



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I631127 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：102142527

(51)Int. Cl. : *C07F5/02 (2006.01)*
C07K7/02 (2006.01)
A61K31/69 (2006.01)
A61K38/08 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/21 美國 61/729,249
2012/11/21 美國 61/729,253

(71)申請人：R Q X 製藥公司 (美國) RQX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：羅伯茲 塔克 克倫 ROBERTS, TUCKER CURRAN (US)；史密斯 彼德 安德魯 SMITH, PETER ANDREW (US)；希古奇 羅伯特 I HIGUCHI, ROBERT I. (US)；坎貝爾 大衛 CAMPBELL, DAVID (US)；帕拉賽利 普拉蘇納 PARASELLI, PRASUNA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 6025350	US 2007/0099885A1
WO 2011/112441A1	WO 2012/036907A2
Schimana et al, Journal of Antibiotics, 2002, 55(6), p565-570	
Holtzel et al, Journal of Antibiotics, 2002, 55(6), p571-577	

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 304 頁

(54)名稱

巨環廣效抗生素

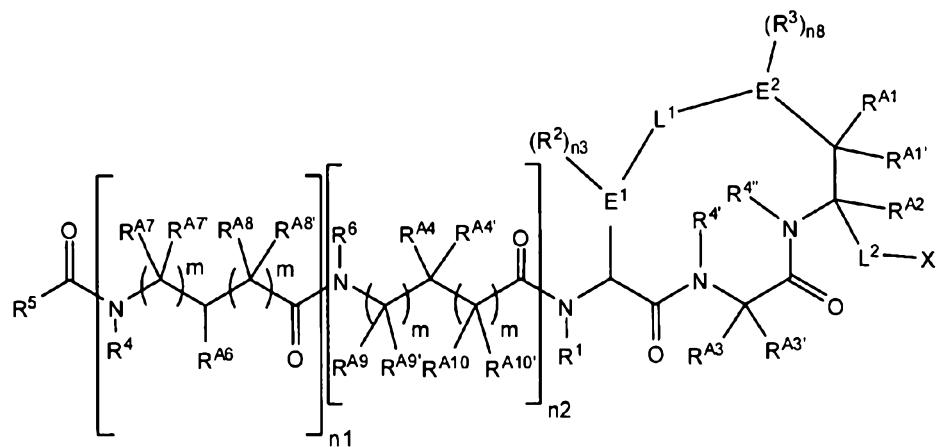
MACROCYCLIC BROAD SPECTRUM ANTIBIOTICS

(57)摘要

本文提供抗細菌化合物，其中該等化合物在一些實施例中具有廣效生物活性。在各種實施例中，該等化合物藉由抑制細菌中一種必不可少之蛋白質細菌 1 型信號肽酶(SpsB)來起作用。還提供使用本文所述之化合物的醫藥組合物及治療方法。

Provided herein are antibacterial compounds, wherein the compounds in some embodiments have broad spectrum bioactivity. In various embodiments, the compounds act by inhibition of bacterial type 1 signal peptidase (SpsB), an essential protein in bacteria. Pharmaceutical compositions and methods for treatment using the compounds described herein are also provided.

特徵化學式：



式(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

巨環廣效抗生素

MACROCYCLIC BROAD SPECTRUM ANTIBIOTICS

交叉參考

本申請案主張 2012 年 11 月 21 日申請之美國臨時申請案第 61/729,249 號以及 2012 年 11 月 21 日申請之美國臨時申請案第 61/729,253 號的優先權益；該兩案均以全文引用之方式併入。

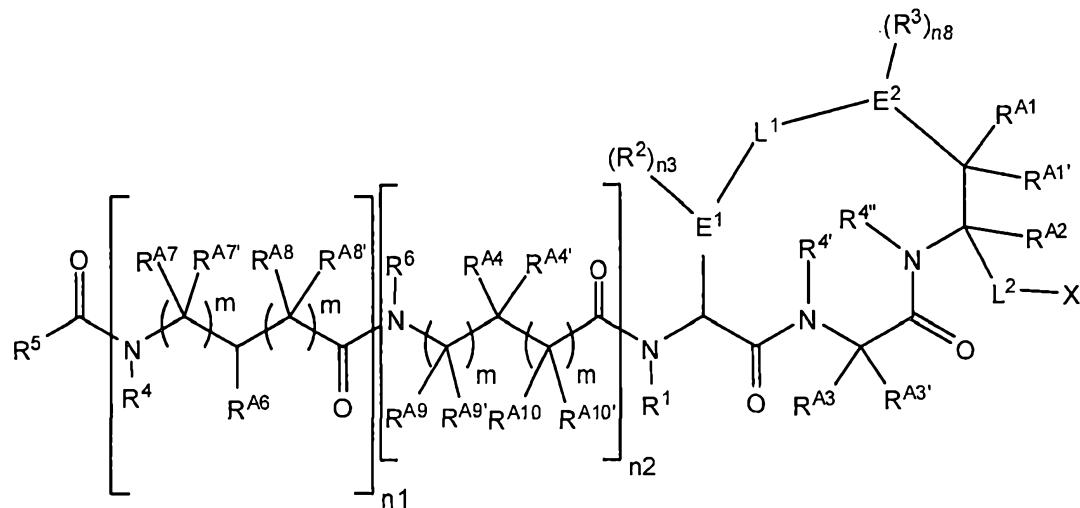
【先前技術】

抗生素抗性為當代醫學中一種日益嚴重的現象，且已成為 21 世紀之重大公共健康問題。因此，需要新穎種類之廣效抗生素，尤其是靶向新穎作用機制者，來治療耐多藥性病原體。

【發明內容】

本文描述了用於治療微生物感染，諸如用於治療細菌感染之新穎巨環化合物。在各種實施例中，本發明提供了用於治療細菌感染之脂肽巨環化合物。在各種實施例中，本發明提供了在結構上與芳橋黴素(arylomycin)相關的用於治療細菌感染之化合物種類及子類。在各種實施例中，該等巨環化合物藉由抑制細菌中一種必不可少之蛋白質細菌 1 型信號肽酶(SpsB)來起作用。

在一個態樣中，本文描述了式(I)化合物：



式(I)；

其中：

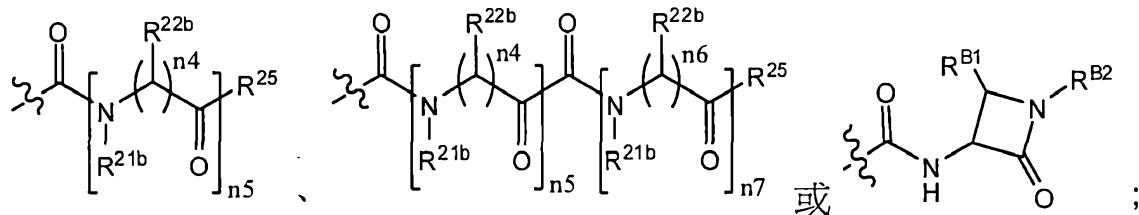
E¹爲(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₇)環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

E^2 為 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ ，或視情況經 OH 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基取代之 (C_1-C_4) 伸烷基；

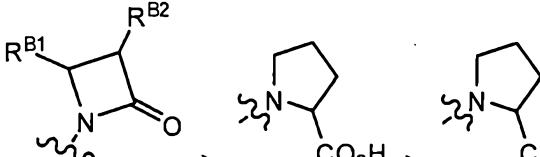
L^2 為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基；

X爲下式之基團

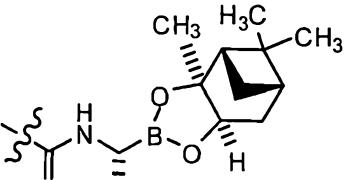


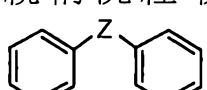
其中n₄、n₅及n₆各自獨立地為1、2或3；n₇為0、1或2；R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷

基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；R²⁵為H、OH、


 OR^C、
 R^{B1}、R^{B2}各自獨立地為H、SO₂(C₁-C₆)烷基或視情況經取代之烷基；R^{B1}及R^{B2}各自獨立地為H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、OR^C、C(=O)N(R^C)₂、OC(=O)N(R^C)₂、C(=O)OR^C、OC(=O)OR^C、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)硫烷氧基、N(R^C)₂、5-7員雜環基或5-7員雜芳基或(C₆-C₁₀)芳基；R^C在每次出現時獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，且波形線指示X與式(I)中帶有X之碳的連接點；或

X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、


 C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或
 R^{B3}及R^{B4}各自獨立地為H、(C₁-C₆)烷基、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H；或R^{B3}及R^{B4}連同硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環；其中R⁷為H、甲基、乙基或-CH₂OH；或R⁷及R^{B3}連同硼原子一起形成5或6員含硼環；R^{B3}及R^{B4}各自獨立地為H、(C₁-C₆)烷基、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H；或R^{B3}及R^{B4}連同硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環；

R⁵為芳基、雜芳基或者具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵係鍵接至其直接或藉由O或NR⁴連接之羰基碳，由此分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C；

R²及R³各自獨立地為硝基、鹵基、氟基、羥基、糖氧基、胺基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)醯氧基、(C₁-C₄)烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(I)化合物(其中R²或R³分別為羥基)之基團，其中任何碳原

子視情況經J取代；

n1及n2獨立地爲0或1；

n3及n8獨立地爲0、1或2；

各m獨立地爲0或1；

R¹爲氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R¹與E¹一起形成環；

R⁴、R^{4'}及R^{4''}在每次出現時各自獨立地爲氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R⁶爲氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R⁶與R^{A4}一起形成環；

R^{A1}、R^{A1'}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}在每次出現時獨立地爲氫、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

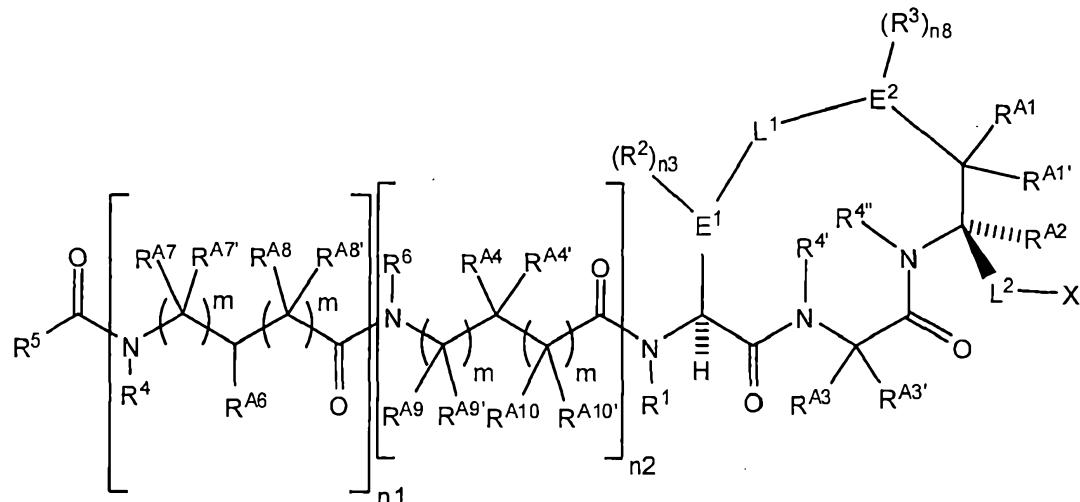
R^{A6}爲胺基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J爲鹵素、R'、OR'、CN、CF₃、OCF₃、(CH₂)_{0-p}N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SR'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂R'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SO₃R'、(CH₂)_{0-p}C(O)R'、(CH₂)_{0-p}C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}NH-C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂或(CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂，其中p爲4；

每個R'在每次出現時獨立地爲氫、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₁₀)環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-

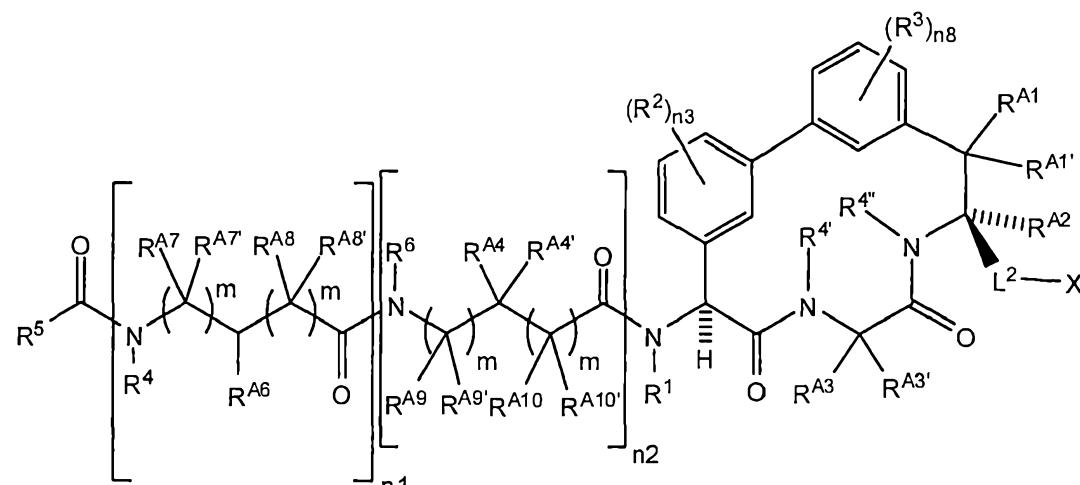
OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂-、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在另一實施例中，本文描述了具有式(Ia)之結構的式(I)化合物：



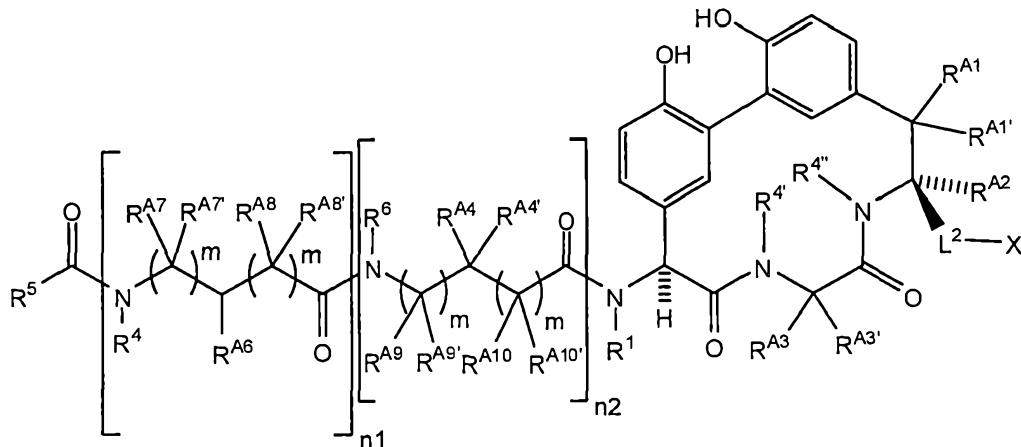
式(Ia)。

在另一實施例中，本文描述了具有式(Ib)之結構的式(I)化合物：



式(Ib)。

在另一實施例中，本文描述了具有式(Ic)之結構的式(I)化合物：

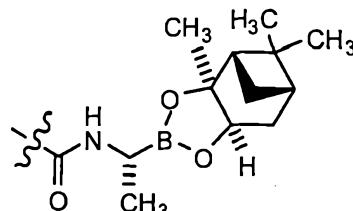


式(Ic)。

在一些實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{A1}、R^{A1'}、R^{4'}及R^{4''}為H。在其他實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中L²為一鍵。在其他實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R¹為CH₃。在其他實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中n1為1且n2為1。在其他實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}各自獨立地為氫，或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在其他實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{A6}為胺基，或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在其他實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中每個m為0。在另一實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中n1為0且n2為1。在其他實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}各自獨立地為氫，或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在又一實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R⁴為氫。在另一實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中n1為0且n2為0。

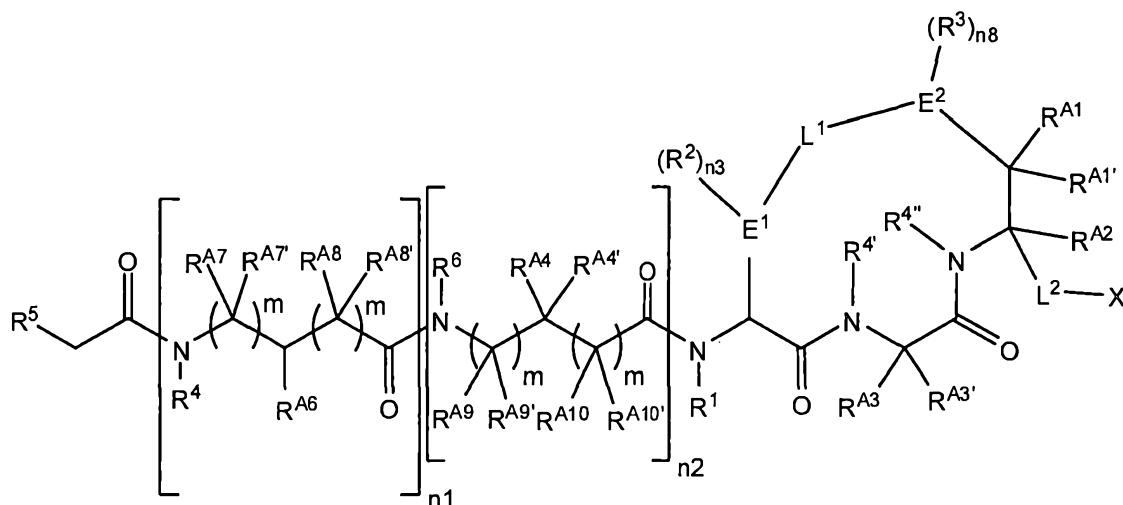
在前述實施例之另一實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化

合物，其中X爲 CO_2H 。在前述實施例之另一實施例中爲一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{NHCH}_2\text{B}(\text{OH})_2$ 。在前述實施例之另一實施例中爲一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{B}(\text{OH})_2$ 。在前述實施例之另一實施例中爲一種式



(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中X爲

在另一態樣中，本文描述了式(II)之化合物：



式(II)；

其中：

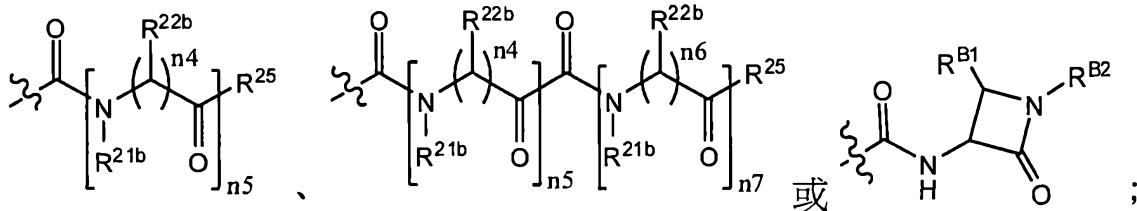
E^1 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

E²爲(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₇)環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

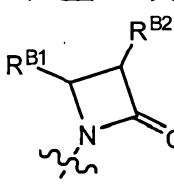
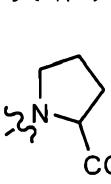
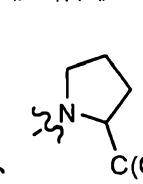
L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ ，或視情況經 OH 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基取代之 (C_1-C_4) 伸烷基；

L^2 為一鍵或視情況經取代之(C_1 - C_6)伸烷基；

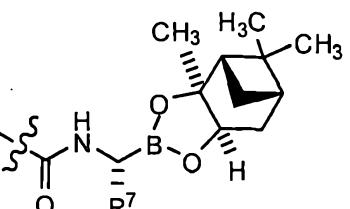
X 為下式之基團

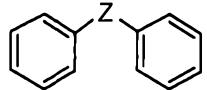


其中 $n4$ 、 $n5$ 及 $n6$ 各自獨立地為 1、2 或 3； $n7$ 為 0、1 或 2； R^{21b} 及 R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5 至 7 貢雜芳基、5 至 7 貢雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個 J 取代； R^{25} 為 H、OH、

OR^C 、、、 或 $NR^{25a}R^{25b}$ ，其中 R^{25a} 及 R^{25b} 各自獨立地為 H、 $SO_2(C_1$ - $C_6)$ 烷基或視情況經取代之烷基； R^{B1} 及 R^{B2} 各自獨立地為 H、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_6)環烷基、 OR^C 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)硫烷氧基、 $N(R^C)_2$ 、5-7 貢雜環基或 5-7 貢雜芳基或(C_6 - C_{10})芳基； R^C 在每次出現時獨立地為 H 或(C_1 - C_6)烷基，且波形線指示 X 與 X 式 (II) 中帶有 X 之碳的連接點；或

X 為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、

$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或 ，其中 R^7 為 H、甲基、乙基或 $-CH_2OH$ ；或 R^7 及 R^{B3} 與硼原子一起形成 5 或 6 貢含硼環； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為 H、(C_1 - C_6)烷基、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ ；或 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之 5 或 6 貢含硼環；

R^5 為芳基、雜芳基或者具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之 ，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C；

R^2 及 R^3 各自獨立地為硝基、鹵基、氟基、羥基、糖氨基、胺基、(C₁-C₄)烷氨基、(C₁-C₄)醯氨基、(C₁-C₄)烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(II)化合物(其中 R^2 或 R^3 分別為羥基)之基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

● n₁及n₂獨立地為0或1；

n₃及n₈獨立地為0、1或2；

每個m獨立地為0或1；

R^1 為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或 R^1 與E¹一起形成環；

R^4 、 $R^{4'}$ 及 $R^{4''}$ 在每次出現時各自獨立地為氫，或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R^6 為氫，或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或 R^6 與R^{A4}一起

● 形成環；

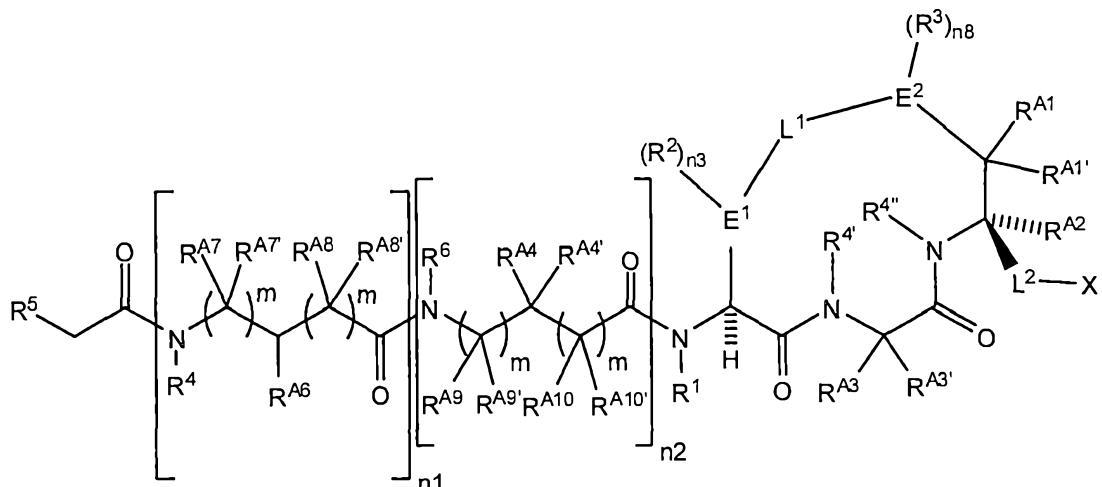
R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 $R^{A3'}$ 、 R^{A4} 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A6} 、 R^{A7} 、 $R^{A7'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 在每次出現時獨立地為氫、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J為鹵素、R'、OR'、CN、CF₃、OCF₃、(CH₂)_{0-p}N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SR'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂R'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SO₃R'、(CH₂)_{0-p}C(O)R'、(CH₂)_{0-p}C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}NH-

$\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 或 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}')_2$ ，其中p為4；

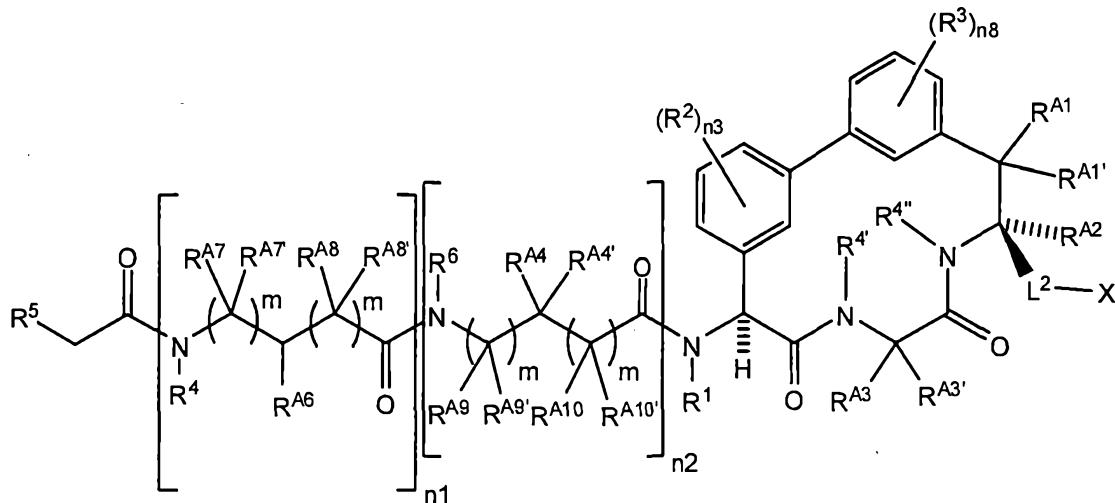
每個 R' 在每次出現時獨立地為氫、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂-、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在另一實施例中，本文描述了具有式(IIa)之結構的式(II)化合物：



式(IIa)。

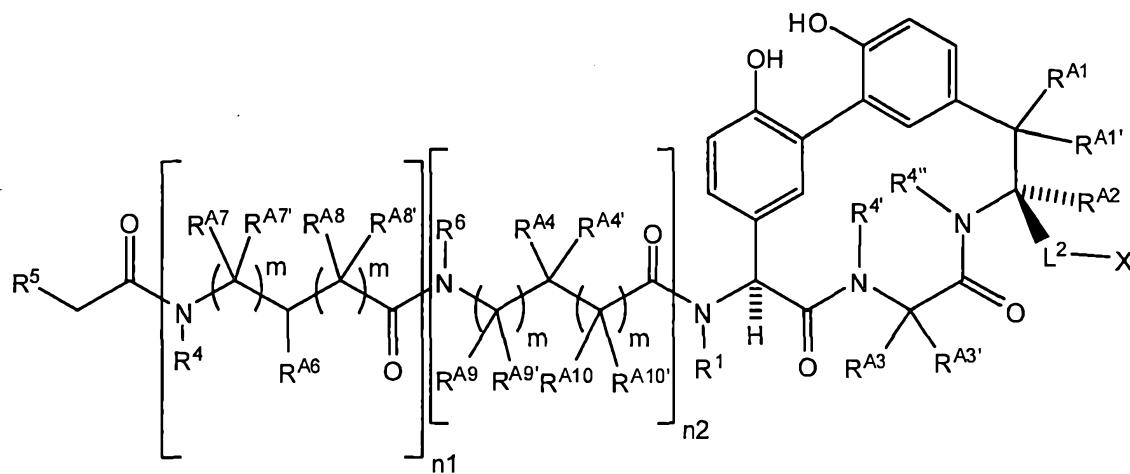
在另一實施例中，本文描述了具有式(IIb)之結構的式(II)化合物：



式(IIb)。

在另一實施例中，本文描述了具有式(IIC)之結構的式(I)化合物。

物：

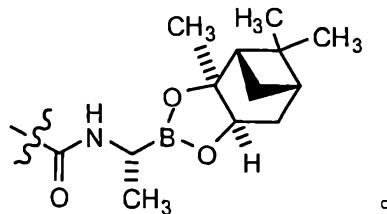


式(IIC)。

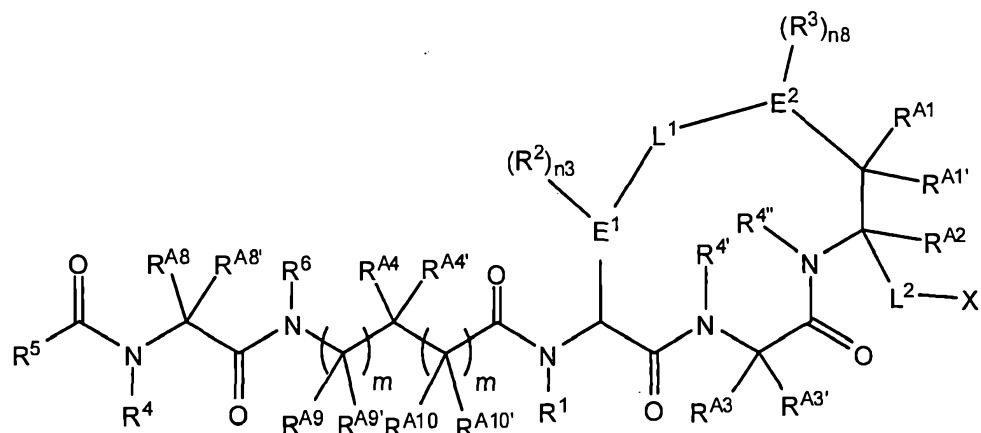
在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 R^{A2} 及 R^{A3} 為H。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 L^2 為一鍵。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 R^1 為 CH_3 。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為1且 n_2 為1。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 R^{A2} 、 R^{A3} 、 $R^{A3'}$ 、 R^{A4} 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A6} 、 R^{A7} 、 $R^{A7'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C_1-C_6)烷基。在其他

實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{A6}為氫。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中每個m為0。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中n1為0且n2為1。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在又一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁴為氫。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中n1為0且n2為0。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 CO_2H 。在前述實施例之另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $\text{C}(\text{=O})\text{NHCH}_2\text{B}(\text{OH})_2$ 。在前述實施例之另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $\text{C}(\text{=O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{B}(\text{OH})_2$ 。在前述實施例之另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為



在另一態樣中，本文描述了式(III)化合物：



式(III)；

其中：

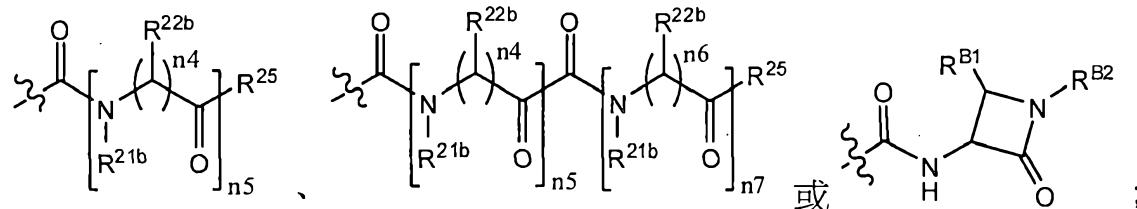
E^1 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

E^2 為 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ ，或視情況經 OH 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基取代之 (C_1-C_4) 伸烷基；

L^2 為一鍵或視情況經取代之 (C_1-C_6) 伸烷基；

X 為下式之基團



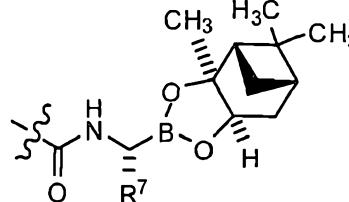
其中 $n4$ 、 $n5$ 及 $n6$ 各自獨立地為 1、2 或 3； $n7$ 為 0、1 或 2； R^{21b} 及 R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、5 至 7 貢雜芳基、5 至 7 貢雜環基或 (C_6-C_{10}) 芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個 J 取代； R^{25} 為 H 、 OH 、

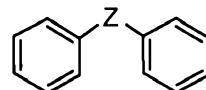
OR^C 、

或 $NR^{25a}R^{25b}$ ，其中 R^{25a} 及 R^{25b} 各自獨立地為 H 、 $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基或視情況經取代之烷基； R^{B1} 及 R^{B2} 各自獨立地為 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、 OR^C 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 硫烷氧基、 $N(R^C)_2$ 、5-7 貢雜環基或 5-7 貢雜芳基或 (C_6-C_{10}) 芳基； R^C 在每次出現時獨立地為 H

或(C₁-C₆)烷基，且波形線指示X與式(III)中帶有X之碳的連接點；或

X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、

C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或，其中R⁷為H、甲基、乙基或-CH₂OH；或R⁷及R^{B3}與硼原子一起形成5或6員含硼環；R^{B3}及R^{B4}各自獨立地為H、(C₁-C₆)烷基、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H；或R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環；

R⁵為芳基、雜芳基或具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由O或NR⁴連接之羥基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C；

R²及R³各自獨立地為硝基、鹵基、氰基、羥基、糖氨基、胺基、(C₁-C₄)烷氨基、(C₁-C₄)醯氨基、(C₁-C₄)烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(III)化合物(其中R²或R³分別為羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

n3及n8獨立地為0、1或2；

每個m獨立地為0或1；

R¹為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R¹與E¹一起形成環；

R⁴、R^{4'}及R^{4''}在每次出現時各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R⁶為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R⁶與R^{A4}一起形

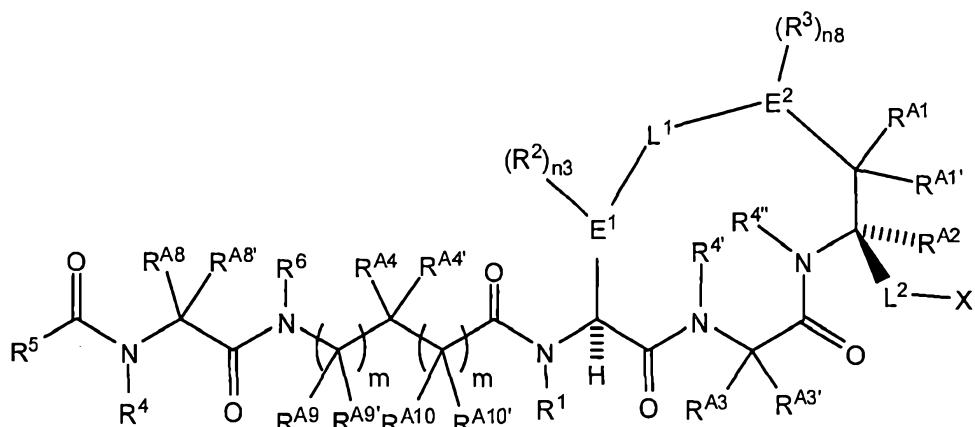
成環；

R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 $R^{A3'}$ 、 R^{A4} 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 在每次出現時獨立地為氫、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J為鹵素、R'、OR'、CN、CF₃、OCF₃、(CH₂)_{0-p}N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SR'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂R'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SO₃R'、(CH₂)_{0-p}C(O)R'、(CH₂)_{0-p}C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}NH-C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂或(CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂，其中p為4；

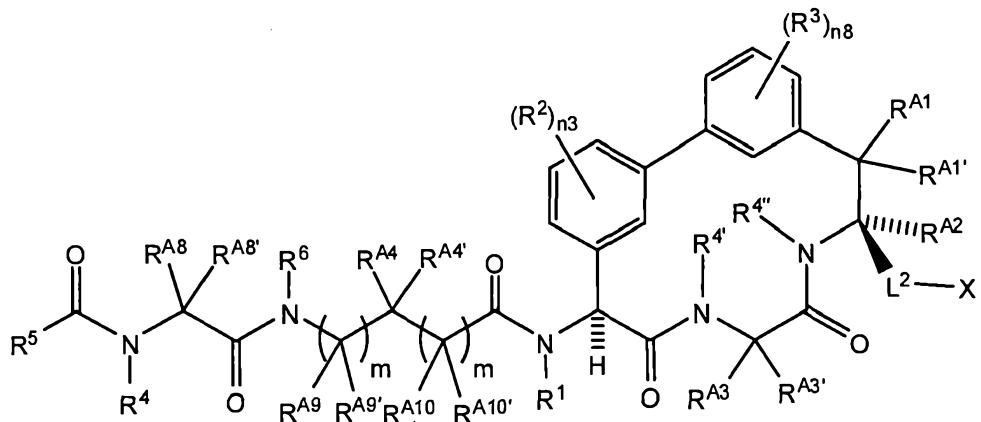
每個R'在每次出現時獨立地為氫、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₁₀)環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂-、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在另一實施例中，本文描述了具有式(IIIa)之結構的式(III)化合物：



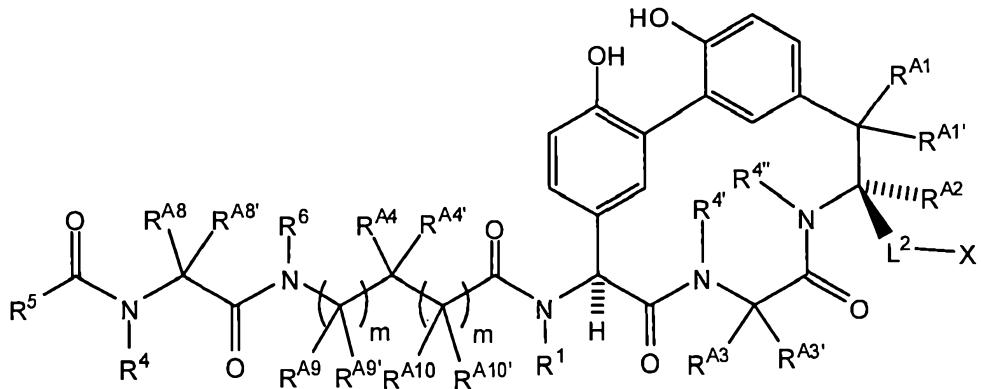
式(IIIa)。

在另一實施例中，本文描述了具有式(IIIb)之結構的式(III)化合物：



式(IIIb)。

在另一實施例中，本文描述了具有式(IIIc)之結構的式(III)化合物：

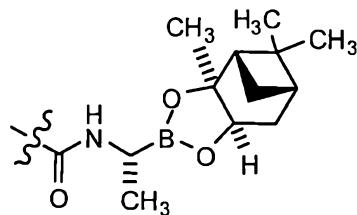


式(IIIc)。

在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中 R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{4'}$ 及 $R^{4''}$ 為 H。在其他實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中 L^2 為一鍵。在其他實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中 R^1 為 CH_3 。在其他實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中 R^{A2} 、 R^{A3} 、 $R^{A3'}$ 、 R^{A4} 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 各自獨立地為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取代之(C_1 - C_6)烷基。在其他實施例中為一種

式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}及R^{A8'}為氫。在其他實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中每個m為0。在其他實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在又一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁴為氫。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為CO₂H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為C(=O)NHCH₂B(OH)₂。在前述實施例之另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為C(=O)NHCH(CH₃)B(OH)₂。在前述實施例之另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為



化合物，其中X為

在另一態樣中為式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物的水合物或代謝物。

在另一態樣中為式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物的水合物或代謝物。

在另一態樣中為一種醫藥組合物，其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物及其醫藥學上可接受之賦形劑。

在另一態樣中為一種醫藥組合物，其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物及其醫藥學上可接受之賦形劑。

在另一態樣中為式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑化物或醫藥學上可接受之前藥的用途，其係用於製備供治療患者之細菌感染的藥劑。

另一態樣為式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑化物或醫藥學上可接受之前藥的用途，其係用於製備供治療患者之細菌感染的藥劑。

在一個態樣中為一種用於治療哺乳動物之細菌感染的方法，其包含以足以對該哺乳動物提供有益作用的頻率及持續時間向該哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。在另一實施例中為用於治療哺乳動物之細菌感染的方法，其包含以足以對該哺乳動物提供有益作用的頻率及持續時間向該哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。在另一實施例中，該細菌感染為涉及以下之感染：銅綠假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、螢光假單胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假單胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、產鹼假單胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、惡臭假單胞菌(*Pseudomonas putida*)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋蔥伯克氏菌(*Burkholderia cepacia*)、嗜水氣單胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、弗氏檸檬酸桿

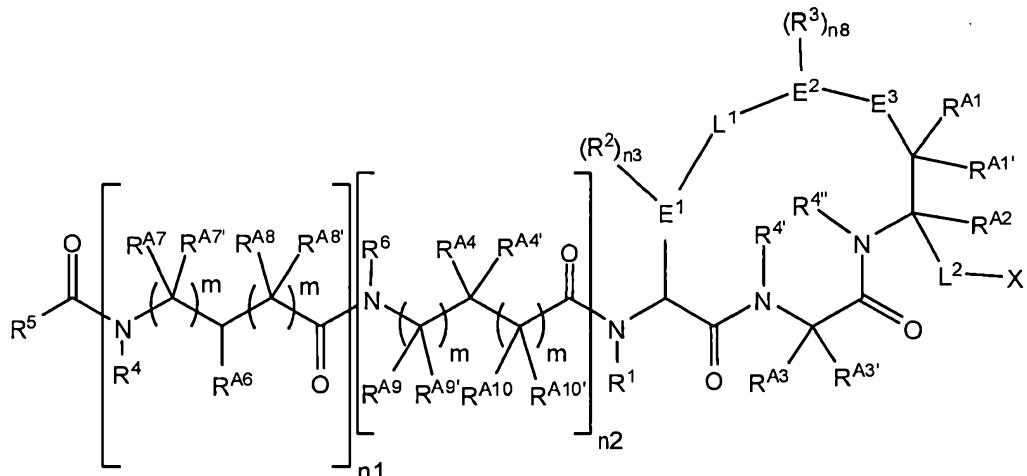
菌(*Citrobacter freundii*)、鼠傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhimurium*)、傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhi*)、副傷寒沙門氏菌(*Salmonella paratyphi*)、腸炎沙門氏菌(*Salmonella enteritidis*)、痢疾志賀氏菌(*Shigella dysenteriae*)、福氏志賀氏菌(*Shigella flexneri*)、宋內志賀氏菌(*Shigella sonnei*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)、產酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、土拉弗朗西斯菌(*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、奇異變形菌(*Proteus mirabilis*)、普通變形菌(*Proteus vulgaris*)、產鹼普羅威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普羅威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、斯氏普羅威登斯菌(*Providencia stuartii*)、鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)、乙酸鈣不動桿菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不動桿菌(*Acinetobacter haemolyticus*)、小腸結腸炎耶爾森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶爾森氏菌(*Yersinia pestis*)、假結核耶爾森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、中間耶爾森氏菌(*Yersinia intermedia*)、百日咳鮑特氏菌(*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特氏菌(*Bordetella parapertussis*)、支氣管敗血性鮑特氏菌(*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血嗜血桿菌(*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血嗜血桿菌(*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜克氏嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)、多殺巴斯德氏菌(*Pasteurella multocida*)、溶血性巴斯德氏菌(*Pasteurella haemolytica*)、卡他莫拉菌(*Branhamella catarrhalis*)、幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)、胎兒彎曲桿菌(*Campylobacter fetus*)、空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)、結腸彎曲桿菌(*Campylobacter coli*)、伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)、霍

亂弧菌(*Vibrio cholerae*)、副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、嗜肺性軍團菌(*Legionella pneumophila*)、單核細胞增多性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)、淋病雙球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)、金氏菌(*Kingella*)、莫拉菌(*Moraxella*)、陰道加德納氏菌(*Gardnerella vaginalis*)、脆弱擬桿菌(*Bacteroides fragilis*)、狄氏擬桿菌(*Bacteroides distasonis*)、擬桿菌3452A同源群(*Bacteroides 3452A homology group*)、普通擬桿菌(*Bacteroides vulgatus*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovalis*)、多形擬桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形擬桿菌(*Bacteroides uniformis*)、埃氏擬桿菌(*Bacteroides eggerthii*)、內臟擬桿菌(*Bacteroides splanchnicus*)、難梭菌(*Clostridium difficile*)、結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、鳥分枝桿菌(*Mycobacterium avium*)、胞內分枝桿菌(*Mycobacterium intracellulare*)、麻風分枝桿菌(*Mycobacterium leprae*)、白喉桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、潰瘍桿菌(*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、化膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎腸球菌(*Enterococcus faecium*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、中間葡萄球菌(*Staphylococcus intermedius*)、豬葡萄球菌豬亞種(*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*)、溶血性葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)或解糖葡萄球菌(*Staphylococcus saccharolyticus*)。

在另一實施例中，細菌感染為涉及革蘭氏陰性細菌之感染。在另一實施例中，投與包含局部投與。

在又一實施例中為治療需要該治療之哺乳動物的方法，其包含向該哺乳動物投與第二治療劑。在另一實施例中，該第二治療劑不為 SpsB 抑制劑。在另一實施例中，該第二治療劑為氨基糖昔類抗生素、氟喹諾酮類抗生素、 β -內醯胺類抗生素、巨環內酯類抗生素、糖肽類抗生素、利福平(rifampicin)、氯黴素(chloramphenicol)、氟苯尼考(fluoramphenicol)、黏桿菌素(colistin)、莫匹羅星(mupirocin)、枯草桿菌素(bacitracin)、達托黴素(daptomycin)或利奈唑胺(linezolid)。在另一實施例中，該第二治療劑為 β -內醯胺類抗生素。在另一實施例中，該 β -內醯胺類抗生素係選自青黴素類(penicillins)、單環內醯胺類(monobactams)、頭孢菌素類(cephalosporins)及碳青黴烯類(carbapenems)。另一實施例包含投與 β -內醯胺酶抑制劑。

在另一態樣中，本文描述了式(IV)化合物：



式(IV)；

其中：

E^1 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

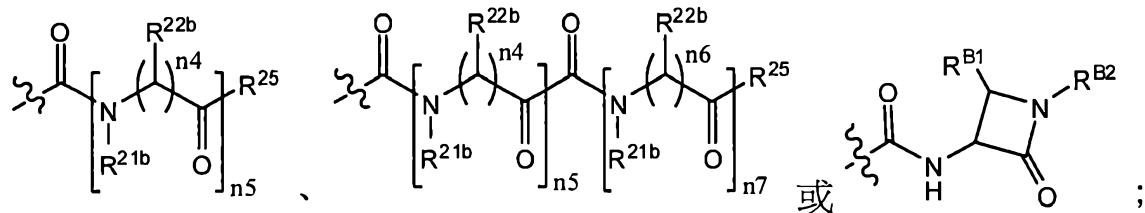
E²獨立地爲(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₇)環烷基、雜環基或雜芳基；

E³爲一鍵或-O-；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ ，或視情況經OH、CN、NO₂、鹵素、(C₁-C₆)烷基取代之(C₁-C₄)伸烷基；

L^2 為一鍵或視情況經取代之(C₁-C₆)伸烷基；

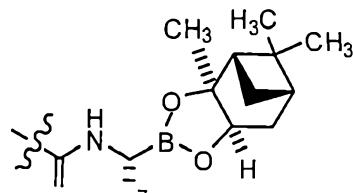
X為下式之基團

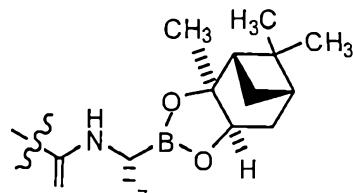


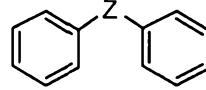
其中n₄、n₅及n₆各自獨立地為1、2或3；n₇為0、1或2；R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；R²⁵為H、OH、

OR^C、、或，其中R^{25a}及R^{25b}各自獨立地為H、SO₂(C₁-C₆)烷基或視情況經取代之烷基；R^{B1}及R^{B2}各自獨立地為H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、OR^C、C(=O)N(R^C)₂、OC(=O)N(R^C)₂、C(=O)OR^C、OC(=O)OR^C、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)硫烷氧基、N(R^C)₂、5-7員雜環基或5-7員雜芳基或(C₆-C₁₀)芳基；R^C在每次出現時獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，且波形線指示X與式(IV)中帶有X之碳的連接點；或

X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、



$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或 ，其中 R^7 為 H、甲基、乙基或 $-CH_2OH$ ；或 R^7 及 R^{B3} 與硼原子一起形成 5 或 6員含硼環； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為 H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CH_2CO_2H$ 或 $-CH_2CH_2CO_2H$ ；或 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之 5 或 6員含硼環；

R^5 為芳基、雜芳基或具有約 1-22 個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中 R^5 鍵接至其直接或藉由 O 或 NR^4 連接之羰基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之 ，其中 Z 為一鍵、O、S、NH、 CH_2 或 $C\equiv C$ ；

R^2 及 R^3 各自獨立地為硝基、鹵基、氟基、羥基、糖氨基、胺基、 (C_1-C_4) 烷氨基、 (C_1-C_4) 鹼氨基、 (C_1-C_4) 烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(IV)之化合物(其中 R^2 或 R^3 分別為羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經 J 取代；

n1 及 n2 獨立地為 0 或 1；

n3 及 n8 獨立地為 0、1 或 2；

每個 m 獨立地為 0 或 1；

R^1 為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 R^1 與 E^1 一起形成環；

R^4 、 $R^{4'}$ 及 $R^{4''}$ 在每次出現時各自獨立地為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R^6 為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 R^6 與 R^{A4} 一起形成環；

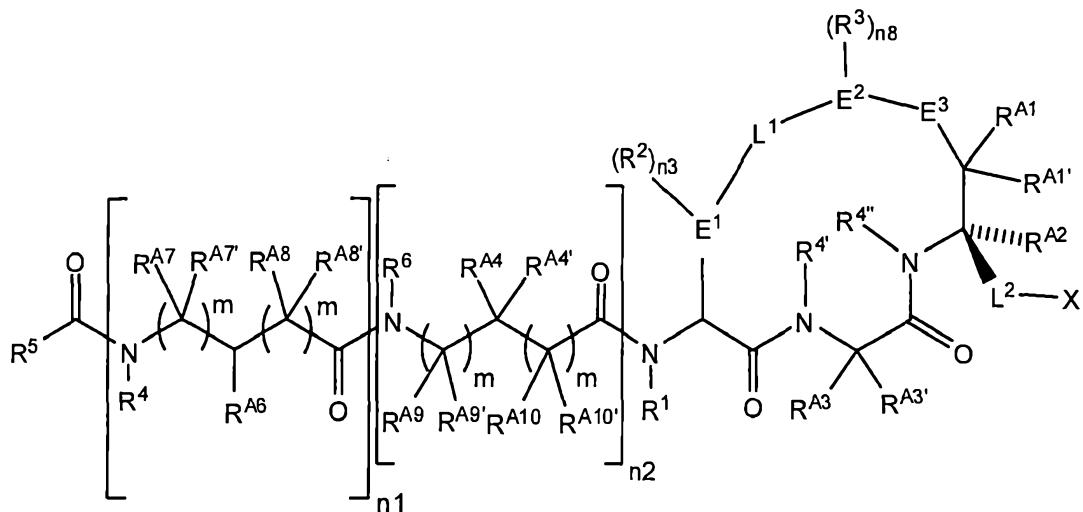
R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 $R^{A3'}$ 、 R^{A4} 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A7} 、 $R^{A7'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 在每次出現時獨立地為氫、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

R^{A6} 為胺基、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J為鹵素、 R' 、 OR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 或 $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ ，其中p為4；

每個 R' 在每次出現時獨立地為氫、(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_7)烯基、(C_2 - C_7)炔基、(C_3 - C_{10})環烷基、(C_3 - C_{10})環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C_1 - C_4)烷基)₂-、-NH(C_1 - C_4)烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在另一實施例中，本文描述了式(IVa)化合物：



式(IVa)；

其中：

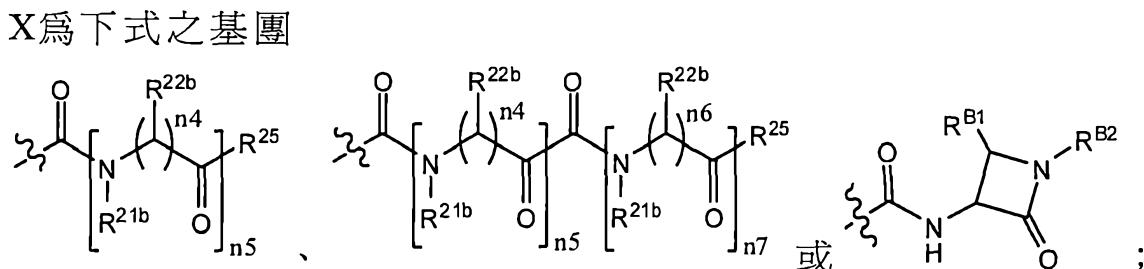
E^1 爲 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、

E^2 獨立地爲 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基或雜芳基或芳基；

E^3 爲一鍵或 $-O-$ ；

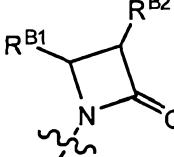
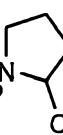
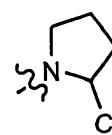
L^1 爲一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ ，或視情況經 OH 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基取代之 (C_1-C_4) 伸烷基；

X 爲下式之基團

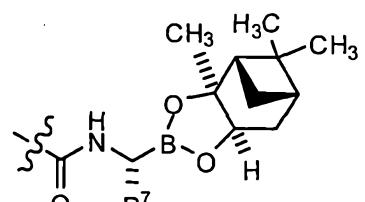


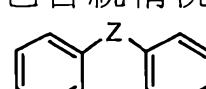
其中 $n4$ 、 $n5$ 及 $n6$ 各自獨立地爲1、2或3； $n7$ 爲0、1或2； R^{21b} 及

R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C_6-C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代； R^{25} 為H、OH、

OR^C 、、、或 $NR^{25a}R^{25b}$ 或 $NR^{25a}R^{25b}$ ，其中 R^{25a} 及 R^{25b} 各自獨立地為H、 $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基或視情況經取代之烷基； R^{B1} 及 R^{B2} 各自獨立地為H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、 OR^C 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)硫烷氧基、 $N(R^C)_2$ 、5-7員雜環基或5-7員雜芳基或(C_6-C_{10})芳基； R^C 在每次出現時獨立地為H或(C_1-C_6)烷基，且波形線指示X與式(Iva)中帶有X之碳的連接點；或

X為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、

$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或，其中 R^7 為H、甲基、乙基或 $-CH_2OH$ ；或 R^7 及 R^{B3} 與硼原子一起形成5或6員含硼環； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為H、(C_1-C_6)烷基、 $-CH_2CO_2H$ 或 $-CH_2CH_2CO_2H$ ；或 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環；

R^5 為芳基、雜芳基或具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中 R^5 鍵接至其直接或藉由O或 NR^4 連接之羥基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之，其中Z為一鍵、O、S、NH、 CH_2 或 $C\equiv C$ ；

R^2 及 R^3 各自獨立地為硝基、鹵基、氟基、羥基、糖氨基、胺基、 (C_1-C_4) 烷氨基、 (C_1-C_4) 醯氨基、 (C_1-C_4) 烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(IVa)化合物(其中 R^2 或 R^3 分別為羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

n_1 及 n_2 獨立地為0或1；

n_3 及 n_8 獨立地為0、1或2；

每個 m 獨立地為0或1；

R^1 為氫或視情況經1至3個J取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 R^1 與 E^1 一起形成環；

R^4 、 $R^{4'}$ 及 $R^{4''}$ 在每次出現時各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R^6 為氫或視情況經1至3個J取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 R^6 與 R^{A4} 一起形成環；

R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 $R^{A3'}$ 、 R^{A4} 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A7} 、 $R^{A7'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 在每次出現時獨立地為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或 (C_6-C_{10}) 芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

R^{A6} 為胺基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或 (C_6-C_{10}) 芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

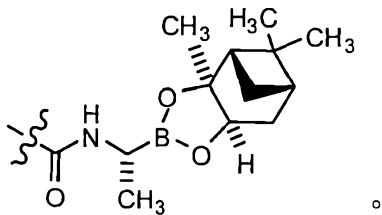
J為鹵素、 R' 、 OR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 或 $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ ，其中p為4；

每個 R' 在每次出現時獨立地為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、

(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₁₀)環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂-、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在一些實施例中為式IV或式IVa之化合物，其中R^{A1}、R^{A1'}、R⁴'及R^{4''}為H。在其他實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中L²為一鍵。在其他實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中R¹為H。在其他實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在其他實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中n1為1且n2為0。在其他實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中R^{A6}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在其他實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中E¹為(C₁-C₆)烷基。在其他實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中E²為(C₁-C₆)烷基。在其他實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中L¹為-O-。在另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中L¹為-OCH₂CH₂CH₂CH₂O-。在另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中L¹為-C(O)NH-。在另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中E¹為芳基。在又一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中E¹為苯基。在又一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中E²為(C₁-C₆)烷基。在其他實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中L¹為-O-。在另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中L¹為-OCH₂CH₂CH₂CH₂O-。在另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中L¹為-C(O)NH-。

在前述實施例之另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中E³為一鍵。在前述實施例之另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中E³為-O-。在前述實施例之另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中每個m為0。在前述實施例之另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中n₃為0且n₈為0。在前述實施例之另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中n₃為1且n₈為0。在前述實施例之另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中X為CO₂H。在前述實施例之另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中X為C(=O)NHCH₂B(OH)₂。在前述實施例之另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中X為C(=O)NHCH(CH₃)B(OH)₂。在前述實施例之另一實施例中為一種式IV或式IVa之化合物，其中X為



在另一態樣中為式(IV)或(IVa)之化合物的水合物或代謝物。

在另一態樣中為一種醫藥組合物，其包含式(IV)或(IVa)之化合物及其醫藥學上可接受之賦形劑。

在另一態樣中為式(IV)或(IVa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑化物或醫藥學上可接受之前藥的用途，其係用於製備供治療患者之細菌感染的藥劑。

在一個態樣中為用於治療哺乳動物之細菌感染的方法，其包含足以對該哺乳動物提供有益作用之頻率及持續時間向該哺乳動物投與式(IV)或(IVa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。在另一實施例中，該細菌感染為涉及以下之感染：銅綠假單胞菌、螢光假單胞菌、食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、惡臭假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞

菌、洋蔥伯克氏菌、嗜水氣單胞菌、大腸桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙門氏菌、傷寒沙門氏菌、副傷寒沙門氏菌、腸炎沙門氏菌、痢疾志賀氏菌、福氏志賀氏菌、宋內志賀氏菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、克雷伯氏肺炎菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷氏菌、土拉弗朗西斯菌、摩氏摩根菌、奇異變形菌、普通變形菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、乙酸鈣不動桿菌、溶血不動桿菌、小腸結腸炎耶爾森氏菌、鼠疫耶爾森氏菌、假結核耶爾森氏菌、中間耶爾森氏菌、百日咳鮑特氏菌、副百日咳鮑特氏菌、支氣管敗血性鮑特氏菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血嗜血桿菌、副溶血嗜血桿菌、杜克氏嗜血桿菌、多殺巴斯德氏菌、溶血性巴斯德氏菌、卡他莫拉菌、幽門螺桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、結腸彎曲桿菌、伯氏疏螺旋體、霍亂弧菌、副溶血弧菌、嗜肺性軍團菌、單核細胞增多性李斯特菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、金氏菌、莫拉菌、陰道加德納氏菌、脆弱擬桿菌、狄氏擬桿菌、擬桿菌3452A同源群、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌、內臟擬桿菌、艱難梭菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、胞內分枝桿菌、麻風分枝桿菌、白喉桿菌、潰瘍棒桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、化膿鏈球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌豬亞種、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌或解糖葡萄球菌。

在另一實施例中，該細菌感染為涉及革蘭氏陰性細菌之感染。在另一實施例中，投與包含局部投與。

在又一實施例中為治療需要該治療之哺乳動物的方法，其包含向該哺乳動物投與第二治療劑。在另一實施例中，該第二治療劑不為SpB抑制劑。在另一實施例中，該第二治療劑為氨基糖苷類抗生素、氟喹諾酮類抗生素、 β -內醯胺類抗生素、巨環內酯類抗生素、糖肽抗

生素、利福平、氯黴素、氟苯尼考、黏桿菌素、莫匹羅星、枯草桿菌素、達托黴素或利奈唑胺。在另一實施例中，該第二治療劑為 β -內醯胺類抗生素。在另一實施例中，該 β -內醯胺類抗生素係選自青黴素類、單環內醯胺類、頭孢菌素類及碳青黴烯類。另一實施例包含投與 β -內醯胺酶抑制劑。

以引用之方式併入

本說明書中提及之所有出版物、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用程度就如同具體且個別地指示每一個別出版物、專利或專利申請案以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

定義

除非上下文另作清楚規定，否則如本說明書及所附權利要求書中所使用，單數形式「一個(種) (a/an)」及「該(該等)」包括複數個參考物。

如本文中所使用，當提及數字值或範圍時，術語「約」允許在該值或範圍中有一定程度之變化，例如在規定值或規定範圍界限之10%內或5%內。

除非另作規定，否則所有組成百分比均以重量百分含量給出。

除非另作說明，否則聚合物之所有平均分子量均為重量平均分子量。

如本文中所使用，「個體」(如在治療之主題中)意謂哺乳動物與非哺乳動物兩者。哺乳動物包括例如人類；非人類靈長類動物，例如猿類及猴類；及非靈長類動物，例如犬、貓、牛、馬、綿羊及山羊。非哺乳動物包括例如魚類及鳥類。

術語「疾病」或「病症」或「病情」可互換使用，且用於指細菌SPase在疾病或病情所涉及之生物化學機制中起作用以致可藉由作用於該酶來達成治療有益作用的疾病或病狀。「作用於」SPase可包括結合至SPase及/或抑制SPase之生物活性。

表述「有效量」當用於描述針對罹患病症之個體的療法時係指有效抑制或以其他方式作用於個體組織中之SPase的本文所述化合物之量，其中該病症所涉及之SPase為有活性的，其中該抑制或以其他方式作用發生的程度足以產生有益治療作用。

術語「實質上」當用於本文中時意謂完全地或幾乎完全地；例如，「實質上不含」一種組分之組合物或是完全不具有該組分抑或含有痕量以致該組合物之任何相關功能特性不受該痕量存在之影響，或化合物「實質上純」係指僅存在可忽略的痕量雜質。

「治療(Treating)」或「治療(treatment)」在本文之意義內係指減輕與病症或疾病有關之症狀，或抑制該等症狀之進一步進展或惡化，或者防治或預防疾病或病症，或治癒該疾病或病症。類似地，如本文中所使用，化合物之「有效量」或「治療有效量」係指總體或部分減輕與病症或病狀相關之症狀，或者停止或減慢該等症狀之進一步進展或惡化，或者防治或預防該病症或病狀的化合物之量。具體言之，「治療有效量」係指以必需之劑量及時間段有效達成所需治療結果的量。治療有效量亦為治療有益作用超過本文所述化合物之任何有毒或有害作用的量。

「化學上可行的」意謂不違反一般所瞭解之有機結構規則的化合物之鍵接佈置；例如在某些情況下將含有實際上不存在之五價碳原子的在請求項之定義內之結構應理解為不在該請求項範圍內。本文所揭示之結構在其所有實施例中均意欲僅包括「化學上可行」之結構，且本文不意欲揭示或主張化學上不可行的任何所述結構，例如在以可

變原子或基團顯示之結構中。

當指明一個取代基為一或多個指定身分之原子，「或一鍵」時，所提及之組態係當該取代基為「一鍵」時，與指定取代基直接相鄰之基團以化學上可行之鍵接組態直接相互連接。

除非具體指示特定立體化學或異構形式，否則一種結構之所有對掌性、非對映異構體、外消旋形式均為預期的。本文所述之化合物可包括在任何或所有不對稱原子(如由描繪顯而易知)處以任何增濃程度增濃或解析之光學異構體。外消旋混合物與非對映異構體混合物，以及個別光學異構體可經過分離或合成以使得實質上不含其對映異構體或非對映異構體搭配物，且該等均在本發明之範疇內。

一個分子中之一或多個原子包括不同於自然界中該原子之天然存在之同位素分佈的同位素形式被稱為該分子之「同位素標記形式」。除非指示原子之具體同位素形式，否則包括原子之所有同位素形式作為任何分子之組成選擇。舉例而言，分子中之任何氫原子或其集合可為氫之任何同位素形式，亦即，呈任何組合之氕(^1H)、氘(^2H)或氚(^3H)。類似地，分子中之任何碳原子或其集合可為碳之任何同位素形式，諸如 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C ，或分子中之任何氮原子或其集合可為氮之任何同位素形式，諸如 ^{13}N 、 ^{14}N 或 ^{15}N 。一個分子可包括構成該分子之組分原子之同位素形式的任何組合，形成該分子之每一原子的同位素形式均為獨立選擇的。在多分子化合物樣品中，並非每一個別分子必需具有相同的同位素組成。舉例而言，化合物樣品可包括含有各種不同之同位素組成的分子，諸如在氚或 ^{14}C 放射性標記之樣品中，其中構成宏觀樣品之分子集合中僅一定分數含有放射性原子。亦應瞭解，不為人工同位素增濃之許多元素本身為天然存在之同位素形式的混合物，諸如 ^{14}N 及 ^{15}N 、 ^{32}S 及 ^{34}S 等等。如本文所述之分子定義為在該分子之每個位置處包括所有其組成元素之同位素形式。如此

項技術中所熟知的，同位素標記之化合物可藉由常用化學合成方法製備，但取代同位素標記之前驅體分子除外。放射性標記或穩定的同位素可藉由此項技術中已知之任何方法獲得，諸如藉由在核反應器中前驅體核素之中子吸收來產生、藉由迴旋加速器反應或藉由同位素分離(諸如藉由質譜法)。同位素形式係視需要併入前驅體中用於任何特定合成途徑。舉例而言，¹⁴C及³H可使用核反應器中產生之中子來製備。在核轉化之後，將¹⁴C及³H併入前驅體分子中，隨後視需要進一步加工。

如本文中所使用之術語「胺基保護基」或「N經保護之」係指意欲保護胺基免於在合成程序期間發生不合需要之反應且稍後可被移除以露出胺的該等基團。常用胺基保護基揭示於 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (第3版, 1999)中。胺基保護基包括醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、鄰硝基苯氧基乙醯基、 α -氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基及其類似基團；磺醯基，諸如苯磺醯基、對甲苯磺醯基及其類似基團；烷氧基-或芳氧基-羰基(其與經保護胺形成胺基甲酸酯)，諸如苯甲氧基羰基(Cbz)、對氯苯甲氧基羰基、對甲氧基苯甲氧基羰基、對硝基苯甲氧基羰基、2-硝基苯甲氧基羰基、對溴苯甲氧基羰基、3,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、3,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、2,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苯甲氧基羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、第三丁氧基羰基(Boc)、二異丙基甲氧基羰基、異丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、

2-三甲基矽烷基乙氧基羰基(Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、茀基-9-甲氧基羰基(Fmoc)、環戊基氧基羰基、金剛烷基氧基羰基、環己基氧基羰基、苯硫基羰基及其類似基團；芳烷基，諸如苯甲基、三苯基甲基、苯甲氧基甲基及其類似基團；及矽烷基，諸如三甲基矽烷基及其類似基團。胺保護基亦包括環狀胺基保護基，諸如鄰苯二甲醯基及二硫代琥珀醯亞胺基，其將胺基氮併入雜環中。通常，胺基保護基包括甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、苯基磺醯基、Alloc、Teoc、苯甲基、Fmoc、Boc及Cbz。選擇及使用適當的胺基保護基用於當前之合成任務恰好在熟習此項技術者之技能範圍內。

如本文中所使用之術語「羥基保護基」或「O經保護之」係指意欲保護OH基團免於在合成程序期間發生不合需要之反應且稍後可移除以露出胺的該等基團。常用羥基保護基揭示於Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (第3版, 1999)中。羥基保護基包括醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、鄰硝基苯氧基乙醯基、 α -氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基及其類似基團；磺醯基，諸如苯磺醯基、對甲苯磺醯基及其類似基團；醯氧基(其與經保護之胺形成胺基甲酸酯)，諸如苯甲氧基羰基(Cbz)、對氯苯甲氧基羰基、對甲氧基苯甲氧基羰基、對硝基苯甲氧基羰基、2-硝基苯甲氧基羰基、對溴苯甲氧基羰基、3,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、3,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、2,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苯甲氧基羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、第三丁氧基羰基

(Boc)、二異丙基甲氧基羰基、異丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基矽烷基乙氧基羰基(Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、茀基-9-甲氧基羰基(Fmoc)、環戊基氧基羰基、金剛烷基氧基羰基、環己基氧基羰基、苯硫基羰基及其類似基團；芳烷基，諸如苯甲基、三苯基甲基、苯甲氧基甲基及其類似基團；及矽烷基，諸如三甲基矽烷基及其類似基團。選擇及使用適當的羥基保護基用於當前之合成任務恰好在熟習此項技術者之技能範圍內。

一般而言，「經取代」係指如本文所定義之有機基團的一或多個連接至其中所含氫原子之鍵結被一或多個連接至非氫原子之鍵結置換，該非氫原子諸如(但不限於)鹵素(亦即，F、Cl、Br及I)；諸如羥基、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、側氧基(羰基)、羧基(包括羧酸、羧酸鹽及羧酸酯)之基團中的氧原子；諸如硫醇基、烷基硫醚及芳基硫醚基團、亞碸基、碸基、礦醯基及礦醯胺基之基團中的硫原子；諸如胺、羥基胺、腈、硝基、N-氧化物、醯肼、疊氮化物及烯胺之基團中的氮原子；及各種其他基團中之其他雜原子。可鍵接至經取代碳(或其他)原子之取代基的非限制性實例包括F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')₂、CN、NO、NO₂、ONO₂、疊氮基、CF₃、OCF₃、R'、O(側氧基)、S(硫基)、C(O)、S(O)、亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、N(R')₂、SR'、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、SO₃R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH₂C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、C(S)N(R')₂、(CH₂)₀₋₂N(R')C(O)R'、(CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')C(O)OR'、N(R')N(R')CON(R')₂、N(R')SO₂R'、N(R')SO₂N(R')₂、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、N(R')C(O)N(R')₂、N(R')C(S)N(R')₂、N(COR')COR'、N(OR')R'、C(=NH)N(R')₂、C(O)N(OR')R'或

$C(=NOR')R'$ ，其中 R' 可為氫或基於碳之部分，且其中該基於碳之部分本身可經進一步取代。

當取代基為單價(例如 F 或 Cl)時，其鍵接至藉由單鍵進行取代之原子。當取代基為超過單價(諸如 O ，其為二價的)時，其可鍵接至藉由超過一個鍵進行取代之原子，亦即，二價取代基藉由雙鍵來鍵接；例如， C 經 O 取代形成羰基 $C=O$ ，其亦可寫作「 CO 」、「 $C(O)$ 」或「 $C(=O)$ 」，其中 C 與 O 為雙鍵的。當碳原子經雙鍵氧($=O$)基團取代時，該氧取代基稱為「側氧基」。當諸如 NR 之二價取代基與碳原子形成雙鍵時，所得 $C(=NR)$ 基團稱為「亞胺基」。當諸如 S 之二價取代基與碳原子形成雙鍵時，所得 $C(=S)$ 基團稱為「硫羰基」。

或者，二價取代基，諸如 O 、 S 、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ，可藉由兩個單鍵連接至兩個不同的碳原子。舉例而言， O (一種二價取代基)可鍵接至兩個相鄰碳原子中之每一個以提供環氧基，或 O 可在相鄰或不相鄰碳原子之間形成橋接醚基，稱為「氧基」，例如橋接環己基之 1,4-碳形成[2.2.1]-氧雜雙環系統。此外，任何取代基可藉由諸如 $(CH_2)_n$ 或 $(CR')_n$ (其中 n 為 1、2、3 或更多)之連接基鍵接至碳或其他原子，其中每個 R' 係獨立地選擇的。

$C(O)$ 及 $S(O)_2$ 基團可結合至一個或兩個雜原子，諸如氮，而不僅是碳原子。舉例而言，當 $C(O)$ 基團結合至一個碳及一個氮原子時，所得基團稱為「醯胺」或「甲醯胺」。當 $C(O)$ 基團結合至兩個氮原子時，該官能基稱為脲。當 $S(O)_2$ 基團結合至一個碳及一個氮原子時，所得單元稱為「礦醯胺」。當 $S(O)_2$ 基團結合至兩個氮原子時，所得單元稱為「胺基礦酸酯」。

經取代烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基以及其他經取代基團亦包括一或多個連接至氫原子之鍵被一或多個連接至碳原子或雜原子之鍵(包括雙鍵或參鍵)置換的基團，該雜原子諸如(但不限於)羰基

(側氧基)、羧基、酯、醯胺、醯亞胺、胺基甲酸酯及脲基中之氧；及亞胺、羥基亞胺、肟、腙、脒、胍及腈中之氮。

經取代環基，諸如經取代環烷基、芳基、雜環基及雜芳基，亦包括連接至氫原子之鍵被連接至碳原子之鍵置換的環及稠環系統。因此，經取代環烷基、芳基、雜環基及雜芳基亦可經如本文所定義之烷基、烯基及炔基取代。

術語「環系統」在本文中意謂包含一個、兩個、三個或更多個環的部分，其可經非環基團或經其他環系統或兩者取代，其可為完全飽和、部分不飽和、完全不飽和或芳族的，且當環系統包括超過一個單環時，該等環可為稠合、橋接或螺環的。如此項技術中所熟知的，「螺環的」意謂這樣一類結構，其中兩個環在單一四面體碳原子處稠合。

對於含有一或多個取代基之本文所述之任何基團而言，應瞭解，當然，該等基團不含在空間上不實際及/或在合成上不可行的任何取代或取代模式。此外，該所揭示之主題化合物包括由該等化合物之取代產生的所有立體化學異構體。

在本文所述化合物內之所選取代基係以一定循環程度存在。在此情形中，「循環取代基」意謂取代基可列舉本身或本身列舉第一取代基之另一取代基作為另一實例。歸因於該等取代基之循環性質，理論上，可以大量存在於任何給定請求項中。熟習醫藥化學及有機化學之普通技術人員應瞭解，該等取代基之總數受預期化合物之所需特性的合理限制。該等特性包括(例如但不限於)物理特性，諸如分子量、溶解性或 $\log P$ ；應用特性，諸如針對預定目標之活性；及實踐特性，諸如易於合成。

循環取代基為所揭示之主題的一個預期態樣。熟習醫藥及有機化學之普通技術人員應瞭解該等取代基之通用性。就循環取代基係存

在於所揭示之主題的請求項中而言，總數應如上文所陳述來確定。

烷基包括直鏈及分支鏈烷基且環烷基具有1至約20個碳原子，且通常具有1至12個碳原子，或在一些實施例中具有1至8個碳原子。直鏈烷基之實例包括具有1至8個碳原子的該等基團，諸如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基及正辛基。分支鏈烷基之實例包括(但不限於)異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、新戊基、異戊基及2,2-二甲基丙基。如本文中所使用，術語「烷基」涵蓋正烷基、異烷基及反異構烷基，以及烷基之其他分支鏈形式。代表性經取代烷基可經以上所列任何基團，例如胺基、羥基、氰基、羧基、硝基、硫基、烷氧基及鹵素基團取代一或多次。有關本文中一個基團為「在鏈內或在鏈末端處視情況包含」一個部分之烷基鏈的說明，該術語表示該部分可安置於該烷基鏈之兩個次單元之間，或可安置在該鏈之未取代端處，或可安置於該鏈與該鏈例如同羰基、NR或O基團之連接點之間。舉例而言，烷基苯甲醯基為苯基安置在烷基與羰基之間的烷基鏈，符合以上說明；N-烷基苯基羧醯胺基為苯基安置在烷基與胺基羰基之間的烷基鏈，在以上說明之範圍內。

除非另作規定，否則術語「伸烷基」意謂具有1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基，或具有1至6個碳原子之分支鏈飽和二價烴基，諸如亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基及其類似基團。

術語「羰基」意謂C=O。

術語「羧基」及「羥基羰基」意謂COOH。

環烷基為環狀烷基，諸如(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在一些實施例中，環烷基可具有3至約8-12個環成員，而在其他實施例中，環碳原子數在3至4、5、6或7之範圍內。環烷基進一步包括多環的環烷基，諸如(但不限於)降冰片烷

基、金剛烷基、冰片烷基、莰基、異莰基及蒈烯基；及稠環，諸如(但不限於)十氫萘基，及其類似基團。環烷基亦包括經如上文所定義之直鏈或分支鏈烷基取代的環。代表性經取代環烷基可為單取代的或經取代超過一次，諸如(但不限於)2,2-、2,3-、2,4-、2,5-或2,6-雙取代之環己基，或者單-、二-或三取代之降冰片基或環庚基，其可經例如胺基、羥基、氟基、羧基、硝基、硫基、烷氧基及鹵素基團取代。單獨或組合之術語「環烯基」表示環狀烯基。

術語「碳環的」、「碳環基」及「碳環」表示環中原子均為碳之環結構，諸如環烷基或芳基。在一些實施例中，該碳環具有3至8個環成員，而在其他實施例中，環碳原子數為4、5、6或7。除非具體地作相反指示，否則碳環可經多達N-1(其中N為碳環之大小)個取代基，經例如烷基、烯基、炔基、胺基、芳基、羥基、氟基、羧基、雜芳基、雜環基、硝基、硫基、烷氧基及鹵素基團或如上文所列之其他基團取代。碳環基環可為環烷基環、環烯基環或芳基環。碳環基可為單環或多環的，且若為多環，則每個環可獨立地為環烷基環、環烯基環或芳基環。

(環烷基)烷基亦表示環烷基烷基，為烷基之氫或碳鍵被連接至如上文所定義之環烷基之鍵置換的如上文所定義之烷基。

烯基包括如上文所定義之直鏈及分支鏈以及環狀烷基，但在兩個碳原子之間存在至少一個雙鍵。因此，烯基具有2至約20個碳原子且通常具有2至12個碳，或在一些實施例中具有2至8碳原子。實例包括(但不限於)乙烯基、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基及己二烯基等。

環烯基包括在2個碳之間具有至少一個雙鍵之環烷基。因此，例如環烯基包括(但不限於)環己烯基、環戊烯基及環己二烯基。環烯基

可具有3至約8-12個環成員，而在其他實施例中環碳原子數在3至5、6或7之範圍內。環烷基進一步包括多環的環烷基，諸如(但不限於)降冰片基、金剛烷基、冰片基、莰基、異莰基及蒈烯基；及稠環，諸如(但不限於)十氫萘基，及其類似基團，其限制條件為其在環內包括至少一個雙鍵。環烯基亦包括經如上文所定義之直鏈或分支鏈烷基取代的環。

(環烯基)烷基為烷基氫或碳鍵經連接至如上文所定義之環烯基之鍵置換的烷基。

炔基包括直鏈及分支鏈烷基，但在兩個碳原子之間存在至少一個參鍵。因此，炔基具有2至約20個碳原子且通常具有2至12個碳，或在一些實施例中具有2至8個碳原子。實例包括(但不限於) $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 及 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 等。

除非另作規定，否則單獨或與另一術語組合之術語「雜烷基」意謂由指定數目之碳原子及1或2個選自由O、N及S組成之群之雜原子組成的穩定直鏈或分支鏈烷基，其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子可位於雜烷基之任何位置處，包括在雜烷基之其餘部分與其所連接之片段之間，以及連接至雜烷基中之最遠端碳原子。實例包括： $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$ 及 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ 。至多兩個雜原子可為連續的，諸如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 或 $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ 。

「環雜烷基」環為含有至少一個雜原子之環烷基環。環雜烷基環亦可稱為「雜環基」，如以下所描述。

除非另作規定，否則單獨或與另一術語組合之術語「雜烯基」意謂由指定數目之碳原子及1或2個選自由O、N及S組成之群之雜原子

組成的穩定直鏈或分支鏈單不飽和或雙不飽和烴基，其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。至多兩個雜原子可連續置放。實例包括 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ 及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

芳基為在環中不含雜原子之環狀芳族烴。因此，芳基包括(但不限於)苯基、薁基、并環庚三烯基、聯苯基、二環戊二烯并苯基、茀基、菲基、苯并菲基、茈基、稠四苯基、茚基、伸聯苯基、蒽基及柰基。在一些實施例中，芳基在該等基團之環部分中含有約6至約14個碳。芳基可未經取代或經取代的，如上文所定義。代表性經取代芳基可為單取代或經取代超過一次，諸如(但不限於) 2-、3-、4-、5-或6-取代之苯基，或2-8取代之柰基，其可經碳或非碳基團(諸如上文所列之該等基團)取代。

芳烷基為烷基之氫或碳鍵被連接至如上文所定義之芳基之鍵置換的如上文所定義之烷基。代表性芳烷基包括苯甲基及苯乙基，以及稠合(環烷基芳基)烷基，諸如4-乙基-茚滿基。芳烯基為烷基之氫或碳鍵被連接至如上文所定義之芳基之鍵置換的如上文所定義之烯基。

雜環基或術語「雜環基」包括含有三個或更多環成員之芳族及非芳族環化合物，該等環成員中之一或多者為雜原子，諸如(但不限於) N、O及S。因此，雜環基可為環雜烷基或雜芳基，或若為多環，則為其組合。在一些實施例中，雜環基包括3至約20個環成員，而其他此類基團具有3至約15個環成員。稱為C₂-雜環基之雜環基可為具有兩個碳原子及三個雜原子之5員環、具有兩個碳原子及四個雜原子之6員環等等。同樣，C₄-雜環基可為具有一個雜原子之5員環、具有兩個雜原子之6員環等等。碳原子數加上雜原子數之總和至多等於環原子總數。雜環基環亦可包括一或多個雙鍵。雜芳基環為雜環基之一個實

施例。短語「雜環基」包括稠環種類，其包括含稠合芳族及非芳族基團之該等基團。舉例而言，二氫雜環戊基環及苯并二氫雜環戊基環系統(亞甲基二氫基苯基環系統)為在本文中之意義範圍內的兩種雜環基。該短語亦包括含有雜原子之多環的環系統，諸如(但不限於)呪啶基。雜環基可為未經取代的或可如上文所論述經取代。雜環基包括(但不限於)吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、吲哚基、二氫吲哚基、氮雜吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮雜苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、咪唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、噻菸基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、喹喏啉基及喹唑啉基。代表性經取代雜環基可為單取代的或經取代超過一次，諸如(但不限於)哌啶基或喹啉基，其經諸如上文所列之該等基團之基團2-、3-、4-、5-或6-取代或雙取代。

雜芳基為含有5個或更多個環成員之芳族環化合物，該等環成員中之一或多者為雜原子，諸如(但不限於) N、O及S；例如，雜芳基環可具有5至約8-12個環成員。雜芳基為具有芳族電子結構之多種雜環基。稱為C₂-雜芳基之雜芳基可為具有兩個碳原子及三個雜原子之5員環、具有兩個碳原子及四個雜原子之6員環等等。同樣，C₄-雜芳基可為具有1個雜原子之5員環、具有兩個雜原子之6員環等等。碳原子數加上雜原子數之總和至多等於環原子總數。雜芳基包括(但不限於)諸如以下基團：吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、氮雜吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮雜苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、咪唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、噻菸基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、喹喏啉基及喹唑啉基。

四氫喹啉基、喹喏啉基及喹唑啉基。雜芳基可未經取代或可經如以上所論述之基團取代。代表性經取代雜芳基可經諸如上文所列之該等基團之基團取代一或多次。

芳基及雜芳基之其他實例包括(但不限於)苯基、聯苯基、茚基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羥基四唑基、N-羥基三唑基、N-羥基咪唑基、蒽基(1-蒽基、2-蒽基、3-蒽基)、噻吩基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吲哚基、噁二唑基、異噁二唑基、喹唑啉基、茀基、噁基、異茚滿基、二苯甲基、吖啶基、噻唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡唑基(3-吡唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、噁嗪基(3-噁嗪基、4-噁嗪基、5-噁嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、異喹啉基(1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉基、8-異喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氫-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、苯并[b]噻吩基(2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、7-苯并[b]噻吩基)、2,3-二氫-苯并[b]噻吩基、(2-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、3-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、4-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、5-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、6-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、7-

(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、吲哚基(1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基)、吲唑(1-吲唑基、3-吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(1-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基)、苯并噻唑基(1-苯并噻唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、咔唑基(1-咔唑基、2-咔唑基、3-咔唑基、4-咔唑基)、5H-二苯并[b,f]氮呴(5H-二苯并[b,f]氮呴-1-基、5H-二苯并[b,f]氮呴-2-基、5H-二苯并[b,f]氮呴-3-基、5H-二苯并[b,f]氮呴-4-基、5H-二苯并[b,f]氮呴-5-基)、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呴(10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呴-1-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呴-2-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呴-3-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呴-4-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呴-5-基)及其類似基團。

雜環基烷基為如上文所定義之烷基之氫或碳鍵被連接至如上文所定義之雜環基之鍵置換的如上文所定義之烷基。代表性雜環基烷基包括(但不限於)呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氫呋喃-2-基乙基及吲哚-2-基丙基。

雜芳基烷基為烷基之氫或碳鍵被連接至如上文所定義之雜芳基之鍵置換的如上文所定義之烷基。

術語「烷氧基」係指連接至如上文所定義之烷基(包括環烷基)之氧原子。直鏈烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基及其類似基團。分支鏈烷氧基之實例包括(但不限於)異丙氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、異戊氧基、異己氧基及其類似基團。環狀烷氧基之實例包括(但不限於)環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基及其類似基團。烷氧基可包括1至約12-

20個碳原子鍵接至氧原子，且可進一步包括雙鍵或參鍵，且亦可包括雜原子。舉例而言，烯丙氧基為在本文之意義範圍內的一種烷氧基。甲氧基乙氧基亦為在本文之意義範圍內的一種烷氧基，在一種結構之兩個相鄰原子經其取代之情況下亞甲基二氧基亦然。

術語「硫烷氧基」係指經由硫原子連接至母分子部分的先前所定義之烷基。

術語「糖氧基氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之糖苷。

術語「烷氧基羰基」表示為酯基；亦即，經由羰基連接至母分子部分的烷氧基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基及其類似基團。

除非另作規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「鹵基」或「鹵素」或「鹵化物」意謂氟、氯、溴或碘原子，較佳為氟、氯或溴。

「鹵基烷基」包括單鹵基烷基、多鹵基烷基(其中所有鹵基原子可為相同或不同的)及全鹵基烷基(其中所有氫原子均經諸如氟之鹵素原子置換)。鹵烷基之實例包括三氟甲基、1,1-二氯乙基、1,2-二氯乙基、1,3-二溴-3,3-二氟丙基、全氟丁基及其類似基團。

「鹵烷氧基」包括單鹵基烷氧基、多鹵基烷氧基(其中所有鹵基原子可為相同或不同)及全鹵基烷氧基(其中所有氫原子均經諸如氟之鹵素原子置換)。鹵基烷氧基之實例包括三氟甲氧基、1,1-二氯乙氧基、1,2-二氯乙氧基、1,3-二溴-3,3-二氟丙氧基、全氟丁氧基及其類似基團。

術語「(C_x-C_y)全氟烷基」(其中 $x < y$)意謂所有氫原子均經氟原子置換的具有最少 x 個碳原子且最大 y 個碳原子之烷基。較佳為- (C_1-C_6) 全氟烷基，更佳為- (C_1-C_3) 全氟烷基，最佳為- CF_3 。

術語「(C_x-C_y)全氟伸烷基」(其中 $x < y$)意謂所有氫原子均經氟原

子置換的具有最少x個碳原子且最大y個碳原子之烷基。較佳為-(C₁-C₆)全氟伸烷基，更佳為-(C₁-C₃)全氟伸烷基，最佳為-CF₂-。

術語「芳氧基」及「芳基烷氧基」分別係指鍵接至氧原子之芳基及在烷基部分處鍵接至氧原子之芳烷基。實例包括(但不限於)苯氧基、萘氧基及苯甲氧基。

術語「醯基」當用於本文中時係指含有羰基部分之基團，其中該基團經由羰基碳原子鍵接。羰基碳原子亦鍵接至另一碳原子，該碳原子可為烷基、芳基、芳烷基環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或其類似基團之一部分。在羰基碳原子鍵接至氫之特定情況下，該基團為「甲醯基」，即一種醯基，該術語如本文中所定義。醯基可包括鍵接至羰基之0至約12-20個額外碳原子。醯基可在本文之意義範圍內包括雙鍵或參鍵。丙烯醯基為醯基之一個實例。醯基亦可在此處之意義範圍內包括雜原子。菸醯基(吡啶基-3-羰基)為在本文之意義範圍內之醯基的一個實例。其他實例包括乙醯基、苯甲醯基、苯基乙醯基、吡啶基乙醯基、肉桂醯基及丙烯醯基，以及其類似基團。當含有鍵接至羰基碳原子之碳原子的基團含有鹵素時，該基團稱為「鹵醯基」。一個實例為三氟乙醯基。

術語「胺」包括具有例如式N(基團)₃之一級胺、二級胺及三級胺，其中每個基團可獨立地為H或非H的，諸如烷基、芳基及其類似基團。胺包括(但不限於)R-NH₂，例如烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺；R₂N，其中每個R係獨立地選擇，諸如二烷基胺、二芳基胺、芳烷基胺、雜環基胺及其類似基團；及R₃N，其中每個R係獨立地選擇，諸如三烷基胺、二烷基芳基胺、烷基二芳基胺、三芳基胺及其類似基團。如本文所使用之術語「胺」亦包括銨離子。

