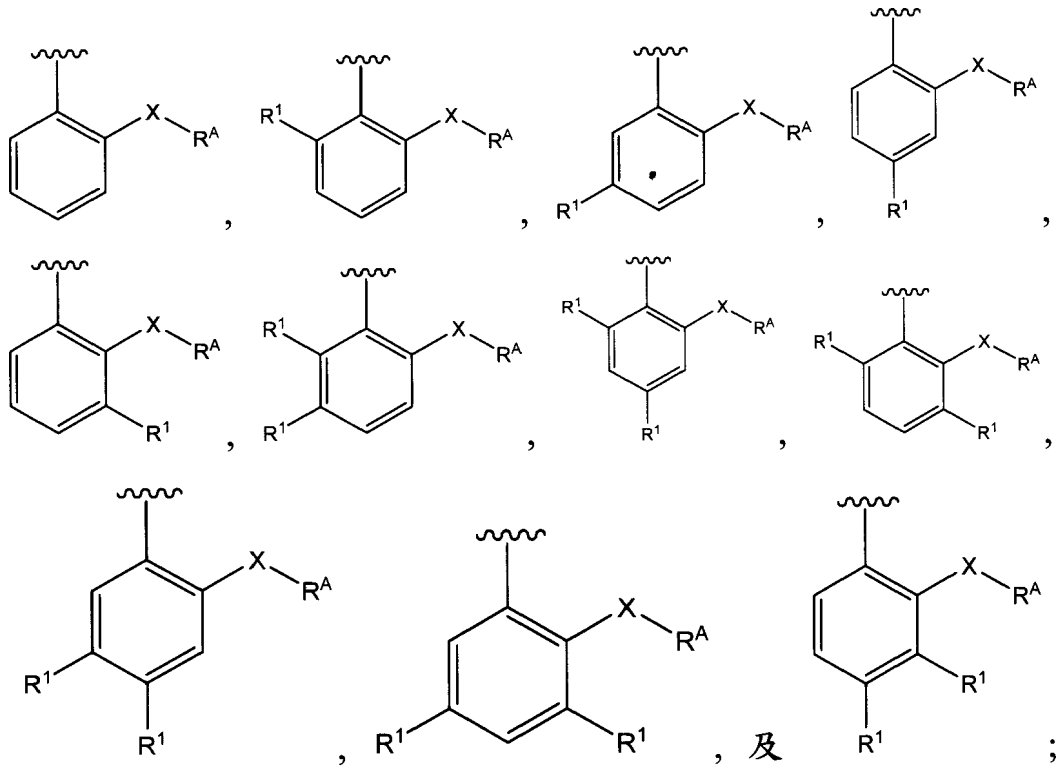
其中，X、R^A，R^1之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，A環係一具有與硼原子呈間位之$-XR^A$基之選擇性經取代之苯基環系統，即，如下化學式之任一者之苯基環：



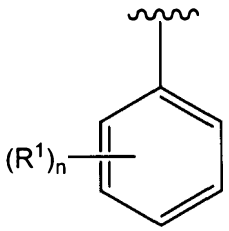
其中，X、R^A，R^1之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，A環係一具有與硼原子呈鄰位之–XR^A基之選擇性經取代之苯基環系統，即，如下化學式之任一者之苯基環：

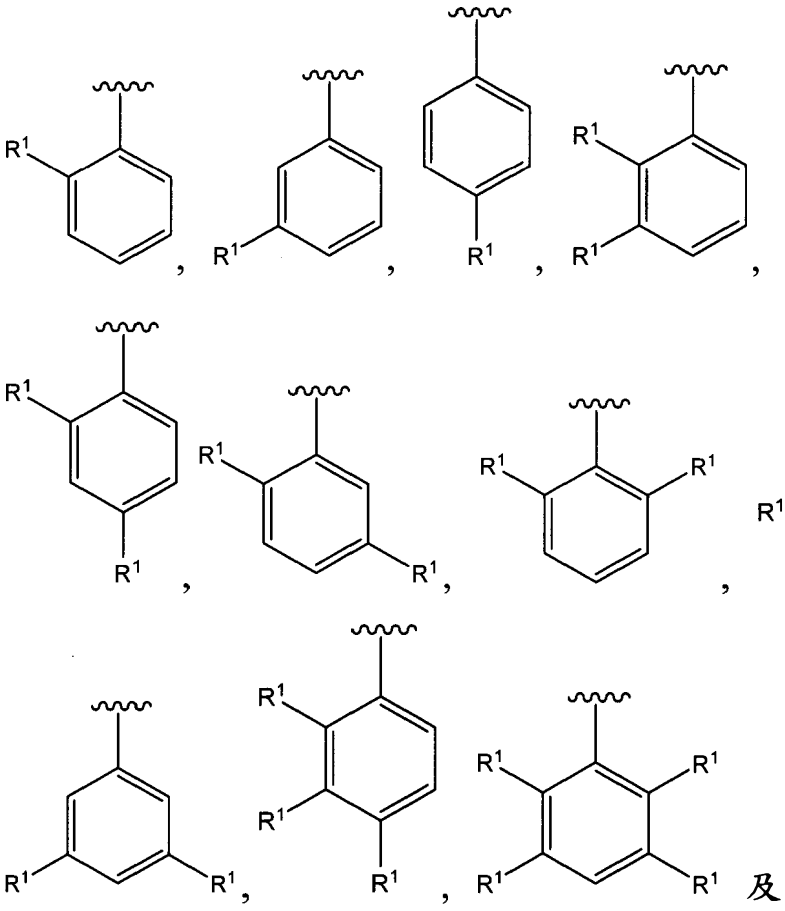


其中，X、R^A，R^1之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，，A環係苯基，X係一共價鍵，且R^A係氫，即，A環係一如下化學式之選擇性經取代之苯基環系統：

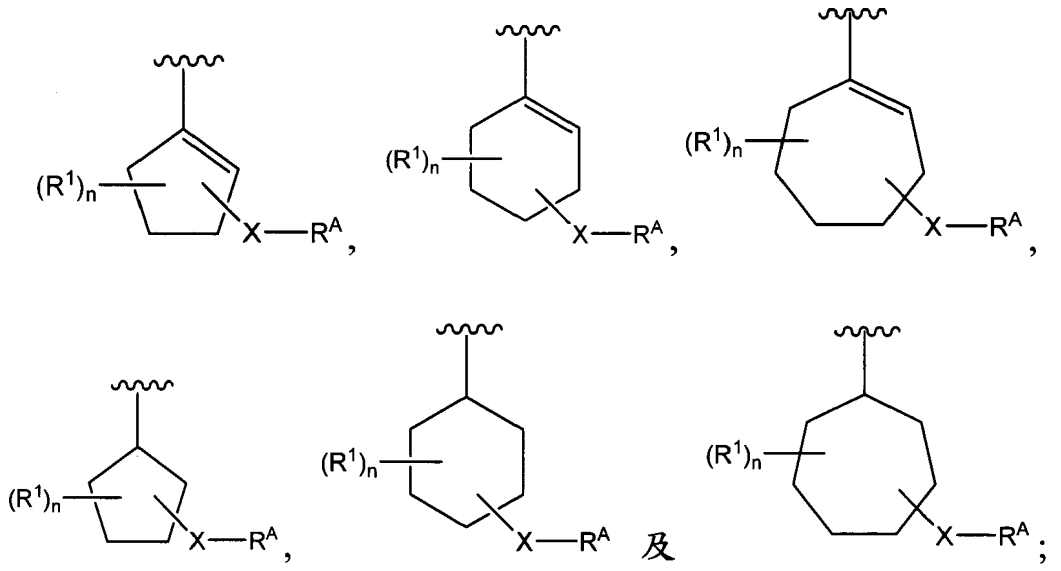


其中，R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。此等環系統之例子包含：



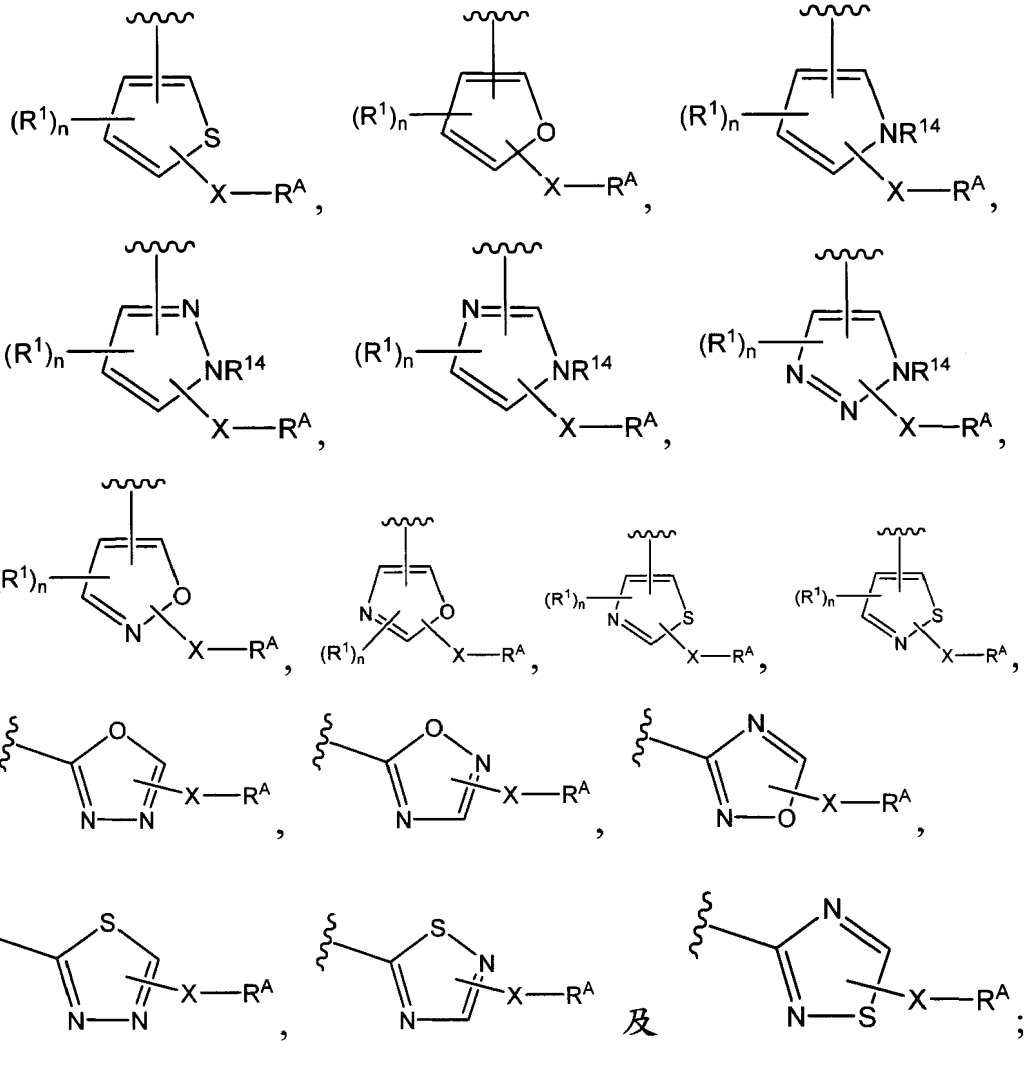
其中，每一R^1係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，A環係一選擇性經取代之飽和或部份不飽和之C_{3-10}或C_{3-8}單環狀之環系統。此等單環狀之環系統不受限地包含：

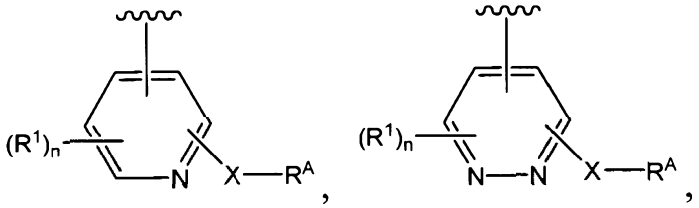


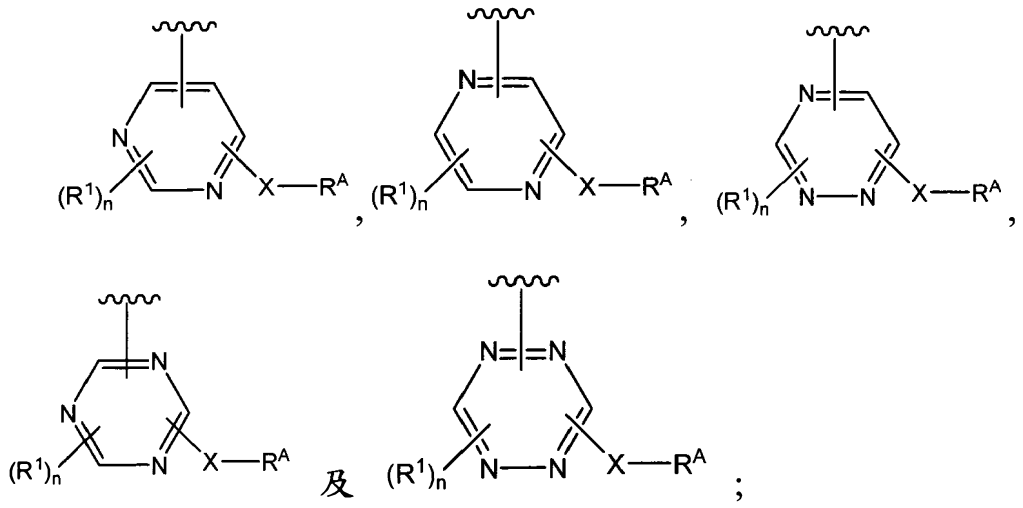
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之5–8員之或5–6員之單環雜芳基。此等芳香族單環狀之環系統不受限地包含任何如下化學式之5–員之環：



及如下化學式之6–員之環：



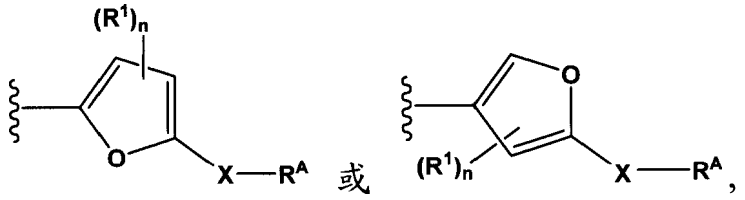


其中，X、R^A，R^1之每一者係如上所定義及於此間所述，

R^{14} 係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之 雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基，且

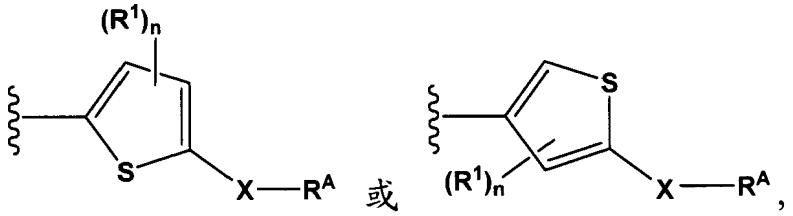
R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10 員之雜芳基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之呋喃基。於某些實施例，A環係如下化學式之呋喃基：



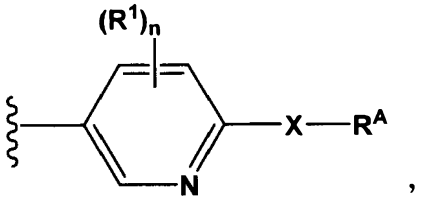
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之噻吩基。於某些實施例，A環係如下化學式之噻吩基：



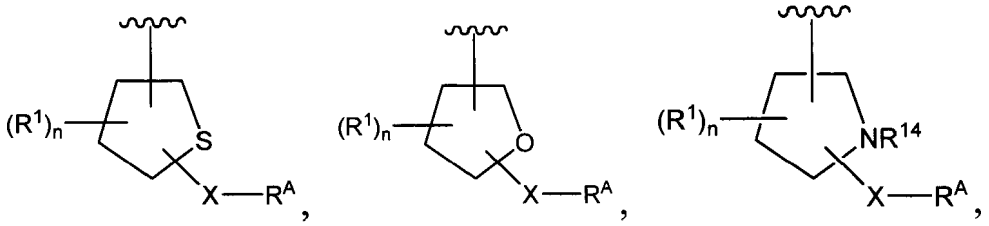
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

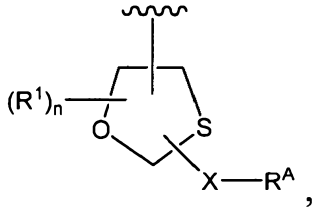
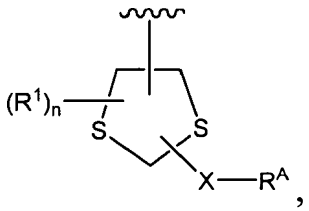
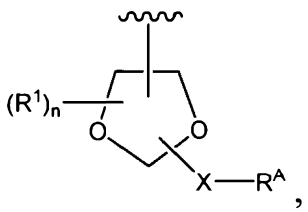
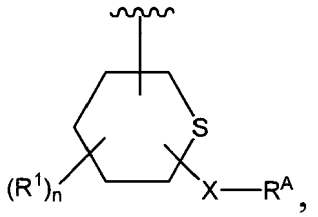
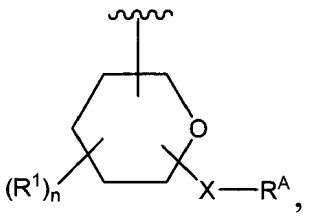
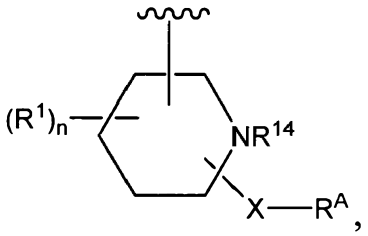
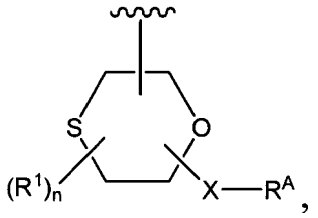
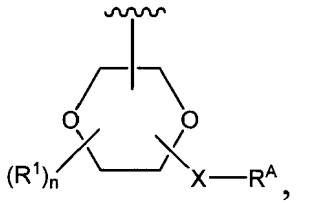
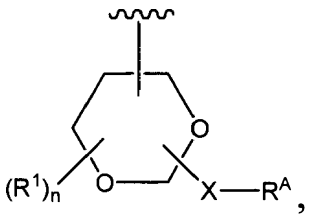
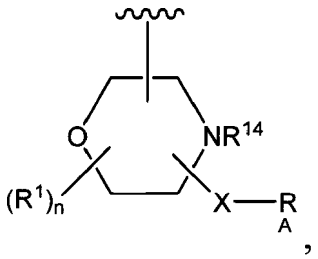
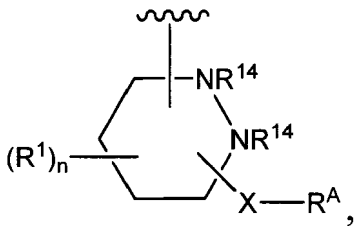
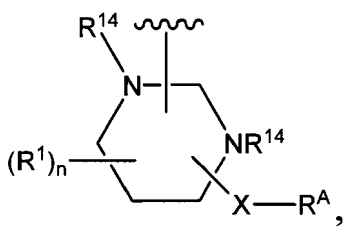
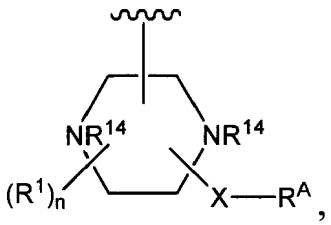
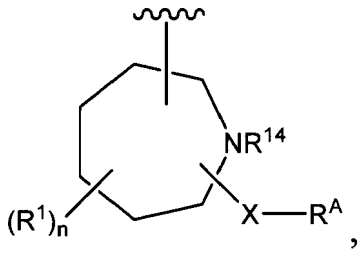
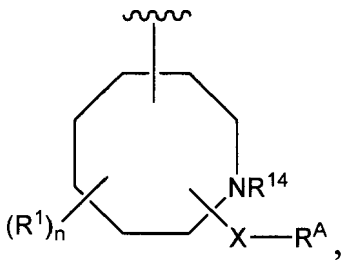
於某些實施例，A環係選擇性經取代之吡啶基。於某些實施例，A環係如下化學式之吡啶基：



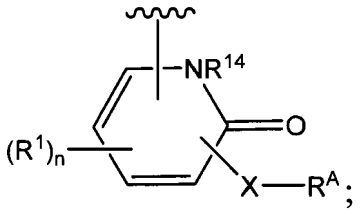
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，A環係選擇性經取代之飽和或部份不飽和之3–8員或5–8–員之單環狀之雜環基。此等飽和或部份不飽和之單環狀之環系統之例子不受限地包含：



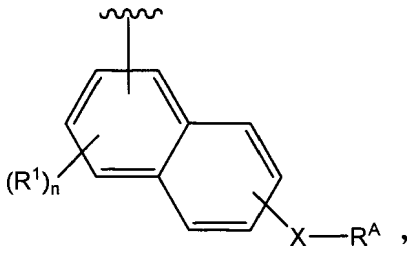
及



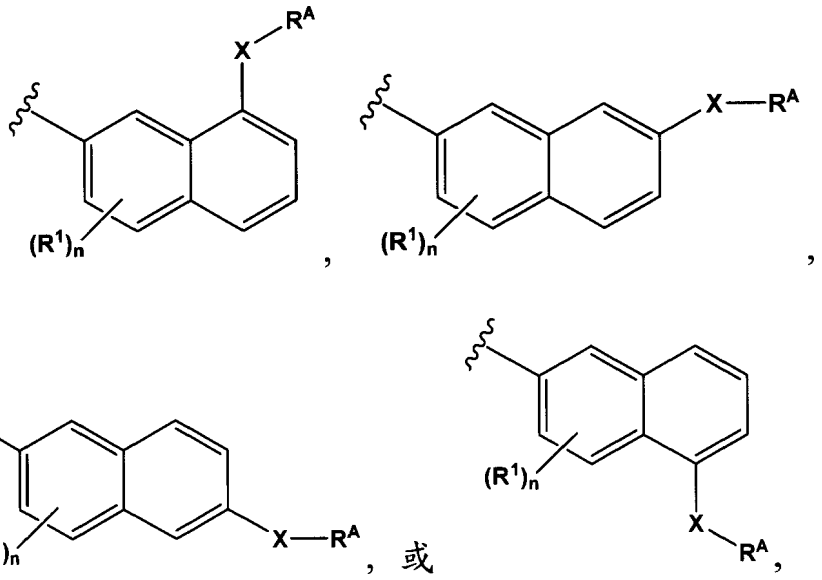
其中，X、R^A、R^1、R^{14}及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之二環狀芳基。

此等二環狀之環系統不受限地包含：

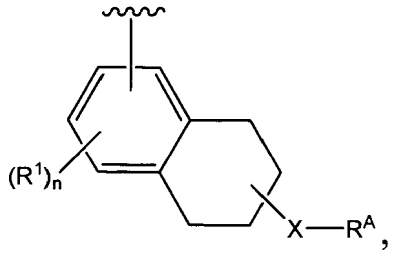
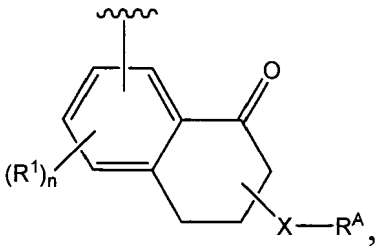
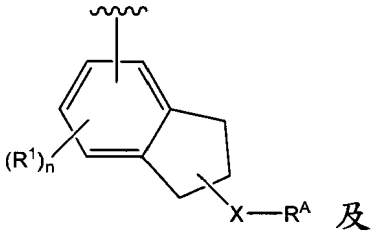
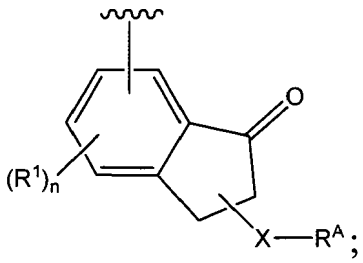


其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。例如，於某些實施例，A環係如下化學式之任一者之二環狀基：



其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

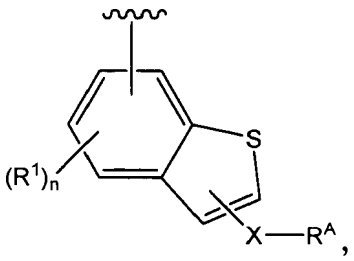
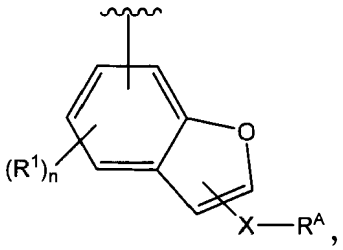
於其它實施例，A環係選擇性經取代之二環狀C_{8-10}碳環基。於某些實施例，，二環狀C_{8-10}碳環基之二環係飽和或部份不飽和。於其它實施例，二環狀C_{8-10}碳環基之一環係飽和或部份不飽和，且另一環係芳香族。此等二環狀C_{8-10}碳環基環系統不受限地包含：

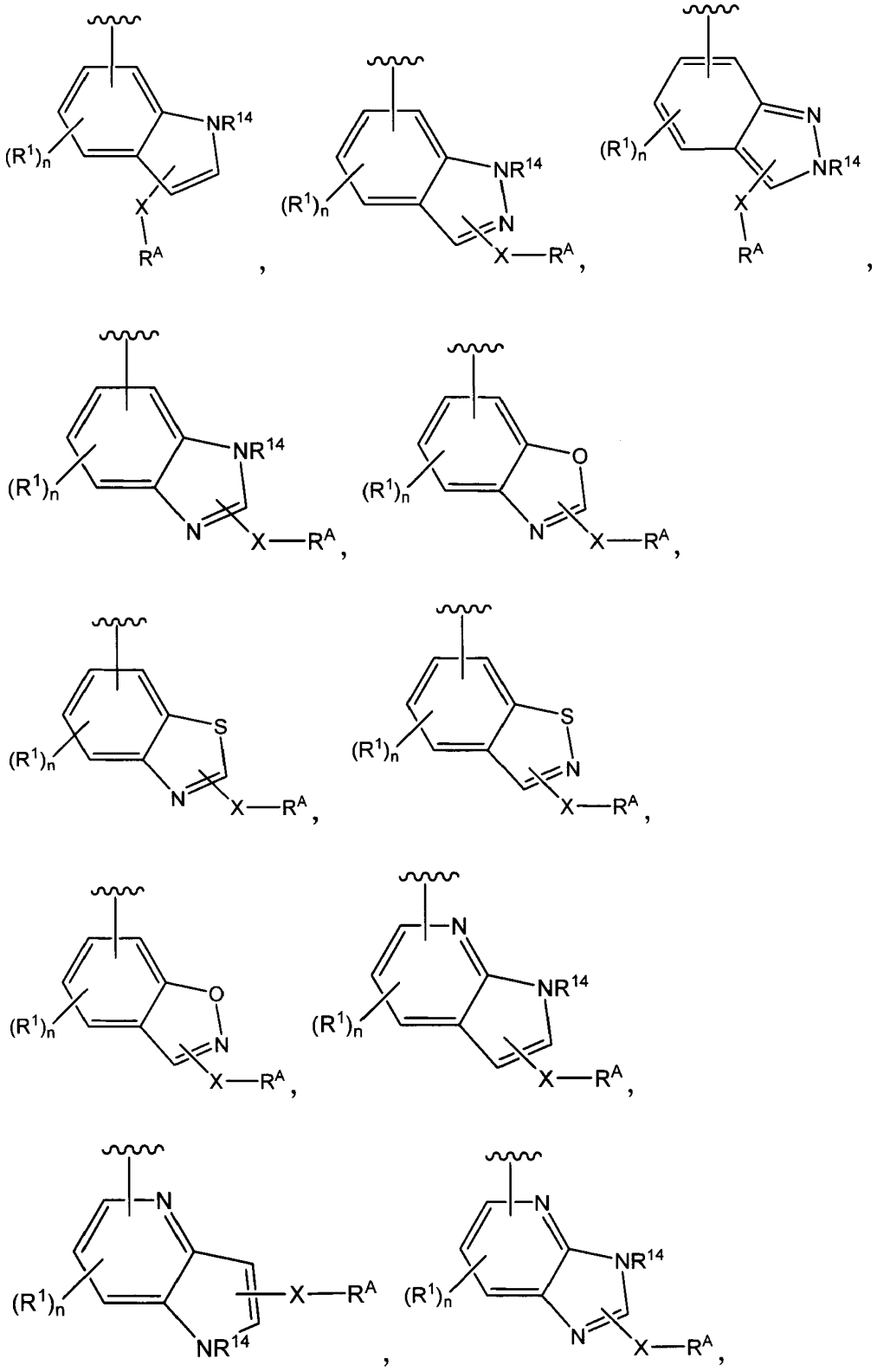



及


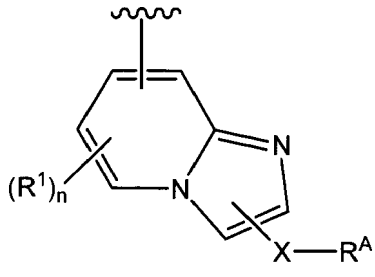
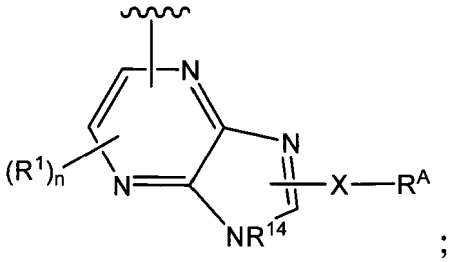
其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之6–10員之二環狀雜芳基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之9–10員之二環狀雜芳基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之9員之二環狀雜芳基。於某些實施例，選擇性經取代之9–員之二環狀雜芳基係一6,5–稠合之雜芳基環。於某些實施例，選擇性經取代之10–員之二環狀雜芳基係一 6,6–稠合之雜芳基環。

例如，於某些實施例，A環係如下化學式之任一者之6,5–稠合雜芳基環：

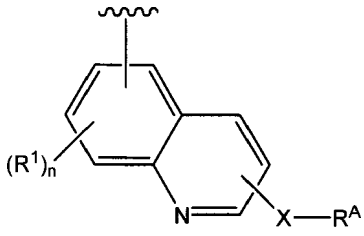
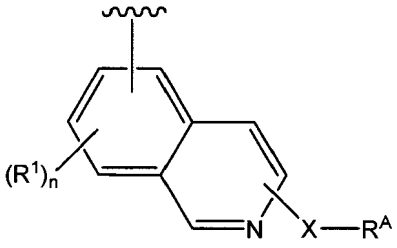
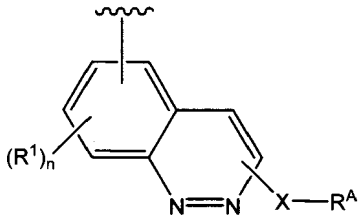
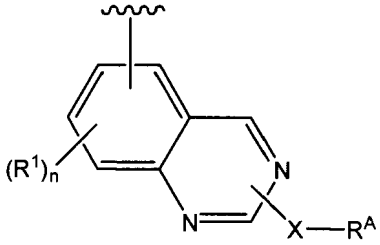
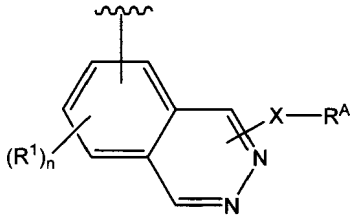
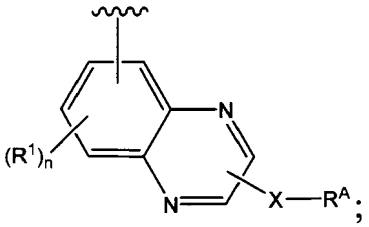





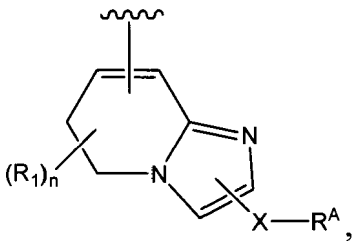
其中，X、R^A、R^1、R^{14}及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，A環係如下化學式之任一者之6,6–稠合雜芳基環：

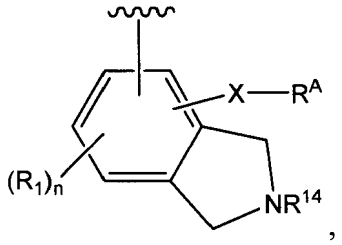







其中，X、R^A、R^1及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

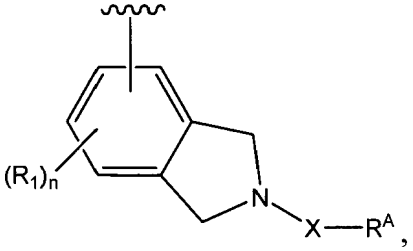
於其它實施例，A環係選擇性經取代之二環狀6–10員之雜環基。於某些實施例，二環狀6–10員之雜環基之二環係飽和或部份不飽和。於其它實施例，二環狀6–10員之雜環基之一環係飽和或部份不飽和，且另一環係芳香族。此等二環狀雜環基環不受限地包含：



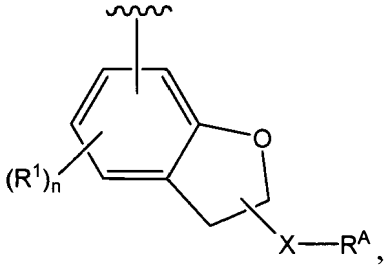
，



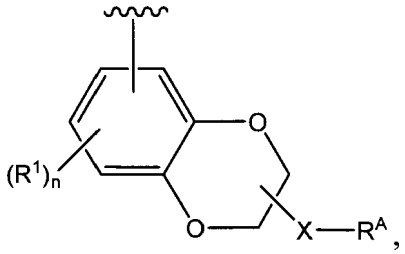
，



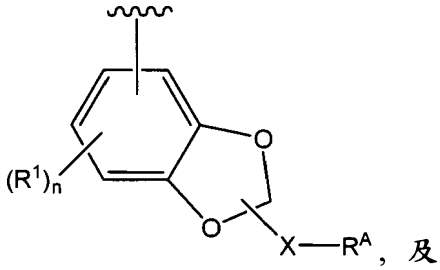
，



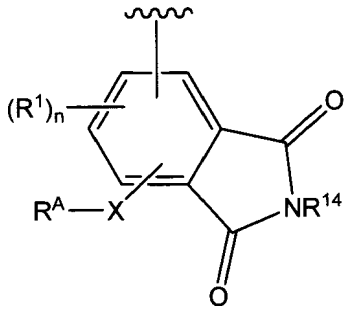
，



，



，及



，

其中，X、R^A、R^1、R^{14}及n之每一者係如上所定義及於此間所述。

可瞭解於上述具有一或多數浮式取代基(例如，-R^1及/或-X-R^A)之二環狀A環之任何圖式，浮式取代基可存在於稠合環系統之任一環上之任何可取代之碳原子上。

(iv) X

亦係如上所一般定義，X係一共價

鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–、選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，或選擇性經取代之C_{2-6}烯撐基，其中，C_{1-6}烷撐基或C_{2-6}烯撐基之一、二或三個甲撐基單元係選擇性地且獨立地以一或多數之–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR')$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，或 –$S(O)_2$–替代。

於某些實施例，X係一共價鍵。

於某些實施例，X係–O–。

於某些實施例，X係–NR^6–。

於某些實施例，X係–S–。

於某些實施例，X係選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。於其它實施例，X係選擇性經取代之C_{1-4}烷撐基。於其它實施例，X係選擇性經取代之C_{1-2}烷撐基。於某些實施例，X係–$(CH_2)_4$–。於某些實施例，X係–$(CH_2)_3$–。於某些實施例，X係–$(CH_2)_2$–。於某些實施例，X係–CH_2–。

於某些實施例，X係選擇性經取代之C_{2-6}烯撐基。於其它實施例，X係選擇性經取代之C_{2-4}烯撐基。於其它實施例，X係選擇性經取代之C_2烯撐基。於某些實施例，X係–CH=CH–。

於某些實施例，X係選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，一甲撐基單元係以–O–替代。於某些實施例，X係–CH_2O–或–OCH_2–。

於某些實施例，X係選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，一甲撐基單元係以–NR^6–替代。於某些實施例，X

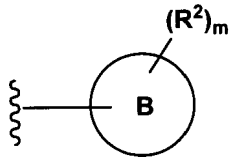
係$-CH_2NR^6-$或$-NR^6CH_2-$。

於某些實施例，X係一共價鍵、C(O)、-O-、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-NR^6-$，或$-CH_2NR^6-$，或$-NR^6CH_2-$。

於某些實施例，X係一共價鍵、-O-，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。

(v) R^A

如上所一般定義，R^A係氫、鹵素、$-OR^7$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R^7$、$-SOR^7$、$-C(O)R^7$、$-CO_2R^7$、$-C(O)N(R^7)_2$、-CHO、$-N_3$、$-N_2R^7$、$-N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



;

其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3-10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基，且R^2、R^7及m係如此間所定義。

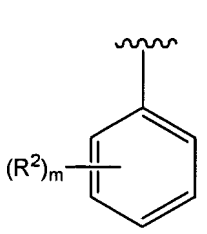
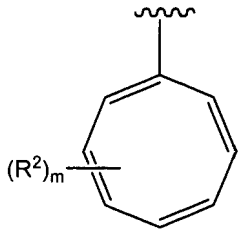
於某些實施例，R^A係氫。

於某些實施例，R^A係如上所定義及於此間所述之B環。

(vi) B環

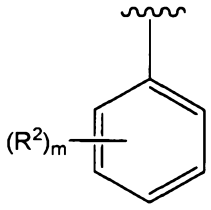
如此間所述，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3-10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基。B環係單環或二環。於某些實施例，B環係芳香族。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之C_6或C_8單環芳基。此等單環芳基環系統不受限地包含：


及

；

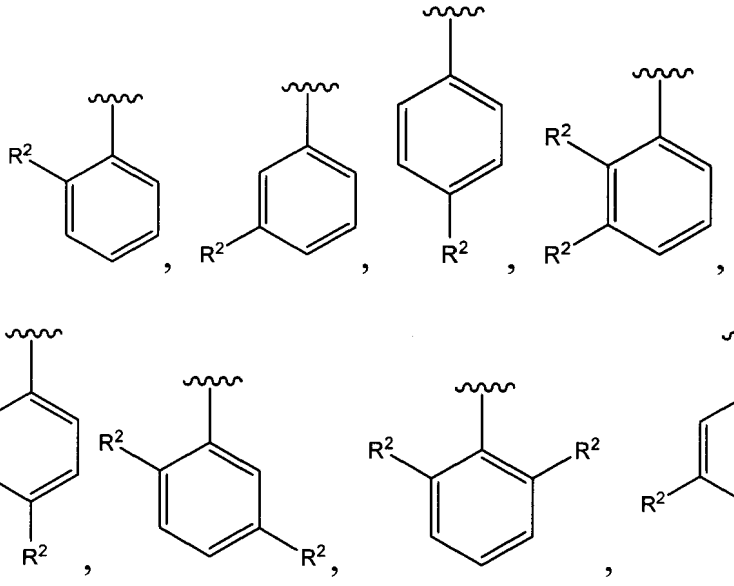
其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

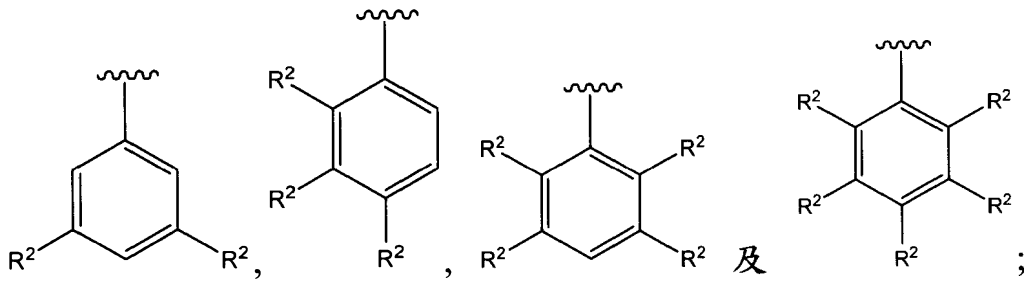
於某些實施例，B環係如下化學式之選擇性經取代之苯基環：


；

其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係如下化學式之任一者之選擇性經取代之苯基環：

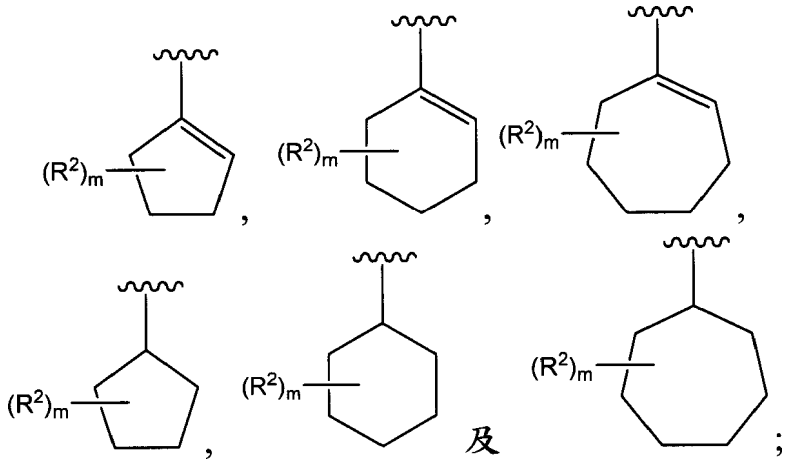




其中，R^2係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環及A環皆係苯基。

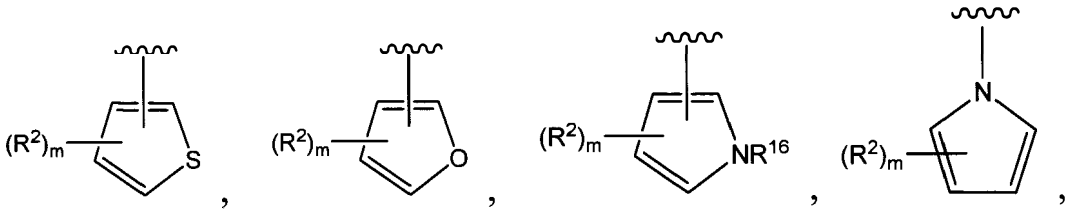
於其它實施例，B環係選擇性經取代之飽和或部份不飽和之C_{3-10}或C_{5-8}單環狀之碳環基。此等單環狀之環系統不受限地包含：

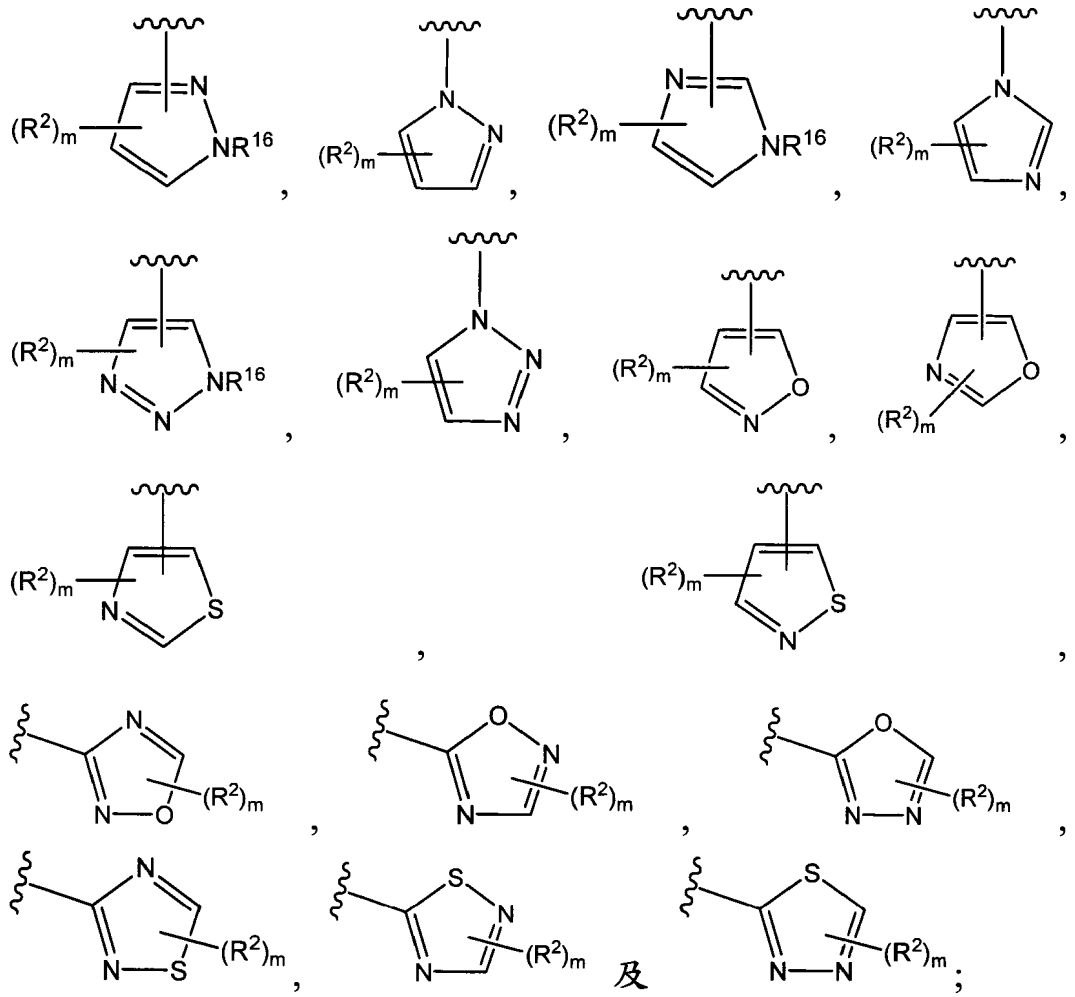


其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之5–8員或5–6員之單環雜芳基。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之5–員之雜芳基。此等單環雜芳基系統不受限地包含如下化學式之任一者：





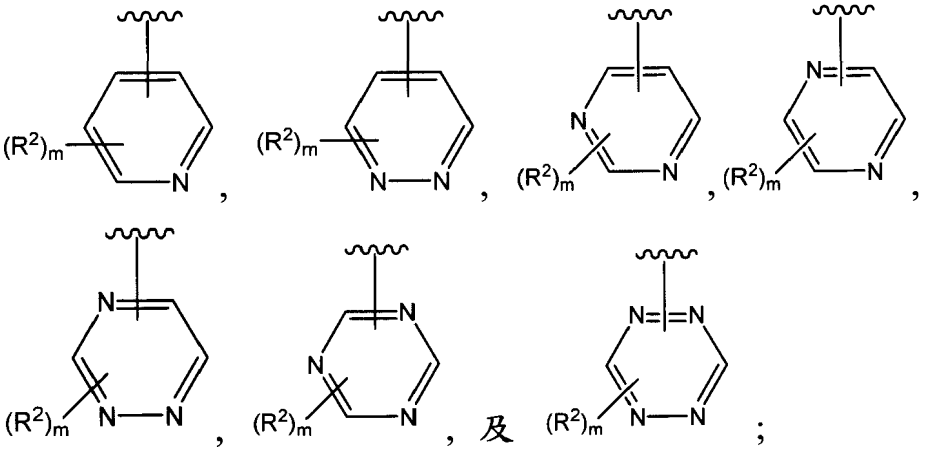
其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述，

R^{16}係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基，且

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性

經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

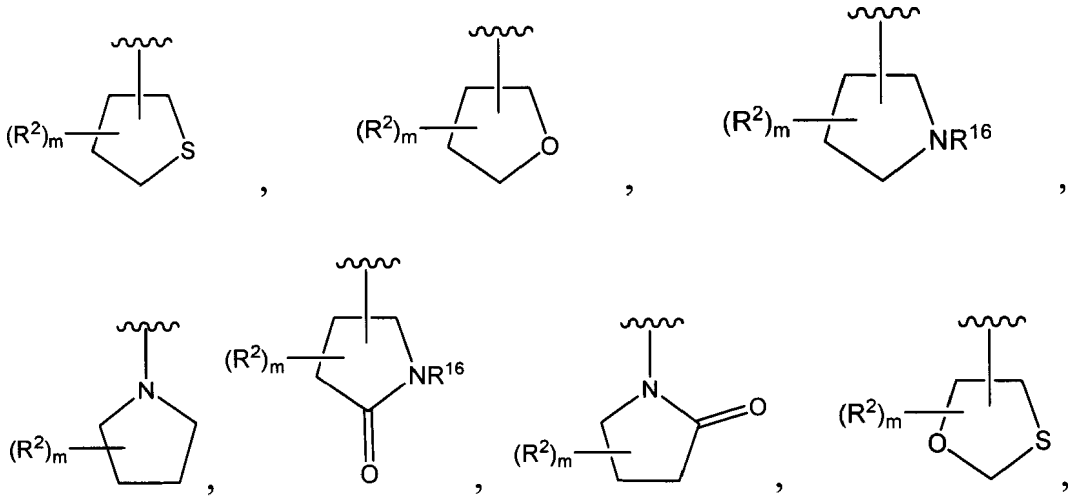
於某些實施例，B環係選擇性經取代之6–員之單環雜芳基。此等單環雜芳基系統不受限地包含如下化學式之任一者之6–員之環：

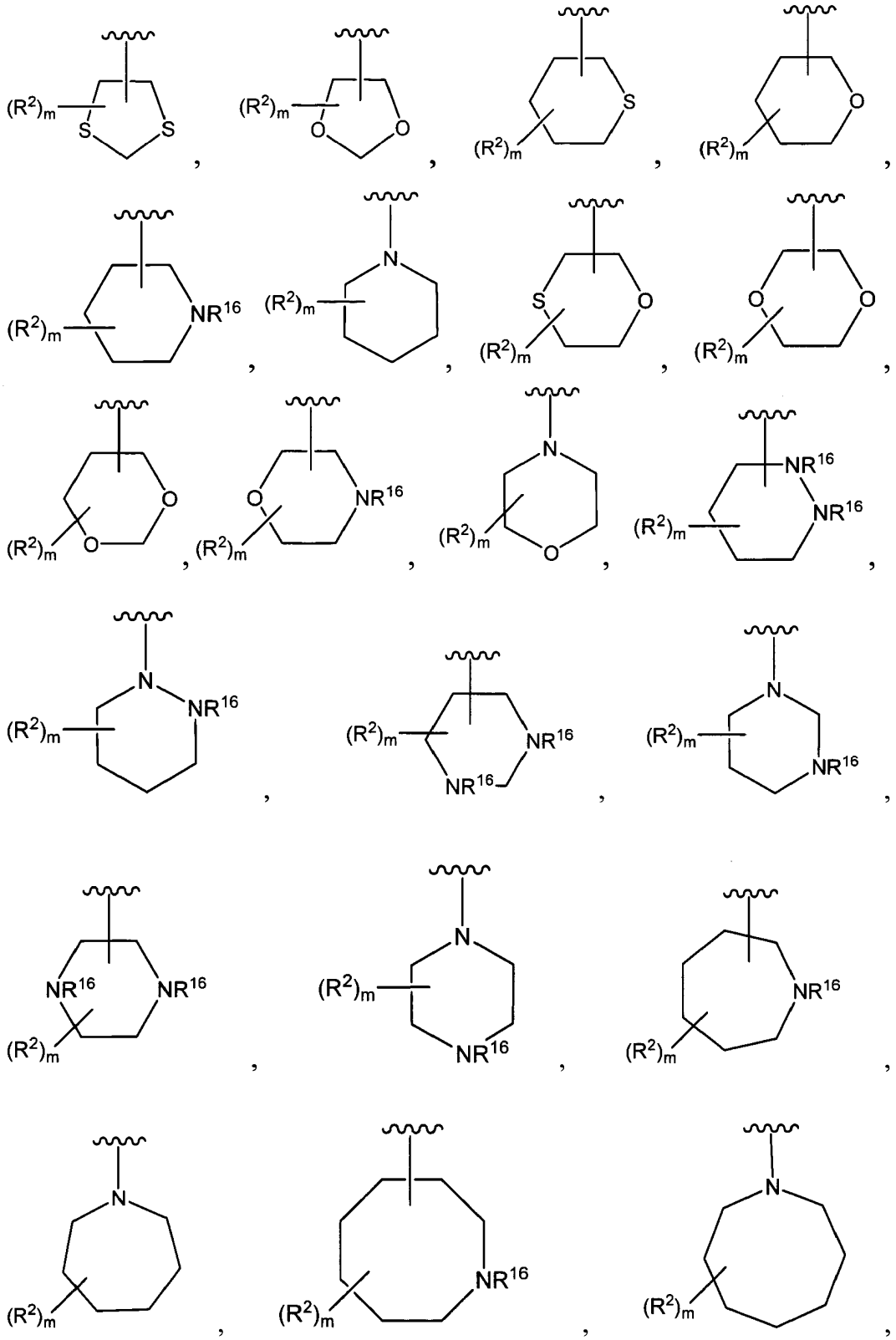


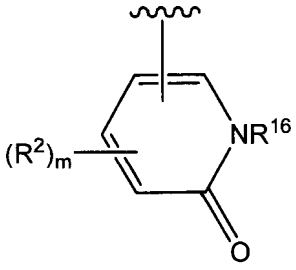
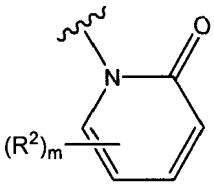
；

其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，B環係選擇性經取代之飽和或部份不飽和之單環狀之3至10員之雜環基。此等飽和或部份不飽之單環雜環基系統不受限地包含：

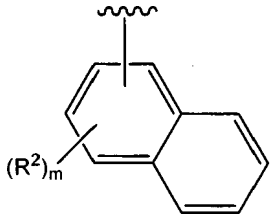





及

；

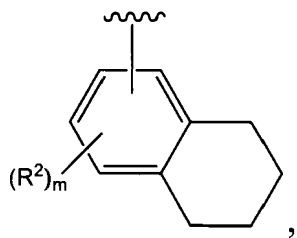
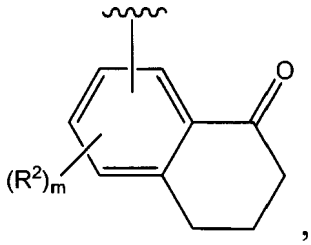
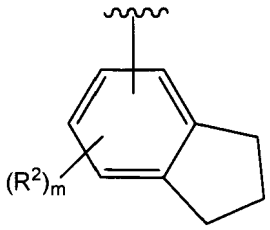
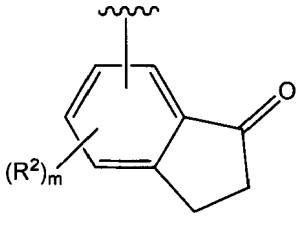
R^2、R^{16}及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係具有如下化學式之選擇性經取代之C_{10}二環芳基(即，萘基)：


，

其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於其它實施例，B環係二環C_{8-10}碳環基。於某些實施例，二環C_{8-10}碳環基之二環皆係飽和或部份不飽和。於其它實施例，二環C_{8-10}碳環基之一環係飽和或部份不飽和，且另一環係芳香族。此等二環狀之環系統不受限地包含：

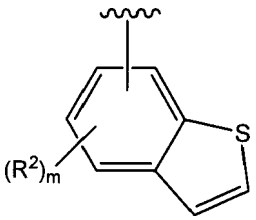

，

，

及

；

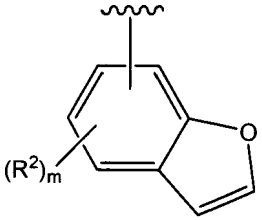
其中，R^2及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

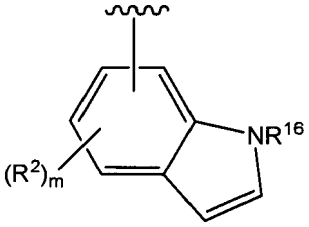
於某些實施例，B環係選擇性經取代之6–10員之二環雜

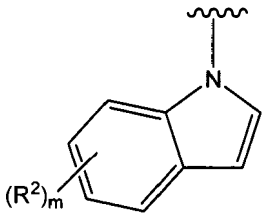
芳基。於某些實施例，B環係選擇性經取代之9–10員之二環雜芳基。於某些實施例，選擇性經取代之9–員之二環雜芳基係6,5–稠合二環雜芳基。於某些實施例，選擇性經取代之10–員之二環雜芳基係6,6–稠合二環雜芳基。

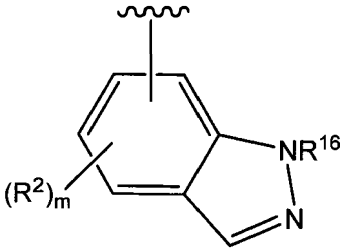
例示之雜芳基系統不受限地包含如下化學式之任一者之6,5–稠合環系統：

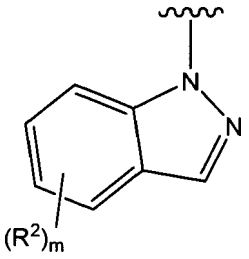


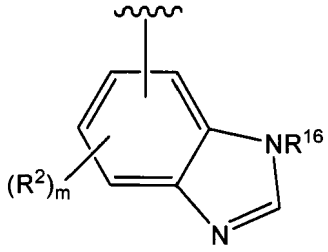
，


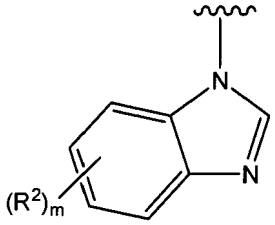
，


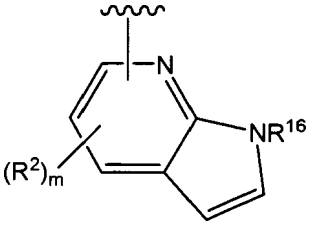
，


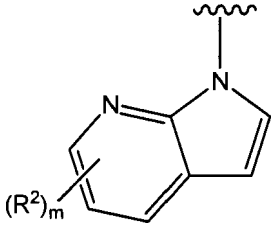
，


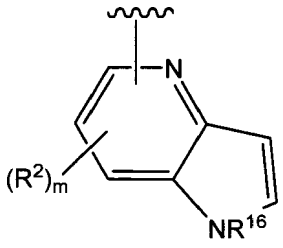
，


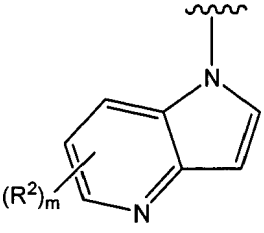
，


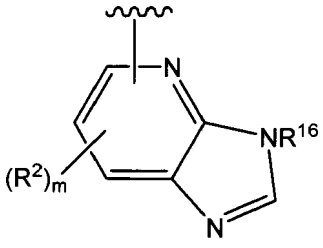
，


，


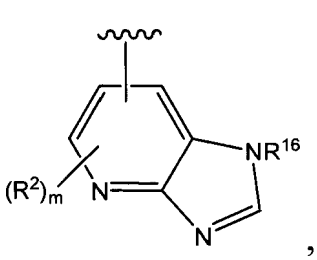
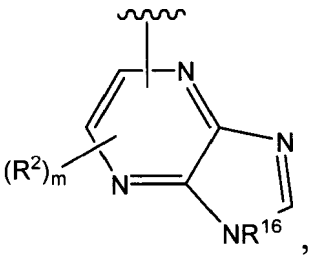
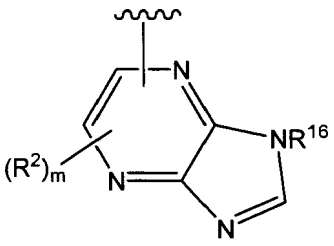
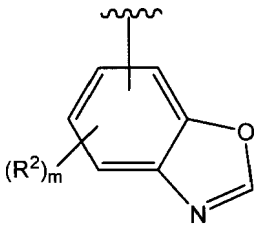
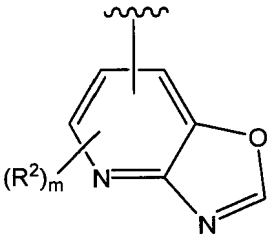
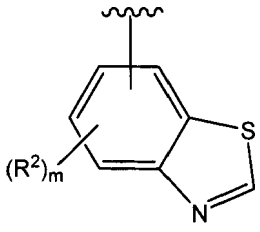
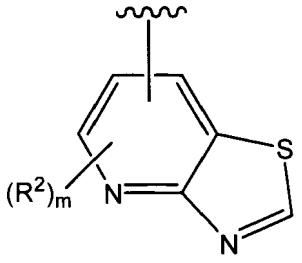
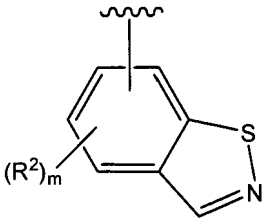
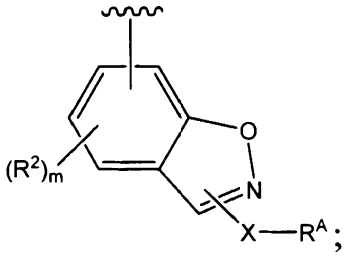
，


，


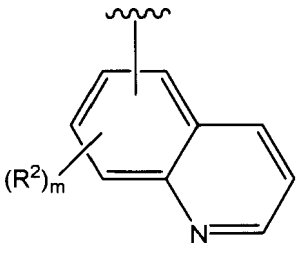
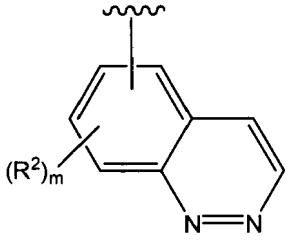
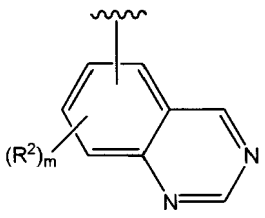
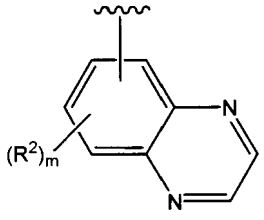
，


，


，

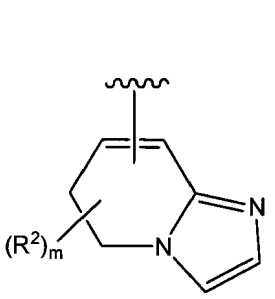
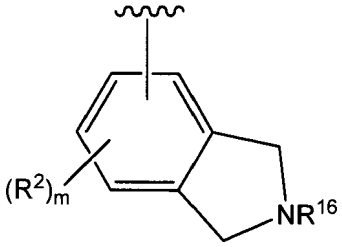
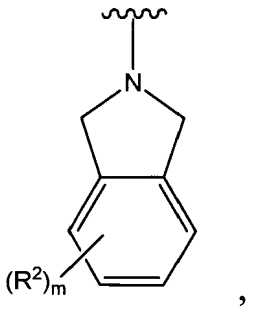
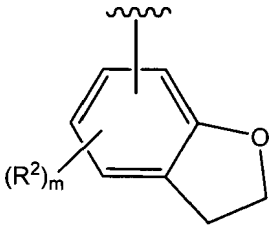
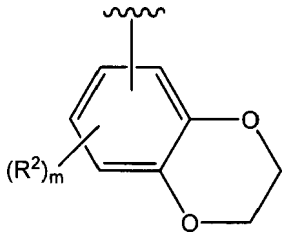
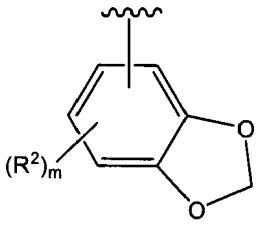
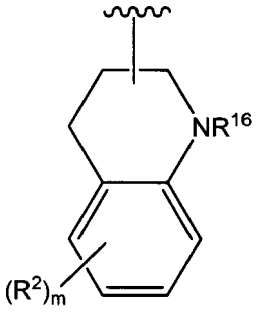
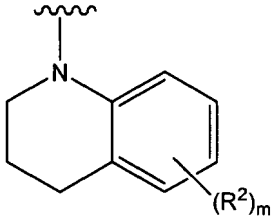
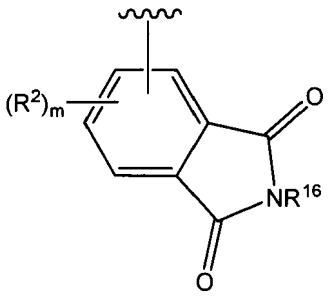
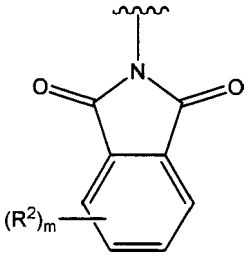










及如下化學式之任一者之6,6-稠合環系統：

其中，R^2、R^{16}及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之飽和或部份不飽和之9–10員之二環雜環基。此等二環雜環基系統不受限地包含：


，

，

，

，

，

，

，

，

及

；

其中，R^2、R^{16}及m之每一者係如上所定義及於此間所述。

能瞭解於任何上述之具有一或多數浮式取代基(例如，$-R^2$)之二環狀B環之任一者之圖式，浮式取代基可存在

於稠合二環狀之環系統之任一環上之任可可取代之碳原子上。

(vii) R^1及n

如上所一般定義，R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、$-N_3$、$-N_2R^8$、$-N(R^8)_2$、$-B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3-10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基；且其中，R^8係如此間所述。

於某些實施例，R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、$-N_3$、$-N_2R^8$，或$-N(R^8)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之C_{2-8}炔基。

於某些實施例，R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$或選擇性經取代之C_{1-8}烷基。於某些實施例，R^1係鹵素。於其它實施例，R^1係-F或-Cl。於某些實施例，R^1係-Cl。於其它實施例R^1係-F。

於某些實施例，至少一R^1係與硼原子呈鄰位。於其它實施例，至少一R^1係與硼原子呈間位。於其它實施例，至少一R^1係與硼原子呈對位。

於其它實施例，至少一R^1係相對於硼原子呈α。於其它實施例，至少一R^1係相對於硼原子呈β。於其它實施例，至少一R^1係相對於硼原子呈γ。

於某些實施例，n係0、1、2或3。於某些實施例，n係0、1或2。於其它實施例，n係1或2。於其它實施例，n係3。於其它實施例，n係2。於其它實施例，n係1。於其它實施例，n係0。

需瞭解當n係0時，則A環係未以R^1基取代，但係以氫取代。亦需瞭解當n係0，X係一共價鍵且R^A係氫時，則A環係未經取代。

(viii) R^2及m

如上所一般定義，R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；且其中，R^9係如此間所述。

於某些實施例，R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經

取代之C_{2-8}炔基。

於某些實施例，R^2之每一例子獨立地係鹵素或$-OR^9$。於某些實施例，R^2係鹵素。於其它實施例，R^2係–F或–Cl。於某些實施例，R^2係–Cl。於其它實施例，R^2係–F。

於某些實施例，至少一R^2係與X呈鄰位。於其它實施例，至少一R^2係與X呈間位。於其它實施例，至少一R^2係與X呈對位。

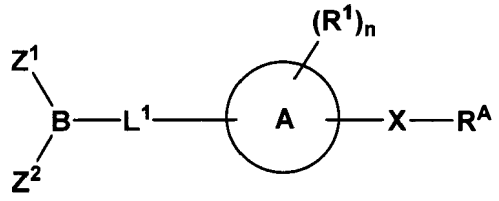
於某些實施例，至少一R^2係相對於X呈α。於其它實施例，至少一R^2係相對於X呈β。於其它實施例，至少一R^2係相對於X呈γ。

於某些實施例，m係0、1、2、3、4或5。於某些實施例，m係0、1、2或3。於某些實施例，m係0、1或2。於其它實施例，m係1或2。於其它實施例，m係3。於其它實施例，m係2。於其它實施例，m係1。於其它實施例，m係0。

需瞭解當m係0時，則B環係未以R^2基取代，但替代地，係以氫取代。

(ix)其中A環係二環之化學式 (II)之化合物

於某些實施例，本發明提供化學式(I)之化合物：



(I)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述，且其中，A環係選擇

性經取代之C_{10}二環芳基或選擇性經取代之 9–10員之二環雜芳基。

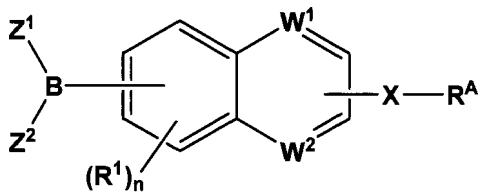
於某些實施例，A環係選擇性經取代之C_{10}二環芳基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之萘基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之9–10員之二環雜芳基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之10–員之二環雜芳基。於某些實施例，A環係6,6–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有1至2個N原子之6,6–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有1個N原子之6,6–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有2個N原子之6,6–稠合二環雜芳基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之異喹啉基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之喹啉基。於某些實施例，A環係選擇性經取代之喹喔啉基。

於某些實施例，本發明提供化學式(III)之6,6–稠合二環化合物：



(III)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代

之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

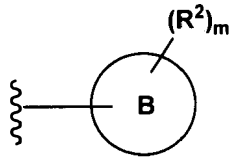
(ii) Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5之5–至8–員之環；或

(iii) Z^1係–OH或$–OR^3$，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^1及W^2獨立地係選自CR^{12}、C及N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–、$–S(O)_2–$，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之1、2或3甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數選自–O–、–N=N–、–C=N–、$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及$–S(O)_2–$之基替代；

R^A係氫、鹵素、$–OR^7$、$–CF_3$、–CN、$–NO_2$、$–SO_2R^7$、$–SOR^7$、$–C(O)R^7$、$–CO_2R^7$、$–C(O)N(R^7)_2$、$–N_3$、$–N_2R^7$、$–N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



;

其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、$-N_3$、$-N_2R^8$、$-N(R^8)_2$、$-B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之 雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之 C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、 R^7、 R^8、 R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、$-C(O)R^{11}$、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、–

