202128718

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202128718 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109133164 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 09 月 24 日

(51)Int. Cl.： *C07F5/02 (2006.01)* *A61P31/04 (2006.01)*

(30)優先權：2019/11/26 美國 62/940,538

(71)申請人：美商維納拓爾斯製藥公司 (美國) VENATORX PHARMACEUTICALS, INC. (US) 美國

(72)發明人：柏恩斯 克里斯多福 J BURNS, CHRISTOPHER J. (US)；丹格 丹妮絲 DAIGLE, DENIS (CA)；褚國華 CHU, GUO-HUA (CN)；漢瑞克 喬迪 HAMRICK, JODIE (US)；波伊德 史帝芬 A BOYD, STEVEN A. (US)；蘇利 艾利森 L ZULLI, ALLISON L. (US)；康登 史帝芬 M CONDON, STEPHEN M. (US)；麥爾斯 卡倫 L MYERS, CULLEN L. (CA)；徐 振榮 XU, ZHENRONG (US)；上原剛 UEHARA, TSUYOSHI (JP)；萊恩 納坦 LINE, NATHAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：86 項 圖式數：0 共 348 頁

(54)名稱

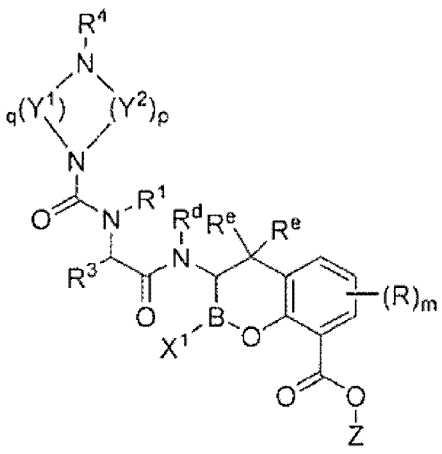
青黴素結合蛋白抑制劑

(57)摘要

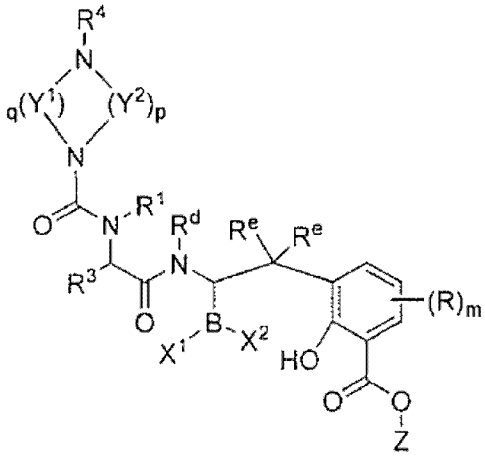
本文描述某些含硼化合物、組合物、製劑，及其作為細菌青黴素結合蛋白之轉肽酶功能之調節劑及作為抗細菌劑之用途。於一些實施例中，本文中所述之化合物抑制青黴素結合蛋白。於某些實施例中，本文中所述之化合物可用於治療細菌感染。

Described herein are certain boron-containing compounds, compositions, preparations and their use as modulators of the transpeptidase function of bacterial penicillin-binding proteins and as antibacterial agents. In some embodiments, the compounds described herein inhibit penicillin-binding proteins. In certain embodiments, the compounds described herein are useful in the treatment of bacterial infections.

特徵化學式：



式(IIa)



式(IIb)

202128718

【發明摘要】

【中文發明名稱】

青黴素結合蛋白抑制劑

【英文發明名稱】

PENICILLIN-BINDING PROTEIN INHIBITORS

【中文】

本文描述某些含硼化合物、組合物、製劑，及其作為細菌青黴素結合蛋白之轉肽酶功能之調節劑及作為抗細菌劑之用途。於一些實施例中，本文中所述之化合物抑制青黴素結合蛋白。於某些實施例中，本文中所述之化合物可用於治療細菌感染。

【英文】

Described herein are certain boron-containing compounds, compositions, preparations and their use as modulators of the transpeptidase function of bacterial penicillin-binding proteins and as antibacterial agents. In some embodiments, the compounds described herein inhibit penicillin-binding proteins. In certain embodiments, the compounds described herein are useful in the treatment of bacterial infections.

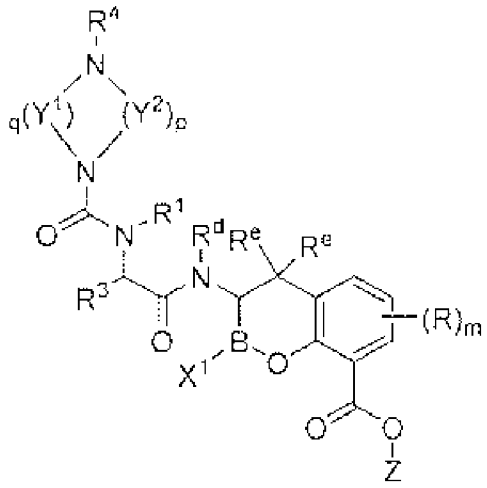
【指定代表圖】

無

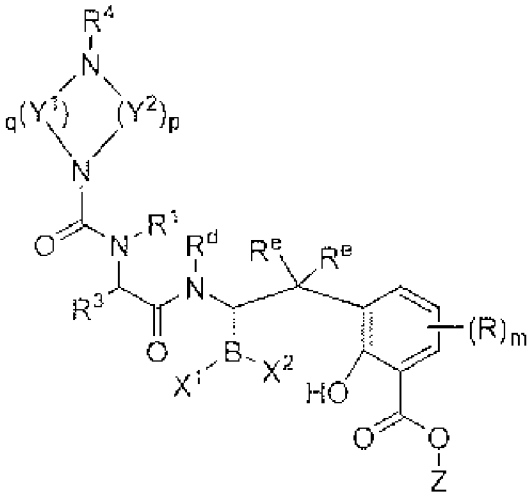
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(IIa)



式(IIb)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

青黴素結合蛋白抑制劑

【英文發明名稱】

PENICILLIN-BINDING PROTEIN INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明提供某些含硼化合物、組合物、製劑，及其作為細菌青黴素結合蛋白之轉肽酶功能之調節劑及作為抗細菌劑之用途。

【先前技術】

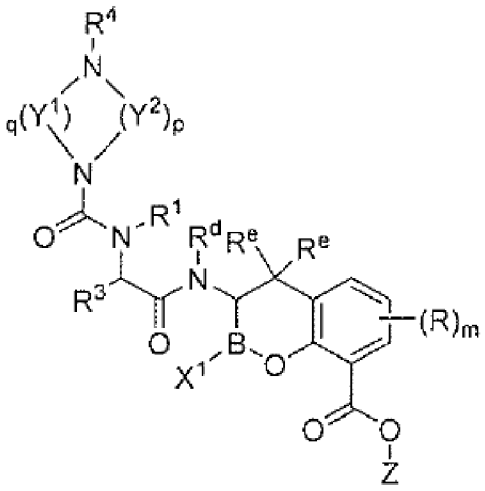
【0002】 抗生素為用於臨床上治癒細菌相關感染疾病之最有效藥物。其為極其有價值的治療選項，目前由於耐藥基因之進化及傳播，正在失去功效，從而導致耐多種藥物細菌生物體。在不同類別之抗生素中，靶向青黴素結合蛋白之β-內醯胺(例如，青黴素、頭孢菌素(cephalosporin)及碳青黴烯類(carbapenem))為最廣泛使用之抗生素類別，因為其具有強殺菌效應及低相關毒性。

【0003】 青黴素結合蛋白(PBP)為涉及肽聚糖(於細菌細胞壁中發現之主要結構聚合物)之合成之必需細菌酶的家族。β-內醯胺抗生素以高親和力結合至PBP且抑制其轉肽酶功能，從而導致肽聚糖細胞壁合成之中斷及主動分裂細胞之快速細胞裂解。因為不存在PBP之接近哺乳動物同系物，所以β-內醯胺因其安全性及功效受好評，PBP表示抗菌劑之理想靶。

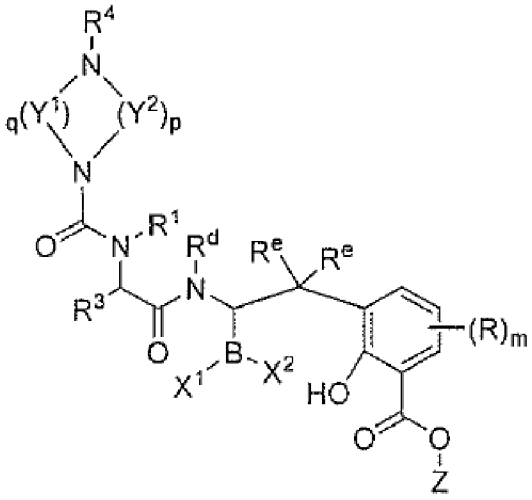
【發明內容】

【0004】 本文中描述抑制青黴素結合蛋白之活性且於活體外提供顯著抗菌活性之化合物，該青黴素結合蛋白為藉由β內醯胺抗生素靶向之細菌酶類別。

【0005】本文中提供式(IIa)或(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體：



式(IIa)

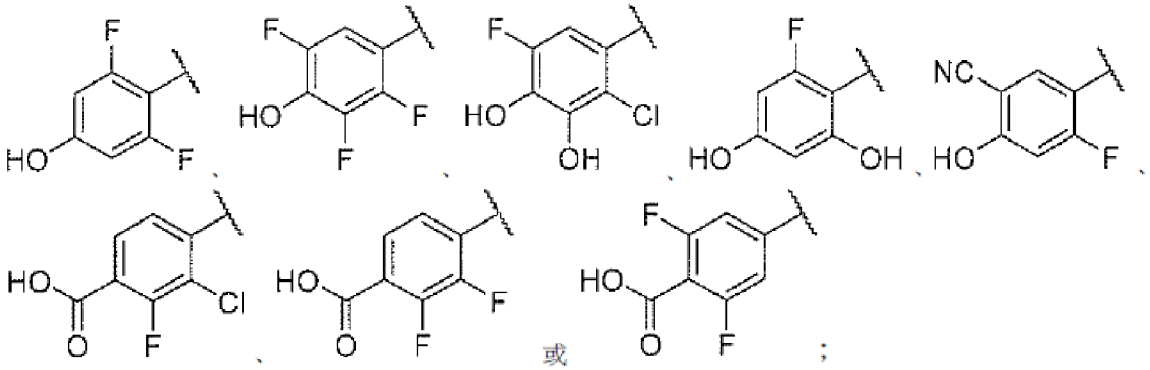


式(IIb)，

其中：

R^1為氫或C_1-C_6烷基；

R^3為



；

各Y^1及Y^2獨立地為-C(=O)-或-$C(R^5)_2$-；

R^4為-$S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、或-$C(=O)R^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

各R^5獨立地為氫、鹵素、-OH、-CN、NH_2、NO_2、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之

雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

q為1至3；

p為1至3；

各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$；

m為0至3；

R^d為氫或C_1-C_6烷基；

各R^e獨立地為氫、-CN、-OH、C_1-C_6烷基或環烷基；

X^1及X^2獨立地為-OH、-OR^X或F；或

X^1及X^2與其所連接之硼原子一起形成視情況經取代之環狀硼酸酯；

R^X為C_1-C_6烷基或環烷基；

Z為氫、R^{61}、-$(R^{60})_qOR^{61}$、-$(R^{60})_qO(R^{60})_qOR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)R^{61}$、-$R^{60}OC(=O)OR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)NHR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)N(R^{61})_2$、視情況經取代之烷氧基烷基、視情況經取代之醯氧基烷基、視情況經取代之烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之環烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之芳氧羰基氧基烷基、或視情況經取代之烷基-[1,3]二氧雜環戊烯-2-酮；

各R^{60}獨立地為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-或1,1'-伸環丙基；

各R^{61}獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

兩個R^{61}與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基；

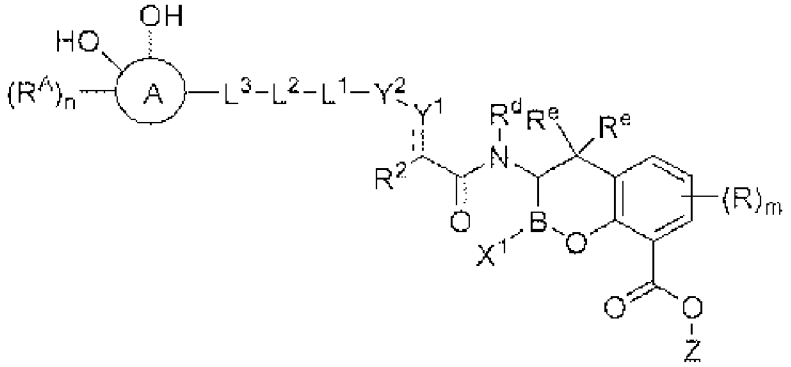
各R^a獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

各R^b獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

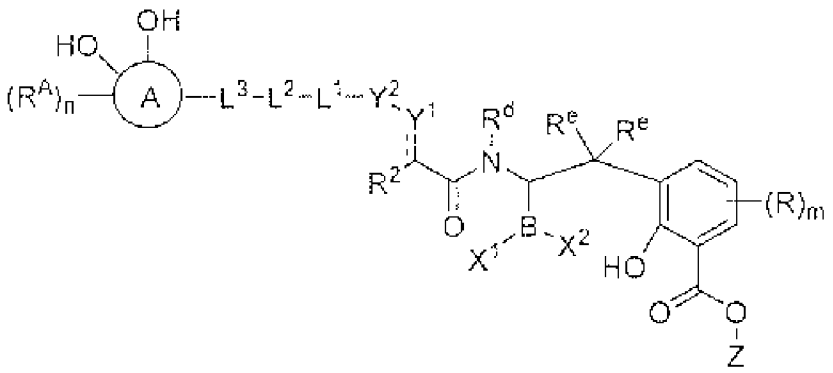
各R^c及R^d獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

各R^c及R^d與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基。

【0006】 本文中提供式(Ia)或(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體：

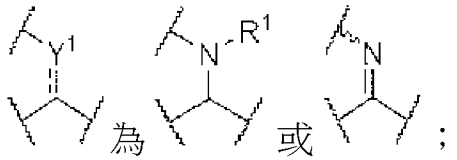


式(Ia)



式(Ib)，

其中：



為 或 ；

R^1為氫或C_1-C_6烷基；

Y^2為-(C=O)-或-O-；

L^1係不存在、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1至6個R^{L1}取代；

各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或

相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基；

L^2係不存在或為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；

各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；

L^3係不存在、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-或-NH-；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^A獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；

n為0至3；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代；

各$R^{2'}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺基烷基、鹵素、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$、-$C(=O)OR^a$、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$；

m為0至3；

R^d為氫或C_1-C_6烷基；

各R^e獨立地為氫、-CN、-OH、C_1-C_6烷基或環烷基；

X^1及X^2獨立地為-OH、-OR^X或F；或

X^1及X^2與其所連接之硼原子一起形成視情況經取代之環狀硼酸酯；

R^X為C_1-C_6烷基或環烷基；

Z為氫、R^{61}、-$(R^{60})_qOR^{61}$、-$(R^{60})_qO(R^{60})_qOR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)R^{61}$、-$R^{60}OC(=O)OR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)NHR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)N(R^{61})_2$、視情況經取代之烷氧基烷基、視情況經取代之醯氧基烷基、視情況經取代之烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之環烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之芳氧羰基氧基烷基、或視情況經取代之烷基-[1,3]二氧雜環戊烯-2-酮；

各R^{60}獨立地為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-或1,1'-伸環丙基；

各R^{61}獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

兩個R^{61}與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基；

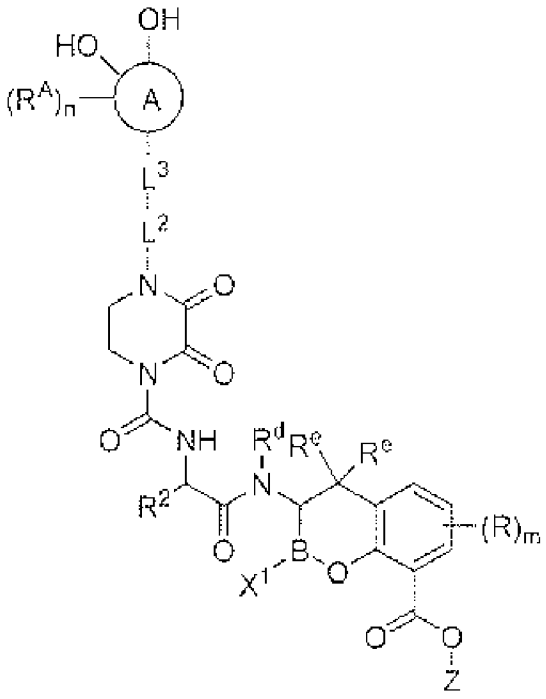
各R^a獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

各R^b獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

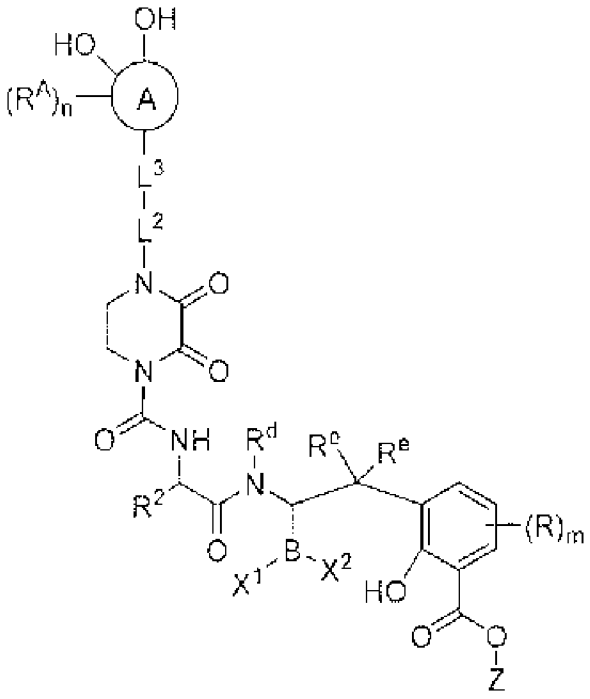
各R^c及R^d獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

各R^c及R^d與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基。

【0007】 本文中亦提供式(Ia')或(Ib')，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體：



式(Ia')



式(Ib')。

【0008】 本文中亦揭示醫藥組合物，其包含本文中所揭示之化合物及醫藥上可接受之賦形劑。

【0009】 本文中亦揭示一種治療個體之細菌感染之方法，其包括向該個體投與有效量之本文中所揭示之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體，或包含本文中所揭示之化合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0010】 本文中亦揭示一種抑制感染細菌感染之人類之細菌青黴素結合蛋白的方法，其包括使該細菌青黴素結合蛋白與有效量之本文中所揭示之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體，或包含本文中所揭示之化合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物接觸。

【0011】 於一些實施例中，該細菌感染係由淋病雙球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)引起。於一些實施例中，該細菌感染係由綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)引起。於一些實施例中，該細菌感染係由鮑曼

氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)引起。於一些實施例中，該細菌感染係由綠膿桿菌/鮑曼氏不動桿菌引起。於一些實施例中，該細菌感染係由抗碳青黴烯類腸桿菌科(CRE)引起。

【實施方式】

交互參考

【0012】 本申請案主張2019年11月26日申請之美國臨時申請案序號62/940,538之權益，其全文係以引用的方式併入本文中。

對聯邦贊助之研究之聲明

【0013】 本發明在政府支持下依據由國家衛生研究院(National Institutes of Health/NIH)之SBIR補助金號5R43AI094827，由國家衛生研究院(NIH)之1R01AI141239，由負責防範及應對之助理秘書之衛生及人類服務辦公室(Health and Human Services Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response) (HHS/ASPR)依據CARB-X納稅中間實體頒發之聯邦獎6 IDSEP16030-01-02，子獎4500002377，由負責防範及應對之助理秘書之衛生及人類服務辦公室(HHS/ASPR)依據CARB-X納稅中間實體頒發之聯邦獎6 IDSEP16030-01-02，子獎4500003206，及由國防部之國防威脅降低局(Defense Threat Reduction Agency/DTRA)頒發之合同HDTRA117C0070下進行。政府具有本發明之某些權利。

以引用的方式併入

【0014】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案係以引用的方式併入本文中，併入程度如同明確且個別地指示各個別公開案、專利或專利申請案以引用的方式併入般。

【0015】 臨床使用β-內醯胺抗生素之數十年間，細菌已進化耐藥機

制，該等機制使β-內醯胺效用受損，包括產生可容易轉移廣效β-內醯胺酶，該等酶能有效水解β內醯胺環。此等酶(現計數>1300種變異體)已遍及腸桿菌科傳播。細菌耐藥性之此機制之快速傳播嚴重限制β-內醯胺治療選項。

【0016】 抑制PBP之轉肽酶功能且不由β-內醯胺酶降解之新穎非β-內醯胺化合物將表示治療耐藥細菌感染之主要進展，基本上繞過>70年之細菌進化以保護細胞壁生物合成中之青黴素結合蛋白之功能。本發明係針對某些硼基化合物(硼酸及環狀硼酸酯)，其為PBP抑制劑及抗菌化合物。該等化合物及其醫藥上可接受之鹽可用於治療細菌感染，特定言之耐抗生素之細菌感染。一些實施例包括化合物、其組合物、醫藥組合物、用途及製法。

定義

【0017】 於下列描述中，為提供各種實施例之徹底理解，闡述某些特定細節。然而，熟習此項技術者應瞭解，可在沒有此等細節下實踐本發明。於其他實例中，尚未顯示或詳細描述熟知結構以避免不必要地混淆實施例之描述。除非上下文另有要求，否則隨後的整篇本說明書及申請專利範圍之字詞「包括(comprise)」及其變型，諸如「包括(comprises/comprising)」應以開放包含性意義解釋，即，為「包括但不限於」。另外，本文中所提供之標題係僅出於方便且不解釋所主張之發明之範圍或含義。

【0018】 整篇本說明書提及「一個實施例」或「一實施例」意指結合該實施例所述之特定特徵、結構或特性包含於至少一個實施例中。因此，短語「於一個實施例中」或「於一實施例中」於整篇本說明書各個地

方中之出現不一定全部係指相同實施例。此外，特定特徵、結構或特性可於一或多個實施例中以任何適宜方式組合。同樣，如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非上下文另有明確指定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包含複數指示物。亦應注意，除非上下文另有明確指定，否則術語「或」一般以其意義(包括「及/或」)採用。

【0019】 術語「抗生素」係指降低微生物之生存力或抑制微生物之生長或增殖之化合物或組合物。短語「抑制生長或增殖」意指將產生時間(即，用於細菌細胞分裂或種群增加一倍所需之時間)增加至少約2倍。較佳抗生素為可將產生時間增加至少約10倍或更多(例如，至少約100倍或甚至無限，如於總細胞死亡中)之彼等。如本發明中所用，抗生素進一步意欲包括抗微生物劑、抑菌劑或殺菌劑。關於本發明適用之抗生素之實例包括青黴素、頭孢菌素及碳青黴烯。

【0020】 術語「β-內醯胺抗生素」係指具有抗生素性質之化合物，其含有β-內醯胺官能團。關於本發明可用之β-內醯胺抗生素之非限制實例包括青黴素、頭孢菌素、青黴烯、碳青黴烯及單環β-內醯胺(monobactam)。

【0021】 術語「β-內醯胺酶」表示能使β-內醯胺抗生素失活之蛋白質。β-內醯胺酶可為催化β-內醯胺抗生素之β-內醯胺環之水解的酶。本文中特別關注為微生物β-內醯胺酶。該β-內醯胺酶可為(例如)絲胺酸β-內醯胺酶或金屬β-內醯胺酶。

【0022】 術語「青黴素結合蛋白」 (「PBP」)係指負責肽聚糖(專門於細菌細胞壁中發現之必需結構聚合物)之合成之不可缺少之細菌酶的家族。此家族之蛋白質包含三個類別。類別A為具有糖基轉移酶(GTase)及

轉肽酶(TPase)活性二者之高分子量雙功能酶，而類別B為單功能高分子量轉肽酶及類別C為低分子量重構酶，其包括D,D-羧肽酶及D,D-內切酶。青黴素結合蛋白(PBP)為β-內醯胺抗生素之靶，該β-內醯胺抗生素共價修飾Tpase之活性位點並阻斷肽聚糖之合成及重構，從而導致主動分裂細胞之快速細菌細胞裂解之藥劑。

【0023】「胺基」係指-NH_2取代基。

【0024】「側氧基」係指=O取代基。

【0025】「肟」係指=N-OH取代基。

【0026】「側硫基」係指=S取代基。

【0027】「烷基」係指直鏈或分支鏈烴鏈，其係完全飽和。烷基可具有1至30個碳原子。包含至多30個碳原子之烷基係指C_1-C_{30}烷基，同樣，例如，包含至多12個碳原子之烷基為C_1-C_{12}烷基。包含至多6個碳之烷基為C_1-C_6烷基。烷基包括(但不限於) C_1-C_{30}烷基、C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷基、C_1-C_2烷基、C_2-C_8烷基、C_3-C_8烷基、C_4-C_8烷基及C_5-C_{12}烷基。於一些實施例中，該烷基為C_1-C_6烷基。代表性烷基包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、2-乙基丙基及類似者。代表性直鏈烷基包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基及類似者。於一些實施例中，該烷基經視情況經取代之芳基取代以形成視情況經取代之芳烷基。於一些實施例中，該烷基經視情況經取代之雜芳基取代以形成視情況經取代之雜芳烷基。於一些實施例中，該烷基經視情況經取代之環烷基取代以形成視情況經取代之環烷基烷基。於一些實施例中，該烷基經視情況經取

代之雜環烷基取代以形成視情況經取代之雜環烷基烷基。於一些實施例中，該烷基視情況經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。於一些實施例中，該烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該烷基視情況經鹵素取代。

【0028】「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。於某些實施例中，烯基包含2至12個(C_2-C_{12}烯基)碳原子，或2至8個碳原子(C_2-C_8烯基)，或2至6個碳原子(C_2-C_6烯基)或2至4個碳原子(C_2-C_4烯基)。烯基可藉由單鍵連接至分子之其餘，例如，乙烯基(即，乙烯基)、丙-1-烯基(即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及類似者。烯基可藉由雙鍵連接至分子之其餘，例如，=CH_2、=$CH(CH_2)_3CH_3$。於一些實施例中，該烯基視情況經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該烯基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。於一些實施例中，該烯基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該烯基視情況經鹵素取代。

【0029】「炔基」係指含有至少一個碳-碳三鍵之直鏈或分支鏈烴鏈基團。於某些實施例中，炔基包含2至12個(C_2-C_{12}炔基)碳原子，或2至8個碳原子(C_2-C_8炔基)，或2至6個碳原子(C_2-C_6炔基)或2至4個碳原子(C_2-C_4炔基)。炔基可藉由單鍵連接至分子之其餘，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及類似者。於一些實施例中，該炔基視情況經側

氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該炔基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。於一些實施例中，該炔基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該炔基視情況經鹵素取代。

【0030】「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘連接至自由基之直鏈或分支鏈二價烴鏈，其僅由碳及氫組成，不含有不飽和且具有(例如)1至12個碳原子(C_1-C_{12}伸烷基)，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及類似者。該伸烷基鏈通過單鍵連接至分子之其餘及通過單鍵連接至自由基。伸烷基鏈至分子之其餘及至自由基之連接點係通過伸烷基鏈中之一個碳或通過該鏈內之任何兩個碳。於某些實施例中，伸烷基包含1至8個碳原子(C_1-C_8伸烷基)，或1至5個碳原子(C_1-C_5伸烷基)，或1至4個碳原子(C_1-C_4伸烷基)，或1至3個碳原子(C_1-C_3伸烷基)，或1至2個碳原子(C_1-C_2伸烷基)。於其他實施例中，伸烷基包含1個碳原子(C_1伸烷基)或2個碳原子(C_2伸烷基)。於某些實施例中，伸烷基包含2至5個碳原子(例如，C_2-C_5伸烷基)。於一些實施例中，伸烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。於一些實施例中，伸烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素取代。

【0031】「烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基係如本文中所定義。除非本說明書中另有明確指定，否則烷氧基可視情況經取代，如上文針對烷基所述。

【0032】「芳基」係指藉由自環碳原子移除一個氫原子之芳族單環

烴或芳族多環烴環體系。芳基可包含具有6至8個碳原子之環，其中環體系中之環中之至少一者係芳族，即，根據休克爾(Hückel)理論，其含有環狀離域(4n+2) π-電子體系。於一些實施例中，該芳基為單環、雙環、三環或四環環體系，其可包括稠合環體系(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，該芳基通過芳族環原子鍵結)。於一些實施例中，該芳基為6至10員芳基。於一些實施例中，該芳基為6員芳基。於一些實施例中，該芳基為10員芳基。衍生芳基之環體系包括(但不限於)諸如苯、茚、二氫茚、茚、四氫萘及萘之基團。於一些實施例中，該芳基視情況經鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該芳基視情況經鹵素、-CN、-Me、-Et、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$、$-NO_2$或環丙基取代。於一些實施例中，該芳基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-Me、-Et、$-CF_3$、-OH、-OMe或環丙基取代。於一些實施例中，該芳基視情況經鹵素取代。

【0033】「芳氧基」係指通過式-O-芳基之氧原子鍵結之基團，其中芳基係如上所述。

【0034】「芳烷基」係指式-R^h-芳基之基團，其中R^h為如上所定義之伸烷基鏈，例如，亞甲基、伸乙基及類似者。芳烷基基團之伸烷基鏈部分視情況經取代，如上文針對伸烷基鏈所述。芳烷基基團之芳基部分視情況經取代，如上文針對芳基所述。

【0035】「硼酸酯」係指-$B(OR^k)_2$，其中各R^k獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、(聚乙二醇)乙基、或視情況經取代之糖，限制條件為其不均為氫。於一些實施例中，各R^k為烷基。於一

些實施例中，兩個R^k可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之雜環或環狀硼酸酯。於一些實施例中，該環狀硼酸酯係自以下形成：蒎烷二醇(pinanediol)、頻哪醇、1,2-乙二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、2,3-丁二醇、1,2-二異丙基乙二醇、5,6-癸二醇、1,2-二環己基乙二醇、二乙醇胺、1,2-二苯基-1,2-乙二醇、2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-2,3-二醇、或(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-2,3-二醇。

【0036】「環烷基」係指飽和或部分不飽和單環或多環烴。於某些實施例中，該環烷基包含稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，該環烷基通過非芳族環原子鍵結)或橋接環體系。於某些實施例中，該環烷基包含3至20個碳原子(C_3-C_{20}環烷基)，或3至10個碳原子(C_3-C_{10}環烷基)，或3至8個碳原子(C_3-C_8環烷基)，或3至6個碳原子(C_3-C_6環烷基)。於一些實施例中，該環烷基為3-至6-員環烷基。於一些實施例中，該環烷基為3-至8-員環烷基。單環環烷基之實例包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基包括(例如)金剛烷基、降冰片基(即，雙環[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氫萘、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及類似者。於一些實施例中，該環烷基視情況經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該環烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-Me、-Et、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2、-NO_2或環丙基取代。於一些實施例中，該環烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-Me、-Et、-CF_3、-OH、-OMe或環丙基取代。於一些實施例中，該環烷基視情況經鹵素取代。

【0037】「環烷基烷基」係指式-R^h-環烷基之基團，其中R^h為如上

所定義之伸烷基鏈。該伸烷基鏈及該環烷基基團視情況經取代，如上所述。

【0038】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。於一些實施例中，鹵素係指氯或氟。

【0039】「雜環烷基」係指包含2至20個碳原子及至少一個雜原子之飽和或部分不飽和環。於某些實施例中，該等雜原子係獨立地選自N、O、Si、P、B及S原子。於某些實施例中，該等雜原子係獨立地選自N、O及S原子。該雜環烷基可係選自單環或雙環稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，該雜環烷基通過非芳族環原子鍵結)或橋接環體系。該雜環烷基中之雜原子視情況經氧化。若存在，則一或多個氮原子視情況經第四銨化。該雜環烷基係部分或完全飽和。該雜環烷基通過該雜環烷基之任何原子，價許可，諸如該雜環烷基之任何碳或氮原子連接至分子之其餘。於某些實施例中，該雜環烷基包含2至20個碳原子(C_2-C_{20}雜環烷基)，或2至10個碳原子(C_2-C_{10}雜環烷基)，或2至8個碳原子(C_2-C_8雜環烷基)，或2至6個碳原子(C_2-C_6雜環烷基)。於一些實施例中，該雜環烷基為3-至6-員雜環烷基。於一些實施例中，該雜環烷基為3-至8-員雜環烷基。於一些實施例中，該雜環烷基為5-至6-員雜環烷基。於一些實施例中，該雜環烷基為5-員雜環烷基。於一些實施例中，該雜環烷基為6-員雜環烷基。雜環烷基之實例包括(但不限於)吖丁啶基、氮雜環丙基、二氧雜環戊烷基、噻吩并[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃

基、硫代嗎啉基、硫嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。於一些實施例中，該雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-Me、-Et、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$、$-NO_2$或環丙基取代。於一些實施例中，該雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-Me、-Et、$-CF_3$、-OH、-OMe或環丙基取代。於一些實施例中，該雜環烷基視情況經鹵素取代。

【0040】「雜環烷基烷基」係指式-R^h-雜環烷基之基團，其中R^h為如上所定義之伸烷基鏈。若該雜環烷基為含氮雜環烷基，則該雜環烷基視情況在氮原子處連接至烷基基團。該雜環烷基烷基基團之伸烷基鏈視情況經取代，如上文針對伸烷基鏈所定義。該雜環烷基烷基基團之雜環烷基部分視情況經取代，如上文針對雜環烷基所定義。

【0041】「雜芳基」係指包含氫原子，1至13個碳原子，選自由氮、氧、磷及硫組成之群之1至6個雜原子，及至少一個芳族環之5-至14-員環體系。於一些實施例中，該雜芳基為5-或6-員雜芳基。於一些實施例中，該雜芳基為5-員雜芳基。於一些實施例中，該雜芳基為6-員雜芳基。於一些實施例中，該雜芳基為單環、雙環、三環或四環環體系，其可包含稠合環體系(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，該雜芳基通過芳族環原子鍵結)；該雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；該氮原子可視情況經第四銨化。於一些實施例中，該雜芳基為5-至10-員雜芳基。於一些實施例中，該雜芳基為10-員雜芳基。實例包括(但不限於)氮呯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并

噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、啐啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲嗪基、異噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-側氧基氮呯基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧負離子基吡啶基、1-氧負離子基嘧啶基、1-氧負離子基吡嗪基、1-氧負離子基嗒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、奎寧環基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基及苯硫基(即噻吩基)。於一些實施例中，該雜芳基視情況經鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該雜芳基視情況經鹵素、-CN、-Me、-Et、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2、-NO_2或環丙基取代。於一些實施例中，該雜芳基視情況經鹵素、-CN、-Me、-Et、-CF_3、-OH、-OMe或環丙基取代。於一些實施例中，該雜芳基視情況經鹵素取代。

【0042】 術語「視情況可選」或「視情況」意指隨後描述之事件或情況可發生或可不發生，及該描述包含該事件或情況發生之實例及其不發生之實例。例如，「視情況經取代之烷基」意指如上所定義之「烷基」或「經取代之烷基」。另外，視情況經取代之基團可未經取代(例如，-

CH_2CH_3)、經完全取代(例如，$-CF_2CF_3$)、經單取代(例如，$-CH_2CH_2F$)或在介於完全取代與單取代之間之任何程度經取代(例如，$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CFHCHF_2$等)。熟習此項技術者應瞭解，關於含有一或多個取代基之任何基團，意欲不將空間上不切實際及/或合成上不可行之此等基團引入任何取代或取代模式(例如，經取代之烷基包含視情況經取代之環烷基，該等經取代之環烷基繼而經定義為包含視情況經取代之烷基，可能無窮的)。因此，所述之任何取代基一般應被理解為具有約1,000道爾頓(dalton)之最大分子量，及更通常，至多約500道爾頓。

【0043】「有效量」或「治療上有效量」係指向哺乳動物個體投與之有效產生所需治療效果的呈單劑量或呈一系列劑量之部分之化合物之量。

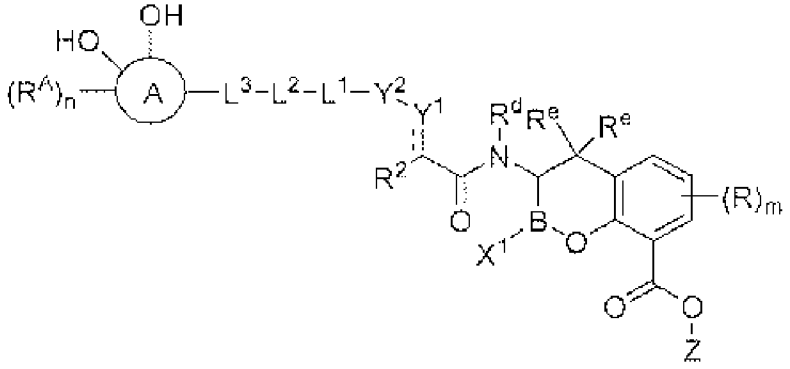
【0044】個體(例如，哺乳動物，諸如人類)或細胞之「治療」為試圖改變個體或細胞之自然進程所用之任何類型之干預。於一些實施例中，治療包括在啟動病理事件或與病原體接觸之後投與醫藥組合物且包括穩定病狀(例如，病狀不惡化)或減輕病狀。於一些實施例中，治療亦包括預防性治療(例如，當懷疑個體患有細菌感染時，投與本文中所述之組合物)。

化合物

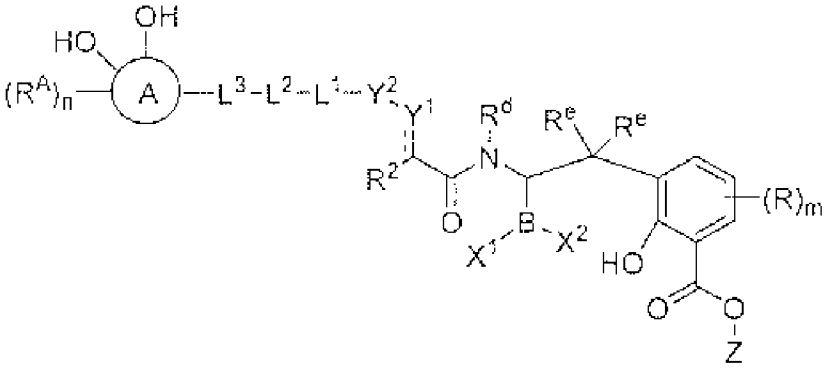
【0045】本文中描述調節青黴素結合蛋白之活性之化合物。於一些實施例中，本文中所述之化合物抑制β-內醯胺酶。於某些實施例中，本文中所述之化合物可用於治療細菌感染。於一些實施例中，該細菌感染為上呼吸道感染或下呼吸道感染、尿道感染、腹內感染或皮膚感染。於一些實施例中，該細菌感染為非複雜性或複雜性尿道感染、非複雜性或複雜性淋病、上呼吸道感染或下呼吸道感染、皮膚或皮膚結構感染、腹內感染、中

樞神經系統感染、血流感染、或全身性感染。

【0046】本文中亦揭示式(Ia)或(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體：

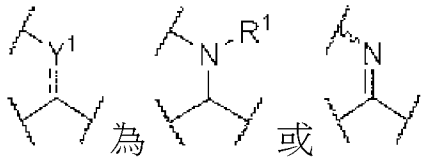


式(Ia)



式(Ib)，

其中：



為 或 ；

R^1為氫或C_1-C_6烷基；

Y^2為-(C=O)-或-O-；

L^1係不存在、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1至6個R^{L1}取代；

各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；

或

相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基；

L^2係不存在或為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；

各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；

L^3係不存在、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-或-NH-；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^A獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；

n為0至3；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代；

各$R^{2'}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺基烷基、鹵素、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$、-$C(=O)OR^a$、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$；

m為0至3；

R^d為氫或C_1-C_6烷基；

各R^e獨立地為氫、-CN、-OH、C_1-C_6烷基或環烷基；

X^1及X^2獨立地為-OH、-OR^X或F；或

X^1及X^2與其所連接之硼原子一起形成視情況經取代之環狀硼酸酯；

R^X為C_1-C_6烷基或環烷基；

Z為氫、R^{61}、-$(R^{60})_qOR^{61}$、-$(R^{60})_qO(R^{60})_qOR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)R^{61}$、-$R^{60}OC(=O)OR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)NHR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)N(R^{61})_2$、視情況經取代之烷氧基烷基、視情況經取代之醯氧基烷基、視情況經取代之烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之環烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之芳氧羰基氧基烷基、或視情況經取代之烷基-[1,3]二氧雜環戊烯-2-酮；

各R^{60}獨立地為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-或1,1'-伸環丙基；

各R^{61}獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

兩個R^{61}與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基；

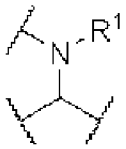
各R^a獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

各R^b獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

各R^c及R^d獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之

C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

各R^c及R^d與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基。

【0047】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，  為  且Y^2為-(C=O)-。

【0048】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，R^1為氫。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基。

【0049】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，  為  且Y^2為-O-。

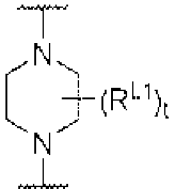
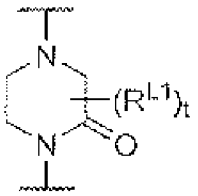
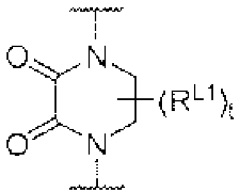
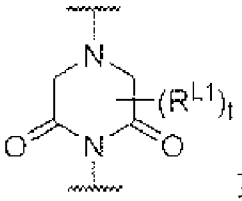
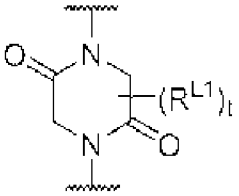
【0050】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1係不存在。

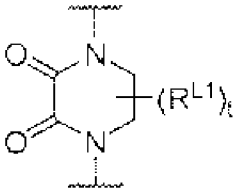
【0051】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1為視情況經1至6個R^{L1}取代之雜環烷基；且各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基。

【0052】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1為吡咯啶、哌啶或哌嗪；各視情況經1至6個R^{L1}取代；且各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基。

【0053】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1為視情況經1至6

個R^{L1}取代之哌嗪；且各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基 、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基。

【0054】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1為  、  、  、  或  ；其中各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；且t為0至2。

【0055】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1為  ；其中各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基 、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；且t為0至2。

【0056】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，t為0或1。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，t為1。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，t為0。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，t為2。

【0057】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、-CN、-OR^a或-NR^cR^d；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，各R^{L1}獨立地為C_1-C_6烷基；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，各R^{L1}獨立地為C_1-C_6烷基。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施

例中，相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，各R^{L1}獨立地為C_1-C_6烷基或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基。

【0058】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^2係不存在。

【0059】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^2為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；且各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$。

【0060】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或-$C(=O)OR^a$。

【0061】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^2為C_2-C_4伸烷基。於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^2為C_2-C_3伸烷基。

【0062】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^3係不存在。

【0063】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-。

【0064】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^3為-NH-。

【0065】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中：

(a) L^1為視情況經1至6個R^{L1}取代之雜環烷基；各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基；L^2為C_2-C_4伸烷基；且L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-；或

(b) L^1係不存在；L^2為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；且L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-；或

(c) L^1、L^2及L^3係不存在；或

(d) L^1及L^2係不存在且L^3為-NH-。

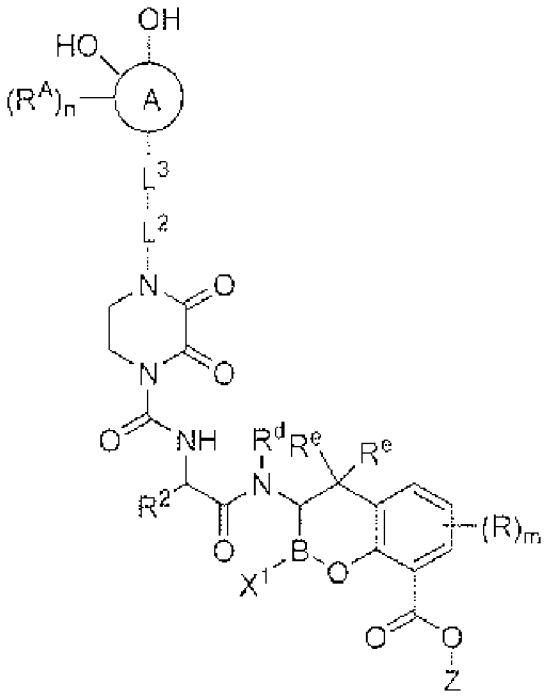
【0066】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1為視情況經1至6個R^{L1}取代之雜環烷基；各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基；L^2為C_2-C_4伸烷基；且L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-。

【0067】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1係不存在；L^2為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；且L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-；或

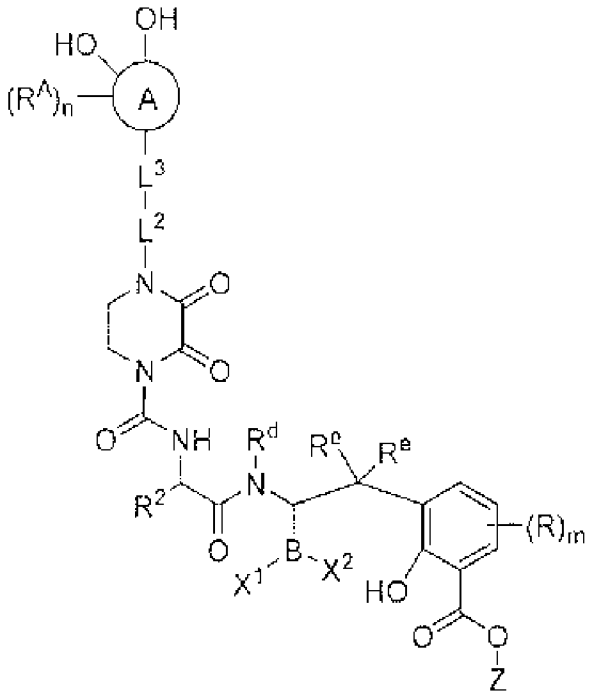
【0068】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1、L^2及L^3係不存在；或

【0069】 於式(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，L^1及L^2係不存在且L^3為-NH-。

【0070】 於式(Ia)或(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體之一些實施例中，具有式(Ia')或(Ib')：



式(Ia’)



式(Ib’)。

【0071】 於式(Ia’)或(Ib’)化合物之一些實施例中，L^2為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；且各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$。

【0072】 於式(Ia’)或(Ib’)化合物之一些實施例中，L^2為C_2-C_4伸烷基。於式(Ia’)或(Ib’)化合物之一些實施例中，L^2為C_2-C_3伸烷基。

【0073】 於式(Ia’)或(Ib’)化合物之一些實施例中，L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-。

【0074】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia’)或(Ib’)化合物之一些實施例中，R^d為氫。

【0075】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia’)或(Ib’)化合物之一些實施例中，各R^e為氫。

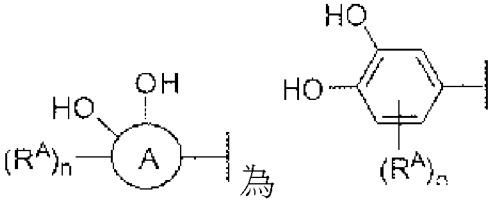
【0076】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia’)或(Ib’)化合物之一些實施例中，X^1及X^2為-OH。

【0077】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、鹵素、-OR^a、-SR^a或-$C(=O)R^a$。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素。