「胺基」為具有形式-NH₂、-NHR、-NR₂、-NR₃⁺之取代基(其中每個R係獨立地選擇)及各自之質子化形式，但-NR₃⁺除外，其無法質

子化。因此，經胺基取代之任何化合物可視為胺。在本文之意義範圍內之「胺基」可為一級、二級、三級或四級胺基。「烷基胺基」包括單烷基胺基、二烷基胺基及三烷基胺基。

「銨」離子包括未經取代之銨離子 NH_4^+ ，但除非另作說明，否則其亦包括胺之任何質子化或四級銨化形式。因此，三甲基銨鹽酸鹽及四甲基銨氯化物同時為在本文之意義範圍內之銨離子及胺兩者。

術語「醯胺」(或「醯胺基」)包括C-及N-醯胺基團，亦即，分別為-C(O)NR₂及-NRC(O)R基團。因此，醯胺基團包括(但不限於)一級羧醯胺基(-C(O)NH₂)及甲醯胺基(-NHC(O)H)。「羧醯胺基」或「胺基羥基」為具有式C(O)NR₂之基團，其中R可為H、烷基、芳基等。

術語「疊氮基」係指N₃基團。「疊氮化物」可為有機疊氮化物，或可為疊氮根(N₃⁻)陰離子之鹽。術語「硝基」係指鍵接至有機部分之NO₂基團。術語「亞硝基」係指鍵接至有機部分之NO基團。術語硝酸酯(鹽)係指鍵接至有機部分之ONO₂基團或指硝酸根(NO₃⁻)陰離子之鹽。

術語「胺基甲酸酯」(「胺甲醯基(carbamoyl)」或「甲胺醯基(carbamyl)」)包括N-及O-胺基甲酸酯基，亦即，分別為-NRC(O)OR及-OC(O)NR₂基團。

術語「磺醯胺」(或「磺醯胺基」)包括S-及N-磺醯胺基，亦即，分別為-SO₂NR₂及-NRSO₂R基團。因此，磺醯胺基團包括(但不限於)胺磺醯基(-SO₂NH₂)。以式-S(O)(NR)-表示之有機硫結構應理解為係指亞碩亞胺，其中氧及氮原子均鍵接至硫原子，該硫原子亦鍵接至兩個碳原子。

術語「脒」或「脒基」包括具有式-C(NR)NR₂之基團。通常，脒基為-C(NH)NH₂。

術語「胍」或「胍基」包括具有式-NRC(NR)NR₂之基團。通

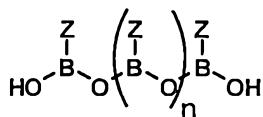
常，胍基爲-NHC(NH)NH₂。

術語「衍生自糖之環」係指藉由自任何糖之兩個羥基移除氫原子形成環的化合物。

術語「酇酸酯」係指酇酸之酯，例如-B(OR^{B3})(OR^{B4})，其中R^{B3}及R^{B4}中至少一者不爲氫。

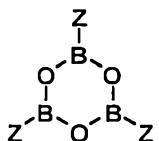
術語「酇酸」係指含有-B(OH)₂之化合物。在一些實施例中，酇酸化合物可藉由酇酸部分脫水而形成寡聚酇酸。

術語「酇酸酐」係指由兩個或兩個以上酇酸化合物分子之組合失去一或多個水分子所形成的化合物。當與水混合時，酇酸酐化合物經水合以釋放游離酇酸化合物。在各種實施例中，酇酸酐可包含兩個、三個、四個或更多個酇酸單元，且可具有環狀或線性組態。具有式YY之肽酇酸化合物中之寡聚酇酸酐的非限制性實例說明於下：



YY ；其中n爲0至約10之整數，較佳爲0、1、2、3或4，且Z爲式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之巨環化合物。

在一些實施例中，酇酸酐化合物包含具有式XX之環狀三聚體（「硼氫六環」），



XX ；其中Z爲式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之巨環化合物。

如此項技術中所熟知的，「鹽」包括呈離子形式之有機化合物(諸

如羧酸、磺酸或胺)與抗衡離子的組合。舉例而言，呈陰離子形式之酸可與陽離子形成鹽，該等陽離子諸如金屬陽離子，例如鈉、鉀及其類似物；銨鹽，諸如 NH_4^+ 或各種胺之陽離子，包括四烷基銨鹽，諸如四甲基銨，或其他陽離子，諸如三甲基銨，及其類似物。「醫藥學上可接受之」或「藥理學上可接受之」鹽為由已批准用於人類消費且一般無毒之離子所形成的鹽，諸如氯離子鹽或鈉鹽。「兩性離子」為諸如可在分子中形成之內鹽，其具有至少兩個可電離基團，一個形成陰離子且另一個形成陽離子，該等基團用於彼此平衡。舉例而言，胺基酸(諸如甘胺酸)可以兩性離子形式存在。「兩性離子」為在本文之意義範圍內之鹽。本文所述化合物可呈鹽形式。術語「鹽」包含游離酸或游離鹼之加成鹽，其為本文所述之化合物。鹽可為「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指具有在醫藥應用中提供效用之範圍內之毒性型態的鹽。醫藥學上不可接受之鹽可仍具有諸如高結晶度之特性，其在本發明之實踐中具有效用，諸如在本發明化合物之合成、純化或調配製程中具有效用。

適合醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機酸或由有機酸製備。無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適當之有機酸可選自脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類有機酸，其實例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡萄糖醛酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、4-羥基苯甲酸、苯基乙酸、扁桃酸、恩貝酸(帕莫酸)、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、對甲苯磺酸、對胺基苯磺酸、環己基胺基磺酸、硬脂酸、褐藻酸、 β -羥基丁酸、水楊酸、黏酸及半乳糖醛酸。醫藥學上不可接受之酸加成鹽之實例包括例如高氯酸鹽及四氟硼酸鹽。

本發明化合物之適合醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括例如金屬鹽，包括鹼金屬、鹼土金屬及過渡金屬鹽，諸如鈣、鎂、鉀、鈉及鋅鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽亦包括由鹼性胺製成之有機鹽，諸如 *N,N'*-二苯甲基伸乙基二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、伸乙基二胺、葡甲胺(*N*-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因。醫藥學上不可接受之鹼加成鹽之實例包括鋰鹽及氰酸鹽。儘管醫藥學上不可接受之鹽一般不可用作藥劑，但該等鹽可例如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)化合物之合成中，例如在藉由再結晶進行其純化中用作中間物。所有該等鹽均可由根據式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之相應化合物藉由習知手段，例如藉由使適當酸或鹼與化合物根據式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物反應來製備。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指無毒無機或有機酸及/或鹼加成鹽，參見例如，Lit等人，Salt Selection for Basic Drugs (1986), *Int J. Pharm.*, 33, 201-217，以引用的方式併入。

「水合物」係在組成中有水分子存在之化合物。該組成可包括化學計量之量的水，諸如單水合物或二水合物，或可包括隨機量之水。術語「水合物」在本文中使用時係指一種固體形式，亦即，呈水溶液形式之化合物，但其可經水合，並非如該術語在本文中使用時之水合物。

「溶劑化物」為類似之組成，但非水溶劑替代了水。舉例而言，甲醇或乙醇可形成「醇化物」，其亦可為化學計量或非化學計量的。術語「溶劑化物」在本文中使用時係指一種固體形式，亦即，呈於一種溶劑中之溶液形式的化合物，但其可經溶劑化，並非如該術語

在本文中使用時之溶劑化物。

如此項技術中所熟知，「前藥」為可投與患者之一種物質，其中該物質藉由患者體內之生物化學物質之作用(諸如酶)而在活體內轉變成活性醫藥成分。前藥之實例包括可藉由如在人類及其他哺乳動物血流中所發現之內源性酯酶水解的羧酸基團之酯。前藥之其他實例包括可在生理條件下水解以提供相應酬酸之酬酸酯。用於選擇及製備適合前藥衍生物之習知程序描述於例如「Design of Prodrugs」，H. Bundgaard編, Elsevier, 1985中。

此外，在根據馬庫西群(Markush group)描述本發明之特徵或態樣之情況下，熟習此項技術者將認識到，目前所描述之化合物亦由此係根據該馬庫西群中任何個別成員或成員亞組來描述。舉例而言，若將X描述為選自由溴、氯及碘組成之群，則完整地描述了有關X為溴之請求項及有關X為溴及氯之請求項。另外，在根據馬庫西群描述本發明之特徵或態樣之情況下，熟習此項技術者將認識到，本發明亦由此係根據馬庫西群中個別成員之任何組合或成員亞組來描述。因此，例如，若將X描述為選自由溴、氯及碘組成之群，且將Y描述為選自由甲基、乙基及丙基組成之群，則完整地描述了有關X為溴且Y為甲基之請求項。

若將必需為整數之變量值(例如，烷基中碳原子之數目或環上取代基之數目)描述為一個範圍，例如0-4，則此意謂該值可為在0與4之間之任何整數，包括端點在內，亦即，0、1、2、3或4。

在各種實施例中，化合物或化合物集合，諸如本發明方法中所用者，可為上文所列實施例之任何組合及/或亞組合中的任一者。

在各種實施例中，提供了如任何實例中或例示性化合物中所示的化合物。限制性條件可適用於任何所揭示之類別或實施例，其中其他上文所揭示之實施例或種類中之任一者或者可排除在該等類別或

實施例之外。

本發明進一步包含經分離的根據式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物。表述「經分離之化合物」係指式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或根據式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物之混合物的製備，其中該經分離之化合物已與該或該等化合物之合成中之所用試劑及/或所形成之副產物分開。「經分離」不意味著該製劑為技術上純(均質)的，而是其足夠純以使化合物呈其可在治療上使用之形式。較佳「經分離之化合物」係指式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或根據式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物之混合物的製備，其含有呈以總重量計至少10重量%之量的指定化合物或根據式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物的混合物。較佳該製劑含有的指定化合物或化合物混合物之量為以總重量計至少50重量%；更佳為以總重量計至少80重量%；且最佳為以該製劑之總重量計至少90重量%、至少95重量%或至少98重量%。

本文所述化合物及中間物可藉由標準技術，諸如過濾、液-液萃取、固相萃取、蒸餾、再結晶或層析法(急驟管柱層析法或HPLC)自其反應混合物分離並純化。

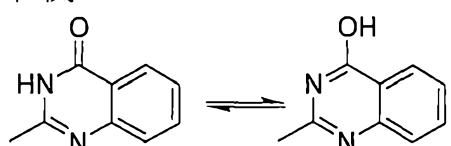
本文所述化合物之異構現象及互變異構現象

互變異構現象

在本發明範圍內，應瞭解式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其鹽可展現互變異構現象，因此兩種化合物能夠藉由在兩個原子之間交換氫原子，該氫原子與該兩個原子中之任一個形成共價鍵而輕易地相互轉變。由於互變異構化合物彼此以易變之平衡存在，故其可被視為同一化合物之不同異構形式。應瞭解，在本說明書內之化學式圖式僅能表示可能的互變異構形式中之一者。然而，亦應瞭解，本發明涵蓋任何互變異構形式，且不僅僅侷限於化學式圖式內所利用之任一互變異構形式。在本說明書內之化學式圖式僅能表示可能的互變異構形式中之一者，且應瞭解，本說明書涵蓋所描繪之化合物的所有可能之互變異構形式，不僅僅是為便利起見而在本文中以圖形顯示之該等形式。舉例而言，互變異構現象可藉由如以波形線指示的鍵接之吡唑來展現。儘管兩個取代基均稱為4-吡唑基，但很明顯，在各結構中不同氮原子帶有氫原子。



此種互變異構現象亦可出現在經取代之吡唑中，諸如3-甲基、5-甲基或3,5-二甲基吡唑，及其類似物。互變異構現象之另一實例為醯胺基-醯亞胺基(當為環狀時為內醯胺-內醯亞胺)互變異構現象，諸如在鄰近環氮原子處帶有環氧化原子之雜環化合物中所見的。舉例而言，以下平衡：



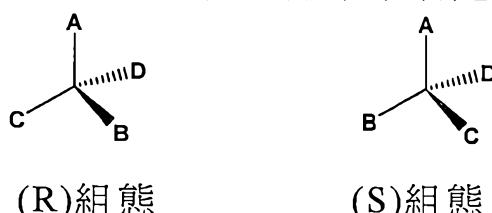
為互變異構現象之一個實例。因此，本文中以一種互變異構體描繪之結構意欲亦包括另一互變異構體。

光學異構現象

應瞭解，當本發明化合物含有一或多個對掌性中心時，化合物

可以純對映異構體或非對映異構體形式或以外消旋混合物形式存在，且可以純對映異構體或非對映異構體形式或以外消旋混合物形式分離。因此，本發明包括本文所述化合物之任何可能的對映異構體、非對映異構體、外消旋物或其混合物。

由對掌性中心之存在產生之異構體包含一對不可重疊之異構體，稱為「對映異構體」。純化合物之單一對映異構體具有光學活性，亦即，其能夠旋轉平面偏振光之平面。單一對映異構體係根據 *Cahn-Ingold-Prelog* 系統來命名。取代基之優先次序係基於原子量排序，原子量較高(如由系統程序確定)，則具有較高的優先排序。一旦四個基團之優先排序確定，就對分子進行定向，由此最低排序之基團係遠離觀察者指向。接著，若其他基團之遞減之排序次序為順時針進行，則該分子指定為(R)且若其他基團之遞減排序係逆時針進行，則該分子指定為(S)。在流程 14 中之實例中，*Cahn-Ingold-Prelog* 排序為 A > B > C > D。最低排序之原子 D 係遠離觀察者定向。



本發明擬涵蓋非對映異構體以及其外消旋形式及解析之非對映異構及對映異構純形式及其鹽。非對映異構體對可藉由已知分離技術(包括正相及反相層析法，以及結晶法)來解析。

「經分離之光學異構體」意謂已經自具有相同式之相應光學異構體實質上純化的化合物。較佳地，該經分離之異構體以重量計為至少約 80%，更佳為至少 90% 純，甚至更佳為至少 98% 純，最佳為至少約 99% 純。

經分離之光學異構體可藉由熟知之對掌性分離技術自外消旋混合物純化。根據一種此類方法，藉由 HPLC，使用適合的對掌性管

柱，諸如 DAICEL® CHIRALPAK® 系列管柱家族之成員 (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan)，將本文所述化合物之外消旋混合物或其對掌性中間物分離成 99% wt.% 純之光學異構體。該管柱係根據製造商之說明來操作。

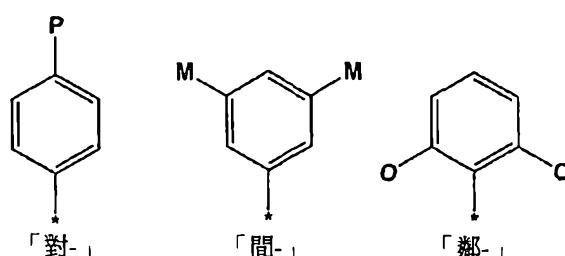
旋轉異構現象

應瞭解，歸因於繞醯胺鍵聯限制性旋轉之化學特性(亦即，共振賦予 C-N 鍵某種雙鍵性質)(如下文所說明)，有可能觀測到單獨的旋轉異構體物質且甚至在一些情況下分離出該等物質(參見下文)。還應瞭解，某些結構元素，包括空間位阻或醯胺氮上之取代基，可將旋轉異構體之穩定性增強至使得化合物可作為單一穩定旋轉異構體分離且永久存在的程度。因此，本發明包括式(I)之任何可能的穩定旋轉異構體，其在治療癌症或其他增生性疾病狀態方面具有生物活性



區位異構現象

在一些實施例中，本文所述化合物在芳族環上具有特定的取代基空間佈置，此與由化合物類別所展示之結構活性關係有關。通常，此種取代基佈置係由編號系統表示；然而，編號系統在不同環系統之間通常不一致。在六員芳族系統中，空間佈置係由常用命名法「對」(對於 1,4-取代)、「間」(對於 1,3-取代)及「鄰」(對於 1,2-取代)來說明，如下文所示。

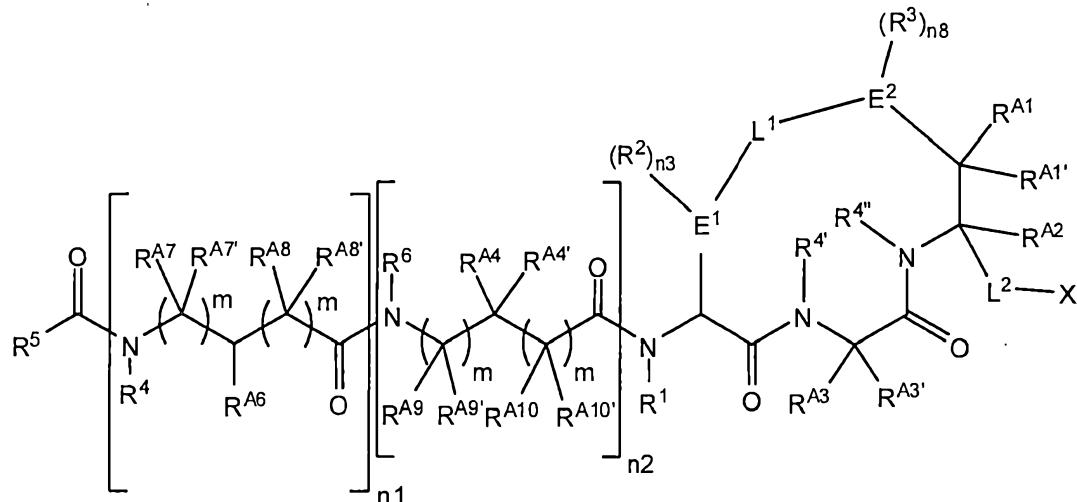


在各種實施例中，化合物或化合物集合，諸如本發明化合物中

者或用於本發明方法中者，可為上文所列實施例之任何組合及/或亞組合中之任一者。

化合物

在一個態樣中，本文描述了式(I)之化合物：



式(I)；

其中：

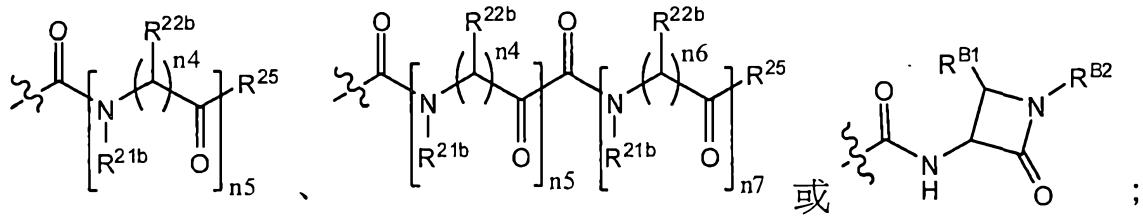
E^1 為(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_7)烯基、(C_2-C_7)炔基、(C_3-C_7)環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

E^2 為(C_2-C_7)烯基、(C_2-C_7)炔基、(C_3-C_7)環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

L^1 為一鍵、-O-、-S-、-NR⁴-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂S-、-SCH₂-、-CH₂NR⁴-、-NR⁴CH₂-、-NR⁴C(O)-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴S(O)₂-、-S(O)₂NR⁴-、-NR⁴C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)O-、-OC(O)NR⁴-，或視情況經OH、CN、NO₂、鹵素、(C_1-C_6)烷基取代之(C_1-C_4)伸烷基；

L^2 為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基；

X為下式之基團



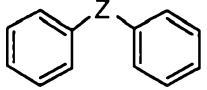
其中 n_4 、 n_5 及 n_6 各自獨立地為 1、2 或 3； n_7 為 0、1 或 2； R^{21b} 及 R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、5 至 7 員雜芳基、5 至 7 員雜環基或 (C_6-C_{10}) 芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個 J 取代； R^{25} 為 H、OH、

R^{25a} 及 R^{25b} 各自獨立地為 H、 $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基或視情況經取代之烷基； R^{B1} 及 R^{B2} 各自獨立地為 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、 OR^C 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 硫烷氧基、 $N(R^C)_2$ 、5-7 員雜環基或 5-7 員雜芳基或 (C_6-C_{10}) 芳基； R^C 在每次出現時獨立地為 H 或 (C_1-C_6) 烷基，且波形線指示 X 與式(I)中帶有 X 之碳的連接點；或

X 為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、

$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或
，其中 R^7 為 H、甲基、乙基或 $-CH_2OH$ ；或 R^7 及 R^{B3} 與硼原子一起形成 5 或 6 員含硼環； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為 H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ ；或 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之 5 或 6 員含硼環；

R^5 為芳基、雜芳基或具有約 1-22 個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中 R^5 連接至其直接或藉由 O 或 NR^4 連接之羥基碳，以分別提供醯

胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之
，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C；

R²及R³各自獨立地為硝基、鹵基、氟基、羥基、糖氨基、胺基、(C₁-C₄)烷氨基、(C₁-C₄)醯氨基、(C₁-C₄)烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(I)化合物(其中R²或R³分別為羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

n1及n2獨立地為0或1；

● n3及n8獨立地為0、1或2；

每個m獨立地為0或1；

R¹為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R¹與E¹一起形成環；

R⁴、R^{4'}及R^{4''}在每次出現時各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R⁶為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R⁶與R^{A4}一起形成環；

● R^{A1}、R^{A1'}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}在每次出現時獨立地為氫、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

R^{A6}為胺基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J為鹵素、R'、OR'、CN、CF₃、OCF₃、(CH₂)_{0-p}N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SR'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂R'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SO₃R'、(CH₂)_{0-p}C(O)R'、

$(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 或 $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ ，其中p為4；

每個R'在每次出現時獨立地為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_3-C_{10}) 環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N $((C_1-C_4)$ 烷基)₂-、-NH (C_1-C_4) 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 環烷基或 C_1-C_6 雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

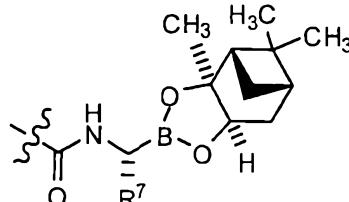
在一個實施例中為一種式(I)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為芳基或雜芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中E¹為芳基且E²為雜芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中E¹及E²各自為雜芳基。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中L¹為一鍵、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中L¹為一鍵。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中L¹為-O-。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中L¹為-OCH₂-。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中L¹為-CH₂O-。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基且L¹為一鍵。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基且L¹為-O-。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基且L¹為-OCH₂-。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基且L¹為-CH₂O-。

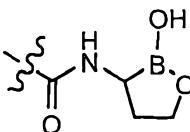
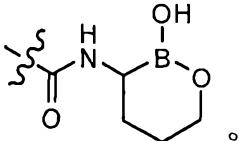
在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中L²為一鍵。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中L²為視情況經取代之(C₁-C₆)伸烷基。在另一實施例中，L²為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

在一個實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、

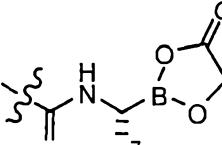
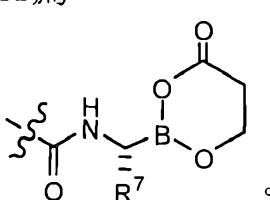
C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或 。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為CO₂H。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為CH₂CO₂H。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)NHCH₂C(=O)H。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為CH₂C(=O)H。

在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})。在其他實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH₂B(OH)₂。在其他實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₃)B(OH)₂。在其他實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OH)₂。在其他實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OH)₂。在其他實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH₂B(OCH₃)₂。在其他實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OCH₃)₂。

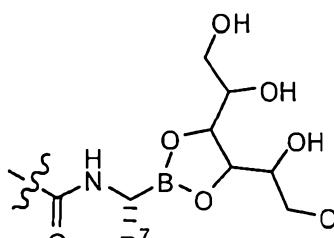
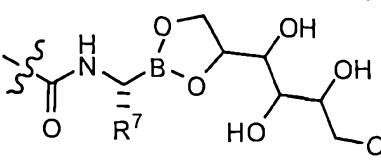
在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為
 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^7 與硼原子一起形成視情況
 經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中

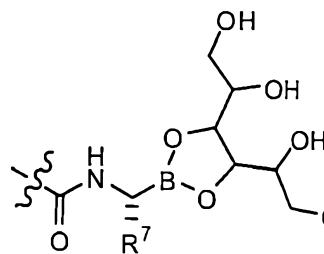
X為 。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為
。

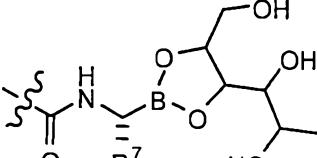
在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為
 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況
 經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中

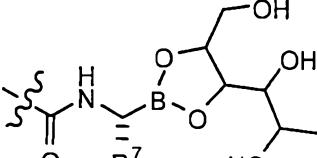
X為 。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為
。

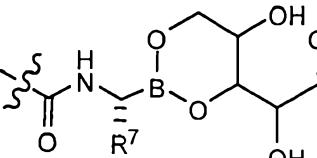
在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為
 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況
 經取代的衍生自糖之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(I)之化

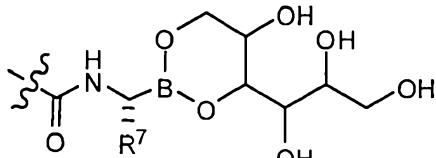
合物，其中X為 。在一些實施例中為一種式(I)之
 化合物，其中X為 。在一些實施例中為一種式

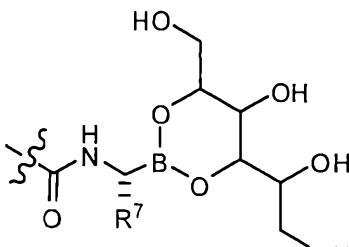


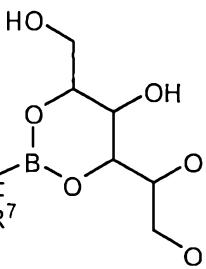
(I)之化合物，其中X爲 。在一些實施例中爲一種



式(I)之化合物，其中X爲 。在一些實施例中爲一

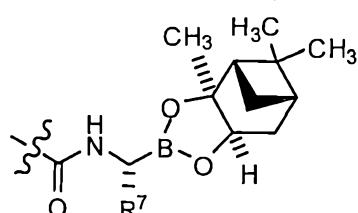


種式(I)之化合物，其中X爲 。在一些實施例中

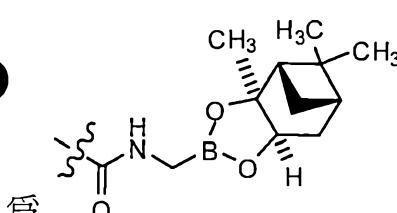


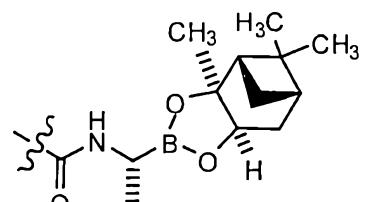
爲一種式(I)之化合物，其中X爲 。

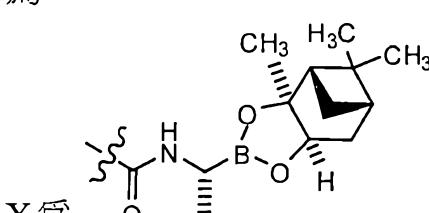
在一些實施例中爲一種式(I)之化合物，其中X爲

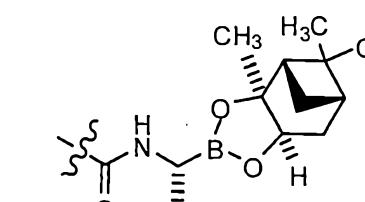


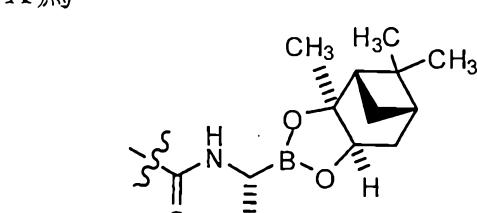
。在其他實施例中爲一種式(I)之化合物，其中X爲



爲 。在其他實施例中爲一種式(I)之化合物，其中

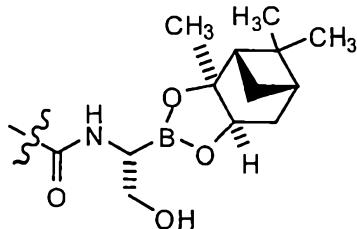


X爲 。在其他實施例中爲一種式(I)之化合物，其



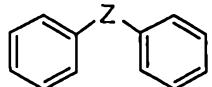
中X爲 。在其他實施例中爲一種式(I)之化合物，





其中X爲 $\text{Z}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Z}$ 。

在一些實施例中爲一種式(I)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之



，其中Z爲一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中爲一種式(I)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支

烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜

芳基或視情況經取代之 $\text{Z}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Z}$ ，其中Z爲一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中爲一種式(I)之化合物，其中R⁵爲具有約1-

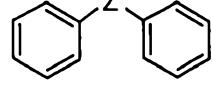
22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供

醯胺鍵聯，在該鏈內或在鏈末端處包含 $\text{Z}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Z}$ ，其中Z爲一鍵。

在一些實施例中爲一種式(I)之化合物，其中R⁵爲具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，

在鏈末端處包含 $\text{Z}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Z}$ ，其中Z爲一鍵。在一些實施例中爲一種

式(I)之化合物，其中R⁵爲具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內包含



，其中Z爲一鍵。在一些實施例中爲一種式(I)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或

在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(I)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

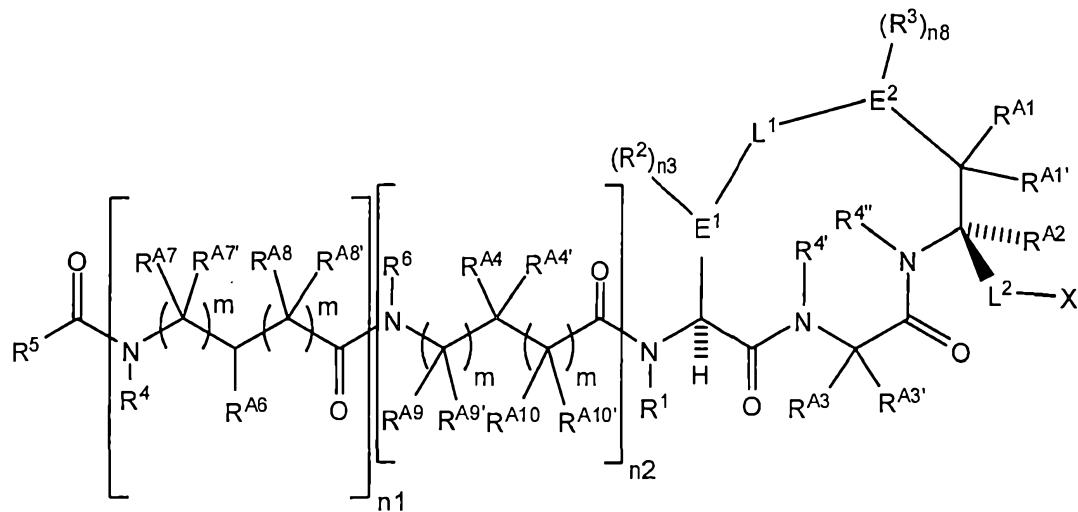
在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中n1為0且n2為1。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中n1為0，n2

爲1且 R^{A4} 爲 $CH_2C(O)NH_2$ 。在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲0，n2爲1且 R^{A4} 爲 $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。

在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲1且n2爲1。在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲1，n2爲1， R^{A6} 爲 CH_3 且 R^{A4} 爲視情況經1至3個J取代之(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲1，n2爲1， R^{A6} 爲 CH_3 且 R^{A4} 爲 CH_3 。在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲1，n2爲1， R^{A6} 爲 CH_3 且 R^{A4} 爲 CH_2CH_3 。在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲1，n2爲1， R^{A6} 爲 CH_3 且 R^{A4} 爲 $CH_2CH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲1，n2爲1， R^{A6} 爲 CH_3 且 R^{A4} 爲 CH_2OH 。在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲1，n2爲1， R^{A6} 爲 CH_3 且 R^{A4} 爲 $CH(OH)CH_3$ 。在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲1，n2爲1， R^{A6} 爲 CH_3 且 R^{A4} 爲 $CH_2C(O)NH_2$ 。在另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n1爲1，n2爲1， R^{A6} 爲 CH_3 且 R^{A4} 爲 $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。

在前述實施例之另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中 R^{A7} 、 $R^{A7'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 各自獨立地爲H。在前述實施例之另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中每個m爲0。在前述實施例之另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中 R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 R^{A2} 、 $R^{4'}$ 及 $R^{4''}$ 各自獨立地爲H。在前述實施例之另一實施例中爲一種式(I)之化合物，其中n3爲1且n8爲1。

在另一實施例中爲一種具有式(Ia)之結構的式(I)化合物：



式(Ia)；

其中：

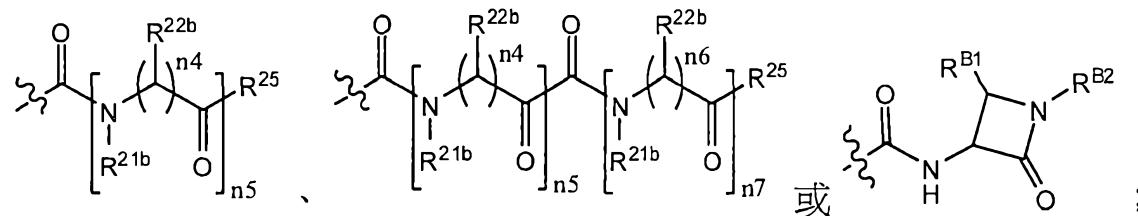
E^1 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

E^2 為(C_2 - C_7)烯基、(C_2 - C_7)炔基、(C_3 - C_7)環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ ，或視情況經 OH 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基取代之 (C_1-C_4) 伸烷基；

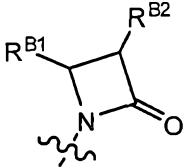
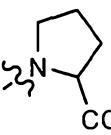
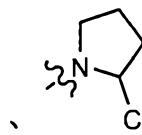
L^2 為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基；

X爲下式之基團

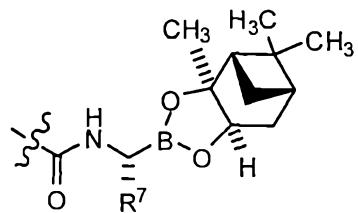


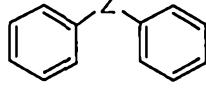
其中n₄、n₅及n₆各自獨立地為1、2或3；n₇為0、1或2；R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷

基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；R²⁵爲H、OH、

OR^C、, , , 其中R^{25a}及R^{25b}各自獨立地爲H、SO₂(C₁-C₆)烷基或視情況經取代之烷基；R^{B1}及R^{B2}各自獨立地爲H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、OR^C、C(=O)N(R^C)₂、OC(=O)N(R^C)₂、C(=O)OR^C、OC(=O)OR^C、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)硫烷氧基、N(R^C)₂、5-7員雜環基或5-7員雜芳基或(C₆-C₁₀)芳基；R^C在每次出現時獨立地爲H或(C₁-C₆)烷基，且波形線指示X與式(Ia)中帶有X之碳的連接點；或

X爲CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、

C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或, 其中R⁷爲H、甲基、乙基或-CH₂OH；或R⁷及R^{B3}與硼原子一起形成5或6員含硼環；R^{B3}及R^{B4}各自獨立地爲H、(C₁-C₆)烷基、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H；或R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環；

R⁵爲芳基、雜芳基或具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由O或NR⁴連接之羥基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之，其中Z爲一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C；

R²及R³各自獨立地爲硝基、鹵基、氟基、羥基、糖氧基、胺基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)醯氧基、(C₁-C₄)烷基，或在生理條件下可裂

解以提供式(Ia)之化合物(其中R²或R³分別爲羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

n1及n2獨立地爲0或1；

n3及n8獨立地爲0、1或2；

每個m獨立地爲0或1；

R¹爲氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R¹與E¹一起形成環；

R⁴、R^{4'}及R^{4''}在每次出現時各自獨立地爲氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R⁶爲氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R⁶與R^{A4}一起形成環；

R^{A1}、R^{A1'}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}在每次出現時獨立地爲氫、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

R^{A6}爲胺基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J爲鹵素、R'、OR'、CN、CF₃、OCF₃、(CH₂)_{0-p}N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SR'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂R'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SO₃R'、(CH₂)_{0-p}C(O)R'、(CH₂)_{0-p}C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}NH-C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂或(CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂，其中p爲4；

每個R'在每次出現時獨立地爲氫、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₁₀)環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選

自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂-、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

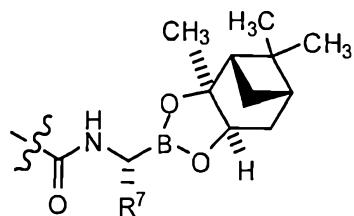
在一個實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為芳基或雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為芳基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中E¹為芳基且E²為雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中E¹及E²各自為雜芳基。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中L¹為一鍵、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中L¹為一鍵。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中L¹為-O-。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中L¹為-OCH₂-。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中L¹為-CH₂O-。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基且L¹為一鍵。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基且L¹為-O-。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基且L¹為-OCH₂-。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中E¹及E²各自為苯基且L¹為-CH₂O-。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中L²為一鍵。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中L²為視情況經取代之(C₁-C₆)伸烷基。在另一實施例中，L²為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

在一個實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為CO₂H, CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、



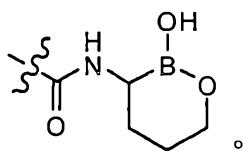
$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 CO_2H 。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 CH_2CO_2H 。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $CH_2C(=O)H$ 。

在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH_2B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH_2B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OCH_3)_2$ 。

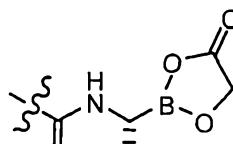
在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OCH_3)_2$ 。

在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^7 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其

中X為 在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為

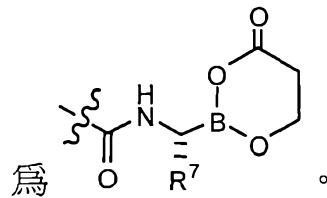


在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為
 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況
 經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其



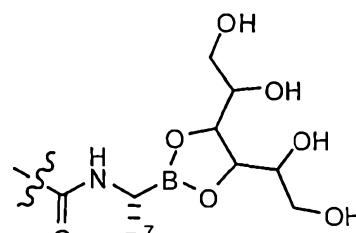
中X為

。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X



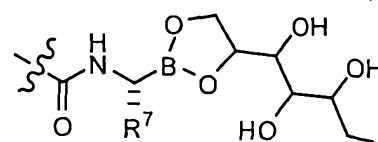
。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為

在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為
 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況
 經取代的衍生自糖之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Ia)之



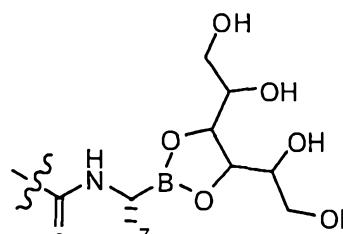
化合物，其中X為

。在一些實施例中為一種式(Ia)



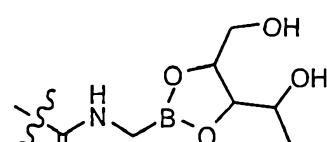
之化合物，其中X為

。在一些實施例中為一種



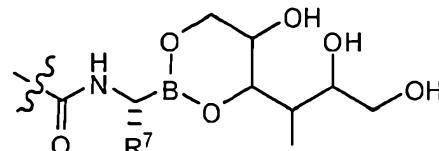
式(Ia)之化合物，其中X為

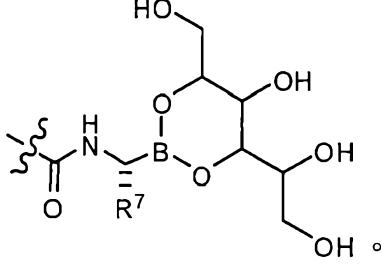
。在一些實施例中為一

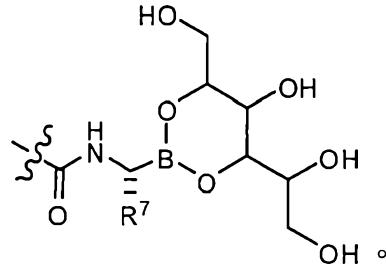


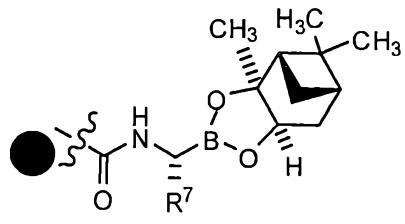
種式(Ia)之化合物，其中X為

。在一些實施例中為

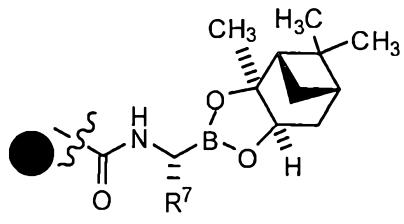


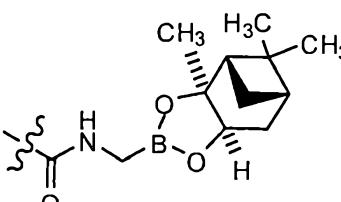
一種式(Ia)之化合物，其中X為  在一些實施



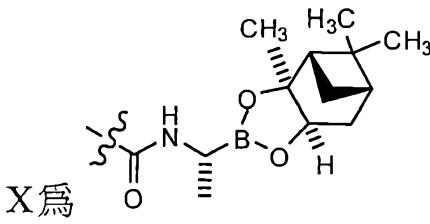
例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 。

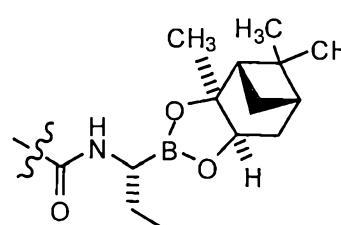
在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為

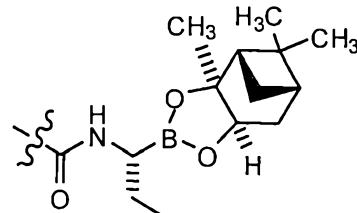


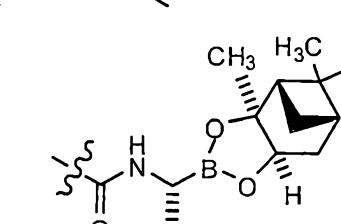
。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為 。

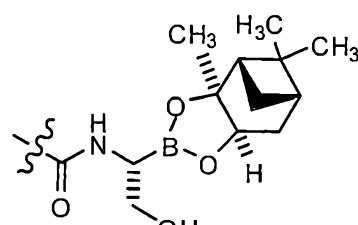
為 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中

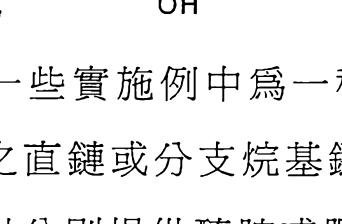


X為 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其



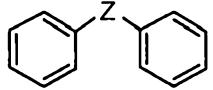
中X為 。在其他實施例中為一種式(Ia)之化合物，其



其中X為 。

在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之碳基以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含

視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之

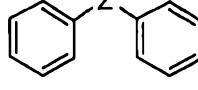


，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例

中為一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分

支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該

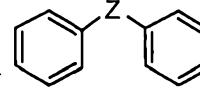
鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之



雜芳基或視情況經取代之

，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有

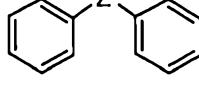
約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以



提供醯胺鍵聯，在該鏈內或在鏈末端處包含

，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個

碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺



鍵聯，在鏈末端處包含

，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內包

含

，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(Ia)之化

物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接

至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈

內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為

一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷

基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內

或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式

(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，

其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在鏈末端處包含

C176322A.doc

- 74 -

S

視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

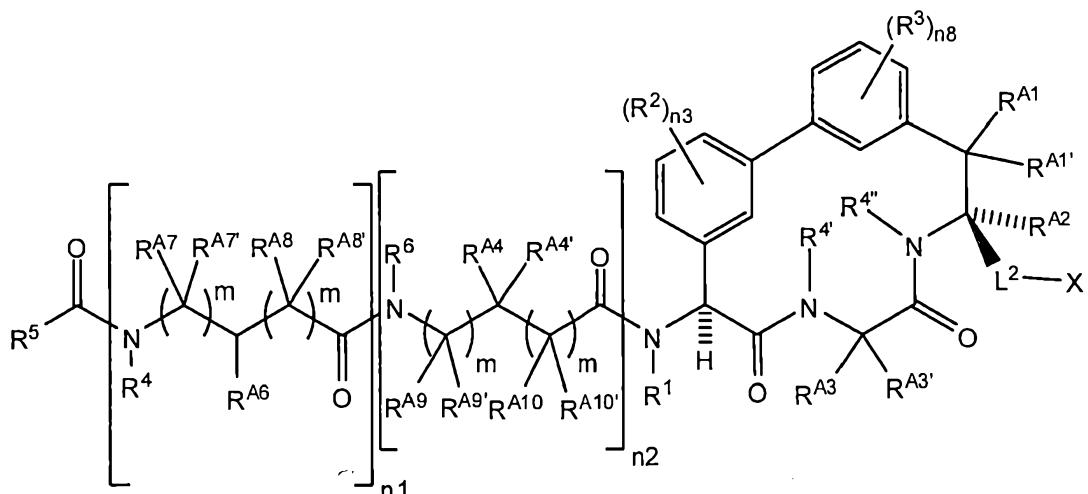
在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0且n2為1。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為1且n2為1。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₃。在另一

實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A4}、R^{A10}及R^{A10'}各自獨立地為H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中每個m為0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{A1}、R^{A1'}、R^{A2}、R⁴及R^{4'}各自獨立地為H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中n3為1且n8為1。

在另一實施例中為一種具有式(Ib)之結構的式(I)化合物：

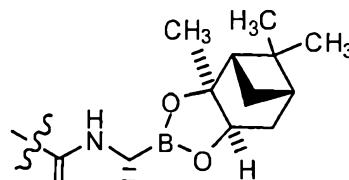


式(Ib)。

在另一實施例中爲一種式(Ib)之化合物，其中L²爲一鍵。在另一實施例中爲一種式(Ib)之化合物，其中L²爲視情況經取代之(C₁-C₆)伸

烷基。在另一實施例中， L^2 為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

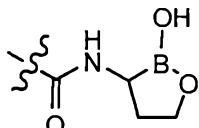
在一個實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、

$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或 。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 CO_2H 。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 CH_2CO_2H 。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $CH_2C(=O)H$ 。

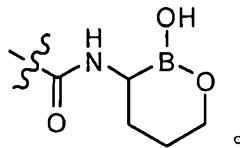
在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 。在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH_2B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH_2B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OCH_3)_2$ 。

在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^7 與硼原子一起形成視情況

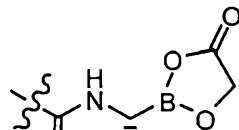
經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其



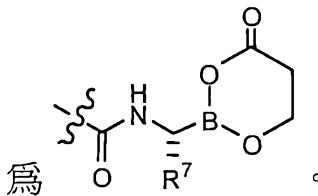
中X為 。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為



在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其

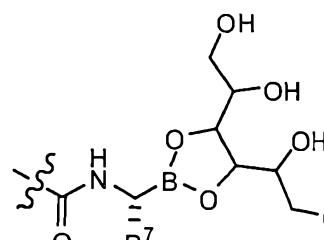


中X為 。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X

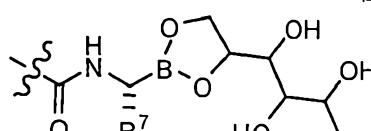


為 。

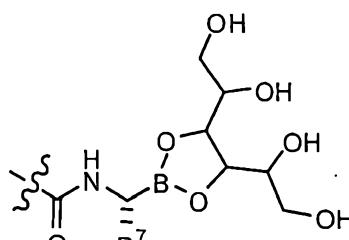
在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代的衍生自糖之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Ib)之



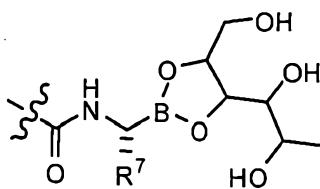
化合物，其中X為 。在一些實施例中為一種式(Ib)



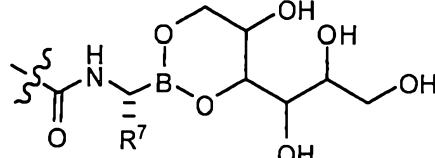
之化合物，其中X為 。在一些實施例中為一種



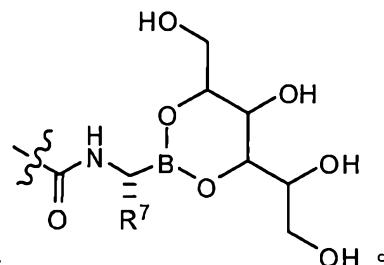
式(Ib)之化合物，其中X為 。在一些實施例中為一



種式(Ib)之化合物，其中X為

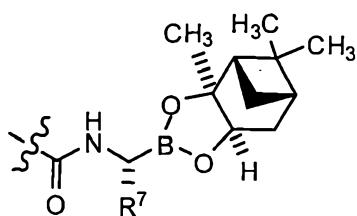


一種式(Ib)之化合物，其中X為

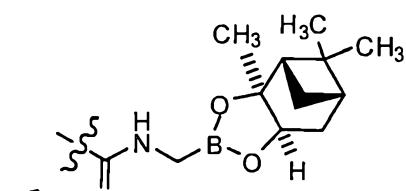


例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為

● 在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為

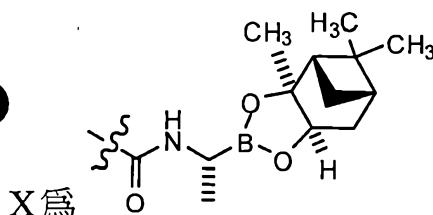


● 在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X

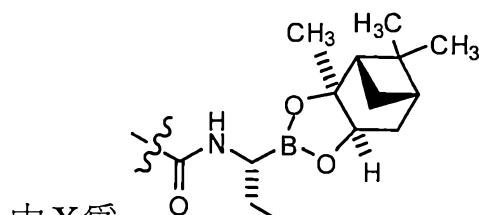


為

● 在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中

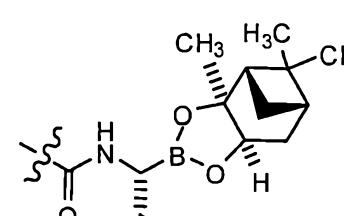


● 在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其



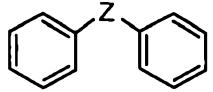
中X為

● 在其他實施例中為一種式(Ib)之化合物，其

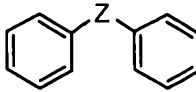


其中X為

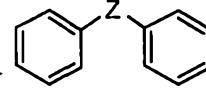
在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之



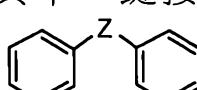
，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之



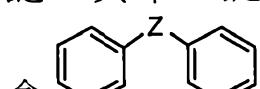
雜芳基或視情況經取代之 ，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以



提供醯胺鍵聯，在該鏈內或在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺



鍵聯，在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內包



含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內

或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

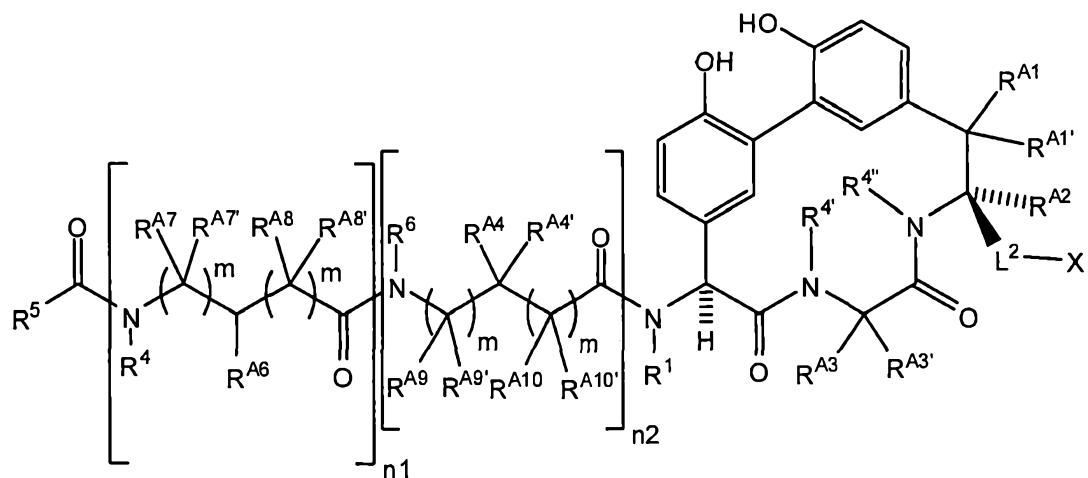
在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0且n2為1。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為1且n2為1。在

另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A4'}、R^{A10}及R^{A10'}各自獨立地為H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中每個m為0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{A1}、R^{A1'}、R^{A2}、R^{4'}及R^{4''}各自獨立地為H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中n3為1且n8為1。

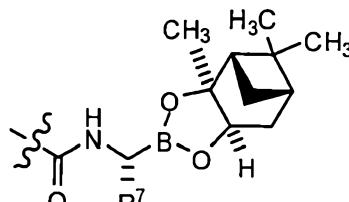
在另一實施例中為一種具有式(Ic)之結構的式(I)化合物：



式(Ic)。

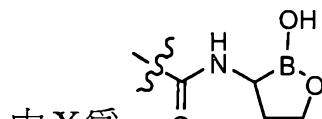
在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中L²為一鍵。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中L²為視情況經取代之(C₁-C₆)伸烷基。在另一實施例中，L²為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

在一個實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、

C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或 。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為CO₂H。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為CH₂CO₂H。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)NHCH₂C(=O)H。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為CH₂C(=O)H。

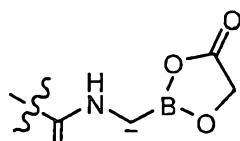
在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH₂B(OH)₂。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₃)B(OH)₂。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OH)₂。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OH)₂。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH₂B(OCH₃)₂。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OCH₃)₂。

在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R⁷與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其



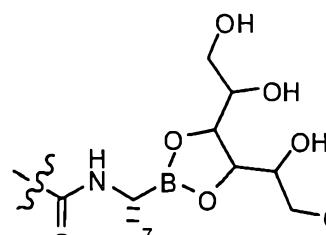
中X為 。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為 。

在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其

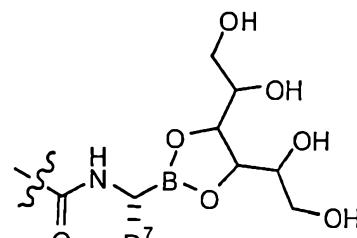


中X為 。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為 。

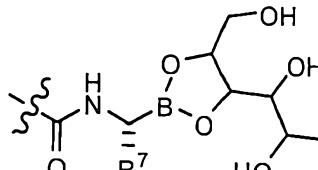
在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代的衍生自糖之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Ic)之



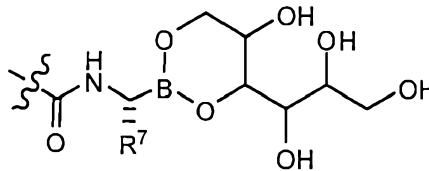
化合物，其中X為 。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為 。在一些實施例中為一種



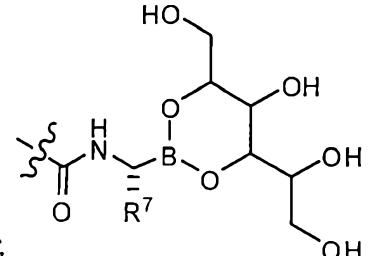
式(Ic)之化合物，其中X為 。在一些實施例中為一



種式(Ic)之化合物，其中X為 。在一些實施例中為

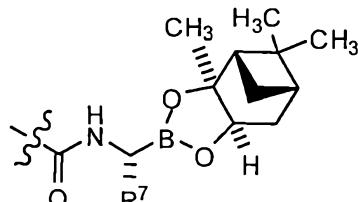


一種式(Ic)之化合物，其中X為 。在一些實施

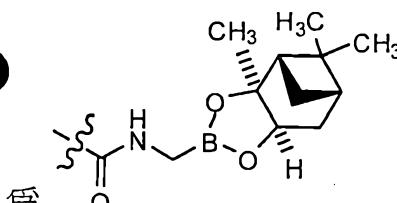


例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為 。

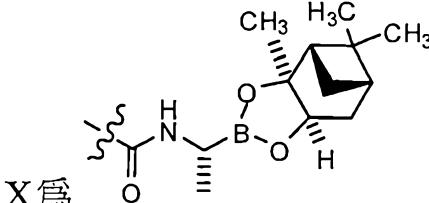
在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為



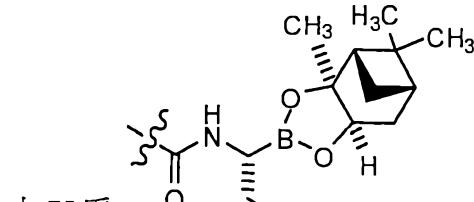
。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X



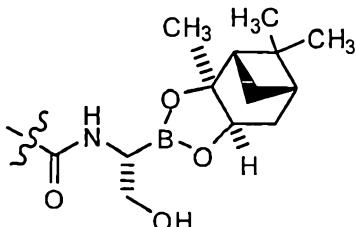
為 。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中



X為 。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，其



中X為 。在其他實施例中為一種式(Ic)之化合物，



其中X爲

在一些實施例中爲一種式(Ic)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之

，其中Z爲一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中爲一種式(Ic)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之

，其中Z爲一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中爲一種式(Ic)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內或在鏈末端處包含

，其中Z爲一鍵。在一些實施例中爲一種式(Ic)之化合物，其中R⁵爲具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在鏈末端處包含

，其中Z爲一鍵。在一些實施例中爲一種式(Ic)之化合物，其中R⁵爲具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內包含

，其中Z爲一鍵。在一些實施例中爲一種式(Ic)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈

內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在該鏈內或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯，在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含視情況經取代之芳基。

在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0且n2為1。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0，

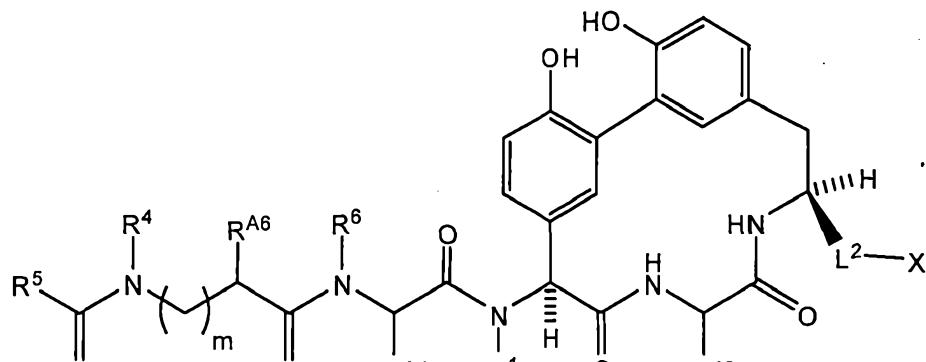


n2為1且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為1且n2為1。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A4'}、R^{A10}及R^{A10'}各自獨立地為H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中每個m為0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{A1}、R^{A1'}、R^{A2}、R^{4'}及R^{4''}各自獨立地為H。

在另一實施例中為一種具有式(Id)之結構的式(I)化合物：

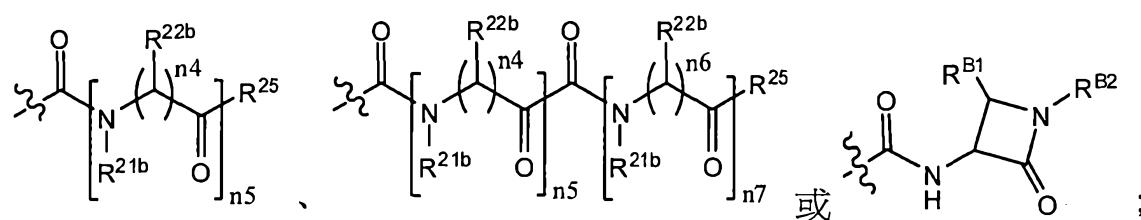


式(Id)；

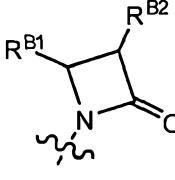
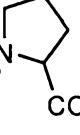
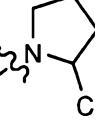
其中：

L^2 為一鍵或視情況經取代之(C_1 - C_6)伸烷基；

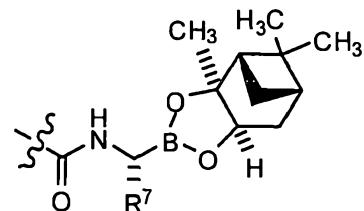
X 為下式之基團



其中 n_4 、 n_5 及 n_6 各自獨立地為 1、2 或 3； n_7 為 0、1 或 2； R^{21b} 及 R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5 至 7 員雜芳基、5 至 7 員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個 J 取代； R^{25} 為 H、OH、

OR^C 、、、、 $C(O)NR^{25a}R^{25b}$ 或 $NR^{25a}R^{25b}$ ，其中 R^{25a} 及 R^{25b} 各自獨立地為 H、 $SO_2(C_1$ - $C_6)$ 烷基或視情況經取代之烷基； R^{B1} 及 R^{B2} 各自獨立地為 H、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_6)環烷基、 OR^C 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)硫烷氧基、 $N(R^C)_2$ 、5-7 員雜環基或 5-7 員雜芳基或(C_6 - C_{10})芳基； R^C 在每次出現時獨立地為 H 或(C_1 - C_6)烷基，且波形線指示 X 與式(Id)中帶有 X 之碳的連接點；或

X 為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、



$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或 ，其中 R^7 為 H、甲基、乙基或 $-CH_2OH$ ；或 R^7 及 R^{B3} 與硼原子一起形成 5 或 6 賓含硼環； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為 H、(C_1-C_6) 烷基、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ ；或 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之 5 或 6 賓含硼環；

R^5 為芳基、雜芳基或具有約 1-22 個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中 R^5 連接至其直接或藉由 O 或 NR^4 連接之羥基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之 ，其中 Z 為一鍵、O、S、NH、 CH_2 或 $C\equiv C$ ；

m 獨立地為 0 或 1；

R^1 為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取代之(C_1-C_6) 烷基；

R^4 為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取代之(C_1-C_6) 烷基；

R^6 為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取代之(C_1-C_6) 烷基；或 R^6 與 R^{A4} 一起形成環；

R^{A3} 為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取代之(C_1-C_6) 烷基；

R^{A4} 為(C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_7) 環烷基、5 至 7 賓雜芳基、5 至 7 賓雜環基或(C_6-C_{10}) 芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個 J 取代；

R^{A6} 為胺基、(C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_7) 環烷基、5 至 7 賓雜芳基、5 至 7 賓雜環基或(C_6-C_{10}) 芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個 J 取代；

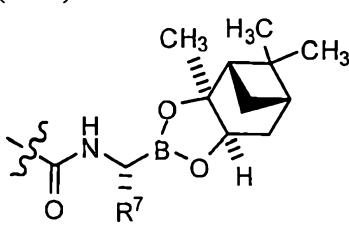
J 為鹵素、 R' 、 OR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、

$(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 或 $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ ，其中 p 為 4；

每個 R' 在每次出現時獨立地為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_3-C_{10}) 環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中L²為一鍵。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中L²為視情況經取代之(C₁-C₆)伸烷基。在另一實施例中，L²為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

在一個實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或



。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為CO₂H。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為CH₂CO₂H。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為C(=O)NHCH₂C(=O)H。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為CH₂C(=O)H。

在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為

$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH_2B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH_2B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OCH_3)_2$ 。

在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^7 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其

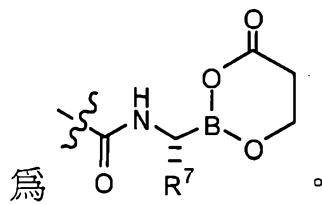
中X為

。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為

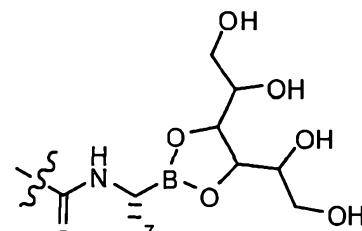
在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其

中X為

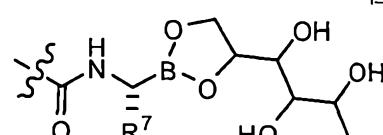
。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X



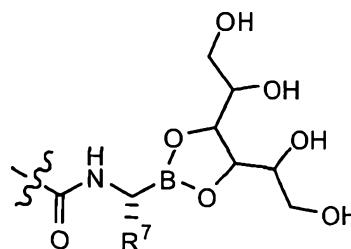
在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代的衍生自糖之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(Id)之



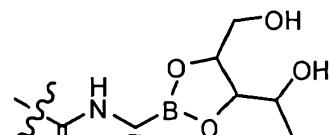
化合物，其中X為



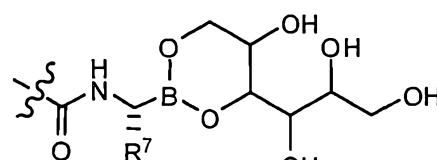
。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為



。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為

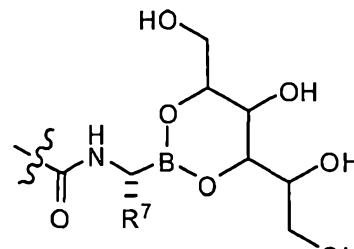


。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為



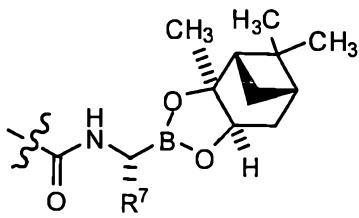
。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為

。在一些實施

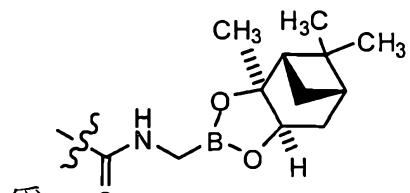


。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為

。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為

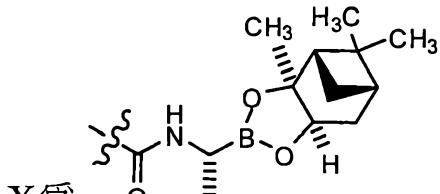


。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X



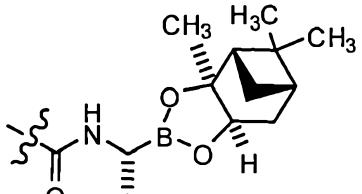
為 X 。

。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其中



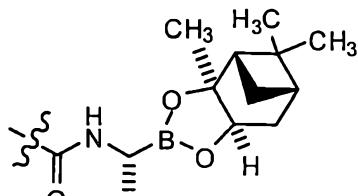
X 為 X 。

。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，其



中 X 為 X 。

。在其他實施例中為一種式(Id)之化合物，



其中 X 為 X 。

在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中 R^5 為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中 R^5 鍵接至其直接或藉由 NR^4 連接之

。

。

。

。

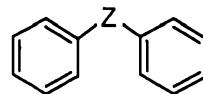
。

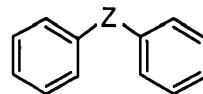
。

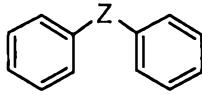
。

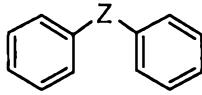
。

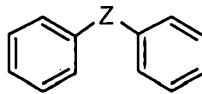
CH₂或C≡C。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以



提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺



鍵聯；在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含

，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰

基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羥基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

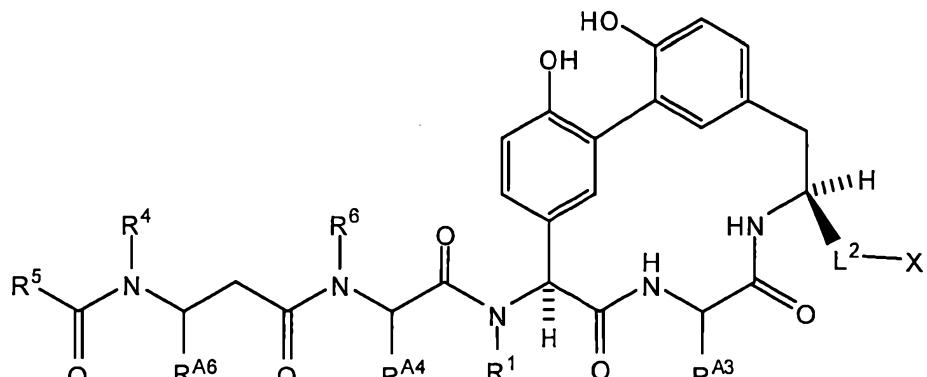
在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{A3}為CH₃。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R¹為CH₃。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R⁴為H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其

中 R^6 為 H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中 m 為 1。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中 m 為 0。

在另一實施例中為一種具有式(Ie)之結構的式(I)化合物：

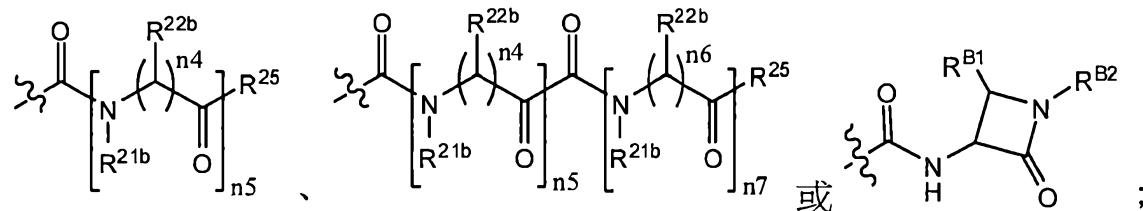


式(Ie)；

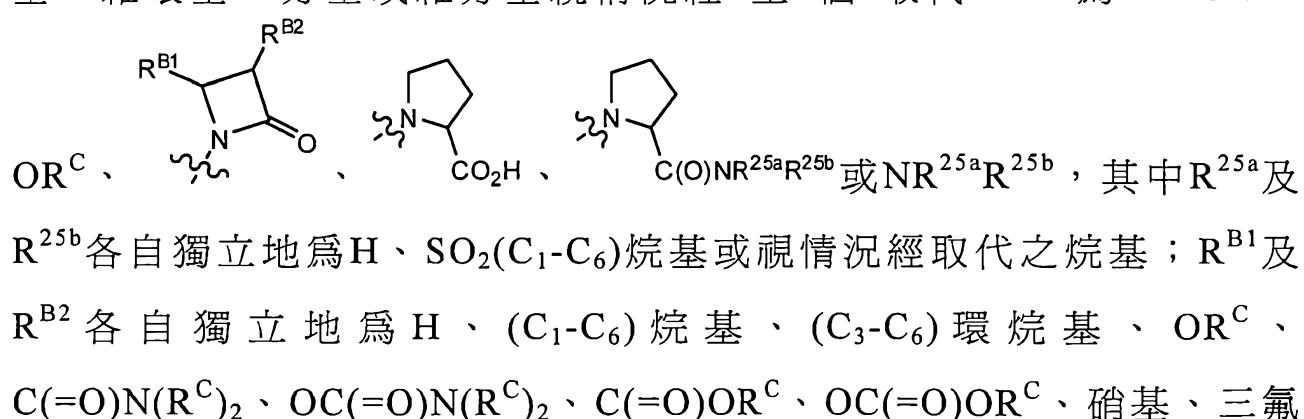
其中：

L^2 為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基；

X 爲下式之基團

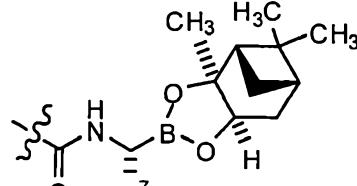


其中n₄、n₅及n₆各自獨立地為1、2或3；n₇為0、1或2；R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；R²⁵為H、OH、



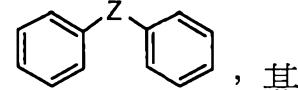
甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)硫烷氧基、N(R^C)₂、5-7員雜環基或5-7員雜芳基或(C₆-C₁₀)芳基；R^C在每次出現時獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，且波形線指示X與式(Ie)中帶有X之碳的連接點；或

X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、



C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或，其中R⁷為H、甲基、乙基或-CH₂OH；或R⁷及R^{B3}與硼原子一起形成5或6員含硼環；R^{B3}及R^{B4}各自獨立地為H、(C₁-C₆)烷基、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H；或R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環；

R⁵為芳基、雜芳基或具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由O或NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之



，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C；

R¹為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R⁴為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R⁶為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R⁶與R^{A4}一起形成環；

R^{A3}為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R^{A4}為(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

R^{A6}為胺基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7

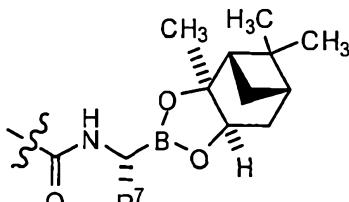
員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J為鹵素、 R' 、 OR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 或 $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ ，其中p為4；

每個 R' 在每次出現時獨立地為氫、(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_7)烯基、(C_2 - C_7)炔基、(C_3 - C_{10})環烷基、(C_3 - C_{10})環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C_1 - C_4)烷基)₂、-NH(C_1 - C_4)烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中 L^2 為一鍵。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中 L^2 為視情況經取代之(C_1 - C_6)伸烷基。在另一實施例中， L^2 為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

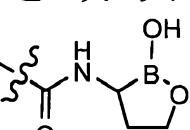
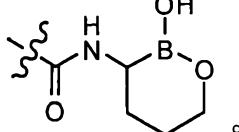
在一個實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、

$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或 。在一些實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中X為CO₂H。在一些實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中X為CH₂CO₂H。在一些實施例中為一種式(Ie)之

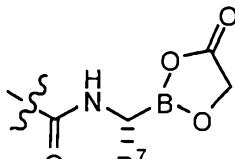
化合物，其中X爲C(=O)NHCH₂C(=O)H。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲CH₂C(=O)H。

在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})。在其他實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH₂B(OH)₂。在其他實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₃)B(OH)₂。在其他實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OH)₂。在其他實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OH)₂。在其他實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH₂B(OCH₃)₂。在其他實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OCH₃)₂。

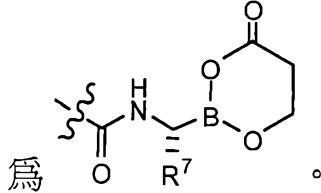
在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R⁷與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其

中X爲。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲。

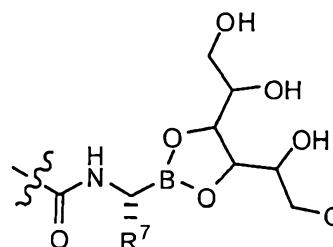
在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其



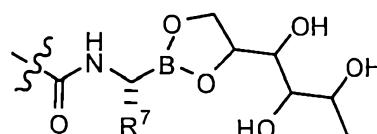
中 X 為 在一些實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中 X



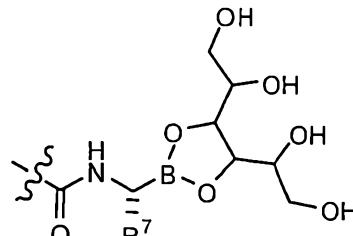
在一些實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代的衍生自糖之 5 或 6 賓含硼環。在一些實施例中為一種式(Ie)之



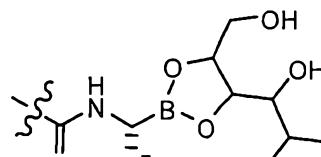
化合物，其中 X 為 在一些實施例中為一種式(Ie)



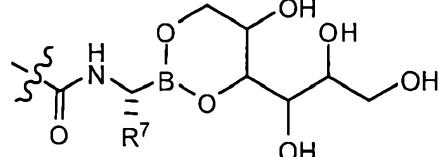
之化合物，其中 X 為 在一些實施例中為一種



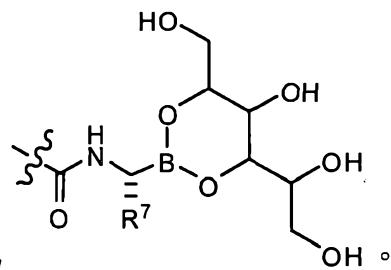
式(Ie)之化合物，其中 X 為 在一些實施例中為一



種式(Ie)之化合物，其中 X 為 在一些實施例中為

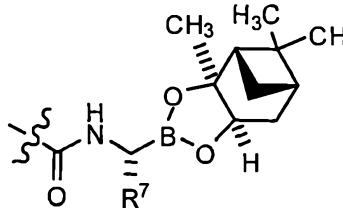


一種式(Ie)之化合物，其中 X 為 在一些實施

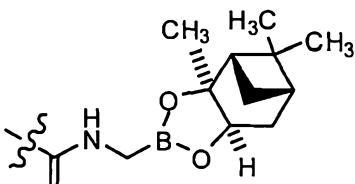


例中為一種式(Ie)之化合物，其中X為

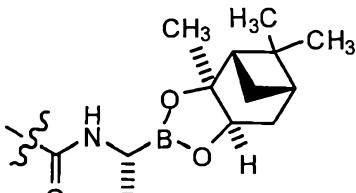
在一些實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中X為



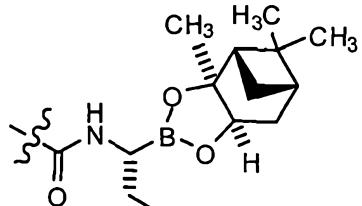
。在其他實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中X



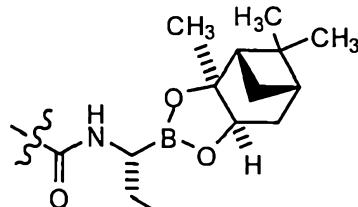
。在其他實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中



。在其他實施例中為一種式(Ie)之化合物，其

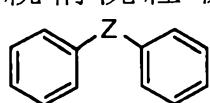


中X為。在其他實施例中為一種式(Ie)之化合物，

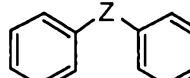
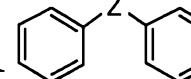
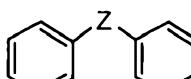
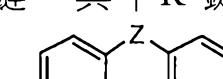


其中X為。在其他實施例中為一種式(Ie)之化合物，

在一些實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之



，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例

中爲一種式(Ie)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之，其中Z爲一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含，其中Z爲一鍵。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中R⁵爲具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含，其中Z爲一鍵。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中R⁵爲具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含，其中Z爲一鍵。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中R⁵爲具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中R⁵爲具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中爲一種式(Ie)之化合物，其中R⁵爲具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含視情況經取代之芳基。

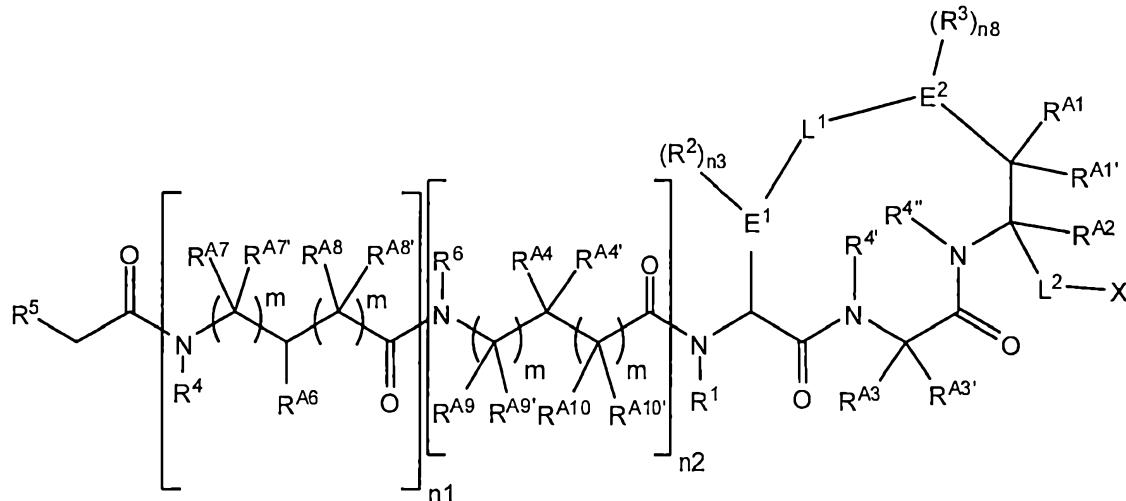
在一些實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R^{A3}為CH₃。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R¹為CH₃。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R⁴為H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(Ie)之化合物，其中R⁶為H。

在另一實施例中，本文描述了式(II)之化合物：



式(II)；

其中：

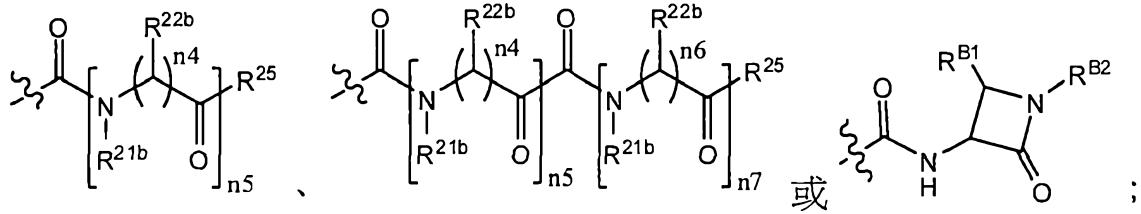
E¹爲(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₇)環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

E²爲(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₇)環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ ，或視情況經 OH 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基取代之 (C_1-C_4) 伸烷基；

L^2 為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基：

X爲下式之基團



其中 n_4 、 n_5 及 n_6 各自獨立地為 1、2 或 3； n_7 為 0、1 或 2； R^{21b} 及 R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、5 至 7 員雜芳基、5 至 7 員雜環基或 (C_6-C_{10}) 芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個 J 取代； R^{25} 為 H、OH、
 OR^C 、

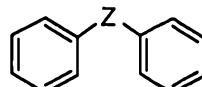
其中 R^{25a} 及 R^{25b} 各自獨立地為 H、 $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基或視情況經取代之烷基； R^{B1} 及 R^{B2} 各自獨立地為 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、 OR^C 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 硫烷氧基、 $N(R^C)_2$ 、5-7 員雜環基或 5-7 員雜芳基或 (C_6-C_{10}) 芳基； R^C 在每次出現時獨立地為 H 或 (C_1-C_6) 烷基，且波形線指示 X 與式 (II) 中帶有 X 之碳的連接點；或

X 為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、

$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或

，其中 R^7 為 H、甲基、乙基或 $-CH_2OH$ ；或 R^7 及 R^{B3} 與硼原子一起形成 5 或 6 員含硼環； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為 H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ ；或 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之 5 或 6 員含硼環；

R^5 為芳基、雜芳基或具有約 1-22 個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取



代之雜芳基或視情況經取代之 $\text{---}\text{Z}\text{---}$ ，其中 Z 為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C；

R²及R³各自獨立地為硝基、鹵基、氟基、羥基、糖氧基、胺基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)醯氧基、(C₁-C₄)烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(II)之化合物(其中R²或R³分別為羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

n₁及n₂獨立地為0或1；

n₃及n₈獨立地為0、1或2；

每個m獨立地為0或1；

R¹為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R¹與E¹一起形成環；

R⁴、R^{4'}及R^{4''}在每次出現時各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R⁶為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R⁶與R^{A4}一起形成環；

R^{A1}、R^{A1'}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A6}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、

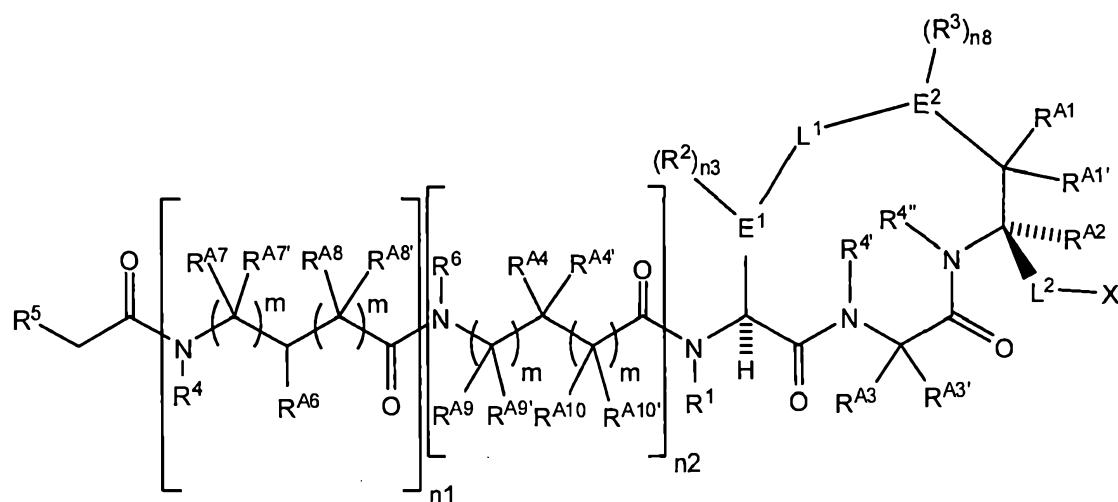
R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}在每次出現時獨立地為氫、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，

其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J為鹵素、R'、OR'、CN、CF₃、OCF₃、(CH₂)_{0-p}N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SR'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂R'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SO₃R'、(CH₂)_{0-p}C(O)R'、(CH₂)_{0-p}C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}NH-C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂或(CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂，其中p為4；

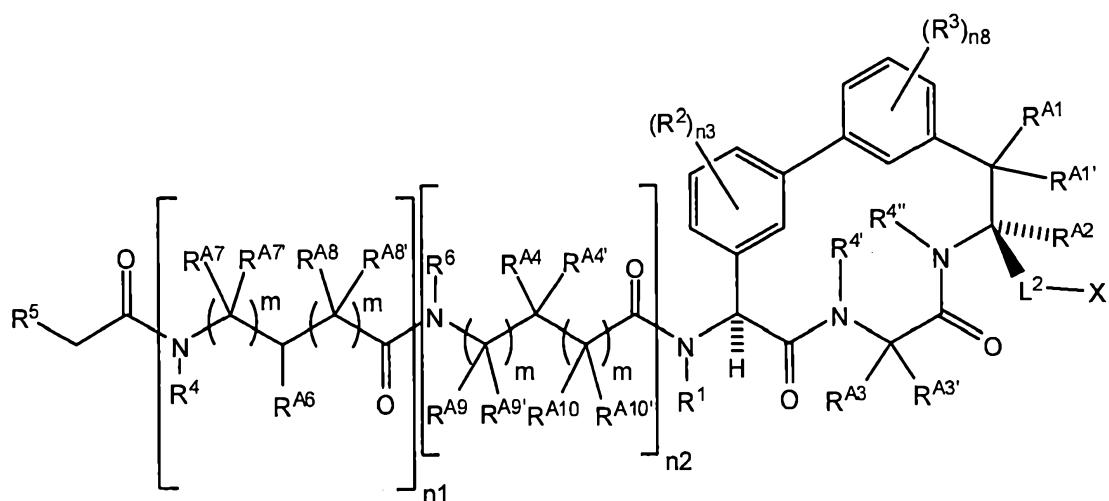
每個R'在每次出現時獨立地為氫、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₁₀)環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂-、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在另一實施例中，本文描述了具有式(IIa)之結構的式(II)化合物：