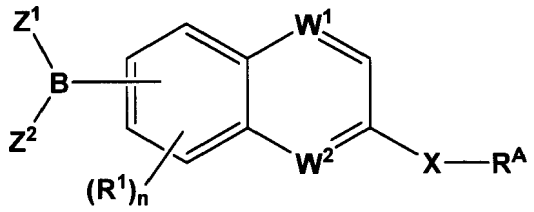
$C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

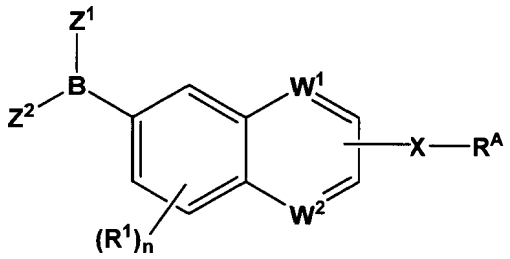
R^{12}之每一例子獨立地係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之C_{2-8}炔基；

n獨立地係0、1、2或3且m係0、1、2、3、4或5。

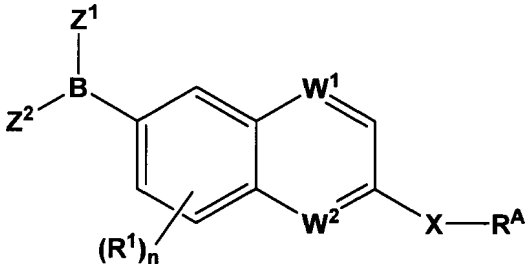
於某些實施例，本發明提供化學式(III–a)、(III–b)、(III–c)、(III–d)或(III–e)之6,6–稠合二環化合物：



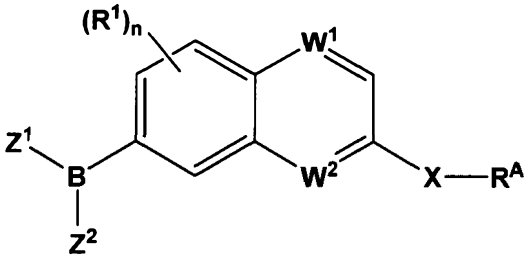
(III–a)



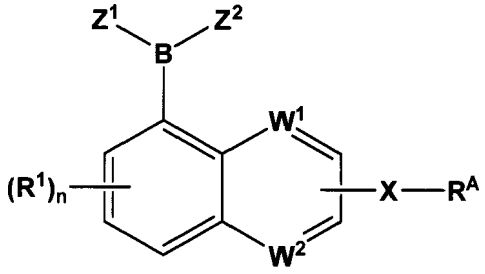
(III–b)



(III–c)



(III–d)



(III–e)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^1、W^2、Z^1、Z^2、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，n係0。於某些實施例，n係1或2。於某

些實施例，n係1。

於某些實施例，R^1係選擇性經取代之C_{1-8}烷基。於某些實施例，R^1係$-CH_3$。

於某些實施例，X係一共價鍵、$-(C=O)-$、$-O-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-NH-$、$-N(R^9)-$、$-N(R^9)CH_2-$、$-CH_2N(R^9)-$或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。於某些實施例，X係一共價鍵、$-(C=O)-$、$-O-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-NH-$、$-N(R^9)-$、$-N(R^9)CH_2-$、$-CH_2N(R^9)-$、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$，或$-(CH_2)_5-$。

於某些實施例，R^A係氫。

於某些實施例，R^A係B環。於某些實施例，B環係選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之吡啶基、選擇性經取代之吡咔基、選擇性經取代之嘧啶基、選擇性經取代之1,2,3,4-四氫喹啉基、選擇性經取代之環戊基，或選擇性經取代之環己基。

於某些實施例，m係0。於某些實施例，m係1或2。於某些實施例，m係1。

於某些實施例，R^2係鹵素、$-OR^9$、$-CN$、$-NO_2$，或$-N(R^9)_2$。於某些實施例，R^2係$-Cl$、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-OCH_3$、$-OC_4H_9$，或$-N(CH_3)_2$。

於某些實施例，W^1及W^2之至少一者係N。

於某些實施例，W^1係N且W^2係C或CR^{12}。於某些實施例，W^2係N且W^1係C或CR^{12}。於某些實施例，W^1係N及W^2係CH。於某些實施例，W^2係N且W^1係CH。於某些實施例，

其中，W^1係N且W^2係C、CH或CR^{12}，或其中，W^2係N且W^1係C、CH或CR^1,，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵且R^A係氫之化合物；

(ii)其中n係1，R^1係氟，X係$-CH_2-$，且R^A係氫之化合物；及/或

(iii)其中n係1，R^1係氯，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，W^1及W^2皆係N。於某些實施例，其中，W^1及W^2皆係N，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，W^1及W^2皆獨立地係C或CR^{12}。於某些實施例，W^1及W^2皆係CH。於某些實施例，其中，W^1及W^2皆係C、CH或CR^{12}，下列化合物被特別排除：

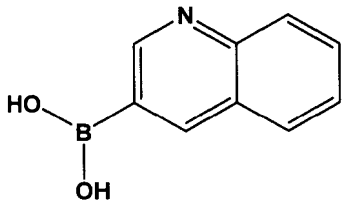
(i)其中n係0，X係一共價鍵且R^A係氫、$-OH$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$或$-OCH_2C_6H_5$之化合物；

(ii)其中n係1，R^1係$-CHO$或$-CH_2N(R^9)C_6H_5$，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物；

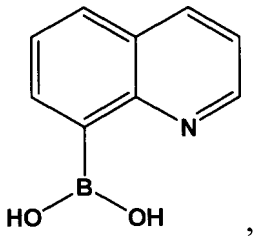
(iii)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係選擇性經取代之苯基或萘基環(B環)之化合物；及/或

(iv)其中n係0且X係$-C=N-NH-(C=S)-$或$-C=N-NH-(C=O)-$之化合物。

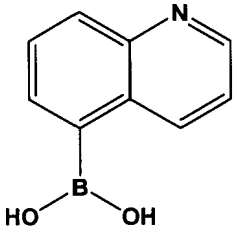
於某些實施例，下列化合物被特別排除：


HO
B
OH
N

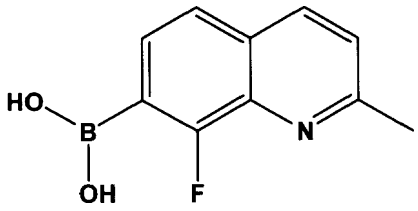
,


HO
B
OH
N

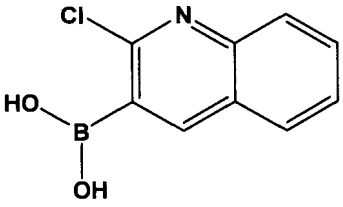
,


N
HO
B
OH

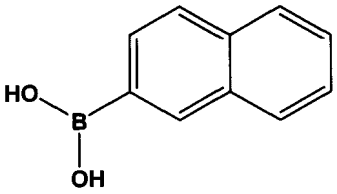
,


HO
B
OH
F
N

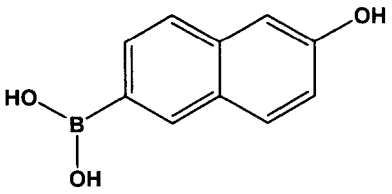
,


Cl
N
HO
B
OH

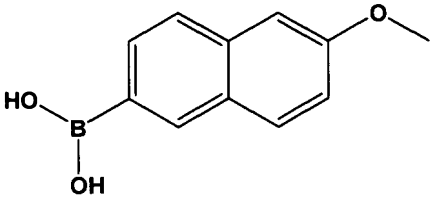
,


HO
B
OH

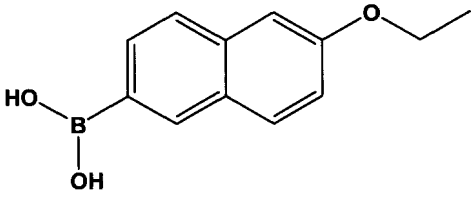
,


HO
B
OH
OH

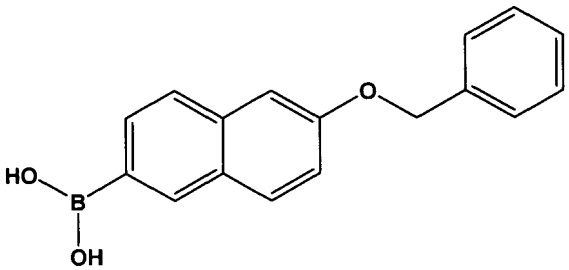
,


HO
B
OH
O

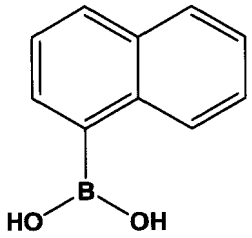
,


HO
B
OH
O

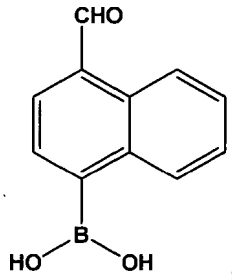
,


HO
B
OH
O

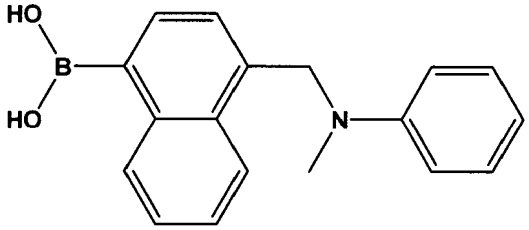
,


HO
B
OH

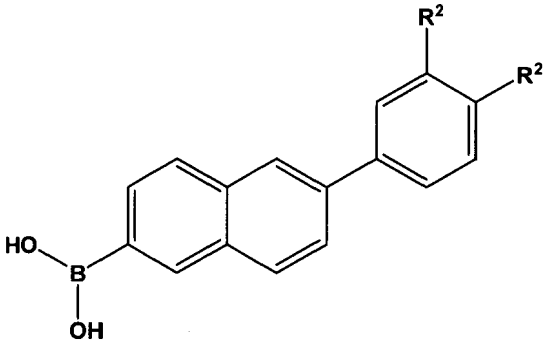
,



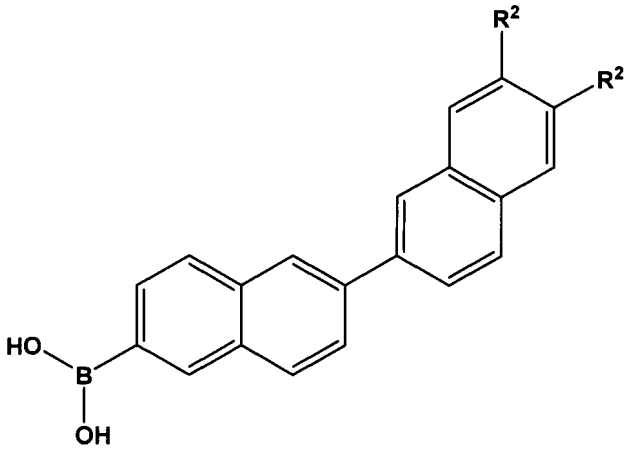
，



，



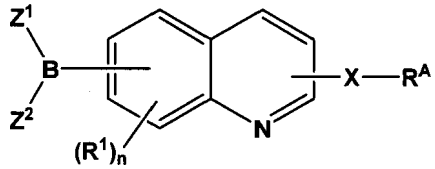
，



及/或 ；

或其藥學可接受之鹽或前趨藥。

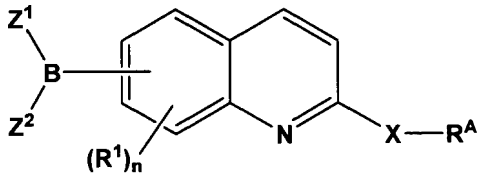
於某些實施例，W^1係C或CH且W^2係N，提供化學式(III-e)之6,6–稠合二環化合物：



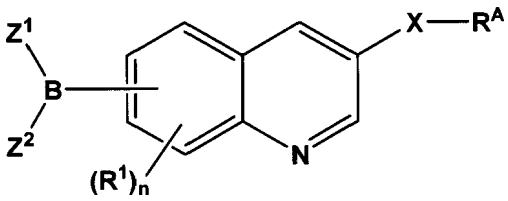
(III–e)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包

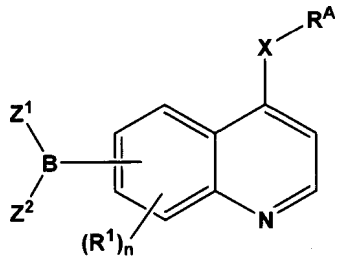
含化學式(III–e1)、(III–e2)、(III–e3)、(III–e4)及(III–e5)之任一者之化合物：



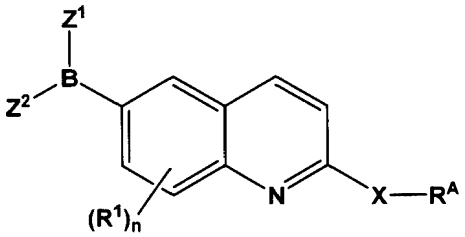
(III–e1)



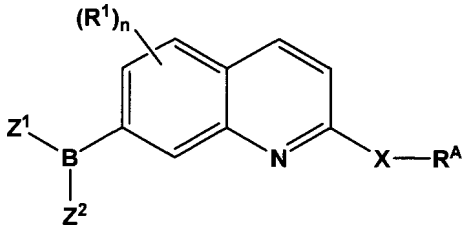
(III–e2)



(III–e3)



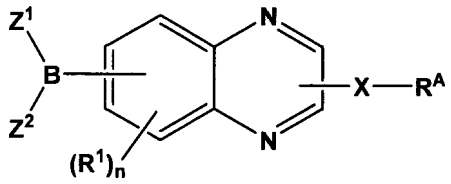
(III–e4)



(III–e5)

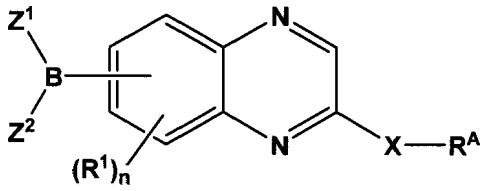
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，W^1及W^2皆係N，提供化學式(III-f)之6,6–稠合二環化合物：

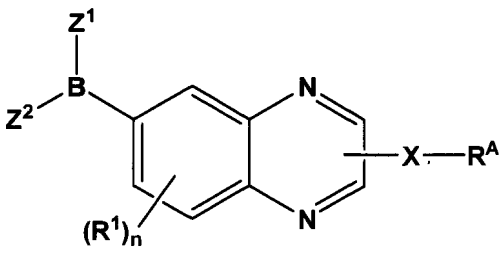


(III–f)

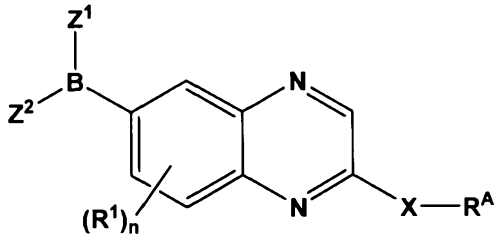
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(III–f1)、(III–f2)、(III–f3)或(III–f4)之任一者之化合物：



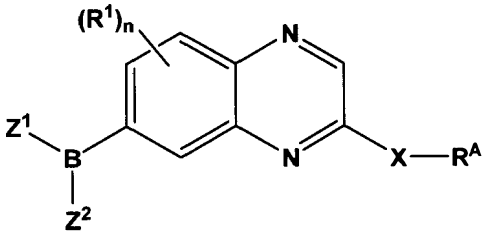
(III–f1)



(III–f2)



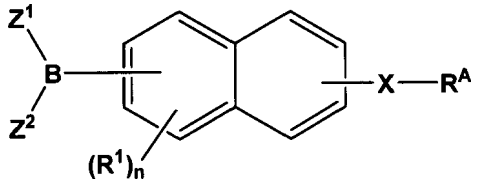
(III–f3)



(III–f4)

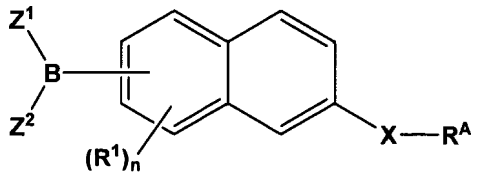
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，W^1及W^2皆係C或CH，提供化學式(III-g)之6,6–稠合二環化合物：

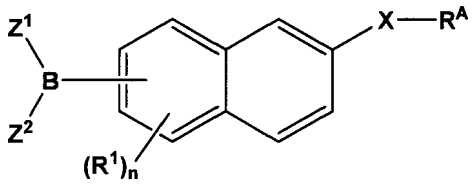


(III–g)

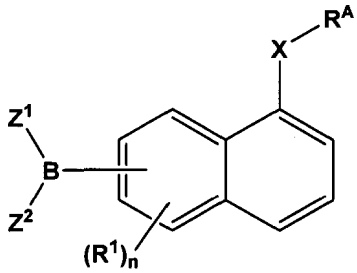
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(III–g1)、(III–g2)、(III–g3)、(III–g4)、(III–g5)、(III–g6)或(III–g7)之任一者之化合物：



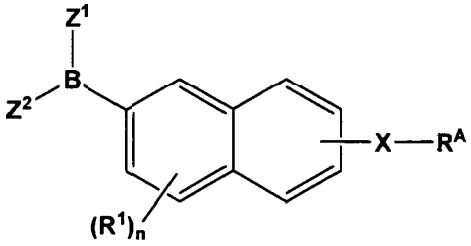
(III–g1)



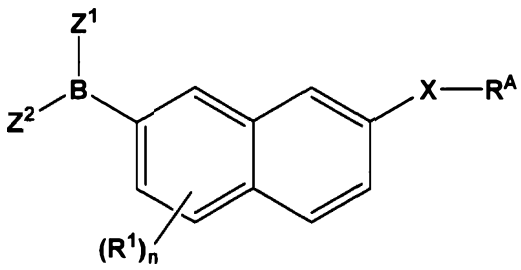
(III–g2)



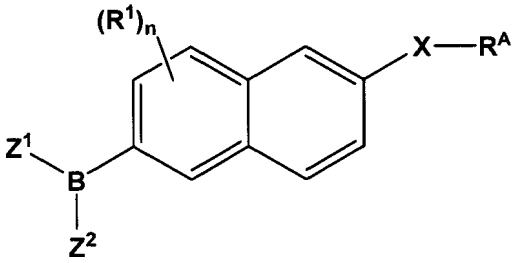
(III–g3)



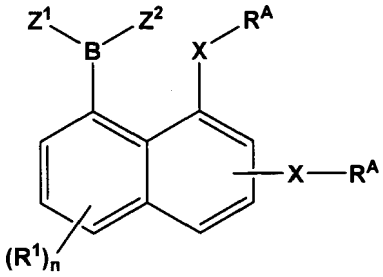
(III–g4)



(III–g5)



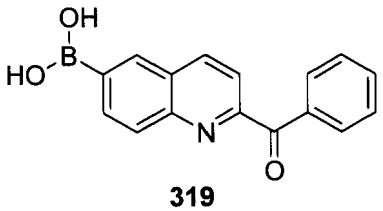
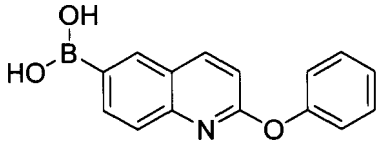
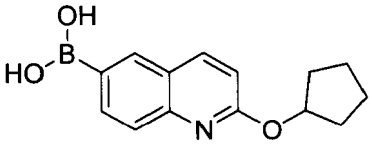
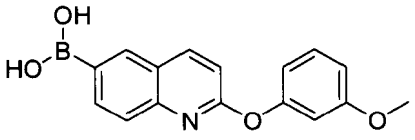
(III–g6)



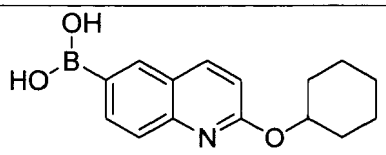
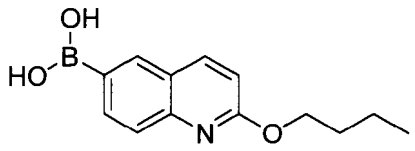
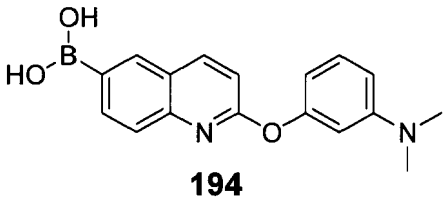
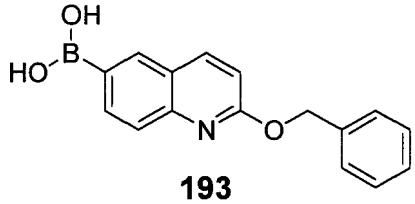
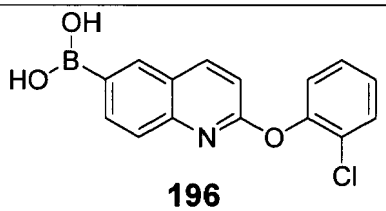
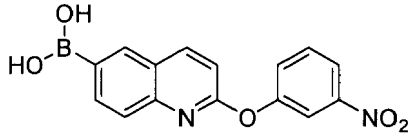
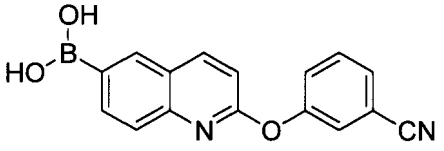
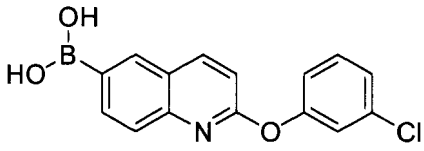
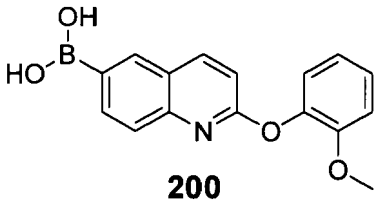
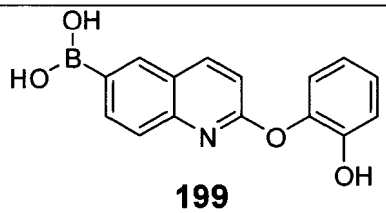
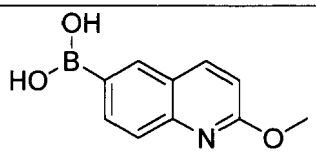
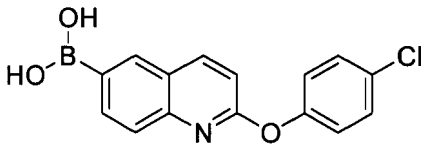
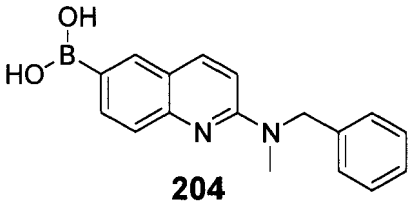
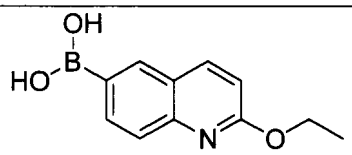
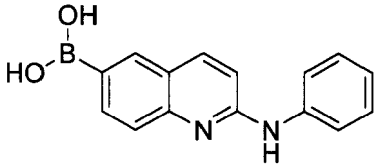
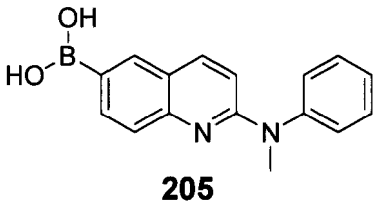
(III–g7)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、X、R^1、R^A，及n係如上所定義及於此間所述。

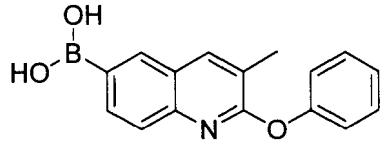
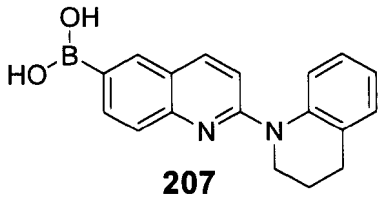
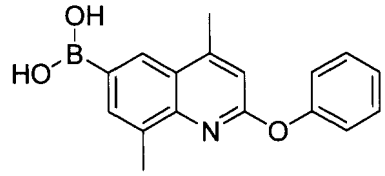
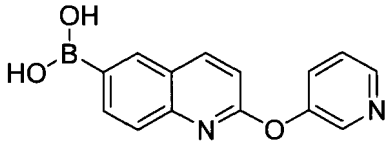
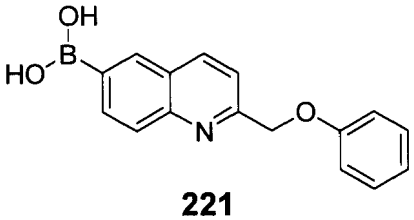
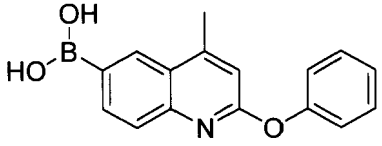
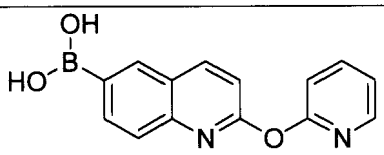
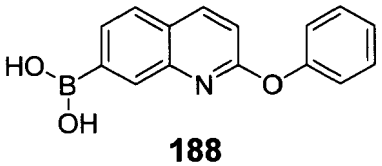
例示之以化學式(I)、(III)，及其亞屬所包含之6,6–稠合二環化合物係於下之第1–3表提供。

第 1 表	
 319	 187
 190	 189

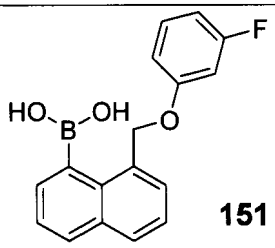
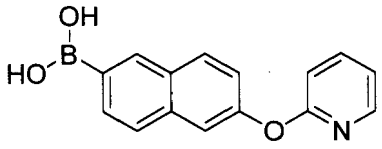
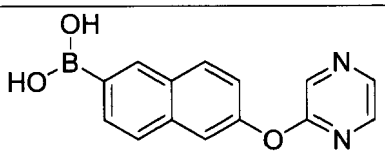
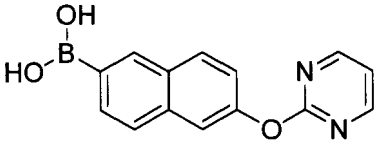
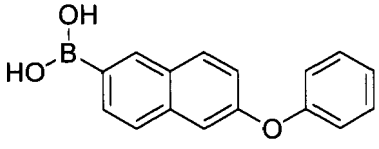
第 1 表

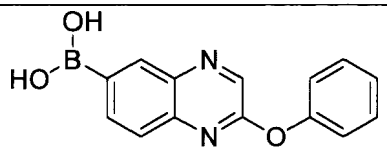
 192	 191
 194	 193
 196	 195
 198	 197
 200	 199
 202	 201
 204	 203
 206	 205

第 1 表

 **210**	 **207**
 **212**	 **209**
 **221**	 **213**
 **215**	 **188**

第 2 表

 **151**	 **185**
 **186**	 **208**
 **216**	

第 3 表

211

於某些實施例，A環係選擇性經取代之9–員之二環雜芳基。於某些實施例，A環係6,5–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有2–3個選自O、S、N及NR^{14}之雜原子之6,5–稠合二環雜芳基，其中：

R^{14}獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10 員之雜芳基；且

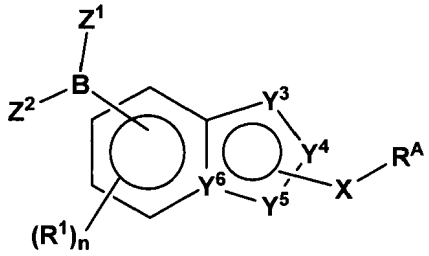
R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

於某些實施例，A環係含有2個選自O、S、N及NR^{14}之雜原子之6,5–稠合二環雜芳基。於某些實施例，A環係含有3個選自O、S、N及NR^{14}之雜原子之6,5–稠合二環雜芳基。

於某些實施例，A環係選擇性經取代之苯并噁唑基、

選擇性經取代之苯并噻唑基、選擇性經取代之苯并咪唑基、選擇性經取代之吲唑基，或選擇性經取代之咪唑吡啶基。

於某些實施例，本發明提供化學式(IV)之化合物：



(IV)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

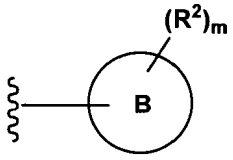
(iii) Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

Y^3、Y^4及Y^5之每一例子獨立地係選自C、CR^{13}、N、NR^{14}、O及S，但附帶條件係Y^3、Y^4或Y^5之至少一者係選自N、NR^{14}、O或S之雜原子；

Y^6係C或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之1、2或3甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

R^A係氫、鹵素、–OR^7、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^7、–SOR^7、–$C(O)R^7$、–CO_2R^7、–$C(O)N(R^7)_2$、–N_3、–N_2R^7、–$N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



，

其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之 雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–$C(O)R^8$、–CO_2R^8、–$C(O)N(R^8)_2$、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之 雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}，及R^{14}之每一例子獨立地係

氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選

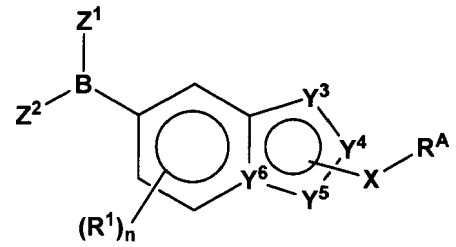
擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{13}之每一例子獨立地係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之C_{2-8}炔基；

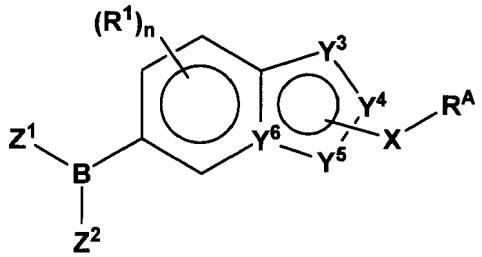
n係0、1、2或3；且

m係0、1、2、3、4或5。

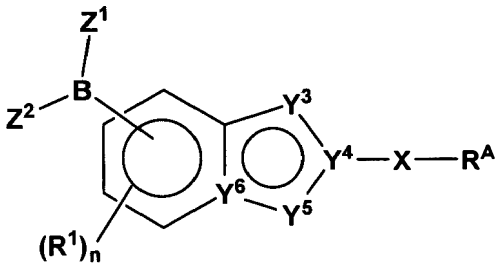
於某些實施例，本發明提供化學式(IV–a)、(IV–b)、(IV–c)、(IV–d)或(IV–e)之任一者之化合物：



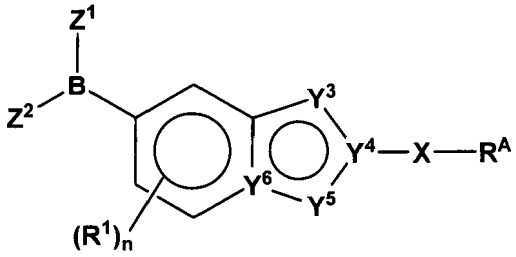
(IV–a)



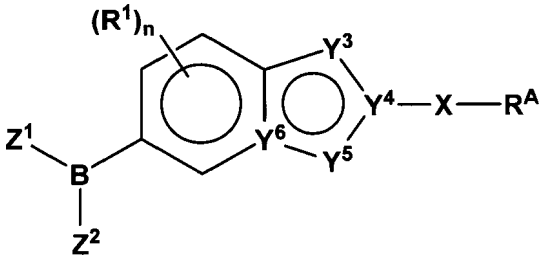
(IV–b)



(IV-c)



(IV-d)



(IV-e)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Y^4、Y^5、Y^6、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，n係0。於某些實施例，n係1或2。於某些實施例，n係1。

於某些實施例，R^1係鹵素。於某些實施例，R^1係–F。於某些實施例，R^1係–Br。

於某些實施例，X係一共價鍵或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。於某些實施例，X係一共價鍵。於某些實施例，X

係 $-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$或$-(CH_2)_5(C=O)-$。

於某些實施例，R^A係氫。於某些實施例，R^A係$-CF_3$。

於某些實施例，R^A係B環。於某些實施例，B環係選擇性經取代之苯基、選擇性經取代之吡咯烷酮，或選擇性經取代之哌啶基。

於某些實施例，m係0。於某些實施例，m係1或2。於某些實施例，m係1。

於某些實施例，R^2 is 選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$，或$-CO_2R^9$。於某些實施例，R^2係$-C_3H_7$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CO_2tBu$、$-C(O)(CH_2)_2C_6H_5$、$-C_6H_5$、$-CH_2C_6H_5$，或$-SO_2C_6H_5$。

於某些實施例，Y^3、Y^4及Y^5之二者獨立地係選自N、NR^{14}、O或S之雜原子，且Y^6係C。

於某些實施例，Y^3、Y^4、Y^5之一者係選自N、NR^{14}、O或S之雜原子，且Y^6係C或N。

於某些實施例，Y^3、Y^4、Y^5之一者係選自N、NR^{14}、O或S之雜原子，且Y^6係N。

於某些實施例，Y^3係O或S。於某些實施例，Y^3係O。於某些實施例，Y^3係S。

於某些實施例，Y^6係C。

於某些實施例，Y^3係O或S，Y^4係C，Y^5係N，且Y^6係C。於某些實施例，其中，Y^3係O或S；Y^4係C；Y^5係N且Y^6係C，

下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物；及/或

(ii)其中n係0，X係$-CH_2-$，且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，Y^3係O或S，Y^4及Y^5獨立地係C或CR^{13}且Y^6係C。於某些實施例，其中，Y^3係O或S，Y^4且Y^5獨立地係C或CR^{13}且Y^6係C，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵或$-CH_2-$，且R^A係氫或氯之化合物；

(ii)其中n係0，X係$-CH_2O-$或$-OCH_2-$ 且R^A係$-C_6H_5$之化合物；及/或

(iii)其中n係0，X係$-(C=O)-$，且R^A係$-C_6H_5$之化合物。

於某些實施例，Y^3及Y^4獨立地係N或NR^{14}，Y^5係C或CR^{13}且Y^6係C。於其它實施例，其中，Y^3及Y^4獨立地係N或NR^{14}，Y^5係C或CR^{13}且Y^6係C，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，Y^3及Y^5獨立地係N或NR^{14}，Y^4係C或CR^{13}，且Y^6係C。於某些實施例，其中，Y^3及Y^5獨立地係N或NR^{14}，Y^4係C或CR^{13}，且Y^6係C，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物。

於某些實施例，Y^3及Y^6獨立地係N，且Y^4及Y^5獨立地係C或CR^{13}。於某些實施例，其中，Y^3及Y^6獨立地係N，且Y^4及Y^5獨立地係C或CR^{13}，下列化合物被特別排除：

(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物。

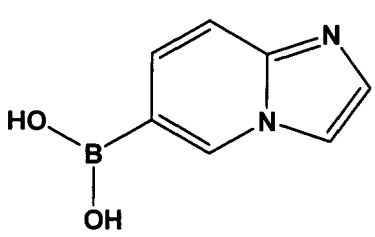
於某些實施例，Y^3係N或NR^{14}，且Y^4、Y^5及Y^6獨立地係C或CR^{13}。於某些實施例，其中，Y^3係N或NR^{14}，且Y^4、Y^5及Y^6獨立地係C或CR^{13}，下列化合物被特別排除：

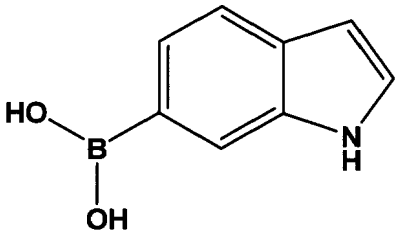
(i)其中n係0，X係一共價鍵，且R^A係氫之化合物；

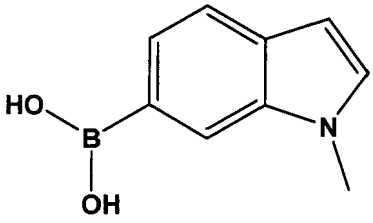
(ii)其中n係0，X係$-OCH_2-$或$-CH_2O-$，且R^A係$-C_6H_5$之化合物；及/或

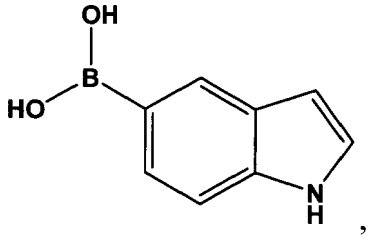
(iii)其中n係0、1或2，R^1係–OH或$-OCH_3$，X係–(C=O)–且R^A係$-OR^7$之化合物。

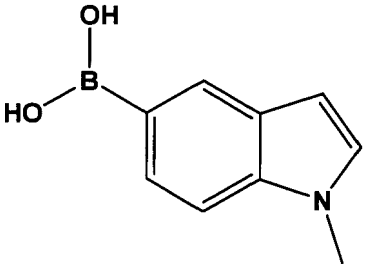
於某些實施例，，下列化合物被特別排除：

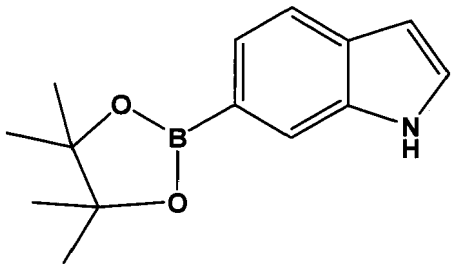


，


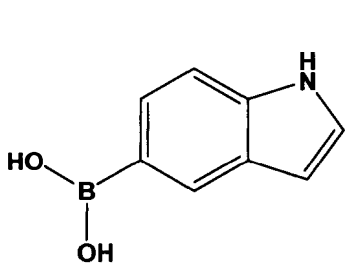
，


，


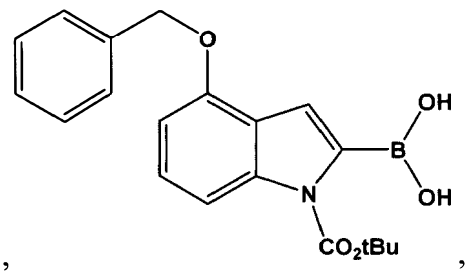
，


，


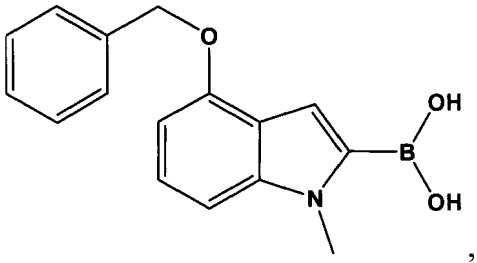
，


HO
B
OH
H
N

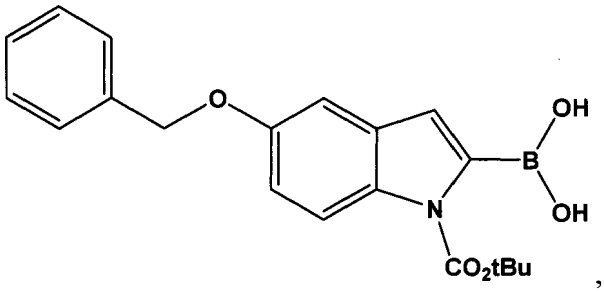
,


O
OH
B
OH
N
CO2tBu

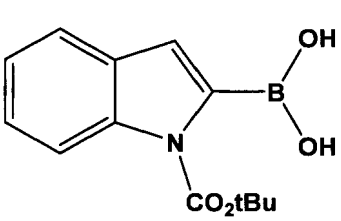
,


O
OH
B
OH
N

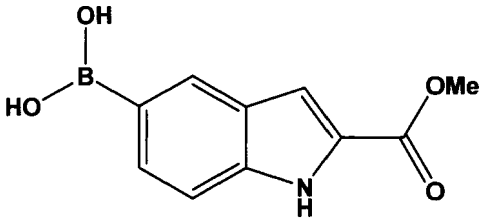
,


O
OH
B
OH
N
CO2tBu

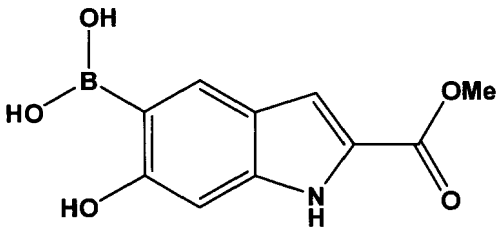
,


OH
B
OH
N
CO2tBu

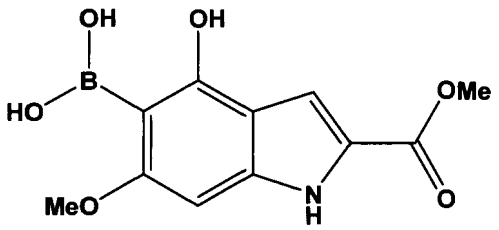
,


OH
B
HO
OMe
N
H
O

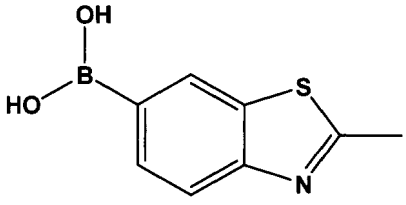
,


OH
B
HO
OMe
HO
N
H
O

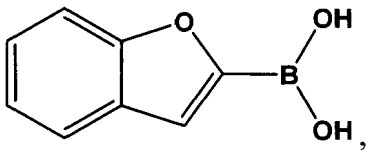
,


OH
OH
B
HO
OMe
MeO
N
H
O

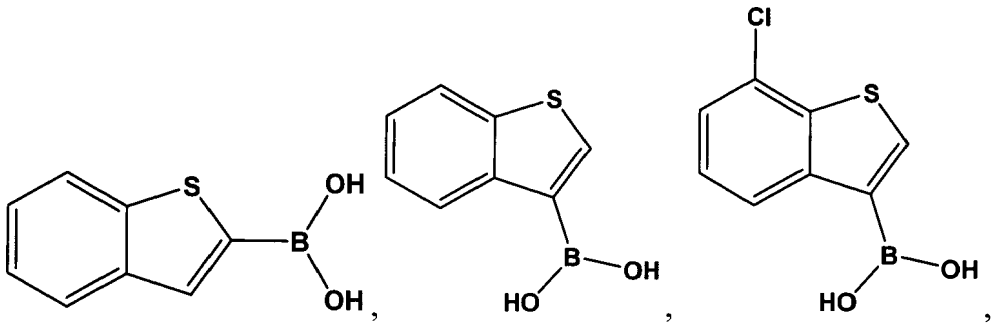
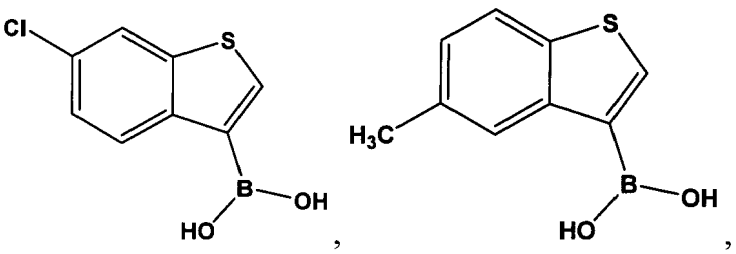
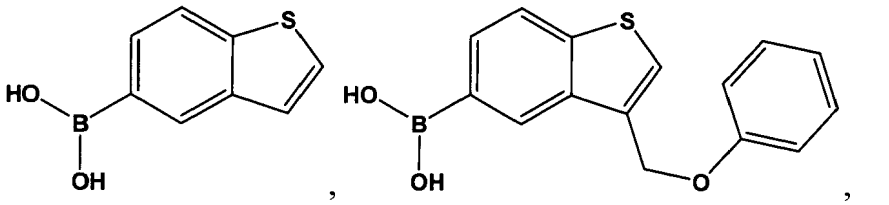
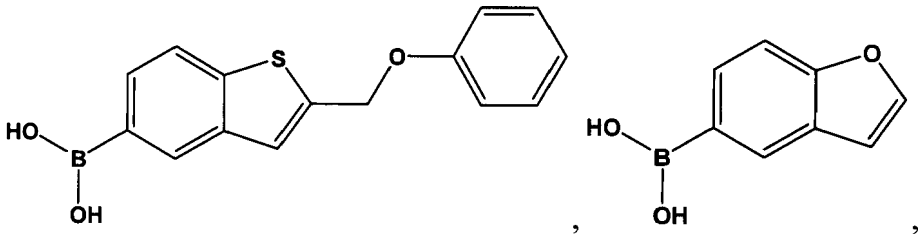
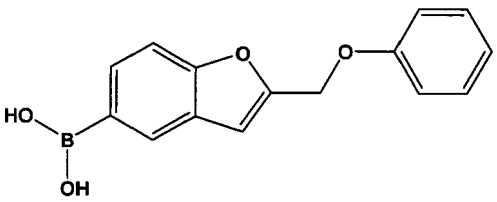
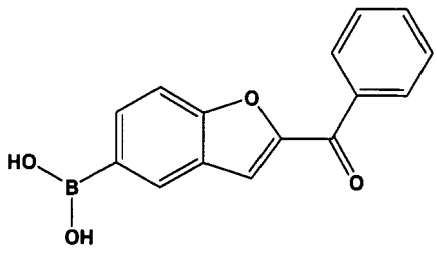
,


OH
B
HO
S
N

,


O
OH
B
OH

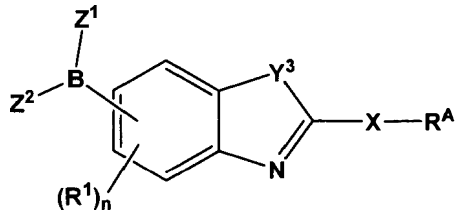
,

及/或

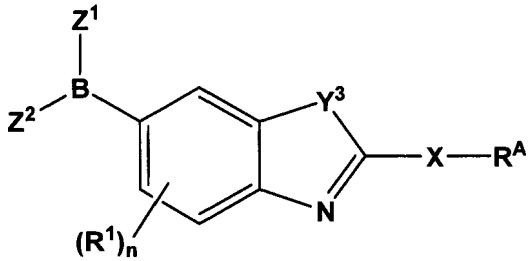
或其藥學可接受之鹽或前趨藥。

於某些實施例，本發明提供化學式(IV–f)之化合物：

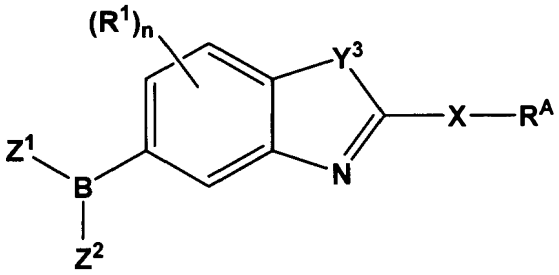


(IV–f)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(IV–f1)及(IV–f2)之化合物：



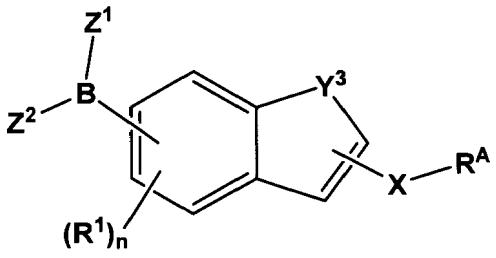
(IV–f1)



(IV–f2)

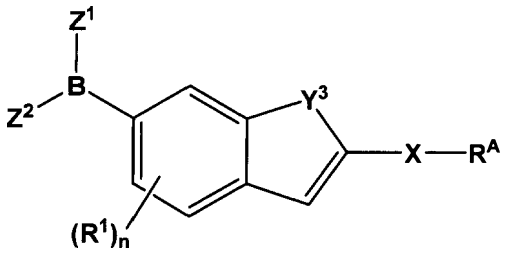
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，，本發明提供化學式(IV–g)之化合物：

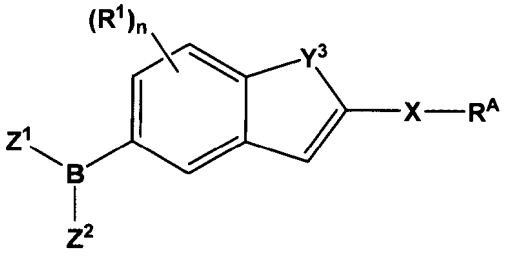


(IV–g)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(IV–g1)及(IV–g2)之任一者之化合物：



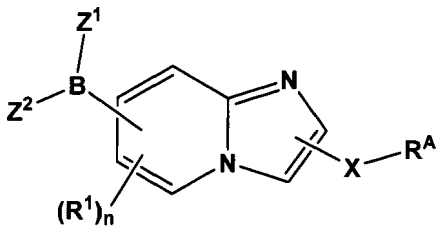
(IV–g1)



(IV–g2)

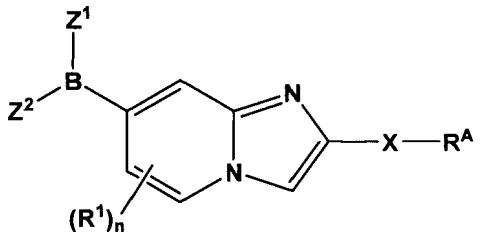
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^3、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，，本發明提供化學式(IV–h)之化合物：

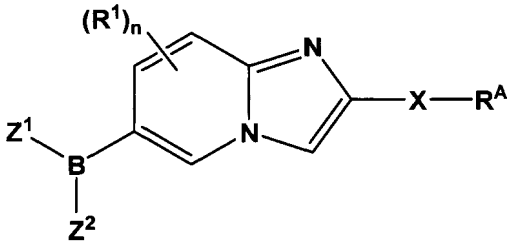


(IV–h)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(IV–h1)及(IV–h2)之化合物：

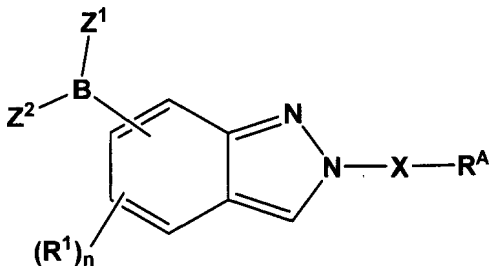


(IV–h1)

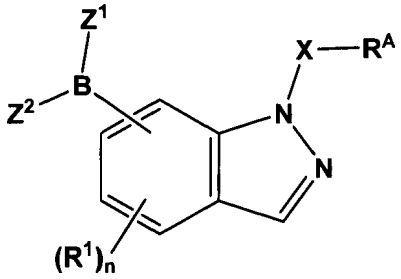


(IV–h2)

於某些實施例，本發明提供化學式(IV–i)或(IV–k)之任一者之化合物：

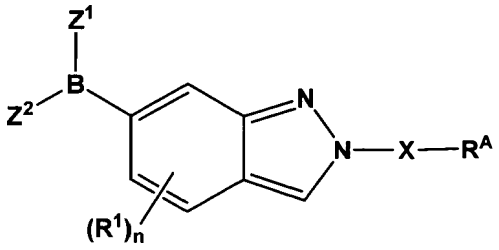


(IV–i)

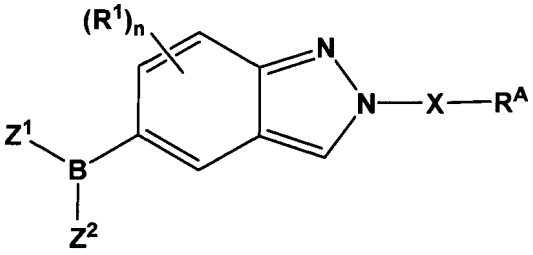


(IV–k)

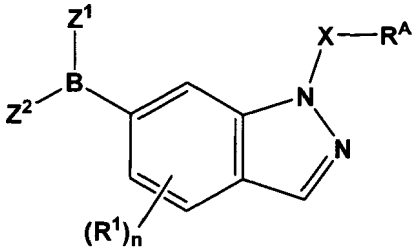
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。此等化合物之例子包含化學式(IV–i1)、(IV–i2)、(IV–k1)及(IV–k2)之任一者之化合物：



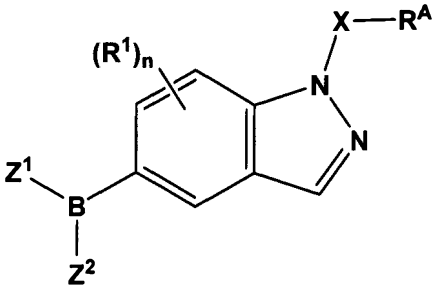
(IV–i1)



(IV–i2)



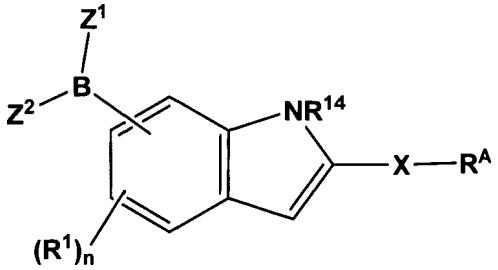
(IV–k1)



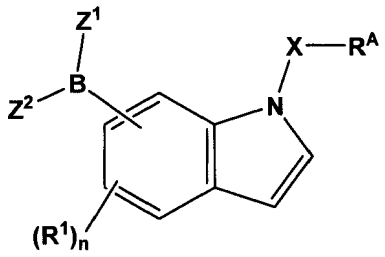
(IV–k2)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，本發明提供化學式(IV–m)或(IV–n)之化合物：



(IV–m)

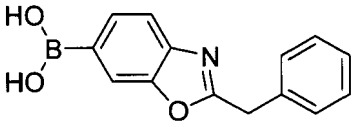
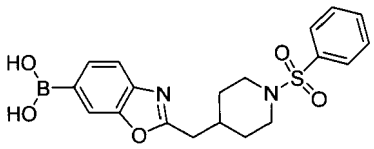
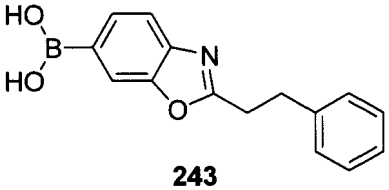
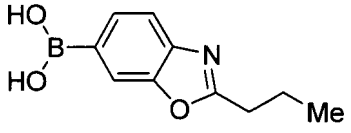
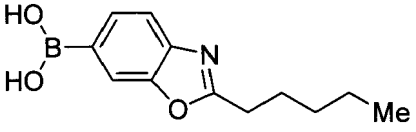
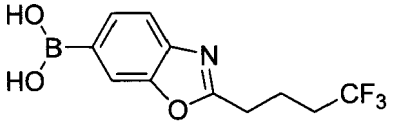
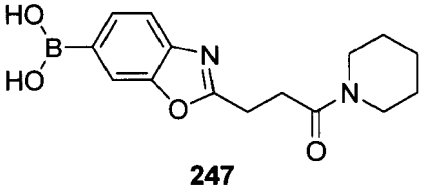
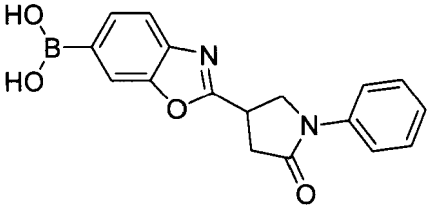


(IV–m)

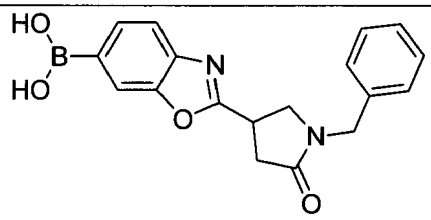
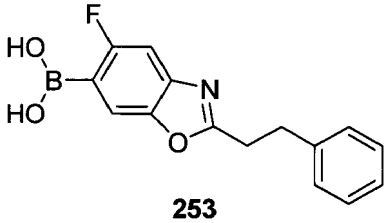
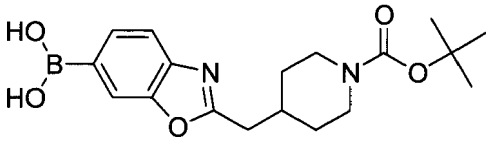
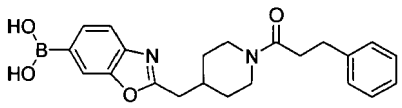
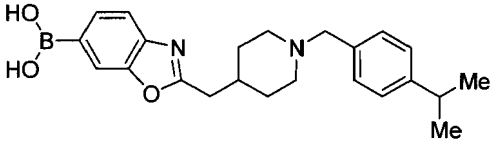
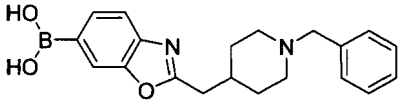
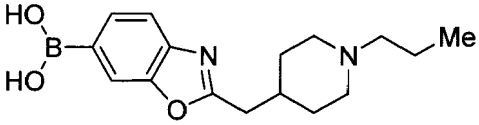
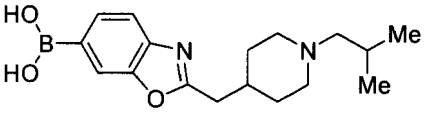
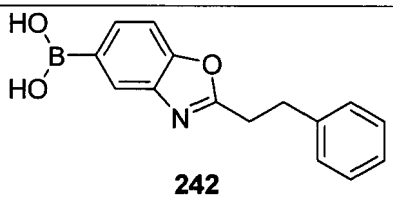
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，R^{14}、Z^1、Z^2、R^1、X、n及R^A係如上所定義及於此間所述。

以化學式(I)、(IV)及其亞屬所包含之例示之6,5–稠合二環化合物係以下之第4–8表提供。

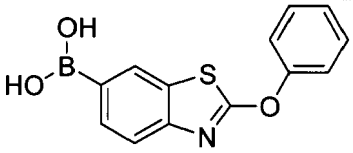
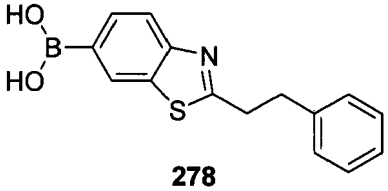
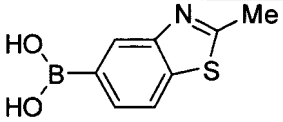
第 4 表

 **241**	 **305**
 **243**	 **244**
 **245**	 **246**
 **247**	 **248**

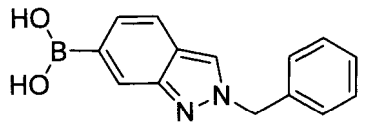
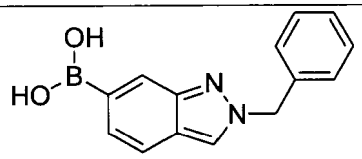
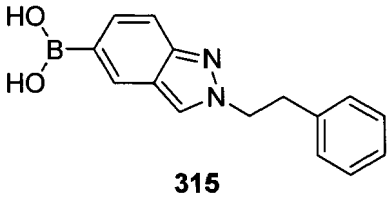
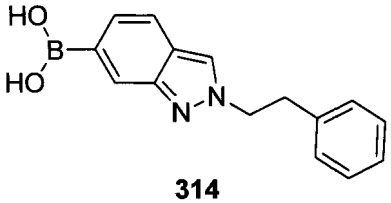
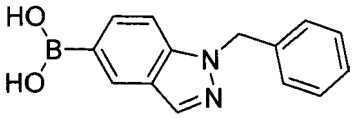
第 4 表

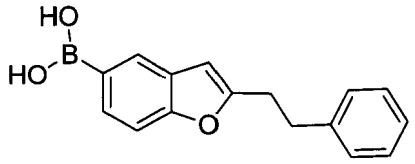
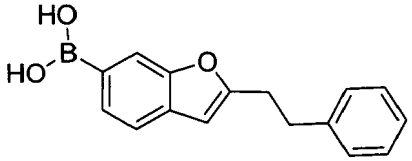
 249	 253
 299	 306
 301	 302
 303	 304
 242	

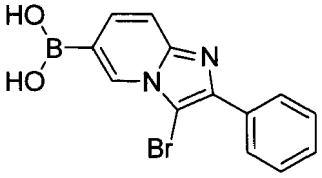
第 5 表

 214	 278
 88	

第 6 表

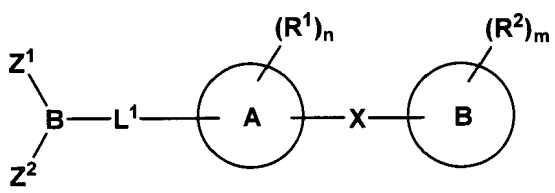
第 6 表	
 313	 217
 315	 314
 316	

第 7 表	
 291	 293

第 8 表
 317

(x) 其中B環係Het-B之化學式II之化合物

於某些實施例，本發明提供化學式(II)之化合物：

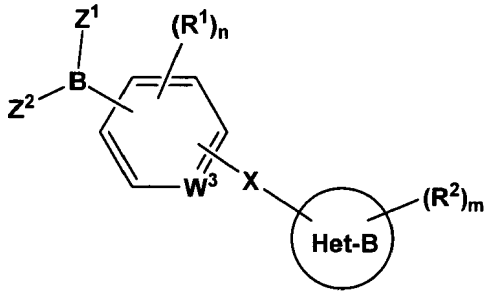


(II)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Z^1、Z^2、L^1、X、A環、B環、R^1、R^2、n及m係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，B環係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基(即，稱為"Het–B")。此等環系統係於上及此間更詳細地描述及說明。

例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V)之化合物：



(V)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥；

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii) Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^3係C、CR^{15}，或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之 C_{1-6} 烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之1、2或3甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–C(O)R^8、–CO_2R^8、–C(O)$N(R^8)_2$、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、–OR^9、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^9、–SOR^9、–C(O)R^9、–CO_2R^9、–C(O)$N(R^9)_2$、–N_3、–N_2R^9、–$N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷

基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及 R^{10} 之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；

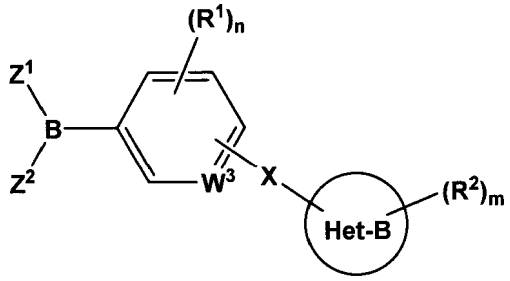
R^{11} 之每一例子獨立地係氫、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；

R^{15} 係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基，或選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基；

n 係 0、1、2 或 3；且

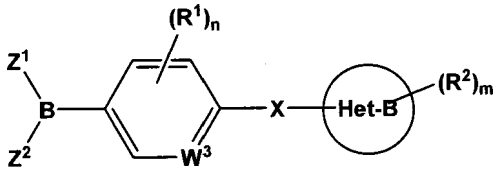
m 係 0、1、2、3、4，或 5。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–a)之化合物：

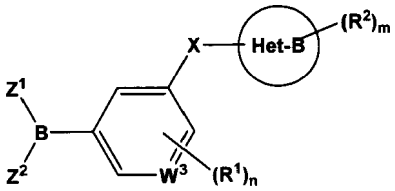


(V–a)

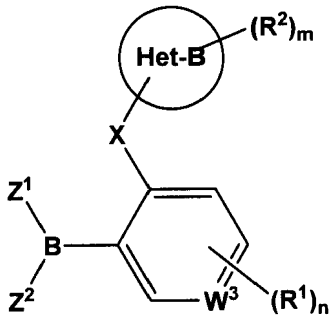
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。其中A環於與硼原子呈鄰、間或對位以X-HetB基取代之此等化合物之例子係以化學式(V–b)、(V–c)或(V–d)之任一者之化合物提供：



(V–b)



(V–c)



(V–d)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，每一n係0。於某些實施例，每一n獨立

地係1或2。於某些實施例，每一n係1。

於某些實施例，R^1係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基或選擇性經取代之5-員之雜芳基。於某些實施例，R^1係$-Cl$、$-F$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_2C_6H_5$、$-O(CH_2)_3CH_3$、$-CH_2C(CH_3)_2$，或選擇性經取代之噁二唑基。

於某些實施例，X係一共價鍵或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。於某些實施例，X係一共價鍵。於某些實施例，X係$-CH_2-$或$-CH=CH-$。

於某些實施例，每一m係0。於某些實施例，每一m獨立地係1或2。於某些實施例，每一m係1。

於某些實施例，R^2係選自$-OR^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基方於某些實施例，R^2係選自選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基。

於某些實施例，R^2係選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2C(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-(CH_2)_3CH_3$、$-CH_2C(CH_3)_2$、$-(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_3C(CH_3)_2$、$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_4CH_3$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH(CH_3)(CH_2)_3CH_3$、$-CH=CH(CH_2)_2CH_3$、$-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CF_2CF_3$、$-C(OH)(CH_3)_2$、選擇性經取代之吡啶基、$-C_6H_5$、選擇性經取代之苯基、選擇性經取代之苯甲基、$-CH_2CH_2Ph$、選擇性經取代之呋喃基、選擇

性經取代之咪唑基、選擇性經取代之噻唑基、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2NHBoc$、$-CH_2CH_2NHBoc$、$-CH_2CH_2NHAc$、$-CH_2CH_2NH(C=O)OCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2N(-C=OCH_2CH_2CH_2-)$、$-CH_2CH_2(C=O)N(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$、$-CH_2C_5H_9$、$-CH_2C_6H_{11}$、$-CH_2CH_2C_5H_9$、$-CH_2CH_2C_6H_{11}$、$-CH_2$(呋喃基)、$-CH_2$(噻吩基)，及$-CH_2$(茚滿基)。於某些實施例，$R^2$係選自$-(CH_2)_4CH_3$、$-CH_2CH_2CF_2CF_3$、選擇性經取代之吡啶基，及選擇性經取代之苯基。

於某些實施例，W^3係C或CR^{15}。於某些實施例，W^3係C或CH。於某些實施例，W^3係CH。於某些實施例，W^3係N。

於某些實施例，Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環，其中，該雜環基或雜芳基之環具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子，且R^{16}獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之3–10員之雜環基環。

於某些實施例，具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜

原子之6-員之雜環基環被排除 。於某些實施例，選擇性經取代之哌啡基、選擇性經取代之嗎啉基、選擇性經取代之哌啶基，或選擇性經取代之1,4-二噁烷基環被特別地排除。

於某些實施例，Het–B係具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5-員之單環雜環基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5-員之單環雜環基環。

於某些實施例，Het–B係一具有3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5-員之單環雜環基環。

於某些實施例，Het–B係一選自選擇性經取代之異噁唑烷基及選擇性經取代之噁唑烷基之選擇性經取代之 5-員之單環狀雜環基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5–10員之單環或二環之雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5–6員之單環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係含有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之一選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環或一選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係含有2個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之一選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環或一選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係含有3個選自N、NR^{16}、O及S

之雜原子之一選擇性經取代之 5–員之單環雜芳基環或一選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一選自選擇性經取代之三唑基、選擇性經取代之噁二唑基、選擇性經取代之噻二唑基、選擇性經取代之咪唑基、選擇性經取代之吡唑基、選擇性經取代之噻唑基、選擇性經取代之異噻唑基、選擇性經取代之噁唑基，及選擇性經取代之異噁唑基所組成族群之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一含有O及二N原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(即，噁二唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之噁二唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0，且m係0之化合物；及/或

(ii)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0，m係1且R^2係未經取任之呋喃基或–CH_3之化合物。

於某些實施例，Het–B係一含有一S及二N原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(即，噻二唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之噻二唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物。

於某些實施例，Het–B係一含有3個選自N或NR^{16}之雜原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(即，三唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之三唑基，下

列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物；及/或

(ii)其中W^3係CH，X係$-OCH_2-$或$-CH_2O-$，n係1，R^1係氟，m係1且R^2係環己基之化合物。

於某些實施例，Het–B係一選擇性經取代之 5–員之單環雜芳基環或一選擇性經取代之 9–員之雜芳基環，其每一者係含有一N原子及一選自O、N、NR^{16}或S之雜原子。

於某些實施例，Het–B係一含有一N原子及一O原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(即，噁唑基或異噁唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之噁唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物；

(ii)其中W^3係CH，X係$-OCH_2-$或$-CH_2O-$，n係1，R^1係氟且m係0之化合物；

(iii)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0，m係2且每一R^2獨立地係$-CH_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基或C_{1-8}雜烷基之化合物。

於某些實施例，Het–B係一含有一N原子及一S原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(例如，噻唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之噻唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W係 CH，X係一共價鍵，n係0，m係1且R^2係$-CH_3$之化合物。

於某些實施例，其中，Het–B係一含有二選自N或NR^{16}之雜原子之選擇性經取代之5–員之單環雜芳基環(例如，選擇性經取代之咪唑基或選擇性經取代之吡唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之吡唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係$–OCH_2–$或$–CH_2O–$，n係1，R^1係氟且m係0之化合物；及/或

(ii)其中W^3係CH，X係$–OCH_2CH_2–$ 或$–CH_2CH_2O–$，n係0且m係0之化合物。

於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之咪唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係$–OCH_2–$或$–CH_2O–$，n係1，R^1係氟且m係0之化合物。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之 9–10員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。於某些實施例，Het–B係一具有2個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。於某些實施例，Het–B係一具有3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之9–員之二環雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環。於某些實施例，Het–B係一具有2個選自N、NR^{16}、O及S之雜原

子之選擇性經取代之 6,5–稠合雜芳基環。於某些實施例，Het–B係一具有3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一選自選擇性經取代之 苯并噻唑基、選擇性經取代之苯并噁唑基、選擇性經取代之苯并異噁唑基、選擇性經取代之苯并咪唑基、選擇性經取代之吲唑基所組成族群之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環。