【0078】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，m為0或1。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，m為1或2。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，m為1。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，m為2。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，m為0。

【0079】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，環A為雜芳基或芳基。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，環A為雜芳基。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，環A為芳基。

【0080】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，環A為苯基。

【0081】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，  為。

【0082】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，各R^A獨立地為鹵素或C_1-C_6烷基。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些

實施例中，各R^A獨立地為鹵素。

【0083】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，n為1或2。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，n為1。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，n為2。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，n為0。

【0084】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，R^2為C_1-C_6烷基、C_1-C_6羥烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、芳基及雜芳基視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代。

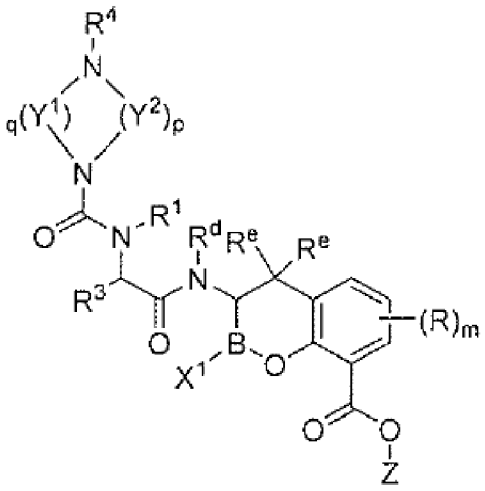
【0085】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，R^2為芳基或雜芳基；其中該芳基及雜芳基視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代。

【0086】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，R^2為視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代之芳基。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，R^2為視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代之雜芳基。

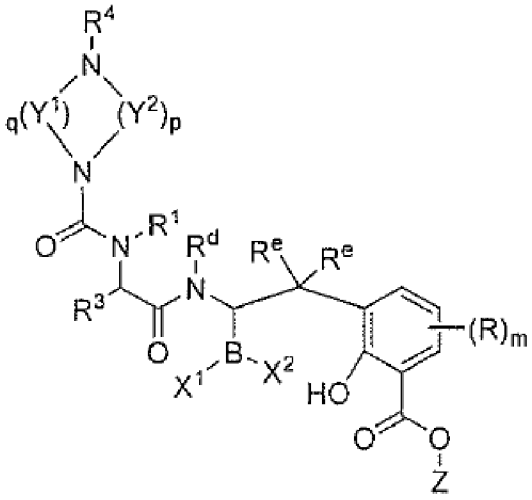
【0087】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，各$R^{2'}$獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、-CN、-OR^a、-NR^cR^d或-C(=O)OR^a。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，各$R^{2'}$獨立地為鹵素、-OR^a、-NR^cR^d或-C(=O)OR^a。

【0088】 於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，Z為氫。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，Z為R^{61}；且R^{61}為視情況經取代之烷基。於式(Ia)、(Ib)、(Ia')或(Ib')化合物之一些實施例中，Z為$R^{60}OC(=O)R^{61}$或-$R^{60}OC(=O)OR^{61}$；R^{60}為-CH_2-或-$CH(CH_3)$-；且R^{61}為視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基。

【0089】本文中亦揭示式(IIa)或(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體：



式(IIa)

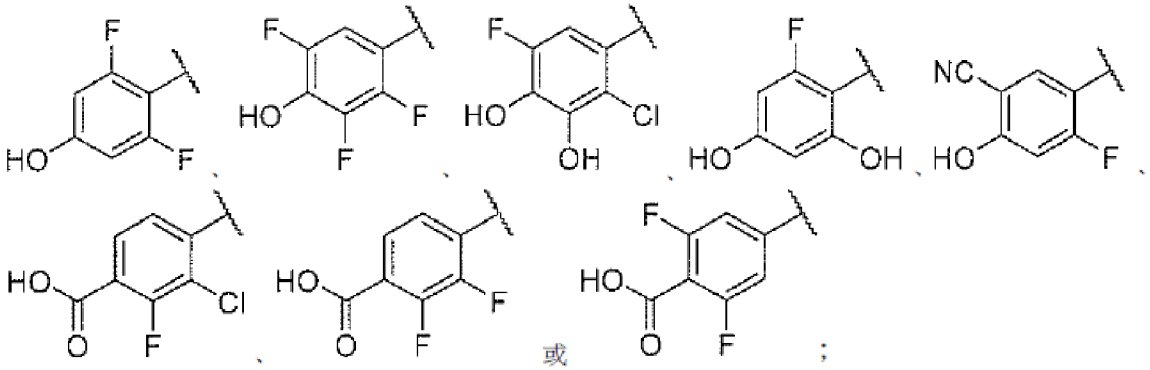


式(IIb)，

其中：

R^1為氫或C_1-C_6烷基；

R^3為



或

；

各Y^1及Y^2獨立地為-C(=O)-或-C(R^5)$_2$-；

R^4為-S(=O)$_2R^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、或-C(=O)R^b、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

各R^5獨立地為氫、鹵素、-OH、-CN、NH_2、NO_2、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之

雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

q為1至3；

p為1至3；

各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$；

m為0至3；

R^d為氫或C_1-C_6烷基；

各R^e獨立地為氫、-CN、-OH、C_1-C_6烷基或環烷基；

X^1及X^2獨立地為-OH、-OR^X或F；或

X^1及X^2與其所連接之硼原子一起形成視情況經取代之環狀硼酸酯；

R^X為C_1-C_6烷基或環烷基；

Z為氫、R^{61}、-$(R^{60})_qOR^{61}$、-$(R^{60})_qO(R^{60})_qOR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)R^{61}$、-$R^{60}OC(=O)OR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)NHR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)N(R^{61})_2$、視情況經取代之烷氧基烷基、視情況經取代之醯氧基烷基、視情況經取代之烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之環烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之芳氧羰基氧基烷基、或視情況經取代之烷基-[1,3]二氧雜環戊烯-2-酮；

各R^{60}獨立地為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-或1,1'-伸環丙基；

各R^{61}獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

兩個R^{61}與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基；

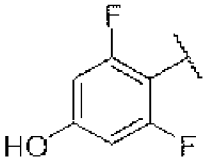
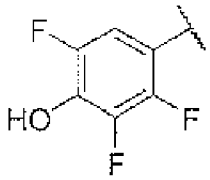
各R^a獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

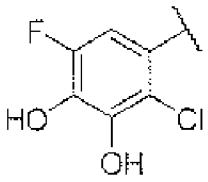
各R^b獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

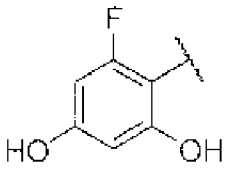
各R^c及R^d獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

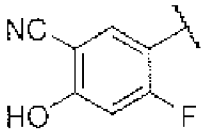
各R^c及R^d與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基。

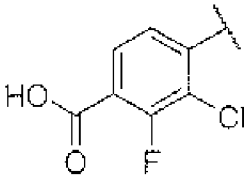
【0090】 於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^1為氫。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基。

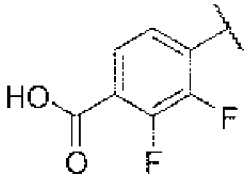
【0091】 於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^3為  。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^3為  。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^3為

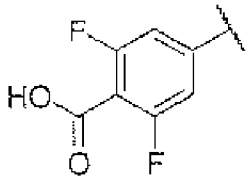

。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^3為


。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^3為


。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^3為


。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^3為


。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^3為

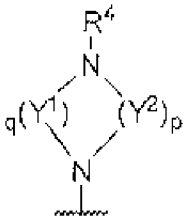

。

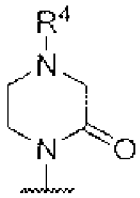
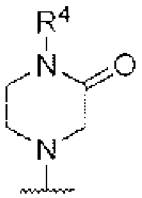
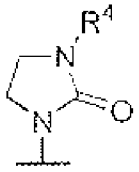
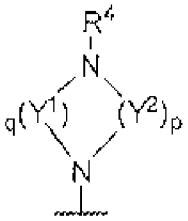
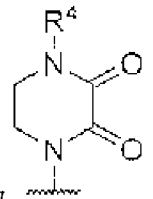
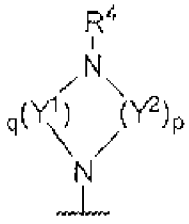
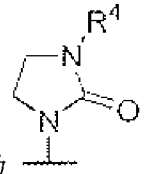
【0092】於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為2且p為2。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為2且p為1。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為1且p為1。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為1且p為2。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為3且p為2。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為3且p為1。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為3且p為3。

【0093】於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為2；各Y^1為-$C(R^5)_2$-；p為2；且各Y^2為-C(=O)-。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為2；各Y^1為-$C(R^5)_2$-；p為1；且Y^2為-C(=O)-。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為2；各Y^1為-$C(R^5)_2$-；p為2；且一個Y^2為-

$C(R^5)_2$-及一個Y^2為-C(=O)-。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，q為2；一個Y^1為$-C(R^5)_2$-及一個Y^1為-C(=O)-；p為2；且一個Y^2為$-C(R^5)_2$-及一個Y^2為-C(=O)-。

【0094】於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，各R^5獨立地為氫、鹵素或視情況經取代之烷基。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，各R^5為氫。



【0095】於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中， 為    或 。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，  為  。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，  為  。

【0096】於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^4為$-S(=O)_2R^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、或視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^4為視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^4為C_1-C_6烷基或C_1-C_6胺基烷基。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^4

為C_1-C_6烷基。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^4為C_1-C_6胺基烷基。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^4為-$S(=O)_2R^b$。

【0097】 於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，R^d為氫。

【0098】 於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，各R^e為氫。

【0099】 於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，X^1及X^2為-OH。

【0100】 於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、鹵素、-OR^a、-SR^a或-$C(=O)R^a$。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素。

【0101】 於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，m為0或1。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，m為1或2。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，m為1。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，m為2。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，m為0。

【0102】 於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，Z為氫。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，Z為R^{61}；且R^{61}為視情況經取代之烷基。於式(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，Z為$R^{60}OC(=O)R^{61}$或-$R^{60}OC(=O)OR^{61}$；R^{60}為-CH_2-或-$CH(CH_3)$-；且R^{61}為視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基。

製備化合物

【0103】 本文中描述抑制青黴素結合蛋白之活性之化合物，及其製

備方法。本文中亦描述本文中所揭示之化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體。

【0104】 本文中所揭示之化合物可使用為熟習此項技術者已知之標準合成反應或使用此項技術者已知之方法合成。可以線性次序採用該等反應以提供化合物或可使用其合成片段，該等片段隨後藉由此項技術中已知之方法接合。

【0105】 用於合成本文中所述之化合物之起始物質可經合成或可自商業來源獲得。本文中所述之化合物及具有不同取代基之其他相關化合物可使用為熟習此項技術者已知之技術及材料合成，諸如述於(例如) March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版(Wiley 1992)；Carey及Sundberg，ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版 ， 第A及B卷(Plenum 2000, 2001)；Green及Wuts，PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS第3版(Wiley 1999)；Fieser and Fieser之Reagents for Organic Synthesis，第1至17卷(John Wiley and Sons, 1991)；Rodd之Chemistry of Carbon Compounds，第1至5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions，第1至40卷(John Wiley and Sons, 1991)； 及Larock之Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) (其所有之全文係以引用的方式併入)中。用於製備如本文中所揭示之化合物之一般方法可衍生自該領域中之已知反應，及該等反應可藉由使用如由熟習者知曉之用於引入如本文中所提供之式中所見之各種部分的適宜試劑及條件修改。

【0106】 若所需，則反應產物可使用習知技術，包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析法及類似者分離及純化。此等物質可使用習知方法

(包括物理常數及光譜數據)表徵。

本文中所揭示之化合物之另外形式

異構體/立體異構體

【0107】 於一些實施例中，由於硼原子之親氧性質，本文中所述之化合物可轉化成交替形式，或以與交替形式之平衡中存在，特定言之於含水之環境中(水溶液、電漿等)。因此，本文中所述之化合物可以式(Ia)、(Ia')、(IIa)中所示之「封閉」環形式與式(Ib)、(Ib')、(IIb)中所示之「開放」非環形式之間的平衡中存在。此外，本文中所述之化合物可締合成分子內二聚體、三聚體及相關組合。

【0108】 此外，於一些實施例中，本文中所述之化合物呈幾何異構體存在。於一些實施例中，本文中所述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中所呈現之化合物包含所有順式、反式、同、逆、異側(E)及同側(Z)異構體以及其對應混合物。於一些情況下，本文中所述之化合物具有一或多個對掌性中心及各中心以R構型或S構型存在。本文中所述之化合物包含所有非對映異構體、對映異構體及差向異構體形式以及其對應混合物。於本文中所提供之化合物及方法之另外實施例中，自單個製備步驟、組合或相互轉化產生之對映異構體及/或非對映異構體之混合物可用於本文中所述之應用中。於一些實施例中，本文中所述之化合物呈其個別立體異構體藉由以下製備：使該化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非對映異構化合物，分離該等非對映異構體及回收光學純對映異構體。於一些實施例中，可解離錯合物係較佳(例如，結晶非對映異構體鹽)。於一些實施例中，該等非對映異構體具有不同物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)及利用此等差異性來分離。於一些實施例中，該

等非對映異構體藉由對掌性層析法，或較佳地，藉由基於溶解度之差異的分離/解析技術來分離。於一些實施例中，然後將光學純對映異構體連同解析劑藉由不導致外消旋化之任何實用方法回收。本文中所述之化合物可呈單一異構體或異構體之混合物製備。

互變異構體

【0109】 於一些情況下，本文中所述之化合物呈互變異構體存在。本文中所述之化合物包含本文中所述之式內之所有可能互變異構體。「互變異構體」係指自分子之一個原子至相同分子之另一原子之質子轉移。本文中所呈現之化合物可呈互變異構體存在。互變異構體為可藉由遷移氫原子，伴隨單鍵及相鄰雙鍵之切換互變之化合物。於互變異構化係可能之鍵結排列中，互變異構體之化學平衡將存在。考慮本文中所揭示之化合物之所有互變異構形式。互變異構體之精確比率取決於若干因素，包括溫度、溶劑及pH。

經標記之化合物

【0110】 於一些實施例中，本文中所述之化合物以其同位素標記形式存在。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與此等經同位素標記之化合物治療疾病之方法。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與呈醫藥組合物之此等經同位素標記之化合物治療疾病的方法。因此，於一些實施例中，本文中所揭示之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文中所詳述之彼等相同，但是事實上一或多個原子經具有不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數之原子質量或質量數的原子置換。可併入本文中所述之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，諸如各自為^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、

^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素之本文中所述之化合物係於本發明之範圍內。某些經同位素標記之化合物，例如併入放射性同位素(諸如^{3}H及^{14}C)之彼等可用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚(即，^{3}H)及碳-14 (即，^{14}C)同位素就其容易製備及可檢測性而言係特別佳。另外，經重同位素(諸如氘，即，^{2}H)取代產生自更大代謝穩定性產生之某些治療優點，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。於一些實施例中，經同位素標記之化合物，其醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑化物、水合物或衍生物係藉由任何適宜方法製備。

【0111】 於一些實施例中，本文中所述之化合物藉由其他方法標記，該等方法包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標籤或化學發光標籤。

醫藥上可接受之鹽

【0112】 於一些實施例中，本文中所述之化合物呈其醫藥上可接受之鹽存在。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與此等醫藥上可接受之鹽治療疾病之方法。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與呈醫藥組合物之此等醫藥上可接受之鹽治療疾病的方法。

【0113】 於一些實施例中，本文中所述之化合物具有酸性或鹼性基團及因此與許多無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應，以形成醫藥上可接受之鹽。於一些實施例中，此等鹽在本文中所述化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使呈其游離形式之經純化之化合物單獨與適宜酸或鹼反應，及分離因此形成之鹽來製備。

【0114】 醫藥上可接受之鹽之實例包括藉由本文中所述之化合物與

礦物有機酸或無機鹼反應製備之彼等鹽，此等鹽包括乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二醇酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡糖酸鹽、磷酸二氫鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二醇酸鹽、羥基苯甲酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、扁桃酸鹽、偏磷酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、磷酸氫鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、撲酸鹽(pamoate)、果膠酯酸鹽(pectinate)、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙酸鹽、酞酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丁酸鹽、丙磺酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0115】另外，本文中所述之化合物可呈藉由該化合物之游離鹼形式與醫藥上可接受之無機或有機酸反應形成之醫藥上可接受之鹽製備，該酸包括(但不限於)無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及類似者；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚酸、

4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、及黏酸。於一些實施例中，其他酸(諸如草酸)，雖然自身非醫藥上可接受，但是用於製備可用作在獲得本文中所述化合物及其醫藥上可接受之酸加成鹽中之中間體的鹽。

【0116】 於一些實施例中，包含游離酸基團之本文中所述之彼等化合物與適宜鹼，諸如醫藥上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽，與氨，或與醫藥上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺反應。代表性鹽包括鹼或鹼土鹽，如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂及鋁鹽及類似者。鹼之說明性實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化膽鹼、碳酸鈉、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$及類似者。

【0117】 可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及類似者。應瞭解，本文中所述之化合物亦包括其含有之任何鹼性含氮基團之第四銨化。於一些實施例中，水或油可溶性或可分散產物係藉由此第四銨化獲得。

溶劑化物

【0118】 於一些實施例中，本文中所述之化合物呈溶劑化物存在。本發明提供藉由投與此等溶劑化物治療疾病之方法。本發明進一步提供藉由投與呈醫藥組合物之此等溶劑化物治療疾病之方法。

【0119】 溶劑化物含有化學計量或非化學計量量之溶劑，及於一些實施例中，在結晶過程期間利用醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似者)形成。當溶劑為水時，形成水合物，或當溶劑為醇時，形成醇化物。本文中所述化合物之溶劑化物可在本文中所述製程期間方便地製備或

形成。僅舉例而言，本文中所述化合物之水合物可藉由自水性/有機溶劑混合物再結晶，使用有機溶劑(包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或甲醇)方便地製備。此外，本文中所提供之化合物可呈非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文中所提供之化合物及方法之目的，認為溶劑化形式等效於非溶劑化形式。

醫藥組合物/調配物

【0120】 於另一態樣中，本文中提供醫藥組合物，其包含本文中所述之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體，及醫藥上可接受之賦形劑。於一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含β-內醯胺抗生素。於某些實施例中，該β-內醯胺抗生素為青黴素、頭孢菌素、碳青黴烯、單環β-內醯胺、橋接單環β-內醯胺或其組合。

【0121】 於一些實施例中，本文中所述之化合物經調配成醫藥組合物。醫藥組合物以習知方式使用促進活性化合物加工成可醫藥使用之製劑之一或多種醫藥上可接受之不活潑成分調配。適當調配物係依賴於所選擇之投與途徑。本文中所述之醫藥組合物之概述可見於(例如) Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A.及Lachman, L.編輯，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第7版(Lippincott Williams & Wilkins1999)，此揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0122】 如本文中所用，醫藥組合物係指本文中所述化合物與其他化學組分(即，醫藥上可接受之不活潑成分)，諸如載劑、賦形劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、保濕劑、增塑劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其之一或多種組合之混合物。醫藥組合物促進化合物向生物體之投與。於實踐本文中所提供之治療方法或用途中，本文中所述化合物之治療上有效量以醫藥組合物向待治療之患有疾病、病症或病狀之哺乳動物投與。於一些實施例中，該哺乳動物為人類。治療上有效量可依賴於疾病之嚴重度、個體之年齡及相對健康、所用化合物之效力及其他因素廣泛變化。化合物可單獨或作為混合物之組分與一或多種治療劑組合使用。

【0123】 本文中所述之醫藥調配物藉由適宜投與途徑向個體投與，該等途徑包括(但不限於)口服、非經腸(例如，靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、頰、局部、直腸或透皮投與途徑。本文中所述之醫藥調配物包括(但不限於)水性液體分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液、自乳化分散液、固體溶液、脂質體分散液、氣溶膠、固體口服劑型、粉末、即時釋放調配物、可控釋放調配物、快速融化調配物、錠劑、膠囊、丸劑、粉末、糖衣丸、泡騰調配物、凍乾調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多顆粒調配物、及混合型即時釋放且可控釋放調配物。

組合治療

【0124】 本文中所述之化合物可與一或多種抗生素組合用於治療細菌感染。此等抗生素可藉由途徑及因此以通常所用之量與本文中所述化合

物同時或依序投與。當本文中所述化合物與一或多種抗生素同時使用時，含有此等其他藥物及本發明之化合物之呈單位劑型之醫藥組合物係較佳。然而，組合療法亦可包含本文中所述化合物及一或多種抗生素以不同重疊時程表投與之療法。亦考慮當與一或多種抗生素組合使用時，該等抗生素可以較當單獨使用各者時更低劑量使用。

【0125】 因此，除本文中所述之化合物外，本發明之醫藥組合物亦包含含有一或多種抗生素之彼等。於一些實施例中，包含本文中所述化合物之醫藥組合物進一步包含β-內醯胺抗生素。於某些實施例中，該β-內醯胺抗生素為青黴素、頭孢菌素、碳青黴烯、單環β-內醯胺、橋接單環β-內醯胺或其組合。

【0126】 於一些實施例中，本文中所述化合物與一或多種抗生素組合用於治療細菌感染。於某些實施例中，該細菌感染為上呼吸道感染或下呼吸道感染、尿道感染、腹內感染或皮膚感染。於一些實施例中，該細菌感染為上呼吸道感染或下呼吸道感染、尿道感染、腹內感染或皮膚感染。於一些實施例中，該細菌感染為非複雜性或複雜性尿道感染、非複雜性或複雜性淋病、上或下呼吸道感染、皮膚或皮膚結構感染、腹內感染、中樞神經系統感染、血流感染或全身性感染。

【0127】 於一些實施例中，該一或多種抗生素係選自β-內醯胺抗生素。β-內醯胺抗生素包括(但不限於)青黴素、青黴烯、碳青黴烯、頭孢菌素、頭黴素(cephamycin)、單環β-內醯胺或其組合。青黴素包括(但不限於)阿莫西林(amoxicillin)、胺比西林(ampicillin)、疊氮西林(azidocillin)、阿洛西林(azlocillin)、巴胺西林(bacampicillin)、苄星苄基青黴素、苄星苯氧甲基青黴素、苄基青黴素(G)、羧苄青黴素

(carbenicillin)、卡茚西林(carindacillin)、氯甲西林(clometocillin)、氯灑西林(cloxacillin)、雙氯西林(dicloxacillin)、依匹西林(epicillin)、氟氯西林(flucloxacillin)、海他西林(hetacillin)、美西林(mecillinam)、美坦西林(metampicillin)、甲氧西林(meticillin)、美洛西林(mezlocillin)、萘夫西林(nafcillin)、苯唑西林(oxacillin)、培那西林(penamecillin)、非奈西林(pheneticillin)、苯氧甲基青黴素(V)、哌拉西林(piperacillin)、匹胺西林(pivampicillin)、匹美西林(pivmecillinam)、普魯卡因(procaine)苄基青黴素、丙匹西林(propicillin)、磺苄西林(sulbenicillin)、酞胺西林(talampicillin)、替莫西林(temocillin)及替凱西林(ticarcillin)。青黴烯包括(但不限於)法羅培南(faropenem)。碳青黴烯包括(但不限於)比阿培南(biapenem)、厄他培南(ertapenem)、多利培南(doripenem)、亞胺培南(imipenem)、美羅培南(meropenem)及帕尼培南(panipenem)。頭孢菌素/頭黴素包括(但不限於)頭孢乙腈(cefacetrile)、頭孢克洛(cefaclor)、頭孢羥胺苄(cefadroxil)、頭孢胺苄(cefalexin)、頭孢來星(cefaloglycin)、頭孢洛寧(cefalonium)、頭孢噻啶(cefaloridine)、頭孢噻吩(cefalotin)、頭孢羥唑(cefamandole)、頭孢匹林(cefapirin)、頭孢曲嗪(cefatrizine)、頭孢氮氟(cefazaflur)、頭孢西酮(cefazedone)、頭孢唑啉(cefazolin)、頭孢拉宗(cefbuperazone)、頭孢卡品(cefcapene)、頭孢達肟(cefdaloxime)、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢托崙(cefditoren)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢他美(cefetamet)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢甲肟(cefmenoxime)、頭孢美唑(cefmetazole)、頭孢米諾(cefminox)、頭孢地嗪(cefodizime)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢雷特(ceforanide)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢替安(cefotiam)、頭孢維星

(cefovecin)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢唑蘭(cefozopran)、頭孢咪唑(cefpimizole)、頭孢匹胺(cefpiramide)、頭孢匹羅(cefpirome)、頭孢泊肟(cefpodoxime)、頭孢羅齊(cefprozil)、頭孢喹肟(cefquinome)、頭孢拉定(cefradine)、頭孢沙啶(cefroxadine)、頭孢磺啶(cefsulodin)、頭孢洛林酯(ceftarolinefosamil)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢特崙(cefteram)、頭孢替唑(ceftezole)、頭孢布烯(ceftibuten)、頭孢噻呋(ceftiofur)、頭孢噻林(ceftiolene)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢吡普(ceftobiprole)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢唑南(cefuzonam)、氟氧頭孢(flomoxef)、拉氧頭孢(latamoxef)及氯碳頭孢(loracarbef)。單環β-內醯胺包括(但不限於)胺曲南(aztreonam)、苄蘆莫南(carumonam)、諾卡黴素(nocardicin) A及替吉莫南(tigemonam)。

方法

【0128】 本發明亦提供抑制細菌生長之方法，此等方法包括使細菌細胞培養物或經細菌感染之細胞培養物、組織或生物體與本文中所述之青黴素結合蛋白抑制劑接觸。較佳地，待藉由投與本文中所述之青黴素結合蛋白抑制劑抑制之細菌為對β-內醯胺抗生素耐藥之細菌。術語「耐藥」為一般技術者熟知(參見，例如，Payne等人，*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38 767-772 (1994)，Hanaki等人，*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30 1120-1126 (1995))。於一些實施例中，本文中所述之青黴素結合蛋白抑制劑係用於治療抗β-內醯胺抗生素之細菌感染。於一些實施例中，本文中所述之青黴素結合蛋白抑制劑係用於治療已發展β-內醯胺酶之細菌感染。

【0129】 此等方法可於各種背景中用於抑制細菌生長。於某些實施

例中，本文中所述之化合物向活體外實驗細胞培養物投與以防止β-內醯胺耐藥細菌之生長。於一些實施例中，本文中所述之化合物向哺乳動物(包括人類)投與以防止耐β-內醯胺細菌活體內生長。根據此實施例之方法包括向哺乳動物(包括人類)投與治療上有效量之本文中所述之青黴素結合蛋白抑制劑持續治療上有效時間段。較佳地，本文中所述之青黴素結合蛋白抑制劑以如上所述之醫藥組合物之形式投與。

【0130】 於另一態樣中，本文中提供治療細菌感染之方法，該方法包括向個體投與包含本文中所述之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。於一些實施例中，該等治療個體之細菌感染之方法包括向該個體投與如本文中所述之醫藥組合物。於一些實施例中，該細菌感染為上呼吸道感染或下呼吸道感染、尿道感染、腹內感染或皮膚感染。於一些實施例中，該細菌感染為上呼吸道感染或下呼吸道感染、尿道感染、腹內感染或皮膚感染。於一些實施例中，該細菌感染為非複雜性或複雜性尿道感染、非複雜性或複雜性淋病、上呼吸道感染或下呼吸道感染、皮膚或皮膚結構感染、腹內感染、中樞神經系統感染、血流感染或全身性感染。

【0131】 於一些實施例中，治療或預防之感染係由包括以下之細菌引起：綠膿桿菌、螢光假單胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、嗜酸假單胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、產鹼假單胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、惡臭假單胞菌(*Pseudomonas putida*)、嗜麥芽寡養單胞菌(*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*)、弗氏志賀氏菌(*Shigella flexneri*)、索氏志賀氏菌(*Shigella sonnei*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、產酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、土拉法蘭西斯菌(*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、普通變形桿菌(*Proteus vulgaris*)、產鹼普羅威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普羅威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、斯氏普羅威登斯菌(*Providencia stuartii*)、鮑曼氏不動桿菌、乙酸鈣不動桿菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血性不動桿菌(*Acinetobacter haemolyticus*)、小腸結腸炎耶爾森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶爾森氏菌(*Yersinia pestis*)、假結核耶爾森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、中間耶爾森氏菌(*Yersinia intermedia*)、百日咳博多特氏菌(*Bordetella pertussis*)、副百日咳博多特氏菌(*Bordetella parapertussis*)、支氣管炎博多特氏菌(*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血性嗜血桿菌(*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血性嗜血桿菌(*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜克雷氏嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)、多殺性巴斯德氏菌(*Pasteurella multocida*)、溶血性巴斯德氏菌(*Pasteurella haemolytica*)、卡他布蘭漢氏球菌

(*Branhamella catarrhalis*)、幽門螺桿菌(*Helicobacter pylori*)、胎兒彎曲桿菌(*Campylobacter fetus*)、空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)、大腸彎曲桿菌(*Campylobacter coli*)、伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)、霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)、副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、嗜肺軍團菌(*Legionella pneumophila*)、單核細胞增多性李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)、金格桿菌(*Kingella kingae*)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、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、普通擬桿菌(*Bacteroides vulgatus*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovalus*)、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*)、艱難梭菌(*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*)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、潰瘍棒狀桿菌(*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、釀膿鏈球菌(*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(*Staphylococcus hyicus*)、豬亞葡萄球菌(*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*)。

【0132】 於一些實施例中，治療或預防之感染係由包括以下之細菌引起：綠膿桿菌、螢光假單胞菌、嗜麥芽寡養單胞菌、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、弗氏志賀氏菌、索氏志賀氏菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷氏菌、乙酸鈣不動桿菌、溶血性不動桿菌、小腸結腸炎耶爾森氏菌、鼠疫耶爾森氏菌、假結核耶爾森氏菌、中間耶爾森氏菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血性嗜血桿菌、副溶血性嗜血桿菌、幽門螺桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、大腸彎曲桿菌、霍亂弧菌、副溶血性弧菌、嗜肺軍團菌、單核細胞增多性李斯特氏菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、卡他莫拉菌、脆弱擬桿菌、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌或內臟擬桿菌。

【0133】 於一些實施例中，治療或預防之感染係由腸桿菌科細菌引起。於一些實施例中，治療或預防之感染係由包括以下之細菌引起：埃希氏菌屬(*Escherichia spp.*)、克雷伯氏菌屬(Klebsiella spp.)、腸桿菌屬(*Enterobacter* spp.)、檸檬酸桿菌屬(*Citrobacter* spp.)、摩根氏菌屬(*Morganella* spp.)、變形桿菌屬(*Proteus* spp.)、沙門氏菌屬(*Salmonella* spp.)、沙雷氏菌屬(*Serratia* spp.)、志賀氏菌屬(*Shigella* spp.)或耶爾森氏菌屬(*Yersinia* spp.)。

【0134】 於一些實施例中，本文中所揭示之化合物可用於治療或預防與非發酵細菌相關之感染。於一些實施例中，本文中所揭示之化合物可

用於治療或預防與非發酵革蘭氏陰性細菌相關之感染。於一些實施例中，該非發酵革蘭氏陰性細菌為綠膿桿菌、不動桿菌屬(*Acinetobacter spp.*)(鮑曼氏不動桿菌/乙酸鈣不動桿菌)、嗜麥芽寡養單胞菌、伊麗莎白氏菌屬(*Elizabethkingia spp*) (腦膜炎伊麗莎白氏菌(*E. meningoseptica*)/按蚊伊麗莎白氏菌(*E. anophelis*))、洋蔥伯克氏菌複合物、類鼻疽伯克氏菌(*Burkholderia pseudomallei*)或鼻疽伯克氏菌(*Burkholderia mallei*)。

【0135】 於一些實施例中，治療或預防之感染為肺結核。於一些實施例中，治療或預防之感染係由結核分枝桿菌引起。於一些實施例中，治療或預防之感染係由非TB分枝桿菌物種之細菌引起。於一些實施例中，該等非TB分枝桿菌物種為膿腫分枝桿菌(*M. abscessus*)、犬分枝桿菌(*M. canum*)、牛分枝桿菌(*M. bovis*)、非洲分枝桿菌(*M. africanum*)或山羊分枝桿菌(*M. caprae*)。

【0136】 於一些實施例中，治療或預防之感染為淋病。於一些實施例中，治療或預防之感染係由淋病雙球菌引起。

【0137】 於一些實施例中，治療或預防之感染為腦膜炎及其他形式之腦膜炎球菌病，諸如腦膜炎球菌血症。於一些實施例中，治療或預防之感染係由腦膜炎雙球菌引起。

【0138】 於一些實施例中，治療或預防之感染係由為淋病雙球菌之細菌引起。於一些實施例中，治療或預防之感染係由為綠膿桿菌之細菌引起。於一些實施例中，治療或預防之感染係由為鮑曼氏不動桿菌之細菌引起。於一些實施例中，治療或預防之感染係由為綠膿桿菌/鮑曼氏不動桿菌之細菌引起。於一些實施例中，治療或預防之感染係由為抗碳青黴烯類腸桿菌科(CRE)之細菌引起。

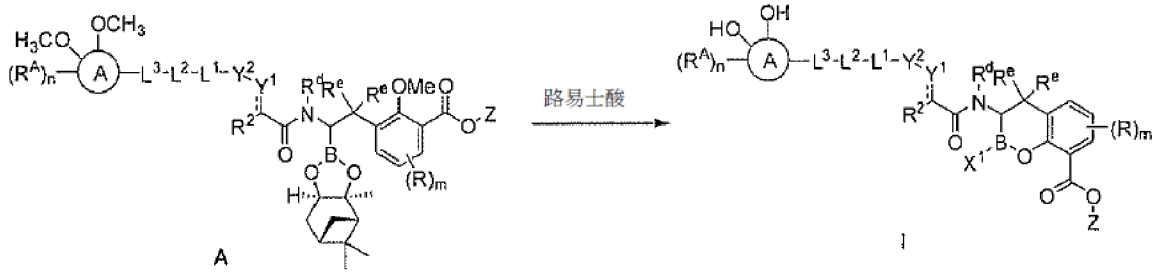
【0139】 於本文中所述方法之一些實施例中，本文中所述之化合物不與β-內醯胺抗生素一起投與。於本文中所述方法之一些實施例中，本文中所述之化合物不與β-內醯胺酶抑制劑一起投與。於本文中所述方法之一些實施例中，本文中所述之化合物不與β-內醯胺抗生素及β-內醯胺酶抑制劑之組合一起投與。

實例

用於製備式(I)化合物之一般實例

【0140】 本發明之化合物之起始物質及中間體可藉由應用或改編以下所述之方法，其明顯的化學等效物或(例如)如諸如**The Science of Synthesis**，第1至8卷，編輯E. M. Carreira等人，Thieme publishers (2001-2008)之文獻中所述製備。保護基之使用可如方法學綱要，諸如*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*，第5版，John Wiley & Sons, Inc. 2014中所述。

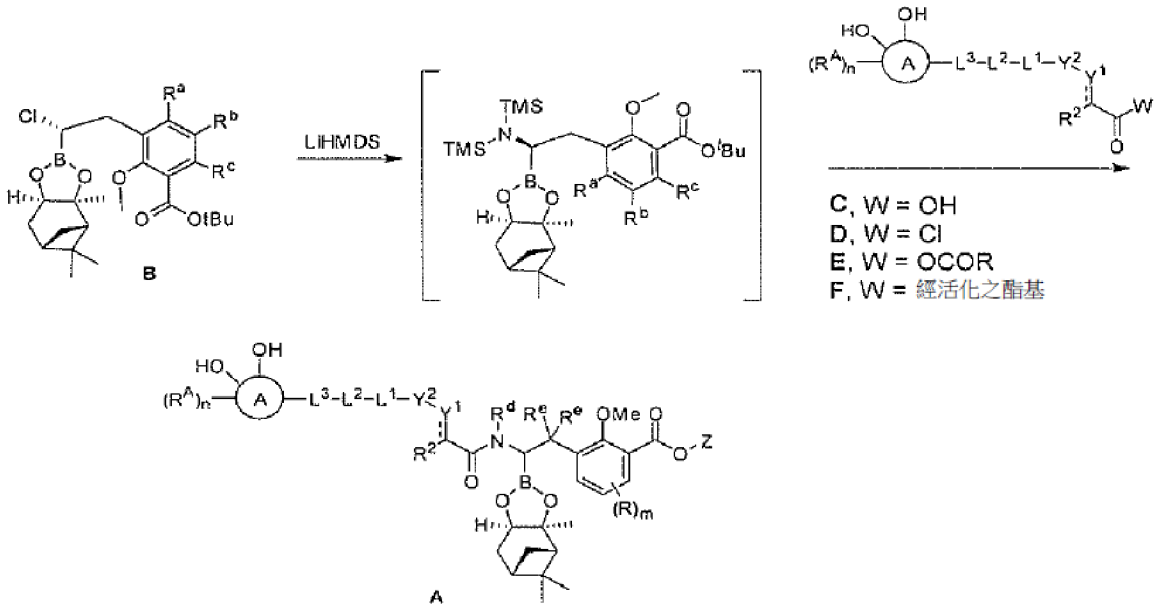
【0141】 某些式**I**化合物(反應圖1)係自對應經官能基保護之硼酸酯**A**藉由用路易士(Lewis)酸於溶劑(諸如二氯甲烷)中在-78℃與0℃之間之溫度下處理，接著用水淬滅來製備。



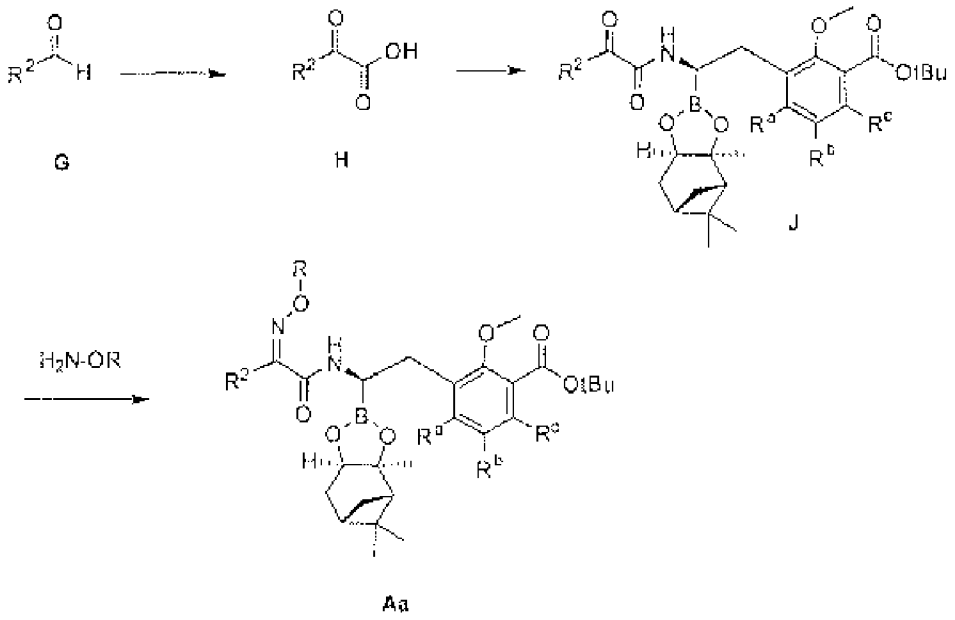
反應圖1

【0142】 醯胺中間體**A**可根據反應圖2中所概述之途徑製備。使藉由先前所述之方法(例如，參見WO2014089365)製備之氯-硼酸酯**B**與矽基胺鹼(諸如六甲基二矽氮鋰)反應，及將中間體矽基胺用羧酸**C**在醯胺偶合條

件(諸如利用碳二亞胺脫水試劑、HATU或其他偶合試劑)下處理，以得到經保護之醯胺**A**。或者，允許將以上矽基胺中間體與醯基氯反應以得到**A**。羧酸(**C**)或醯基氯(**D**)可獲自商業來源，根據文獻中之已知方法製備，或藉由許多不同反應順序製備。醯基氯(**D**)之形成涉及將(**C**)用氯化劑(諸如亞硫醯氯、五氯化磷或草醯氯)於諸如二氯甲烷之溶劑中在存在諸如DMF之觸媒下在約室溫下處理。於某些情況下，DMF亦用作助溶劑。酸酐(**E**)之形成涉及將(**C**)用空間位阻醯基氯或氯甲酸酯(諸如三甲基乙醯氯或氯甲酸異丙酯)於諸如二氯甲烷之惰性溶劑中在存在非親核性鹼(諸如三乙胺或二異丙胺)下在室溫或以下處理。經活化之酯(**F**)之形成涉及將(**C**)用活化劑體系(諸如EDCI、DCC/HOBt、HATU、BOP試劑或TBTU)於溶劑(諸如DMF、DMA、NMP或二氯甲烷)中在室溫或以下處理(*International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* (2011), **8**(1), 108-119)。



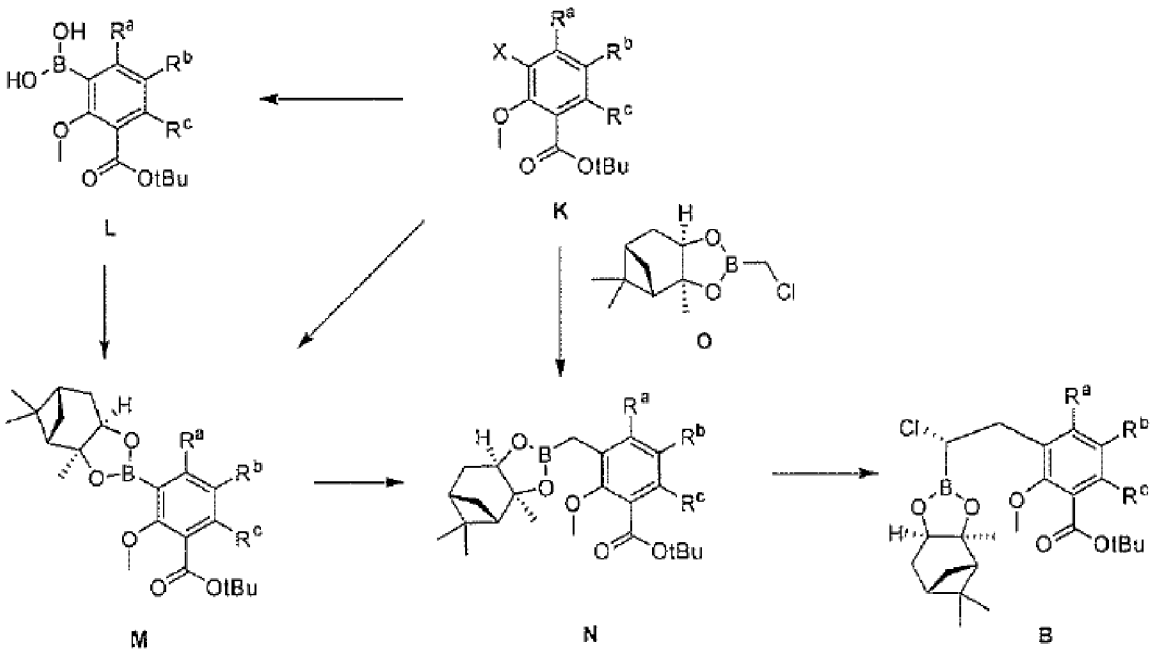
反應圖2



反應圖3

【0143】 於一些實例中，含肟化合物**Aa**係自對應酮-醯胺**J**製備(反應圖3)。使用此項技術中熟知之方法，將醛**G**轉化成酮-酸**H**。此等酮-酸可用於反應圖2中所說明之醯胺偶合條件中，以得到酮-醯胺**J**。然後藉由將**J**與適宜羥胺縮合引入肟官能團。

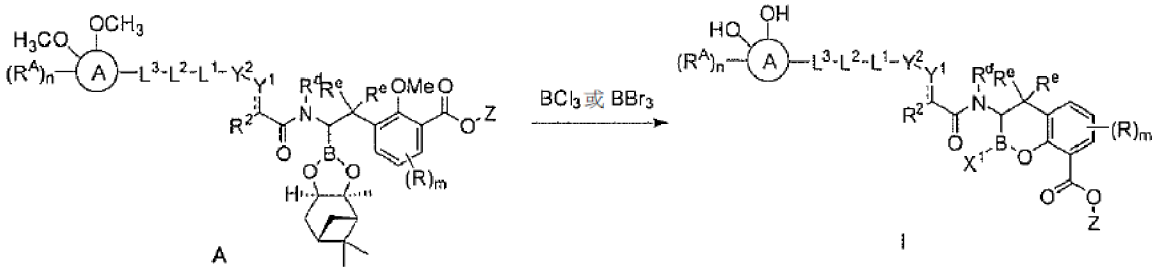
【0144】 氯硼酸酯**B**可以反應圖4中所述之方法自芳基鹵或三氟甲磺酸苯酯**K** (X=Br、I或OTf)製備。化合物**K** (X=Br、I或OTf)可藉由用烷基鋰試劑(例如正丁基鋰)處理，及然後將中間體芳基鋰物質用三烷基硼酸酯淬滅，接著水處理轉化成硼酸**L**。硼酸**L**可藉由用1,2-二醇，諸如(+)-蒎烷二醇或頻哪醇處理轉化成經保護之硼酸酯**M**。或者，芳基鹵**K**可藉由過渡金屬催化反應利用二硼化合物(例如雙[(+)-蒎烷二醇酸根基]二硼)及鈀觸媒轉化成硼酸酯**M**。兩個後續馬特森(Matteson)反應，如先前所述，得到具有寬範圍之取代基R^a、R^b及R^c之氯硼酸酯B。另一變型由**K**與硼酸氯甲酯**J**及氯化異丙基鎂反應以直接得到所需中間體**N**組成。



反應圖4

【0145】 雖然在以下引用之說明性實例中存在共同主題及策略，但是適宜反應順序(包括保護基需求)之選擇係藉由靶分子中存在之官能團之性質及排列指定，及因此可涉及所說明之方法之明顯改編以在特定情況下適用。

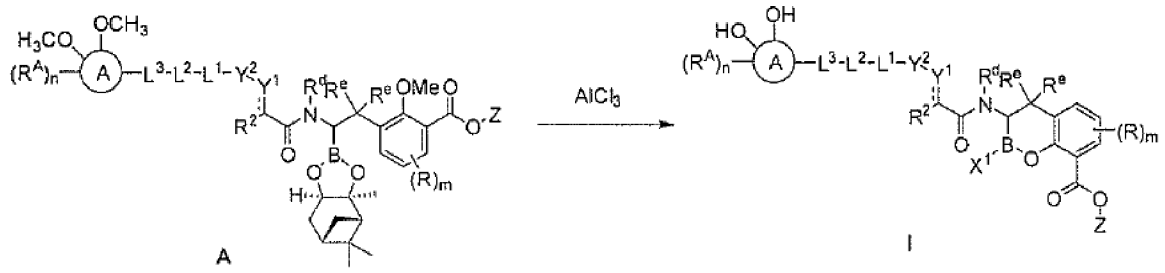
一般方法A：用三氯化硼或三溴化硼脫去保護基。



【0146】 在-78℃下，在氬氣下，向含於無水DCM (15 mL)中之經保護之前驅體**A** (0.4 mmol)之溶液中逐滴添加BCl_3或BBr_3 (1.0M含於DCM中，2.4至4 mL，2.4至4 mmol，6至10 equiv)。允許歷時1小時將反應混合物緩慢升溫至0℃，及在0至5℃之間再攪拌1至2小時，然後用水(2 mL)及甲醇(20 mL)淬滅，蒸發以移除DCM，用己烷洗滌，及濃縮至約4至5 mL之體積。將粗產物藉由逆相製備型HPLC純化及使用凍乾乾燥，以