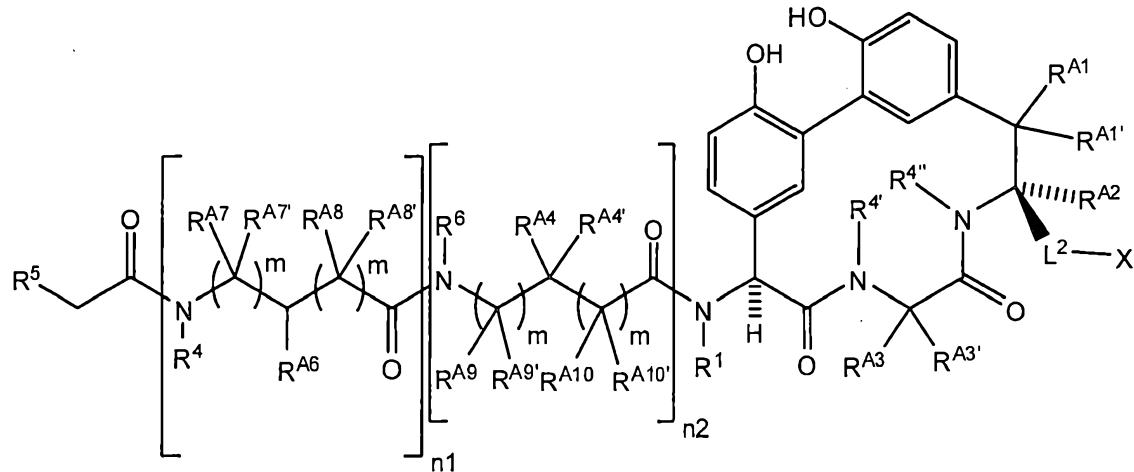
式(IIa)。

在另一實施例中，本文描述了具有式(IIb)之結構的式(II)化合物：



式(IIb)。

在另一實施例中，本文描述了具有式(IIC)之結構的式(II)化合物：

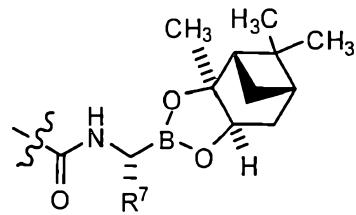


式(IIc)。

在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中L²為一鍵。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中L²為視情況經取代之(C₁-C₆)伸烷基。在另一實施例中，L²為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

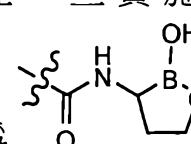
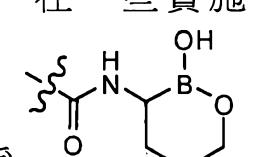
在一個實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 CO_2H 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^7)\text{B}(\text{OR}^{\text{B}3})(\text{OR}^{\text{B}4})$ 或

。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 CO_2H 。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 。

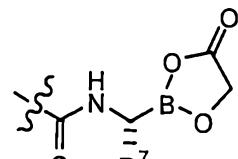


在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH_2B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH_2B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OCH_3)_2$ 。

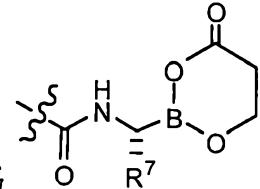
在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^7 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(II)、

(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為。

在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(II)、

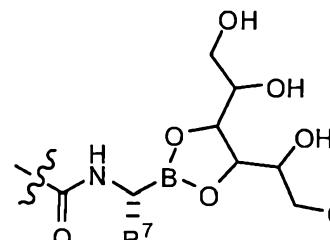


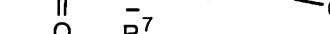
(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為  在一些實施例中



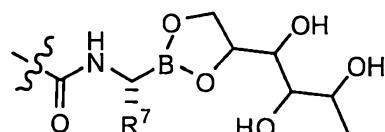
為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為  。

在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代的衍生自糖之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式

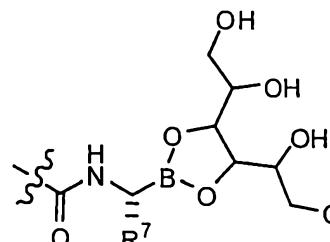


(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為  在

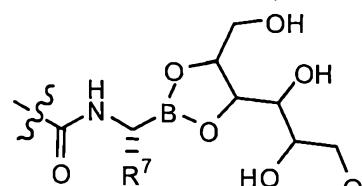
一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為



。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或

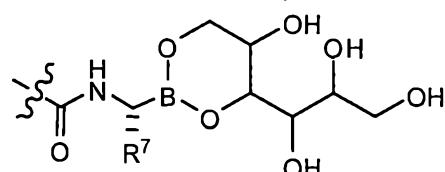


(IIc)之化合物，其中X為  在一些實施例中為一種



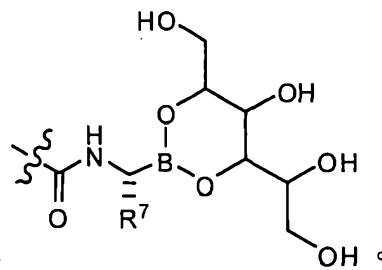
式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為  。

在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X為



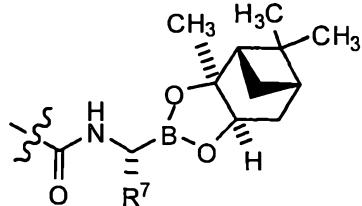
。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)





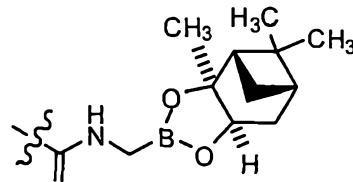
或(IIc)之化合物，其中X爲

在一些實施例中爲一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其



中X爲

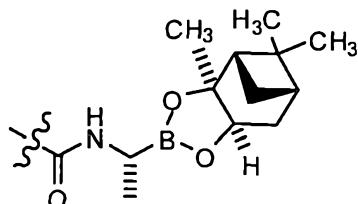
。在其他實施例中爲一種式(II)、(IIa)、



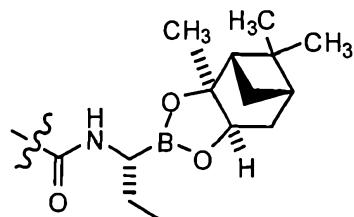
(IIb)或(IIc)之化合物，其中X爲

。在其他實施例中

爲一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X爲

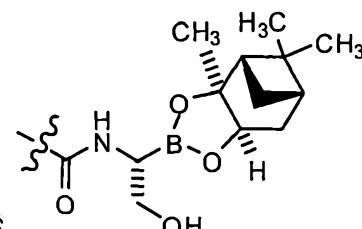


。在其他實施例中爲一種式(II)、(IIa)、(IIb)或



(IIc)之化合物，其中X爲

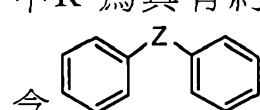
。在其他實施例中爲一種



式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中X爲

。

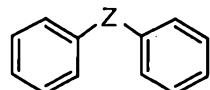
在一些實施例中爲一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，在該鏈內或在鏈末端處包



含

，其中Z爲一鍵。在一些實施例中爲一種式(II)、(IIa)、

(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵爲具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，



在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，在該鏈內包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，在該鏈內或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈。在一些實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈。

在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中n1為0且n2為1。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化

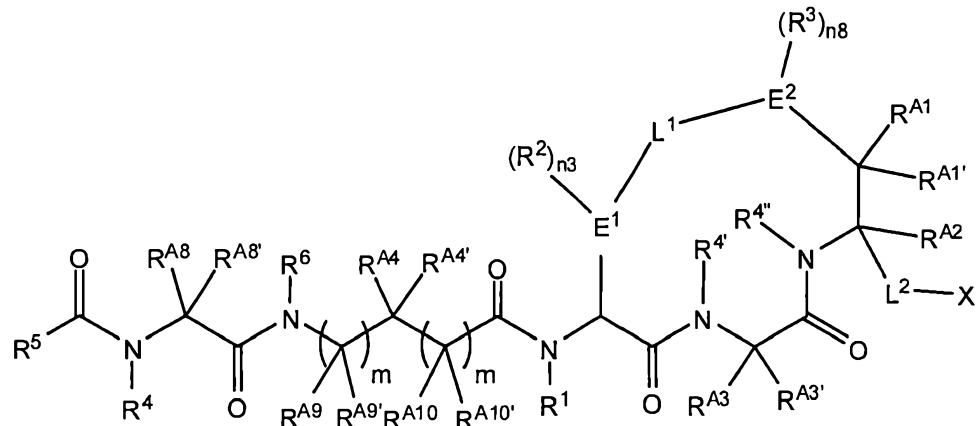
合物，其中 n_1 為 0， n_2 為 1 且 R^{A4} 為 $CH_2CH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 0， n_2 為 1 且 R^{A4} 為 CH_2OH 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 0， n_2 為 1 且 R^{A4} 為 $CH(OH)CH_3$ 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 0， n_2 為 1 且 R^{A4} 為 $CH_2C(O)NH_2$ 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 0， n_2 為 1 且 R^{A4} 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。

在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1 且 n_2 為 1。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A6} 為 H 且 R^{A4} 為 H。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A6} 為 H 且 R^{A4} 為視情況經 1 至 3 個 J 取代之(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A6} 為 H 且 R^{A4} 為 CH_3 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A6} 為 H 且 R^{A4} 為 CH_2CH_3 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A6} 為 H 且 R^{A4} 為 $CH_2CH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A6} 為 H 且 R^{A4} 為 CH_2OH 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A6} 為 H 且 R^{A4} 為 $CH(OH)CH_3$ 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A6} 為 H 且 R^{A4} 為 $CH_2C(O)NH_2$ 。在另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A6} 為 H 且 R^{A4} 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 R^{A7} 、 $R^{A7'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 各自獨立地為 H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、

(IIb)或(IIc)之化合物，其中每個m為0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中 R^{A1} 、 $R^{A1''}$ 、 R^{A2} 、 R^{A4} 及 $R^{A4''}$ 各自獨立地為H。

在另一實施例中，本文描述了式(III)化合物：



式(III)；

其中：

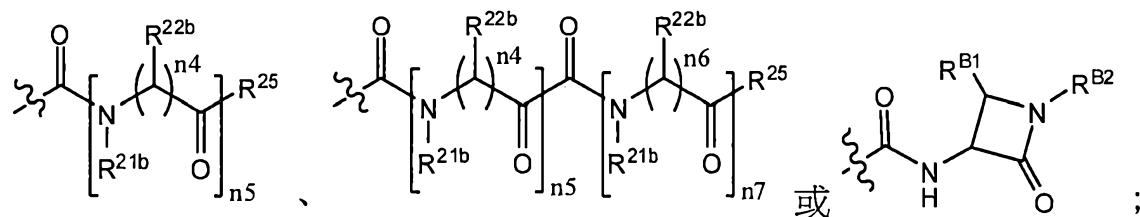
E^1 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

E²爲(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₇)環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ ，或視情況經 OH 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基取代之 (C_1-C_4) 伸烷基；

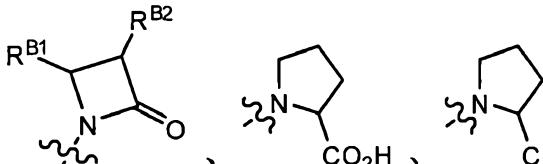
L^2 為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基；

X爲下式之基團



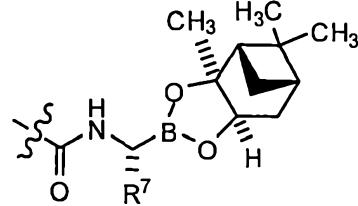
其中 n_4 、 n_5 及 n_6 各自獨立地為 1、2 或 3； n_7 為 0、1 或 2； R^{21b} 及

R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代； R^{25} 為H、OH、



OR^C 、、 CO_2H 、、 $C(O)NR^{25a}R^{25b}$ 或 $NR^{25a}R^{25b}$ ，其中 R^{25a} 及 R^{25b} 各自獨立地為H、 $SO_2(C_1$ - $C_6)$ 烷基或視情況經取代之烷基； R^{B1} 及 R^{B2} 各自獨立地為H、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_6)環烷基、 OR^C 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)硫烷氧基、 $N(R^C)_2$ 、5-7員雜環基或5-7員雜芳基或(C_6 - C_{10})芳基； R^C 在每次出現時獨立地為H或(C_1 - C_6)烷基，且波形線指示X與式(III)中帶有X之碳的連接點；或

X為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、



$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或，其中 R^7 為H、甲基、乙基或 $-CH_2OH$ ；或 R^7 及 R^{B3} 與硼原子一起形成5或6員含硼環； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為H、(C_1 - C_6)烷基、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ ；或 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環；

R^5 為芳基、雜芳基或具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中 R^5 鍵接至其直接或藉由O或 NR^4 連接之羥基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之，其中Z為一鍵、O、S、NH、 CH_2 或 $C\equiv C$ ；

R^2 及 R^3 各自獨立地為硝基、鹵基、氰基、羥基、糖氨基、胺基、(C_1 - C_4)烷氨基、(C_1 - C_4)醯氨基、(C_1 - C_4)烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(III)之化合物(其中 R^2 或 R^3 分別為羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

n_3 及 n_8 獨立地為0、1或2；

每個 m 獨立地為0或1；

R^1 為氫或視情況經1至3個J取代之(C_1 - C_6)烷基；或 R^1 與 E^1 一起形成環；

R^4 、 $R^{4'}$ 及 $R^{4''}$ 在每次出現時各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C_1 - C_6)烷基；

R^6 為氫或視情況經1至3個J取代之(C_1 - C_6)烷基；或 R^6 與 R^{A4} 一起形成環；

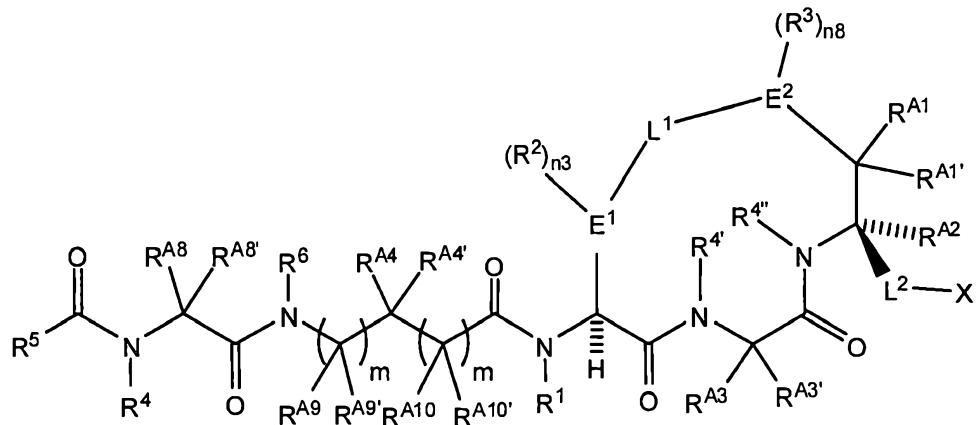
R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 $R^{A3'}$ 、 R^{A4} 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 在每次出現時獨立地為氫、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

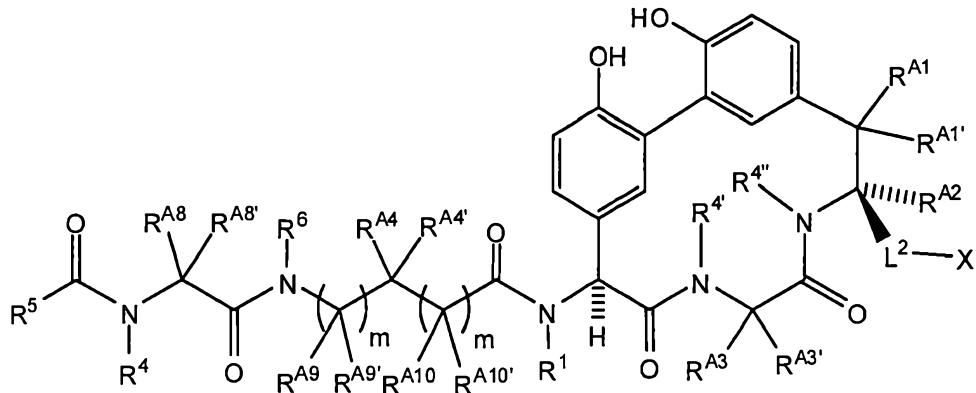
J為鹵素、 R' 、 OR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 或 $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ ，其中p為4；

每個 R' 在每次出現時獨立地為氫、(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_7)烯基、(C_2 - C_7)炔基、(C_3 - C_{10})環烷基、(C_3 - C_{10})環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)烷基$ 、 C_1-C_6 烷

基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在另一實施例中，本文描述了具有式(IIIa)之結構的式(III)化合物：





式(IIIc)。

在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中L²為一鍵。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中L²為視情況經取代之(C₁-C₆)伸烷基。在另一實施例中，L²為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

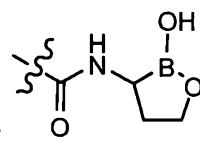
在一個實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或

。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為CO₂H。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為CH₂CO₂H。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為C(=O)NHCH₂C(=O)H。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為CH₂C(=O)H。

在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})。在其他實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH₂B(OH)₂。在其他實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)

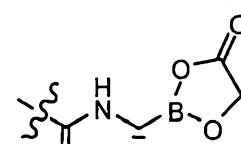
或(IIIc)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₃)B(OH)₂。在其他實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OH)₂。在其他實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OH)₂。在其他實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH₂B(OCH₃)₂。在其他實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OCH₃)₂。

在一些實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R⁷與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中爲一種式(III)、



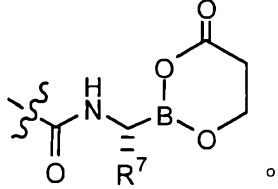
(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲 。在一些實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲 。

在一些實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中爲一種式(III)、

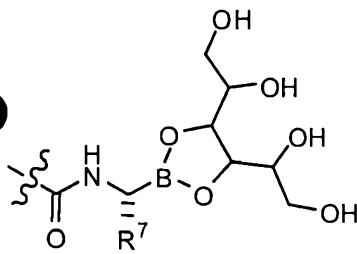


(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲 。在一些實施例

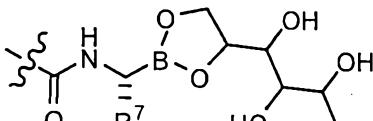
中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為



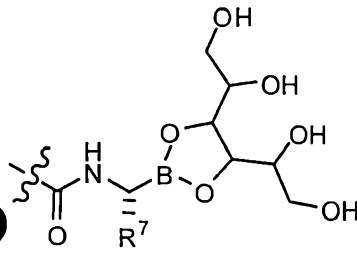
在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代的衍生自糖之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X為



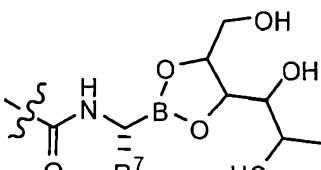
。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或



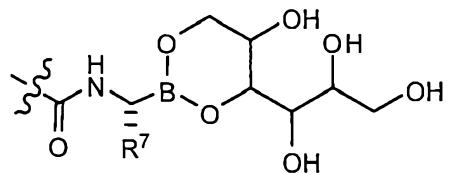
(IIIc)之化合物，其中X為



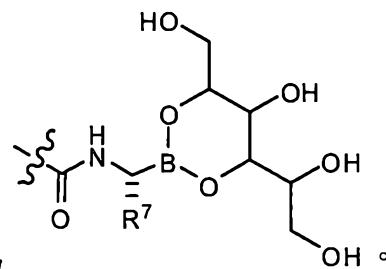
。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或



(IIIc)之化合物，其中X為

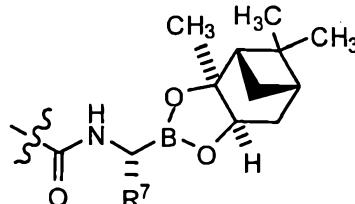


。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、



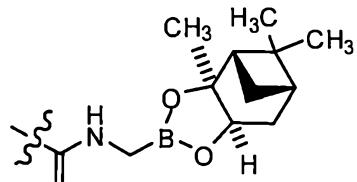
(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲

在一些實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，



其中X爲

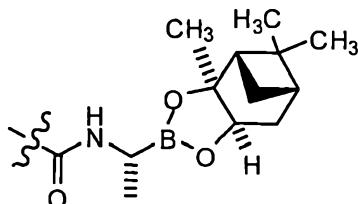
。在其他實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、



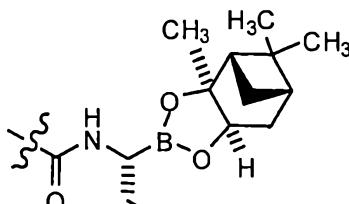
(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲

。在其他實施例

中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲



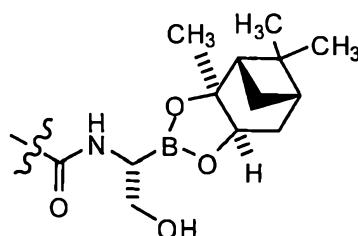
。在其他實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或



(IIIc)之化合物，其中X爲

。在其他實施例中爲一

種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中X爲

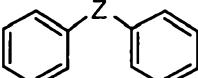
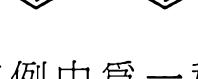
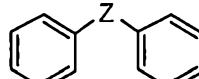
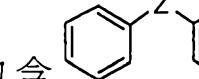
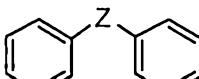


。

在一些實施例中爲一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，

其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其

直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或

在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之 ，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之 ，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一

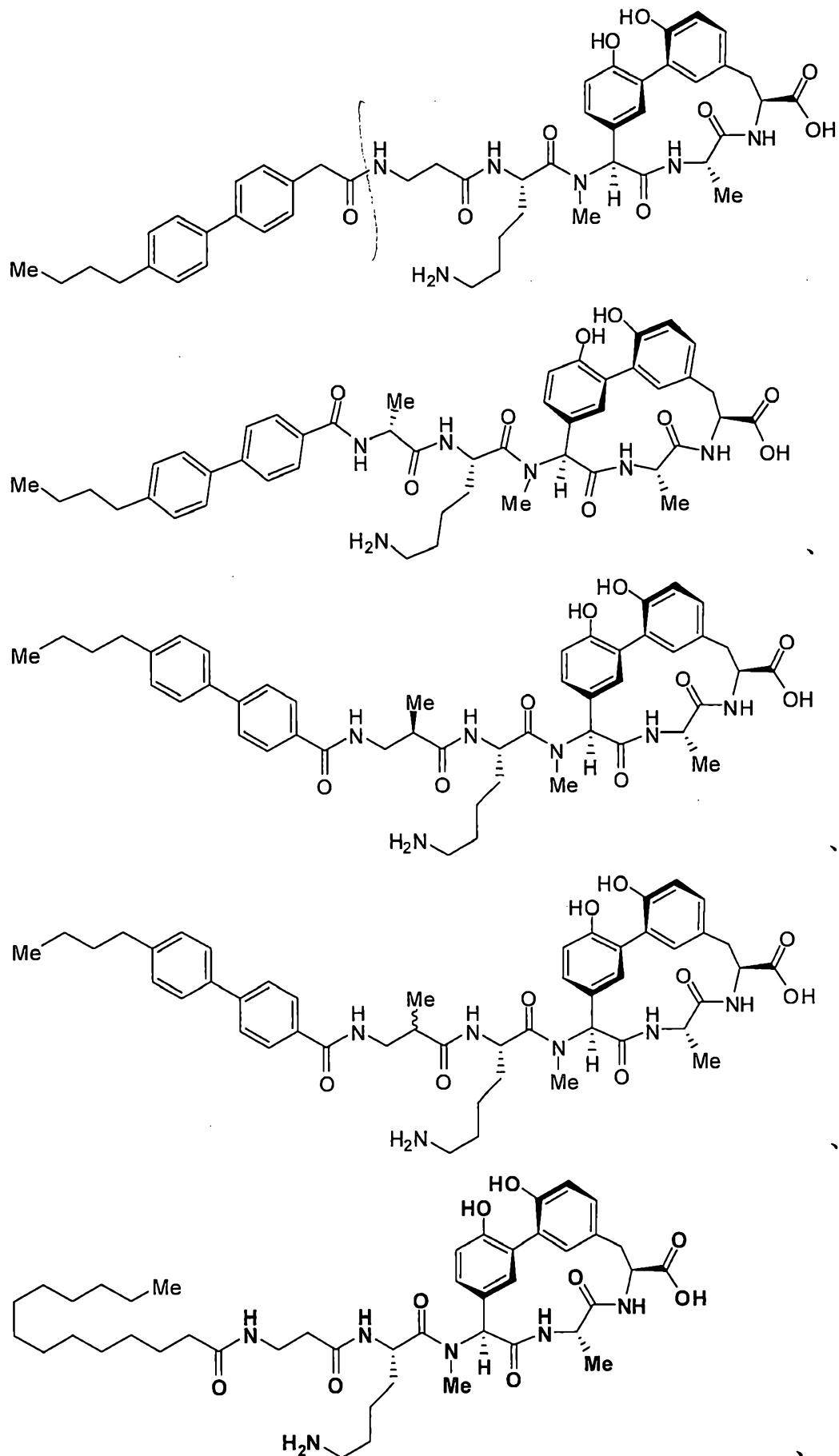
些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

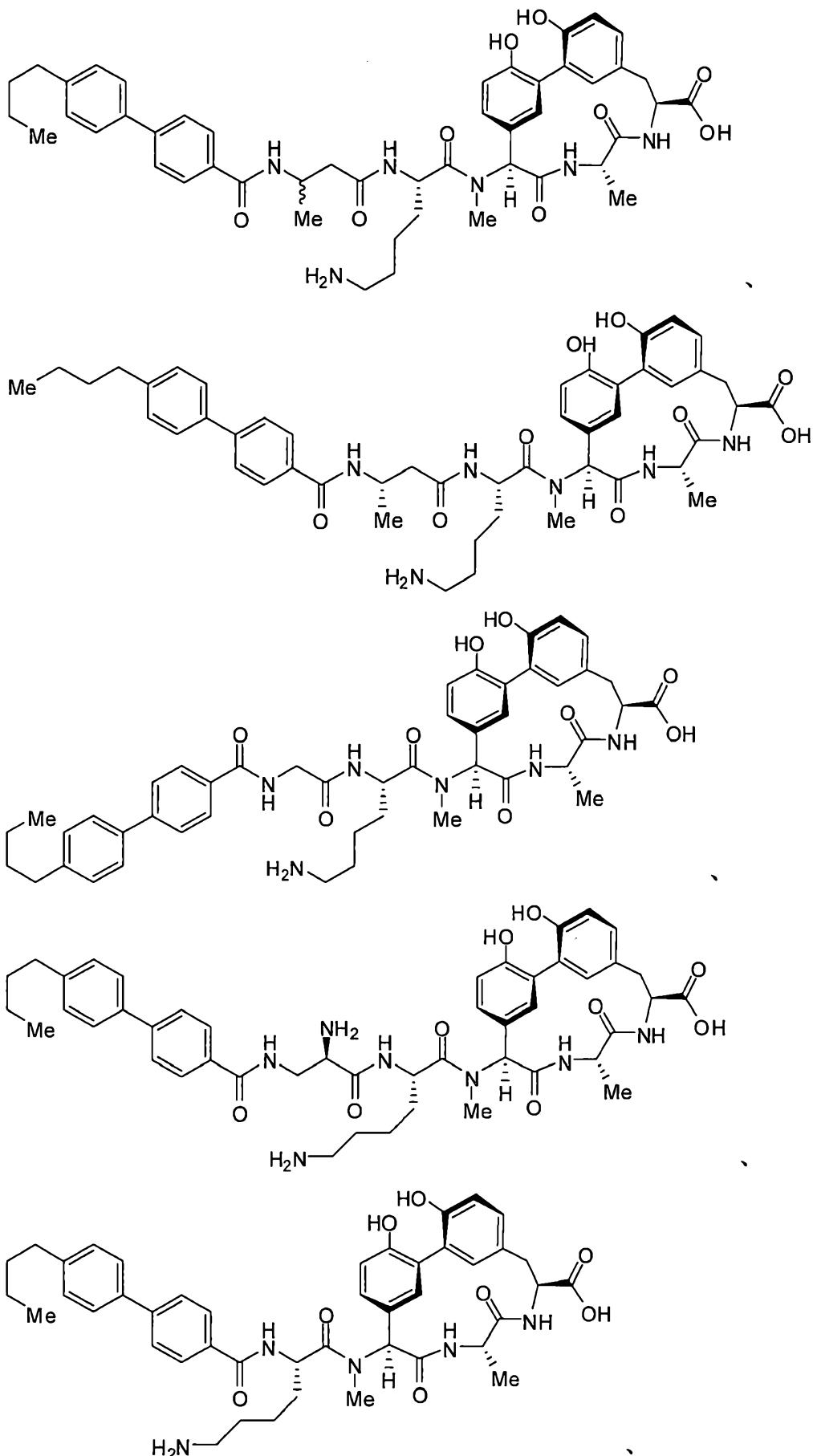
在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

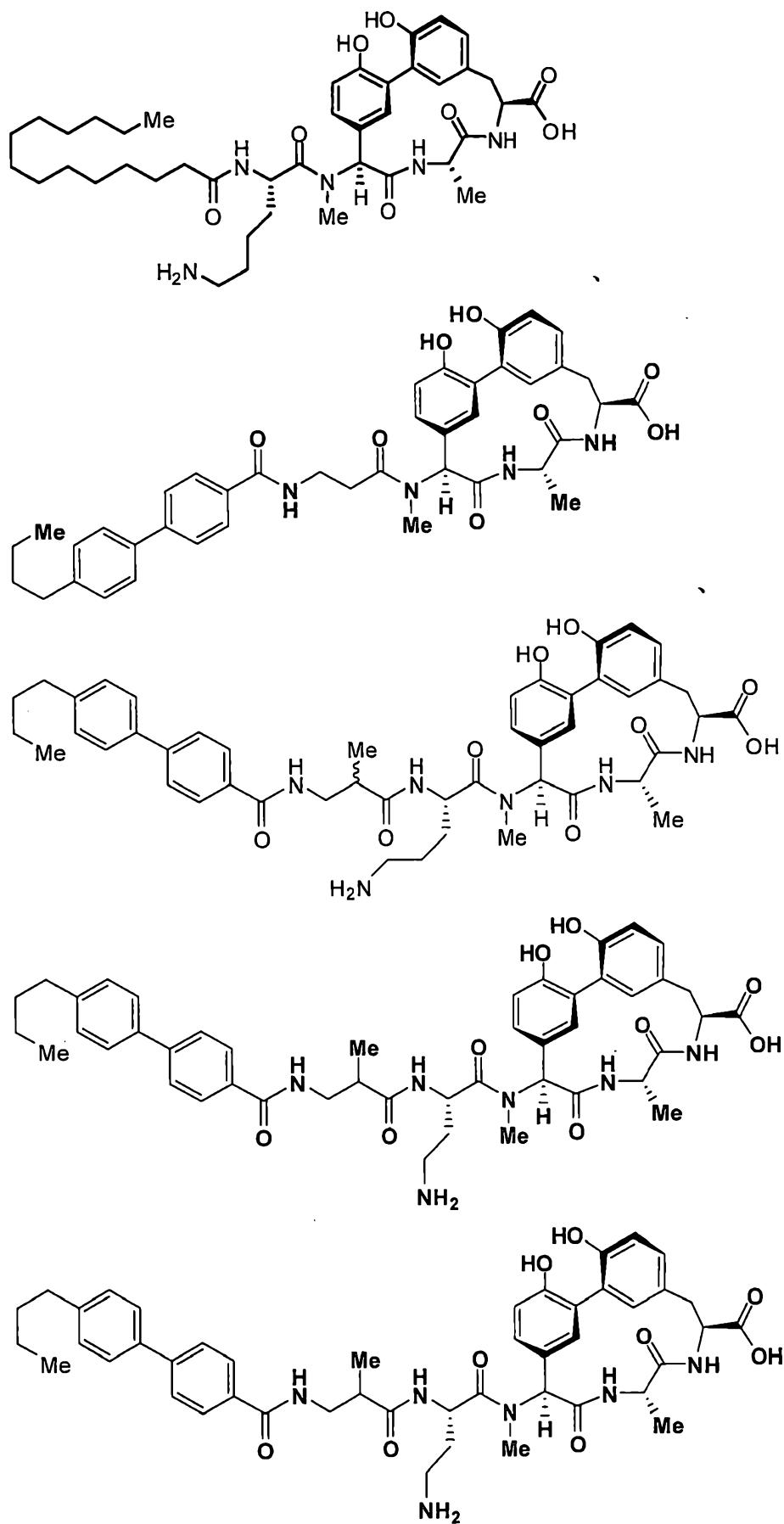
在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}為H且R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}為H且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}為H且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}為H且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}為H且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}為H且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}為H且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}為H且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A8}為H且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

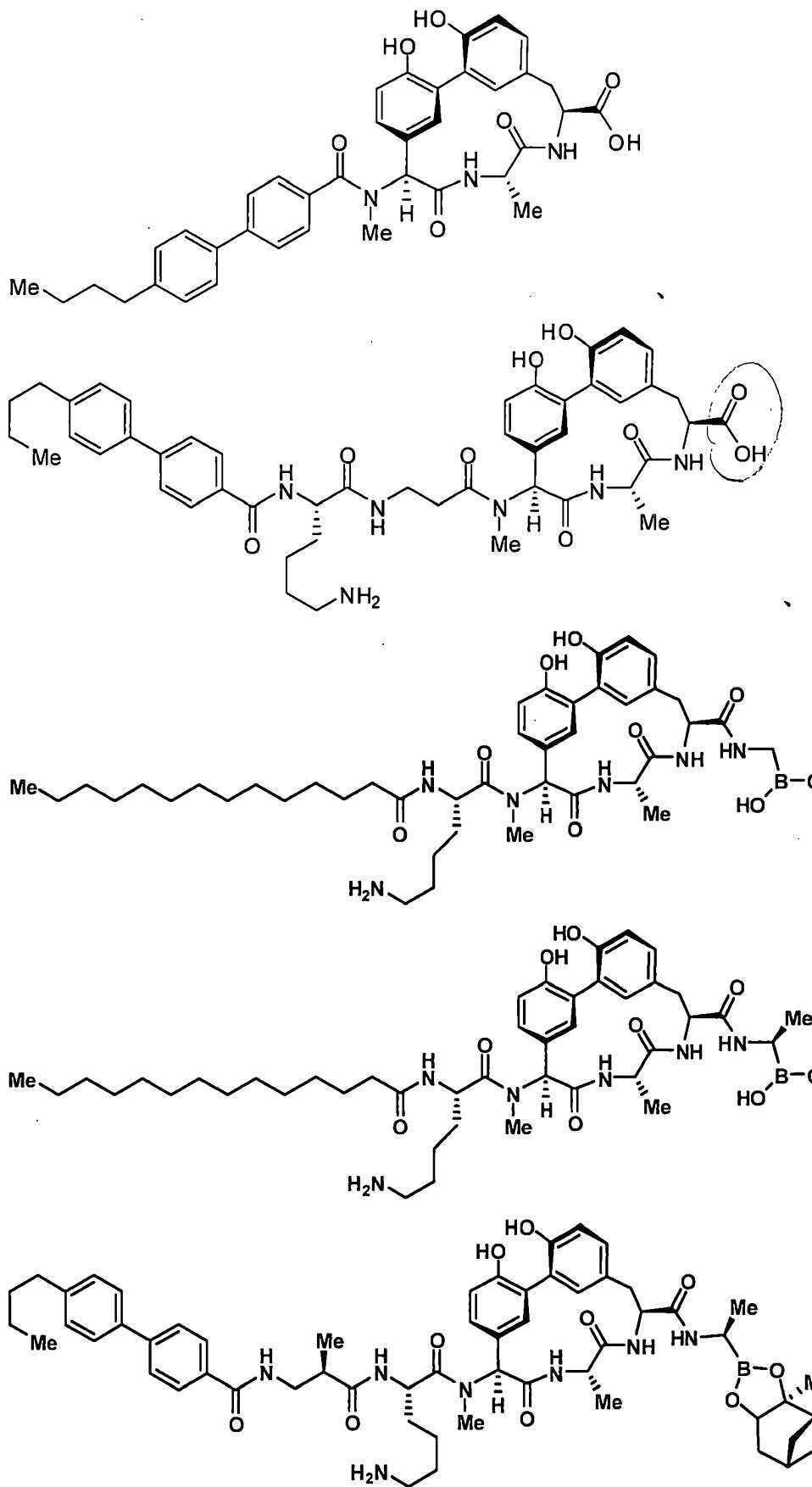
在前述實施例之另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A4'}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}各自獨立地為H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中每個m為0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物，其中R^{A1}、R^{A1'}、R^{A2}、R^{4'}及R^{4''}各自獨立地為H。

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物的一些實施例包括(但不限於)選自由以下組成之群的化合物：



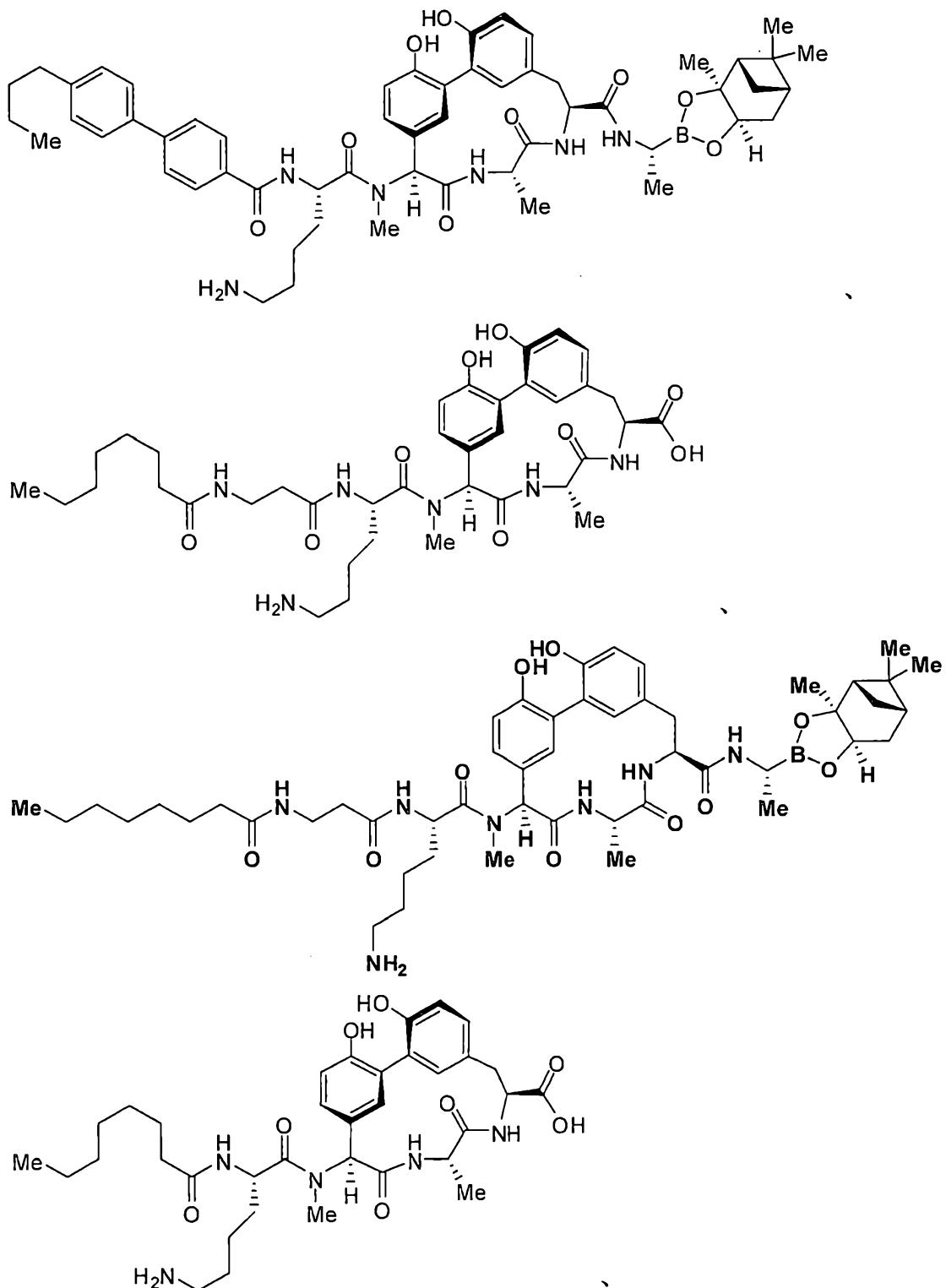


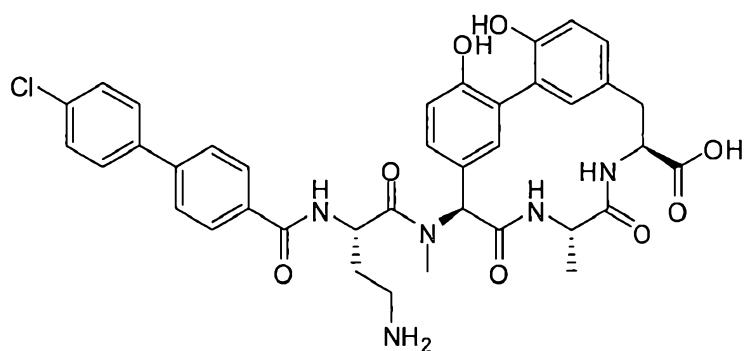
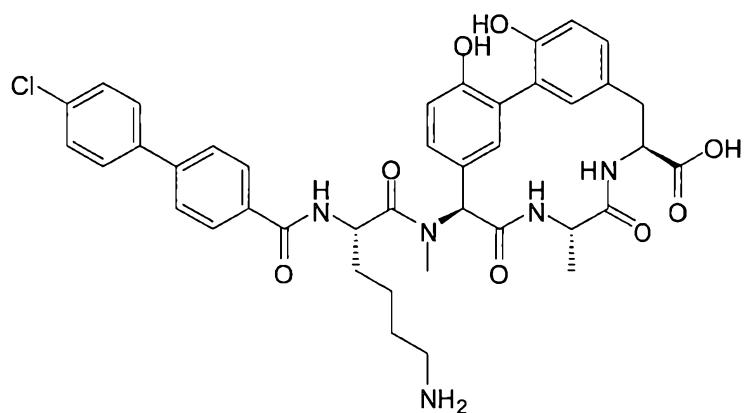
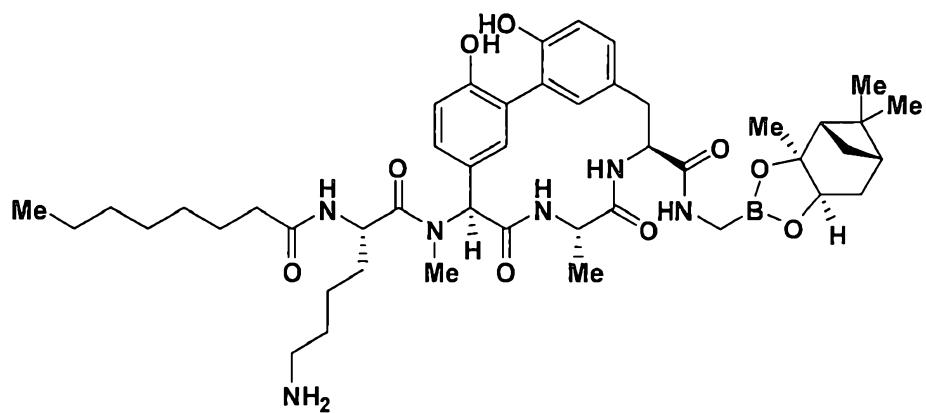
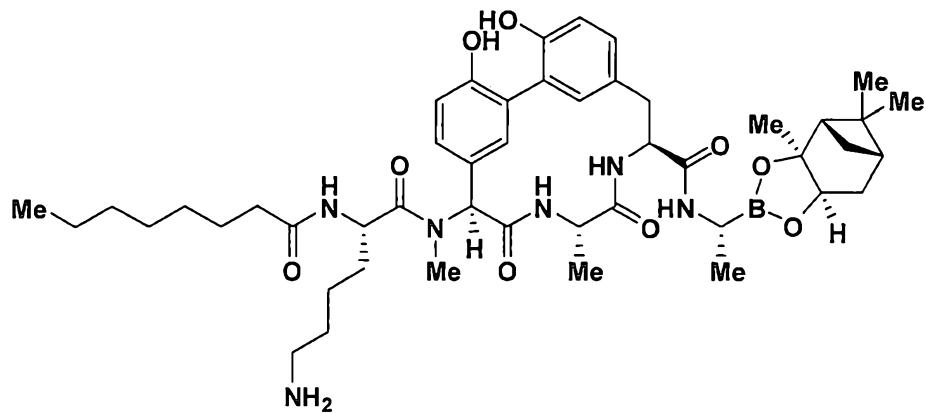


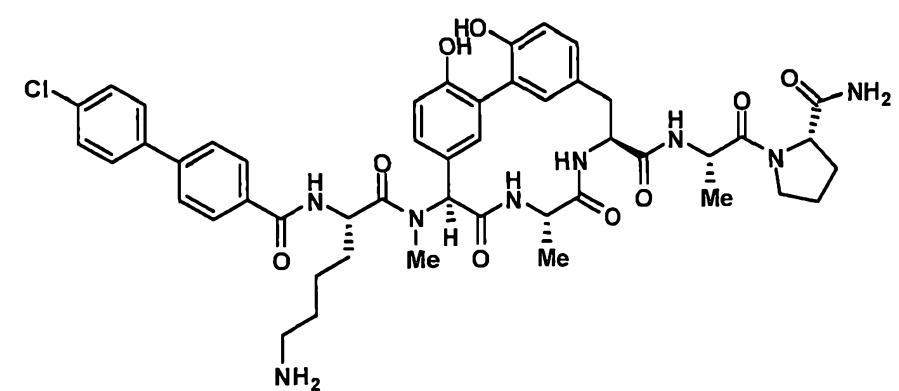
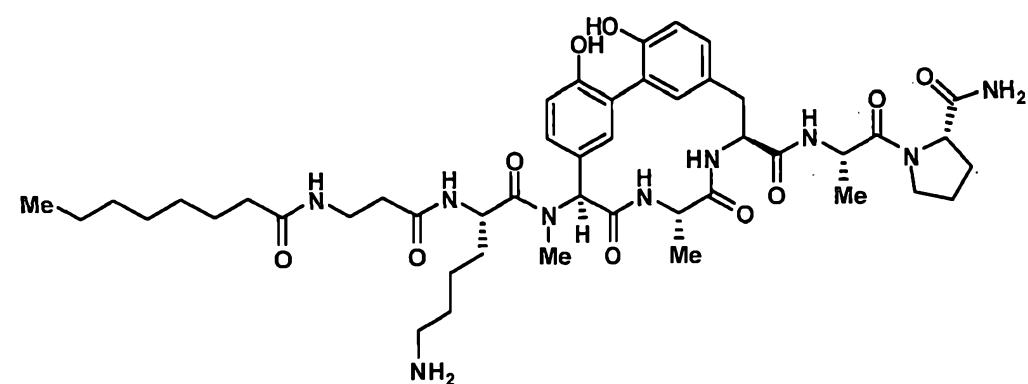
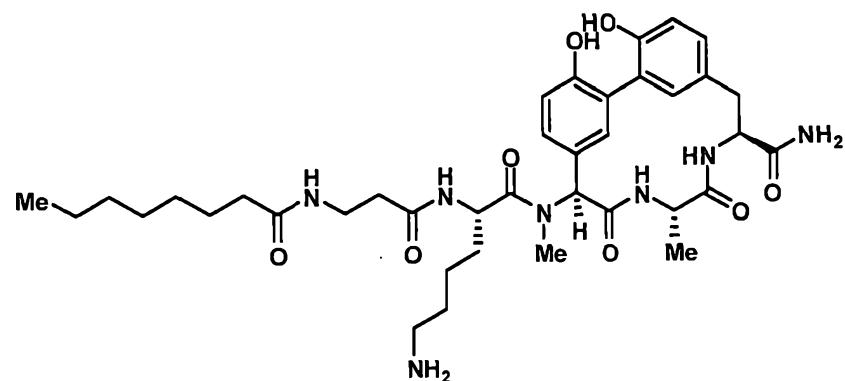
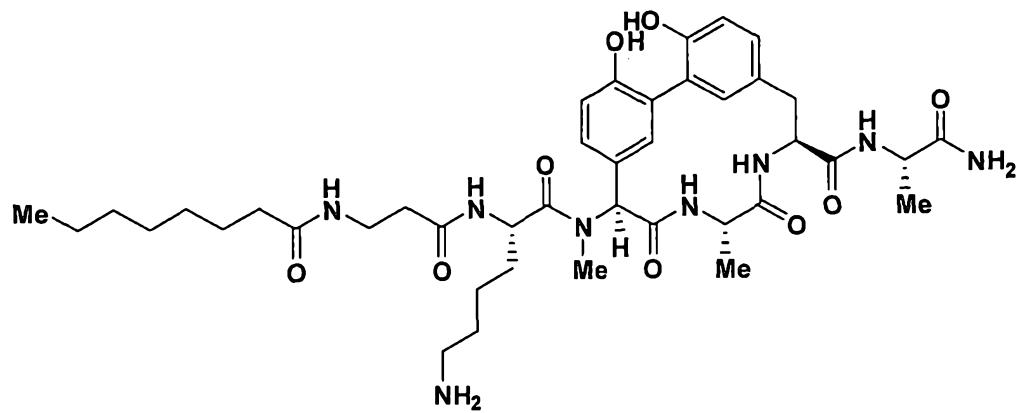


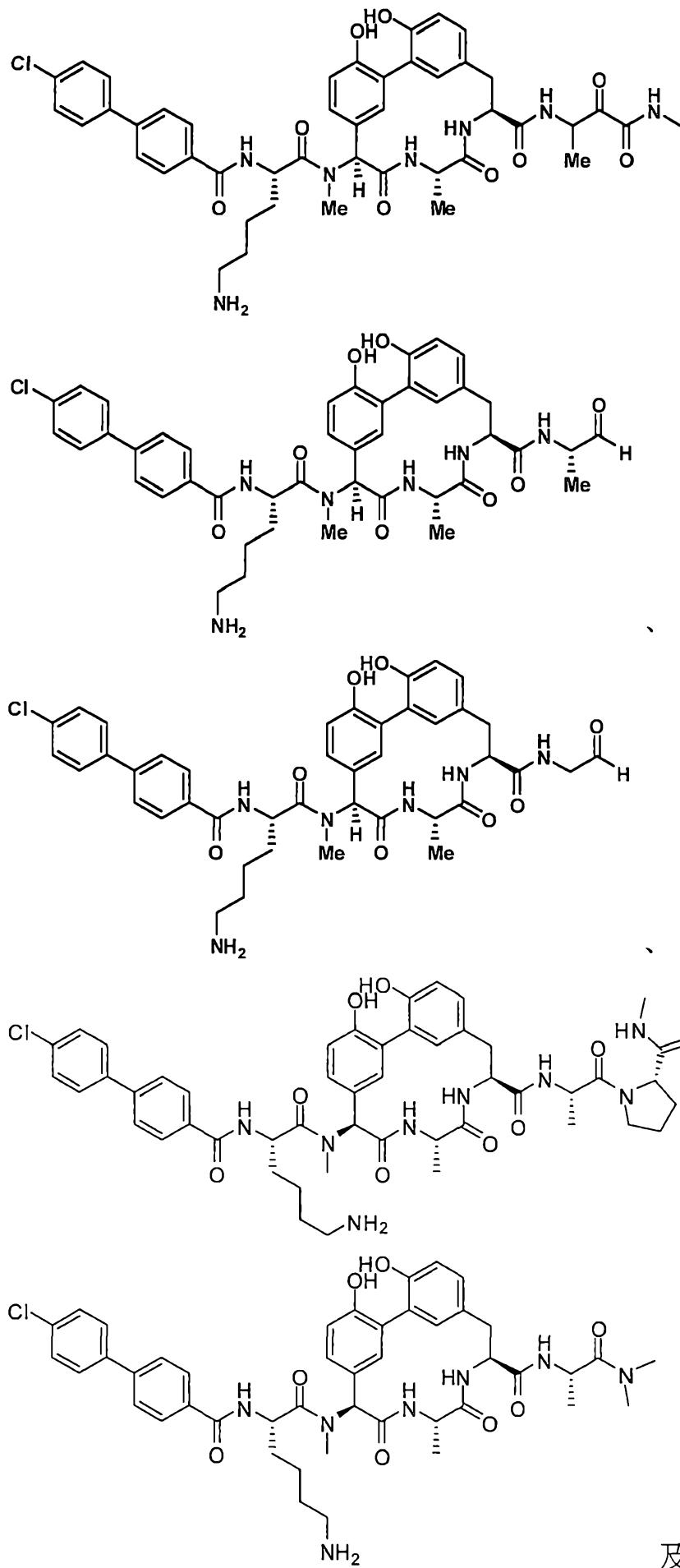
式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之化合物的一些實施例包括(但不限於)選

自由以下組成之群之化合物：

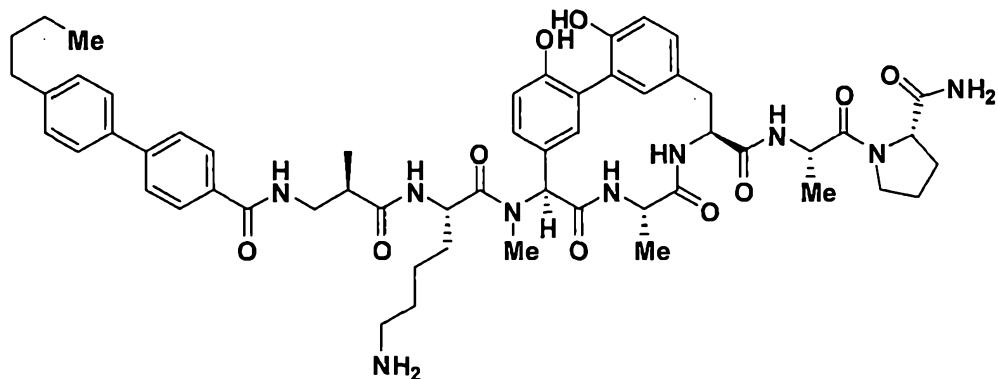




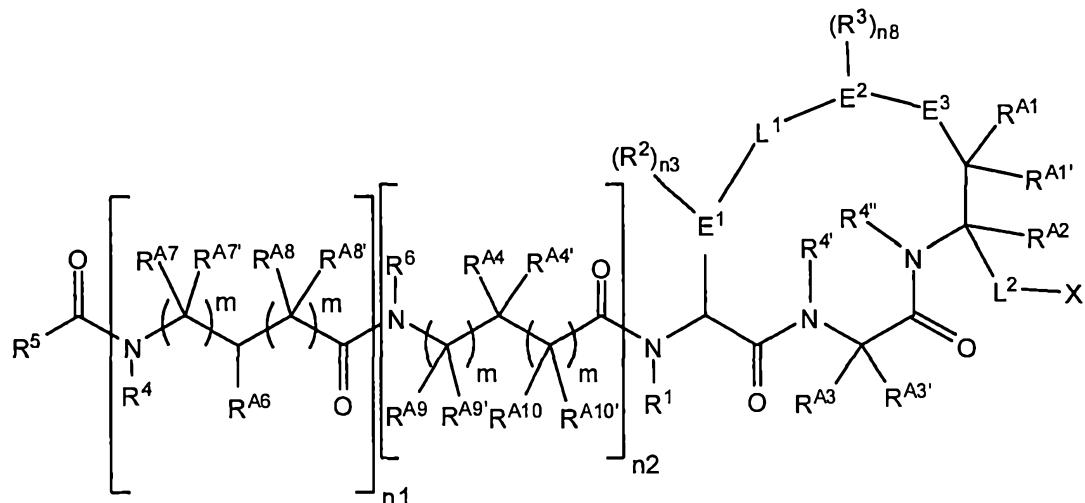




及



在另一態樣中，本文描述了式(IV)之化合物：



式(IV)；

其中：

E¹為(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₇)環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

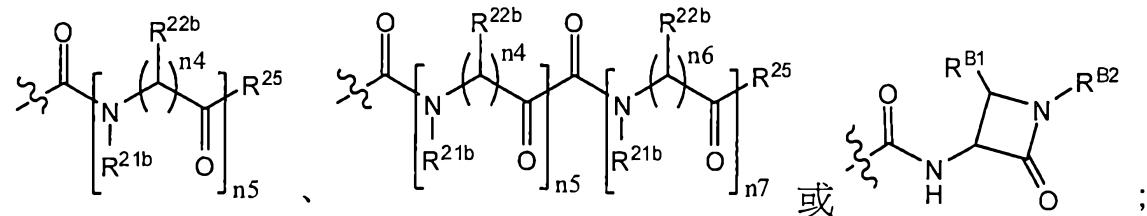
E²獨立地為(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₇)環烷基、雜環基或雜芳基；

E³為一鍵或-O-；

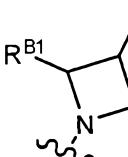
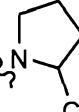
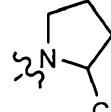
L¹為一鍵、-O-、-S-、-NR⁴-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂CH₂O-、-OCH₂CH₂CH₂CH₂O-、-CH₂S-、-SCH₂-、-CH₂NR⁴-、-NR⁴CH₂-、-NR⁴C(O)-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴S(O)₂-、-S(O)₂NR⁴-、-NR⁴C(O)NR⁴-，或視情況經OH、CN、NO₂、鹵素、(C₁-C₆)烷基取代之(C₁-C₄)伸烷基；

L^2 為一鍵或視情況經取代之(C_1 - C_6)伸烷基；

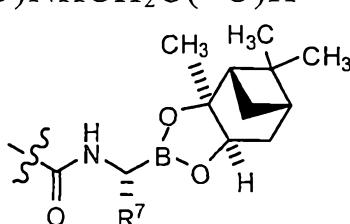
X 為下式之基團

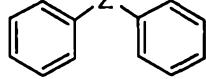


其中 n_4 、 n_5 及 n_6 各自獨立地為 1、2 或 3； n_7 為 0、1 或 2； R^{21b} 及 R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5 至 7 葉雜芳基、5 至 7 葉雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個 J 取代； R^{25} 為 H、OH、

OR^C 、、、 或 $NR^{25a}R^{25b}$ ，其中 R^{25a} 及 R^{25b} 各自獨立地為 H、 $SO_2(C_1$ - $C_6)$ 烷基或視情況經取代之烷基； R^{B1} 及 R^{B2} 各自獨立地為 H、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_6)環烷基、 OR^C 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)硫烷氧基、 $N(R^C)_2$ 、5-7 葉雜環基或 5-7 葉雜芳基或(C_6 - C_{10})芳基； R^C 在每次出現時獨立地為 H 或(C_1 - C_6)烷基，且波形線指示 X 與式(IV)中帶有 X 之碳的連接點；或

X 為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、

$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或 ，其中 R^7 為 H、甲基、乙基或 $-CH_2OH$ ；或 R^7 及 R^{B3} 與硼原子一起形成 5 或 6 葉含硼環； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為 H、(C_1 - C_6)烷基、 $-CH_2CO_2H$ 或 $-CH_2CH_2CO_2H$ ；或 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之 5 或 6 葉含硼環；

R^5 為芳基、雜芳基或具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中 R^5 鍵接至其直接或藉由O或 NR^4 連接之羥基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之 ，其中Z為一鍵、O、S、NH、 CH_2 或 $C\equiv C$ ；

R^2 及 R^3 各自獨立地為硝基、鹵基、氰基、羥基、糖氨基、胺基、(C_1 - C_4)烷氨基、(C_1 - C_4)醯氨基、(C_1 - C_4)烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(IV)之化合物(其中 R^2 或 R^3 分別為羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

n_1 及 n_2 獨立地為0或1；

n_3 及 n_8 獨立地為0、1或2；

每個 m 獨立地為0或1；

R^1 為氫或視情況經1至3個J取代之(C_1 - C_6)烷基；或 R^1 與 E^1 一起形成環；

R^4 、 $R^{4'}$ 及 $R^{4''}$ 在每次出現時各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C_1 - C_6)烷基；

R^6 為氫或視情況經1至3個J取代之(C_1 - C_6)烷基；或 R^6 與 R^{A4} 一起形成環；

R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 $R^{A3'}$ 、 R^{A4} 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A7} 、 $R^{A7'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 在每次出現時獨立地為氫、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

R^{A6} 為胺基、(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_7)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J為鹵素、R'、OR'、CN、CF₃、OCF₃、(CH₂)_{0-p}N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SR'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂R'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SO₃R'、(CH₂)_{0-p}C(O)R'、(CH₂)_{0-p}C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}NH-C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂或(CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂，其中p為4；

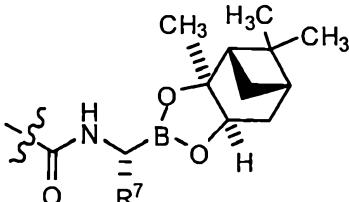
每個R'在每次出現時獨立地為氫、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₁₀)環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂-、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在一個實施例中為一種式(IV)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C₁-C₆)烷基、E³為-O-且L¹為-O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C₁-C₆)烷基，E³為一鍵且L¹為-O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基、丙基或丁基。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C₁-C₆)烷基、E³為一鍵且L¹為-OCH₂CH₂CH₂CH₂O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，E¹為甲基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，E²為甲基。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C₁-C₆)烷基，E³為一鍵且L¹為-OCH₂CH₂CH₂O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，E¹為甲基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，E²為乙基。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，

其中 E^1 及 E^2 各自獨立地為 $(C_1\text{-}C_6)$ 烷基， E^3 為一鍵且 L^1 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{-}$ 。在另一實施例中， E^1 為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中， E^1 為乙基或丙基。在另一實施例中， E^2 為甲基、乙基、丙基或丁基。在又一實施例中， E^2 為乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 E^1 芳基， E^2 為 $(C_1\text{-}C_6)$ 烷基， E^3 為一鍵且 L^1 為一鍵。在另一實施例中， E^1 為苯基。在另一實施例中， E^2 為甲基、乙基、丙基或丁基。在又一實施例中， E^2 為乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 E^1 芳基， E^2 為 $(C_1\text{-}C_6)$ 烷基， E^3 為 $-\text{O-}$ 且 L^1 為一鍵。在另一實施例中， E^1 為苯基。在另一實施例中， E^2 為甲基、乙基、丙基或丁基。在又一實施例中， E^2 為乙基或丙基。

在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 L^2 為一鍵。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 L^2 為視情況經取代之 $(C_1\text{-}C_6)$ 伸烷基。在另一實施例中， L^2 為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

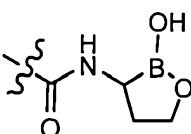
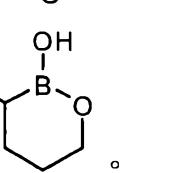
在一個實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 X 為 CO_2H 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{=O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{=O})\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{H}$ 、

$\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^7)\text{B}(\text{OR}^{\text{B}3})(\text{OR}^{\text{B}4})$ 或 。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 X 為 CO_2H 。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 X 為 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 X 為 $\text{C}(\text{=O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{=O})\text{H}$ 。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 X 為 $\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{H}$ 。

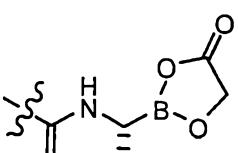
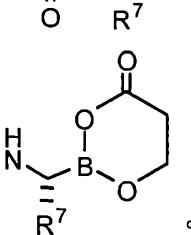
在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 X 為 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^7)\text{B}(\text{OR}^{\text{B}3})(\text{OR}^{\text{B}4})$ 。在其他實施例中為一種式(IV)之化

合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{B}(\text{OH})_2$ 。在其他實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{B}(\text{OH})_2$ 。在其他實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{B}(\text{OH})_2$ 。在其他實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{B}(\text{OH})_2$ 。在其他實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{B}(\text{OCH}_3)_2$ 。在其他實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{B}(\text{OCH}_3)_2$ 。在其他實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{B}(\text{OCH}_3)_2$ 。在其他實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{B}(\text{OCH}_3)_2$ 。

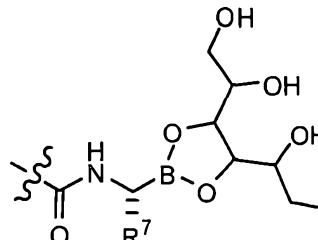
在一些實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^7)\text{B}(\text{OR}^{\text{B}3})(\text{OR}^{\text{B}4})$ 且 $\text{R}^{\text{B}3}$ 及 R^7 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中爲一種式(IV)之化合物，其

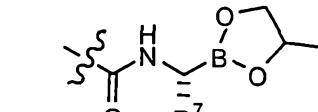
中X爲。在一些實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲。

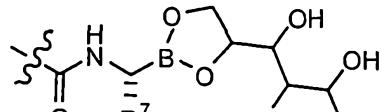
在一些實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲 $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^7)\text{B}(\text{OR}^{\text{B}3})(\text{OR}^{\text{B}4})$ 且 $\text{R}^{\text{B}3}$ 及 $\text{R}^{\text{B}4}$ 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中爲一種式(IV)之化合物，其

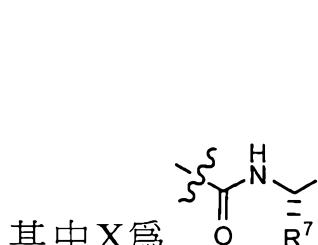
中X爲。在一些實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中X爲。

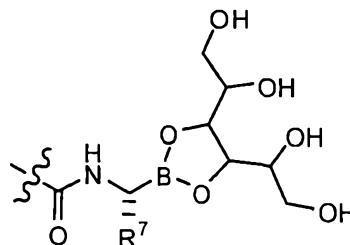
在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中X為
 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況
 經取代的衍生自糖之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(IV)之



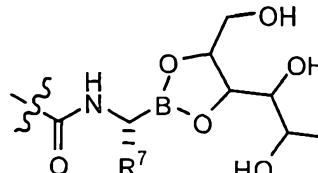
化合物，其中X為 。在一些實施例中為一種式(IV)

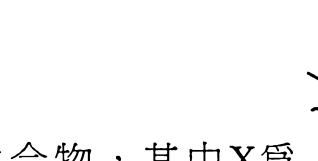


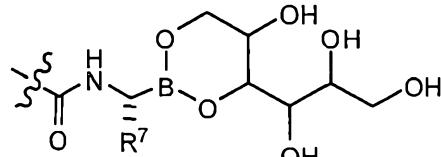
之化合物，其中X為 。在一些實施例中為一種



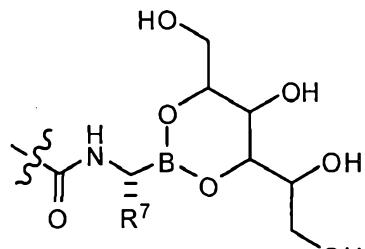
式(IV)之化合物，其中X為 。在一些實施例中為一

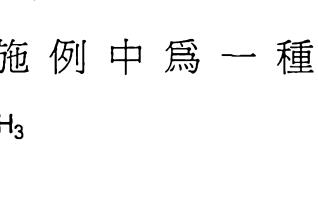


種式(IV)之化合物，其中X為 。在一些實施例中

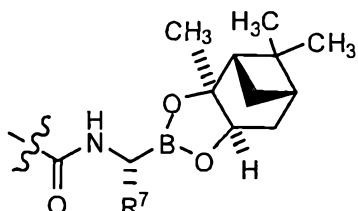


為一種式(IV)之化合物，其中X為 。在一些實

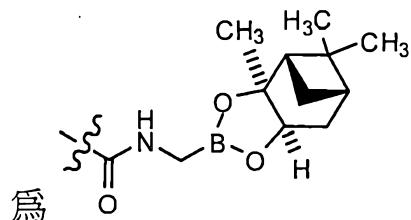


施例中為一種式(IV)之化合物，其中X為 。

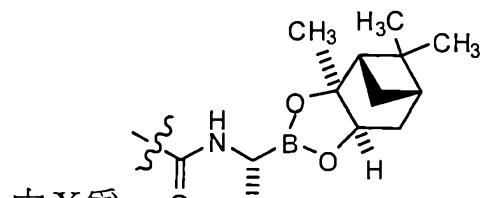
在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中X為

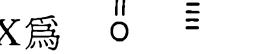


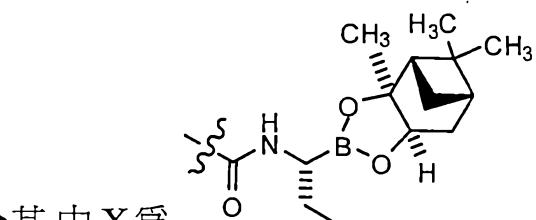
。在其他實施例中為一種式(IV)之化合物，其中X



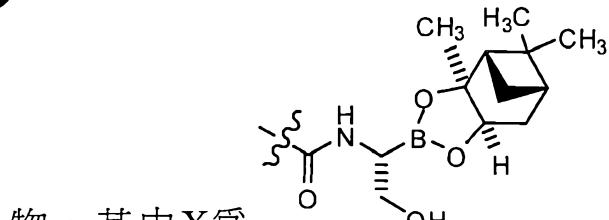
爲  在其他實施例中爲一種式(IV)之化合物，其



中X爲  在其他實施例中爲一種式(IV)之化合物，

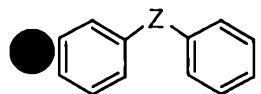


其中X爲  在其他實施例中爲一種式(IV)之化合

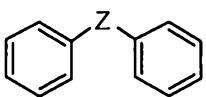


物，其中X爲  。

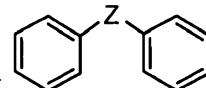
在一些實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之

，其中Z爲一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例

中爲一種式(IV)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之

雜芳基或視情況經取代之 ，其中Z爲一鍵、O、S、NH、

CH₂或C≡C。在一些實施例中爲一種式(IV)之化合物，其中R⁵爲具有約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以



提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(IV)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其

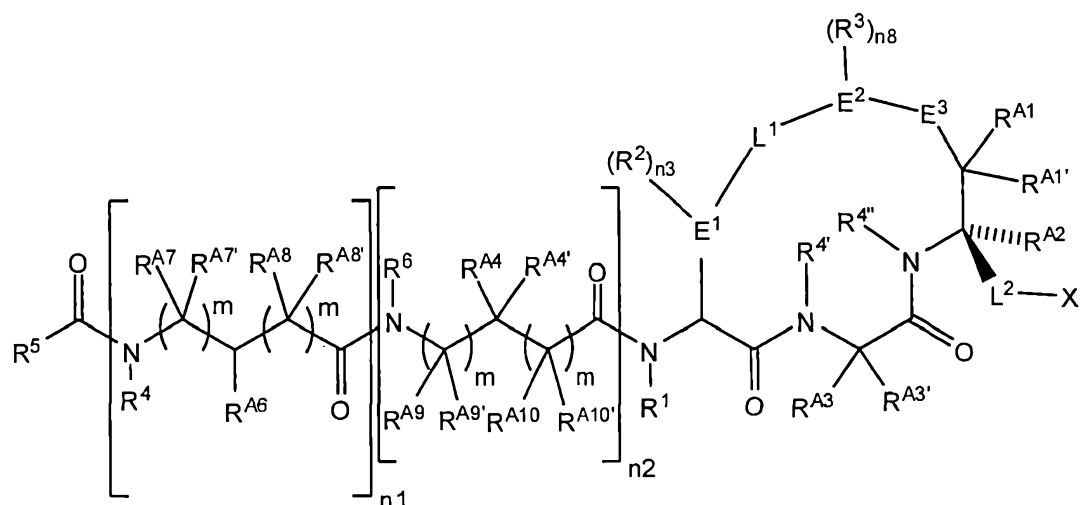
直接連接之羥基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0且n2為1。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為1且n2為1。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 R^{A7} 、 $R^{A7'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、 $R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 各自獨立地為 H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中每個 m 為 0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 、 R^{A2} 、 $R^{4''}$ 及 $R^{4''}$ 各自獨立地為 H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 n_3 為 0 且 n_8 為 0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IV)之化合物，其中 n_3 為 1 且 n_8 為 0。

在另一實施例中為一種具有式(IVa)之結構的式(IV)化合物：



式(IVa)；

其中

E^1 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

E^2 獨立地為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基或雜芳基；

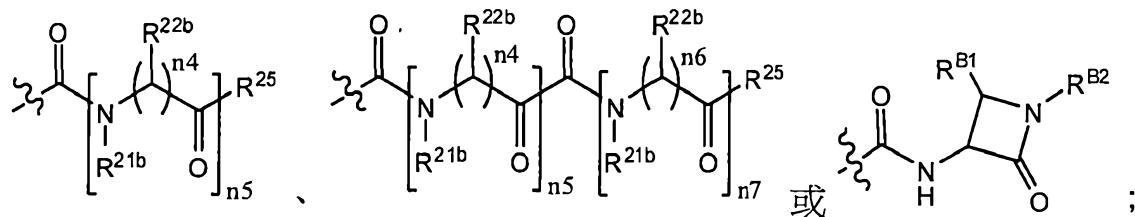
E^3 為一鍵或 $-O-$ ；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-$

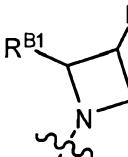
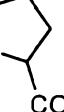
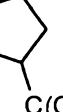
NR⁴C(O)NR⁴-，或視情況經OH、CN、NO₂、鹵素、(C₁-C₆)烷基取代之(C₁-C₄)伸烷基；

L²為一鍵或視情況經取代之(C₁-C₆)伸烷基；

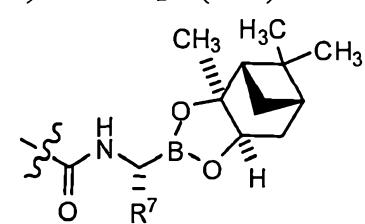
X為下式之基團



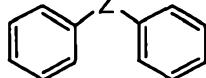
其中n4、n5及n6各自獨立地為1、2或3；n7為0、1或2；R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地為氫、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；R²⁵為H、OH、

OR^C、、、或NR^{25a}R^{25b}，其中R^{25a}及R^{25b}各自獨立地為H、SO₂(C₁-C₆)烷基或視情況經取代之烷基；R^{B1}及R^{B2}各自獨立地為H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、OR^C、C(=O)N(R^C)₂、OC(=O)N(R^C)₂、C(=O)OR^C、OC(=O)OR^C、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)硫烷氧基、N(R^C)₂、5-7員雜環基或5-7員雜芳基或(C₆-C₁₀)芳基；R^C在每次出現時獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，且波形線指示X與式(IVa)中帶有X之碳的連接點；或

X為CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、

C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或，其中R⁷為H、甲基、乙基或-CH₂OH；或R⁷及R^{B3}與硼原子一起形成5或6員含硼環；R^{B3}及R^{B4}各自獨立地為H、(C₁-C₆)烷基、-CH₂CO₂H或-

CH₂CH₂CO₂H；或R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環；

R⁵為芳基、雜芳基或具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由O或NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C；

R²及R³各自獨立地為硝基、鹵基、氰基、羥基、糖氨基、胺基、(C₁-C₄)烷氨基、(C₁-C₄)醯氨基、(C₁-C₄)烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(IVa)之化合物(其中R²或R³分別為羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

n₁及n₂獨立地為0或1；

n₃及n₈獨立地為0、1或2；

每個m獨立地為0或1；

R¹為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R¹與E¹一起形成環；

R⁴、R^{4'}及R^{4''}在每次出現時各自獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R⁶為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；或R⁶與R^{A4}一起形成環；

R^{A1}、R^{A1'}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}在每次出現時獨立地為氫、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

R^{A6}為胺基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7

員雜環基或(C_6 - C_{10})芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J為鹵素、R'、OR'、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 或 $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ ，其中p為4；

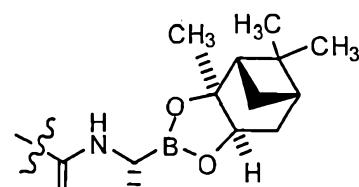
每個R'在每次出現時獨立地為氫、(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_7)烯基、(C_2 - C_7)炔基、(C_3 - C_{10})環烷基、(C_3 - C_{10})環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C_1 - C_4)烷基)₂-、-NH(C_1 - C_4)烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在一個實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C_1 - C_6)烷基，E³為-O-且L¹為-O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C_1 - C_6)烷基，E³為一鍵且L¹為-O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基、丙基或丁基。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C_1 - C_6)烷基，E³為一鍵且L¹為-OCH₂CH₂CH₂CH₂O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，E¹為甲基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，E²為甲基。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C_1 - C_6)烷基，E³為一鍵且L¹為-OCH₂CH₂CH₂O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在另一

實施例中， E^1 為甲基。在又一實施例中， E^2 為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中， E^2 為乙基。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 E^1 及 E^2 各自獨立地為 (C_1-C_6) 烷基， E^3 為一鍵且 L^1 為 $-C(O)NH-$ 。在另一實施例中， E^1 為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中， E^1 為乙基或丙基。在另一實施例中， E^2 為甲基、乙基、丙基或丁基。在又一實施例中， E^2 為乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 E^1 芳基， E^2 為 (C_1-C_6) 烷基， E^3 為一鍵且 L^1 為一鍵。在另一實施例中， E^1 為苯基。在另一實施例中， E^2 為甲基、乙基、丙基或丁基。在又一實施例中， E^2 為乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 E^1 芳基， E^2 為 (C_1-C_6) 烷基， E^3 為 $-O-$ 且 L^1 為一鍵。在另一實施例中， E^1 為苯基。在另一實施例中， E^2 為甲基、乙基、丙基或丁基。在又一實施例中， E^2 為乙基或丙基。

在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 L^2 為一鍵。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 L^2 為視情況經取代之 (C_1-C_6) 伸烷基。在另一實施例中， L^2 為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

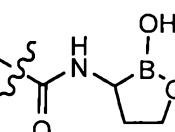
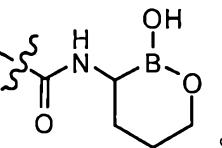
在一個實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 X 為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或



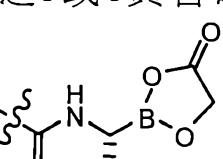
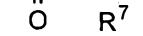
。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 X 為 CO_2H 。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 X 為 CH_2CO_2H 。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 X 為 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 X 為 $CH_2C(=O)H$ 。

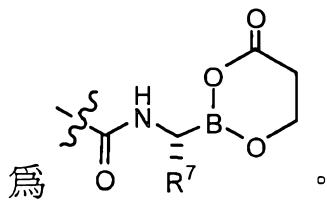
在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 。在其他實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH_2B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH_2B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OCH_3)_2$ 。在其他實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OCH_3)_2$ 。

在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^7 與硼原子一起形成視情況經取代之 5 或 6 賓含硼環。在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其

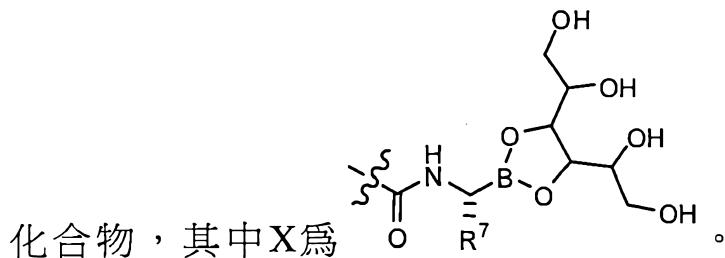
中 X 為 。在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 。

在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之 5 或 6 賓含硼環。在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其

中 X 為 。在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 。

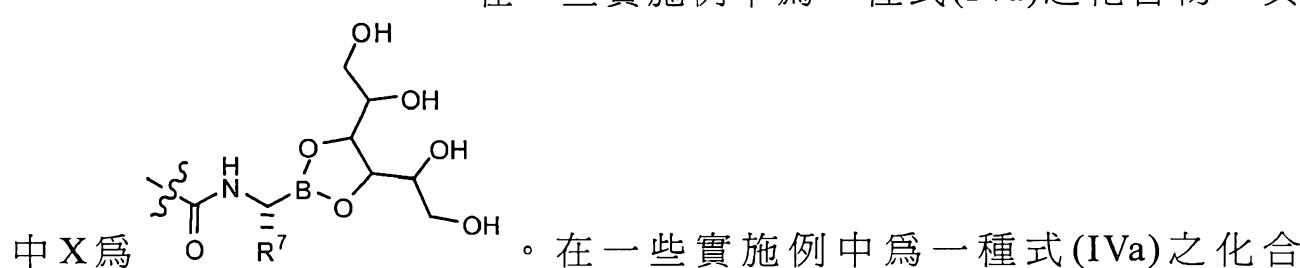


在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代的衍生自糖之 5 或 6 賓含硼環。在一些實施例中為一種式 (IVa) 之

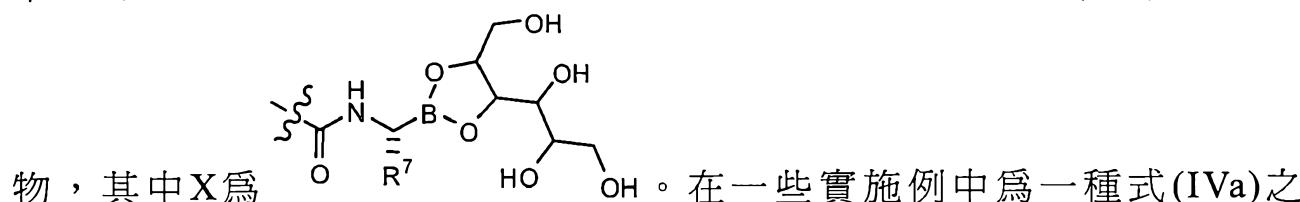


化合物，其中 X 為

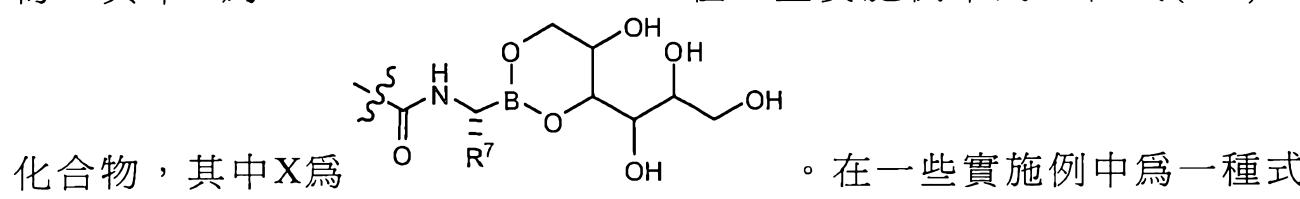
在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 且 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代的衍生自糖之 5 或 6 賓含硼環。在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其



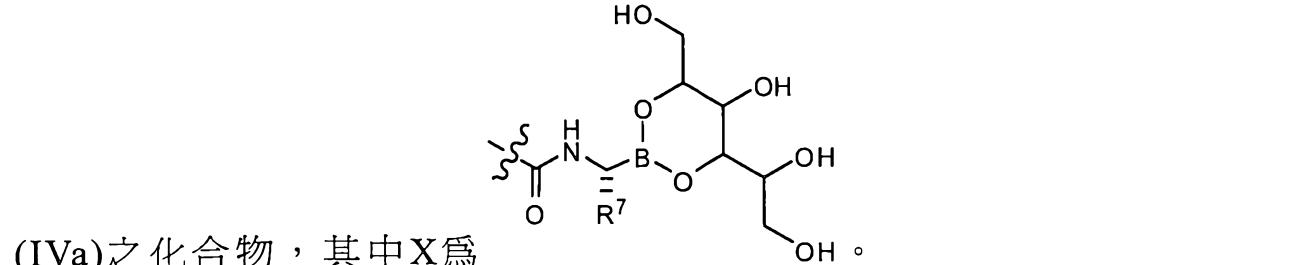
化合物，其中 X 為



化合物，其中 X 為

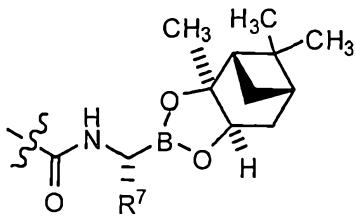


化合物，其中 X 為

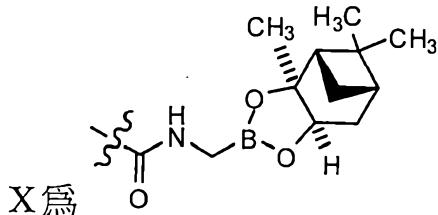


化合物，其中 X 為

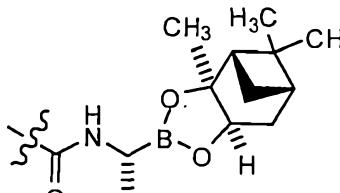
在一些實施例中為一種式 (IVa) 之化合物，其中 X 為



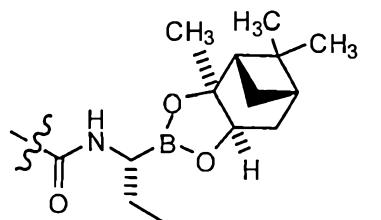
。在其他實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中



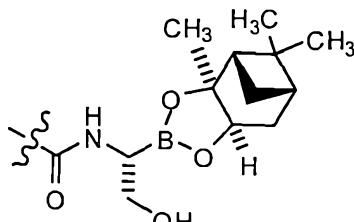
X為 。在其他實施例中為一種式(IVa)之化合物，



其中X為 。在其他實施例中為一種式(IVa)之化

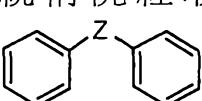


物，其中X為 。在其他實施例中為一種式(IVa)之

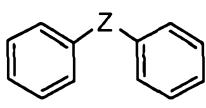


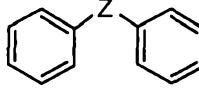
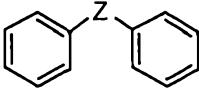
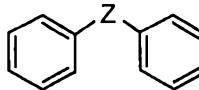
化合物，其中X為 。

在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個

● 碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之
羥基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含
視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之
，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例

中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分
支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羥基碳以提供醯胺鍵聯；在該
鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之

雜芳基或視情況經取代之 ，其中Z為一鍵、O、S、NH、

CH₂或C≡C。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰

基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羥基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

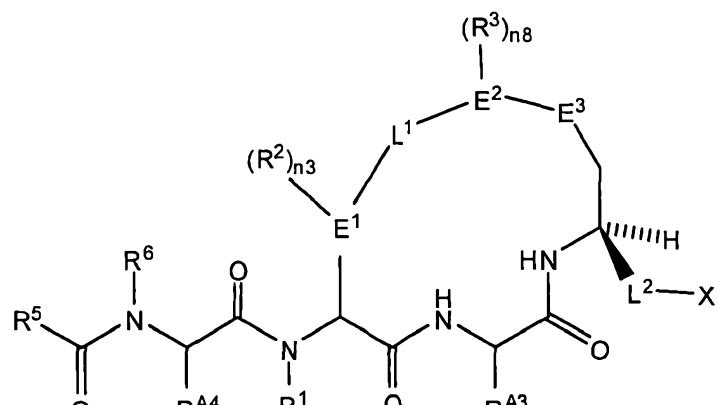
在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0且n2為1。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為0，n2為1且R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為1且n2為1。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中n1為1，n2為1，R^{A6}為CH₃且R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(IVa)之

化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A_6} 為 CH_3 且 R^{A_4} 為 $CH_2C(O)NH_2$ 。在另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 n_1 為 1， n_2 為 1， R^{A_6} 為 CH_3 且 R^{A_4} 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。

在前述實施例之另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 R^{A_7} 、 $R^{A_7'}$ 、 R^{A_8} 、 $R^{A_8'}$ 、 R^{A_9} 、 $R^{A_9'}$ 、 $R^{A_{10}}$ 及 $R^{A_{10'}}$ 各自獨立地為 H 。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中每個 m 為 0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 R^{A_1} 、 $R^{A_1'}$ 、 R^{A_2} 、 $R^{A_2'}$ 及 $R^{A_2''}$ 各自獨立地為 H 。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 n_3 為 0 且 n_8 為 0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IVa)之化合物，其中 n_3 為 1 且 n_8 為 0。

在一個實施例中為一種具有式(IVb)之結構的式(IV)化合物：



式(IVb)：

其中

E^1 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基、雜芳基或芳基；

E^2 獨立地為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、雜環基或雜芳基；

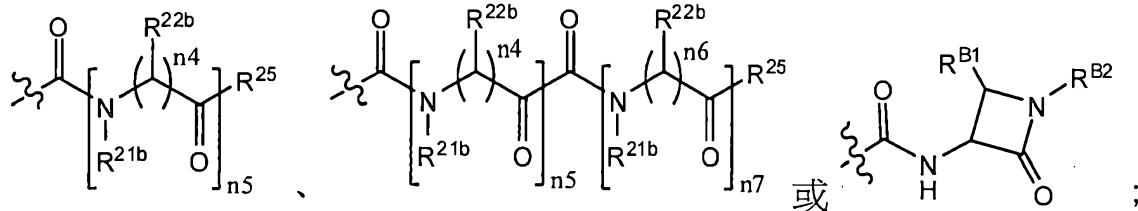
E^3 為一鍵或 $-O-$ ；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-$

$\text{NR}^4\text{CH}_2\text{-}$ 、 $-\text{NR}^4\text{C(O)-}$ 、 $-\text{C(O)NR}^4\text{-}$ 、 $-\text{NR}^4\text{S(O)}_2\text{-}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^4\text{-}$ 、 $-\text{NR}^4\text{C(O)NR}^4\text{-}$ ，或視情況經OH、CN、NO₂、鹵素、(C₁-C₆)烷基取代之(C₁-C₄)伸烷基；

L²爲一鍵或視情況經取代之(C₁-C₆)伸烷基；

X爲下式之基團



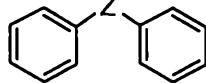
其中n₄、n₅及n₆各自獨立地爲1、2或3；n₇爲0、1或2；R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地爲氫、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；R²⁵爲H、OH、

OR^C、、或C(O)NR^{25a}R^{25b}或NR^{25a}R^{25b}，其中R^{25a}及R^{25b}各自獨立地爲H、SO₂(C₁-C₆)烷基或視情況經取代之烷基；R^{B1}及R^{B2}各自獨立地爲H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、OR^C、C(=O)N(R^C)₂、OC(=O)N(R^C)₂、C(=O)OR^C、OC(=O)OR^C、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)硫烷氧基、N(R^C)₂、5-7員雜環基或5-7員雜芳基或(C₆-C₁₀)芳基；R^C在每次出現時獨立地爲H或(C₁-C₆)烷基，且波形線指示X與式(IVb)中帶有X之碳的連接點；或

X爲CO₂H、CH₂CO₂H、C(=O)NHCH₂C(=O)H、CH₂C(=O)H、

C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或，其中R⁷爲H、甲基、乙基或-CH₂OH；或R⁷及R^{B3}與硼原子一起形成5或6員含硼

環； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CH_2CO_2H$ 或 $-CH_2CH_2CO_2H$ ；或 R^{B3} 及 R^{B4} 與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環；

R^5 為芳基、雜芳基或具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中 R^5 鍵接至其直接或藉由 O 或 NR^4 連接之羥基碳以分別提供醯胺、胺基甲酸酯或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之 ，其中 Z 為一鍵、 O 、 S 、 NH 、 CH_2 或 $C\equiv C$ ；

R^2 及 R^3 各自獨立地為硝基、鹵基、氟基、羥基、糖氨基、胺基、 (C_1-C_4) 烷氨基、 (C_1-C_4) 醯氨基、 (C_1-C_4) 烷基，或在生理條件下可裂解以提供式(IVb)之化合物(其中 R^2 或 R^3 分別為羥基)的基團，其中任何碳原子視情況經J取代；

$n3$ 及 $n8$ 獨立地為0、1或2；

R^1 為氫或視情況經1至3個J取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 R^1 與 E^1 一起形成環；

R^4 為氫或視情況經1至3個J取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R^6 為氫或視情況經1至3個J取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 R^6 與 R^{A4} 一起形成環；

R^{A3} 為氫或視情況經1至3個J取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 R^6 與 R^{A4} 一起形成環；

R^{A4} 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或 (C_6-C_{10}) 芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

J 為鹵素、 R' 、 OR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、

$(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 或 $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ ，其中p為4；

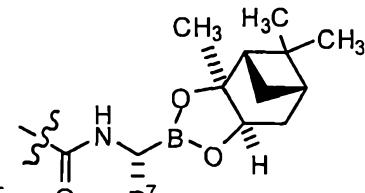
每個R'在每次出現時獨立地為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_3-C_{10}) 環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前藥。

在一個實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C₁-C₆)烷基，E³為-O-且L¹為-O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C₁-C₆)烷基，E³為一鍵且L¹為-O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C₁-C₆)烷基，E³為一鍵且L¹為-OCH₂CH₂CH₂CH₂O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，E¹為甲基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C₁-C₆)烷基，E³為一鍵且L¹為-OCH₂CH₂CH₂O-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，E¹為甲基。在又一實施例中，E²為甲基、乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中E¹及E²各自獨立地為(C₁-C₆)烷基，E³為一鍵且L¹為-C(O)NH-。在另一實施例中，E¹為甲基、乙基或丙基。在另一實施

例中， E^1 為乙基或丙基。在另一實施例中， E^2 為甲基、乙基、丙基或丁基。在又一實施例中， E^2 為乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 E^1 芳基， E^2 為(C_1 - C_6)烷基， E^3 為一鍵且 L^1 為一鍵。在另一實施例中， E^1 為苯基。在另一實施例中， E^2 為甲基、乙基、丙基或丁基。在又一實施例中， E^2 為乙基或丙基。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 E^1 芳基， E^2 為(C_1 - C_6)烷基， E^3 為-O-且 L^1 為一鍵。在另一實施例中， E^1 為苯基。在另一實施例中， E^2 為甲基、乙基、丙基或丁基。在又一實施例中， E^2 為乙基或丙基。

在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 L^2 為一鍵。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 L^2 為視情況經取代之(C_1 - C_6)伸烷基。在另一實施例中， L^2 為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第三丁基。

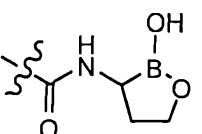
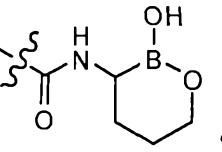
在一個實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 X 為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、

$C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或 。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 X 為 CO_2H 。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 X 為 CH_2CO_2H 。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 X 為 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 X 為 $CH_2C(=O)H$ 。

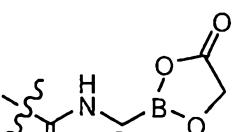
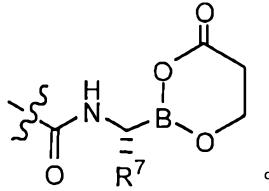
在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 。在其他實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH_2B(OH)_2$ 。在其他實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中 X 為 $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OH)_2$ 。在其他實施例

中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OH)₂。在其他實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OH)₂。在其他實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH₂B(OCH₃)₂。在其他實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂CH₃)B(OCH₃)₂。在其他實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(CH₂OH)B(OCH₃)₂。

在一些實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R⁷與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中爲一種式(IVb)之化合物，

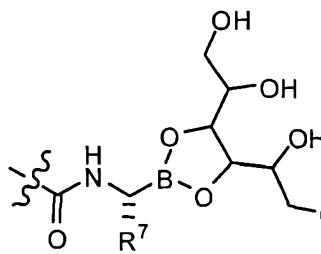
其中X爲。在一些實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲。

在一些實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況經取代之5或6員含硼環。在一些實施例中爲一種式(IVb)之化合物，

其中X爲。在一些實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲.