於某些實施例，Het–B係一含有一N原子及一O原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環(例如，苯并噁唑基或苯并異噁唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之苯并噁唑基或苯并異噁唑基，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物。

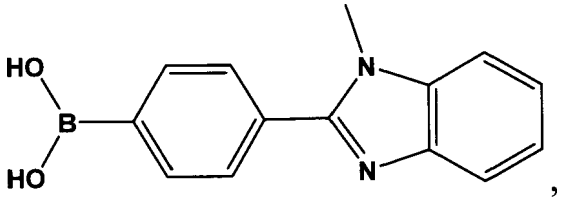
於某些實施例，Het–B係一含有一N原子及一S原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環(例如，苯并噻唑基或苯并異噻唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之苯并噻唑基，下列化合物被特別排除：

(ii)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0，且m係0之化合物。

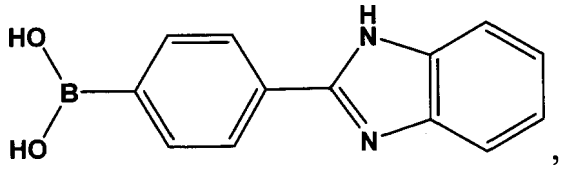
於某些實施例，Het–B係一含有2個選自N或NR^{16}之雜原子之選擇性經取代之6,5–稠合雜芳基環(例如，選擇性經取代之苯并咪唑基或選擇性經取代之吲唑基)。於某些實施例，其中，Het–B係選擇性經取代之苯并咪唑，下列化合物被特別排除：

(i)其中W^3係CH，X係一共價鍵，n係0且m係0之化合物。

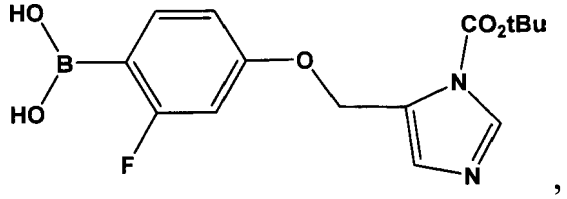
於某些實施例，下列化合物被特別排除：



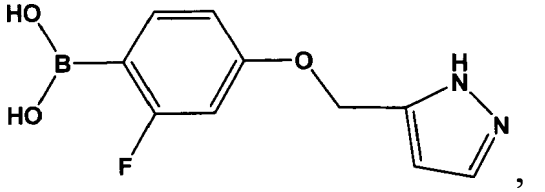
，



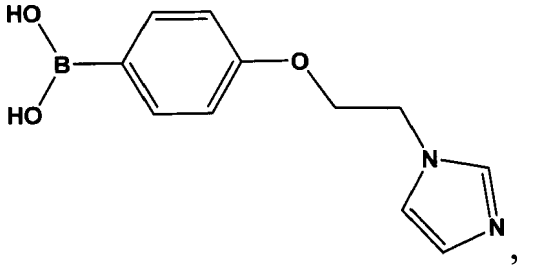
，



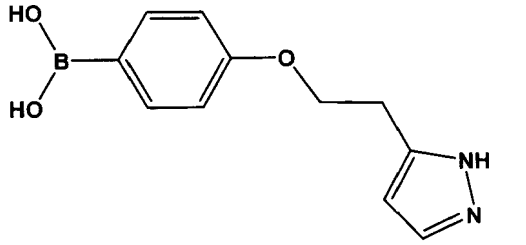
，



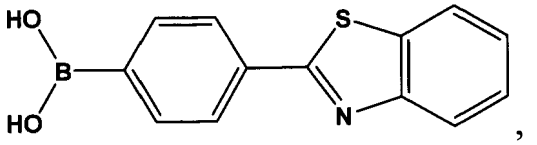
，



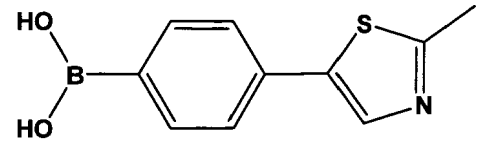
，



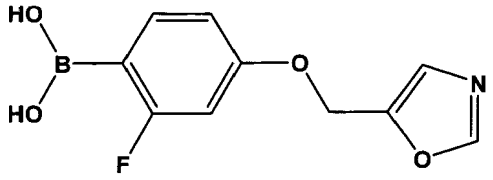
，



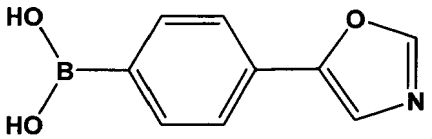
，



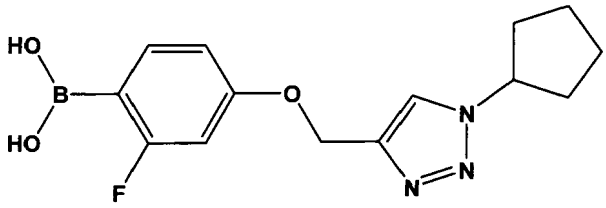
,



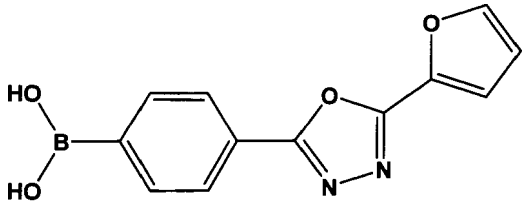
,

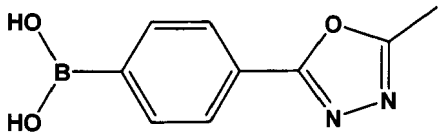


,

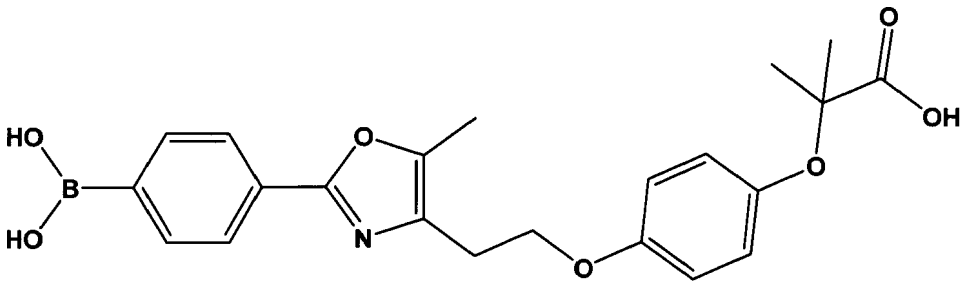


,



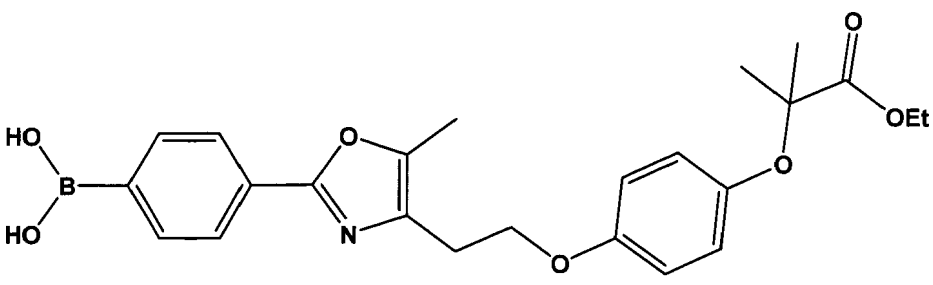


,



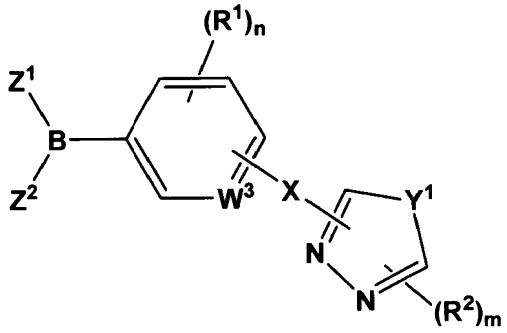
,

及/或



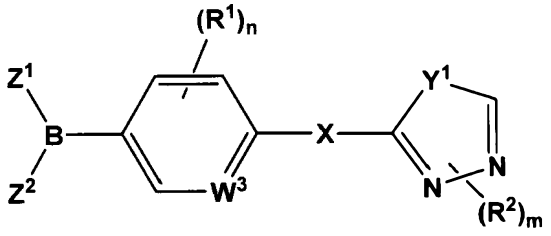
及其藥學可接受之鹽或前趨藥。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–e)之化合物：

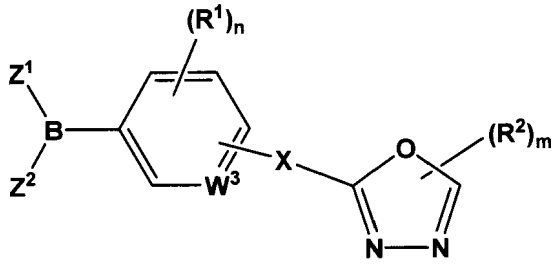


(V–e)

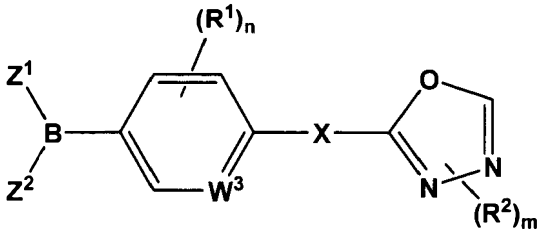
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且Y^1係O、S或NR^{16}。於某些實施例，Y^1係O或S。於某些實施例，Y^1係O。於某些實施例，Y^1係S。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V–e1)、(V–e2)、(V–e3)、(V–e4)、(V–e5)、(V–e6)，或(V–e7)之任一者之化合物：



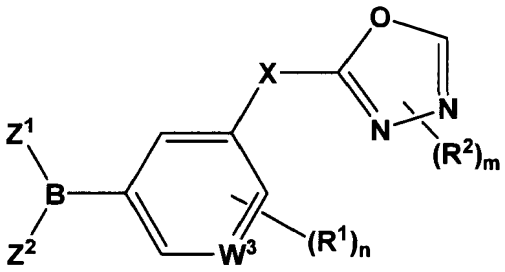
(V–e1)



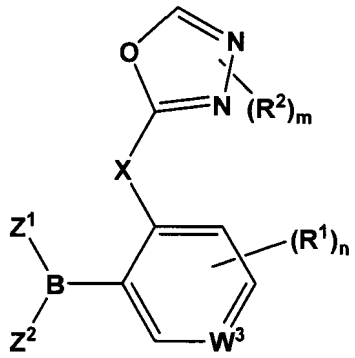
(V-e2)



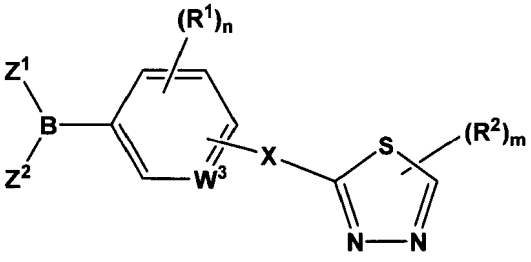
(V-e3)



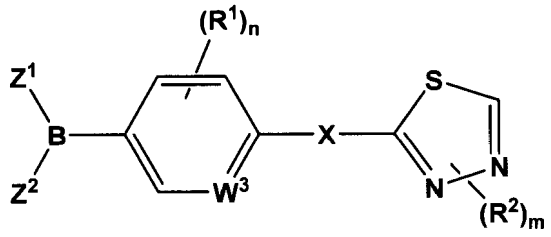
(V-e4)



(V-e5)



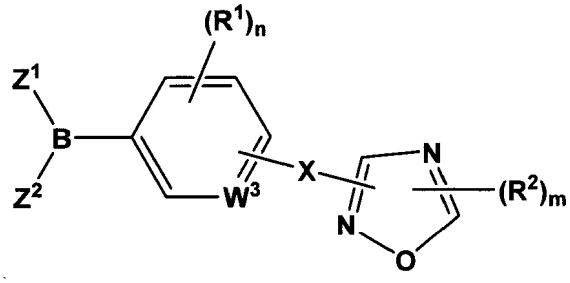
(V-e6)



(V–e7)

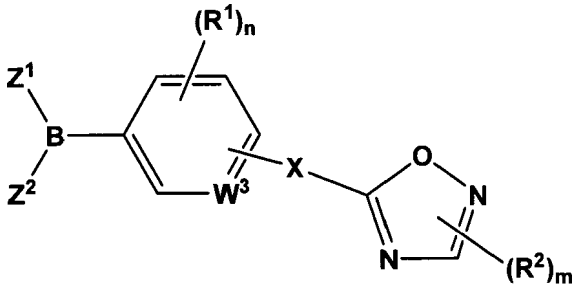
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–f)之化合物：

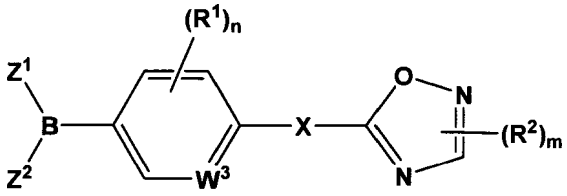


(V–f)

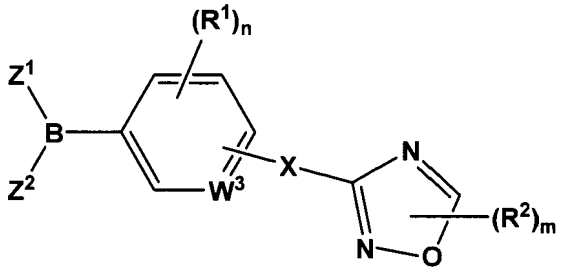
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V–f1)、(V–f2)、(V–f3)或(V–f4)之任一者之化合物：



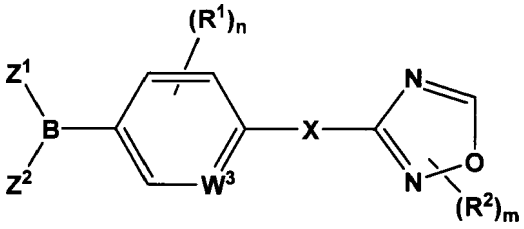
(V–f1)



(V–f2)



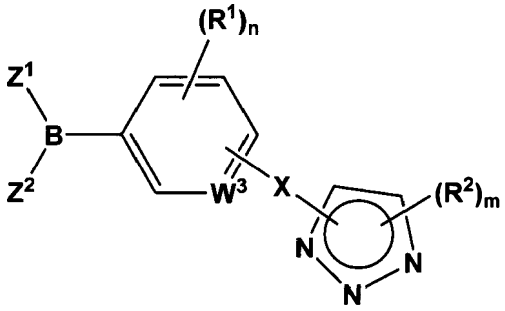
(V–f3)



(V–f4)

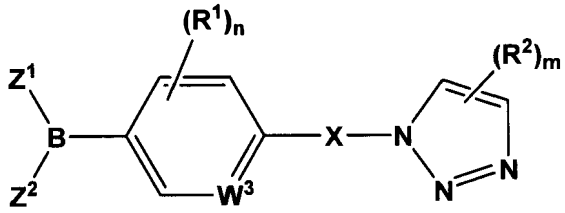
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、Het–B、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–g)之化合物：

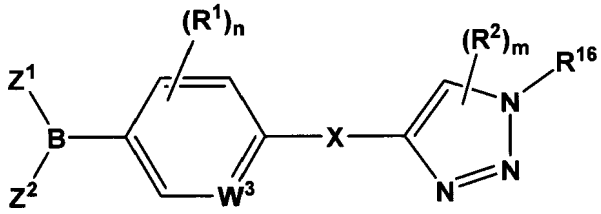


(V–g)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2，及m與n係如上所定義及於此間所述。例如，於某些實施例，，本發明提供化學式(V-g1)及(V-g2)之任一者之化合物：



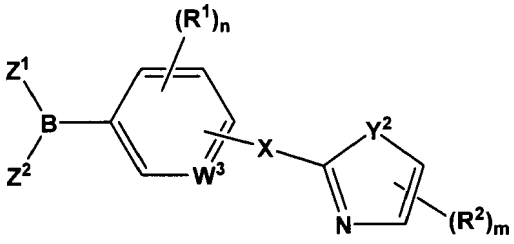
(V-g1)



(V-g2)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、R^{16}、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

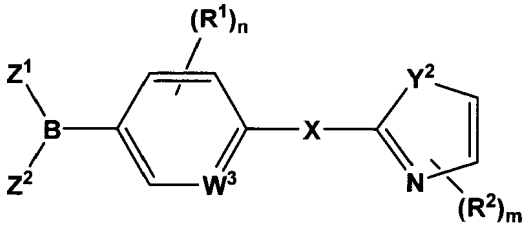
於某些實施例，本發明提供化學式(V-h)之化合物：



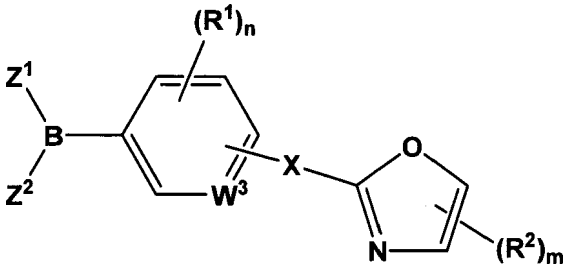
(V-h)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且Y^2係O、S或NR^{16}。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V-h1)、

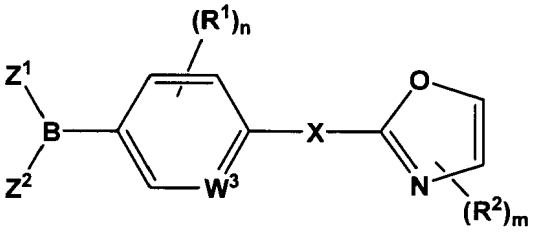
(V–h2)、(V–h3)、(V–h4)、(V–h5)、(V–h6)或(V–h7)之任一者之化合物：



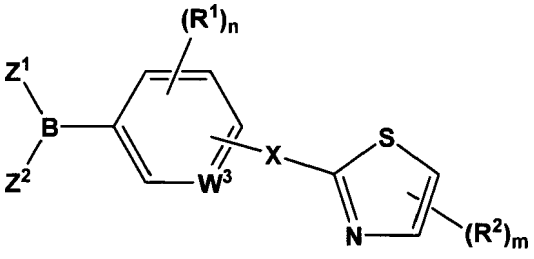
(V–h1)



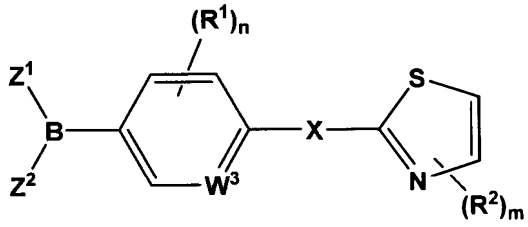
(V–h2)



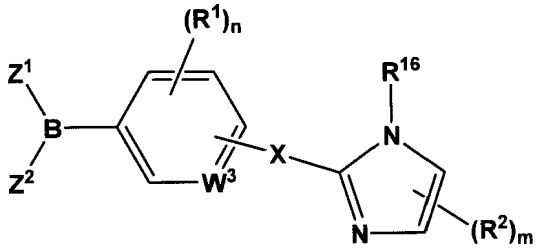
(V–h3)



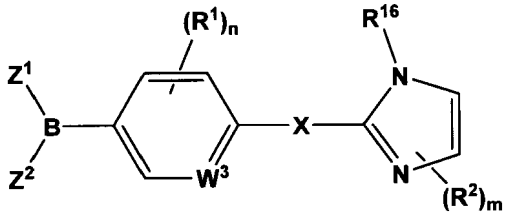
(V–h4)



(V–h5)



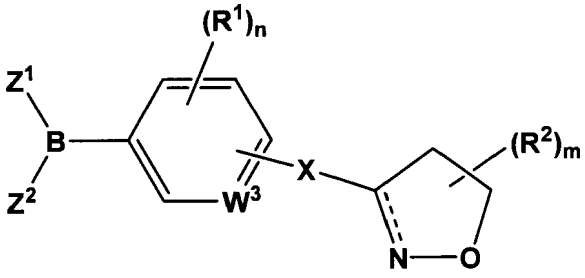
(V–h6)



(V–h7)

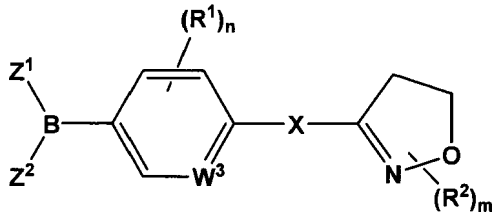
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、R^{16}、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y^2係O或S。於某些實施例，Y^2係O。於某些實施例，Y^2係S。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–i)之化合物：



(V–i)

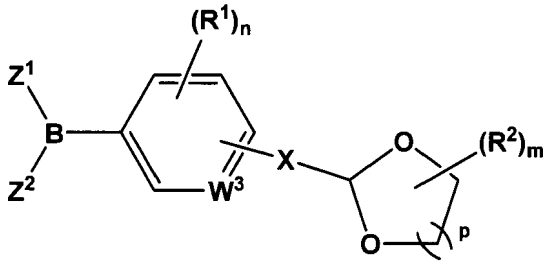
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且虛線代表單鍵或雙鍵。於某些實施例，虛線代表雙鍵。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V–i1)之化合物：



(V–i1)

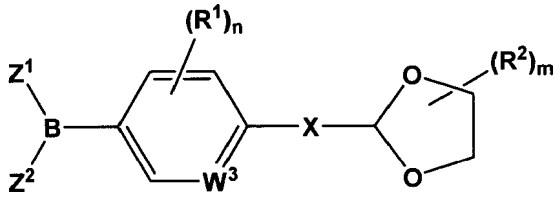
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且虛線代表單鍵或雙鍵。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–j)之化合物：

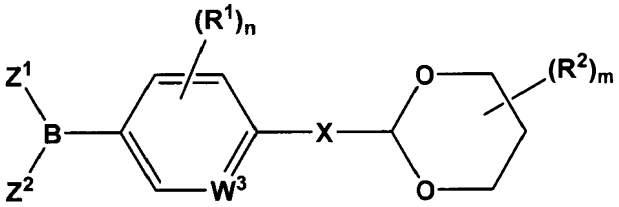


(V–j)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，且p係1或2。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(V–j1)或(V–j2)之任一者之化合物：



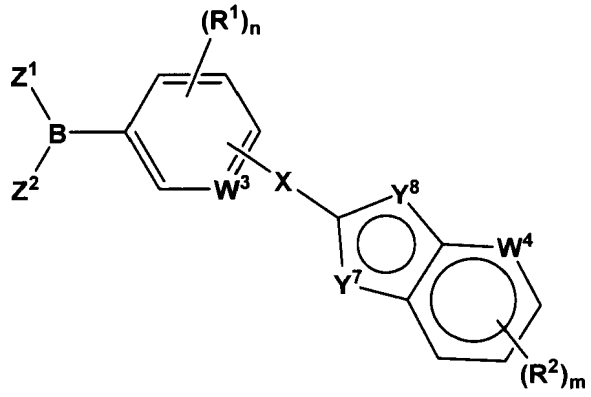
(V–j1)



(V–j2)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，本發明提供化學式(V–k)之化合物：



(V–k)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述，

Y^7及Y^8獨立地係選自N、NR^{14}、O及S，且

W^4係C、CR^{17}或N，其中，R^{17}係氫、鹵素、$–CF_3$、選擇性經取代之 C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇

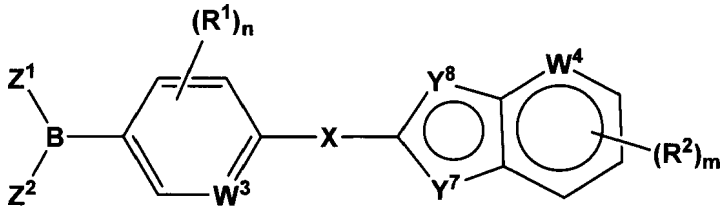
性經取代之C_{2-8}炔基。

於某些實施例，Y^7係O或S且Y^8係N。於某些實施例，Y^7係O。於某些實施例，Y^7係S。

於某些實施例，W^4係N。

於某些實施例，W^4係C或CR^{17}。於某些實施例，W^4係C或CH。

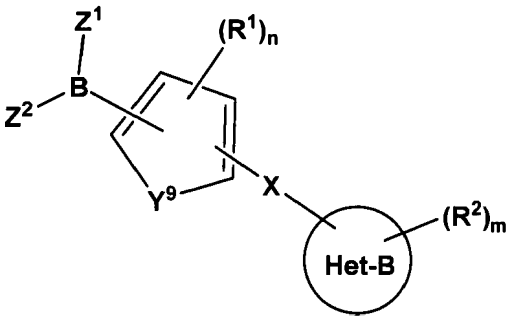
於某些實施例，本發明提供化學式(V–k1)之化合物：



(V–k1)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，W^3、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m、n、W^4、Y^7及Y^8係如上所定義及於此間所述。

另外，於某些實施例，本發明提供化學式(VI)之化合物：



(VI)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代

之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2一起形成一具有至少一與硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii) Z^1係–OH或$–OR^3$，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

Y^9係S或O；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–、$–S(O)_2–$，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，C_{1-6}烷撐基之1、2或3甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多數之選自–O–、–N=N–、–C=N–、$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及$–S(O)_2–$之基替代；

Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、$–OR^8$、$–CF_3$、–CN、$–NO_2$、$–SO_2R^8$、$–SOR^8$、$–C(O)R^8$、$–CO_2R^8$、$–C(O)N(R^8)_2$、$–N_3$、$–N_2R^8$、$–N(R^8)_2$、$–B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}

芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基 ；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

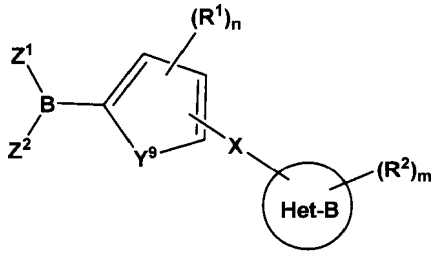
R^5、R^6、 R^7、 R^8、 R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選

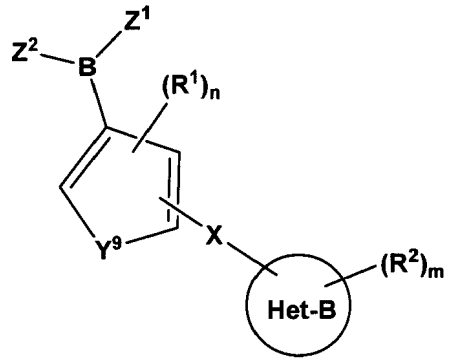
擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

n係0、1、2或3，且m係0、1、2、3、4，或5。

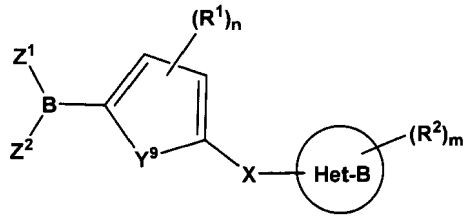
於某些實施例，本發明提供化學式(VI–a)、(VI–b)、(VI–c)、(VI–d)或 (VI–e)之任一者之化合物：



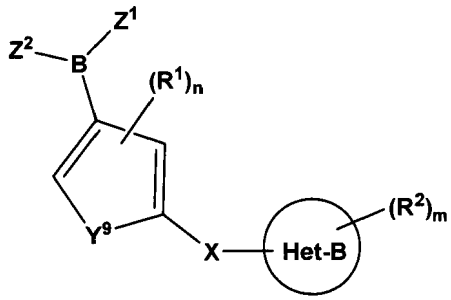
(VI–a)



(VI–b)



(VI–c)



(VI–d)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^9、Z^1、Z^2、Het–B、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

於某些實施例，n係0。

於某些實施例，X係一共價鍵。

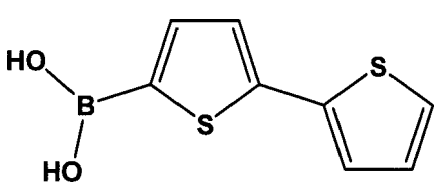
於某些實施例，m係1。於某些實施例，R^2係選自選擇性經取代之C_{1-8}烷基或選擇性經取代之C_{6-10}芳基。於某些實施例，R^2係選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-(CH_2)_2CH_3$、$-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_4CH_3$、選擇性經取代之苯基、選擇性經取代之苯甲基，及$-(CH_2)_2C_6H_5$。

於某些實施例，Y^9係S原子。於某些實施例，Y^9係O原子。

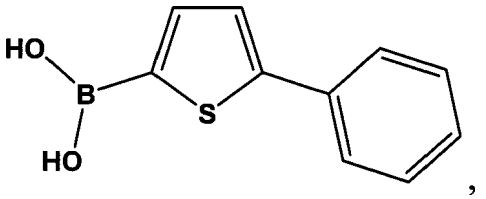
於某些實施例，化學式 (VI)或其亞獨之化合物被特別排除：

(i)其中Y^9係S，X係一共價鍵，n係0，m係0且Het–B係C_6H_5或噻吩基之化合物。

於某些實施例，下列化合物被特別排除：



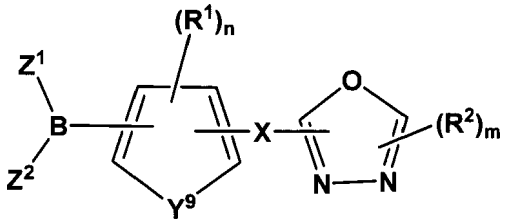
及/或



，

或其藥學可接受之鹽或前趨藥。

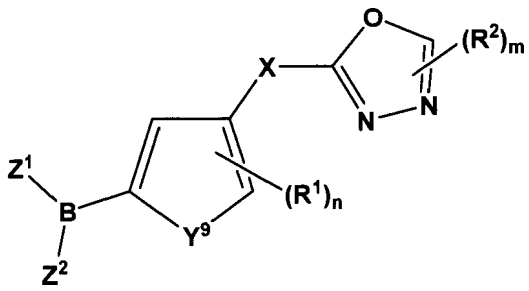
於某些實施例，化學式(VI)之Het–B係噁二唑基。例如，於某些實施例，本發明提供化學式(VI–e)之化合物：



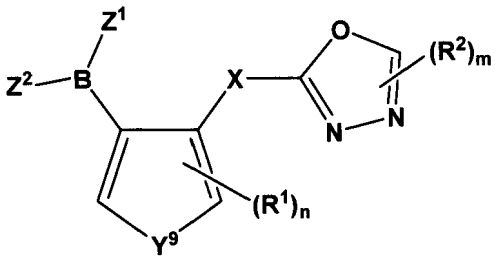
(VI–e)

或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^9、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。例如，於某些

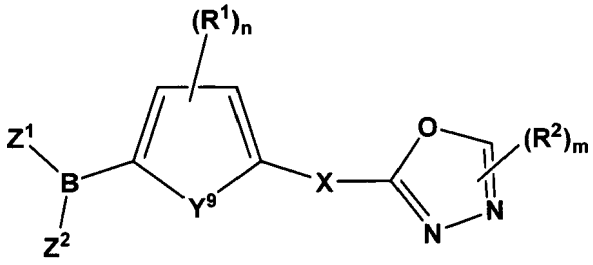
實施例，本發明提供化學式(VI–e1)、(VI–e2)、(VI–e3)、(VI–e4)或(VI–e5)之任一者之化合物：



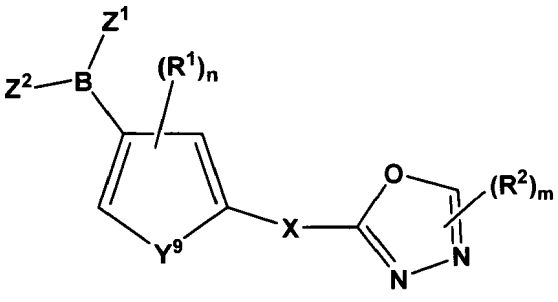
(VI–e1)



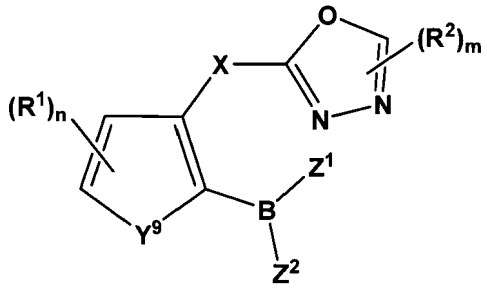
(VI–e2)



(VI–e3)



(VI–e4)

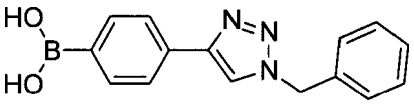
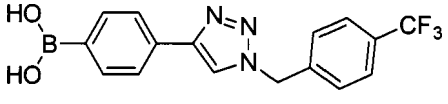
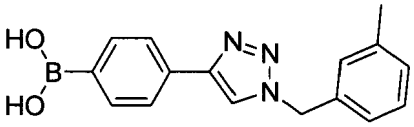
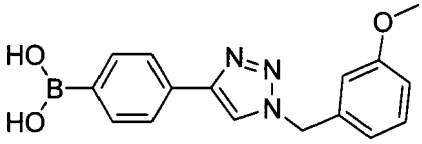
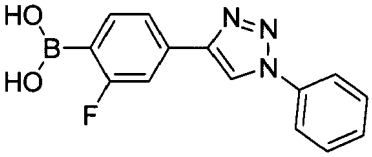
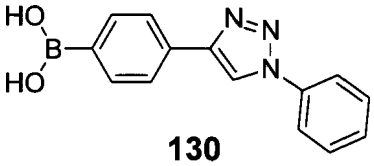
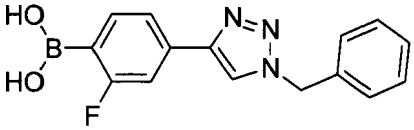
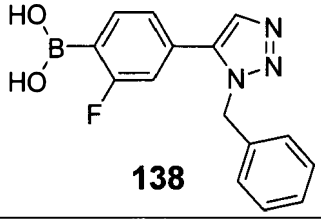


(VI–e5)

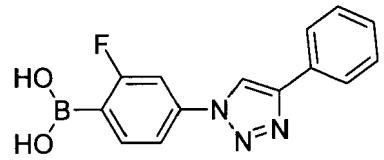
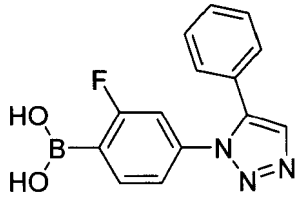
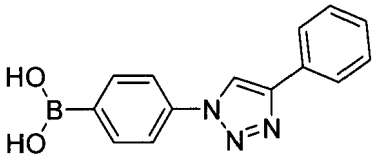
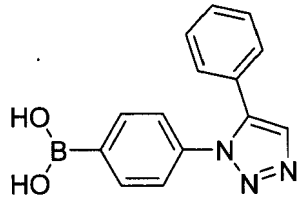
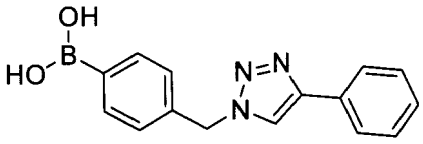
或其藥學可接受之鹽或前趨藥，其中，Y^9、Z^1、Z^2、X、R^1、R^2、m及n係如上所定義及於此間所述。

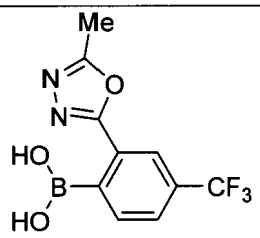
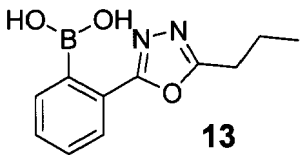
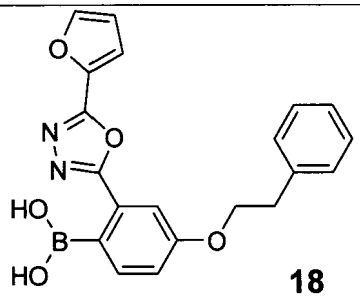
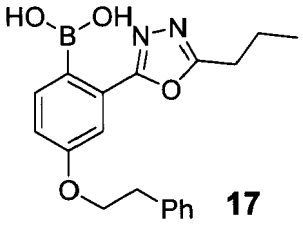
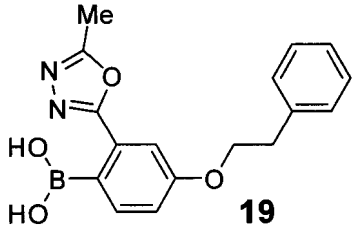
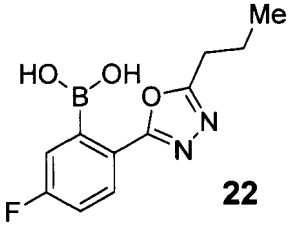
化學式(II)、(V)，及其亞屬所包含之例示化合物係於下之第9–19表中提供。

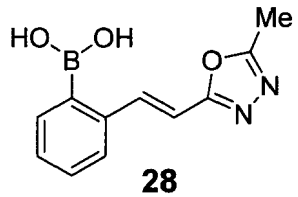
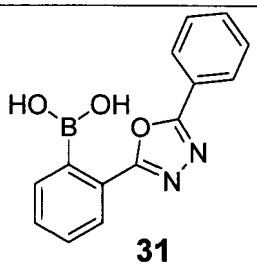
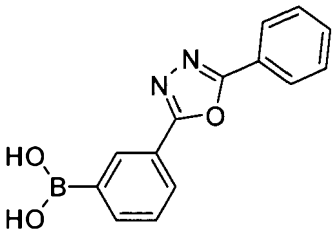
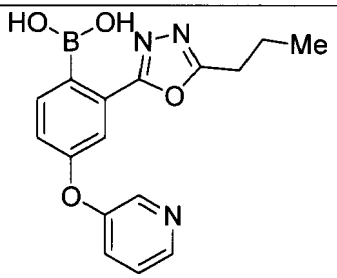
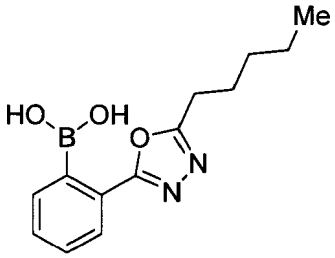
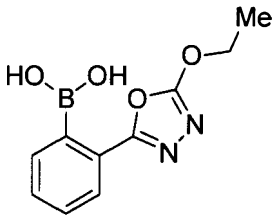
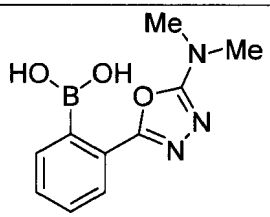
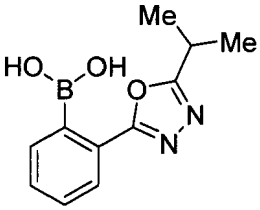
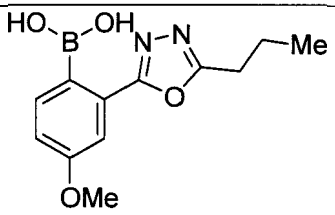
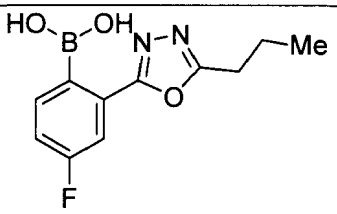
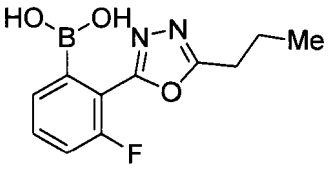
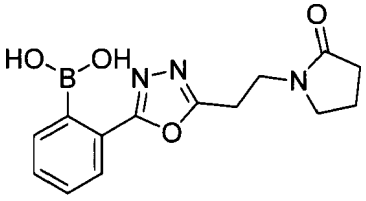
第 9 表

 126	 127
 129	 128
 134	 130
 137	 138

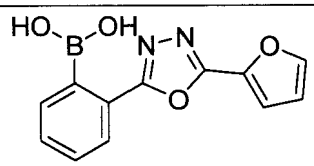
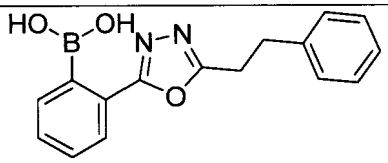
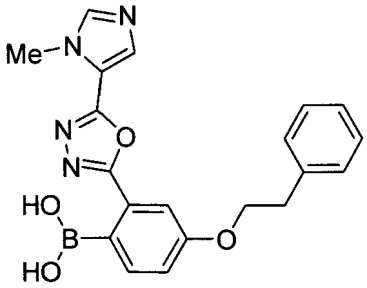
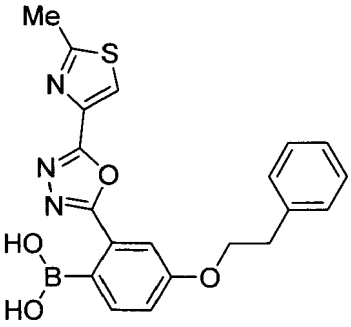
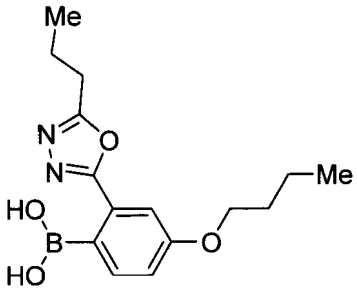
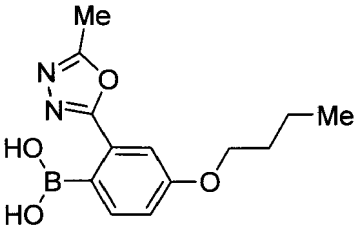
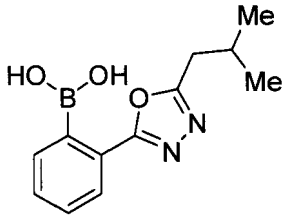
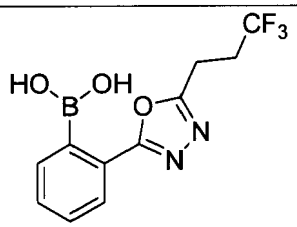
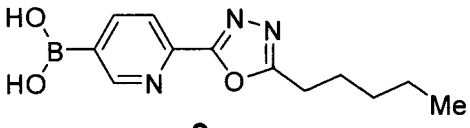
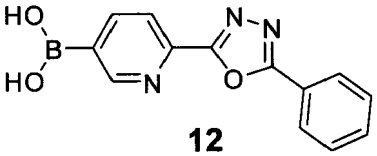
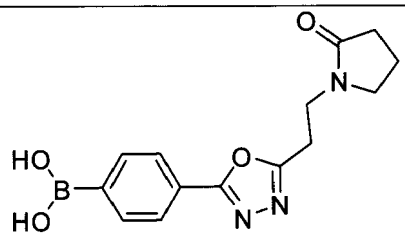
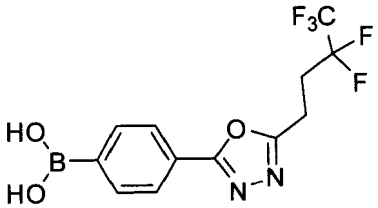
第 10 表

第 10 表	
 141	 142
 143	 144
 131	

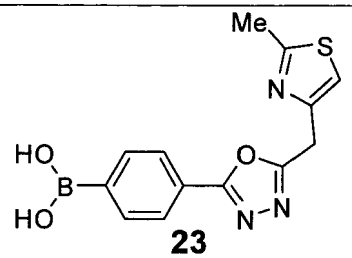
第 11 表	
 11	 13
 18	 17
 19	 22

第 11 表	
 **28**	 **31**
 **63**	 **296**
 **281**	 **286**
 **282**	 **283**
 **260**	 **261**
 **262**	 **263**

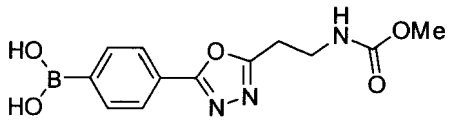
第 11 表

 264	 265
 268	 269
 271	 272
 284	 285
 9	 12
 10	 20

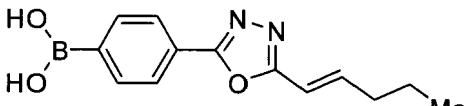
第 11 表



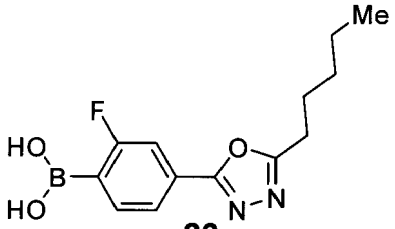
23



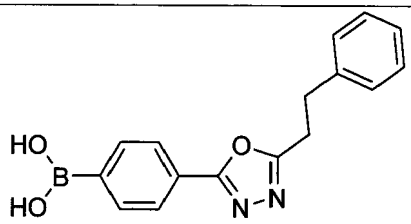
86



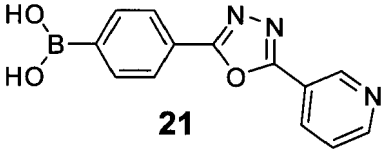
25



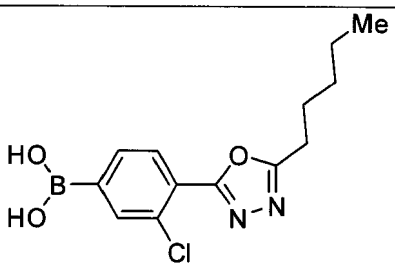
26



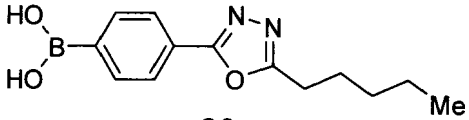
57



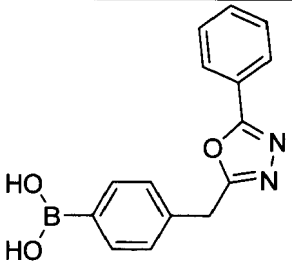
21



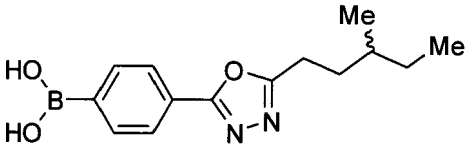
29



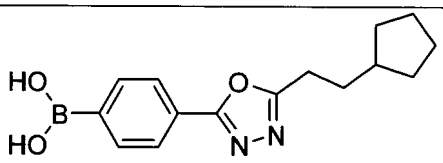
30



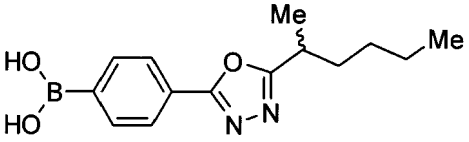
64



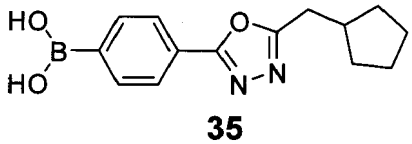
32



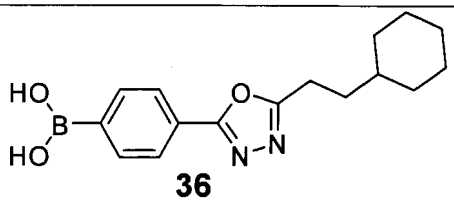
33



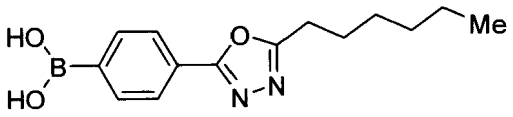
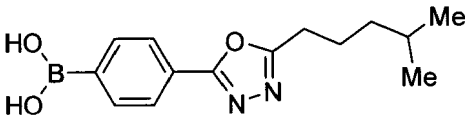
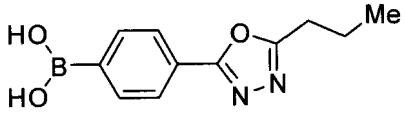
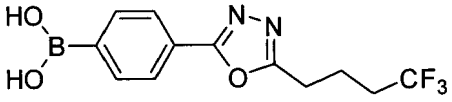
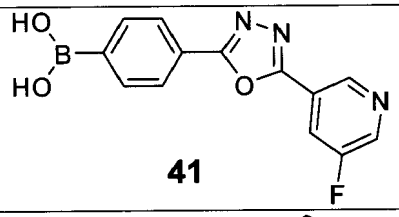
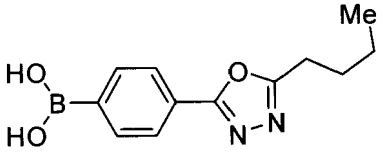
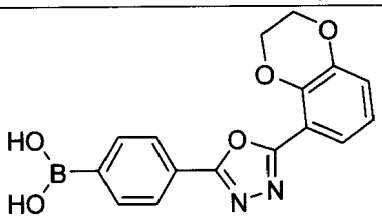
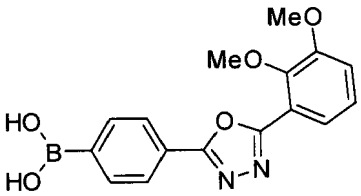
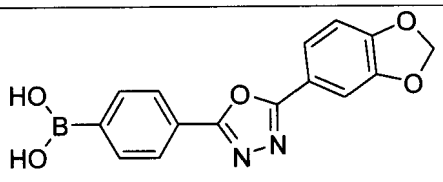
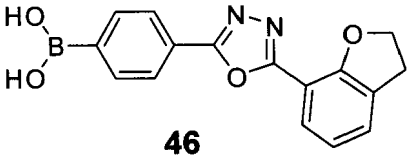
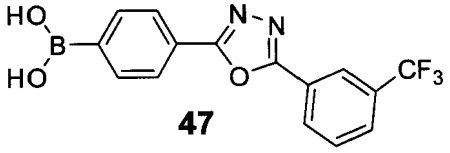
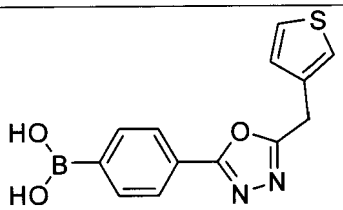
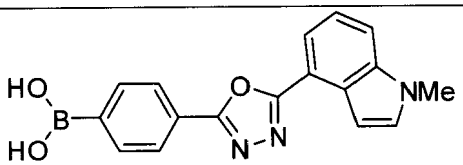
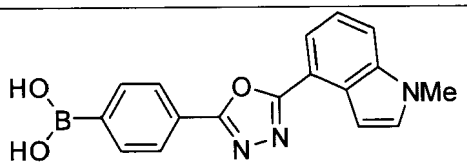
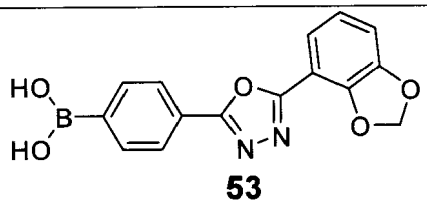
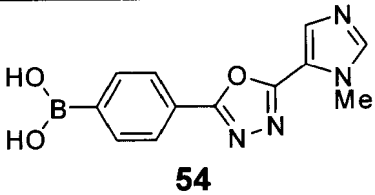
34

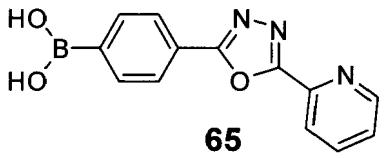
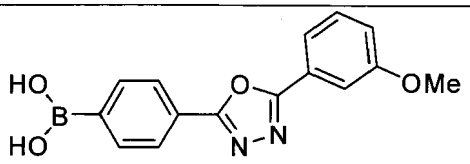
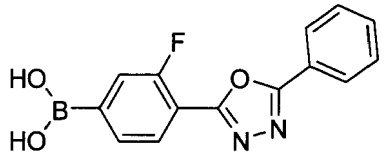
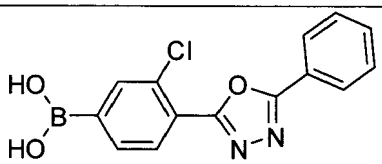
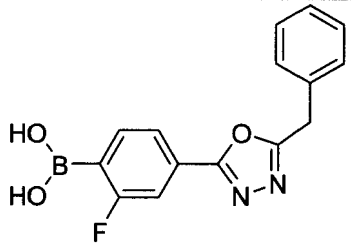
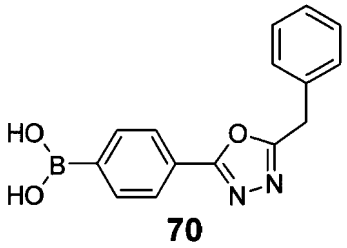
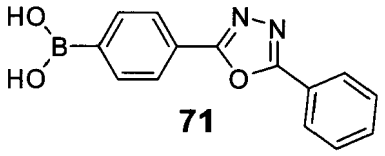
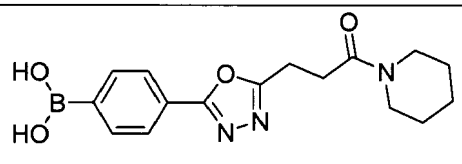
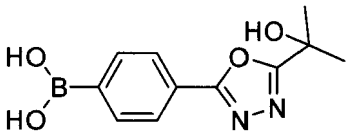
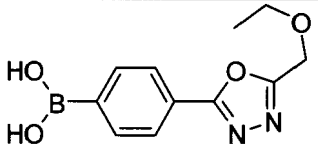
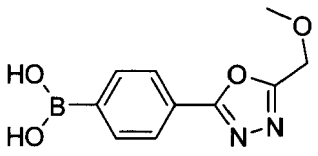
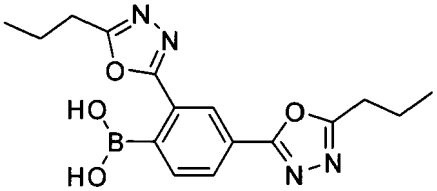
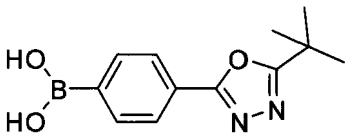
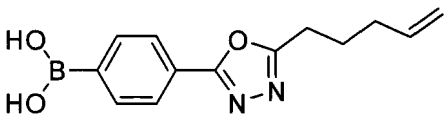
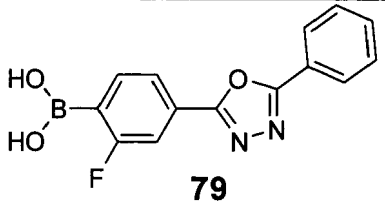
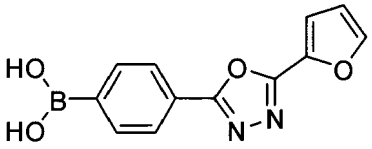


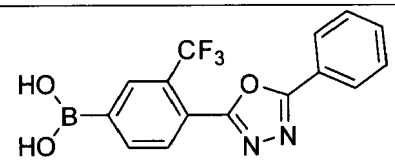
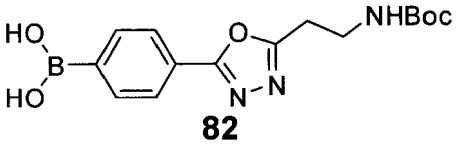
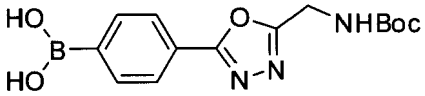
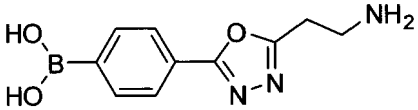
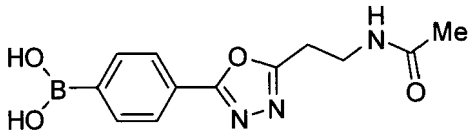
35

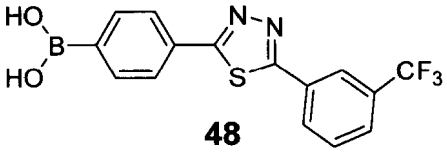
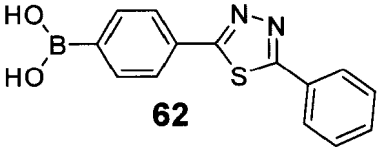
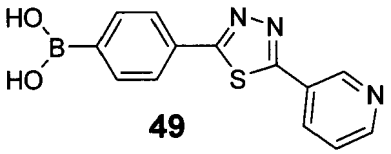
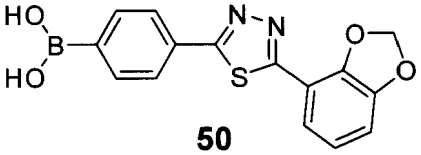
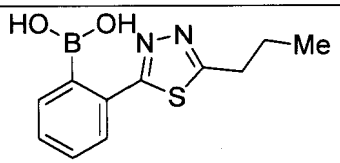


36

第 11 表	
 37	 38
 39	 40
 41	 42
 43	 44
 45	 46
 47	 59
 51	 51
 53	 54

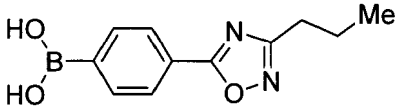
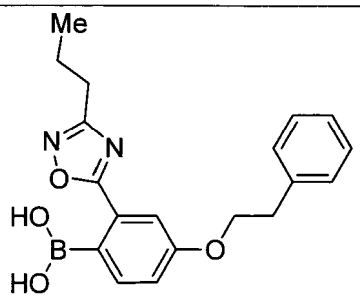
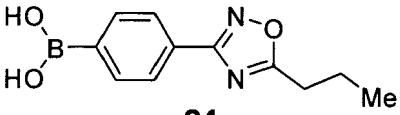
第 11 表	
 65	 66
 67	 68
 69	 70
 71	 239
 73	 74
 75	 76
 77	 78
 79	 80

第 11 表	
 81	 82
 83	 84
 85	

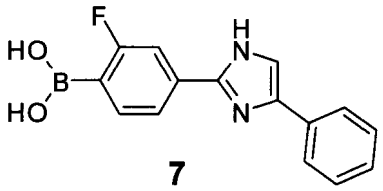
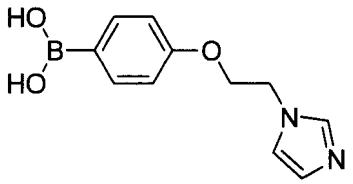
第 12 表	
 48	 62
 49	 50
 266	

第 13 表

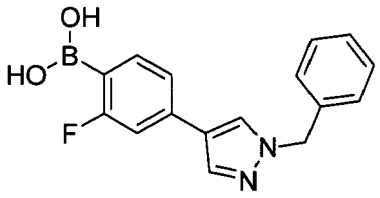
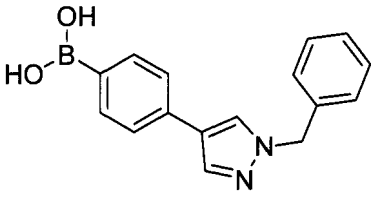
第 13 表

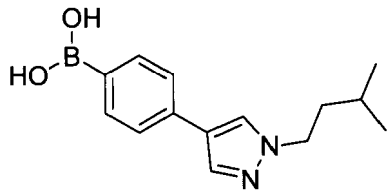
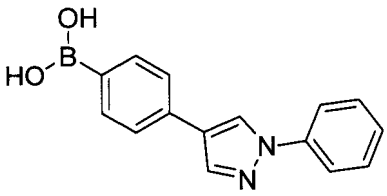
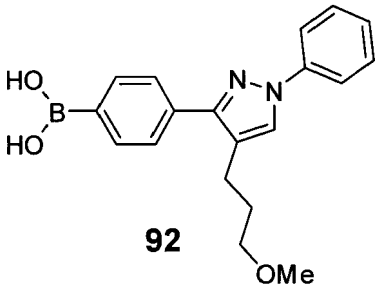
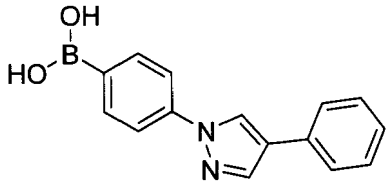
 272	 273
 24	

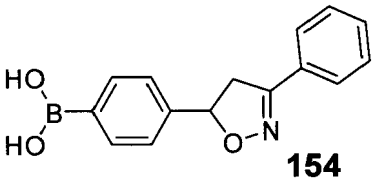
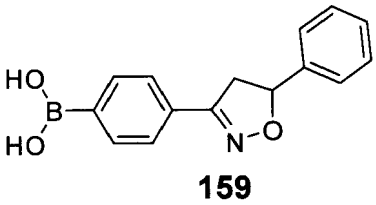
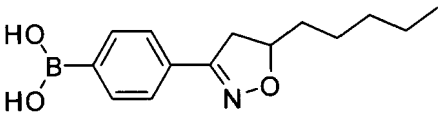
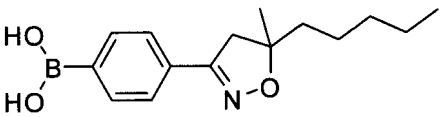
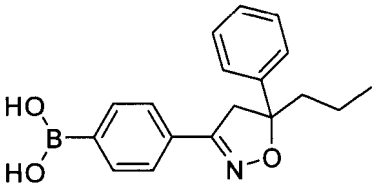
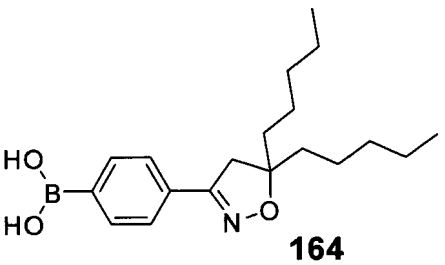
第 14 表

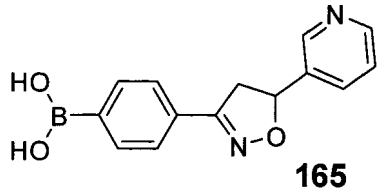
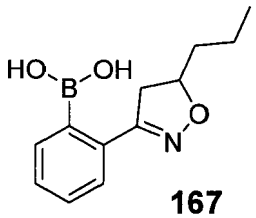
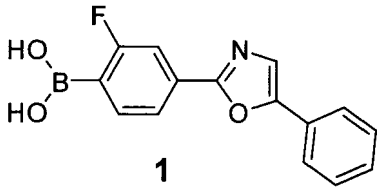
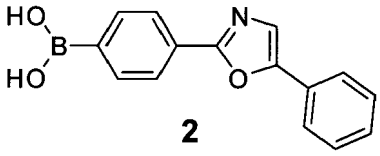
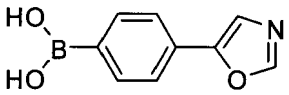
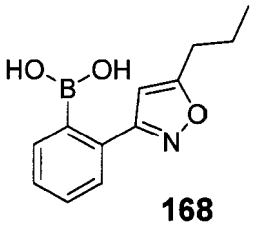
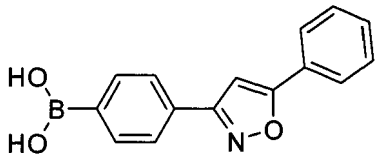
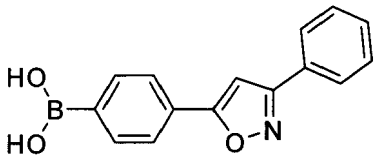
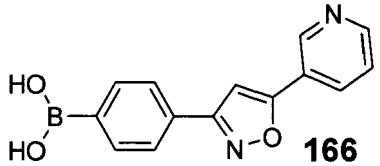
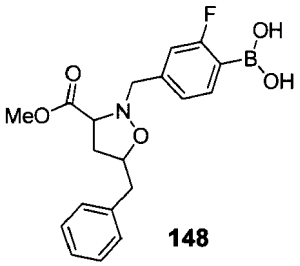
 7	

第 15 表

 226	 227

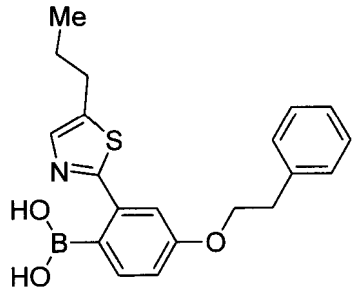
第 15 表	
 222	 232
 92	 231

第 16 表	
 154	 159
 161	 162
 163	 164

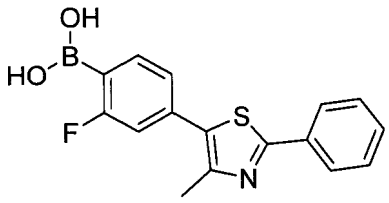
第 16 表	
 165	 167
 1	 2
 90	 168
 160	 156
 166	 148

第 17 表

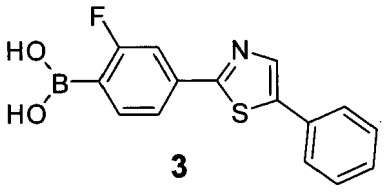
第 17 表



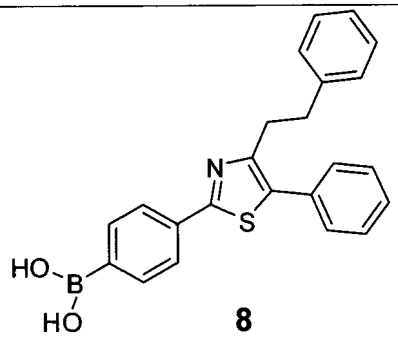
276



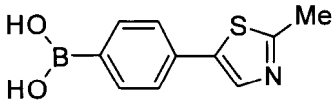
225



3

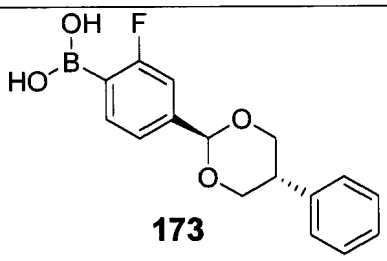


8

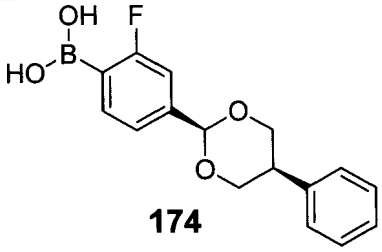


89

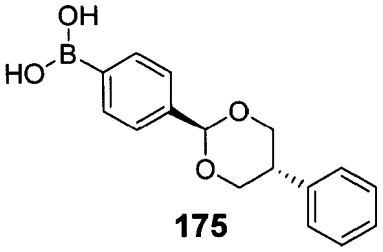
第 18 表



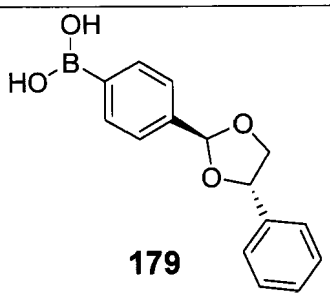
173



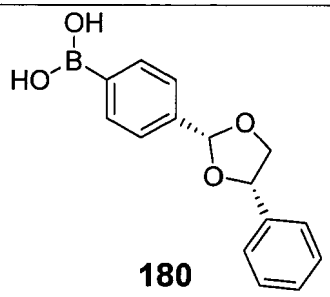
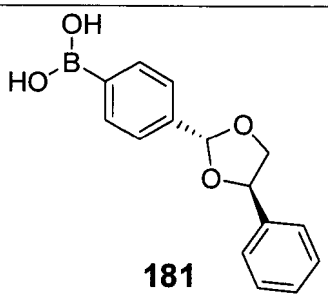
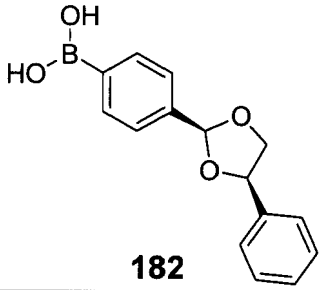
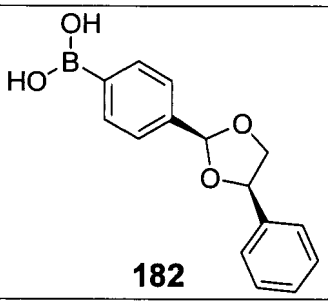
174

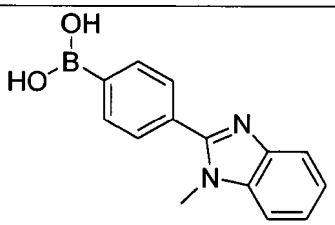
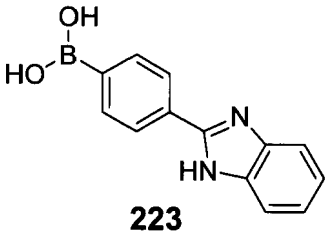
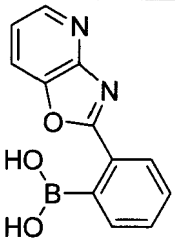
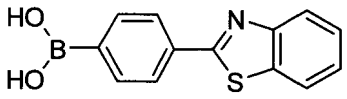


175

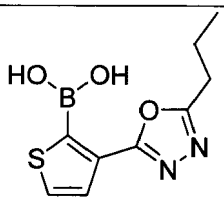
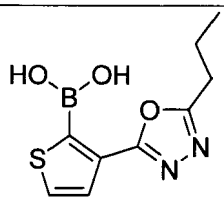