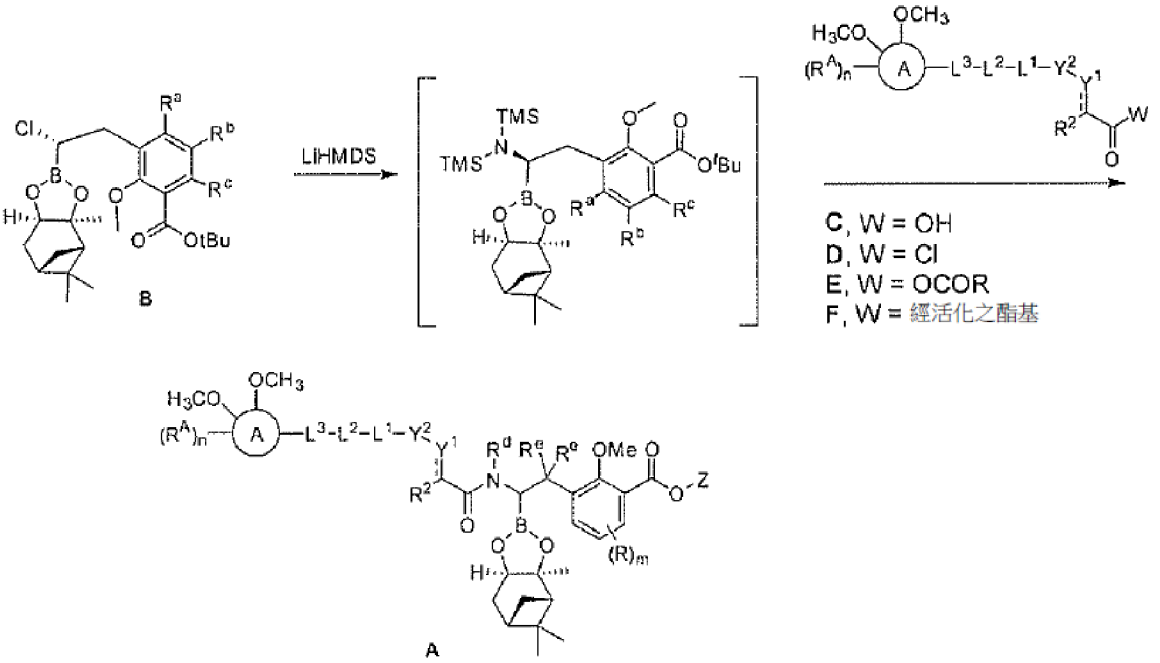
得到產物**I**。

一般方法B：用氯化鋁脫去保護基。



【0147】 在室溫下，向含於無水DCM (15 mL)中之經保護之前驅體**A** (0.4 mmol)之溶液中以一份式添加$AlCl_3$ (535 mg，4 mmol，10 equiv)。將反應混合物在室溫下攪拌24小時，然後用水(2 mL)及甲醇(20 mL)淬滅，蒸發以移除DCM，及用已烷洗滌，及濃縮至約4至5 mL之體積。將粗產物藉由逆相製備型HPLC純化及使用凍乾乾燥，以得到產物**I**。

一般方法C：氯-硼酸酯轉化成醯胺。

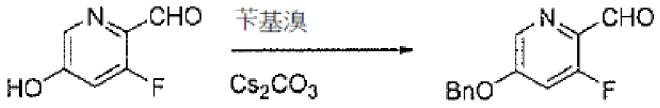


【0148】 在-60℃下，在氬氣下，向含於無水THF (16 mL)中之氯化物**B** (4 mmol)之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0M含於THF中，4.5 mL，4.5 mmol)。允許歷時45分鐘將反應混合物緩慢升溫至0℃，及在室溫下再攪拌2小時。

【0149】 於分開的燒瓶中，放入羧酸**C** (4.2 mmol)及無水DMA (20 mL)，向此混合物中添加HATU (1.68 g，4.4 mmol)，接著添加4-甲基嗎啉(0.49 mL，4.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，此時將來自以上反應之溶液添加至燒瓶中，及將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，及經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮，以得到粗產物，將其藉由急驟層析法在矽膠(己烷-EtOAc，20:1至1:1，或己烷-丙酮，10:1至1:1，或DCM-MeOH，30:1至10:1)上純化，以得到產物**A**。

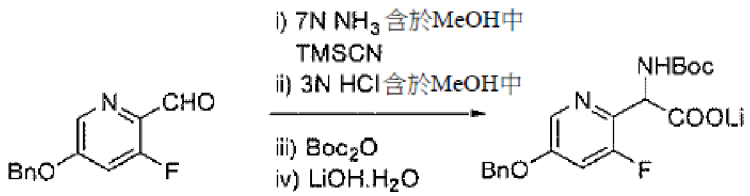
實例1：(3R)-3-(2-(4-(3-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成5-(苄氧基)-3-氟吡啶甲醛。



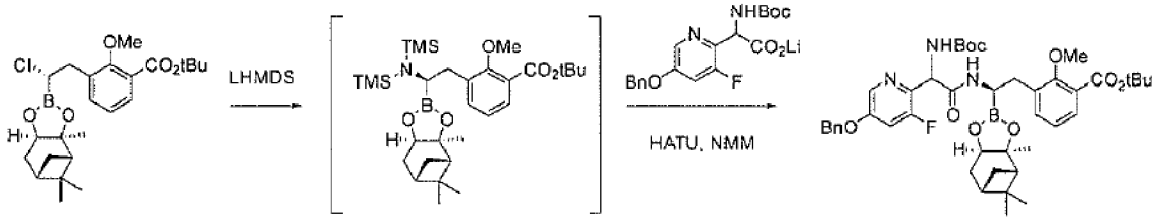
【0150】 向含於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之3-氟-5-羥基吡啶甲醛5 g (35.5 mmol)中添加碳酸銫35 g (106.4 mmol，3eq)，接著添加苄基溴5.23 mL (53.2 mmol，1.5 eq)及在80℃下加熱2小時。將反應用乙酸乙酯稀釋，用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮。將產物藉由急驟層析法在矽膠(20%乙酸乙酯/己烷)上純化，以得到所需產物6.44 g，(79%)。ESI-MS m/z 232 $(M+H)^+$。

步驟2：合成2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸鋰。



【0151】 向在0℃下之5-(苄氧基)-3-氟吡啶甲醛6.44 g (27.9 mmol)中添加7N氨水之甲醇溶液(160 mL)，接著添加三甲基矽基氰化物5.23 mL (41.8 mmol，1.5 eq)，在45℃下攪拌7小時及於真空中濃縮。將粗產物溶解於3N鹽酸之甲醇溶液(118 mL)中，在50℃下攪拌18小時及於真空中濃縮，以得到HCl鹽。將反應於四氫呋喃(120 mL)中漿化及在0℃下冷卻。添加三乙胺11.6 mL (84 mmol，3 eq)，接著添加二碳酸二第三丁酯9 g (41.4 mmol，1.5 eq)，在室溫下加熱1小時及於真空中濃縮。將產物藉由急驟層析法在矽膠(20-30%乙酸乙酯/己烷)上純化，以得到所需產物，6.1 g。將2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(吡啶-2-基)乙酸甲酯6.1 g (13.7 mmol)溶解於四氫呋喃(60mL)/H_2O (60 mL)中，接著添加氫氧化鋰一水合物0.92 g (21.8 mmol，1.5 eq)及在室溫下攪拌2小時及濃縮。將產物與甲苯共沸及在高真空下乾燥18小時，以得到標題化合物，5.96 g。ESI-MS m/z 377 $(M+H)^+$。

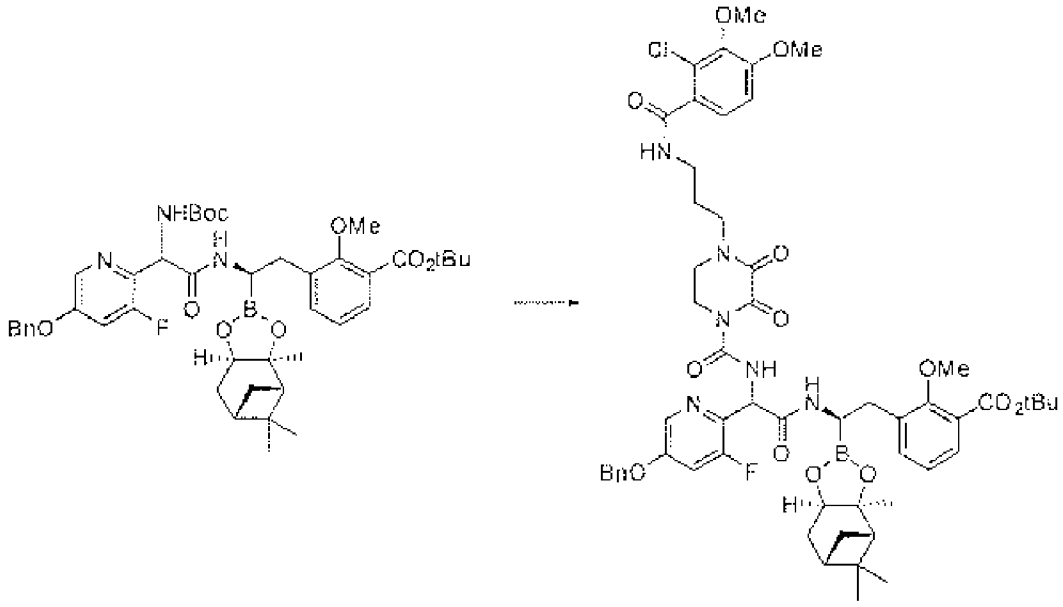
步驟3：合成3-((2R)-2-(2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0152】 藉由按照一般程序C，將氯化物(如先前報導製備，WO 2014/089365)用LiHMDS處理，及然後在存在HATU及NMM下與2-(5-(苄

氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸鋰偶合，得到標題化合物。ESI-MS m/z 788 $(MH)^+$。

步驟4：合成3-((2R)-2-(2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-(4-(3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醯胺基)丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0153】向在0℃下之3-((2R)-2-(2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯0.785 g (0.99 mmol)中添加1N鹽酸之乙醚溶液(19 mL)及在室溫下加熱18小時。將反應於真空中濃縮，以得到3-((2R)-2-(2-胺基-2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽。ESI-MS m/z 688 $(MH)^+$。

【0154】向在0℃下之含於二氯甲烷(6.6 mL)中之3-((2R)-2-(2-胺基-2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲

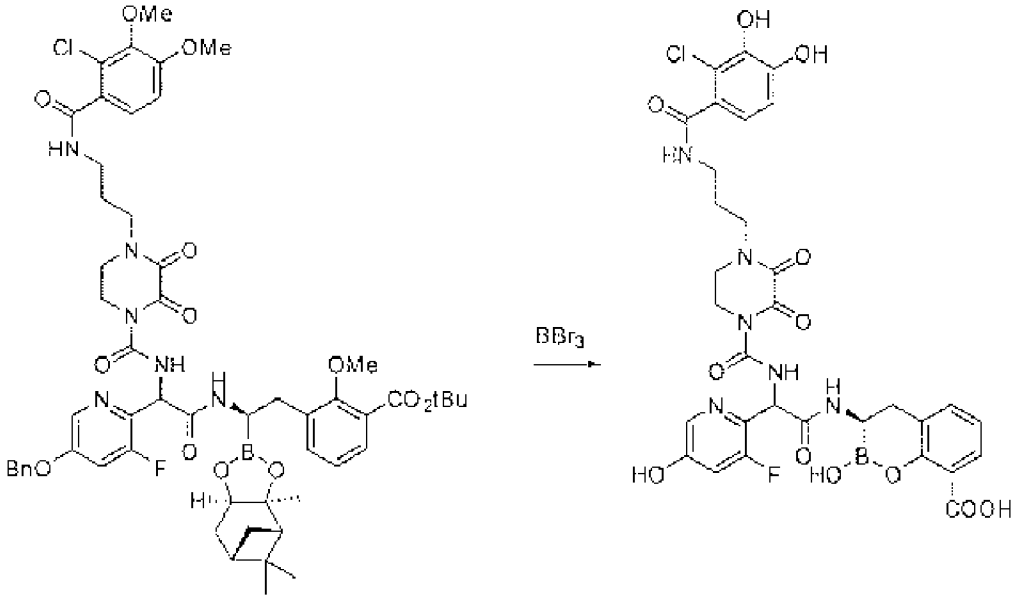
基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽0.3 g (0.41 (mmol)中添加N,N-二異丙基乙胺0.22 mL (1.24 mmol，3 eq)，接著添加(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯0.21 g (0.62 mmol，1.5 eq)及將反應在室溫下加熱30分鐘。將產物用水淬滅，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮，以得到3-((2R)-2-(2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-(4-(3-((第三丁氧羰基)胺基)丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 985 $(MH)^+$。

【0155】 向在0℃下之以上粗產物，0.24 g (0.24 mmol)中添加含1N鹽酸之乙醚(6 mL)及在室溫下加熱4小時。將反應於真空中濃縮，以得到3-((2R)-2-(2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽。ESI-MS m/z 885 $(MH)^+$。

【0156】 向含於二氯甲烷(3.3 ml)中之以上粗產物3-((2R)-2-(2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽0.24 g (0.26 mmol)中添加三乙胺0.14 mL (1.02 mmol，3 eq)、*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽0.054 g (0.28 mmol，1.1 eq)、1-羥基苯并三唑水合物0.038 g (0.28 mmol，1.1 eq)，接著添加2-氯-3,4-二甲氧基苯甲酸0.07 g (0.31 mmol，1.2 eq)及將反應在室溫下攪拌18小時。將產物用

水淬滅，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮，以得到標題化合物。ESI-MS m/z 1083 $(MH)^+$。

步驟5：合成(3R)-3-(2-(4-(3-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0157】向在-78℃下之含於二氯甲烷中之以上粗產物3-((2R)-2-(2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-(4-(3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醯胺基)丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((7aS)-5,5,7a三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯0.3 g (0.27 mmol)中添加1N三溴化硼之二氯甲烷溶液4 mL (4.03 mmol，15 eq)及在室溫下加熱18小時。將反應用水/甲醇淬滅，濃縮及在逆相HPLC (5至45% ACN:H_2O + 0.1%三氟乙酸)上純化，以於凍乾後得到標題化合物。ESI-MS m/z 743 $(MH)^+$。

實例2：(3R)-3-(2-((S)-4-(2-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0158】 標題化合物係以與實例1之合成類似方式，利用(S)-(2-(4-(氯羰基)-5-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 743 $(MH)^+$。

實例3：(3R)-3-(2-(4-(3-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0159】 標題化合物係以與實例1之合成類似方式，利用6-氟-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯代替3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 761 $(MH)^+$。

實例4：(3R)-3-(2-(2-胺基-5-氟噻唑-4-基)-2-(4-(2-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0160】 標題化合物係以與實例1之合成類似方式，利用2-(2-胺基-5-氟噻唑-4-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸鋰來製備。ESI-MS m/z 752 $(MH)^+$。

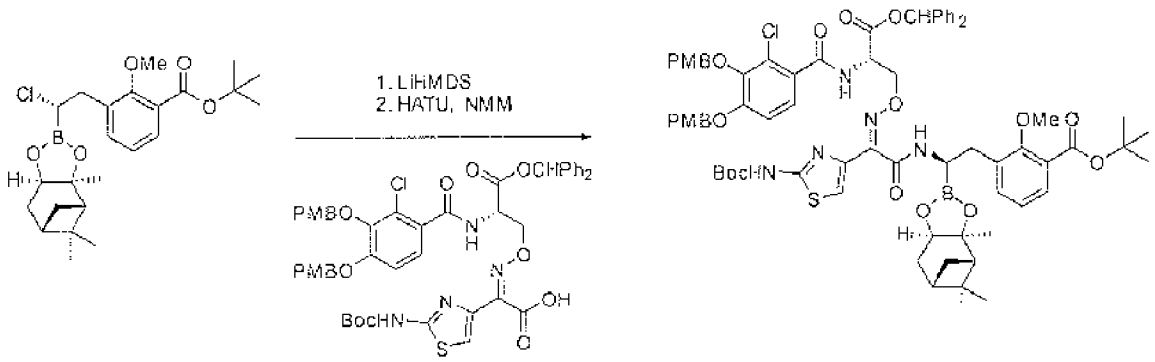
實例5：(3R)-3-(2-(4-(2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0161】 標題化合物係以與實例1之合成類似方式，利用2-氯-6-氟-

3,4-二羥基苯甲酸代替2-氯-3,4-二甲氧基苯甲酸來製備。ESI-MS m/z 765 $(MH)^+$。

實例6：(R)-3-((Z)-2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(((S)-2-羧基-2-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙氧基)亞胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1：合成3-((4S,11R,Z)-8-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-4-(2-氯-3,4-雙((4-甲氧基苄基)氧基)苯甲醯胺基)-3,9-二側氧基-1,1-二苯基-11-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)-2,6-二氧雜-7,10-二氮雜十二-7-烯-12-基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯



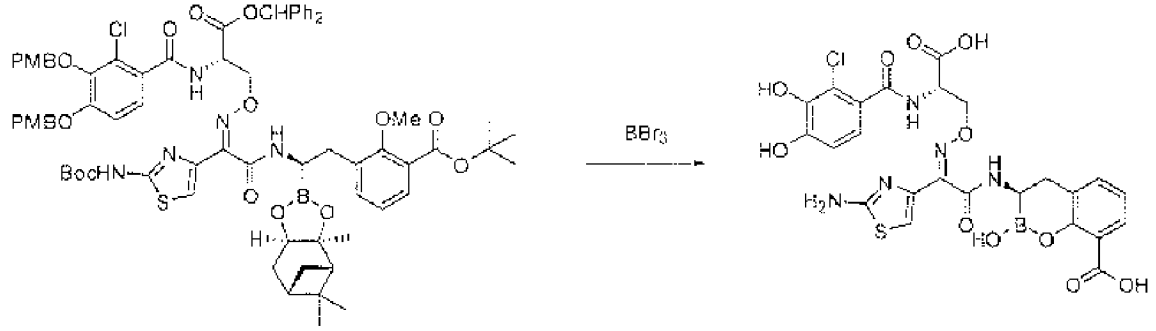
【0162】 在-78℃下，在氬氣下，向含於THF (10 mL)中之3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯(0.966 g，2.15 mmol)之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0M含於THF中，2.2 mL，2.2 mmol)。允許將所得混合物緩慢升溫至室溫過夜。

【0163】 將含於DMA (12 mL)中之(S,Z)-2-((3-(二苯甲氧基)-2-(2-氯-3,4-雙((4-甲氧基苄基)氧基)苯甲醯胺基)-3-側氧基丙氧基)亞胺基)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)乙酸(2.08 g，2.19 mmol)、HATU (3.34 g，8.78 mmol)、NMM (1.2 mL，10.9 mmol)之混合物在室溫下在

氬氣下攪拌1小時及然後經由套管添加至以上反應混合物中。

【0164】 將所得反應混合物在室溫下攪拌21小時及然後用水淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於在減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(120 g管柱)上利用0至100%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到1.13 g (38.6%)呈固體之3-((4S,11R,Z)-8-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-4-(2-氯-3,4-雙((4-甲氧基苄基)氧基)苯甲醯胺基)-3,9-二側氧基-1,1-二苯基-11-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)-2,6-二氧雜-7,10-二氮雜十二-7-烯-12-基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1362.4, 1364.4 $(M+H)^+$。

步驟2.合成(R)-3-((Z)-2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(((S)-2-羧基-2-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙氧基)亞胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

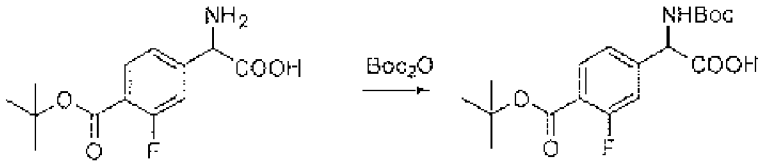


【0165】 3-((4S,11R,Z)-8-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-4-(2-氯-3,4-雙((4-甲氧基苄基)氧基)苯甲醯胺基)-3,9-二側氧基-1,1-二苯基-11-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)-2,6-二氧雜-7,10-二氮雜十二-7-烯-12-基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯之完全脫去保護基係如一般方法A中所述利用BBr_3進行，以得到(R)-3-((Z)-2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(((S)-2-羧基-2-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯

胺基)乙氧基)亞胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 634.0 $(M+H)^+$。

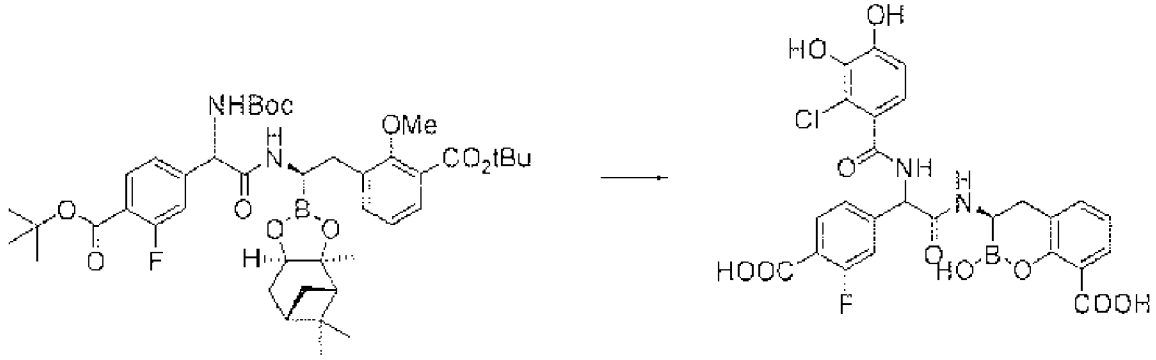
實例7：(3R)-3-(2-(4-羧基-3-氟苯基)-2-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1：合成2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸。



【0166】 向在0℃下之含於四氫呋喃(5 mL)/水(5 mL)中之2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氟苯基)乙酸0.5 g (1.86 mmol)中分部分添加碳酸鉀至pH 8至9，接著添加boc酸酐0.61 g (2.79 mmol，1.5 eq)及將反應在室溫下加熱2小時。將有機物濃縮及將水層用乙醚萃取，用2N鹽酸水溶液酸化及用二氯甲烷萃取。將有機物用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮，以得到標題化合物。ESI-MS m/z 392 $(M+Na)^+$。

步驟2：合成(3R)-3-(2-(4-羧基-3-氟苯基)-2-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0167】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用2-氯-3,4-二甲氧基苯甲酸代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 573 $(MH)^+$。

實例8：(3R)-3-(2-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0168】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用2-氯-3,4-二甲氧基苯甲酸代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 564 $(MH)^+$。

實例9：(3R)-3-(2-(3-(2-氯-3,4-二羥基苯基)脲基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0169】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)胺甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 579 $(MH)^+$。

實例10：(3R)-3-(2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0170】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯甲酸代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 582 $(MH)^+$。

實例11：(3R)-3-(2-(4-羧基-3-氟苯基)-2-(4-(2-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0171】 標題化合物係以與實例4之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(2-胺基-5-氟噻

唑-4-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 774 $(MH)^+$。

實例12：(R)-3-((R)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯甲醯胺基)-3,3-二甲基丁醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0172】標題化合物係以與實例10之合成相似方式，利用(R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸代替2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸鋰來製備。ESI-MS m/z 527 $(MH)^+$。

實例13：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

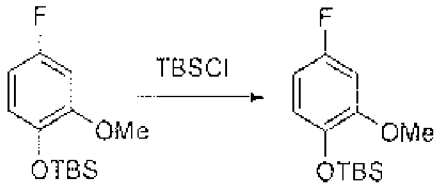
【0173】標題化合物係以與實例1之合成相似方式製備。ESI-MS m/z 573 $(MH)^+$。

實例14：(R)-3-((R)-2-((S)-4-(2-胺基乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0174】標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用(S)-(2-(4-(氯羰基)-5-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 573 $(MH)^+$。

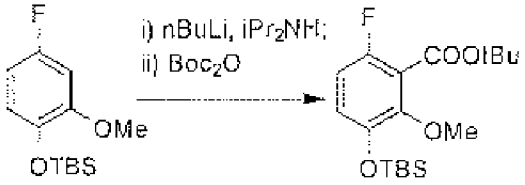
實例15：(3R)-3-(2-(4-羧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成第三丁基(4-氟-2-甲氧基苯氧基)二甲基矽烷。



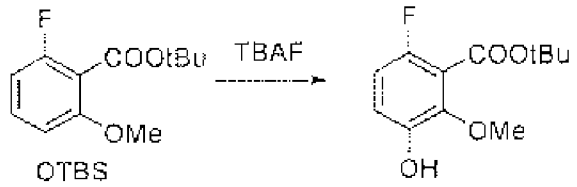
【0175】 向含於DCM (100 mL)中之4-氟-2-甲氧基苯酚(5.68 g，40 mmol)之溶液中添加TEA (11.2 mL，80 mmol)、4-DMAP (488 mg，4 mmol)，接著添加TBSCl (7.5 g，49.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後再冷卻至0℃，添加Boc_2O (36.7 g，168 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，用$NaHCO_3$水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法在矽膠(己烷-EtOAc，50:1至10:1)上純化，以得到標題化合物，10 g。ESI-MS m/z 257 $(M+H)^+$。

步驟2.合成3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



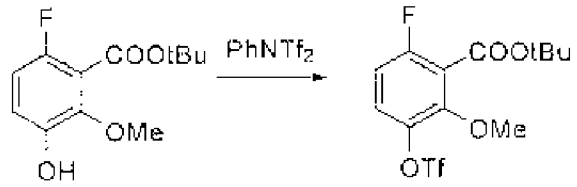
【0176】 在氬氣下，向在-65℃下之含於無水THF (120 mL)中之二異丙胺(6.6 mL，46.8 mmol)之溶液中逐滴添加nBuLi (2.5M，18.72 mL，46.8 mmol)。將反應混合物在-60℃至-55℃之間攪拌20分鐘。向此反應混合物中逐滴添加含以上產物(10 g，39 mmol)之THF (15 mL)，攪拌1小時，然後添加Boc_2O (28.19 g，129 mmol)。將反應混合物緩慢升溫上至室溫，及在室溫下攪拌過夜，用水淬滅，用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法在矽膠(DCM-己烷，1:20至1:1)上純化，以得到標題化合物(8 g)，其伴隨一些副產物及Boc_2O污染。ESI-MS m/z 357 $(M+H)^+$。

步驟3.合成6-氟-3-羥基-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



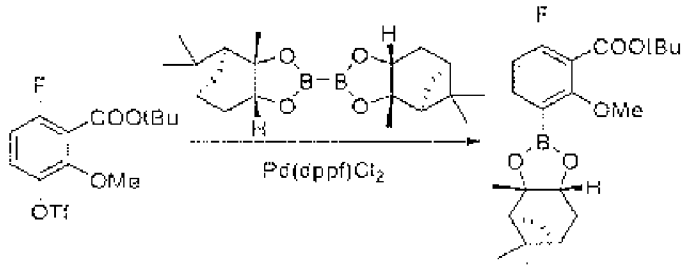
【0177】 向含於THF (150 mL)中之以上產物(8 g，22.5 mmol)之溶液中添加TBAF (1.0 M，50 mL，50 mmol)，將反應在室溫下攪拌1.5小時，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法在矽膠(己烷-EtOAc，40:1至2:1)上純化，以得到標題化合物，1.4 g，ESI-MS m/z 243 $(M+H)^+$及O-Boc產物，2.6 g，ESI-MS m/z 343 $(M+H)^+$。將O-Boc產物(2.6 g)於DCM中在室溫下用過量哌啶處理過夜，以於藉由急驟層析法純化後得到另外1.4 g標題化合物。

步驟4.合成6-氟-2-甲氧基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯甲酸第三丁酯。



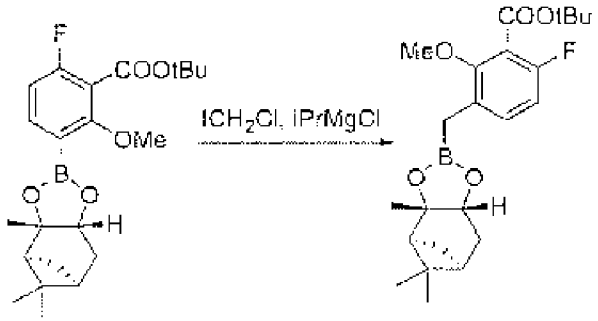
【0178】 向含於DCM (50 mL)中之以上產物(1.4 g，5.8 mmol)之溶液中添加$PhNTf_2$ (2.9 g，8.12 mmol)、TEA (2.03 mL，14.5 mmol)及4-DMAP (71 mg，0.58 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法在矽膠(己烷-DCM，10:1至1:4)上純化，以得到標題化合物1.9 g。ESI-MS m/z 375 $(M+Na)^+$。

步驟5.合成6-氟-2-甲氧基-3-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸第三丁酯。



【0179】向含於無水DMF (35 mL)中之以上產物(3.85 g，10.3 mmol)中添加雙[(+)-蒎烷二醇酸根基]二硼(5.7 g，15.9 mmol)、KOAc (3.1 g，31.6 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$·DCM (430 mg，0.53 mmol)。將反應混合物在90至100℃下攪拌過夜，添加水，及用乙醚萃取。將醚萃取物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法在矽膠(己烷-DCM，10:1至1:10)上純化，以得到標題化合物，2.4 g。ESI-MS m/z 831 $(2M+Na)^+$。

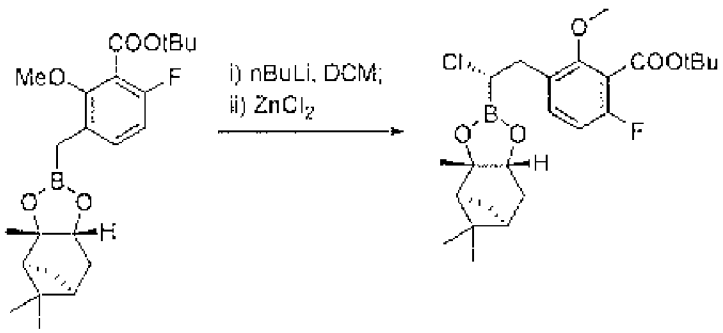
步驟6.合成6-氟-2-甲氧基-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。



【0180】在氬氣下，歷時20分鐘向在-78℃下之含於THF (70 mL)中之氯碘甲烷(3.2 mL，43.9 mmol)之溶液中逐滴添加異丙基氯化鎂氯化鋰複合物溶液(1.3M含於THF中，16.8 mL，21.8 mmol)。將所得溶液在-78℃下攪拌45分鐘，然後歷時20分鐘緩慢添加含於THF (9 mL)中之以上產物(2.38 g，5.89 mmol)之溶液。於完成添加後，將反應混合物攪拌1.5小時。向此溶液中逐滴添加$ZnCl_2$溶液(1.0M含於醚中，6.4 mL，6.4 mmol)，及於完成添加後，繼續攪拌15分鐘。移除冷浴，將反應混合物在

室溫下攪拌過夜，冷卻至-30℃，用乙醚稀釋，用NH_4Cl水溶液、水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮，藉由急驟層析法在矽膠(己烷-EtOAc, 20:1至5:1)上純化，以得到標題化合物，2.24 g。ESI-MS m/z 441 $(M+Na)^+$。

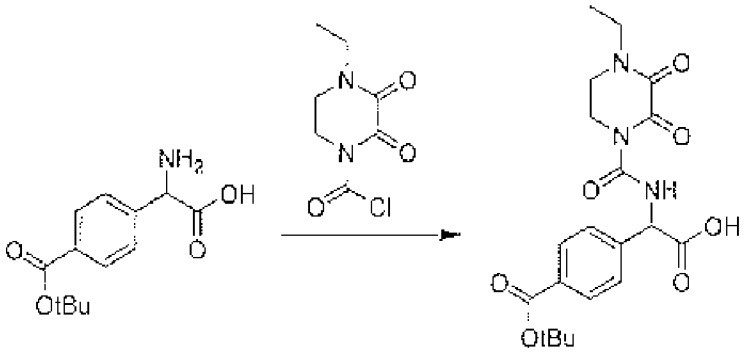
步驟7.合成3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0181】歷時20分鐘，向經冷卻(-100℃，MeOH/N_2)之含於THF (15 mL)中之DCM (0.82 mL，12.8 mmol)之溶液中沿燒瓶側面向下逐滴添加nBuLi (2.5M含於己烷中，3.06 mL，7.65 mmol)。將所得混合物攪拌45分鐘，然後歷時20分鐘沿燒瓶側面向下緩慢添加含於THF (8 mL)中之以上產物(2.24 g，5.36 mmol)之溶液，及於完成添加後，繼續攪拌45分鐘。歷時5分鐘向所得混合物中逐滴添加$ZnCl_2$之溶液(1.0M含於醚中，7.3 mL，7.3 mmol)。於15分鐘後，將甲醇/N_2浴用乾冰/丙酮浴(-10℃)替換，及繼續攪拌1.5小時。將反應混合物用乙醚稀釋及用NH_4Cl水溶液、水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法在矽膠(己烷-EtOAc，20:1至4:1)上純化，以得到標題化合物2.1 g。ESI-MS m/z 489 $(M+Na)^+$。

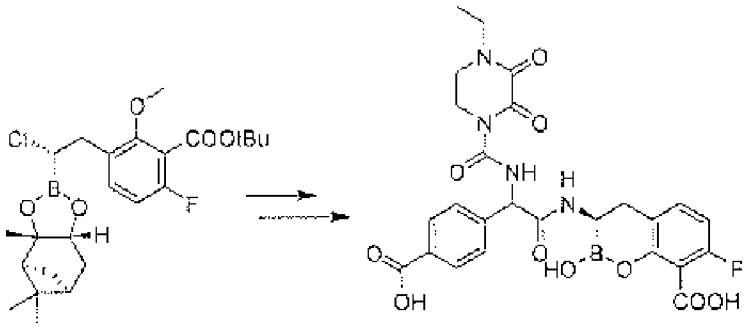
步驟8.合成2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-

1-甲醯胺基)乙酸。



【0182】 在0℃下，向含於THF (75 mL)及水(75 mL)中之2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸(5.02 g，20 mmol) (其自4-乙醯基苯甲酸第三丁酯藉由按照所報導之程序：WO 2013051597製備)中添加$LiOH·H_2O$ (882 mg，21 mmol)，接著添加飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)及然後含4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯(6.14 g，30 mmol)之THF (50 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時，於真空中濃縮，用Et_2O萃取。將水層用1N HCl酸化至pH = 2至3，藉由過濾收集固體，於真空中乾燥，得到標題化合物，8 g。ESIMS m/z 420 $(MH)^+$。

步驟9.合成(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0183】 標題化合物係自來自步驟7之上述氯化物及來自步驟8之羧酸藉由按照一般偶合方法C，及於最終脫去保護基反應中於DCM中在室溫下利用TMSI持續2小時製備，製備標題化合物。ESIMS m/z 571

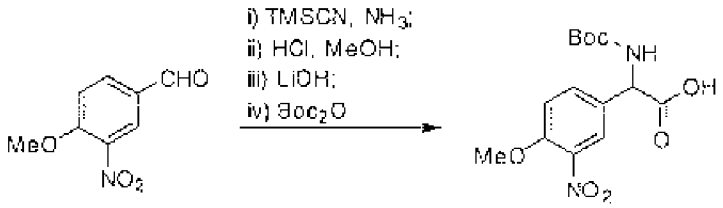
$(M+1)^+$。

實例16：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0184】標題化合物係以與實例13之合成相似方式，利用6-氟-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯代替3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 591 $(MH)^+$。

實例17：(3R)-3-(2-(3-乙醯胺基-4-羥苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸。



步驟1a

【0185】在0℃下，向4-甲氧基-3-硝基苯甲醛(4.16 g，23 mmol)中添加7N NH_3之甲醇溶液(150 mL)，接著添加TMSCN (4.3 mL，33.6 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘，然後在45℃下加熱5小時，然後於真空中濃縮。

步驟1b

【0186】將粗產物溶解於甲醇(150 mL)及4N HCl之二噁烷溶液(150

mL)中，在50℃下加熱過夜，然後於真空中濃縮。

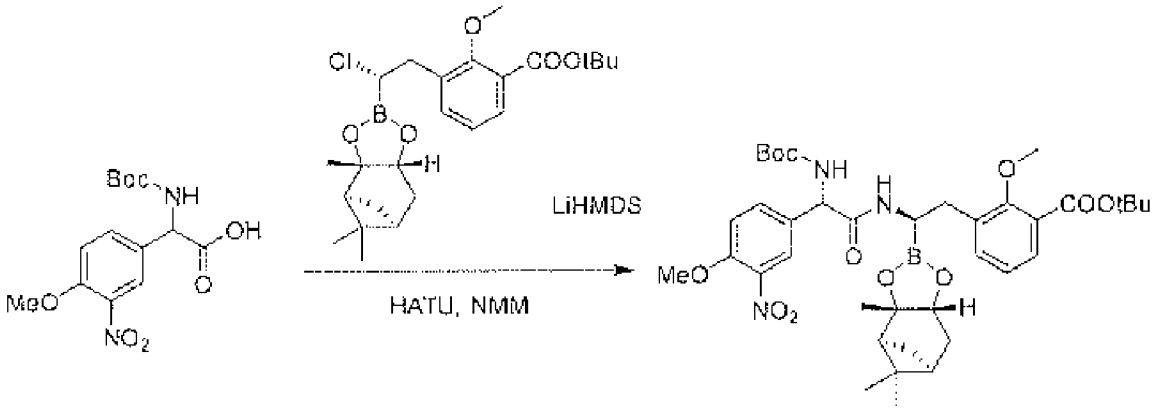
步驟1c

【0187】 在室溫下，將含於THF (150 mL)及水(150 mL)中之此粗產物用$LiOH·H_2O$ (3.87 g，92 mmol)處理1.5小時，然後用1N HCl中和至pH = 8至9。

步驟1d

【0188】 在0℃下，向以上混合物中添加飽和$NaHCO_3$水溶液(60 mL)及然後含Boc_2O (8.3 g，38 mmol)之THF (50 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，於真空中濃縮，用Et_2O萃取。將水溶液用1N HCl酸化至pH = 2至3，用EtOAc萃取，將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮，以得到標題化合物，6 g。ESIMS m/z 349 $(M+Na)^+$。

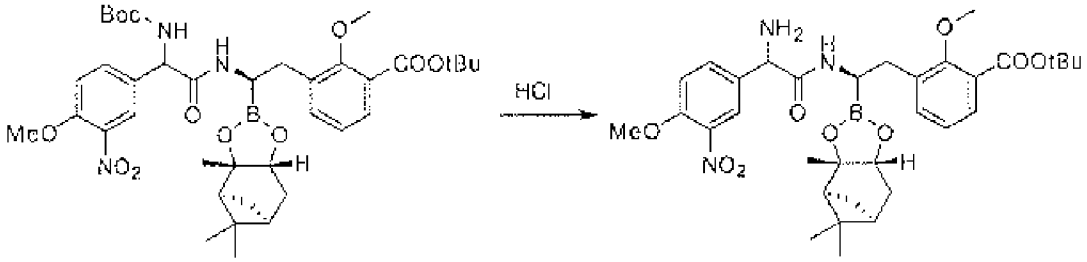
步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0189】 藉由按照一般偶合方法C，標題化合物係自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備。ESI-MS m/z 738 $(M+H)^+$。

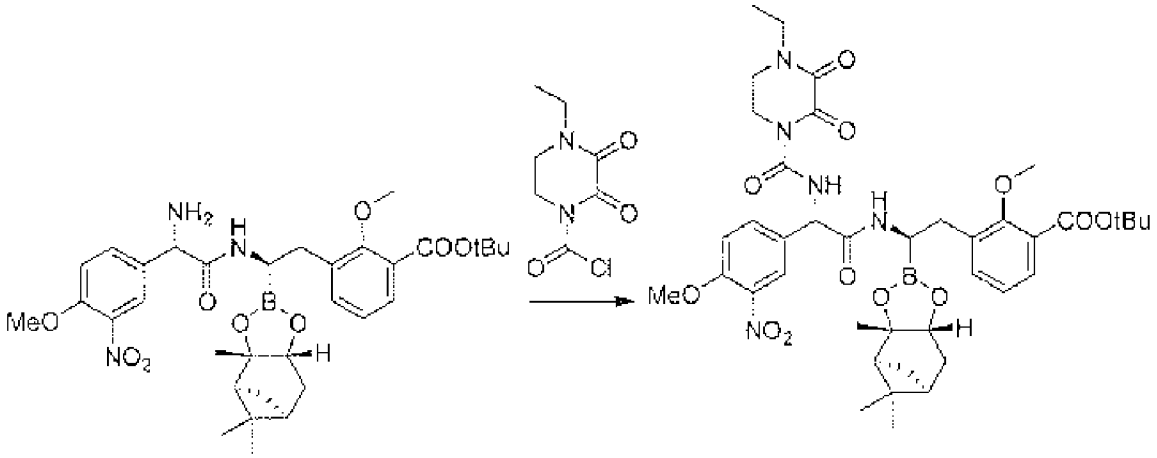
步驟3.合成3-((2R)-2-(2-胺基-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙醯胺基)-2-

((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0190】在室溫下，將以上化合物(7 g，9.5 mmol)用含1N HCl之Et_2O (300 mL，300 mmol)處理過夜，添加4N HCl之二噁烷溶液(25 mL，100 mmol)，及將反應混合物在45℃至50℃下加熱1小時，再添加4N HCl之二噁烷溶液(25 mL，100 mmol)，在45℃至50℃下再加熱3.5小時，然後於真空中濃縮，得到粗產物，將其用於下個步驟無需進一步純化。ESI-MS m/z 638 $(M+H)^+$。

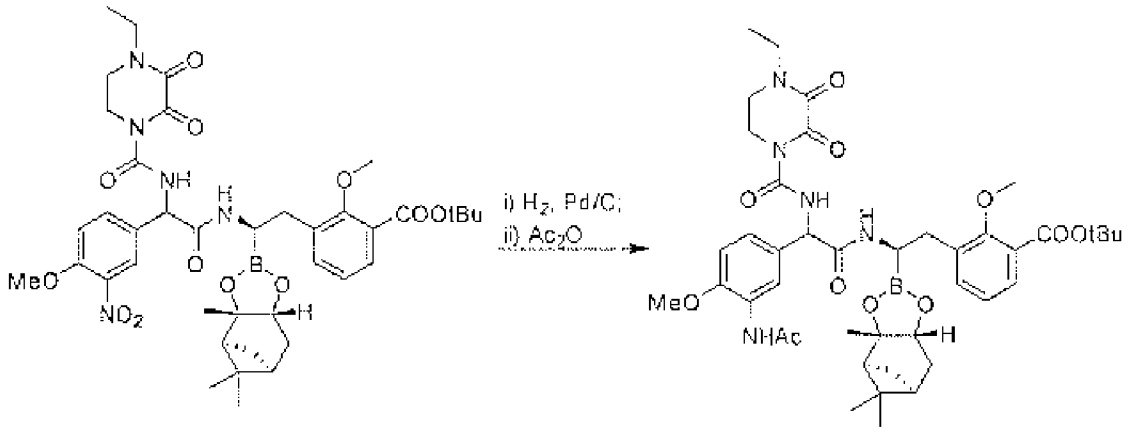
步驟4.合成3-((2R)-2-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0191】在0℃下，向含於DCM (120 mL)中之以上粗產物(3 g，4.45 mmol)中添加iPr_2NEt (2.6 mL，14.9 mmol)，接著添加4-乙基-2,3-二

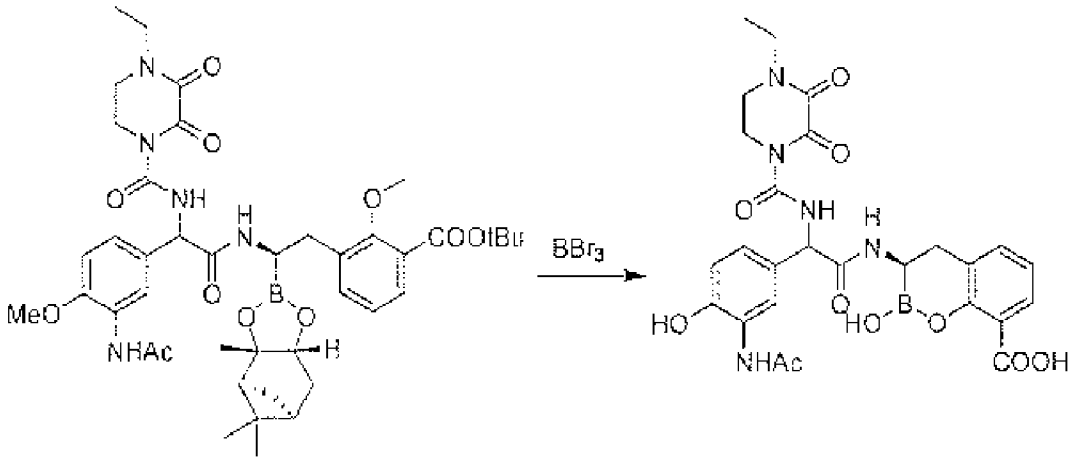
側氧基哌嗪-1-甲醯氯(910 mg，4.45 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮，以得到粗產物，將其用於下個步驟無需進一步純化。ESI-MS m/z 806 $(M+H)^+$。

步驟5.合成3-((2R)-2-(2-(3-乙醯胺基-4-甲氧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0192】 在存在10% Pd/C (166 mg)下，在室溫下，使用氫氣球將含於MeOH (20 mL)中之以上化合物(644 mg，0.8 mmol)氫化5小時，然後過濾及於真空中濃縮。將粗產物溶解於DCM (20 mL)中，將一半此溶液(10 mL，0.4 mmol)用於乙醯化，其藉由在存在iPr_2NEt (0.54 mL，3.1 mmol)下用Ac_2O (182 mg，1.8 mmol)處理，以得到粗產物，將其用於下個步驟無需進一步純化。ESI-MS m/z 818 $(M+H)^+$。

步驟6.合成(3R)-3-(2-(3-乙醯胺基-4-羥苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



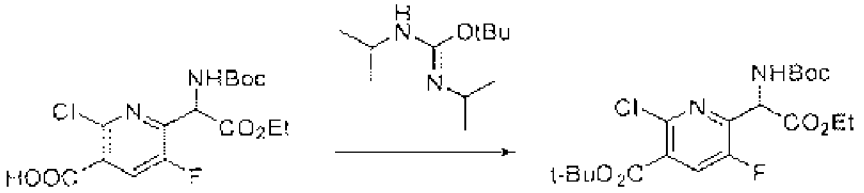
【0193】藉由按照一般脫去保護基及純化方法，將以上化合物在室溫下用過量BBr_3處理過夜，以於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 582 $(M+1)^+$。

實例18：(3R)-3-(2-(2-胺基-5-氟噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0194】標題化合物係以與實例4之合成相似方式，利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 567 $(MH)^+$。

實例19：6-((S)-2-(((R)-8-羧基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-3-基)胺基)-1-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-側氧基乙基)-2-氯-5-氟菸鹼酸

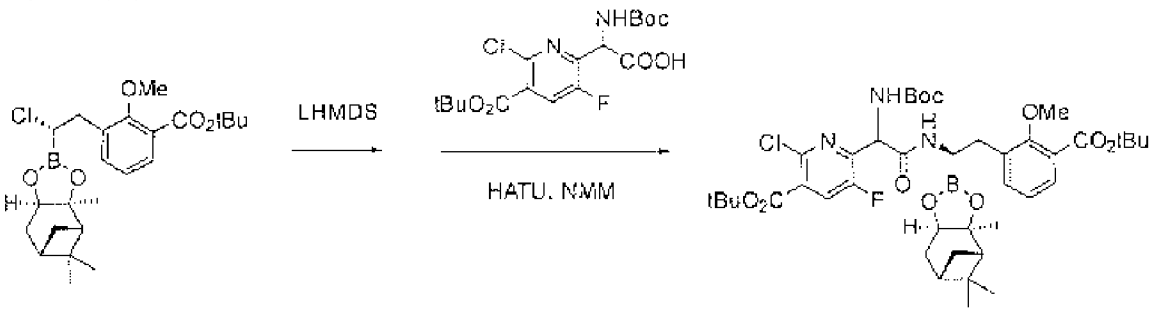
步驟1：合成6-(1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-氯-5-氟菸鹼酸第三丁酯。