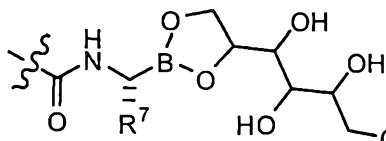
在一些實施例中爲一種式(IVb)之化合物，其中X爲C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})且R^{B3}及R^{B4}與硼原子一起形成視情況

經取代的衍生自糖之5或6員含硼環。在一些實施例中為一種式(IVb)

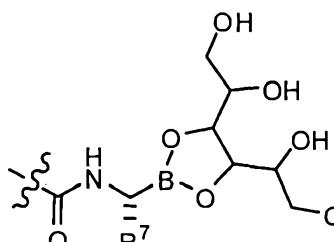


之化合物，其中X為

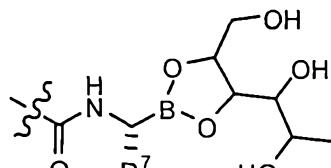
在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中X為



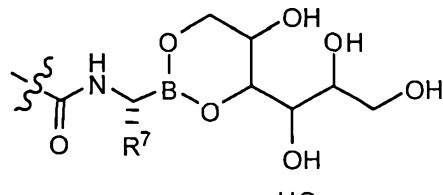
。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其



中X為

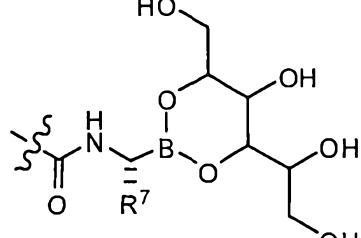


。在一些實施例中為一種式(IVb)之



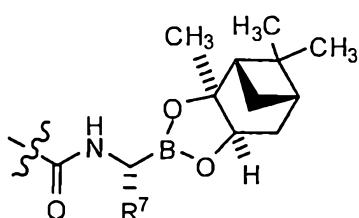
化合物，其中X為

。在一些實施例中為一種式

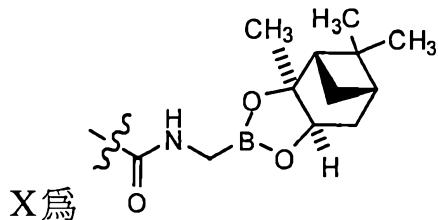


(IVb)之化合物，其中X為

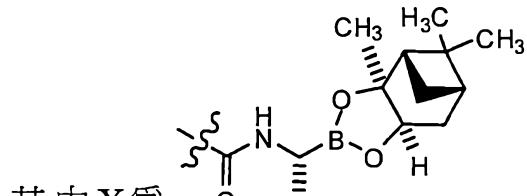
在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中X為



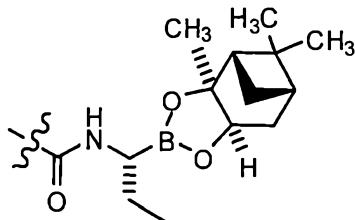
。在其他實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中



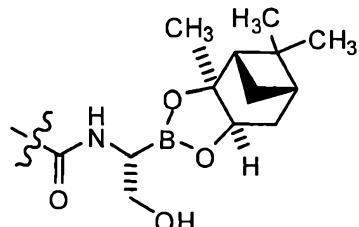
。在其他實施例中為一種式(IVb)之化合物，



其中X為 。在其他實施例中為一種式(IVb)之化

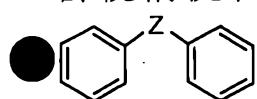


物，其中X為 。在其他實施例中為一種式(IVb)之



化合物，其中X為 。

在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之



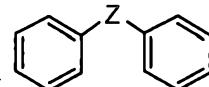
，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C。在一些實施例

中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基、視情況經取代之



雜芳基或視情況經取代之 ，其中Z為一鍵、O、S、NH、

CH₂或C≡C。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳



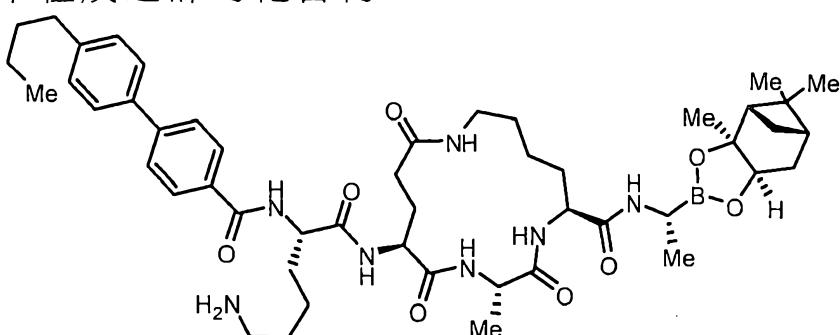
以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約4-22個碳原子之直鏈烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含 ，其中Z為一鍵。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接或藉由NR⁴連接之羰基碳以分別提供醯胺或脲鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內或在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在鏈末端處包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約2-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺鍵聯；在該鏈內包含視情況經取代之芳基。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約4-18個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。在一些實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R⁵為具有約6-16個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，其中R⁵

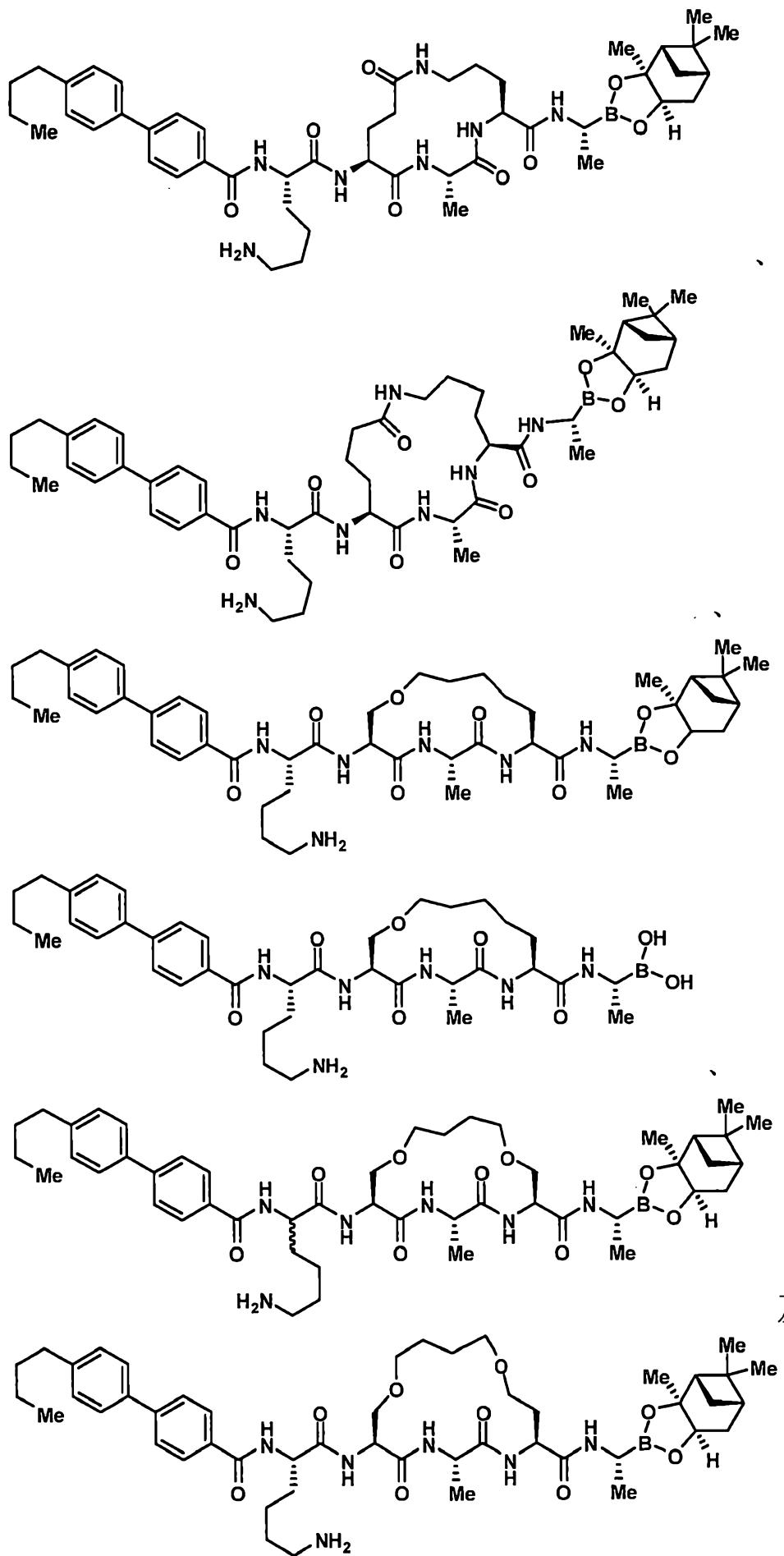
鍵接至其直接連接之羰基碳以提供醯胺或脲鍵聯。

在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A4}為H。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A4}為視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A4}為CH₃。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH₃。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH(CH₃)₂。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A4}為CH₂OH。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A4}為CH(OH)CH₃。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A4}為CH₂C(O)NH₂。在另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A4}為CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

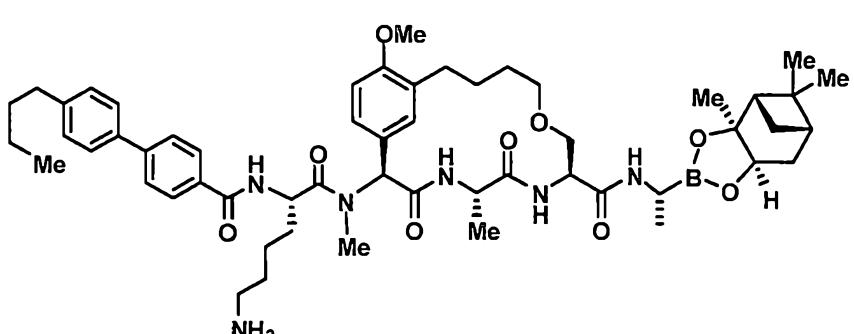
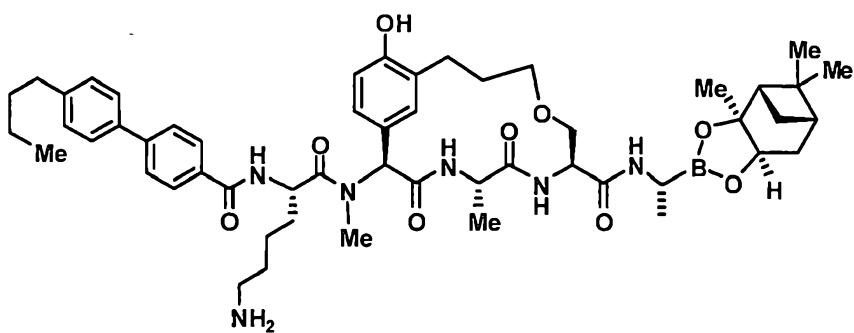
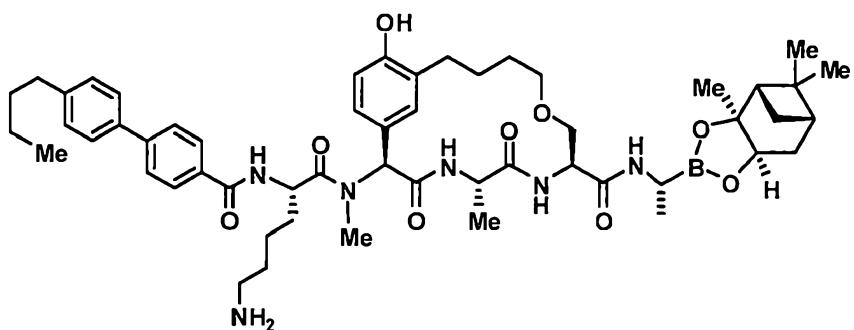
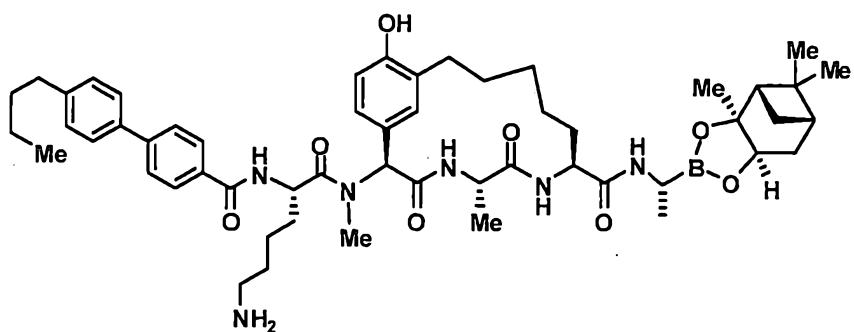
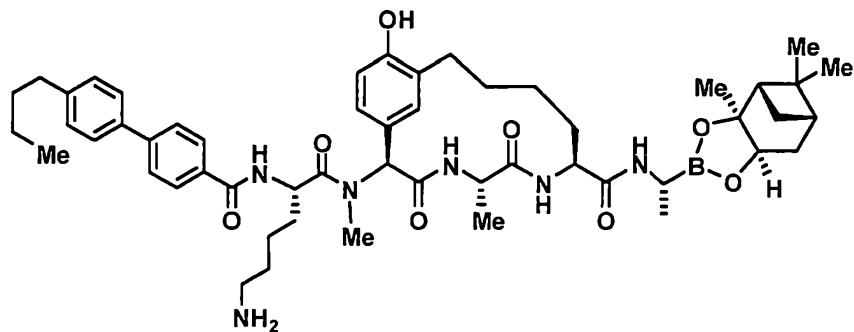
在前述實施例之另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R¹及R⁶各自獨立地為H。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中R^{A3}為CH₃。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中n₃為0且n₈為0。在前述實施例之另一實施例中為一種式(IVb)之化合物，其中n₃為1且n₈為0。

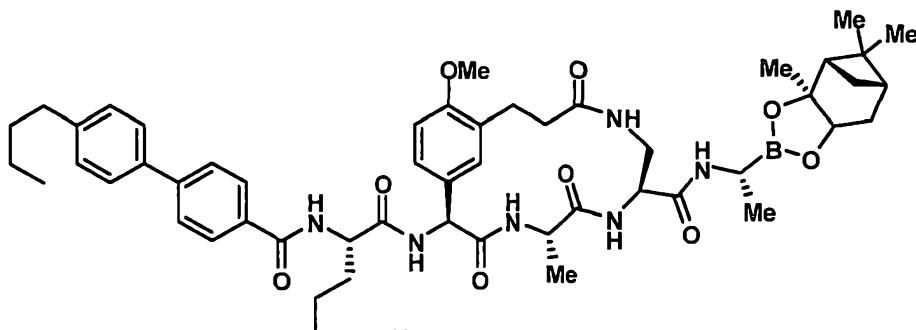
式(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物的一些實施例包括(但不限於)選自由以下組成之群的化合物：



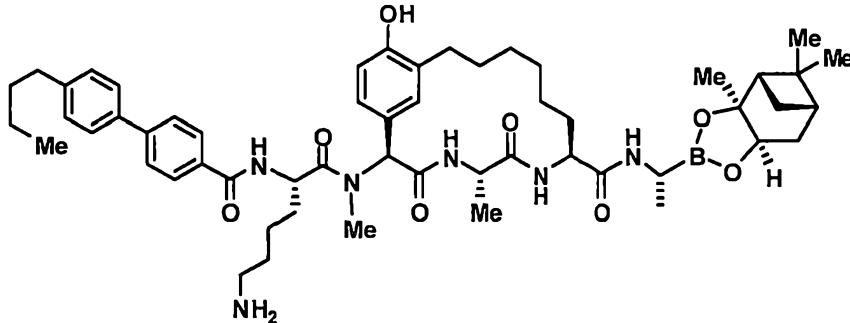


式(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物的其他實施例包括(但不限於)選自由以下組成之群的化合物：



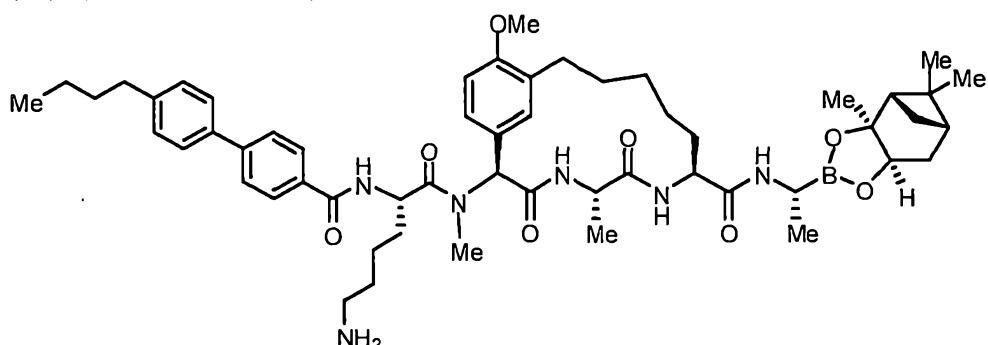


及

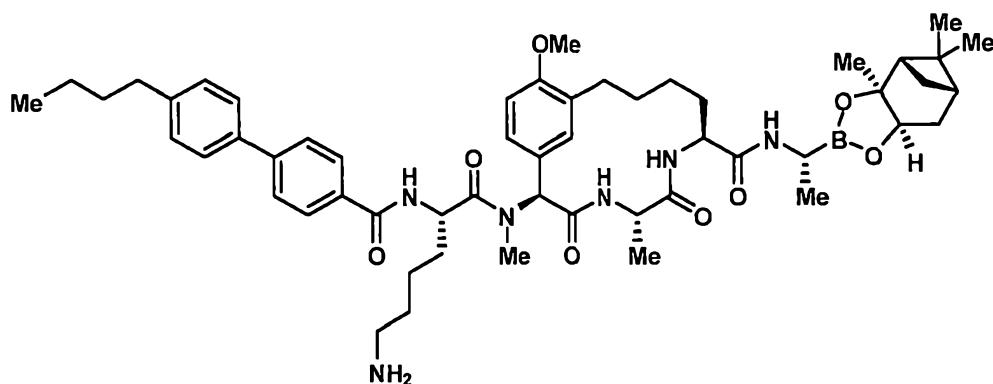


。

式(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物的其他實施例包括(但不限於)選自由以下組成之群的化合物：



及



。

在另一態樣中為包含任何上述化合物之水合物或代謝物。

在另一態樣中為包含任何上述化合物以及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本文描述了本文所述化合物之用途，其係用於

製造供治療患者之細菌感染的藥劑。

在另一態樣中為治療需要該治療之哺乳動物的方法，其包含以足以對該哺乳動物提供有益作用之頻率及持續時間向該哺乳動物投與抗細菌有效量之任何上述化合物。在一個實施例中，該哺乳動物具有細菌相關性感染，該感染對用芳橋黴素A2進行之治療具有抗性。在另一實施例中，該細菌感染之病原性細菌種類為涉及以下之感染：銅綠假單胞菌、螢光假單胞菌、食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、惡臭假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞菌、洋蔥伯克氏菌、嗜水氣單胞菌、大腸桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙門氏菌、傷寒沙門氏菌、副傷寒沙門氏菌、腸炎沙門氏菌、痢疾志賀氏菌、福氏志賀氏菌、宋內志賀氏菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、克雷伯氏肺炎菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷氏菌、土拉弗朗西斯菌、摩氏摩根菌、奇異變形菌、普通變形菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、乙酸鈣不動桿菌、溶血不動桿菌、小腸結腸炎耶爾森氏菌、鼠疫耶爾森氏菌、假結核耶爾森氏菌、中間耶爾森氏菌、百日咳鮑特氏菌、副百日咳鮑特氏菌、支氣管敗血性鮑特氏菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血嗜血桿菌、副溶血嗜血桿菌、杜克氏嗜血桿菌、多殺巴斯德氏菌、溶血性巴斯德氏菌、卡他莫拉菌、幽門螺旋桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、結腸彎曲桿菌、伯氏疏螺旋體、霍亂弧菌、副溶血弧菌、嗜肺性軍團菌、單核細胞增多性李斯特菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、金氏菌、莫拉菌、陰道加德納氏菌、脆弱擬桿菌、狄氏擬桿菌、擬桿菌3452A同源群、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌、內臟擬桿菌、艱難梭菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、胞內分枝桿菌、麻風分枝桿菌、白喉桿菌、潰瘍棒桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、化膿鏈球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡

葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌豬亞種、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌或解糖葡萄球菌。在另一實施例中，該細菌感染為涉及革蘭氏陰性細菌之感染。在另一實施例中，該細菌感染為涉及革蘭氏陽性細菌之感染。

在又一實施例中為治療需要該治療之哺乳動物的方法，其包含向哺乳動物投與第二治療劑至任何上述治療方法。在另一實施例中，該第二治療劑不為SpsB抑制劑。在另一實施例中，該第二治療劑為氨基糖苷類抗生素、氟喹諾酮類抗生素、 β -內醯胺類抗生素、巨環內酯類抗生素、糖肽類抗生素、利福平、氯黴素、氟苯尼考、黏桿菌素、莫匹羅星、枯草桿菌素、達托黴素或利奈唑胺。

在一個實施例中為一種本文所述之化合物，其呈現可用於治療細菌感染之抗生素活性，該等細菌感染諸如(僅舉例而言)金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、枯草芽孢桿菌(*B. subtilis*)及大腸桿菌之各種菌株，包括對許多已知抗生素具有抗性之種類，諸如甲氧西林(methicillin)抗性金黃色葡萄球菌(MRSA)、萬古黴素(vancomycin)抗性腸球菌屬(VRE)、耐多藥性屎腸球菌、巨環內酯抗性金黃色葡萄球菌及表皮葡萄球菌，以及利奈唑胺抗性金黃色葡萄球菌及屎腸球菌。

甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌

金黃色葡萄球菌(一種球形細菌)為導致葡萄球菌感染之最常見原因。已知金黃色葡萄球菌可引起多種疾病，自不嚴重之皮膚感染(諸如丘疹、膿皰病、疔、蜂窩織炎毛囊炎、癰、癰、燙傷樣皮膚症候群、膿腫)至危及生命之疾病(諸如肺炎、腦膜炎、骨髓炎心內膜炎、中毒性休克症候群及敗血病)。此外，金黃色葡萄球菌為引起院內感染之最常見原因之一，通常引起術後傷口感染。

甲氧西林係在1950年代末期引入以治療由青黴素抗性金黃色葡

葡萄球菌引起之感染。先前已報導，金黃色葡萄球菌分離株已獲得對甲氧西林之抗性(甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌，MRSA)。甲氧西林抗性基因(*mecA*)編碼甲氧西林抗性青黴素結合蛋白，該蛋白不存在於易感菌株中。*mecA*係載於可移動之遺傳元件葡萄球菌染色體*mec*卡匣(*SCCmec*)上，其中有四種形式已得到描述，其在大小及遺傳組成方面不同。甲氧西林抗性青黴素結合蛋白允許對β-內醯胺類抗生素之抗性且排除在MRSA感染期間將其用於臨床。

在一個態樣中為一種用於治療具有抗性細菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥。在一個實施例中，該細菌為革蘭氏陽性細菌。在另一實施例中，該革蘭氏陽性細菌為金黃色葡萄球菌。在另一實施例中，金黃色葡萄球菌為β-內醯胺類抗生素抗性或難治性的。在又一實施例中，該β-內醯胺類抗生素屬於青黴素類。在另一實施例中，該β-內醯胺類抗生素為甲氧西林。在又另一實施例中，該個體具有甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌細菌。在一個實施例中，該β-內醯胺類抗生素為氟氯西林(*flucloxacillin*)。在另一實施例中為一種用於治療具有雙氯西林(*dicloxacillin*)抗性細菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體為對雙氯西林難治性的。本文亦揭示了一種用於治療具有甲氧西林抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之



鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體已被確定具有甲氧西林抗性細菌。在一個實施例中，針對甲氧西林抗性細菌對該個體進行篩檢。在另一實施例中，個體篩檢係經由鼻培養物進行。在又一實施例中，甲氧西林抗性細菌係藉由用拭子擦拭個體之鼻孔並分離細菌來偵測。在另一實施例中，採用了實時PCR及/或定量PCR來確定該個體是否具有甲氧西林抗性細菌。

在一個實施例中為一種用於治療具有第一代頭孢菌素抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體為第一代頭孢菌素難治性的。在一個實施例中，該細菌對第一代頭孢菌素具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢乙腈(cefacetile)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢羥胺苄(cefadroxil)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢胺苄(cefalexin)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢匹林(cefapirin)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢西酮(cefazedone)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢拉定(cefradine)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢替唑(ceftezole)具有抗性。

在一個實施例中為一種用於治療具有第二代頭孢菌素抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體為第二代頭孢菌素難治性的。在另一實施例中，該細菌對第二代頭孢菌素具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢克洛(cefaclor)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢尼西(cefonicid)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢唑南(cefuzonam)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢替坦(cefotetan)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具有抗性。

在一個實施例中為一種用於治療具有第三代頭孢菌素抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體為第三代頭孢菌素難治性的。在另一實施例中，該細菌對第三代頭孢菌素具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢卡品(cefcapene)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢地尼(cefdinir)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢妥侖(cefditoren)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢克肟(cefixime)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢地秦

(cefodizime)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢黴素(cefotaxime)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢特侖(cefteram)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢布坦(ceftibuten)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢替咁(ceftiofur)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢他定(ceftazidime)具有抗性。

在一個實施例中為一種用於治療具有第四代頭孢菌素抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體為第四代頭孢菌素難治性的。在另一實施例中，該細菌對第四代頭孢菌素具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢克定(cefclidine)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢吡肟(cefepime)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢噻利(cefoselis)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢匹羅(cefprome)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌為頭孢喹肟(cefquinome)難治性的。

在一個實施例中為一種用於治療具有碳青黴烯抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、

(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體為碳青黴烯難治性的。在另一實施例中，該細菌對一種碳青黴烯具有抗性。在另一實施例中，該細菌對亞胺培南(imipenem)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對美洛培南(meropenem)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對厄他培南(ertapenem)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對法羅培南(faropenem)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對多尼培南(doripenem)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對帕尼培南(panipenem)具有抗性。在又另一實施例中，該細菌對比阿培南(biapenem)具有抗性。

萬古黴素敏感性下降及萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌

萬古黴素敏感性下降金黃色葡萄球菌及萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌為萬古黴素治療難治性抗菌劑抗性葡萄球菌細菌之特定類型。萬古黴素MIC為4-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之金黃色葡萄球菌分離株歸類為萬古黴素敏感性下降且萬古黴素MIC $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 之分離株歸類為萬古黴素抗性(Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing。第16版信息增刊。M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006)。

如本文中所使用，術語「最低抑制濃度」(MIC)係指在活體外抑制細菌分離株生長所需抗生素的最低濃度。用於測定抗生素MIC之常用方法為製備含有抗生素連續稀釋液之數個管，隨後用所關注之細菌分離株進行接種。抗生素之MIC係由具有不顯示混濁(無生長)之最低濃度的管來確定。

在一個態樣中為一種治療患有細菌感染之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、

(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該細菌感染包含萬古黴素敏感性下降金黃色葡萄球菌細菌。在一個實施例中，該萬古黴素敏感性下降金黃色葡萄球菌細菌之MIC介於約4至約8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之間。在另一實施例中，該萬古黴素敏感性下降金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在又另一實施例中，該萬古黴素敏感性下降金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在另一實施例中，該萬古黴素敏感性下降金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在又一實施例中，該萬古黴素敏感性下降金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在一個實施例中，該萬古黴素敏感性下降金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

在另一態樣中為一種治療患有細菌感染之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該細菌感染包含萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌。在一個實施例中，該萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌之MIC介於約16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之間。在另一實施例中，該萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約 $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。在又另一實施例中，該萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在另一實施例中，該萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

在一個實施例中，由本文所述化合物治療之病狀包括(但不限於)心內膜炎、骨髓炎、腦膜炎、皮膚及皮膚結構感染、泌尿生殖道感染、膿腫及壞死性感染。在另一實施例中，使用本文所揭示之化合物來治療病狀，諸如(但不限於)糖尿病足感染、褥瘡性潰瘍、燒傷感染、動物或人類咬傷感染、協同型壞死性壞疽、壞死性筋膜炎、與腸

屏障出血有關之腹腔內感染、與腸屏障出血有關之盆腔感染、吸入性肺炎及術後傷口感染。在另一實施例中，本文所列之病狀係由VISA及/或VRSA之存在引起，含有VISA及/或VRSA或導致VISA及/或VRSA之存在。

萬古黴素抗性腸球菌

腸球菌為通常存在於人類腸道及女性生殖道中的細菌，並且在環境中常常發現。該等細菌有時會引起感染。在一些情況下，腸球菌會變為對萬古黴素具有抗性(亦稱為萬古黴素抗性腸球菌或VRE)。萬古黴素抗性之常見形式出現於涉及獲取一組編碼引導肽聚糖前驅體併入D-Ala-D-Lac而非D-Ala-D-Ala之蛋白質之基因的腸球菌菌株中。腸球菌所顯示之萬古黴素抗性的六種不同類型為：Van-A、Van-B、Van-C、Van-D、Van-E及Van-F。在一些情況下，Van-A VRE對萬古黴素及替考拉寧(teicoplanin)兩者具有抗性，而在其他情況下，Van-B VRE對萬古黴素具有抗性但對替考拉寧敏感；在其他情況下，Van-C對萬古黴素具有部分抗性且對替考拉寧敏感。

在一個態樣中為一種治療具有萬古黴素抗性腸球菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該腸球菌已顯現對萬古黴素之抗性。在一個實施例中，該個體先前曾用萬古黴素治療一段較長時間。在另一實施例中，該個體曾入院治療。在又另一實施例中，該個體具有虛弱的免疫系統，諸如深切治療部中或者癌症或移植病房中之患者。在另一實施例中，該個體曾經歷手術程序，諸如腹部或胸部手術。在又一實施例中，該個體已經VRE定殖。在一個實施例中，該個體具有醫療裝置，由此已發生感染。在另一實施例中，該醫療裝置

為導尿管或中央靜脈內(IV)導管。

在另一實施例中為一種治療具有萬古黴素抗性腸球菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該腸球菌具有Van-A抗性。

在另一實施例中為一種治療具有萬古黴素抗性腸球菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該腸球菌具有Van-B抗性。

在另一實施例中為一種治療具有萬古黴素抗性腸球菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑化物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該腸球菌具有Van-C抗性。

投藥及醫藥組合物

本文所述之醫藥組合物包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配的治療有效量之本文所述化合物(亦即，式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)中任一者之化合物)。如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂無毒、惰性固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料或任何類型之調配助劑。可用作醫藥學上可

接受之載劑之材料的一些實例為糖類，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉類，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油類，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，諸如丙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑類，諸如氫氧化鎂及氫氧化銨；褐藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液 (Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝液，以及其他無毒可相容之潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、脫模劑、包覆劑、甜味劑、調味劑及芳香劑，根據配方設計師之判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於該組合物中。本文所述之醫藥組合物可經口、經直腸、非經腸、經腦池內、陰道內、腹膜內、局部(諸如藉由粉末、油膏或滴液)、經頰，或者以口腔或鼻噴霧或液體氣霧劑或供吸入之乾粉調配物形式投與人類及其他動物。

供經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物外，該等液體劑型視情況含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(特定言之，棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑外，該等口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液，係視情況根據已知技術，使用適合的分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑視情況為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射



溶液、懸浮液或乳液，例如，如於1,3-丁二醇中之溶液。視情況採用的可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，通常採用無菌、非揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為了此目的，可採用任何溫和的非揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，亦將諸如油酸之脂肪酸用於製備可注射劑。

可注射調配物可例如藉由經細菌截留過濾器過濾，或藉由併入可在使用前溶解或分散於無菌水或其他可注射介質中的呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來滅菌。

為了延長藥物作用，通常需要減慢來自皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此視情況藉由使用具有弱水溶性之結晶或非晶形材料的液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則取決於其溶解速率，其溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。另外，非經腸投與之藥物形式的吸收延遲係視情況藉由將藥物溶解或懸浮於油媒劑中來實現。可注射儲集器形式係藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成藥物之微囊封基質來製造。取決於藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質，藥物釋放速率可得到控制。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲集器可注射調配物係視情況藉由將藥物包封於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

供直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本文所述化合物(亦即，式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)中任一者之化合物)與適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，其在環境溫度下為固體但在體溫下為液體，且因此在直腸或陰道腔中熔化並釋放活性化合物。

供經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物與至少一種惰性、醫藥學上可接

受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下各物混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶解延遲劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)潤濕劑，諸如十六烷醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；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，及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型視情況包含緩衝劑。

在使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟及硬填充明膠膠囊中視情況採用了類似類型之固體組合物作為填充劑。

固體劑型錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒劑可用包衣及外殼(諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中已知之其他包衣)來製備。其視情況含有遮光劑且亦可具有使其僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分的組合物。可使用之包埋性組合物的實例包括聚合物質及蠟。

在使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟及硬填充明膠膠囊中視情況採用了類似類型之固體組合物作為填充劑。

活性化合物亦可呈利用一或多種如上文所述之賦形劑的微囊封形式。固體劑型錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒劑可用包衣及外殼(諸如腸溶包衣、控制釋放包衣及醫藥調配技術中已知之其他包衣)來製備。在該等固體劑型中，活性化合物視情況與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。作為標準實踐，該等劑型視情況包含

除惰性稀釋劑以外的其他物質，例如製錠潤滑劑及其他潤滑助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型視情況包含緩衝劑。其視情況含有遮光劑且亦可具有使其僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分的組合物。可使用之包埋性組合物的實例包括聚合物質及蠟。

供局部或經皮投與本文所述化合物之劑型包括油膏、糊劑、乳膏、洗液、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分係在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及視情況需要的任何所需防腐劑或緩衝劑混合。亦涵蓋眼科用調配物、滴耳液及其類似物。

油膏、糊劑、乳膏及凝膠除本文所述活性化合物外，亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

本文所述組合物視情況調配為液體氣霧劑或可吸入乾粉形式進行傳遞。液體氣霧劑調配物視情況主要霧化成可傳遞至患有支氣管感染(諸如慢性支氣管炎及肺炎)之患者體內細菌所處之終末及呼吸性細支氣管的粒度。病原性細菌常存在於整個氣道下至支氣管、細支氣管及肺實質中，特別是在終末及呼吸性細支氣管中。在感染惡化期間，細菌亦可存在於肺泡中。液體氣霧劑及可吸入乾粉調配物較佳在整個支氣管內樹至終末細支氣管且最終至實質組織內傳遞。

本文所述霧化調配物視情況係使用氣霧劑形成裝置，諸如噴射式霧化器、振盪多孔盤霧化器或超音霧化器來傳遞，該氣霧劑形成裝置較佳經選擇以允許形成質量中值平均直徑主要介於1至5 μ 之間的氣霧劑顆粒。此外，該調配物較佳具有平衡滲透壓離子強度及氯離子濃度，以及能夠傳遞有效劑量之本文所述化合物(亦即，式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、

(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)中任一者之化合物)至注射部位的最小可霧化體積。另外，該霧化調配物較佳不會負面地削弱氣道之功能且不會引起不合需要之副作用。

適合投與本文所述之氣霧劑調配物的霧化裝置包括例如噴射式霧化器、振盪多孔盤霧化器、超音霧化器及供能之乾粉吸入器(energized dry powder inhaler)，其能夠將調配物霧化成粒度主要在1-5 μ 之大小範圍內之氣霧劑。在本申請案中主要地意謂所有產生之氣霧劑顆粒中至少70%，但較佳超過90%在1-5 μ 之範圍內。噴射式霧化器藉由氣壓使液體溶液破裂成氣霧劑液滴來起作用。振盪多孔盤霧化器藉由使用由快速振盪之多孔盤產生的音波真空擠壓溶劑液滴通過多孔盤來起作用。超音波霧化器藉由壓電晶體將液體剪切成較小氣霧劑液滴來起作用。多種適合裝置係可用的，包括例如 AeroNebTM 及 AeroDoseTM 振盪多孔盤霧化器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, California)、 Sidestream[®] 霧化器(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England)、 Pari LC[®] 及 Pari LC Star[®] 噴射式霧化器(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia)以及 AerosonicTM(DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) 及 UltraAire[®] (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois)超音霧化器。

在一些實施例中，本文所述化合物(亦即，式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)中任一者之化合物)被調配成局部粉末及噴霧劑形式供使用，除本文所述化合物外，其含有賦形劑，諸如蔗糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或該等物質之混合物。噴霧劑視情況含有慣用之推進劑，諸如氯氟烴。

經皮貼片具有提供化合物向身體之控制性傳遞的附加益處。該

等劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物橫過皮膚之通量。該速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來進行控制。

根據本文所述之治療方法，藉由向患者(諸如人類或低等哺乳動物)投與治療有效量之本文所述化合物來治療或預防該患者之細菌感染，投藥量及投藥時間係達成所需結果必需的。本文所述化合物之「治療有效量」意謂足以按適用於任何醫學治療之合理效益/風險比來治療細菌感染的化合物之量。然而，應瞭解，本文所述化合物及組合物之總日劑量將由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內決定。對於任何特定患者之具體治療有效劑量將取決於多種因素，包括所治療之病症及該病症之嚴重程度；所用具體化合物之活性；所用具體組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用具體化合物之投藥時間、投藥途徑及排泄速率；治療持續時間；與所用具體化合物組合或同時使用的藥物；及醫學技術中已知之類似因素。

以單次或分次劑量投與人類或其他哺乳動物之本文所述化合物(亦即，式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)中任一者之化合物)之總日劑量可為例如每千克體重0.01至50 mg，或更通常每千克體重0.1至25 mg的量。單劑組合物可含有構成該日劑量之該等量或其多次分劑量(submultiple)。一般而言，本文所述之治療方案包含每天以單次劑量或多次劑量向需要該治療之患者投與約10 mg至約2000 mg本文所述之化合物。

實例

本文所揭示之化合物係藉由以下所示反應流程中所描繪的方法製備。在一些實施例中，使用了本文所提供之程序結合一般熟習合成有機化學技術者之知識來製備如本文所揭示且主張的所有化合物。

用於製備該等化合物之起始物質及試劑可購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.)、Bachem (Torrance, Calif.)或Sigma (St. Louis, Mo.)，或者藉由熟習此項技術者已知之方法，遵循以下參考文獻中陳述之程序製備：諸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷 (John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第1-40卷 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 第4版)及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。該等流程僅為在一些實施例中用以合成本文所揭示之化合物的一些方法之說明，且熟習此項技術者可對本發明所提供之該等流程作出各種修改且將提出該等修改。必要時，起始物質及中間物，以及反應終產物可使用習知技術，包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析法及其類似方法進行分離及純化。該等物質可使用習知手段(包括物理常數及光譜資料)來加以表徵。

本文所使用之些縮寫如下：

DIPEA：二異丙基乙胺

DMAP：4-二甲基胺基吡啶

DMF：二甲基甲醯胺

DCM：二氯甲烷

TFA：三氟乙酸

EDC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺

HATU：六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銨

HCTU：六氟磷酸O-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銨

HOBr：羥基苯并三唑

pyBOP：六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎔

DMDO : 3,3-二甲基二氫雜環丙烷

(R)-BoroAla-(+)-滙烷二醇HCl : (R)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-橋亞甲基苯并[d][1,3,2]二氫雜硼雜環戊二烯-2-基)乙胺鹽酸鹽(1:1)

BoroGly-(+)-滙烷二醇HCl : ((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-橋亞甲基苯并[d][1,3,2]二氫雜硼雜環戊二烯-2-基)甲胺鹽酸鹽(1:1)

THF : 四氫呋喃

MeOH : 甲醇

EtOAc : 乙酸乙酯

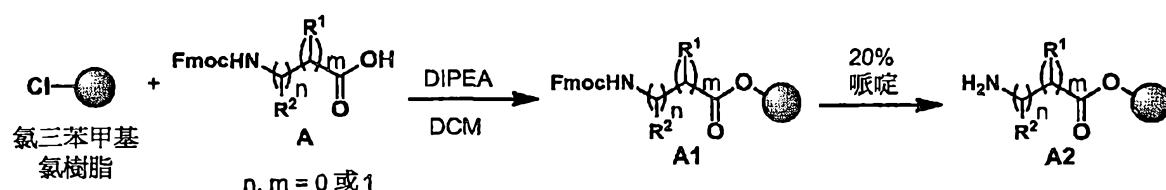
Trt樹脂 : 2-氯三苯甲基氯樹脂

Boc : 第三丁氧基羰基

TLC : 薄層層析法

通用方法1：將Fmoc保護之胺基酸連接至2-氯三苯甲基樹脂上描繪於流程I中。

流程I

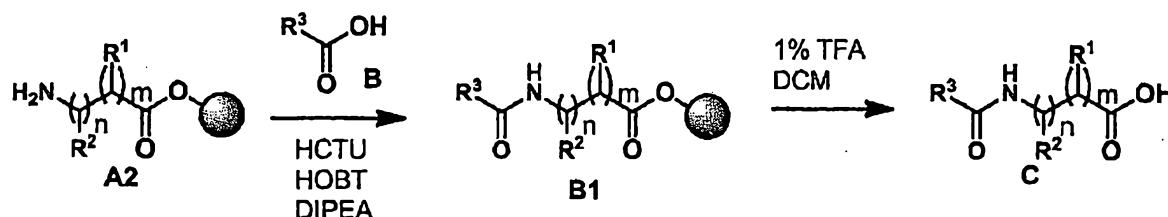


在0°C下，將2-氯三苯甲基樹脂(500 mg, 0.5 mmol)、二異丙基乙胺(DIPEA) (0.26 g, 2 mmol)於無水DCM (10 mL)中之混合物添加至Fmoc保護之胺基酸(1.5 mmol)於無水DCM (10 ml)中之溶液中。接著混合物在室溫下振盪5小時。過濾混合物且濾餅用DCM (30 mL × 3)、DMF (30 mL × 3)及MeOH (30 mL × 3)洗滌，得到化合物A1。向上述樹脂中添加約20%哌啶/DMF (70 mL)以移除Fmoc基團。混合物振盪10分鐘且重複該循環三次。混合物用DCM (2 × 30 mL)及DMF (3 × 30

mL)洗滌，得到化合物**A2**。

通用方法2：固相肽及/或醯胺偶合及自樹脂裂解描繪於流程II中。

流程II

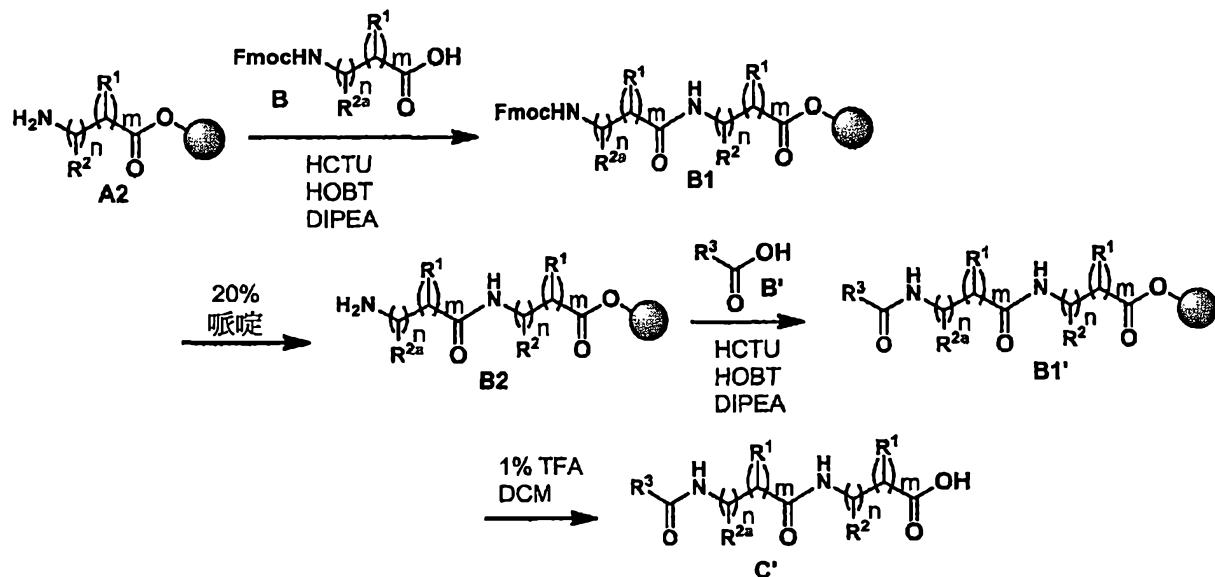


步驟1：將**B** (1.5 eq)、HCTU (1.5 eq)、HOBT (1.5 eq)及DIPEA (1.5 eq)於無水DMF (6 - 8 mL/eq)中之混合物在20°C下攪拌30分鐘。接著將上述混合物添加至化合物**A2** (1 eq)中且在20°C下振盪1.5小時。在LCMS顯示反應完成後，過濾混合物且殘餘物用DMF (3 × 10 mL/mmol)及DCM (3 × 10 mL/mmol)洗滌，得到化合物**B1**。對樹脂**B1**之分析部分進行處理並混入1% TFA/DCM中以使肽自該樹脂裂解，且所需產物藉由MS偵測，且確定無起始物質殘留。在肽偶合較慢或無法進展完成之情況下，可用EDCI替代HCTU。在使用經保護之α-胺基酸的情況下，使用Fmoc基團作為保護基。

步驟2：化合物**B1**之裂解係藉由用含1% TFA之CH₂Cl₂反覆處理樹脂來實現。化合物**B1**之混合物 (3 mmol)用1% TFA/DCM (3 - 4 mL/mmol)處理5分鐘並過濾。此操作重複三次。濾液用飽和NaHCO₃溶液處理，直至pH = 7~8。水層用檸檬酸調至pH = 3~4。混合物用DCM (6 - 8 mL/mmol)萃取三次，接著合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，得到化合物**C**。所報導之產率係基於氯三苯甲基氯樹脂之理論裝載量。

通用方法3：不同長度之固相肽偶合及自樹脂裂解。長度以親脂性羧酸尾終止之胺基酸之肽及/或醯胺片段的替代性偶合描繪於流程III中。

流程III



步驟1：在20°C下，將**B** (1.5 eq)、HCTU (1.5 eq)、HOBT (1.5 eq)及DIPEA (1.5 eq)於無水DMF (6 - 8 mL/eq)中之混合物攪拌30分鐘。接著將上述混合物添加至化合物**A2** (1 eq)中且在20°C下振盪1.5小時。在LCMS顯示反應完成後，過濾混合物且殘餘物用DMF (3 × 10 mL/mmol)及DCM (3 × 10 mL/mmol)洗滌，得到化合物**B1**。對樹脂**B1**之分析部分進行處理並混入1% TFA/DCM中以使肽自樹脂裂解，且所需產物藉由MS偵測，且確定無起始物質殘留。在肽偶合較慢或無法進展完成之情況下，可用EDCI替代HCTU。

步驟2：向**B1**中添加20%哌啶/DMF (70 mL)以移除Fmoc基團。混合物振盪10分鐘且重複該循環三次。混合物用DCM (2 × 30 mL)及DMF (3 × 30 mL)洗滌，得到化合物**B2**。

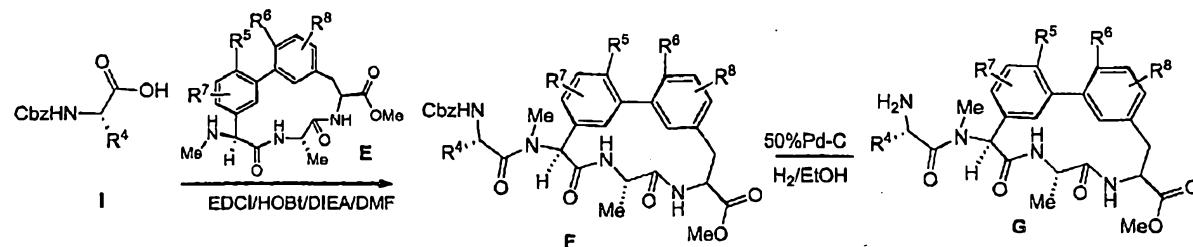
步驟3：可使用**B'**對**B2**重複步驟1之製程，得到**B1'**。

步驟4：化合物**B1'**之裂解係如以下實例中所示，藉由用含1% TFA之CH₂Cl₂反覆處理樹脂來實現。化合物**B1'**之混合物(3 mmol)用1% TFA/DCM (3 - 4 mL/mmol mL)處理5分鐘並過濾。此操作重複三次。濾液用飽和NaHCO₃溶液處理，直至pH = 7~8。水層用檸檬酸調至pH = 3~4。混合物用DCM (6 - 8 mL/mmol)萃取三次，接著合併之

有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，得到化合物**C'**。所報導之產率係基於氯三苯甲基氯樹脂之理論裝載量。

通用方法4：N-甲基肽與羧酸之偶合描繪於流程IV。

流程IV



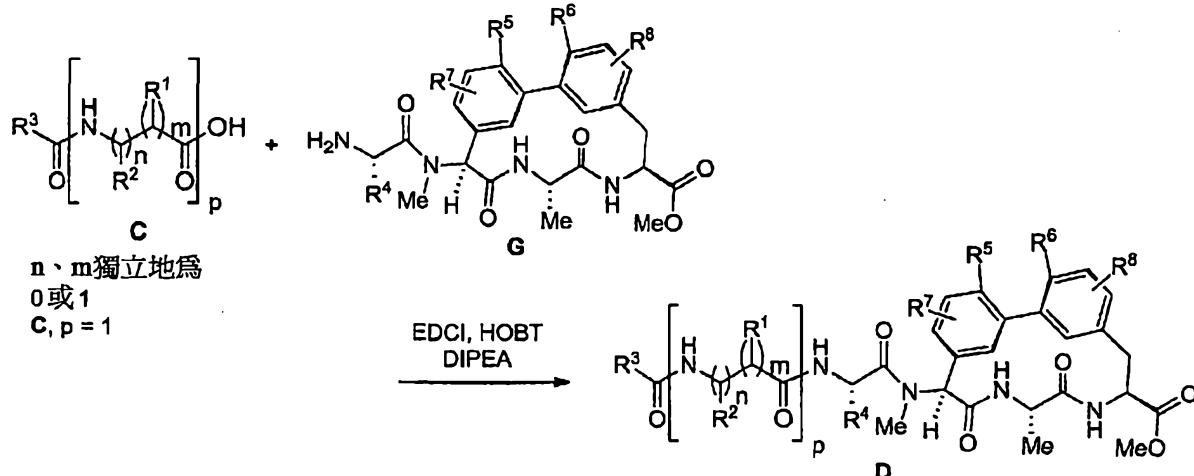
向N-甲基肽化合物**E** (1 eq)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HOBT (1.5 - 2.7 eq)、DIPEA (1.5 - 2.7 eq)、化合物**I** (1.1 eq)及EDCI (1.5 - 2.7 eq)。所得溶液在20°C下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由抽吸乾燥，得到粗產物，將其自PE再結晶，得到呈白色固體狀之化合物**F**。

通用方法5：使用DEPBT進行的N-甲基肽與羧酸之替代性偶合。

將羧酸(1.2 eq)、N-甲基肽化合物**E** (1.0 eq) NaHCO_3 (5 eq)及DEPBT (3 eq)於無水THF (0.01至0.1 M)中之混合物加熱至回流隔夜。在HPLC分析顯示反應完成後，減壓濃縮混合物。殘餘物用水處理且用EtOAc (3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型HPLC (AcCN/含0.05% TFA之H₂O)純化隨後凍乾，得到所需化合物。

通用方法6：說明性醯胺偶合於流程V中說明，其實例為化合物**G**與化合物**C**之偶合。

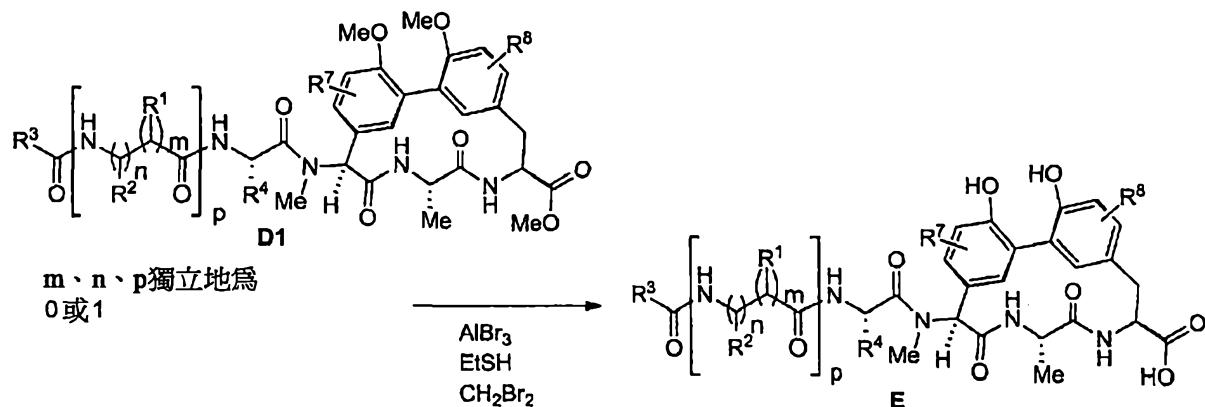
流程V



向化合物 **C** (1.1 eq) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中添加 EDCI (1.5 - 2.7 eq)、HOBT (1.5 - 2.7 eq)、DIPEA (1.5 - 2.7 eq)，溶液在室溫下攪拌 30 分鐘，此時添加化合物 **G** (1 eq)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並真空乾燥，得到化合物 **D**。

通用方法 7：用 AlBr_3 及 EtSH 脫除雙-芳基甲基醚之保護基描繪於流程 VI 中。

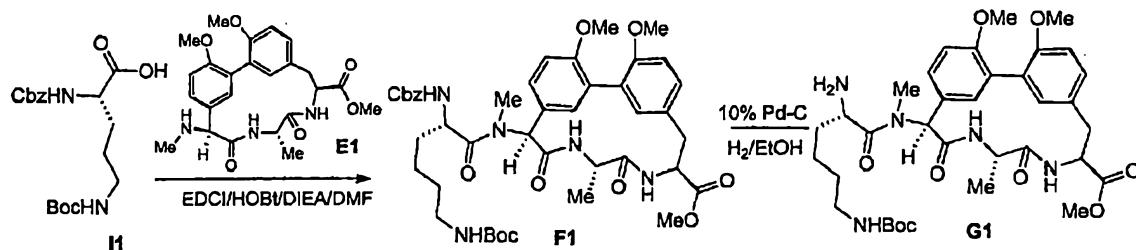
流程 VI



在 Ar 下，向雙-芳基甲基醚 **D1** (1 eq) 於 EtSH (50 mL/mmol) 及 CH_2Br_2 中之混合物中添加 1.0 M AlBr_3 (25 eq)。混合物加熱至 50 °C，保持 4 小時。在 HPLC 分析顯示反應完成後，用 MeOH (16 mL/mmol) 淚滅反應，且接著蒸發溶劑，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 純化，得到所需之雙酚 **E**。

中間物 **G1**：化合物 **G1** 之合成描繪於流程 VII 中。

流程VII

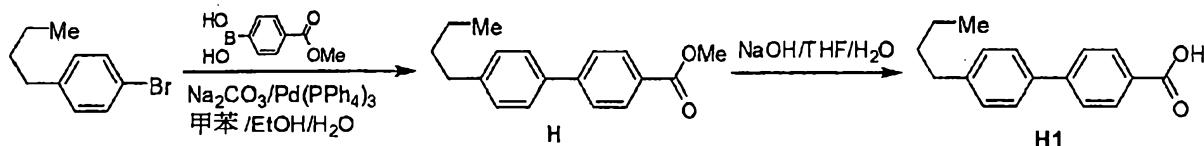


步驟1：向化合物**E1** (275 mg, 0.73 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HOBT (267 mg, 1.98 mmol)、DIPEA (255 mg, 1.98 mmol)、化合物**I1** (300 mg, 0.66 mmol)及EDCI (378 mg, 1.98 mmol)。所得溶液在20°C下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由抽吸乾燥，得到粗產物，將其自PE再結晶，得到呈白色固體狀之化合物**F1** (0.5 g, 84%)。

步驟2：在氫氣氛圍下，在20°C下將化合物**F1** (500 mg, 0.61 mmol)及10% Pd/C (0.7 g)於EtOH (15 mL)中之懸浮液中攪拌隔夜，直至LC-MS顯示反應完成。接著過濾催化劑並蒸發溶劑，得到化合物**G1** (350 mg, 90%)，不經進一步純化即使用。

中間物**H1**：化合物**H1**之合成描繪於流程VIII中。

流程VIII

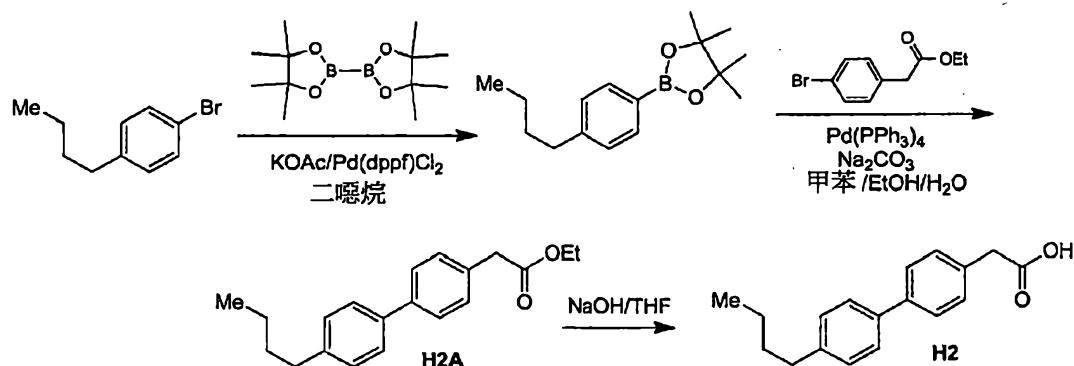


步驟1：用N₂使1-溴-4-正丁基苯(100 g, 0.472 mol)、4-(甲氧基羰基)苯醣酸(82.0 g, 0.456 mol)、2 M Na₂CO₃ (150 g, 1.42 mol)於甲苯/EtOH (900 mL/300 mL)中之溶液脫氣三次，接著添加Pd(PPh₃)₄(27.2 g, 23.6 mmol)。所得混合物用N₂脫氣三次且接著加熱至回流，保持5小時。在TLC顯示反應完成後，在真空下移除甲苯及EtOH。殘餘物用EA (3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，得到粗產物。粗產物藉由用PE、PE: EA (150:1)溶離之矽膠管柱

層析法純化。移除溶劑，得到呈白色固體狀之化合物**H** (105 g，產率：86.0%)。

步驟2：將化合物**H** (89.0 g，0.332 mol)、NaOH (26.6 g，0.664 mol)於THF/H₂O (500mL/100 mL)中之混合物加熱至回流隔夜。在TLC顯示反應完成後，移除THF。殘餘物用2 N HCl溶液調至pH=3~4。過濾所得混合物且濾餅用水洗滌並乾燥，得到呈白色固體狀之化合物**H1** (60.0 g，71.1%)。

中間物**H2**

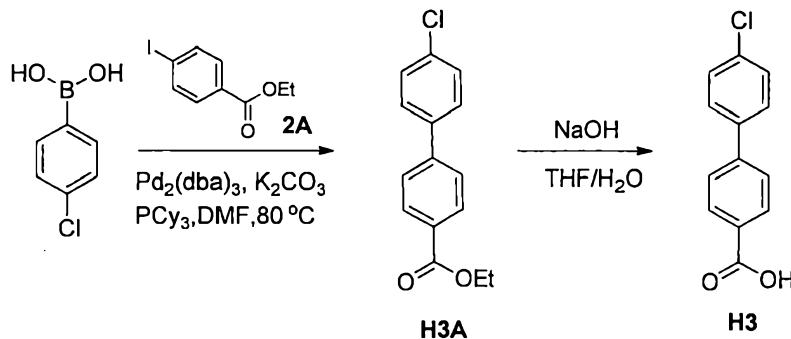


將1-溴-4-丁基苯 (5 g，23.5 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(6 g，23.5 mmol)、KOAc(6.9 g，70.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(860 mg，1.2 mmol)於二噁烷(50 mL)中之混合物用N₂脫氣三次且加熱至回流，保持5小時。在TLC顯示反應完成後，冷卻混合物，過濾，且濃縮濾液。粗產物藉由矽膠管柱層析法純化，得到2-(4-丁基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫雜硼噃(3.8 g，產率：76%)。

將2-(4-丁基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫雜硼噃 (2.1 g，8.3 mmol)、2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(1 g，4.1 mmol)、Na₂CO₃ (1.3 g，12.3 mmol)、Pd(PPh₃)₄(237mg，0.21 mmol)於甲苯/EtOH/H₂O(20 mL/10 mL/2 mL)中之混合物用N₂脫氣3次且接著混合物加熱至回流，保持8小時。在TLC顯示反應完成後，過濾混合物，且濃縮濾液。粗產物藉由矽膠管柱層析法純化，得到化合物**H2A** (0.7 g，產率：58.3%)。

將化合物**H2A**(0.8 g, 2.7 mmol)、NaOH (213 mg, 5.3 mmol)於THF/H₂O(10 mL/1 mL)中之混合物加熱至回流，保持3小時。在TLC顯示反應完成後，移除THF。混合物用1N HCl調至pH=4~5。過濾所得混合物且乾燥濾餅，得到化合物**H2** (0.5 g，產率：69.4%)。

中間物**H3**



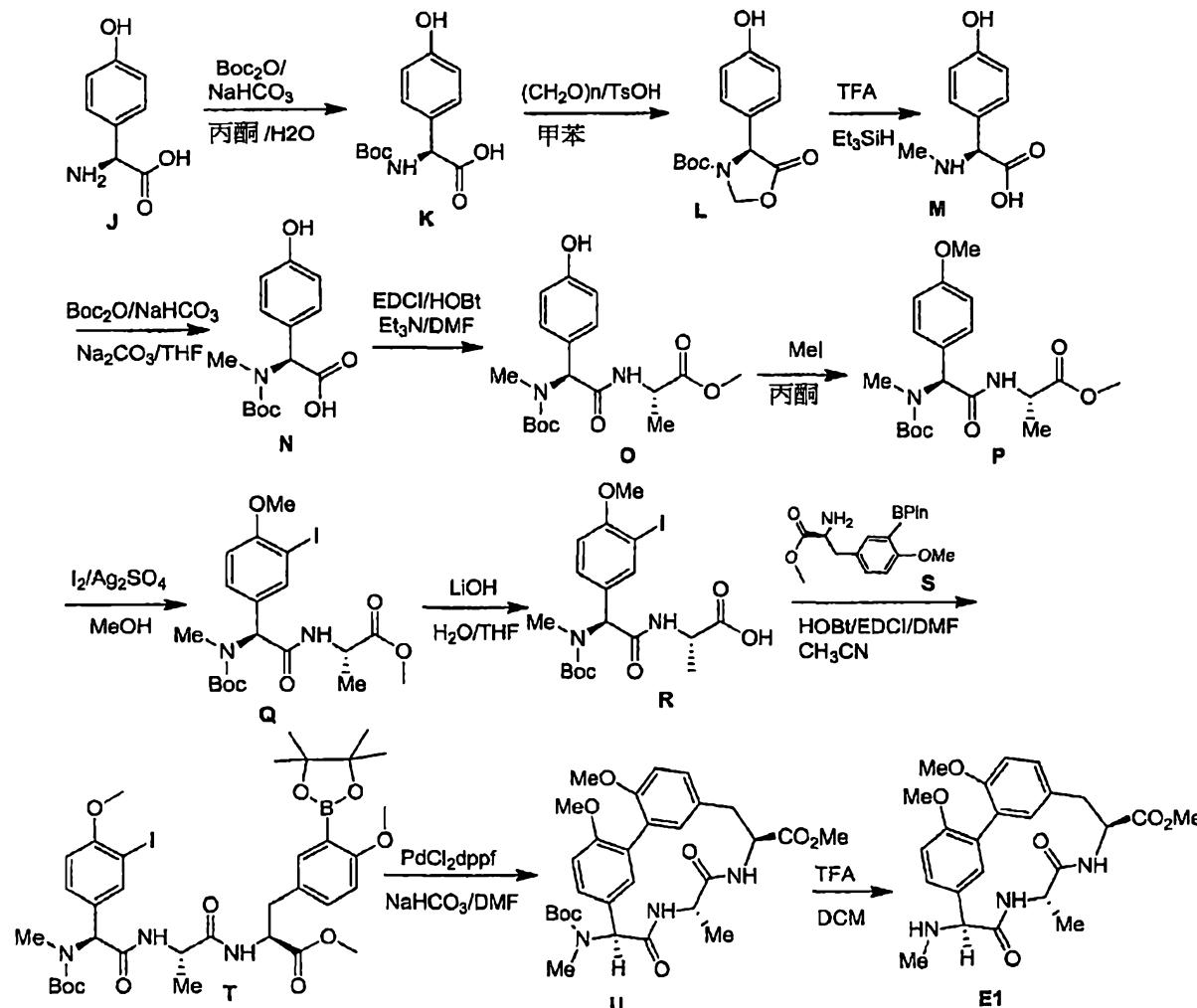
向烘箱乾燥之三頸燒瓶(500 mL)中裝入(4-氯苯基)酬酸(12 g, 74.7 mmol)、4-碘苯甲酸乙酯(14.1 g 51.2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (4.68 g, 5.12 mmol)、PCy₃(1.43 g, 5.12 mmol)及K₂CO₃ (21.21 g, 153.5 mmol)。添加DMF (100 mL)且反應混合物用N₂淨化。混合物在80°C下攪拌12小時。反應混合物冷卻至室溫並過濾以移除K₂CO₃。移除溶劑且褐色殘餘物藉由管柱(含1%至5% EtOAc之石油醚)純化，得到化合物**H3A** (9.52 g, 71.4%)。

向4'-氯-[1,1'-聯苯]-4-甲酸乙酯(**H3A**) (9.52 g, 36.6 mmol)於THF (150 mL)及H₂O (20 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (4N, 5.86 g, 146 mmol)。混合物在70°C下攪拌10小時後，減壓移除有機溶劑，且用4M HCl將pH值調至3。產物藉由過濾收集，用水洗滌並乾燥，得到化合物**H3** (8.5 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J*=8 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H)。

中間物**E1**：E1之製備描述於Roberts等人, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15830-15838及Dufour等人, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10523 - 10534

中且其以引用的方式併入。化合物E1之改進合成方法描繪於流程IX中。

流程IX



步驟1：向4-羥基苯基甘胺酸(化合物J) (100 g, 0.6 mol, 1 eq)於丙酮(400 mL)及水(400 mL)之混合物中之經攪拌混合物中添加二碳酸二第三丁酯(130.5 g, 0.6 mol, 1 eq)及NaHCO₃ (75.4 g, 0.9 mol, 1.5 eq)。使混合物至在25°C下攪拌隔夜。在HPLC顯示反應完成後，混合物用5%檸檬酸 (pH - 3)酸化。過濾混合物且濾餅用水洗滌，接著乾燥，得到化合物K (140 g, 87.5%)。粗產物不經進一步純化即使用。

步驟2：向化合物K (45 g, 0.17 mol)於無水苯(500 mL)中之溶液中添加聚甲醛(75.6 g, 0.84 mol, 5 eq)及對甲苯磺酸(1.6 g, 8.5 mmol, 0.05 eq)。接著將連接有冷凝器之迪恩-斯達克設備(Dean-Stark

apparatus)裝配至燒瓶之頂部且混合物在約120°C下加熱，直至LC-MS顯示反應完成，接著將反應物冷卻並蒸發苯。殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用飽和NaHCO₃(2 × 150 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾。移除溶劑，得到化合物**L**(36 g, 76.5%)。

步驟3及4：在0°C下將化合物**L**(36 g, 0.13 mol, 1 eq)溶解於三氟乙酸(75 mL)中，接著用三乙基矽烷(80 mL, 4 eq)處理。混合物在室溫下攪拌隔夜。在LC-MS顯示反應完成後，接著蒸發TFA且殘餘物溶解於水(85 mL)中。向該溶液中添加固體NaHCO₃，直至pH值達到7。將溶液冷卻至0°C，接著添加Na₂CO₃，直至pH值達到9。將二碳酸二第三丁酯(28.3 g, 1.0 eq)於THF (75 mL)中之溶液添加至混合物中。使混合物升溫至室溫，接著攪拌隔夜。在HPLC顯示反應完成後，接著蒸發THF。水溶液用己烷萃取2次且接著用檸檬酸酸化至pH=3~4。酸化之溶液接著用乙酸乙酯 (200 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到化合物**N**(35 g, 經2個步驟97%)。

步驟5：向化合物**N**(35 g, 0.12 mol)於DMF (300 mL)中之溶液中添加三乙胺(18.4 mL, 0.14 mol, 1.1 eq)、HOBr (16.2 g, 0.12 mol, 1 eq)、Ala-OMe HCl (19.5 g, 0.14 mol, 1.1 eq)及EDC (26.7 g, 0.14 mol, 1.1 eq)且攪拌反應隔夜。在LC-MS顯示反應完成後，添加水及EtOAc。水層用EtOAc (3×150 mL)萃取，且合併之有機層用5%檸檬酸(pH - 3)、飽和NaHCO₃(水溶液)、水及鹽水洗滌。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色泡沫狀之化合物**O**(30 g, 65.8%)。粗產物不經進一步純化即直接進行下一步驟。

步驟6：向化合物**O**(30 g, 82 mmol)於丙酮(400 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (56.6 g, 0.41 mol, 5 eq)及碘甲烷(20.8 mL, 0.41 mol, 5 eq)且在回流下攪拌反應隔夜。在LC-MS顯示反應完成後，反應物接

著冷卻至室溫且過濾混合物。濃縮濾液且殘餘物溶解於水及乙酸乙酯中。水相用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色泡沫狀之化合物**P** (28 g, 90%)。

步驟7：向化合物**P** (85 g, 0.22 mol, 1 eq)於甲醇(1000 mL)中之溶液中依次添加Ag₂SO₄ (72.6 g, 0.23 mol, 1.05 eq)及I₂ (59.6 g, 1.05 eq)。在LC-MS顯示反應完成後，添加10% (w/w)硫代硫酸鈉溶液，直至反應物變為淡黃色。藉由旋轉蒸發將大部分甲醇蒸發掉，接著添加水及乙酸乙酯。水層用乙酸乙酯 (3×300 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到化合物**Q** (100 g, 88.5%)。

步驟8：向溶於THF (300 mL)中之化合物**Q** (25 g, 49.4 mmol, 1 eq)中添加0.2 M LiOH (500 mL, 98.8 mmol, 2 eq)。攪拌溶液直至TLC顯示所有起始物質均已消耗。添加5%檸檬酸 (pH - 3)達到pH - 3，接著藉由旋轉蒸發來蒸發THF。水層用EtOAc (3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到化合物**R** (23 g, 94.6%)，不經進一步純化即使用。

步驟9：向化合物**S** (6.5 g, 19.4 mmol, 1 eq)及化合物**R** (10 g, 20.3 mmol, 1.05 eq)於乙腈:DMF (2.2:1, 168 mL)中之溶液中添加HOEt (6.5 g, 48.5 mmol, 2.5 eq)及EDC (8.1 g, 42.7 mmol, 2.2 eq)。在室溫下攪拌反應隔夜。在LC-MS顯示反應完成後，添加稀檸檬酸(pH-3)且水溶液用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層接著用飽和NaHCO₃溶液、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾混合物且濃縮濾液，得到粗產物化合物**T**，不經進一步純化即使用。

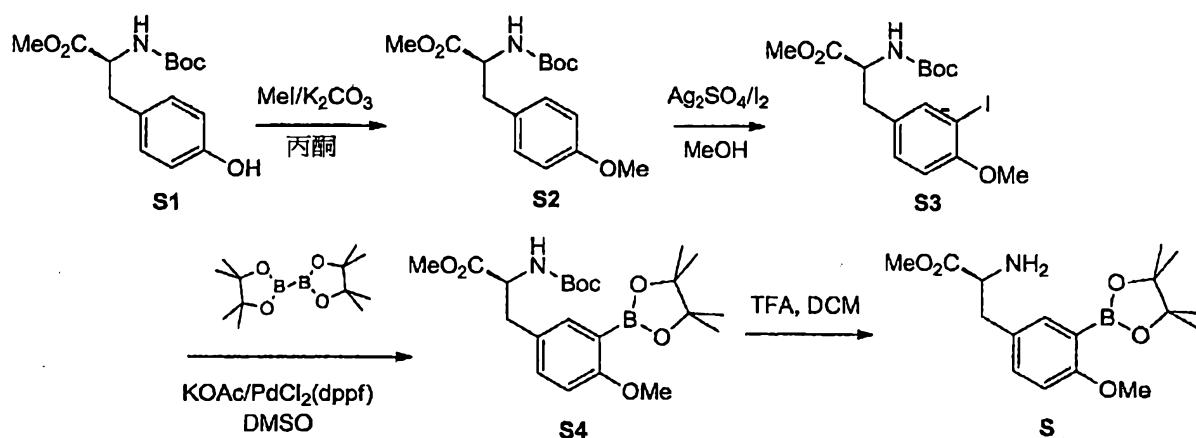
步驟10：將粗產物化合物**T** (16 g, 19.4 mmol, 1 eq)及NaHCO₃ (16.3 g, 0.19 mol)密封於帶有冷凝器之燒瓶中且放於氬氣氛圍下。接著經由真空及Ar循環將圓底燒瓶中之DMF (600 mL)淨化數次，且接著添加PdCl₂(dppf) (3.3 g, 4.5 mmol)。反應物接著用Ar脫氣15分鐘。

接著將 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 溶解於 DMF 中之溶液經由注射器轉移至含有基質及 NaHCO_3 之燒瓶中。對所得混合物再進行數次真空與 Ar 之循環，接著加熱至 120°C 隔夜。在 LCMS 顯示反應完成後，真空蒸發 DMF。使粗物質經歷短暫的管柱層析(含 40% EA 之 PE)以移除大部分 Pd 物質，接著藉由製備型 HPLC 純化，得到化合物 U (2.1 g，經兩個步驟 19.5%)。

步驟 11：向化合物 U (2.1 g，3.78 mmol) 於 DCM (25 mL) 中之經攪拌溶液中添加 TFA (2 mL)。經由 TLC 監測反應且當起始物質消耗時，真空蒸發溶劑。接著殘餘物溶解於 EtOAc 中且有機層用飽和 NaHCO_3 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到化合物 E1 (1.7 g，98.8%)。MS (ESI) m/z 456.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

中間物 S：化合物 S 之合成描繪於流程 X 中。

流程 X



步驟 1：向化合物 S1 (100 g，0.323 mol) 於丙酮 (2.0 L) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (37 g，0.34 mol)。添加後，逐滴添加 MeI (32 mL，0.97 mol)，且反應混合物在室溫下攪拌 72 小時且藉由 TLC 監測。反應尚未完成，因此將 NaOH (0.1 eq) 添加至反應混合物中。且在 2 小時後，反應完成。過濾固體且移除溶劑。接著將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用 H_2O 洗滌，用乙酸乙酯 (300 mL × 3) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，得到化合物 S2 (100 g，95.4%)。

步驟 2：向化合物 S2 (80 g，確切地為各 40 g × 2，分兩份單獨批

料執行，總計259 mmol)於甲醇(兩個燒瓶中各1.5 L)中之溶液中依次添加Ag₂SO₄ (85 g, 272 mmol, 每個燒瓶中添加½)及I₂ (72 g, 283 mmol, 每個燒瓶中添加½)。且反應混合物在室溫下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。當所有化合物S2均已消耗時，接著添加10% (w/w)硫代硫酸鈉溶液，直至反應物變為淡黃色。接著過濾固體且藉由旋轉蒸發將大部分甲醇蒸發掉。將水及乙酸乙酯添加至每份批料中。水層用乙酸乙酯 (3 × 200 mL)萃取，接著合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將兩份批料之粗物質合併且其一起藉由矽膠急驟管柱層析法(含25%接著35%接著40%乙酸乙酯之己烷)純化，得到化合物S3 (97 g, 89%)。

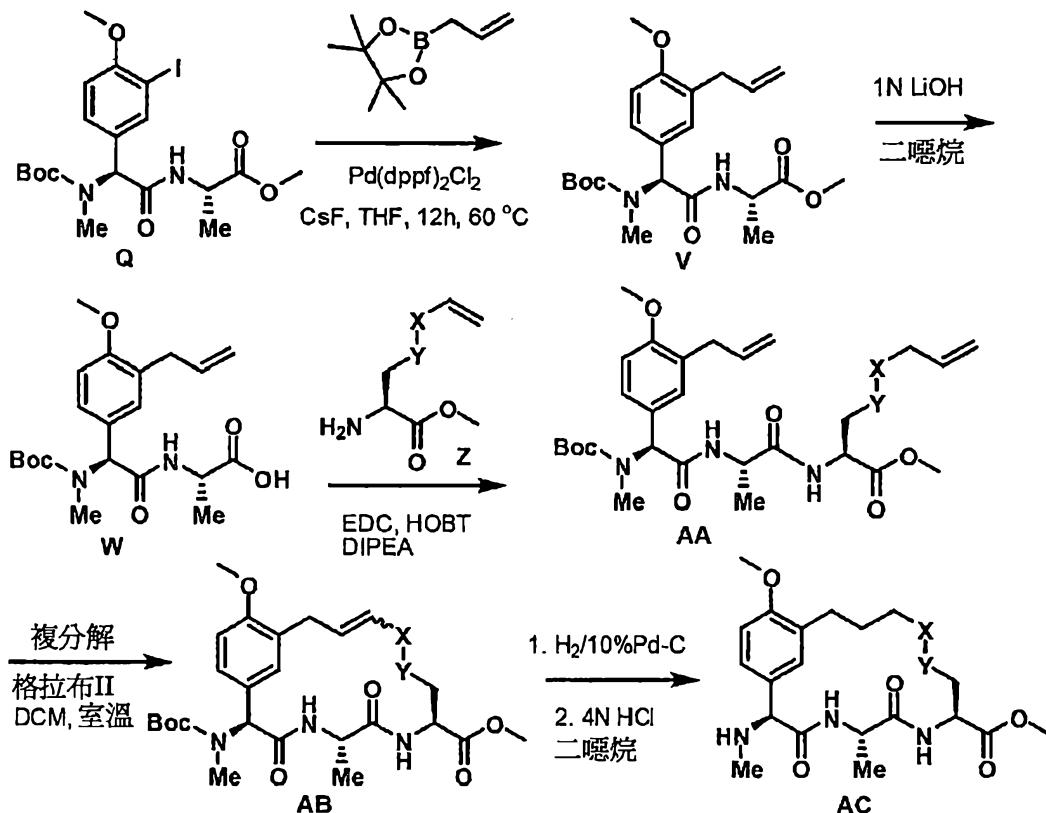
步驟3：在氬氣下將化合物S3 (92 g, 確切地為，分兩份單獨批料執行各46 g, 211 mmol)溶解於無水DMSO (1.5 L, 每份批料添加½)中且向溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(80.5 g, 317 mmol, 每份批料添加½)及KOAc (103 g, 1.05 mol, 每份批料添加½)。該混合物用氬氣脫氣二十分鐘，接著添加Pd(dppf)Cl₂ (4.6 g, 6 mmol, 每份批料添加½)。混合物用氬氣脫氣5次，接著將其保持在氬氣下，並加熱至80°C，保持3小時。TLC顯示反應完成，且將反應混合物冷卻至室溫並過濾。接著將反應混合物溶解於EA中並用H₂O洗滌，水層用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。接著將該等批料合併且一起藉由矽膠急驟管柱層析法(含3%乙酸乙酯之己烷，接著含20%至25%乙酸乙酯之己烷)純化，得到化合物S4 (70 g, 76%)。

步驟4：將化合物S4 (22 g, 50.6 mmol)溶解於二氯甲烷(150 mL)中且用三氟乙酸(50 mL)處理。在室溫下攪拌反應且藉由HPLC監測反應。當所有起始物質均已消耗時，蒸發溶劑，添加DCM且添加Na₂CO₃以中和TFA。過濾混合物，且濃縮溶液。將DCM添加至濃縮