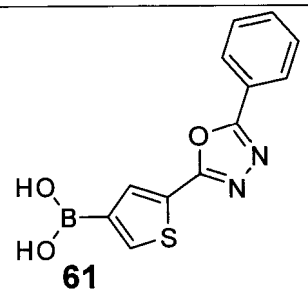
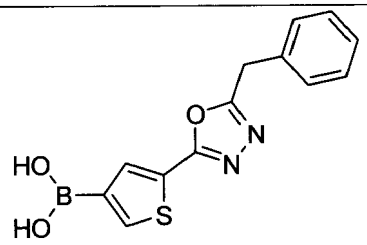
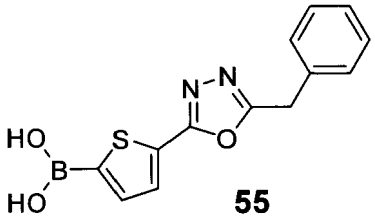
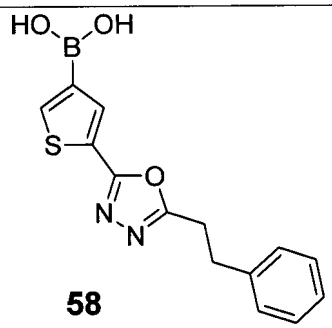
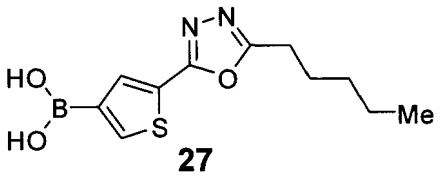
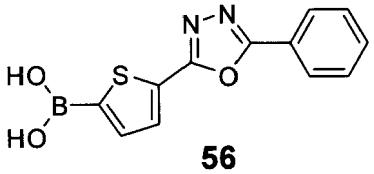
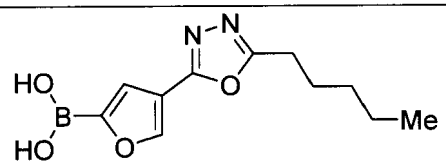
179

第 18 表	
 180	 181
 182	 182

第 19 表	
 224	 223
 259	 87

化學式(II)、(VI)及其亞屬所包含之例示化合物係如下之第20表所提供。

第 20 表	
 72	 72

第 20 表	
 61	 60
 55	 58
 27	 56
 240	

4. 藥學可接受之組成物及配製物

於某些實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於某些實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一如第1至20表中任一者所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於某些實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一如實施例中所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於其它實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一具有少於或等於0.01 microM之Ki或具有0.01 microM與0.1 microM間之如實施例中所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥(即，具有稱為“A”及“B”之活性之化合物)，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於其它實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一具有少於或等於0.01 microM之Ki之如實施例中所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥(即，具有稱為“A”之活性之化合物)，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑。

於其它實施例，本發明提供一種藥學可接受組成物，包含一化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，及一藥學可接受之賦形劑、媒介物，或載劑，其中，該化合物係選自實施例中所述之任何化合物。

如上所述，本發明之藥學可接受組成物另外包含藥學可接受之賦形劑，其於此使用係包含適於所欲特別藥劑型式之任何及所有之溶劑、稀釋劑，或其它液體載體、分散或

懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、稠化或乳化劑、防腐劑、固態結合劑、潤滑劑等 Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 揭示用於配製藥學可接組成物之各種載劑及其製備之已知技術。除任何傳統載劑介質與本發明化合物不相容(諸如，產生任何非所欲之生物作用或與此藥學可接受組成物之任何其它組份以不利方式產生其它交互作用)外，其使用被認為係於本發明範圍內。

可作為藥學可接受載劑之材料之某些例子不受限地包含離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質(諸如，人類血清蛋白)、緩衝物質(諸如，磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸，或山梨酸鉀)、飽和蔬菜脂肪酸、水、鹽或電解質(諸如，硫酸角精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鈉、氯化鈉、鋅鹽、膠體氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯–聚氧丙烯–嵌段聚合物、羊毛脂、糖(諸如，乳糖、葡萄糖及蔗糖))之部份甘油酯混合物；澱粉，諸如，玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如，羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素乙酸酯；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如，可可脂及栓劑蠟；油，諸如，花生油、棉花籽油；紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油，及黃豆油；二醇，諸如，丙二醇或聚乙二醇；酯，諸如，油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如，氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無致熱源之水；等張生理食鹽水；Ringer 溶液；乙基醇，及磷酸鹽緩衝溶液，

與其它非毒性之可相容潤滑劑，諸如，月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，與著色劑、釋放劑、塗覆劑、甜化、口味及香味之試劑、防腐劑及抗氧化劑，亦可依據配製者判斷而存在於組成物。

此間所述藥學可接受組成物之所提供配製物可藉由藥理學技藝所知或其後發展之任何方法製備。一般，此等製備方法包含使上述成份與一載劑及/或一或多數之其它輔助成份結合之步驟，然後，若需要及/或所欲地，使產物成形及/或包裝成所欲之單或多劑量之單元。

本發明之藥學可接受組成物可以散裝、以一單一單位劑量及/或以多數個單一單位劑量製備、包裝及/或出售。於此使用時，“單位劑量”包含預定量之活性成份之個別含量之藥學可接受組成物。活性成份之量一般係等於欲被投用至一患者之活性成份之劑量及/或此一劑量之一方便分率，諸如，此一劑量之一半或三分之一。

本發明藥學可接受組成物內之活性成份、藥學可接受之載劑及/或任何另外成份之相對含量會依被治療患者之特性、尺寸，及/或狀況及進一步依投 藥路徑而改變。舉例而言，組成物可包含0.1%與100%(w/w)間之活性成份。

於某些實施例，藥學可接受之賦形劑係至少95%、96%、97%、98%、99%，或100% 純度。於某些實施例，賦形劑被允許用於人類及獸醫用途。於某些實施例，賦形劑係由美國食品及藥物管理局(United States Food and Drug Administration)所允許。於某些實施例，賦形劑係藥學等

級。於某些實施例，賦形劑係符合美國藥典(USP)、歐洲藥典(EP)、英國藥典，及/或國際藥典之標準。

用於製造所提供之藥學可接受組成物之藥學可接受賦形劑不受限地包含惰性稀釋劑、分散及/或顆粒化之試劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、結合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。此等賦形劑可選擇性地被包含於本配製物內。諸如可可脂及栓劑蠟之賦形劑、著色劑、塗覆劑、甜化、口味及香味之試劑可依據配製者判斷而存在於組成物內。

例示之稀釋劑不受限地包含碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉、乳糖、蔗糖、纖維素、微結晶纖維素、高嶺土、甘露醇、山梨糖醇、肌醇、氯化鈉、乾澱粉、玉米澱粉、粉末狀糖等，及其等之混合物。

例示之顆農化及/或分散試劑不受限地包含馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、澱粉甘醇酸鈉、黏土、海藻酸、瓜爾膠、柑橘渣、瓊脂、膨潤土、纖維素及木材製品、天然海棉、陽離馬交換樹脂、碳酸鈣、矽酸鹽、碳酸鈉、交聯聚(乙烯基-吡咯烷酮)(交聯聚維酮)、羧基甲基澱粉鈉(澱粉甘醇酸鈉)、羧基甲基纖維素、交聯羧基甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素)、甲基纖維素、預膠化澱粉(澱粉1500)、微結晶澱粉、水不可溶之澱粉、羧基甲基纖維素鈣、矽酸鎂鋁(Veegum)、月桂基硫酸鈉、季銨化合物等，及其等之混合物。

例示之表面活性劑及/或乳化劑不受限地包含天然乳化劑(例如，阿拉伯膠、瓊脂、海藻酸、海藻酸鈉、黃芪膠、角叉藻、膽固醇、黃原膠、果膠、明膠、蛋黃、酪蛋白、羊毛亂、膽固醇、蠟，及卵磷脂)、膠體黏土(例如，膨潤土[矽酸鋁]及Veegum[矽酸鎂鋁])、長鏈胺基酸衍生物、高分子量醇(例如，硬脂基醇、鯨蠟醇、油醇、三乙酸甘油酯單硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸鹽、單硬脂酸甘油酯，及丙二醇單硬脂酸酯、聚乙烯基醇)、卡波姆(例如，羧基聚甲烯、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物，及羧乙烯基聚合物)、魔芋粉、纖維素衍生物(例如，羧甲基纖維素鈉、粉末纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基 纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素)、脫水山梨醇脂肪酸酯(例如，聚氧乙烯脫水山梨醇單月桂酸酯[Tween 20]、聚氧乙烯脫水山梨醇[Tween 60]、聚氧乙烯脫水山梨醇單油酸酯[Tween 80]、脫水山梨醇單棕櫚酸酯[Span 40]、脫水山梨醇單硬脂酸酯[Span 60]、脫水山梨醇三硬脂酸酯[Span 65]、單油酸甘油酯、脫水山梨醇單油酸酯[Span 80])、聚氧乙烯酯(例如，聚氧乙烯單硬脂酸酯[Myrj 45]、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧甲烯硬脂酸酯，及Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如，Cremophor)、聚氧乙烯醚(例如，聚氧乙烯月桂基醚[Brij 30])、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二甘醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸鈉、油酸鉀、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸鈉、Pluronic F 68、Poloxamer 188、四曲溴銨、十六烷基氯化吡啶、氯化苯二

甲烴銨、多庫酯鈉等及/或其等之混合物。

例示之結合劑不受限地包含澱粉(例如，玉米澱粉及澱粉糊)；明膠；糖(例如，蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、蜜糖、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)；天然及合成之膠(例如，阿拉伯 膠、海藻酸鈉、愛爾蘭青苔萃取物、旁沃膠、茄替膠、依沙布哈斯克(isapol husks)黏液、羧甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、微結晶纖維素、纖維素乙酸酯、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、矽酸鎂鋁(Veegum)，及落葉松阿位伯半乳聚糖)；海藻酸鹽；聚乙烯氧；聚乙二醇；無機鈣鹽；矽酸；聚甲基丙烯酸酯；蠟；水；醇等；及其等之混合物。

例示之防腐劑可包含抗氧化劑、螯合劑、抗微生物防腐劑、抗黴菌防腐劑、醇防腐劑、酸性防腐劑，及其它防腐劑。

例示之抗氧化劑不受限地包含α生育醇、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、單硫代甘油、焦亞硫酸氫鉀、丙酸、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸氫鈉，及亞硫酸鈉。

例示之螯合劑包含乙二胺四乙酸(EDTA)、檸檬酸單水合物、依地酸二鈉、依地酸二鉀、依地酸、福馬酸、馬來酸、磷酸、依地酸鈉、酒石酸，及依地酸三鈉。例示之抗微生物防腐劑不受限地包含氯化苯甲二烴銨、氯化苄乙氧銨、苯甲醇、溴硝醇、西曲溴銨、十六烷基氯化吡啶、氯己啶、氯丁醇、氯甲酚、氯間二甲苯酚、甲酚、乙基醇、

甘油、氯己嘧啶、咪唑烷脲、酚、苯氧基乙醇、苯基乙基醇、苯基硝酸汞、丙二醇，及硫柳汞。

例示之抗黴菌防腐劑不受限地包含對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯甲酸鉀、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉，及山梨酸。

例示之醇防腐劑不受限地包含乙醇、聚乙二醇、酚、酚化合物、雙酚、氯丁醇、羥基苯甲酸酯，及苯基乙基醇。

例示之酸性防腐劑不受限地包含維他命A、維他命C、維他命E、β-胡蘿蔔素、檸檬酸、乙酸、去氫乙酸、抗壞血酸、山梨酸，及植酸。

其它防腐劑不受限地包含生育醇 生育醇乙酸酯、底特若肪甲磺酸酯、四曲溴銨、丁基化羥基苯甲醚 (BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸鈉(SLS)、月桂基醚硫酸鈉(SLES)、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸氫鈉、亞硫酸鉀、焦亞硫酸氫鉀、Glydant Plus、Phenonip、羥基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon，及Euxyl。於某些實施例，防腐劑係抗氧化劑。於其它實施例，防腐劑係螯合劑。

例示之緩衝劑不受限地包含檸檬酸鹽緩衝溶液、乙酸鹽緩衝溶液、磷酸鹽緩衝溶液、氯化銨、碳酸鈣、氯化鈣、檸檬酸鈣、葡乳醛酸鈣、葡庚糖酸鈣、葡萄糖酸鈣、D-葡萄糖酸、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、丙酸、戊酮酸鈣、戊酸、磷酸二氫鈣、磷酸、磷酸三氫鈣、磷酸氫氧化鈣、乙酸鉀、

氯化鉀、葡萄糖酸鉀、鉀混合物、磷酸二氫鉀、磷酸單氫鉀、磷酸鉀混合物、乙酸鈉、碳酸氫鈉、氯化鈉、檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸二氫鈉、磷酸單氫鈉、磷酸鈉混合物、氨基丁三醇、氫氧化鎂、氫氧化鋁、海藻酸、無致熱原之水、等張生理食鹽水、Ringer溶液、乙基醇等，及其等之混合物。

例示之潤滑劑不受限地包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氧化矽、滑石、麥芽、山嵛酸甘油酯、氫化蔬菜油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、亮氨酸、月桂基硫酸鎂、月桂酸硫酸鈉等，及其等之混合物。

例示之油不受限地包含杏仁、杏桃核仁、酪梨、美洲棕櫚仁、佛手柑、黑加侖籽、琉璃苣、杜松、挪威柑橘、菜籽、香菜、棕櫚蠟、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱈角肝、咖啡、玉米、棉花籽、鴯鶓、尤加利、月見草、魚、亞麻籽、香葉醇、美洲南瓜、葡萄籽、榛果、海索草、十四酸異丙酯、荷荷芭、夏威夷核果、香薰、薰衣草、檸檬、山蒼籽、澳洲胡桃、天葵、芒果籽、白芒花籽、貂、肉荳蔻、橄欖、橙、橙連鰭鮭、棕櫚、棕櫚核、桃仁、花生、罌粟籽、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、紅花、檀香、塞斯奎那、香醇、沙棘、芝麻、乳木果、矽膠、黃豆、葵花、茶樹、薊、椿、培地茅、胡桃，及麥芽精之油。例示之油不受限地包含硬脂酸丁酯、辛酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、環聚甲基矽氧烷、癸二酸二乙酯、矽靈360、十四酸異丙酯、礦物油、辛基十二碳醇、油基醇、矽膠油，及其

等之混合物。

用於口服及胃腸外投藥之液體藥劑型式不受限地包含藥學可接受之乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿，及酏劑。除活性成份外，液體藥劑型式可包含此項技藝中普遍使用之惰性稀釋劑，例如，水或其它溶劑、助溶劑及乳化劑，諸如，乙基醇、異丙基醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲基醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、 1,3–丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特別是棉花籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻，及芝麻之油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇，及脫水山梨醇之脂肪酸酯，及其等之混合物。除惰性稀釋劑外，口服組成物可包含佐劑，諸如，濕化劑、乳化及懸浮劑、甜化、口味，及香味劑。於用於胃腸外投藥之某些實施例，本發明之共軛物係與助溶劑(諸如，氫化蓖麻油、醇、油、改質之油、二醇、聚山梨酯、環糊精、聚合物，及其等之混合物)混合。

可注射之製備物，例如，無菌可注射之水性或油質之懸浮液，可依據已知技藝使用適合分散或濕化劑及懸浮液配製。無菌可注射之製備物可為於無毒性胃腸外可接受之稀釋劑或溶劑內之無菌可注射之溶液、 懸浮液或乳化液，例如，於1,3–丁二醇內之溶液。可被使用之可接受之載劑及溶劑係水、Ringer溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，無菌之固定油傳統上可作為溶劑或懸浮媒介物。為了此目的，任何無刺激性之固定油可被使用，包含合成之單或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於注射物之製備。

可注射配製物可藉由，例如，經由一留置細菌之過濾器過濾，或藉由以無菌固體組成物(可於使用前溶解或分散於無菌之水或其它無菌之可注射媒介物)形式併納殺菌劑而殺菌。

為延長藥物之功效，通常所欲地係減緩來自皮下或肌肉注射之藥物之吸收。此可藉由使用具差的吸水性之結晶或非結晶材料之液體懸浮液而完成。然後，藥物之吸收速率係依其溶解速率而定，因而可依結晶尺寸及結晶型式而定。另外胃腸外投藥之藥物型式之延遲吸收係藉由使藥物溶解或懸浮於油質載劑內而完成。

用於直腸或陰道投藥之組成物典型上係栓劑，其可藉由使本發明之共軛物與適合之非刺激性賦形劑或載劑(諸如，可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合而製備，其於周圍溫度時係固體，但於體溫時係液體，因此，於直腸或陰道腔內熔融且釋放活性成份。

用於口服投藥之固體藥劑型式包含膠囊、錠劑、藥丸、粉末，及顆粒。於此等固體藥劑型式，活性成份與至少一惰性之藥學可接受之賦形劑或載劑(諸如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填料或增充劑，諸如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇，及矽酸，b)結合劑，諸如，羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖，及阿拉伯膠，c)濕潤劑，諸如，甘油，d)崩解劑，諸如，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽，及碳酸鈣，e) 溶液阻滯劑，諸如，石蠟，f)吸收加速劑，諸如，季銨化合物，

g)濕化劑，諸如，十六烷醇及甘油單硬脂酸酯，h)吸收劑，諸如，高嶺土及膨潤黏土，及i)潤滑劑，諸如，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其等之混合物混合。於膠囊、錠劑及藥丸之情況，藥劑型式可包含緩衝劑。

相似型式之固體組成物可作為使用諸如乳糖或奶糖與高分子量聚乙二醇等作為賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中之填料。固體藥劑型式之錠劑、糖衣錠、膠囊·藥丸，及顆粒可以諸如腸溶性塗層及藥學配製技藝所知之其它塗層之塗料及殼體製備。此可選擇性地包含乳濁劑，且可具有僅於或較佳地於腸道之一部份選擇性地以延遲方式釋放活性成份之組成物。可使用之包埋組成物包含聚合物質及蠟。相似型式之固體組成物可作為使用諸如乳糖或奶糖與高分子量聚乙二醇等作為賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中之填料。

活性成份可呈具有一或多數如上所示賦形劑之微封裝型式。固體藥劑型式之錠劑、糖衣錠、膠囊·藥丸，及顆粒可以諸如腸溶性塗層、釋放控制塗層及藥學配製技藝所知之其它塗層之塗層及殼體製備。於此等固體藥劑型式，活性成份可與至少一惰性稀釋劑(諸如，蔗糖、乳糖或澱粉)混合。此等藥劑型式可如一般實務般包含非惰性稀釋劑之另外物質，例如，製錠潤滑劑及其它製錠助劑，諸如，硬脂酸鎂及微結晶纖維素。於膠囊、錠劑及藥丸之情況，藥劑型式可包含緩衝劑。其等可選擇性地包含乳濁劑，且可

具有僅於或較佳地於腸道之一部份選擇性地以延遲方式釋放活性成份之組成物。可使用之包埋組成物包含聚合物質及蠟。

局部及透皮式投用本發明化合物之藥劑型式可包含軟膏、糊料、乳霜、乳液、凝膠、粉末、溶液、噴液、吸入劑及/或貼片。一般，活性成份係於無菌條件下與藥學可接受之載劑及/或可能需要之任何需要之防腐劑混合。另外，本發明考量使用透皮式貼片，其通常具有提供控制式遞送活性成份至身體之額外優點。此等藥劑型式可，例如，藉由使活性成份溶解及/或分散於適當媒介物而製備。另外或此外，速率可藉由提供一速率控制膜及/或藉由使活性成份分散於聚合物基質及/或凝膠而控制。

用於遞送此間所述之皮內藥學可接受組成物之適合裝置包含短針裝置，諸如，於美國專利第4,886,499；5,190,521；5,328,483；5,527,288；4,270,537；5,015,235；5,141,496；及5,417,662號案所述者。皮內組成物可藉由限制針於皮膚內之有效穿入長度之裝置投藥，諸如，於PCT公告第WO 99/34850號案所述者及其功能等化物。經由液體噴射注射器及/或針穿刺角質層且產生到達真皮之噴射液而使液體菌苗遞送至真皮之噴射注射裝置係適合。噴射注射裝置係描述於，例如，美國專利第5,480,381；5,599,302；5,334,144；5,993,412；5,649,912；5,569,189；5,704,911；5,383,851；5,893,397；5,466,220；5,339,163；5,312,335；5,503,627；5,064,413；5,520,639；4,596,556；4,790,824；

4,941,880；4,940,460號案；及PCT公告第WO 97/37705及WO 97/13537號案。使用壓縮氣體加速粉末型式之菌苗經由皮膚之外皮至真皮之彈道粉末/顆粒遞送裝置係適合。另外或此外，傳統之注射器可用於傳統孟陀式方法之皮內投藥。

適於局部投藥之配製物不受限地包含液體及/或半液體之製備物，諸如，塗擦劑、乳液、水包油及/或油包水之乳化液，諸如，乳霜、軟膏及/或糊料，及/或溶液及/或懸浮液。可典型投藥之配製物可，例如，包含約1%至約10%(w/w)之活性成份，即使活性成份之濃度可高達活性成份於溶劑之可溶性極限。用於局部投藥之配製物可進一步包含一或多數此間所述之另外成份。

本發明之藥學可接受組成物可適於經由口腔作肺部投藥之配製物而製備、包裝及/或出售。此一配製物可包含乾燥粉末，其包含活性成份且其具有約0.5至約7奈米或約1至約6奈米範圍之直徑。此等組成物可方便地呈用於使用一包含一乾燥粉末貯存器且推進劑流可被導引至此而分散粉末之裝置及/或使用一自行推進之溶劑/粉末分配容器(諸如，包含溶解及/或懸浮於一密封容器內之低沸點推進劑內之活性成份之裝置)投藥之乾燥粉末型式。此等粉末包含顆粒，其中，至少98%之顆粒(以重量計)具有大於0.5奈米之直徑且至少95%之顆粒(以數量計)具有少於7奈米之直徑。另外，至少95%之顆粒(以重量計)具有大於1奈米之直徑，且至少90%之顆粒(以數量計)具有少於6奈米之直徑。乾燥粉末組成物可包含固體細微粉末稀釋劑(諸如，糖)，且以單

位劑量型式提供。

低沸點推進劑一般包含於大氣壓具有低於65 °F沸點之液體推進劑。一般，推進劑可構成組成物之50至99.9%(w/w)，且活性成份可構成組成物之0.1至20%(w/w)。推進劑可進一步包含另外成份，諸如，液體非離子性及/或固體非離子性之表面活性劑及/或固體稀釋劑(其可具有與包含活性成份之顆粒相同等級之顆粒尺寸)。

用於肺部遞送而配製之本發明藥學可接受組成物可以溶液及/或懸浮液之滴液型式提供活性成份。此等配製物可以包含活性成份之水性及/或稀醇之溶液及/或懸浮液(選擇性係無菌)製備、包裝及/或出售，且可使用任何噴霧及/或霧化裝置方便地投藥。此等配製物可進一步包含一或多數之另外成份，其不受限地包含口味劑(諸如，糖精鈉)、揮發性油、緩衝劑、表面活性劑，及/或防腐劑(諸如，甲基羥基苯甲酸酯)。藉由此投藥路徑而提供之滴液可具有約0.1至約200奈米範圍之平均直徑。

可用於肺部遞送之此間所述配製物係可用於鼻內遞送本發明之藥學可接受組成物。適於鼻內投藥之另一配製物係包含活性成份且具有約0.2至500微米之平均顆粒尺寸之粗粉末。此一配製物係以其間鼻粉係自維持靠近鼻孔之粉末容器經由鼻通道快速吸入而取用之方式投藥。

適於鼻腔投藥之配製物可，例如，包含少至0.1%(w/w)且多達100%(w/w)之活性成份，且可包含一或多數此間所述之另外成份。本發明之藥學可接受組成物可以適於口腔投

藥之配製物製備、包裝及/或出售。此等配製物可，例如，呈使用統方法製造之錠劑及/或菱形劑之型式，且可，例如，0.1至20%(w/w)之活性成份，餘量係包含口可溶解及/或降解之組成物及，選擇性之一或多數此間所述之另外成份。另外，適於口腔投藥之配製物可包含含有活性成份之粉末及/或噴霧化及/或霧化之溶液及/或懸浮液。此等粉末、噴霧及/或霧化之配製物當分散時可具有約0.1至約200奈米範圍之平均顆粒及/或滴液尺寸，且可進一步包含一或多數此間所述之另外成份。

本發明之藥學可接受組成物可以適於眼部投藥之配製物製備、包裝及/或出售。此等配製物可，例如，呈包含，例如，0.1/1.0%(w/w)之於水性或油質液體載劑內之活性成份之溶液及/或懸浮液之眼部滴液型式。此等滴液可進一步包含緩衝劑、鹽，及/或一或多數其它之此間所述另外成份。可使用之其它可眼部投藥之配製物包含含有呈微結晶型式及/或於脂質體製備物內之活性成份者。耳部滴液及/或眼部滴液被認為係於本發明範圍內。

配製及/或製造藥劑之一般考量可於，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005中發現。

雖然此間提供藥學可接受組成物之說明主要係有關於適於對人類投藥之藥學組成物，但熟習此項技藝者會瞭解此等組成物一般係適於對所有種類之動物投藥。為使組成物適於各種動物之投藥而對適於對人類投藥之藥學可接受

組成物之改良係被充份瞭解，且一般技藝之獸醫藥理學可以一般(若要)實驗而設計及/或實施此改良。

5. 試劑盒

本發明所進一步考量者係包含一或多數之本發明化合物(或其藥學可接受之鹽或前趨藥)，及/或一或多數之如此間所述之藥學可接受組成物之試劑盒。試劑盒典型上係以一適合容器(例如，箔材、塑料，或紙板之包裝)提供。

於某些實施例，本發明之試劑盒可包含一或多數之此間所述之藥學賦形劑、藥學添加劑、治療活性劑等。於某些實施例，本發明之試劑盒可包含用於適當投藥之裝置，諸如，量杯、注射器、針、清理器具等。於某些實施例，本發明之試劑盒可包含用於適當投藥之指示及/或用於適當投藥之製備物。

6. 治療方法

本發明亦提供用於藉由投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受組成物至其需要患者而治療FAAH–媒介之疾病．異常或狀況之方法。

另外，本發明提供藉由投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受組成物至其需要患者而抑制患者之FAAH之方法。

被考量投藥之患者不受限地包含人類(例如，男性、女

性、嬰兒、兒童、少年、成人、老人等)及/或其它靈長類、哺乳類(包含商業上相關之哺乳類，諸如，牛、豬、馬、羊、貓及/或狗)；及/或鳥(包含商業上相關之鳥，諸如，雞、鴨、鵝，及/或火雞)。

“治療”於此使用時係指部份或完全抑制或降低患者遭受之狀況。

“治療有效量”於此使用時係指當投用時係足以治療患者之最小量或濃度之本發明化合物，或其藥學可接受組成物。治療可經由預防性或治癒性之治療。

於其它實施例，本發明提供抑制生物樣品之FAAH之方法，包含使使該樣品與化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物或與實施例所示之化合物接觸之步驟。

FAAH媒介之疾病、異常或狀況不受限地包含疼痛狀況、炎性之異常、免疾異常、憂鬱、焦慮、焦慮相關之異常、睡眠異常、取食行為、運動異常、青光眼、神經保護及心血管疾病。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係一種疼痛狀況、疾病或異常。於此使用時，“疼痛狀況、疾病或異常”不受限地包含神經性疼痛(例如，週邊神經疼痛)、中樞疼痛、去傳入神經性疼痛、慢性疼痛(例如，慢性感覺接受性疼痛，及其它型式之慢性疼痛，諸如，術後疼痛)、痛覺受體刺激、急性疼痛(例如，幻想及暫時之急性疼痛)、非炎性之疼痛、炎性之疼痛、與癌症有關之疼痛、創傷疼痛、

燒傷疼痛、術後疼痛、與醫療程序有關之疼痛、關節炎疼痛(例如，與類風濕性關節炎、骨關節炎有關之疼痛)、腰薦疼痛、肌肉骨骼疼痛、頭痛、偏頭痛、肌肉酸痛、下背及頸部疼痛、牙痛等。

於某些實施例，疼痛性疾病、異常或狀況係神經性疼痛。“神經性疼痛”一辭係指神經受傷造成之疼痛。神經性疼痛係不同於感覺接受性疼痛，其係急性之組織受傷(包含小的皮神經及肌肉或結締組織之小的神經)造成之疼痛。神經性疼痛典型上係長期或慢性，且通常於起始急性組織受傷後數天或數月發展成。神經性疼痛可包含持續性、自發性之疼痛與觸痛，其係對通常非疼痛性刺激之疼痛反應。神經性疼痛特徵亦會在於痛覺過敏，其對於通常係細微之疼痛性刺激(諸如，針刺的孔)具有加重反應。神經性疼痛之狀況會於神經受損後發展出，且造成之疼痛會持續數月或數年，甚至於原始受損癒合後。神經性受損會於周圍神經、背根神經、脊髓或腦部某些區域發生。神經性疼痛狀況包含：糖尿病神經病變；坐骨神經痛；非特定性下背疼痛；多發性硬發症疼痛；纖維肌痛；HIV相關之神經病變；神經痛，諸如，帶狀皰疹後之神經痛及三叉神經痛；及下肢外傷、截肢、癌症、化療誘發之疼痛、化療、手術、微創醫療程序、燃燒毒素、感染，或慢性炎性狀況造成之疼痛。神經性疼痛可自周圍神經異常造成，諸如，神經瘤；神經壓迫；神經擠壓；神經拉伸或不完全神經切斷；單神經痛或多神經痛。神經性疼痛亦會自諸如背根神經節壓迫； 脊

髓發炎；脊髓之挫傷、腫瘤或半橫斷；腦幹、丘腦或腦皮層之腫瘤；或腦幹、丘腦或腦皮層之創傷之異常造成。

神經性疼痛之症候係不同性質，且通常描述為自發性劇痛及刺痛，或持續性、灼痛。此外，具有與正常非疼痛性感覺有關之疼痛，諸如，“麻木不適”(感覺異常及感覺遲鈍)、對觸覺之增加敏感性(感覺過敏)、無害刺激後之疼痛感(動態、靜態或熱覺刺激敏感)、對傷害刺激之增加感覺(熱、冷、機械性之痛覺過敏)、刺激移除後之持續性疼痛感(痛覺過敏)或選擇性之感覺路徑缺乏或不全(痛覺減退)。

於某些實施例，疼痛疾病、異常或狀況係非炎性疼痛及/或炎性疼痛。非炎性疼痛之型式不受限地包含周圍神經性疼痛(例如，周圍神經系統之損害或障礙造成之疼痛)、中樞疼痛(例如，中樞神經系統損害或障礙造成之疼痛)、去傳入性神經疼痛(例如，由於對中樞神經系統感覺輸入喪失之疼痛)、慢性感覺接受性疼痛(例如，某些型式之癌症疼痛)、痛覺受體之傷害性刺激(例如，對組織受損或先兆組織受損之反應所感覺之疼痛)、幻覺疼痛(例如，不再存在之身體一部份所感覺之疼痛，諸如，已截肢之肢體)、神經病患感覺之疼痛(例如，無物理原因存在之疼痛)，及遊走性疼痛(例如，其中疼痛係於體內重複改變位置)。於某些實施例，非炎性疼痛及/或炎性疼痛係與諸如炎性疾病(例如，自體免疫疾病)有關。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係炎性異常。“炎性異常”係指以疼痛症狀為特徵之疾病或狀況(悲

傷，來自有害物質及神經刺激之產生)、熱(熱，來自血管舒張)、發紅(發炎，來自於血管舒張及增加之血流)、腫脹(腫瘤，來自於流體之過量流入或受限流出)，及/或功能喪失(機能障礙，可胜是部份或完全，暫時或永久)。炎性異常不受限地包含影響血管(例如，多動脈炎、顳動脈炎)；關節(例如，關節炎；結晶、骨-、銀屑病、反應性、類風濕性、雷德氏症候群)；消化道(例如，克隆氏症、潰瘍性結腸炎)；皮膚(例如，皮膚炎)。或多數之器官及組織(例如，全身性紅斑狼瘡)。炎性異常不受限地包含與血管疾病、偏頭痛、緊張性頭痛、動脈炎、甲狀腺炎、再生障礙性貧血、何氏症、硬皮症、風濕熱、I型糖尿病、重症肌無力、類肉瘤、腎病症候群、塞特氏症候群、多發性肌炎、齦炎、過敏、結膜炎、多發性硬化症，及缺血(例如，心肌缺血)等。化合物及組成物可用於治療與腦部異常有關之神經炎症 (例如，巴金森氏症及阿茲罕默氏症)及與顱放射性受損有關之慢性炎症。化合物可用於治療急性炎性狀況(例如，感染造成之狀況)及慢性炎性狀況(例如，氣喘、關節炎及炎性腸道疾病造成之狀況)。化合物s亦可用於治療與創傷有關之炎症及非炎性之肌痛症。炎症係以許多型式呈現且不受限地包含急性、黏著性、萎縮性、鼻黏膜炎、慢性、硬化性、擴散性、散播性、滲出性、纖維性、纖維化、聚焦性、肉芽性、增生性、肥厚性、間質性、轉移性、壞死性、閉塞性、薄壁、塑性、新生性、增殖性、 偽膜性、化膿性、致硬性、漿液纖維蛋白性、漿液性、簡單性、特異性、亞急性、化

膿性、毒性、創傷性，及/或潰瘍性之炎症。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係免疫異常。免疫異常(諸如，自體免疫異常)不受限地包含關節炎(包含類風濕性關節炎、脊柱關節炎、痛風性關節炎、退化關節疾病，諸如，骨關節炎、全身性紅斑狼瘡、薛格連氏症候群、僵直性脊椎炎、未分化型脊柱炎、貝西氏症、自體免疫性溶血性貧血、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化症、澱粉樣變、急性肩痛、生皮癬性，及幼年之關節炎)、氣喘、動脈粥狀硬化、骨質疏鬆症、支氣管炎、肌腱炎、滑囊炎、皮膚炎性異常(例如，牛皮癬、濕疹、灼傷、皮膚炎)、尿床、嗜酸性細胞性症、胃腸道異常(例如，炎性腸病(IBD)、消化性潰瘍、局限性腸炎、大腸憩室炎、消化道出血、克隆氏症、胃炎、腹瀉、腸激躁症，及潰瘍性大腸炎)，及藉由胃腸道蠕動促進劑改善之異常(例如，腸阻塞、術後腸阻塞，及敗血症期間之腸阻塞；胃食道逆流症(GORD，或其同義辭GERD)；嗜酸粒細胞性食道炎、胃輕癱，諸如，糖尿病胃輕癱；食物不耐受及食物過敏及其它功能性腸異常，諸如，非潰瘍性消化不良(NUD)，及非心源性胸痛(NCCP，包含肋骨軟骨炎))。

於某些實施例，免疫異常係胃腸道異常。於某些實施例，免疫異常係炎性腸道疾病(例如，克隆氏症及/或潰瘍大腸炎)、消化性潰瘍、局限性腸炎、大腸憩室炎、胃腸出血、克隆氏症、胃炎、腹瀉．腸激躁症，及潰瘍性大腸炎。於某些實施例，免疫異常係炎性腸道疾病(IBD)。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係皮膚異常。於某些實施例，皮膚異常係皮膚瘙癢症(癢)、牛皮癬、濕疹、灼傷，或皮膚炎。於其它實施例，皮膚異常係牛皮癬。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係焦慮。“焦慮”於此使用係不受限地包含焦慮及焦慮異常或狀況，諸如，臨床焦慮、恐慌異常、廣場恐懼症、廣泛性焦慮異常、特定恐懼症、社交焦慮症、強迫症、急性壓力症，及創傷後壓力症；及具焦慮特性之調整異常，與憂鬱有關之焦慮異常、由於一般醫療狀況之焦慮異常，及物質誘發之焦慮異常。此治療亦可誘發或促進患者(例如，具焦慮之患者)之睡眠。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係睡眠異常。“睡眠異常”不受限地包含失眠、睡眠呼吸暫止症、歇不住腳症候群(RLS)、睡眠相位後移症候群(DSPS)、週期性肢體抽動(PLMD)、低通氣症候群、快速眼動行為異常(RBD)、輪班工作睡眠異常，及睡眠問題(例如，異睡症)，諸如，惡夢、夜驚、說夢話、晃腦、打呼，及咬緊頜及/或磨牙(bruxism)。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係憂鬱。“憂鬱”於此使用時不受限地包含憂鬱異常或狀況，諸如，憂鬱異常(單極性憂鬱)、低落性情感異常(慢性溫和憂鬱)及雙極性異常(躁鬱)。憂鬱可為臨床或亞臨床之憂鬱。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係取食

行為。“取食行為”於此使用不受限地包含飲食異常(例如，各種性質之厭食症及惡質症、過度飲食導致之肥胖)、與癌症有關之體重減輕、與其它一般醫療狀況有關之體重減輕、與發育不正常有關之體重減輕，及其它耗損狀況。此間揭露之化合物亦可用以降低體脂及治療或預防哺乳動物之肥胖症。此間揭露之化合物亦可用於預防或治療與此等健康狀況有關之疾病。

於某些實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係運動異常。於其它實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係青光眼。於其它實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係神經保護。於其它實施例，FAAH媒介之疾病、異常或狀況係心血管疾病。

於某些實施例，上述方法提供投用化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥，至其需要患者。

於某些實施例，上述方法提供投用如實施例中所提供之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥。

於其它實施例，上述方法提供投用具有少於或等於0.01 microM之K_i或具有0.01 microM與0.1 microM間之K_i之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥(即，具有稱為”A”或”B”活性之化合物)。.

於其它實施例，上述方法提供投用具有少於或等於

0.01 microM之K_i之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)或其亞屬之任一者之化合物，或其藥學可接受之鹽或前趨藥(即，具有稱為"A"活性之化合物)。

7. 投藥

提供之化合物可使用對於治療有效之任何量及任何投藥路徑投藥。所需之真正量會隨患者，依患者之種類、年齡，及一般狀況、感染嚴重性、特定組成物、其投藥模式、其活性模式等而改變。

本發明之化合物為了輕易投藥及劑量均一性典型上係以劑量單位型式配製。但是需瞭解本發明組成物之每天總使用量會由主治醫師於正確醫學判斷範圍內決定。對任何特定患者或器官之特定治療有效劑量會依各種因素而定，包含欲被治療之疾病、異常，或狀況及此異常之嚴重性；使用之特定活性成份之活性；使用之特定組成物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及飲食；投藥時間、投藥路徑，及使用之特定活性成份之排泄速率；治療期；與使用之特定活性成份混合或同時使用之藥物；及醫學技藝所知之相似因素。

提供之本發明化合物及組成物可以任何路徑投藥。於某些實施例，提供之化合物及組成物係經由各種路徑投藥，包含口服、靜脈內、肌內、動脈內、脊椎內、椎管內、皮下、腦室內、透皮式、皮內、直腸、陰道內、腹腔內、局部(諸如，藉由粉末、軟膏、乳霜及/或滴液)、黏莫、鼻、頰、腸內、舌下；藉由氣管灌注、支氣管灌注，及/或吸入，

及/或以口服噴劑、鼻噴劑，及/或氣溶膠。特別考慮之路徑係全身性靜脈注射、經由血液及/或淋巴供應之局部投藥，及/或直接投藥至受影響之位置。一般，最適當之投藥路徑會依各種因素而定，包含藥劑性質(例如，其於消化道環境之安定性)、患者之狀況(例如，患者是否能容忍口服投藥)等。現今，經口及/或鼻之噴劑及/或氣溶膠之路徑係最普遍被用於使治療藥劑遞送至肺部及/或呼吸系統。但是，本發明包含藉由藥物遞送科學考量之可能進展之任何適當路徑遞送提供之藥學可接受組成物。

用以達成治療有效量所需之化合物之真正量會隨患者，依患者之種類、年齡，及一般狀況、副作用或異常之嚴重性、特定化合物之性質、投藥模式等而改變。所欲劑量可以每天三次，每二兩次，每天一次，隔天，隔三天，每週，每二週，每三週，或每四週而遞送。於某些實施例，所欲劑量可使用多數投藥遞送(例如，二、、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或更多之投藥)。

於本發明之某些實施例，用於每天一或多次投用至 70 公斤成人之本發明化合物之治療有效量可每單位劑量型式包含約 0.0001 毫克至約 1000 毫克之本發明化合物。需瞭解此間所述之劑量範圍係提供對成人投用提供之藥學可接受組成物之指導。投用至，例如，兒童或青少年之量可由醫務人員或熟習此項技藝者決定，且可比對成人投用者更低或相同。

亦需瞭解如上及於此間所述之本發明之化合物或組成物可與一或多數另外之治療活性劑混合投藥。

“混合”係意欲暗示此等藥劑需同時投藥及/或一起配製遞送，即使此等遞送方法無疑係於本發明範圍內。組成物可與一或多數其它額外治療活性劑同時，於之前，或其後而投藥。一般，每一藥劑會以一藥劑及/或依此藥劑決定之時程而投藥。進一步需瞭解用於此組合之另外的治療活性劑可於單一組成物中一起投藥或以不同組成物分開投藥。一療法中使用之特定組合會考量本發明化合物與另外之治療活性劑之相容性及/或欲達成之治療效果。

一般，所預期係混合使用之另外的治療活性劑係以不超過個別使用量之量而使用。於某些實施例，混合使用之量會低於個別使用者。

“治療活性劑”或“活性劑”係指用於治療之任何物質，包含預防及治癒性之治療。

本發明包含遞送與可改良其生物利用性、降低及/或改良其代謝、抑制其排泄，及/或改良其於體內之分佈之藥劑混合之所提供之藥學可接受組成物。亦需瞭解使用之治療對於相同之異常可達成所欲效果(例如，本發明化合物丁與抗發炎、抗焦慮及/或抑憂鬱之藥劑等混合投藥)，及/或其可達成不同效果(例如，控制任何不利之副作用)。

例示之活性劑不受限地包含抗癌劑、抗生素、抗病毒劑、麻醉劑、抗凝劑、酶抑制劑、類固醇劑、類固醇或非類固醇之抗發炎劑、 抗組織胺、免疫抑制劑、抗腫瘤劑、

抗原、疫苗、抗體、解充血劑、鎮靜劑、阿片類、止痛劑、鎮痛劑、退燒藥、荷爾蒙、前列腺素、孕前期物質、抗青光眼劑、眼用劑、抗膽鹼激導性劑、抗憂鬱劑、抗精神病劑、安眠藥、安神劑、抗驚厥劑、肌肉鬆弛劑、抗胃腸抽搐劑、肌肉收縮劑、通道阻斷劑、縮瞳劑、抗分泌劑、抗血栓劑、抗擬劑、抗膽鹼劑、β–腎上腺素阻斷劑、利尿劑、心血管活性劑、血管活性劑、血管舒張劑、抗高血壓劑、血管生成劑、細胞-細胞外基質交互作用之調節劑(例如，細胞生長抑制劑及抗黏附分子)，或 DNA、 RNA、蛋白質–蛋白質交互作用、蛋白質–受體交互作用等之抑制劑/嵌入劑。活性劑包含小的有機分子，諸如，藥物化合物(例如，以聯邦法規(CFR)提供之由食品及藥物管理局核准之化合物)、肽、蛋白質、碳水化物、單醣、寡醣、多醣、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成聚肽或蛋白質、與蛋白質、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡聚核苷酸、反意寡核酸、脂質、荷爾蒙、維他命及細胞連接之小分子。

於某些實施例，另外之治療活性劑係止痛劑。於其它實施例，另外之治療活性劑係抗發炎劑。

8. 決定生物活性之方法

決定本發明化合物用於各種治療用途之活性之方法係此項技藝已知。此等係不受限地包含高通量篩選，其係鑑定與隔離FAAH結合及/或調節其活性與動物及細胞治療模型之化合物。

此間所述化合物之分析係可以高通常篩選處理。可用

於篩選本發明化合物之分析可檢測抑制劑與FAAH之結合或藉由諸如油醯基乙醇醯胺或花生四烯乙醇胺之基材水解產生之反應產物(例如，脂肪酸醯胺或乙醇胺)之釋放。此基材可被標示以促進釋放反應產物之檢測。美國專利第5,559,410號案揭示用於蛋白質之高通量篩選方法，且美國專利第5,576,220及5,541,061號案揭示用於配位體/抗體結合之高通量篩選方法。

篩選用於鎮痛作用之FAAH抑制劑之方法係熟習此項技藝者已知。例如，測試化合物可於小鼠熱板測試及小鼠福馬來測試及對測量之熱或化學組織損害之疼痛反應投用至標的動物(例如，見美國專利第6,326,156號案，其教示篩選鎮痛活性之方法；亦見Cravatt等人之Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2001) 98:9371–9376)。

二藥理學證實之焦慮動物模型係高架環型迷宮測試及隔離誘發之超音波發射測試。環型迷宮係由具有二開放及二封閉之象限之高架環形平台所組成，且係以動物對其環境探索之本能及其對開放空間(其間可能受掠食者攻擊)之恐懼間之衝突為基礎(見，例如，Bickerdike, M. J.等人，Eur. J. Pharmacol., (994) 271, 403–411；Shepherd, J. K.等人，Psychopharmacology, (1994) 116, 56–64)。臨床使用之抗焦慮藥物(諸如，苯并二氮呯)增加於開放格室內花費之時間比例及進入此等格室之數量。

抗焦慮化合物之第二測試係超音波發聲發射模型，其係測量自其巢移出之大鼠仔發射之應力誘發之發聲數量

(見，例如，Insel, T. R.等人，Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 1263–1267 (1986)；Miczek, K. A.等人，Psychopharmacology, 121, 38–56 (1995)；Winslow, J. T.等人，Biol. Psychiatry, 15, 745–757 (1991)。

本發明化合物於治療憂鬱之效果可以大鼠之臨床適量應力誘發之快感缺乏模型測試。此模型係以臨床適度應力造成對獎賞例如，蔗糖之消耗)敏感度逐漸減低之觀察及此減少係藉由以抗憂鬱劑之慢性治療而依劑量逆轉之觀察為基礎。此方法已於先薊被描述且關於此測試之更多資訊係出現於Willner, Paul, Psychopharmacology, 1997, 134, 319–329。

另一抗憂鬱劑活性之測試係強迫式游泳測試(Nature 266, 730–732, 1977)。於此測試，動物係於測試前30或60分鐘被投用藥劑，較佳係藉由腹腔內路徑或藉由口服路徑。動物被置於以水填充之結晶盤，且其保持固定之時間被計時。然後，固定之時間與以蒸餾水治療之對照組者比較。丙米咪25毫克/公斤可作為正對照組。抗憂鬱化合物減少浸漬大鼠之固定時間。

另一抗憂鬱劑活性之測試係對小鼠之尾懸浮測試(Psychopharmacology, 85, 367–370, 1985)。於此測試，動物較佳係於測試前30或60分鐘以研究化合物藉由腹腔內路徑或藉由口服路徑治療。然後，動物以尾懸浮，且其固定時間係以電腦系統自動記錄。然後，固定時間與以蒸餾水治療之對照組者比較。丙米咪胺25毫克/公斤可作為正對照

組。抗憂鬱化合物減少小鼠之固定時間。

用於研究測試化合物之抗痙攣活性之動物模型係熟習此項技藝者可獲得。見，例如，美國專利第6,309,406號案及美國專利第6,326,156號案，其等係描述實施此等測試之方法。

FAAH之抑制已被報導誘發測試動物之睡眠(美國專利第6,096,784號案)。研究誘發睡眠之化合物之方法係熟習此項技藝者已知。特別地，測試FAAH抑制化合物誘發睡眠或治療失眠之能力之方法係揭示於美國專利第6,096,784號案及美國專利第6,271,015號案。最明顯地，化合物可投用至測試動物(例如，大鼠或小鼠)或人類 ，且其後睡眠花費(例如，閉眼、運動靜止)之時間(例如，開始，期間)可被監測。亦見WO 98/24396。

篩選誘發全身僵硬之FAAH抑制劑之方法亦係熟習此項技藝者所知。見Quistand等人之Toxicology and Applied Pharmacology 173: 48–55 (2001)。見Cravatt等人之Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98:9371–9376 (2001)。

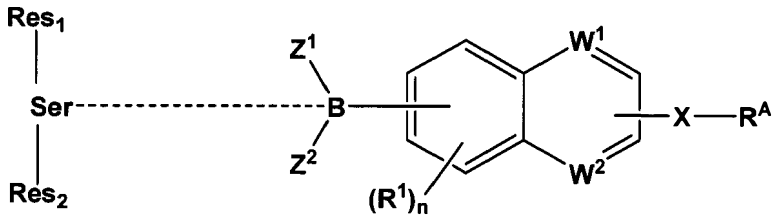
評估慾求行為之方法係熟習此項技藝者已知。例如，Maruani等人(美國專利第)教示二此種分析。一評估對欲求行為之功效之方法係對大鼠投用FAAH抑制劑且評估其對蔗糖溶液攝取之功效。此方法係教示於W. C. Lynch等人，Physiol. Behav., 1993, 54, 877–880。

9. FAAH之絲氨酸–241及硼酸抑制劑間之共價錯合物之形成

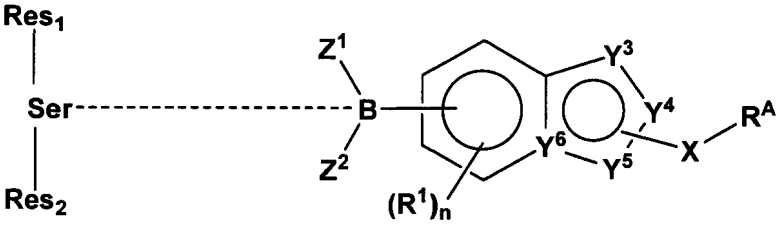
此間提供之化合物可與Ser–241 FAAH之親核性側鏈形成可逆式共價錯合物。.

因此，與蛋白質之絲氨殘質締結(例如，錯合)之如上及此間所述之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物亦被提供。

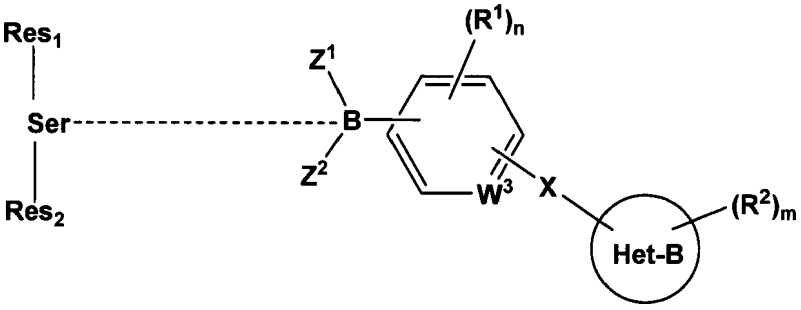
例如，於某些實施例，如上及此間所述之化學式(III)、(IV)、(V)或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物係與蛋白質之絲氨酸殘質締結：



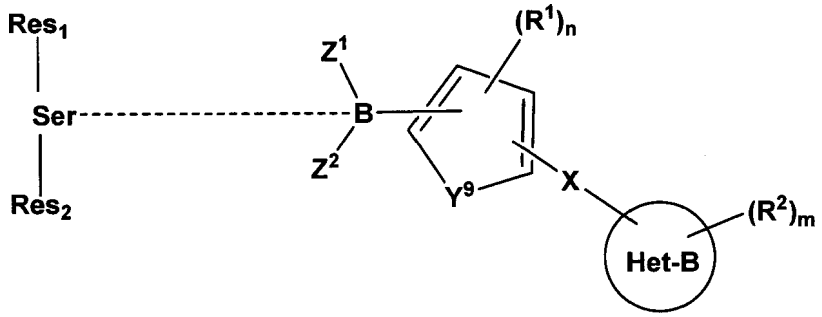
(III)–錯合物



(IV)–錯合物



(V)–錯合物



(VI)–錯合物

其中，Res_1—Ser—Res_2係具有約400至約600個殘質之長度之蛋白質。

"Ser"意指絲氨酸殘質。於某些實施例，Ser係FAAH蛋白質之Ser_{241}。於某些實施例，蛋白質係大鼠之FAAH。於其它實施例，蛋白質係人類之FAAH(SEQ ID NO. 1)。於某些實施例，蛋白質之活性位置具有於142之Lys；於217之Ser；及於241之Ser。於某些實施例，化合物係於Ser_{241}結合。

Res_1意指比 Ser更接近N–終端之殘質。Res_2意指比Ser更接近C-終端之殘質。於某些實施例，Res_1 具有比(Ser)更接近N-終端之係24個胺基酸之絲氨酸殘質及比(Ser)更接近N-終端之係99個胺基酸之賴氨酸殘質。

於某些實施例，Z^1及Z^2皆係–OH。因此，於某些實施例，化合物係硼酸化合物。

10. 合成方法

數種方法於此項技藝已知用以合成此間提供之化合物。認知之合成硼酸酯之方法係有機金屬物種與有機硼酸酯(諸如，三甲基硼酸酯)反應。適合之有機金屬物種不受限地包含烷基鋰及格里那試劑。其它合成硼酸酯之方法係於

硼酸酯含有可能不能忍受烷基鋰試劑或格里那試劑之敏感性官能基時使用。此等方法包含芳基或烯基鹵化物及二硼酸酯或二烷氧基硼烷之鈀偶合反應及烯或炔之硼氫化反應。使用此等方法，各種硼酸酯集合物可被合成。硼酸酯可藉由於水性酸條件下使用適合之酸水解硼酸酯而輕易轉化成硼酸。適合之酸不受限地包含HCl、H_2SO_4，及HB。另一水解硼酸酯之方法係使用氧化劑(諸如，$NaIO_4$)之氧化水解反應，如實施例5所例示。本發明之硼酸化合物當曝置於醇時輕易形成硼酸酯。形成之硼酸酯亦可用於此間提供之方法。環狀硼酸酯係於某些二醇(例如，1,2–及1,3–二醇)被使用時形成。此間提供之硼酸化合物藉由硼酸部份之脫水形成二聚物、三聚物，及四聚物，及其等之混合物而輕易形成寡聚物酐。此等物種於水存在中及於身體條件下藉由水解轉化回硼酸。

例示

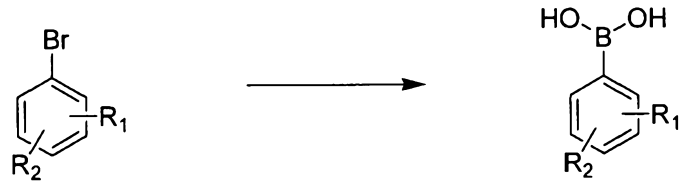
本發明現將被廣泛地說明，其參考下列實施例漿更輕易瞭解，其等係用以例示本發明之某些方面及實施例而被包含，且非意欲限制本發明。

例示之化合物係如下提供之實施例中所示。化合物係使用於實施例286中詳細描述之方法分析作為人類FAAH之抑制劑。例示化合物之活性係於實施例中提供，其中，稱為"A"之活性係指具有少於或等於0.01 microM之K_i之化合物，"B"係指具有0.01 microM與0.1 microM間之K_i之化合物。"C"係指具有0.1 microM與1 microM間之K_i之化合物，

且"D"係指具有大於1 microM之K_i之化合物。

一般合成方法

硼酸之製備:



方法1

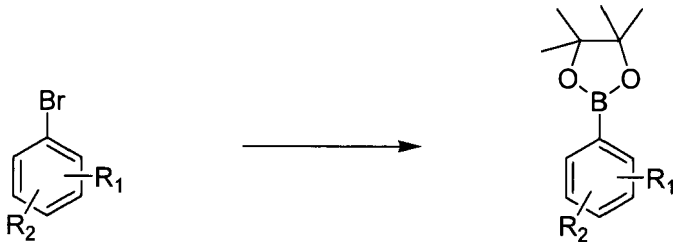
用以製備硼酸之一般條件：於氬氛圍下，溶於4:1 甲苯/四氫呋喃之0.1 M芳基溴化物(1.0當量)冷卻至−78 °C。添加三異丙基硼酸酯(1.3當量)，且混合物以於己烷內之nBuLi(1.2當量)以滴液方式處理。攪拌30分鐘後，混合物加溫至0 °C且另外攪拌30分鐘。混合物以2N含水HCl(10當量)驟冷，且於23 °C攪拌1小時。混合物以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。濃縮時之殘質藉由再結晶化/研製(庚烷，乙腈，或其它)或藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 甲醇/二氯甲烷)純化而一般係產生白色固體。

方法 2

用以製備硼酸之一般條件：於氬氛圍下，溶於4:1 甲苯/四氫呋喃之0.1 M 芳基溴化物(1.0當量)於卻至−78 °C。於己烷內之nBuLi(2.5M，1.2當量)係以滴液方式添加，且混合物攪拌60分鐘。然後，三異丙基硼酸酯(1.3當量)以滴液方式添加至澄清攪拌溶液。15分鐘後，混合物加溫至0 °C，且另外攪拌30分鐘。混合物以2N含水HCl(10當量)驟冷，且

於23 °C攪拌1小時。混合物以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。濃縮時之殘質藉由再結晶化/研製(庚烷，乙腈，或其它)或藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 甲醇/二氯甲烷)純化而一般係產生白色固體。

硼酸頗哪醇酯之製備:



方法3

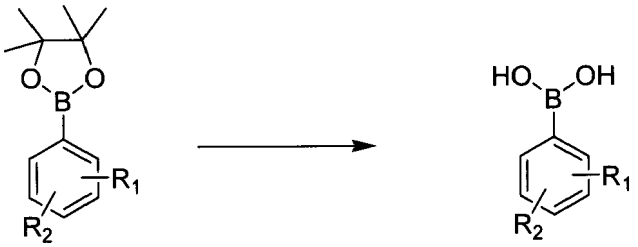
用於製備硼酸頗哪醇酯之一般條件：於氬氛圍下之乾燥燒瓶被注以芳基溴化物(1.0當量)、1,1''–雙(二苯基膦基)–茂二氯鈀(II)(0.05當量)、乙酸鉀(1.0當量)、碳酸銫(3當量)，及雙(頗哪醇基)二硼(2.0當量)。混合物以二甲基亞碸(相對於芳基溴化物係0.1 M)懸浮，且於80 °C加熱2–8小時。藉由薄層色譜分析術分析判斷完全時，反應於水及乙酸乙酯間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(乙酸乙酯/己烷)純化提供硼酸頗哪醇酯。

方法4

用於製備硼酸頗哪醇酯之一般條件：於氬氛圍下之乾燥燒瓶被注以芳基溴化物(1.0當量)、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(0.05當量)、乙酸鉀(2.0當量)，及雙(頗哪醇基)二硼

(1.5當量)。混合物以1,4–二噁烷(相對於芳基溴化物係1M)懸浮，且於80 °C加熱2–8小時。藉由薄層色譜分析術分析判斷完全時，反應於水及乙酸乙酯間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(乙酸乙酯/己烷)純化提供硼酸頗哪醇酯。

硼酸酯轉化成硼酸:



方法5

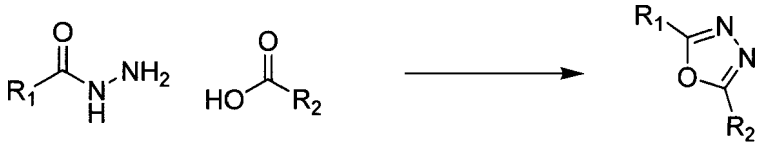
硼酸酯轉化成硼酸之一般條件：硼酸酯(1.0當量)、過碘酸鈉(5.0當量)及乙酸銨(5.0當量)溶於丙酮/水2:1(0.05 M硼酸酯)且於23 °C攪拌12小時至TLC或LCMS指示轉化成硼酸完成為止。一隔離之選擇係藉由以1N含水HCl稀釋混合物及藉由過濾固體硼酸收集而沈澱產物。另外，混合物於水及乙酸乙酯間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。殘質係藉由再結晶化及研製(庚烷，乙腈，或其它溶劑)或藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(0.5→10%甲醇/二氯甲烷)純化提供純硼酸。

方法 6

硼酸酯轉化成硼酸之一般條件：硼酸酯以濃硫酸處理(0.2 M最終酯濃度)且於23℃攪拌至混合物變成澄清溶液為

止，約10分鐘。溶液以15倍水稀釋，產沈澱之硼酸藉由過濾收集且以水清洗。

噁二唑之製備:



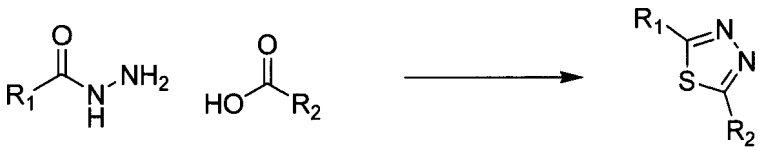
方法 7

用以製備噁二唑之一般條件：於一微波反應器管內，(肼基羰基)芳基硼酸頻哪醇酯(1.0當量)及羧酸(1.0當量)溶於乾燥乙腈(每一者0.1 M)。添加以聚苯乙烯懸浮之三苯基膦(3.0當量)及三氯乙腈(2.0當量)，且混合物被密封，且於130°C之微波反應器加熱2小時。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷/乙酸乙酯)純化提供噁二唑-芳基硼酸頻哪醇酯。

方法 8

用以製備噁二唑之一般條件：噁二唑係如方法7般形成，但反應物係羧基芳基硼酸頻哪醇酯及烷基或芳基醯肼。

噻二唑之製備：



方法 9

用以製備噻二唑之一般條件：(肼基羰基)芳基硼酸頻哪醇酯(1.0當量)及羧酸(1當量)溶於乾燥DCM(每一者0.1 M)

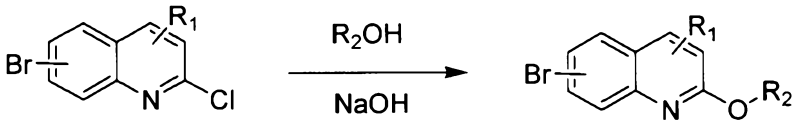
且以EDC(1.05當量)及DMAP(0.10當量)處理。混合物於23 °C攪拌6小時，然後，以DCM稀釋於一分離漏斗內，且清洗兩次，每一次係以0.5 M含水檸檬酸及飽和含水碳酸氫鈉。有機層於硫酸鎂乾燥，且濃縮成澄清之油。

此溶溶於乾燥THF，且添加1.2當量之拉威森(Lawesson)試劑。混合物密封於一管內，且於115 °C之微波反應器加熱30分鐘。濃縮混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷/乙酸乙酯)純化提供噻二唑–芳基硼酸頗哪醇酯。

方法 10

用以製備噻二唑之一般條件：噻二唑係如方法9般形成，但反應物係羧基芳基硼酸頗哪醇酯及烷基或芳基醯肼。

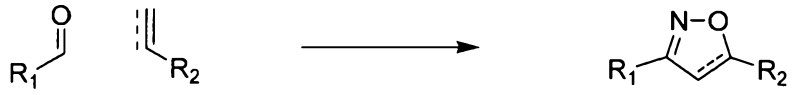
喹啉–2–醚之製備：



方法 11

用以製備喹啉–2–酯之條件：經取代之2–氯喹啉(1.0當量)、醇(3.0當量)，及粉碎之NaOH(2.0當量)懸浮於NMP(0.3 M喹啉)且於約160 °C之溫度接受微波加熱15分鐘。藉由lc/ms為之時，反應混合物稀釋於0.1M NaOH及MTBE並且分離。有機相以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，且以矽石凝膠處理。移除溶劑後，殘質進行色譜分析(2→10% EtOAc/己烷)產生乾淨之醚產物。

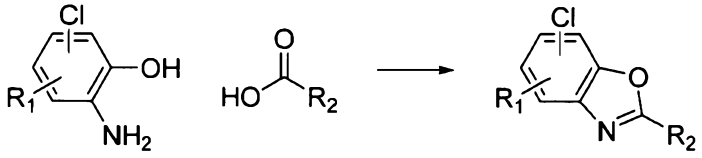
異噁唑啉及異噁唑之製備：



方法 12

用以製備異噁唑啉及異噁唑之一般條件：醛(1.0當量)添加至於1:1 t–BuOH: H2O之羥基胺氫氯酸鹽(1.0當量.)之溶液(0.1 M醛)。對此添加NaOH至pH 5，且於周圍溫度攪拌30分鐘後，TLC分析指示肟之形成完全。氯胺–T三水合物(1.0當量)於5分鐘期間以小部份方式添加，其後添加CuSO4(0.045當量)及銅屑(約0.01當量)。添加烯或炔(1.0當量)，且pH藉由添加數滴1 M NaOH調整至約6，且攪拌另外持續6小時。反應混合物倒至冰/水內，且添加稀NH_4OH以移除所有銅鹽。所欲產物藉由過濾收集，且藉由閃式矽石凝膠色譜分析術純化。

苯并噁唑之製備：



方法 13

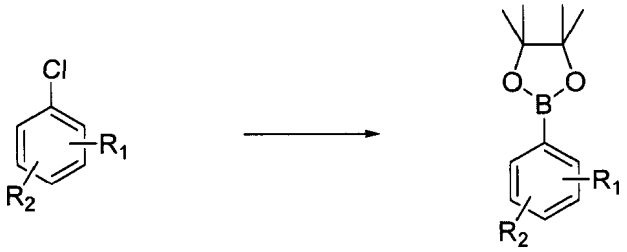
用以製備苯并噁唑之一般條件：於微波反應器管內，胺基酚(1.0當量)及羧酸(1.0當量)溶於乾燥乙腈(每一者係0.1 M)。添加以聚苯乙烯支撐之三苯基膦(3.0當量)及三氯乙腈(2.0當量)，且混合物被密封且於150 °C之微波反應器加熱2小時。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術

(己烷/乙酸乙酯)純化提供所欲之苯并噁唑。

方法 14

用以製備苯并噁唑之一般條件：於一密封管內，胺基酚(1.0當量)及羧酸(1.0當量)溶於乾燥乙腈(每一者係0.1 M)。添加以聚苯乙烯支撐之三苯基膦(4.0當量)及三氯乙腈(2.0當量)，且混合物被密封且於100 °C加熱20–36小時。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷/乙酸乙酯)純化提供所欲之苯并噁唑。

自芳基氯化物製備硼酸頻哪醇酯：

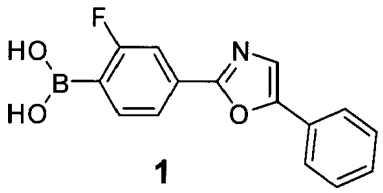


方法 15

用於自芳基氯化物製備硼酸頻哪醇酯之一般條件：一於氬氣氛圍下之乾燥燒瓶被注以芳基氯化物(1.0當量)且溶於四氫呋喃(相對於芳基氯化物係0.1M)。添加雙(頻哪醇基)二硼(2.5當量)，其後添加乙酸鉀(2.5當量)、二乙酸鈀(0.2當量)及1,3–雙(2,6–二異丙基苯基)咪唑氯化物(0.4當量)。反應於密封管內加熱至95 °C持續14–36小時。藉由薄層色譜分析術分析判斷完全時，混合物經由頂部上具有一些矽石凝膠之塞里塑料栓過濾。塞里塑料以乙酸乙酯清洗。混合溶液於真空濃縮且藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(乙酸乙酯/己烷)純化提供所欲之硼酸頻哪醇酯。

例示化合物之合成:

實施例 1

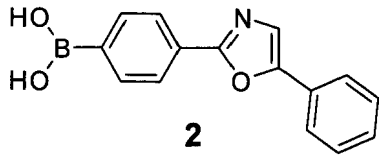


1

3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二㗁硼烷-2-基)苯甲酸(470毫克，1.77毫莫耳)及2-胺基乙醯苯氫氯酸鹽(318毫克，1.89毫莫耳)溶於10毫升無水二氯甲烷。添加HOBt(286毫克，2.12毫莫耳)及EDC(406毫克，2.12毫莫耳)，其後添加三乙基胺(741 uL，5.30毫莫耳)。反應於室溫攪拌12小時，其後，轉移以具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5 M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮而提供量化產量(680毫克)之呈黃色固體之所欲酮醯胺，其被直接用於下步驟形成㗁唑。

粗製之酮醯胺(100毫克，0.261毫莫耳)溶於2毫升之濃H_2SO_4。反應溶液先變成亮橙色，然後，形成棕色固體。反應於室溫攪拌10分鐘，其後，倒至75毫升之水，此時形成白色固體，其使用真空過濾隔離。固體以過量水清洗，且於真空下乾燥12小時而提供45毫克之㗁唑，61%產率。$[M-H]^-$ = 282.1 m/z。活性： B

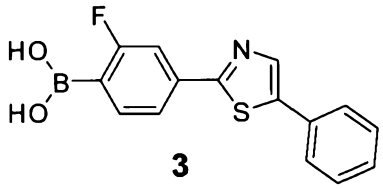
實施例 2



2

唔唑2使用實施例1所述之條件製備。M–H]$^-$ = 264.1 m/z。活性: B

實施例 3

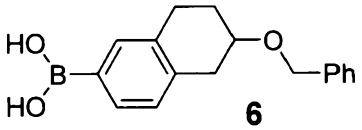


3

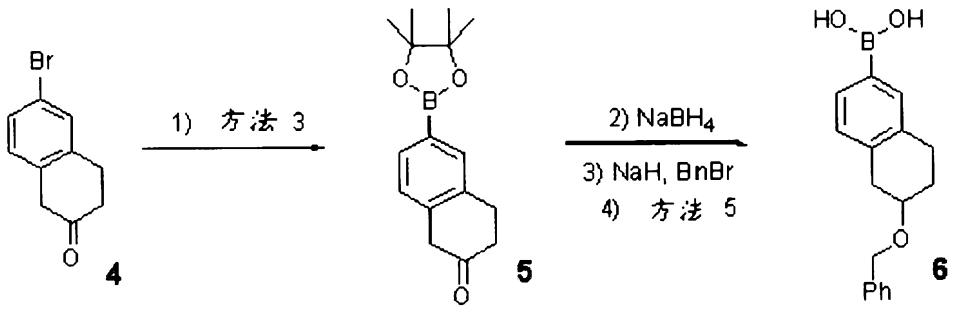
用以製備2之酮醯(223毫克，0.58毫莫耳)溶於5毫升無水四氫呋喃，然後，添加拉威森試劑(282毫克，0.70毫莫耳)。反應加熱至70 °C持續14小時，其後，直接裝載至矽石凝膠上且使用矽石凝膠色譜分析術用20–70%之乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供200毫克之所欲噻唑，90%產率。