【0195】向6-(1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-

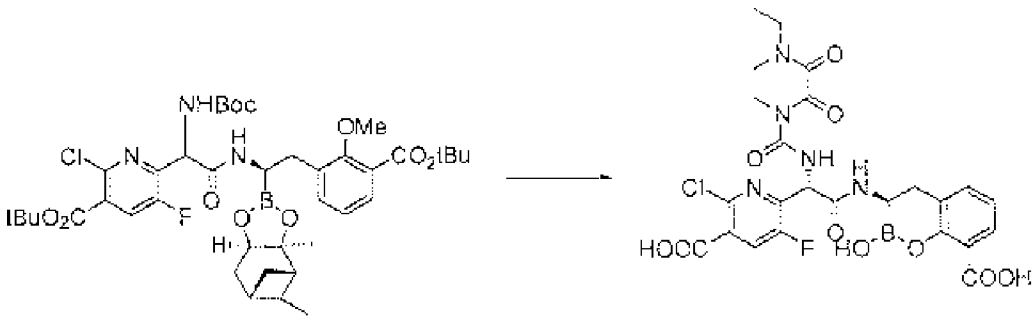
氯-5-氟菸鹼酸2 g (5.32 mmol)中添加N,N'-二異丙基胺基亞胺酸第三丁酯7.18 mL (32 mmol，6 eq)，接著添加第三丁醇(30 mL)及將反應在室溫下攪拌18小時。過濾掉白色固體及將濾液濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮。將產物藉由急驟層析法在矽膠(20%乙酸乙酯/己烷)上純化，以得到所需產物，1.86 g，(81%)。ESI-MS m/z 455 $(M+Na)^+$。

步驟2：合成6-(2-(((R)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-氯-5-氟菸鹼酸第三丁酯。



【0196】藉由按照一般程序C，將氯化物(如先前所報導WO 2014/089365製備)用LiHMDS處理，及然後在存在HATU及NMM下與2-(5-(第三丁氧羰基)-6-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸偶合，得到標題化合物。ESI-MS m/z 816 $(MH)^+$。

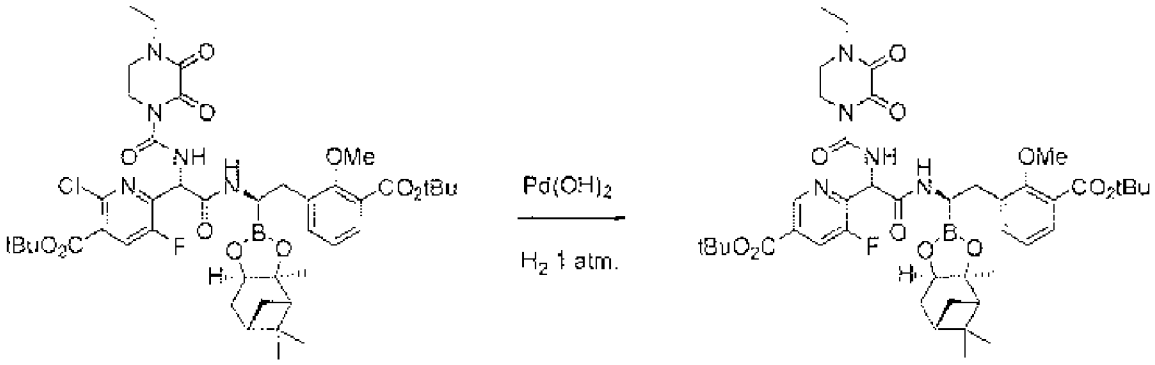
步驟3：合成6-((S)-2-(((R)-8-羧基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-3-基)胺基)-1-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-側氧基乙基)-2-氯-5-氟菸鹼酸。



【0197】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 606 $(MH)^+$。

實例20：6-(2-(((R)-8-羧基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-3-基)胺基)-1-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-側氧基乙基)-5-氟菸鹼酸

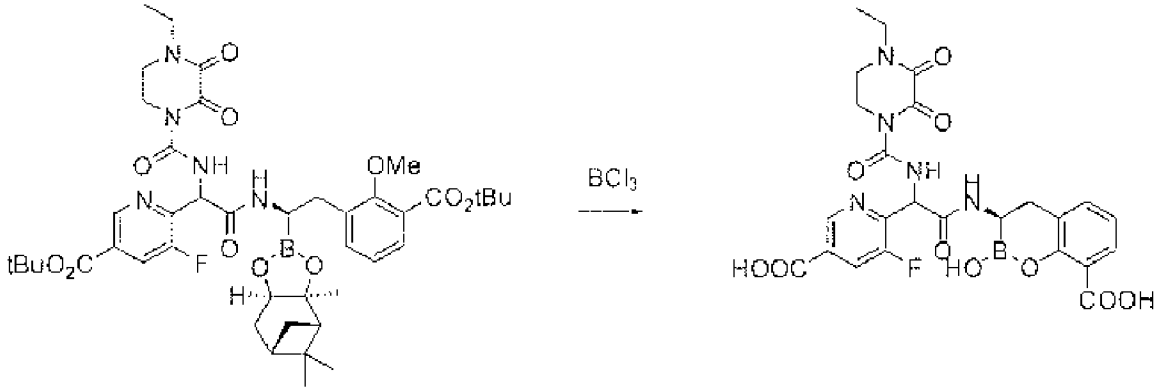
步驟1：合成6-(2-(((R)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-1-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-側氧基乙基)-5-氟菸鹼酸第三丁酯。



【0198】 在氬氣氛圍下，向含於甲醇(3 mL)中之6-(2-(((R)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-1-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-側氧基乙基)-2-氯-5-氟菸鹼酸第三丁酯0.28 g (0.3 mmol)中添加一刮勺尖之碳載氫氧化鈀。將反應在氫氣球下在室溫下攪拌

18小時及通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮及在高真空下乾燥，以得到標題化合物。ESI-MS m/z 850 $(MH)^+$。

步驟2：合成6-(2-(((R)-8-羧基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-3-基)胺基)-1-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-側氧基乙基)-5-氟菸鹼酸。



【0199】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用1M三氯化硼之二氯甲烷溶液代替1M三溴化硼之二氯已烷溶液來製備。ESI-MS m/z 572 $(MH)^+$。

實例21：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羥基-3-(N-(甲磺醯基)甲磺醯胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0200】 以與實例17之合成相似方式，在存在iPr_2NEt (0.22 mL，1.26 mmol)及催化量之4-DMAP下，在室溫下，將含於DCM (10 mL)中之步驟5之氫化產物(0.4 mmol)用甲磺醯氯(106 mg，0.92 mmol)處理1.5小時，以得到粗製雙甲磺酸酯化產物，將其在室溫下用過量BBr_3處理過夜，於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 696 $(M+1)^+$。

實例22：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羥基-3-(甲磺醯胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0201】以與實例17之合成相似方式，在存在吡啶(0.8 mL，9.9 mmol)下，在室溫下，將含於DCM (8 mL)中之步驟5之氫化產物(0.8 mmol)用MsCl (0.25 ml，3.2 mmol)處理1.5小時，以得到粗製甲磺酸酯化產物，將其在室溫下用過量BBr_3處理過夜，於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 618 $(M+1)^+$。

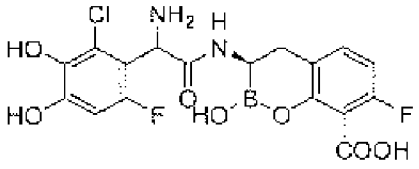
實例23：(3R)-3-(2-(2-氯-3,4-二羥基苯基)-2-(3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0202】以與實例17之合成相似方式，於步驟1中利用2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，於步驟2中利用7-F氯化物中間體(自實例15之步驟7製備)，及於步驟4中利用3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，製備標題化合物。ESI-MS m/z 615/617 $(MH/MH+2)^+$。

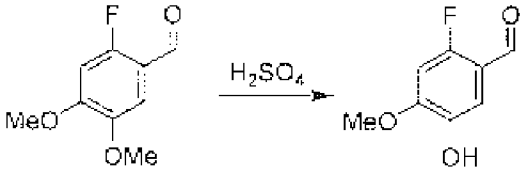
實例24：(3R)-3-(2-(2-胺基-5-氟噻唑-4-基)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0203】標題化合物係以與實例16之合成相似方式，利用2-(2-胺基-5-氟噻唑-4-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸鋰來製備。ESI-MS m/z 582 $(MH)^+$。

實例25：(3R)-3-(2-胺基-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

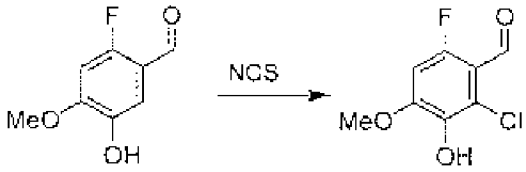


步驟1.合成2-氟-5-羥基-4-甲氧基苯甲醛。



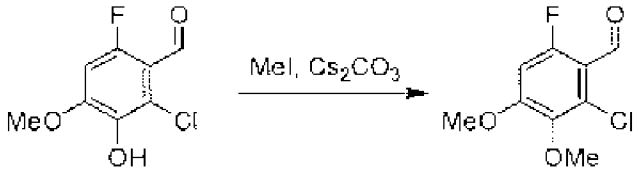
【0204】 將含於濃硫酸(30 mL)中之2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛(7.5 g，40.8 mmol)在90℃下加熱5小時，然後冷卻至室溫，倒入冰水中，用EtOAc萃取。合併有機萃取物，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮。向殘餘物中添加己烷-EtOAc之混合溶劑(1:1，50 mL)。藉由過濾收集固體，以得到標題化合物，4.6 g。ESI-MS m/z 171 $(MH)^+$。

步驟2.合成2-氯-6-氟-3-羥基-4-甲氧基苯甲醛。



【0205】 向含於DMF (50 mL)中之以上產物(4.6 g，27.1 mmol)中添加NCS (4.81 g，36 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，用乙醚稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮，以得到標題產物5.2 g，將其直接用於下個步驟無需進一步純化。ESI-MS m/z 205/207 $(MH/MH+2)^+$。

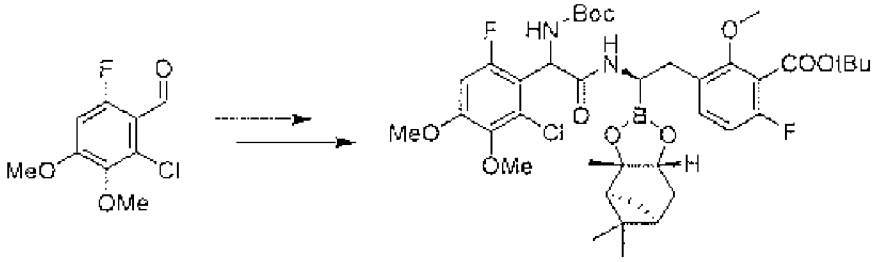
步驟3.合成2-氯-6-氟-3,4-二甲氧基苯甲醛。



【0206】 向含於DMF (60 mL)中之以上粗產物(5.2 g，25.5 mmol)中添加Cs_2CO_3 (20.8 g，63.8 mmol)，接著添加碘甲烷(5 mL，80 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，用乙醚稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(己烷-

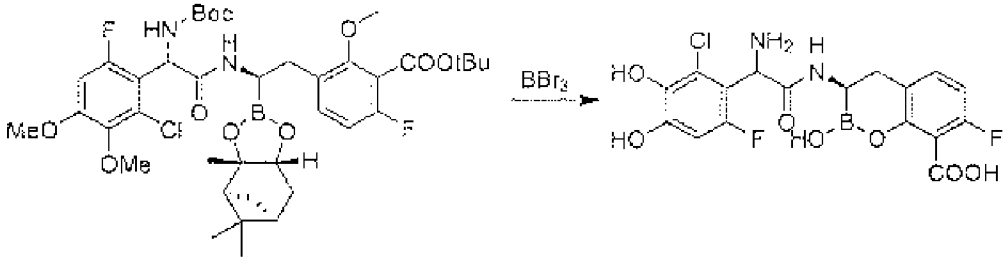
EtOAc，10:1至2:1)上純化，以得到標題化合物，3 g。ESI-MS m/z 219/221 $(MH/MH+2)^+$。

步驟4.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0207】 以與實例17之合成相似方式，於步驟1中利用上述醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，於步驟2中利用7-F氯化物中間體(於實例15之步驟7中所述)，製備標題化合物。ESI-MS m/z 776/778 $(MH/MH+2)^+$。

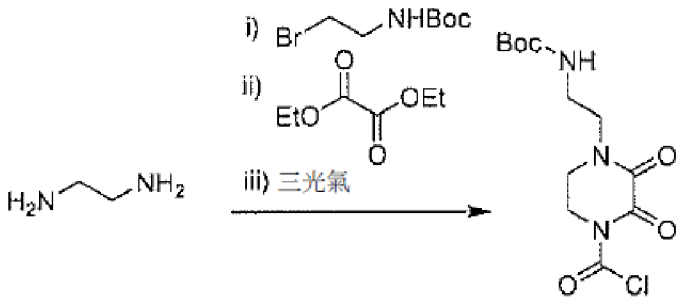
步驟5.合成(3R)-3-(2-胺基-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0208】 將以上產物在室溫下用過量BBr_3處理過夜，於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS 443/445 $(MH/MH+2)^+$。

實例26：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



步驟1a

【0209】 歷時20分鐘向乙二胺(22.5 g，25 mL，375 mmol)中分部分添加2-(Boc-胺基)乙基溴(12.1 g，54 mmol)，在室溫下再攪拌5小時。向反應混合物中添加乙醚(50 mL)，分離醚層，及將殘餘物用乙醚(50 mL)再萃取一次。合併醚萃取物，濃縮及於真空中乾燥。

步驟1b

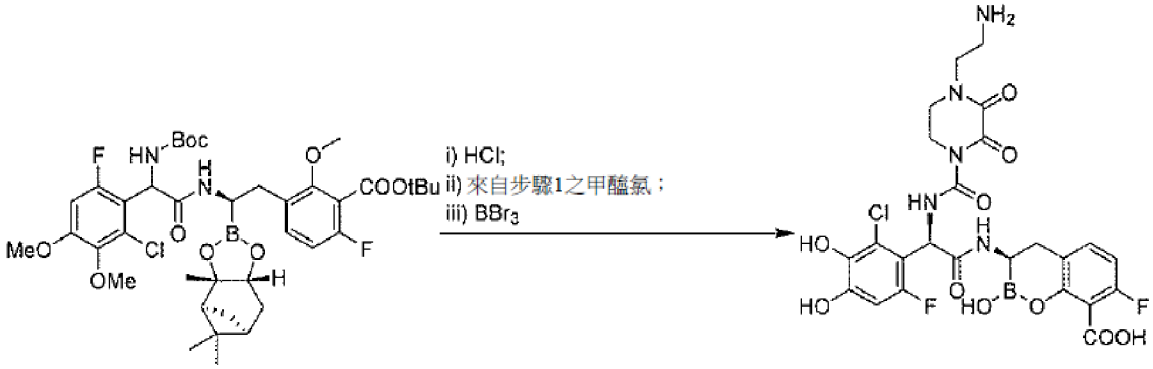
【0210】 向此粗產物(10.8 g，53.2 mmol)之EtOH (100 mL)溶液中添加草酸二乙酯(7.84 mL，57.7 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌18小時，然後於真空中濃縮，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(DCM-MeOH，20:1至4:1)上純化，以得到產物8.45 g。ESI-MS m/z 258 $(M+H)^+$。

步驟1c

【0211】 向在-15℃下之含於THF (25 mL)及DCM (12 mL)中之以上產物(2.57 g，10 mmol)中添加氯三甲基矽烷(1.4 mL，11 mmol)，接著添加三乙胺(1.7 mL，12.1 mmol)。將反應混合物在-15℃至0℃之間攪拌1小時，然後將含三光氣(1.2 g，4 mmol)之THF (6 mL)逐滴添加至反應混合物中。於完成添加後，歷時30分鐘將反應混合物升溫上至室溫，再攪拌1小時，及過濾掉固體及用THF洗滌。將濾液於真空中濃縮，以得到粗製標題化合物，將其直接用於下個步驟無需進一步純化。

步驟2.合成(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-

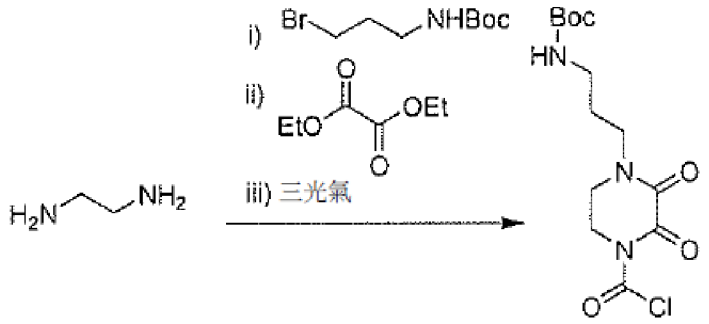
苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0212】 藉由按照實例17之步驟3、步驟4及步驟6中所述之相同程序，於步驟4中利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化，作為第一溶離峰分離後，將來自實例25之步驟4之中間體轉化成標題化合物。ESI-MS m/z 626/628 $(MH/MH+2)^+$。

實例27：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

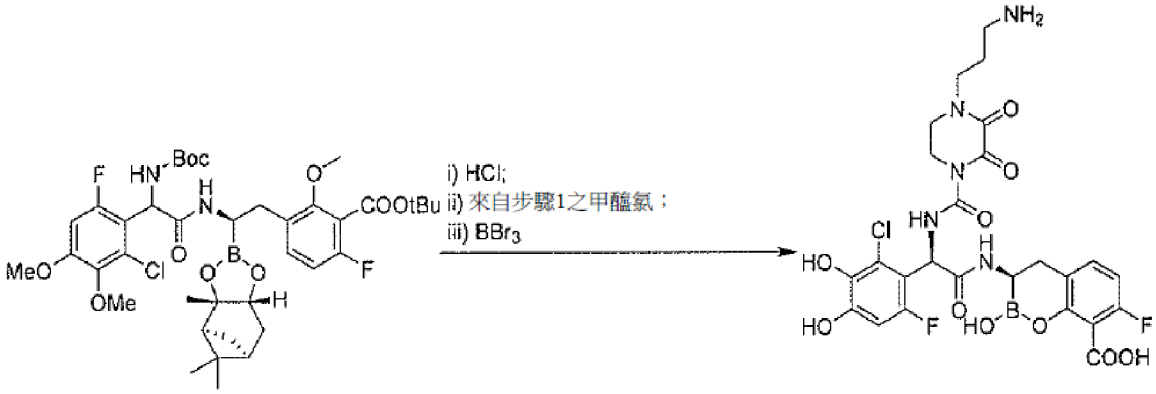
步驟1.合成(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0213】 藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序，自(3-溴丙基)胺基甲酸第三丁酯製備標題化合物。

步驟2.合成(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯

胺基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0214】以與實例26之合成相似方式，利用來自步驟1之(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，於逆相HPLC純化，作為第一溶離峰分離後，製備標題化合物。ESI-MS m/z 640/642 $(MH/MH+2)^+$。

實例28：(R)-3-((S)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0215】以與實例23之合成相似方式，於步驟4中利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(於實例27之步驟1中所述)代替3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化，作為第二溶離峰分離後，製備標題化合物。ESI-MS m/z 622/624 $(MH/MH+2)^+$。

實例29：(3R)-3-(2-(3-胺基-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0216】將如實例17之步驟5中所述之氫化產物在室溫下用過量BBr_3處理過夜，於逆相HPLC純化後，得到標題化合物。ESI-MS m/z 540 $(M+1)^+$。

實例30：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羥基-3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0217】在0℃下，在氬氣下，向氯磺醯基異氰酸酯(68.3 mg，0.48 mmol)之DCM (2.5 mL)溶液中添加含tBuOH (36.4 mg，0.48 mmol)之DCM (0.5 mL)。於0℃下攪拌30分鐘後，在0℃下，將此溶液添加至來自實例17之步驟5之氫化產物(279 mg，0.36 mmol)及iPr_2NEt (0.19 mL，1.07 mmol)之溶液中，然後將反應混合物升溫上至室溫，攪拌3小時，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮。將此粗產物在室溫下用過量BBr_3處理過夜，於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 619 $(M+1)^+$。

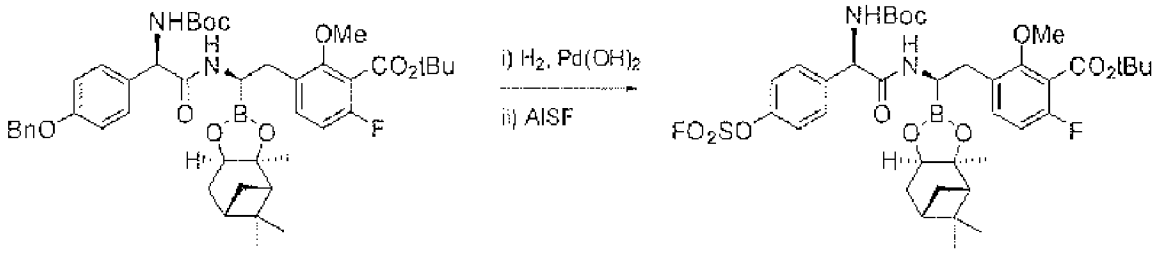
實例31：(3R)-3-(2-(4-羧基-3-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0218】藉由按照實例15之步驟8之相同程序，使用氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)之一般方法C，及如實例15之步驟9中所述利用TMSI最終脫去保護基，將2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氟苯基)乙酸(其藉由按照所報導之程序：WO2013051597自4-乙醯基-2-氟苯甲酸第三丁酯製備)轉化成標題化合物。ESIMS m/z 571 $(M+1)^+$。

實例32：(R)-3-((R)-2-胺基-2-(4-((氟磺醯基)氧基)苯基)乙醯胺基)-

7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1：合成3-((R)-2-((R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-((氟磺醯基)氧基)苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。

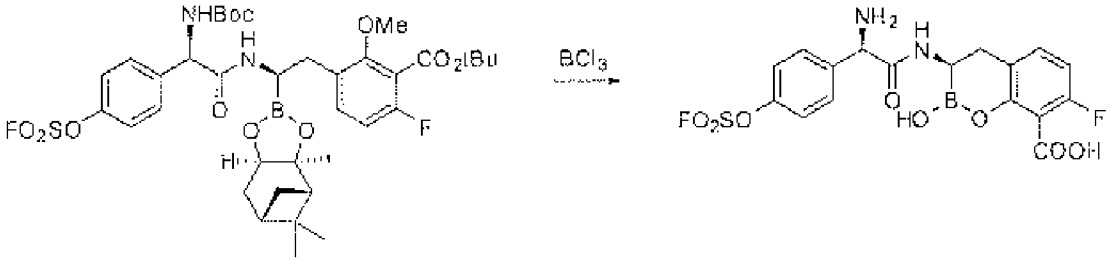


【0219】在氬氣氛圍下，向含於甲醇中之3-((R)-2-((R)-2-(4-(苄氧基)苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯0.45 g (0.57 mmol)中添加一刮勺尖之碳載氫氧化鈀。將反應在氫氣球下在室溫下攪拌2小時及通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮及在高真空下乾燥，以得到3-((R)-2-((R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 697 $(MH)^+$。

【0220】向含於四氫呋喃(8.5 mL)中之以上粗產物3-((R)-2-((R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯0.423 g (0.61 mmol)中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯0.2 mL (1.34 mmol，2.2 eq)，接著添加[4-(乙醯胺基)苯基]-咪唑二磺醯二氟，0.23 g (0.73 mmol，1.2 eq)及在室溫下攪拌30分

鐘。將反應用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮。將產物藉由急驟層析法在矽膠(40%乙酸乙酯/己烷)上純化，以得到標題化合物，0.22 g，(47%)。ESI-MS m/z 801 $(M+Na)^+$。

步驟2：合成(R)-3-((R)-2-胺基-2-(4-((氟磺醯基)氧基)苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0221】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用1M三氯化硼之二氯甲烷溶液代替1M三溴化硼之二氯甲烷溶液來製備。ESI-MS m/z 457 $(MH)^+$

實例33：6-(2-(((R)-8-羧基-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-3-基)胺基)-1-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-側氧基乙基)-5-氟菸鹼酸

【0222】 標題化合物係以與實例20之合成相似方式，利用6-氟-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯代替3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 590 $(MH)^+$。

實例34：(R)-3-((R)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(2-側氧基咪唑啶-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

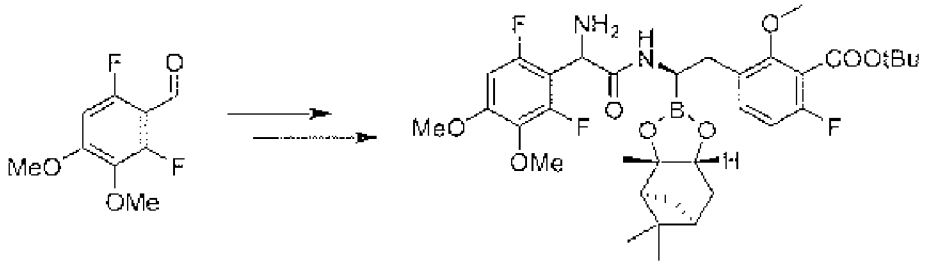
【0223】 以與實例26之合成相似方式，利用2-側氧基咪唑啶-1-甲醯氯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，於逆相HPLC純化，作為第一溶離峰分離後製備標題化合物。ESI-MS m/z 555/557 $(MH/MH+2)^+$。

實例35：(R)-3-((R)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0224】 以與實例26之合成相似方式，利用3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯氯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，於逆相HPLC純化，作為第一溶離峰分離後製備標題化合物。ESI-MS m/z 633/635 $(MH/MH+2)^+$。

實例36：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

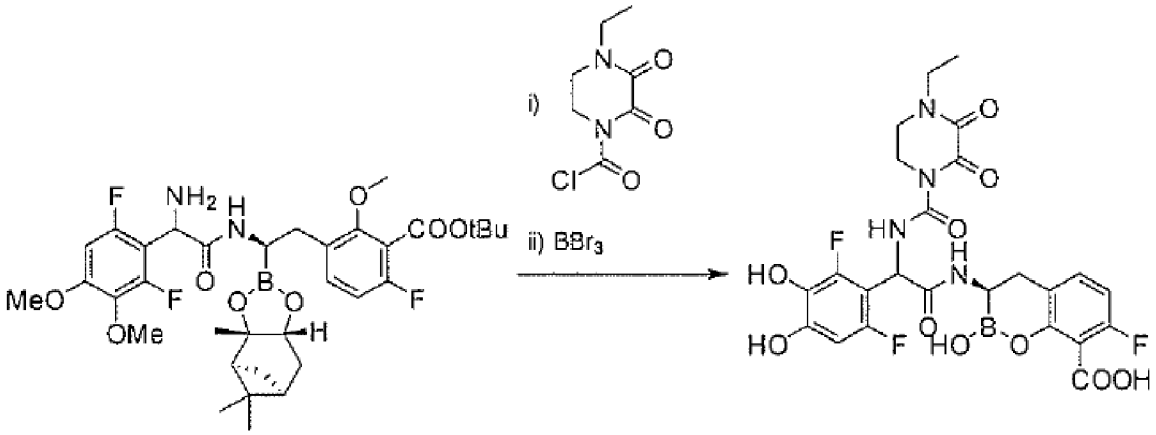
步驟1.合成3-((2R)-2-(2-胺基-2-(2,6-二氟-3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0225】 藉由按照實例17之步驟1至3中所述之程序，於步驟1中利用2,6-二氟-3,4-二甲氧基苯甲醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，於步驟2中利用7-F氯化物中間體(於實例15之步驟7中所述)，製備標題化合物。ESI-

MS m/z 677 $(M+1)^+$。

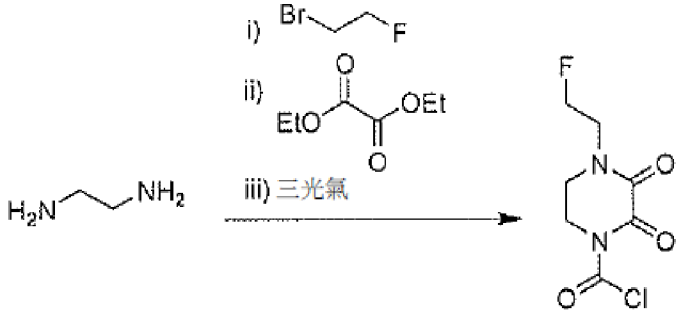
步驟2.合成(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0226】藉由按照實例17之步驟4之相同程序，藉由利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯醯化，接著用過量BBr_3脫去保護基，自上述胺中間體製備標題化合物。ESI-MS m/z 595 $(M+1)^+$。

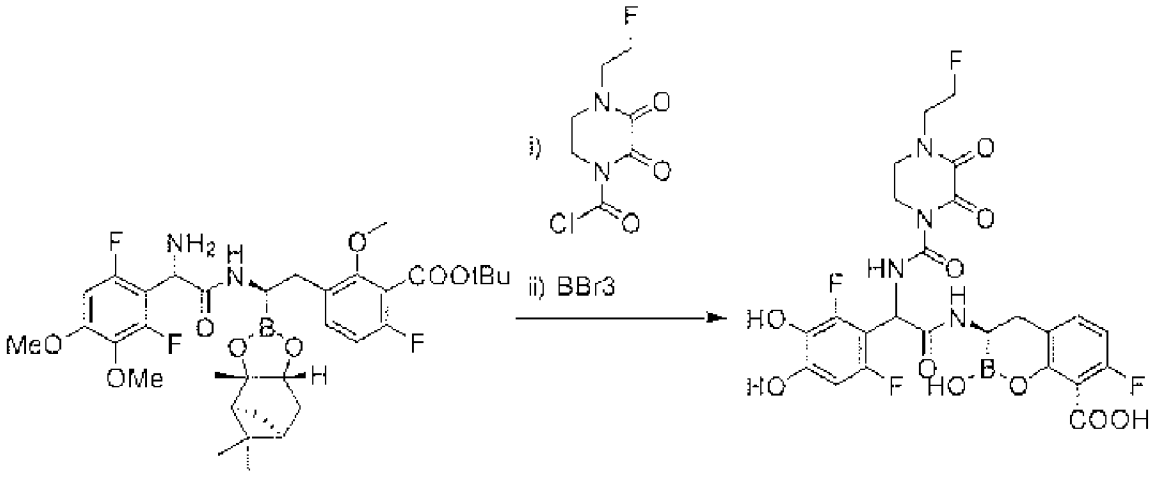
實例37：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯。



【0227】藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序，自1-溴-2-氟乙烷製備標題化合物。

步驟2.合成(3R)-3-(2-(2,6-二氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0228】 以與實例36之合成相似方式，於步驟2中利用上述甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯用於醯化，製備標題化合物。ESI-MS m/z 613 $(M+1)^+$。

實例38：(3R)-3-(2-(4-(2-溴乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0229】 標題化合物係於實例37之BBr_3反應混合物之逆相HPLC純化後作為副產物分離。ESI-MS m/z 674/676 $(MH/MH+2)^+$。

實例39：(3R)-3-(2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羧基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0230】 藉由按照實例15之步驟8之相同程序，利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(於實例27之步驟1中所述)代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，使用氯化物中間體(如先前所

報導WO 2014/089365製備)之一般方法C，及如實例15之步驟9中所述利用TMSI最終脫去保護基，製備標題化合物。ESIMS m/z 582 $(M+1)^+$。

實例40：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

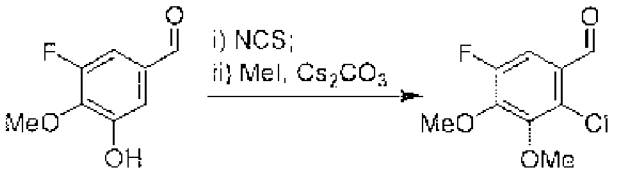
【0231】以與實例36之合成相似方式，於步驟2中利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(於實例27之步驟1中所述)代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯用於醯化，於逆相HPLC純化，作為第一溶離峰分離後，製備標題化合物。ESI-MS m/z 610 $(M+1)^+$。

實例41：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0232】以與實例36之合成相似方式，於步驟2中利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(於實例27之步驟1中所述)代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯用於醯化，於逆相HPLC純化，作為第一溶離峰分離後，製備標題化合物。ESI-MS m/z 624 $(M+1)^+$。

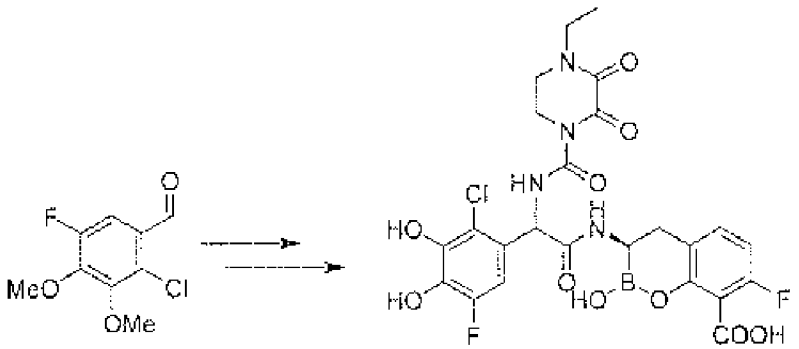
實例42：(3R)-3-(2-(2-氯-5-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成2-氯-5-氟-3,4-二甲氧基苯甲醛。



【0233】 向含於DMF (50 mL)中之3-氟-4-甲氧基-5-羥基苯甲醛(4.6 g，27.1 mmol)中添加NCS (4.81 g，36 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時，用乙醚稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮，以得到粗產物，將其直接用於下個步驟無需進一步純化。ESI-MS m/z 205/207 $(MH/MH+2)^+$。向含此粗產物之DMF (60 mL)中添加Cs_2CO_3 (20.8 g，63.8 mmol)，接著添加碘甲烷(5 mL，80 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，用乙醚稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(己烷-EtOAc，30:1至6:1)上純化，以得到標題化合物1.5 g。ESI-MS m/z 219/221 $(MH/MH+2)^+$。

步驟2.合成(3R)-3-(2-(2-氯-5-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0234】 以與實例36之合成相似方式，自上述醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 611/613 $(MH/MH+2)^+$。

實例43：(3R)-7-氟-3-(2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-(胺磺醯基胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

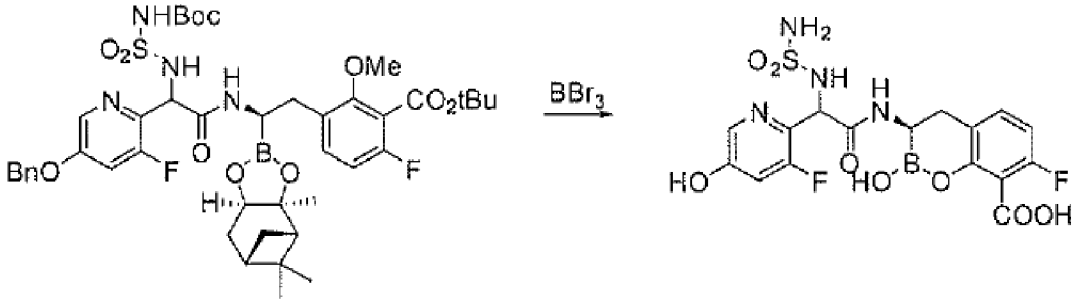
步驟1：合成3-((2R)-2-(2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((N-(第三

丁氧羰基)胺磺醯基)胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0235】溶液A——在0℃下，向含於二氯甲烷(3.5 mL)中之3-((2R)-2-(2-胺基-2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽0.25 g (0.34 mmol)中添加N,N-二異丙基乙胺0.065 mL (0.37 mmol，1.1 eq)及在此溫度下攪拌。溶液B——向含於二氯甲烷(2 mL)中之氯磺醯基異氰酸酯0.032 mL (0.37 mmol，1.1 eq)中添加二氯甲烷(0.33 mL)及第三丁醇0.04 mL (0.37 mmol，1.1 eq)之溶液及在室溫下攪拌30分鐘。將溶液B及N,N-二異丙基乙胺0.07 mL (0.4 mmol，1.2 eq)添加至溶液A中及在室溫下加熱2小時，將反應用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮，以得到標題化合物。ESI-MS m/z 885 $(MH)^+$。

步驟2：(3R)-7-氟-3-(2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-(胺磺醯基胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0236】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式製備。ESI-MS m/z 473 $(MH)^+$。

實例44：(3R)-3-(2-(4-羧基-3-氟苯基)-2-(胺磺醯基胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0237】 標題化合物係以與實例43之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸鋰來製備。ESI-MS m/z 482 $(MH)^+$。

實例45：(3R)-3-(2-(4-胺甲醯基-3-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0238】 藉由按照實例17之步驟2、3、4、6之相同程序，將2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-胺甲醯基-3-甲氧基苯基)乙酸(購自Angel Pharmatech，中國上海)轉化成標題化合物。ESIMS m/z 568 $(M+1)^+$。

實例46：(3R)-3-(2-(4-胺甲醯基-3-羥基苯基)-2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0239】 藉由按照實例17之步驟2、3、4、6之相同程序，利用4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯(來自實例37之步驟1)代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，將2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-胺甲醯基-3-甲氧基苯基)乙酸轉化成標題化合物。ESIMS m/z 586 $(M+1)^+$。

實例47：(3R)-3-(2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-胺甲醯基-3-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧

雜硼雜苯-8-甲酸

【0240】 藉由按照實例17之步驟2、3、4、6之相同程序，利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(於實例27之步驟1中所述)代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，將2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-胺甲醯基-3-甲氧基苯基)乙酸轉化成標題化合物。ESIMS m/z 597 $(M+1)^+$。

實例48：(3R)-3-(2-(4-羧基-3-甲氧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

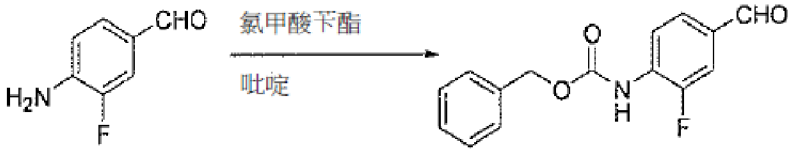
【0241】 藉由按照實例15之步驟8之相同程序，使用氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)之一般方法C，及如實例15之步驟9中所述利用TMSI最終脫去保護基，將2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)-3-甲氧基苯基)乙酸(購自Angel Pharmatech，中國上海)轉化成標題化合物。ESIMS m/z 583 $(M+1)^+$。

實例49：(3R)-7-氟-3-(2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-(3-苯基脲基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0242】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用苯基胺甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 513 $(MH)^+$。

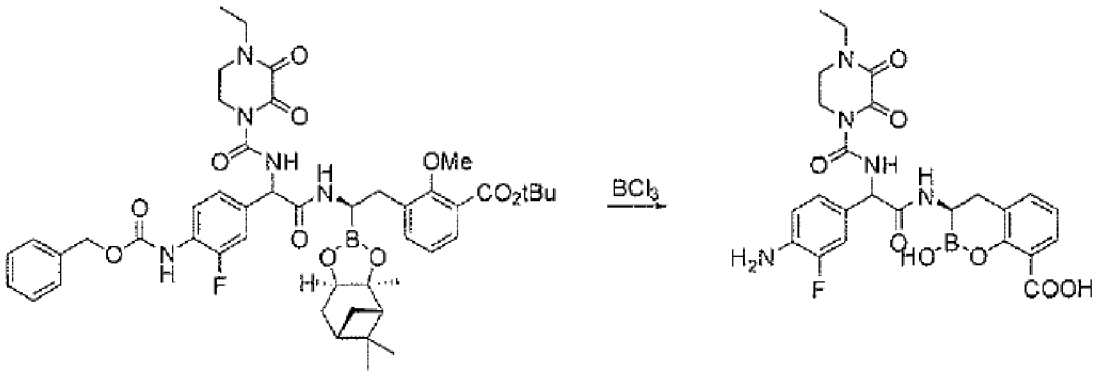
實例50：(3R)-3-(2-(4-胺基-3-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1：合成(2-氟-4-甲醯基苯基)胺基甲酸苄酯。



【0243】 向在0℃下之含於二氯甲烷(10 mL)中之4-胺基-3-氟苯甲醛1 g (7.19 mmol)中添加吡啶1.75 mL (21.6 mmol，3eq)，接著添加氯甲酸苄酯1.52 mL (10.8 mmol，1.5 eq)及將反應在室溫下加熱18小時。將產物用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮及藉由急驟層析法在矽膠(30%乙酸乙酯/己烷)上純化，以得到標題化合物，0.98 g，(50%)。ESI-MS m/z 274 $(MH)^+$。

步驟2：合成(3R)-3-(2-(4-胺基-3-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

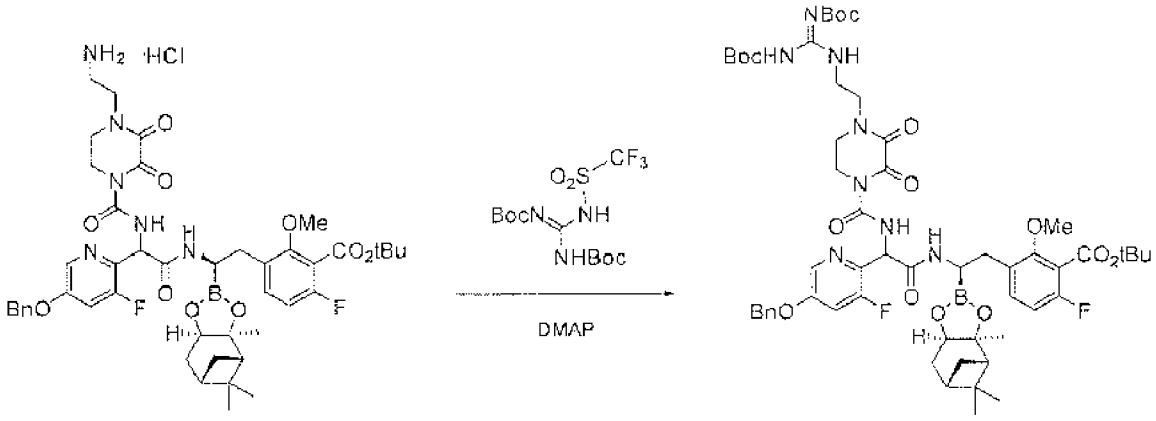


【0244】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用2-(4-(((苄氧基)羰基)胺基)-3-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸鋰來製備。ESI-MS m/z 542 $(MH)^+$。

實例51：(3R)-7-氟-3-(2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-(4-(2-胍基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

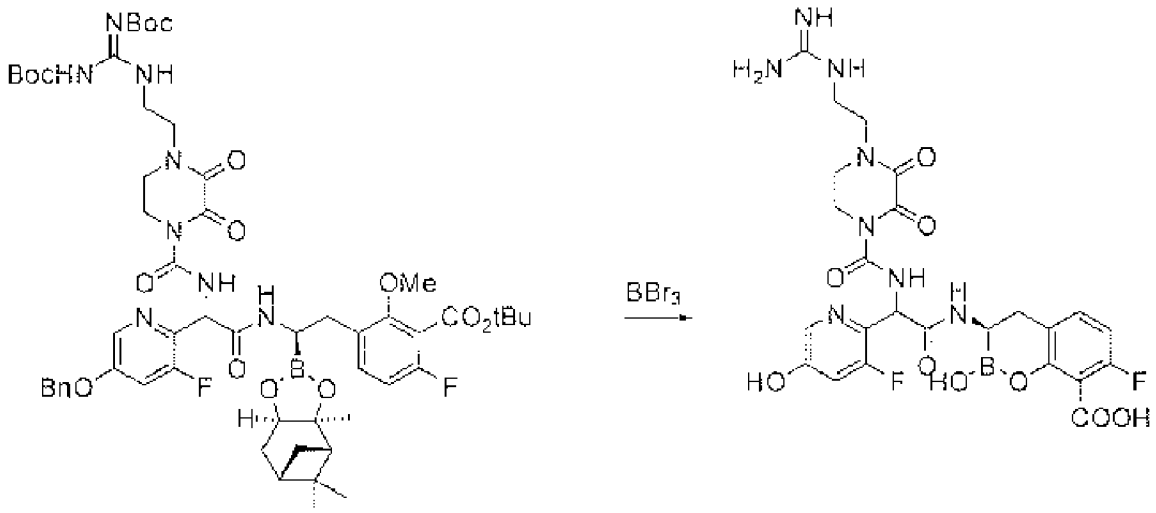
步驟1：合成3-((2R)-2-(2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-(4-(2-((Z)-

2,3-雙(第三丁氧羰基)胍基)乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0245】向含於二氯甲烷(8 mL)中之3-((2R)-2-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽0.322 g (0.35 mmol)中添加N,N-二異丙基乙胺0.18 mL (1.05 mmol，3 eq)、1,3-二-boc-2-(三氟甲基)胍0.09 g (0.23 mmol，0.7 eq)，接著添加4-(二甲胺基)吡啶0.002 g (0.02 mmol，0.05 eq)及將反應在室溫下攪拌18小時。將產物用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮，以得到標題化合物。ESI-MS m/z 1131 $(MH)^+$。

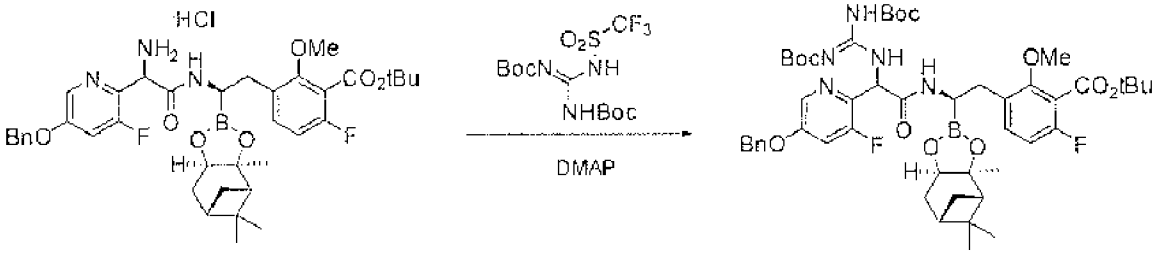
步驟2：合成(3R)-7-氟-3-(2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-(4-(2-胍基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0246】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式製備。ESI-MS m/z 619 $(MH)^+$。

實例52：(3R)-7-氟-3-(2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-胍基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