之油狀物中，且混合物在0°C下冷卻1小時，此時過濾所形成之固體沈澱。濃縮濾液，得到化合物。該物質不經進一步純化即使用。

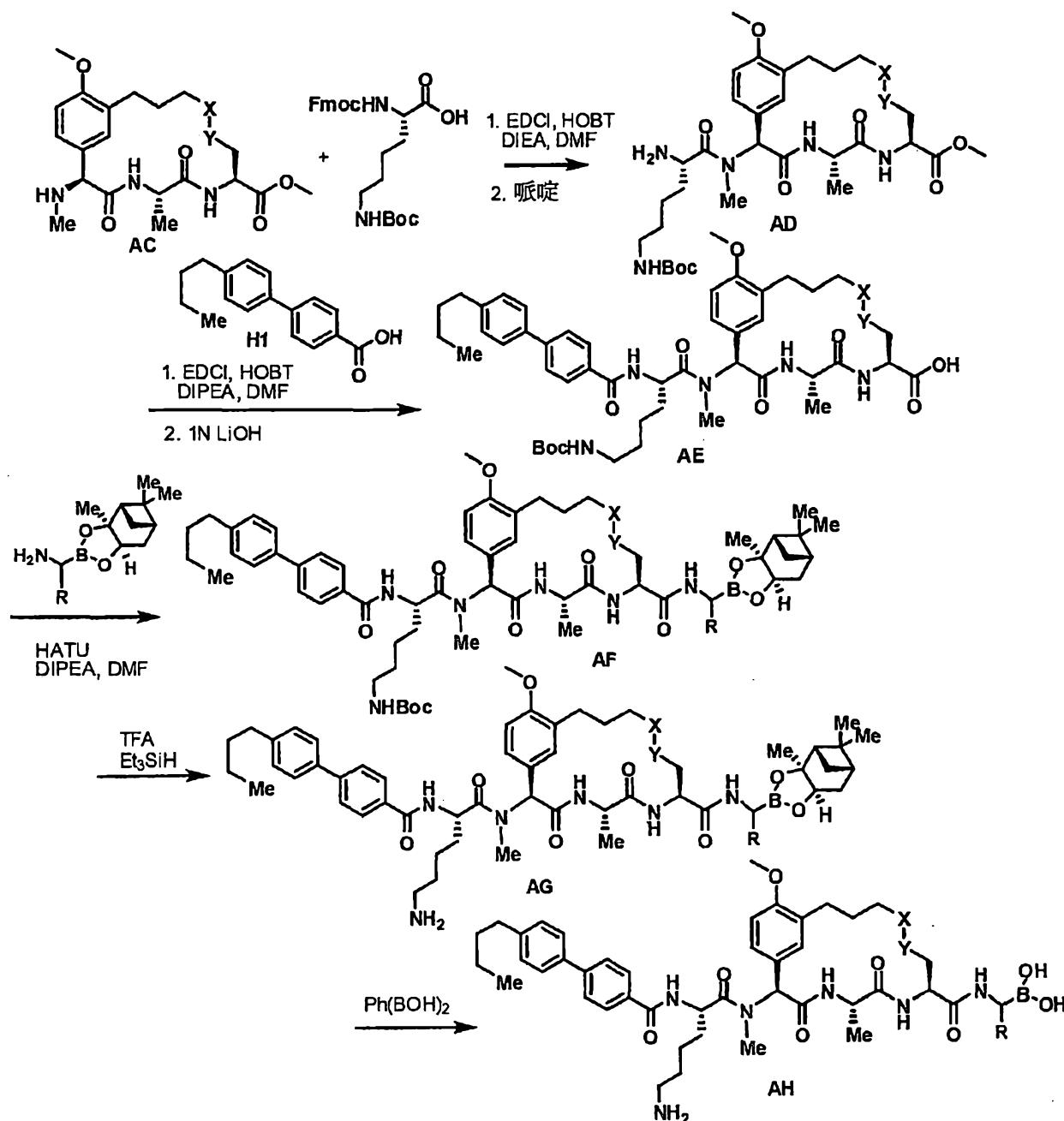
製備巨環之替代性方法描繪於流程XI及XII中。

流程XI



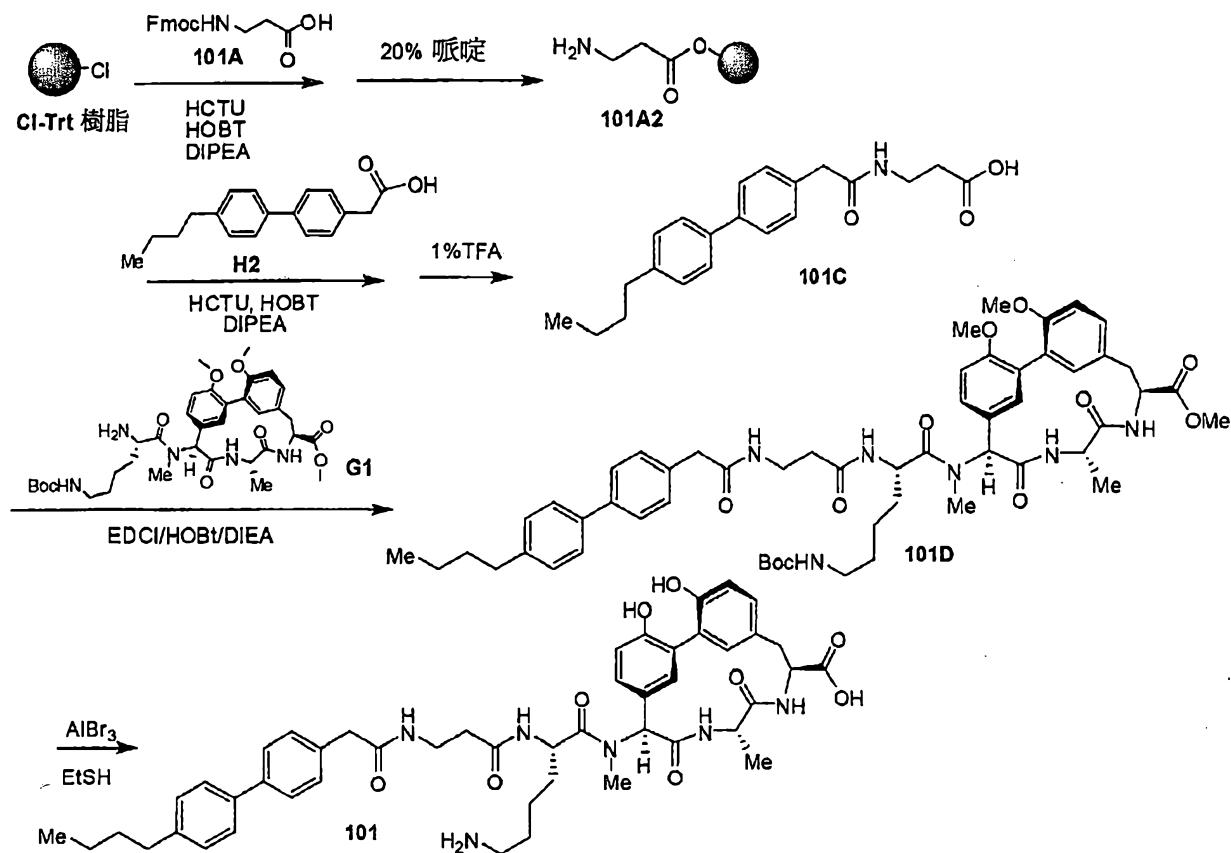
2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫硼噠在鈀催化下與化合物**Q**反應，得到化合物**V**。該甲基酯用LiOH水解，得到化合物**W**。在此階段引入了另一片段之引入以促進巨環化。舉例而言，藉由在鹼存在下用EDC及HOBT處理來對烯烴胺基酸，諸如化合物**Z** (例如其中Y = O且X = CH₂)進行處理，得到化合物**AA**。環化兩種烯烴之使用說明了巨環化策略之一個實例。使用第二代格拉布催化劑(Grubbs Catalyst)處理化合物**AA**，得到巨環化合物**AB**。在金屬催化(例如10% Pd-C)下在氫氣氛圍還原雙鍵，隨後在酸性條件下移除Boc保護基，得到化合物**AC**。此流程被用於檢查各種大小之環大小，例如當X = CH₂且Y = 鍵時，形成較小環，或反之使用較長烯烴鏈來形成較大的巨環。

流程XII



化合物**AC**用經保護之胺基酸(例如Fmoc-Lys(Boc)-OH)以及EDCI及HOBT處理，隨後用哌啶脫除保護基，得到化合物**AD**。化合物**AD**與另一片段(例如化合物**H1**)在EDCI及HOBT存在下偶合，得到化合物**AE**。醣酸片段之引入係藉由使化合物**AE**與經保護之醣酸(例如Boro-Ala-蒎烷二醇)以及HATU及DIPEA反應來達成，得到化合物**AF**。用TFA及Et₃SiH移除Boc保護基，得到化合物**AG**。用苯基醣酸移除硼保護基，得到化合物**AH**。

實例1：合成化合物**101**



合成化合物**101A2**：該化合物係根據通用方法1由氯三苯甲基氯樹脂(500 mg, 約0.5 mmol)、Fmoc-β-Ala-OH (化合物**101A**，0.46 g, 1.5 mmol)、DIPEA (0.26 g, 2.0 mmol)製備，得到化合物**101A2**。

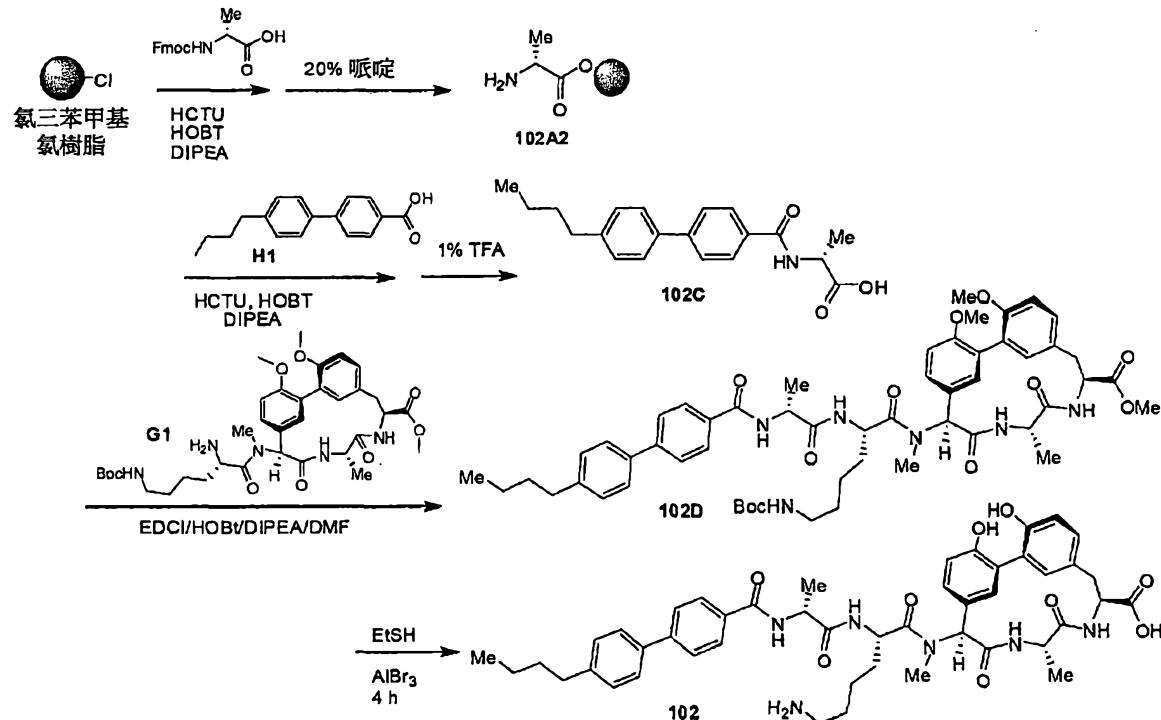
合成化合物**101C**：該化合物係根據通用方法2由化合物**H2** (0.40 g, 1.5 mmol)及化合物**101A2** (0.5 mmol)製備，得到化合物**101C** (110 mg, 65%)。

合成化合物**101D**：向化合物**101C** (55 mg, 0.16 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中依次添加EDCI (86 mg, 1.5 mmol)、HOBr (61 mg, 1.5 mmol)及DIPEA (58 mg, 1.5 mmol)。溶液在室溫下攪拌30分鐘，此時添加化合物**G1** (100 mg, 0.15 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由抽吸乾燥，得到化合物**101D** (40 mg, 68%)。

合成化合物**101**：在Ar下，向化合物**101D** (80mg, 0.081 mmol)於EtSH (4 mL)中之混合物中添加1.0M AlBr3之CH₂Br₂溶液(2.5 mL)。密

封反應瓶且加熱至50°C，保持4小時。在LC-MS顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (0.5 mL)處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**101** (40 mg, 47%產率)。MS (ESI) *m/z* 863.5 (M + H)⁺。

實例2：合成化合物**102**



合成化合物**102A2**：該化合物係根據通用方法1由氯三苯甲基氯樹脂(0.5 g, 約0.5 mmol)及Fmoc-Ala-OH (化合物**102A**, 0.47 g, 1.5 mmol)製備，得到化合物**102A2**。

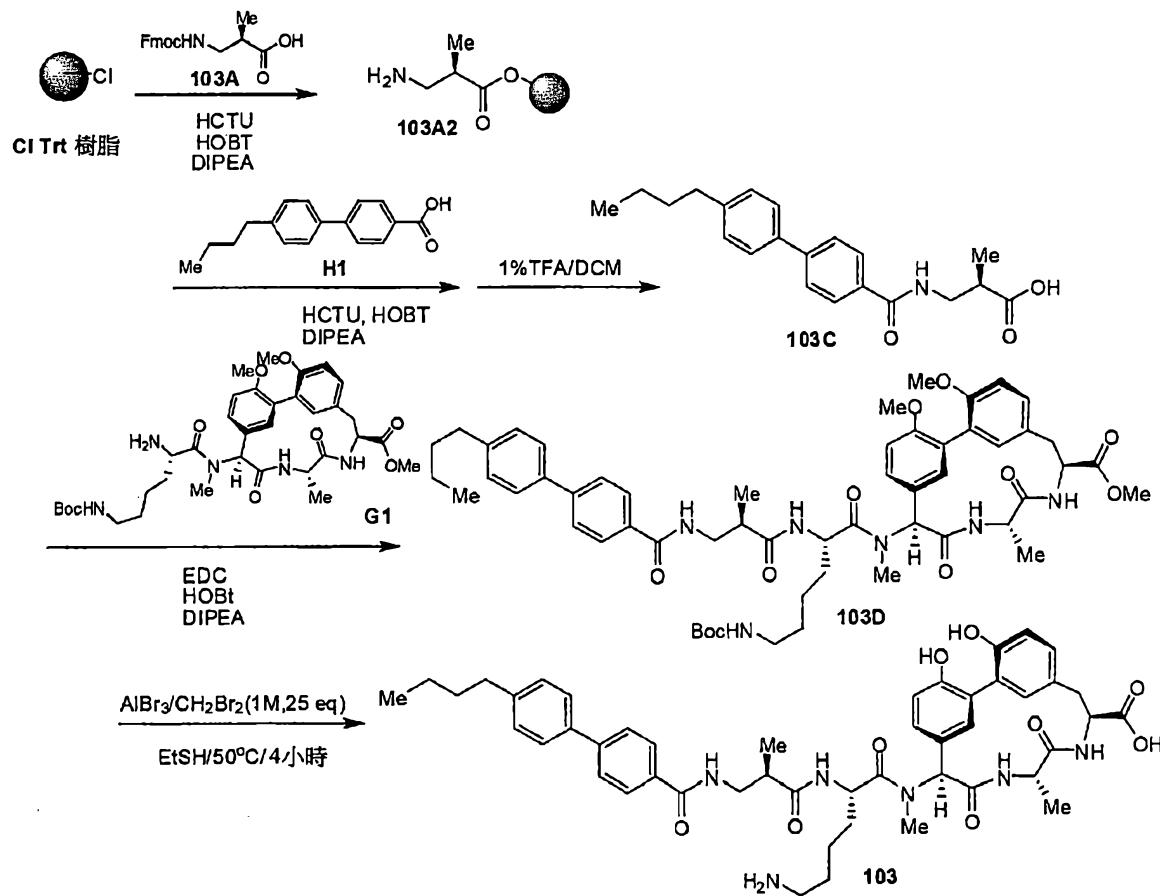
合成化合物**102C**：該化合物係根據通用方法2由化合物**H1** (0.25 g, 1.0 mmol)及化合物**102A2** (0.5 mmol)製備，得到化合物**102C** (150 mg, 92%)。

合成化合物**102D**：向化合物**102C** (60 mg, 0.18 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加EDCI (91.7 mg, 0.48 mmol)、HOBt (64.8 mg, 0.48 mmol)及DIPEA (61.9 mg, 0.48 mmol)。溶液在室溫下攪拌30分鐘，此時添加化合物**G** (112 mg, 0.16 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並真空乾燥，得到化

合物**102D** (110 mg, 60%)。

合成化合物**102**：在 Ar 下，向化合物**102D** (110 mg, 0.11 mmol) 於 EtSH (2 mL) 中之混合物中添加 1.0 M AlBr₃ 之 CH₂Br₂ 溶液 (2.5 mL)。密封反應瓶且加熱至 50°C，保持 4 小時。在 LC-MS 顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用 MeOH (0.5 mL) 處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，得到化合物**102** (8 mg, 8.5%)。MS (ESI) *m/z* 849.4 (M + H)⁺。

實例 3：合成化合物**103**



合成化合物**103A2**：該化合物係根據通用方法 1 由氯三苯甲基氯樹脂 (1.5 g, 約 3 mmol)、化合物**103A** (1.5 g, 4.5 mmol) 及 DIPEA (0.6 g, 2.0 mmol) 製備，得到化合物**103A2**。

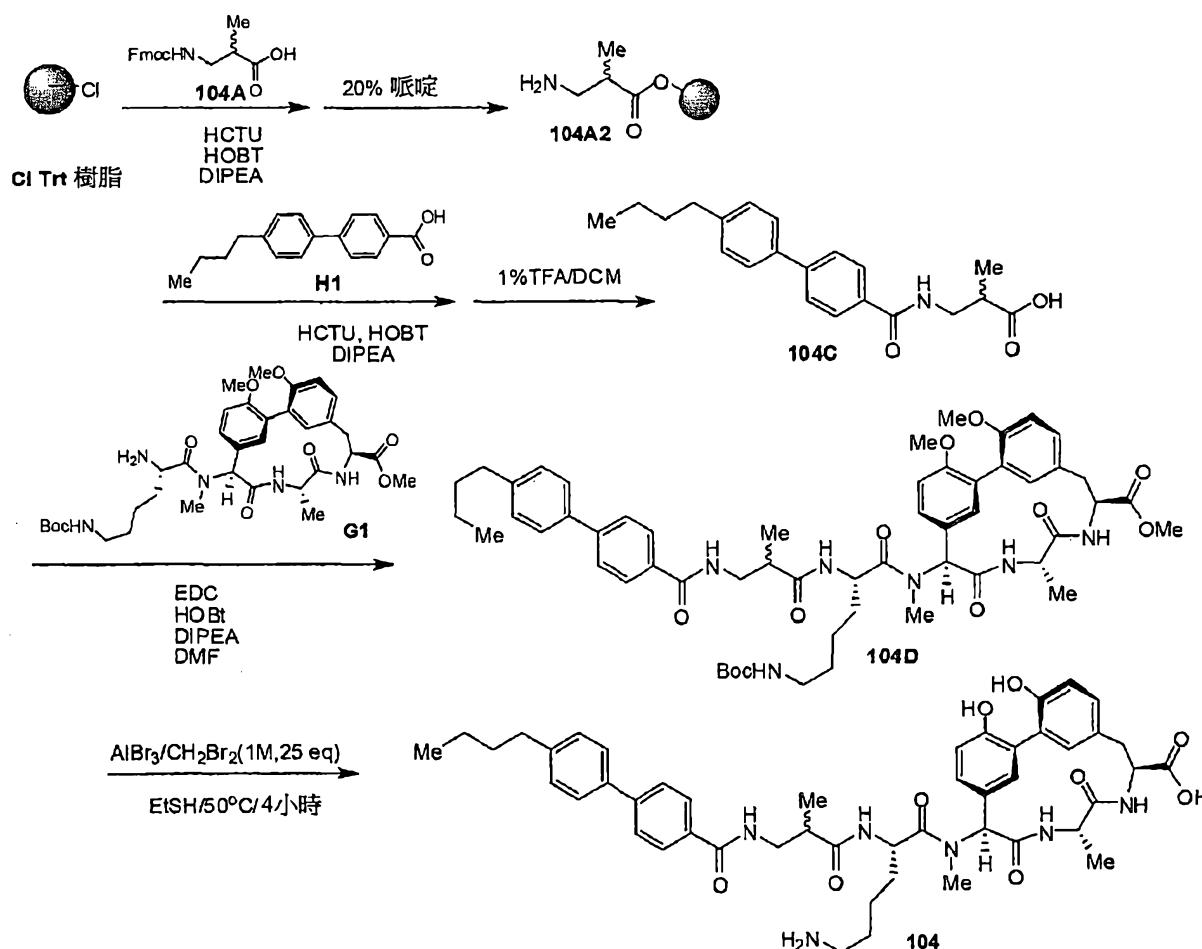
合成化合物**103C**：該化合物係根據通用方法 2 由化合物**H1** (1.14 g, 4.5 mmol) 及化合物**103A2** (3 mmol) 製備，得到化合物**103C** (900

mg, 88%)。

合成化合物**103D**：將化合物**103C** (508.5 mg, 1.5 mmol)於無水DMF (3 mL)中之溶液用EDCI (380 mg, 0.2 mmol)及HOBr (270 mg, 2 mmol)隨後DIPEA (260 mg, 2 mmol)及化合物**G1** (683 mg, 1 mmol)處理。所得溶液在20°C下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並乾燥，得到化合物**103D** (900 mg, 90%)。

合成化合物**103**：在Ar下，向化合物**103D** (900 mg, 0.896 mmol)於EtSH (30 mL)中之混合物中添加1.0 M AlBr₃之CH₂Br₂溶液 (22.4 mL)。密封反應瓶且加熱至50°C，保持4小時。在LC-MS顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (5 mL)處理，且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**103** (450 mg, 58%)。MS (ESI) *m/z* 863.6 (M + H)⁺。

實例4：合成化合物**104**



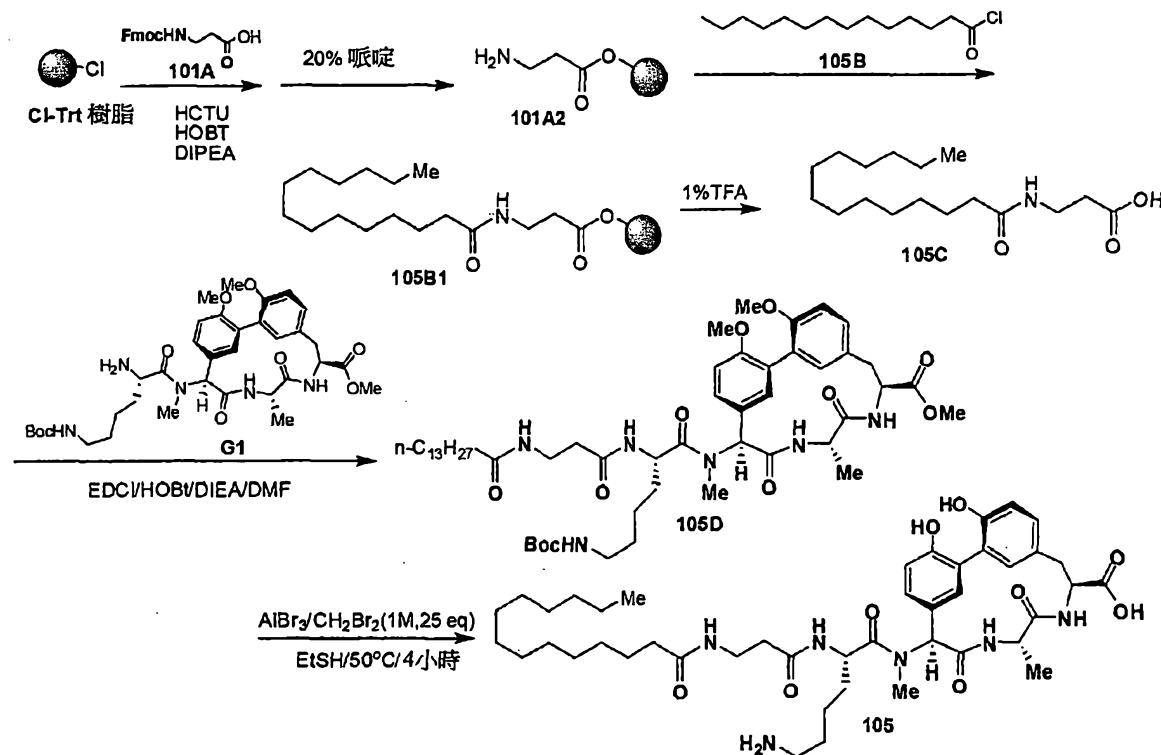
合成化合物**104A2**：該化合物係根據通用方法1由氯三苯甲基氯樹脂(0.5 g, 約0.5 mmol)、化合物**104A** (0.33 g, 1.0 mmol)及DIPEA (0.19 g, 1.5 mmol)製備，得到化合物**104A2**。

合成化合物**104C**：該化合物係根據通用方法2由化合物**H1** (0.25 g, 1.0 mmol)及化合物**104A2** (1 mmol)製備，得到化合物**104C** (90 mg, 26%)。

合成化合物**104D**：將化合物**104C** (50mg, 0.15 mmol)於無水DMF (1 mL)中之溶液用EDCI (86mg, 0.45 mmol)及HOBt (61mg, 0.45 mmol)隨後DIEA (58mg, 0.45 mmol)及化合物G1 (110 mg, 0.16 mmol)處理。所得溶液在室溫下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由抽吸乾燥，得到化合物**104D** (100 mg, 產率：78%)。MS (ESI) m/z 1005.5 ($M + H$)⁺。

合成化合物**104**：在Ar下，向化合物**104D** (100mg, 0.15 mmol)於EtSH (4 mL)中之混合物中添加1.0M AlBr₃之CH₂Br₂溶液(2.5 mL)。密封反應瓶且加熱至50°C，保持4小時。在LC-MS顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (0.5 mL)處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈非對映異構體混合物形式之化合物**104** (16.4 mg, 19%)。MS (ESI) m/z 863.4 ($M + H$)⁺。

實例5：合成化合物**105**



合成化合物 **105B1**：在 0°C 下，向 **101A2** (0.4 mmol) 及 DIPEA (0.52 g, 4 mmol) 於無水 DMF (20 mL) 中之混合物中添加 **105B** (98 mg, 0.4 mmol)。混合物在 20°C 下攪拌隔夜。在 LCMS 顯示反應完成後，過濾混合物且濾餅用 DMF (3 × 30 mL) 及 DCM (3 × 30 mL) 洗滌，得到化合物 **105B1**。

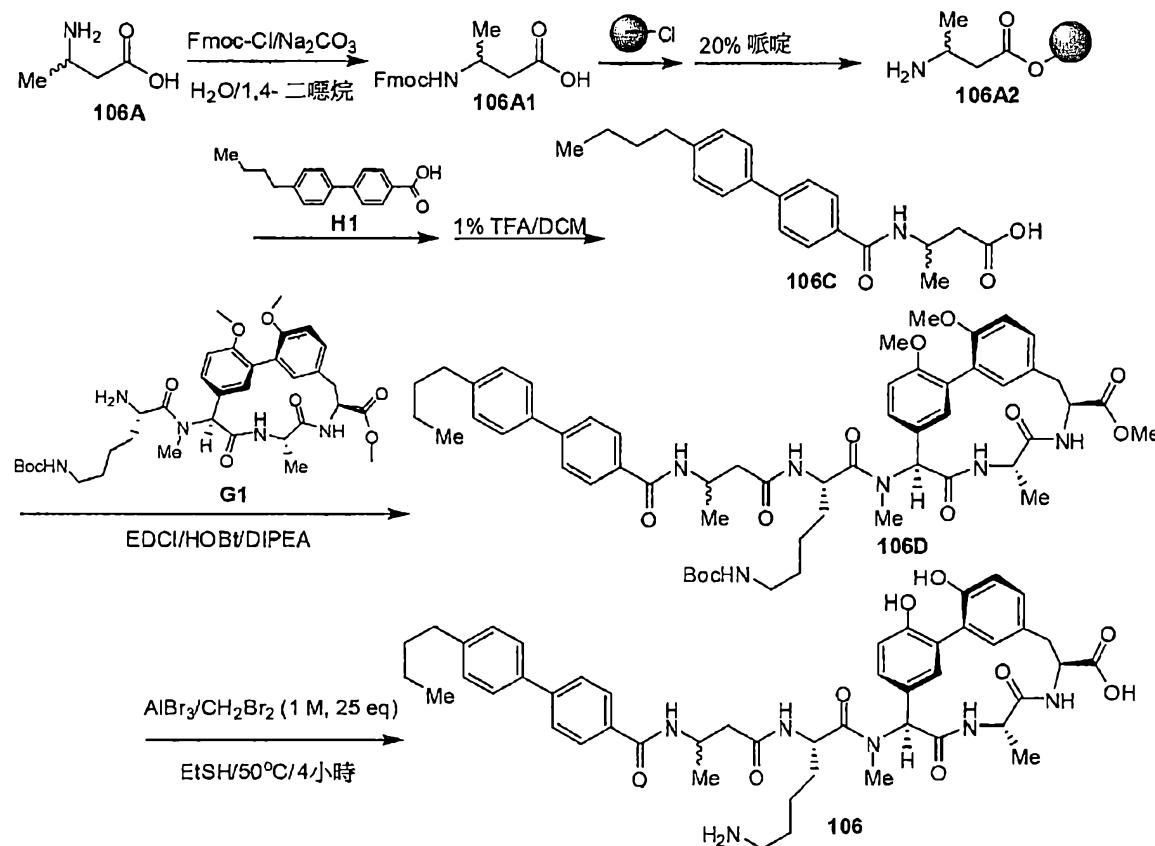
合成化合物 **105C**：將化合物 **105B1** 之混合物 (0.4 mmol) 用 1% TFA/DCM (5 mL) 處理 5 分鐘並過濾。該操作重複三次以確保化合物自樹脂完全移出。濾液用飽和 NaHCO₃ 溶液處理，直至 pH = 7~8。向水層添加檸檬酸，直至 pH = 3~4。混合物用 DCM (20 mL × 3) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮，得到化合物 **105C** (110 mg, 92%)。MS (ESI) *m/z* 300.2 (M + H)⁺。

合成化合物 **105D**：將化合物 **105C** (50 mg, 0.167 mmol) 於無水 DMF (1 mL) 中之溶液用 EDCI (61.4 mg, 0.32 mmol) 及 HOBr (43.2 mg, 0.32 mmol) 隨後 DIPEA (41 mg, 0.32 mmol) 及化合物 G1 (114 mg, 0.167 mmol) 處理。所得溶液在 20°C 下攪拌隔夜且用水稀釋。過

濾沈澱且濾餅用水洗滌並乾燥，得到化合物**105D** (80 mg, 50%)。

合成化合物**105**：在Ar下，向化合物**105D** (80 mg, 0.083 mmol)於EtSH (5 mL)中之混合物中添加1.0M AlBr₃之CH₂Br₂溶液 (2 mL)。混合物加熱至50°C，保持4小時。在ELSD顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (2 mL)處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**105** (21 mg, 31%)。MS (ESI) *m/z* 823.7 (M + H)⁺。

實例6：合成化合物**106**



合成化合物**106A1**：在0°C下，向化合物**106A** (0.5 g, 4.85 mmol)及NaHCO₃ (1 g, 9.7 mmol)於5 mL 1,4-二噁烷及0.5 mL水中之混合物中逐滴添加Fmoc-Cl (2 g, 4.85 mmol)於5 mL 1,4-二噁烷中之溶液。使混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。混合物用EA (5mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，得到化合物**106A1** (0.6 g, 38%產率)。

合成化合物**106A2**：該化合物係根據通用方法1由氯三苯甲基氯

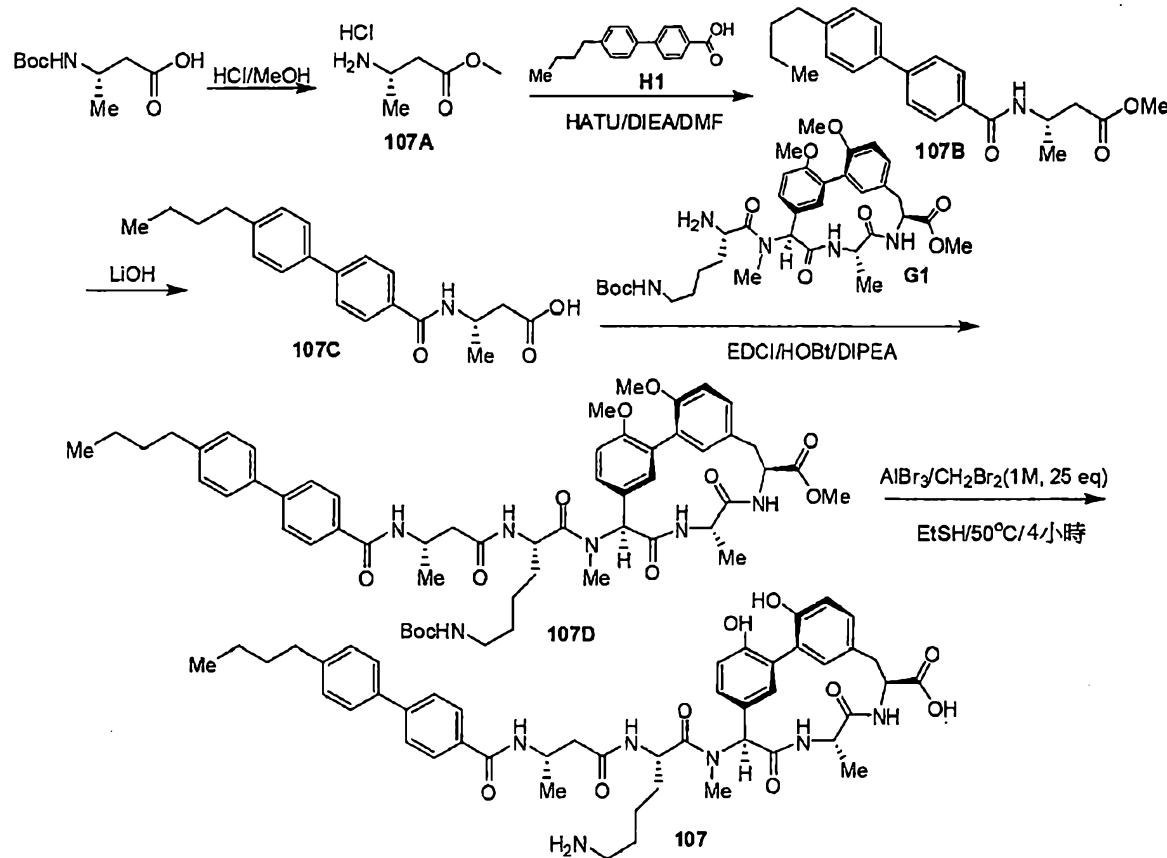
樹脂(0.5 g, 約0.5 mmol)及化合物**106A1** (0.33 g, 1.0 mmol)製備, 得到化合物**106A2**。

合成化合物**106C**: 該化合物係根據通用方法2由化合物**H1** (0.25 g, 1.0 mmol)及化合物**106A2** (1 mmol)製備, 得到化合物**106C** (50 mg, 29%)。

合成化合物**106D**: 將化合物**106C** (50mg, 0.15 mmol)於無水DMF (1 mL)中之溶液用EDCI (86mg, 0.45 mmol)及HOBt (61mg, 0.45 mmol)隨後DIPEA (58mg, 0.45 mmol)及化合物**G1** (100 mg, 0.15 mmol)處理。所得溶液在室溫下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由抽吸乾燥, 得到化合物**106D** (110 mg, 74.3%)。

合成化合物**106**: 在Ar下, 向化合物**106D** (110mg, 0.11 mmol)於EtSH (4 mL)中之混合物中添加1.0M AlBr₃之CH₂Br₂溶液(2.5 mL)。密封反應瓶且加熱至50°C, 保持4小時。在LC-MS顯示反應完成後, 混合物冷卻至室溫, 用MeOH (0.5 mL)處理且移除溶劑。殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到在β-丙胺酸甲基處呈非對映異構體混合物形式之化合物**106**。MS (ESI) *m/z* 864.4 (M + H)⁺。

實例7: 合成化合物**107**



合成化合物 **107A**：在 50°C 下，將 (S)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基] 丁酸 (200 mg, 0.99 mmol) 於 HCl /MeOH (20 mL) 中之溶液攪拌 2 小時。在 NMR 顯示反應完成後，減壓移除溶劑，得到化合物 **107A** (150 mg, 產率：99.5%)。

合成化合物 **107B**：將化合物 **H1** (201 mg, 0.79 mmol) 於無水 DMF (3 mL) 中之溶液用 HATU (300 mg, 0.79 mmol)、DIPEA (204 mg, 1.58 mmol) 及化合物 **107A** (150 mg, 0.79 mmol) 處理。所得溶液在 20°C 下攪拌隔夜，直至 LC-MS 未偵測到起始物質。用水稀釋混合物。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並乾燥，得到化合物 **107B** (70 mg, 25%)。

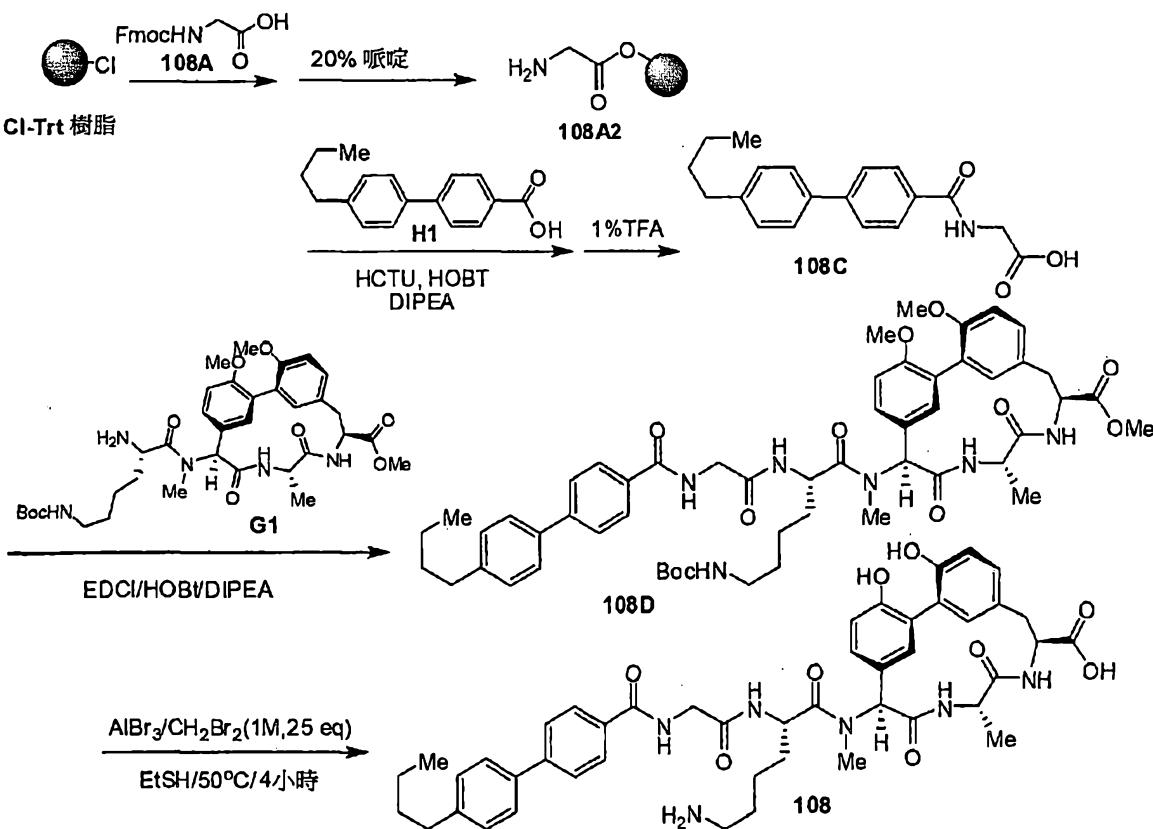
合成化合物 **107C**：向化合物 **107B** (70 mg, 0.198 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中添加 LiOH·H₂O (9.1 mg, 0.218 mmol) 於水 (2 mL) 中之溶液。反應混合物在 50°C 下攪拌 2 小時。在 TLC 顯示反應完成後，蒸發溶劑。殘餘物用檸檬酸調至 pH=3~4。所得混合物用 EA (5 mL × 3) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌並經 Na₂SO₄ 乾燥。移除溶劑，得到化

合物**107C** (67 mg, 99.7%)。MS (ESI) m/z 340.1 ($M + H$)⁺。

合成化合物**107D**：將化合物**107C**(67 mg, 0.198 mmol)於無水DMF (1 mL)中之溶液用EDCI (45.6 mg, 0.238 mmol)及HOt (32.1 mg, 0.238 mmol)隨後DIPEA (30.7 mg, 0.238 mmol)及化合物**G1**(135.2 mg, 0.198 mmol)處理。所得溶液在20°C下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並乾燥，得到化合物**107D** (110 mg, 55.6%)。

合成化合物**107**：在Ar下，向化合物**107D**(110 mg, 0.11 mmol)於EtSH(4 mL)中之混合物中添加1.0M AlBr₃之CH₂Br₂溶液(2.7 mL)。混合物加熱至50°C，保持4小時。在ELSD顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (2 mL)處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**107** (34.5 mg, 36.5%)。MS (ESI) m/z 863.7($M + H$)⁺。

實例8：合成化合物**108**



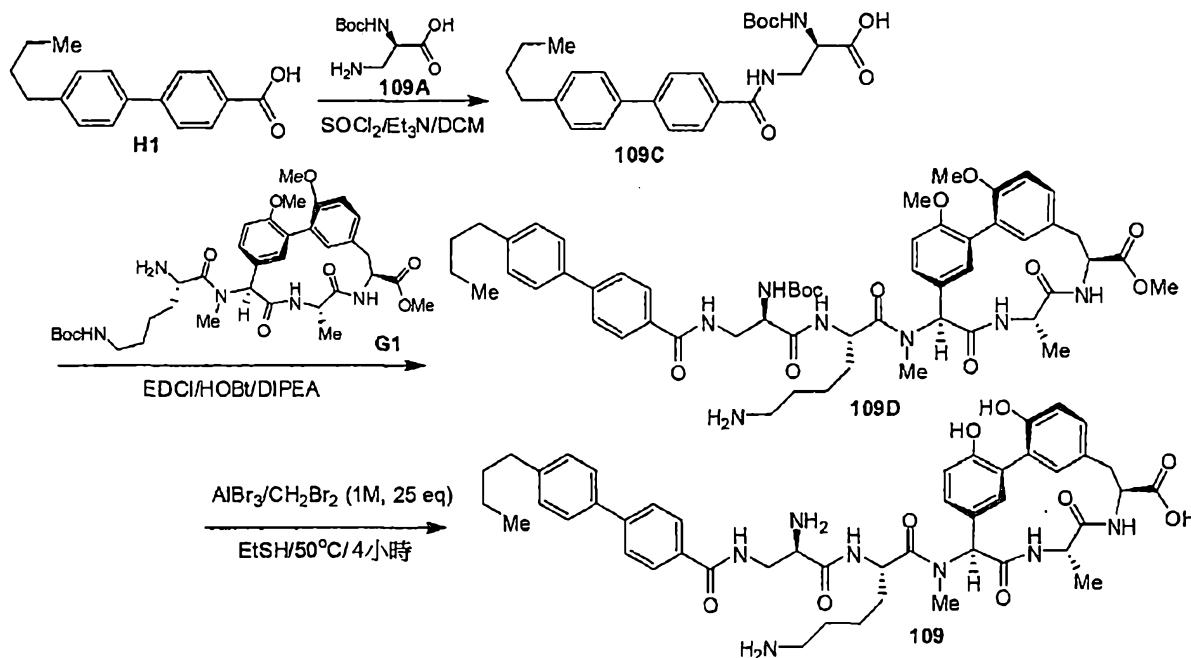
合成化合物**108A2**：該化合物係根據通用方法1由氯三苯甲基氯樹脂(0.5 g, 約0.5 mmol)、化合物**108A** (0.3 g, 1.0 mmol)及DIPEA (0.13 g, 1.0 mmol)製備，得到化合物**108A2**。

合成化合物**108C**：該化合物係根據通用方法2由化合物**H1** (0.25 g, 1.0 mmol)及化合物**108A2** (0.5 mmol)製備，得到化合物**108C** (0.12 g, 77%)。MS (ESI) m/z 312.1 ($M + H$)⁺。

合成化合物**108D**：將化合物**108C** (50 mg, 0.16 mmol)於無水DMF (1 mL)中之溶液用EDCI (61.4 mg, 0.32 mmol)及HOBr (43 mg, 0.16 mmol)隨後DIPEA (41 mg, 0.32 mmol)及化合物**G1** (110 mg, 0.16 mmol)處理。所得溶液在20°C下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並乾燥，得到化合物**181D** (75 mg, 48%)。

合成化合物**108**：在Ar下，向化合物**108D** (75 mg, 0.0077 mmol)於EtSH (4 mL)中之混合物中添加1.0 M AlBr₃之CH₂Br₂溶液(2 mL)。密封反應瓶且加熱至50°C，保持4小時。在LC-MS顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (2 mL)處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**108** (6.8 mg, 15%)。MS (ESI) m/z 835.5 ($M + H$)⁺。

實例9：合成化合物**109**



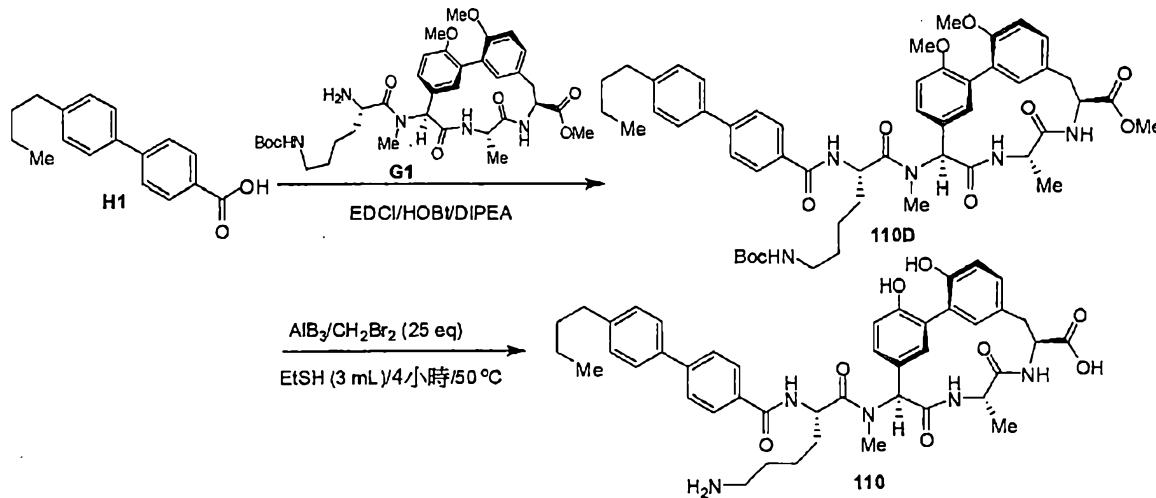
合成化合物 **109C**：在回流下加熱化合物 **H1** (200mg, 0.79 mmol) 於 SOCl_2 (5 mL) 中之溶液，直至 TLC 顯示反應完成。在蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於 5 mL 無水 DCM 中並將其逐滴添加至化合物 **109A** (160 mg, 0.79 mmol) 及 Et_3N (160 mg, 1.58 mmol) 於 2 mL 無水 DCM 中之混合物中。在 LC-MS 顯示反應完成後，移除溶劑。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到化合物 **109C** (24mg, 6.9%)。MS (ESI) m/z 385.1 (M - $t\text{-Bu} + \text{H}$)⁺。

合成化合物 **109D**：將化合物 **109C** (24 mg, 0.055 mmol) 於無水 DMF (1 mL) 中之溶液用 EDCI (21mg, 0.11 mmol) 及 HOBT (15mg, 0.11 mmol) 隨後 DIEA (14.2 mg, 0.11 mmol) 及化合物 **G1** (37.5 mg, 0.055 mmol) 處理。所得溶液在室溫下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由抽吸乾燥，得到化合物 **109D** (35 mg, 58%)。

合成化合物 **109**：在 Ar 下，向化合物 **109D** (30mg, 0.03 mmol) 於 EtSH (4 mL) 中之混合物中添加 1.0M AlBr_3 之 CH_2Br_2 溶液 (0.75 mL)。接著密封反應瓶且加熱至 50°C，保持 4 小時。在 LC-MS 顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用 MeOH (0.5 mL) 處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，得到化合物 **109** (8.5 mg, 31%)。MS (ESI)

m/z 864.4 (M + H)⁺。

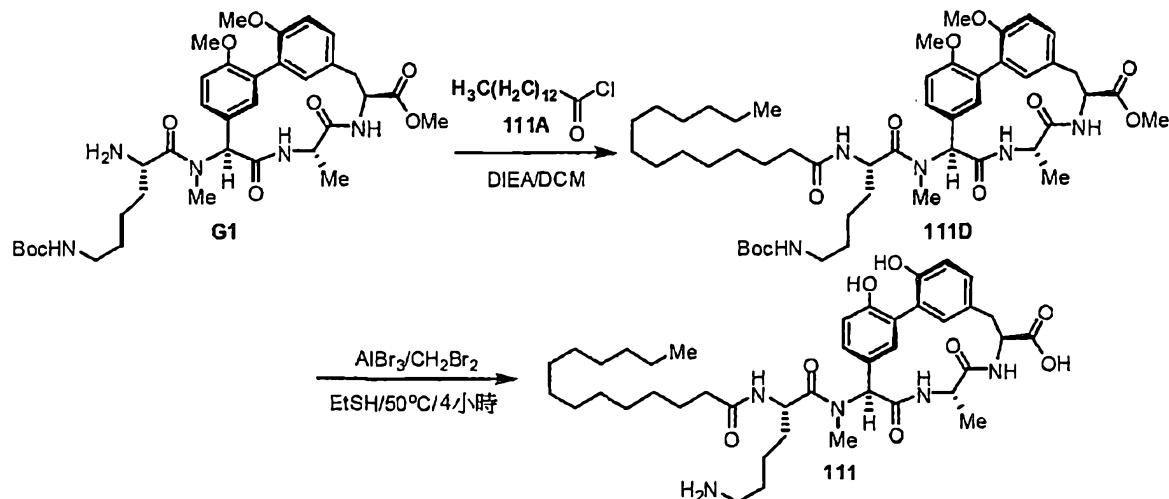
實例10：合成化合物110



● 合成化合物**110D**：向化合物**H1** (30 mg, 0.11 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加EDCI (57.3 mg, 0.3 mmol) HOBr (40.5 mg, 0.3 mmol)及DIPEA (38.7 mg, 0.3 mmol)。溶液在室溫下攪拌30分鐘，此時添加化合物**G1**(70 mg, 0.11 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由真空乾燥，得到化合物**110D** (70 mg, 74%)。

● 合成化合物**110**：在Ar下，向化合物**110D** (70mg, 0.076 mmol)於EtSH (3 mL)中之混合物中添加1.0M AlBr₃之CH₂Br₂溶液(2.1 mL)。密封反應瓶且加熱至50°C，保持4小時。在LC-MS顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (0.5 mL)處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**110** (35 mg, 59%)。

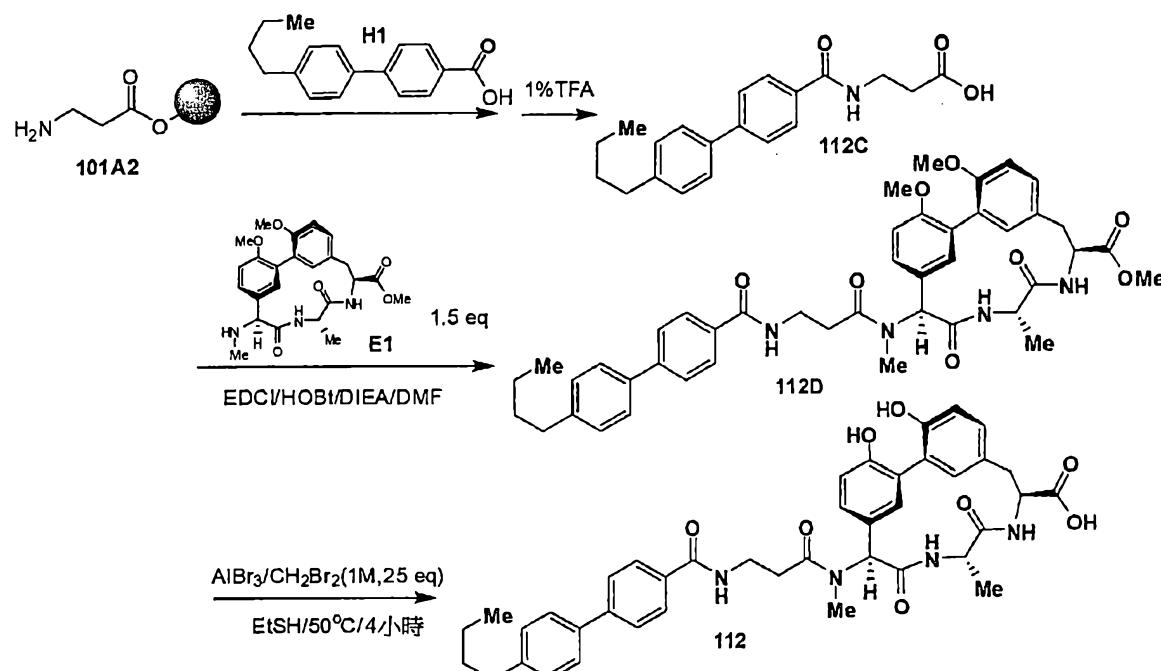
實例11：合成化合物111



合成化合物**111D**：在0°C下，向化合物**G1** (800 mg, 1.17 mmol)及DIPEA(302 mg, 2.34 mmol)於DCM中之混合物中逐滴添加化合物**111A** (288 mg, 1.17 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌隔夜。在LC-MS顯示反應完成後，用水稀釋混合物。過濾沈澱且濾餅用CH₃CN及水洗滌。乾燥固體，得到化合物**111D** (700 mg, 67%)。MS (ESI) *m/z* 894.5 (M + H)⁺。

合成化合物**111**：向化合物**111D**(700 mg, 0.78 mmol)於EtSH(30 mL)中之混合物中添加1.0M AlBr₃之CH₂Br₂溶液(20 mL)在Ar下。混合物加熱至50°C，保持4小時。在ELSD顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (20 mL)處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**111** (400mg, 68%)。MS (ESI) *m/z* 752.4 (M + H)⁺。

實例12：合成化合物**112**

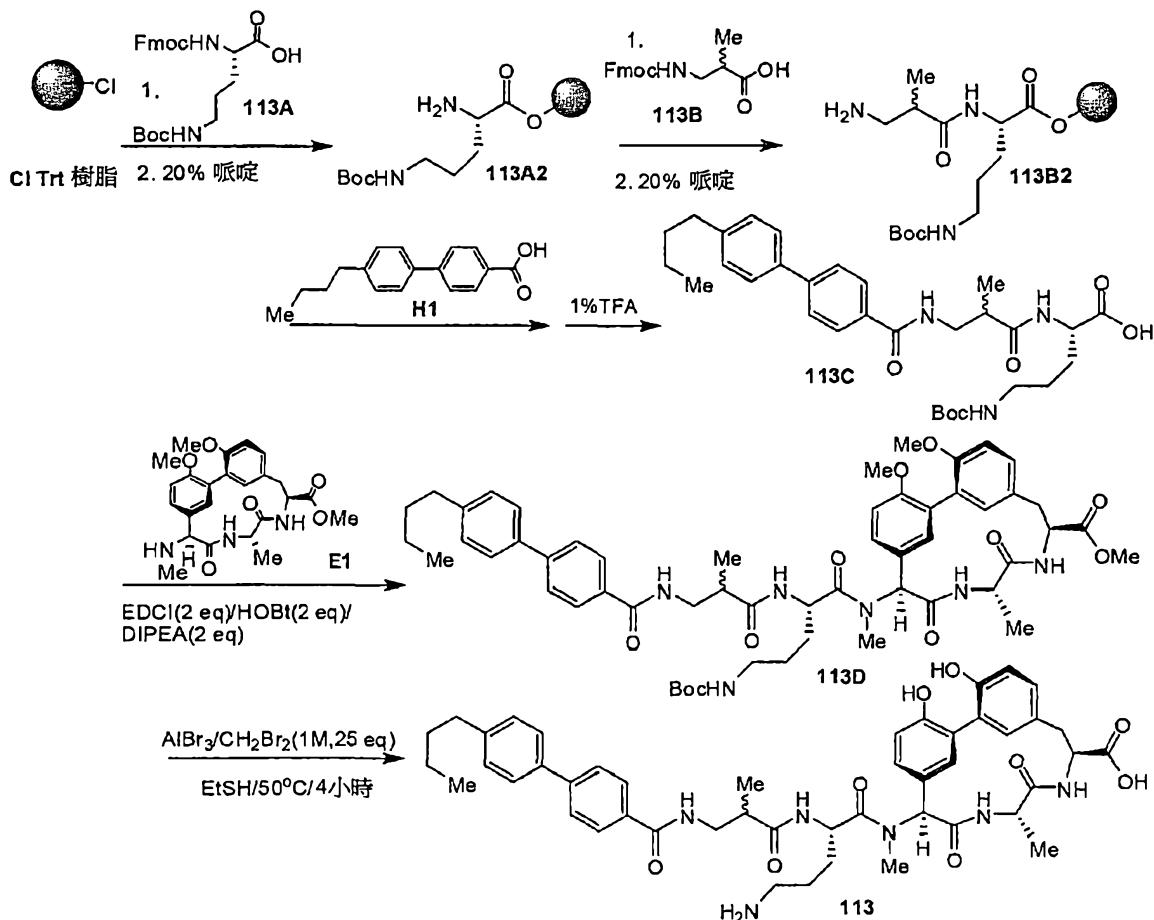


合成化合物 **112C**：該化合物係根據通用方法2由化合物 **H1** (0.2 g, 0.8 mmol)及化合物 **101A2** (0.4 mmol)製備，得到化合物 **112C** (80, 62%產率，由氯三苯甲基樹脂計算)。

合成化合物 **112D**：將化合物 **112C** (70 mg, 0.215 mmol)於無水 DMF (1 mL)中之溶液用 EDCI (83 mg, 0.43 mmol)及 HOBr (58 mg, 0.43 mmol)隨後 DIEA (14.2 mg, 0.43 mmol)及化合物 **E1** (147 mg, 0.323 mmol)處理。所得溶液在 20°C 下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且濾餅用水洗滌並乾燥，得到化合物 **112D** (65 mg, 40%)。

合成化合物 **112**：在 Ar 下，向化合物 **112D** (65 mg, 0.085 mmol)於 EtSH (4 mL)中之混合物中添加 1.0M AlBr₃ 之 CH₂Br₂ 溶液 (0.75 mL)。密封反應瓶且加熱至 50°C，保持 4 小時。在 LC-MS 顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用 MeOH (0.5 mL) 處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，得到化合物 **112** (12.2 mg, 20%)。MS (ESI) *m/z* 721.3 (M + H)⁺。

實例 13：合成化合物 **113**



合成化合物 **113A2**：該化合物係根據通用方法1由氯三苯甲基氯樹脂(0.5 g, 約 0.5 mmol)及 Fmoc-L-ORN-(BOC)-OH (化合物 **113A**, 0.62 g, 2.0 mmol)製備, 得到化合物 **113A2**。

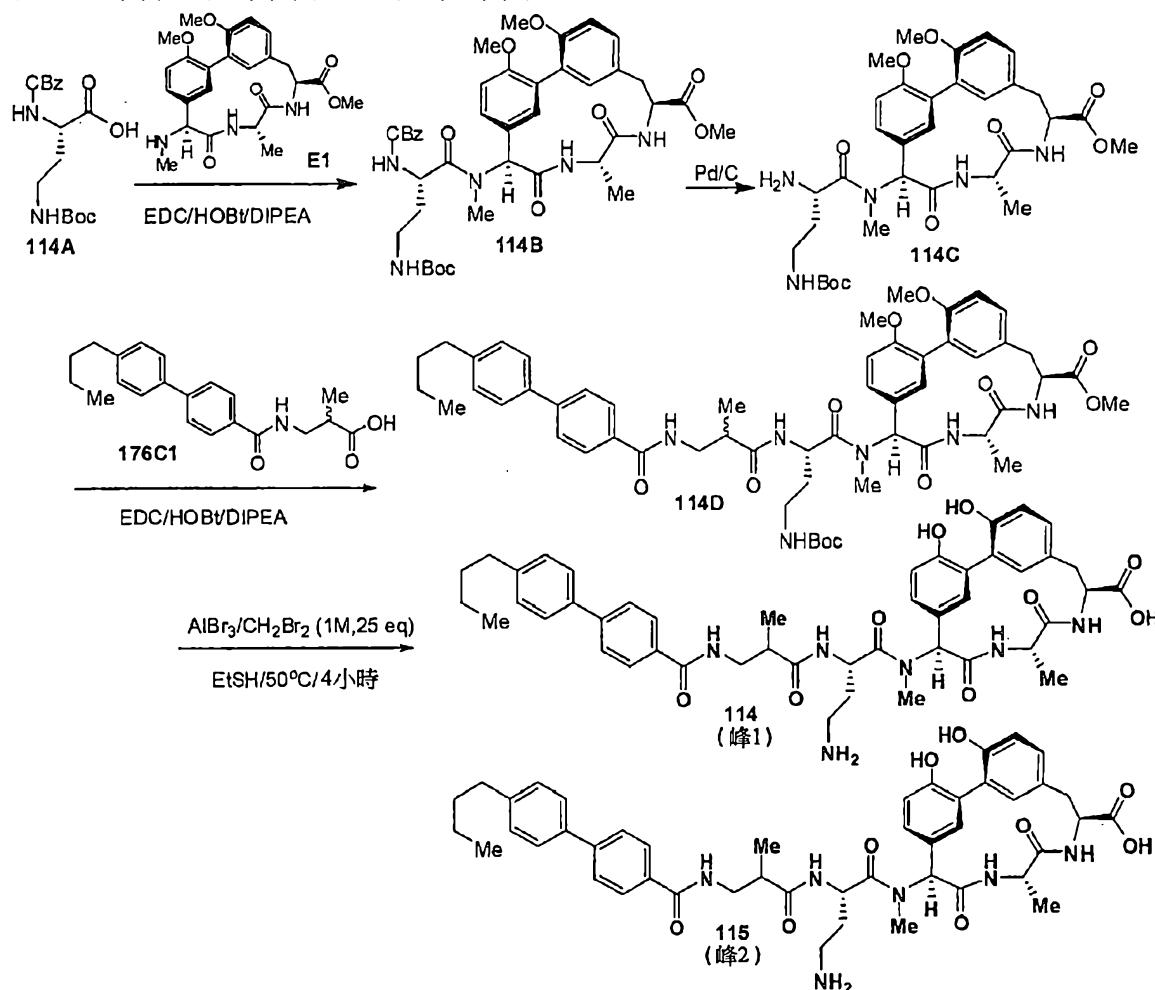
合成化合物 **113C**：該化合物係根據通用方法3由 Fmoc-β-ALA-OH (化合物 **113B**, 0.23 g, 0.75 mmol)、化合物 **113A2** (0.5 mmol)及化合物 **H1** (0.75 mmol)製備, 得到化合物 **113C** (120 mg, 43%)。MS (ESI) m/z 554.3 ($M + H$)⁺。

合成化合物 **113D**：向化合物 **113C** (70 mg, 0.13 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加 EDCI (66 mg, 0.345 mmol)、HOBT (46.6 mg, 0.345 mmol)、DIPEA (44.5 mg, 0.345 mmol)。溶液在室溫下攪拌30分鐘, 且添加化合物 **E1** (52.4 mg, 0.115 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由凍乾法進行乾燥, 得到化合物 **113D** (50 mg, 44%)。MS (ESI) m/z 991.7 ($M +$

$\text{H})^+$ 。

合成化合物**113**：在Ar下，向化合物**113D** (40mg, 0.04 mmol)於EtSH (3 mL)中之混合物中添加AlBr₃之CH₂Br₂溶液(1.0M, 1 mL)。密封反應瓶且加熱至50°C，保持4小時。在LC-MS顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (0.5 mL)處理且蒸發溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**113** (4 mg, 12%)。MS (ESI) *m/z* 849.7 (M + H)⁺。

實例14：合成化合物**114**及化合物**115**



合成化合物**114B**：將化合物**114A** (386 mg, 1.10 mmol)於無水DMF (1 mL)中之溶液用EDCI (576 mg, 3.00 mmol)及HOBr (405 mg, 3.00 mmol)隨後DIPEA (387 mg, 3.00 mmol)及化合物**E1** (455 mg, 1.00 mmol)處理。所得溶液在20°C下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱

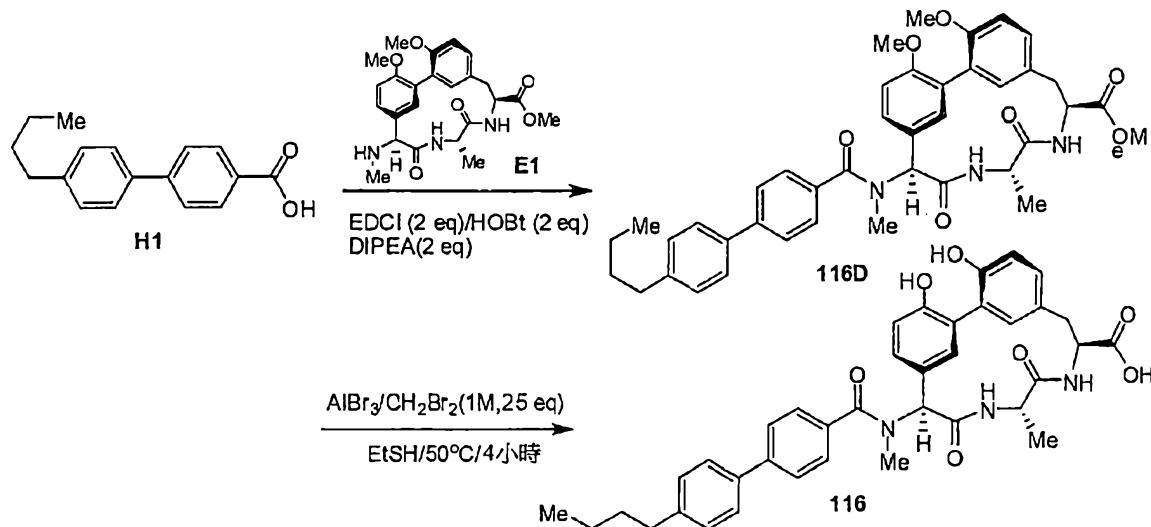
且濾餅用水洗滌並真空乾燥，得到化合物**114B** (400 mg, 51%)。

合成化合物**114C**：在H₂下，在25°C下將化合物**114B** (400 mg, 0.507 mmol)及10% Pd/C (0.50 g)於EtOH (15 mL) (50 psi)中之懸浮液攪拌隔夜。在LC-MS顯示反應完成後，過濾混合物並蒸發濾液，得到殘餘物，藉由用水及PE洗滌來對其進行純化，得到化合物**114C** (220 mg, 66%)。

合成化合物**114D**：將化合物**114C** (40.0 mg, 0.119 mmol)於無水DMF (1 mL)中之溶液用EDCI (45.3 mg, 0.236 mmol)及HOBr (31.9 mg, 0.236 mmol)隨後DIPEA (30.4 mg, 0.236 mmol)及化合物**176C1** (77.0 mg, 0.118 mmol)處理。所得溶液在20°C下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由真空乾燥，得到化合物**114D** (80 mg, 69%)。

合成化合物**114**及**115**：在Ar下，向化合物**114D** (80 mg, 0.0819 mmol)於EtSH(5 mL)中之混合物中添加1.0M AlBr₃之CH₂Br₂溶液(2.00 mL)。混合物加熱至50°C，保持4小時。在ELSD顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (2 mL)處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**114** (峰1, 6.2 mg, 9%)及化合物**115** (峰2, 9.1 mg, 13%)。該等峰對應於b-丙胺酸甲基處之非對映異構體。化合物**114**：MS (ESI) *m/z* 835.3 (M + H)⁺；*t_R* 2.30 min (Venusil C18, 4.6 × 50 mm, 5微米, 30% - 90% AcCN/H₂O)。化合物**115**：MS (ESI) *m/z* 835.3 (M + H)⁺；*t_R* 2.36 min (Venusil C18, 4.6 × 50 mm, 5微米, 30% - 90% AcCN/H₂O)。

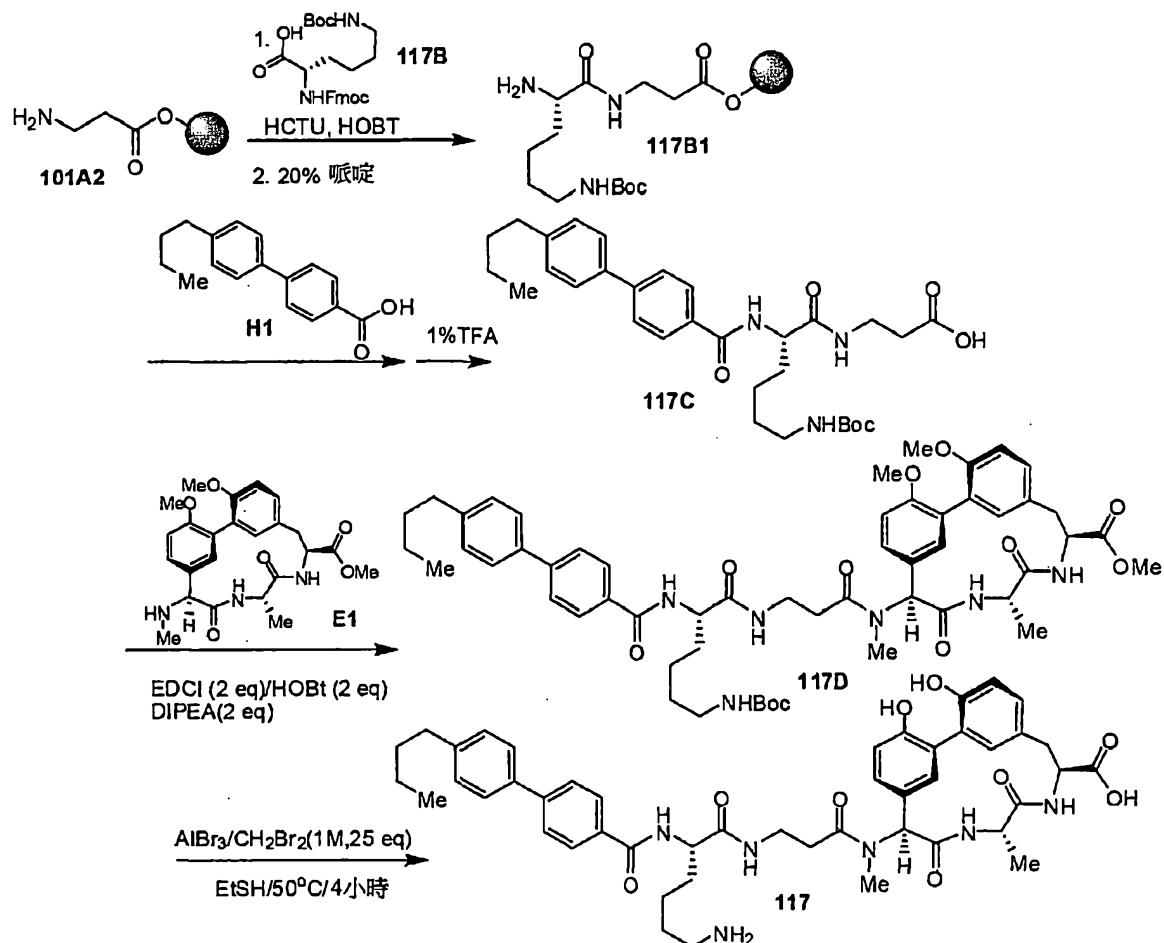
實例15：合成化合物**116**



合成化合物 **116D**：向化合物 **H1**(31 mg, 0.12 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加EDCI (63 mg, 0.33 mmol)、HOBT (44.6 mg, 0.33 mmol)、DIPEA (42.6 mg, 0.33 mmol)。溶液在室溫下攪拌30分鐘，且接著添加化合物 **E1** (50 mg, 0.11 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且濾餅用水洗滌並藉由真空乾燥，得到化合物 **116D** (45 mg, 59%)。MS (ESI) m/z 692.4 ($M + H$)⁺。

合成化合物 **116**：在Ar下，向化合物 **116D** (45mg, 0.076 mmol)於EtSH (3 mL)中之混合物中添加AlBr₃之CH₂Br₂溶液(1.0M, 1.6 mL)。密封反應瓶且加熱至50°C，保持4小時。在LC-MS顯示反應完成後，混合物冷卻至室溫，用MeOH (0.5 mL)處理且移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物 **116** (20 mg, 47%)。MS (ESI) m/z 650.8 ($M + H$)⁺。

實例16：合成化合物117

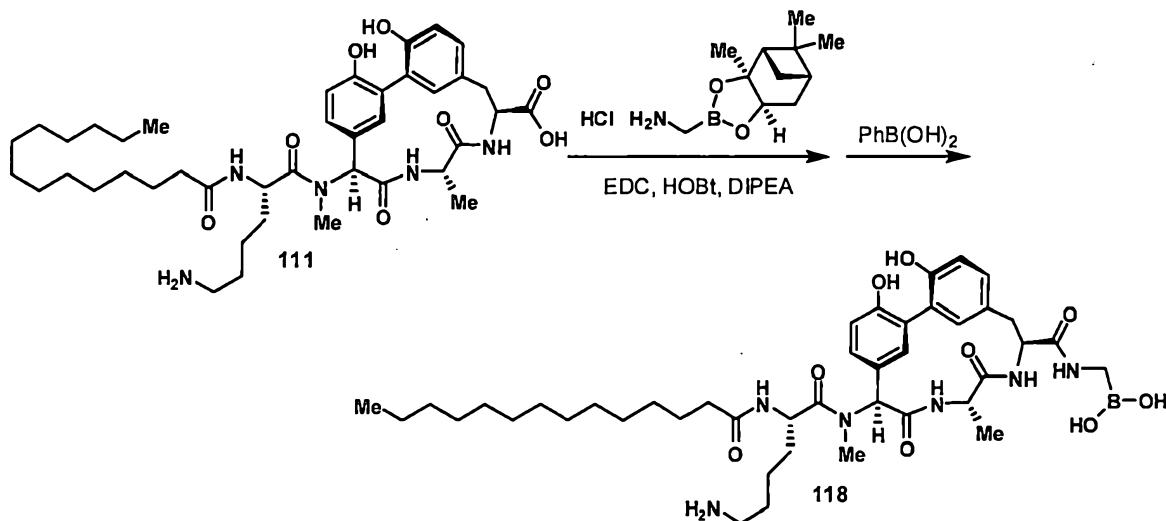


合成化合物 **117C**：該化合物係根據通用方法3由化合物 **101A2** (0.40 mmol)、Fmoc-LYS-(BOC)-OH (化合物 **117B**，0.37 g，0.80 mmol)及化合物 **H1** (203 mg，0.80 mmol)製備。

合成化合物 **117D**：將化合物 **117C** (70.0 mg，0.127 mmol)於無水 DMF (1 mL)中之溶液用 EDCI (43.9 mg，0.230 mmol)及 HOBr (31.1 mg，0.230 mmol)隨後 DIEA (29.7 mg，0.230 mmol)及化合物 **E1** (52.5 mg，0.115 mmol)處理。所得溶液在20°C下攪拌隔夜且用水稀釋。過濾沈澱且所得濾餅用水洗滌並藉由抽吸乾燥，得到化合物 **117D** (65.0 mg，產率：56.9%)。

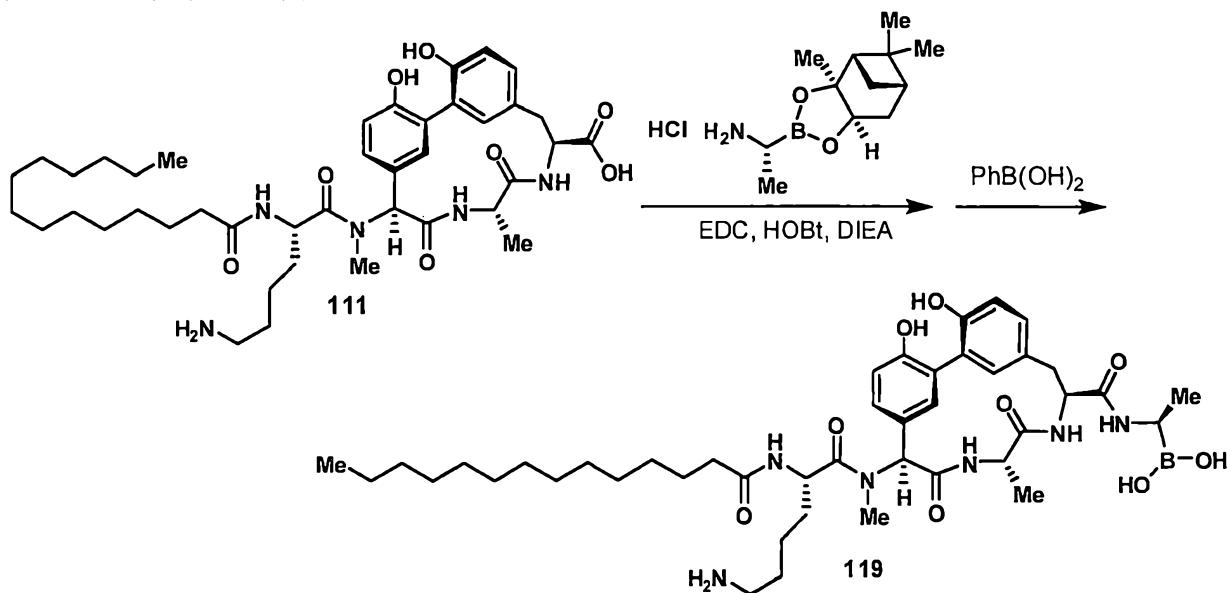
合成化合物 **117**：該化合物係根據通用方法7由化合物 **117D** (65 mg，0.06 mmol)製備，得到化合物 **117** (14 mg，25%)。MS (ESI) *m/z* 849.4 (M + H)⁺。

實例17：合成化合物118



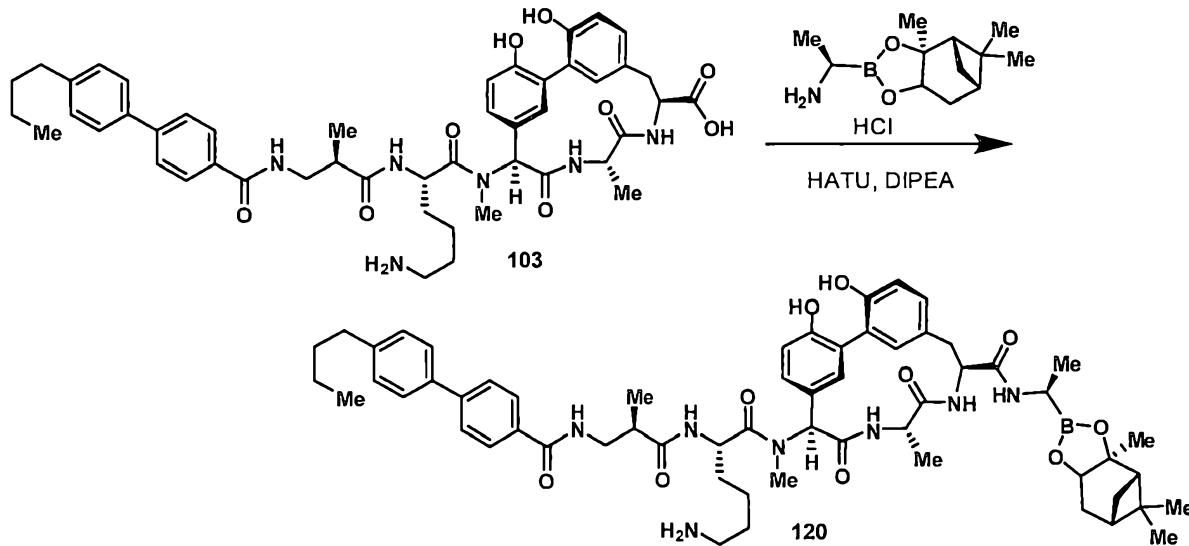
合成化合物**118**：向化合物**111** (50 mg, 67 μmol)於DCM (1.2 mL) 及DMF (0.3 mL)中之溶液中添加BoroGly-(+)-蒎烷二醇HCl (49 mg, 3 eq)、HOBr (31 mg, 3 eq)及DIPEA (35 μL , 3 eq)。溶液接著冷卻至 0°C ，接著添加EDC HCl (38 mg, 3 eq)。10分鐘後，LCMS顯示有三種產物，其中主要產物對應於所需質量。接著向反應物中添加10%檸檬酸及DCM，水層用DCM萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。接著粗粉末溶解於乙醚(2 mL)及水(2 mL)中，用苯基硼酸(3.0 eq)處理且劇烈攪拌4小時。接著分離水層並藉由HPLC純化，得到化合物**118** (4.7 mg, 9%產率)。 $(\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{BN}_6\text{O}_9)$ 之MS (ESI) : m/z 809 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

實例18：合成化合物**119**



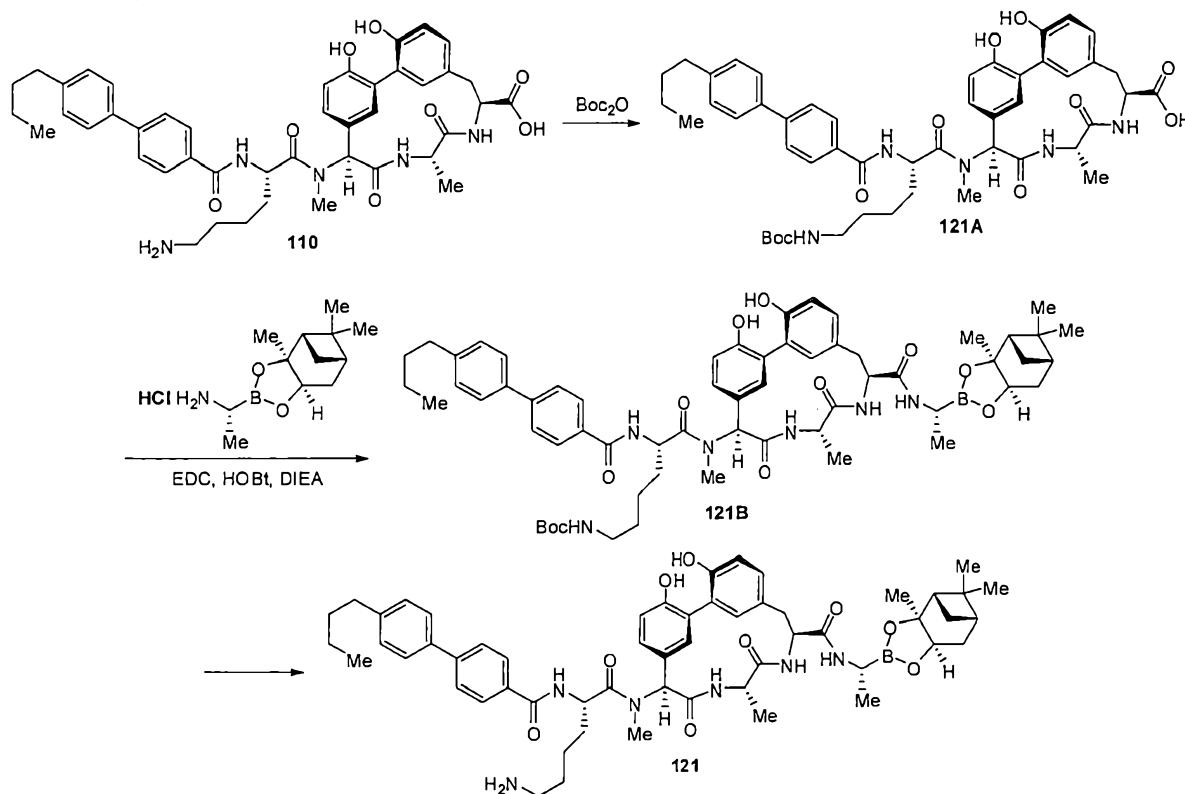
合成化合物**119**：向化合物**111** (37 mg, 48 μmol)於DCM (1.2 mL) 及DMF (0.3 mL)中之溶液中添加(*R*)-BoroAla-(+)-蒎烷二醇HCl (32 mg, 3 eq)、HOBr (22 mg, 3 eq)及DIPEA (25 μL , 3 eq)。溶液接著冷卻至0°C且添加EDC HCl (28 mg, 3 eq)。10分鐘後，LCMS顯示有三種產物，其中主要產物對應於所需質量。接著向反應物中添加10%檸檬酸及DCM，在水層中發現產物，因此分離該層並凍乾。接著粗粉末溶解於乙醚(3 mL)及水(3 mL)中，用苯基硼酸(3.0 eq)處理且劇烈攪拌2小時。接著分離水層並藉由HPLC純化，得到化合物**119** (3 mg, 8%產率)。 $(\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{BN}_6\text{O}_9)$ 之MS (ESI) : m/z 823 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

實例19：合成化合物**120**



合成化合物**120**：向化合物**103** (50 mg, 38 μmol)於DCM (1.2 mL) 及DMF (0.3 mL)中之溶液中添加(*R*)-BoroAla-(+)-蒎烷二醇HCl (38 mg, 3 eq)、HOBr (27 mg, 3 eq)及DIPEA (31 μL , 3 eq)。溶液接著冷卻至0°C且添加EDC HCl (33 mg, 3 eq)。10分鐘後，LCMS顯示有三種產物，其中主要產物對應於所需質量。接著向反應物中添加10%檸檬酸及DCM，在水層中發現產物，因此分離該層並凍乾。粗粉末藉由HPLC純化，得到化合物**120** (2.5 mg, 4%)。MS (ESI) m/z 1068.41 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

實例20：製備化合物121



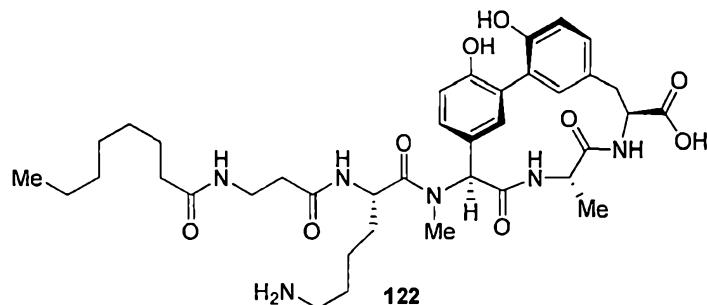
向化合物 **110** (250 mg, 0.322 mmol) 及 Na_2SO_4 (68.3 mg, 0.644 mmol) 於 MeOH (3 ml) 中之溶液中添加 Boc_2O (84.2 mg, 0.386 mmol)。在 15°C 下攪拌反應 24 小時，直至 TLC 分析顯示反應完成。濃縮混合物且使其在 DCM 與水之間分配。水層用 DCM ($10 \text{ ml} \times 2$) 萃取兩次。乾燥有機層，過濾並濃縮，得到呈灰白色固體狀之化合物 **121A** (200 mg, 70.9%)。

在 -5°C 下，向化合物 **121A** (80 mg, 0.091 mmol)、HATU (69.3 mg, 0.182 mmol) 及 (R) -BoroAla-(+)-滌烷二醇 HCl (35.4 mg, 0.137 mmol) 於 DCM (2.4 mL) 及 DMF (0.8 mL) 中之混合物中添加 DIPEA (35 mg, 0.27 mmol)。在 -5°C 下攪拌反應 30 分鐘。在 LCMS 顯示反應完成後，混合物濃縮成固體。製備型 HPLC 純化，得到化合物 **121B** (20.0 mg, 20.3%)。

將化合物 **121B** (20.0 mg, 0.0185 mmol) 於 TFA: DCM: TES (50:45:5) (1.0 mL) 中之溶液在 16°C 下攪拌 1 小時。蒸發溶劑，得到固

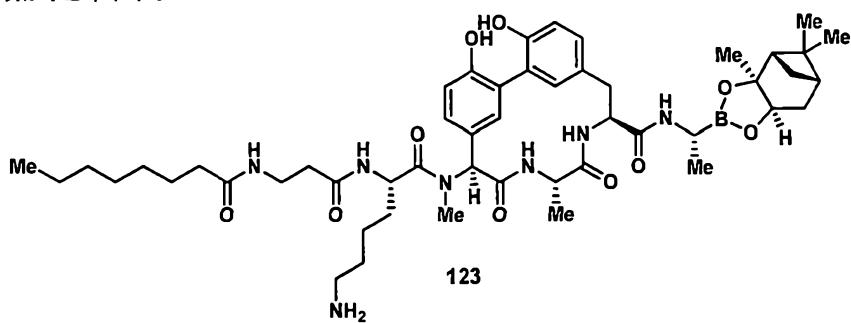
體。製備型HPLC純化，得到化合物**121** (5.5 mg, 30%)。MS (ESI) m/z 982.8 (M^+)。