然後，形成之頗哪醇酯(2–(3–氟–4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二唔硼烷–2–基)苯基)–5–苯基噻唑)使用方法5轉化成噻唑，且於自反應混合物沈澱後隔離。[M–H]$^-$ = 298.1 m/z。活性: D

實施例 4



6



4 **5** **6**

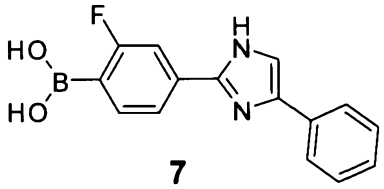
6–溴–2–四氫萘酮(4)使用方法3轉化成其相對應之皮考酸酯硼酸酯(5)。此酮(6–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)–3,4–二氫萘–2(1H)–酮)(600毫克，2.21毫莫耳)溶於10毫升之1:1 v/v之甲醇/四氫呋喃，且於冰浴冷卻至0 °C。硼氫化鈉(250毫克，6.63毫莫耳)一部份一部份地添加，且反應攪拌2小時，其後，以TLC分析不再指示出起始材料。飽和NaCl(100毫升)添加至反應，且混合物轉移至具過量水及二氯甲烷之分離漏斗。水層以二氯甲烷(2 x 75毫升)清洗。有機層被混合，以飽和NaCl(1 x 75毫升)清洗，於Na_2SO_4乾燥且於減壓下濃縮提供量化產率(600毫克)之相對應二級醇。

此二級醇(110毫克，0.40毫莫耳)溶於2毫升無水N,N–二甲基甲醯胺，且於冰浴冷卻至0 °C。添加氫化鈉(48毫克，1.20 毫莫耳，於分散油內之60%)，且具一些氣泡。10分鐘後，添加苯甲溴(95 μL，0.80毫莫耳)，且反應於室溫攪拌2小時。大量之起始材料於此時仍剩留，因此，氫化鈉及苯甲溴以3另外部份添加，且反應另外攪拌48小時。此後，反應以飽和NH_4Cl(75毫升)驟冷，且轉移至具過量水及乙酸乙酯之分離漏斗。水層以乙酸乙酯(2 x 75毫升)清洗。混合之有機層以飽和NaCl(2 x 75毫升)清洗，於$MgSO_4$乾燥，直接濃縮至矽石凝膠上且藉由矽石凝膠色譜分析術使用5–10%乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供所欲之醚，呈油狀物(57毫克)，39%產率。

然後，形成之頗哪醇酯(2–(6–(苯甲基氧)–5,6,7,8–四氫

萘–2–基)–4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二哼硼烷)使用方法5轉化成四氫萘6，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 281.1 m/z。活性: A

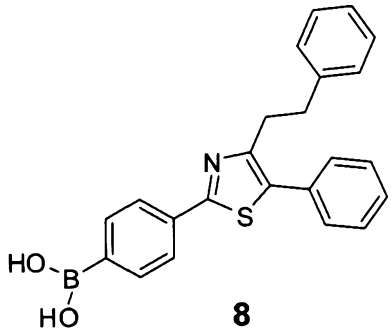
實施例 5



7

用以製備2之酮醯胺(100毫克，0.26毫莫耳)及乙酸銨(1.00克，13.0毫莫耳) 添加至5毫升之微波反應玻璃瓶。添加乙酸(2毫升)，且反應於175 °C之微波反應器加熱30分鐘。水(100毫升)添加至粗製反應混合物，此時，小量固體粉碎出，使用真空過濾隔離，且於真空下乾燥隔夜而提供6毫克之咪唑7，8%產率。$[M–H]^-$ = 281.1 m/z。活性: D

實施例 6



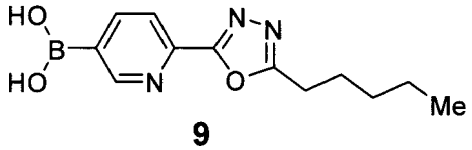
8

4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二哼硼烷–2–基)苯甲酸(160毫克，0.645毫莫耳)及2–胺基–1,4–二苯基丁–1–酮氫氯酸鹽(178毫克，0.645毫莫耳)溶於10毫升無水二氯甲烷。添加HOBt (105毫克，0.774毫莫耳)及EDC(148毫克，0.774毫莫耳)，其後，添加三乙基胺(270uL，1.94毫莫耳)。反應於室

溫攪拌12小時，其後，轉移至具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5 M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮而提供所欲之酮醯胺，呈白色固體，93%產率(281毫克)，其直接用於下步驟形成噻唑。

酮醯胺(140毫克，0.298毫莫耳)溶於4毫升無水四氫呋喃，其後，添加拉威森試劑(145毫克，0.358毫莫耳)。反應於微波反應器內加熱至115 °C持續90分鐘，其後，粗製混合物直接裝載於矽石凝膠上，且使用25–50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化而隔離90毫克之所欲化合物，65%產率。然後，形成之頗哪醇酯(4–苯乙基–5–苯基–2–(4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二哼硼烷–2–基)苯基)噻唑)藉由方法5轉化成噻唑8，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 384.1 m/z。活性: D

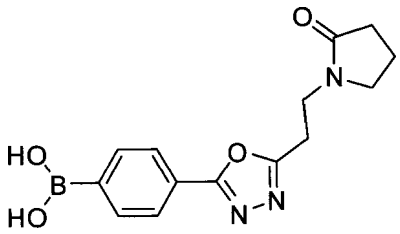
實施例 7



9

哼二唑9係以2步驟使用方法7及其後以方法1之鋰化反應條件以於5–溴皮考酸及己酸醯肼間形成哼二唑起始而製備。$[M–H]^-$ = 260.1 m/z。活性: A

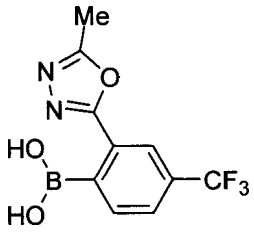
實施例 8



10

噁二唑10係以2步驟先使用方法7藉由自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼及3–(2–氧雜–吡咯烷–1–基)–丙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 300.1 m/z。活性: C

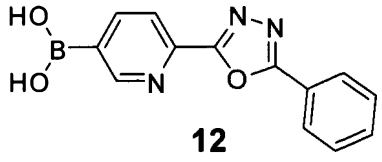
實施例 9



11

噁二唑11係以2步驟使用方法7以於2–溴–5–(三氟甲基)苯甲酸及乙酸醯肼間形成噁二唑起始及其後使用方法1之鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 271.0 m/z。活性: C

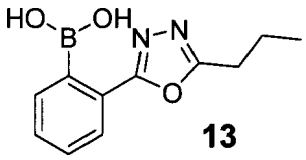
實施例 10



12

噁二唑12係以2步驟使用方法7以於5–溴皮考酸及苯甲酸醯肼間形成噁二唑起始及其後使用方法1之鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: B

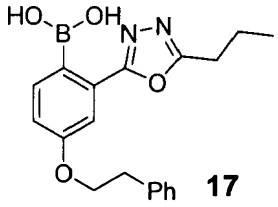
實施例 11



13

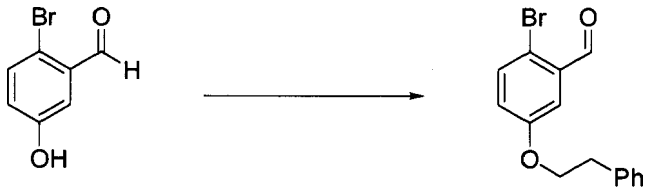
噁二唑13係藉由方法8及其後以 法5而製備。[M–H]– = 231.1 m/z。活性: D

實施例 12



17

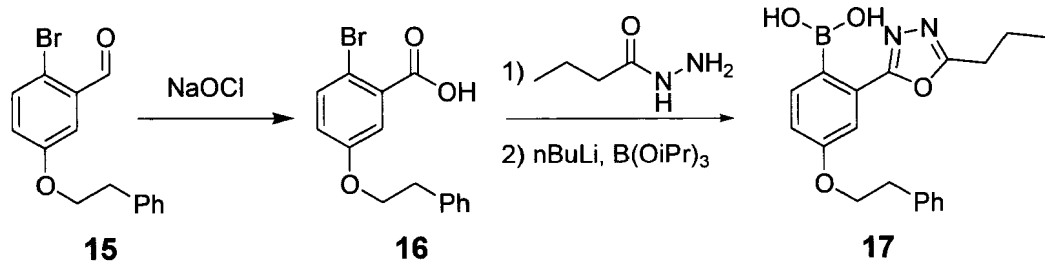
A部份



14 15

2–溴–5–羥基苯甲醛14(1.0克，5毫莫耳，1.0當量)、苯乙基溴化物(2.76克，15毫莫耳，3.0當量)，及碳酸鉀(2.75克，20毫莫耳，4.0當量)懸浮於二甲基甲醯胺(15毫升)，且於80 °C加熱14小時。混合物被冷卻且於水(150毫升)及乙酸乙酯(150毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。自真空濃縮而得之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→30% 乙酸乙酯/己烷)純化產生苯乙基醚15，呈澄清之油(550毫克)。

B部份

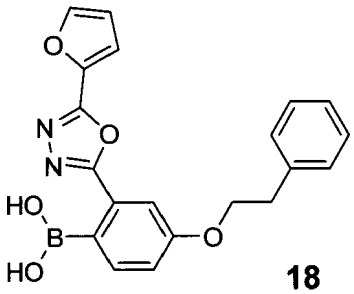


15 16 17

溶於2:1四氫呋喃/水(75毫升)之溴苯甲醛15(3.0克，9.83毫莫耳，1.0當量)以2-甲基-2-丁烯(6.9克，98毫莫耳，10當量)、磷酸鈉單鹼，二水合物，(4.6克，29.5毫莫耳，3.0當量)，及氯化鈉(2.1克，24毫莫耳，2.4當量)處理。混合物於23 °C攪拌6小時，然後，於乙酸乙酯(200毫升)及1N含水HCl(100毫升)間分離。有機層以鹽水(100毫升)清洗，且於真空濃縮。形成之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→30%乙酸乙酯/己烷)純化產生羧酸16(56%產率)。

酸16藉由方法8及其後以方法1轉化成噁二唑-芳基硼酸17。$[M-H]^-$ = 351.1 m/z。活性: A

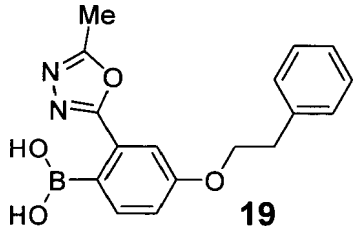
實施例13



18

噁二唑18係以2步驟使用方法7以於2-溴-5-苯乙氧基苯甲酸16及糠酸醯肼間形成噁二唑起始及其後使用方法1之鋰化反應而製備。$[M-H]^-$ = 375.1 m/z。活性: A

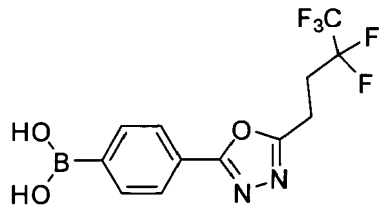
實施例14



19

噁二唑19係以2步驟使用方法7以於2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16及乙酸酐間形成噁二唑起始及其後使用方法1之鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 323.1 m/z。活性: A

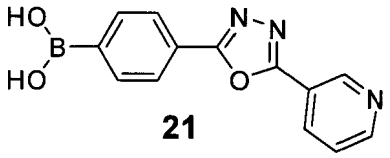
實施例 15



20

噁二唑20以2步驟使用方法7藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼及4,4,5,5,5–五氟戊酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於後自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 335.1 m/z。活性: A

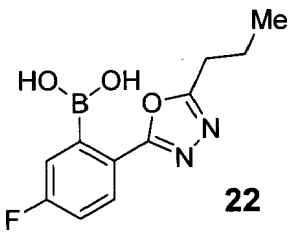
實施例 16



21

噁二唑21係以2步驟使用方法8先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及菸酸醯肼形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

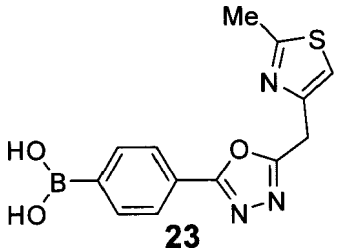
實施例 17



22

噁二唑22係以2步驟使用方法8藉由先自4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及丁酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後使用矽石凝膠色譜分析術隔離。$[M-H]^-$ = 249.1 m/z。活性: D

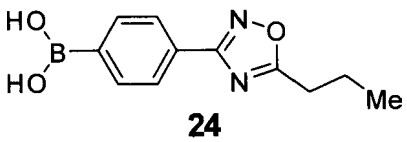
實施例 18



23

噁二唑23係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及(2-甲基-噻唑-4-基)乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 300.1 m/z。活性: B

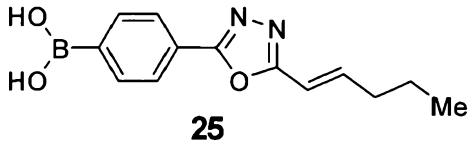
實施例 19



24

噁二唑24係以2步驟使用方法3自相對應之芳基溴化物及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 231.1 m/z。活性: A

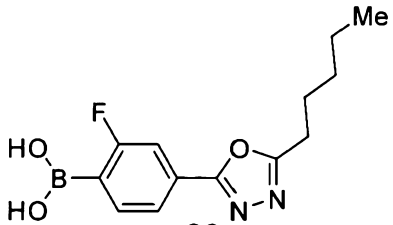
實施例 20



25

噁二唑25係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2-己烯酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 257.1 m/z。活性: A

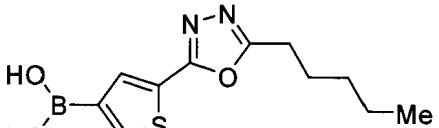
實施例 21



26

噁二唑26係以2步驟使用方法8先自3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及己酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 279.1 m/z。活性: A

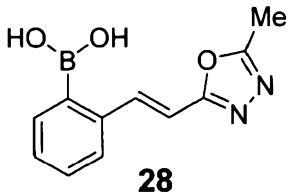
實施例 22



27

噁二唑27係以2步驟使用方法8先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及己酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

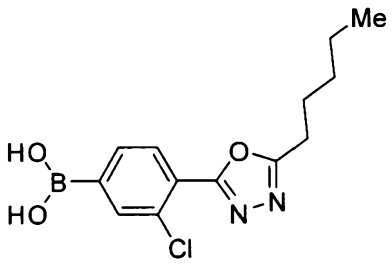
實施例 23



28

噁二唑 28 係以 2 步驟使用方法 8 藉由先自(E)–3–(2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯基)丙烯酸及乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法 5 而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 229.1 m/z。活性: C

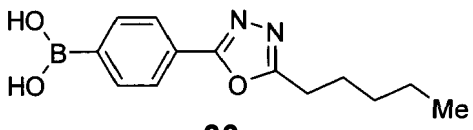
實施例 24



29

噁二唑29係以2步驟使用方法8先自3–氯–4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及己酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 293.1 m/z。活性: A

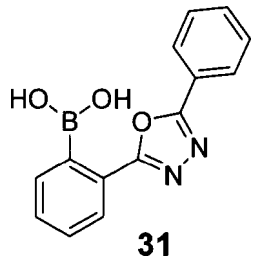
實施例 25



30

噁二唑30係以2步驟使用方法7先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼及己酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 259.1 m/z。活性: A

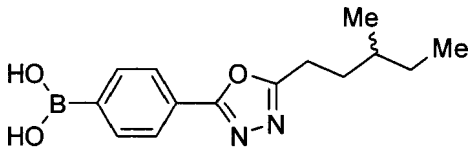
實施例 26



31

噁二唑31係以2步驟使用方法8先自2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離且其後使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: D

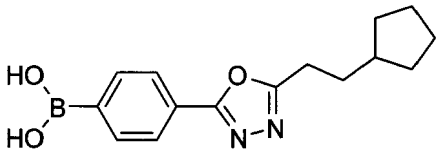
實施例 27



32

噁二唑32係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及4-甲基己酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: A

實施例 28

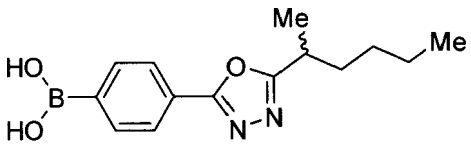


33

噁二唑33係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及3-環戊基丙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔

離。$[M-H]^-$ = 285.1 m/z。活性: A

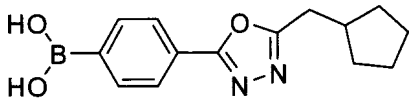
實施例 29



34

噁二唑34係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2-甲基己酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: A

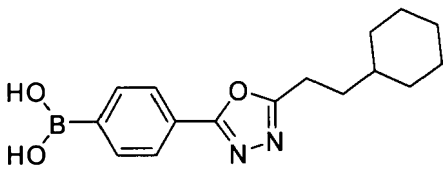
實施例 30



35

噁二唑35係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及環戊基乙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 271.1 m/z。活性: A

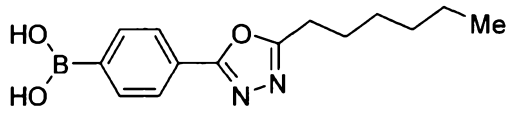
實施例 31



36

噁二唑36係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及3-環己基丙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 299.1 m/z。活性: A

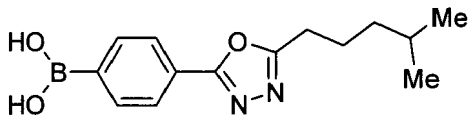
實施例 32



37

噁二唑37係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及庚酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: A

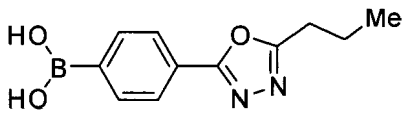
實施例 33



38

噁二唑38係以2步驟使用方法7先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及5-甲基己酸形成噁二唑及其後以方法5而製備且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: A

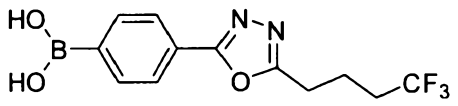
實施例 34



39

噁二唑39係以2步驟使用方法8先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及丁酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 231.1 m/z。活性: A

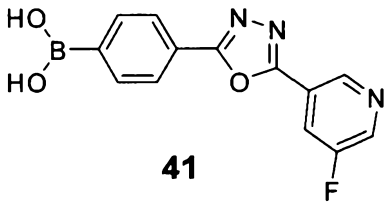
實施例 35



40

噁二唑40係以2步驟使用方法7先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及5,5,5-三氟戊酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 299.1 m/z。活性: A

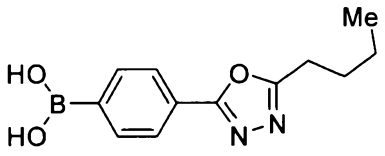
實施例 36



41

噁二唑41係以2步驟使用方法7先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及5-氟菸酸形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 284.1 m/z。活性: B

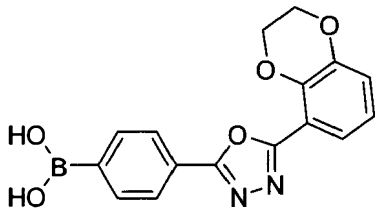
實施例 37



42

噁二唑42係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及戊酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 245.1 m/z。活性: A

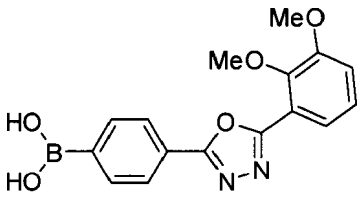
實施例 38



43

噁二唑43係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及1,4-苯并二忠烷-5-羧酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 323.1 m/z。活性: A

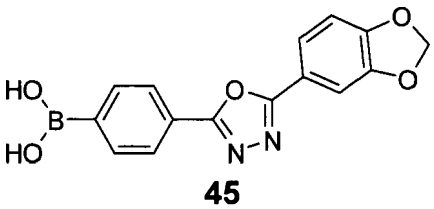
實施例 39



44

噁二唑44係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2,3-二甲氧基苯甲酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 325.1 m/z。活性: A

實施例 40

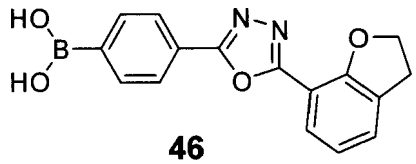


45

噁二唑45係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及糊椒酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。

$[M-H]^-$ = 309.0 m/z。活性：A

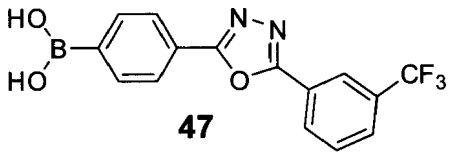
實施例 41



46

噁二唑46係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-羧酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 307.1 m/z。活性：A

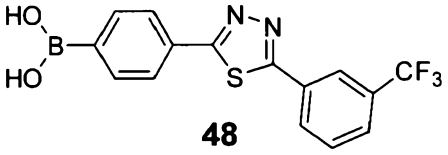
實施例 42



47

噁二唑47係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及3-三氟甲基苯甲酸形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 333.0 m/z。活性：A

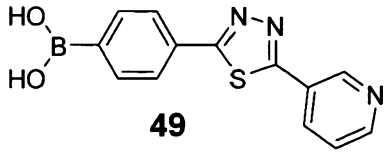
實施例 43



48

噻二唑48係以2步驟使用方法9藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及3-三氟甲基苯甲酸形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 349.1 m/z。活性：A

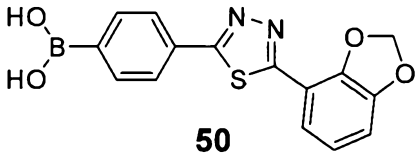
實施例 44



49

噻二唑49係以2步驟使用方法9藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𠰌硼烷-2-基)苯甲酸及菸酸醯肼形成𠰌二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 282.1 m/z。活性: A

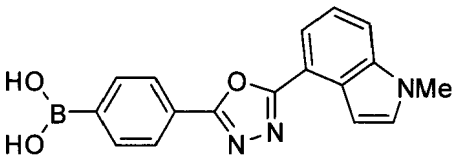
實施例 45



50

噻二唑50係以2步驟使用方法9藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𠰌硼烷-2-基)苯并醯肼及 3-三氟甲基苯甲酸形成𠰌二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 325.1 m/z。活性: A

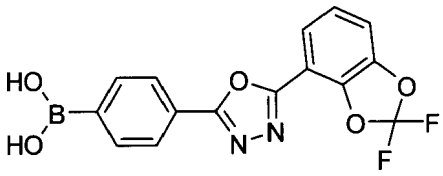
實施例 46



51

𠰌二唑51係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𠰌硼烷-2-基)苯并醯肼及1-甲基-1H-吲哚-4-羧酸形成𠰌二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 318.1 m/z。活性: A

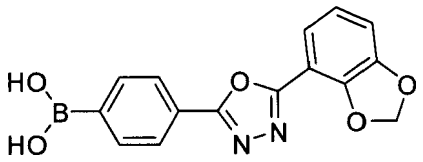
實施例 47



52

噁二唑52係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及2,2-二氟-1,3-苯并二唑-4-羧酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 345.1 m/z。活性: A

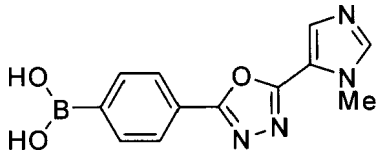
實施例 48



53

噁二唑53係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及1,3-苯并二唑-4-羧酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 309.1 m/z。活性: A

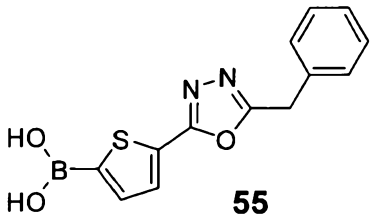
實施例 49



54

噁二唑54係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及1-甲基-1H-咪唑-5-碳醯肼形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M-H]^-$ = 269.1 m/z。活性: B

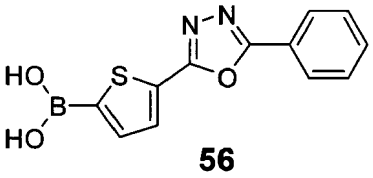
實施例 50



55

噁二唑55係以2步驟使用方法8藉由先自5–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)噻吩–2–羧酸及苯基乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 285.1 m/z。活性: B

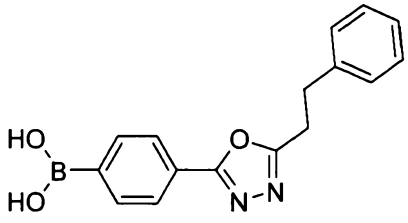
實施例 51



56

噁二唑56係以2步驟使用方法8藉由先自5–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)噻吩–2–羧酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 271.1 m/z。活性: B

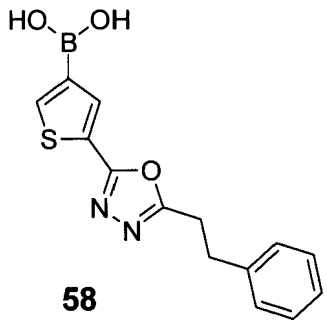
實施例 52



57

噁二唑57係以2步驟使用方法8藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及3–苯基丙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 293.1 m/z。活性: A

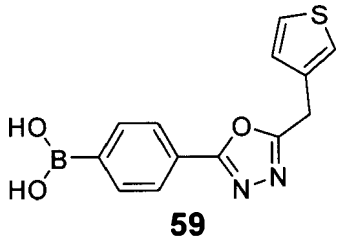
實施例 53



58

噁二唑 58 係以 2 步驟使用方法 8 先自 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及 3-苯基丙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法 5 而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 299.1 m/z。活性: A

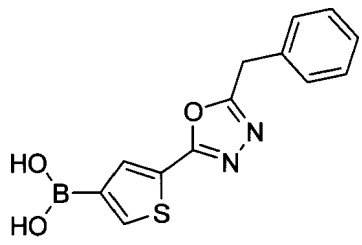
實施例 54



59

噁二唑59係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及2-(3-噻吩基)乙醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 285.1 m/z。活性: A

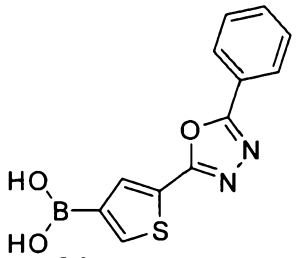
實施例 55



60

噁二唑60係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四-甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及苯基乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 285.1 m/z。活性: A

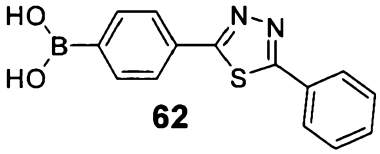
實施例 56



61

噁二唑61係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四-甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 271.1 m/z。活性: B

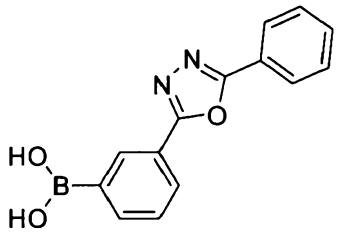
實施例 57



62

噻二唑62係以2步驟使用方法9藉由先自4-(4,4,5,5-四-甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并醯肼及苯甲酸形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 281.1 m/z。活性: A

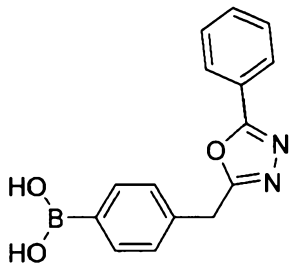
實施例 58



63

噁二唑63係以2步驟使用方法8藉由先自3–(4,4,5,5–四–甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: C

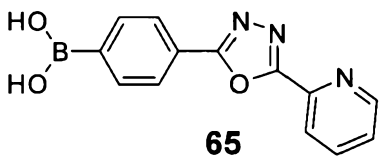
實施例 59



64

噁二唑64係以2步驟使用方法8藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷)苯基乙酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 279.1 m/z。活性: B

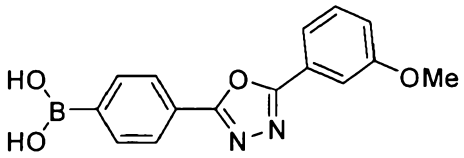
實施例 60



65

噁二唑65係以2步驟使用方法8藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及2–皮考林醯醯形成噁二唑及其後以方法6而製備。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: B

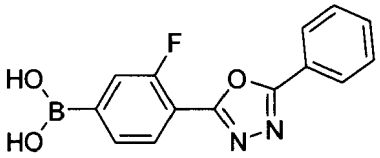
實施例 61



66

噁二唑 66係以2步驟使用方法8 5藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及3–甲氧基苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 295.1 m/z。活性: A

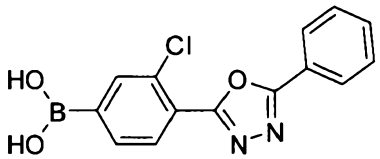
實施例 62



67

噁二唑67係以2步驟使用方法8藉由先自2–氟–4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 283.1 m/z。活性: B

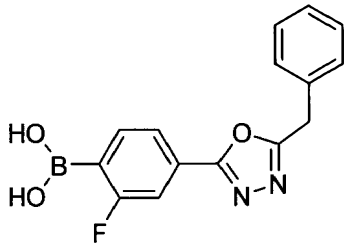
實施例 63



68

噁二唑68係以2步驟使用方法8藉由先自2–氯–4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。ESI-MS $[M+H]^+$ = 301.2 m/z。活性: A

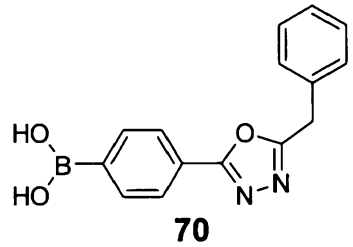
實施例 64



69

噁二唑69係以2步驟使用方法8藉由先自3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及苯基乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 297.1 m/z。活性: B

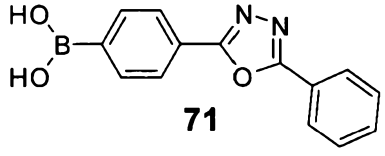
實施例 65



70

噁二唑70係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及苯基乙酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 279.0 m/z。活性: A

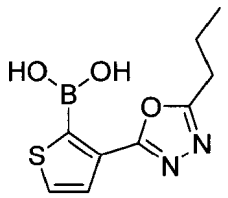
實施例 66



71

噁二唑71係以2步驟使用方法1藉由自相對應芳基溴化物及其後以方法6製備。 $[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

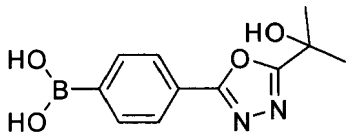
實施例 67



72

噁二唑72係以2步驟使用方法8藉由先自2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)噻吩-3-羧酸醯肼及丁酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 237.1 m/z。活性: D

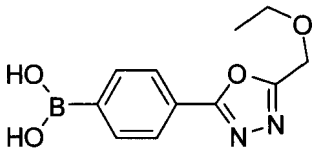
實施例 68



73

噁二唑73係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及2-羥基異丁酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 247.1 m/z。活性: B

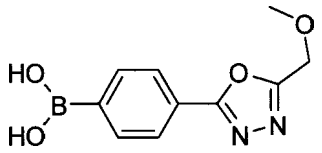
實施例 69



74

噁二唑74係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸醯肼及乙氧基乙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 247.1 m/z。活性: B

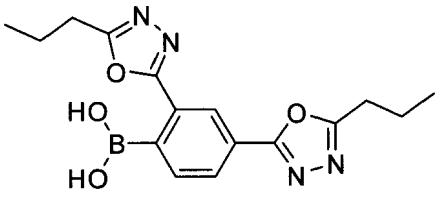
實施例 70



75

噁二唑75係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸醯肼及甲氧基乙酸形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 233.1 m/z。活性: A

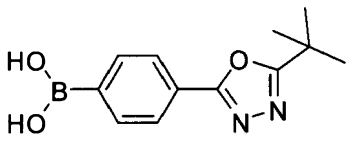
實施例 71



76

噁二唑76係以2步驟使用方法8藉由先自溴苯-2,4-二羧酸及丁酸醯肼形成雙-噁二唑及其後以方法1而製備。$[M-H]^-$ = 341.1 m/z。活性: A

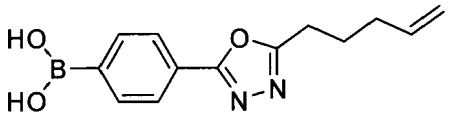
實施例 72



77

噁二唑77係以2步驟藉由使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及特戊酸醯胺形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 245.1 m/z。活性: A

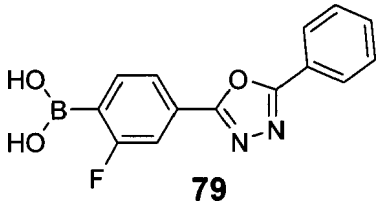
實施例 73



78

噁二唑78係以2步驟使用方法7藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸醯肼及5-己烯酸形成噁二唑及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 257.1 m/z。活性: A

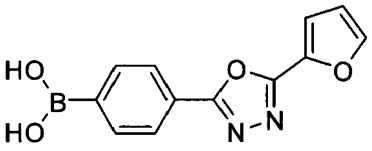
實施例 74



79

噁二唑79係以2步驟使用方法8藉由先自3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及苯甲酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 283.1 m/z。活性: B

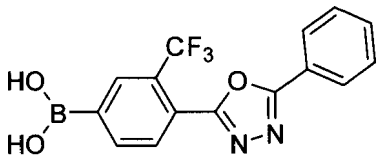
實施例 75



80

噁二唑80係以2步驟使用方法8藉由先自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲酸及糠酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 255.0 m/z。活性: A

實施例 76



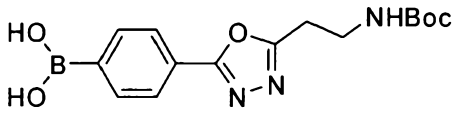
81

於一微波反應器管內，4–氯–2–(三氟甲基)苯甲酸(300毫克，1.34毫莫耳)及苯甲酸醯肼(182毫克，1.34毫莫耳)溶於乾燥乙腈(6毫升)。添加以聚苯乙烯支撐之三苯基膦(3.0當量，1.80克，2.23毫莫耳/克之裝填)及三氯乙腈(270 uL，2.68毫莫耳)，且混合物被密封且於130 °C之微波反應器加熱2小時。然後，反應被過濾，且樹脂以過量四氫呋喃及二氯甲烷清洗。濾液濃縮於矽石凝膠且，且藉由管柱色譜分析術使用25–50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供300毫克之所欲噁二唑，70%產率。

2–(4–氯–2–(三氟甲基)苯基)–5–苯基–1,3,4–噁二唑(296毫克，0.921毫莫耳)溶於微波反應器管內之6毫升無水四氫呋喃。添加雙(頻哪醇基)二硼(278毫克，1.09毫莫耳)，其後添加乙酸鉀(206毫克，2.10毫莫耳)、乙酸鈀(II)(12毫克，0.055毫莫耳)及1,3–雙(2,6–二–異丙基苯基)咪唑氯(46毫克，0.11毫莫耳)。反應於微波反應器加熱至110 °C持續20分鐘。然後，於 1毫升四氫呋喃內之乙酸鈀(II)及咪唑催化劑之淤漿被添加，且反應於相同條件下再次加熱。此被重複第三次，其後，反應經由矽石凝膠栓使用1:1乙酸乙酯/己烷(v/v)作為洗提液而過濾。然後，濾液濃縮於矽石凝膠上，且藉由管柱色譜分析術使用25–50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供300毫克之所欲噁二唑，79%產率。

然後，形成之頗哪醇酯(2–苯基–5–(4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)–2–(三氟甲基)苯基)–1,3,4–噁二唑)使用方法5轉化成硼酸81，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 333.1 m/z。活性: C

實施例 77



82

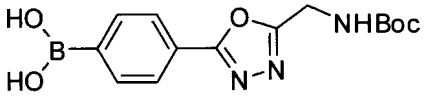
4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼(300毫克，1.15毫莫耳)及N–Boc–β–苯胺(227毫克，1.20毫莫耳)溶於10毫升無水二氯甲烷。添加HOBt(187毫克，1.37毫莫耳)及EDC(263毫克，1.37毫莫耳)，其後添加三乙基胺(480 uL，3.43毫莫耳)。反應於室溫攪拌12小時，其後，轉移至具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥、過濾，及濃縮提供所欲之二醯基腙，呈白色發泡固體，93%產率(461毫克)，其直接用於下步驟形成噁二唑。

二醯基腙(461毫克，1.06毫莫耳)溶於無水四氫呋喃。添加柏吉斯(Burgess)試劑(355毫克，1.60毫莫耳)，且反應於一密封管內加熱至60 °C持續20小時。其後，使反應冷卻，且轉移至具過量$NaHCO_3$(50毫升)及乙酸乙酯(50毫升)之分離漏斗。有機層以飽和NaCl(50毫升)清洗，於$MgSO_4$乾燥，且於真空下濃縮 提供粗製油，其使用矽石凝膠色譜分析術且以20–70%乙基/己烷之梯度純化提供187毫克之所

欲噁二唑，43%產率。

然後，形成之頗哪醇酯(第三丁基2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基氨基甲酸酯)使用方法5轉化成硼酸82，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 332.1 m/z。活性: B

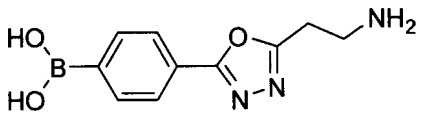
實施例 78



83

氨基甲酸酯83係使用與實施例77類似但使用N-Boc甘胺酸替代N-Boc-β-苯胺而製備。$[M-H]^-$ = 318.1 m/z。活性: B

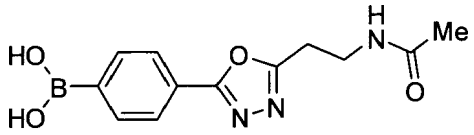
實施例 79



84

氨基甲酸酯82(20毫克，0.060毫莫耳)溶於5毫升之二氯甲烷。添加過量之三氟乙酸(5毫升)，且反應於室溫攪拌10分鐘。然後，反應以甲苯(40毫升)稀釋，且於真空下共沸以移除過量之酸。此被重複2次，且形成之固體於真空下乾燥隔夜而提供量化產量(14毫克)之所欲胺84。$[M-H]^-$ = 232.1 m/z。活性: D

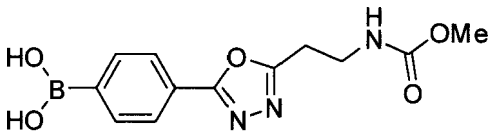
實施例 80



85

胺84(17毫克，0.050毫莫耳)懸浮於5毫升之二氯甲烷。添加乙酸酐(49μL，0.49毫莫耳)，其後添加$NaHCO_3$(29毫克，0.25毫莫耳)，且於室溫攪拌10分鐘。然後，添加另外49 uL之乙酸酐及29毫克之$NaHCO_3$，且反應另外攪拌1小時，此時，反應藉由LC/MS測定係完全。添加甲醇(1毫升)，且混合物於室溫攪拌20分鐘。然後，反應混合物被過濾及濃縮而提供6毫克之醯胺85，45%產率。 $[M-H]^-$ = 274.1 m/z。活性: C

實施例 81



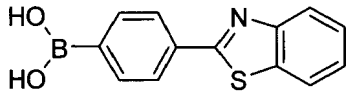
86

第三丁基2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基氨基甲酸酯(187毫克，0.450毫莫耳)溶於10毫升之於二噁烷內之2N HCl，且於室溫攪拌2小時。其後，溶劑於真空下移除提供量化產量之所欲游離胺，呈HC鹽。一部份之此游離胺(63毫克，0.18毫莫耳)溶於3毫升之無水THF。添加甲基氯甲酸酯(18μL，0.23毫莫耳)，其後添加二異丙基乙基胺(83μL，0.47毫莫耳)，且反應於室溫攪拌2小時，此時，不再有起始材料可藉由LC/MS見到。添加水(30毫升)，且混合物以0.5 M檸檬酸酸

化至pH <4。留下之固體經由真空過濾收集，且以過量之水清洗提供所欲之頗哪醇酯，12%產率(8.0毫克)。

然後，形成之頗哪醇酯(甲基 2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基)-1,3,4-噚二唑-2-基)乙基氨基甲酸酯)使用方法5轉化成醯胺86，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M-H]^-$ = 290.1 m/z。活性: B

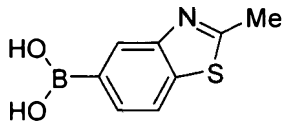
實施例 82



87

苯并噻唑87係以二步驟使用方法3及其後以方法5自相對應之芳基溴化物製備，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 254.1 m/z。活性: D

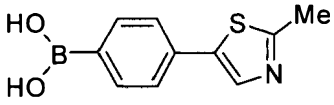
實施例 83



88

苯并噻唑88係以二步驟使用方法3及其後以方法5自相對應之芳基溴化物製備，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 192.0 m/z。活性: C

實施例 84

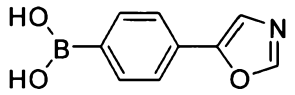


89

噻唑89係以二步驟使用方法3及其後以方法5自相對應之芳基溴化物製備，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純

化。$[M-H]^-$ = 218.1 m/z。活性 D

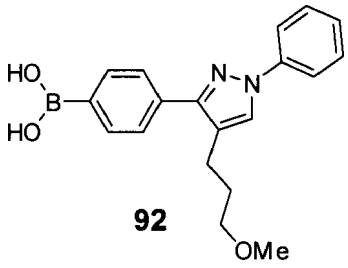
實施例 85



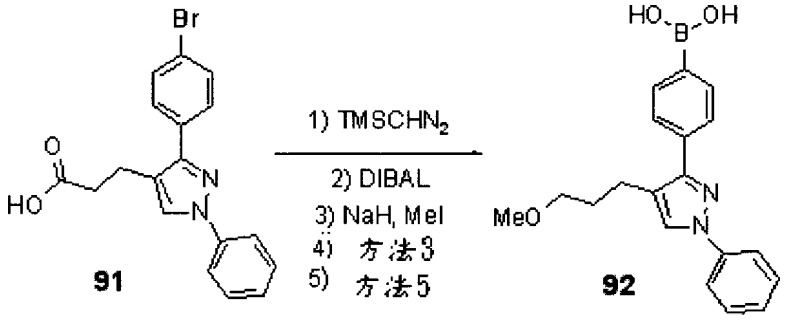
90

噁唑90係以二步驟使用方法3及其後以方法5自相對應之芳基溴化物製備，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 188.1 m/z。活性: B

實施例 86



92



91 **92**

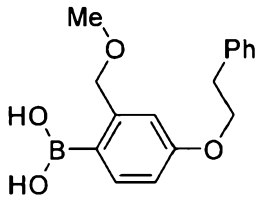
吡唑92係以5步驟自3-(4-溴苯基)-1-苯基吡唑-4-丙酸(1.00克，2,69毫莫耳)製備，其係以於1:1 甲苯/甲醇(0.05M)中使用三甲基矽烷基-二唑甲烷(4.0當量，於己烷中)使游離酸甲基化而起如，其後，反應被濃縮且於真空下乾燥。然後，粗製產物再次溶於THF(0.15M)，且於於N_2之冰浴冷卻至0 °C。DIBAL(3.5當量，1.0M，於甲苯內)以滴液方式添加，且反應加溫至室溫，且攪拌2小時。然後，反應

以甲醇(20毫升)驟冷，其後，添加羅切里(Rochelle)鹽之飽和溶液(100毫升)。1小時後，反應轉移至具過量乙酸乙酯及水之分離漏斗，其後，水層以乙酸乙酯(2 x 75毫升)清洗。有機層被混合且以鹽水(2 x 75毫升)清洗，於$MgSO_4$乾燥，且濃縮提供量化產量之呈粗製油之所欲產物。

然後，粗製醇(340毫克，0.95毫莫耳)再次溶於無水N,N–二甲基甲醯胺(0.20 M)，且於冰浴冷卻至0 °C。氫化鈉(3.0當量)以一部份一部份地添加，且攪拌10分鐘，其後，添加碘甲烷(2.0當量)，且反應於室溫攪拌2小時。然後，反應以飽和NH_4Cl驟冷，且轉移至具過量乙酸乙酯及水之分離漏斗，其後，水層以乙酸乙酯(2 x 75毫升)清洗。有機層被混合，且以鹽水(2 x 75毫升)清洗，於$MgSO_4$乾燥，且濃縮提供量化產量之呈粗製油之所欲醚。

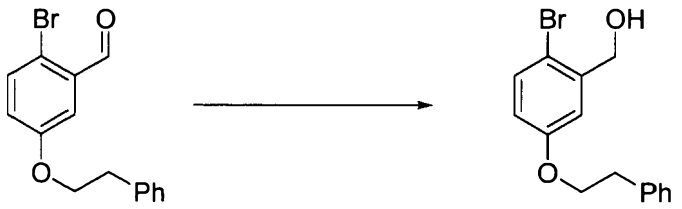
然後，形成之甲基醚使用方法3及其後以方法5轉化成所欲之吡唑92，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M–H]^-$ = 335.1 m/z。活性: D

實施例 87



95

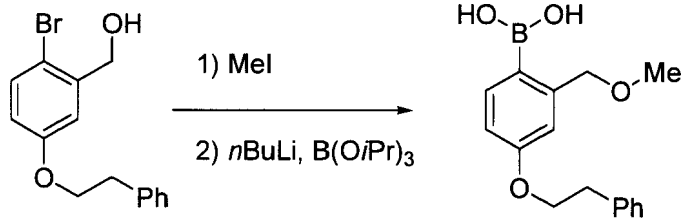
A部份



93 94

於0 °C，醛93(15)(1.8毫莫耳，1.0當量)溶於1:1之四氫呋喃/甲醇(14毫升)，且以硼氫化鈉(136毫克，3.6毫莫耳，2.0當量)處理。攪拌2小時後，混合物以水(100毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(100毫升)萃取。有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。形成之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→30% 乙酸乙酯/ 己烷)純化產生無色之油(500毫克)。

B部份

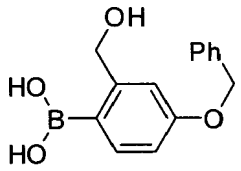


94 95

苯甲醇94(185毫克，0.6毫莫耳，1.0當量)及碘甲烷(128毫克，0.9毫莫耳，1.5當量)溶於二甲基甲醯胺(3毫升)，且於0°C，以氫化鈉(36毫克，0.9毫莫耳，1.5當量之於礦物油內之60%分散液)處理。混合物攪拌2小時，然後，藉由添加飽和水性氯化銨(1毫升)驟冷。混合物於水(100毫升)間分離及以乙酸乙酯(100毫升)萃取。有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→5% 乙酸乙酯/己烷)純化產生無色之油(143毫克)。形成

之芳基溴化物藉由方法1轉化成硼酸95。$[M-H]^-$ = 285.1 m/z。活性: B

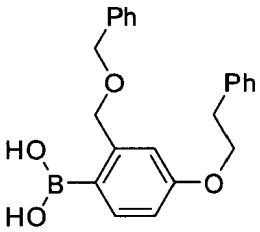
實施例 88



96

苯甲醇96係藉由對於94所述般還原苯甲醛–硼酸而製備，且藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→5% 甲醇 / 二氯甲烷)純化。$[M-H]^-$ = 257.1 m/z。活性: D

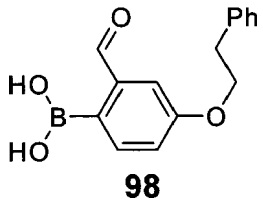
實施例 89



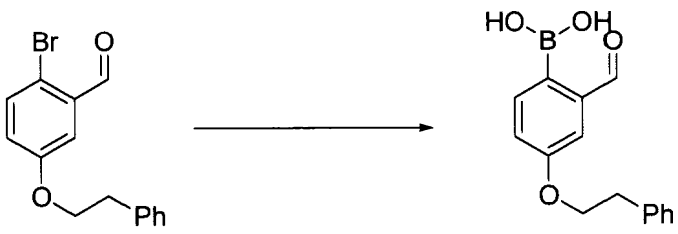
97

苯甲醚97係依據對於95所述之程序製造。$[M-H]^-$ = 361.2 m/z。活性: D

實施例 90



98

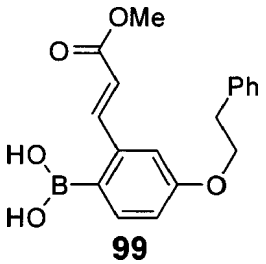


93 **98**

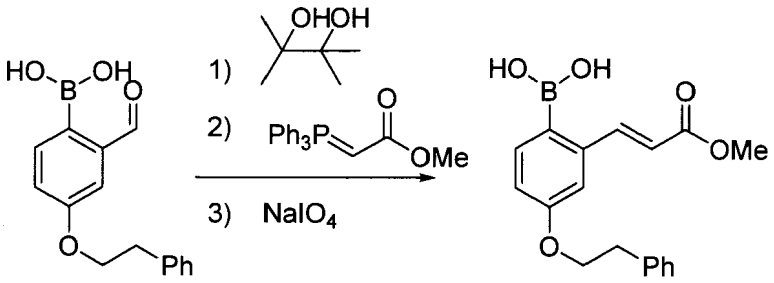
溴苯甲醛93(15)(500毫克， 1.6毫莫耳，1.0當量)及乙二醇(712毫克，11.5毫莫耳，7.0當量)與甲苯磺酸(9毫克，3莫耳%)溶於甲苯(35毫升)且迴流加熱24小時，且以迪恩史塔克裝置共沸移除水。冷卻後，混合物於5%含水碳酸氫鈉(100毫升)分離，然後，有機層以水(100毫升)然後，以鹽水(50毫升)清，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮。形成之澄清油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→5% 乙酸乙酯/己烷)純化產生無色油(534毫克)。

然後，此純縮醛藉由方法1轉化成硼酸98。重要的是於以2N含水HCl驟冷後攪拌混合物1小時以確保縮醛完全水解。$[M-H]^-$ = 269.1 m/z。活性: A

實施例 91



99



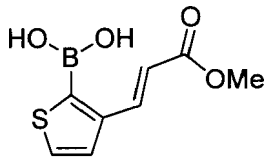
98 **100**

苯甲醛–硼酸98(500毫克，1.85毫莫耳，1當量)及頗哪醇(263毫克，2.2毫莫耳，1.2當量)於苯(12毫升)內迴流加熱5小時，且使用迪恩史塔克裝置共沸移除水。溶液被濃縮且

藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 乙酸乙酯/己烷)純化產生頗哪醇酯(436毫克)。

產物酯及甲基(三苯基磷烷叉基)乙酸酯(540 毫克，1.6 毫莫耳，1.3 當量)於乾燥甲苯內於 90 °C 加熱 18 小時。混合物被冷卻且於水(150 毫升)及乙酸乙酯(150 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。真空濃縮而得之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→30% 乙酸乙酯/己烷)純化產生澄清之油(70%產率)。頗哪醇酯藉由方法 5 裂解產生硼酸 100。$[M-H]^-$ = 325.1 m/z。活性: A

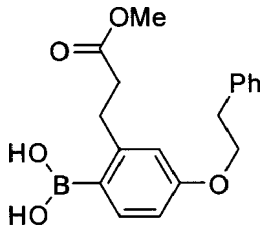
實施例 92



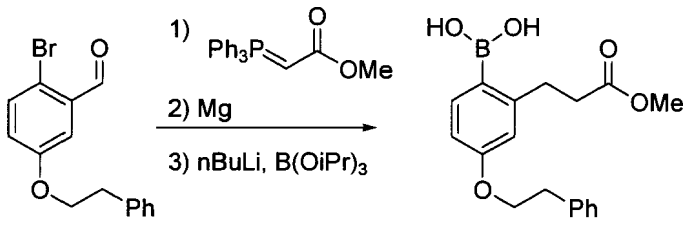
101

噻吩基–不飽和酯硼酸101係藉由與用於化合物100者相似之條件製備。$[M-H]^-$ = 211.0 m/z。活性: C

實施例 93



102

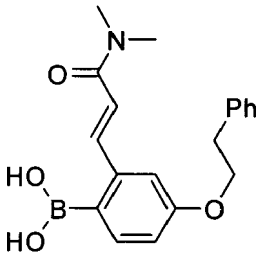


93 **102**

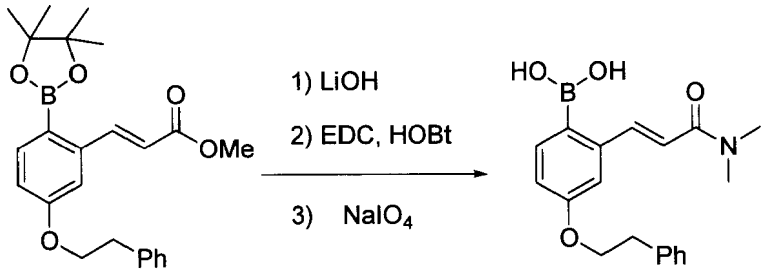
溴苯甲醛93(15)(420毫克，1.4毫莫耳，1.0當量)及甲基(三苯基磷烷叉基)乙酸酯(690毫克，2.1毫莫耳，1.5當量)於乾燥甲苯內於90°C加熱18小時。混合物被冷卻且於水(150毫升)及乙酸乙酯(150毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。真空濃縮而得之油藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 乙酸乙酯/己烷)純化產生澄清之油(55%產率)。

於乾燥甲醇(10毫升)內之不飽和酯(276毫克，0.764，1.0當量)於氮氛圍下與鎂碎屑(279毫克，11.5毫莫耳，15當量)於23°C攪拌6小時。混合物被過濾，以乙酸乙酯(100毫升)稀釋，然後，以1N含水HCl(100毫升)及鹽水(100毫升)清洗。自真空濃縮而得之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 乙酸乙酯/己烷)純化產生飽和酯(70%產率)。形成之芳基溴化物藉由方法3轉化成硼酸頗哪醇酯102，且形成之頗哪醇酯藉由方法5裂解。$[M-H]^-$ = 327.1 m/z。活性: B

實施例 94



103

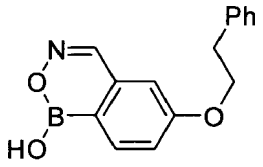


103

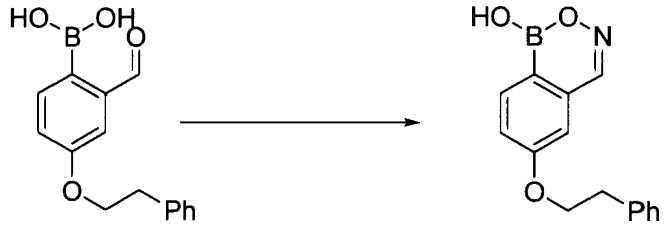
化合物100之頗哪醇酯(442毫克，1.1毫莫耳，1.0當量)溶於3:1四氫呋喃/水(8毫升)且與氫氧化鉀(78毫克，3.25毫莫耳，3.0當量)於50°C攪拌3小時。混合物以乙酸乙酯(50毫升)稀釋，以1N含水HCl(50毫升)，然後以鹽水(25毫升)清洗，且於真空濃縮。藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→20% 乙酸乙酯/己烷)純化產生產物(60%產率)，其直接用於下步驟。

羧酸(133毫克，0.34毫莫耳，1.0當量)溶於乾燥二氯甲烷(5毫升)且以EDC–HCl(78毫克，0.41毫莫耳，1.2當量)、HOBt(55毫克，0.41毫莫耳，1.2當量)、iPr_2EtN(130毫克，1.02毫莫耳，3.0當量)、二甲基胺(0.4毫升之於四氫呋喃內之2 M溶液，0.56毫莫耳，2.2當量)，及DMAP(2毫克，0.02毫莫耳，0.05當量)處理。混合物於23°C攪拌16小時，然後，於5%含水碳酸氫鈉及乙酸乙酯(每一者係100毫升)間分離。有機層以鹽水(50毫升)清洗，且於真空濃縮。藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 甲醇/二氯甲烷)純化產生所欲醯胺(84%產率)，其藉由方法5裂解產生芳基硼酸103。$[M–H]^-$ = 338.2 m/z。活性: B

實施例 95



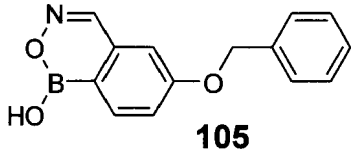
104



98 104

苯甲醛硼酸98(240毫克，0.89毫莫耳，1.0當量)係於羥基胺氫氯酸鹽(195毫克，2.80毫莫耳，3.0當量)及乙酸鈉(230毫克，2.80毫莫耳，3.0當量)懸浮於水(10毫升)內。混合物於60°C加熱16小時，然後，冷卻至室溫。添加1N HCl達pH 1產生(104)白色沈澱物，其被收集，且以水清洗(64%產率)。$[M-H]^-$ = 266.1 m/z。活性: B

實施例 96

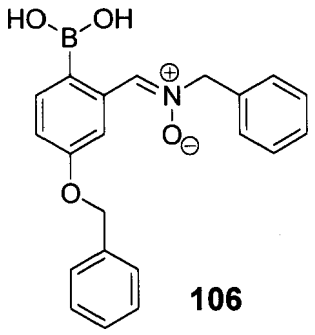


105

4–(苯甲基氧)–2–甲醯基苯基硼酸(72毫克，0.28毫莫耳)懸浮於水(10毫升)，其後添加羥基胺氫氯酸鹽(62毫克，0.89毫莫耳)。藉由1n NaOH使pH調整至4，且反應加熱至60 °C持續16小時，其後，LC/MS分析顯顯示所欲產物。另外之水被添加(50毫升)，且pH以6N HCl調整至<2。形成之固體使用真空過濾隔離，以過量之水清洗，且於真空下乾燥提供55毫克之苯并氮雜烴基硼105，77%產率。$[M-H]^-$ = 252.1

m/z。活性：B

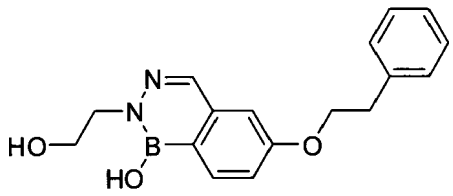
實施例 97



106

4–(苯甲基氧)–2–甲醯基苯基硼酸(100毫克，0.391毫莫耳)溶於20毫升之水/乙醇(1:1 v/v)，其後，添加N–苯甲基羥基胺氫氧化鹽(62毫克，0.391毫莫耳)。反應以1N NaOH鹼化至pH = 7，且於室溫攪拌6小時，其後，藉由LC/MS分析係不再有起始材料留下。乙醇於N_2流下移除，且添加100毫升之1N HCl。沈澱之白色固體係使用真空過濾收集，以過量之水清洗，且於真空下乾燥提供55毫克之硝酮106，39%產率。$[M–H]^-$ = 360.2 m/z。活性：C

實施例 98

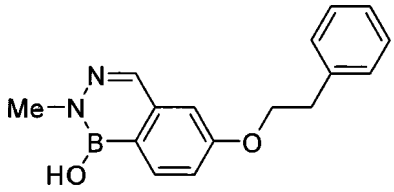


107

2–甲醯基–4–苯乙氧基苯基硼酸(111毫克，0.411毫莫耳)及2–羥基乙基肼(33毫升，0.43毫莫耳)溶於10毫升之乙醇，且加熱至50°C持續12小時。使反應冷卻，且溶劑於N_2流下移除至僅留下2毫升之乙醇。然後，添加1N HCl(50毫升)至固體粉碎出，其使用真空過濾隔離，且以過量之水清洗。

形成之固體於真空下乾燥隔夜提供10毫克之苯并二氮雜烴基硼107，8%產率。$[M-H]^-$ = 309.1 m/z。活性: D

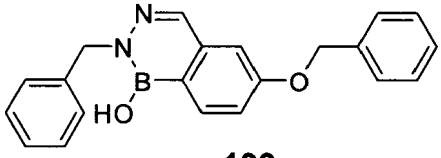
實施例 99



108

苯并二氮雜烴基硼108係使用與實施例98類似之程序但使用N–甲基肼替代2–羥基乙基肼而製備。$[M-H]^-$ = 279.1 m/z。活性: D

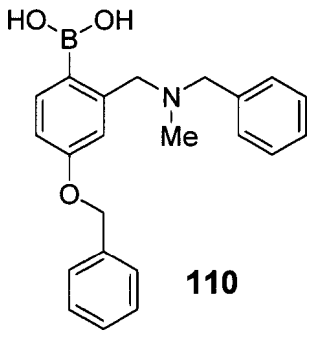
實施例 100



109

苯并二氮雜烴基硼109係以與實施例98類似之程序但使用N–苯甲基肼替代2–羥基乙基肼而製備。$[M-H]^-$ = 341.2 m/z。活性: B

實施例 101

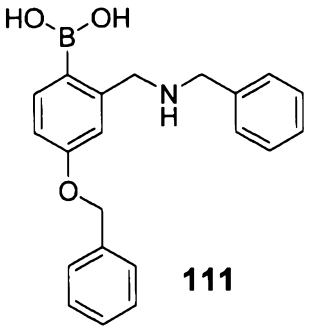


110

4–(苯甲基氧)–2–甲醯基苯基硼酸(78毫克，0.31毫莫耳)溶於5毫升之二氯甲烷。添加N–甲基–N–苯甲基胺(41 μL，

0.32毫莫耳)，且混合物於室溫攪拌20分鐘。然後，添加三乙酸基硼氫化鈉(68毫克，0.32毫莫耳)，且反應於室溫攪拌30分鐘，其後，藉由LC/MS未見到起始材料。溶劑於N_2流下蒸發。形成之固體懸浮於在水內之2%乙酸溶液(50毫升)。形成之固體使用真空過濾隔離，以過量之水清洗，且於真空下乾燥提供93毫克之胺110，85%產率。$[M-H]^-$ = 360.2 m/z。活性: C

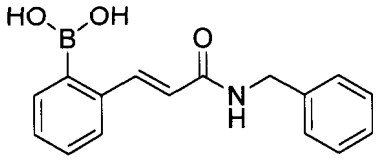
實施例 102



111

胺111係使用與實施例101類似之程序但使用苯甲基胺替代N–甲基–N–苯甲基胺而製備。$[M-H]^-$ = 364.2 m/z。活性: C.