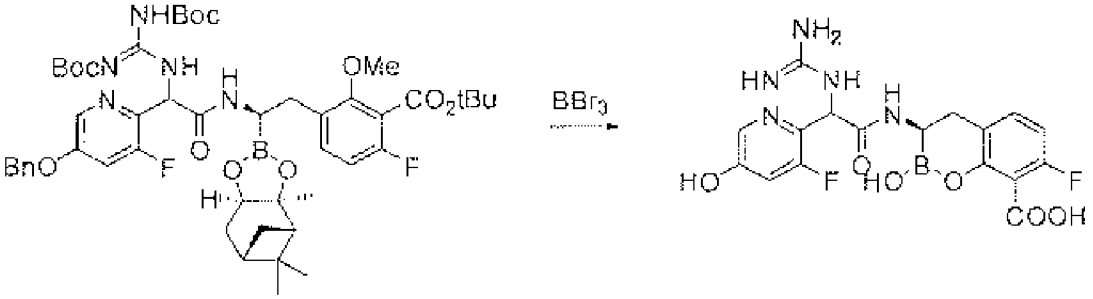
步驟1：合成3-((11R,E)-8-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-2,2-二甲基-4,9-二側氧基-11-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)-3-氧雜-5,7,10-三氮雜十二-5-烯-12-基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0247】 向在0℃下之含於二氯甲烷(3 mL)中之3-((2R)-2-(2-胺基-2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽0.12 g (0.16 mmol)中添加N,N-二異丙基乙胺0.09 mL (0.49 mmol，3 eq)、1,3-二-boc-2-(三氟甲基)胍0.0.033 g (0.11 mmol，0.7 eq)，接著添加4-(二甲胺基)吡啶0.01 g (0.08 mmol，0.5 eq)及將反應

在室溫下攪拌18小時。將產物用1N鹽酸水溶液/水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮，以得到標題化合物。ESI-MS m/z 948 $(MH)^+$。

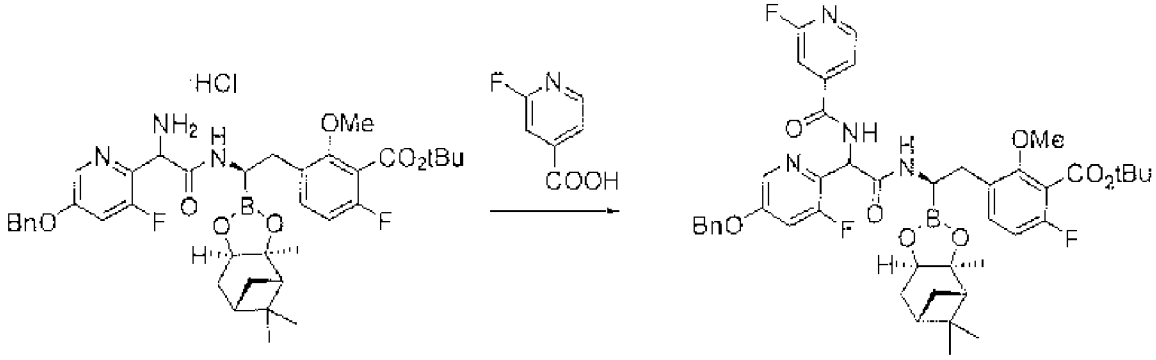
步驟2：合成(3R)-7-氟-3-(2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-胍基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0248】標題化合物係以與實例1之合成相似方式製備。ESI-MS m/z 436 $(MH)^+$。

實例53：(3R)-7-氟-3-(2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-(2-氟異菸醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

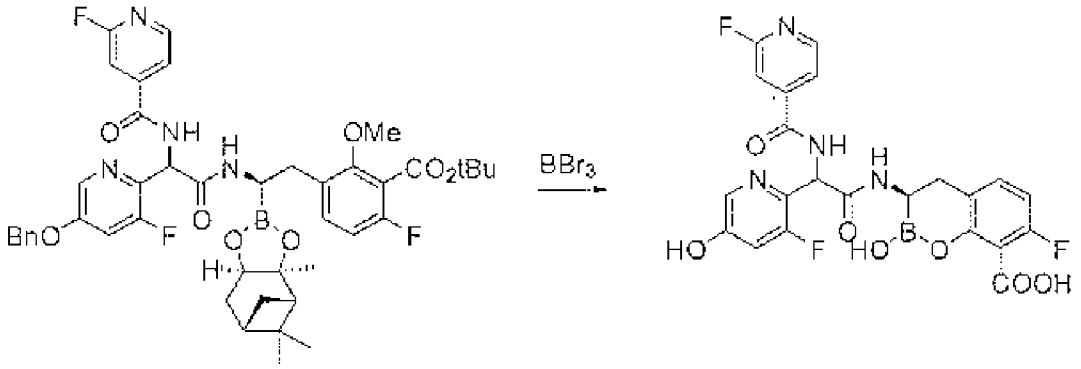
步驟1：合成3-((2R)-2-(2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-(2-氟異菸醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0249】向含於二氯甲烷(2 mL)中之3-((2R)-2-(2-胺基-2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽0.15 g (0.2 mmol)中添加三乙胺0.09 mL (0.61 mmol，3

eq)、*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽0.043 g (0.22 mmol，1.1 eq)、1-羥基苯并三唑水合物0.03 g (0.22mmol，1.1 eq)，接著添加2-氟異菸鹼酸0.034 g (0.24 mmol，1.2 eq)及將反應在室溫下攪拌18小時。將產物用水淬滅，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮，以得到標題化合物。ESI-MS m/z 829 $(MH)^+$。

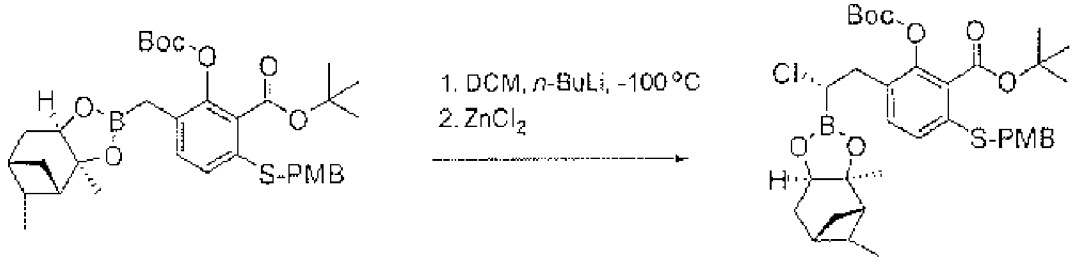
步驟2：合成(3R)-7-氟-3-(2-(3-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-(2-氟異菸醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0250】標題化合物係以與實例1之合成相似方式製備。ESI-MS m/z 517 $(MH)^+$。

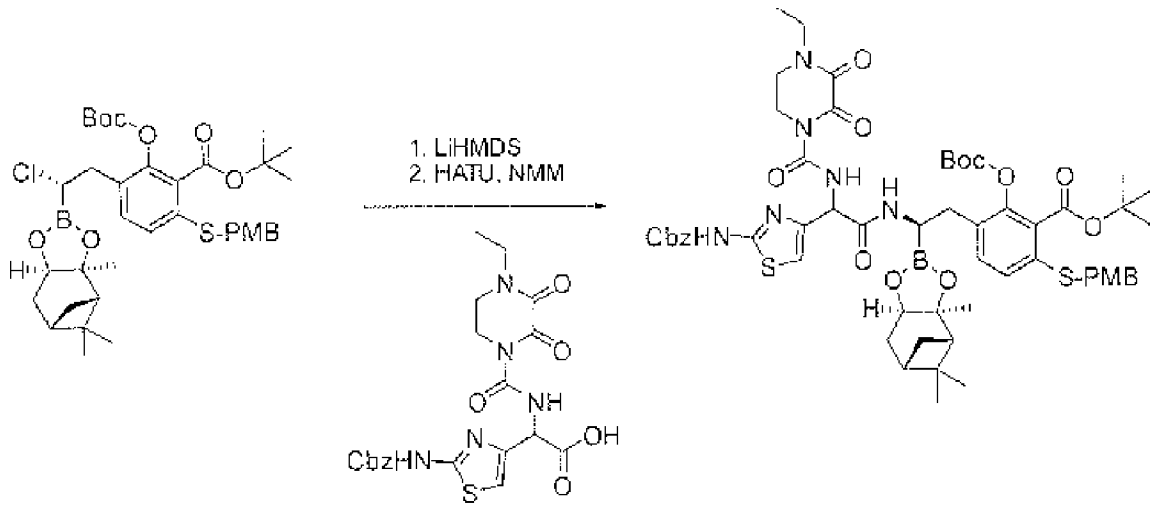
實例54：(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-巯基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸第三丁酯



【0251】 在-100℃下，在氬氣下，歷時45分鐘向THF (100 mL)及DCM (9 mL，140 mmol)之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5M含於己烷中，29 mL，72.5 mmol)。於將所得混合物在-100℃下再攪拌1小時後，歷時40分鐘逐滴添加含於THF (80 mL)中之2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((4-甲氧基苄基)硫基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(26.41 g，41.35 mmol)之溶液。將反應混合物在-100℃下再攪拌1小時及然後歷時30分鐘逐滴添加$ZnCl_2$ (1.0M含於乙醚中，73 mL，73 mmol)。允許將混合物歷時2小時緩慢升溫至-50℃及然後在-10℃下升溫1.5小時。然後將反應混合物用飽和NH_4Cl (120 mL)淬滅及用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於在減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到23.48 g (82.6%)之2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 709.2 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸第三丁酯。



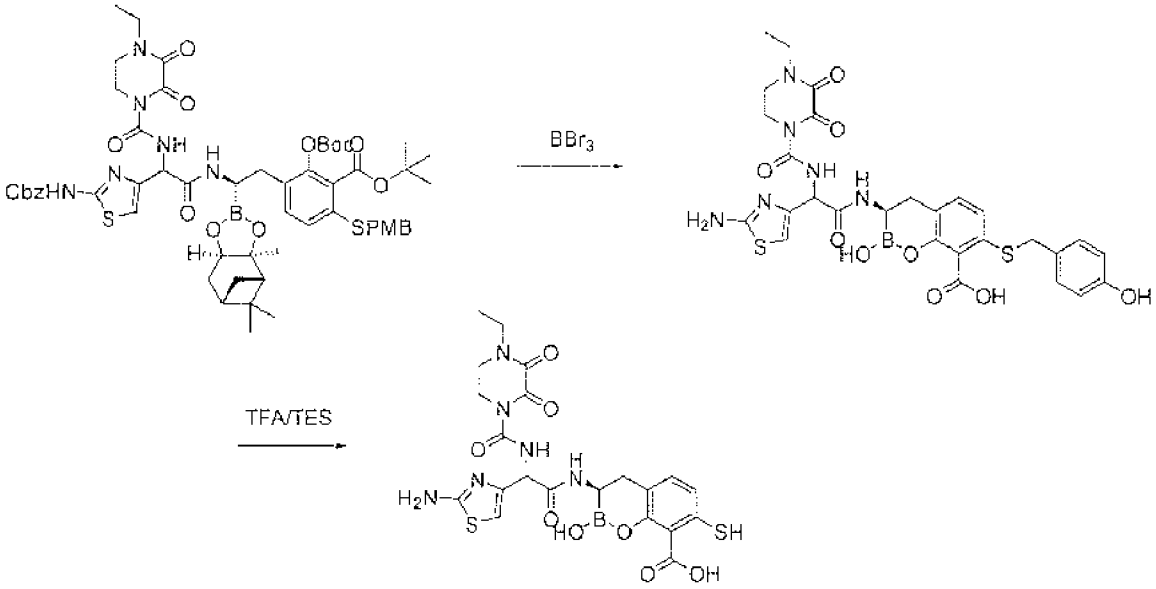
【0252】 在-78℃下，在氬氣下，向含於THF (125 mL)中之2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸第三丁酯(11.70 g，17.0 mmol)之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 M含於THF中，14 mL，14 mmol)。允許將所得混合物緩慢升溫至室溫過夜。

【0253】 將含於DMA (100 mL)中之2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙酸(7.24 g，15.2 mmol)、HATU (7.70 g，20.2 mmol)、NMM (2.8 mL，25.5 mmol)之混合物在室溫下在氬氣下攪拌1小時及然後經由套管添加至以上反應混合物中。

【0254】 將所得反應混合物在室溫下攪拌26小時及然後用水淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至50%丙酮/己烷溶離純化，以得到8.32 g (52.8%)呈固體之3-((2R)-2-(2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸

第三丁酯。ESI-MS m/z 1125.4 $(M+H)^+$。

步驟3.合成(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-巰基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸



【0255】 在-78℃下，在氬氣下，向含於DCM (12 mL)中之3-((2R)-2-(2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸第三丁酯(0.17 g，0.15 mmol)之溶液中逐滴添加BBr_3 (1.0M含於DCM中，2.4 mL，2.4 mmol)。允許將混合物歷時2小時緩慢升溫至-15℃及然後在0℃下攪拌3小時。然後將反應混合物用水(1 mL)及MeOH (10 mL)淬滅，在減壓下蒸發。將殘餘物過濾及用水及t-BuOMe洗滌，及在高真空下乾燥，以得到粗製(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-((4-羥基苄基)硫基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 690.9 $(M+Na)^+$，將85.7 mg其用TFA (5 mL)及三乙基矽烷(1 mL)在室溫下處理

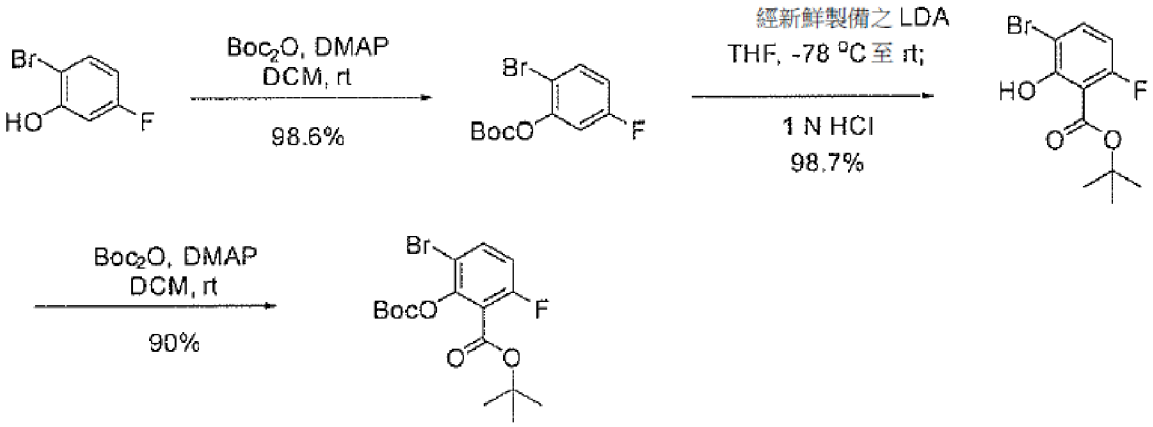
15小時。將反應混合物在減壓下蒸發，將殘餘物過濾及用MeOH洗滌，得到(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-巯基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 562.2 $(M+H)^+$。

實例55：(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-((4-羥基苄基)硫基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0256】標題化合物係如上所述(實例54，步驟3)製備及藉由逆相HPLC (Gilson，C18管柱)純化及然後凍乾，以得到呈TFA鹽之(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-((4-羥基苄基)硫基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 690.9 $(M+Na)^+$。

實例56：(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-(甲硫基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-氟苯甲酸第三丁酯。



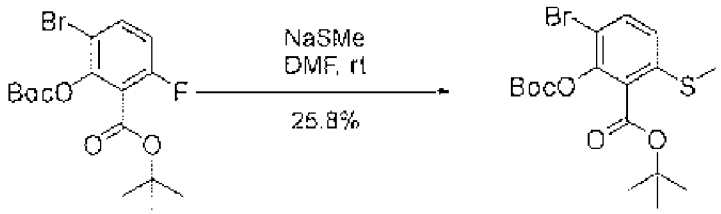
【0257】在室溫下，向含於DCM (300 mL)中之2-溴-5-氟苯酚(50.70 g，265 mmol)及Boc_2O (70.05 g，321 mmol)之混合物中添加

DMAP (1.66 g，13.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到76.24 g (98.6%)之2-溴-5-氟苯基碳酸第三丁酯。ESI-MS m/z 275.9, 277.9 $(M-15)^+$。

【0258】 在-78℃下，在氬氣下，經由套管向含於THF (450 mL)中之碳酸2-溴-5-氟苯基酯第三丁酯(76.23 g，262 mmol)之溶液中添加經新鮮製備之LDA，在-78℃下，在氬氣下，將n-BuLi (2.5M含於己烷中，126 mL，315 mmol)逐滴添加至含於THF (250 mL)中之DIPA (44.5 mL，317 mmol)之溶液中及將所得溶液在-78℃下攪拌1.5小時。允許將反應混合物緩慢升溫至室溫過夜及然後用2N HCl (350 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取，經Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發，以得到75.27 g (98.7%)呈固體之3-溴-6-氟-2-羥基苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 275.9, 277.9 $(M-15)^+$, 234.9, 236.9 $(M-56)^+$。

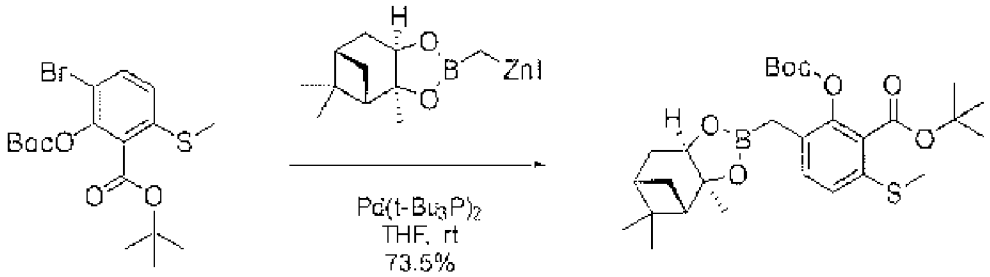
【0259】 在室溫下，向含於DCM (200 mL)中之3-溴-6-氟-2-羥基苯甲酸第三丁酯(20.64 g，70.9 mmol)及Boc_2O (24.18 g，110 mmol)之混合物中添加DMAP (0.526 g，4.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到25.02 g (90%)呈固體之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-氟苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 805.0, 807.0 $(2M+Na)^+$。

步驟2.合成3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(甲硫基)苯甲酸第三丁酯。



【0260】將含於DMF (100 mL)中之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-氟苯甲酸第三丁酯(22.21 g，56.8 mmol)及NaSMe (6.12 g，87.3 mmol)之混合物在室溫下攪拌4天。然後將反應混合物用水淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到6.14 g (25.8%)呈固體之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(甲硫基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 861.0, 863.0 $(2M+Na)^+$。

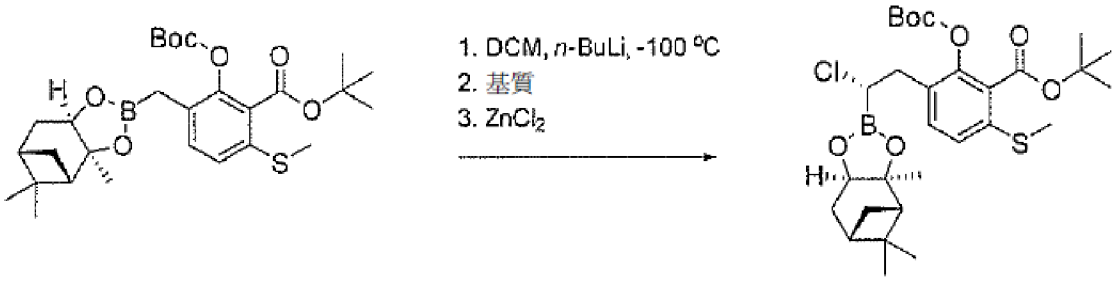
步驟3.合成2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(甲硫基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。



【0261】在室溫下，在氬氣下，向含於THF (20 mL)中之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(甲硫基)苯甲酸第三丁酯(2.58 g，6.15 mmol)及雙(三第三丁基膦)鈀(0) (0.35 g，0.68 mmol)之溶液中添加如實例59步驟3中所述製備之(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)碘化鋅(II)之溶液(0.5M含於THF中，40 mL，20 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌28小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙

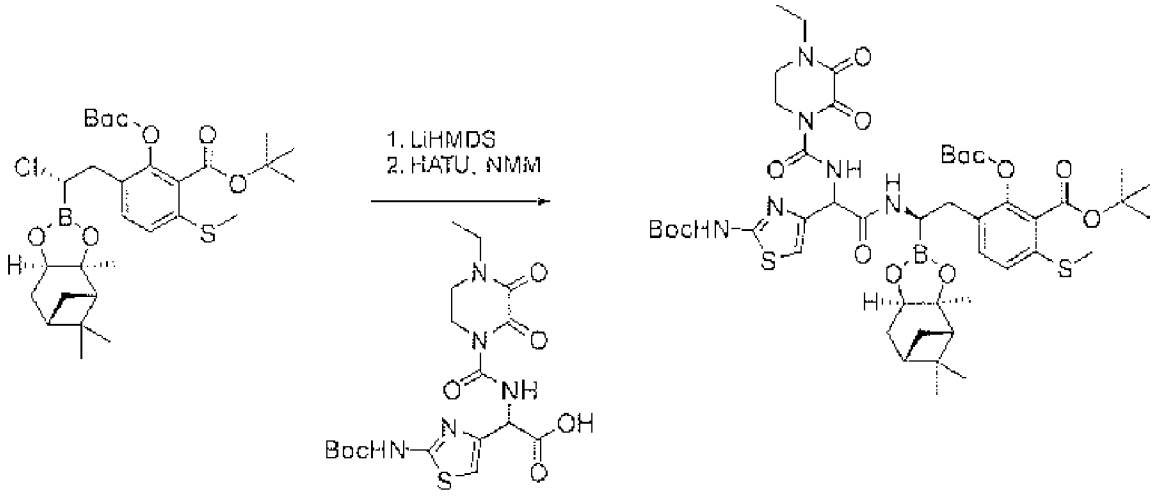
酯/己烷溶離純化，以得到2.41 g (73.5%)之2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(甲硫基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1087.4 $(2M+Na)^+$。

步驟4.合成2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-(甲硫基)苯甲酸第三丁酯。



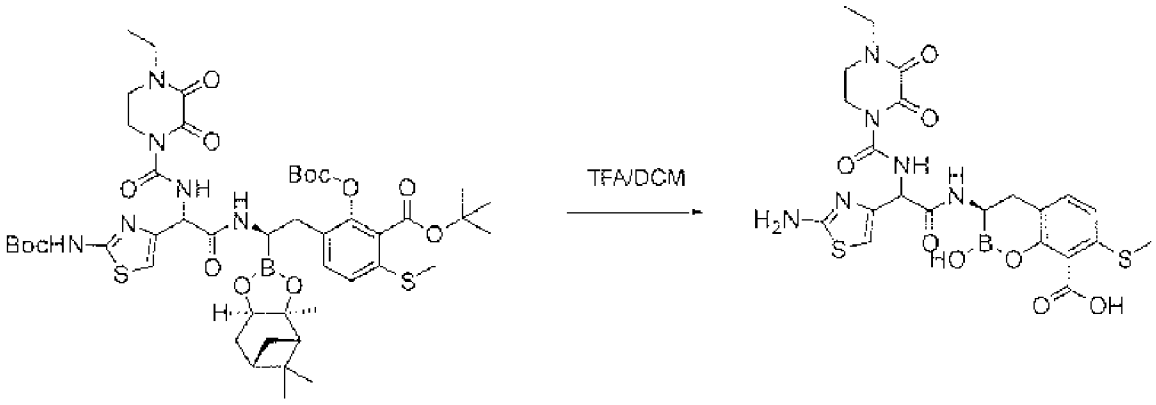
【0262】 如實例54步驟1中所述藉由使用2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(甲硫基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯作為基質進行馬特森反應，以得到2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-(甲硫基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1183.4 $(2M+Na)^+$。

步驟5.合成3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(甲硫基)苯甲酸第三丁酯。



【0263】 如實例59步驟7中所述藉由使用2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-(甲硫基)苯甲酸第三丁酯作為基質進行醯胺形成，以得到3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(甲硫基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 985.4 $(M+H)^+$。

步驟6.合成(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-(甲硫基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

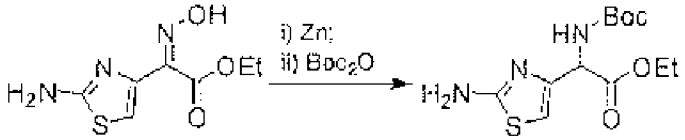


【0264】 3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-

三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(甲硫基)苯甲酸第三丁酯之完全脫去保護基係如一般方法A中所述利用TFA (20%含於DCM中)在0℃下持續8小時，藉由逆相HPLC (Gilson，C18管柱)純化及然後凍乾進行，以得到呈TFA鹽之(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-(甲硫基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 577.1 $(M+H)^+$。

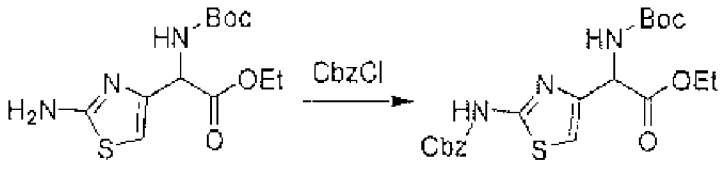
實例57：(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-甲醯基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸乙酯。



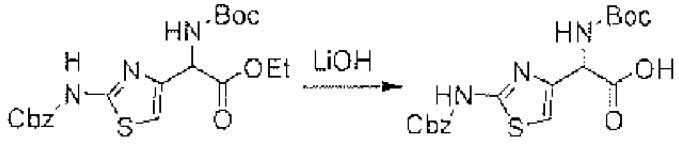
【0265】 在0℃下，向含於50% HCOOH (40 mL)及MeOH (20 mL)中之2-胺基-α-(羥胺基)-4-噻唑乙酸乙酯(4.4 g，20 mmol)中添加鋅粉(3 g，46 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌3小時，通過矽藻土墊過濾，將濾液濃縮。向此濃縮之混合物中添加水(80 mL)，用K_2CO_3鹼化至pH約8至9，然後將THF (100 mL)添加至所得溶液中，接著添加Boc_2O (5.24 g，24 mmol)。將反應在0℃下攪拌1小時，然後升溫至室溫，再添加Boc_2O (1.9 g，8.7 mmol)，再攪拌1小時40分鐘，用EtOAc萃取。將有機萃取物經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法在矽膠(己烷-EtOAc，10:1至1:3)上純化，以得到標題化合物4.5 g。ESI-MS m/z 302 $(M+1)^+$。

步驟2. 合成2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸乙酯。



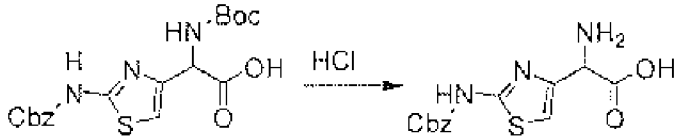
【0266】 藉由按照胺之CBZ保護之標準程序，自以上產物製備標題化合物。ESI-MS m/z 436 $(M+1)^+$。

步驟3. 合成2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸。



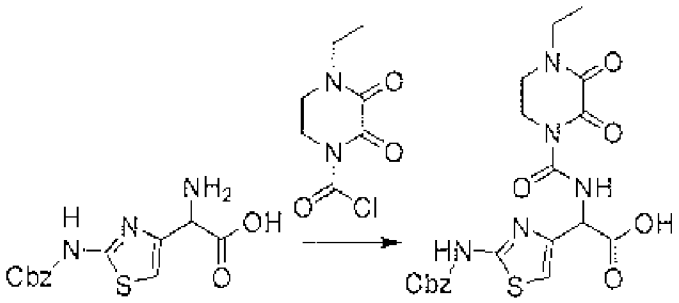
【0267】 在室溫，將於THF (100 mL)及水(100 mL)中之以上產物(6.53 g，15 mmol)用氫氧化鋰一水合物(1.89 g，45 mmol)處理2小時，然後於真空中濃縮，用1N HCl酸化至pH約3至4。藉由過濾收集沉澱之固體，用水洗，及於真空中乾燥，得到標題化合物5.8 g。ESI-MS m/z 408 $(M+1)^+$。

步驟4. 合成2-胺基-2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)乙酸。



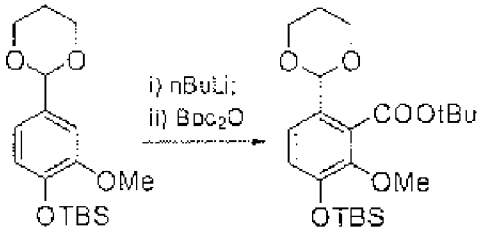
【0268】 向於DCM (120 mL)中之以上產物(5.8 g，14.25 mmol)之溶液中添加4.0M HCl之二噁烷溶液(60 mL，240 mmol)。將反應混合物在室溫攪拌過夜，用乙醚稀釋。藉由過濾收集沉澱之固體，用乙醚洗，及於真空中乾燥，得到呈HCl鹽之標題化合物4.86 g。ESI-MS m/z 308 $(M+1)^+$。

步驟5. 合成2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙酸。



【0269】 在0℃，向於THF (60 mL)及水(60 mL)中之以上胺基酸(2.06 g，6 mmol)之溶液中添加於水(5 mL)中之NaOH (480 mg，12 mmol)之溶液，接著添加飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)，於THF (8 mL)中之4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-羰基氯(1.54 g，7.5 mmol)之溶液及MeOH (160 mL)。將反應混合物在0至10℃之間攪拌1.5小時，然後於真空中濃縮，用1N HCl酸化至pH約2，用EtOAc萃取。將有機萃取物合併，經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮，得到粗產物2.3 g，將其直接用於下個步驟無進一步純化。ESI-MS m/z 476 $(M+1)^+$。

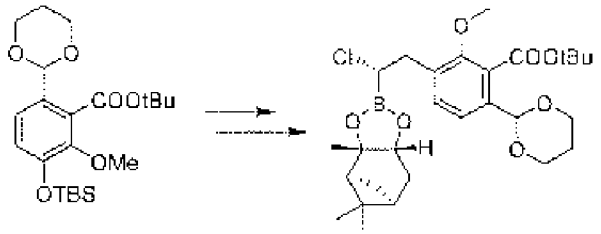
步驟6.合成3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-6-(1,3-二噁烷-2-基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0270】 在0℃下，在氬氣下，向含於無水環己烷(240 mL)中之(4-(1,3-二噁烷-2-基)-2-甲氧苯氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(15 g，46.3 mmol) (其根據所報導之程序，*Synlett*, **2004,** 2736-2738製備)之溶液中逐滴添加nBuLi (2.5 M，27 mL，67.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，然後再冷卻至0℃，添加Boc_2O (36.7 g，168 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，用Na_2CO_3水溶液淬滅，用乙醚萃取。將醚萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法在矽膠

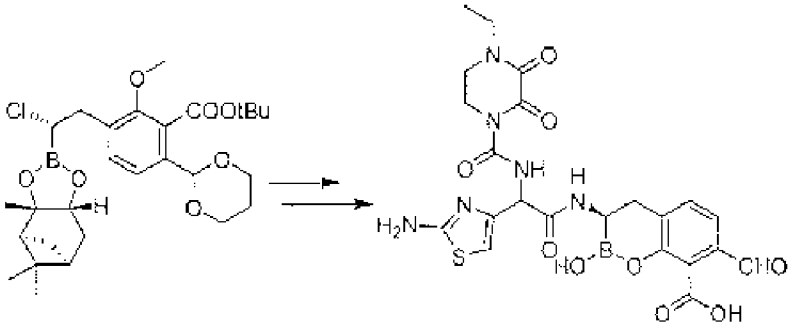
(己烷-EtOAc，60:1至6:1)上純化，以得到標題化合物，13 g。ESI-MS m/z 871 $(2M+Na)^+$。

步驟7.合成3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-(1,3-二噁烷-2-基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



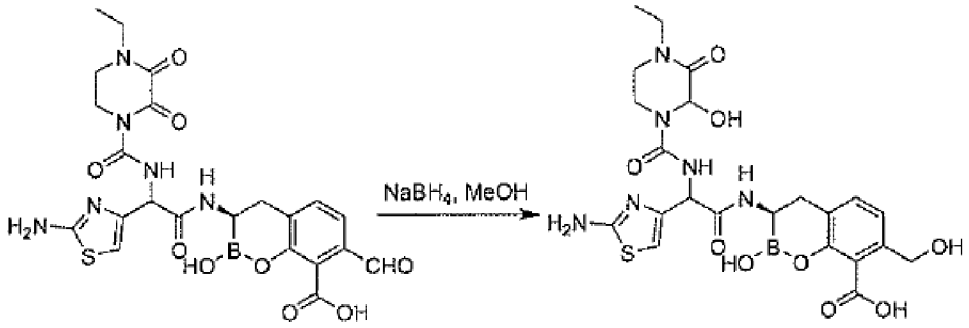
【0271】 藉由按照實例15之步驟3至步驟7中所述之程序，將來自步驟6之上述產物轉化成標題化合物。ESI-MS m/z 557 $(M+Na)^+$。

步驟8.合成(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-甲醯基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0272】 標題化合物係自來自步驟7之上述氯化物，及來自步驟5之羧酸，藉由按照一般偶合方法C及於最終脫去保護基反應中利用BBr_3來製備。ESIMS m/z 559 $(M+1)^+$。

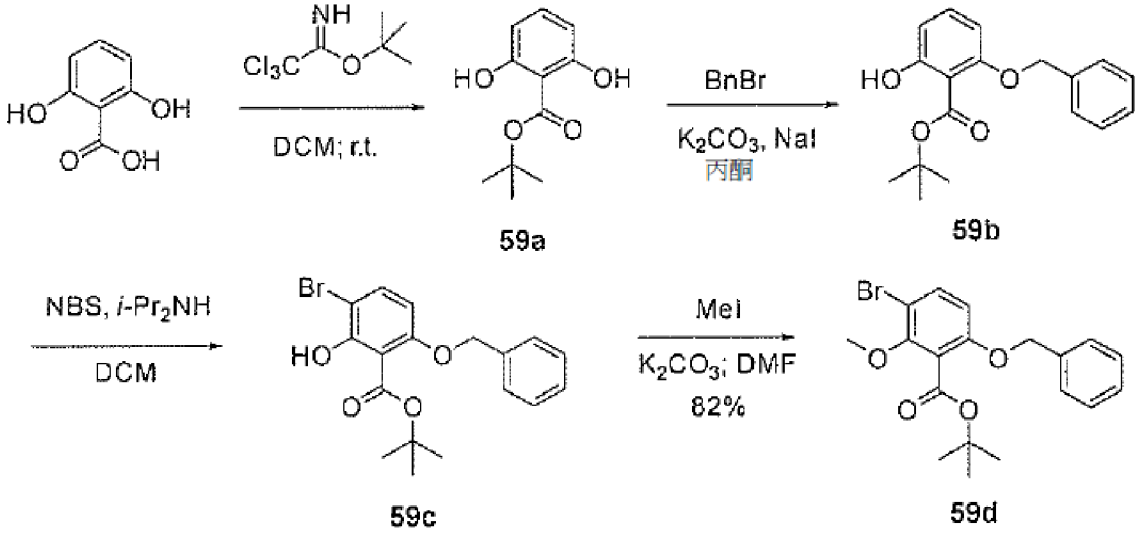
實例58：(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2-羥基-3-側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸



【0273】 向含於MeOH (1 mL)中之實例57 (19 mg，0.034 mmol)之溶液中添加$NaBH_4$ (3 mg，0.079 mmol)。於5分鐘後，將反應混合物用0.5 mL水稀釋，及經歷逆相HPLC純化，以於凍乾後得到標題化合物。ESI-MS m/z 563 $(M+H)^+$。

實例59：(3R)-7-(((3S,5S)-5-(二甲基胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成6-(苄氧基)-3-溴-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



步驟1a.合成2,6-二羥基苯甲酸第三丁酯。

【0274】 將2,6-二羥基苯甲酸(15.4 g，100 mmol)溶解於150 mL DCM中，及添加2,2,2-三氯乙醯亞胺第三丁酯(32.3 g，150 mmol)，及將所得混合物在環境溫度下攪拌。將混合物過濾，將濾液用已烷稀釋以沉澱副產物，及然後將混合物再次過濾。將濾液於真空中濃縮及藉由矽膠層析

法(0至5% EtOAc-己烷)純化，以得到標題化合物，12.8 g (61.1 mmol，61%產率)。ESI-MS m/z 211.2 $(M+H)^+$

步驟1b.合成2-(苄氧基)-6-羥基苯甲酸第三丁酯。

【0275】將含於250 mL丙酮中之2,6-二羥基苯甲酸第三丁酯(18.9 g，87.5 mmol)之溶液用碳酸鉀(12.1 g，87.5 mmol)及苄基溴(15 g，187.5 mmol)處理，及將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，及然後在50℃下攪拌24小時。將混合物過濾，將濾液於真空中濃縮，及將殘餘物藉由矽膠層析法純化，以得到標題化合物，5.7 g (19.0 mmol，22%產率)之約75%純物質。

步驟1c.合成6-(苄氧基)-3-溴-2-羥基苯甲酸第三丁酯。

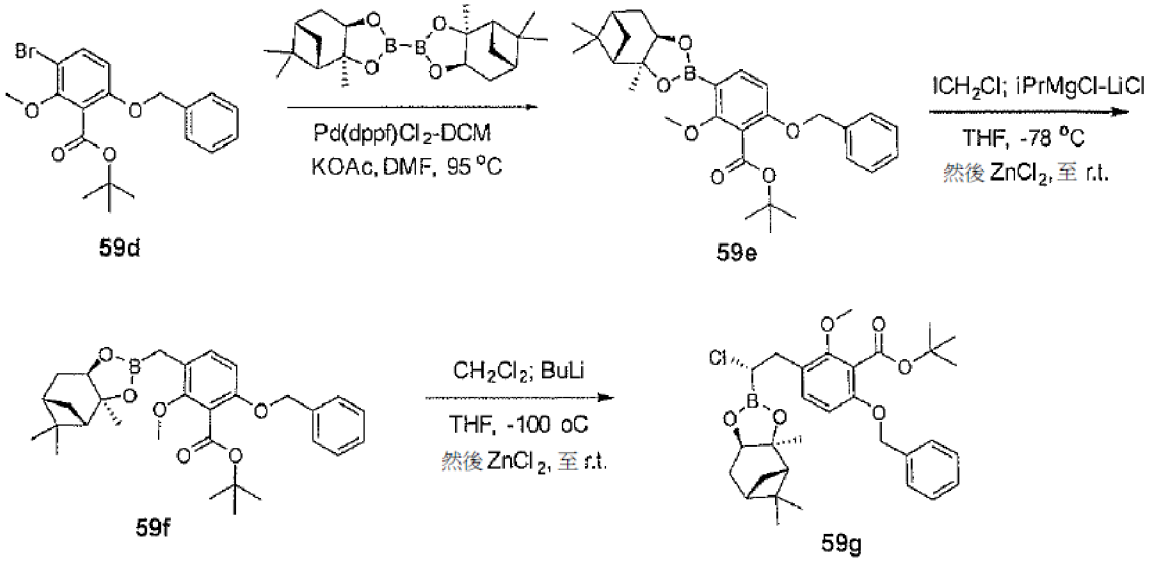
【0276】將含於15 mL DCM中之來自步驟1b之產物(5.12 g，17 mmol)及二異丙胺(337 mg，3.33 mmol)之溶液冷卻至-78℃ (Ar)，及歷時30分鐘分部分添加N-溴琥珀醯亞胺(3.19 g，17.9 mmol)。允許將反應升溫至室溫及攪拌過夜。將混合物於真空中濃縮及將殘餘物藉由矽膠層析法(己烷-DCM，0至10%)純化，以得到6.40 g (80%)之標題化合物。ESI-MS m/z 401, 403 $(M+Na)^+$。

步驟1d.合成6-(苄氧基)-3-溴-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。

【0277】將含於50 mL DMF (Ar)中之來自步驟1c之產物(10.8 g，28.5 mmol)之溶液用無水碳酸鉀(5.12 g，37 mmol)處理，然後添加碘甲烷(525 g，2.30 mmol)，及將所得混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物分配在水與乙醚之間，將有機相用水洗滌，然後用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，於真空中濃縮，及將殘餘物藉由矽膠層析法(DCM-己烷，0至35%)純化，以得到標題化合物(9.0 g，80%)。ESI-MS m/z 392, 394

$(M+H)^+$。

步驟2.合成6-(苄氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



步驟2a.合成6-(苄氧基)-2-甲氧基-3-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸第三丁酯。

【0278】以類似於WO2014151958中所述之方式，將含於5 mL DMF中之6-(苄氧基)-3-溴-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯(550 mg，1.40 mmol)之溶液用(3aS,3a'S,4S,4'S,6S,6'S,7aR,7a'R)-2,2'-雙-4,6-甲醇-1,3,2-苯并二噁硼十二氫-3a,3'a,5,5,5',5'-六甲基) (751 mg，2.10 mmol)、Pd(dppf)Cl_2-DCM複合物(57 mg，0.07 mmol)及乙酸鉀(412 mg，4.20 mmol)處理。將所得混合物在80℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後分配在乙醚與水之間，及將有機相於真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法純化，以得到標題化合物(570 mg，83%)。ESI-MS m/z 493 $(M+H)^+$。

步驟2b.合成6-(苄氧基)-2-甲氧基-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲

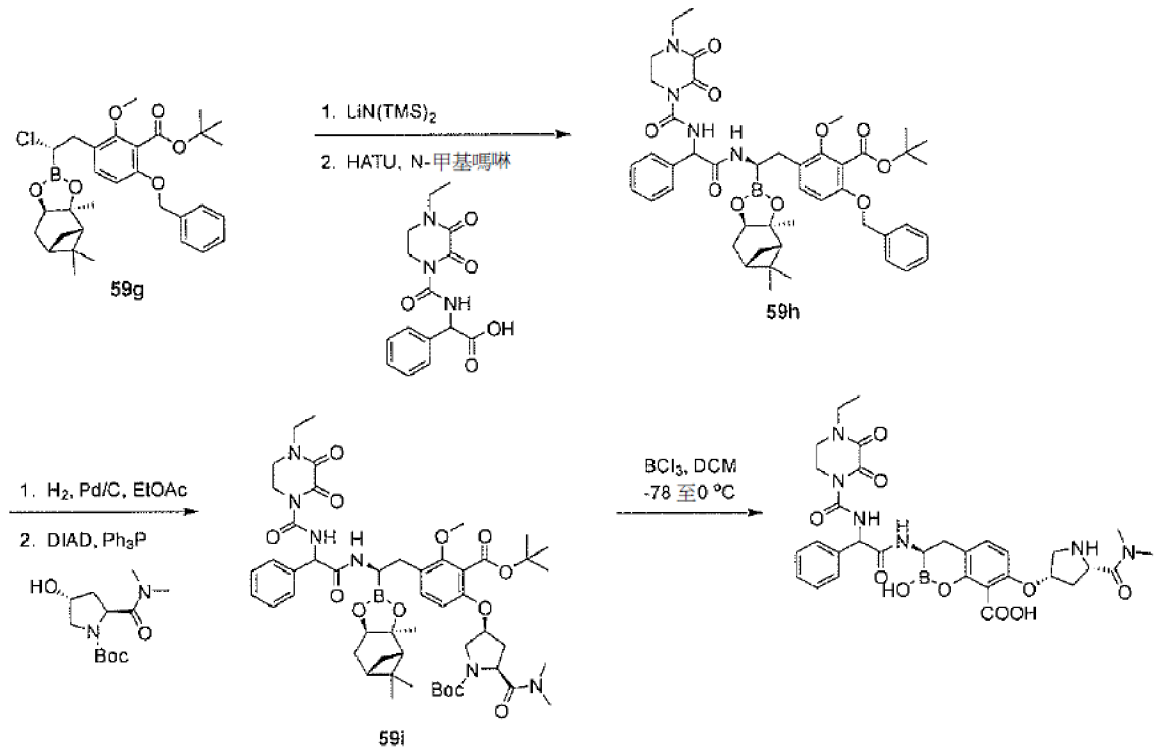
基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。

【0279】 將含於25 mL THF (Ar)中之碘氯甲烷(9.28 g，52.6 mmol)之溶液冷卻至-78℃及歷時30分鐘用異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物之溶液(20.3 mL，1.3M含於THF中)逐滴處理。將所得溶液在-78℃下再攪拌45分鐘。然後歷時30分鐘逐滴添加含於8 mL THF中之來自步驟2a之產物(4.32 g，8.78 mmol)之溶液，及將所得溶液再攪拌2.5小時。歷時30分鐘逐滴添加氯化鋅之溶液(17.6 mL，1 M THF)，及將所得混合物在-78℃下再攪拌15分鐘。移除冷浴，及允許將混合物升溫至室溫及攪拌過夜。將反應混合物分配在乙醚與水之間，將有機相用鹽水洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)，於真空中濃縮，及將殘餘物藉由矽膠層析法(0至10% EtOAc-己烷)純化，以得到標題化合物(4.28 g，96%)。ESI-MS m/z 528 $(M+H)^+$。

步驟2c.合成6-(苄氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。

【0280】 將WO 2014/089365之程序改編，使用61f代替2-甲氧基-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 555 $(M+H)^+$。

步驟3.合成(3R)-7-(((3S,5S)-5-(二甲基胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



步驟3a.合成6-(苄氧基)-3-((2R)-2-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。

【0281】 利用一般方法C將來自步驟2c之產物轉化成標題化合物。

步驟3b. 合成(2S,4S)-4-(2-(第三丁氧羰基)-4-((2R)-2-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-3-甲氧苯氧基)-2-(二甲基胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

【0282】 將步驟3a之產物(400 mg，0.489 mmol)於10 mL EtOAc中之溶液添加至10%鈀碳(300 mg)中，將溶液放置在真空下，然後在1 atm氫氣下攪拌24小時。將混合物放置在真空下以移除氫氣，然後將氬氣引入混合物中。然後將混合物通過矽藻土過濾，將濾液於真空中濃縮，及直接使用殘餘物。ESI-MS m/z 691.3 $(M+H-異丁烯)^+$。

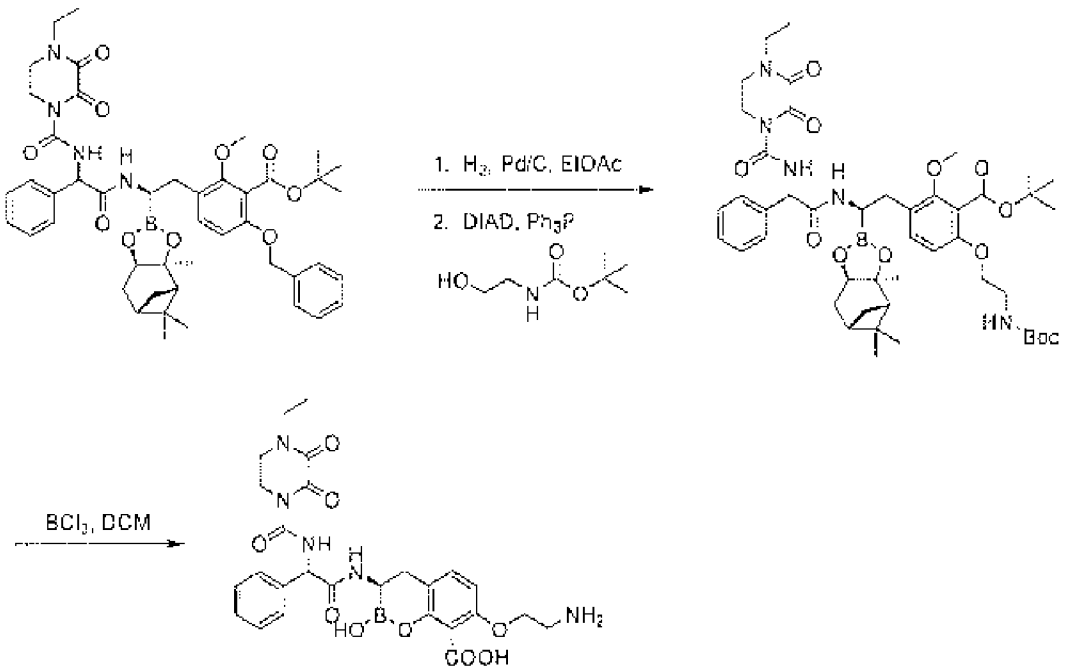
【0283】 將粗產物溶解於5 mL DCM中，然後添加(2S,4S)-2-(二甲

基胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(139 mg，0.535 mmol)及三苯基膦(140 mg，0.534 mmol)，及將所得溶液冷卻至0℃ (Ar)，及逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.106 mL，108 mg，0.536 mmol)。移除冰浴及將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將另外部分之(2S,4S)-2-(二甲基胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(55.4 mg，0.213 mmol)及三苯基膦(56.2 mg，0.214 mmol)添加至反應混合物中，接著添加另外部分之偶氮二甲酸二異丙酯(43 mg，0.213 mmol)，及將混合物再攪拌18小時。將混合物濃縮及藉由矽膠層析法純化，以得到標題化合物(234 mg，43%)，其含有約22%三苯基膦氧化物。

步驟3c.合成(3R)-7-(((3S,5S)-5-(二甲基胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0284】 將含於4 mL DCM中之來自步驟3b之產物(192 mg，約78%純度，0194 mmol)之溶液冷卻至-78℃，及添加三氯化硼(1.1 mL，1M含於DCM中，1.17 mmol)。允許將反應升溫至0℃及攪拌30分鐘。將甲醇(1 mL)及水(1 mL)添加至混合物中，及將所得混合物攪拌15分鐘。將混合物於真空中濃縮，及將殘餘物藉由逆相HPLC (水-MeCN與0.1% TFA)純化，以得到呈白色固體TFA鹽之標題化合物(37 mg，24%)。ESI-MS m/z 665.3 $(M+H)^+$。

實例60：(3R)-7-(2-胺基乙氧基)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸



步驟1.合成6-(2-((第三丁氧羰基)胺基)乙氧基)-3-((2R)-2-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。

【0285】 利用實例59步驟3a及3b之程序，利用(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯替換為(2S,4S)-2-(二甲基胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯，得到標題化合物。ESI-MS m/z 790.4 $(M+H)^+$。

步驟2.合成(3R)-7-(2-胺基乙氧基)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0286】 利用實例59步驟3c之程序轉化來自實例63步驟1之產物，以得到標題化合物。ESI-MS m/z 568.2 $(M+H)^+$。

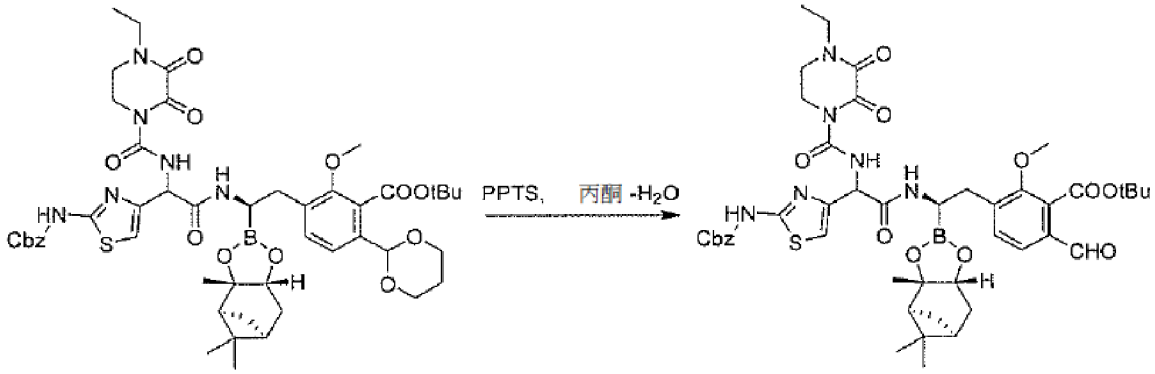
實例61：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-2,7-二羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0287】 實例61係在實例60步驟2之純化期間作為較低極性副產物

分離(獲得1.8 mg)。ESI-MS m/z 525.3 $(M+H)^+$。

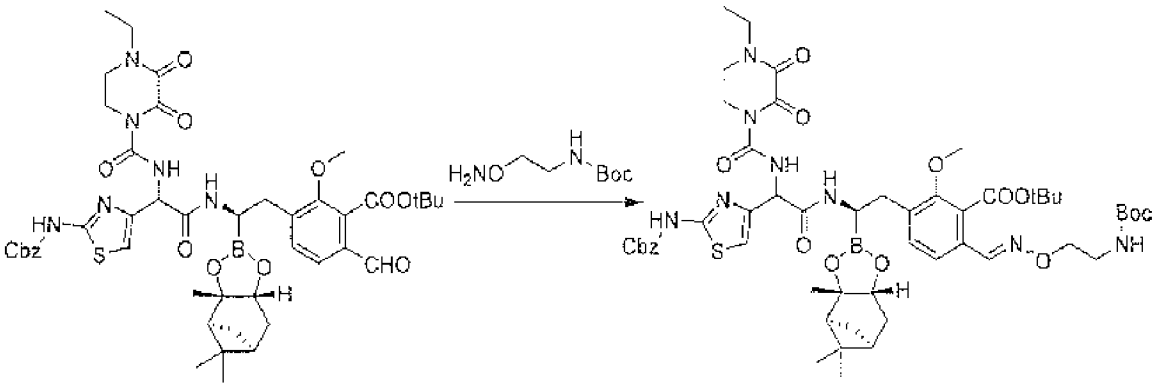
實例62：(3R)-7-(((2-胺基乙氧基)亞胺基)甲基)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成3-((2R)-2-(2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-甲醯基-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



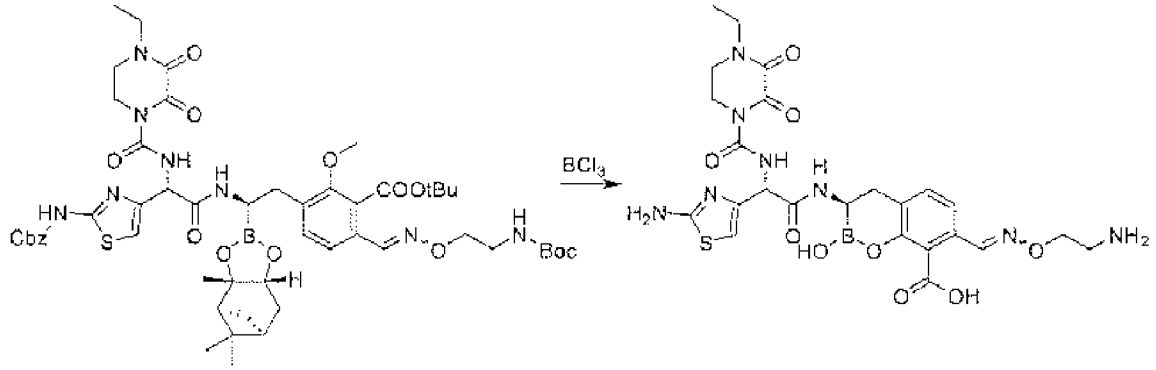
【0288】將來自實例57之合成之縮醛中間體(4 g，4.1 mml)溶解於丙酮(136 mL)及水(7 mL)中，及在存在PPTS (251 mg，1 mmol)下回流24小時，然後濃縮，及藉由急驟層析法在矽膠(己烷-丙酮，4:1至2:3)上純化，以得到標題化合物，2.08 g。ESI-MS m/z 915 $(M+1)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-(9,9-二甲基-7-側氧基-3,8-二氧雜-2,6-二氮雜癸-1-烯-1-基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0289】 向含於MeOH (6 mL)中之以上產物(366 mg，0.4 mmol)中添加2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯(17 mg，0.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，然後於真空中濃縮，以得到粗產物，將其直接用於下個步驟無需進一步純化。ESI-MS m/z 1073 $(M+1)^+$。

步驟3.合成(3R)-7-(((2-胺基乙氧基)亞胺基)甲基)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

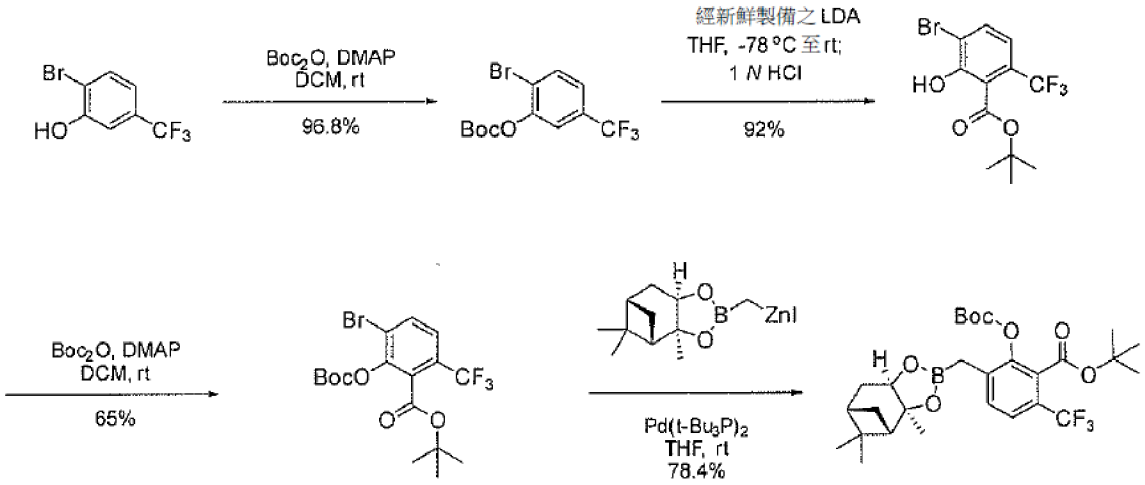


【0290】 標題化合物係藉由將上述粗產物用BCl_3脫去保護基來製備。ESI-MS m/z 617 $(M+1)^+$。

實例63：(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(三氟甲基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊

環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。



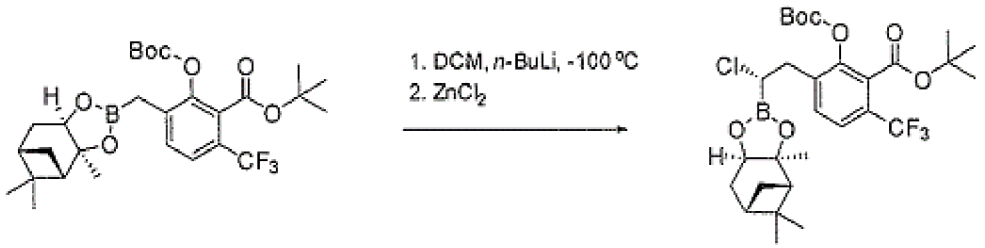
【0291】 在室溫下，向含於DCM (200 mL)中之2-溴-5-(三氟甲基)苯酚(15.00 g，62.2 mmol)及Boc_2O (16.30 g，74.7 mmol)之混合物中添加DMAP (0.570 g，4.66 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌24小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至15%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到20.56 g (96.8%)之2-溴-5-(三氟甲基)苯基碳酸第三丁酯。ESI-MS m/z 283.1, 285.2 $(M-56)^+$。

【0292】 在-78℃下，在氬氣下，經由套管向含於THF (150 mL)中之2-溴-5-(三氟甲基)苯基碳酸第三丁酯(20.56 g，60.3 mmol)之溶液中添加經新鮮製備之LDA，在-78℃下，在氬氣下，將n-BuLi (2.5M含於己烷中，29 mL，72.5 mmol)逐滴添加至含於THF (100 mL)中之DIPA (10.2 mL，72.8 mmol)之溶液中及將所得溶液在-78℃下攪拌0.5小時及然後在0℃下攪拌1小時。允許將反應混合物緩慢升溫至室溫過夜及然後用1N HCl (160 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取，經Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到18.90 g (92%)之3-溴-2-羥基-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯。

【0293】在室溫下，向含於DCM (200 mL)中之3-溴-2-羥基-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯(18.90 g，55.4 mmol)及Boc_2O (18.43 g，84.4 mmol)之混合物中添加DMAP (0.726 g，5.94 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到15.89 g (65%)呈固體之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 905.1, 907.0 $(2M+Na)^+$。

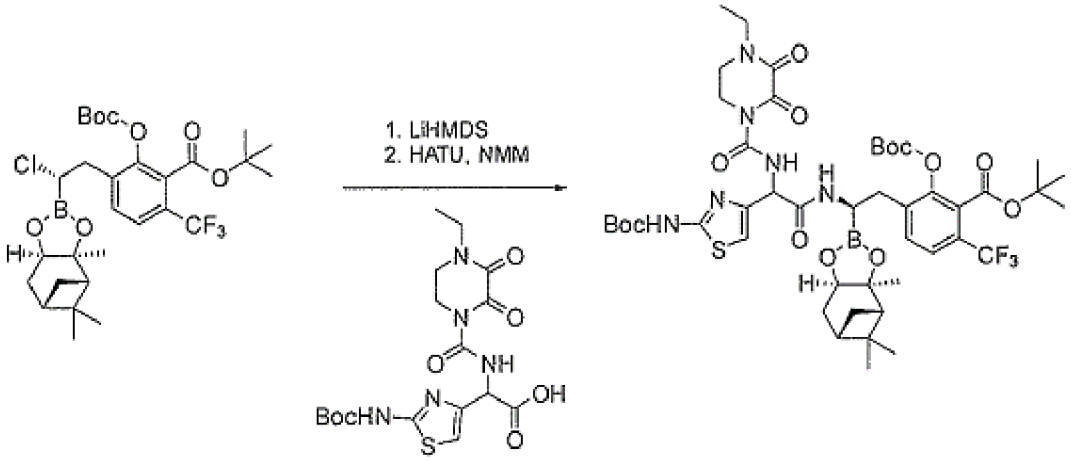
【0294】在室溫下，在氬氣下，向含於THF (40 mL)中之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯(15.87 g，36.0 mmol)及雙(三第三丁基膦)鈀(0) (1.092 g，2.14 mmol)之溶液中添加如實例59步驟3中所述製備之(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)碘化鋅(II)之溶液(0.5M含於THF中，156 mL，78.0 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌22小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到15.64 g (78.4%)之2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(三氟甲基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1131.5 $(2M+Na)^+$。

步驟2.合成2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯。



【0295】 如實例54步驟1中所述，藉由使用2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(三氟甲基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯作為基質進行馬特森反應，以得到2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 625.3 $(M+Na)^+$。

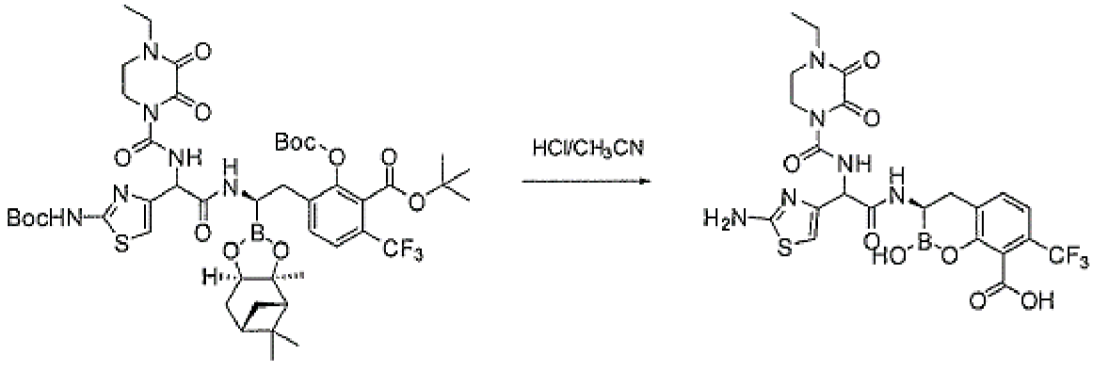
步驟3.合成3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯。



【0296】 如實例56步驟5中所述，藉由使用2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯作為基質進行醯胺形成，以得到3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-

((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1007.4 $(M+H)^+$。

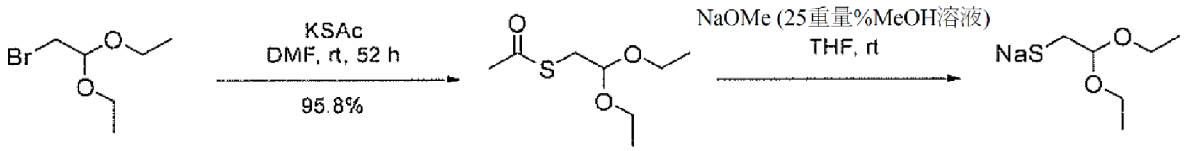
步驟4.合成(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0297】將3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-(三氟甲基)苯甲酸第三丁酯(0.36 g)、CH_3CN (24 mL)及6N HCl (6 mL)之混合物在室溫下攪拌23小時。將混合物凍乾，藉由逆相HPLC (Gilson，C18管柱)純化及然後凍乾，以得到呈TFA鹽之(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 599.1 $(M+H)^+$。

實例64：(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-((2-(吡咯啶-1-基)乙基)硫基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

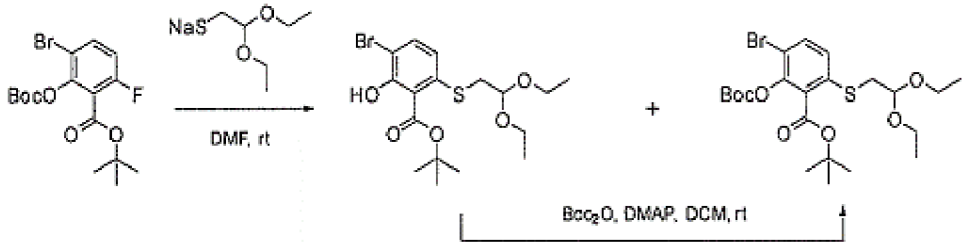
步驟1.合成2,2-二乙氧基乙烷-1-硫化鈉。



【0298】 在室溫下，將含於DMF (60 mL)中之2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(27.40 g，139 mmol)及KSAc (20.10 g，176 mmol)之混合物攪拌52小時。然後將反應混合物用水淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到25.61 g (95.8%)之硫代乙酸S-(2,2-二乙氧基乙基)酯。ESI-MS m/z 147.0 $(M-OEt)^+$。

【0299】 在0℃下，向含於THF (100 mL)中之S-(2,2-二乙氧基乙基)乙酸硫酯(25.61 g，133 mmol)之溶液中逐滴添加NaOMe (25重量%含於MeOH中，29.06 g，134.5 mmol)及然後在室溫下攪拌過夜，將其直接用於下個步驟。

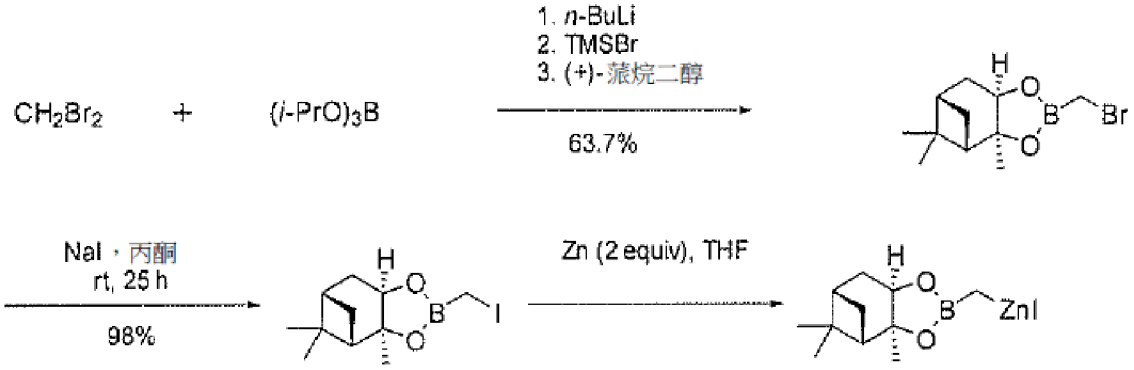
步驟2.合成3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯。



【0300】 在室溫下，經由套管向含於DMF (120 mL)中之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-氟苯甲酸第三丁酯(37.10 g，94.8 mmol)之溶液中添加如上所述製備之2,2-二乙氧基乙烷-1-硫代酸鈉(133 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌4天。然後將反應混合物用水淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉

由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到9.88 g (20%)之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯，ESI-MS m/z 543.1, 545.1 $(M+Na)^+$，及9.90 g之3-溴-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)-2-羥基苯甲酸第三丁酯，ESI-MS m/z 443.0, 445.0 $(M+Na)^+$，將其轉化呈9.06 g (18%)之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯，如實例56步驟1中所述。

步驟3.合成(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)碘化鋅(II)。



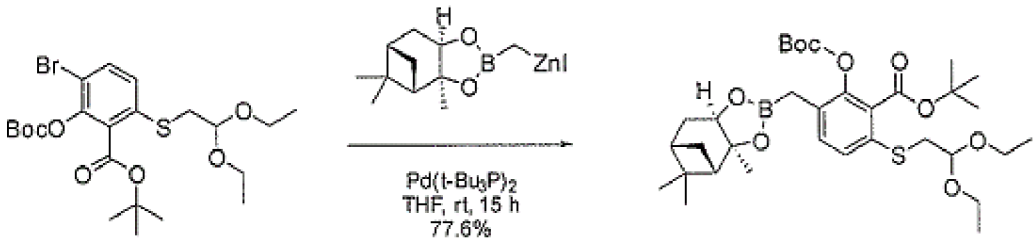
【0301】 在-78℃下，在氬氣下，歷時50分鐘向含於THF (200 mL)中之二溴甲烷(47.20 g，271 mmol)及硼酸三異丙酯(39.85 g，212 mmol)之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5M含於己烷中，93.5 mL，234 mmol)。於將所得混合物在-78℃下攪拌1.5小時後，逐滴添加溴三甲基矽烷(31 mL，235 mmol)。允許將反應混合物緩慢升溫至室溫過夜。然後向反應混合物中添加(+)-蒎烷二醇(36.03 g，212 mmol)及在室溫下攪拌4小時。然後將反應混合物用水淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到36.84 g (63.7%)呈澄清液體之(3aS,4S,6S,7aR)-2-(溴甲基)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]

二氧雜硼戊環。ESI-MS m/z 273.1, 275.0 $(M+H)^+$。

【0302】 在室溫下，向含於丙酮(150 mL)中之(3aS,4S,6S,7aR)-2-(溴甲基)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環(35.59 g，130 mmol)之溶液中添加NaI (30.20 g，201 mmol)。在氬氣下，於暗處將所得混合物在室溫下攪拌24小時。然後將己烷添加至反應混合物中以沉澱鹽，過濾及將固體用己烷洗滌。於減壓下蒸發濾液後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到40.96 g (98%)呈澄清液體之(3aS,4S,6S,7aR)-2-(碘甲基)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環。

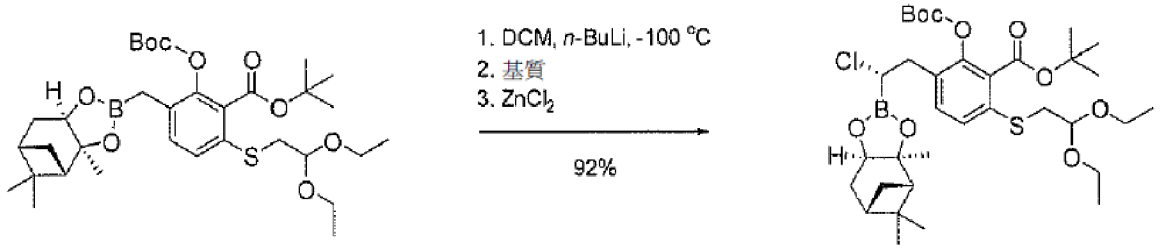
【0303】 在90℃下，在氬氣下，向含於THF (75 mL)中之鋅粉(14.55 g，222 mmol)之混合物中逐滴添加氯三甲基矽烷(0.6 mL)及1,2-二溴乙烷(0.6 mL)。於將混合物在90℃下攪拌30分鐘以活化鋅後，歷時20分鐘逐滴添加含(3aS,4S,6S,7aR)-2-(碘甲基)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環(33.71 g，105 mmol)之THF (80 mL)。將混合物在90℃下再攪拌40分鐘及然後在室溫下攪拌過夜。於將混合物靜置若干小時後，將澄清溶液(約175 mL)作為(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)碘化鋅(II)之溶液(0.6M含於THF中) 直接用於下個步驟。

步驟4.合成2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。



【0304】 在室溫下，在氬氣下，向含於THF (60 mL)中之3-溴-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯(9.80 g，18.8 mmol)及雙(三第三丁基膦)鈀(0) (1.02 g，2.0 mmol)之溶液中添加如上所述製備之(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)碘化鋅(II)之溶液(0.6M含於THF中，102 mL，61.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌15小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到9.26 g (77.6%)之2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 657.3 $(M+Na)^+$。

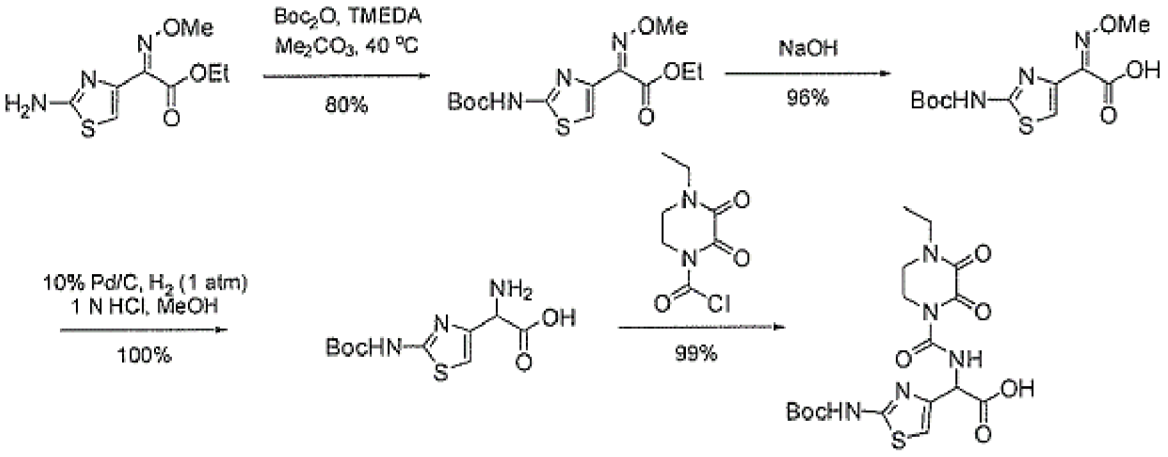
步驟5.合成2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯。



【0305】 如實例54步驟1中所述，藉由使用2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)-3-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(8.11 g，

12.78 mmol)作為基質進行馬特森反應，以得到8.02 g (92%)之2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 705.3 $(M+Na)^+$。

步驟6.合成2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙酸。



步驟6a.

【0306】 將(Z)-2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亞胺基)乙酸乙酯(14.80 g，64.6 mmol)、Boc_2O (15.49 g，71.0 mmol)、碳酸二甲酯(21 mL)及TMEDA (0.6 mL，4.0 mmol)之混合物在40℃下攪拌2小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至40%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到17.02 g (80%)之(Z)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(甲氧基亞胺基)乙酸乙酯。ESI-MS m/z 330.1 $(M+H)^+$。

步驟6b.

【0307】 將含於MeOH (40 mL)及水(40 mL)中之(Z)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(甲氧基亞胺基)乙酸乙酯(17.02 g，51.7 mmol)及NaOH (6.25 g，156 mmol)之混合物在40℃下攪拌18小時。於減壓下蒸

發甲醇後，將混合物用水稀釋，在0℃下，用1N HCl (160 mL)酸化，用乙酸乙酯(3x)萃取，經Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發，以得到15.00 g (96%)之(Z)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(甲氧基亞胺基)乙酸。ESI-MS m/z 302.0 $(M+H)^+$。

步驟6c.

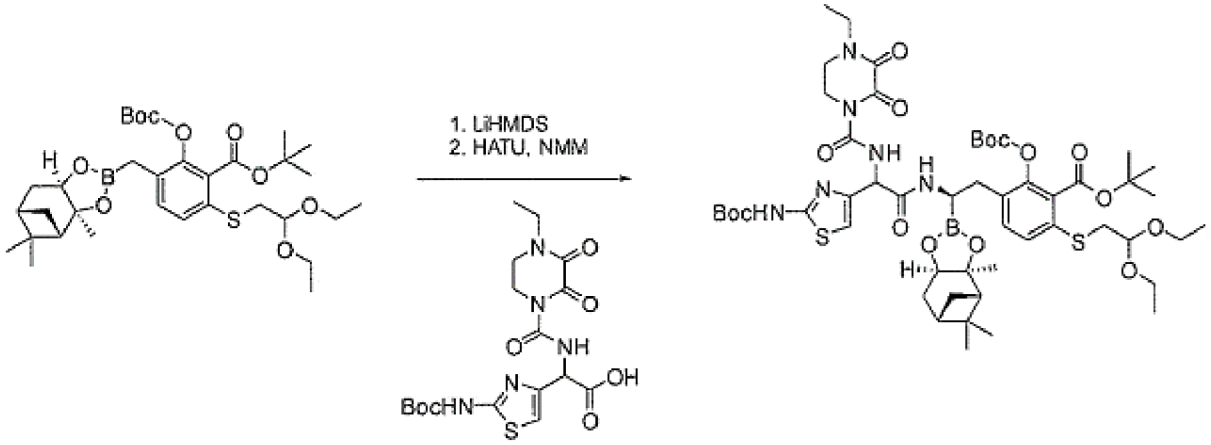
【0308】 將(Z)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(甲氧基亞胺基)乙酸(15.00 g，49.8 mmol)、MeOH (275 mL)、1N HCl (54 mL，54 mmol)及10% Pd/C (含50%水，7.04 g，3.3 mmol)之混合物在氫氣球下攪拌26小時。將混合物過濾，用MeOH洗滌，濃縮，以得到16.36 g (100%)呈HCl鹽之2-胺基-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)乙酸。ESI-MS m/z 274.0 $(M+H)^+$。

步驟6d.

【0309】 在0℃下，向如上所述獲得之2-胺基-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)乙酸之HCl鹽(16.36 g，52.8 mmol)、水(300 mL)、THF (300 mL)、NaOH (4.12 g，103 mmol)、飽和$NaHCO_3$ (200 mL)之溶液中添加含4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯(14.35 g，70 mmol)之THF。將所得混合物在0℃下攪拌2小時及然後用1N HCl (230 mL)酸化，用乙酸乙酯(3x)萃取，經Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發，以得到23.11 g (99%)呈固體之2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙酸。ESI-MS m/z 883.2 $(2M+H)^+$。

步驟7.合成3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁

氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯。



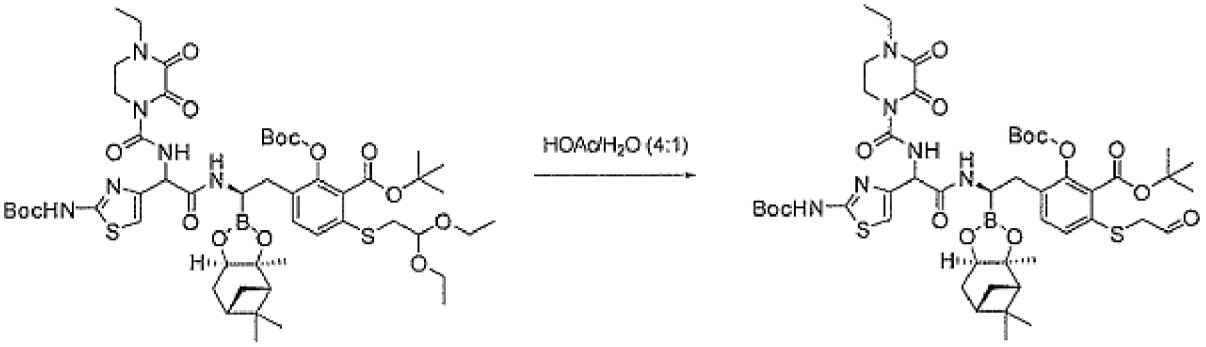
【0310】 在-78℃下，在氬氣下，向含於THF (100 mL)中之2-((第三丁氧羰基)氧基)-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯(8.02 g，11.7 mmol)之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 M含於THF中，13 mL，13 mmol)。允許將所得混合物緩慢升溫至室溫過夜。

【0311】 將含於DMA (100 mL)中之如上所述製備之2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙酸(6.85 g，15.5 mmol)、HATU (8.25 g，21.7 mmol)、NMM (3 mL，27.3 mmol)之混合物在室溫下在氬氣下攪拌1小時及然後經由套管添加至以上反應混合物中。

【0312】 將所得反應混合物在室溫下攪拌2天及然後用水淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(340 g管柱)上利用0至50%丙酮/己烷溶離純化，以得到9.42 g (73.8%)呈固體之3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯

甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1041.4 $(M\text{-}HOEt)^+$, 985.3 $(M\text{-}HOEt\text{-}56)^+$。

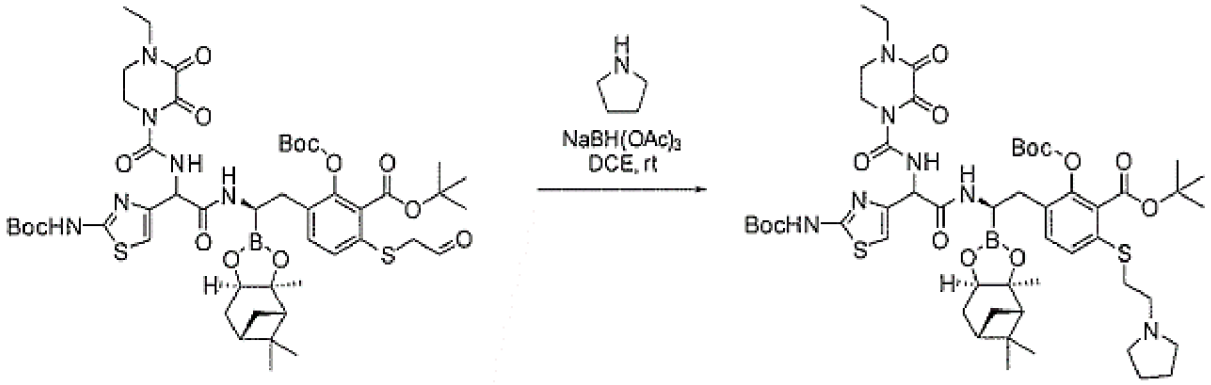
步驟8.合成3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2-側氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯。



【0313】將含於HOAc (90 mL)及水(30 mL)中之3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2,2-二乙氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯(5.11 g，4.70 mmol)之混合物在室溫下用力攪拌5天。然後將混合物凍乾，以得到4.61 g (96.8%)呈粉末之3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2-側氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1013.4 $(M+H)^+$, 1035.3 $(M+Na)^+$。

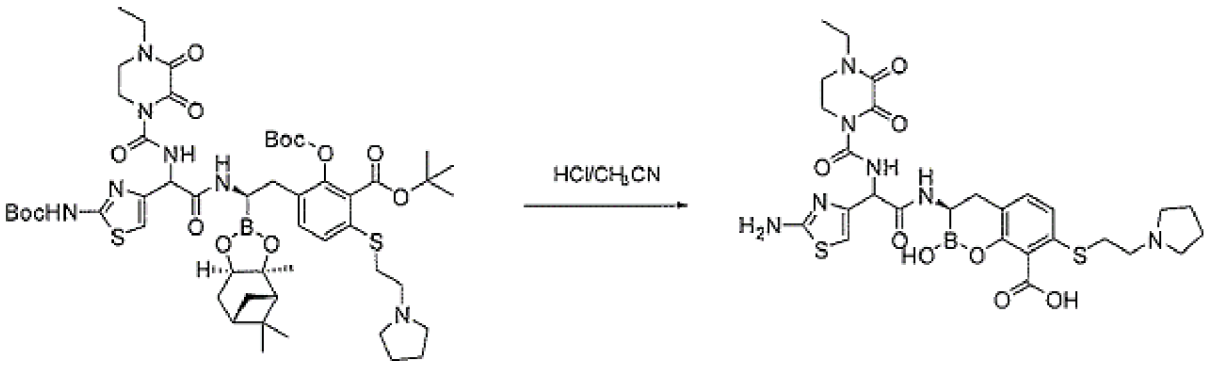
步驟9.合成3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁

氧羰基)氧基)-6-((2-(吡咯啶-1-基)乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯。



【0314】 將含於1,2-二氯乙烷(40 mL)中之3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2-側氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯(1.66 g，1.64 mmol)、吡咯啶(0.174 g，2.45 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.562 g，2.65 mmol)之混合物在室溫下攪拌40分鐘。然後將混合物藉由急驟層析法在矽膠(50 g管柱)上利用0至20% MeOH/DCM溶離純化，以得到0.458 g (26.2%)之3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2-(吡咯啶-1-基)乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1068.5 $(M+H)^+$。

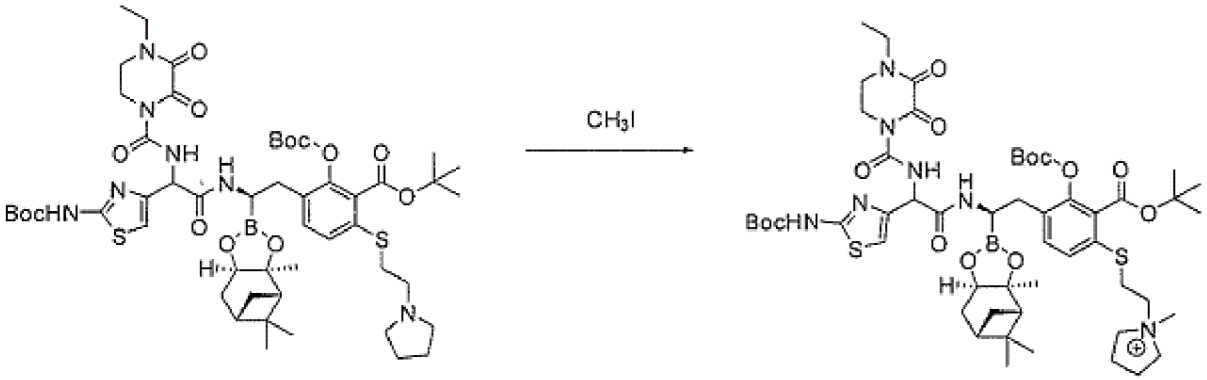
步驟10.合成(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-((2-(吡咯啶-1-基)乙基)硫基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0315】將3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2-(吡咯啶-1-基)乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯(0.107 g)、CH_3CN (9 mL)及6N HCl (3 mL)之混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物凍乾，藉由逆相HPLC (Gilson，C18管柱)純化及然後凍乾，以得到呈TFA鹽之(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-7-((2-(吡咯啶-1-基)乙基)硫基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 660.2 $(M+H)^+$。

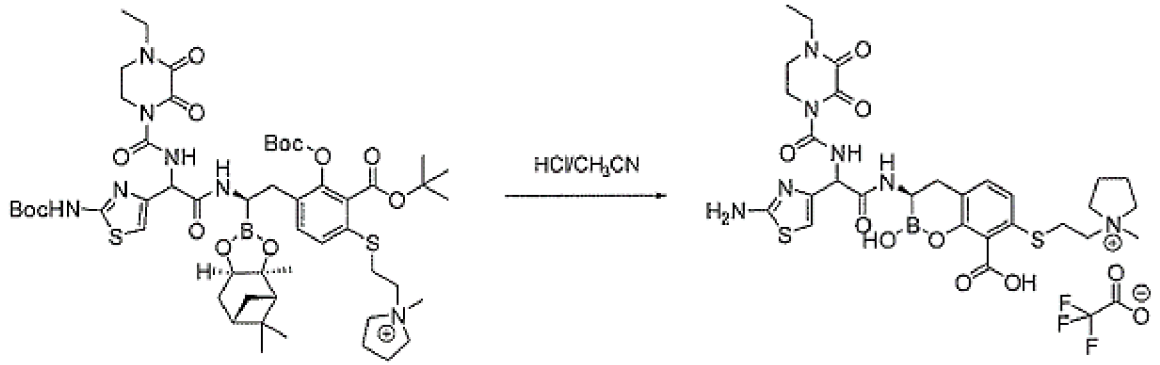
實例65：2,2,2-三氟乙酸1-(2-(((3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-8-羧基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-7-基)硫基)乙基)-1-甲基吡咯啶-1-鎓

步驟1.合成碘化1-(2-((2-(第三丁氧羰基)-4-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-3-((第三丁氧羰基)氧基)苯基)硫基)乙基)-1-甲基吡咯啶-1-鎓。



【0316】 將含於丙酮(7 mL)中之3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2-(吡咯啶-1-基)乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯(0.229 g，0.21 mmol)及MeI (0.1 mL，1.6 mmol)之混合物在室溫下攪拌40小時。然後將混合物在減壓下蒸發，以得到碘化1-(2-((2-(第三丁氧羰基)-4-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-3-((第三丁氧羰基)氧基)苯基)硫基)乙基)-1-甲基吡咯啶-1-鎓，將其直接用於下個步驟。ESI-MS m/z 1082.5 (M^+)。

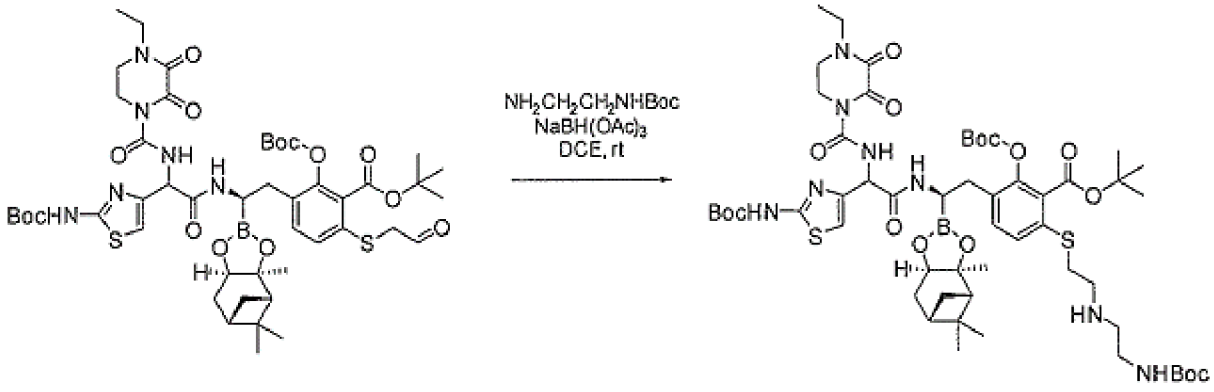
步驟2.合成2,2,2-三氟乙酸1-(2-(((3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-8-羧基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-7-基)硫基)乙基)-1-甲基吡咯啶-1-鎓。



【0317】將如上所述獲得之碘化1-(2-((2-(第三丁氧羰基)-4-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-3-((第三丁氧羰基)氧基)苯基)硫基)乙基)-1-甲基吡咯啶-1-鎓、CH_3CN (12 mL)及6N HCl (4 mL)之混合物在室溫下攪拌22小時。將混合物凍乾，藉由逆相HPLC (Gilson，C18管柱)純化及然後凍乾，以得到呈TFA鹽之1-(2-(((3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-8-羧基-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-7-基)硫基)乙基)-1-甲基吡咯啶-1-鎓。ESI-MS m/z 674.2 (M^+)。

實例66：(3R)-7-((2-((2-胺基乙基)胺基)乙基)硫基)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

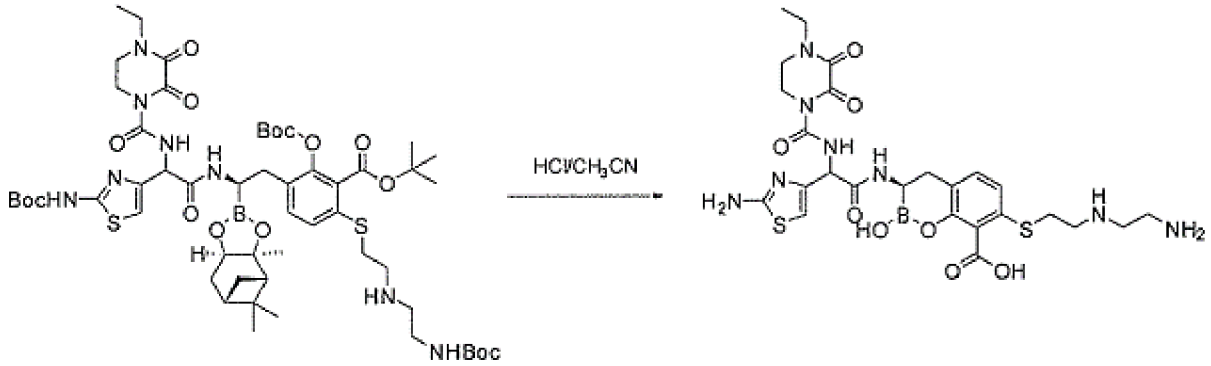
步驟1.合成6-((2-((2-((第三丁氧羰基)胺基)乙基)胺基)乙基)硫基)-3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)苯甲酸第三丁酯。



【0318】將含於1,2-二氯乙烷(17 mL)中之3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁

氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2-側氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯(0.588 g，0.58 mmol)、(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.144 g，0.90 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.222 g，1.05 mmol)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。然後將混合物藉由急驟層析法在矽膠(50 g管柱)上利用0至20% MeOH/DCM溶離純化，以得到0.168 g (25%)之6-((2-((2-((第三丁氧羰基)胺基)乙基)胺基)乙基)硫基)-3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1057.5 $(M+H)^+$。

步驟2.合成(3R)-7-((2-((2-胺基乙基)胺基)乙基)硫基)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

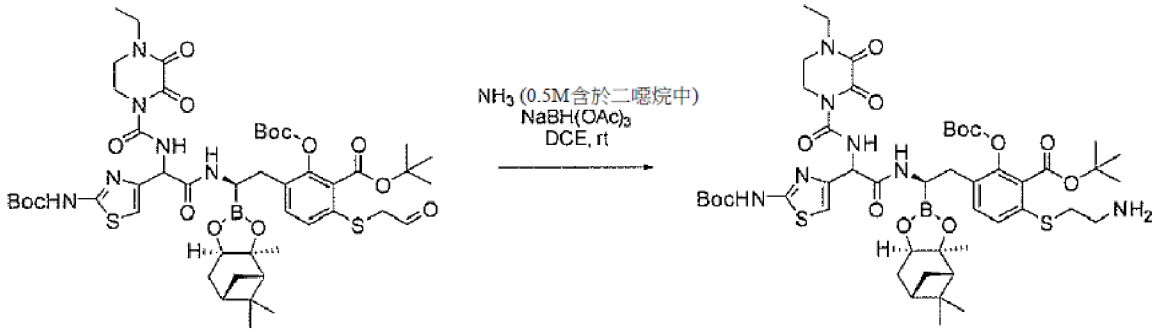


【0319】 將6-((2-((2-((第三丁氧羰基)胺基)乙基)胺基)乙基)硫基)-3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)苯甲

酸第三丁酯(0.168 g)、CH_3CN (12 mL)及6N HCl (4 mL)之混合物在室溫下攪拌22小時。將混合物凍乾，藉由逆相HPLC (Gilson，C18管柱)純化及然後凍乾，以得到呈TFA鹽之(3R)-7-((2-((2-胺基乙基)胺基)乙基)硫基)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 649.2 $(M+H)^+$。