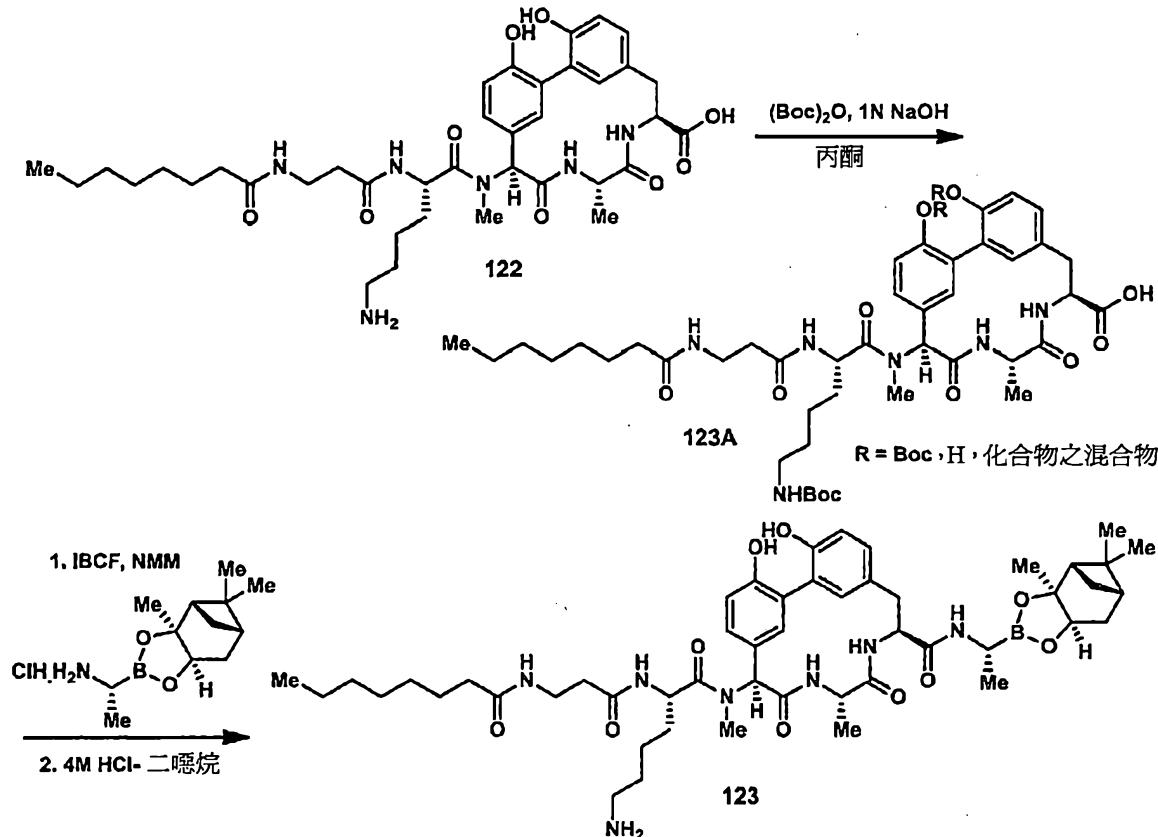
實例21：製備化合物**122**



化合物**122**係以化合物**112**與類似之方式由化合物**G1**及辛酸製備。化合物**122**之資料：MS (ESI) m/z 739.2 ($M + H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), ppm δ : 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.3 (s, 9H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40-1.75 (m, 7H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.38-2.51 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 739.2 ($M + H$)⁺。 t_R 2.24 min (10% AcCN/H₂O, 0.3 min; 10% - 80% AcCN/H₂O, 5 min; 1 mL/min Luna C18, 2 × 50 mm)。

實例22：製備化合物**123**





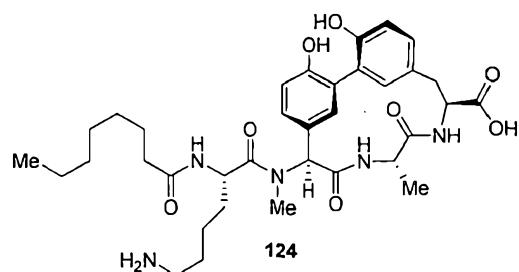
向化合物 **122** (74 mg, 0.1 mmol) 於丙酮- H_2O (1:1, 1 mL) 中之溶液中添加 1M NaOH (0.5 mL, 0.5 mmol)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.115 mL, 0.5 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 2 天。在真空下移除丙酮且反應混合物用 H_2O (2 mL) 稀釋。混合物用 1M HCl 酸化且過濾所得白色沈澱並乾燥，得到 92 mg (89%)，其中該等雙酚中之任一者經 Boc 保護或在兩個位置處經 Boc 保護，得到化合物 **123A**。 $(\text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{13})$ 之 MS (ESI): m/z 939 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

在冰浴中，在 0°C 下向化合物 **123A** (47 mg, 0.05 mmol) 於無水 THF (1 mL) 中之溶液中添加氯甲酸異丁酯 (19 μL , 0.15 mmol) 隨後在 N_2 氮圍下添加 N-甲基嗎啉 (27 μL , 0.25 mmol)。反應混合物攪拌 30 分鐘。在起始物質消耗 (藉由 TLC 監測) 後，添加溶於 THF (1.0 mL) 中之 (R) -BoroAla-(+)-蒎烷二醇 HCl (15.4 mg, 0.06 mmol) 且反應混合物攪拌 1 小時。反應完成 (藉由 LCMS 監測) 後，反應混合物用飽和 NH_4Cl 溶液 (1.0 mL) 淬滅。反應混合物用鹽水 (2 mL) 稀釋並用 EtOAc 萃取，且

合併之有機層用鹽水洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。 $(\text{C}_{60}\text{H}_{90}\text{BN}_7\text{O}_{14})$ 之 MS (ESI): m/z 1166 $(\text{M} + \text{Na})^+$ 。

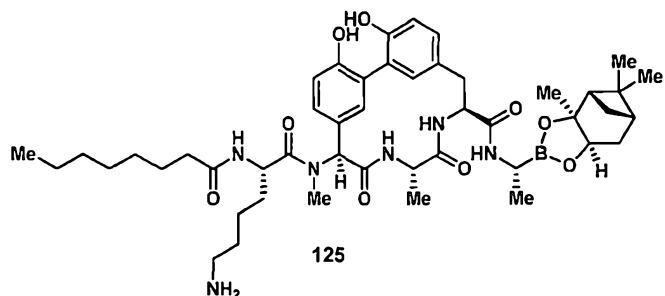
將所得固體溶解於二噁烷 (1.0 mL) 中且在 0°C 下添加 4M HCl 之二噁烷溶液 (1.0 mL)。反應混合物攪拌約 1 小時，同時藉由 LCMS 監測反應之完成。在反應完成後，在真空下移除溶劑且殘餘物藉由製備型 HPLC，使用乙腈-含 0.05% TFA 之水作為移動相來進行純化，得到化合物 **123**。 $(\text{C}_{50}\text{H}_{74}\text{BN}_7\text{O}_{10})$ 之 MS (ESI): m/z 944 $(\text{M} + \text{H})^+$ 。

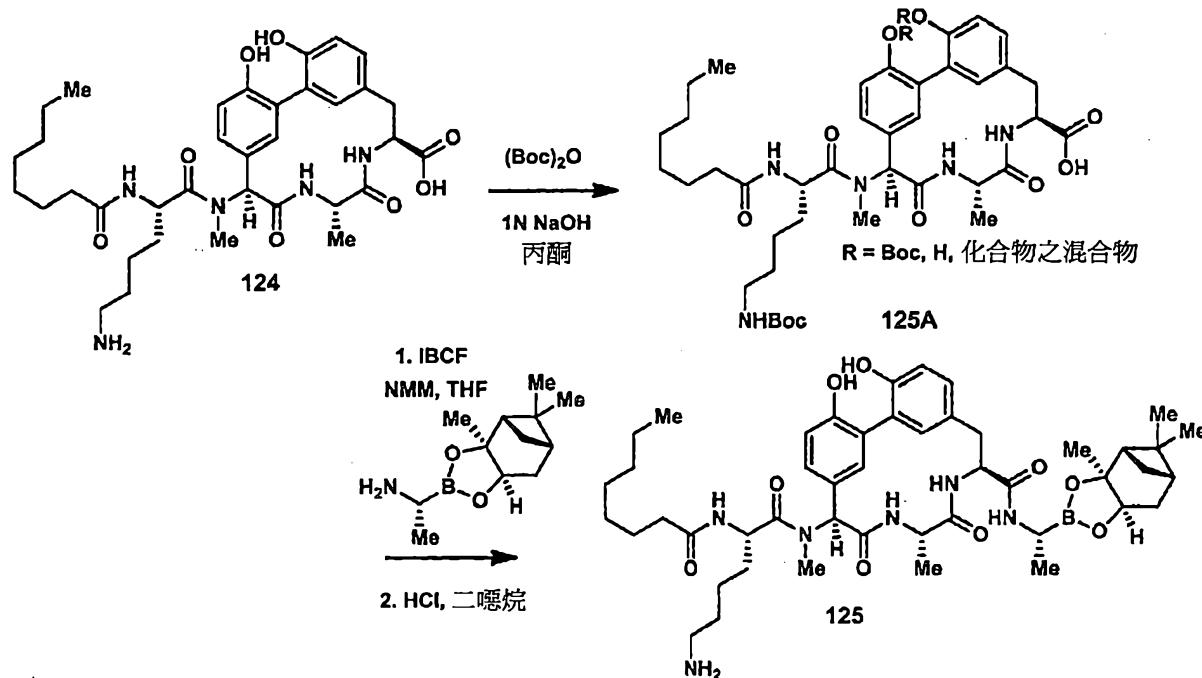
實例 23：製備化合物 **124**



化合物 **124** 係以與化合物 **101** 類似之方式由化合物 **G1** 及辛酸製備。化合物 **124** 之資料：MS (ESI) m/z 668.1 $(\text{M} + \text{H})^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm δ : 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91-1.31 (m, 8H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.55-1.58 (m, 4H), 1.65-1.75 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.05-2.45 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H) 7.01-7.10 (m, 2H), 8.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

實例 24：製備化合物 **125**

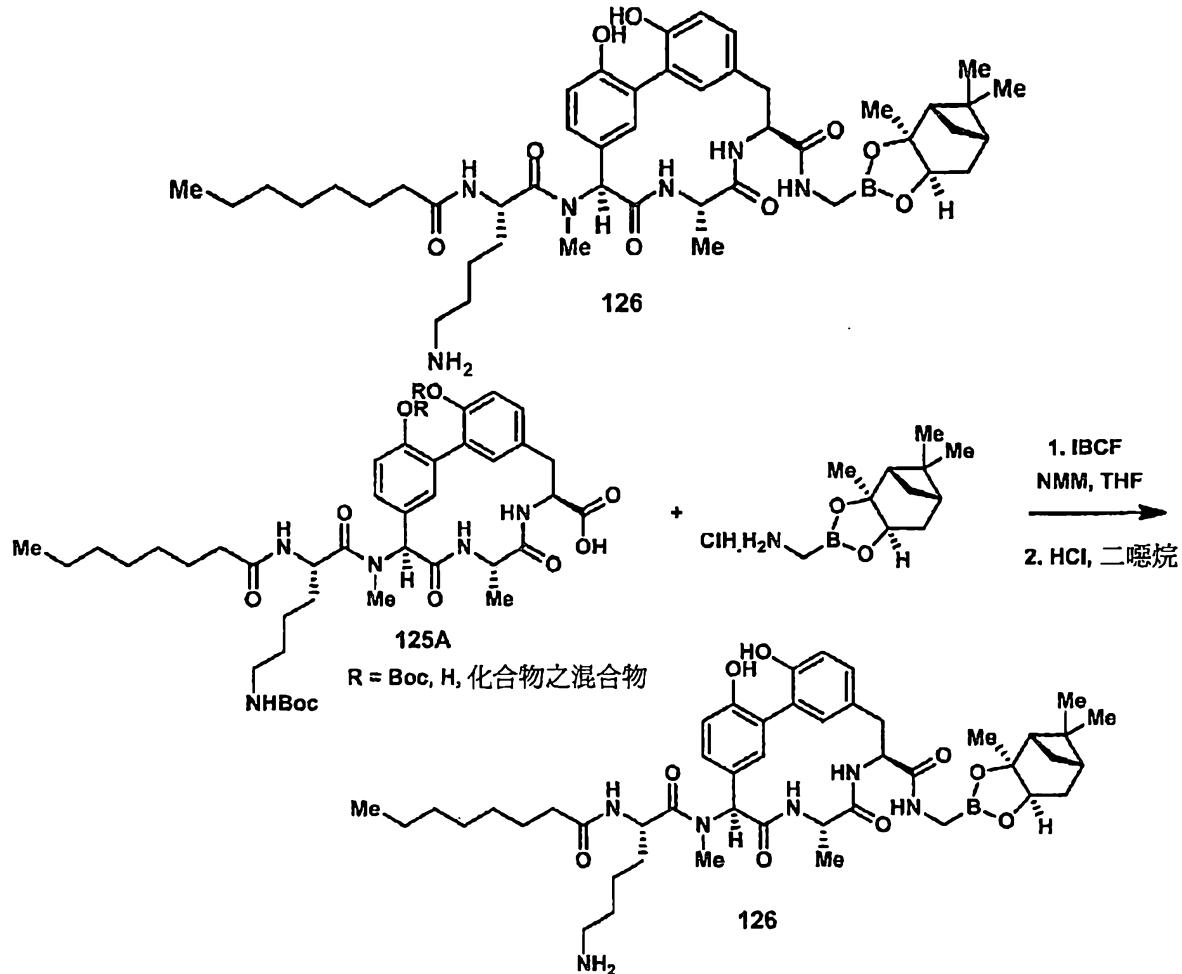




將化合物 **124** (67 mg, 0.1 mmol) 溶解於丙酮- H_2O (1:1, 1 mL) 及 1M NaOH (0.5 mL, 0.5 mmol) 中且添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.115 mL, 0.5 mmol)，且反應混合物在室溫下攪拌 2 天。在真空下移除丙酮且反應混合物用 H_2O (2 mL) 稀釋。混合物用 1M HCl 酸化且過濾所得白色沈澱並乾燥，得到 60 mg (69%) 的參及雙 boc 保護之化合物 **125A** 之 30:70 混合物。參-boc 產物 ($\text{C}_{50}\text{H}_{73}\text{N}_5\text{O}_{14}$) 之 MS (ESI): m/z 968 ($\text{M} + \text{H}$)⁺；且雙-boc 產物 ($\text{C}_{45}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_{12}$) 之 MS (ESI): m/z 868 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

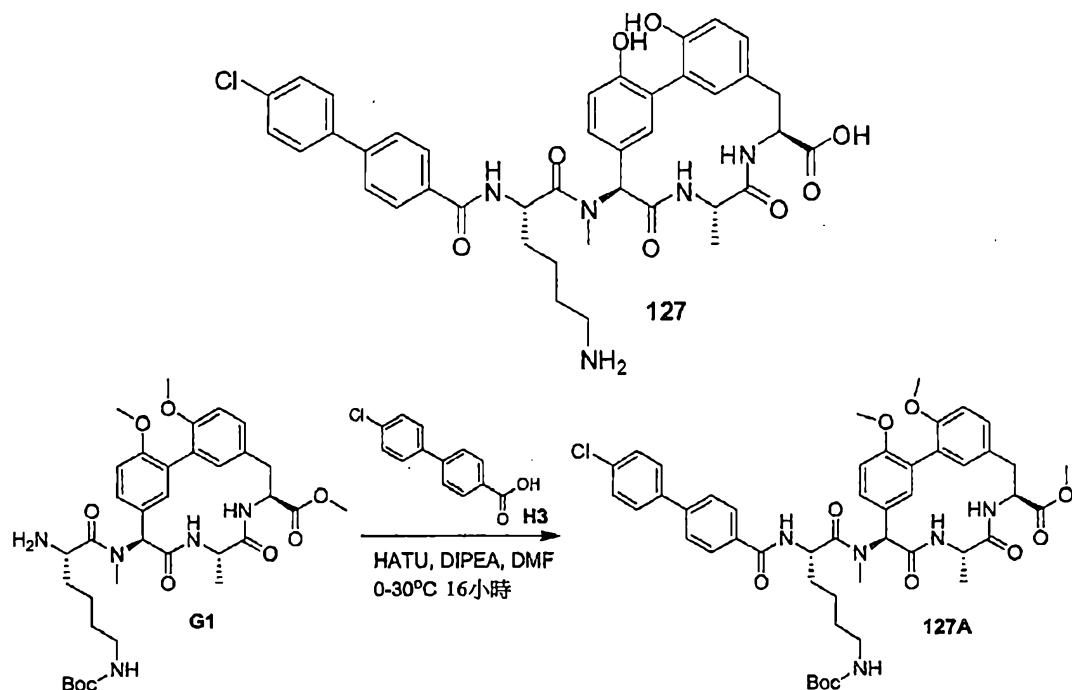
化合物 **125** 係如實例 22 中所述由化合物 **125A** 分兩個步驟製備。步驟 1—使用溶於無水 THF (1 mL) 中之化合物 **125A** (44 mg, 0.05 mmol)、氯甲酸異丁酯 (13 μL , 0.10 mmol)、N-甲基嗎啉 (27 μL , 0.25 mmol) 及 (*R*)-BoroAla-(+)-蒎烷二醇 HCl (29.4 mg, 0.11 mmol) 進行偶合。參-boc 產物 ($\text{C}_{62}\text{H}_{93}\text{BN}_6\text{O}_{15}$) 之 MS (ESI): m/z 1173 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 且雙-boc 產物 ($\text{C}_{57}\text{H}_{85}\text{BN}_6\text{O}_{13}$) 之 MS (ESI): m/z 1073 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。步驟 2—使用 4M HCl 之二噁烷溶液脫除保護基，得到化合物 **125**。 $(\text{C}_{47}\text{H}_{69}\text{BN}_6\text{O}_9)$ 之 MS (ESI): m/z 873 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

實例 25：製備化合物 **126**

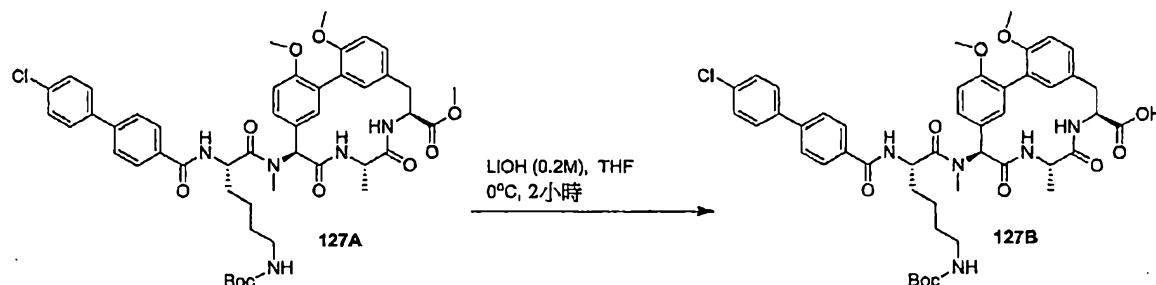


化合物**126**係如實例22中所述由化合物**125A**分兩個步驟製備。步驟1—使用溶於無水THF (1 mL)中之化合物**125A** (18 mg, 0.02 mmol)、氯甲酸異丁酯(5.2 μ L, 0.04 mmol)、N-甲基嗎啉(11 μ L, 0.1 mmol)及BoroGly-(+)-DIPG (11 mg, 0.044 mmol)進行偶合。參-boc產物($C_{61}H_{91}BN_6O_{15}$)之MS (ESI): m/z 1159 ($M + H$)⁺且雙-boc產物($C_{56}H_{83}BN_6O_{13}$)之MS (ESI): m/z 1059 ($M + H$)⁺。步驟2—使用4M HCl之二噁烷溶液脫除保護基，得到化合物**126**。 $(C_{46}H_{67}BN_6O_9)$ 之MS (ESI): m/z 859 ($M + H$)⁺。

實例26：製備化合物**127**

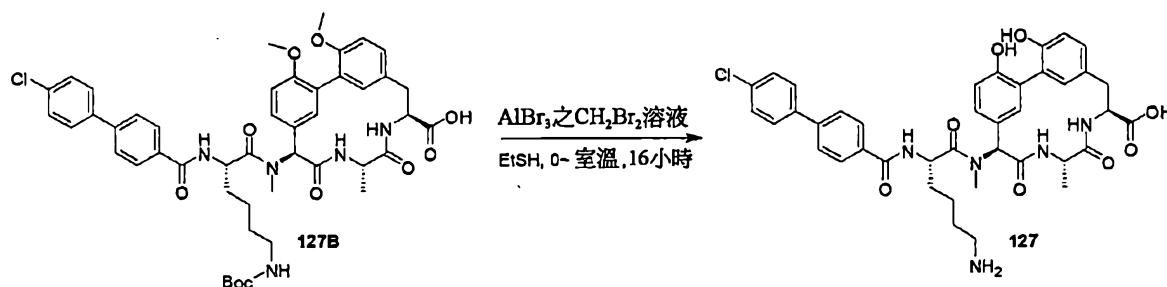


在0°C下，將DIPEA (226.8 mg, 1.75 mmol)及化合物**H3** (204.1 mg, 0.87 mmol)添加至化合物**G1** (400 mg, 0.58 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中。混合物在室溫下保持10分鐘後，添加HATU (445 mg, 1.17 mmol)。混合物在室溫下攪拌16小時後，將其傾入水(40 mL)中。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌並在真空中乾燥。粗產物藉由二氧化矽層析法 (DCM/MeOH=60/1) 純化，得到呈白色固體狀之化合物**127A**(500 mg, 96%)。



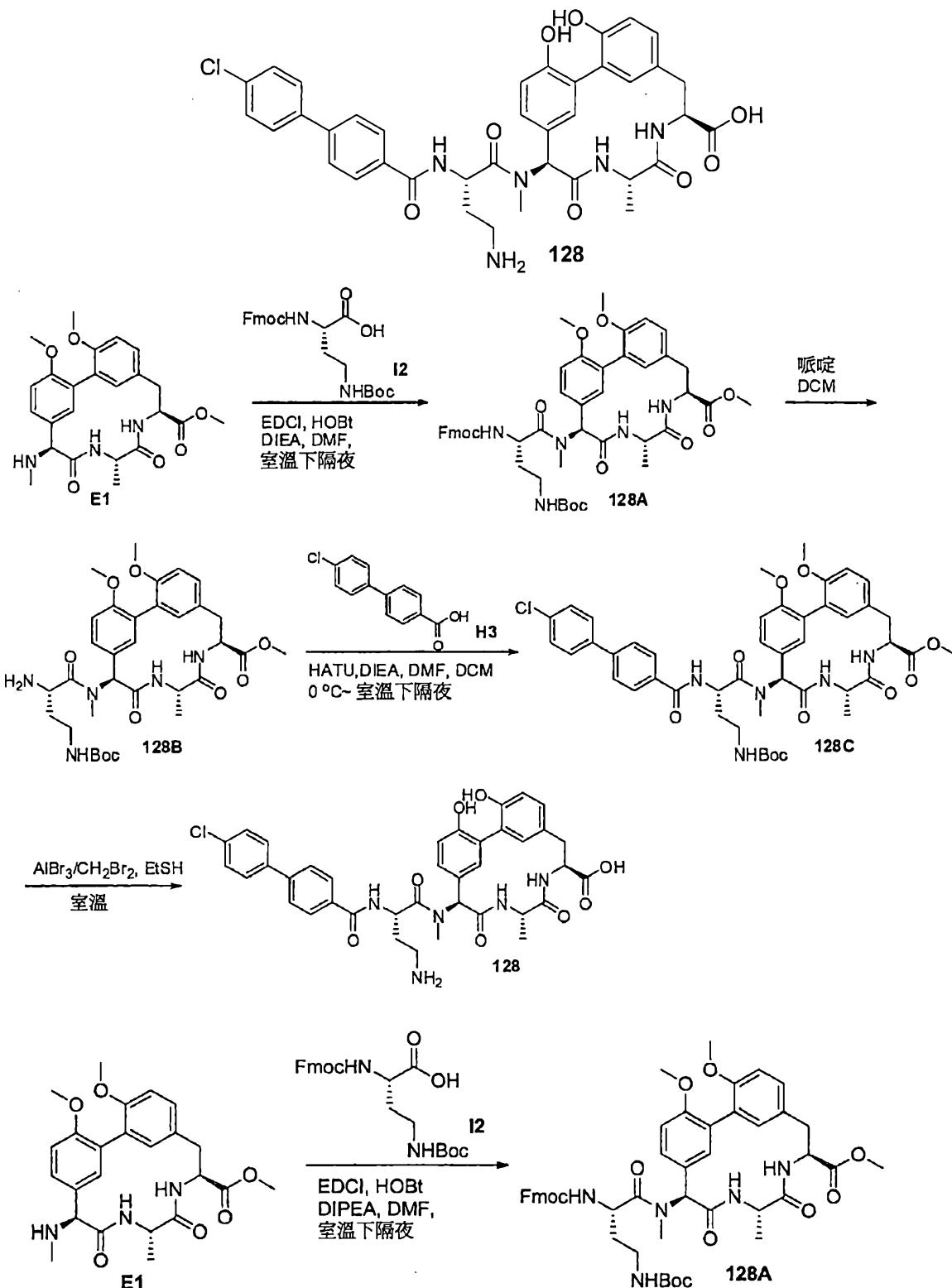
在0°C下，向化合物**127A** (500 mg, 0.556 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加LiOH水溶液(0.2M, 6 mL)。在0°C下攪拌反應0.5小時後，添加飽和NH₄Cl溶液，直至pH值達到7以下。混合物用DCM (30 mL × 3)萃取，用鹽水(30 mL × 3)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，得到化合物**127B** (480 mg, 產率96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.79 - 0.85 (m, 2 H), 1.15 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 1.21 (s, 1 H),

1.29-1.35 (m, 9 H), 1.39 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 1.73 (m, 3 H), 2.76 (s, 2 H), 2.87-3.01 (m, 3 H), 3.30 (d, $J=10$ Hz, 2 H), 3.57 (t, $J=6.4$ Hz, 1 H), 3.65-3.79 (m, 6 H), 4.41 (brs, 1 H), 4.59- 4.67 (m, 1 H), 4.60-4.70 (m, 1 H), 4.78 (d, $J=6.80$ Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 6.63-6.79 (m, 3 H), 6.90 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 7.00-7.13 (m, 3 H), 7.53 (d, $J = 8.4$, 2 H), 7.74-7.79 (m, 4 H), 8.01 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 8.38 (m, 1 H), 8.69 (d, $J=7.60$ Hz, 1 H)。



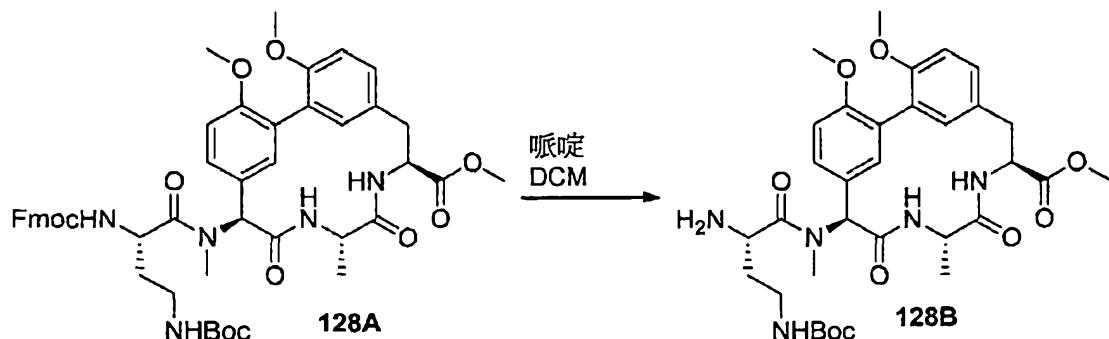
在0°C下，向化合物**127B** (500 mg, 565 μ mol)於EtSH (5 mL)中之溶液中添加AlBr₃之二溴甲烷溶液(1M, 5.65 mL, 5.65 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌16小時後，在真空下移除溶劑。殘餘物溶解於DCM (2 mL)中，在0°C下用MeOH (0.5 mL)淬滅並減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (Luna C18, AcCN/水加HCOOH)純化，得到(250 mg, 58.5%)化合物**127**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.09-1.15 (m, 3 H), 1.55-1.57 (m, 1 H), 2.64-2.76 (m, 5 H), 3.23-3.36 (m, 2 H), 4.74-4.83 (m, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 6.53-6.57 (m, 1 H), 6.58 - 6.78 (m, 1 H), 6.83-6.92 (m, 3 H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.75-7.78 (m, 4 H), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 2H 2 H), 8.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H)。MS (ESI): 756.1 (M + H)⁺。

實例27：製備化合物**128**

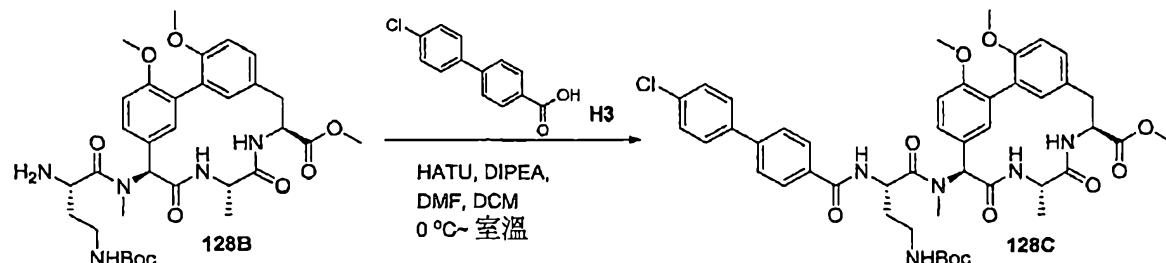


在0°C下，將DIPEA (284 mg, 2.2 mmol)及化合物E1 (500 mg, 1.1 mmol)之混合物添加至N^α-Fmoc-N^γ-Boc-L-2,4-二胺基丁酸(580 mg, 1.1 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌10分鐘後，添加EDCI (420 mg, 2.2 mmol)及HOEt (297 mg, 2.2 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜後，將其用水稀釋。藉由過濾收集

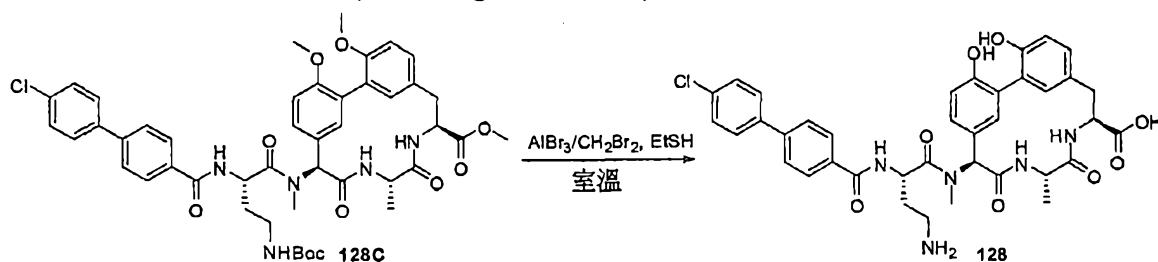
沈澱，用水洗滌，並藉由凍乾法進行乾燥。粗產物藉由二氧化矽管柱純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **128A** (870 mg, 90.2%)。



將化合物 **128A** (870 mg, 1.0 mmol)於 DCM (15 mL) 及 嘴啶 (425 mg) 中之混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應混合物用 H_2O ($50 \text{ mL} \times 2$) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽管柱純化，得到化合物 **128B** (600 mg, 91.6%)。



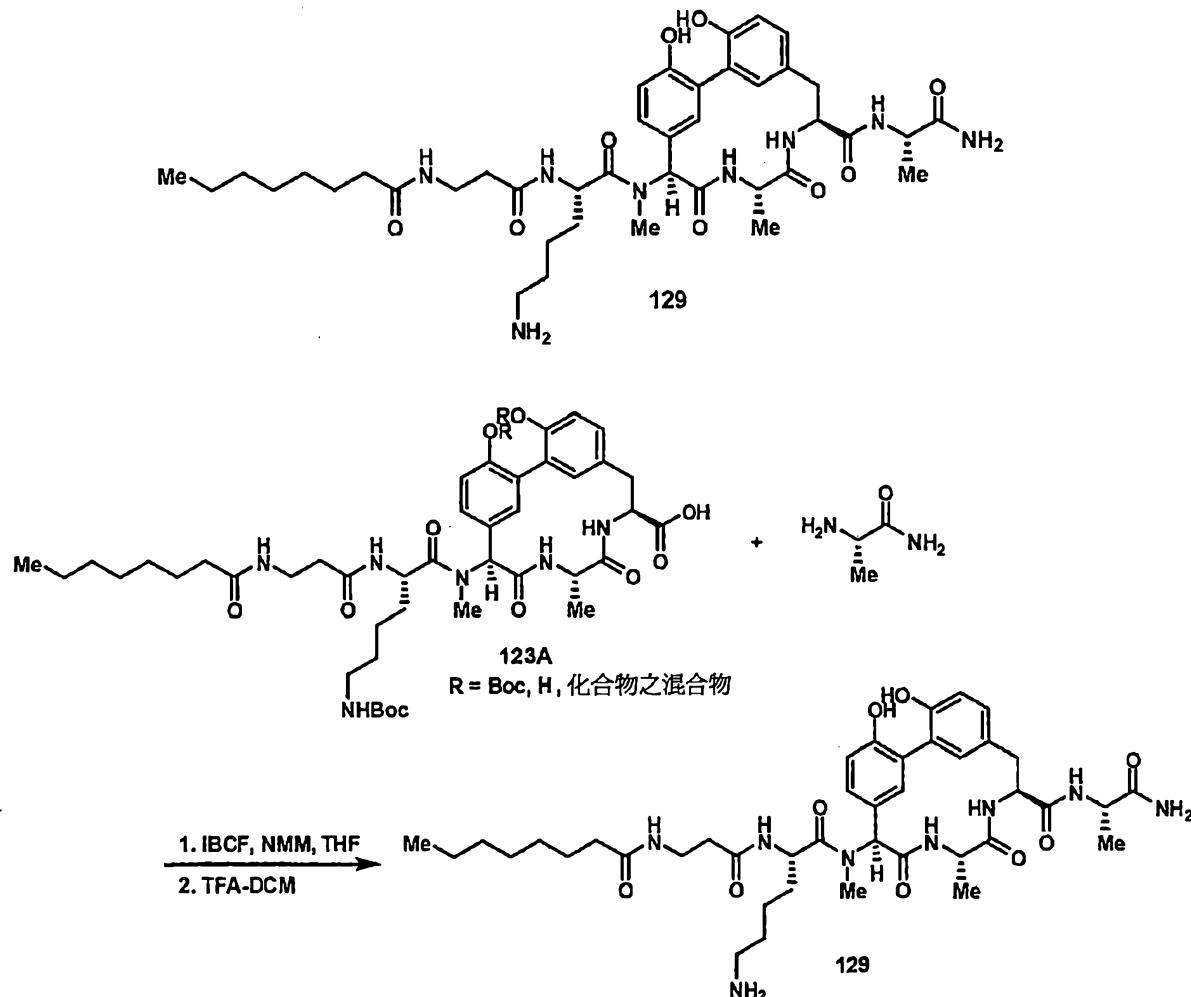
在 0°C 下在室溫下，將 DIPEA (158 mg, 1.22 mmol) 及化合物 **128B** (400 mg, 0.61 mmol) 添加至化合物 **H3** (213 mg, 0.92 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液中。10 分鐘後，添加 HATU (350 mg, 0.92 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著用水稀釋。藉由過濾收集固體，用水洗滌並在真空中乾燥。粗產物藉由二氧化矽管柱純化，得到呈白色固體狀之化合物 **128C** (400 mg, 75.4%)。



在 N_2 下，在 0°C 下向化合物 **128C** (200 mg, 0.23 mmol) 於 EtSH (1 mL) 中之混合物中添加 AlBr_3 之 CH_2Br_2 溶液 (1.0 M, 4 mL, 20 eq)。使

混合物升溫至室溫隔夜。移除溶劑且殘餘物溶解於DCM (10 mL)中，並在0°C下用數滴異丙醇淬滅。藉由二氧化矽管柱移除無機鹽且粗產物藉由製備型HPLC (AcCN/含0.1% HCOOH之H₂O)純化，得到化合物**128** (12.1 mg, 9.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 - 8.83 (d, *J*=7.09 Hz, 1 H), 8.63 - 8.52 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.05 - 7.94 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H), 7.83 - 7.70 (m, 5H), 7.56 - 7.47 (d, *J*=8.07 Hz, 2 H), 6.93 - 6.84 (m, 4 H), 6.75 - 6.67 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 6.64 - 6.56 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1H), 4.94 (s, 1 H), 4.81 - 4.70 (m, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 3.22 - 3.12 (d, *J*=15.41 Hz, 3 H), 2.92 - 2.83 (d, *J*=6.85 Hz, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 1.20 (s, 1 H), 1.17 - 1.09 (d, *J*=6.11 Hz, 3 H)；MS (ESI): 728.2 (M + H)⁺。

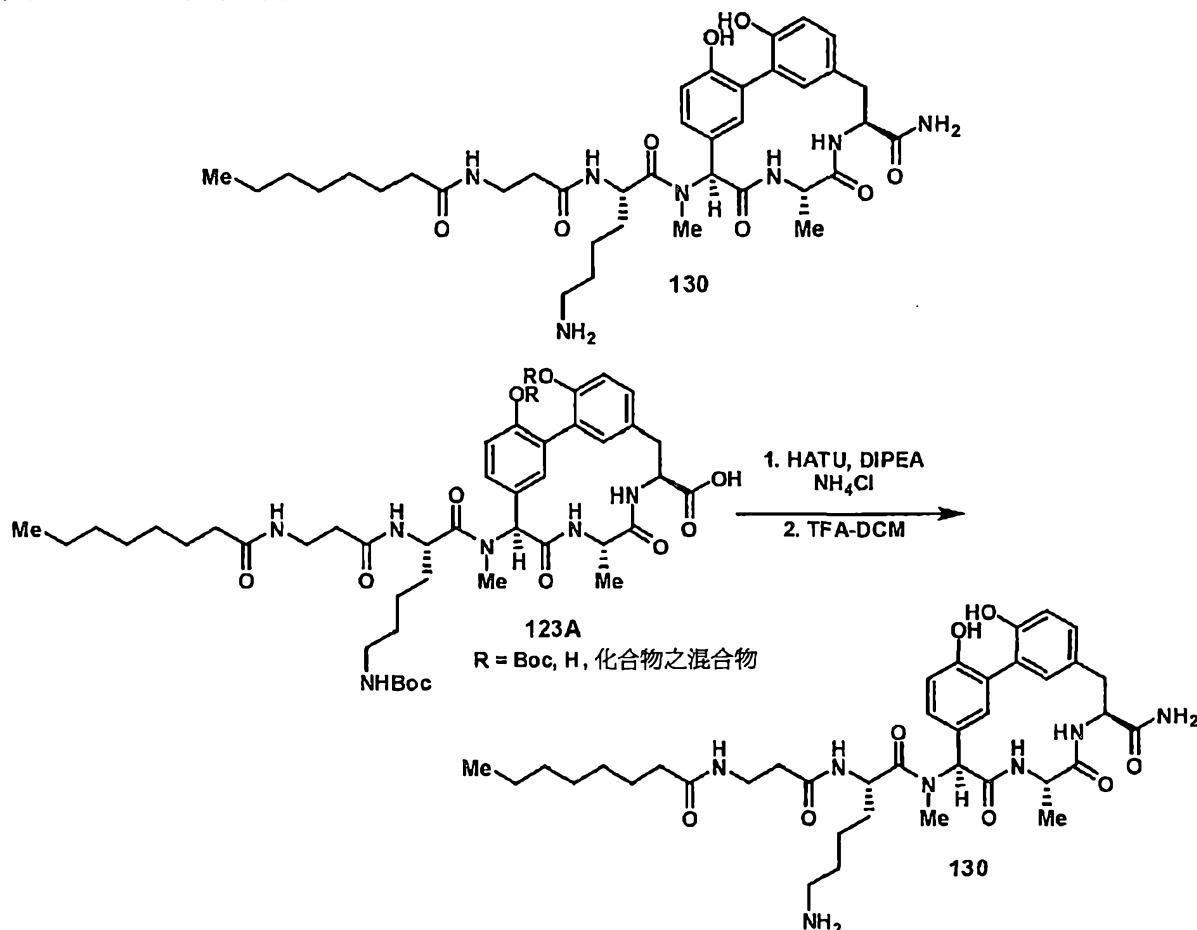
實例28：製備化合物**129**



化合物**123A**與(S)-2-胺基丙醯胺之偶合係如實例22中所述，使用化合物**123A** (1.9 mg, 0.02 mmol)於無水THF (1 mL)中之溶液、氯甲酸異丁酯(7.0 μ L, 0.05 mmol)、N-甲基嗎啉(10 μ L, 0.1 mmol)及(S)-2-胺基丙醯胺(8 mg, 0.06 mmol)進行，得到呈雙-boc與參-boc產物之混合物形式的固體。參-boc產物($C_{56}H_{84}N_8O_{15}$)之MS (ESI): m/z 1109 ($M + H$)⁺且雙-boc產物($C_{51}H_{76}N_8O_{13}$)之MS (ESI): m/z 1009 ($M + H$)⁺。

將所得固體溶解於TFA與DCM之1:4混合物(2 mL)中且混合物在室溫下攪拌2小時。反應完成(藉由LCMS監測)後，減壓移除溶劑且殘餘物藉由製備型HPLC，使用H₂O及含0.05% TFA之乙腈作為移動相進行純化，得到化合物**129**。化合物**129**之資料： $(C_{41}H_{60}N_8O_9)$ 之MS (ESI): m/z 809 ($M + H$)⁺。

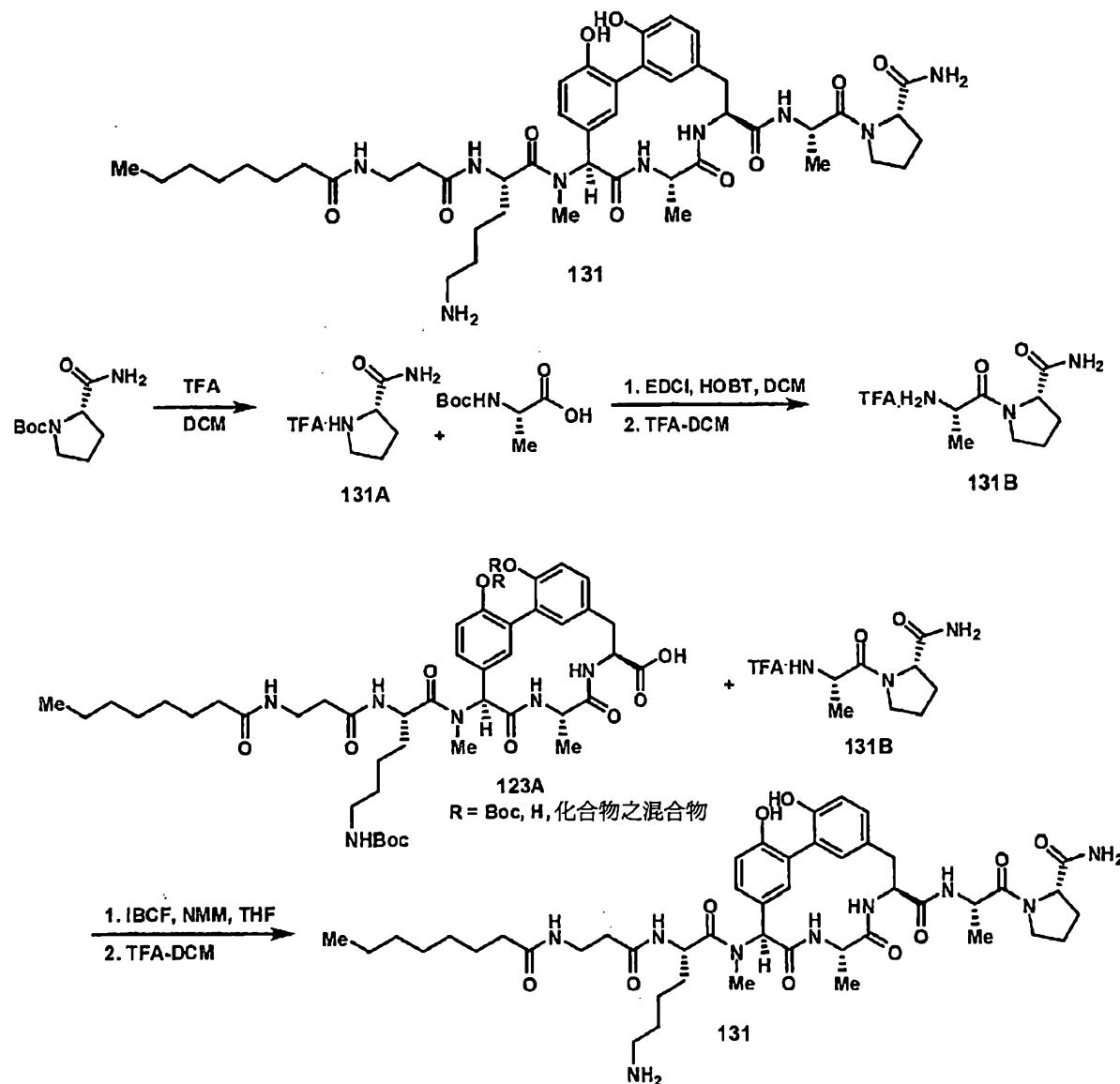
實例29：製備化合物**130**



向化合物**123A** (19 mg, 0.02 mmol)於無水DMF (1 mL)中之溶液

中添加HATU (12.0 mg, 0.03 mmol)及DIPEA (10 μ L, 0.06 mmol)，隨後添加固體NH₄Cl (10 mg, 0.2 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。向反應混合物添加碎冰，且所得白色固體藉由過濾收集並乾燥。將固體溶解於1:4 TFA-DCM (2.0 mL)中且混合物在0°C至室溫下攪拌2小時且移除溶劑。殘餘物藉由製備型HPLC，使用乙腈-含0.05% TFA之水作為移動相進行純化，得到化合物 **130**。 $(C_{38}H_{55}N_7O_8)$ 之MS (ESI): m/z 738 ($M + H$)⁺。

實例30：製備化合物 **131**



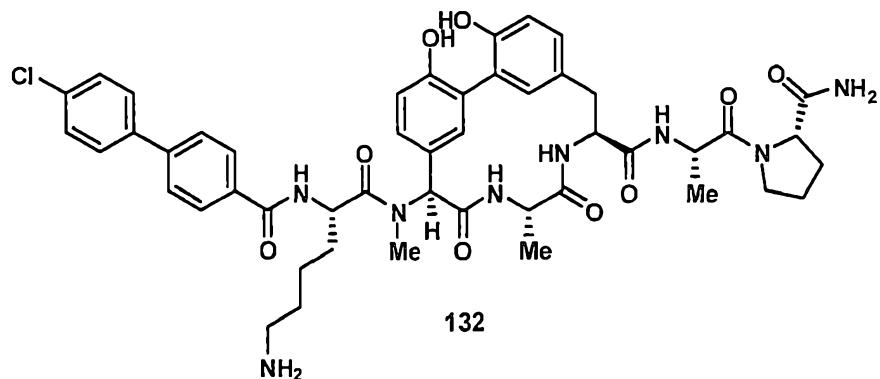
將(S)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(214 mg, 1.0 mmol)於TFA-DCM (1:4, 2.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。反應完成

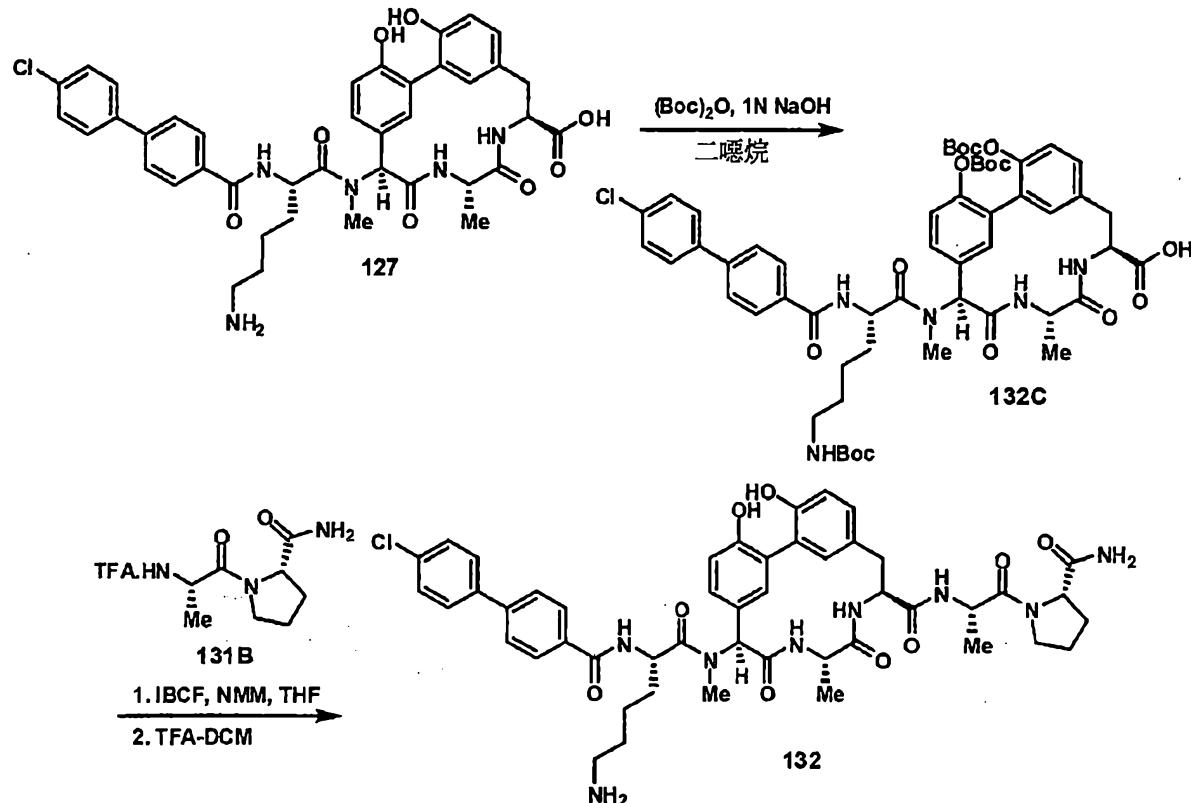
(藉由TLC監測)後，在高真空下移除溶劑，得到化合物**131A**。殘餘物溶解於DCM (2 mL)中且添加DIPEA (0.42 mL, 2.5 mmol)、EDCI (230 mg, 1.2 mmol)，隨後(第三丁氧基羰基)-L-丙胺酸(208 mg, 1.1 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應完成(藉由TLC監測)後，添加水且混合物用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法，使用乙酸乙酯/己烷純化，得到170 mg (60%)油狀物質。 $(C_{13}H_{23}N_3O_4)$ 之MS (ESI): *m/z* 186 ($M - Boc + H$)⁺。將所得油狀物質溶解於TFA-DCM (1:4, 2.0 mL)中且混合物在室溫下攪拌3小時。反應完成(藉由TLC監測)後，在高真空下移除溶劑，得到化合物**131B**。

遵循實例22中所述之程序，將化合物**123A** (19 mg, 0.02 mmol)於無水THF (1 mL)中之溶液用氯甲酸異丁酯(4.0 μ L, 0.03 mmol)、N-甲基嗎啉(10 μ L, 0.1 mmol)及化合物**131B** (15 mg, 0.05 mmol)處理，得到呈雙-boc及參-boc產物混合物形式之固體。參boc產物($C_{61}H_{91}N_9O_{16}$)之MS (ESI): *m/z* 1206 ($M + H$)⁺且雙boc產物($C_{56}H_{83}N_9O_{14}$)之MS (ESI): *m/z* 1106 ($M + H$)⁺。

遵循實例28中所述之程序，使用TFA之DCM溶液移除所得固體之Boc保護基，得到化合物**131**。 $(C_{46}H_{67}N_9O_{10})$ 之MS (ESI): *m/z* 906 ($M + H$)⁺。

實例31：製備化合物**132**

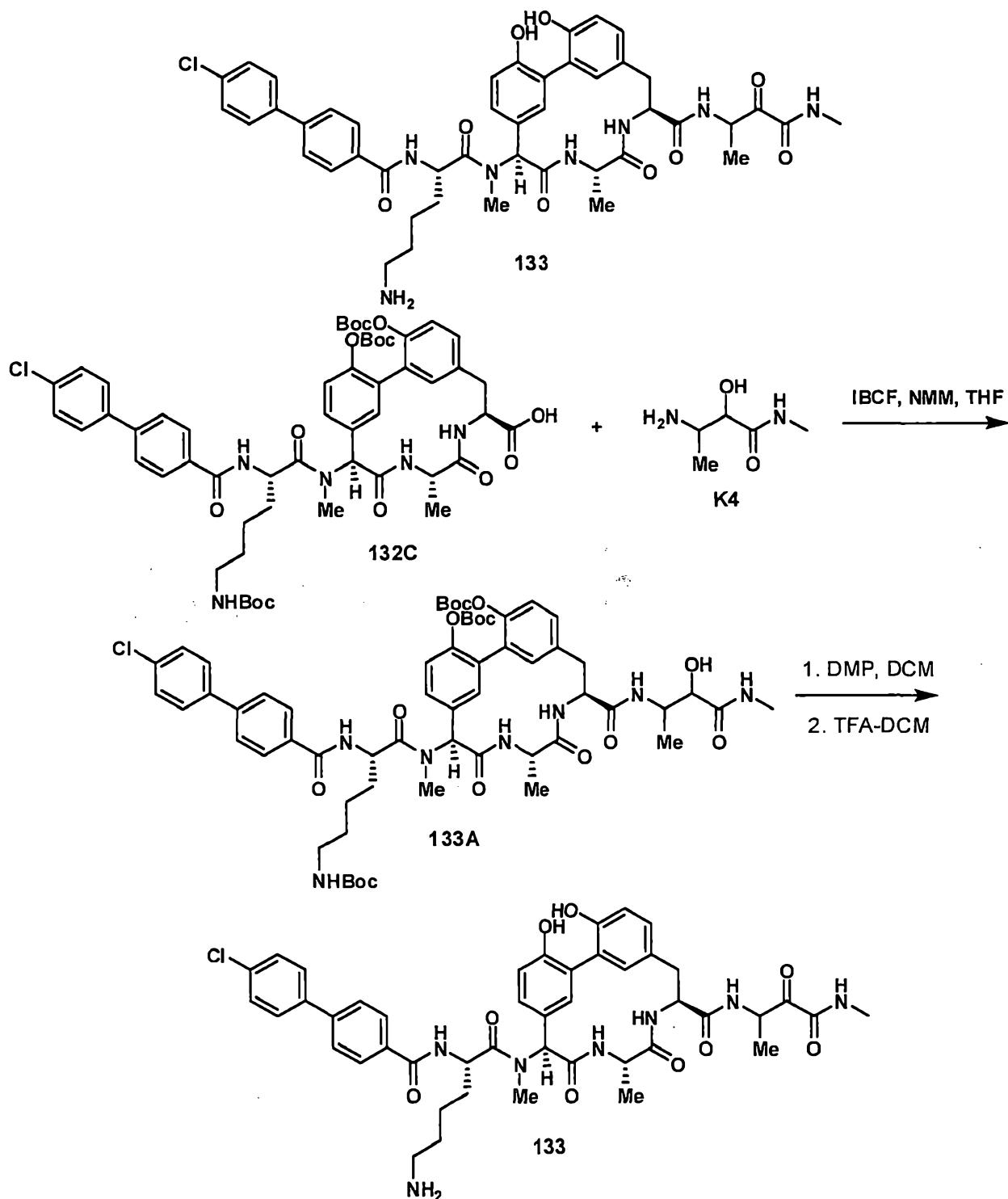




向化合物 **127** (500 mg, 0.5 mmol) 於二噁烷 (20 mL) 中之溶液中添加 1M NaOH (10 mL, 10 mmol) 及 $(Boc)_2O$ (1.2 mL, 5 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。減壓移除二噁烷且混合物用 1M HCl 酸化。乾燥所得白色糊狀物質，得到化合物 **132C** (507 mg, 96%)。
 $(C_{55}H_{66}ClN_5O_{14})$ 之 MS (ESI): m/z 1056 ($M + H$)⁺。

化合物 **132** 係如實例 28 中所述由化合物 **132C** 分兩個步驟製備。步驟 1—使用溶於無水 THF (1 mL) 中之化合物 **132C** (22 mg, 0.02 mmol)、氯甲酸異丁酯 (4.0 μ L, 0.03 mmol)、N-甲基嗎啉 (11 μ L, 0.1 mmol) 及化合物 **131B** (15 mg, 0.05 mmol) 進行偶合，得到固體。
 $(C_{63}H_{79}ClN_8O_{15})$ 之 MS (ESI): m/z 1223 ($M + H$)⁺。步驟 2—使用 TFA 之 DCM 溶液脫除保護基，得到化合物 **132**。化合物 **132** 之資料：
 $(C_{48}H_{55}ClN_8O_9)$ 之 MS (ESI): m/z 923 ($M + H$)⁺。

實例 32：製備化合物 **133**



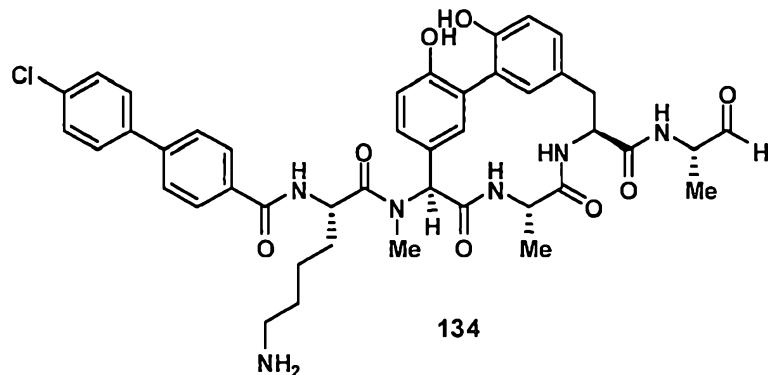
遵循實例22中所述之程序，向化合物**132C** (64 mg, 0.06 mmol)於無水THF (2 mL)中之溶液中添加氯甲酸異丁酯(12 μ L, 0.09 mmol)、N-甲基嗎啉(33 μ L, 0.3 mmol)、3-胺基-2-羥基-N-甲基丁醯胺(**K4**) (28 mg, 0.12 mmol)，得到化合物**133A**。 $(C_{60}H_{76}ClN_7O_{15})$ 之MS (ESI): m/z 1170 ($M + H$, 寬HPLC峰) $^{+}$ 。

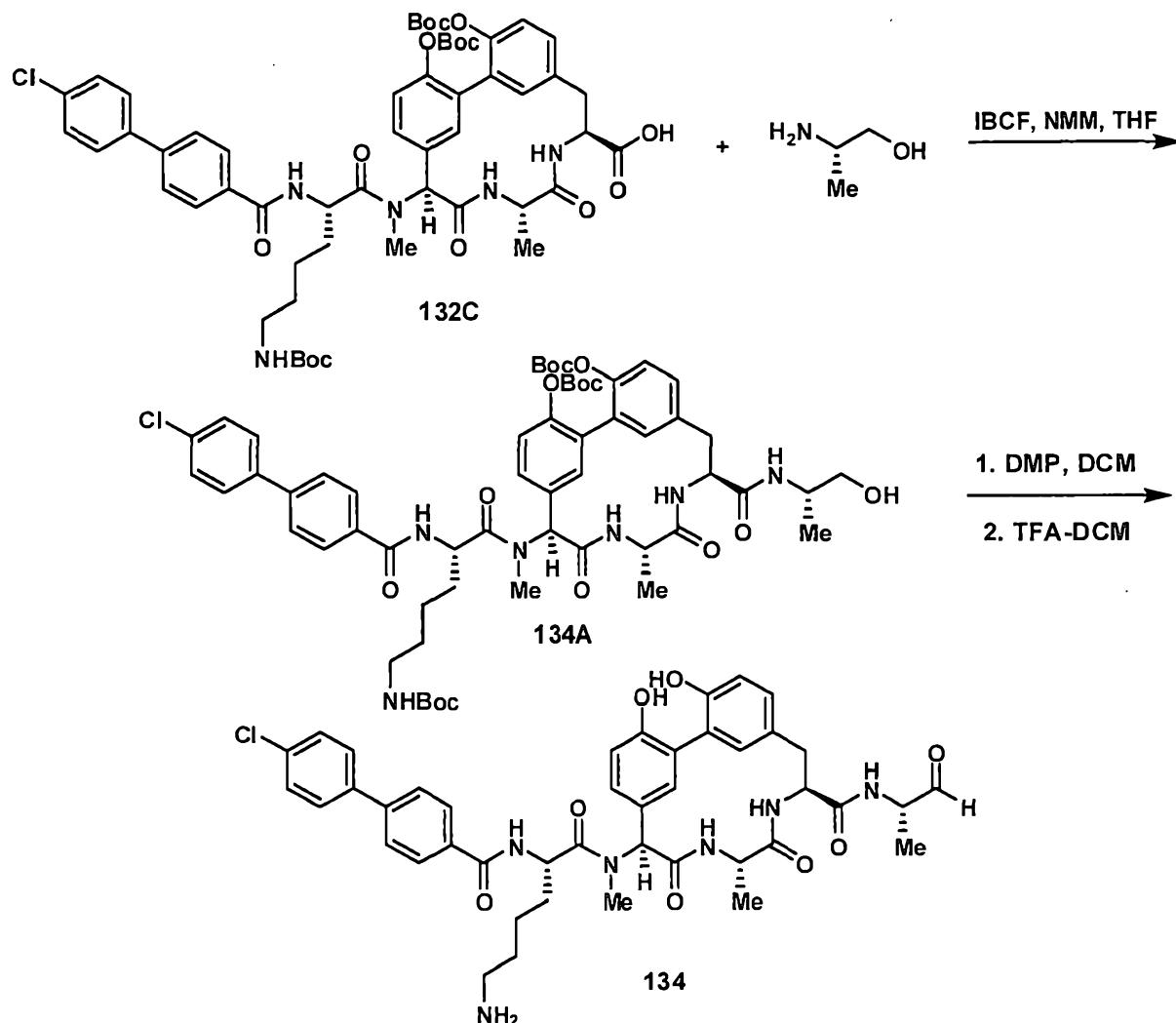
向化合物**133A** (70 mg, 0.06 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添

加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin-Periodinane) (127 mg, 0.3 mmol)。所得非均質反應混合物在室溫下攪拌2小時。反應完成(藉由LCMS監測)後，反應混合物經由矽藻土墊過濾且矽藻土墊用DCM洗滌。濾液用飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在真空下移除溶劑。殘餘物藉由急驟層析法，使用100% DCM至20% MeOH/DCM進行純化，得到40 mg (57%)呈白色固體狀之所需產物。 $(C_{60}H_{74}ClN_7O_{15})$ 之MS (ESI): m/z 1168 ($M + H$)⁺，兩個峰，在酮基醯胺帶有 α -Me的1:1混合物。

化合物133係遵循實例28中所述之程序，藉由使用TFA之DCM溶液移除Boc保護基來製備。 $(C_{45}H_{50}ClN_7O_9)$ 之MS (ESI): m/z 886 ($M + H_2O + H$)⁺，兩個峰，在酮基醯胺帶有 α Me的1:1混合物。

實例33：製備化合物134





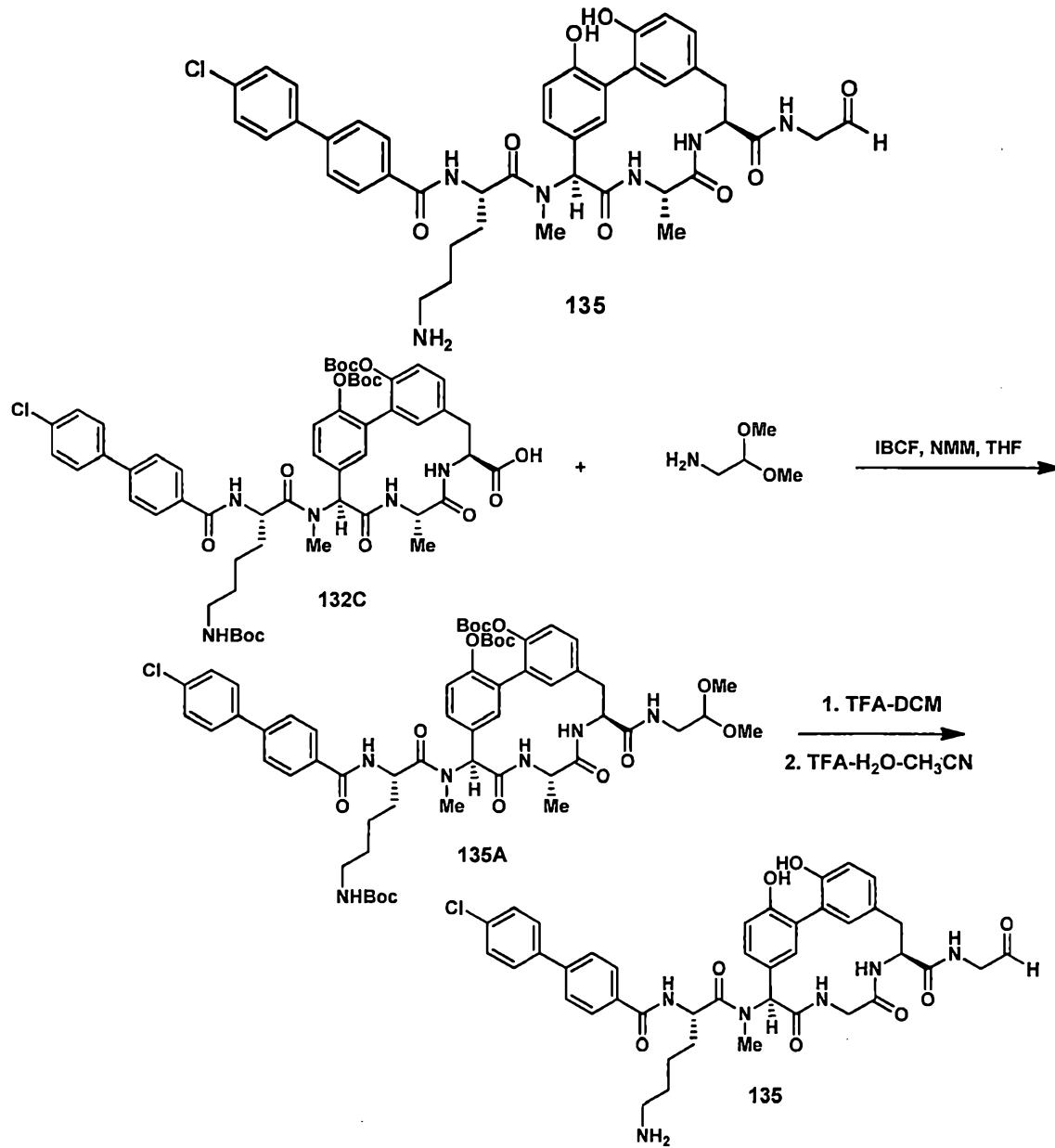
遵循實例28中所述之程序，向化合物**132C** (53 mg, 0.05 mmol) 於無水THF (2 mL)中之溶液中添加氯甲酸異丁酯(10 μ L, 0.075 mmol)、N-甲基嗎啉(30 μ L, 0.25 mmol)及L-丙胺醇(8 mg, 0.1 mmol)，得到化合物**134A**。 $(C_{58}H_{73}ClN_6O_{14})$ 之MS (ESI): m/z 1113 ($M + H$)⁺。

將化合物**134A** (55 mg, 0.05 mmol)溶解於DCM (5 mL)中且添加戴斯-馬丁高碘烷 (106 mg, 0.25 mmol)。所得非均質反應混合物在室溫下攪拌2小時。反應完成(藉由LCMS監測)後，反應混合物經由矽藻土墊過濾且矽藻土墊用DCM洗滌。濾液用飽和 $NaHCO_3$ 溶液及鹽水洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在真空中移除溶劑。殘餘物藉由急驟層析法，使用100% DCM至20% MeOH/DCM進行純化，得到40 mg

(57%) 呈白色固體狀之所需產物。 $(C_{58}H_{72}ClN_6O_{14})$ 之 MS (ESI): m/z 1111 ($M + H$)⁺。

化合物**134**係遵循實例28中所述之程序，藉由使用TFA之DCM溶液移除Boc保護基來製備。化合物**134**之資料： $(C_{43}H_{47}ClN_6O_8)$ 之MS (ESI): m/z 829 ($M + H_2O + H$)⁺.

實例34：製備化合物135

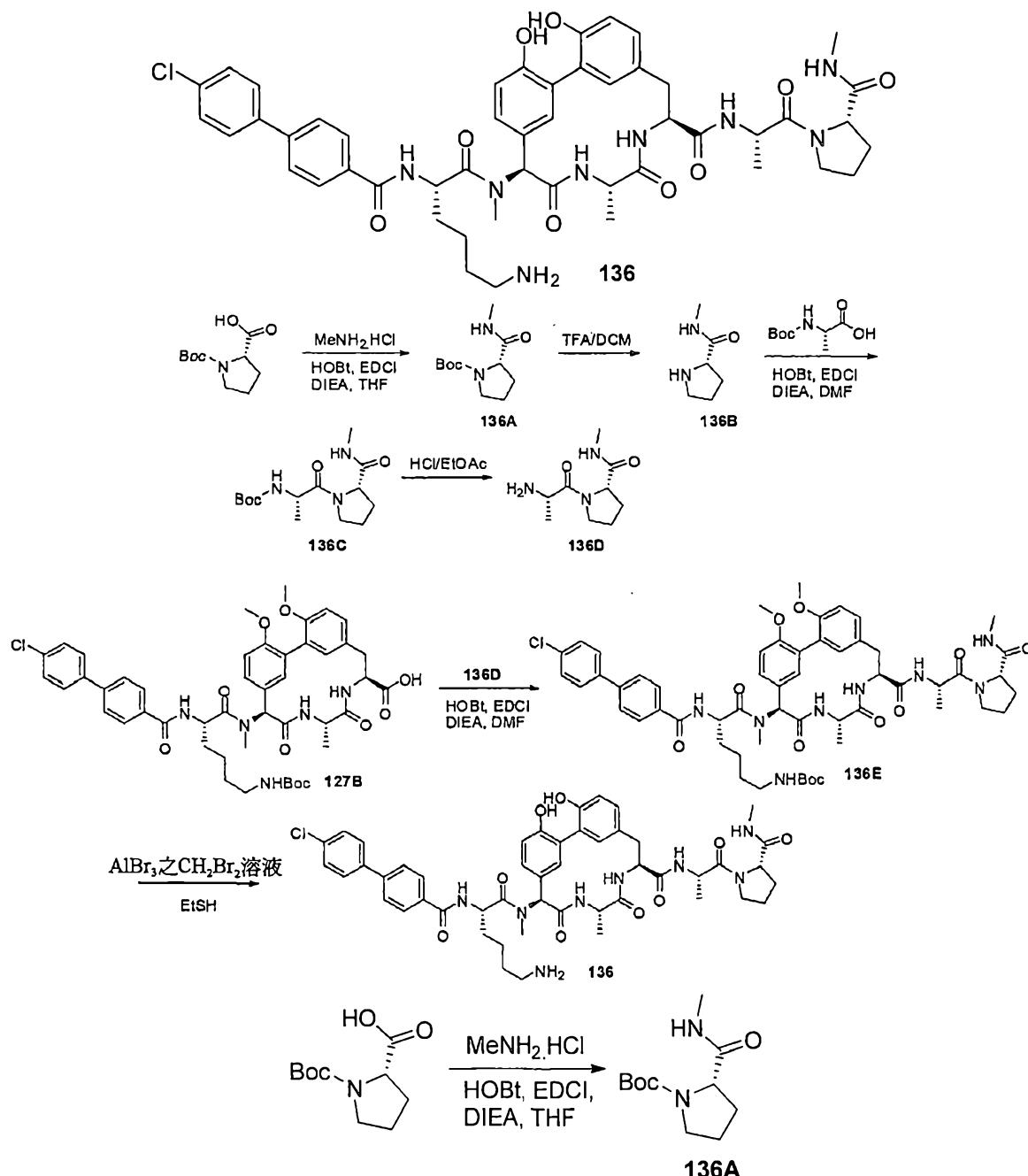


化合物 **135A** 係如實例 22 中所述由化合物 **132C** (53 mg, 0.05 mmol) 於無水 THF (2 mL) 中之溶液、氯甲酸異丁酯 (10 μ L, 0.075 mmol)、N-甲基嗎啉 (30 μ L, 0.25 mmol) 及胺基乙醛二甲縮醛 (1.1 mg,

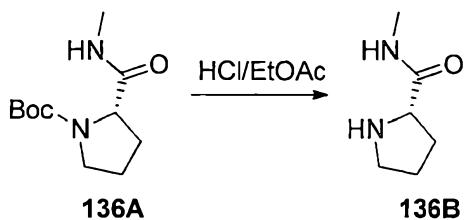
0.1 mmol)製備。(C₅₉H₇₅ClN₆O₁₅)之MS (ESI): *m/z* 1142 (M+H)⁺。

化合物**135**係如實例28中所述由化合物**135A**藉由使用TFA之DCM溶液移除Boc保護基且在真空下移除溶劑來製備。殘餘物溶解於TFA-H₂O-CH₃CN之1:1:1混合物(2 mL)中且攪拌1小時以移除縮醛保護基。該物質藉由製備型HPLC，使用乙腈-含0.05% TFA之水作為移動相進行純化，得到化合物**135**。(C₄₁H₄₃ClN₆O₈)之MS (ESI): *m/z* 815 (M + H₂O + H)⁺。

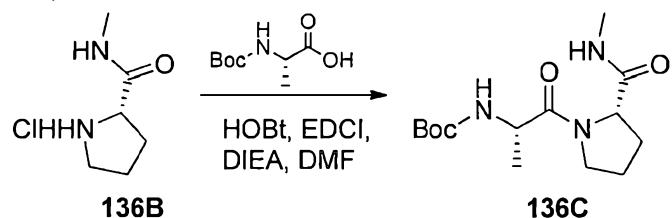
實例35：製備化合物**136**



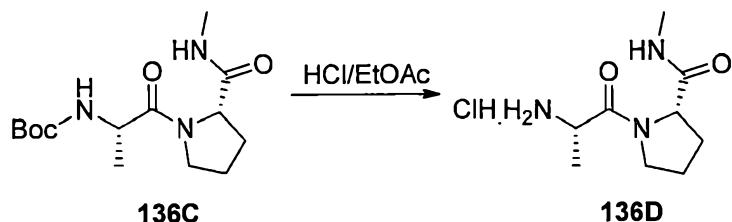
在0°C下，向Boc-L-脯胺酸(4.0 g, 18.58 mmol)及鹽酸甲胺(1.88 g, 27.88 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加DIPEA(7.21 g, 55.75 mmol)、HOBr (5.02 g, 37.17 mmol)及EDCI (7.12 g, 37.17 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌16小時，且接著濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(含25-50% EtOAc之石油醚)純化，得到呈白色固體狀之化合物**136A** (3.0 g, 71.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.23 (m, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 2.78 (d, *J*=4.0 Hz, 3 H), 2.33 (m, 1 H), 1.85 (m, 3 H), 1.43 (s, 9 H)。



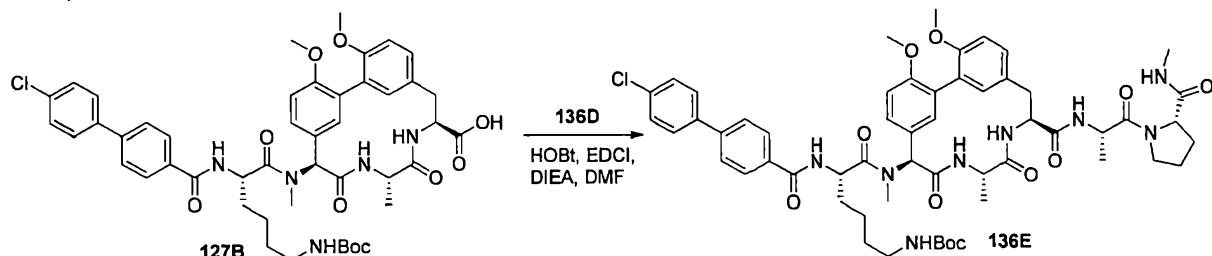
將化合物**136A** (3.0 g, 13.14 mmol)於HCl/EtOAc (20 mL)中之溶液在0°C下攪拌3小時。移除溶劑且化合物**136B**不經進一步純化即直接使用(2.16 g, 100%)。



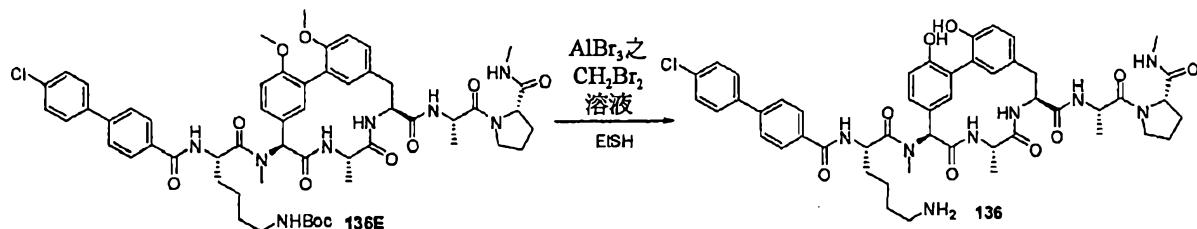
在0°C下，向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(2.5 g, 13.21 mmol)及化合物**136B** (2.18 g, 13.21 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA(2.56 g, 19.82 mmol)，接著添加HOBr (2.68 g, 19.82 mmol)及EDCI (3.80 g, 19.82 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌16小時，且接著將其傾入水(50 mL)中並用DCM (100 mL × 3)萃取。合併之DCM層用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(含3-5% MeOH之DCM)純化，得到呈白色固體狀之化合物**136C** (2.8 g, 70.8%)。MS (ESI): *m/z* 321.9 (M + Na)⁺。



將化合物 **136C** (500 mg, 1.67 mmol) 於 HCl/EtOAc (20 mL) 中之溶液在 0°C 下攪拌 3 小時。移除溶劑且殘餘物，即化合物 **136D** (394 mg, 100%) 不經進一步純化即使用。



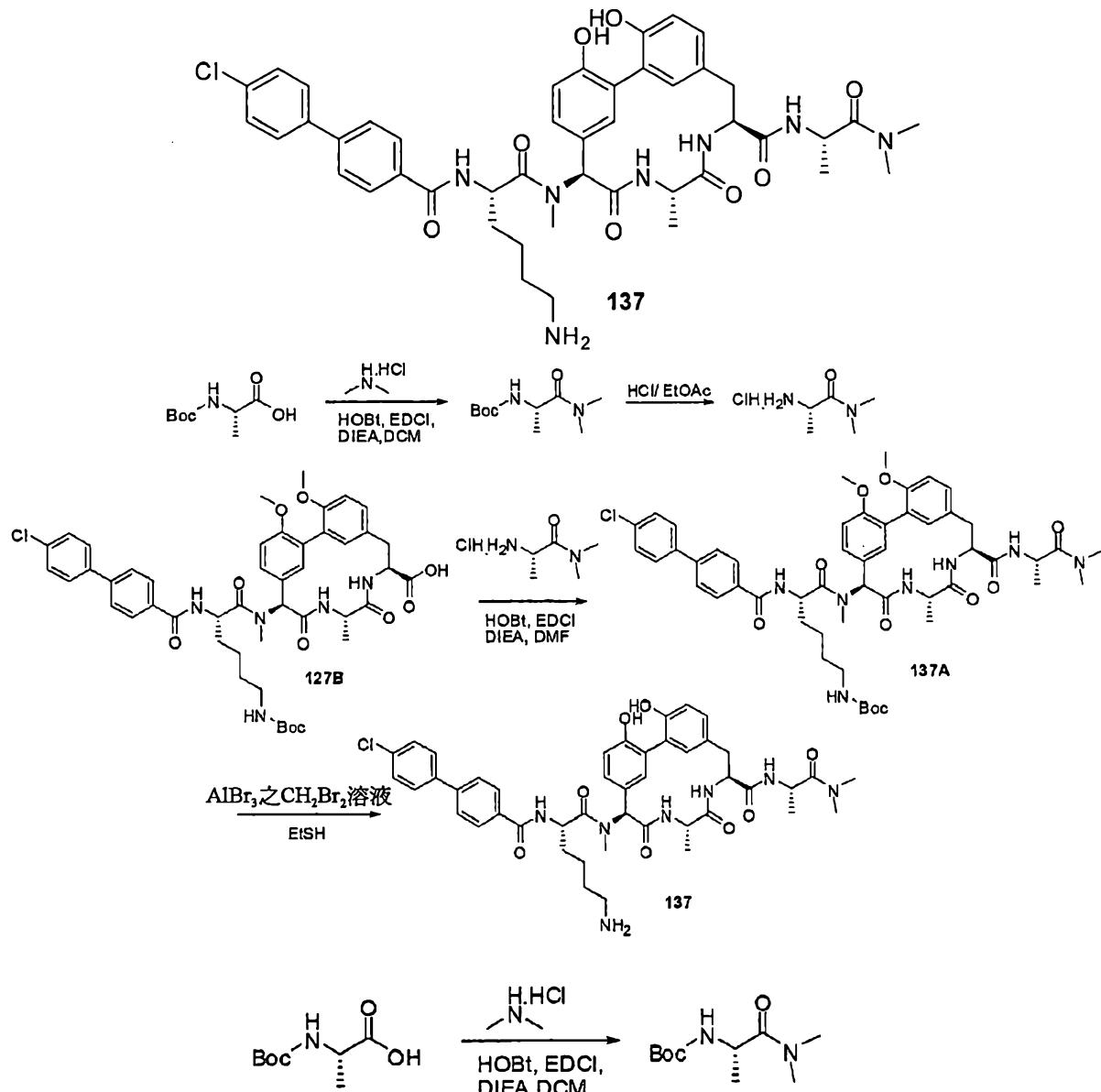
在0°C下，向化合物**127B** (0.25 g, 0.283 mmol)及化合物**136D** (0.2 g, 0.848 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.11 g, 0.848 mmol)，接著HOBr (76.4 mg, 0.565 mmol)及EDCI (108.3 mg, 0.565 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌14小時，且接著傾入水(40 mL)中。藉由過濾收集固體且用水(10 mL × 3)洗滌。用DCM (50 mL)溶解固體，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱(含3-5% MeOH之DCM)純化，得到呈白色固體狀之化合物**136E** (0.22 g, 73.0%)。MS (ESI): *m/z* 1087.7 (M + Na)⁺。



在0°C下，向化合物**136E** (0.21 g, 0.197 mol)於EtSH (3 mL)中之溶液中添加AlBr₃之二溴甲烷溶液(1M, 1.97 mL, 1.97 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌10小時且移除溶劑。將殘餘物溶解於DCM (2 mL)中，且在0°C下用MeOH (0.5 mL)淬滅。在真空中移除溶劑且殘餘物藉由製備型HPLC (具有甲酸作為添加劑)純化，得到呈白色固體狀

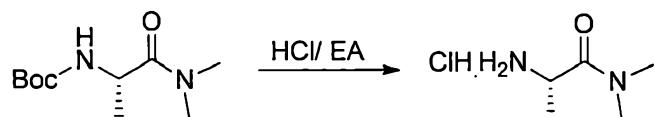
之化合物 **136** (84 mg, 45.4%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.78 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 4H), 6.96 (d, J =6.0 Hz, 1H), 6.73-6.93 (m, 6H), 4.98-5.01 (m, 3H), 4.80 (m, 4H), 4.63-4.65 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 2.94-3.12 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 1.189-1.98 (m, 6H), 1.71-1.72 (m, 1H), 1.34 (d, J =6.8 Hz, 3H)。MS (ESI): *m/z* 937.3 (M + H)⁺。

實例36：製備化合物 **137**

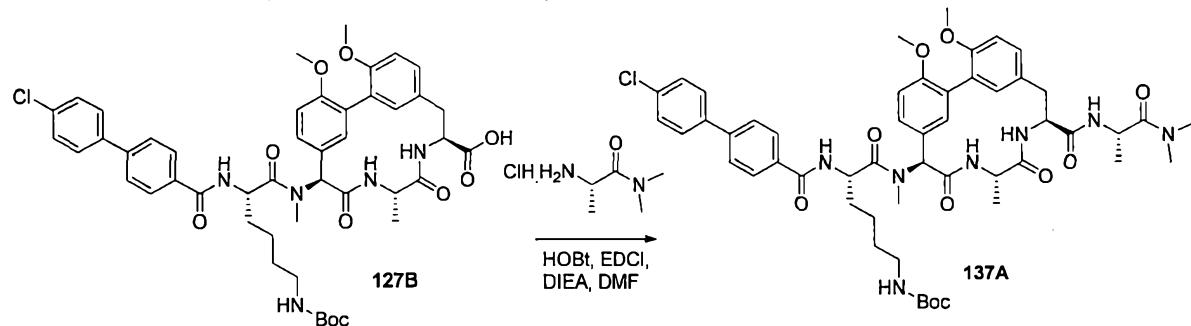


向 Boc-L-丙氨酸 (2.32 g, 12.26 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之溶液中添加二甲胺鹽酸鹽 (2 g, 24.5 mmol) 及 DIPEA (3.1 g, 24.53 mmol)。溶

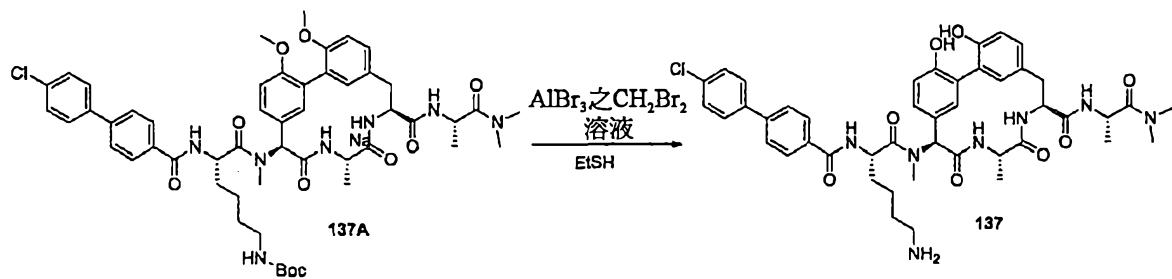
液在0°C下保持10分鐘，接著添加HOBr (3.31 g, 24.5 mmol)及EDCI (4.6 g, 24.5 mmol)。混合物在室溫下攪拌10小時，且接著傾入水(40 mL)中並用DCM (100 mL × 3)萃取。萃取液用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，並過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱(含10-20% EtOAc之石油醚)純化，得到呈無色油狀之Boc-L-丙胺酸N,N-二甲基醯胺(1.1 g, 42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1 H), 5.51 (brs, 1 H), 4.56 - 4.63 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.26 (d, *J*=6.8, 3 H)。



在0°C下，向Boc-L-丙胺酸N,N-二甲基醯胺(250 mg, 1.1 mmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4M, 3 mL)。溶液在室溫下保持30分鐘，且接著減壓濃縮，得到呈白色固體狀之L-丙胺酸N,N-二甲基醯胺鹽酸鹽(176 mg, 100%)。