實施例 103



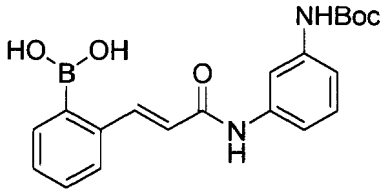
112

(E)–3–(2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二㗁硼烷–2–基)苯基)丙烯酸(80毫克，0.29毫莫耳)溶於10毫升之無水二氯甲烷，且添加苯甲基胺(33 μL，0.31毫莫耳)。然後，添加HOBt(47毫克，0.35毫莫耳)及EDC(67毫克，0.35毫莫耳)，其後添加

三乙基胺(59 uL，58毫莫耳)。反應於室溫攪拌12小時，其後，轉移至具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5 M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮提供所欲之酮醯胺，呈白色固體，94%產率(100毫克)，其直接用於下步驟。

然後，形成之頗哪醇酯((E)–N–苯甲基–3–(2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯基)丙烯基醯胺)使用方法5轉化至醯胺112，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 280.1 m/z。活性: C

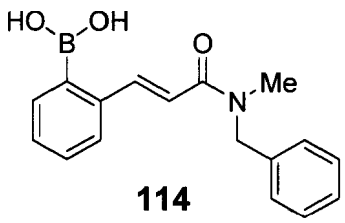
實施例 104



113

醯胺113係使用與實施例103類似之程序但使用N–Boc–m–苯二胺替代苯甲基胺而製備。$[M–H]^-$ = 381.2 m/z. 活性: D

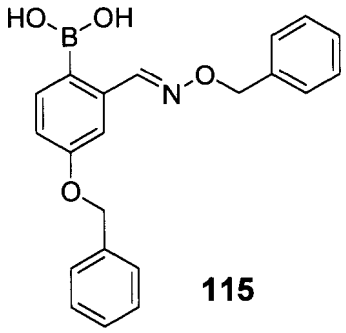
實施例 105



114

醯胺114係使用與實施例103類似之程序但使用N–甲基–N–苯甲基胺替代苯甲基胺而製備。$[M–H]^-$ = 294.1 m/z。活性: C

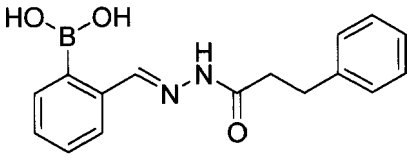
實施例 106



115

4–(苯甲基氧)–2–甲醯基苯基硼酸(100毫克，0.39毫莫耳)及O–苯甲基羥基胺氫氯酸鹽(62毫克，0.39毫莫耳)溶於5毫升乙醇。反應於室溫攪拌14小時。然後，反應添加至1N HCl(75毫升)，且固體粉碎出，藉由真空過濾收集，且以過量水清洗，而於真空下乾燥隔夜後提供92毫克之苯甲基氧亞胺115。$[M–H]^-$ = 360.1 m/z。活性: B

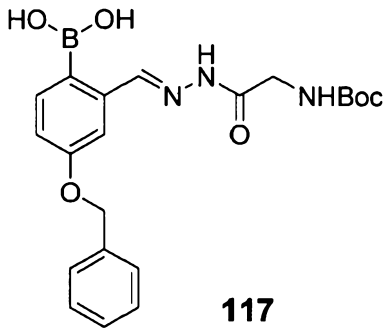
實施例 107



116

2–甲醯基苯基硼酸(150 毫克，1.0 毫莫耳)及 3–苯基丙酸醯肼(164 毫克，1.0 毫莫耳)溶於 5 毫升之乙醇。反應加熱至 50°C 持續 14 小時，其後，藉由 LC/MS 分析具有許多起始材料。反應被冷卻，其後，100 毫升之 1N HCl 添加至此反應，且粉碎出之固體藉由真空過濾收集，且以過量之水清洗。固體於真空下乾燥提供 200 毫克之醯基腙 116，呈白色固體，68%產率。$[M–H]^-$ = 295.1 m/z。活性: D

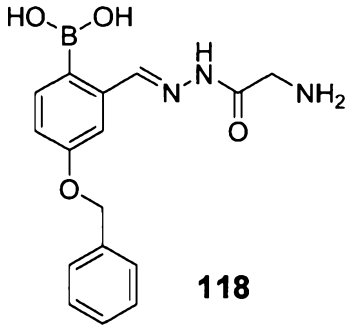
實施例 108



117

醯基脲117係使用與實施例107類似之程序但使用N–Boc 甘氨酸醯肼替代3–苯基丙酸醯肼且使用2–甲醯基–4–苯甲基氧苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 426.1 m/z。活性: B

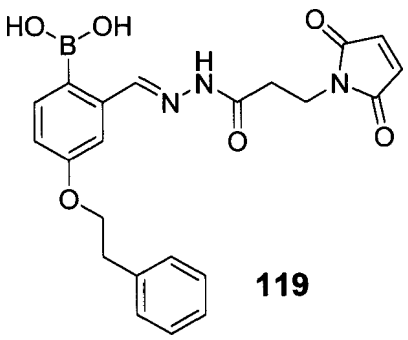
實施例 109



118

醯基脲117(58毫克，0.14毫莫耳)懸浮於以HCl飽和之10毫升乙酸乙酯。反應攪拌30分鐘。然後，溶劑於1.5小時期間於N_2流下移除。形成之油以第三丁基 甲基醚研製至固體形成，其被過濾且以過量之第三丁基甲基醚清洗提供35毫克之醯基脲118，呈氫氯酸鹽，70%產率。$[M–H]^-$ = 326.1 m/z。活性: D

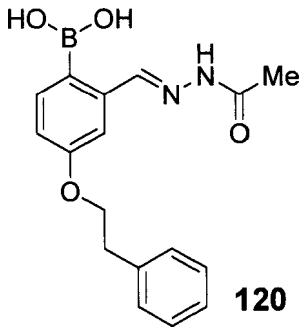
實施例 110



119

醯基腙119係使用與實施例107類似之程序但使用馬來醯亞胺基丙酸醯肼替代3–苯基丙酸醯肼且使用2–甲醯基–4–苯乙氧基苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 434.1 m/z。活性: A

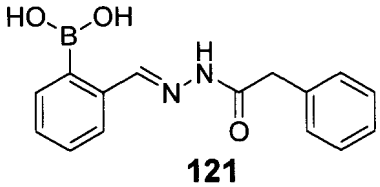
實施例 111



120

醯基腙120係使用與實施例107類似之程序但使用乙酸醯肼替代3–苯基丙酸醯肼且使用2–甲醯基–4–苯甲基氧苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 325.1 m/z。活性: A

實施例 112

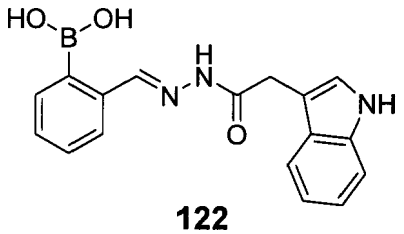


121

醯基腙 121 係使用與實施例 107 類似之程序但使用苯

基乙酸醯肼替代3-苯基丙酸醯肼而製備。$[M-H]^-$ = 281.1 m/z。活性: D

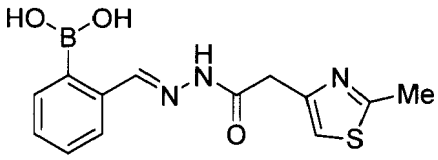
實施例 113



122

醯基腙122係使用與實施例107類似之程序但使用吲哚-3-乙酸醯肼替代3-苯基丙酸醯肼而製備。$[M-H]^-$ = 320.1 m/z。活性: D

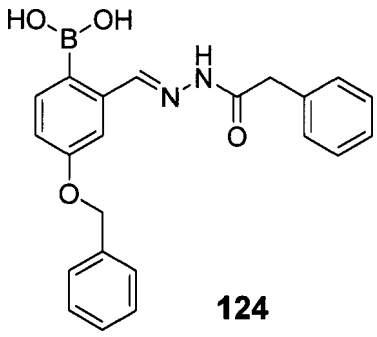
實施例 114



123

醯基腙123係使用與實施例107類似之程序但使用(2-甲基-噻唑-4-基)乙酸醯肼替代3-苯基丙酸醯肼而製備。$[M-H]^-$ = 302.1 m/z。活性: D

實施例 115

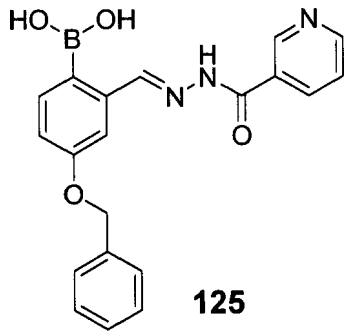


124

醯基腙124係使用與實施例107類似之程序但使用苯基

乙酸醯肼替代3–苯基丙酸醯肼及使用2–甲醯基–4–苯甲基氧苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 387.2 m/z。活性: B

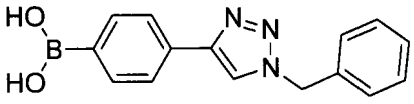
實施例 116



125

醯基腙125係使用與實施例107類似之程序但使用2–皮考林醯肼替代3–苯基丙酸醯肼且使用2–甲醯基–4–苯甲基氧苯基硼酸替代2–甲醯基苯基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 374.1 m/z。活性: B

實施例 117



126

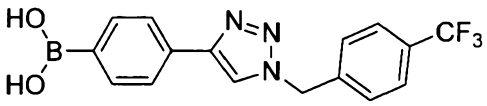


126

4–乙炔基苯硼酸(42毫克，0.289毫莫耳，1.0當量)、苯甲基疊氮化物(38.5毫克，0.289毫莫耳，1.0當量)、硫酸銅(0.5毫克，0.003毫莫耳，1莫耳%)，及抗壞血酸鈉(5毫克，0.03毫莫耳，0.1當量)之混合物於2:1第三丁醇/水(3毫升)內於23°C攪拌14小時。混合物於乙酸乙酯(25毫升)及水(25毫升)間分離，且有機層以鹽水(20毫升)清洗，且於硫酸鈉乾

燥。濃縮時之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→30%甲醇/二氯甲烷)純化產生白色固體(70%產率)。$[2M-H_20]^-$ = 539.1 m/z. 活性: A

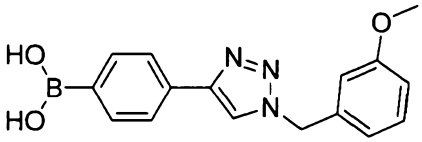
實施例 118



127

化合物127係藉由對於實施例117所述之方法製備。$[M-H]^-$ = 346.1.1 m/z。活性: C

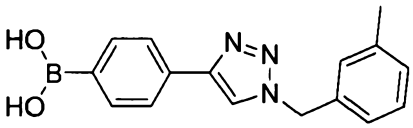
實施例 119



128

化合物128係藉由用於實施例117所述之方法製備。$[M-H]^-$ = 308.1 m/z。活性: B

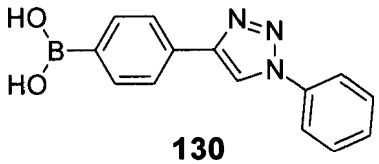
實施例 120



129

化合物129係藉由對於實施例117所述之方法製備。$[M-H]^-$ = 292.1 m/z。活性: A

實施例 121



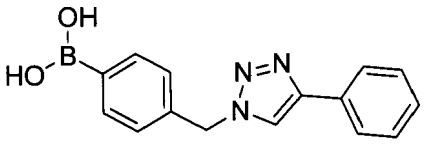
130



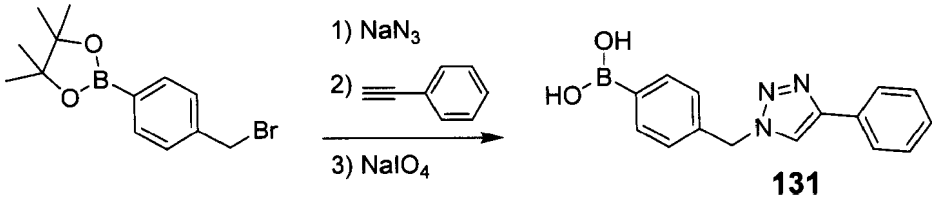
130

4–乙炔基苯硼酸(180毫克，1.23毫莫耳，1.45當量)、苯基疊氮化物(100毫克，0.84毫莫耳，1.0當量)、銅粉末(0.5毫克，0.003毫莫耳，1莫耳%)，及抗壞血酸鈉(16毫克，0.08毫莫耳，0.1當量)之混合物於1:1 第三丁醇/水(6毫升)內於23°C攪拌14小時。混合物於乙酸乙酯(25毫升)及水(25毫升)間分離，且有機層以鹽水(20毫升)清洗，且於硫酸鈉乾燥。濃縮時之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(1→10% 甲醇/二氯甲烷)純化產生130，呈白色固體(30%產率)。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: B

實施例 122



131



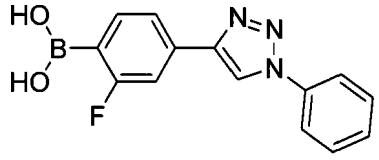
131

6毫升之4–溴甲基苯基硼酸頗哪醇酯(150毫克，0.5毫莫耳，1.0當量)之DMF溶液與疊氮化鈉(164毫克，2.5毫莫耳，

5當量)於60°C加熱24小時。混合物以水(50毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(50毫升)萃取。有機層以水(50毫升)，然後以鹽水(30毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。

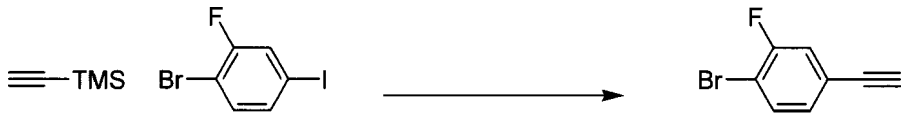
然後，濃縮時產生之澄清油與於2:1 第三丁醇/水(6毫升)內之苯基乙炔(62毫克，0.6毫莫耳，1.0當量)、硫酸銅(1毫克，1莫耳%)，及抗壞血酸鈉(12毫克，0.06毫莫耳，0.1當量於23°C攪拌16小時。混合物以水(50毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(50毫升)萃取。有機層以水(50毫升)，然後以鹽水(30毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。自真空中濃縮而得之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→60% 乙酸乙酯/己烷)純化產生頗哪醇酯，呈澄清油。此形成之頗哪醇酯藉由方法5裂解。$[M-H]^-$ = 278.1 m/z。活性: B

實施例 123



134

A部份

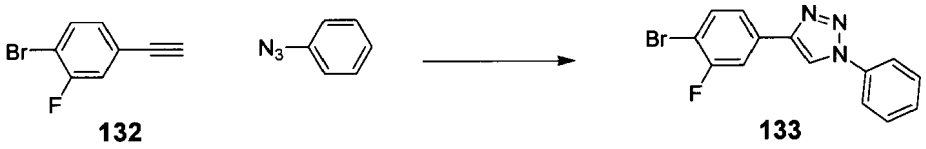


132

裝設橡膠隔膜之以火焰乾燥之燒瓶被注以4-溴-3-氟碘苯(1.0克，3.3毫莫耳，1.0當量)、碘化銅(I)(63毫克，0.33毫莫耳，0.1當量)，及雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(117毫克，0.17毫莫耳，0.05當量)。於氬氛圍下，固體懸浮於乾

燥THF(8毫升)，且添加三乙基胺(1.15毫升，8.3毫莫耳，2.5當量)及三甲基矽烷基乙炔(490毫克，5毫莫耳，1.5當量)。混合物於23°C攪拌4小時，從橙色變成黑色，然後，於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)間分離。有機層以鹽水(25毫升)清洗，且於硫酸鈉乾燥。自真空濃縮而得之殘質回復於甲醇(15毫升)內，且與碳酸鉀(1.4克，10毫莫耳，3.0當量)攪拌1小時。混合物於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)間分離，且有機層以鹽水(25毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥且於真空濃縮。藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷)純化產生乙炔132，呈淡黃色固體(60%產率)。

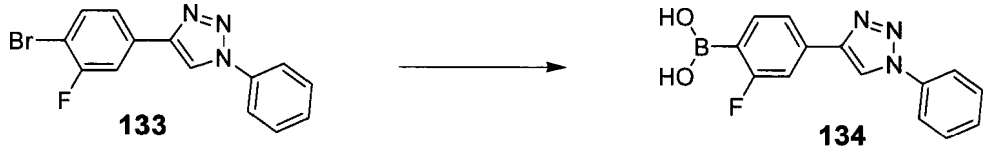
B部份



132　　133

於2:1第三丁醇/水(6毫升)內之4-溴-3-氟苯基乙炔(132)(400毫克，2.0毫莫耳，1.0當量)、銅粉末(126毫克，2.0毫莫耳，1.0當量)、硫酸銅(6毫克，0.1毫莫耳，0.05當量)，及抗壞血酸鈉(40毫克，0.2毫莫耳，0.1當量)於23°C攪拌16小時。混合物以水(50毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(50毫升)萃取。有機層以水(50毫升)，然後以鹽水(30毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。自真空濃縮而得之殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→60% 乙酸乙酯/己烷)純化產生三唑133，呈白色固體(35毫克)。

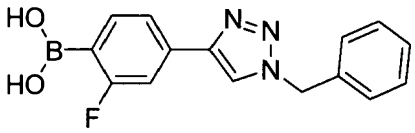
C部份



133 134

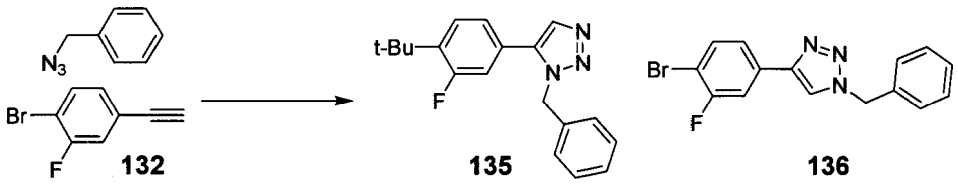
芳基溴化物133藉由方法1轉化成芳基硼酸134。$[M-H]^-$ = 282.1 m/z。活性: B

實施例 124



137

A部份



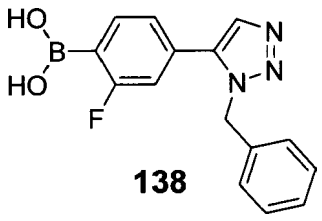
132 135 136

4–溴–3–氟苯基乙炔(900毫克，4.5毫莫耳，1.0當量)及苯甲基疊氮化物(600毫克，4.5毫莫耳，1.0當量)懸浮於水(15毫升)，且於120°C之密封管加熱24小時。混合物被冷卻且以乙酸乙酯(50毫升)萃取，且有機層以鹽水清洗且於硫酸鈉乾燥。1,5–三唑135(10%產率)自40% 乙酸乙酯/己烷沈澱，且1,4–三唑136(25%產率)於藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→60% 乙酸乙酯/己烷)純化母液後隔離。

部份B

1,4異構物136藉由方法4及方法5轉化成硼酸137。$[M-H]^-$ = 296.1 m/z。活性: B

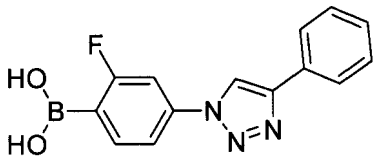
實施例 125



138

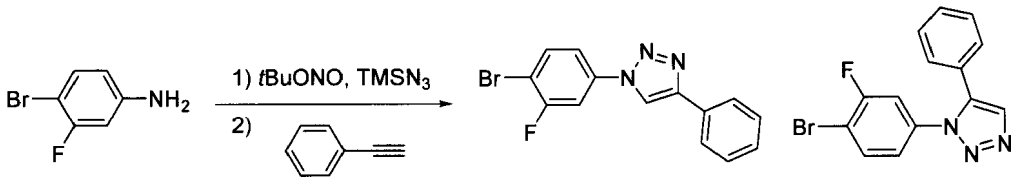
1,5–三唑–芳基溴化物135藉由方法1轉化成芳基硼酸138。$[M–H]^-$ = 296.1 m/z。活性: C

實施例 126



141

A部份



139 140

4–溴–3–氟苯胺(1.0克，5.26毫莫耳，1.0當量)溶於25毫升CH3–CN，且冷卻至0 °C。藉由攪拌，tert–BuONO(1.04毫升，7.9毫莫耳，1.5當量)於5分鐘期間以一部份一部份地添加，其後以滴液方式添加三甲基矽烷基疊氮化物(0.67克，5.8毫莫耳，1.2當量)。形成之淡黃色溶液於23°C攪拌1.5小時。然後，混合物以水(50毫升)稀釋，且以乙酸乙酯(50毫升)萃取。有機層以水(50毫升)，然後以鹽水(30毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。於真空濃縮產生黃色油，其於未純化下被使用。

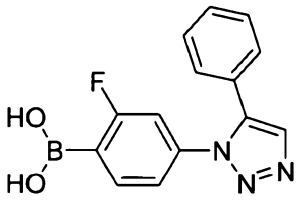
粗製之疊氮化物(490毫克，2.25毫莫耳，1.0當量)及苯基乙炔(231毫克，2.25毫莫耳，1.0當量)懸浮於水(15毫升)

中，且120°C之密封管內加熱24小時。混合物被冷卻且以乙酸乙酯(50毫升)萃取，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。1,5–三唑140(25%產率)自40% 乙酸乙酯/己烷沈澱，且1,4–三唑139(45%產率)於藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(5→60% 乙酸乙酯/己烷)純化母液而隔離。

B部份

1,4–區域異構物141使用方法4轉化成芳基硼酸。$[M–H]^-$ = 282.1 m/z。活性: B

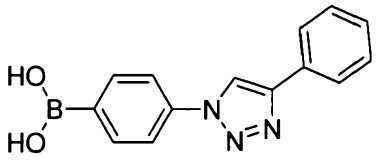
實施例 127



142

1,5–三唑–芳基溴化物142藉由方法1轉化成芳基硼酸。$[M–H]^-$ = 282.1 m/z。活性: C

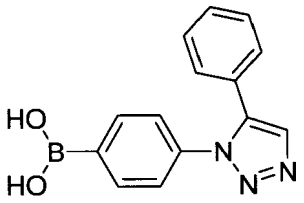
實施例 128



143

1,4–三唑143依據實施例126所述之程序製備。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

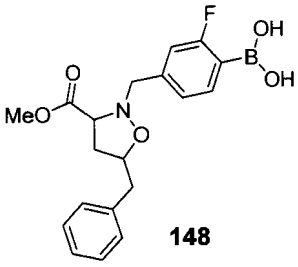
實施例 129



144

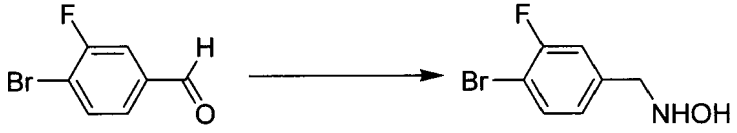
1,5–三唑144係依據實施例127所述之程序製備。$[M-H]^-$ = 264.1 m/z。活性: B

實施例 130



148

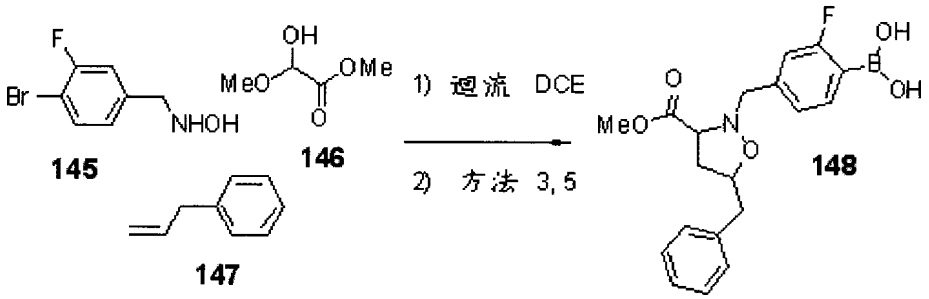
A 部份



145

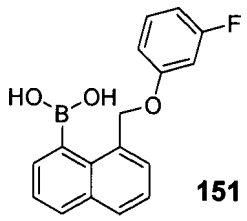
燒瓶被注以於MeOH–THF(3:1，20毫升)內之4–溴–3–氟苯甲基醛(1.5克，7.5毫莫耳，1.0當量)，羥基胺(0.67克，1.3當量，於2毫升之水內)之水溶液以一份式添加。Ph以6N KOH調整至9，且於室溫攪拌2小時。醛藉由TLC分析消失後，添加氰基硼氫化鈉(0.93克，2當量)，且溶液使用濃HCl酸化至pH 2–3。溶液攪拌隔夜。溶液以2N KOH鹼化至pH為11，以DCM(3 x 50毫升)萃取，乾燥，於真空濃縮提供灰白色固體之羥基胺145(1.4克)。

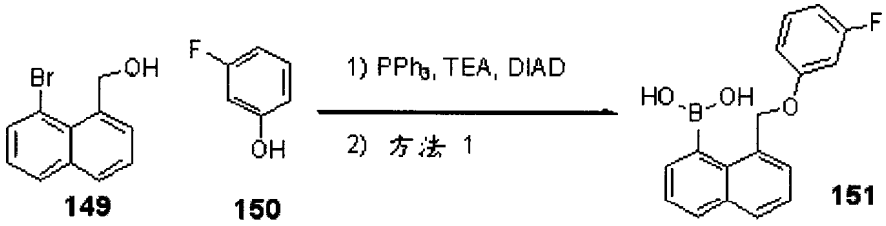
B部份



於5毫升1,2–二氯乙烷內之145(500毫克，1.0當量.)、146(820毫克，3當量)、147(400毫克，1.5當量)及1克4A分子篩之混合物被加熱迴流14小時。TLC分析顯示不再留有起始材料。混合物冷卻至室溫，且過濾移除篩且以乙酸乙酯清洗固體。有機混合物以鹽水清洗，乾燥，及濃縮。於矽石凝膠上純化(於己烷內之0–30%乙酸乙酯)產生異噁唑烷，呈黃色油(470毫克)。轉化成硼酸148係藉由方法3及5達成。$[M–H]^-$ = 372.1 m/z。活性: B

實施例 131

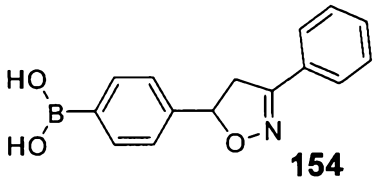




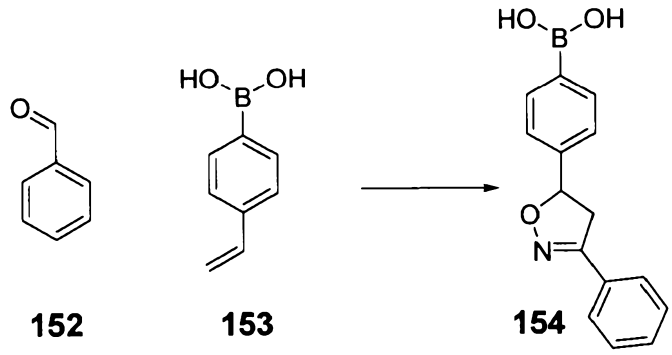
(8–溴–1–萘基)甲醇149(210毫克，1.0當量)、酚150(130毫克，1.3當量)、三苯基膦(465毫克，2.0當量)、三乙基胺

(0.25毫升，2.0當量)溶於2毫升之THF，且於氮氣下冷卻至0°C。二異丙基氮雜二羧酸(0.34毫升，2.0當量)以滴液方式添加，且混合物加溫至室溫，且攪拌隔夜。混合物被濃縮且使用閃式矽石凝膠色譜分析術(12克，於己烷內之0–10% EtOAc)純化提供偶合產物100毫克。轉化成硼酸151係藉由方法1達成。$[M–H]^-$ = 295.1 m/z。活性: D

實施例 132



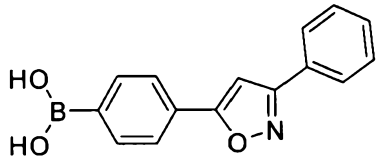
154



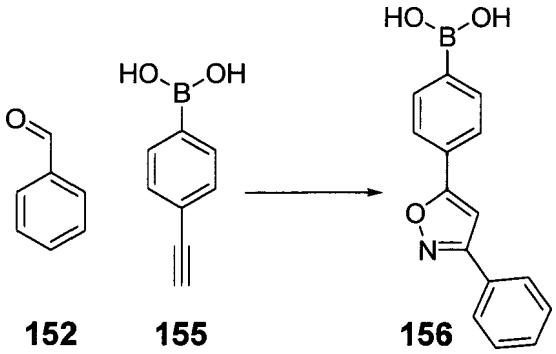
152 **153** **154**

化合物152係自152及153經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

實施例 133



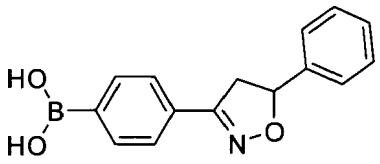
156



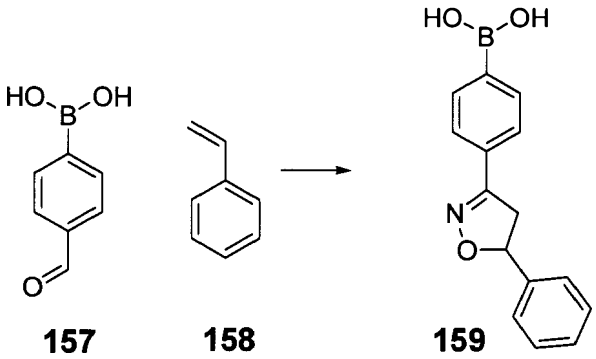
152 155 156

化合物156係自152及155經由方法12合成。$[M-H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

實施例 134



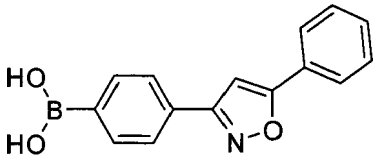
159



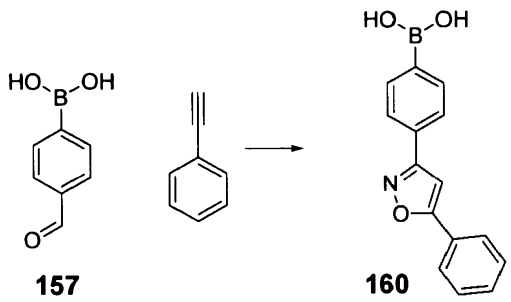
157 158 159

化合物159係自157及158經由方法12合成。$[M-H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

實施例 135



160

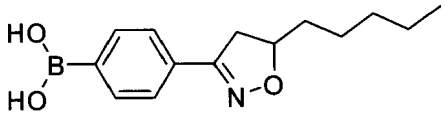


157 160

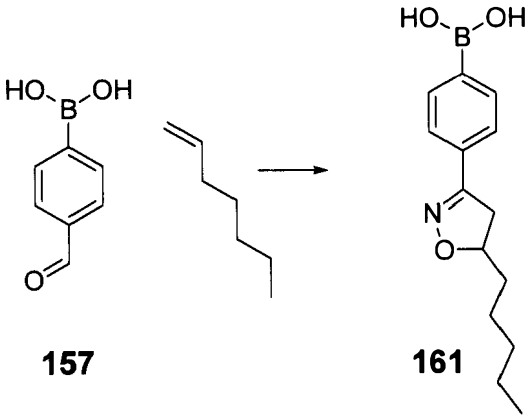
化合物160係自苯基乙炔及157經由方法12合成。

$[M-H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

實施例 136



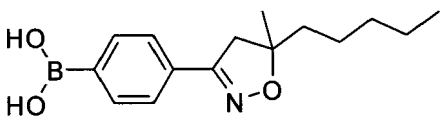
161



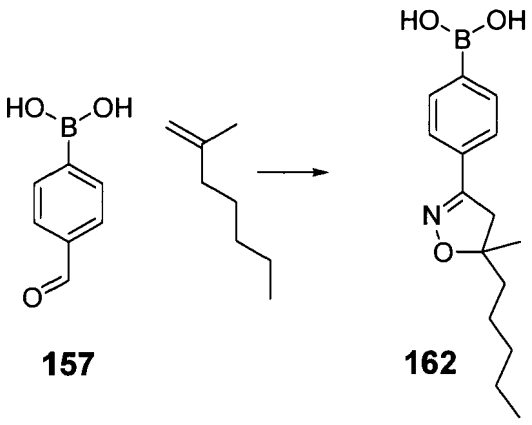
157 161

化合物161係自1-庚烯及157經由方法12合成。$[M-H]^-$ = 260.2 m/z。活性: A

實施例 137



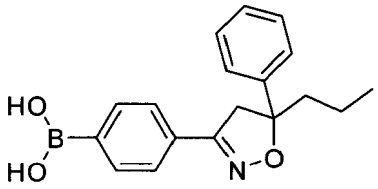
162



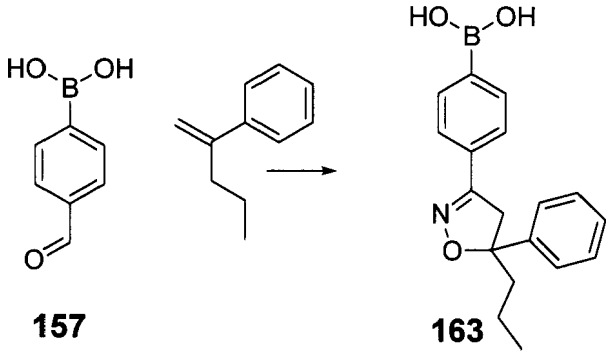
157 162

化合物162係自2-甲基-1-庚烯及157經由方法12合成。$[M-H]^-$ = 274.2 m/z。活性: A

實施例 138



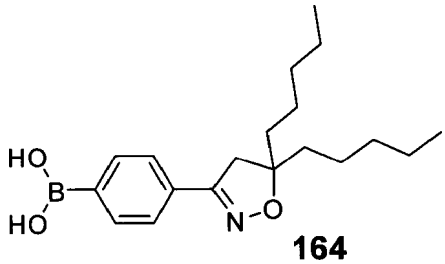
163



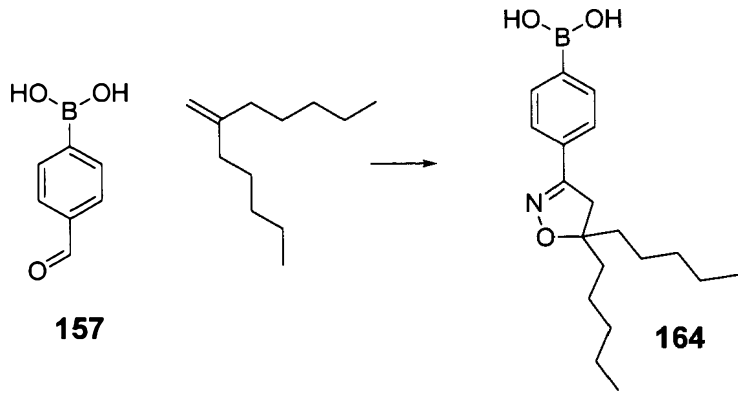
157 163

化合物163係自β-丙基苯乙烯及157經由方法12合成。$[M-H]^-$ = 308.2 m/z。活性: C

實施例 139



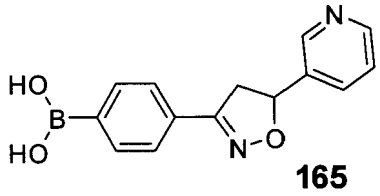
164



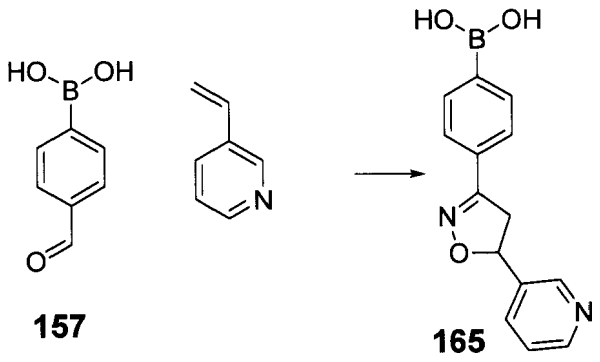
157 164

化合物164係自2–戊基–1–己烯及157經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 330.2 m/z。活性: C

實施例 140



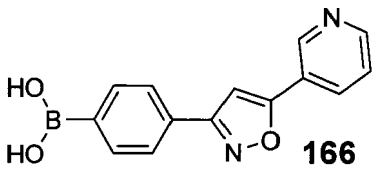
165



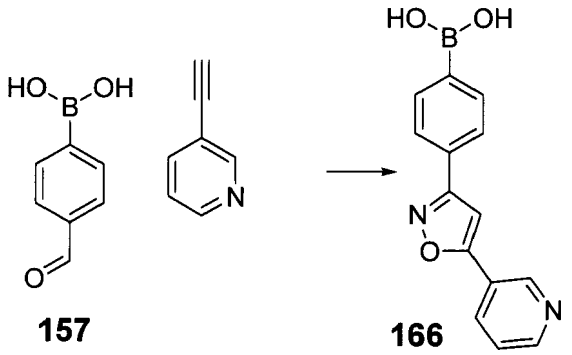
157 165

化合物165係自3–乙烯基吡啶及157經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 267.1 m/z。活性: B

實施例 141



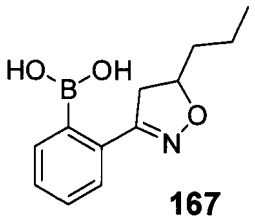
166



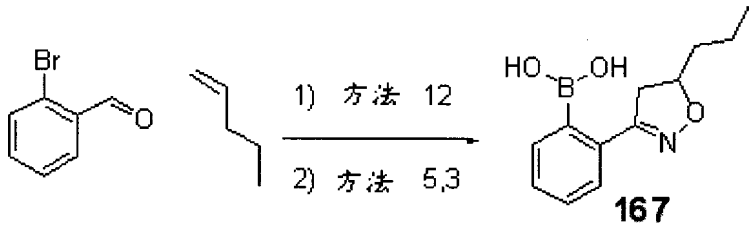
157 166

化合物166係自3–吡啶基乙炔及157經由方法12合成。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

實施例 142



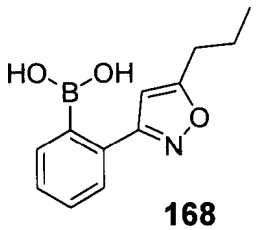
167



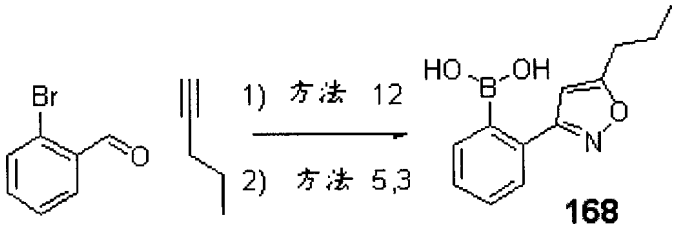
167

化合物167係自2–溴苯甲醛及1–戊烯經由方法12，及其後藉由方法5及3而合成。$[M–H]^-$ = 232.1 m/z。活性: B

實施例 143



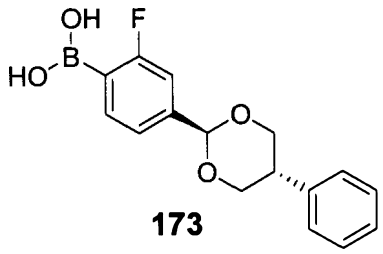
168



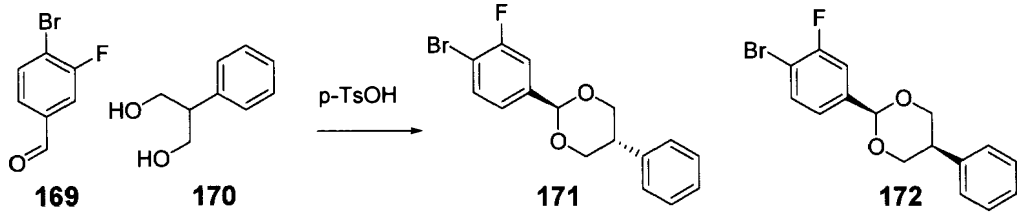
168

化合物168係自2–溴苯甲醛及1–戊炔經由方法12，及其後以方法5及3而合成。$[M–H]^-$ = 230.1 m/z。活性: D

實施例 144



173

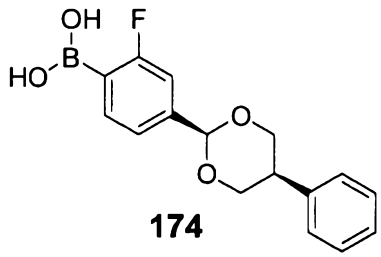


169 170 171 172

於甲苯(30毫升)內之1,3–二羥基丙烷17 (340毫克，2毫莫耳，1.0當量)、4–溴–3–氟苯甲醛169(450毫克，2毫莫耳，1.0當量)及對–甲苯磺酸(0.1克，0.25當量)之混合物以用於移除水而附接之迪恩史塔克捕集器迴流24小時。混合物以EtOAc稀釋，且以飽和碳酸氫鈉及鹽水清洗，乾燥，及濃縮。粗製混合物於矽石凝膠管柱上純化(於己烷內之5–20%

EtOAc)產生主要異構物171(210毫克)及微量異構物172(70毫克)。化合物173係自171依據方法1合成。$[M-H]^-$ = 301.1 m/z。活性: A

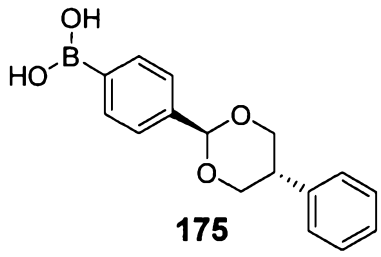
實施例 145



174

化合物174係自172依據方法1合成。$[M-H]^-$ = 301.1 m/z。活性: A

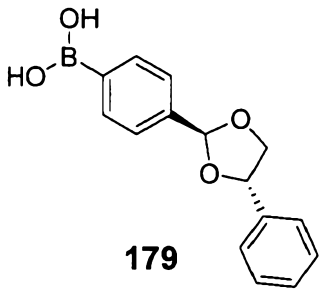
實施例 146



175

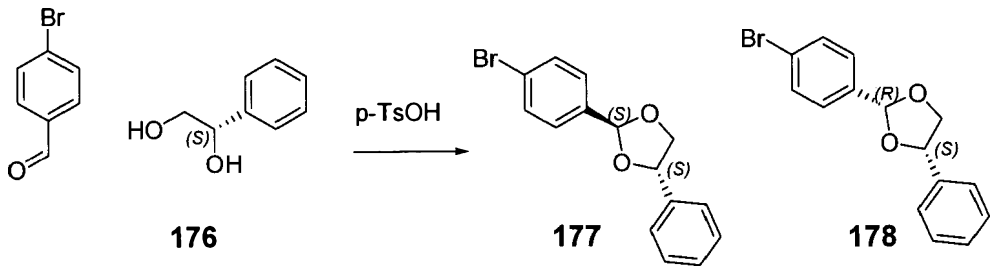
化合物175係自4-溴苯甲醛藉由對於實施例145所述之方法合成。$[M-H]^-$ = 283.1 m/z。活性: A

實施例 147



179

A步驟



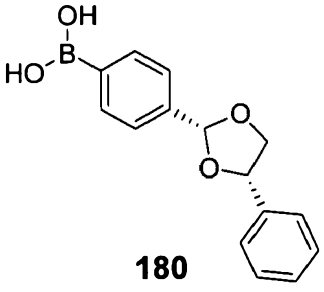
176 177 178

對於甲苯(6毫升)內之二醇176(540毫克，3.9毫莫耳，1.0當量)、4–溴苯甲醛(795毫克，4.3毫莫耳，1.1當量)，及對–甲苯磺酸(1克，5.3毫莫耳，1.3當量)之混合物添加粉碎之分子篩1.2克。混合物於室溫攪拌3.5小時，然後，添加10毫升之飽和$NaHCO_3$。混合物經由塞里塑料過濾，以EtOAc清洗。混合之有機層以水、鹽水清洗，乾燥，及濃縮。粗製物於矽石凝膠管柱上純化(己烷至於己烷內之5–20% EtOAc)產生反式產物177 590毫克，及順式產物178 540毫克。

步驟B

化合物179係自177藉由方法1合成。$[M–H]^-$ = 269.1 m/z。活性: A

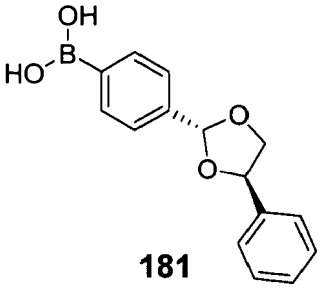
實施例 148



180

化合物180係自178藉由方法1合成。$[M–H]^-$ = 269.1 m/z。活性: A

實施例 149

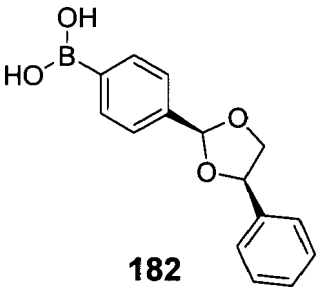


181

硼酸 181 係藉由對於實施例 147 所述之方法製備。

$[M-H]^-$ = 269.1 m/z。活性：A

實施例 150

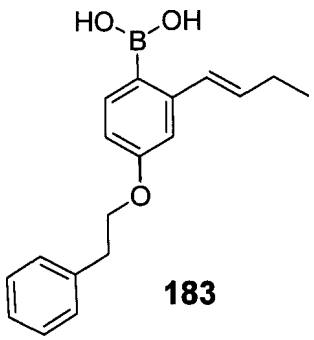


182

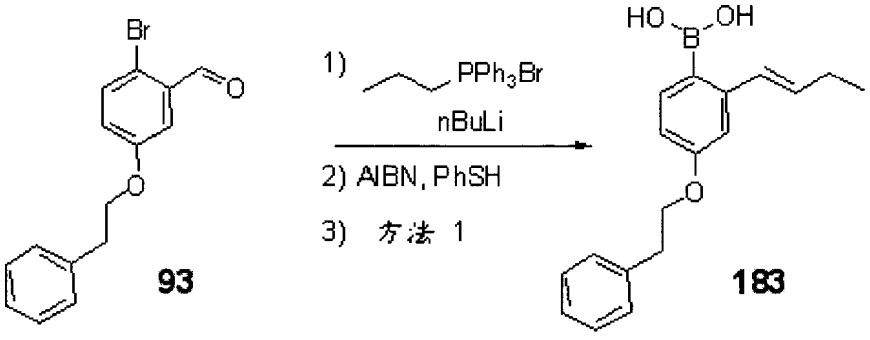
硼酸 182 係藉由對於實施例 148 所述之方法製備。

$[M-H]^-$ = 269.1 m/z。活性：A

實施例 151



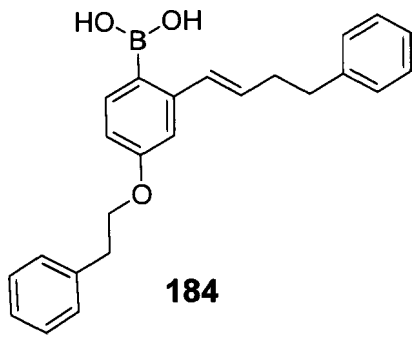
183



93 183

對於3毫升THF內之丙基三苯基鏻溴化物(140毫克，1.1當量)之懸浮液，於氮氣下於0℃時以滴液方式添加0.16毫升之於己烷內之2.5 M之BuLi溶液。15分鐘後，紅色溶液於–78 °C冷卻，且以於1毫升內之苯甲醛93(100毫克，1當量)處理。於另外15分鐘後，溶液緩慢加溫至室溫持續1小時，然後，添加水(2毫升)及鹽水(10毫升)，其後使用乙酸乙酯(100毫升)萃取。有機萃取物被乾燥($MgSO_4$)、過濾、濃縮，及純化產生所欲產物烯烴，其係呈1:3之反式對順式之混合物。此混合物溶於2毫升甲苯，添加AIBN(5毫克)及PhSH(5 µl)。溶液加熱至80 °C持續2小時，冷卻至室溫，且經由短矽石凝膠管柱過濾。己烷被用以洗出產物，且混合溶液被濃縮產生芳基溴化物，呈單一反式異構物。芳基溴化物藉由方法1轉化成 硼酸183。$[M–H]^-$ = 295.1 m/z。活性: B

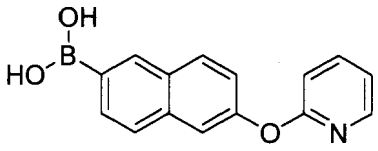
實施例 152



184

化合物184係藉由對於實施例151所述方法，使用3–苯基丙基三苯基鏻溴化物替代丙基三苯基鏻溴化物。$[M–H]^-$ = 371.2 m/z。活性: C

實施例 153

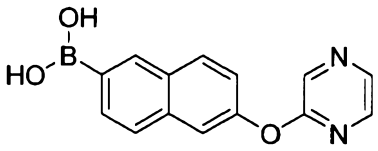


185

6–溴–2–萘酚(2.8克，12.5毫莫耳)、2–氯吡啶(1.7克，15毫莫耳，1.2當量)，及NaOH(750毫克，19毫莫耳，1.5當量)於NMP(15毫升)內混合，且於220°C之微波爐內加熱15分鐘。反應混合物以水稀釋且萃取於MTBE內；有機相於Na_2SO_4乾燥並濃縮。於矽石上之色譜分析術(1→10% EtOAc/己烷)產生6–溴萘–2–(2–吡啶基)醚，呈白色固體，3.31克，

此材料經由方法3轉化成6–頗哪醇硼酸酯，且經由方法5轉化成游離硼酸酯，產生化合物185，呈白色固體(1.11克，38%)。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

實施例 154



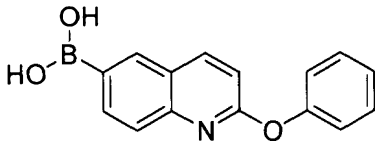
186

6–羥基萘–2–硼酸(1.5克，8毫莫耳)溶於MTBE(75毫升)且與頗哪醇(943毫克，8毫莫耳)攪拌1小時，然後，於Na_2SO_4乾燥a且濃縮成粗製頗哪醇酯，其於未進一步純化下使用。

此粗製酯(220毫克，0.81毫莫耳)、NaOH(150毫克，3.7毫莫耳，4.5當量)，及氯吡咔(215 uL，2.4毫莫耳，3當量)溶於DMF(3毫升)且經由160°C之微波爐加熱15分鐘。以水稀釋且萃取於EtOAc內，其後經由於矽石凝膠上之色譜分析

術(4→20% EtOAc/己烷)純化產生頗哪醇酯，呈黃色油。此經由方法5去保護 成游離硼酸產生186，呈微黃色固體(172毫克，79%)，藉由rp–hplc係約90%純度。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

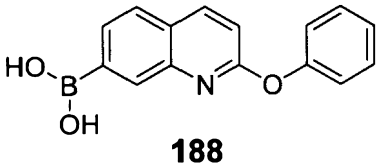
實施例 155



187

6–溴–2–氯喹啉(2.5克，10.3毫莫耳)係經由方法方法11、3，及5轉化成化合物187 (1.31克，47%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

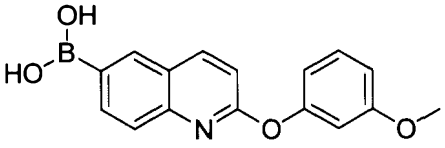
實施例 156



188

7–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)係經由方法11、3，及5轉化成化合物188 (113克，41%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 264.1 m/z。活性: A

實施例 157

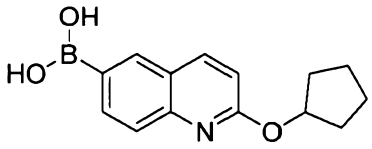


189

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–甲氧基酚(330 uL，3.當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物189(141

毫克，46%)，呈白色固體。$[M-H]^-$ = 294.1 m/z。活性: A

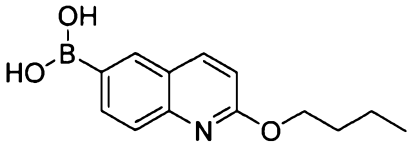
實施例 158



190

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及第三丁氧化鉀(230毫克，2.0當量)溶於環戊醇(3毫升)，且藉由150°C之微波爐加熱30分鐘。自水萃取於MTBE內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物190(66毫克，25%)，呈黃色蠟狀固體。$[M-H]^-$ = 256.1 m/z。活性: A

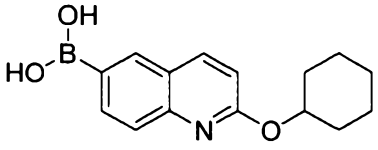
實施例 159



191

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及第三丁氧化鉀(230毫克，2.0當量)溶於正丁醇(3毫升)且藉由於150°C之微波爐加熱30分鐘。自水萃取於MTBE內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物191(74毫克，29%)。$[M-H]^-$ = 244.1 m/z。活性: A

實施例 160

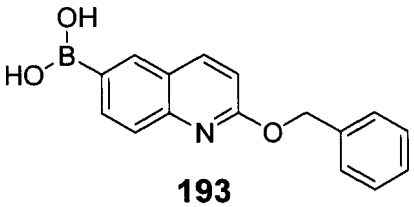


192

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及第三丁氧化鉀

(230毫克，2.0當量)溶於環己醇(3毫升)且於120°C加熱16小時。自水萃取於MTBE內，且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物192(156毫克，57%)。$[M-H]^-$ = 270.1 m/z。活性: B

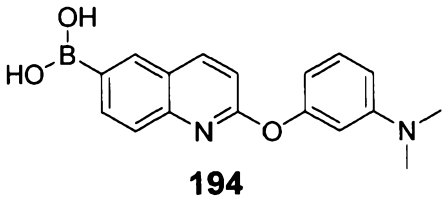
實施例 161



193

6–溴–2–氯喹啉(200毫克，0.8毫莫耳)及NaH(40毫克，2.0當量)溶於BnOH(2毫升)且於120°C加熱16小時。自水萃取於MTBE內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物193(40毫克，18%)。$[M-H]^-$ = 278.1 m/z。活性: A

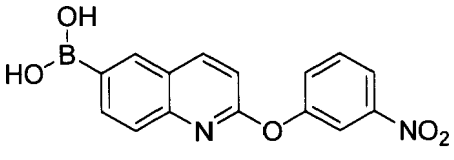
實施例 162



194

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–(二甲基胺基)酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物194(140毫克，44%)。$[M-H]^-$ = 307.1 m/z。活性: A

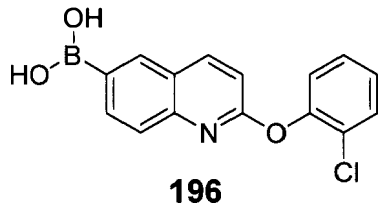
實施例 163



195

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–硝基酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物195(83毫克，26%)。$[M–H]^-$ = 309.1 m/z。活性: A

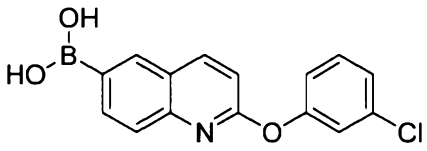
實施例 164



196

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及2–氯酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物196(132毫克，43%)。$[M–H]^-$ = 298.1 m/z。活性: A

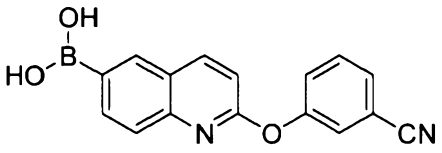
實施例 165



197

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–氯酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物197(93毫克，30%)。$[M–H]^-$ = 298.1 m/z。活性: A

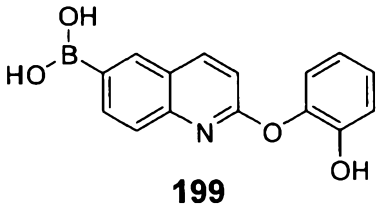
實施例 166



198

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–氰基酚(3毫莫耳，3.0當量)係經由方法11、3，及5轉化成化合物198(46毫克，15%)。$[M–H]^-$ = 289.1 m/z。活性: A

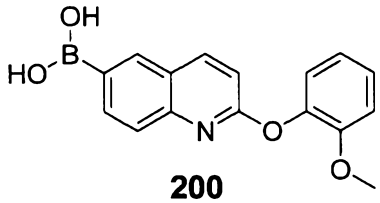
實施例 167



199

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及兒茶酚(3毫莫耳，3.0當量)係經由方法11、3，及5轉化成化合物199(78毫克，28%)。$[M–H]^-$ = 280.2 m/z。活性: A

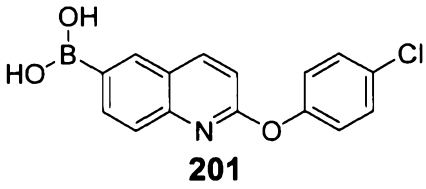
實施例 168



200

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及癒瘡木酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物200(159毫克，61%)。$[M–H]^-$ = 294.1 m/z。活性: A

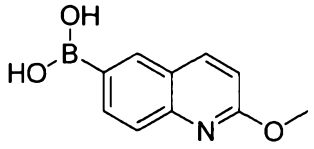
實施例 169



201

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及4–氯酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物201(63毫克，21%)。$[M–H]^-$ = 298.1 m/z。活性: A

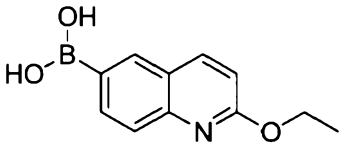
實施例 170



202

6–溴–2–氯喹啉(200毫克，0.8毫莫耳)及25%甲醇NaOMe(2毫升)於50°C加熱16小時。自水萃取於EtOAc內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製醚。此經由方法3及5轉化成化合物202(110毫克，66%)。$[M–H]^-$ = 202.1 m/z。活性: B

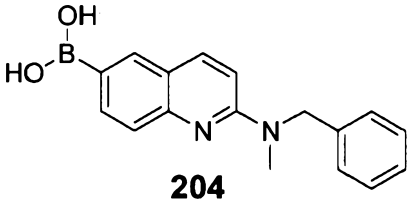
實施例 171



203

乙氧基喹啉203藉由用於實施例170之方法製備。(110毫克，66%)。$[M–H]^-$ = 215.1 m/z。活性: B

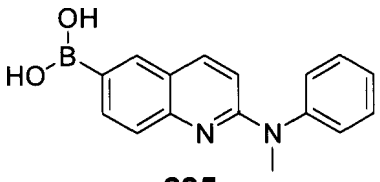
實施例 172



204

6–溴–2–氯喹啉(200毫克，0.8毫莫耳)及N–甲基苯甲基胺(2毫升)於120°C加熱16小時。自2M NaOH萃取於DCM內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製2–胺基喹啉。此經由方法3及5轉化成化合物204(110毫克，46%)。$[M–H]^-$ = 291.1 m/z。活性: A

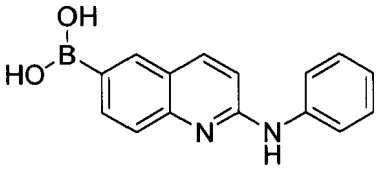
實施例 173



205

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及N–甲基苯胺(2毫升)於120°C加熱16小時。自2M NaOH萃取於DCM內且於Na_2SO_4乾燥產生粗製2–胺基喹啉。此經由方法3及5轉化成化合物205(88毫克，31%)。$[M–H]^-$ = 277.0 m/z。活性: B

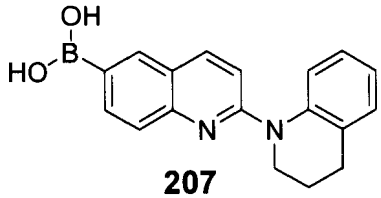
實施例 174



206

6–溴–2–氯喹啉(1克，4.1毫莫耳)及苯胺(8毫升)於100°C加熱16小時。某些暗色藉由以MTBE經由矽石凝膠栓推進而移除。洗提液被取至己烷內，以水清洗，及濃縮；殘質以水(100毫升)及己烷(20毫升)搖動，產生米色固體，藉由過濾收集且以水清洗。此材料經由方法3及5轉化成化合物206(647毫克，60%)。$[M–H]^-$ = 263.1 m/z。活性: A

實施例 175

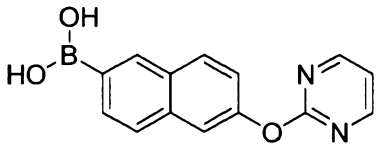


207

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及四氫喹啉(2毫升)於120°C加熱16小時。此材料被取至DCM(20毫升)且以NEt_3(6毫升)及Ac_2O(3毫升)處理2小時，然後，自0.1 M NaOH

萃取於DCM內。於Na_2SO_4乾燥及濃縮產生粗製殘質，其經由方法3及5轉化成化合物207(151毫克，48%)。$[M-H]^-$ = 303.1 m/z。活性: B

實施例 176

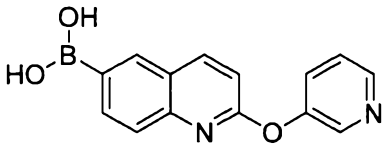


208

6–羥基萘–2–硼酸(1.5克，8毫莫耳)溶於MTBE(75毫升)且與頗哪醇(943毫克，8毫莫耳)攪拌1小時，然後，於Na_2SO_4乾燥及濃縮成粗製頗哪醇酯，其於未進一步純化下使用。

此粗製酯(220毫克，0.81毫莫耳)、NaOH(150毫克，3.7毫莫耳，4.5當量)及2–溴–嘧啶(390毫克，2.4毫莫耳，3.0當量)溶於DMF(3毫升)且經由160°C之微波爐加熱15分鐘。以水稀釋且萃取於EtOAc內，其後經由於矽石凝膠上之色譜分析術(4→20% EtOAc/己烷)純化產生頗哪醇酯，呈黃色油。此經由方法5去保護成游離硼酸產生208(54毫克，25%)。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

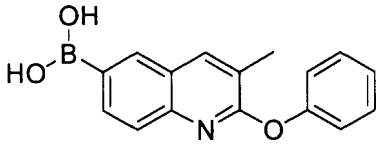
實施例 177



209

6–溴–2–氯喹啉(250毫克，1.0毫莫耳)及3–羥基吡啶(3毫莫耳，3當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物209(69毫克，26%)。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

實施例 178



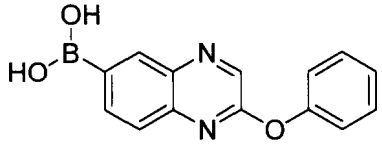
210

於PhMe(100毫升)及吡啶(8.5毫升，110毫莫耳，2.0當量)內之4–溴苯胺(9.0克，52.3毫莫耳)之溶液於冰浴冷卻且以丙醯氯(5.5毫升，63毫莫耳，1.2當量)緩慢處理。2小時後，反應混合物添加至0.1 M HCl且萃取於EtOAc內。濃縮及其後自EtOH/水使殘質再結晶產生N–丙醯基–4–溴苯胺(10.64克，89%)。$[M–H]^-$ = 278.1 m/z.

氧氯化磷(3毫升，過量)以DMF(650 uL，8.7毫莫耳，1.5當量)處理，且溶液回到周圍溫度。添加N–丙醯基–4–溴苯胺(1.32克，5.8毫莫耳，1當量)，且混合物於85 °C加熱4小時。熱混合物倒至冰(100上)，攪拌至熔融，且固體藉由過濾收集。以水清洗且於真空乾燥產生純淨之6–溴–2–氯–3–甲基喹啉(914毫克，61 %)。

此中間產物(250毫克，1.0毫莫耳)及酚(3毫莫耳，3當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物210(118毫克，42%)。$[M–H]^-$ = 278.1 m/z。活性: A

實施例 179



211

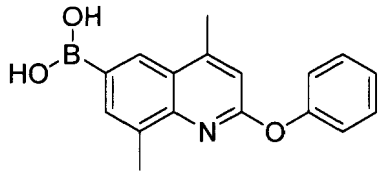
硫酸(20毫升)內之2–喹諾醇(2.9克，20毫莫耳)及硫酸

銀(3.1克，10毫莫耳，0.5當量)以溴(1.03毫升，20毫莫耳，1.0當量)處理。於周圍溫度攪拌18小時後，反應混合物以四氯化碳(50毫升)稀釋，加熱至50°C，及過濾。濾液倒至冰上，且固體藉由過濾收集且自HOAc再結晶，產生6–溴–2–喹諾醇(1.8克，40%)。

於 $POCl_3$(6.3 毫升)內之 6–溴–2–喹諾醇(631 毫克)迴流 2 小時，然後，倒至冰上。反應藉由添加 NH_4OH 中和至 pH 7，且形成之固體藉由過濾收集。以水清洗，且於真空乾燥產生 6–溴–2–氯喹諾啉(627 毫克，92%)。

此中間產物(250毫克，1.0毫莫耳)及酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3及5轉化成化合物211(4.4毫克，2%)。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: B

實施例 180



212

於PhMe(25毫升)內之4–溴–2–甲基苯胺(1.8克，10毫莫耳)以乙醯乙酸乙酯(1.3毫升，11毫莫耳，1.1當量)處理，且迴流18小時。冷卻時，形成N–乙醯乙醯基–4–溴–2–甲基苯胺(1.59克，60%)之沈澱物形成，其藉由過濾收集且於未進一步純化下使用。

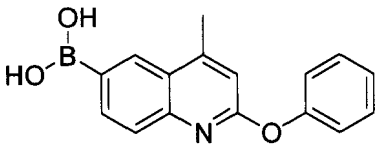
此乙醯基乙醯胺(1克，3.7毫莫耳)溶於硫酸(5毫升)且於120°C加熱2小時。熱溶液倒至冰(100克)上，產生白色固體，其藉由過濾收集，以水清洗，且於真空乾燥產生6–

溴–4,8–di甲基–2–喹诺酮(418毫克，45%)。

於$POCl_3$(5毫升)內之此喹诺酮(410毫克，1.6毫莫耳)迴流2小時，然後，倒至冰上。溶液藉由添加NH_4OH中和至pH 7，且形成之固體藉由過濾收集。以水清洗且於真空乾燥產生6–溴–2–氯–4,8–二甲基–喹啉(407毫克，93%)。

此中間產物(200毫克，0.74毫莫耳)及酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物212(141毫克，65%)。$[M–H]^-$ = 292.1 m/z。活性: B

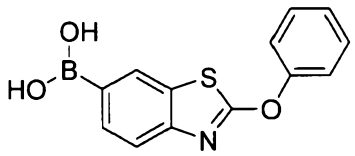
實施例 181



213

化合物213係以與化合物212相似之方式使用4–溴苯胺替代4–溴–2–甲基苯胺而製造。產量131毫克。$[M–H]^-$ = 278.1 m/z。活性: A

實施例 182

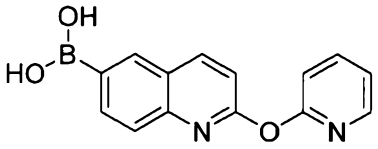


214

於$POCl_3$(5毫升)內之6–溴苯并噻唑烷–2–酮(500毫克，2.2毫莫耳)之溶液被迴流18小時，然後，倒至冰上。溶液藉由添加NH_4OH中和pH 9，且形成之固體藉由過濾收集。以水清洗且於真空乾燥產生6–溴–2–氯苯并噻唑(450毫克，83%)。

此中間產物(200毫克，0.8毫莫耳)及酚(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物214(25毫克，12%)。$[M-H]^-$ = 270.1 m/z。活性: A

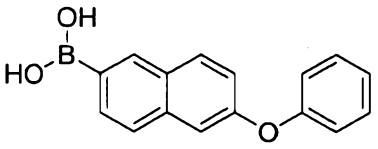
實施例 183



215

6–溴–2–氯喹啉(500毫克，2.0毫莫耳)及2–羥基吡啶(3毫莫耳，3.0當量)經由方法11、3，及5轉化成化合物215(35毫克，7%)。$[M-H]^-$ = 265.1 m/z。活性: A

實施例 184



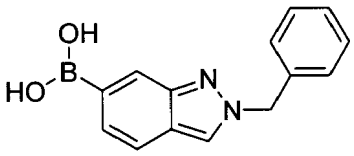
216

6–羥基萘–2–硼酸(1.5克，8毫莫耳)溶於MTBE(75毫升)且與頗哪醇(943毫克，8毫莫耳)攪拌1小時，然後，於Na_2SO_4乾燥且濃縮成粗製頗哪醇酯，其於未進一步純化下使用。

苯基硼酸(140毫克，1.1毫莫耳，2.0當量)與PhMe共同蒸發兩次產生酐。此以粗製6–羥基萘–2–硼酸頗哪醇酯(150毫克，0.56毫莫耳)、DCM(5毫升)、NEt_3(400 uL，3毫莫耳，5當量)，及乙酸銅(100毫克，0.53毫莫耳，0.95當量)處理且於周圍溫度攪拌16小時。混合物自0.1M NaOH萃取至DCM內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(0→2% EtOAc/己烷)產生 6–苯氧基萘–2–硼酸頗哪醇酯，其經由方

法5去保護提供化合物216(54毫克，37%)。$[M-H]^-$ = 263.1 m/z。活性: A

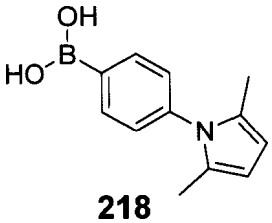
實施例 185



217

相對應之頗哪醇酯(22毫克，0.066毫莫耳)依據方法5裂解產生化合物217(17毫克，量化)。$[M-H]^-$ = 251.1 m/z。活性: A

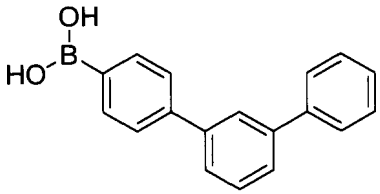
實施例 186



218

相對應之溴化物(256毫克，1.0毫莫耳)依據方法2反應產生化合物218(37毫克，17%)。$[M-H]^-$ = 214.1 m/z。活性: D

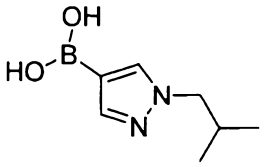
實施例 187



219

相對應之溴化物(336毫克，1.1毫莫耳)經由方法3及5轉化成化合物219(77毫克，26%)。$[M-H]^-$ = 273.1 m/z。活性: B

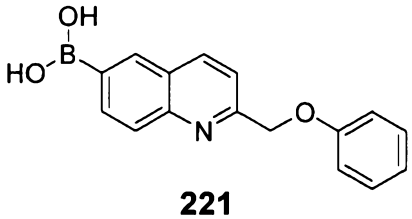
實施例 188



220

相對應之頗哪醇酯(200毫克，0.8毫莫耳)依據方法5裂解產生化合物220(89毫克，66%)。$[M-H]^-$ = 181.1 m/z。活性: C

實施例 189



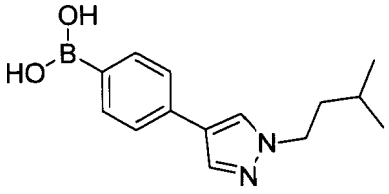
221

於CCl_4(6毫升)內之6-溴那啶(1克，4.5毫莫耳)以NBS(750毫克，4.2毫莫耳，0.95當量)及一些過氧化苯甲醯結晶處理，且迴流2小時。熱溶液被過濾，濾液被冷卻，且形成之結晶藉由過濾收集，且於未進一步純化下使用。

於NMP內之酚(60毫克，0.63毫莫耳，2.0當量)之溶液以60% NaH分散液(25毫克，0.63毫莫耳，2.0當量)及於先前步驟產生之二溴喹那啶(150毫克，0.31毫莫耳)處理。於周圍溫度攪拌18小時後，反應自0.1M NaOH萃取於MTBE內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(0→10% EtOAc/己烷)產生a-苯氧基-6-溴喹那啶(93毫克，94%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物221(48毫克，58%)。$[M-H]^-$ = 278.1 m/z。活性: B

實施例 190

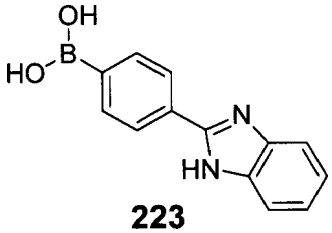


222

於DMSO(5毫升)內之4–溴碘苯(460毫克，1.6毫莫耳，1.5當量)、1–異戊基吡唑–4–硼酸(200毫克，1.1毫莫耳)、乙酸鉀(100毫克，1.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(100毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(1克，3.0當量)於氬氣一於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及於矽石凝膠上色譜分析(0→10% EtOAc/己烷)產生1–異戊基–4–(4–溴苯基)吡唑(263毫克， 82%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物222(147毫克，64%)。$[M–H]^-$ = 257.2 m/z。活性: A

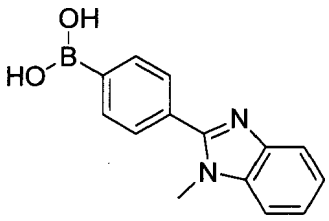
實施例 191



223

相對應之碘化物(125毫克，0.4毫莫耳)經由方法3及5轉化成化合物223(9 毫克，10%)。$[M–H]^-$ = 237.1 m/z。活性: D

實施例 192

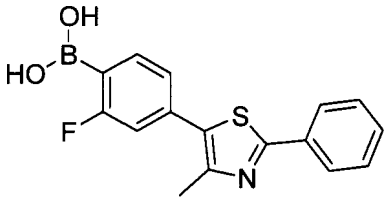


224

2–(4–碘苯基)苯并咪唑(200毫克，0.6毫莫耳)於DMF(3毫升)內以碘甲烷(180毫克，1.2毫莫耳，2.0當量)及NaH(45毫克，1.8毫莫耳，3當量)甲基化18小時。以二乙基醚稀釋，以水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及色譜分析(10→25% EtOAc/己烷)產生1–甲基–2–(4–碘苯基)苯并咪唑(124毫克，59%)。

此碘化物經由方法 2 轉化成化合物 224(9 毫克，10%)。活性: D

實施例 193



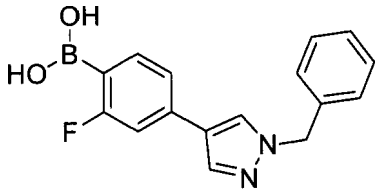
225

於DMSO(5毫升)內之4–溴–3–氟碘苯(250毫克，0.7毫莫耳，1.2當量)、4–甲基–2–苯基噻唑–5–硼酸頻哪醇酯(170毫克，0.6毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1.0當量)、Pd(dppf)Cl_2(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於二乙基醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及於矽石凝膠上色譜分析(5→10% EtOAc/己烷)產生相對應溴化物225(169毫克，85%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物225(15毫克，

10%)。活性: B

實施例 194

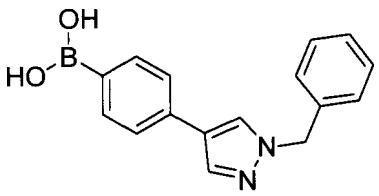


226

於DMSO(5毫升)內之4–溴–3–氟碘苯(250毫克，0.8毫莫耳，1.2當量)、1–苯甲基吡唑–4–硼酸頻哪醇酯(200毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1當量)、Pd(dppf)Cl_2(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於二乙基醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(5→10% EtOAc/己烷)產生相對應溴化物226(193毫克，83%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物226(13毫克，8%)。$[M–H]^-$ = 295.1 m/z。活性: A

實施例 195



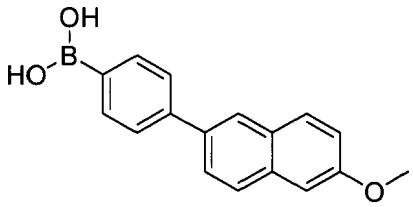
227

於DMSO(5毫升)內之4–溴–碘苯(240毫克，0.8毫莫耳，1.2當量)、1–苯甲基吡唑–4–硼酸頻哪醇酯(200毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1當量)、Pd(dppf)Cl_2(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1

小時。反應混合物自水萃取至二乙基醚，於Na_2SO_4,乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(5→10% EtOAc/己烷)產生1–苯甲基–4–(4–溴苯基)吡唑(218毫克，99%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物227(142毫克，73%)。$[M–H]^-$ = 277.1 m/z。活性: A

實施例 196

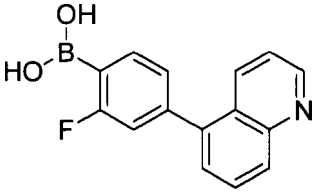


228

於DMSO(5毫升)內之4–溴–碘苯(250毫克，0.9毫莫耳，1.2當量)、2–甲氧基萘–6–硼酸(150毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取至二乙基醚，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，且於矽石凝膠上色譜分析(5→20% EtOAc/己烷)產生2–甲氧基–6–(4–溴苯基)萘(131毫克，56%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物228(47毫克，41%)。$[M–H]^-$ = 277.1 m/z。活性: B