實例67：(3R)-7-((2-胺基乙基)硫基)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

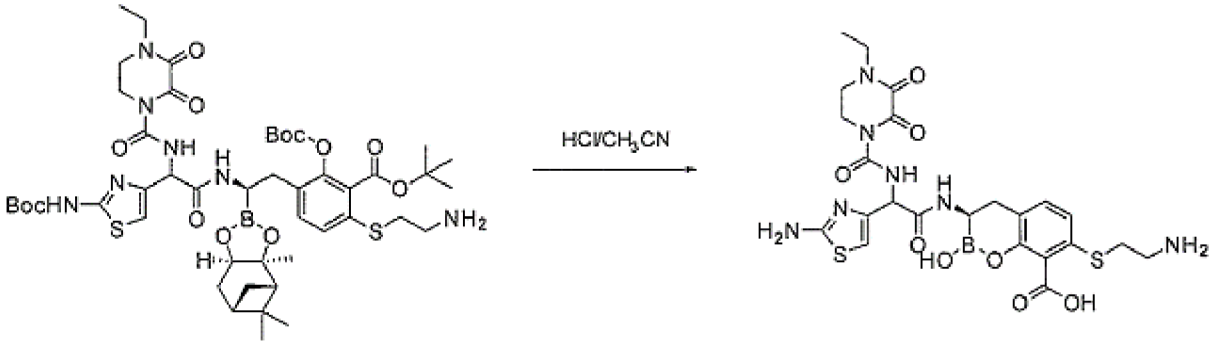
步驟1.合成6-((2-胺基乙基)硫基)-3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)苯甲酸第三丁酯。



【0320】將含於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)-6-((2-側氧基乙基)硫基)苯甲酸第三丁酯(0.434 g，0.43 mmol)、氨水(0.5M含於1,4-二噁烷中，2.0 mL，1.0 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.157 g，0.74 mmol)之混合物在

室溫下攪拌45分鐘。然後將混合物藉由急驟層析法在矽膠(50 g管柱)上利用0至20% MeOH/DCM溶離純化，以得到0.209 g (48%)之6-((2-胺基乙基)硫基)-3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 1015.4 $(M+H)^+$。

步驟2.合成(3R)-7-((2-胺基乙基)硫基)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0321】 將6-((2-胺基乙基)硫基)-3-((2R)-2-(2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-((第三丁氧羰基)氧基)苯甲酸第三丁酯(0.208 g)、CH_3CN (12 mL)及6N HCl (4 mL)之混合物在室溫下攪拌24小時。將混合物凍乾，藉由逆相HPLC (Gilson，C18管柱)純化及然後凍乾，以得到呈TFA鹽之(3R)-7-((2-胺基乙基)硫基)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 606.1 $(M+H)^+$。

實例68：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-羥

基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0322】 藉由按照實例15之步驟8中所述之程序，利用2-胺基-2-(3-甲氧基苯基)乙酸代替2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸，及藉由按照一般方法C將所得酸與氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)偶合，及然後如一般方法A中所述用BBr_3脫去保護基，製備標題化合物。ESI-MS m/z 525 $(M+H)^+$。

實例69：(3R)-3-(2-(2,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

實例70：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羥基-2-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0323】 以與實例68之合成相似方式，利用2-胺基-2-(2,4-二甲氧基苯基)乙酸代替2-胺基-2-(3-甲氧基苯基)乙酸，於逆相HPLC純化後製備實例69及實例70。實例69：ESI-MS m/z 541 $(M+H)^+$。實例70：ESI-MS m/z 555 $(M+H)^+$。

實例71：(3R)-3-(2-(4-羧基-3-氟苯基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0324】 以與實例7之合成相似方式，利用2-氯-6-氟-3,4-二甲氧基苯甲酸代替2-氯-3,4-二甲氧基苯甲酸製備標題化合物。ESI-MS m/z 609 $(MH)^+$。

實例72：(3R)-3-(2-(3-胺基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲

醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0325】 以與實例17之合成相似方式，於步驟2中利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-硝基苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸，及在室溫下，將步驟5中之氫化產物用過量BBr_3處理3小時，於逆相 HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 524 $(M+1)^+$。

實例73：(3R)-3-(2-(3-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0326】 以與實例17之合成相似方式，於步驟2中利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-硝基苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸，及將步驟5中之氫化產物與2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醯氯反應，然後在室溫下，將所得產物用過量BBr_3處理過夜，於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 694/696 $(MH/MH+2)^+$。

實例74：(3R)-3-(2-(3-(2-氯-3,4-二羥基苯甲醯胺基)-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0327】 以與實例17之合成相似方式，使步驟5之氫化產物與2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醯氯反應，然後在室溫下，將所得產物用過量BBr_3處理過夜，於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 710/712 $(MH/MH+2)^+$。

實例75：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-硝基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0328】 以與實例72之合成相似方式，跳過氫化步驟，於逆相

HPLC純化後獲得標題化合物。ESI-MS m/z 554 $(M+1)^+$。

實例76：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(甲磺醯胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0329】以與實例73之合成相似方式，在存在吡啶下，使氫化產物與甲磺醯氯反應，及在室溫下，將所得粗產物用過量BBr_3處理3小時，於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 602 $(M+1)^+$。

實例77：(3R)-3-(2-(2,5-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0330】以與實例68之合成相似方式，利用2-胺基-2-(2,5-二甲氧基苯基)乙酸代替2-胺基-2-(3-甲氧基苯基)乙酸，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 541 $(M+H)^+$。實例77：ESI-MS m/z 541 $(M+H)^+$。

實例78：(3R)-3-(2-(4-羧基-3-氟苯基)-2-(4-(2-胍基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0331】標題化合物係以與實例51之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 646 $(MH)^+$。

實例79：(3R)-3-(2-(3,5-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲

酸

【0332】 以與實例17之合成相似方式，於步驟1中利用3,5-二甲氧基苯甲醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，於逆相HPLC純化後呈兩種非對映異構體之混合物獲得實例79。ESI-MS m/z 541 $(M+1)^+$。

實例80：(R)-3-((R)-2-(4-(2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-3,3-二甲基丁醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0333】 標題化合物係以與實例5之合成相似方式，利用(R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸代替2-(5-(苄氧基)-3-氟吡啶-2-基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 710 $(MH)^+$。

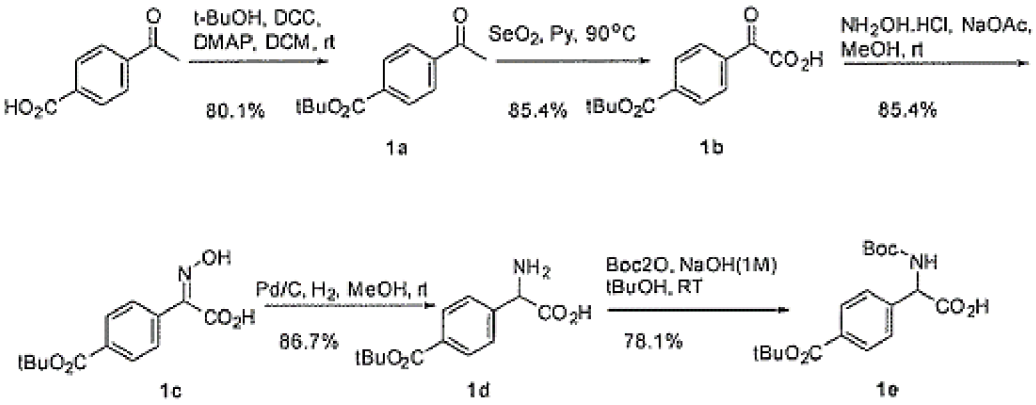
實例81：(R)-3-((S)-2-(3,5-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

實例82：(R)-3-((R)-2-(3,5-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0334】 將實例79藉由逆相HPLC純化，將實例81作為第一溶離峰分離，將實例82作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 541 $(M+1)^+$。

實例83：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羧基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸。



步驟1a.合成4-乙醯基苯甲酸第三丁酯。

【0335】 在室溫下，向含於DCM (300 mL)中之4-乙醯基苯甲酸(30 g，183 mmol)之混合物中添加DCC (45 g，219 mmol)、DMAP (22.3 g，183 mmol) 及tBuOH (20 g，274 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(300 g管柱)上利用0至25%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到32 g (80.1%)之4-乙醯基苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 221.1 $(M+H)^+$。

步驟1b.合成2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)-2-側氧基乙酸。

【0336】 將含於400 mL吡啶中之4-乙醯基苯甲酸第三丁酯(32 g，144 mmol)之溶液用SeO_2 (32 g，288 mmol)處理，及將所得混合物在90℃下攪拌6小時。將混合物過濾，將濾液於真空中濃縮，及將殘餘物用1 mol/L HCl(aq)酸化呈pH約2，用EA萃取，經Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮，以得到標題化合物，29 g (80.2%)。ESI-MS m/z 251.0 $(M+H)^+$。

步驟1c.合成(Z)-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)-2-(羥基亞胺基)乙酸。

【0337】 將含於300 mL MeOH中之來自步驟1b之產物(29 g，116 mmol)之溶液用NaOAc (10.5 g，127 mmol)及NH_2.HCl (8.8 g，127 mmol)處理。將反應在室溫下攪拌12小時。將混合物於真空中濃縮及將殘餘物用水稀釋，用EA萃取，經Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮，以得到標題

化合物，30 g (97.6%)。ESI-MS m/z 266.1 $(M+H)^+$。

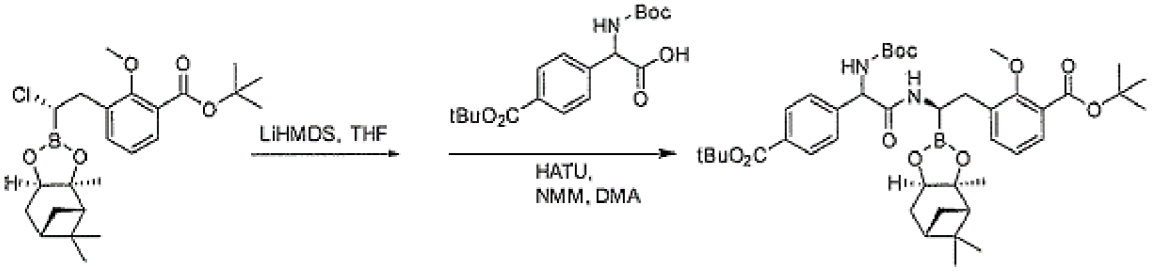
步驟1d.合成2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸。

【0338】 在室溫下，在存在氫下，將含於500 mL MeOH中之來自步驟1c之產物(30 g，113 mmol)之溶液用Pd/C (15 g)處理15小時。將混合物過濾。將濾液於真空中濃縮，以得到標題化合物(25 g，88%)。ESI-MS m/z 252.1 $(M+H)^+$。

步驟1e.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸。

【0339】 在0℃下，將含於240 mL 1mol/L NaOH (aq)中之來自步驟1d之產物(25 g，99 mmol)之溶液用含於180 ml tBuOH中之Boc_2O (23.7 g，109 mmol)之溶液處理，及將所得混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物在真空下濃縮，然後將剩餘溶液用1mol/L HCl (aq)調整至pH約3。將所得混合物用DCM萃取，乾燥(Na_2SO_4)，於真空中濃縮，及將殘餘物藉由矽膠層析法(EA-PE，0至35%)純化，以得到標題化合物(26 g，74.5%)。ESI-MS m/z 352.1 $(M+H)^+$。

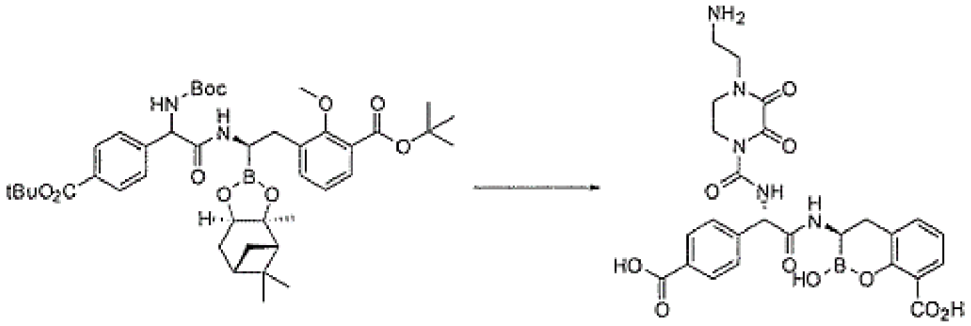
步驟2：合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0340】 藉由按照一般程序C，將氯化物(如先前所報導WO 2014/089365製備)用LiHMDS處理，及然後在存在HATU及NMM下，與

2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸偶合，得到標題化合物。ESI-MS m/z 763.4 $(M+H)^+$。

步驟3：合成(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羧基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



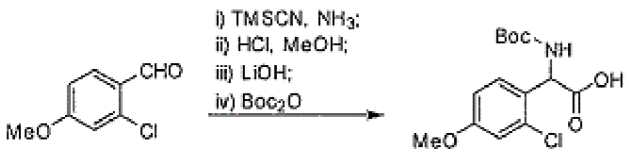
【0341】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯，作為第二溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 568.2 $(M+H)^+$。

實例84：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羧基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0342】 以與實例83之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 568.3 $(M+H)^+$。

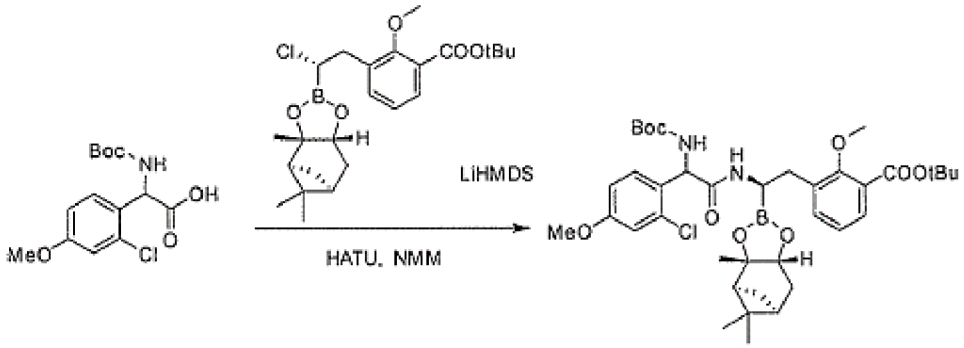
實例85：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸。



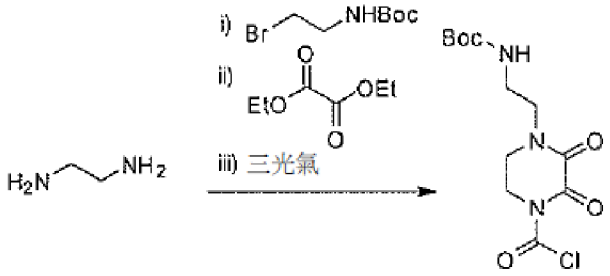
【0343】 藉由按照與實例17之步驟1中合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸所述相同程序，自2-氯-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0344】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 728 $(M+H)^+$。

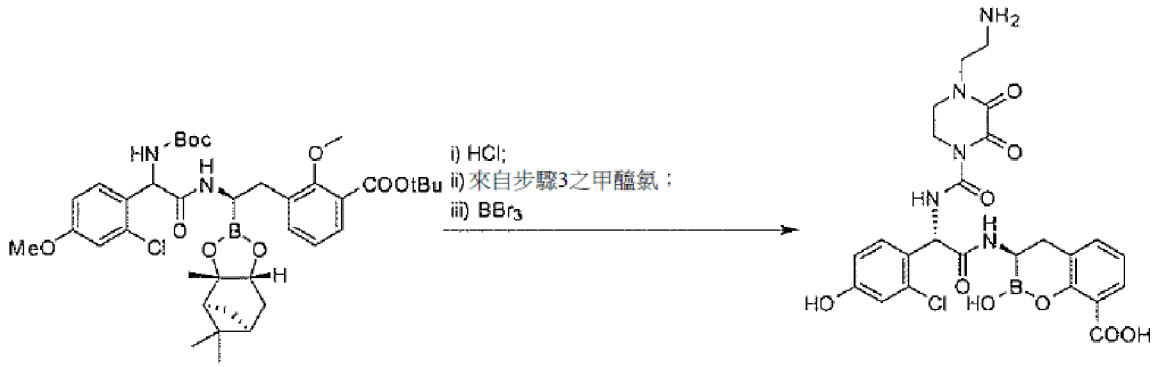
步驟3.合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0345】 藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序。

步驟4.合成(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯

胺基)-2-(2-氯-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



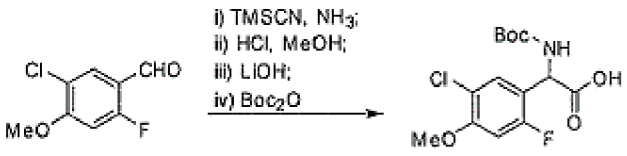
【0346】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 574/576 $(MH/MH+2)^+$。

實例86：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0347】 以與實例86之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 574/576 $(MH/MH+2)^+$。

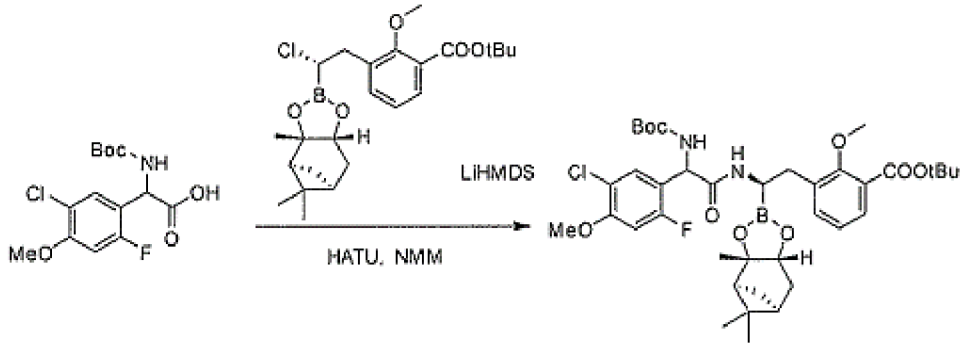
實例87：(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(5-氯-2-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(5-氯-2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



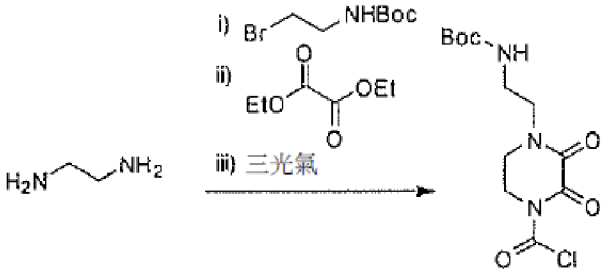
【0348】 藉由按照與實例17之步驟1中針對合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸所述相同程序，自5-氯-2-氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(5-氯-2-氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



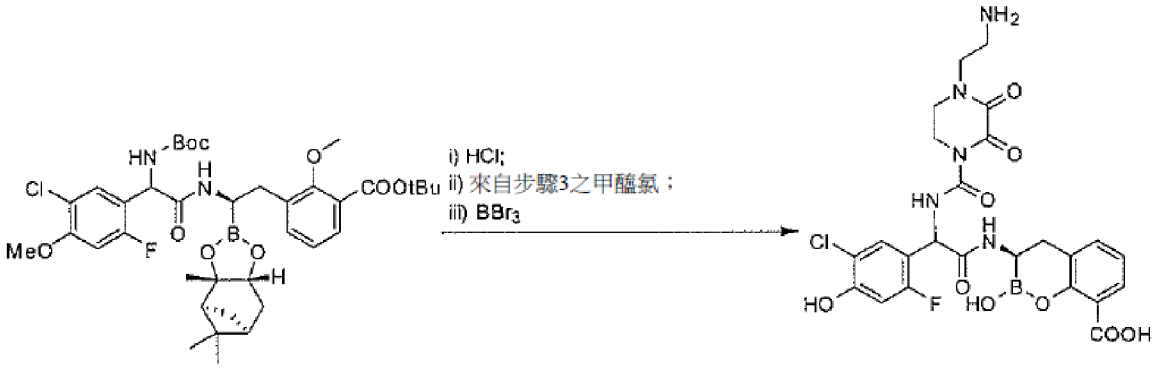
【0349】藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 746 $(M+H)^+$。

步驟3.合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0350】藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序。

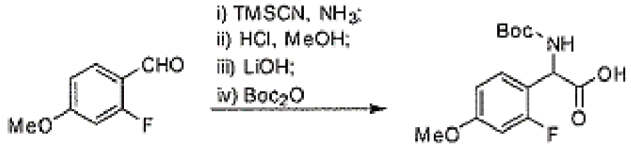
步驟4.合成(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(5-氯-2-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0351】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 592/594 $(MH/MH+2)^+$。

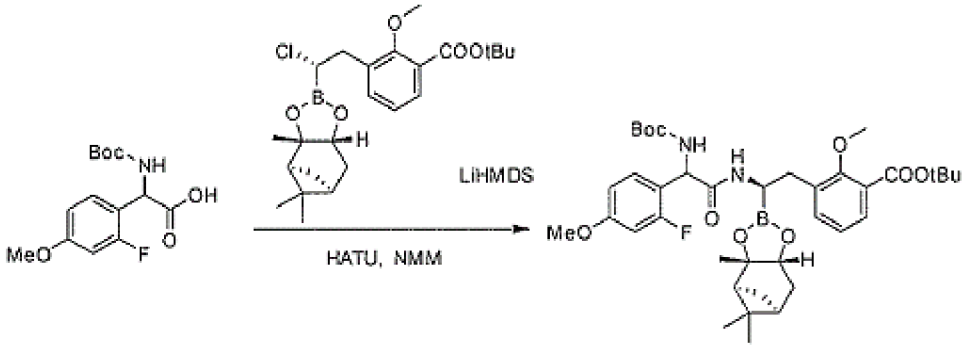
實例88：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



【0352】 藉由按照與實例17之步驟1中針對合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸所述相同程序，自2-氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。

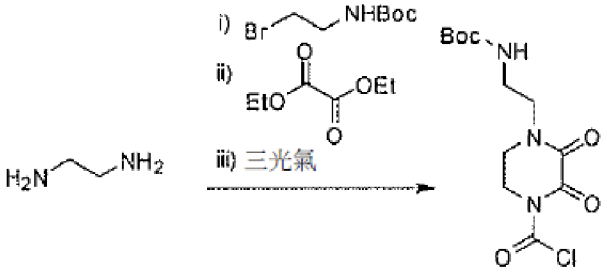
步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0353】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先

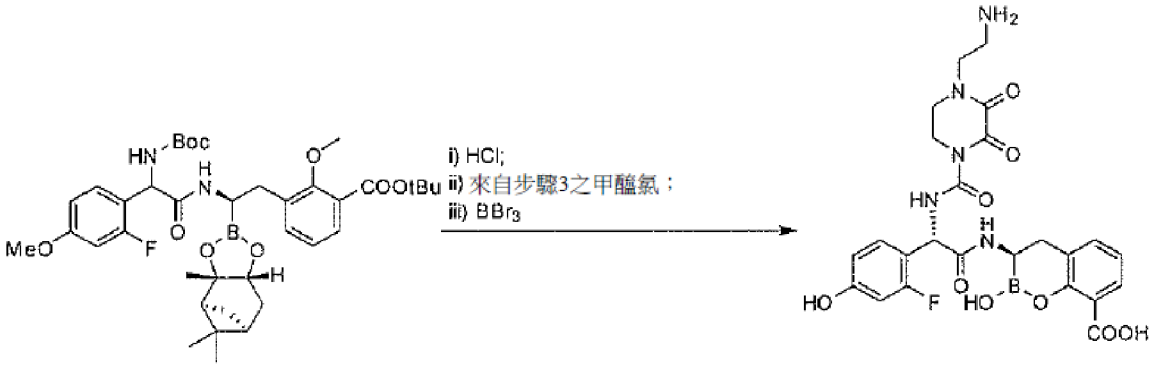
前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 711 $(M+H)^+$。

步驟3.合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0354】 藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序。

步驟4.合成(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0355】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 557/559 $(MH/MH+2)^+$。

實例89：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0356】 以與實例88之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為

第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 557/559 $(MH/MH+2)^+$。

實例90：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,5-二氯-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0357】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，於步驟6中利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,5-二氯-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 608 $(MH)^+$。

實例91：(R)-3-((R)-2-(2,5-二氯-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0358】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，於步驟6中利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,5-二氯-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，作為第二溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 593 $(MH)^+$。

實例92：((R)-3-((S)-2-(2,5-二氯-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0359】 標題化合物係以與實例91之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 593 $(MH)^+$。

實例93：(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,5-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜

硼雜苯-8-甲酸

【0360】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 576 $(MH)^+$。

實例94：(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-6-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0361】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-6-氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 592 $(MH)^+$。

實例95：(3R)-3-(2-(2-氯-6-氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0362】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-6-氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 577 $(MH)^+$。

實例96：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(嘧啶-5-甲醯胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0363】 以與實例73之合成相似方式，利用嘧啶-5-甲醯氯代替2-氯

-3,4-二甲氧基苯甲醯氯，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 630 $(M+1)^+$。

實例97：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(菸醯胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0364】 以與實例73之合成相似方式，利用菸醯氯代替2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醯氯，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 629 $(M+1)^+$。

實例98：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0365】 以與實例73之合成相似方式，利用(氯磺醯基)胺基甲酸第三丁酯代替2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醯氯，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 603 $(M+1)^+$。

實例99：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-胺磺醯基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

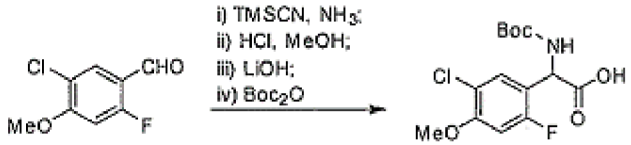
【0366】 以與實例17之合成相似方式，於步驟1中利用3-甲醯基苯磺醯胺代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 588 $(M+1)^+$。

實例100：(3R)-3-(2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-胺磺醯基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0367】以與實例99之合成相似方式，於步驟4中利用4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯用於乙醯化，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 606 $(M+1)^+$。

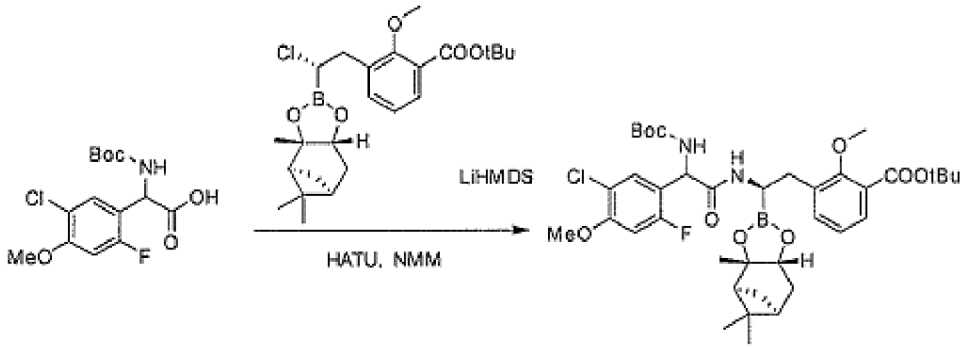
實例101：(3R)-3-(2-(5-氯-2-氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(5-氯-2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



【0368】藉由按照與實例17之步驟1中針對合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸所述相同程序，自5-氯-2-氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。

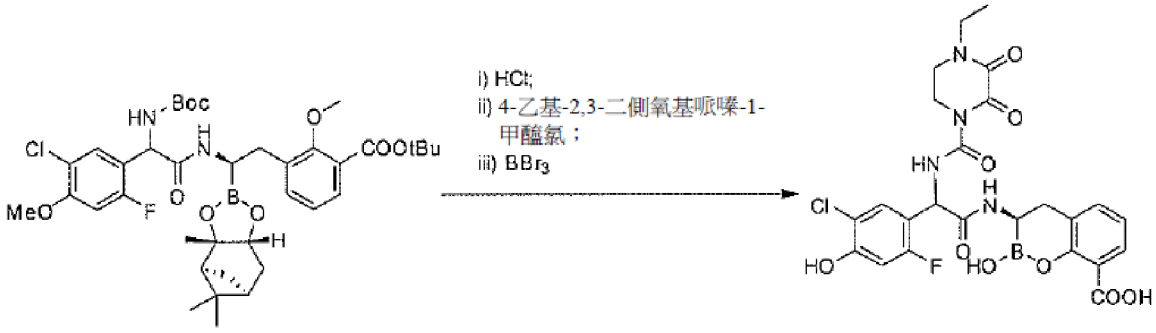
步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(5-氯-2-氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0369】藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 746

$(M+H)^+$。

步驟3.合成(3R)-3-(2-(5-氯-2-氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0370】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 576/578 $(MH/MH+2)^+$。

實例102：(R)-3-((2R,3R)-2-(4-(2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯甲醯胺基)乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-3-羥基丁醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0371】 標題化合物係以與實例80之合成相似方式，利用(第三丁氧羰基)-D-別蘇胺酸代替(R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸來製備。ESI-MS m/z 698 $(MH)^+$。

實例103：(3R)-3-(2-(2-氯-5-氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0372】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-5-氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 577 $(MH)^+$。

實例104：(3R)-3-(2-(2,5-二氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0373】標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 561 $(MH)^+$。

實例105：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0374】標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 561 $(MH)^+$。

實例106：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-3,5-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0375】以與實例17之合成相似方式，於步驟1中利用2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯甲醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，於逆相HPLC純化後獲得標題化合物。ESI-MS m/z 577 $(M+1)^+$。

實例107：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-((胺磺醯基胺基)甲基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0376】 藉由按照實例15之步驟8中所述之程序，利用2-胺基-2-(3-(((第三丁氧羰基)胺基)甲基)苯基)乙酸代替2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸，及藉由按照一般方法C將所得酸與氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)偶合，及然後用HCl移除Boc，接著利用(氯磺醯基)胺基甲酸苄酯醯化及利用BBr_3脫去保護基，製備標題化合物。ESI-MS m/z 617 $(M+H)^+$。

實例108：(3R)-3-(2-(3-(胺基甲基)苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0377】 藉由按照實例15之步驟8中所述之程序，利用2-胺基-2-(3-(((第三丁氧羰基)胺基)甲基)苯基)乙酸代替2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸，及藉由按照一般方法C將所得酸與氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)偶合，及然後利用BBr_3脫去保護基，製備標題化合物。ESI-MS m/z 538 $(M+H)^+$。

實例109：(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-5-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0378】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-5-氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 592 $(MH)^+$。

實例110：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]

氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0379】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，作為第二溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 576 $(MH)^+$。

實例111：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0380】 標題化合物係以與實例110之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 576 $(MH)^+$。

實例112：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(5-羥基吡啶-3-基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0381】 標題化合物係以與實例105之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 526 $(MH)^+$。

實例113：(3R)-3-(2-(3-羧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0382】 藉由按照實例15之步驟8中所述之程序，利用2-胺基-2-(3-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸代替2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)苯基)乙酸，及藉由按照一般方法C將所得酸與氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)偶合，及然後利用TMSI脫去保護基，製備標題化合

物。ESI-MS m/z 553 $(M+H)^+$。

實例114：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

實例115：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0383】 藉由按照如針對實例17所述之程序，於步驟2中利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-硝基苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸，及然後如下改變反應順序：i)氫化，接著利用(氯磺醯基)胺基甲酸苄酯醯化；ii)利用HCl處理以移除Boc，接著利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯醯化；iii)利用過量BBr_3處理。標題化合物實例114係作為第一溶離峰分離，及實例115係作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 618 $(M+1)^+$。

實例116：(3R)-3-(2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0384】 以與實例114、115之合成相似方式，利用4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，於逆相HPLC純化後獲得標題化合物。ESI-MS m/z 621 $(M+1)^+$。

實例117：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并

[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

實例118：(R)-3-((S)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0385】以與實例114、115之合成相似方式，利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，於逆相HPLC純化後製備實例117及實例118。ESI-MS m/z 632 $(M+1)^+$。

實例119：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0386】以與實例105之合成相似方式，利用4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 579 $(M+1)^+$。

實例120：(3R)-3-(2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0387】以與實例114、115之合成相似方式，利用(1-((4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯(其以與(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯類似方式製備)代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，於逆相HPLC純化後獲得實例120。ESI-MS m/z 644 $(M+1)^+$。

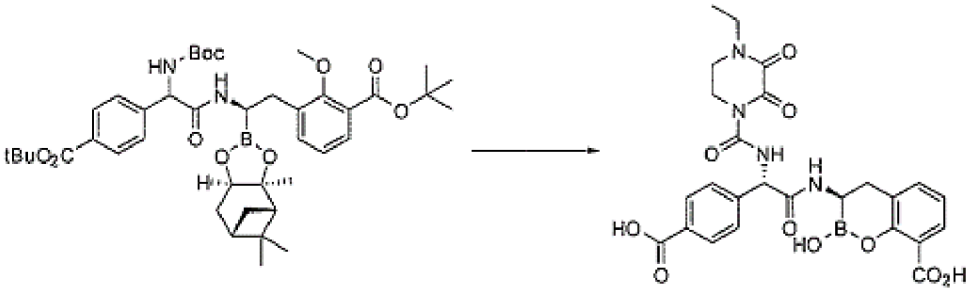
實例121：(R)-3-((R)-2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-

1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

實例122：(R)-3-((S)-2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0388】以與實例105之合成相似方式，利用(1-((4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後，標題化合物實例121係作為第一溶離峰分離，實例122係作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 602 $(M+1)^+$。

實例123：(R)-3-((S)-2-(4-羧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸



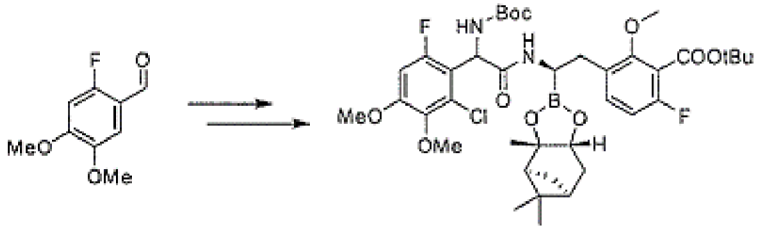
【0389】標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯，作為第一溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 553.2 $(M+H)^+$。

實例124：(R)-3-((R)-2-(4-羧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0390】 以與實例123之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 553.2 $(M+H)^+$。

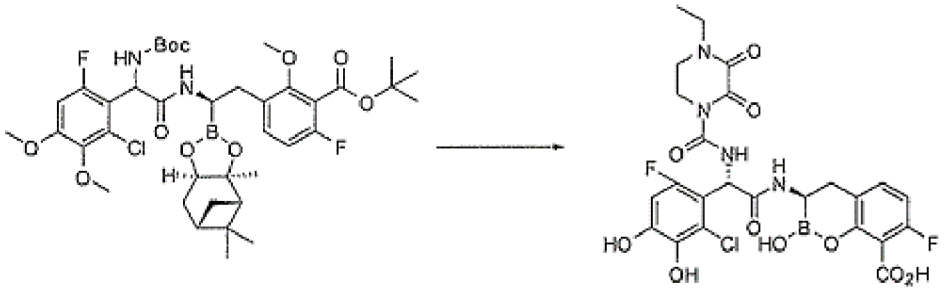
實例125：(R)-3-((S)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0391】 標題化合物係以與實例25之合成相同方式製備。ESI-MS m/z 793.3 $(M+H)^+$。

步驟2：合成(R)-3-((S)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0392】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯，作為第一溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 611.1 $(M+H)^+$。

實例126：(R)-3-((R)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0393】使實例119經歷逆相HPLC純化，將標題化合物作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 579 $(M+1)^+$。

實例127：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0394】標題化合物係以與實例111之合成相似方式，利用6-氟-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯代替3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯製備及於最終純化步驟中使用Zorbax管柱作為第一溶離峰分離。ESI-MS m/z 594 $(MH)^+$。

實例128：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0395】標題化合物係以與實例127之合成相似方式製備及於最終純化 步驟中使用Zorbax管柱作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 594 $(MH)^+$。

實例129：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

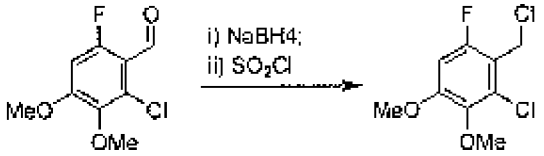
【0396】 標題化合物係以與實例127之合成相似方式，利用4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 597 $(MH)^+$。

實例130：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0397】 標題化合物係以與實例105之合成相似方式，利用6-氟-3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯代替3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 579 $(MH)^+$。

實例131：(3R)-3-(2-(4-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苄基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

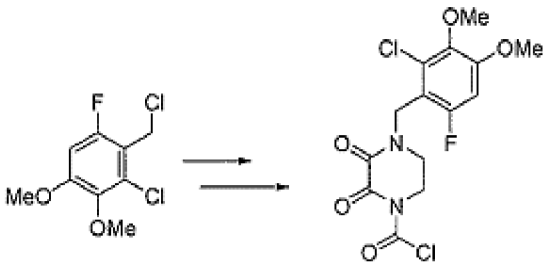
步驟1.合成3-氯-2-(氯甲基)-1-氟-4,5-二甲氧基苯。



【0398】 向含於MeOH (100 mL)中之2-氯-6-氟-3,4-二甲氧基苯甲醛(實例25之步驟2之產物) (6.98 g，32 mmol)中添加$NaBH_4$ (1.98 g，52 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時，然後用水淬滅，於真空中濃縮，及用DCM萃取。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮。將此粗產物溶解於DCM (100 mL)中。向此溶液中添加吡啶(2.6 mL，

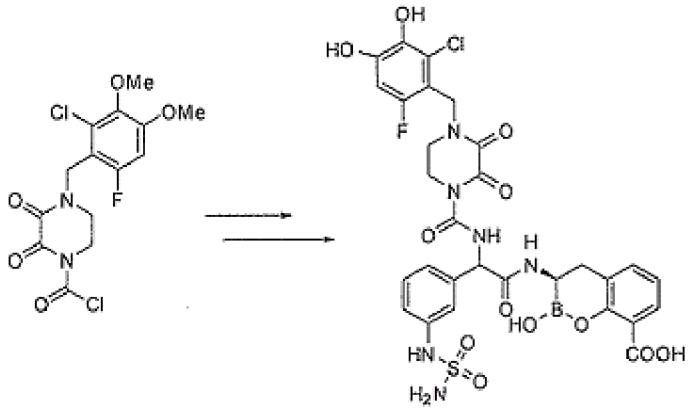
32.1 mmol)，接著逐滴添加硫醯氯(2.6 mL，35.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，用水淬滅。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，及於真空中濃縮，以得到標題化合物，將其直接用於下個步驟無需進一步純化。

步驟2.合成4-(2-氯-6-氟-3,4-二甲氧基苄基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯。



【0399】 以與如實例26之步驟1中所述之(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯之合成相似方式，自上述氯化物製備粗製標題化合物，將其直接用於下個步驟無需進一步純化。

步驟3.合成(3R)-3-(2-(4-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苄基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0400】 以與實例114、115之合成相似方式，利用以上4-(2-氯-6-氟-3,4-二甲氧基苄基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，製備實例131。ESI-MS m/z 749/751 $(MH/MH+2)^+$。

實例132：(3R)-3-(2-(4-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苄基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-羥基-5-胺磺醯基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0401】以與實例17之合成相似方式，於步驟1中利用3-甲醯基-5-甲氧基苯磺醯胺代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，及於步驟4中利用4-(2-氯-6-氟-3,4-二甲氧基苄基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後獲得標題化合物。ESI-MS m/z 750/752 $(MH/MH+2)^+$。

實例133：(R)-3-((R)-2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-5-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0402】以與實例42之合成相似方式，利用(1-((4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後將標題化合物作為第一溶離峰分離。ESI-MS m/z 652/654 $(MH/MH+2)^+$。

實例134：(R)-3-((R)-2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0403】以與實例26之合成相似方式，利用(1-((4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，於逆相HPLC純化後將標題化合物作為第一溶離峰分離。ESI-MS m/z 652/654 $(MH/MH+2)^+$。

實例135：(R)-3-((R)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(3-(甲基磺醯基)-

2-側氧基咪唑啶-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0404】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，作為第二溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 583 $(MH)^+$。

實例136：(R)-3-((S)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(3-(甲基磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0405】 標題化合物係以與實例135之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 583 $(MH)^+$。

實例137：(3R)-3-(2-(4-羧基-2,5-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0406】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-2,5-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 589 $(MH)^+$。

實例138：(3R)-3-(2-(4-羧基-5-氯-2-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0407】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-(4-(第

三丁氧羰基)-5-氯-2-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 605 $(MH)^+$。

實例139：(R)-3-((S)-2-(4-羧基-2,3-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0408】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-2,3-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，作為第一溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 589 $(MH)^+$。

實例140：(R)-3-((R)-2-(4-羧基-2,3-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0409】 標題化合物係以與實例139之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 589 $(MH)^+$。

實例141：(3R)-3-(2-(4-羧基-3,5-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0410】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-3,5-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 589 $(MH)^+$。

實例142：(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羧基-2-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0411】標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 584 $(MH)^+$。

實例143：(R)-3-((S)-2-(4-羧基-2-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0412】標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，作為第一溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 569 $(MH)^+$。

實例144：(R)-3-((R)-2-(4-羧基-2-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0413】標題化合物係以與實例143之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 569 $(MH)^+$。

實例145：(3R)-3-(2-(4-羧基-2-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0414】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-2-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 571 $(MH)^+$。

實例146：(R)-3-((R)-2-(4-羧基-3-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

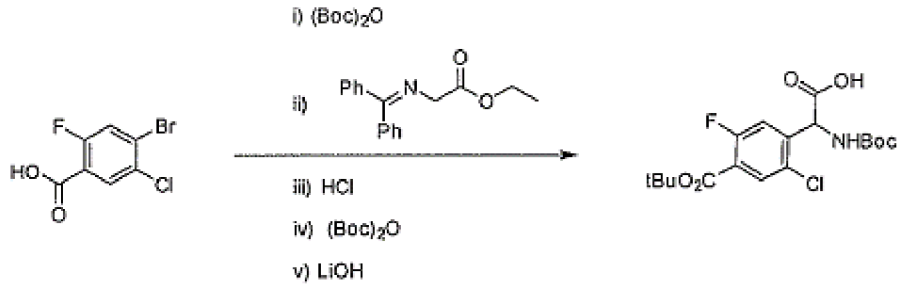
【0415】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，作為第二溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 571 $(MH)^+$。

實例147：(R)-3-((S)-2-(4-羧基-3-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0416】 標題化合物係以與實例146之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 571 $(MH)^+$。

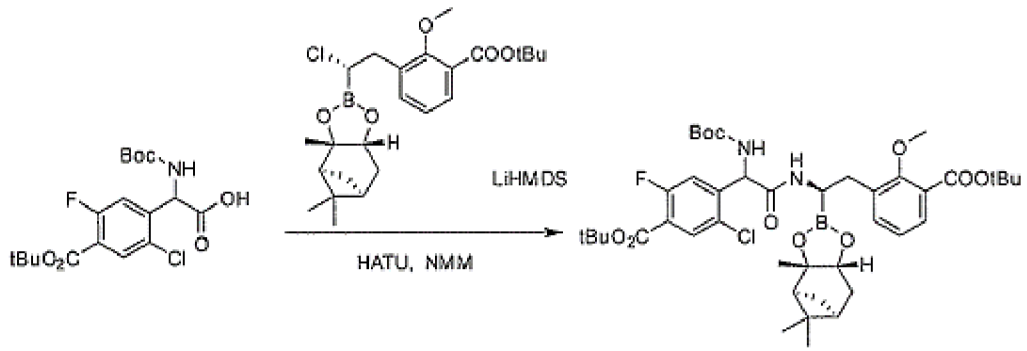
實例148：(R)-3-((R)-2-(4-羧基-2-氯-5-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-(4-(第三丁氧羰基)-2-氯-5-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸。



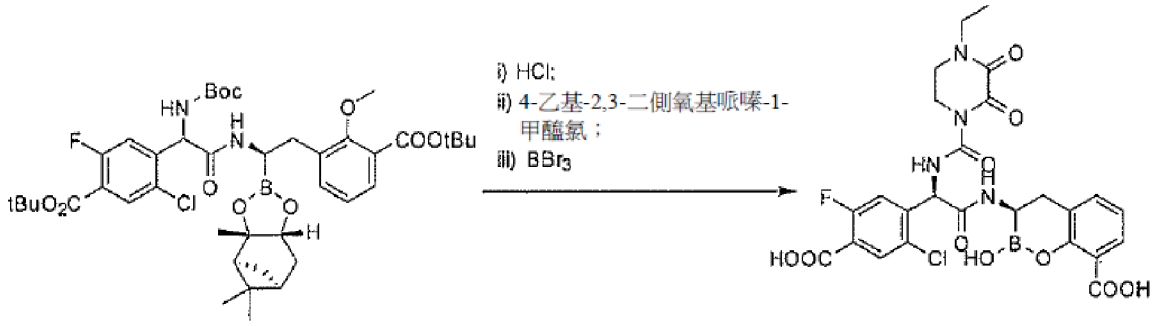
【0417】 以與實例157之步驟1、2、3、4、5之合成相同方式，自4-溴-5-氯-2-氟苯甲酸製備標題化合物。ESI-MS m/z 427 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成4-(2-(((R)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-氯-2-氟苯甲酸第三丁酯



【0418】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 759 $(M+H-56)^+$。

步驟3.合成(R)-3-((R)-2-(4-羧基-2-氯-5-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



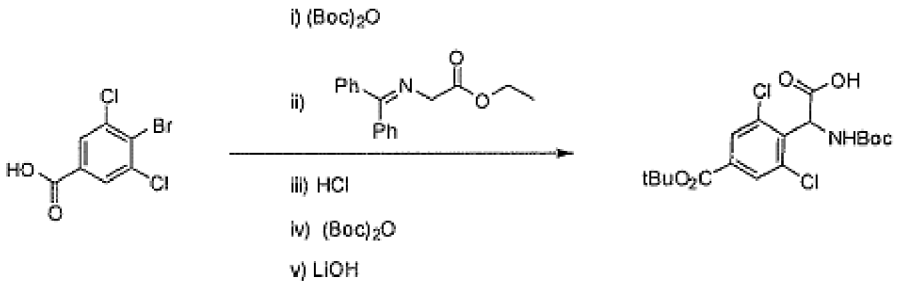
【0419】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 605 $(M+H)^+$。

實例149：(R)-3-((S)-2-(4-羧基-2-氯-5-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0420】 以與實例86之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 605 $(M+H)^+$。

實例150：(3R)-3-(2-(4-羧基-2,6-二氯苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

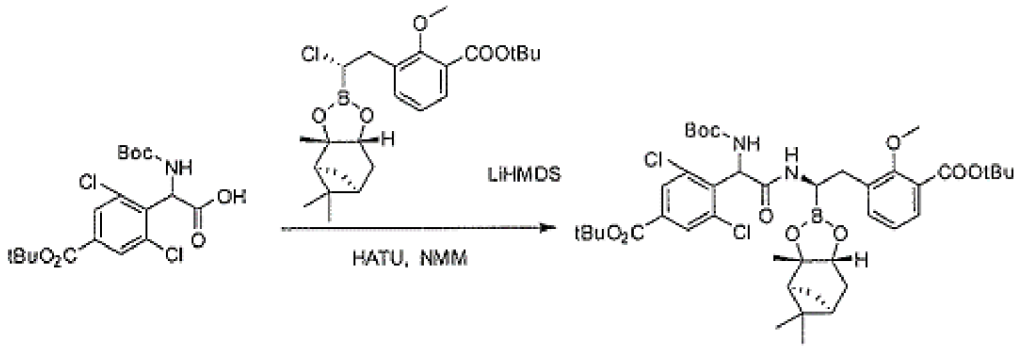
步驟1.合成2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氯苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸。



【0421】 以與實例157之步驟1、2、3、4、5之合成相同方式，自4-溴-3,5-二氯苯甲酸製備標題化合物。ESI-MS m/z 443 $(M+Na)^+$。