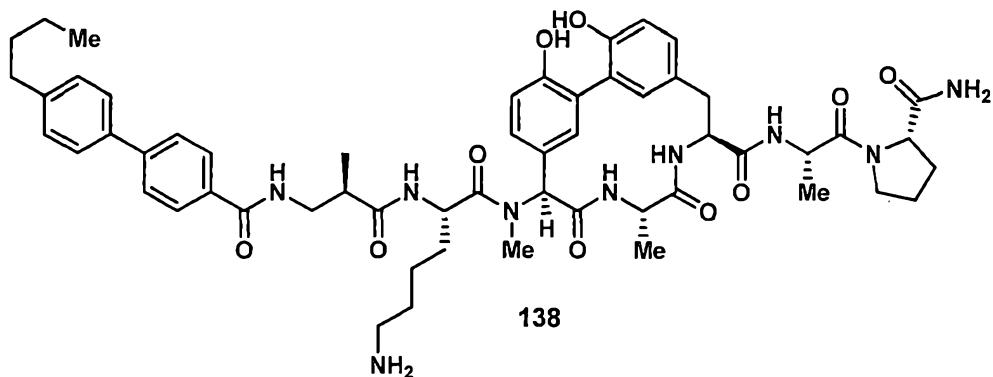


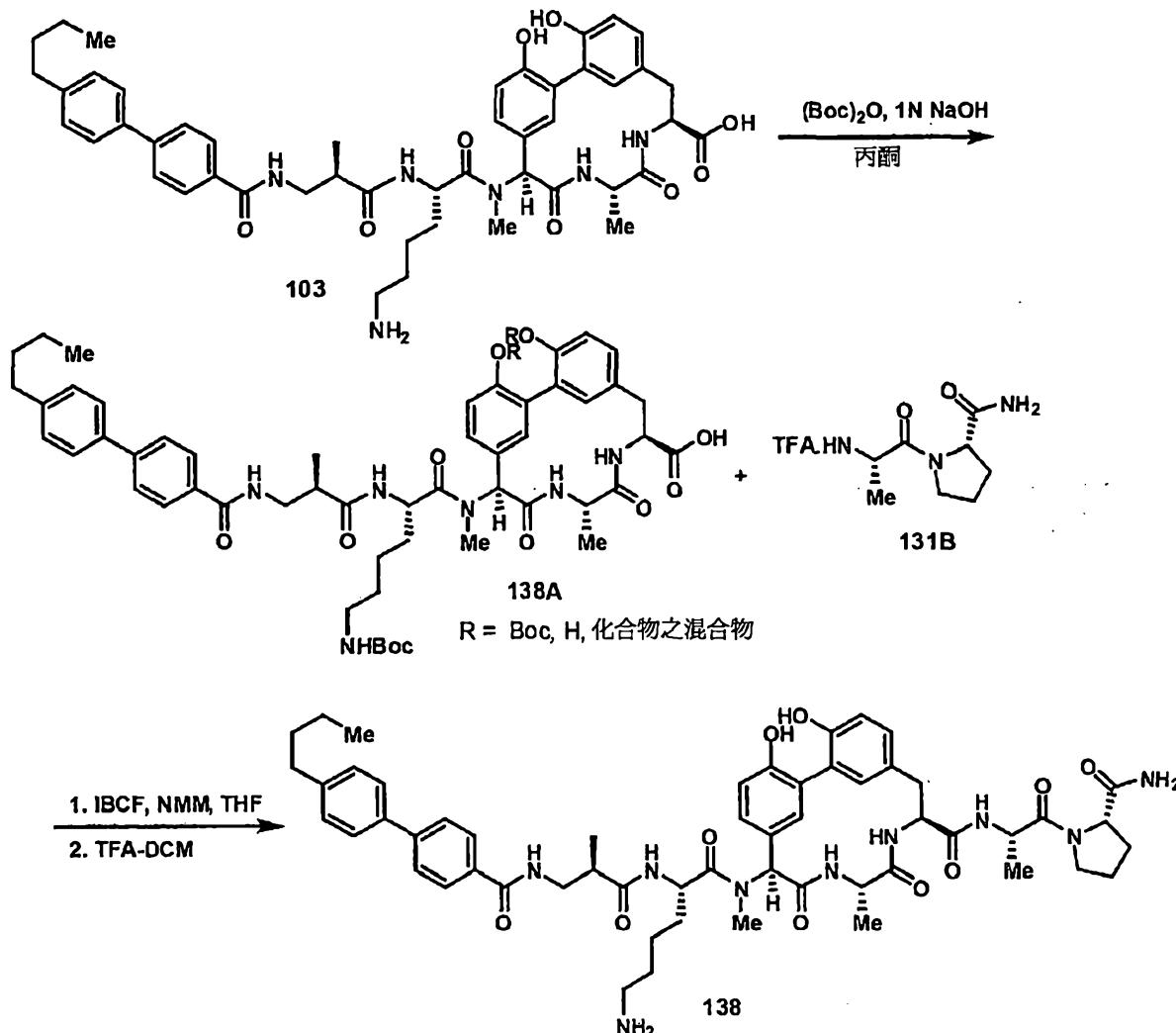
將DIPEA (84 mg, 0.672 mmol)及L-丙胺酸N,N-二甲基醯胺鹽酸鹽(130 mg, 1.15 mmol)添加至化合物127B (200 mg, 0.188 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌懸浮液中。混合物在0°C下保持10分鐘且添加HOBr (88 mg, 0.672 mmol)及EDCI (128 mg, 0.672 mmol)。混合物在室溫下攪拌6小時後，將其傾入水(10 mL)中。藉由過濾收集固體且用水(3 mL × 2)洗滌。將固體溶解於DCM (30 mL)中，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，且藉由製備型TLC (DCM/MeOH = 20/1)純化，得到化合物137A (200 mg, 90%)。MS (ESI): *m/z* 981.6 (M + H)⁺。



向化合物 **137A** (200 mg, 0.203 mmol) 於 EtSH (3 mL) 中之溶液中添加 AlBr_3 (1M, 3.05 mL, 3.05 mmol)。溶液在 0°C 下保持 10 分鐘，且接著在室溫下保持 16 小時。濃縮反應混合物且殘餘物藉由製備型 HPLC (具有甲酸作為添加劑) 純化，得到呈白色固體狀之化合物 **137** (70 mg, 40%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.48 (s, 1 H), 7.73 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 4H), 6.97 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.89-6.67 (m, 6 H), 4.99 - 4.96 (m, 2 H), 4.84 - 4.75 (m, 4 H), 3.19 - 3.11 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.03- 2.91 (m, 10 H), 2.00 - 1.98 (m, 2 H), 1.72 (br, 2 H), 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.29 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H)。MS (ESI): m/z 854.5 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

實例 37：製備化合物 **138**



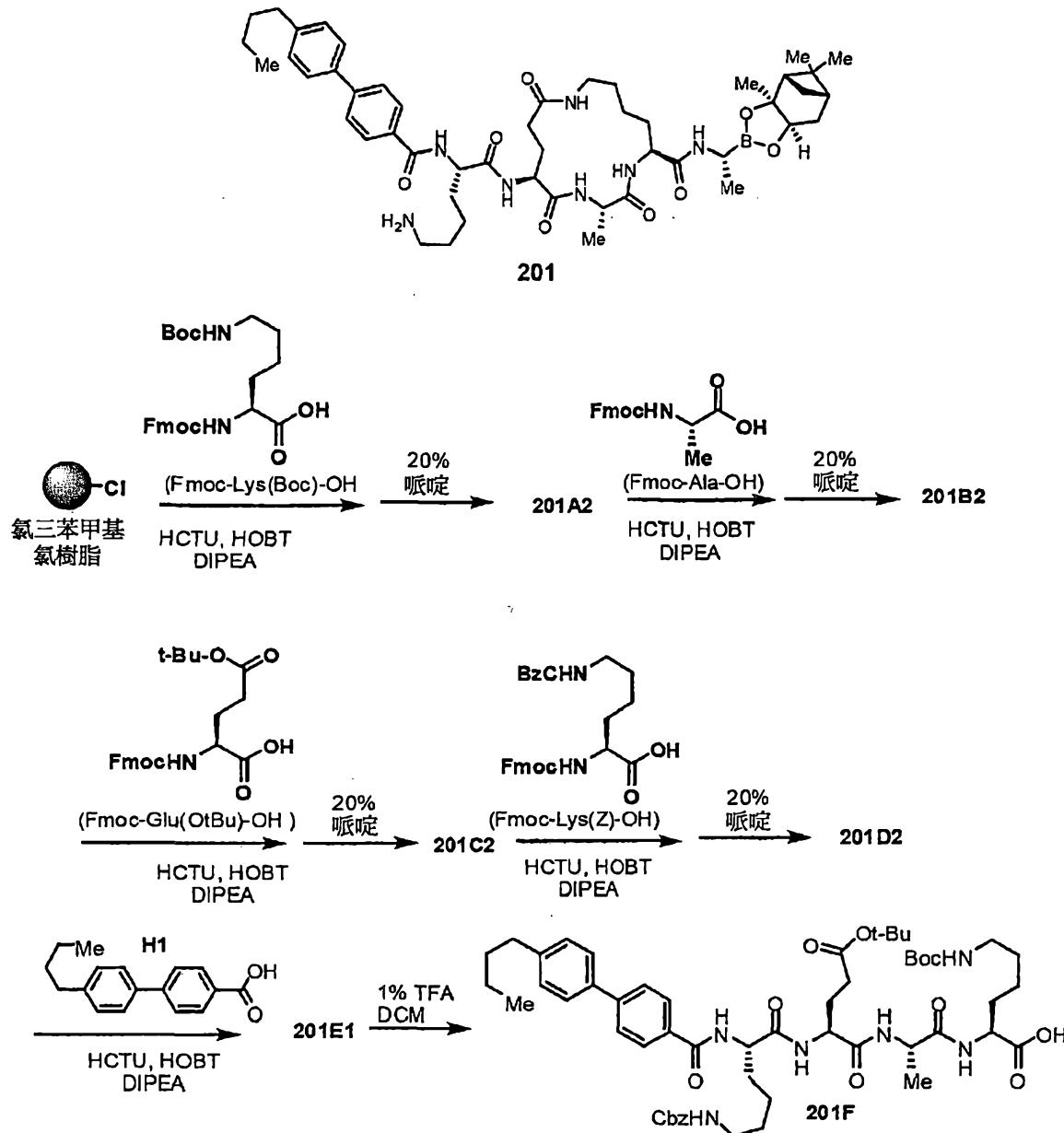


向化合物 103 (65 mg, 0.075 mmol) 於丙酮-H₂O (1:1, 1 mL) 中之溶液中添加 1M NaOH (0.36 mL, 0.36 mmol) 及 (Boc)₂O (86 μL, 0.36 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。移除丙酮且混合物用 1M HCl 酸化。過濾所得白色固體並乾燥，得到呈雙-Boc 保護產物(雙酚中之任一者經保護之混合物)連同少量單-Boc 保護之產物之混合物形式的化合物 138A (74 mg, 92%)。雙-Boc (C₅₈H₇₄N₆O₁₃) 之 MS (ESI): *m/z* 1063 (M+H)⁺；單-Boc (C₅₃H₆₆N₆O₁₁) 之 MS (ESI): *m/z* 963 (M+H)⁺。

化合物 138 係由溶於無水 THF (1 mL) 中之化合物 138A (21 mg, 0.02 mmol)、氯甲酸異丁酯 (4.0 μL, 0.03 mmol)、N-甲基嗎啉 (11 μL, 0.1 mmol) 及化合物 131B (12 mg, 0.04 mmol) 遵循關於實例 30 所述之程序且隨後如實例 28 中所述水解 Boc 保護基來製備。

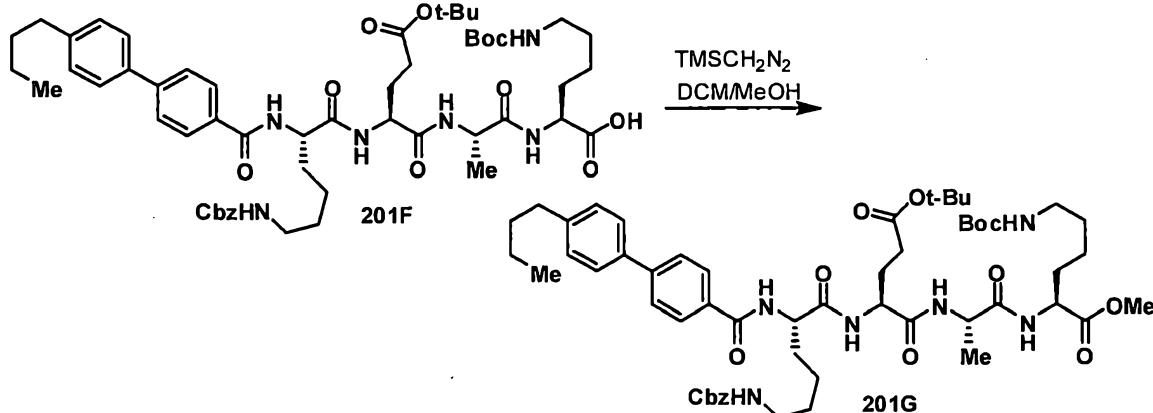
(C₅₆H₇₁N₉O₁₀)之MS (ESI): *m/z* 1030 (M+H)⁺。

實例38：合成化合物201

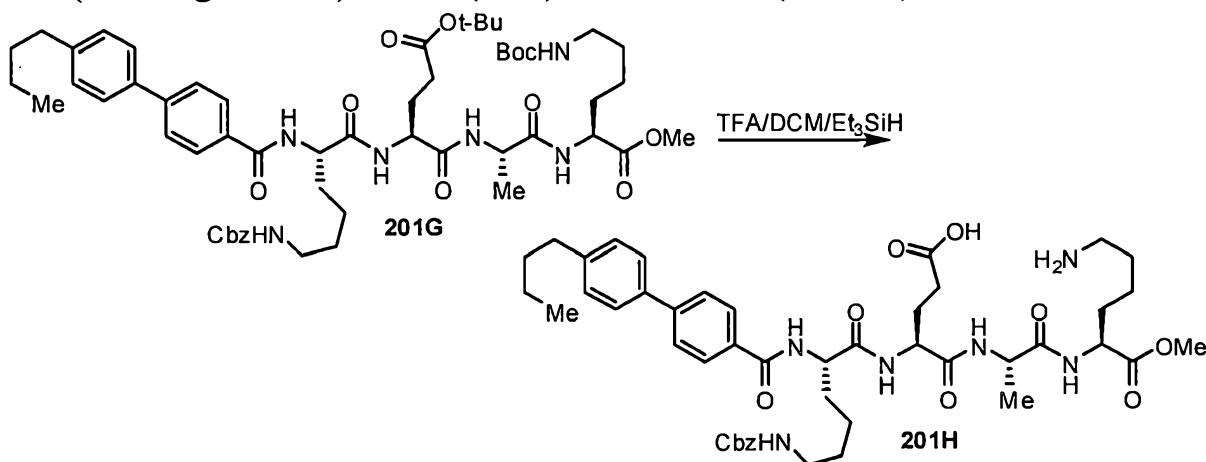


合成化合物201A2：該化合物係根據通用方法1由氯三苯甲基氯樹脂(1 g, 1 mmol)及Fmoc-Lys(Boc)-OH (0.97 g, 2 mmol)及DIPEA (258 mg, 2 mmol)製備，得到化合物201A2。

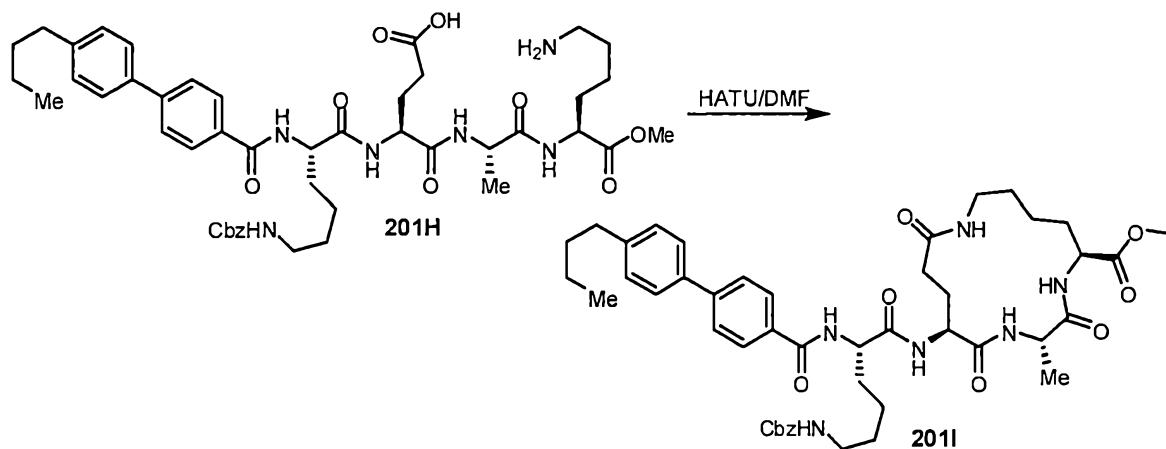
合成化合物201F：該化合物係根據通用方法2 - 3由化合物201A2製備，得到化合物201F (800 mg, 80%)。MS (ESI) *m/z* 1001.4 (M + H)⁺。



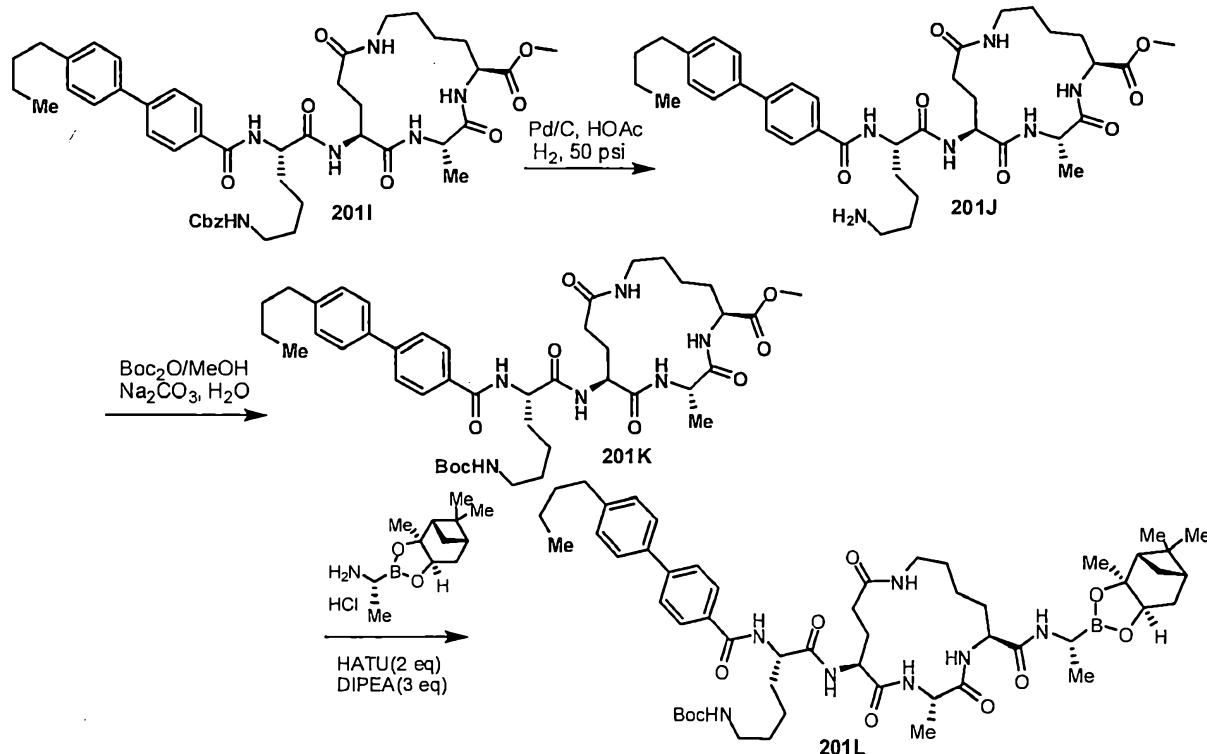
合成 **201G**：在0°C下，經15分鐘向化合物**201F** (800 mg, 0.8 mmol)於DCM (8 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中逐滴添加TMSCH₂N₂ (0.88 mmol, 2 M之乙醚溶液)。反應混合物在0°C下攪拌30分鐘。重複該操作，直至TLC未偵測到起始物質，此時添加0.5 mL水且藉由真空移除溶劑，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析法純化，得到化合物**201G** (475 mg, 59%)。MS (ESI) *m/z* 1015.4 (M + H)⁺。



合成化合物 **201H**：在 20°C 下將化合物 **201G** (950 mg, 0.937 mmol)於 TFA (3 mL)、DCM (2.7 mL) 及 Et_3SiH (0.3 mL) 中之溶液攪拌 1 小時。濃縮反應溶液，得到化合物 **201H** (750 mg, 93%)。MS (ESI) m/z 1015.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。



合成化合物 **201I**：向化合物 **201H** (100 mg, 0.11 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液中添加 HATU (83 mg, 0.2 mmol) 及 DIPEA (52 mg, 0.4 mmol)。混合物在 20°C 下攪拌 1 小時，此時 LCMS 未偵測到起始物質。混合物用水 (80 mL) 稀釋，直至固體沈澱。過濾後，收集濾餅並乾燥，得到化合物 **201I**，不經進一步純化即使用 (100 mg 粗品)。MS (ESI) m/z 841.3 ($M + H$)⁺。

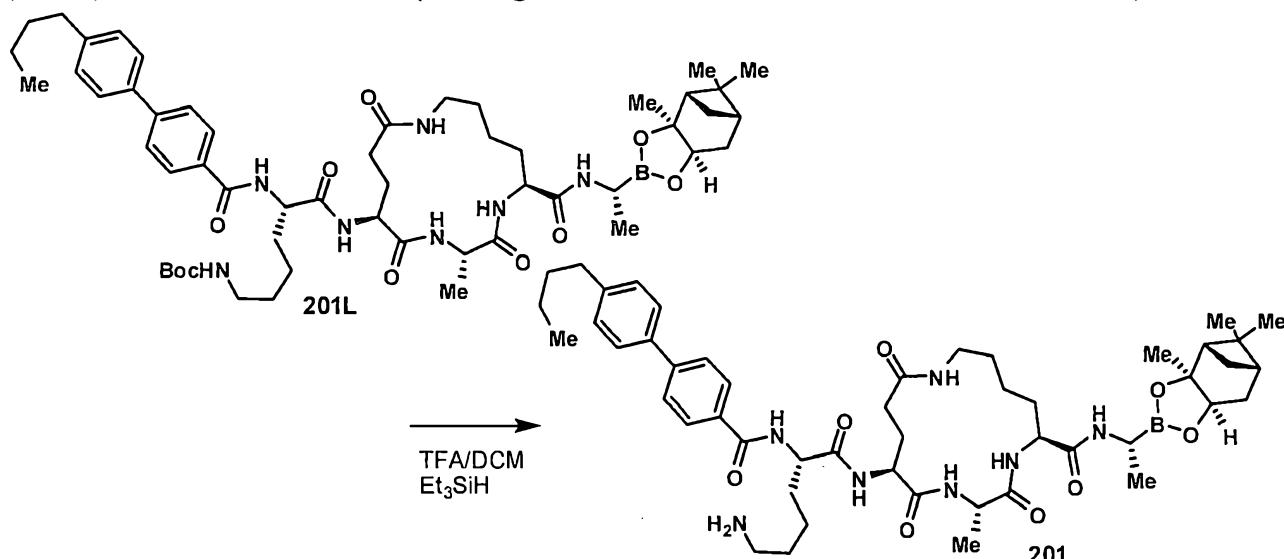


合成化合物 **201L**：向化合物 **201I** (110 mg, 0.131 mmol) 於 $AcOH$ (10 mL) 中之溶液中添加 Pd/C (20 mg)。在 H_2 (50 psi) 下攪拌反應混合物。在 LCMS 顯示反應完成後，過濾反應混合物並濃縮，得到化合物

201J。產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 707.4 ($M + H$)⁺。

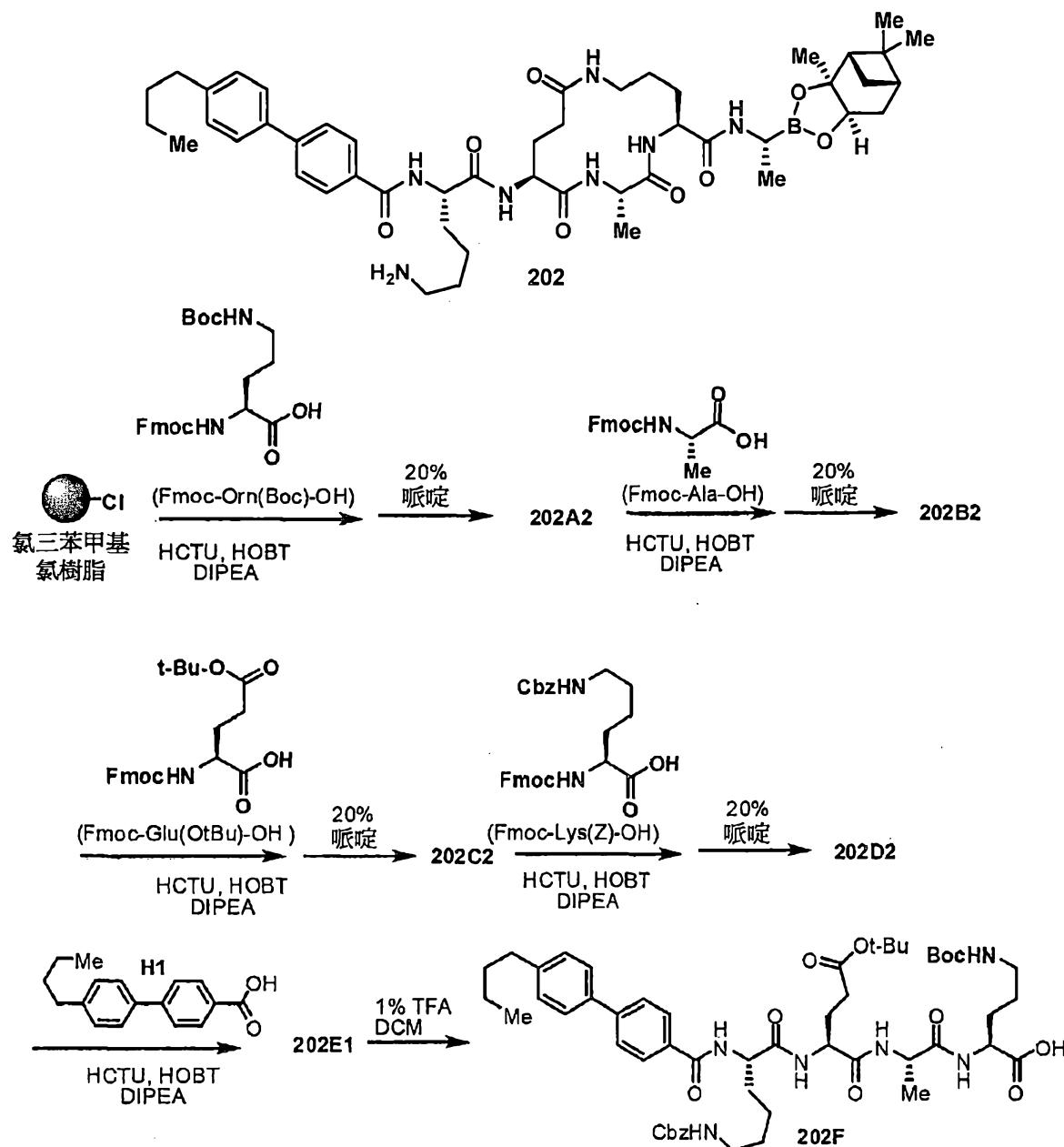
向化合物**201J** (110 mg, 粗品)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加飽和Na₂CO₃ (2mL)及Boc₂O (3滴)。反應混合物在回流下攪拌隔夜。在LCMS顯示反應完成後，添加0.5M HCl，直至pH=7。在N₂下蒸發溶劑且殘餘物用PE洗滌，得到化合物**201K**，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 793.5 ($M + H$)⁺。

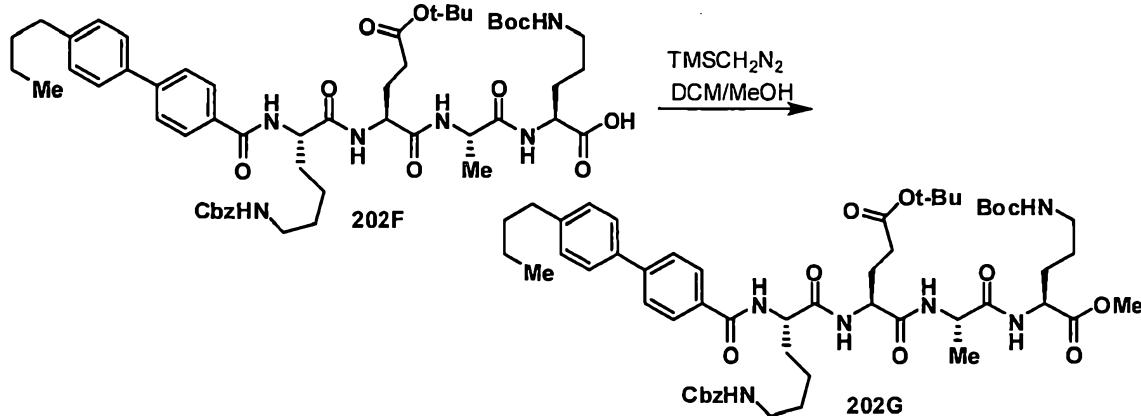
在冰浴中，向燒瓶中之化合物**201K** (使用來自前一反應之粗品)、HATU (33.4 mg, 0.088 mmol)及(R)-BoroAla-(+)-蒎烷二醇 (17 mg, 0.066 mmol)中添加DCM (2 mL)、DMF (4 mL)及DMSO (4 mL)。向混合物中添加DIPEA (17 mg, 0.132 mmol)。在ELSD顯示反應完成後，添加水(30 mL)。所得混合物用DCM (30 mL × 2)萃取。濃縮合併之有機層。將粗產物溶解於DMSO (2.5 mL)中且藉由製備型HPLC純化，得到化合物**201L** (15 mg, 32%，由化合物**201I**經3個步驟)。



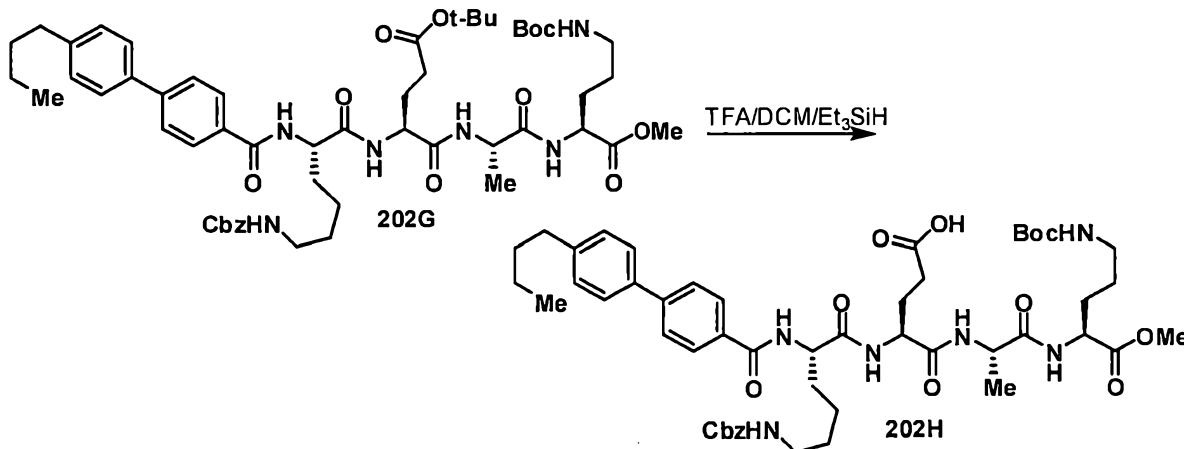
合成化合物 **201**：將化合物 **201L** (50 mg, 0.05 mmol) 於 TFA:DCM:三乙基矽烷(50:45:5) (2 mL) 中之溶液在室溫下攪拌1小時。濃縮反應溶液。將粗殘餘物溶解於DMSO中且純化，得到化合物**201** (36 mg, 80%)。MS (ESI) m/z 898.8 ($M + H$)⁺。

實例39：合成化合物202

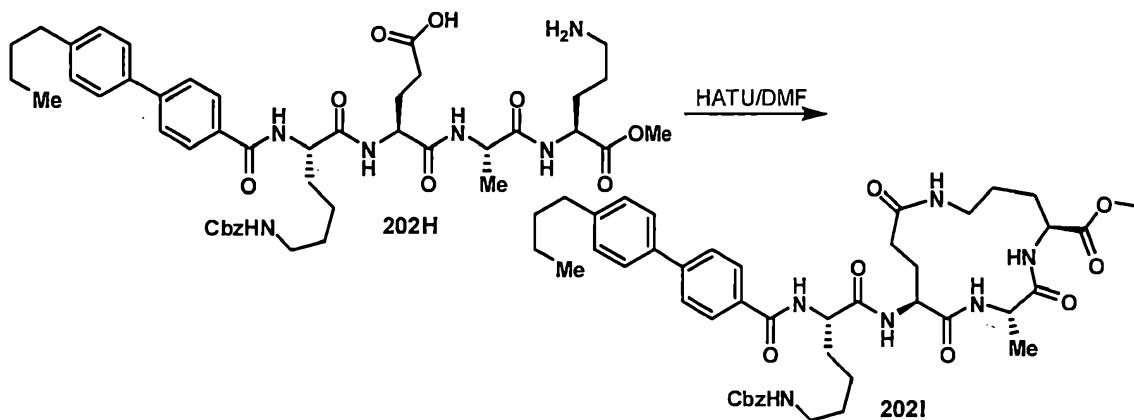




合成化合物**202G**：在0°C下，經15分鐘向化合物**202F** (200 mg, 0.20 mmol)於DCM (4 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液中逐滴添加TMSCH₂N₂ (0.22 mmol, 1 M之乙醚溶液)。反應混合物在0°C下攪拌30分鐘。重複該操作，直至TLC未偵測到起始物質，此時添加0.5 mL水且藉由真空移除溶劑，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析法純化，得到化合物**202G** (89 mg, 59%)。MS (ESI) *m/z* 1001.4 (M + H)⁺。

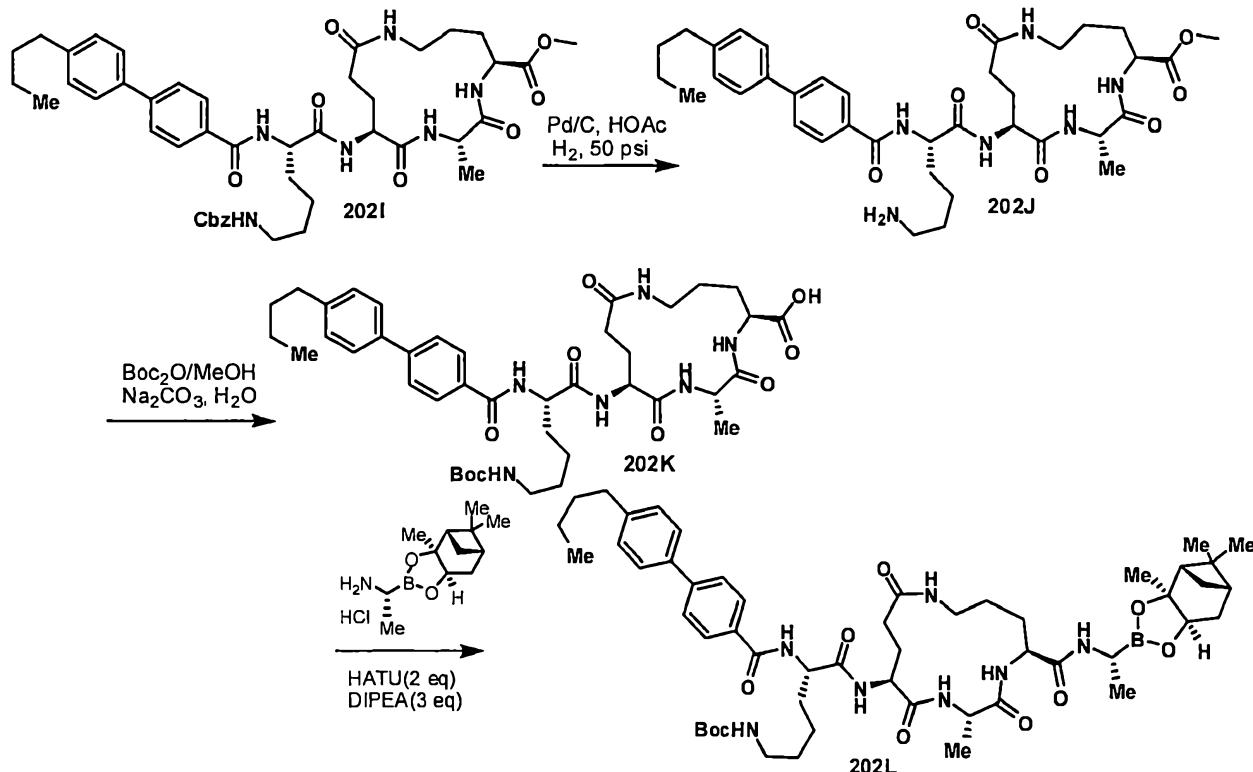


合成化合物**202H**：在20°C下，將化合物**202G** (1.0 g, 1.0 mmol) 於TFA (10 mL)、DCM (9 mL)及Et₃SiH (1 mL)中之溶液攪拌1小時。接著濃縮反應溶液，得到化合物**202H** (761 mg, 90%)。



合成化合物**202I**：向化合物**202H**(100 mg, 0.12 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加HATU (83 mg, 0.2 mmol)及DIPEA (52 mg, 0.4 mmol)。混合物在20°C下攪拌1小時，此時LCMS未偵測到起始物質。

●混合物用水(80 mL)稀釋，直至固體沈澱。藉由過濾移出固體。收集濾餅並乾燥，得到化合物**202I**，其不經進一步純化即用於下一步驟中(100 mg粗品)。MS (ESI) m/z 827.4 ($M + H$)⁺。

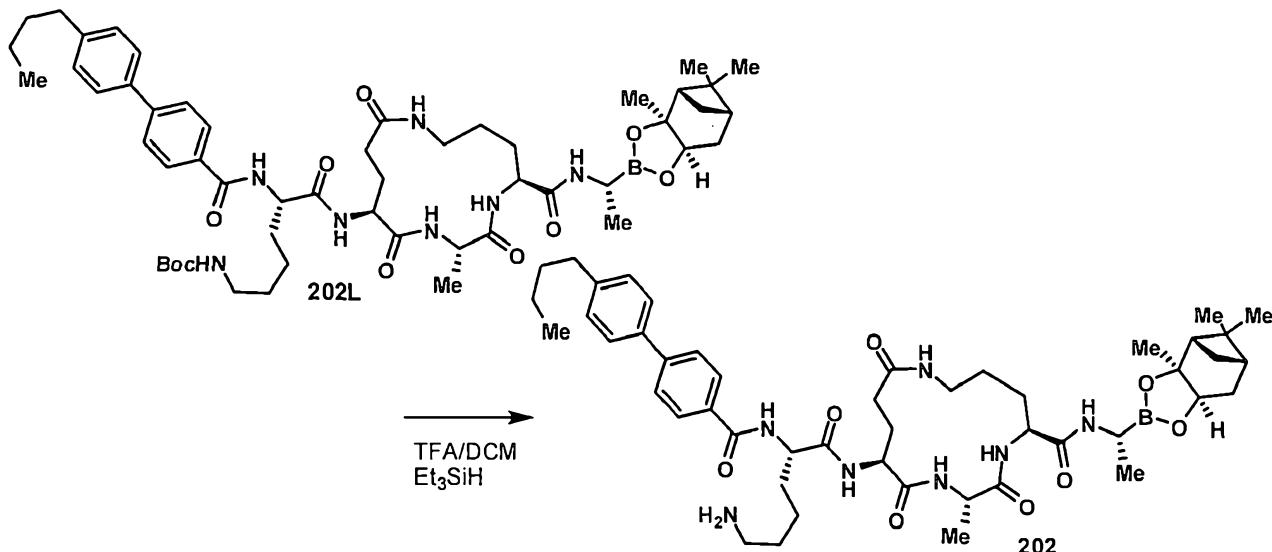


合成化合物**202L**：向化合物**202I** (100 mg, 0.121 mmol)於AcOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C(20 mg)且在H₂ (50 psi)下攪拌反應混合物。在LCMS顯示反應完成後，過濾反應混合物並濃縮，得到化合物**202J**。產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z

693.2 ($M + H$)⁺。

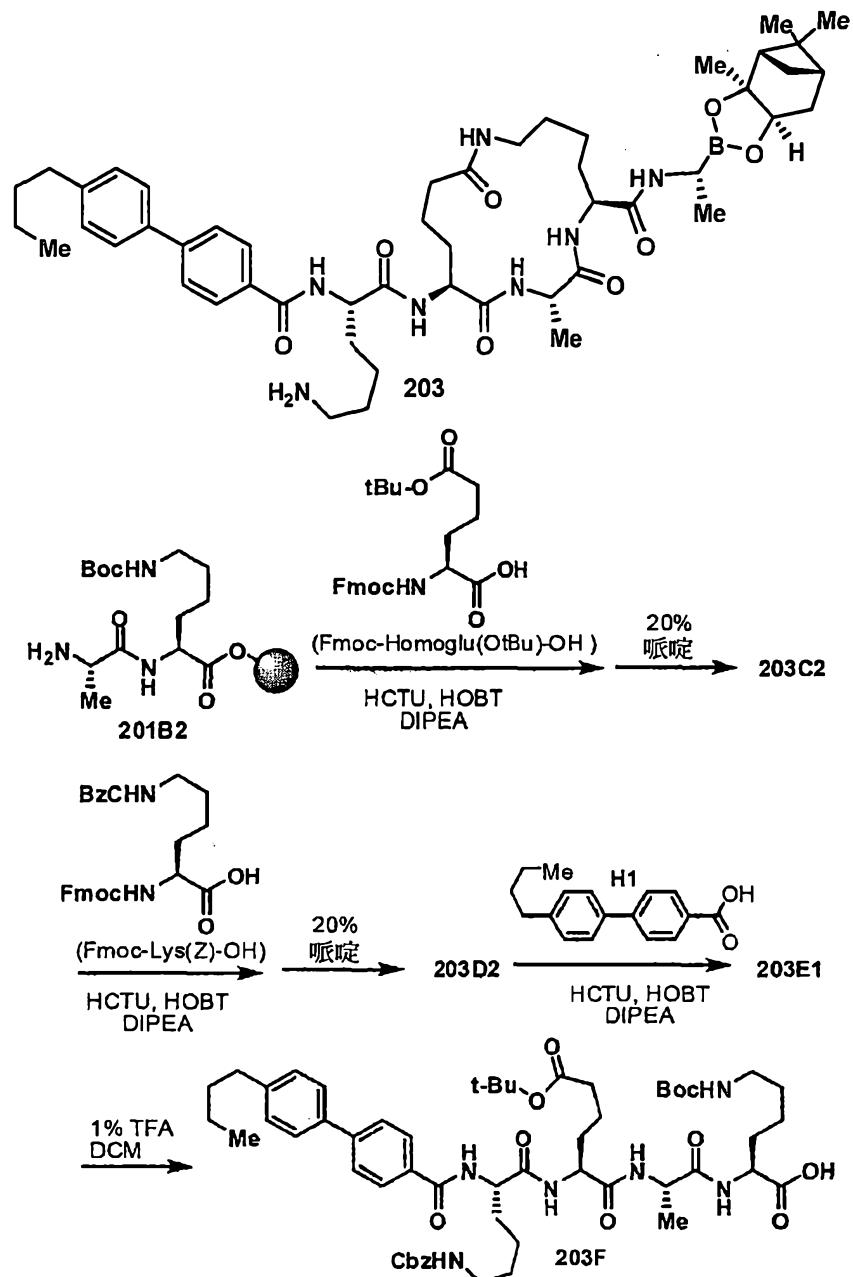
向化合物**202J** (100 mg, 粗品)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加飽和Na₂CO₃ (2 mL)及Boc₂O (3滴)。接著反應混合物在回流下攪拌隔夜。在LCMS顯示反應完成後，添加0.5M HCl，直至pH=7。在N₂下蒸發溶劑且藉由PE洗滌殘餘物，得到化合物**202K**，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 779.3 ($M + H$)⁺。

在冰浴中，將化合物**202K** (使用來自前一反應之粗品)、HATU (33.4 mg, 0.088 mmol)，接著(R)-BoroAla-(+)-蒎烷二醇 (17 mg, 0.066 mmol)置入燒瓶中。添加DCM (2 mL)、DMF (4 mL)及DMSO (4 mL)。向混合物中添加DIPEA (17 mg, 0.132 mmol)。在ELSD顯示反應完成後，添加水(30mL)。所得混合物用DCM (30 mL × 2)萃取。濃縮合併之有機層。將粗產物溶解於DMSO (2.5 mL)中且藉由製備型HPLC純化，得到化合物**202L** (9 mg, 22%，由化合物**202I**經3個步驟)。MS (ESI) m/z 984.5 ($M + H$)⁺。

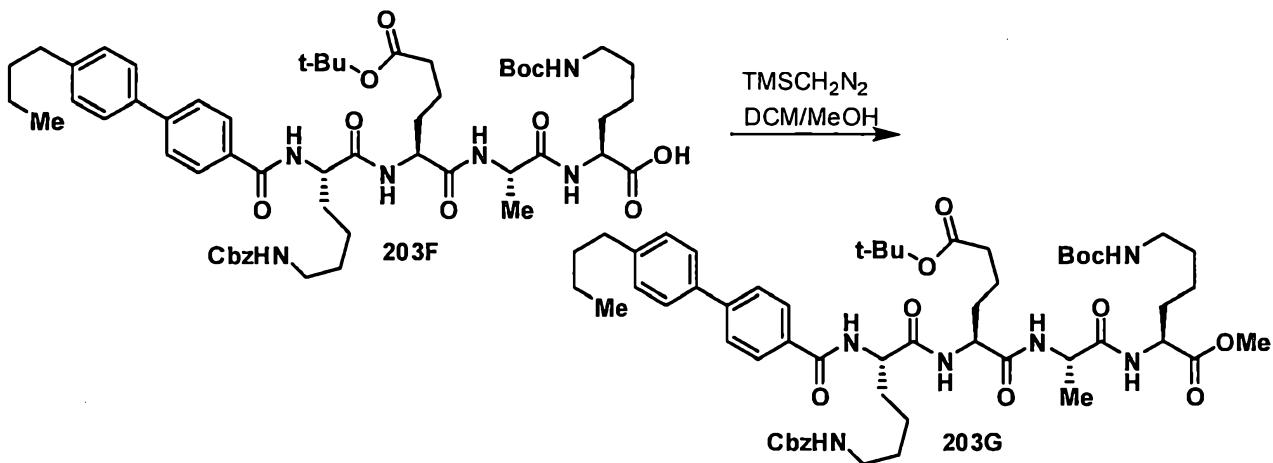


合成化合物**202**：將化合物**202L** (23 mg, 0.023 mmol)於TFA:DCM:三乙基矽烷(50:45:5) (2 mL)中之溶液在室溫下攪拌1小時，且接著蒸發TFA。將粗殘餘物溶解於DMSO中並純化，得到化合物**202** (16 mg, 78%)。MS (ESI) m/z 884.3 ($M + H$)⁺。

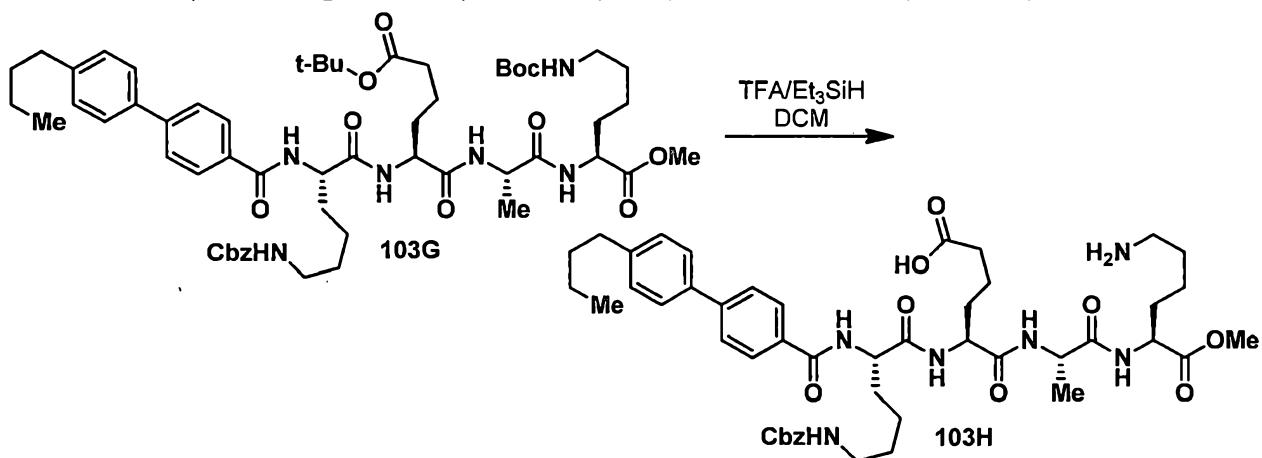
實例 40：合成化合物 203



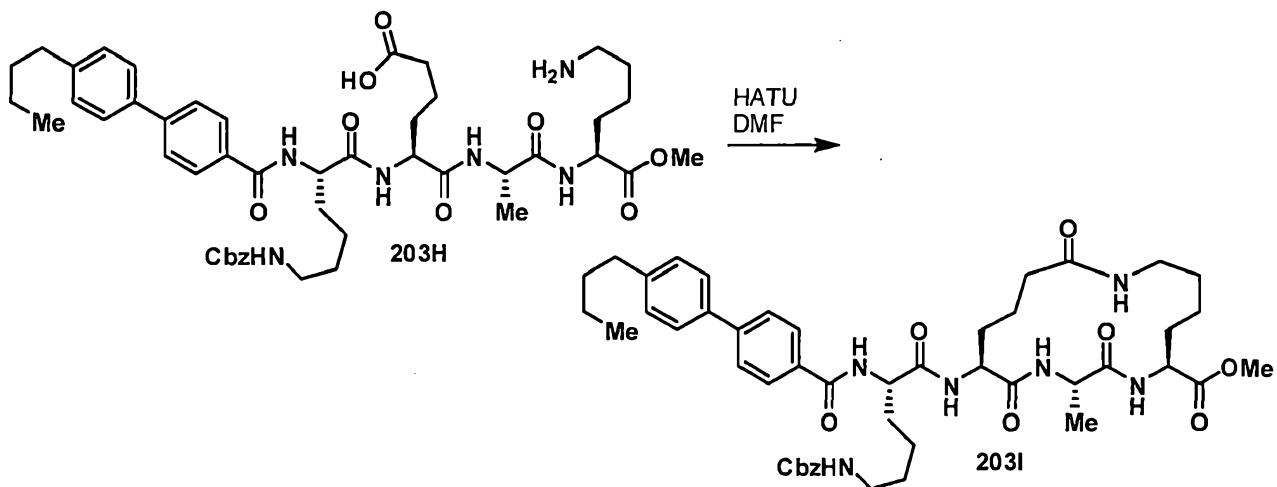
合成化合物 203F：該化合物係根據通用方法 2 - 3 由化合物 201B2 製備，得到化合物 203F。MS (ESI) m/z 1015.4 ($M + H$)⁺。



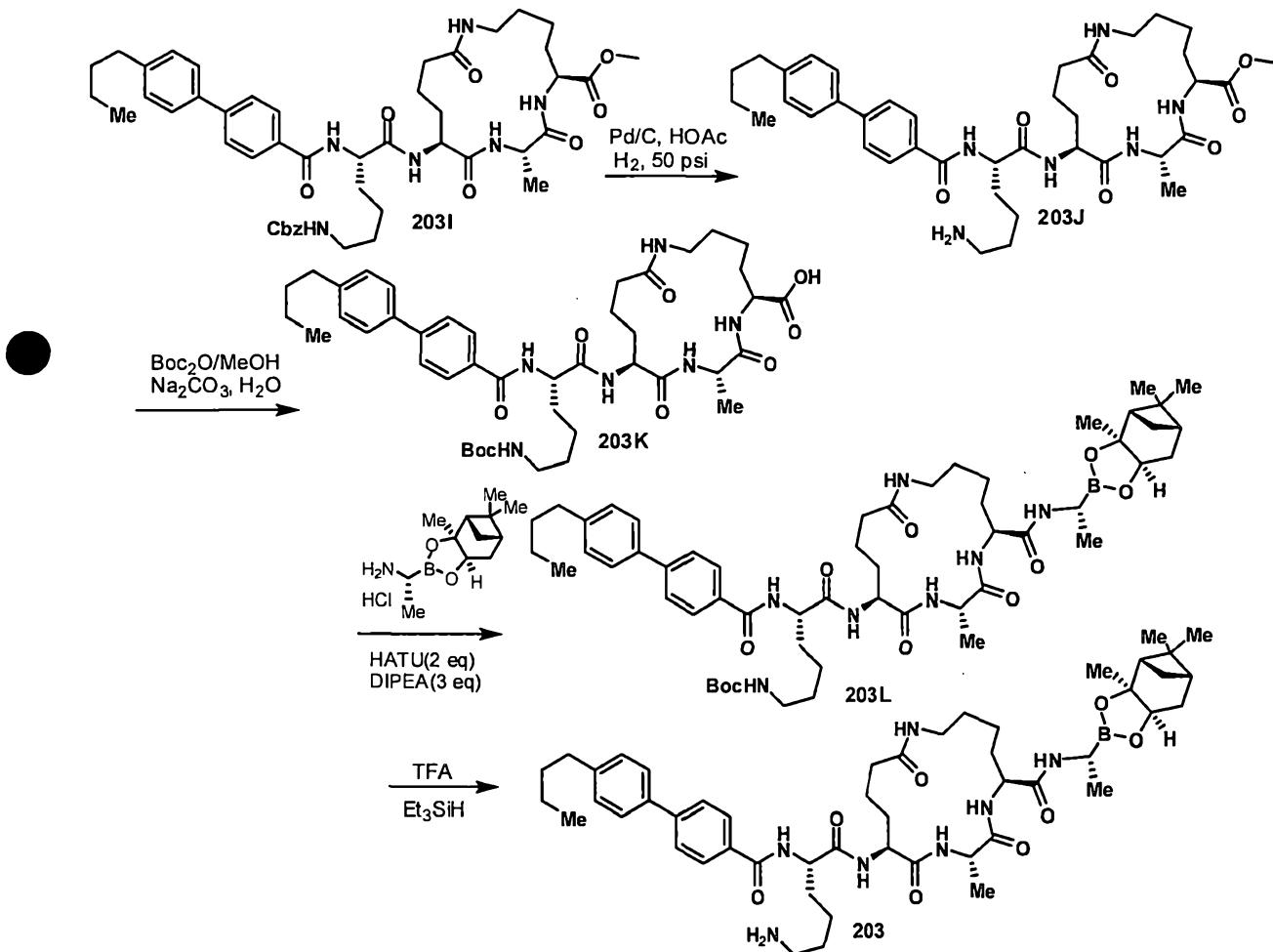
合成化合物 **203G**：在 0°C 下，經 15 分鐘向化合物 **203F** (200mg, 0.197 mmol) 於 DCM (4 mL) 及 MeOH (1 mL) 中之溶液中逐滴添加 TMSCH_2N_2 (0.22 mmol, 1 M 之乙醚溶液)。反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。重複該操作，直至 TLC 未偵測到起始物質，此時添加 0.5 mL 水，且在真空下移除溶劑，得到固體，藉由管柱層析法純化，得到化合物 **203G** (83.5 mg, 41%)。MS (ESI) m/z 1029.7 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。



合成化合物 **203H**：在 20°C 下，將化合物 **203G** (500 mg, 0.486 mmol) 於 TFA (5 mL)、 DCM (4.5 mL) 及 Et_3SiH (0.5 mL) 中之溶液攪拌 1 小時。濃縮反應溶液，得到化合物 **203H** (382 mg, 90%)。MS (ESI) m/z 873.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。



合成化合物 **203I**：向化合物 **203H** (100 mg, 0.12 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液中添加 HATU (83 mg, 0.2 mmol) 及 DIPEA (52 mg, 0.4 mmol)。混合物在 20°C 下攪拌 1 小時，之後 LCMS 未偵測到起始物質。混合物用水 (80 mL) 稀釋，直至形成固體沈澱。過濾混合物，且收集濾餅並乾燥，得到化合物 **203I**，不經進一步純化即使用。MS (ESI) m/z 855.3 ($M + H$)⁺。



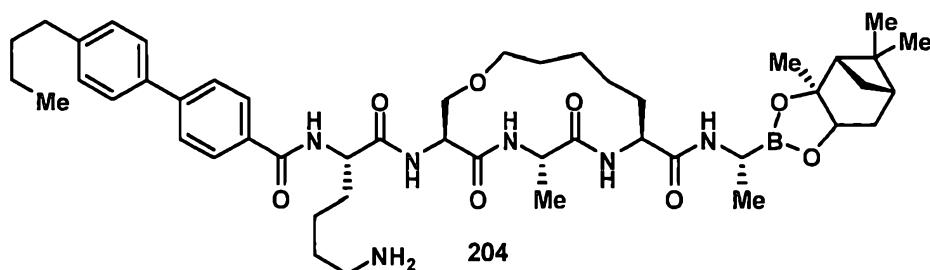
合成化合物**203**：向化合物**203I** (0.12 mmol)於AcOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (20 mg)。在H₂ (50 psi)下攪拌反應混合物。在LCMS顯示反應完成後，過濾反應混合物並濃縮，得到化合物**203J** (90 mg，粗品)。產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 721.3 (M + H)⁺。

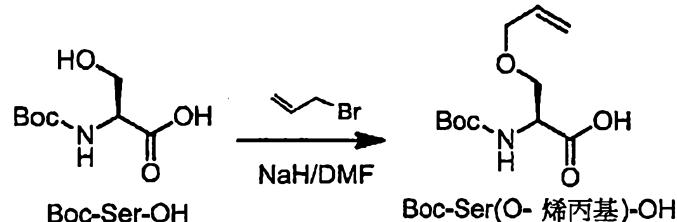
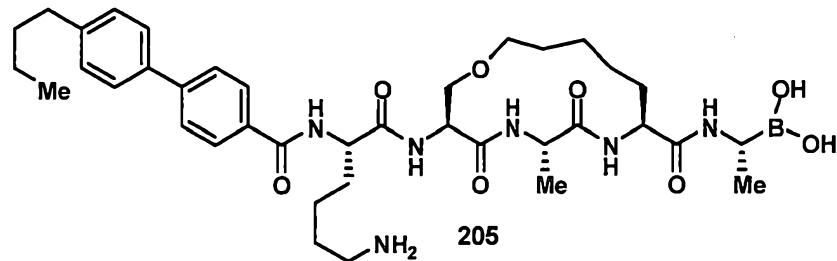
向化合物**203J** (90 mg粗品)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加飽和Na₂CO₃ (2 mL)及Boc₂O (3滴)。反應混合物在回流下攪拌隔夜。在LCMS顯示反應完成後，添加0.5M HCl，直至pH=7。在N₂下蒸發溶劑且殘餘物用PE洗滌，得到化合物**203K** (76 mg，粗品)，其不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 807.5 (M + H)⁺。

將化合物**203K**、HATU (33.4 mg，0.088 mmol)及(R)-BoroAla-(+)-蒎烷二醇(17 mg，0.066 mmol)組合於燒瓶中且將該燒瓶置放於冰浴中。添加DCM (2 mL)、DMF (4 mL)及DMSO(4 mL)。向混合物中添加DIPEA (17 mg，0.13 mmol)。在ELSD顯示反應完成後，添加水(30mL)。所得混合物用DCM (30 mL × 2)萃取。濃縮合併之有機層，得到化合物**203L** (20 mg，粗品)。粗產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

將化合物**203L** (20 mg，粗品)於TFA:DCM:三乙基矽烷(50:45:5) (3 mL)中之溶液在室溫下攪拌1小時，且接著蒸發TFA。將粗殘餘物溶解於DMSO中且藉由製備型HPLC純化，得到化合物**203** (6 mg，8%)。MS (ESI) *m/z* 912.3 (M + H)⁺。

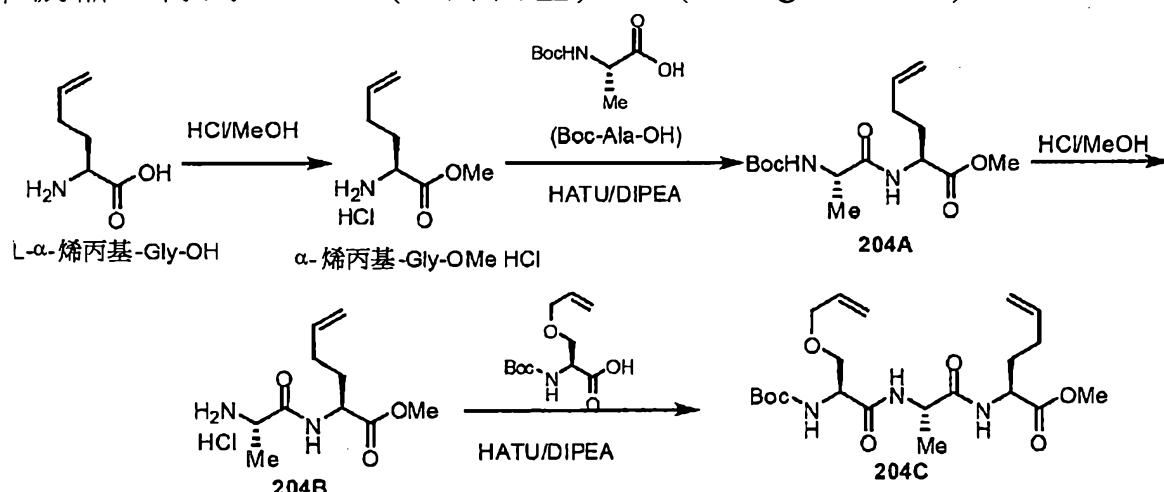
實例41：合成化合物**204**及化合物**205**





合成 Boc-Ser(O-烯丙基)-OH HCl：在 0°C 下向 Boc-Ser-OH(21.5 g, 0.105 mol) 於 DMF 中之混合物中添加氫化鈉(8.4 g, 0.21 mol)。反

應混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，且接著添加烯丙基溴(13.3 g, 0.105 mol)。混合物在 40°C 下攪拌隔夜。在 TLC 顯示反應完成後，混合物用 NH₄Cl 水溶液淬滅並在真空中濃縮。殘餘物用水稀釋，且依序用己烷及乙醚洗滌。丟棄有機層，且水層用 1 N HCl 小心地調至 pH=3。酸性水溶液用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，並在真空中濃縮，得到 Boc-Ser(O-烯丙基)-OH (14.0 g, 54.4%)。



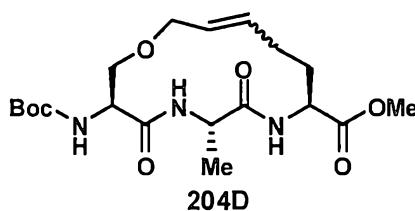
合成化合物 204C：在回流下，將 α -烯丙基-Gly-OH(1.00 g, 7.75 mmol) 於 MeOH/HCl (20 mL) 中之溶液加熱 3 小時。在 TLC 顯示反應完成後，蒸發混合物，得到 α -烯丙基-Gly-OMe HCl (1.10 g, 79.2%)。

在 0°C 下，向 α -烯丙基-Gly-OMe HCl (1.10 g, 6.14 mmol) 及 Boc-

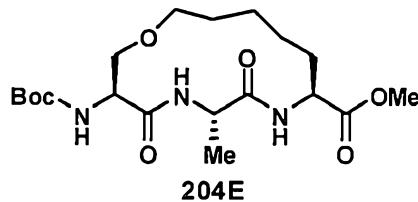
Ala-OH (1.28 g, 6.76 mmol)於無水DMF (10 mL)中之混合物中添加 HATU (3.50 g, 9.22 mmol)及DIPEA (3.17 g, 24.6 mmol)。混合物在 23°C 下攪拌隔夜。在ELSD顯示反應完成後，混合物用EA及H₂O萃取。合併有機層，用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析法純化，經溶離得到化合物**204A** (1.39 g, 72.0%)。MS (ESI) *m/z* 315.1 (M + H)⁺。

在24°C下將化合物**204A** (1.39 g, 4.42 mmol)於MeOH/HCl (20 mL)中之溶液攪拌3小時。在TLC顯示反應完成後，蒸發混合物且藉由製備型HPLC純化，得到化合物**204B** (0.950 g, 86.0%)。MS (ESI) *m/z* 215.1 (M + H)⁺。

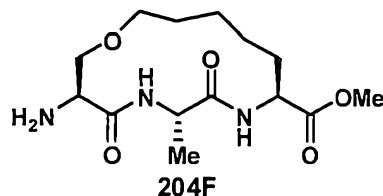
在0°C下，向化合物**204B** (0.95 g, 3.80 mmol)及Boc-Ser(O-烯丙基)-OH (1.02 g, 4.18 mmol)於無水DMF (10 mL)中之混合物中添加 HATU (2.17 g, 5.70 mmol)及DIEA (1.96 g, 15.2 mmol)。混合物在 23°C 下攪拌隔夜。在ELSD顯示反應完成後，混合物用EA及H₂O萃取。合併有機層，用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析法純化，經溶離得到化合物**204C** (1.50 g, 產率: 89.5%)。MS (ESI) *m/z* 442.2 (M + H)⁺。



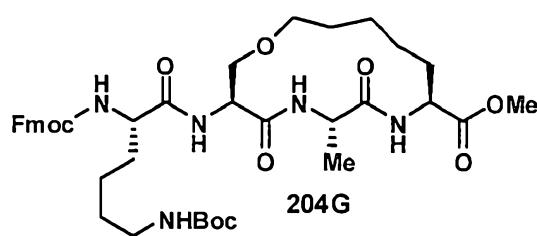
合成化合物**204D**：向化合物**204C** (250 mg, 0.57 mmol)於二氯甲烷(250 mL)中之溶液中充以氬氣，用第2代格拉布催化劑(48 mg, 0.1 eq)處理且使其在氬氣下攪拌隔夜。TLC顯示起始物質完全消耗且藉由旋轉蒸發來蒸發溶劑。粗產物經由矽膠層析法(含3% MeOH之DCM)純化，得到呈白色粉末狀之化合物**204D**，兩種異構體(3:1) (158 mg, 67%產率)。 $(C_{19}H_{31}N_3O_7)$ 之MS (ESI): *m/z* 436.0 (M + Na)。



合成化合物**204E**：向化合物**204D** (151 mg, 0.37 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(50 mg, 30% w/w)且將反應物放於H₂氛圍下。2.5小時後，LCMS指示起始物質完全消耗。反應混合物經由矽藻土過濾並濃縮。化合物**204E** (粗白色粉末) (150 mg)不經進一步純化即使用。(C₁₉H₃₃N₃O₇)之MS (ESI): *m/z* 438.1 (M + Na)。

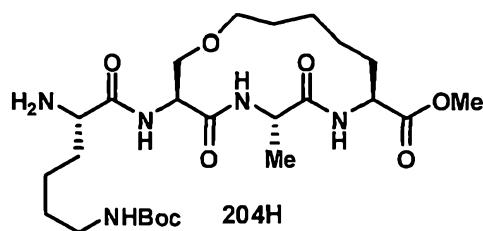


合成化合物**204F**：將DCM與TFA之3:1混合物(4 mL)添加至化合物**204E** (150 mg, 0.36 mmol)中且在室溫下攪拌反應。3.5小時後，LCMS分析指示起始物質完全消耗且蒸發溶劑。粗產物多次溶解於DCM中且蒸發至乾以移除任何殘留的TFA，得到化合物**204F**且不經進一步純化即使用。(C₁₄H₂₅N₃O₅)之MS (ESI): *m/z* 316.0 (M + H)。以下反應使用粗物質。

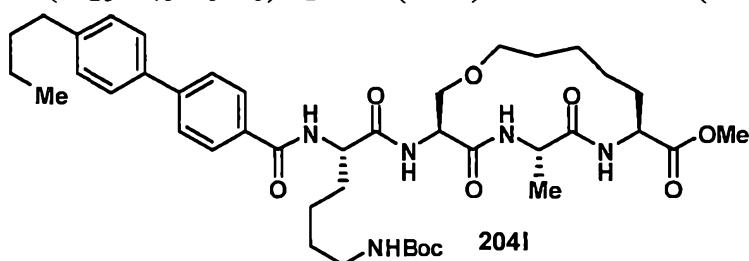


合成化合物**204G**：向化合物**204F** (0.12 mmol)於DMF (0.5 mL)及DCM (2 mL)中之溶液中添加Fmoc-Lys(Boc)-OH (240 mg, 1.1 eq)、HATU (73 mg, 0.8 eq)、DEPBT (56 mg, 0.4 eq)及DIEA (652 μL, 8 eq)。使反應混合物攪拌隔夜且接著添加乙酸乙酯以使產物沈澱。音波處理混合物並過濾。真空乾燥沈澱，得到化合物**204G**，不經進一步純化即使用(241 mg)。(C₄₁H₅₇N₅O₁₁)之MS (ESI): *m/z* 788.2 (M +

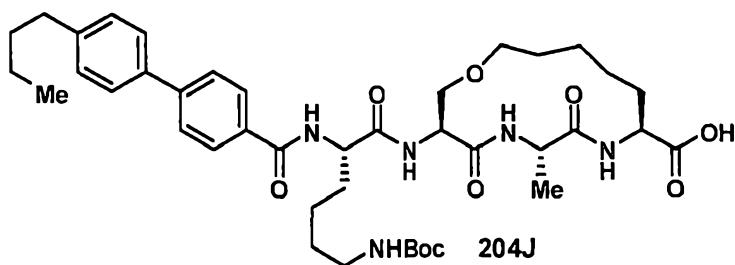
Na)。



合成化合物**204H**：向化合物**204G** (0.32 mmol (假定))於DMF (20 mL)中之溶液中添加二乙胺(650 μ L, 20 eq)。2小時後，藉由TLC判斷起始物質已消耗。蒸發溶劑及二乙胺且真空乾燥產物，得到粗化合物**204H** (198 mg)。 $(C_{25}H_{45}N_5O_8)$ 之MS (ESI): m/z 566.2 ($M + H$)。

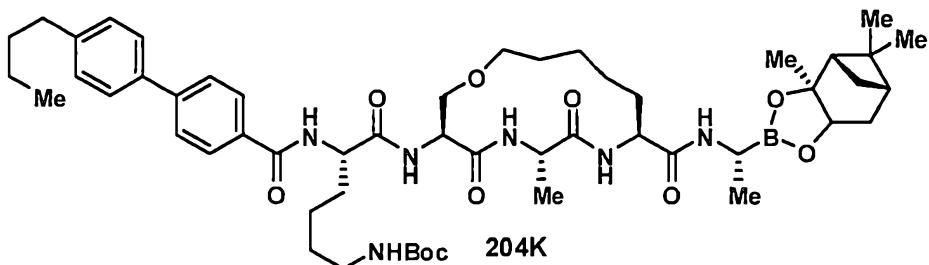


合成化合物**204I**：向粗化合物**204H** (0.32 mmol (假定))於DMF (5 mL)及DCM (5 mL)中之溶液中添加化合物**H1** (120 mg, 1.5 eq)、HATU (180 mg, 1.5 eq)及DIPEA (208 μ L, 4 eq)。使反應混合物攪拌隔夜且接著添加乙酸乙酯。音波處理混合物且加熱，且接著放入冰浴中以使產物沈澱。過濾混合物且用冷乙酸乙酯洗滌所收集的固體並乾燥，得到化合物**204I** (134 mg)。 $(C_{42}H_{61}N_5O_9)$ 之MS (ESI): m/z 802.2 (M + Na)。

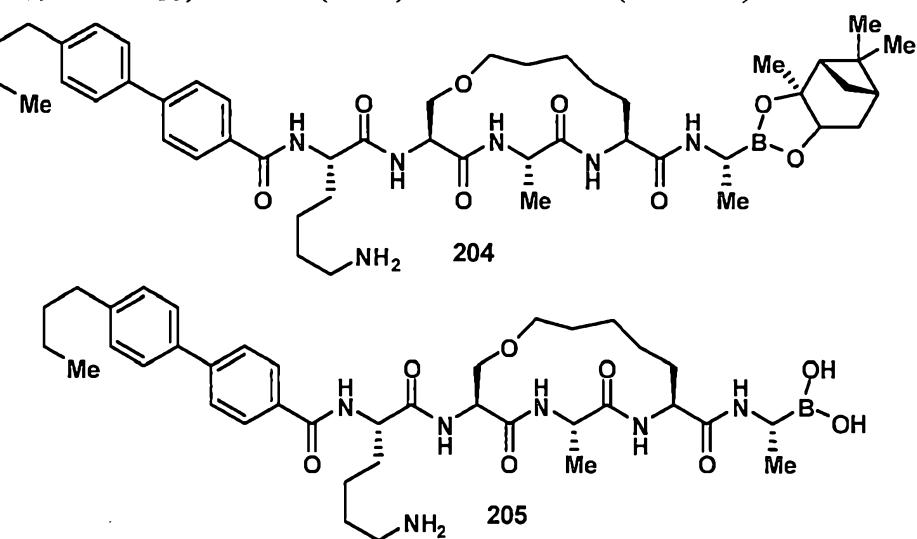


合成化合物**204J**：向化合物**204I** (80 mg, 0.1 mmol)於AcCN (10 mL)中之略有混濁的溶液中添加0.2 N LiOH (2.0 mL, 4 eq)。混合物加熱至45°C，保持9小時，冷卻至室溫，且攪拌隔夜。LCMS指示存在

少量起始物質殘留，其在整個反應中存在，因此藉由蒸發 AcCN 來停止反應。殘餘物接著溶解於乙酸乙酯中，添加 0.25 N HCl 且水層用乙酸乙酯萃取 2 次，每次得到侷限於有機層之沈澱。含有沈澱的合併之有機層用鹽水洗滌，接著濃縮，得到化合物 **204J**。化合物 **204J** (LCMS 顯示 90% 純) 不經進一步純化即使用 (137 mg)。(C₄₁H₅₉N₅O₉) 之 MS (ESI): *m/z* 788.2 (M + Na)。



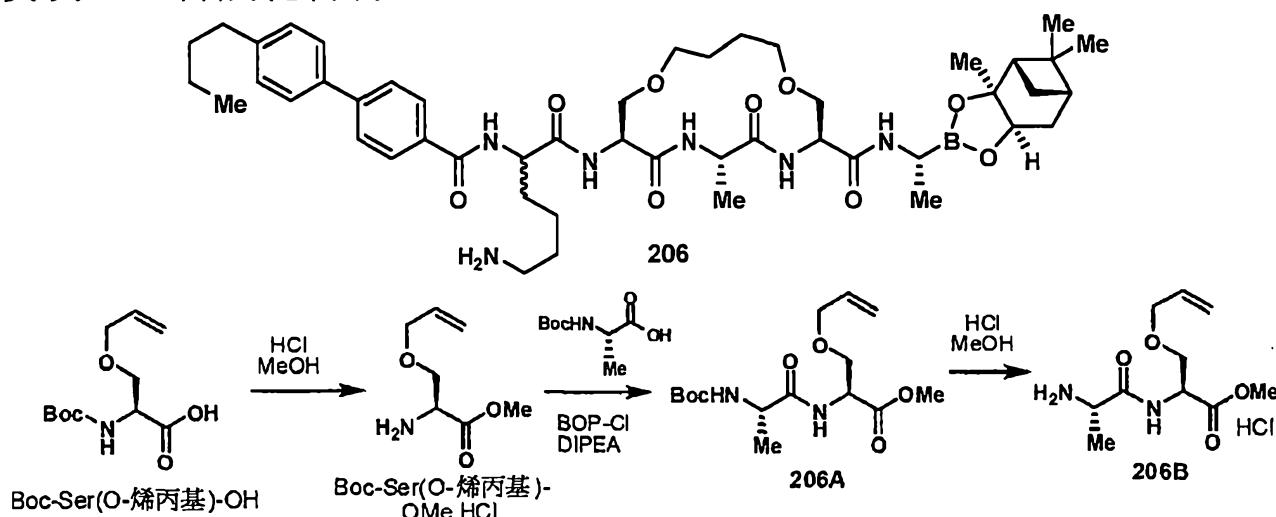
合成化合物 **204K**：在 0°C 下，向化合物 **204J** (28 mg, 37 μmol) 於 DCM、DMSO 及 DMF 之 2:2:1 混合物 (6.2 mL) 中之混濁溶液中添加 (R)-Boro-Ala-(+)-蒎烷二醇 HCl (15 mg, 1.5 eq)、HATU (28 mg, 2 eq) 及 DIPEA (28 μL, 4.5 eq)。使混合物升溫至室溫且攪拌反應隔夜。添加水及乙酸乙酯且水層用 EtOAc 萃取 2 次，得到侷限於有機層中之白色沈澱。合併之有機層用鹽水洗滌，接著濃縮，得到化合物 **204K** (45 mg)。(C₅₃H₇₉BN₆O₁₀) 之 MS (ESI): *m/z* 993.4 (M + H)。



合成化合物 **204** 及化合物 **205**：將 TFA 及 DCM 之 4:1 混合物 (3 mL) 添加至粗化合物 **204K** (45 mg, 37 μmol) 中。使溶液攪拌 40 分鐘，之後

LCMS指示起始物質完全消耗。蒸發溶劑且粗品多次溶解於DCM中且接著蒸發至乾以移除任何殘留的TFA。粗產物接著溶解於MeOH中，對沈澱進行離心且傾析上清液並藉由HPLC純化。收集兩個峰，即化合物**205** (4.5 mg)及化合物**204** (7.5 mg)。化合物**205**： $(C_{38}H_{57}BN_6O_8)$ 之MS (ESI): m/z 759.4 ($M + Na$)。化合物**204**： $(C_{48}H_{71}BN_6O_8)$ 之MS (ESI): m/z 871.4 ($M + H$)⁺。

實例42：合成化合物**206**

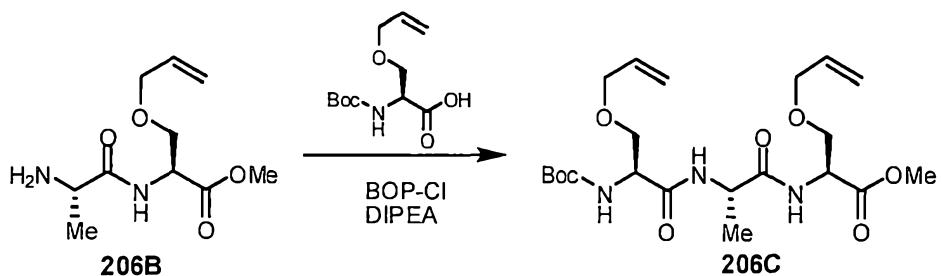


合成化合物**206B**：將Boc-Ser(O-烯丙基)-OH(25.0 g, 102 mmol)於HCl/MeOH (300 mL)中之溶液在26°C下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，得到Boc-Ser(O-烯丙基)-OMe HCl(7.50 g, 38%)。

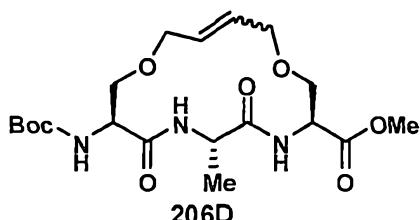
在0°C下將Boc-Ala-OH (8.90 g, 47.2 mmol)、BoPCl (24.0 g, 94.4 mmol)及DIPEA (8.90 g, 68.8 mmol)於DMF (50 mL)中之混合物攪拌10分鐘且接著添加Boc-Ser(O-烯丙基)-OMe HCl (7.50 g, 38.4 mmol)。使混合物升溫至20°C且攪拌1小時。在ELSD顯示反應完成後，混合物用H₂O (30 mL)處理且用EA (20 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，並經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，得到化合物**206A** (3.00 g, 23.6%)。MS (ESI) m/z 331.1 ($M + H$)⁺。

在20°C下將化合物**206A** (3.00 g, 9.08 mmol)於HCl/MeOH (50 mL)中之溶液攪拌10小時。減壓移除溶劑，得到化合物**206B** (2.40 g,

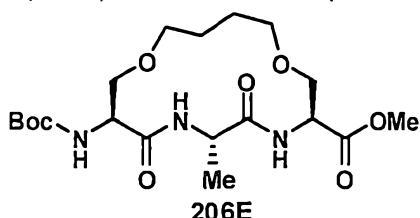
99.3%)。



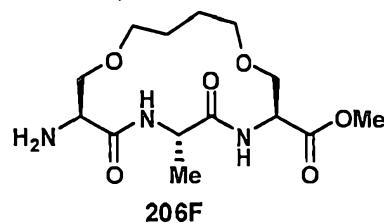
合成化合物**206C**：在0°C下，向化合物**206B** (1.10 g, 4.78 mmol)及Boc-Ser(O-丙烯基)-OH (1.17 g, 4.78 mmol)於無水DMF (30 mL)中之混合物中添加BOP-Cl (1.34 g, 5.26 mmol)及DIEA (1.23 g, 9.56 mmol)。反應混合物在23°C下攪拌隔夜。在ELSD顯示反應完成後，將H₂O (100 mL)添加至溶液中。過濾混合物。濾餅用水洗滌並乾燥，得到化合物**206C** (2.00 g, 產率：91.7%)。MS (ESI) *m/z* 458.1 (M + H)⁺。



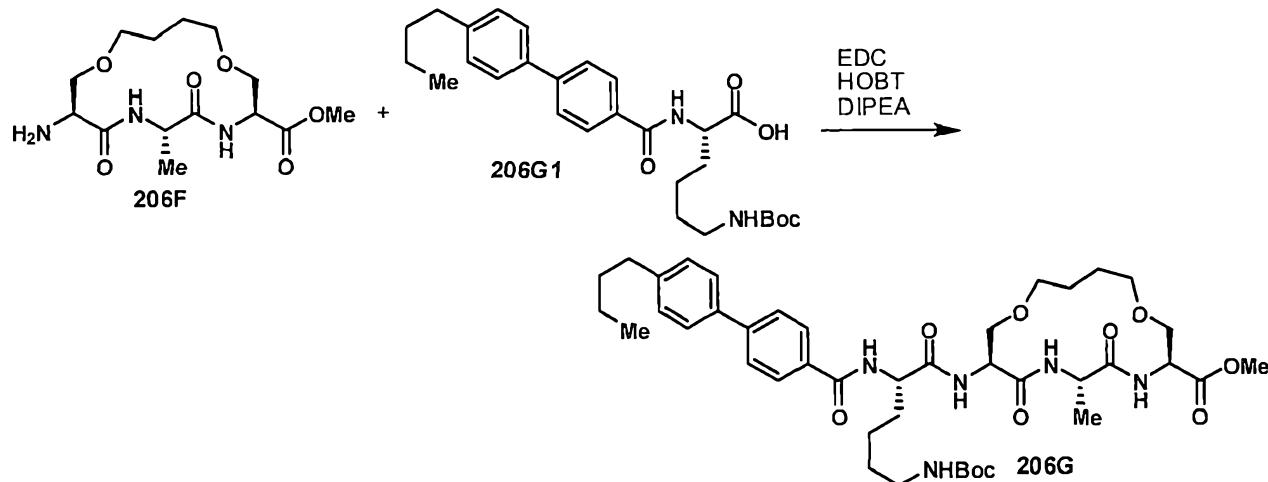
合成化合物**206D**：向化合物**206C** (228 mg, 0.5 mmol)於二氯甲烷 (250 mL, 2 mM)中之溶液充以氫氣，用第2代格蘭布催化劑處理 (21 mg, 0.05 eq)且使其在氫氣下攪拌隔夜。16小時後，TLC分析顯示起始物質未完全消耗，因此添加第二批催化劑 (4 mg, 0.01 eq)添加。又8小時後，TLC顯示起始物質完全消耗且藉由旋轉蒸發來蒸發溶劑。粗物質經由矽膠層析法(含2.75% MeOH之DCM)純化，得到呈白色粉末狀的3.3:1比率之兩種異構體形式之化合物**206D** (143 mg, 66%產率)。(C₁₉H₃₁N₃O₈)之MS (ESI): *m/z* 452.1 (M + Na)。



合成化合物**206E**：向化合物**206D** (137 mg, 0.32 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加10%鉑/碳(14 mg, 10% w/w)，隨後甲酸銨 (202 mg, 10 eq)。接著攪拌反應且在65°C下加熱，直至LC-MS分析指示起始物質完全消耗。反應混合物接著經由矽藻土過濾並濃縮，得到化合物**206E**。粗物質(137 mg)不經進一步純化即使用。 $(C_{19}H_{33}N_3O_8)$ 之MS (ESI): m/z 454.0 ($M + Na$)。

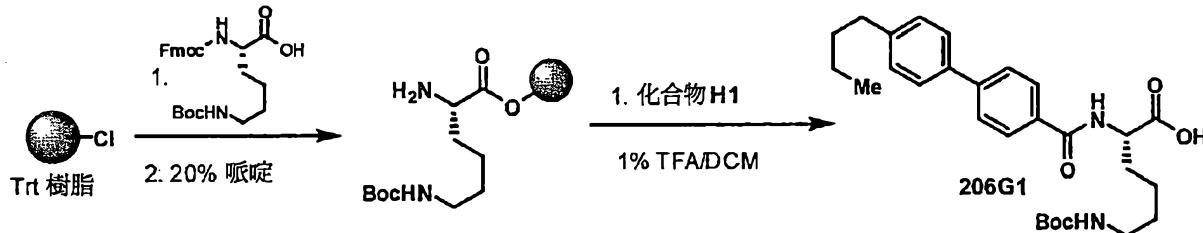


合成化合物**206F**：將DCM及TFA之3:1混合物(4 mL)添加至化合物**206E** (134 mg, 0.31 mmol)中且在室溫下攪拌反應。2小時後，LCMS分析指示起始物質完全消耗且蒸發溶劑。粗品多次溶解於DCM中且蒸發至乾以移除任何殘留的TFA，得到化合物**206F**且不經進一步純化即使用。 $(C_{14}H_{25}N_3O_6)$ 之MS (ESI): m/z 332.0 ($M + H$)。

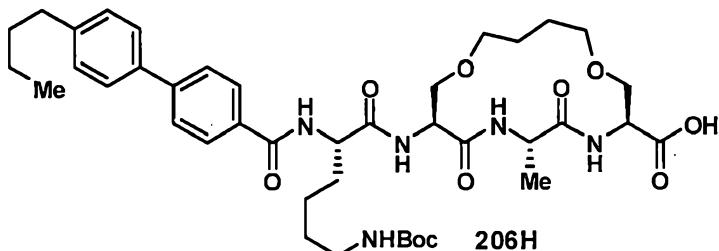


合成化合物**206G**：向化合物**206F** (35 mg, 0.11 mmol)於DMF (4.5 mL)及DCM (1.5 mL)中之溶液中添加化合物**206G1** (由化合物**H1**及Fmoc-Lys(Boc)-OMe隨後LiOH水解來製備) (103 mg, 2 eq)、N,N-二異丙基乙胺(20 μ L, 1 eq)、HOBT (37 mg, 2.5 eq)及EDC (53 mg, 2.5 eq)。使反應物攪拌18小時且接著將5%檸檬酸及DCM添加至反應混合

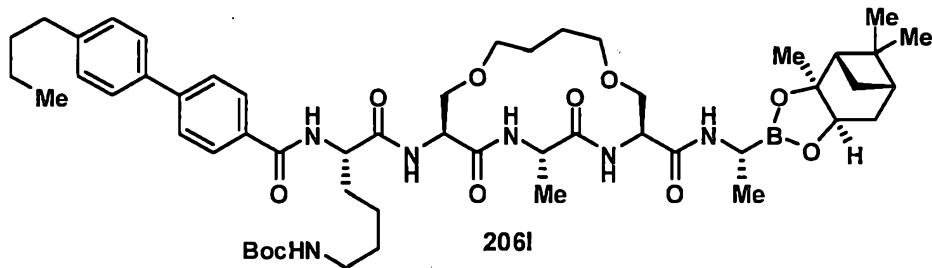
物中。水層用 DCM 萃取 3 次。合併之有機層用飽和 NaHCO_3 、水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。粗殘餘物藉由矽膠層析法，使用含 MeOH 之 DCM 之梯度 (2% 至 4.5%) 純化，得到化合物 **206G** (29.7 mg, 37%)。 $(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{10})$ 之 MS (ESI): m/z 818.2 ($\text{M} + \text{Na}$)。



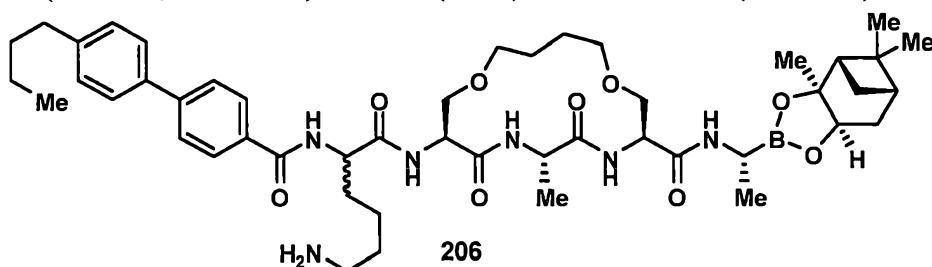
合成化合物 **206G1**：該化合物係如先前通用方法 1 及 2 中所述由氯三苯甲基樹脂、Fmoc-Lys(Boc)-OH 及化合物 **H1** 製備，得到化合物 **206G1**。MS (ESI) m/z 483.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。



合成化合物 **206H**：向化合物 **206G** (23 mg, 29 μmol) 於 THF (7 mL) 中的略有混濁之溶液中添加 0.2 N LiOH (0.29 mL)。在添加 LiOH 後溶液變為略帶黃色且變澄清。將反應溶液加熱至 40°C 且攪拌。3 小時後，TLC 指示存在起始物質，因此再添加 0.2 N LiOH (0.29 mL)。又 40 分鐘後，TLC 指示起始物質完全消耗且添加少量 10% 檸檬酸以淬滅反應。接著藉由旋轉蒸發將大部分 THF 蒸發掉，且接著將 10% 檸檬酸、水及乙酸乙酯添加至混合物中。水層用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到化合物 **206H**。粗物質 (19.6 mg) 不經進一步純化即使用。 $(\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_{10})$ 之 MS (ESI): m/z 804.2 ($\text{M} + \text{Na}$)。