實施例 197

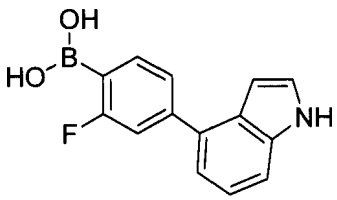


229

於DMSO(5毫升)內之4–溴–3–氟碘苯(250毫克，0.8毫莫耳，1.2當量)、喹啉–5–硼酸(120毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1當量)、Pd(dppf)Cl_2(70 毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3.0當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及於矽石凝膠上色譜分析(5→20% EtOAc/己烷)產生5–(4–溴–3–氟苯基)喹啉(220毫克，量化)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物229(39毫克，20%)。$[M–H]^-$ = 266.1 m/z。活性: B

實施例 198

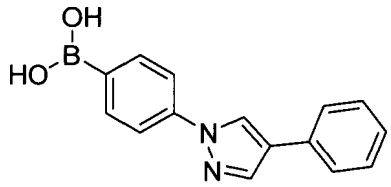


230

於DMSO(5毫升)內之4–溴–3–氟碘苯(250毫克，0.8毫莫耳，1.2當量)、吲哚–4–硼酸(110毫克，0.7毫莫耳)、乙酸鉀(70毫克，1當量)、Pd(dppf)Cl_2(70毫克，0.1當量)，及Cs_2CO_3(700毫克，3當量)於氬氣下於80°C加熱1小時。反應混合物自水萃取於醚內，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及於矽石凝膠上色譜分析(5→15% EtOAc/己烷)產生4–(4–溴–3–氟苯基)吲哚(164毫克，83%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物230(77毫克，53%)。$[M–H]^-$ = 254.1 m/z。活性: B

實施例 199

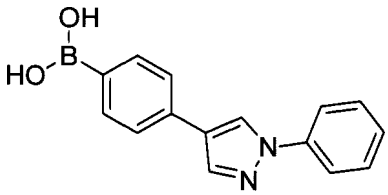


231

於EtOH(10毫升)內之2–苯基丙二醛(200毫克，1.4毫莫耳)以4–溴苯基肼HCl(300毫克，1.4毫莫耳)及NEt_3(200 uL，1.4毫莫耳)處理且迴流1小時。溶液以水些微稀釋，冷卻，且形成之1–(4–溴苯基)–4–苯基吡唑沈澱物藉由過濾收集(179毫克，44%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物231(35毫克，23%)。$[M–H]^-$ = 263.1 m/z。活性: A

實施例 200

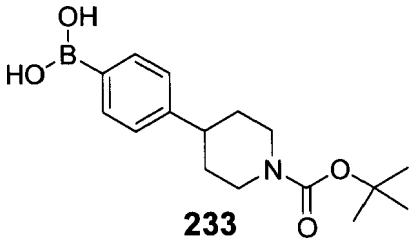


232

於EtOH(10毫升)內之2–(4–溴苯基)丙二醛(250毫克，1.1毫莫耳)以苯基肼(110 uL，1.1毫莫耳)處理，且迴流1小時。溶液以水些微稀釋，冷卻，且形成之4–(4–溴苯基)–1–苯基吡唑沈澱物藉由過濾收集(270毫克，82%)。

此溴化物經由方法3及5轉化成化合物232(155毫克，68%)。$[M–H]^-$ = 263.0 m/z。活性: A

實施例 201

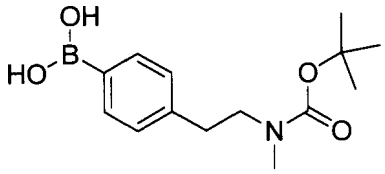


233

於DCM(6毫升)內之4–(4–溴苯基)哌啶HCl(1克，3.7毫莫耳)以K_2CO_3(1.3克，9毫莫耳，2.5當量)及Boc2O(1.35克，6毫莫耳，1.6當量)處理。混合物以水稀釋，以MTBE萃取，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，且於矽石凝膠上色譜分析(2→8% EtOAc/己烷)產生1–Boc–4–(4–溴苯基)哌啶(944毫克，76%)。此溴化物經由方法3轉化成1–Boc–4–(4–溴苯基)哌啶頗哪醇酯(1.16克，量化)。

此酯之一部份(270毫克)經由方法5去保護產生化合物233(144毫克，68%)。$[M–H]^-$ = 304.2 m/z。活性: A

實施例 202



234

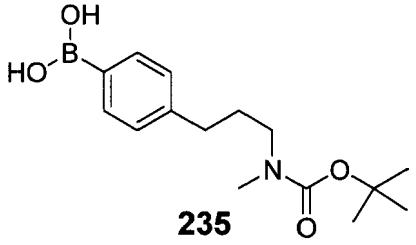
於DCM(12毫升)內之4–溴苯乙基胺(2毫升，13毫莫耳)以K_2CO_3(2.7克，20毫莫耳，1.5當量)及Boc2O(3.1克，14毫莫耳，1.1當量)處理。混合物以水稀釋，以MTBE萃取，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮產生純淨之N–Boc–4–溴苯乙基胺(4克，量化)。

此氨基甲酸鹽溶於DMF(40毫升)且以60% NaH分散液(1.7克，42毫莫耳，3.0當量)及MeI(1.7毫升，28毫莫耳，2.0

當量)處理。於周圍溫度攪拌18小時後，反應混合物自0.1M NaOH萃取於MTBE，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮成純淨N–Boc–N–甲基–4–溴苯乙基胺(4.67克，量化)。1克之此溴化物(3.2毫莫耳)經由方法3轉化成N–Boc–N–甲基–4–溴苯乙基胺頗哪醇酯(981毫克，85%)。

此酯之一部份(150毫克)經由方法5去保護產生化合物234(95毫克，82%)。$[M–H]^-$ = 278.1 m/z。活性: A

實施例 203



235

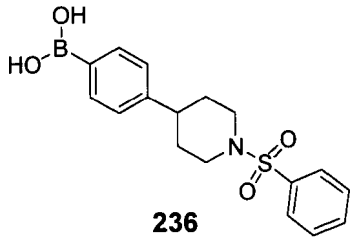
於THF(10毫升)及DMF(10毫升)內之4–溴二氫肉桂酸(1.5克，6.6毫莫耳)之溶液以於THF內之2.0M甲基胺(10毫升，3.0當量)及HBTU(2.75克，7.2毫莫耳，1.1當量)處理。混合物以水稀釋，以MTBE萃取，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，且使用 50% EtOAc/己烷經由矽石凝膠椎推進產生N–甲基–4–溴二氫肉桂醯胺。

此醯胺溶於THF(20毫升)且以硼烷–二甲基硫化物錯合物(1.25毫升，13毫莫耳，2.0當量)處理，且迴流3小時。反應以MeOH驟冷，然後，以6M HCl處理成pH為1且於真空濃縮。殘質自1M NaOH萃取於DCM，於Na_2SO_4乾燥，且濃縮成N–甲基–3–(4–溴苯基)丙基胺(562毫克，38%)，其於未進一步純化下使用。

於DCM(5毫升)內之此胺以K_2CO_3(500毫克，3.7毫莫耳，1.5當量)及Boc2O(900毫克，4毫莫耳，1.6當量)處理。混合物以水稀釋，以MTBE萃取，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，濃縮，及色譜分析產生純淨之N–Boc–N–甲基–3–(4–溴苯基)丙基胺(546 毫克，68%)。此溴化物經由方法3轉化成N–Boc–N–甲基–3–(4–硼苯基)丙基胺頗哪醇酯(594毫克，95%)。

此酯之一部份(100毫克)經由方法5去保護產生化合物235(59毫克，76%)。$[M–H]^-$ = 292.2 m/z。活性: A

實施例 204



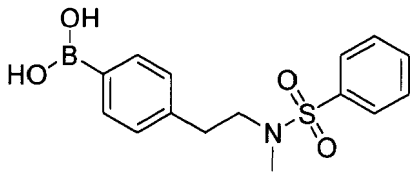
236

於化合物233之合成製備之1–Boc–4–(4–硼苯基)哌啶頗哪醇酯(887毫克，2.3毫莫耳)溶於TFA(10毫升)，攪拌1小時，且以PhMe共蒸發兩次產生具頗哪醇酯完整物之去保護鹽(藉由NMR及LC)。

於DCM(5毫升)內之190毫克之此鹽(0.47毫莫耳)以NEt_3(250 uL，1.8毫莫耳，3.8當量)及苯磺醯氯(75 uL，0.57毫莫耳，1.2當量)處理。於周圍溫度攪拌16小時後，反應混合物以DCM稀釋，且濃縮於矽石凝膠上。色譜分析(3→15% EtOAc/己烷)產生1–苯磺醯基–4–(4–硼苯基)哌啶頗哪醇酯。此酯經由方法5去保護產生化合物236(80毫克，49%)。

$[M-H]^-$ = 344.1 m/z。活性: B

實施例 205

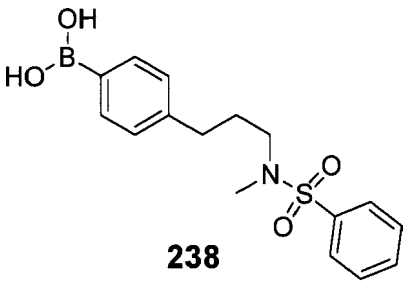


237

於化合物234之合成製備之N–Boc–N–甲基–4–硼苯乙基胺頗哪醇酯(430毫克)溶於TFA(5毫升)，攪拌1小時，且以PhMe共蒸發兩次產生具頗哪醇酯完整物之去保護鹽(藉由NMR及LC)。

於DCM(5毫升)內之208毫克之此鹽(0.55毫莫耳)以NEt_3(250 uL，1.8毫莫耳，3.3當量)及苯磺醯氯(85 uL，0.67毫莫耳，1.2當量)處理。於周圍溫度攪拌16小時後，反應混合物以DCM稀釋且濃縮於矽石凝膠上。色譜分析(2→15% EtOAc/己烷)產生N–苯磺醯基–N–甲基–4–硼苯乙基胺頗哪醇酯。此酯經由方法5去保護產生化合物237(117毫克，66%)。$[M-H]^-$ = 318.1 m/z。活性: A

實施例 206



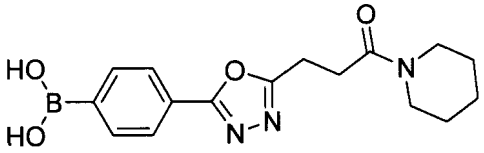
238

於化合物 235之合成製備之N–Boc–N–甲基–3–(4–硼苯基)丙基胺頗哪醇酯(494毫克)溶於TFA(5毫升)，攪拌1小時，且與PhMe共蒸發兩次產生具頗哪醇酯完整物之去保護

鹽(藉由NMR及LC)。

於DCM(5毫升)內之256毫克之此鹽(0.66毫莫耳)以NEt_3(300 uL，2.2毫莫耳，3.3當量)及苯磺醯氯(100 uL，0.79毫莫耳，1.2當量)處理。於周圍溫度攪拌16小時後，反應混合物以DCM稀釋且濃縮至矽石凝膠上。色譜分析(2→15% EtOAc/己烷)產生N–苯磺醯基–N–甲基–3–(4–硼苯基)丙基胺頹哪醇酯。此酯經由方法5去保護產生化合物238(135毫克，62%)。$[M–H]^-$ = 332.1 m/z。活性: A

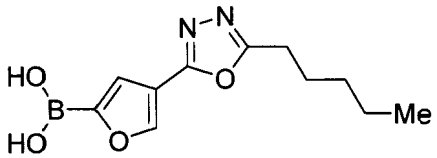
實施例 207



239

噁二唑 239係以2步驟使用方法7藉由先自4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼 及4–氧–4–(1–哌啶基)丁酸形成噁二唑及其後以方法5而製備且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 328.1 m/z。活性: B

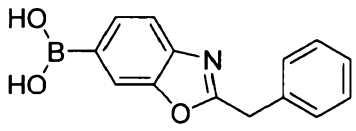
實施例 208



240

噁二唑60係以2步驟使用方法8藉由先自5–(4,4,5,5–四–甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)呋喃–3–羧酸及己酸醯肼形成噁二唑及其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[2M–H_2O]^-$ = 481.0 m/z。活性: B

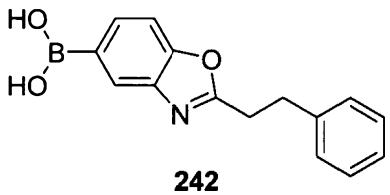
實施例 209



241

苯并噁唑241係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及苯基乙酸形成苯并噁唑及其後使用方法15轉化成硼酸酯及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 252.0 m/z。活性: A

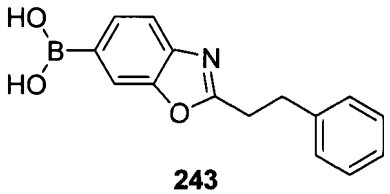
實施例 210



242

苯并噁唑242係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-4-溴酚及3-苯基丙酸形成苯并噁唑其後使用方法3轉化成硼酸酯及其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

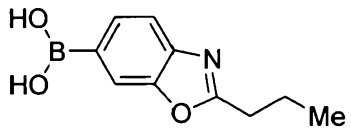
實施例 211



243

苯并噁唑243係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及3-苯基丙酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 266.1 m/z。活性: A

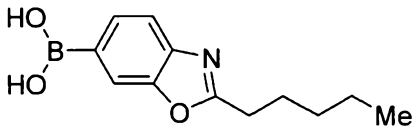
實施例 212



244

苯并噁唑244係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及丁酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 204.1 m/z。活性: A

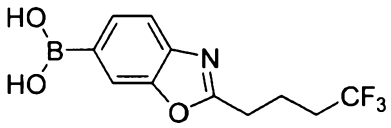
實施例 213



245

苯并噁唑 245 係以 3 步驟使用方法 13 藉由先自 2-胺基-5-氯酚及己酸形成苯并噁唑其後使用方法 15 轉化成硼酸酯其後以方法 5 而製備。$[M-H]^-$ = 233.9 m/z。活性: A

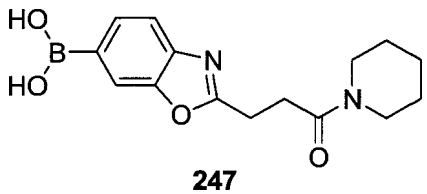
實施例 214



246

苯并噁唑246係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及5,5,5-三氟戊酸形成苯并噁唑其後以方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 272.1 m/z. 活性: A

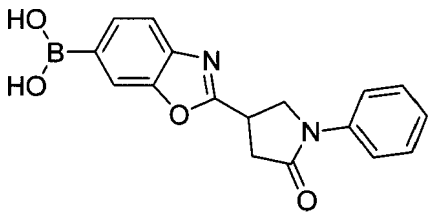
實施例 215



247

苯并噁唑247係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及4-氧-4-(1-哌啶基)丁酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 301.1 m/z。活性: B

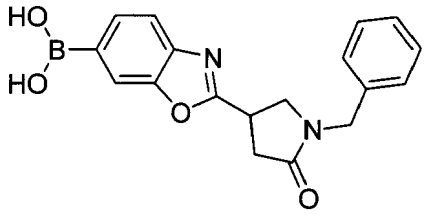
實施例 216



248

苯并噁唑248係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及5-氧-1-苯基-吡咯烷-3-羧酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 321.1 m/z。活性: B

實施例 217

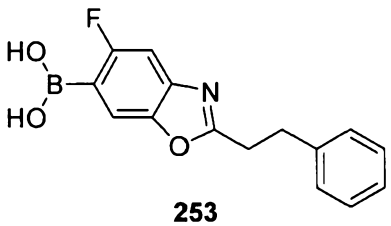


249

苯并噁唑249係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯酚及5-氧-1-苯基-吡咯烷-3-羧酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法 5而製備。$[M-H]^-$

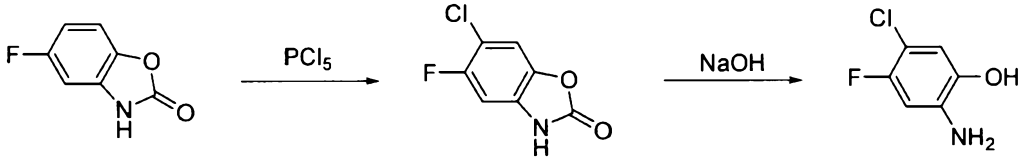
= 335.1 m/z。活性: B

實施例 218



253

A 部份

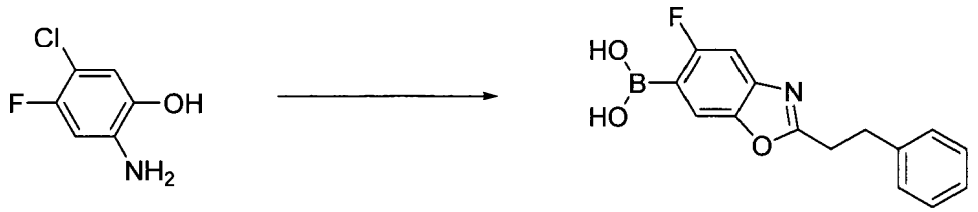


250 251 252

5–氟–2(3H)–苯并噁唑酮250(0.50克，1.0當量)及五氯化磷(1.36克，2.0當量)置於微波反應器玻璃瓶內。反應被密封且於微波反應器加熱至175 °C持續45分鐘。然後，反應以過量飽和碳酸氫鈉(100毫升)驟冷，造成大量發煙。然後，反應混合物轉移至具過量水及乙酸乙酯之分離漏斗，此時，水層以乙酸乙酯(2 x 50毫升)清洗。有機層被混合，於$MgSO_4$乾燥，且於真空下濃縮提供500毫克之所欲產物251，其被直接取至下步驟。

化合物 251(0.50 克，1.0 當量)懸浮於微波反應器玻璃瓶內之 10 毫升水。添加氫氧化鈉(1.60 克，15.0 當量)，且混合物於室溫攪拌至所有氫氧化鈉溶解。然後，反應於微波反應器加熱至 150 °C 持續 20 分鐘，其後，添加 1N HCl 至固體粉碎為止(pH ~ 7)。固體經由真空過濾隔離，以過量水清洗，及於高度真空乾燥提供 300 毫克之所欲胺基酚 252(70%產率)。

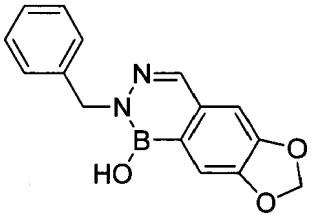
B 部份



252 253

苯并噁唑253係以3步驟使用方法13藉由先自2-胺基-5-氯-4-氟酚252及3-苯基丙酸形成苯并噁唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M-H]^-$ = 284.1 m/z。活性: A

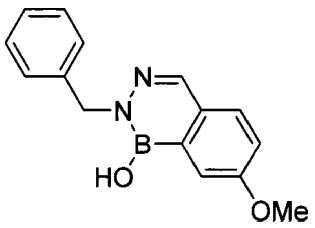
實施例 219



254

苯并二氮雜烴基硼254係使用與實施例98類似之程序但使用N-苯甲基肼替代2-羥基乙基肼及使用(2-甲醯基-4,5-甲撐基二氧)苯基硼酸替代苯硼酸98而製備。$[M-H]^-$ = 279.1 m/z。活性: D

實施例 220

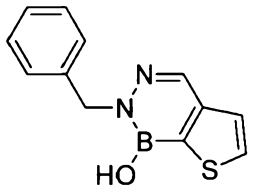


255

苯并二氮雜烴基硼255係使用與實施例98類似之程序

但使用N–苯甲基肼替代2–羥基乙基肼及使用5–甲氧基–2–甲醯基苯基硼酸替代苯硼酸98而製備。$[M–H]^-$ = 265.1 m/z。活性: D

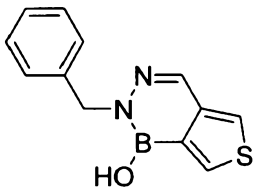
實施例 221



256

苯并二氮雜烴基硼256係使用與實施例98類似之程序但使用N–苯甲基肼替代2–羥基乙基肼及使用3–甲醯基噻吩替代苯硼酸98而製備。$[M–H]^-$ = 241.1 m/z。活性: D

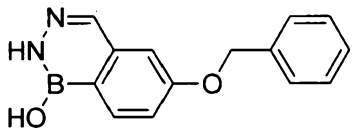
實施例 222



257

苯并二氮雜烴基硼257係使用與實施例98類似之程序但使用N–苯甲基肼替代2–羥基乙基肼且使用4–甲醯基噻吩–3–硼酸替代苯硼酸98而製備。$[M–H]^-$ = 241.1 m/z。活性: D

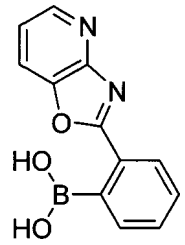
實施例 223



258

苯并二氮雜烴基硼258係使用與實施例98類似之程序但使用肼替代2-羥基乙基肼及使用4-(苯甲基氧)-2-甲醯基苯基硼酸替代苯硼酸98而製備。$[M-H]^-$ = 251.1 m/z。活性: D

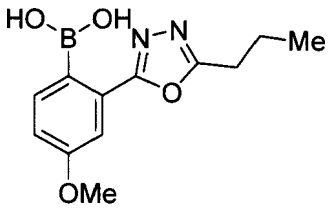
實施例 224



259

苯并噁唑259係以2步驟使用方法13藉由先自2-胺基-3-羥基吡啶及2-溴苯甲酸形成苯并噁唑其後使用方法1轉化成硼酸而製備。$[M-H]^-$ = 239.0 m/z。活性: D

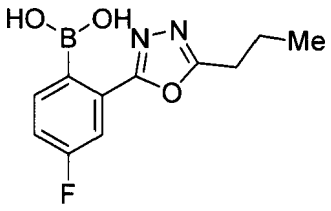
實施例 225



260

噁二唑260係以2步驟使用方法8於2-溴-5-甲氧基苯甲酸及丁酸醯肼間形成噁二唑而起其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M-H]^-$ = 261.1 m/z。活性: D

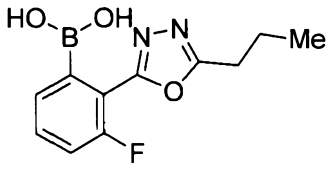
實施例 226



261

噁二唑261係以2步驟使用方法8於2–溴–5–氟苯甲酸及丁酸醯肼間形成噁二唑而起始其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 249.0 m/z。活性: D

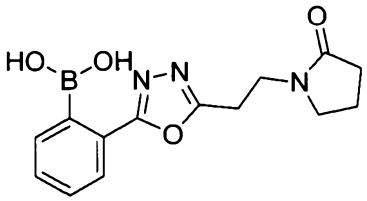
實施例 227



262

噁二唑262係以2步驟使用方法8與2–溴–6–氟苯甲酸及丁酸醯肼間形成噁二唑而起始其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 249.2 m/z。活性: D

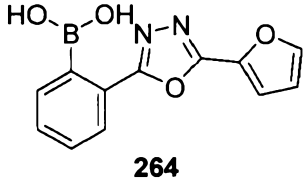
實施例 228



263

噁二唑263係以2步驟使用方法7藉由先自2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯并醯肼 及3–(2–氧–吡咯烷–1–基)–丙酸形成噁二唑其後以方法5而製備且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 300.1 m/z。活性: D

實施例 229

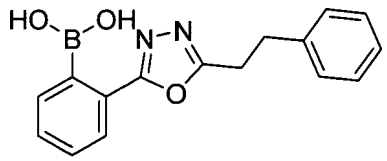


264

噁二唑264係以2步驟使用方法8藉由先自2–(4,4,5,5–

四甲基–1,3,2–二㗁硼烷–2–基)苯甲酸及糠酸醯肼形成㗁二唑其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 455.1 m/z。活性: D.

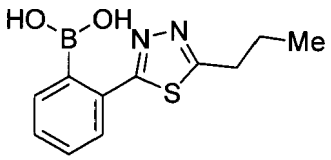
實施例 230



265

㗁二唑26係以2步驟使用方法8藉由先自2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二㗁硼烷–2–基)苯甲酸及3–苯基丙酸醯肼形成㗁二唑其後以方法5而製備，且於自反應混合物沈澱後隔離。$[M–H]^-$ = 293.1 m/z。活性: D

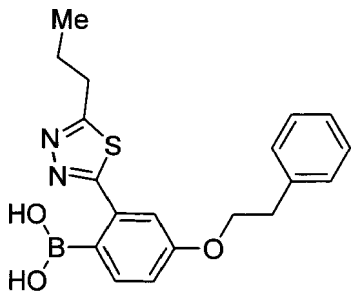
實施例 231



266

噻二唑266係以2步驟使用方法9藉由先自2–溴苯甲酸及丁酸醯肼形成噻二唑其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 247.1 m/z。活性: D.

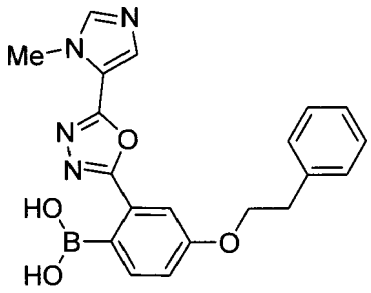
實施例 232



267

噻二唑267係以2步驟使用方法9於2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16及丙酸醯肼間形成噻二唑而起始其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 267.1 m/z。活性: A

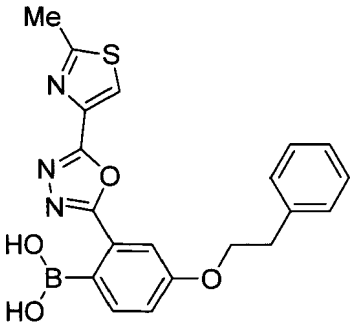
實施例 233



268

噁二唑268係以2步驟使用方法7於2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16及1–甲基–1H–咪唑–5–碳醯肼間形成噁二唑其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M–H]^-$ = 389.0 m/z。活性: B.

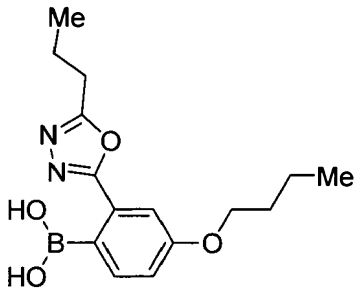
實施例 234



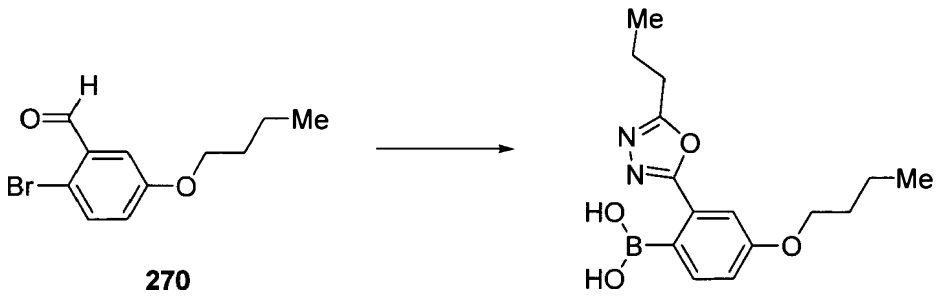
269

噁二唑 269係以2步驟使用方法7於2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16與2–甲基–1,3–噻唑–4–碳醯肼間形成噁二唑而起始其後使用方法1進行鋰化反應而製備。$[M+H]^+$ = 408.3 m/z。活性: C.

實施例 235



271

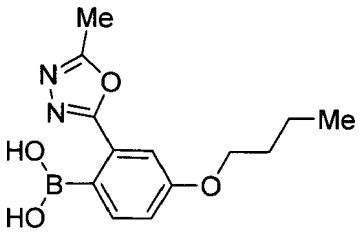


270

271

噁二唑271係以與實施例12中之噁二唑17類似方式但於A部份使用1-溴丁烷替代苯乙基溴化物合成2-溴-5-丁氧基苯甲醛 270而製備。然後，醛270於B部份使用氧化反應、環化反應及鋰化反應轉化成所欲之噁二唑。$[M-H]^-$ = 303.2 m/z。活性: B

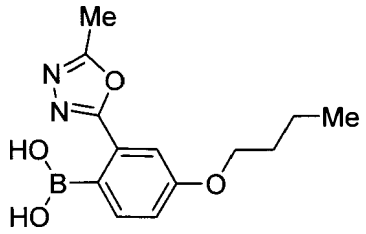
實施例 236



272

噁二唑272係以與實施例12中之噁二唑17類似方式但於A部份使用1-溴丁烷替代苯乙基溴化物合成2-溴-5-丁氧基苯甲醛270且於B部份之環化反應期間使用乙酸醯肼替代丁酸醯肼而製備。$[M-H]^-$ = 275.1 m/z。 活性: B

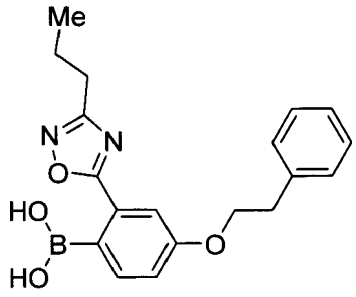
實施例 237



272

於一微波反應器管，添加4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸(300毫克，1.0當量)、以聚苯乙烯支撐之三苯基膦(3.0當量)及三氯乙腈(0.18毫升，2.0當量)，且混合物被密封及於100°C之微波反應器加熱30分鐘。然後，添加N–羥基–丁胺(0.14毫升，1.1當量)，其後添加N,N–二異丙基乙基胺(0.43毫升，2.0當量)，且反應於微波反應器再次加熱至150°C持續1小時。濃縮之反應混合物藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(己烷/乙酸乙酯)純化提供噁二唑–芳基硼酸頗哪醇酯，32%產率。然後，硼酸酯使用方法5轉化成硼酸272。$[M–H]^-$ = 231.1 m/z。活性: A.

實施例 238

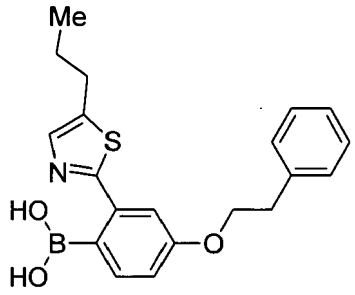


273

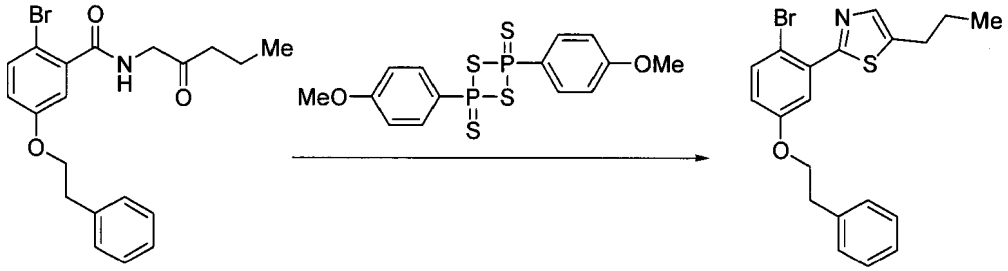
噁二唑273係以二步驟先使用與實施例238類似之程序但使用2–溴–5–苯乙氧基苯甲酸16替代4–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸而製備。然後，形成之噁

二唑使用方法1之鋰化反應條件轉化成相對應之硼酸。$[M-H]^-$ = 351.2 m/z。活性: B

實施例 239



276



274 275

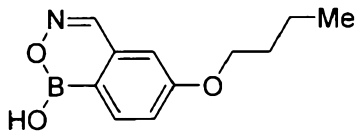
噻唑276係以3步驟自2-溴-5-苯乙氧基苯甲酸16製備。酸16(700毫克，1.0當量)及1-胺基戊-2-酮氫氯酸鹽(390毫克，1.3當量)溶於20毫升無水二氯甲烷。添加HOBt(353毫克，1.2當量)及EDC(501毫克，1.2當量)，其後添加三乙基胺(940 uL，3.0當量)。反應於室溫攪拌12小時，其後，轉移至具過量二氯甲烷之分離漏斗，且以0.5 M檸檬酸(2 x 75毫升)及飽和$NaHCO_3$(2 x 75毫升)清洗。然後，有機層於$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮提供所欲之酮醯胺274，呈黃色固體，量化產量(880毫克)，其被直接使用於下步驟形成噻唑。

酮醯胺274(308毫克，1.0當量)添加至微波反應器玻璃

瓶，且溶於5毫升無水四氫呋喃，路其後，添加拉威森試劑(462毫克，1.5當量)。反應於微波反應器加熱至115 °C持續90分鐘，其後，直接裝載於矽石凝膠上，且使用閃式矽石凝膠色譜分析術使用20–70% 乙酸乙酯/己烷之梯度純化提供230毫克之所欲噻唑275，50%產率。

然後，形成之噻唑275使用方法1之鋰化反應條件轉化成相對應之硼酸。$[M+H]^+$ = 368.2 m/z。活性: B

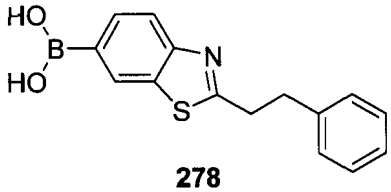
實施例 240



277

苯并二氮雜烴基硼277係以3步驟先以與實施例90類似方式但使用醛270替代醛93製備相對應硼酸醛而製備。然後，苯并二氮雜烴基硼277使用與實施例96類似程序但使用4–丁氧基–2–甲醯基苯基硼酸替代98而製備。$[M–H]^-$ = 218.1 m/z。活性: C

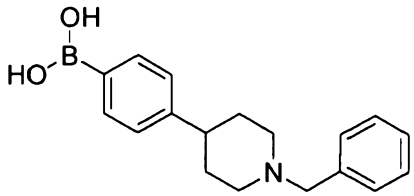
實施例 241



278

苯并噻唑278係以3步驟使用方法13先自2–胺基–5–氯噻酚及3–苯基丙酸形成苯并噻唑其後使用方法15轉化成硼酸酯其後以方法5而製備。$[M–H]^-$=282.2 m/z。活性: A.

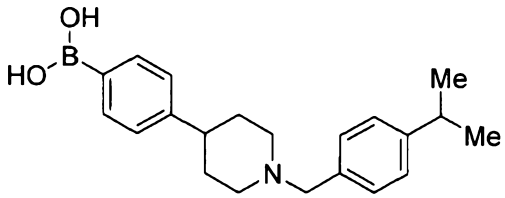
實施例 242



279

哌啶279係以3步驟自1–Boc–4(4–溴苯基)哌啶頗哪醇酯233起始，其先如實施例204去保護而製備。此鹽(150毫克，0.374毫莫耳)溶於四氫呋喃(5毫升)且以三乙基胺(41.6毫克，0.411毫莫耳，1.1當量)及苯甲醛(43.6毫克，0.411毫莫耳，1.1當量)處理，且攪拌30分鐘，同時於冰浴冷卻。對此溶液，三乙酸基硼氫化鈉(87毫克，0.411毫莫耳，1.1當量)以一部份一部份地添加，且反應加溫至周圍溫度並攪拌16小時。反應以乙酸乙酯(50毫升)稀釋，且以水(2 X 15毫升)清洗。有機層於硫酸鎂乾燥，過濾，及蒸發於矽石凝膠上。使用矽石凝膠色譜分析術純化(0至20%乙酸乙酯/己烷之梯度)產生1–苯甲基–4–(4–硼苯基)哌啶頗哪醇酯。此酯經由方法5去保護產生化合物279(30毫克，30%)。$[M–H]^-$=294.2 m/z。活性: C.

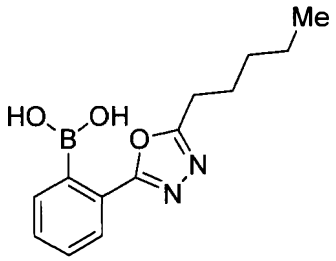
實施例 243



280

哌啶280係以與實施例242類似程序但使用4–異丙基苯甲醛替代苯甲醛而製備。$[M–H]^-$=336.3 m/z。活性: B.

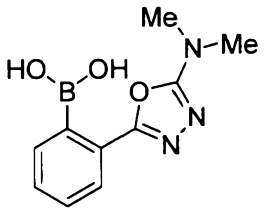
實施例 244



281

噁二唑 281 係以 2 步驟使用方法 8 藉由先自 2–(4,4,5,5–四甲基–1,3,2–二噁硼烷–2–基)苯甲酸及己酸醯肼形成噁二唑其後以方法 5 而製備，且隔離及使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M–H]^-$ = 259.1 m/z。活性: D

實施例 245

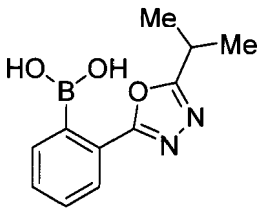


282

2–溴苯甲醯肼(1.03 克，4.8 毫莫耳，1.0 當量)及 1,1'–羰基二咪唑(1.01 克，6.23 毫莫耳，1.3 當量)於 1,4–二噁烷(20 毫升)內於 80 °C 加熱 4 小時。混合物於真空濃縮，且形成之殘質於乙酸乙酯及水(每一者係 100 毫升)間分離。有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮提供白色固體(1.1 克，95%產率)。一部份之此中間產物噁二唑烷酮(820 毫克，3.4 毫莫耳，1.0 當量)懸浮於二甲基胺溶液(2.0M，於 THF 內，20 毫升)且於 23°C 攪拌隔夜。形成之溶液於真空濃縮；殘質再次懸浮於乾燥二氯甲烷(30 毫升)且於真空濃縮。此殘質再次懸浮於乾燥二氯甲烷(5 毫升)

且以對–甲苯磺醯氯(681 毫克，3.57 毫莫耳，1.05 當量)及三乙基胺(1.2 毫升，8.5 毫莫耳，2.5 當量)處理。於 23 °C 攪拌 16 小時後，混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，且於硫酸鈉乾燥。於真空濃縮產生殘質，其藉由矽石凝膠色譜分析術(30→100% 乙酸乙酯/己烷)純化產生二甲基胺基–噁二唑，呈白色固體。此溴化物藉由方法 1 轉化成硼酸，且被隔離及使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化提供 282，呈白色固體。$[2M–H_20]^-$ = 447.1 m/z。活性: D

實施例 246

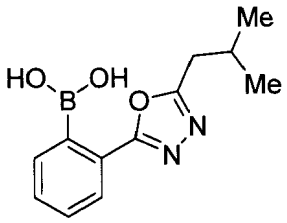


283

2–溴苯甲醯肼(500 毫克，2.32 毫莫耳，1.0 當量)及異丁醯氯(372 毫克，3.49 毫莫耳，1.5 當量)與於水及 1,4–二噁烷(每一者 10 毫升)內之碳酸氫鈉(590 毫克，7.0 毫莫耳，3.0 當量)於 0 °C 攪拌 1 小時。混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮成白色固體。此固體溶於乾燥二氯甲烷(5 毫升)，且溶液於真空濃縮成 2.5 毫升。此溶液以對–甲苯磺醯氯(465 毫克，2.44 毫莫耳，1.05 當量)及三乙基胺(0.8 毫升，5.8 毫莫耳，2.5 當量)處理，且於 23 °C 攪拌 16 小時。混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽

水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮產生噁二唑，呈澄清之油。此溴化物藉由方法 1 轉化成硼酸，且隔離及藉由使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化提供 283，呈白色固體。$[M-H]^-$ = 231.1 m/z。活性: D

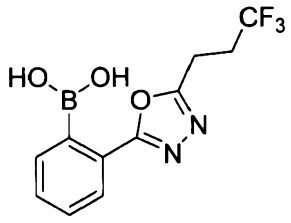
實施例 247



284

噁二唑284係使用與實施例246類似程序但使用異戊醯氯替代異丁醯氯而製備。$[M-H]^-$ = 245.1 m/z。活性: D.

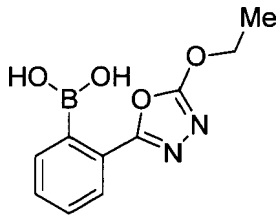
實施例 248



285

噁二唑 285 係以 2 步驟使用方法 7 藉由先自 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲醯肼及 3,3,3-三氟丁酸形成噁二唑其後以方法 7 而製備，且隔離及藉由使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化。$[M-H]^-$ = 285.0 m/z。活性: D

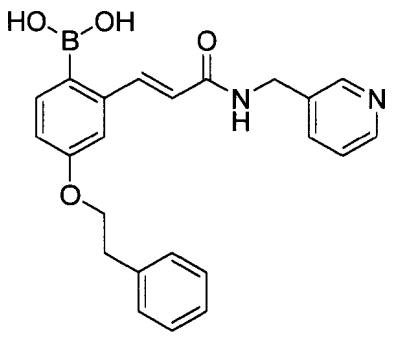
實施例 249



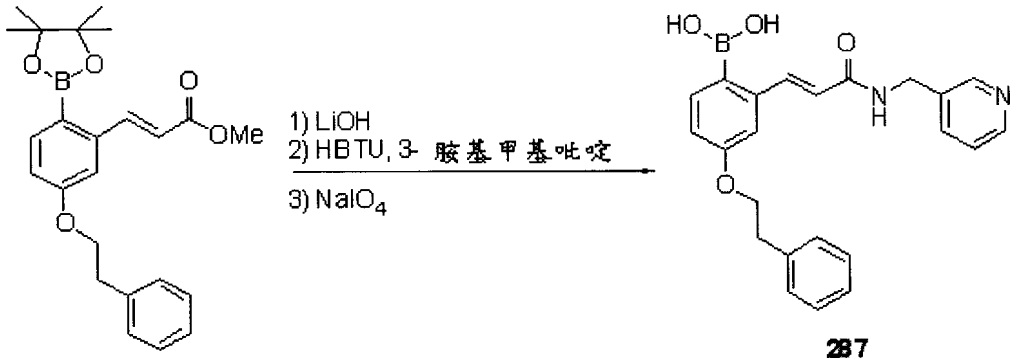
286

2–溴苯甲醯肼(500 毫克，2.32 毫莫耳，1.0 當量)及乙基氯甲酸酯(359 毫克，2.88 毫莫耳，1.2 當量)與碳酸氫鈉(605 毫克，7.2 毫莫耳，3.0 當量)於水及 1,4–二噁烷(每一者 10 毫升)中於 0 °C 攪拌 1 小時。混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮成白色固體。此固體溶於乾燥二氯甲烷(5 毫升)，且溶液於真空濃縮成 2.5 毫升。此溶液以對–甲苯磺醯氯(480 毫克，2.52 毫莫耳，1.05 當量)及三乙基胺(0.84 毫升，6.0 毫莫耳，2.5 當量)處理，且於 23°C 攪拌 16 小時。混合物於乙酸乙酯及水(每一者 50 毫升)間分離，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，且於真空濃縮產生噁二唑，呈澄清之油。此溴化物藉由方法 3 及其後以方法 5 轉化成硼酸，且使用矽石凝膠色譜分析術純化產生 286，呈白色固體。$[2M–H_20]^-$ = 488.8 m。活性: D

實施例 250



287

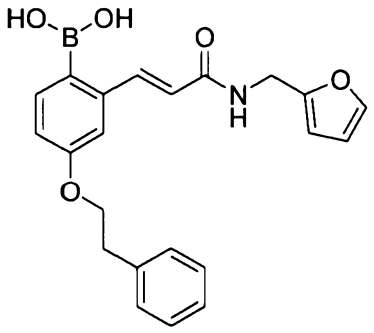


287

化合物100之頗哪醇酯(18毫克，0.04毫莫耳，1.0當量)溶於3:1之四氫呋喃/水(1.2毫升)且與氫氧化鋰(6毫克，0.26毫莫耳，6.0當量)於50°C攪拌2小時。混合物以乙酸乙酯(50毫升)稀釋，以1N含水HCl(100毫升)然後以鹽水(15毫升)清洗，且於真空濃縮產生17毫克之粗製羧酸，其於未純化下用於下步驟。

羧酸(8毫克，0.02毫莫耳，1.0當量)溶於乾燥二氯甲烷(1毫升)且以3–胺基甲基吡啶(4毫克，0.04毫莫耳，2.0當量)、HBTU(8毫克，0.03毫莫耳，1.5當量)及iPr_2EtN(8毫克，0.06毫莫耳，3.0當量)處理。混合物於23°C攪拌16小時，然後，於5%含水碳酸氫鈉及乙酸乙酯(每一者20毫升)間分離。有機層於真空濃縮產生10毫克之粗製產物。粗製產物藉由方法5裂解於HPLC純化後產生芳基硼酸 287。$[M–H]^-$ = 401.2 m/z。活性: D

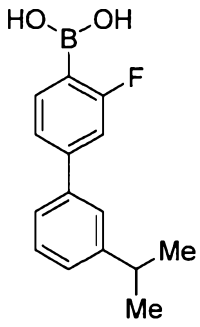
實施例 251



288

硼酸288係使用與實施例250類似之程序但使用2–呋喃基甲基胺替代異丁醯氯而製備。$[M–H]^-$ = 390.2 m/z。活性: D.

實施例 252

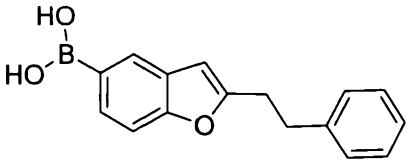


289

1–溴–2–氟–4–碘苯(460毫克，1.5毫莫耳，1.0當量)、3–異丙基苯基–硼酸(250毫克，1.5毫莫耳，1.0當量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(35毫克，0.05毫莫耳，0.03當量)及$NaHCO_3$(640毫克，於4毫升水中)之混合物添加至一燒瓶，且添加二噁烷(4毫升)。混合物以氬氣吹掃5分鐘，然後，於80°C於氬氣氛圍下攪拌6小時。反應以乙酸乙酯(200毫升)稀釋，以60毫升之水然後以40毫升之 鹽水清洗，乾燥，及濃縮。經由以(0–2.5%乙酸乙酯/己烷)梯度之矽石凝膠管柱色譜分析術純化產生所欲之二苯基溴化物，呈黃色油，340毫克。此二苯基溴化物藉由方法1轉化成289。$[M–H]^-$ = 357.1 m/z。活

性：A

實施例 253

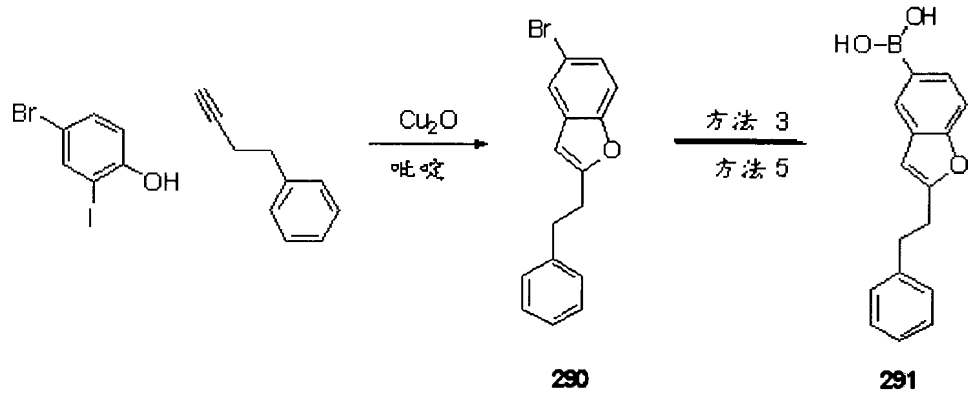


291

A 部份

對於HCl(5M，12.5毫升，7.0當量)內之2-胺基-4-溴酚(2克，8.9毫莫耳，1.0當量)之溶液，於0℃以滴液方式添加於水(5毫升)內之亞硝酸鈉(0.62克，8.9毫莫耳，1.0當量)之溶液。混合物於此溫度攪拌30分鐘，其後，於0℃緩慢添加於H_2O(14毫升)內之KI(1.5克，8.9毫莫耳，1.0當量)之冷卻溶液。然後，混合物加溫至室溫且攪拌隔夜。反應混合物以乙酸乙酯(200毫升)稀釋，且分離之水性相以乙酸乙酯(100毫升x3)萃取。混合之有機分級物以$Na_2S_2O_3$(10%，40毫升)、水(100毫升x2)及鹽水(40毫升)清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮至乾燥。殘質藉由閃式矽石凝膠色譜分析術(乙酸乙酯/己烷)純化提供1.1克之4-溴-2-碘-苯酚，呈黃色固體。

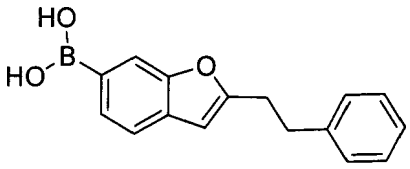
B部份



290 291

4–苯基–1–戊炔(131毫克，1.0毫莫耳，1.0當量)添加至於乾燥吡啶(4毫升)內之4–溴–2–碘酚(300毫克，1.0毫莫耳，1.0當量)及Cu_2O(85毫克，0.6毫莫耳)之懸浮液。混合物於氮氣下迴流4小時。混合物經由塞里塑料過濾，且以乙酸乙酯清洗。吡啶於減壓下蒸發，且殘質藉由色譜分析術純化(combiflash，己烷)產生部份純化之所欲產物290(276毫克)。苯并呋喃溴化物290藉由方法3其後以方法5而轉化成所欲之硼酸291。$[M–H]^-$ = 265.0 m/z。活性: A.

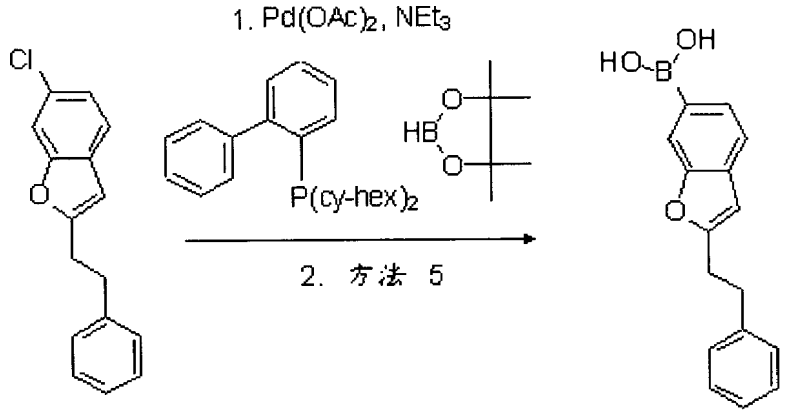
實施例 254



293

A 部份

6–氯 o–2–苯乙基苯并呋喃 292 係使用與實施例 253 類似之程序但使用 2–胺基–5–氯酚氫氯酸鹽替代 2–胺基–4–溴酚而製備。

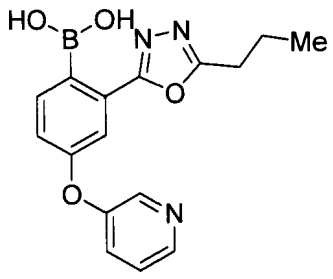


292 293

B 部份

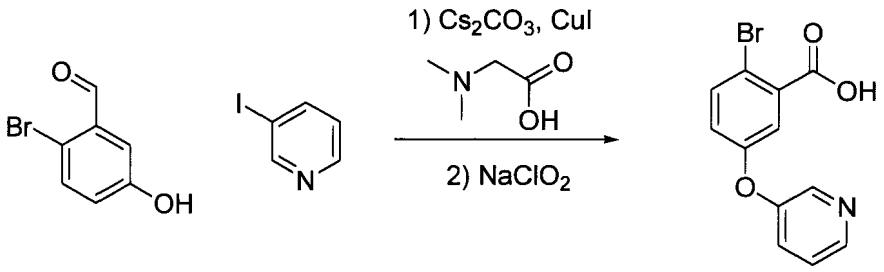
苯并呋喃293係自292依據下列程序合成：292(160毫克，0.6毫莫耳，1.0當量)、四甲基二噁硼烷(160毫克，1.2毫莫耳，2.0當量)、膦配位體，及二乙酸鈀一起添加至8毫升之甲苯。混合物以Ar吹掃5分鐘，然後，加熱至80°C持續5小時。反應冷卻至室溫，且添加水(20毫升)，其後，使用二乙基醚(3 x 50毫升) 萃取產物。有機層以鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。於combiflash純化(於己烷內之10–15–20% 乙酸乙酯)產生50毫克之所欲頗哪醇酯。此藉由方法5轉化成化合物293。$[M–H]^-$ = 265.2 m/z。活性: A.

實施例 255



296

A部份

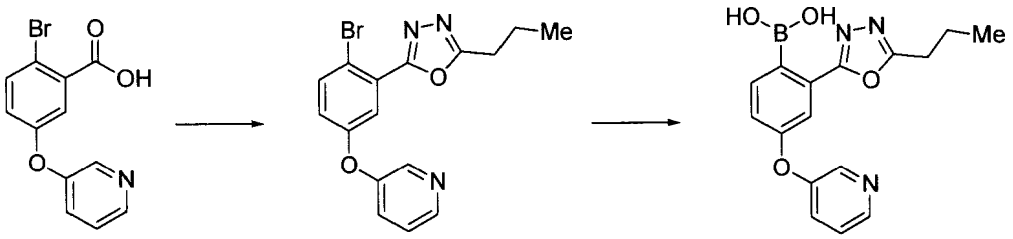


294

3–碘吡啶(980毫克，4.8毫莫耳，1.0當量)、2–溴–5–羥基苯甲醛(960毫克，4.8毫莫耳，1.0當量)、碳酸銫(3.11克，9.6毫莫耳，2.0當量)、碘化銅(182毫克，0.96毫莫耳，0.2當量)，及N,N–二甲基甘氨酸HCl鹽(533毫克，3.8毫莫耳，0.8當量)之混合物懸浮於一密封管內之10毫升二噁烷，且於氮氛圍下加熱至90 °C。16小時後，冷卻之混合物經由塞里塑料床且於其頂部上具小量矽石凝膠而過濾。乙酸乙酯(3 x 20毫升)被用以清洗塞里塑料。濾液於真空濃縮。殘餘之油被裝載至矽石凝膠管柱，且以乙酸乙酯/己烷(15–20%)洗提提供0.4克之相對應醛。

於四氫呋喃(10毫升)內之此醛(160毫克，0.58毫莫耳，1.0當量)之溶液被置於具攪拌棒及異戊二烯(404毫克，5.8毫莫耳，10當量)之燒瓶。添加2.7M磷酸鹽緩衝液(1.7毫升，4.6毫莫耳，8.0當量)，及$NaClO_2$(208毫克，2.3毫莫耳，4.0當量)。反應於室溫攪拌2小時，且藉由添加水(30毫升)而停止，以6M HCl酸化至pH 1，及萃取(3 x 50毫升之二氯甲烷)。有機層於Na_2SO_4乾燥及濃縮產生294，呈白色發泡體(182毫克)，其於未進一步純化下被使用。

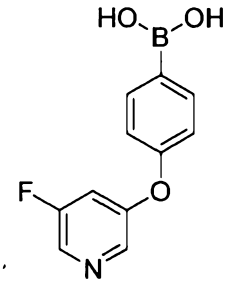
B部份



294 295 296

於二氯甲烷(5毫升)內之此酸294(140毫克，0.48毫莫耳，1.0當量)之溶液以草醯氯(91毫克，0.71毫莫耳，1.5當量)且其後以一滴之N,N–二甲基甲醯胺處理，且於23 °C攪拌3小時。混合物於真空濃縮且再次懸浮於二氯甲烷(6毫升)。對此混合物，以三乙基胺(96毫克，0.96毫莫耳，2.0當量)其後以丁酸醯肼 (73毫克，0.71毫莫耳，1.5當量)及催化性之DMAP處理。於23 °C時20分鐘後，反應混合物於水及二氯甲烷間分離。水性層再次以二氯甲烷萃取。混合之有機物以5% $NaHCO_3$然後以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，及於真空濃縮產生150毫克之粗製材料。粗製材料懸浮於$POCl_3$(6毫升)，且於90 °C加熱2小時，其後，混合物倒至冰水內。二氯甲烷被用以萃取水性層，且有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉乾燥，及於真空濃縮。HPLC純化(FA 10–80)產生噁二唑295(8 毫克)，其藉由方法1轉化成化合物296。$[M+H]^+$ = 326.0 m/z。活性: B.

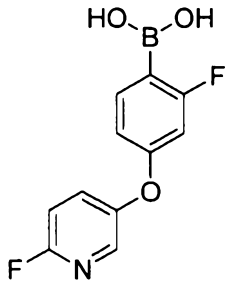
實施例 256



297

4–溴–3–氟酚(200毫克，1.0毫莫耳，1.0當量)、5–氟吡啶–3–基硼酸(221毫克，1.5毫莫耳，1.5當量)、乙酸銅(II)(190毫克，0.481毫莫耳，1.0當量)及4A MS懸浮於10毫升二氯甲烷。然後，添加三乙基胺(530毫克，5.0毫莫耳，5.0當量)，其後，反應由藍色變成棕色，且於室溫於周圍氛圍攪拌16小時，其後，反應變回藍色。淤漿經由小的塞里塑料墊材過濾，且以於己烷內之30%乙酸乙酯清洗。混合之濾液於真空濃縮。使用閃式矽石凝膠色譜分析術純化產生二芳基溴化物(45毫克)，其藉由方法1轉化成硼酸297。$[M–H]^-$ = 250.1 m/z。活性: A.

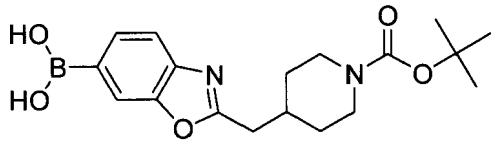
實施例 257



298

二芳基硼酸 298 係使用與實施例 256 類似之程序但使用 4–氟吡啶–3–基硼酸替代 5–氟吡啶–3–基硼酸而製備。$[M–H]^-$ = 250.1 m/z。活性: A.

實施例 258

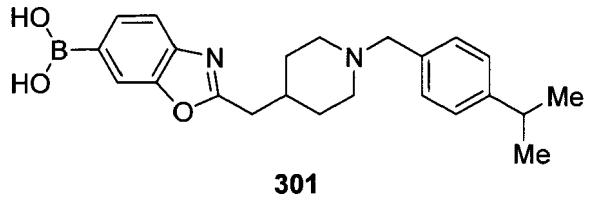


299

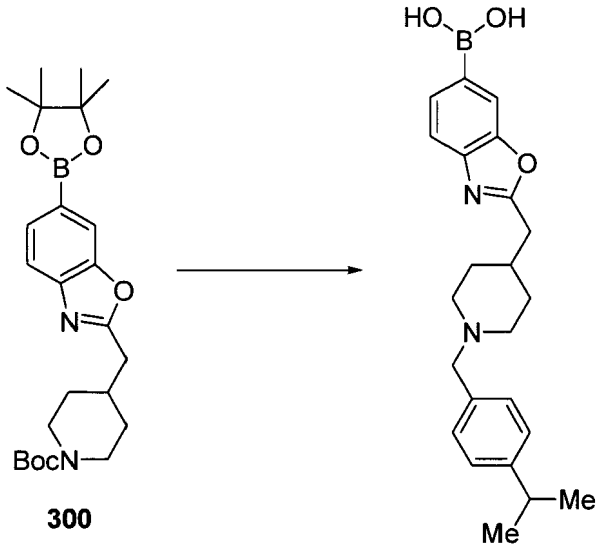
1-Boc-哌啶-4-基乙酸(1.7克，7.0毫莫耳，1.0當量)及4-氯胺基酚(1.0克，7.0毫莫耳，1.0當量)添加至一密封燒瓶。添加乙腈(20毫升)，其後添加三苯基膦樹脂(11.1克，1.88毫莫耳/克，4.0當量)及三氯乙腈(2.0克，14毫莫耳，2.0當量)。燒瓶被密封且於100 °C加熱20小時，及冷卻至室溫。樹脂以過量之四氫呋喃/二氯甲烷(1:1)沖洗。然後，形成之濾液被濃縮產生相對應之Boc-去保護之苯并噁唑氯化物。固體以於己烷內之30%乙酸乙酯清洗以除掉非極性之雜質，且直接用於下步驟。

對於70毫升甲醇內之胺(1.2克，4.8毫莫耳，1.0當量)及三乙基胺(1.5克，14.4毫莫耳，4.0當量)之溶液，添加二第三丁基碳酸氫酸酯(1.3克，5.7毫莫耳，1.2當量)，且混合物於室溫攪拌24小時。溶劑被蒸發，且殘質懸浮於100毫升之乙酸乙酯。混合物以飽和碳酸氫鈉溶液(50毫升)及其後以水(2x100毫升)清洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥及濃縮。Boc-保護之苯并噁唑氯化物1.2克係以黃色油獲得，且直接用於使用方法15轉化成硼酸酯而提供頗哪醇酯 300，其後以方法5提供299。 $[M-H]^-$ = 359.1 m/z。活性: A.

實施例 259



301

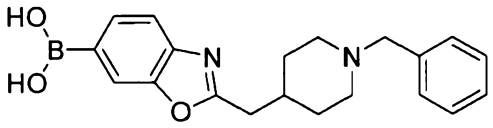


300 301

Boc保護之苯并噁唑頗哪醇酯300(600毫克，1.4毫莫耳，1.0當量)於三氟乙酸(6毫升)攪拌1小時，其後，溶液於減壓下蒸發。粗製材料與甲苯(75毫升)共沸兩次，其後，沈澱物鹽直接用於下步驟。

粗製之胺TFA鹽(200毫克，0.45毫莫耳，1.0當量)溶於4毫升之乾燥二氯甲烷。添加三乙基胺(181毫克，1.82毫莫耳，4.0當量)及4-異丙基苯甲醛(135毫克，0.9毫莫耳，2.0當量)，其後添加三乙酸基硼氫化鈉(386毫克，1.82毫莫耳，4.0當量)。反應於室溫攪拌20小時，然後濃縮。甲醇添加至殘質以使未反應之硼氫化物驟冷，其後，粗製材料直接以HPLC(FA 10-80)純化提供50毫克之純頗哪醇酯，其藉由方法5轉化成化合物301。$[M-H]^-$ = 391.2 m/z。活性: B

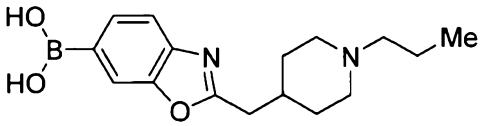
實施例 260



302

苯并噁唑 302 使用與實施例 259 類似之程序但使用苯甲醛替代 4–異丙基苯甲醛而製備。$[M–H]^-$ = 349.2 m/z。活性: B.

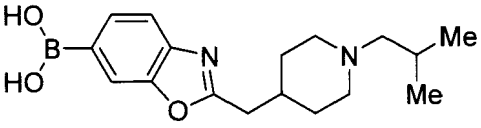
實施例 261



303

苯并噁唑 303 使用與實施例 259 類似之程序但使用丙醛替代 4–異丙基苯甲醛而製備。$[M–H]^-$ = 301.2 m/z。活性: C.

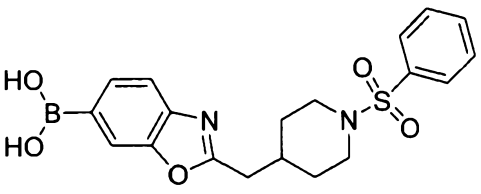
實施例 262



304

苯并噁唑 304 係使用與實施例 259 類似之程序但使用異丁醛替代 4–異丙基苯甲醛而製備。$[M–H]^-$ = 315.2 m/z。活性: D.

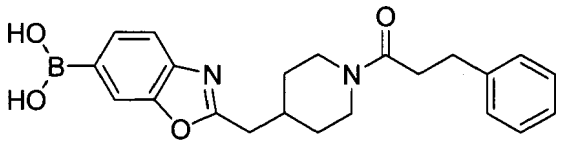
實施例 263



305

Boc–保護之苯并哼唑頦哪醇酯300係如實施例259般去保護，且粗製之胺TFA鹽(190毫克，0.43毫莫耳，1.0當量)溶於5毫升之乾燥二氯甲烷。添加三乙基胺(175毫克，1.73毫莫耳，4.0當量)其後添加苯磺醯氯(153毫克，0.86毫莫耳，2.0當量)。反應於室溫攪拌20小時，然後，於減壓下濃縮。甲醇添加至殘質，且粗製材料直接以HPLC(FA 10–80)純化產生70毫克之純磺醯胺頦哪醇酯產物，其藉由方法5轉化成化合物305。$[M–H]^-$ = 399.0 m/z。活性: B.

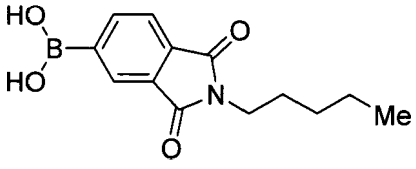
實施例 264



306

Boc–保護之苯并哼唑頦哪醇酯300係如實施例259般去保護，且粗製之胺TFA鹽(200毫克，0.45毫莫耳，1.0當量)溶於5毫升之乾燥二氯甲烷。添加三乙基胺(181毫克，1.8毫莫耳，4.0當量)及氫肉桂醯氯(154毫克，0.9毫莫耳，2.0當量)。反應於室溫攪拌20小時，然後濃縮。甲醇添加至殘質且粗製材料直接以HPLC(FA 10–80)純化提供60毫克之純醯胺頦哪醇酯產物，其藉由方法5轉化成化合物306。$[M–H]^-$ = 391.1 m/z。活性: A.

實施例 265

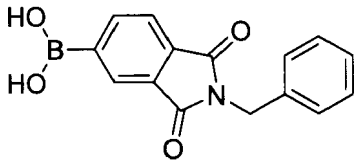


307

於乙醇(10毫升)內之5–溴酞酸酐(1.0克，4.4毫莫耳)係以正戊胺(562 uL，4.9毫莫耳，1.1當量)處理，且迴流加熱隔夜。混合物以0.1M HCl(100毫升)稀釋，且形成之白色固體藉由過濾收集，以水清洗，且於真空乾燥產生136毫克之相對應之酞醯亞胺，呈白色固體。濾液以鹽水稀釋，且於–20°C冷卻2天。第二沈澱收獲物被收集，以水清洗，且於真空乾燥產生另外之116毫克之酞醯亞胺，呈白色固體。此等收獲物以NMR鑑定及混合產生總產量為252毫克(0.85毫莫耳，19%)。此材料於未進一步純化下使用。

此沈澱之酞醯亞胺(250毫克，0.84毫莫耳)使用方法3其後以方法5轉化形成硼酸307(22毫克，10%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 260.1 m/z。活性: A.

實施例 266

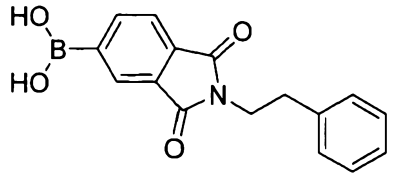


308

5–溴–2–苯甲基酞醯亞胺係自5–溴酞酸酐(1.0克，4.4毫莫耳)使用如實施例265類似之程序但使用苯甲基胺替代正戊基胺製造，提供421毫克(30%)之產物，呈白色結晶。

沈澱之酞醯亞胺(200毫克，0.63毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化，形成硼酸308(67毫克，38 %)，呈灰白色固體。活性: A.

實施例 267

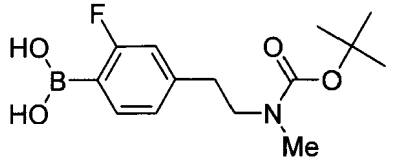


309

5–溴–2–苯乙基酞醯亞胺係自5–溴酞酸酐(1.0克，4.4毫莫耳)使用如實施例265類似之程序但使用苯乙基胺替代正戊基胺製備，以提供521毫克(36%)之產物，呈白色結晶。

此沈澱之酞醯亞胺(270毫克，0.82毫莫耳)係使用方法3及其後以方法5轉化，形成硼酸309(106毫克，44%)，呈微棕色粉末。$[M–H]^-$ = 294.0 m/z。活性: A.

實施例 269



311

於四氯化碳(50毫升)內之3–氟–4–溴甲苯(5.0克，27毫莫耳)以N–溴琥珀醯亞胺(7.0克，40毫莫耳，1.5當量)處理且加熱至80°C。添加過氧化苯醯(65毫克，0.27毫莫耳，0.01當量)，且加熱持續1小時。然後，反應冷卻至周圍溫度並過濾，且濾餅以氯仿小心清洗。濾液以水及鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮產生粗製之3–氟–4–溴苯甲基溴化物，呈澄清之油，其於未進一步純化下使用。

此粗製之苯甲基溴化物(27毫莫耳)及氰化鈉(2.38克，54毫莫耳，2.0當量)於乙醇(100毫升)內混合且於80°C加熱2小時。反應混合物於真空濃縮至乾燥，懸浮於水中，且以乙酸乙酯萃取。以鹽水清洗且於Na_2SO_4乾燥於移除溶劑後

產生紅色油，其使用矽石凝膠色譜分析術純化(2–>12% 乙酸乙酯/己烷之梯度)提供3–氟–4–溴苯基乙腈，呈白色針狀物(1.96克，於2步驟係35%)。

氫化鋰鋁溶液(1M，於THF內，14毫升，14毫莫耳，3.0當量)於冰浴冷卻，且以硫酸(390 uL，7.0毫莫耳，1.5當量)緩慢處理。於可見之反應完全後，於四氫呋喃(10毫升)內之如上製造之腈(1.0克，4.7毫莫耳)之溶液緩慢滴至混合物。混合物於0 °C攪拌20分鐘，然後，迴流30分鐘。冷卻至室溫後，過量之試劑以2–丙醇其後以4M NaOH驟冷。攪拌確保完全反應後，形成之懸浮液經由塞里塑料過濾，且濾餅以2–丙醇充份清洗。濾液被濃縮產生粗製之3–氟–4–溴苯乙基胺，呈澄清之油，其於未進一步純化下使用。

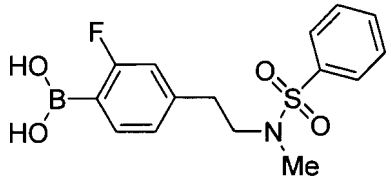
此粗製材料(4.7毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)且以碳酸鉀(1.0克，7.0毫莫耳，1.5當量)及二第三丁基碳酸氫鹽(1.15克，5.2毫莫耳，1.1當量)處理。混合物於周圍溫度攪拌2天，然後，以水稀釋，萃取於MTBE內，以鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮成白色固體，其含有過量之碳酸氫鹽試劑。此材料被取至乙醇(20毫升)內且以咪唑(200毫克)處理。攪拌數分鐘後，溶劑於真空下移除且殘質溶於二氯甲烷，以1% HCl清洗數次，及濃縮產生粗製之N–Boc–3–氟–4–溴苯乙基胺，呈黃色固體，其於無進一步純化下使用。

此粗製材料(4.7毫莫耳)溶於N,N–二甲基甲醯胺(10毫升)且於冰浴冷卻。添加氫化鈉分散液(60%，於礦物油內，560毫克，14毫莫耳，3.0當量)，且攪拌持續至氣體釋放停

止，然後，添加碘甲烷(580 uL，9.4毫莫耳，2.0當量)，且混合物加溫至室溫。攪拌隔夜後，混合物以MTBE稀釋，以水及鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，及濃縮產生粗製之N–甲基–N–Boc–3–氟–4–溴苯乙基胺(916毫克，於3步驟係59%)。

此材料(916毫克，2.76毫莫耳)係使用方法3轉化成頗哪醇基硼酸酯(351毫克，34%)。此硼酸酯(70毫克)係經由方法5轉化，提供硼酸311(52毫克)，呈無色之油。$[M–H]^-$ = 296.2 m/z。活性: A.