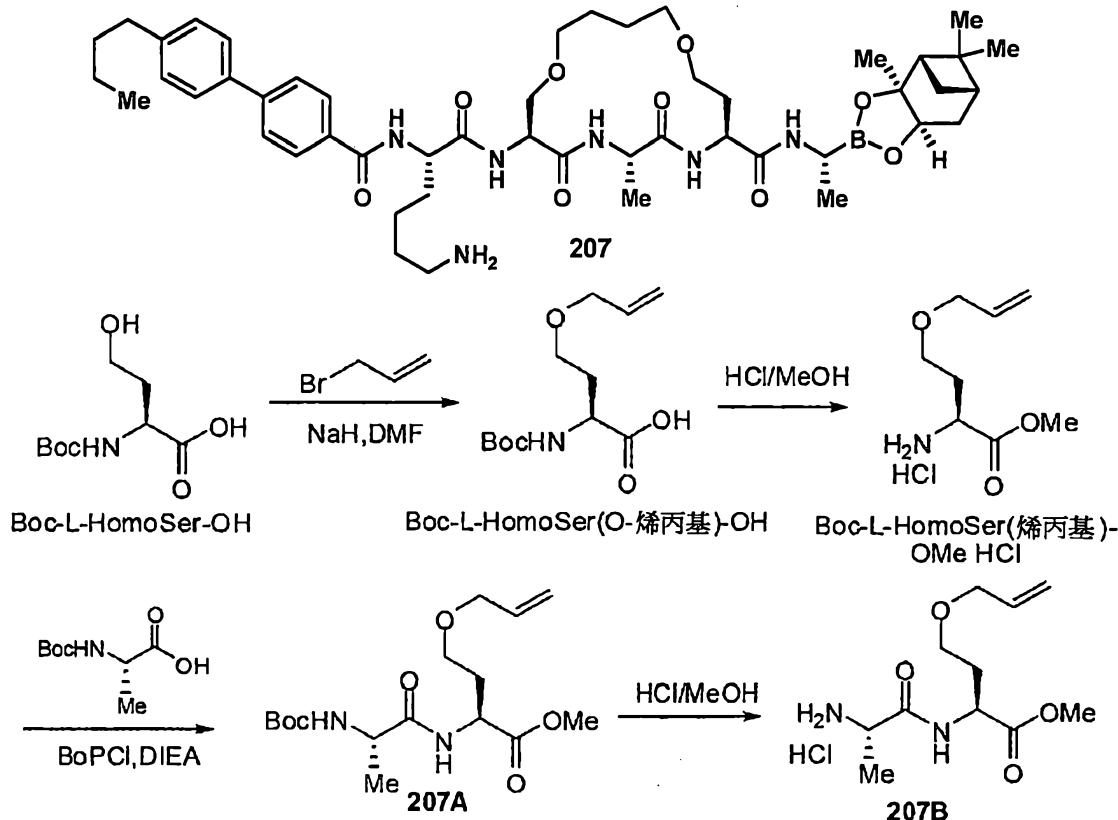


合成化合物**206I**：向化合物**206H** (19.6 mg, 25 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DCM (2 mL)且溶液冷卻至0°C。接著將HATU (19 mg, 2 eq)、(R)-Boro-Ala-(+)-蒎烷二醇HCl (10 mg, 1.5 eq)及DIPEA (13 μL , 3 eq)添加至反應物中。使反應溶液升溫至室溫且攪拌2小時。將DCM及水添加至反應物中且水層用DCM萃取3次。合併之有機層用10%檸檬酸、飽和NaHCO₃洗滌且接著濃縮。將產物溶解於乙酸乙酯中，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到化合物**206I** (37.7 mg)。 $(\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{BN}_6\text{O}_{11})$ 之MS (ESI): m/z 987.3 ($\text{M} + \text{H}$)。



合成化合物**206**：將TFA與DCM之4:1混合物(2.5 mL)添加至粗化合物**206I** (37 mg, 37 μmol)中。反應溶液攪拌4小時且接著蒸發溶劑。將DMSO添加至粗固體中且混合物略微加熱並音波處理。過濾混合物且DMSO溶液藉由反相HPLC純化。收集到對應於蒎烷保護基脫除之化合物的類似強度之兩個峰，其係在片段偶合後由離胺酸立體中心差向異構化產生。合併所有峰，得到外消旋產物化合物**206** (5.4 mg, 16%)。 $(\text{C}_{48}\text{H}_{71}\text{BN}_6\text{O}_9)$ 之MS (ESI): m/z 887.4 ($\text{M} + \text{H}$)。

實例43：合成化合物**207**



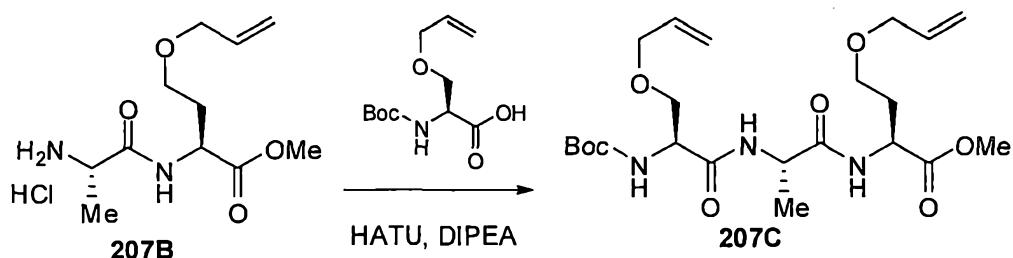
合成化合物 **207B**：在 0°C 下，向 Boc-L-HomoSer-OH(10.0 g, 45.6 mmol) 於 DMF 中之溶液中添加氫化鈉(2.74 g, 114 mmol)。反應混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，且接著添加烯丙基溴(6.90 g, 57.0 mmol)。混合物升溫至 20°C 且攪拌 2 小時。混合物用飽和 NH₄Cl 溶液淬滅且接著在真空中濃縮。殘餘物用水稀釋，且依序用己烷及乙醚洗滌。丟棄有機層，且水層用 1 N HCl 小心地調至 pH = 3。酸性水溶液用乙酸乙酯萃取。有機相經 MgSO₄ 乾燥並在真空中濃縮，得到 Boc-L-HomoSer(O-烯丙基)-OH(8.00 g, 67.8%)。

在 20°C 下，將 Boc-L-HomoSer(O-烯丙基)-OH(4.50 g, 17.4 mmol) 於 HCl /MeOH (50 mL) 中之溶液攪拌 6 小時。減壓移除溶劑，得到 Boc-L-HomoSer(烯丙基)-OMe HCl (3.60 g, 98.9%)。

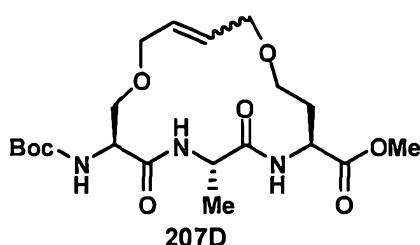
在 0°C 下將 Boc-Ala-OH (3.30 g, 17.2 mmol)、BoPCl (6.56 g, 25.8 mmol) 及 DIPEA (8.90 g, 68.8 mmol) 於 DMF (30 mL) 中之混合物攪拌 10 分鐘且接著添加 Boc-L-HomoSer(烯丙基)-OMe HCl (3.60 g, 17.2 mmol)。使反應混合物升溫至 20°C 且攪拌 1 小時。在 ELSD 顯示反

應完成後，混合物用 H_2O (30 mL) 處理且用 EA (20 mL \times 3) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，得到化合物 **207A** (5.40 g, 91.3%)。

在 20°C 下將化合物 **207A** (5.40 g, 15.7 mmol) 於 HCl/MeOH (50 mL) 中之溶液攪拌 6 小時。減壓移除溶劑，得到化合物 **207B** (3.80 g, 86.6%)。

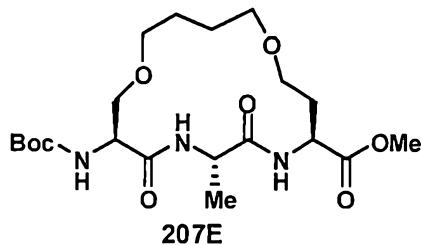


合成化合物 **207C**：在 0°C 下將 Boc-Ser(O-丙烯基)-OH (3.20 g, 13.1 mmol)、HATU (7.50 g, 19.8 mmol) 及 DIPEA (6.80 g, 52.8 mmol) 於 DMF (30 mL) 中之溶液攪拌 10 分鐘且接著添加化合物 **207B** (3.70 g, 13.2 mmol)。使混合物升溫至 20°C 且攪拌 1 小時。在 ELSD 顯示反應完成後，混合物用 H_2O (30 mL) 處理且接著用 EA (20 mL \times 3) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，得到化合物 **207C** (5.00 g, 80.9%)。

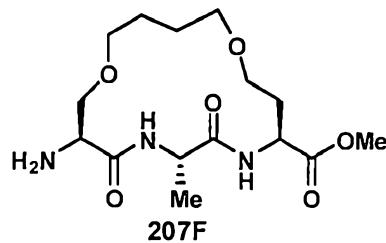


合成化合物 **207D**：向化合物 **207C** (300 mg, 0.66 mmol) 於二氯甲烷 (340 mL) 中之溶液充以氬氣，用第 2 代格蘭布催化劑 (58 mg, 0.1 eq) 處理且使其在氬氣下攪拌隔夜。TLC 顯示起始物質完全消耗且藉由旋轉蒸發來蒸發溶劑。粗產物接著溶解於 DCM 中，音波處理，略微加熱且接著在冰上冷卻。過濾混合物，得到化合物 **207D**，其為包含兩種異構體之白色沈澱 (146 mg, 52% 產率)。 $(\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8)$ 之 MS (ESI)：

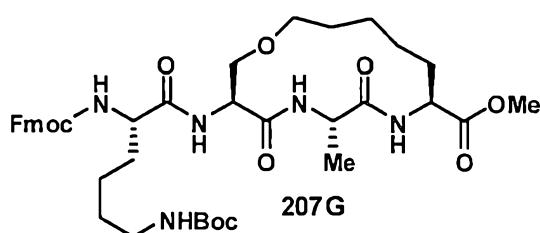
m/z 466.0 (M + Na) °



合成化合物 **207E**：向化合物 **207D** (142 mg, 0.32 mmol) 於 THF (25 mL) 中之溶液中添加 10% 鈀/碳 (47 mg, 30% w/w) 且將反應物放於 H₂ 氛圍下。3 小時後，LCMS 指示起始物質完全消耗。反應混合物經由矽藻土過濾並濃縮，得到化合物 **207E**。粗白色粉末 (157 mg) 不經進一步純化即使用。 $(C_{20}H_{35}N_3O_8)$ 之 MS (ESI): *m/z* 468.1 (M + Na)。

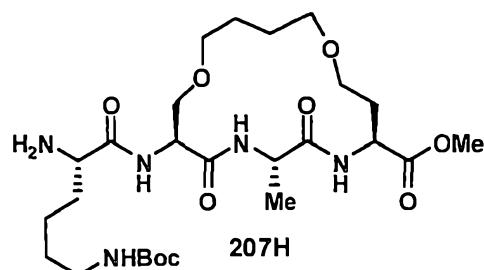


合成化合物 **207F**：將 DCM 與 TFA 之 3:1 混合物 (4 mL) 添加至化合物 **207E** (157 mg, 0.35 mmol) 中且在室溫下攪拌反應混合物。3.5 小時後，LCMS 分析指示起始物質完全消耗且蒸發溶劑。粗產物多次溶解於 DCM 中且蒸發至乾以移除任何殘留的 TFA，得到化合物 **207F**，不經進一步純化即使用 (219 mg)。 $(C_{15}H_{27}N_3O_6)$ 之 MS (ESI): m/z 346.0 ($M + H$)。

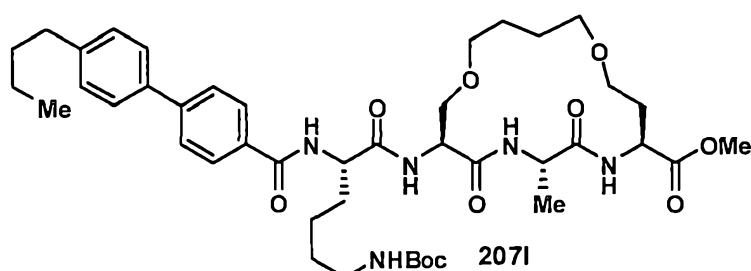


合成化合物**207G**：向化合物**207F** (0.43 mmol)於DMF (2.5 mL)及 DCM (5 mL)中之溶液中添加DIPEA (170 μ L, 8 eq)、Fmoc-Lys(Boc)-OH (83 mg, 1.5 eq)及HATU (73 mg, 1.5 eq)。攪拌反應混合物，直至 LCMS分析指示起始物質完全消耗(4小時)，且接著添加DCM及水。水

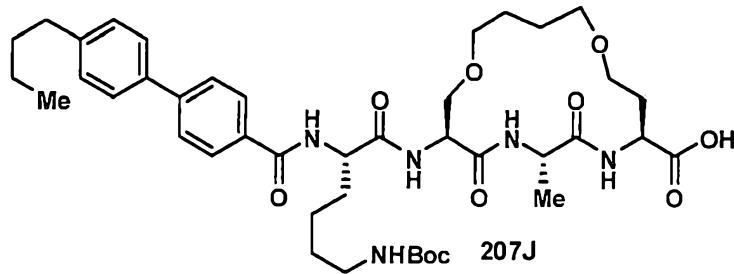
層用 DCM 萃取 2 次且含白色沈澱的合併之有機層用 5% 檸檬酸及飽和 NaHCO_3 洗滌。有機溶液經硫酸鈉乾燥並過濾。粗產物接著溶解於乙酸乙酯中，音波處理，略微加熱，在冰浴上冷卻並過濾，得到化合物 **207G** (31 mg, 32% 產率)。 $(\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_{11})$ 之 MS (ESI): m/z 818.2 ($\text{M} + \text{Na}$)。



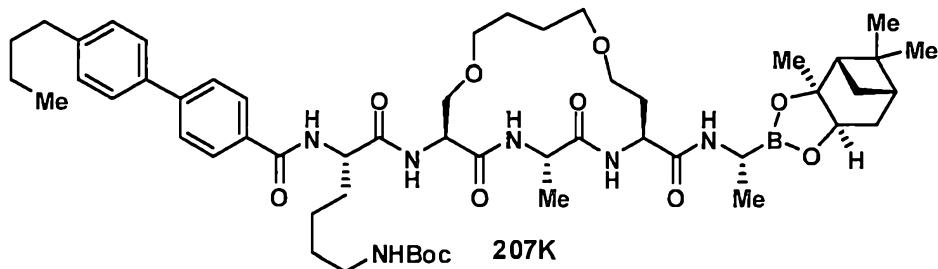
合成化合物 **207H**：向化合物 **207G** (73 mg, 0.92 mmol (假定)) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加二乙胺 (190 μL , 20 eq)。40 分鐘後，LCMS 判斷起始物質已消耗。蒸發溶劑及二乙胺且真空乾燥粗產物，得到化合物 **207H** (198 mg)。 $(\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8)$ 之 MS (ESI): m/z 596.2 ($\text{M} + \text{Na}$)。



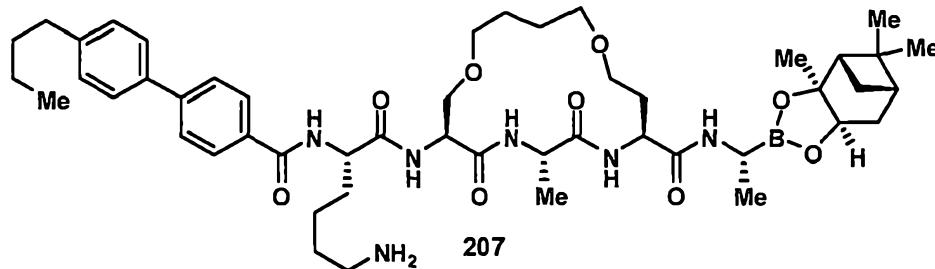
合成化合物 **207I**：向化合物 **207H** (53 mg, 92 μmol (假定)) 於 DMF (4 mL) 及 DCM (4 mL) 中之溶液中添加化合物 **H1** (實例 1) (35 mg, 1.5 eq)、HATU (52 mg, 1.5 eq) 及 DIPEA (65 μL , 4 eq)。攪拌反應混合物 1.5 小時且接著蒸發溶劑。殘餘物真空乾燥隔夜。將乙酸乙酯添加至殘餘物中。音波處理混合物並加熱，且接著放入冰浴中以使產物沈澱。過濾混合物且用冷乙酸乙酯洗滌所收集之固體並乾燥，得到化合物 **207I** (73 mg)。 $(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_9)$ 之 MS (ESI): m/z 832.3 ($\text{M} + \text{Na}$)。



合成化合物**207J**：向化合物**207I** (71 mg, 88 μmol)於AcCN (18 mL)中的略帶混濁之溶液中添加0.2 N LiOH (2.2 mL, 5 eq)。反應溶液加熱至70°C，保持2.5小時，且接著冷卻至室溫。蒸發乙腈，添加2%檸檬酸及乙酸乙酯且分離有機層(帶有白色沈澱)。有機層接著蒸發至乾且殘餘物溶解於DCM中並過濾，得到化合物**207J**，其為粗蠟狀固體(33 mg)。 $(\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_9)$ 之MS (ESI): m/z 818.2 ($\text{M} + \text{Na}$)。

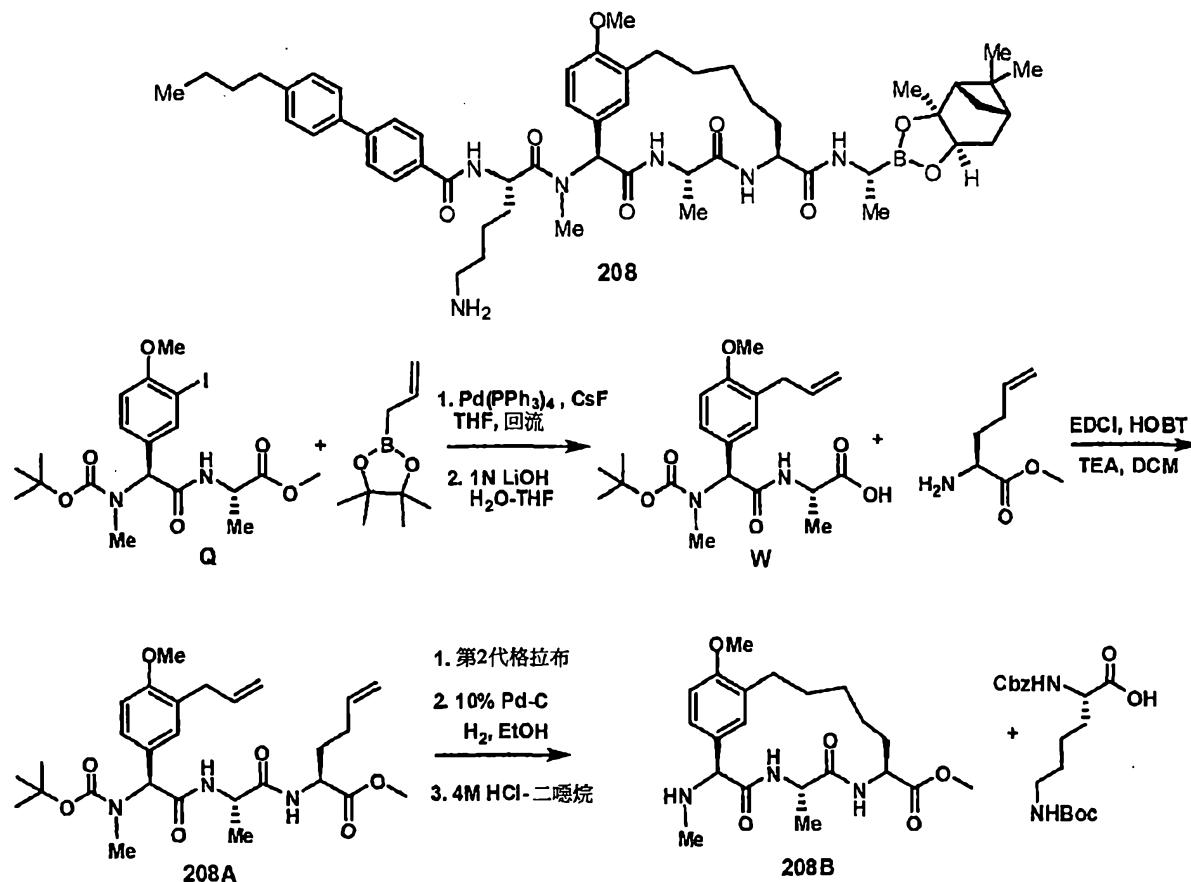


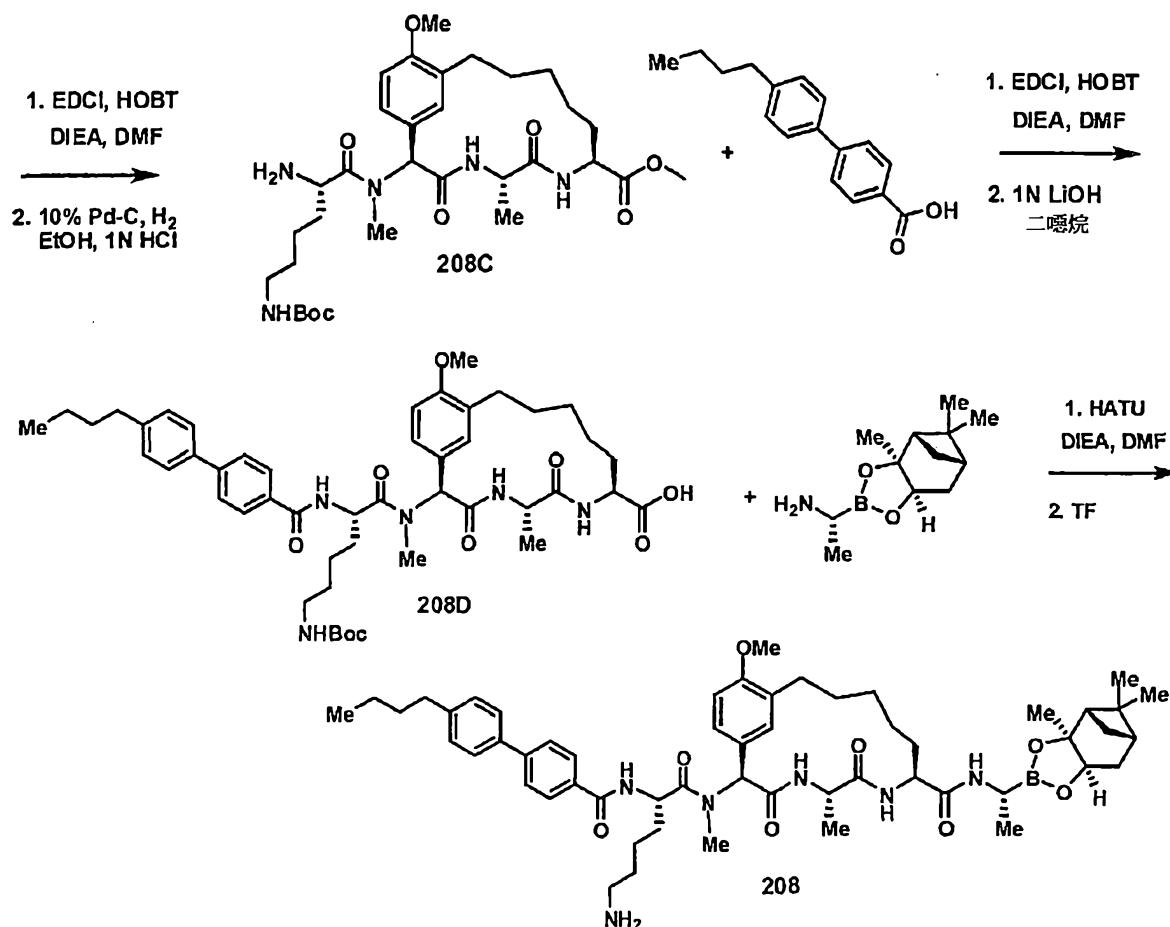
合成化合物**207K**：向化合物**207J** (31 μmol)於DCM、DMSO及DMF之2:2:1混合物(6.25 mL)中之混濁溶液中添加(R)-Boro-Ala-(+)-蒎烷二醇HCl (10 mg, 1.5 eq)、HATU (24 mg, 2 eq)及DIPEA (23 μL , 4.5 eq)。20分鐘後，LCMS指示大量起始物質殘留，因此添加(R)-Boro-Ala-(+)-蒎烷二醇HCl (10 mg, 1.5 eq) HATU (24 mg, 2 eq)及DIPEA (23 μL , 4.5 eq)。1小時後，反應95%完成且使反應物攪拌隔夜。30小時後，添加水且水溶液用乙酸乙酯萃取2次。合併之有機層用飽和 NaHCO_3 洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到化合物**207K** (22 mg)。 $(\text{C}_{54}\text{H}_{81}\text{BN}_6\text{O}_{11})$ 之MS (ESI): m/z 1023.4 ($\text{M} + \text{Na}$)。



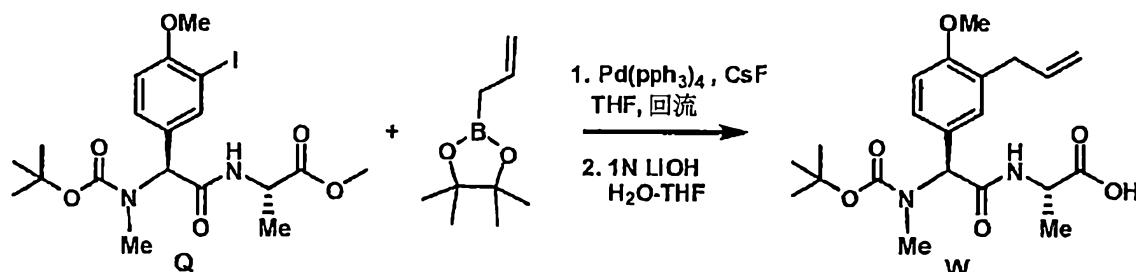
合成化合物**207**：將TFA及DCM之4:1混合物(3 mL)添加至化合物**207K** (22 mg, 22 μ mol)中。使混濁溶液攪拌1小時，之後LCMS指示起始物質完全消耗。蒸發溶劑且粗產物多次溶解於DCM中且蒸發至乾以移除任何殘留的TFA。粗產物接著溶解於MeOH中。將沈澱離心且傾析上清液並藉由HPLC純化。收集到對應於蒎烷保護基脫除及蒎烷保護之化合物的兩個峰並彙集，得到化合物**207** (1.7 mg)。
 $(C_{49}H_{73}BN_6O_9)$ (化合物**207**)之MS (ESI): m/z 923.5 ($M + Na$)⁺。

實例44：合成化合物**208**



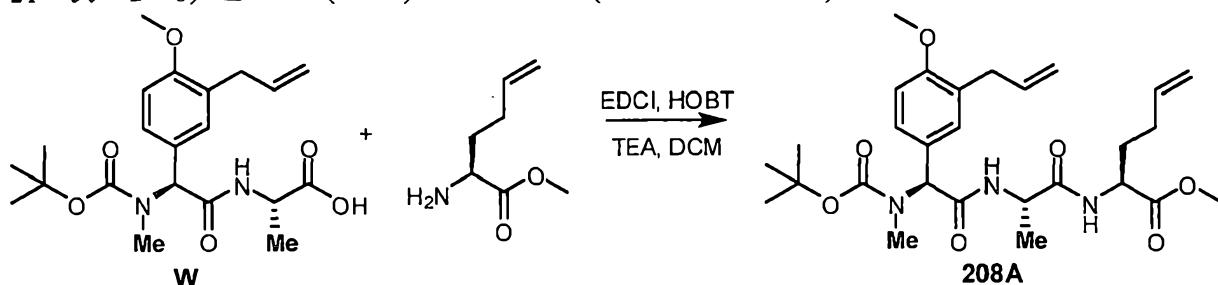


製備中間物W：

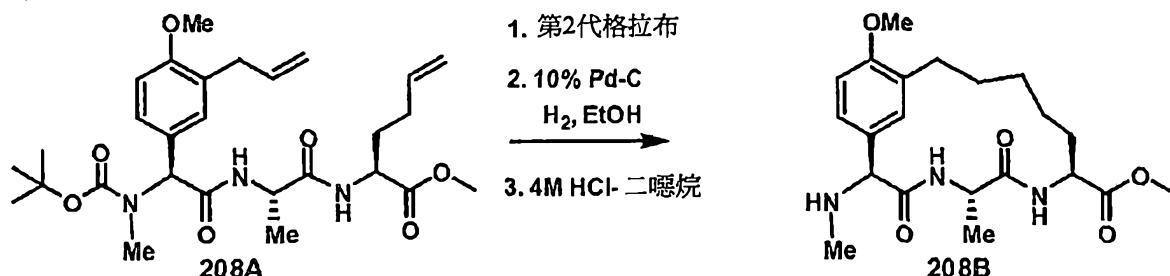


向化合物Q (506 mg, 1.0 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液中添加丙烯基硼酸頻哪醇酯(252 mg, 1.5 mmol)、CsF (456 mg, 3.0 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (18.3 mg, 0.02 mmol)且混合物用N₂鼓泡2分鐘，且在65°C下加熱隔夜。混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且用乙酸乙酯洗滌。濾液用水、鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。所得深褐色殘餘物藉由急驟層析法，使用EtOAc-己烷進行純化，得到呈淺褐色油狀之化合物V (321 mg, 76%)。(C₂₂H₃₂N₂O₆)之MS (ESI): *m/z* 443 (M + Na)⁺。

化合物**V** (315 mg, 0.75 mmol)溶解於二噁烷 (5 mL)中且在0°C下添加1N LiOH (3 mL)。反應混合物攪拌3小時。反應混合物用乙醚萃取且水層用1N HCl酸化並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法，使用EtOAc-己烷進行純化，得到呈無色泡沫狀固體狀之化合物**W** (253 mg, 82%)。
(C₂₁H₃₀N₂O₆)之MS (ESI): *m/z* 306 (M - Boc + H)⁺。



向化合物**W** (812 mg, 2.0 mmol)於無水DCM (5 mL)中之溶液中添加(S)-2-胺基己-5-烯酸甲酯(343 mg, 2.4 mmol)、HOBT (337 mg, 2.2 mmol)、三乙胺 (0.84 mL, 6.0 mmol)及EDCI (573 mg, 3.0 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成且添加水。混合物用EtOAc (3次)萃取且合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法，使用EtOAc-己烷進行純化，得到呈無色油狀之化合物**208A** (701 mg, 66%)。
(C₂₈H₄₁N₃O₇)之MS (ESI): *m/z* 554 (M + Na)⁺。

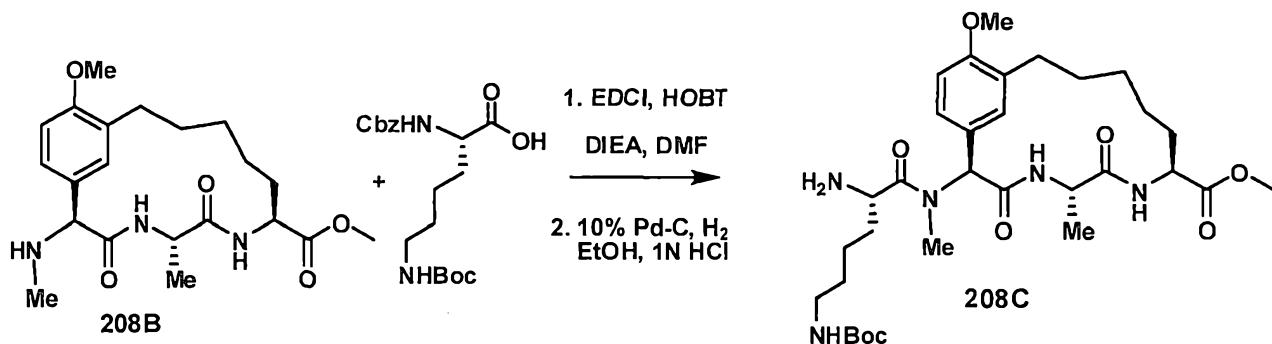


在N₂氛圍下，在室溫下向化合物**208A** (638 mg, 1.2 mmol)於DCM (經N₂鼓泡2分鐘)中之溶液中添加第二代格拉布催化劑(102 mg, 0.12 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成後，移除溶劑。殘餘物藉由急驟層析法，使用EtOAc-己烷進行純化，

得到褐色油狀物(228 mg, 51%)。 $(C_{26}H_{37}N_3O_7)$ 之MS (ESI): m/z 526 $(M + Na)^+$ 。

向該褐色油狀物(201 mg, 0.4 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加10% Pd-C (20 mg)。抽空反應混合物且用H₂沖洗三次並在H₂ (氣球)下攪拌4小時。LCMS顯示反應完成。經由矽藻土墊過濾混合物且濃縮濾液，得到白色固體。 $(C_{26}H_{39}N_3O_6)$ 之MS (ESI): m/z 528 $(M + Na)^+$ 。

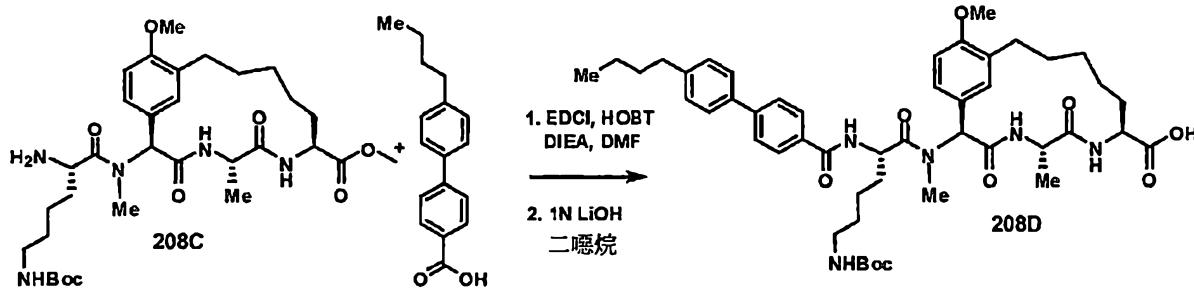
在0°C下向該白色固體之二噁烷溶液(1 mL)中添加4N HCl之二噁烷溶液(1.0 mL, 4 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌3小時。反應完成後，濃縮混合物，得到呈白色固體狀之化合物**208B**，不經進一步純化即以原樣用於下一反應。 $(C_{21}H_{31}N_3O_5)$ 之MS (ESI): m/z 406 $(M + H)^+$ 。



向化合物**208B** (202 mg, 0.5 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加Boc-Lys (Z)-OH (280 mg, 0.6 mmol)、HOBT (85 mg, 0.55 mmol)、DIEA (260 μ L, 1.5 mmol)及EDCI (150 mg, 0.75 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，添加碎冰。過濾所得白色固體並乾燥，得到253 mg (66%)白色固體。 $(C_{40}H_{57}N_5O_{10})$ 之MS (ESI): m/z 790 $(M + Na)^+$ 。

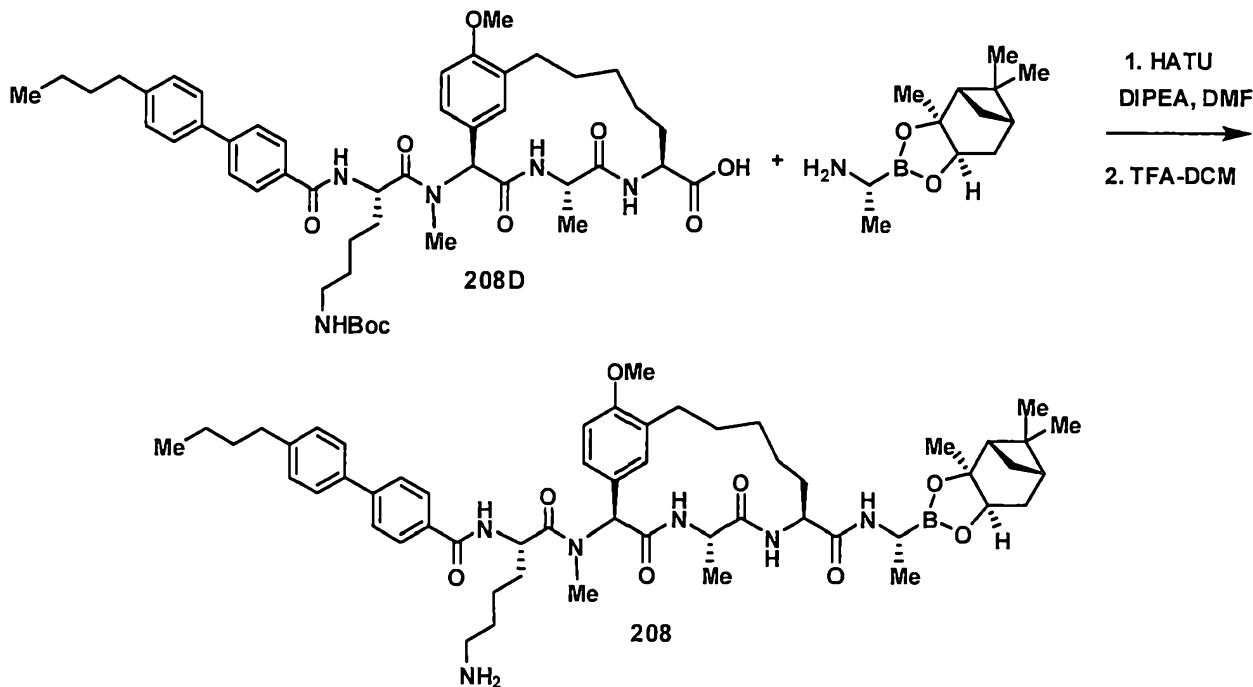
向該白色固體(246 mg, 0.32 mmol)於EtOH-H₂O (9:1, 10 mL)中之溶液中添加10% Pd-C (25 mg)及1N HCl (0.64 mL, 0.64 mmol)。抽空反應混合物且用H₂沖洗三次並在H₂ (氣球)下攪拌隔夜。LCMS顯示

反應完成。經由矽藻土墊過濾混合物且向濾液中添加DIPEA (0.17 mL, 0.96 mmol)。濃縮混合物，得到呈白色固體狀之化合物 **208C**，不經進一步純化即使用。 $(C_{32}H_{51}N_5O_8)$ 之 MS (ESI) m/z 634 ($M+H$)⁺。



向化合物**208C** (225 mg, 0.36 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加4'-丁基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(109 mg, 0.043 mmol)、HOBT (60 mg, 0.4 mmol)、DIPEA (0.2 mL, 1.08 mmol)及EDCI (103 mg, 0.54 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌4小時。LCMS顯示反應完成。向反應混合物中添加冰，且過濾所得灰白色固體並乾燥。 $(C_{49}H_{67}N_5O_9)$ 之MS (ESI): m/z 892 ($M + Na$)⁺。

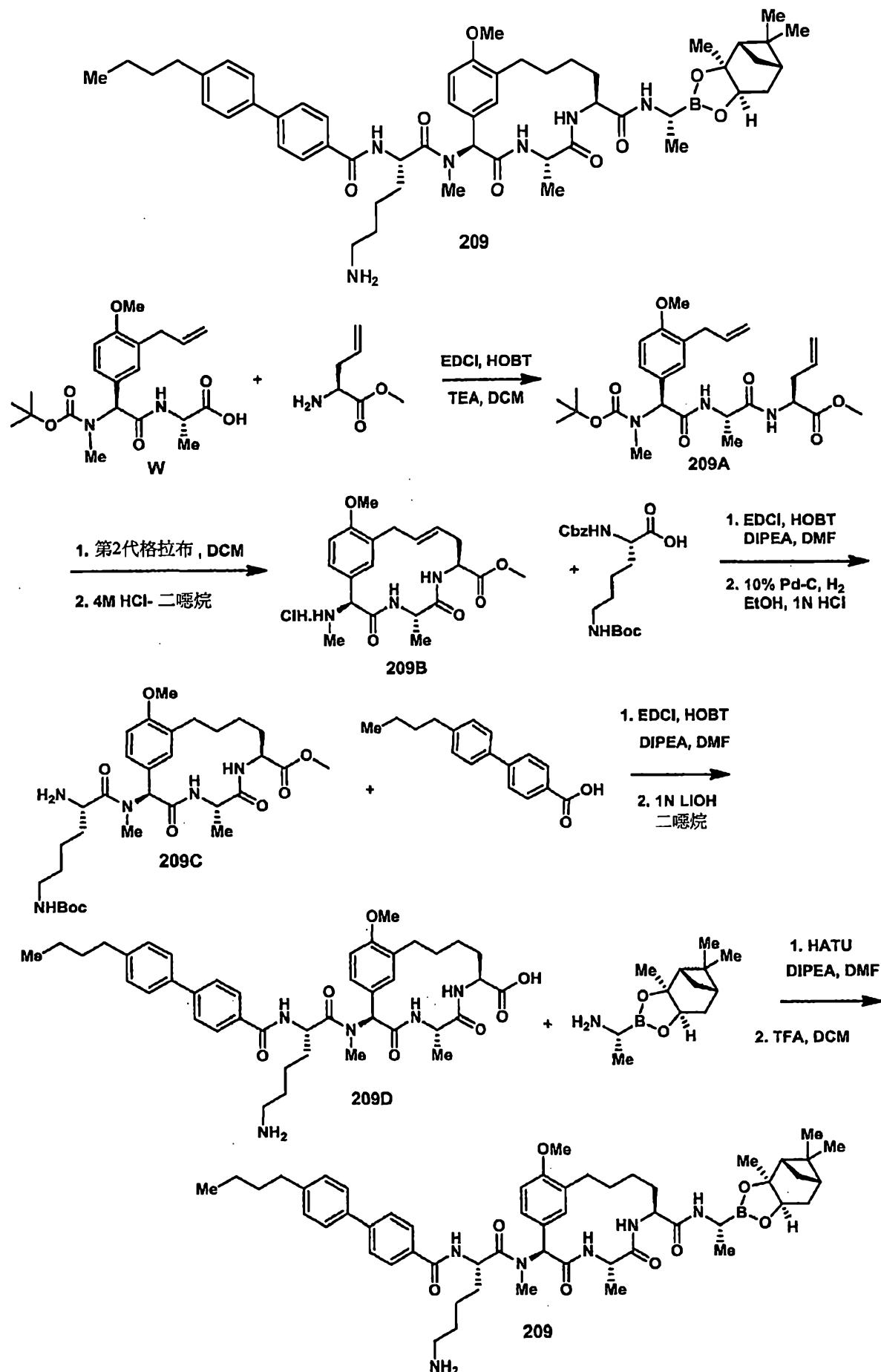
在0°C下向該灰白色固體於二噁烷中之溶液中添加1N LiOH溶液(1.08 mL, 1.08 mmol)。反應混合物攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。反應混合物用1N HCl酸化且過濾所得白色固體並乾燥，得到化合物**208D**，藉由製備型HPLC，使用乙腈-含0.05% TFA之水作為移動相進行純化。 $(C_{48}H_{65}N_5O_9)$ 之MS (ESI): m/z 878 ($M + Na$)⁺。



向化合物**208D** (17 mg, 0.02 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加(R)-BoroAla-(+)-蒎烷二醇HCl (6.3 mg, 0.024 mmol)及HATU (15.2 mg, 0.04 mmol)且反應混合物冷卻至0°C。接著添加DIPEA (10.5 μL, 0.06 mmol)且反應混合物攪拌60分鐘。LCMS顯示反應完成。向反應混合物中添加冰且過濾所得固體並乾燥。 $(C_{60}H_{85}BN_6O_{10})$ 之MS (ESI): m/z 1061 ($M+H$)⁺。

在0°C下，向所得固體中添加TFA-DCM (1:4, 1 mL)且反應混合物攪拌約1小時，同時藉由LCMS監測反應之完成。在反應完成後，移除溶劑 且殘餘物藉由製備型HPLC，使用乙腈-含0.05% TFA之水作為移動相進行純化，得到化合物**208**。 $(C_{55}H_{77}BN_6O_8)$ 之MS (ESI): m/z 961 ($M+H$)⁺。

實例45：合成化合物**209**



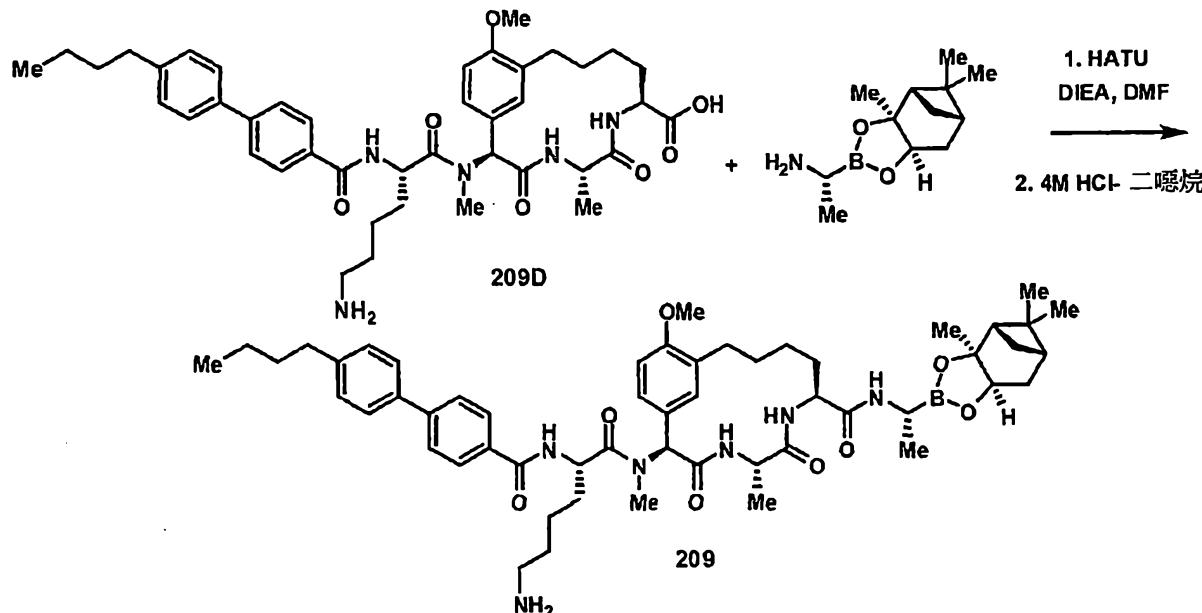
合成化合物 209A：化合物 209A 係使用實例 44 中所述之程序，由

化合物**W** (203 mg, 0.5 mmol)、無水DCM (2 mL)、(S)-2-胺基戊-4-烯酸甲酯(99 mg, 0.6 mmol)、HOBT (84 mg, 0.55 mmol)、DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol)及 EDCI (143 mg, 0.75 mmol)製備。化合物**209A**之資料： $(C_{27}H_{39}N_3O_7)$ 之MS (ESI): m/z 540 ($M + Na$)⁺。

化合物**209B**係由化合物**209A**使用實例44中所述之程序製備。巨環化係使用化合物**209A** (1.04 g, 2.0 mmol)、DCM (200 mL, 經N₂鼓泡2分鐘)及第二代格拉布催化劑(170 mg, 0.2 mmol)進行。 $(C_{25}H_{35}N_3O_7)$ 之MS (ESI): m/z 512 ($M + Na$)⁺。4N HCl之二噁烷溶液脫除保護基，得到化合物**209B**。化合物**209B**之資料： $(C_{20}H_{27}N_3O_5)$ 之MS (ESI): m/z 390 ($M + H$)。

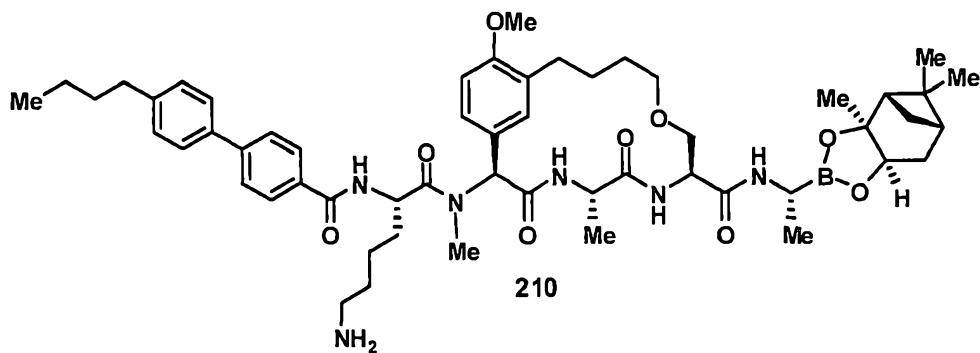
化合物**209C**係由化合物**209B**使用實例44中所述之程序製備。使用化合物**209B** (389 mg, 1.0 mmol)以及Boc-Lys (Z)-OH (456 mg, 1.2 mmol)、DMF (2 mL)、HOBT (168 mg, 1.1 mmol)、DIPEA (530 μ L, 3.0 mmol)及EDCI (287 mg, 1.5 mmol)。 $(C_{39}H_{53}N_5O_{10})$ 之MS (ESI): m/z 774 ($M + Na$)⁺。使用EtOH-H₂O (9:1, 10 mL)、10% Pd-C (40 mg)、1N HCl (0.75 mL, 0.75 mmol)對所得固體 (376 mg, 0.5 mmol)進行Cbz保護基脫除及環烯烴之氫化，得到化合物**209C**。化合物**209C**之資料： $(C_{31}H_{49}N_5O_8)$ 之MS (ESI): m/z 620 ($M + H$)⁺。

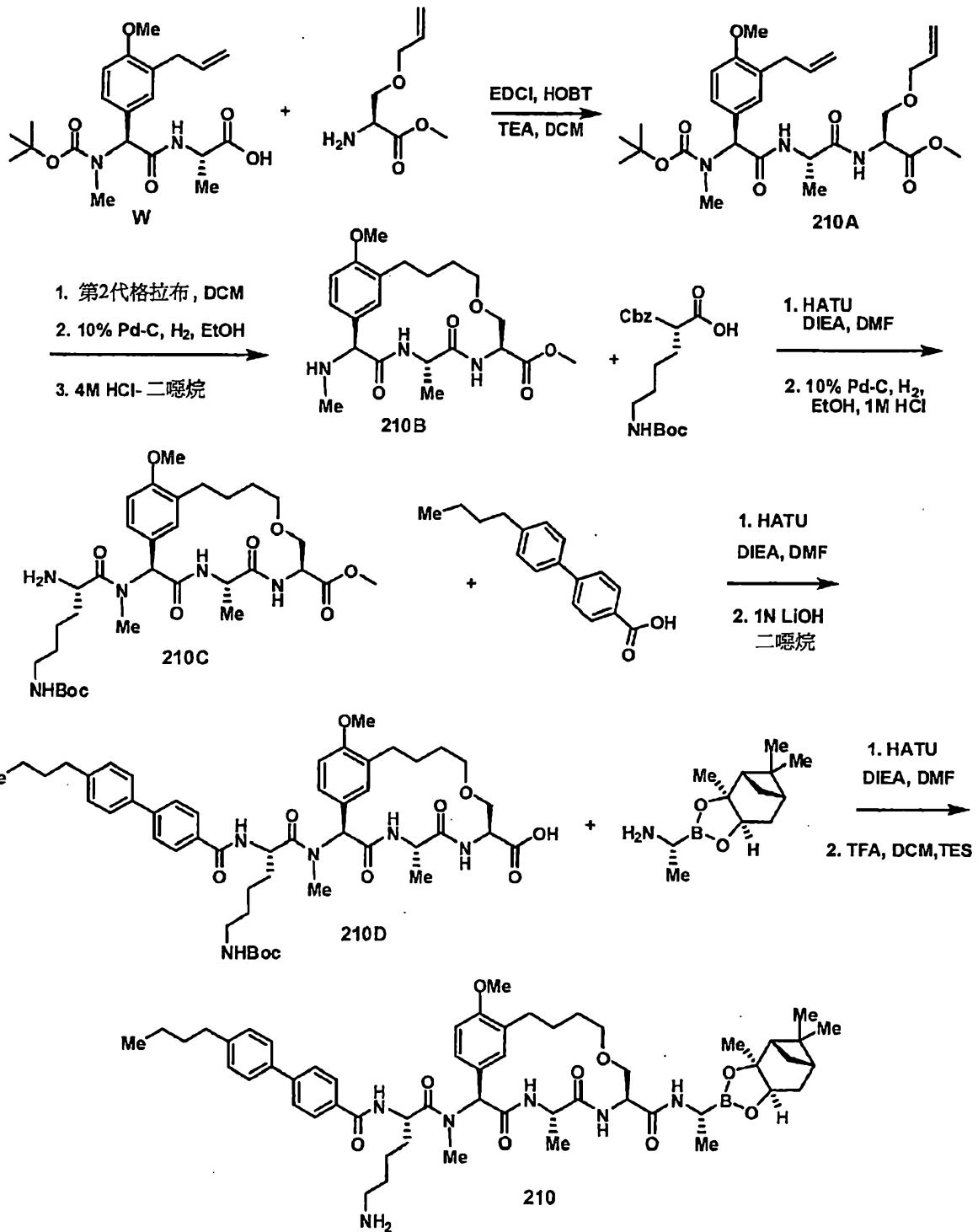
化合物**209D**係由化合物**209C**使用實例44中所述之程序製備。化合物**209C** (309 mg, 0.5 mmol)與4'-丁基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(160 mg, 0.6 mmol)之偶合係使用DMF (2 mL) HOBT (100 mg, 0.55 mmol)、DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol)及EDCI (150 mg, 0.75 mmol)進行。 $(C_{48}H_{65}N_5O_9)$ 之MS (ESI): m/z 878 ($M + Na$)⁺。所得固體使用二噁烷(2 mL)及1N LiOH溶液(1.5 mL, 1.5 mmol)水解，得到化合物**209D**。化合物**209D**之資料： $(C_{47}H_{63}N_5O_9)$ 之MS (ESI): m/z 864 ($M + Na$)⁺。



化合物**209**係由化合物**209D**使用實例44中所述之程序製備。化合物**209D** (21 mg, 0.025 mmol)與(*R*)-BoroAla-(+)-蒎烷二醇 HCl (8.0 mg, 0.03 mmol)之偶合係使用DMF (1 mL)、HATU (20 mg, 0.05 mmol)及 DIPEA (13 μ L, 0.075 mmol)製備。 $(C_{59}H_{83}BN_6O_{10})$ 之MS (ESI): m/z 1047 ($M + H$)⁺。所得固體使用TFA-DCM (1:4, 1 mL)移除Boc基團且藉由製備型HPLC，使用乙腈-含0.05% TFA之水作為移動相進行純化，得到化合物**209**。化合物**209**之資料： $(C_{54}H_{75}BN_6O_8)$ 之MS (ESI): m/z 947 ($M + H$)⁺。

實例46：合成化合物**210**





合成製備化合物**210A**：化合物**210A**係使用實例44中所述之程序，由化合物**W** (2.64 g, 6.50 mmol)、無水DCM (40 mL)、O-烯丙基-L-絲胺酸甲酯 (1.39 g, 7.15 mmol)、HOBT (1.76 g, 13.0 mmol)、Et₃N (2.63 mg, 26.0 mmol) 及 EDCI (2.48 g, 13.0 mmol) 製備。化合物**210A**之資料：(C₂₈H₄₁N₃O₈)之MS (ESI): *m/z* 570 (M + Na)⁺。

化合物 **210B** 係由化合物 **210A** 使用實例 44 中所述之程序製備。巨

環化係使用化合物**210A** (1.70 g, 3.11 mmol)、DCM (30 mL, 經N₂鼓泡2分鐘)及第二代格拉布催化劑[CAS# 246047-72-3] (74.6 mg, 0.0933 mmol)進行。(C₂₅H₃₅N₃O₇)之MS (ESI): *m/z* 512 (M + Na)⁺。使用EtOH (10 mL)及10% Pd-C (300 mg)對此物質(1.00 g, 1.93 mmol)進行環烯烴之氫化。(C₂₆H₃₉N₃O₈)之MS (ESI): *m/z* 544 (M + Na)⁺。用4N HCl之二噁烷溶液移除Boc保護基，得到化合物**210B**。化合物**210B**之資料：(C₂₁H₃₁N₃O₅)之MS (ESI): *m/z* 422 (M + H)⁺。

化合物**210C**係由化合物**210B**使用實例44中所述之程序製備。化合物**210B** (450 mg, 1.07 mmol)與Boc-Lys (Z)-OH (813 mg, 2.14 mmol)之偶合係使用DMF (5 mL)、HATU (813 mg, 2.14 mmol)及DIPEA (271 mg, 2.14 mmol)進行。(C₃₉H₅₃N₅O₁₀)之MS (ESI): *m/z* 774 (M + Na)⁺。用EtOH-H₂O (9:1, 5 mL)、10% Pd-C (50 mg)、1N HCl (0.200 mmol, 0.2 mL)對所得化合物(330 mg, 42.1 mmol)進行Cbz保護基脫除及環烯烴之氫化，得到化合物**210C**。化合物**210C**之資料：(C₃₂H₅₁N₅O₉)之MS (ESI): *m/z* 672 (M + Na)⁺。

化合物**210D**係由化合物**210C**使用實例44中所述之程序製備。化合物**210C** (230 mg, 0.354 mmol)與4'-丁基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(98.9 mg, 0.389 mmol)之偶合係使用DMF (3 mL) HATU (269 mg, 0.708 mmol)及DIPEA (137 mg, 1.06 mmol)進行。(C₄₉H₆₇N₅O₁₀)之MS (ESI): *m/z* 908 (M + Na)⁺。使用二噁烷(5 mL)及1N LiOH溶液(28.5 mg, 0.678 mmol)水解所得固體(200 mg, 0.226 mmol)，得到化合物**210D**。化合物**210D**之資料：(C₄₈H₆₅N₅O₁₀)之MS (ESI): *m/z* 873 (M + Na)⁺。

化合物**210**係由化合物**210D**使用實例44中所述之程序製備。化合物**210D** (95.0 mg, 0.109 mmol)與(R)-BoroAla-(+)-蒎烷二醇HCl (42.3 mg, 0.164 mmol)之偶合係使用DMF-DCM (1:3, 3 mL)、HATU (82.8 mg, 0.218 mmol) 及 DIPEA (42.2 mg, 0.327 mmol) 進行。

(C₆₀H₈₅BN₆O₁₁)之MS (ESI): *m/z* 1077 (M + H)⁺。藉由用TFA-三乙基矽烷及DCM處理來移除所得固體(25.0 mg, 0.0287 mmol)之Boc基團，得到化合物**210**。化合物**210**之資料：(C₅₅H₇₇BN₆O₉)之MS (ESI): *m/z* 977 (M + H)⁺。

生物分析

實例47：最低抑制濃度之測定

藉由使用臨床與實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; 認可標準 - 第8版. CLSI文獻M07-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards; 2009)批准之培養液微量稀釋技術量測最低抑制濃度(MIC)來測定各化合物之活體外抗微生物活性。抗細菌活性係針對兩種細菌菌株量測：甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌菌株USA 300 (NRS384)及帶有IMP4213之大腸桿菌菌株MC4100，其引起外膜滲透性之增加(B Martin及Silhavy T. Imp/OstA is required for cell envelope biogenesis in *Escherichia coli*. (2002) Molecular Microbiology, 45(5), 1289-1302)。將細胞分別接種至胰蛋白酶大豆瓊脂(Trypticase Soy Agar)盤或魯瑞瓊脂(Luria Agar)盤上，並使其在35°C下生長20小時。接種物懸浮液係藉由將細胞刮入1 ml測試培養基(補充有0.002% v/v Tween-80的陽離子經調整之米勒海頓培養液(Mueller Hinton Broth))中並稀釋至0.01之最終OD_{600nm}來製備。

製備濃度為10 mg/ml的測試化合物之DMSO溶液。在96孔U形底微量滴定盤中，將此等化合物儲備液以64 μg/ml濃度稀釋於測試培養基中，且在相同培養基中進行連續2倍稀釋，總計有10種化合物濃度。接種物懸浮液添加至測試化合物之2倍連續稀釋液中達到0.0005之最終OD_{600nm}密度且在35°C下培育22小時。培育後，目測檢查各盤

且完全防止細菌生長的測試化合物之最低濃度記錄為MIC。結果列於表1中。

表1

化合物	MIC (μg/mL)大腸桿菌	MIC (μg/mL) 金黃色葡萄球菌
101	>64	6.3
102	>64	10
103	2.6	2.1
104	nt	4
105	>64	0.63
106	>64	2
107	>64	11
108	2	8
109	32	>64
110	0.28	2.2
111	0.3	1.3
112	>64	>64
113	4	4
114	>64	64
115	>64	64
116	>64	>64
117	64	>64
118	0.18	0.5
119	1	0.35
120	5.7	1.4
121	0.5	0.71
122	>64	>64
123	45	64
124	>64	>64
125	16	23
126	32	32
127	23	40
128	>64	>64
129	nt	>64
130	nt	>64
131	nt	>64
132	64	6.1
133	16	19
134	9.5	10
135	nt	4
136	64	23
137	64	>64
201	0.4	0.84
202	1.6	1.6
203	0.4	2
204	0.35	1.4
205	0.79	2.8

206	2.6	4
207	0.63	1.3
208	1	4.8
209	1	4
210	1.4	4

nt = 未測試

實例48：酶抑制分析

如先前所述(PA Smith, TC Roberts, FE Romesberg, Broad-spectrum antibiotic activity of the arylomycin natural products is masked by natural target mutations, Chem Biol, 2010, 17:1223-1231. PMCID: 3003444)，在分別含有質體pET23-lepB及pCDF1-SaSpB之大腸桿菌BL21(DE3)中表現全長His標記之大腸桿菌及金黃色葡萄球菌SPase蛋白。簡言之，為表現大腸桿菌SPase，使在補充有安比西林(ampicillin)之20 ml魯瑞-貝爾塔尼培養基(Luria-Bertani medium)中生長之飽和隔夜培養物於1.5 L魯瑞-貝爾塔尼培養基中繼代培養，並在37°C下振盪，直至在600 nm下之光學密度達到0.4-0.5。用最終濃度為0.5 μM之異丙基β-D-1-硫代半乳糖脈糖苷(ITPG)誘導蛋白質表現，且使用如先前所述(3)之鎳親和層析法進行純化。金黃色葡萄球菌SPase以類似方式表現並純化，但存在以下不同。使用300 mM NaCl、20 mM Tris pH 8.06、5 mM咪唑、10%甘油、1% Triton X-100溶解SPase蛋白，之後在Ni-NTA Superflow樹脂上純化。樹脂結合之蛋白質以含有1% Elugent代替Triton X-100之類似緩衝液洗滌，之後蛋白質於補充有300 mM咪唑之洗滌緩衝液中溶離。藉由SDS-PAGE目測檢查隨後考馬斯染色(Comassie staining)判斷蛋白質純度超過95%。所有蛋白質濃度均藉由BCA分析測定。

使用兩種螢光肽受質(癸醯基-LSSPAY^{NO2}A↓ADK^{abz}PD及癸醯基-LTPAY^{NO2}A↓ASKK^{abz}DD)來量測上述蛋白質之酶活性，其中abz為螢光供體2-胺基苯甲醯胺，Y_{NO2}為螢光受體3-硝基酪胺酸，且裂解位點

以箭頭指示。酶主溶液係藉由將大腸桿菌或金黃色葡萄球菌SPase蛋白稀釋至反應緩衝液中分別達到最終濃度3 nM或10 nM來製備。反應緩衝液由20 mM NaKHPO₄ pH 7.4、100 mM NaCl及1% v/v ElugentTM清潔劑組成。藉由添加受質達到最終濃度20 μM來起始反應。藉由使用SpectraMax M2螢光微孔盤讀取器量測螢光信號(在314 nm下激發，在416 nm下發射)之增加來監測反應進展。為測定測試化合物之IC₅₀值，製備濃度為1 mM的化合物於DMSO中之儲備液。在酶混合溶液中以10 μM開始來製備測試化合物之三倍連續稀釋液且在室溫下培育10分鐘。培育後，添加螢光受質達到最終濃度20 μM且在室溫下持續監測螢光之增加(對應於受質之裂解)，持續1小時。基於在反應期間螢光之增加速率來計算初始反應速率。繪製反應速率隨化合物濃度變化之圖，且以S型劑量反應曲線之非線性回歸分析(SoftMaxPro 5.4, Molecular DevicesTM)來測定IC₅₀值。結果列於表2中。

表2

Cpd	IC 50 (nM) 大腸桿菌	IC 50 (nM) 金黃色葡萄球菌
101	5.4	30
102	11	280
103	1.3	8
104	3.7	12
105	1.3	16
106	2.9	8.8
107	0.6	2.6
108	2.4	110
109	11	15
110	1.4	350
111	2.2	160
112	850	7200
113	3.6	69
114	730	2200
115	630	1900
116	>10,000	>10,000
117	760	3900
118	7.6	31
119	8.6	33
120	18	220
121	29	110

122	27	130
123	20	18
124	23	1000
125	26	64
126	13	130
127	1.4	440
128	1.5	3500
129	370	140
130	160	580
131	180	3.3
132	26	5.9
133	1.8	33
134	0.8	8.2
135	nt	nt
136	44	47
137	350	3100
138	30	78
201	15	150
202	28	200
203	8.9	81
204	25	250
205	30	280
206	81	600
207	21	210
208	680	>10,000
209	84	3700
210	96	210

nt = 未測試

實例49：在患有艱難梭菌相關性腹瀉之患者中進行的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物之安全性及功效的臨床試驗

目的：本研究旨在確定本文提供之化合物用於治療艱難梭菌相關性腹瀉之症狀及降低腹瀉反覆發作之風險的安全性及功效。化合物係與當前的標準抗生素治療相比較來進行評估，因此所有患者將接受活性藥物治療。提供所有研究相關性護理，包括醫生出診、體檢、實驗室測試及用藥研究。參與總時長為約10週。

患者：合格個體將為18歲及更大年齡之男性及女性。

標準：

納入標準：

至少18歲；

患有活動性輕度至中度艱難梭菌相關性腹瀉(CDAD)；

能夠耐受口服藥物治療；

未懷孕或哺乳；及

簽署知情同意書並標明日期。

研究設計：其為在患有艱難梭菌相關性腹瀉之患者中進行的有關式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物之功效、安全性及耐受性的隨機化、雙盲的活性對照研究。

實例50：比較式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物與萬古黴素用於治療MRSA骨髓炎之臨床試驗

目的：本研究旨在確定本文提供之化合物相比萬古黴素在治療甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌(MRSA)骨髓炎方面之功效。

患者：合格個體將為18歲及更大年齡之男性及女性。

標準：**納入標準：**

培養證實之MRSA，在操作室或無菌活檢程序中自骨骼部位獲得。感染及取樣部位在骨骼或與骨骼相連之深部軟組織部位內；或與骨髓炎相符之放射影像異常及MRSA血液培養呈陽性；

必要時，對感染部位實施手術清創；

個體能夠提供書面知情同意書；及

個體能夠接受12週之門診非經腸療法。

排除標準：

對式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、

(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或萬古黴素具有超敏反應；

金黃色葡萄球菌對式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物或萬古黴素具有抗性；

由長期、開放性傷口直接發展的骨髓炎；

多微生物培養(唯一例外為培養物中存在凝血酶陰性葡萄球菌且臨床評估為其係污染物的情形)；

個體在研究登記時妊娠測試呈陽性；

基線腎或肝功能不全，此將妨礙研究藥物之投與；

在不安全條件下靜脈內投與抗生素達3個月的主動注射藥物使用；及

針對非骨髓炎感染預先使用抗生素超過14天。

研究設計：其為比較萬古黴素與式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物用於治療MRSA骨髓炎之功效的隨機化、開放標記的活性對照試驗。

實例51：在所選由萬古黴素抗性腸球菌(VRE)引起之嚴重感染中評價式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物的臨床試驗

目的：本研究旨在確定式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物在治療所選由VRE引起之嚴重感染方面的安全性及功效。

患者：合格個體將為18歲及更大年齡之男性及女性。

標準：

納入標準：

分離出單獨或作為多微生物感染之一部分的以下多抗生素抗性細菌中之一種：萬古黴素抗性屎腸球菌、萬古黴素抗性糞腸球菌；及

確診患有需要投與靜脈內(IV)抗生素療法的嚴重感染(例如，菌血症[除非是由排除的感染引起]、複雜性腹腔內感染、複雜性皮膚及皮膚結構感染或肺炎)。

排除標準：

出現任何併發病狀，或服用在研究者看來會妨礙反應之評價或使得不太可能完成預期療程或隨訪評估或會實質上增加與個體參與本研究有關之風險之任何伴隨藥物治療的個體。

不到7天的預先抗生素療法時長。

研究設計：其為有關式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物在治療所選由VRE引起之嚴重感染方面之安全性及功效的隨機化、雙盲研究。

醫藥組合物

I. 非經腸組合物

為了製備適於藉由注射投與之非經腸醫藥組合物，將100 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物溶解於DMSO中且接著與10 mL 0.9%無菌生理食鹽水混合。混合物併入適於藉由注射投與之單位劑型中。

在另一實施例中，混合以下成分以形成可注射調配物：

成分	量
式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、 (IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、 (IVa)或(IVb)之化合物	1.2 g
乙酸鈉緩衝溶液(0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N)或NaOH (1 M)	適量至適合pH
水(經蒸餾，無菌)	補足至20 mL

將除水以外的以上所有成分組合並攪拌，且必要時略微加熱。

接著添加足量水。

口服組合物

爲了製備供經口傳遞之醫藥組合物，將100 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物與750 mg澱粉混合。混合物併入適於經口投與之口服劑量單元(諸如硬明膠膠囊)中。

在另一實施例中，緊密混合以下成分且壓製成單刻痕錠劑。

成分	每粒錠劑之量，mg
式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、 (IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、 (IVa)或(IVb)之化合物	200
玉米澱粉	50
交聯羧甲基纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

在又另一實施例中，緊密混合以下成分且裝載至硬殼明膠膠囊中。

成分	每粒錠劑之量，mg
式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、 (IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、 (IVa)或(IVb)之化合物	200
噴霧乾燥之乳糖	148
硬脂酸鎂	2

在又另一實施例中，混合以下成分以形成供經口投與之溶液/懸浮液：

成分	量
式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、 (IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、 (IVa)或(IVb)之化合物	1 g
無水碳酸鈉	0.1 g
乙醇(200酒精度)，USP	10 mL
純化水，USP	90 mL
阿斯巴甜(Aspartame)	0.003 g

局部凝膠組合物

爲了製備局部凝膠醫藥組合物，將100 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)或(IVb)之化合物與1.75 g羥丙基纖維素、10 mL丙二醇、10 mL豆蔻酸異丙酯及100 mL純化之乙醇USP混合。接著將所得凝膠混合物併入適於局部投與之容器(諸如管)中。

儘管本文已顯示並描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將顯而易知，該等實施例僅藉助於實例提供。熟習此項技術者在不偏離本發明之情況下現將瞭解多種變化、改變及取代。應瞭解，本文所述實施例之各種替代方案均可用於實踐本發明。以下申請專利範圍旨在界定本發明之範疇且在此等請求項範疇內之方法及結構以及其等效物皆涵蓋其中。

【符號說明】

無

I631127

公 告 本

發明摘要

※ 申請案號：102142527

C07F 5/02 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

C07K 7/02 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

※ 申請日：102.11.21

※ I P C 分類：

【發明名稱】

巨環廣效抗生素

MACROCYCLIC BROAD SPECTRUM ANTIBIOTICS

【中文】

本文提供抗細菌化合物，其中該等化合物在一些實施例中具有廣效生物活性。在各種實施例中，該等化合物藉由抑制細菌中一種必不可少之蛋白質細菌1型信號肽酶(SpsB)來起作用。還提供使用本文所述之化合物的醫藥組合物及治療方法。

【英文】

Provided herein are antibacterial compounds, wherein the compounds in some embodiments have broad spectrum bioactivity. In various embodiments, the compounds act by inhibition of bacterial type 1 signal peptidase (SpsB), an essential protein in bacteria. Pharmaceutical compositions and methods for treatment using the compounds described herein are also provided.

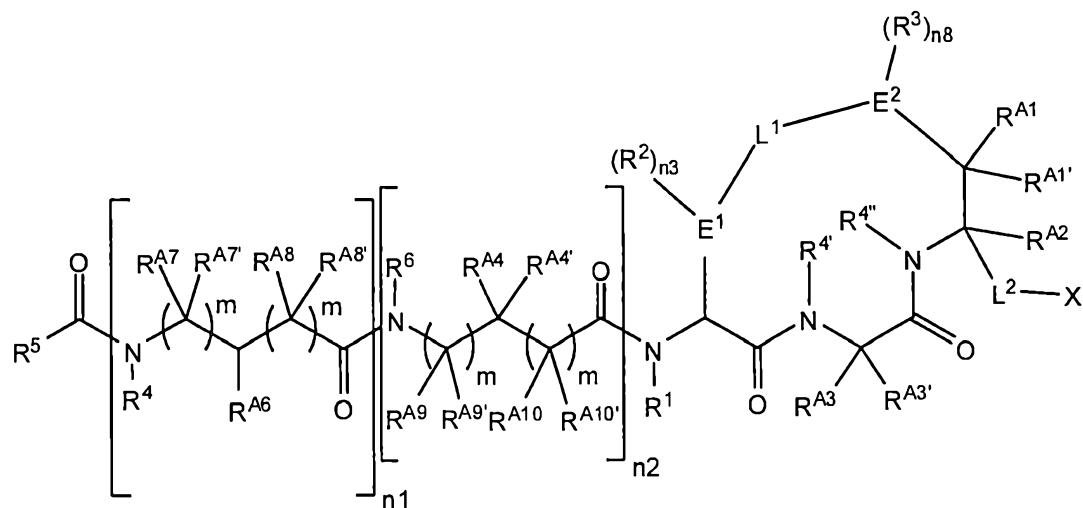
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

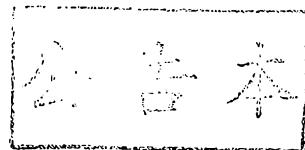
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

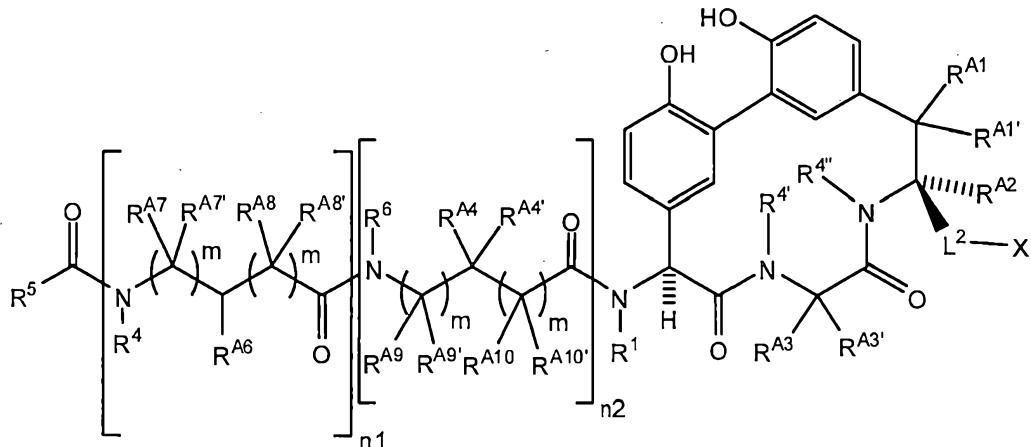


式(I)



申請專利範圍

1. 一種式(Ic)之化合物，

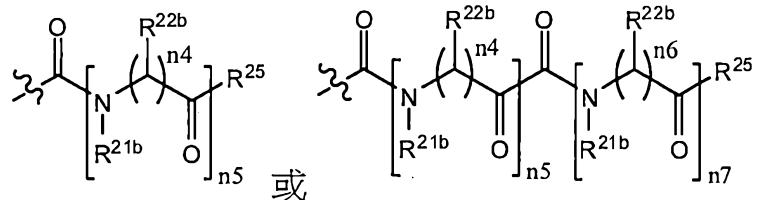


式(Ic)；

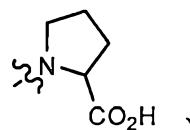
其中：

L^2 為一鍵；

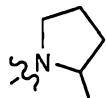
X為下式之基團



其中n4、n5及n6各自獨立地為1或2；n7為0； R^{21b} 及 R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫、或(C₁-C₆)烷基，其中任何(C₁-C₆)烷基視情

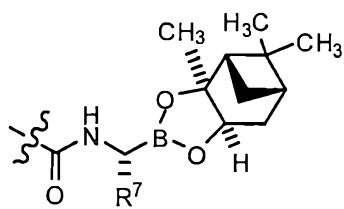


況經1至3個J取代； R^{25} 為H、OH、OR^C、

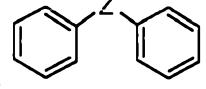


或NR^{25a}R^{25b}，其中R^{25a}及R^{25b}各自獨立地為H或視情況經取代之烷基； R^C 在每次出現時獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，且波形線指示X與式(Ic)中帶有X之碳的連接點；或

X為CO₂H、C(=O)N(H)CH(R⁷)B(OR^{B3})(OR^{B4})或



，其中R⁷為H、甲基或乙基；R^{B3}及R^{B4}各自獨立地為H或(C₁-C₆)烷基；

R⁵為芳基或具有1-22個碳原子之直鏈或分支烷基鏈；在該鏈內或在鏈末端處視情況包含視情況經取代之 ，其中Z為一鍵、O、S、NH、CH₂或C≡C；

n1為0及n2為1；

每個m獨立地為0或1；

R¹為CH₃；

R⁴、R^{4'}及R^{4''}為氫；

R⁶為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R^{A1}及R^{A1'}為氫；

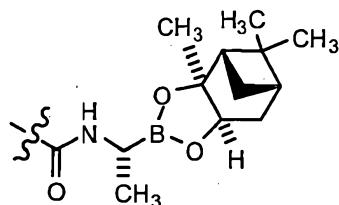
R^{A2}、R^{A3}、R^{A3'}、R^{A4}、R^{A4'}、R^{A7}、R^{A7'}、R^{A8}、R^{A8'}、R^{A9}、R^{A9'}、R^{A10}及R^{A10'}在每次出現時獨立地為氫或視情況經1至3個J取代之(C₁-C₆)烷基；

R^{A6}為胺基、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、5至7員雜芳基、5至7員雜環基或(C₆-C₁₀)芳基，其中任何烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個J取代；

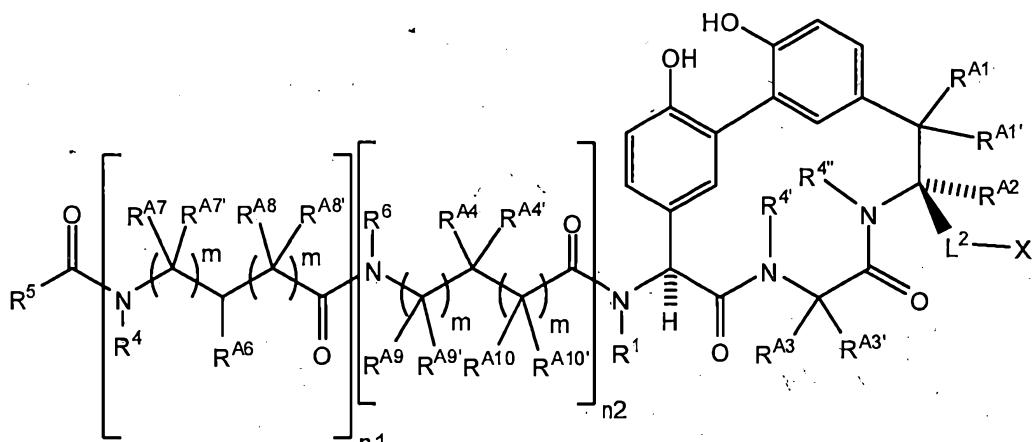
J為鹵素、R'、OR'、CN、CF₃、OCF₃、(CH₂)_{0-p}N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SR'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂R'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SO₃R'、(CH₂)_{0-p}C(O)R'、(CH₂)_{0-p}C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}NH-C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂或(CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂，其中p為4；

每個R'在每次出現時獨立地為氫、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₁₀)環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中X為CO₂H。
3. 如請求項1之化合物，其中X為C(=O)NHCH₂B(OH)₂。
4. 如請求項1之化合物，其中X為C(=O)NHCH(CH₃)B(OH)₂。



5. 如請求項1之化合物，其中X為
6. 一種式(IIc)之化合物，

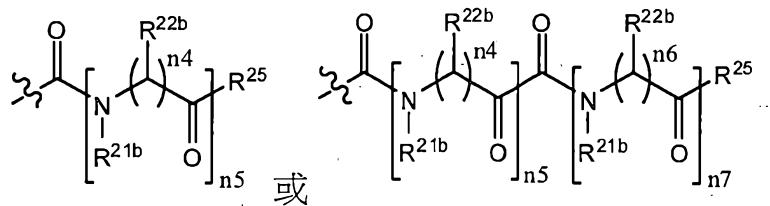


式(IIc)；

其中：

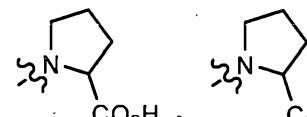
L²為一鍵；

X為下式之基團



其中 n_4 、 n_5 及 n_6 各自獨立地為 1 或 2； n_7 為 0； R^{21b} 及 R^{22b} 在每次出現時獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基視情況

經 1 至 3 個 J 取代； R^{25} 為 H、OH、 OR^C 、

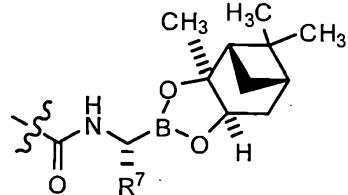


或 $NR^{25a}R^{25b}$ ，其中 R^{25a} 及 R^{25b} 各自獨立地為 H 或 視情況經取代之

烷基； R^C 在每次出現時獨立地為 H 或 (C_1-C_6) 烷基，且波形線指

示 X 與式 (IIc) 中帶有 X 之碳的連接點；或

X 為 CO_2H 、 $CH_2C(=O)H$ 、 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 或



，其中 R^7 為 H、甲基或乙基； R^{B3} 及 R^{B4} 各自獨立地為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；

R^5 為具有 1-22 個碳原子之直鏈或分支烷基鏈；

n_1 及 n_2 為 1；

每個 m 獨立地為 0 或 1；

R^1 為 CH_3 ；

R^4 、 $R^{4'}$ 及 $R^{4''}$ 為氫；

R^6 為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R^{A1} 、 $R^{A1'}$ 及 R^{A6} 為氫；

R^{A2} 、 R^{A3} 、 $R^{A3'}$ 、 R^{A4} 、 $R^{A4'}$ 、 R^{A7} 、 $R^{A7'}$ 、 R^{A8} 、 $R^{A8'}$ 、 R^{A9} 、

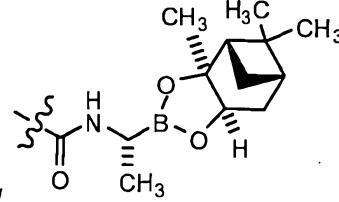
$R^{A9'}$ 、 R^{A10} 及 $R^{A10'}$ 在每次出現時獨立地為氫或視情況經 1 至 3 個 J 取

代之 (C_1-C_6) 烷基；

J為鹵素、R'、OR'、CN、CF₃、OCF₃、(CH₂)_{0-p}N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SR'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂R'、(CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂、(CH₂)_{0-p}SO₃R'、(CH₂)_{0-p}C(O)R'、(CH₂)_{0-p}C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂、(CH₂)_{0-p}NH-C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R'、(CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂或(CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂，其中p為4；

每個R'在每次出現時獨立地為氫、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₁₀)環烯基、芳基或雜芳基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-NH₂、-N((C₁-C₄)烷基)₂、-NH(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₁-C₆雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項6之化合物，其中X為CO₂H。
8. 如請求項6之化合物，其中X為C(=O)NHCH₂B(OH)₂。
9. 如請求項6之化合物，其中X為C(=O)NHCH(CH₃)B(OH)₂。



10. 如請求項6之化合物，其中X為
11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。
12. 一種如請求項1至10中任一項之化合物的用途，其係用於製備供治療患者之細菌感染的藥劑。
13. 如請求項12之用途，其中該藥劑係以足以對該哺乳動物提供有益作用之頻率及持續時間投與。

14. 如請求項13之用途，其中該細菌感染為涉及以下之感染：銅綠假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、螢光假單胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假單胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、產鹼假單胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、惡臭假單胞菌(*Pseudomonas putida*)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋蔥伯克氏菌(*Burkholderia cepacia*)、嗜水氣單胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、弗氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、鼠傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhimurium*)、傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhi*)、副傷寒沙門氏菌(*Salmonella paratyphi*)、腸炎沙門氏菌(*Salmonella enteritidis*)、痢疾志賀氏菌(*Shigella dysenteriae*)、福氏志賀氏菌(*Shigella flexneri*)、宋內志賀氏菌(*Shigella sonnei*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)、產酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、土拉弗朗西斯菌(*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、奇異變形菌(*Proteus mirabilis*)、普通變形菌(*Proteus vulgaris*)、產鹼普羅威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普羅威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、斯氏普羅威登斯菌(*Providencia stuartii*)、鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)、乙酸鈣不動桿菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不動桿菌(*Acinetobacter haemolyticus*)、小腸結腸炎耶爾森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶爾森氏菌(*Yersinia pestis*)、假結核耶爾森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、中間耶爾森氏菌(*Yersinia intermedia*)、百日咳鮑特氏菌(*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特氏菌(*Bordetella parapertussis*)、支氣管敗血性鮑特氏菌

(*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血嗜血桿菌 (*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血嗜血桿菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜克氏嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)、多殺巴斯德氏菌(*Pasteurella multocida*)、溶血性巴斯德氏菌 (*Pasteurella haemolytica*)、卡他莫拉菌 (*Branhamella catarrhalis*)、幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)、胎兒彎曲桿菌 (*Campylobacter fetus*)、空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)、結腸彎曲桿菌 (*Campylobacter coli*)、伯氏疏螺旋體 (*Borrelia burgdorferi*)、霍亂弧菌 (*Vibrio cholerae*)、副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、嗜肺性軍團菌(*Legionella pneumophila*)、單核細胞增多性李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)、淋病雙球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)、金氏菌 (*Kingella*)、莫拉菌 (*Moraxella*)、陰道加德納氏菌 (*Gardnerella vaginalis*)、脆弱擬桿菌(*Bacteroides fragilis*)、狄氏擬桿菌(*Bacteroides distasonis*)、擬桿菌3452A同源群(*Bacteroides 3452A homology group*)、普通擬桿菌(*Bacteroides vulgatus*)、卵形擬桿菌 (*Bacteroides ovalis*)、多形擬桿菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形擬桿菌(*Bacteroides uniformis*)、埃氏擬桿菌 (*Bacteroides eggerthii*)、內臟擬桿菌 (*Bacteroides splanchnicus*)、難難梭菌(*Clostridium difficile*)、結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鳥分枝桿菌 (*Mycobacterium avium*)、胞內分枝桿菌(*Mycobacterium intracellulare*)、麻風分枝桿菌 (*Mycobacterium leprae*)、白喉桿菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、潰瘍棒桿菌(*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、無乳鏈球菌 (*Streptococcus*

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

15. 如請求項13之用途，其中該細菌感染為涉及革蘭氏陰性細菌之感染。
16. 如請求項13之用途，其中投與包含局部投與。
17. 如請求項13之用途，其中該藥劑進一步包含第二治療劑，其中該第二治療劑為氨基糖苷類抗生素、氟喹諾酮類抗生素、 β -內醯胺類抗生素、巨環內酯類抗生素、糖肽抗生素、利福平(rifampicin)、氯黴素(chloramphenicol)、氟苯尼考(fluoramphenicol)、黏桿菌素(colistin)、莫匹羅星(mupirocin)、枯草桿菌素(bacitracin)、達托黴素(daptomycin)或利奈唑胺(linezolid)。
18. 如請求項17之用途，其中該第二治療劑不為SpsB抑制劑。
19. 如請求項17之用途，其中該第二治療劑為 β -內醯胺類抗生素。
20. 如請求項17之用途，其中該 β -內醯胺類抗生素係選自青黴素類、單環內醯胺類、頭孢菌素類及碳青黴烯類。
21. 如請求項17之用途，其進一步包含投與 β -內醯胺酶抑制劑。