實施例 270



312

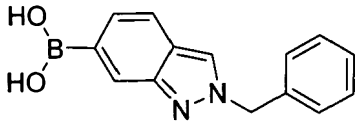
實施例269之N–甲基–N–Boc–3–氟–4–溴苯乙基胺使用方法3轉化成相對應之硼酸酯。此化合物(280毫克，0.74毫莫耳)被溶於三氟乙酸(4毫升)且攪拌1小時。酸於真空下移除，然後，與甲苯共沸兩次，產生粗製之N–甲基–3–氟–4–頗哪醇硼–苯乙基胺三乙酸鹽，呈澄清之黏稠油。

此粗製之鹽(100毫克，0.25毫莫耳)被取至二氯甲烷(5毫升)，且以三乙基胺(150 uL，1.0毫莫耳，4.0當量)處理。添加苯磺醯氯(40 uL，0.31毫莫耳，1.2當量)，且溶液於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以二氯甲烷稀釋，且以矽石凝膠處理。濃縮及使用矽石凝膠色譜分析術純化(2–>18% 乙酸乙酯/己烷之梯度)提供苯磺醯胺衍生物，呈澄清之油。

此材料經由方法5轉化提供硼酸312(29毫克，34%)，呈

白色固體。$[M-H]^-$ = 336.3 m/z。活性: A

實施例 271



313

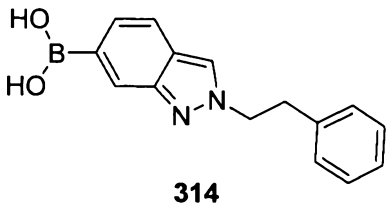
2–氟–4–溴苯甲醛(5.09克，25毫莫耳)之溶液溶於甘醇二甲醚(25毫升)，且於10分鐘期間以無水之肼(25 mL，0.8莫耳，32當量)緩慢處理。然後，形成之二相混合物維持迴流隔夜。迴流冷卻器以短路徑蒸餾頭替代，且約一半之溶劑被蒸發，此時，反應燒瓶顯示一相及二相係於蒸餾液內顯現。未蒸餾之殘質被冷卻且以水(25毫升)處理，形成白色沈澱物。此固體藉由過濾收集，以水充份清洗，且於真空乾燥產生6–溴吲唑(4.21克，85%)，呈白色結晶。

6–溴吲唑(3.63克，18毫莫耳)懸浮於二噁烷(15毫升)，且添加苯甲基溴化物(2.65毫升，22毫莫耳，1.2當量)。反應加熱迴流隔夜，然後，冷卻至80 °C，其後，添加乙酸乙酯(50毫升)。濾餅以壓舌器弄破，且於攪拌20分鐘後，固體被過濾且以乙酸乙酯清洗，產生2–苯甲基–6–溴吲唑氫溴酸鹽之光澤白色結晶。此等被懸浮於乙酸乙酯(100毫升)且與飽和$NaHCO_3$(150毫升)搖至溶解。層被分離，且水性層以乙酸乙酯(50毫升)萃取。混合之有機層被濃縮成灰白色粉末，其自66%乙醇(40毫升)再結晶。以水清洗且於真空乾燥產生2–苯甲基–6–溴吲唑(3.30克，62%)，呈閃亮白色板材。

此材料(3.0克，10.3毫莫耳)使用方法3其後以方法5轉

化成硼酸313(1.8克，69%)，呈白色粉末。$[M-H]^-$ = 251.1 m/z。活性: A.

實施例 272

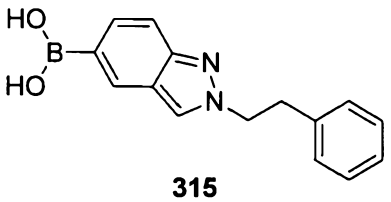


314

實施例271產生之6-溴吲唑(300毫克，1.5毫莫耳)及氫氧化鈉(90毫克，2.3毫莫耳，1.5當量)懸浮於二噁烷(3毫升)，且添加苯乙基溴化物(500 uL，3.6毫莫耳，2.4當量)。反應加熱至80 °C持續4小時。產物自水萃取至MTBE內，以鹽水清洗，且以Na_2SO_4乾燥。添加矽石凝膠且移除溶劑，其後，使用矽石凝膠色譜分析術純化(0->12% 乙酸乙酯/己烷之梯度)使二產物，1-苯乙基-6-溴吲唑(122毫克)及2-苯乙基-6-溴吲唑(273毫克，60%)分離。

2-苯乙基-6-溴吲唑(273毫克，0.9毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化成硼酸314(152毫克，63%)，呈灰白色發泡體。$[2M-H_2O]^-$ = 513.0 m/z。活性: A.

實施例 273



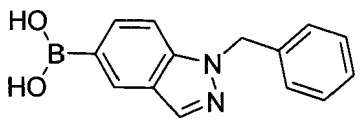
315

5-溴吲唑(300毫克，1.5毫莫耳)及氫氧化鈉(90毫克，2.3毫莫耳，1.5當量)懸浮於二噁烷(2毫升)，且添加苯乙基溴化物(500 uL，3.6毫莫耳，2.4當量)。反應加熱至80 °C持

續4小時。產物自水萃取至MTBE內，以鹽水清洗，且以Na_2SO_4乾燥。添加矽石凝膠且移除溶劑，其後，使用矽石凝膠色譜分析術純化(0–>15% 乙酸乙酯/己烷之梯度)使二產物，1–苯乙基–5–溴吲唑(134毫克)及2–苯乙基–5–溴吲唑(228毫克，50%)分離。

2–苯乙基–5–溴吲唑(228毫克，0.76毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化成硼酸315(131毫克，65%)，呈褐色發泡體。$[2M–H_2O]^-$ = 513.1 m/z。活性: A.

實施例 274

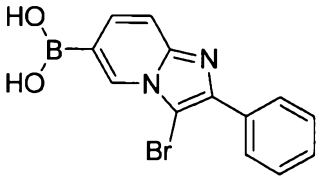


316

5–溴吲唑(500毫克，2.5毫莫耳)、四丁基銨碘化物(100毫克，0.25毫莫耳，0.1當量)及氫氧化鈉(150毫克，3.8毫莫耳，1.5當量)懸浮於對–二甲苯(10毫升)，且添加苯甲基溴化物(360 uL，3毫莫耳，1.2當量)。反應加熱至130°C隔夜。混合物以MTBE稀釋，以水及鹽水清洗，且以Na_2SO_4乾燥。於真空濃縮成二甲苯溶液後，使用矽石凝膠色譜分析術純化(0–>10% 乙酸乙酯/己烷之梯度)使二產物，1–苯甲基–5–溴吲唑(364毫克)及2–苯甲基–5–溴吲唑(302毫克)分離。

1–苯甲基–5–溴吲唑(364毫克，1.3毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化成硼酸316(126毫克，40%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 251.1 m/z。活性: A.

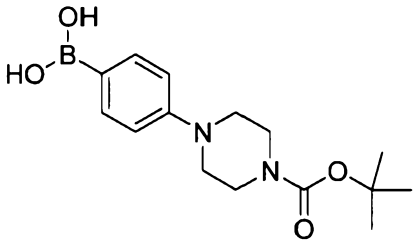
實施例 275



317

5–溴–2–胺基吡啶頗哪醇酯(250毫克，1.1毫莫耳)及含有2,2,–二溴乙醯苯之94%純之2–溴乙醯苯(250毫克，1.25毫莫耳，1.1當量)於乙醇(2.5毫升)內混合，且接受130°C溫度之微波加熱30分鐘。溶劑於真空移除，且頗哪醇酯使用方法5裂解。產物使用矽石凝膠色譜分析術純化(0–>30% 甲醇/二氯甲烷之梯度)提供僅一種化合物，溴化咪唑并吡啶硼酸317(84毫克)，呈黃色結晶固體。$[M–H]^-$ = 317.0 m/z。活性: A.

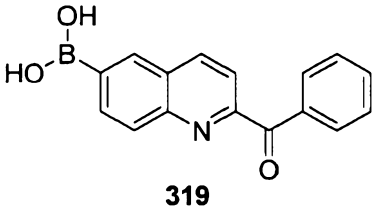
實施例 276



318

1–Boc–4–(4–溴苯基)哌啡頗哪醇酯(200毫克，0.52毫莫耳)係經由方法5轉化成硼酸318(121毫克，77%)，呈白色固體。$[M–H]^-$ = 305.1 m/z。 活性: B。

實施例 277



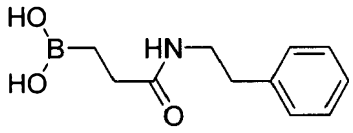
319

於四氫呋喃(20毫升)內之2–氯–6–溴喹啉(250毫克，1.0

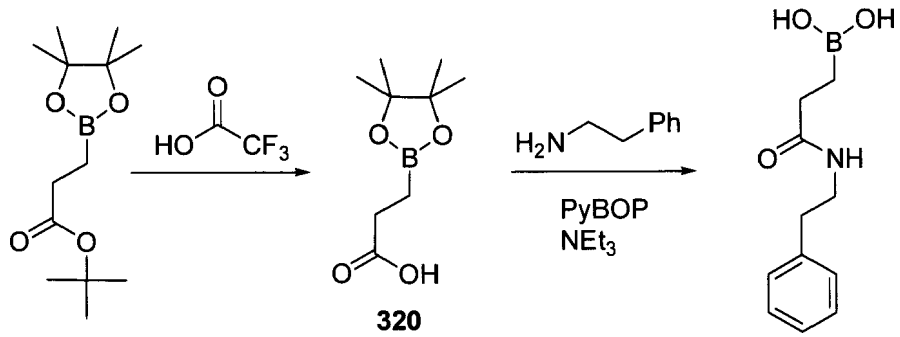
毫莫耳)及苯甲腈(148毫克，1.2毫莫耳，1.2當量)之溶液以於THF內之1.0M NaHMDS(2.6毫升，2.6毫莫耳，2.5當量)處理且於周圍溫度攪拌隔夜。LC/MS顯示完全轉化成二芳基乙腈中間產物。添加飽和含水乙酸銨(5毫升)及過氧化鈉(320毫克，4.1毫莫耳，4.0當量)，且溶液於室溫攪拌24小時。LC/MS指示不完全轉化，約40%.。反應混合物以MTBE稀釋，以水及鹽水清洗，於Na_2SO_4乾燥，以矽石凝膠處理，濃縮，及使用矽石凝膠色譜分析術純化(0–>8% 乙酸乙酯/己烷之梯度)產生二產物，2–(6–溴喹啉–2–基)–2–苯基乙腈(185毫克)及2–苯甲醯基–6–溴喹啉(97毫克，30%)。

2–苯甲醯基–6–溴喹啉(97毫克，0.31毫莫耳)使用方法3及其後以方法5轉化成硼酸319(42毫克，50%)，呈微棕色固體。$[M–H]^-$ = 276.1 m/z。活性: A.

實施例 278



321



320

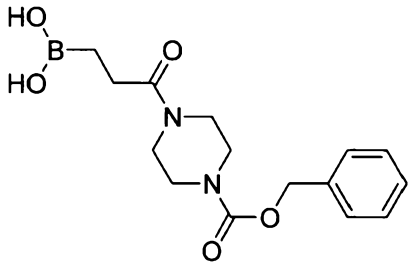
321

第三丁基3–(4,4,5,5–四甲基–[1,3,2]二噁硼烷–2–基)丙

酸酯(0.313克)溶於5毫升之二氯甲烷。添加三氟乙酸(0.5毫升)，且反應於室溫攪拌隔夜。然後，溶劑及酸於真空下移除，且粗製混合物使用甲苯(2 x 50毫升)共沸提供粗製之去保護之酸320，其被直接使用。

一部份之酸320(72毫克，1.0當量)溶於1毫升之N,N–二甲基甲醯胺，其後添加PyBOP(190毫克，1.0當量)及苯乙基胺(50 μL，1.11當量)。然後，緩慢添加三乙基胺(150 μL，3.0當量)，且反應於室溫攪拌30分鐘。其後，反應轉移至一具過量水及乙酸乙酯之分離漏斗。水層以乙酸乙酯(3 x 50毫升)萃取，且於Na_2SO_4乾燥及濃縮。此殘質直接被用以使用方法5形成所欲之硼酸321，且使用半製備逆相液相色譜分析術純化。$[M–H]^-$ = 220.1m/z。活性: C.

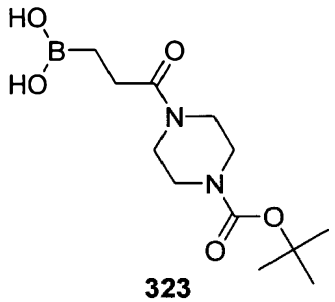
實施例 279



322

硼酸322係使用與實施例278類似程序但使用1–(苯甲基氧羰基)哌啶替代苯乙基胺而製備。 $[M–H]^-$ = 319.2 m/z。活性: B.

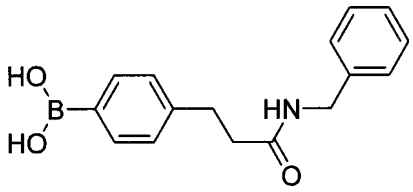
實施例 280



323

硼酸323係以與實施例278類似之程序但使用1–Boc–哌嗪替代苯乙基胺而製備。 $[M–H]^-$ = 285.2 m/z。活性: C.

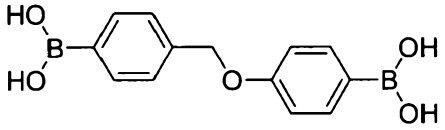
實施例 281



324

3–(4–硼苯基)丙酸(102 毫克，1.0 當量)溶於 2 毫升之 N,N–二甲基甲醯胺，其後，添加 BOP(293 毫克，1.0 當量)、DIPEA(300 μL，3.2 當量)及苯甲基胺(100 uL，1.78 當量)，且反應於室溫攪拌 16 小時。其後，添加 25 毫升之水，且混合物轉移至一分離漏斗。水層以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取。有機物被混合，於 $MgSO_4$ 乾燥，及濃縮提供粗製材料，其藉由矽石凝膠色譜分析術純化(梯度 50% 乙酸乙酯/己烷至 1% 甲醇/乙酸乙酯)提供 88 毫克之硼酸 324。$[M–H]^-$ = 282.2 m/z。活性: C

實施例 282

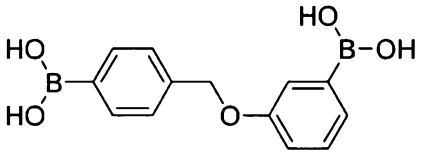


325

4–羥基苯基硼酸(63 毫克，1.0 當量)懸浮於 2 毫升之

5%碳酸氫鈉溶液，且添加 12 毫升之四氫呋喃/水溶液(1:1 v/v)。然後，添加 4–(溴甲基)苯基硼酸(116 毫克，1.2 當量)，且反應於室溫攪拌 16 小時。其後，四氫呋喃於真空下移除，且反應以 1N HCl 酸化至 pH <2。混合物轉移至一分離漏斗，且水層以二氯甲烷(2x75 毫升)萃取。有機物被混合，於 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮提供粗製材料，其藉由矽石凝膠色譜分析術純化(梯度 50% 乙酸乙酯/己烷至 5% 甲醇/乙酸乙酯)提供硼酸 325。$[M–H]^-$ = 271.1 m/z。活性: C

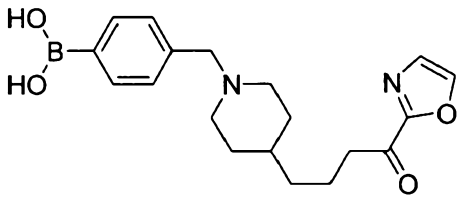
實施例 283



326

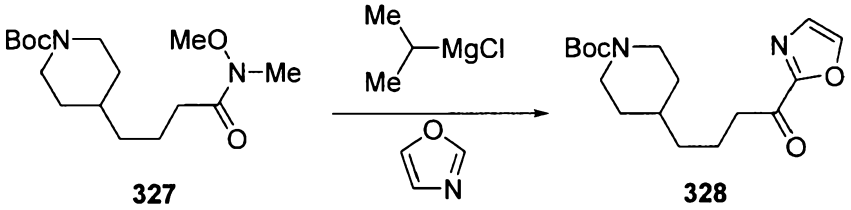
3–羥基苯基硼酸(40 毫克，1.05 當量)及 4–(溴甲基)苯基硼酸(65 毫克，1.0 當量)溶於 6 毫升之四氫呋喃/N,N–二甲基甲醯胺(1:1 v/v)溶液。添加氫化鈉(36 毫克，5.0 當量)，且反應於室溫攪拌隔夜。然後，添加水(25 毫升)，且反應以 1N HCl 酸化至 pH < 2，且轉移至一分離漏斗。水層以乙酸乙酯(1 x 75 毫升)及二乙基醚(1 x 75 毫升)清洗。然後，水層於真空下濃縮提供粗製之油，其以四氫呋喃及甲醇研製提供所欲之硼酸 326。$[2M–3H_2O]^-$ = 488.0 m/z。活性: A

實施例 284



329

A 部份



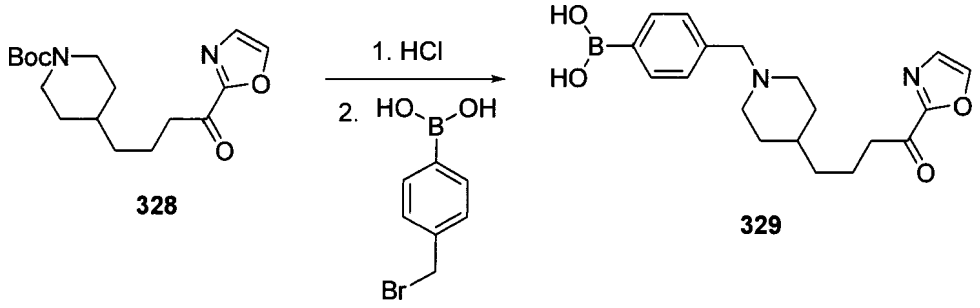
327 328

4–(1–Boc–哌啶–4–基)–丁酸(6.45克，1.0當量)溶於40毫升二氯甲烷且於冰浴冷卻至0 °C。添加乙基氯甲酸酯(2.9毫升，1.28當量)，其後添加N,N'–二甲基羥基胺氫氯酸鹽(2.6克，1.1當量)及三乙基胺(10毫升，3.0當量)。反應加溫至室溫隔夜，期間形成大量白色沈澱物。然後，反應以水(50毫升)稀釋，且以二氯甲烷(2 x 75毫升)萃取。混合之有機物被混合，於$MgSO_4$乾燥，及濃縮提供粗製327，其被直接用於下步驟。

噁唑(710 毫克，1.3 當量)溶於 5 毫升四氫呋喃 且於乾冰/丙酮浴冷卻至–78 °C。異丙基氯化鎂(5.0 毫升，2.0 M，於二乙基醚內，1.23 當量)於 5 分鐘期間添加，且反應於–20 °C 攪拌 20 分鐘，期間溶液變橙色。添加溶於 5 毫升四氫呋喃內之 Weinreb 醯胺 327(2.56 克，1.0 當量)，且反應加溫至室溫隔夜，。其後，添加 40 毫升之飽和氯化銨，其後，反應轉移至一分離漏斗。水層以二乙基醚(2x 100 毫升)清洗。有機層於 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮提供粗製材料，

其使用矽石凝膠色譜分析術純化(20–70 % 乙酸乙酯/己烷之梯度)提供 500 毫克之酮哼唑 328。

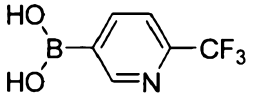
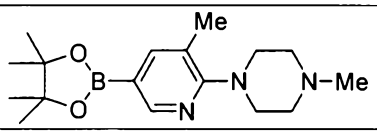
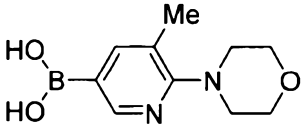
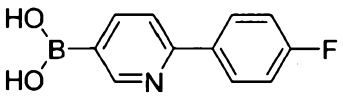
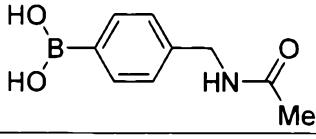
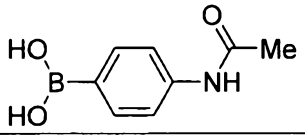
B 部份

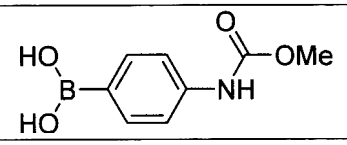
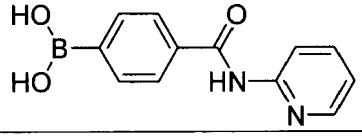
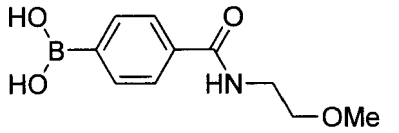
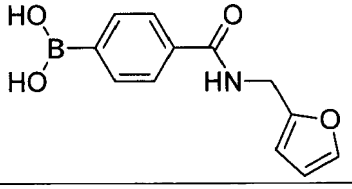
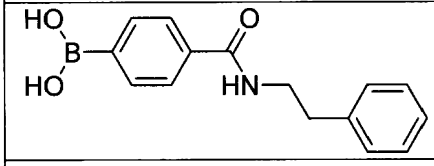
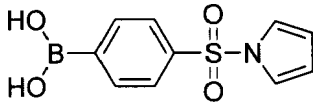
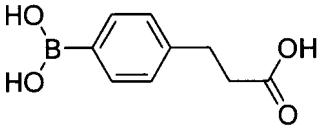
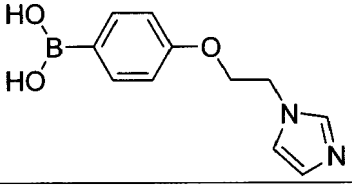
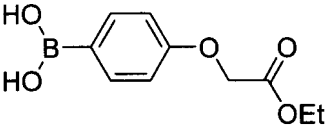
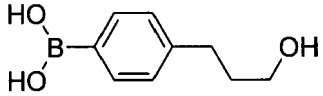
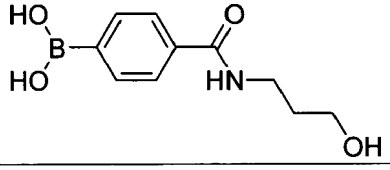
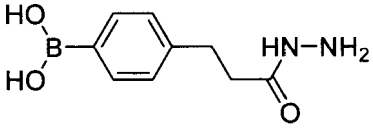


酮哼唑328溶於15毫升之二乙基醚。無水HCl經由此溶液吹泡數秒鐘，且攪拌20分鐘，其後，TLC分析指示不再有起始材料。然後，rxn被濃縮且直接使用。

4–(溴甲基)苯基硼酸(125毫克，1.03當量)及328之HCl鹽(146毫克，1.0 當量)溶於4毫升之二氯甲烷。添加Hunig鹼(300μL)，且反應攪拌隔夜，且於燒瓶內形成大量固體。此反應以水驟冷，且以1N HCl酸化至pH < 2。但是，於此情況，產物留於水層中。有機層被移除，且添加5%碳酸鈉溶液，造成所欲產物自水層粉碎出提供硼酸329。 $[M–H]^-$ = 355.1 m/z。活性: C.

實施例 285

第A表 其它測試之硼酸			
	C		D
	C		B
	D		D

第A表 其它測試之硼酸			
	D		B
	C		B
	A		B
	D		C
	C		C
	D		C

生物技術

實施例 286

大鼠及人類 FAAH 之抑制

下列分析可用以決定FAAH藉由本發明化合物之抑制：(1)如Manjunath等人，Analytical Biochemistry (2005) 343:143–151中所述之可與高通常篩選相容之脂肪酸醯胺水解酶之以螢光為主之分析；及(2)使用以微粒體為主之螢光分析發現脂肪酸醯胺水解酶抑制劑之高通量篩選，Wang等人，Biomolecular Screening (2006) 1–9。

大鼠之FAAH製備：五個大鼠之肝與冰冷之Tris(20 mM pH 8.0)及0.32 M蔗糖溶液經由Ultra Turrax T25均質器以五

倍體積均質化。所有其後之製備步驟係於4 °C實行。均質物於6000 g離心處理20分鐘，且含有核碎片及粒腺體之丸粒被棄置。上清液以40,000 g離心處理30分鐘。上清液被棄置，且丸粒於4℃經由杜恩斯均質器溶於重懸浮緩衝液(20 mM Hepes pH 7.8，10% v/v甘油，1 mM EDTA，1% triton X–100)隔夜以溶解與膜結合之FAAH。溶液於40,000 g離心處理30分鐘，且丸粒被棄置。含有大鼠FAAH之上清液被等分，且以液態氮閃式冷凍且於–80 °C貯存以供長期使用。

人類FAAH製備：COS–7細胞於前一天切分，1:5於150 mm x 25 mm細胞培養皿(Corning Inc., Cat. No. 430599)內。短暫性轉染係依據FuGENE 6轉染劑(Roche, Cat. No. 11814 443 001)以30–40% 生長平面空間發生。

轉染程序：FuGENE轉染6試劑(45uL)添加至於15毫升圓錐管內之1410 μL之媒介物(DMEM，無青鏈黴素之血清)，且於室溫培養5分鐘，其後添加FAAH質粒DNA(15 μg)(OriGene Cat. No. TC119221, Genbank Accession No. NM_001441.1, 0.67 ug/uL)，且於室溫進一步培養15分鐘。形成之溶液係以滴液方式添加至一30–40%生長平面空間之COS–7細胞之皿內。COS–7細胞皿其後培養48小時。然後，細胞被收集。

收集程序：媒介物自培養皿抽出，且細胞以10毫升PBS沖洗。PBS被移除，且3毫升PBS添加至培養皿。培養皿被刮擦使細胞再次懸浮，且其後之細胞懸浮液收集於15毫升之圓錐管內。細胞藉由於小型台式離心機內以1200 rpm離

心處理5分鐘而九粒化。PBS被移除，且細胞丸粒於液態氮快速冷卻且於–80 °C貯存。

COS–7細胞 – FAAH純化：

(1)分級：暫時轉染之冷凍細胞丸粒於冰上解凍且再次懸浮於 12.5mM Hepes pH 8.0，100mM NaCl，1mM EDTA(10毫升/0.2 克細胞丸粒)。丸粒經格恩斯均質化，然後，以音波處理產生細胞萃取物。細胞萃取物其後以 1000 g 離心處理移除細胞碎屑。丸粒被棄置，且上清液以 13,000 g 離心處理 20 分鐘。丸粒含有與膜連接之 FAAH。上清液被棄置且丸粒被溶解。

(2)溶解：感興趣之分級物(13,000g，膜分級物)再次懸浮於 2.3 毫升之再次懸浮緩衝液(20mM Hepes pH 7.8，10%v/v 甘油，1 mM EDTA，1% Triton X–100)，且樣品於冰上培養 1 小時，然後，離心處理移除任何顆粒物質。含有溶解之人類 FAAH 之上清液被等分，且於液態氮快速冷凍，且於–80 °C 貯存至使用。

(3)特性化：藉由 Bradford 分析決定蛋白質濃度。

SDS 凝膠及 Western 墨漬確認 FAAH 之存在

FAAH 活性分析

Km 之測定– 96–孔分析

線性相關性 – 96–孔分析

標準化合物 Ki 測定– 384–孔分析

大鼠 FAAH 生化抑制分析；材料及方法：大鼠 FAAH 生化分析係於 96 孔平底黑色未經處理之聚苯乙烯盤

(Corning Costar Catalogue # 3915)實行。FAAH 反應緩衝液：50 mM Hepes (pH 7.5)，1 mM EDTA，0.2% Triton X–100。FAAH 基材– AMC 花生四烯酸醯胺(Cayman Chemicals Company, Catalog # 10005098)。反應係於 Envision 微量滴定板讀取機讀取[激發濾鏡 355 nm (40 nm 帶通(bandpass))；激發濾鏡 460 nm (25 nm 帶通)]。原始螢光量繪於 y 軸且抑制劑濃度係於 x 軸以產生劑量反應抑制曲線。數據係以單位置競爭抑制方程序擬合，使大鼠及人類酶之 Km 個別定為 12 μM 及 9 μM。

大鼠 FAAH 生化抑制分析；實驗及技術：此分析之原理係人解 AMC–花生四烯酸醯基，花生四烯乙醇胺之螢光類似物，造成花生四烯酸及 AMC 形成。AMC 之形成造成螢光量增加(見，例如，Manjunath 等人，Analytical Biochemistry (2005) 343:143–151；及 Wang 等人，Biomolecular Screening (2006) 1–9)。產物形成之抑制及因而之為抑制劑濃度之函數之螢光量能決定化合物之 Ki。

0.49 毫克/毫升之大鼠肝臟 FAAH 溶液於 FAAH 反應緩衝液組成，78 ul 滴入 96 孔盤內。對此添加 2 uL 之來自 DMSO 原料溶液之 3 倍系列稀釋之抑制劑。FAAH 溶液及抑制劑於室溫培養 30 分鐘。FAAH 反應藉由於 FAAH 反應緩衝液內添加 80 μL 之 40 μM AMC 花生四烯酸醯胺而起始，產生 0.25 毫克/毫升之最終反應 FAAH 大鼠肝臟製備物濃度及 20 μM 之 AMC–花生四烯酸醯基基材濃度，反應體積 160 μL。反應於室溫進行 4 小時。反應藉由添加 80 μL

之 12 uM a–酮雜環(Cayman Chemicals, catalogue # 10435)而停止。微量滴定板於 envision 板讀取機上讀取。

人類 FAAH 分析；實驗技術：0.1 毫克/毫升之人類 FAAH 溶液於 FAAH 反應緩衝液組成，且 24 ul 滴入 384 孔盤內。對此添加 1 uL 之來自 DMSO 原料溶液之 3 倍系列稀釋之抑制劑。FAAH 溶液及抑制劑於室溫培養 30 分鐘。FAAH 反應藉由於 FAAH 反應緩衝液內添加 25 μL 之 40 μM AMC 花生四烯酸醯胺而起始，產生 0.05 毫克/毫升之最終反應人類 FAAH 製備物濃度及 20 μM 之 AMC–花生四烯酸醯基基材濃度，反應體積 50 μL。反應於室溫進行 4 小時。反應藉由添加 25 μL 之 12 uM a–酮雜環(Cayman Chemicals, catalogue # 10435)而停止。微量滴定板於 envision 板讀取機上讀取。

原始螢光量繪於 y 軸且抑制劑濃度係於 x 軸以產生劑量反應抑制曲線。數據係以單位置競爭抑制方程序擬合，使大鼠及人類酶之 Km 個別定為 12 μM 及 9 μM。

實施例 287

FAAH 於其原始細胞環境之抑制

細胞 FAAH 抑制分析：此分析測量 FAAH 於其原始細胞環境之活性。放射性標記之花生四烯乙醇胺(於其乙醇胺組份上氚化)添加至細胞懸浮液。花生四烯酸乙醇胺擴散於細胞內，藉此，原始細胞 FAAH 使花生四烯酸乙醇胺水解成花生四烯酸及乙醇胺。此細胞反應於甲醇/氯仿混合物內驟冷。乙醇胺分離於水性相內且經由閃爍計數器計數，產

生細胞 FAAH 活性之測量。抑制研究係藉由以系列稀釋之抑制劑預培養細胞及其後添加放射性標記之花生四烯乙醇胺而實施。

細胞之製備：RBL–2H3 及 T–47D 黏性細胞經由標準技術培養。細胞經胰蛋白化且於 RPMI 緩衝液加上 0.1% BSA 內清洗 3 次。細胞被再次懸浮，計數，且稀釋至 1 x 10^6 細胞/毫升之最終細胞密度。人類 PBMC 與全血隔離，且以 4.5 x 10^6 細胞/毫升之最終細胞密度用於 RPMI 加上 0.1% BSA 之緩衝液。

花生四烯乙醇胺基材溶液：10 nM ^{3}H 花生四烯乙醇胺基材溶液係藉由自 16.7 μM (1μCi / μL)原料於RPMI緩衝液加上 0.1% BSA 內稀釋及於室溫培養 90 分鐘而製備。基材–抑制劑溶液係藉由添加自 DMSO 原料溶液系列稀釋之抑制劑至於基材溶液內之所欲濃度而製造。

分析：350 μL 細胞懸浮液以自 DMSO 原料添加之系列稀釋抑制劑培養，且培養 30 分鐘並固定攪拌。細胞被丸粒化，且上清液被移除。細胞被再次懸浮於 300 μL 之 10 nM 基材+系列稀釋之抑制劑，於反應期間維持固定之游離抑制劑濃度。RBL–2H3 及 T–47D 細胞與基材–抑制劑培養 5 分鐘及與 PBMC 培養 15 分鐘。反應藉由添加 700 μL 之甲醇：氯仿(1:1 v/v)而驟冷，其使細胞溶解及使 FAAH 鈍化。樣品被旋渦化且離心處理使水性及有機溶液分離。^{3}H 乙醇胺(花生四烯乙醇胺水解反應之極性產物)分離於水性相內，且經由閃爍計數器計數。

數據分析：水性相之放射活性係相對於抑制劑濃度而繪圖產生劑量反應抑制曲線，且數據經擬合而決定 IC_{50}。

實施例 288

人類及大鼠全血之 FAAH 細胞為主之分析技術

此分析係藉由實施例 172 所述之以細胞為主之分析使用之相同方法及原理經由放射性標記之花生四烯酸乙醇胺之水解反應測量 FAAH 於全血內之細胞活性。FAAH 被發現係於免疫系統之細胞表現。

基材溶液：^3H 花生四烯酸乙醇胺(1 μC/μL，16.7 μM 原料)添加至 RMPI 緩衝液加上 0.1% BSA，對於人類全血分析係至 40 nM (4x)之最終濃度，且對於大鼠全血分析係 20 nM (2x)。^3H 花生四烯酸乙醇胺原料溶液於用於全血分析前係於室溫培養 90 分鐘。

人類全血細胞 FAAH 分析：人類血液(262.5 μL)係以自 DMSO 原料溶液添加之系列稀釋抑制劑預先培養 30 分鐘。此分析係藉由添加 40 nM 之 ^3H 花生四烯酸乙醇胺(87.5 μL)而起始，產生 350 μL 之最終分析體積及 10 nM 之 ^3H 花生四烯酸乙醇胺基材濃度。反應混合物於室溫培養 30 分鐘，且反應藉由添加 700 μL 之甲醇:氯仿(1:1 v/v)而停止。此使細胞溶解且使 FAAH 鈍化。溶液被旋渦化且 ^3H 乙醇胺(^3H 花生四烯酸乙醇胺水解反應之放射性標記產物)分離於水性相內，且經由閃爍計數器計數。

大鼠全血細胞 FAAH 分析：大鼠血液(175 μL)係以自 DMSO 原料溶液添加之系列稀釋抑制劑預先培養 30 分鐘。

此分析係藉由添加 20 nM 之 ^{3}H 花生四烯酸乙醇胺(175 μL)而起始，產生 350 μL 之最終分析體積及 10 nM 之 ^{3}H 花生四烯酸乙醇胺基材濃度。反應混合物於室溫培養 30 分鐘，且反應藉由添加 700 μL 之甲醇:氯仿(1:1 v/v)而停止。此使細胞溶解且使 FAAH 鈍化。溶液被旋渦化且 ^{3}H 乙醇胺(^{3}H 花生四烯酸乙醇胺水解反應之放射性標記產物)分離於水性相內，且經由閃爍計數器計數。

數據分析：水性相內之放射活性係相對於抑制劑濃度而繪圖產生劑量反應抑制曲線，且數據經擬合而決定 IC_{50}。

實施例 289

疼痛模型之硼酸及硼酸酯衍生物之活體分析

此分析可用以評估本發明化合物對於大鼠之急性傷害性刺激(熱表面)之反射性退縮之功效。

(1) 測試溫度之熱板(熱板痛覺測試計；Harvard Apparatus) – 費時約 10–15 分鐘(實際表面溫度並未於 LED 之讀出反映。實際表面溫度係比指示之讀出者少 10 °C)。

讀出	表面溫度
57 °C	47 °C
62 °C	52 °C
65 °C	55 °C

(2) 有機玻璃圓筒置於熱板上。將大鼠置於圓筒內且開始計時。當大鼠舔其後爪或跳動時，停止計時且自熱板移除。記錄反應潛伏期(以秒計)，於 52 °C 通常係 6-7 秒。測量所有大鼠之基線潛伏期。

(3) 注射藥物或載劑。

(4) 於藥物注射後 5、15、30、60、90、120 分鐘等測量反應。52°C 之切斷時間係 30 秒。30 秒無反應之大鼠被指定為 30 秒之潛伏期。

(5) 於時間點之間以水清理熱板表面，以無塵室抹布(kimwipe)乾燥，且等候至溫度讀取回到 57 °C。

數據係以潛伏期或最大可能功效百分率[% MPE = (藥物潛伏期–基線潛伏期)/(切斷–基線潛伏期) x 100]表示。

其它溫度可被使用(例如，47 °C，55 °C)。切斷時間需因而被調整(例如，於 47°C 係 40 秒；於 55°C 係 20 秒)。增加溫度係利用有髓傳入(Aδ–纖維)，而較低之溫度係影響無髓傳入(c–纖維)。對藥物功效之敏感性可藉由不同板溫度改變。

實施例 290

FAAH 之絲氨酸–241 與硼酸抑制劑間之共價錯合物形式之證據

大鼠 FAAH 蛋白質以活性位置導引之不可逆抑制劑甲氧基花四生烯酸醯基氟膦酸酯治療造成其中甲氧基花生四烯酸醯基膦酸酯與 Ser–241 之側鏈共價結合之結晶結構(Bracey 等人，Science (2002) 298:1793–1796)。

以此資料為基礎，假設本發明提供之硼酸化合物與 Ser–241 之親核性側鏈形成可逆之共價錯合物。此假設係與動力學資料一致。此間提供之芳基硼酸化合物之分子模型研究指示芳基環可被導引而於接近 Ser241 之酶之窄的疏水

性通道(其係與膜部份及醯基鏈結合袋合流)結合，或另外地，結合至胞質部份。

為區別此二結合模式，一突變蛋白被複製及表現，其除此序列之四位置：I491V、V495M、L192F，及 F194Y 外係與大鼠 FAAH 蛋白質序列相同。此四殘質於大鼠之 x-射線結構係與接近 Ser–241 之窄疏水性通道排成列。自公告之大鼠 FAAH 之 X–射線結晶結構開始，人類 FAAH 之 3–D 同源模型係使用 DeepView 程式 (Nicolas Guex, Manuel Peitsch, Torsten Schwede Alexandre Diemand "DeepView / Swiss–Pdbviewer" (1995–2001))建立。以此人類蛋白質之 3–D 同源模型為基礎，若芳基環與此等殘質極接近，此四殘質突變成人類序列中之相對應胺基酸被預期係顯著影響芳基硼酸化合物之結合。

抑制常數(K_i)係對一組十一個於抑制大鼠及人類之 FAAH 之能力係不同之含有硼酸之化合物測量。下列之 B 表綜述此小組之十一個化合物之統計分析，其比較野生型大鼠及人類之酶之抑制常數比例(R/H)及突變之大鼠及人類之酶之抑制常數比例(M/H)。數據指示化合物於絲氨酸–241 處結合，且芳基環被導引至窄疏水性通道。

B 表		
R/H	M/H	
11	11	nObs
2.99	1.08	平均
3.45	0.48	標準偏差
0.02	0.49	最小
11.86	1.8	最大

等化

熟習此項技藝者可僅使用例行實驗而認知或能確認此間所述本發明特別實施例之許多等化物。此等當化物係意欲由下列申請專利範圍所包含。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

201000107

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

98年9月3日 修正補充

※申請案號：98111949

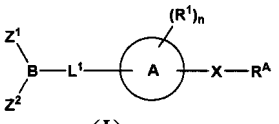
※申請日：98、4、10　　※IPC分類：A61K 31/69 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

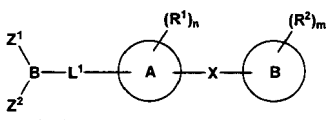
一、發明名稱：（中文/英文）

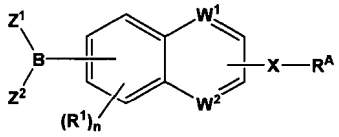
脂肪酸醯胺水解酶之抑制劑
INHIBITORS OF FATTY ACID AMIDE HYDROLASE

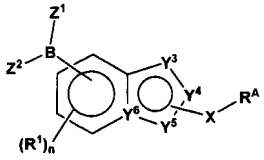
二、中文發明摘要：

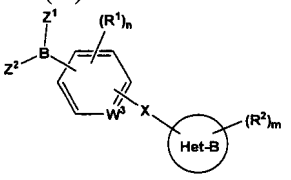
本發明提供以化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者所包含之化合物，及其藥學可接受組成物。本發明亦提供用以治療FAAH媒介之疾病、異常或狀況之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。另外，本發明提供用以抑制FAAH之方法，其係藉由對其需要之患者投用一治療有效量之化學式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)，或(VI)，或其亞屬之任一者之化合物或包含此組成物之組成物。

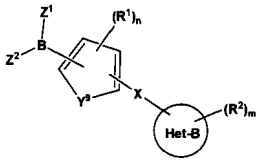

(I)


(II)


(III)

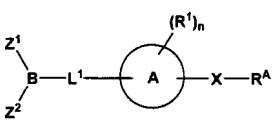

(IV)

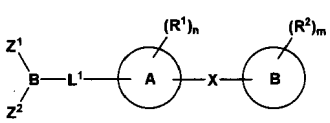

(V)

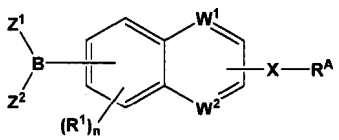

(VI)

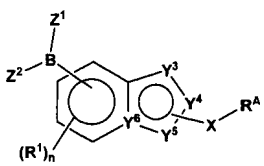
三、英文發明摘要：

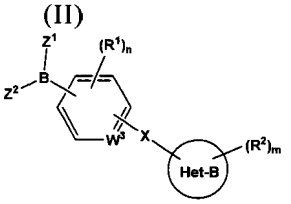
The present invention provides compounds, and pharmaceutically acceptable compositions thereof, encompassed by any of formulae (**I**), (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), or (**VI**), or subgenera thereof. The present invention also provides methods for treating an FAAH mediated disease, disorder or condition by administering a therapeutically effective amount of a compound or composition comprising a compound of any of formulae (**I**), (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), or (**VI**), or subgenera thereof, to a patient in need thereof. Additionally, the present invention provides methods for inhibiting FAAH by administering a therapeutically effective amount of a compound or composition comprising a compound of any of formulae (**I**), (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), or (**VI**), or subgenera thereof, to a patient in need thereof.

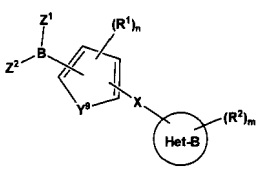

(I)


(II)


(III)

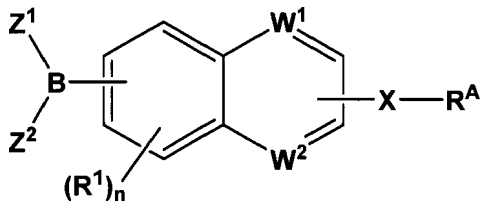

(IV)


(V)


(VI)

七、申請專利範圍：

1. 一種藥學上可接受組成物，包含一化學式(III)之化合物：



(III)

或其藥學上可接受鹽類或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii)Z^1及Z^2與和其等結合之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；

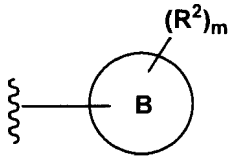
(iii)Z^1係–OH或–OR^3；且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^1及W^2獨立地係選自CR^{12}、C及N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，該C_{1-6}烷撐基之1、2或3個甲撐基單元係

選擇性且獨立地以一或多個選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基團替代；

R^A係氫、鹵素、–OR^7、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^7、–SOR^7、–$C(O)R^7$、–CO_2R^7、–$C(O)N(R^7)_2$、–N_3、–N_2R^7、–$N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



;

其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–$C(O)R^8$、–CO_2R^8、–$C(O)N(R^8)_2$、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、–OR^9、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^9、–SOR^9、–$C(O)R^9$、–CO_2R^9、–$C(O)N(R^9)_2$、–N_3、–N_2R^9、–$N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性

經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、SO_2R^{11}、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)N(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

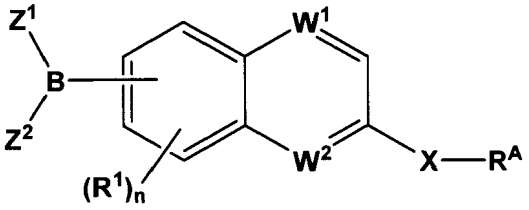
R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}

芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{12}之每一例子獨立地係氫、 鹵素、 $-CF_3$、 選擇性經取代之C_{1-8}烷基、 選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之 C_{2-8}炔基;

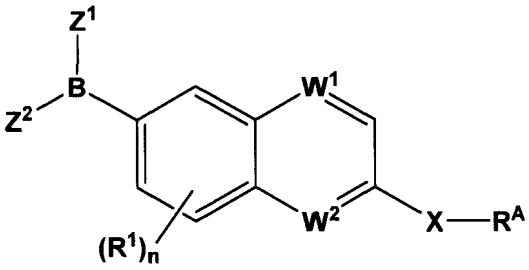
n獨立地係0、1、2或3且m係0、1、2、3、4或5。

2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(III–a)：

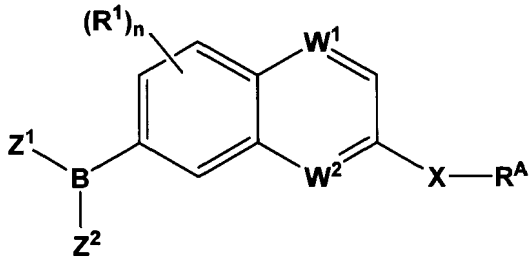


(III–a)。

3. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(III–c)或(III–d)：

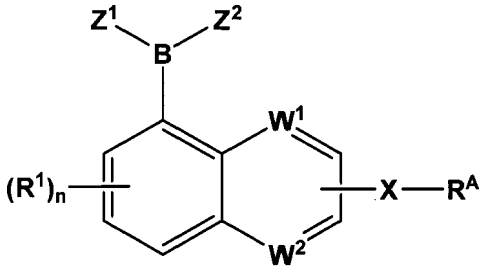


(III–c)



(III–d)。

4. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(III–e)：



(III–e)。

5. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，其中，W^1係CR^{12}或C且W^2係N。

6. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，其中，W^1及W^2皆係N。

7. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，其中，W^1及W^2獨立地係CR^{12}或C。

8. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，其中，R^A係B環。

9. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之C_{6-10}芳基。

10. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之5–10員之雜芳基。

11. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基。

12. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之3–10員之雜環基。

13. 如申請專利範圍第1、2、3，或4項中任一項之組成物，

其中，X係一共價鍵、C(O)、–O–、–CH_2O–、–OCH_2–、–NR^6–、–NR^6CH_2–或–CH_2NR^6–。

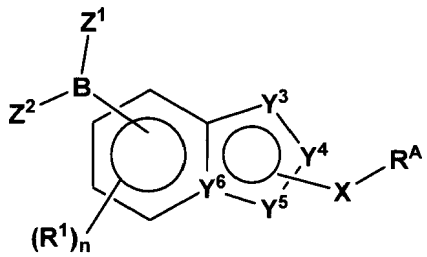
14. 如申請專利範圍第13項之組成物，其中，X係 –O–、–CH_2O–，或–OCH_2–。

15. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係選自第1表提供之化合物之任一者。

16. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係選自第2表提供之化合物之任一者。

17. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中，該化合物係選自第3表提供之化合物。

18. 一種藥學上可接受組成物，包含一化學式(IV)之化合物：



(IV)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥，其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳

基；

(ii)Z^1及Z^2與和其等結合之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

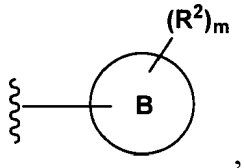
(iii)Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

Y^3、Y^4及Y^5係各獨立地係選自C、CR^{13}、N、NR^{14}、O及S，但附帶條件係Y^3、Y^4或Y^5之至少一者係選自N、NR^{14}、O或S之雜原子；

Y^6係C或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，該C_{1-6}烷撐基之1、2或3個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多個選自–O–、–N=N–、 –C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

R^A係氫、鹵素、–OR^7、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^7、–SOR^7、–C(O)R^7、–CO_2R^7、–C(O)$N(R^7)_2$、-CHO、–N_3、–N_2R^7、–$N(R^7)_2$，或具有如下化學式之B環：



，

其中，B環係選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選

擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^8$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、-CHO、$-N_3$、$-N_2R^8$、$-N(R^8)_2$、$-B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}，及R^{14}之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

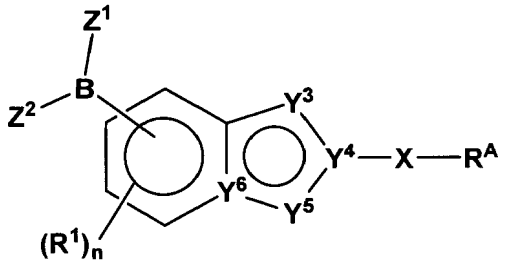
R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{13}之每一例子獨立地係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基，或選擇性經取代之C_{2-8}炔基；

n係0、1、2或3；且

m係0、1、2、3、4或5。

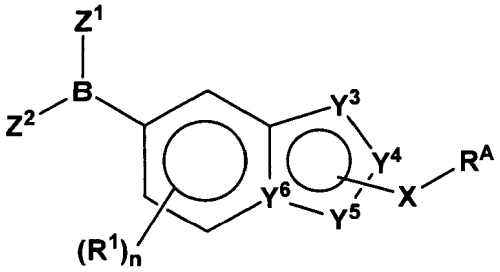
19. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(IV–c):



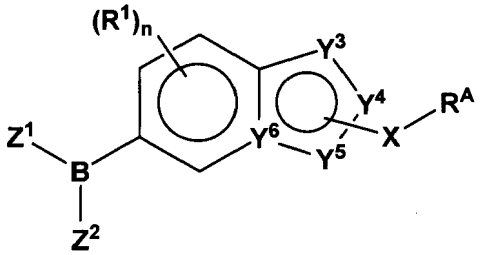
(IV–c)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

20. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係具化學式(IV–a)或(IV–b):



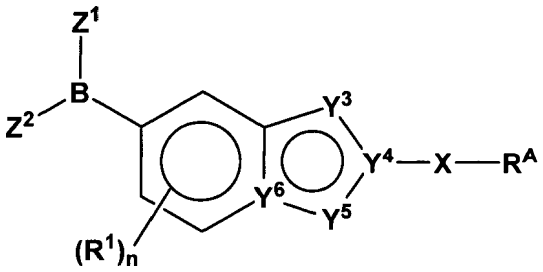
(IV–a)



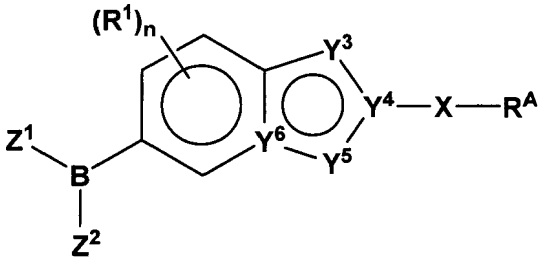
(IV–b)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

21. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係具有化學式(IV–d)或(IV–e):



(IV–d)



(IV–e)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

22. 如申請專利範圍第18至21項中任一項之組成物，其中，Y^6係C。

23. 如申請專利範圍第22項之組成物，其中，Y^3係O或S；Y^4係C；且Y^5係N。

24. 如申請專利範圍第22項之組成物，其中，Y^3係O或S；且Y^4及Y^5係C或CR^{13}。

25. 如申請專利範圍第22項之組成物，其中，Y^3及Y^4係N或NR^{14}；且Y^5係C或CR^{13}。

26. 如申請專利範圍第22項之組成物，其中，Y^3及Y^5係N或NR^{14}；且Y^4係C或CR^{13}。

27. 如申請專利範圍第18至21項中任一項之組成物，其中，Y^3及Y^6係N；且Y^4及Y^5係C或CR^{13}。

28. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，X係一共價鍵、–O–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基。

29. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，R^A係B環。

30. 如申請專利範圍第29項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之3–10員之雜環基。

31. 如申請專利範圍第29項之組成物，其中，B環係選擇性經取代之C_{6-10}芳基。

32. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第4表提供之化合物之任一者。

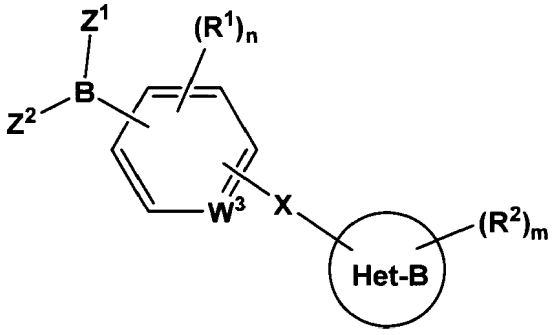
33. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第5表提供之化合物之任一者。

34. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第6表提供之化合物之任一者。

35. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第7表提供之化合物之任一者。

36. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中，該化合物係選自第8表提供之化合物之任一者。

37. 一種藥學上可接受組成物，包含一化學式(V)之化合物：



(V)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥；

其中：

(i)Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii)Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii)Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^3係C、CR^{15}，或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，該C_{1-6}烷撐基之1、2或3個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多個選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、

$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-C(O)R^8$、$-CO_2R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、-CHO、$-N_3$、$-N_2R^8$、$-N(R^8)_2$、$-B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

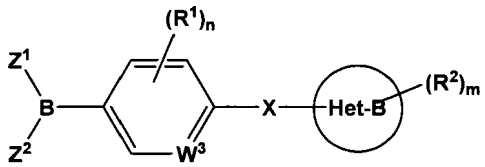
R^2之每一例子獨立地係鹵素、$-OR^9$、$-CF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-SO_2R^9$、$-SOR^9$、$-C(O)R^9$、$-CO_2R^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-N_3$、$-N_2R^9$、$-N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

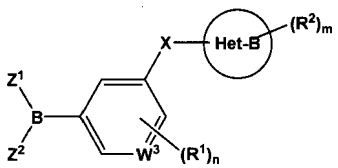
R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及 R^{10} 之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N($

$R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；R^{11} 之每一例子獨立地係選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；R^{15} 係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基，或選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基；n 係 0、1、2 或 3；且 m 係 0、1、2、3、4，或 5。

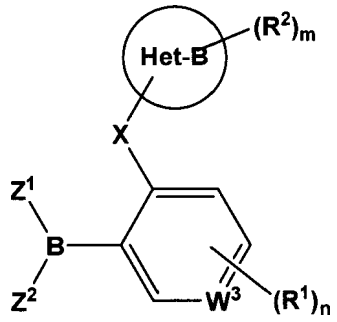
38. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係化學式(V-b)、(V-c)或(V-d)之任一者：



(V–b)



(V–c)



(V–d)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

39. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，W^3係C或CR^{15}。

40. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，W^3係N。

41. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，

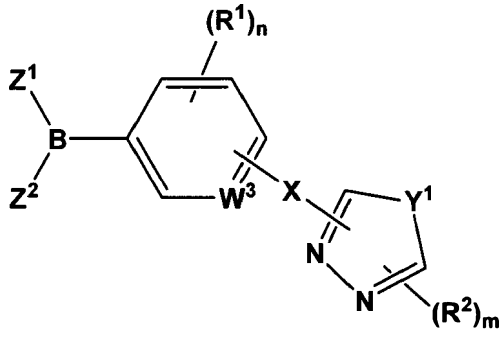
Het-B係一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之5員之單環雜芳基環，或一具有2至3個選自N、NR^{16}、O及S之雜原子之選擇性經取代之9員之二環雜芳基環；且

R^{16}係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3-10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基。

42. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，Het-B係選擇性經取代之三唑基、選擇性經取代之噁二唑基、選擇性經

取代之噻二唑基、選擇性經取代之咪唑基、選擇性經取代之吡唑基、選擇性經取代之噻唑基、選擇性經取代之異噻唑基、選擇性經取代之噁唑基、選擇性經取代之異噁唑基、選擇性經取代之苯并噻唑基、選擇性經取代之苯并異噻唑基、選擇性經取代之苯并噁唑基、選擇性經取代之苯并異噁唑基、選擇性經取代之苯并咪唑基，或選擇性經取代之吲唑基。

43. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係具化學式：



(V-e)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥；

其中，Y^1係O、S或NR^{16}，且R^{16}係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3-10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5-10員之雜芳基。

44. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，X係一共價鍵、–O–、–(CH=CH)–或–(CH_2)–。

45. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第9表提供之化合物之任一者。

46. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第10表提供之化合物之任一者。

47. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第11表提供之化合物之任一者。

48. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第12表提供之化合物之任一者。

49. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第13表提供之化合物之任一者。

50. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第14表提供之化合物之任一者。

51. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第15表提供之化合物之任一者。

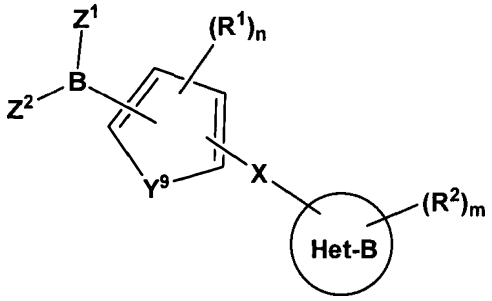
52. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第16表提供之化合物之任一者。

53. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第17表提供之化合物之任一者。

54. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第18表提供之化合物之任一者。

55. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中，該化合物係選自第19表提供之化合物之任一者。

56. 一種藥學上可接受組成物，包含一化學式(VI)之化合物：



(VI)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥，

其中：

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii) Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii)Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

Y^9係S或O；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–C(NR^6)–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}烷撐基，其中，該C_{1-6}烷撐基之1、2或3個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多個之選

自 –O–、–N=N–、–C=N–、

$–NR^6–$、$–C(NR^6)–$、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及$–S(O)_2–$之基替代；

Het–B係選擇性經取代之3–10員之雜環基或選擇性經取代之5–10員之雜芳基環；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、$–OR^8$、$–CF_3$、–CN、$–NO_2$、$–SO_2R^8$、$–SOR^8$、$–C(O)R^8$、$–CO_2R^8$、$–C(O)N(R^8)_2$、-CHO、$–N_3$、$–N_2R^8$、$–N(R^8)_2$、$–B(OH_2)$、選擇性經取代之$C_{1–8}$烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$炔基、選擇性經取代之$C_{1–8}$雜烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$雜烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$雜炔基、選擇性經取代之$C_{3–10}$碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之$C_{6–10}$芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、$–OR^9$、$–CF_3$、–CN、$–NO_2$、$–SO_2R^9$、$–SOR^9$、$–C(O)R^9$、$–CO_2R^9$、$–C(O)N(R^9)_2$、$–N_3$、$–N_2R^9$、$–N(R^9)_2$、選擇性經取代之$C_{1–8}$烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$炔基、選擇性經取代之$C_{1–8}$雜烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$雜烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$雜炔基、選擇性經取代之$C_{3–10}$碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之$C_{6–10}$芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之$C_{1–8}$烷基、選擇性經取代之$C_{2–8}$烯基、選擇性經取代之$C_{2–8}$炔基、選

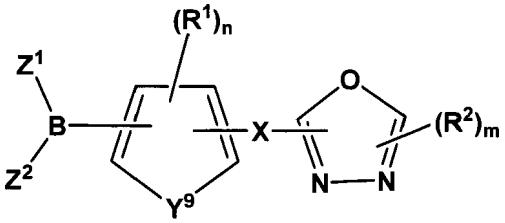
擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^5、R^6、 R^7、 R^8、 R^9，及R^{10}之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^{11}之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

n係0、1、2或3，且m係0、1、2、3、4，或5。

57. 如申請專利範圍第54項之組成物，其中，該化合物係具化學式(VI-e):



(VI-e)。

58. 如申請專利範圍第54項之組成物，其中，該化合物係選自第20表提供之化合物之任一者。

59. 一種如申請專利範圍第1、18、37或54項中任一項之組成物用於製造一種藥物之用途，該藥物係用以治療一疼痛之狀況、疾病或異常。

60. 如申請專利範圍第59項之用途，其中，該疼痛之症候、疾病及/或異常係選自神經性疼痛、中樞疼痛、去傳入神經性疼痛(deafferentiation pain)、慢性疼痛、痛覺受體刺激、急性疼痛、非炎性之疼痛、炎性之疼痛、與癌症有關之疼痛、術前疼痛、關節炎疼痛、腰薦疼痛、肌肉骨骼疼痛、頭痛、偏頭痛、肌肉酸痛、下背及頸部疼痛、牙痛。

61. 如申請專利範圍第60項之用途，其中，該疼痛之症候、疾病及/或異常係神經性疼痛。

62. 如申請專利範圍第60項之用途，其中，該疼痛之症候、疾病及/或異常係關節炎疼痛。

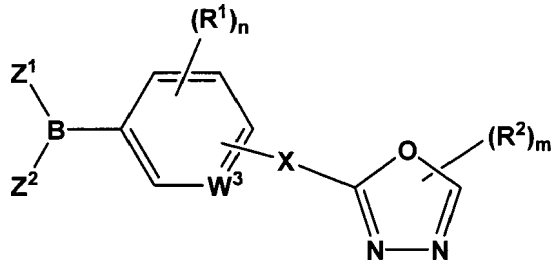
63. 如申請專利範圍第62項之用途，其中，該關節炎疼痛係骨關節炎疼痛。

64. 如申請專利範圍第62項之用途，其中，該關節炎疼痛係類風濕性關節炎疼痛。

65. 一種如申請專利範圍第1、18、37或54項中任一項之組成物用於製造一藥物之用途，該藥物係用以治療一炎性異常之藥物。

66. 如申請專利範圍第65項之用途，其中，該炎性異常係腸激躁症。

67. 一種化學式(V-e2)之化合物，



(V-e2)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥；

其中，

(i) Z^1係–OH或–OR^3且Z^2係–OH、–OR^4、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

(ii)Z^1及Z^2與和其等連接之硼原子一起形成一具有至少一與該硼原子直接鍵結之O、S或NR^5原子之5–至8–員之環；或

(iii)Z^1係–OH或–OR^3，且Z^2及A環一起形成一選擇性經取代之5–至7–員之環；

W^3係C、CR^{15}，或N；

X係一共價鍵、–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–、–$S(O)_2$–，或選擇性經取代之C_{1-6}

烷撐基，其中，該 C_{1-6}烷撐基之 1、2 或 3 個甲撐基單元係選擇性且獨立地以一或多個選自–O–、–N=N–、–C=N–、–NR^6–、–$C(NR^6)$–、–S–、–C(O)–、–S(O)–，及–$S(O)_2$–之基替代；

R^1之每一例子獨立地係鹵素、–OR^8、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^8、–SOR^8、–$C(O)R^8$、–CO_2R^8、–$C(O)N(R^8)_2$、-CHO、–N_3、–N_2R^8、–$N(R^8)_2$、–$B(OH_2)$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^2之每一例子獨立地係鹵素、–OR^9、–CF_3、–CN、–NO_2、–SO_2R^9、–SOR^9、–$C(O)R^9$、–CO_2R^9、–$C(O)N(R^9)_2$、–N_3、–N_2R^9、–$N(R^9)_2$、選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

R^3及R^4之每一例子獨立地係選擇性經取代之C_{1-8}烷基、選擇性經取代之C_{2-8}烯基、選擇性經取代之C_{2-8}炔基、選擇性經取代之C_{1-8}雜烷基、選擇性經取代之C_{2-8}雜烯基、

選擇性經取代之C_{2-8}雜炔基、選擇性經取代之C_{3-10}碳環基、選擇性經取代之3–10員之雜環基、選擇性經取代之C_{6-10}芳基，或選擇性經取代之5–10員之雜芳基；

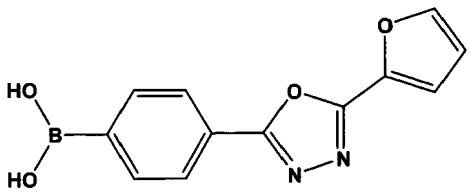
R^5、R^6、R^7、R^8、R^9，及 R^{10} 之每一例子獨立地係氫、$-SO_2R^{11}$、$-SOR^{11}$、$-C(O)R^{11}$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)NH(R^{11})$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；

R^{11} 之每一例子獨立地係選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基、選擇性經取代之 C_{1-8} 雜烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜烯基、選擇性經取代之 C_{2-8} 雜炔基、選擇性經取代之 C_{3-10} 碳環基、選擇性經取代之 3–10 員之雜環基、選擇性經取代之 C_{6-10} 芳基，或選擇性經取代之 5–10 員之雜芳基；

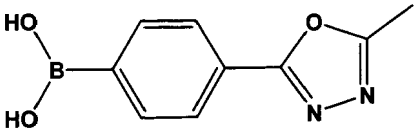
R^{15} 係氫、鹵素、$-CF_3$、選擇性經取代之 C_{1-8} 烷基、選擇性經取代之 C_{2-8} 烯基，或選擇性經取代之 C_{2-8} 炔基；

n 係 0、1、2 或 3；且 m 係 0、1、2、3、4，或 5；

附帶條件係下列化合物被特別排除：

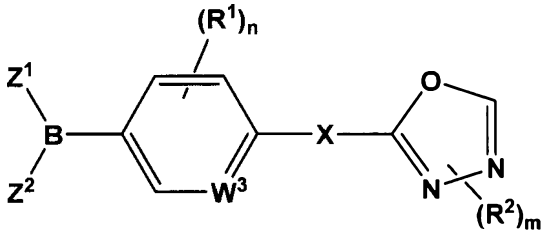


及

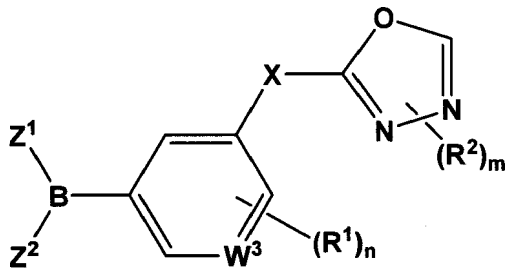


。

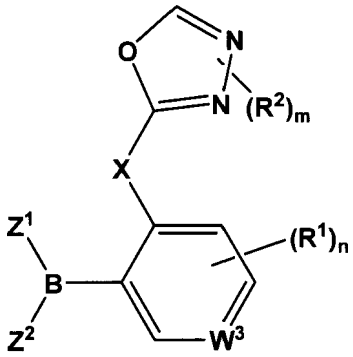
68. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，該化合物係化學式(V-e3)、(V-e4)或(V-e5)之任一者：



(V-e3)



(V-e4)



(V-e5)

或其藥學上可接受之鹽類或前趨藥。

69. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，W^3係C或CH。

70. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，W^3係N。

71. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，X係一共價鍵。

72. 如申請專利範圍第67項之化合物，其中，該化合物係選

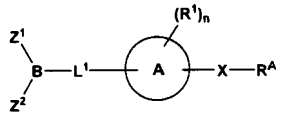
自第11表提供之化合物之任一者。

四、指定代表圖：

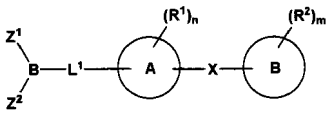
(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

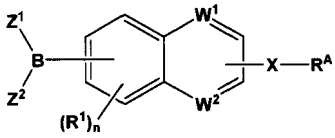
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



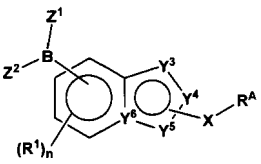
(I)



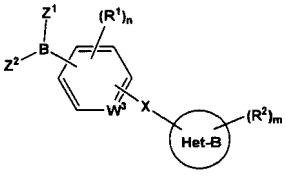
(II)



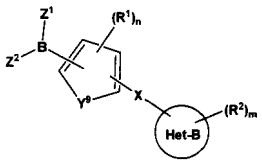
(III)



(IV)



(V)



(VI)