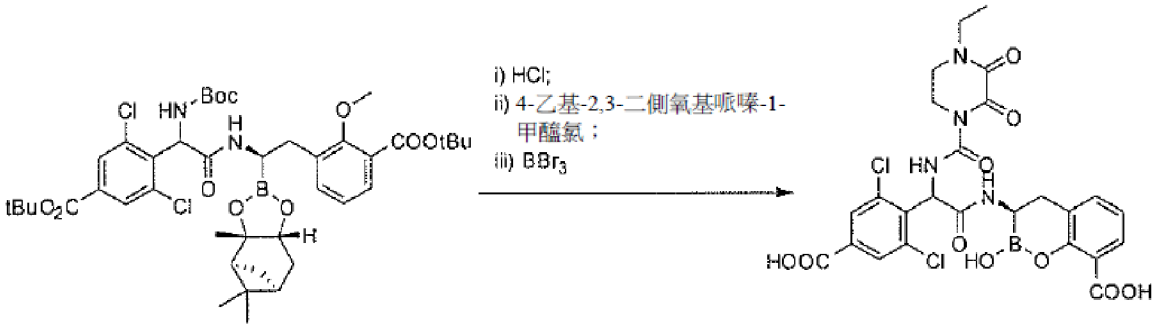
步驟2.合成4-(2-(((R)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊

環-2-基)乙基)胺基)-1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二氯苯甲酸第三丁酯。



【0422】藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z (M+H-56)$^+$。

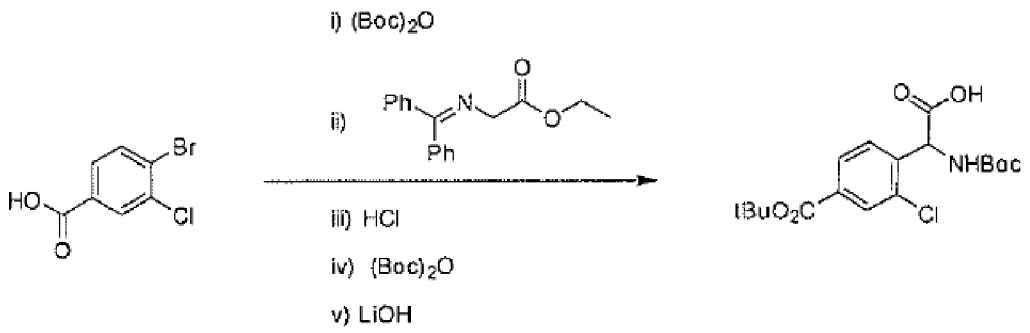
步驟3. (3R)-3-(2-(4-羧基-2,6-二氯苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0423】以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 621. (M+H)$^+$。

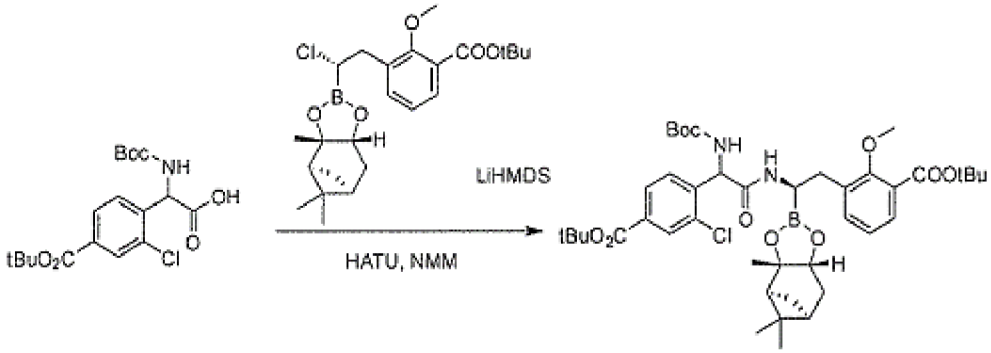
實例151：(R)-3-((R)-2-(4-羧基-2-氯苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-(4-(第三丁氧羰基)-2-氯苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸。



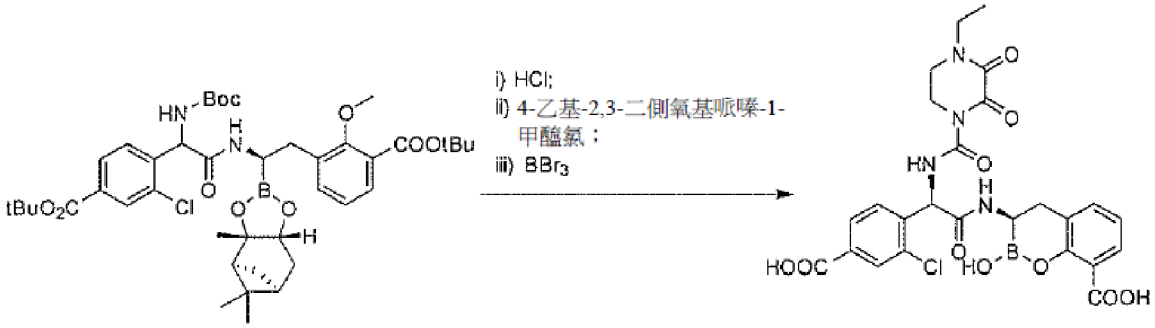
【0424】 以與實例157之步驟1、2、3、4、5之合成相同方式，自4-溴-3-氯苯甲酸製備標題化合物。ESI-MS m/z 408 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-(4-(第三丁氧羰基)-2-氯苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0425】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 743 $(M+H-56)^+$。

步驟3.合成(R)-3-((R)-2-(4-羧基-2-氯苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



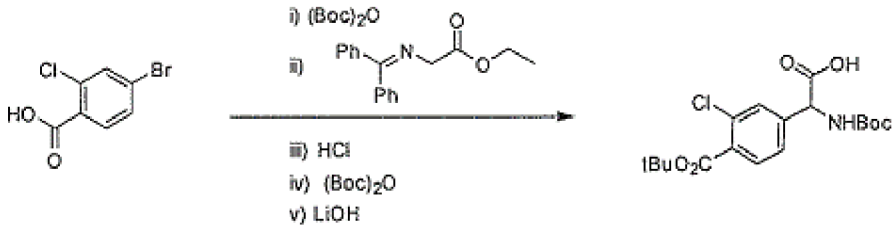
【0426】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 587 $(M+H)^+$。

實例152：(R)-3-((S)-2-(4-羧基-2-氯苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0427】 以與實例26之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 587 $(M+H)^+$。

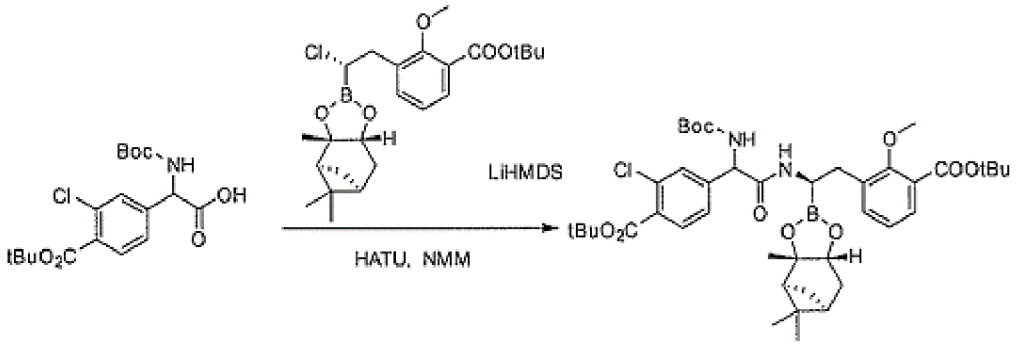
實例153：(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羧基-3-氯苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氯苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸。



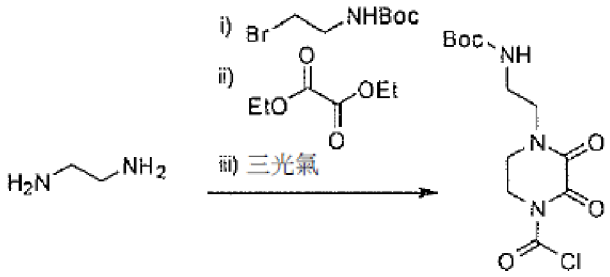
【0428】 以與實例157之步驟1、2、3、4、5之合成相同方式，自4-溴-2-氯苯甲酸製備標題化合物。ESI-MS m/z 408 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氯苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



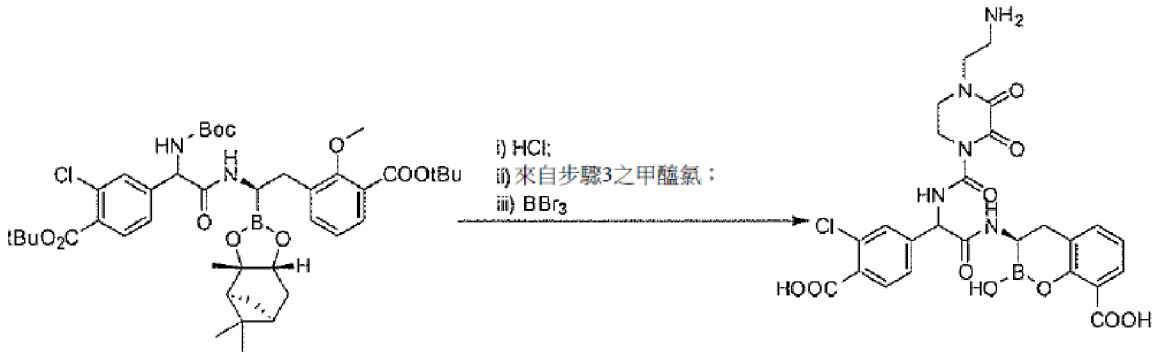
【0429】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 743 $(M+H-56)^+$。

步驟3.合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0430】 藉由按照與實例26之步驟1中針對合成4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯所述相同程序，獲得標題化合物。

步驟4.合成(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羧基-3-氯苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

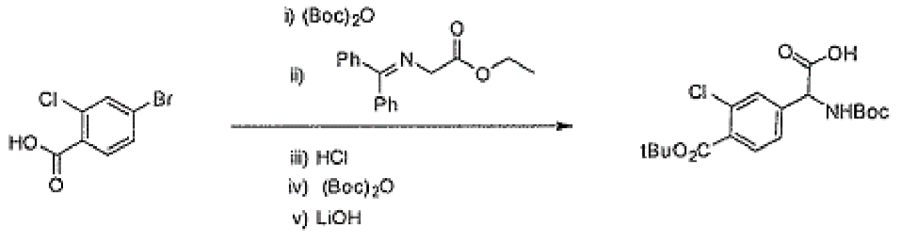


【0431】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標

題化合物。ESI-MS m/z 602 $(M+H)^+$。

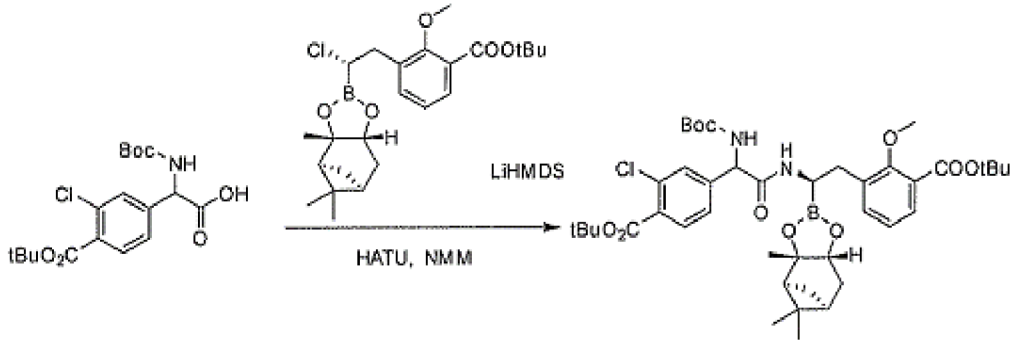
實例154：(R)-3-((R)-2-(4-羧基-3-氯苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氯苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸。



【0432】 以與實例157之步驟1、2、3、4、5之合成相同方式，自4-溴-2-氯苯甲酸製備標題化合物。ESI-MS m/z 408 $(M+Na)^+$。

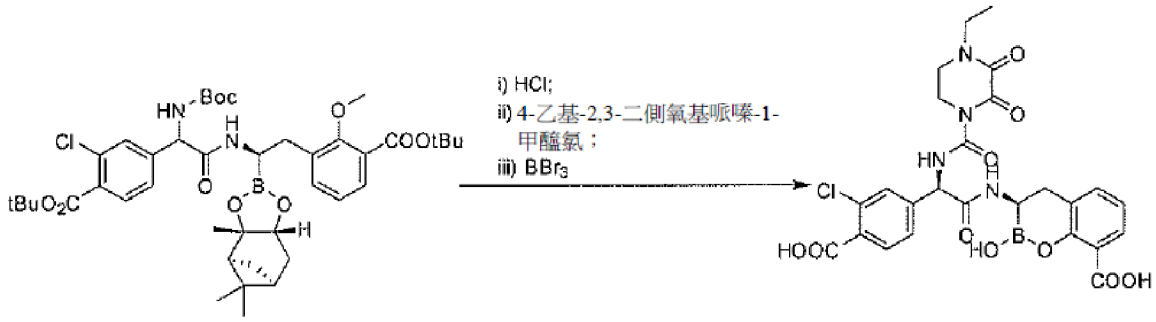
步驟2.合成3-((2R)-2-(2-(4-(第三丁氧羰基)-3-氯苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0433】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 743 $(M-56)^+$。

步驟3.合成(R)-3-((R)-2-(4-羧基-3-氯苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯

-8-甲酸。



【0434】 以與實例148之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 587$(M+H)^+$。

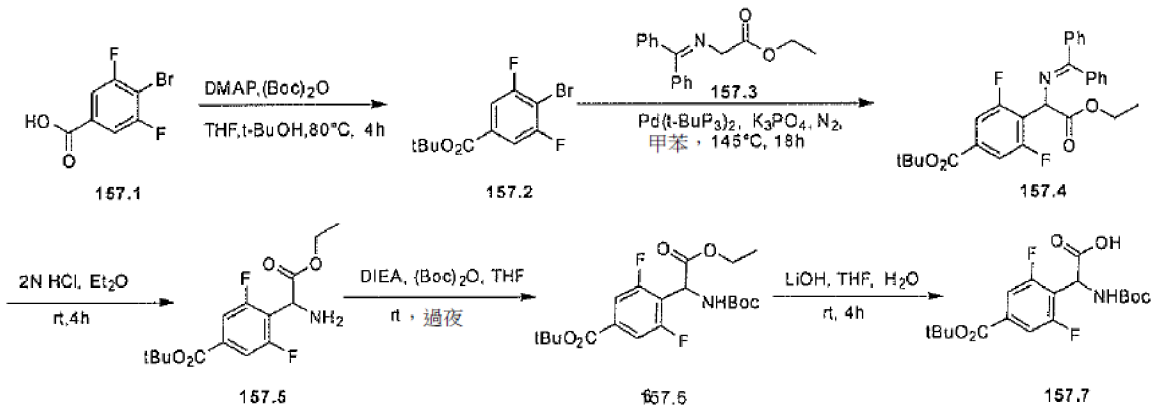
實例155：(R)-3-((S)-2-(4-羧基-3-氯苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0435】 以與實例86之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 587 $(M+H)^+$。

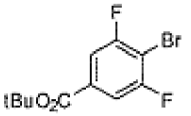
實例156：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(2-側氧基咪唑啶-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0436】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 505 $(MH)^+$。

實例157：(3R)-3-(2-(4-羧基-2,6-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

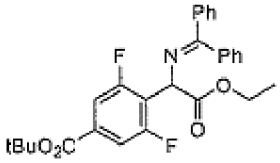


步驟1：合成4-溴-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯。



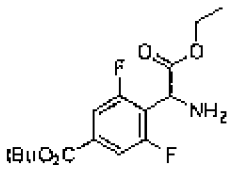
【0437】 歷時20分鐘向含於THF中之4-溴-3,5-二氟苯甲酸(17.8 g，75 mmol)、t-BuOH (15 mL)、$(Boc)_2O$ (33 g，150 mmol)之溶液中分部分緩慢添加DMAP (4.5 g，37.5 mmol) (注意：反應係劇烈的，小心)及然後將反應在70℃下攪拌18小時。將反應濃縮及藉由FCC (PE: EA=30:1)純化，以得到呈油之所需產物，20 g，90.4%產率。

步驟2：合成4-(1-((二苯基亞甲基)胺基)-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯。



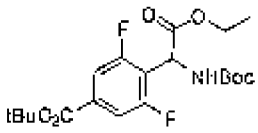
【0438】 向含於甲苯中之4-溴-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯(7.3 g，25 mmol)、$Pd(t\text{-}BuP_3)_2$ (2 g)、K_3PO_4 (15.9 g，75mmol)之溶液中添加2-((二苯基亞甲基)胺基)乙酸乙酯，且然後將反應在N_2下在145℃下攪拌18小時。將反應混合物濃縮及藉由FCC (PE: EA=12:1)純化，以得到呈棕色油之所需產物，1.8 g，15%產率。ESI-MS m/z 479.9 $(M + H)^+$。

步驟3：合成4-(1-胺基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯



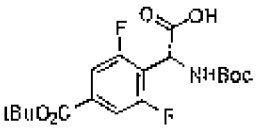
【0439】 4-(1-((二苯基亞甲基)胺基)-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯(2.3 g，4.8 mmol)在2N HCl-Et_2O(20 mL)中的溶液在室溫下攪拌4小時。添加1 mL H_2O。及將反應混合物攪拌2小時，經Na_2SO_4乾燥，添加60 mL EA。於過濾後，將濾液濃縮，以得到呈棕色油之粗產物2.4 g。ESI-MS m/z 338.1 $(M + Na)^+$。

步驟4：合成4-(1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯



【0440】 4-(1-胺基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯(2.4 g粗製物)、DIEA (3 mL)、$(Boc)_2O$ (3.5 g，16 mmol)在THF (20 mL)中的溶液(PS：若混合物不溶解，則添加一些DCM)在室溫下攪拌18小時。然後將反應混合物濃縮及藉由FCC (PE: EA=20:1%)純化，以得到呈黃色油之所需產物1.6 g，80%產率。ESI-MS m/z 438.1 $(M + Na)^+$。

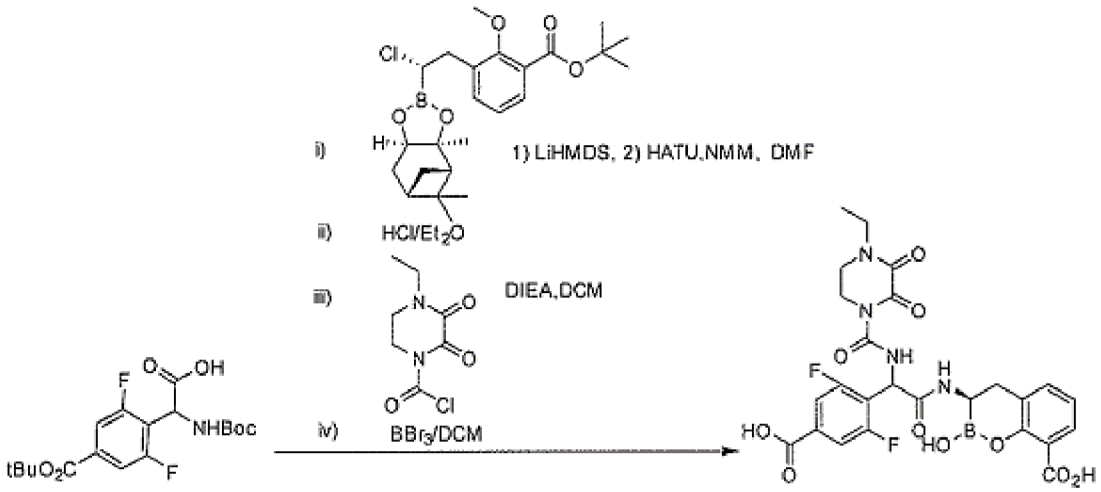
步驟5：2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸



【0441】 向含於THF (15 mL)中之4-(1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯(1.6 g，3.8 mmol)之溶液中添加LiOH溶液(15 mL，2N)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將反應藉由添加HCl水溶液酸化至pH=3及用EA (3* 50 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥

及過濾。將濾液濃縮及藉由FCC (PE: EA=1:1)純化，以得到呈白色固體之所需產物，1 g，67%產率。ESI-MS m/z 410.1 $(M + Na)^+$。

步驟6：(3R)-3-(2-(4-羧基-2,6-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸



【0442】 標題化合物係以與實例17之合成相似方式，於步驟2中利用2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸，於步驟3中利用4-(2-(((S)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯代替3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯，於步驟4中利用4-(1-胺基-2-(((S)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯代替3-((2R)-2-(2-胺基-2-(4-甲氧基-3硝基

苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯，於步驟6中利用4-(2-(((S)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-1-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯代替3-((2R)-2-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 589 $(MH)^+$。

實例158：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0443】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，作為第二溶離峰分離來製備。ESI-MS m/z 576 $(MH)^+$。

實例159：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0444】 標題化合物係以與實例158之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 576 $(MH)^+$。

實例160：(3R)-3-(2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基

哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0445】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 561 $(MH)^+$。

實例161：(R)-3-((R)-2-(3-乙醯基-2-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0446】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，作為第二溶離分離來製備。ESI-MS m/z 504 $(MH)^+$。

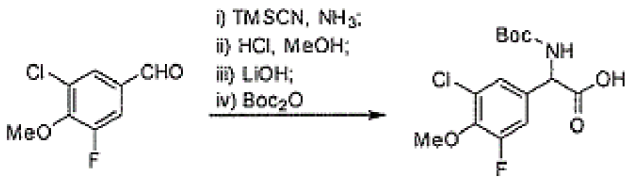
實例162：(R)-3-((S)-2-(3-乙醯基-2-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0447】 標題化合物係以與實例161之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 504 $(MH)^+$。

實例163：(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氯-5-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

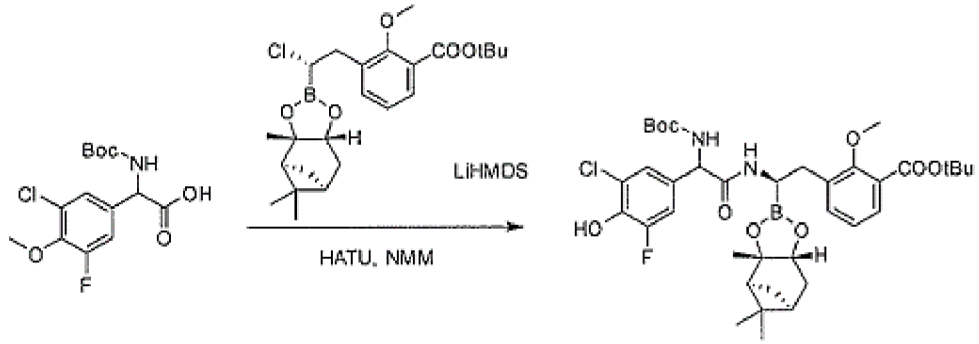
步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-5-氟-4-甲氧基苯基)乙

酸。



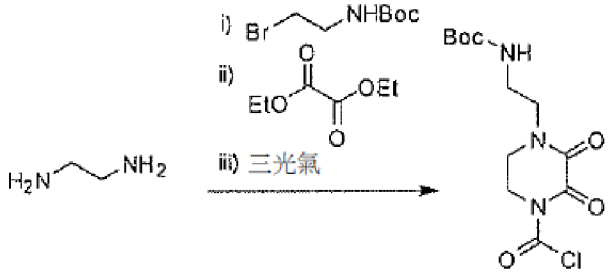
【0448】 以與實例17之步驟1之合成相同方式，自3-氯-5-氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 346 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-5-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



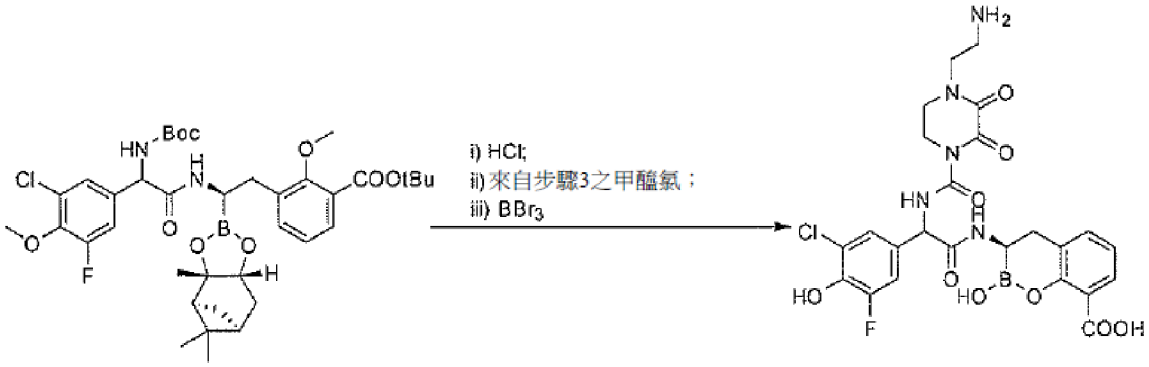
【0449】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 675 $(M+H-56)^+$。

步驟3.合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0450】 藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序。

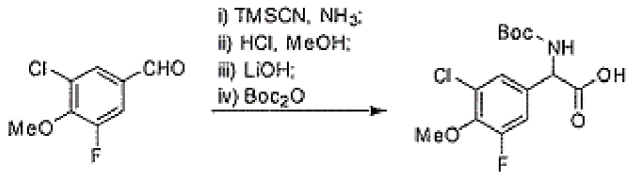
步驟4.合成(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氯-5-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0451】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 592 $(M+H)^+$。

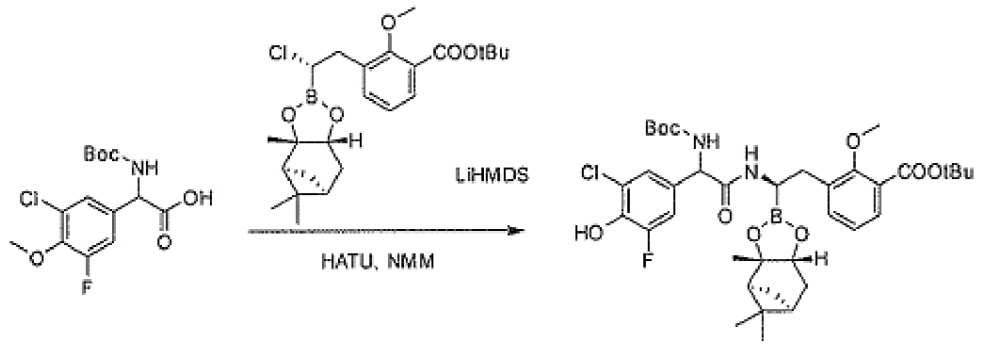
實例164：(3R)-3-(2-(3-氯-5-氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-5-氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



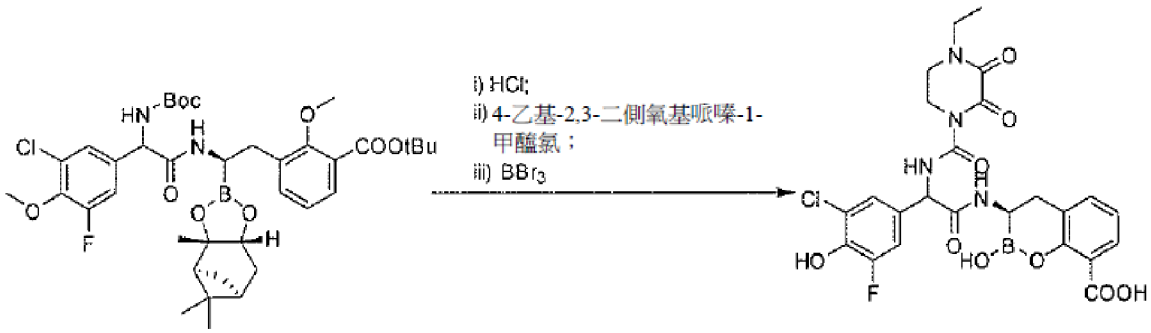
【0452】 以與實例17之步驟1之合成相同方式，自3-氯-5-氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 346 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-5-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0453】藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 675 $(M+H-56)^+$。

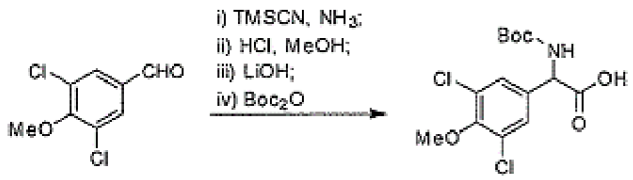
步驟3.合成(3R)-3-(2-(3-氯-5-氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0454】以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 578 $(M+H)^+$。

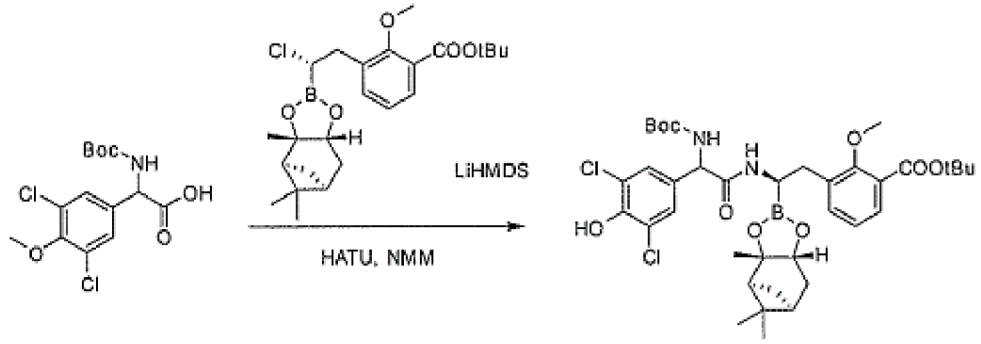
實例165：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3,5-二氯-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)乙酸。



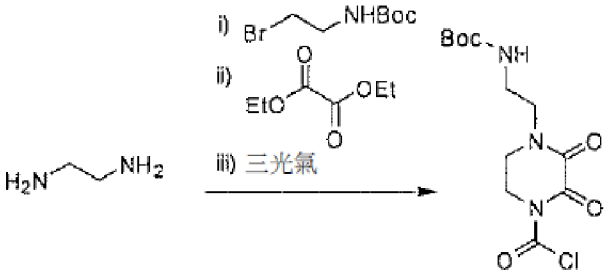
【0455】 以與實例17之步驟1之合成相同方式，自3-氯-5-氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 373 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3,5-二氯-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



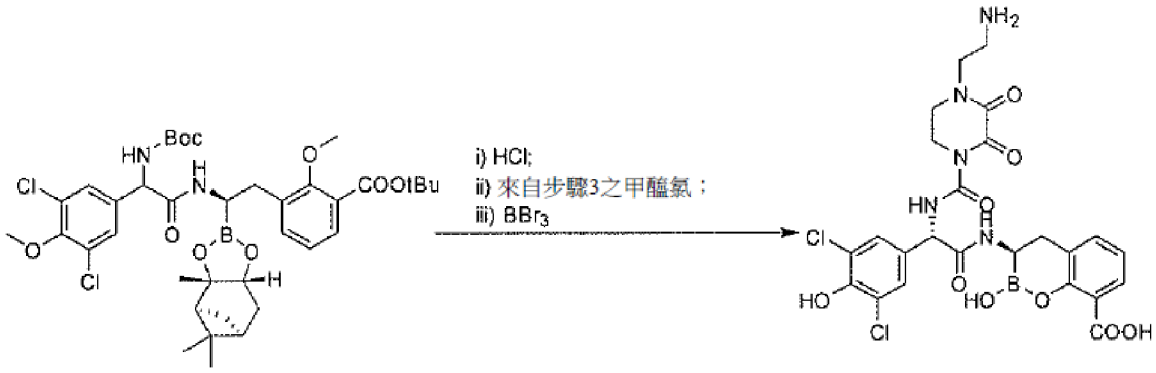
【0456】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 692 $(M+H-56)^+$。

步驟3.合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0457】 藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序。

步驟4.合成(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3,5-二氯-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



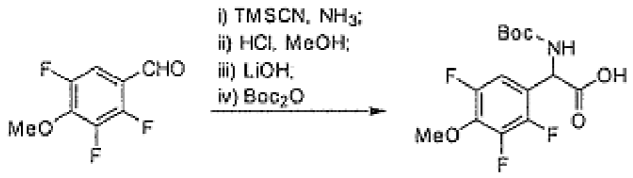
【0458】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 609 $(M+H)^+$。

實例166：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3,5-二氯-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0459】 以與實例166之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 609 $(M+H)^+$。

實例167：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

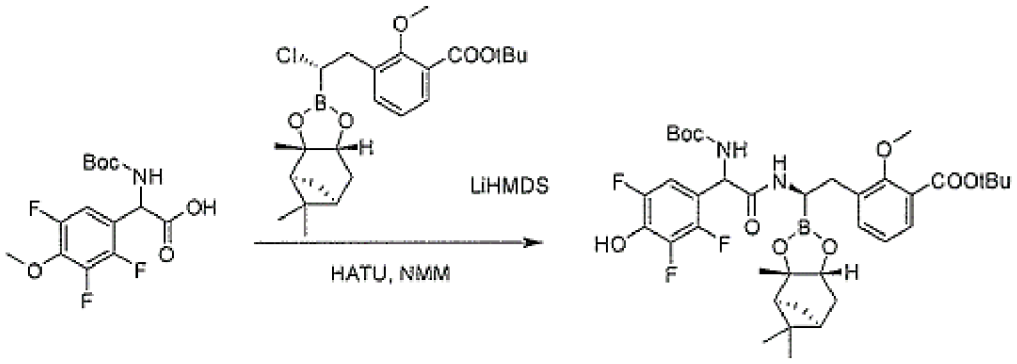
步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



【0460】 以與實例17之步驟1之合成相同方式，自2,3,5-三氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 358 $(M+Na)^+$。

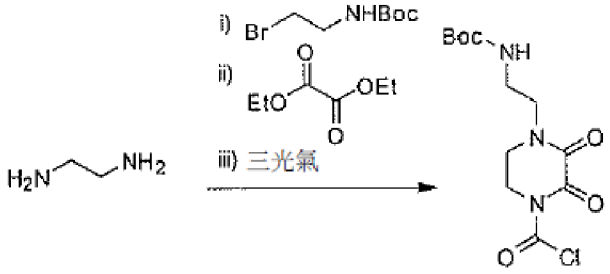
步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并

[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



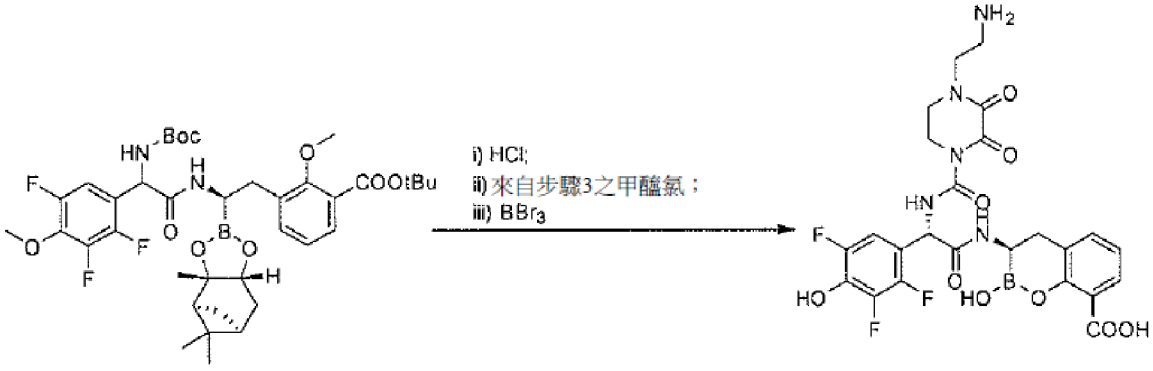
【0461】藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 676 $(M+H-56)^+$。

步驟3.合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0462】藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序。

步驟4.合成(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



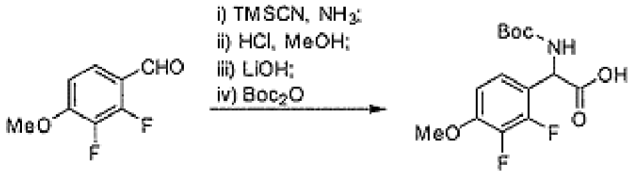
【0463】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 594 $(M+H)^+$。

實例168：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0464】 以與實例167之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 594 $(M+H)^+$。

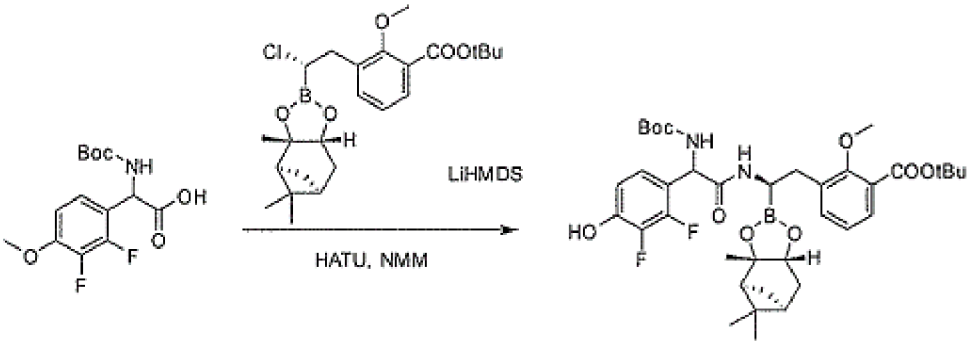
實例169：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸



【0465】 以與實例17之步驟1之合成相同方式，自2,3-二氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 340 $(M+Na)^+$。

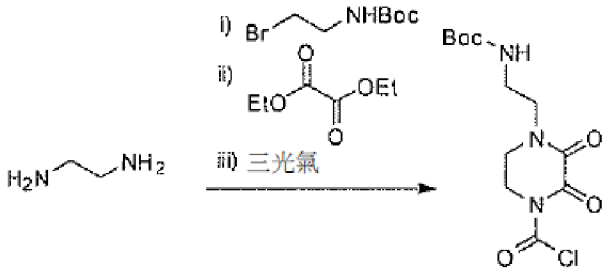
步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0466】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先

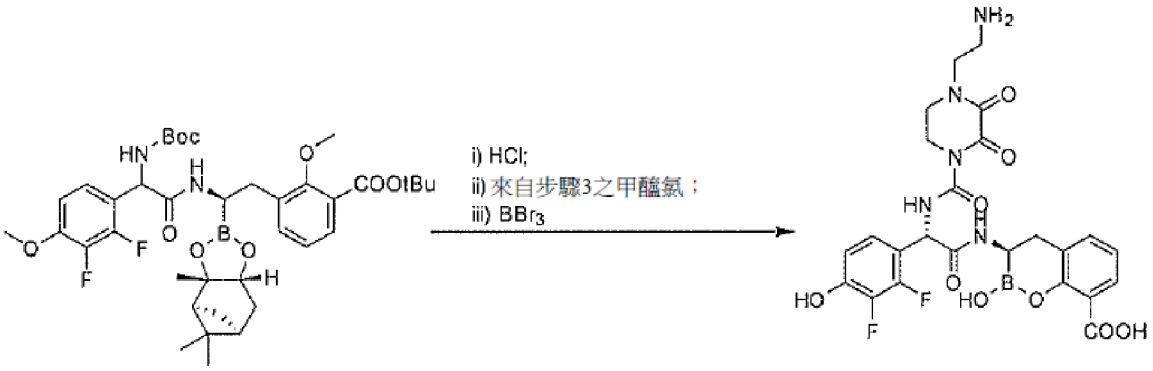
前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 659 $(M+H-56)^+$。

步驟3.合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0467】 藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序。

步驟4.合成(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0468】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 576 $(M+H)^+$。

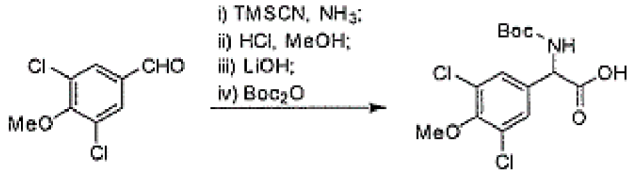
實例170：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0469】 以與實例170之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為

第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 594 $(M+H)^+$。

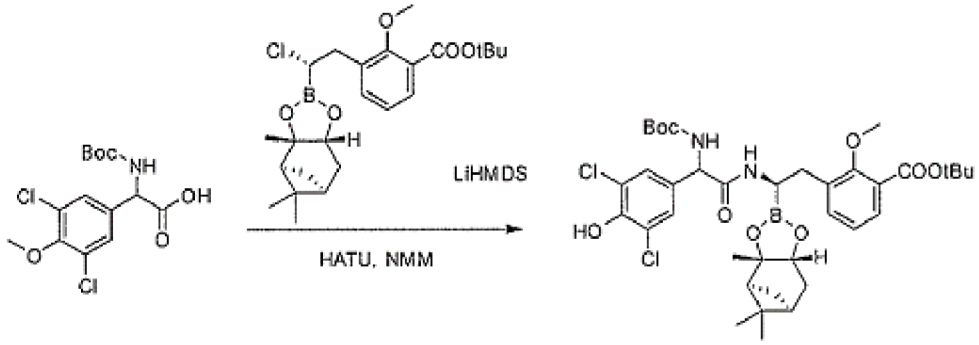
實例171：(3R)-3-(2-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)乙酸。



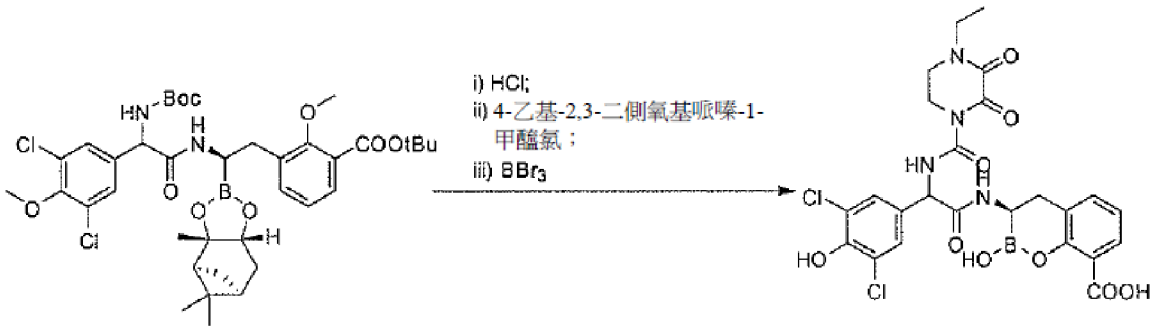
【0470】以與實例17之步驟1之合成相同方式，自3,5-二氯-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 373 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3,5-二氯-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0471】藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 692 $(M+H-56)^+$。

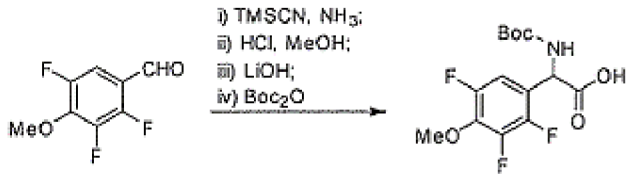
步驟3.合成(3R)-3-(2-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0472】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 594 $(M+H)^+$。

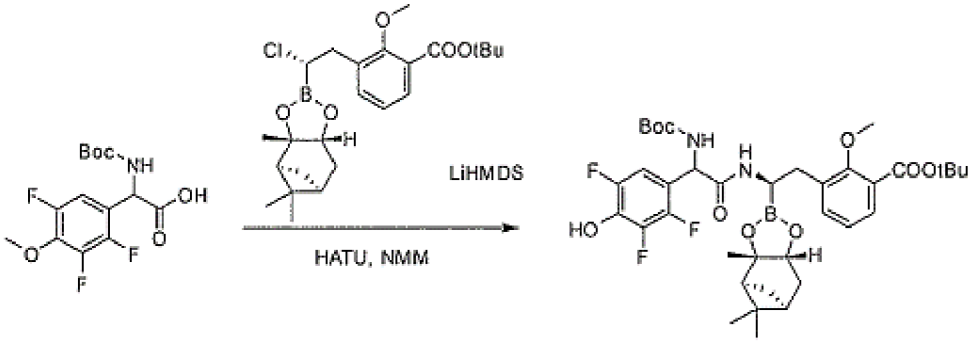
實例172：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



【0473】 以與實例17之步驟1之合成相同方式，自2,3,5-三氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 358 $(M+Na)^+$。

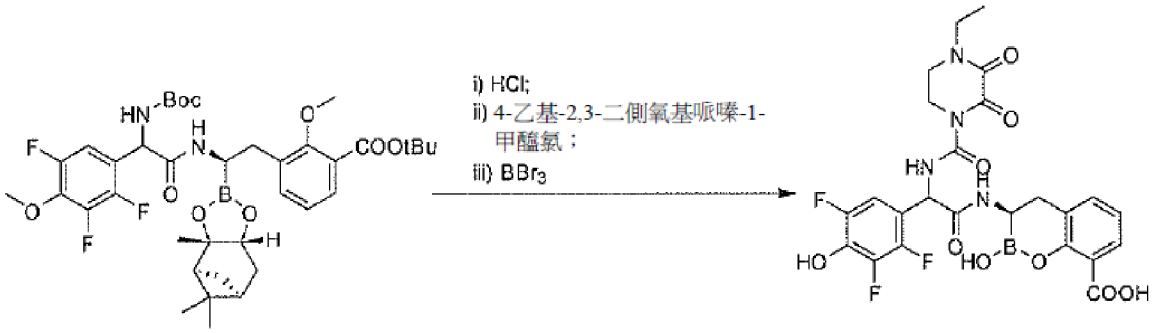
步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0474】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先

前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 676 $(M+H-56)^+$。

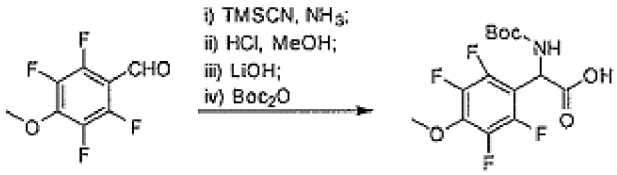
步驟3.合成(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0475】以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 579 $(M+H)^+$。

實例174：(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5,6-四氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

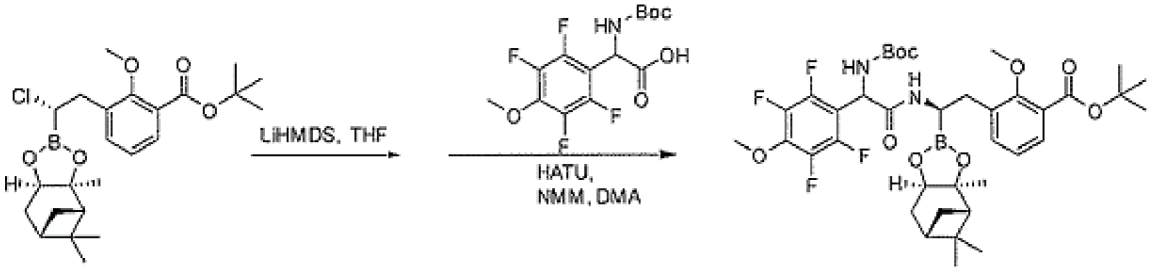
步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5,6-四氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



【0476】標題化合物係以與實例17之合成步驟1相似方式，利用2,3,5,6-四氟-4-甲氧基苯甲醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛來製備。ESI-MS m/z 354.1 $(M+H)^+$。

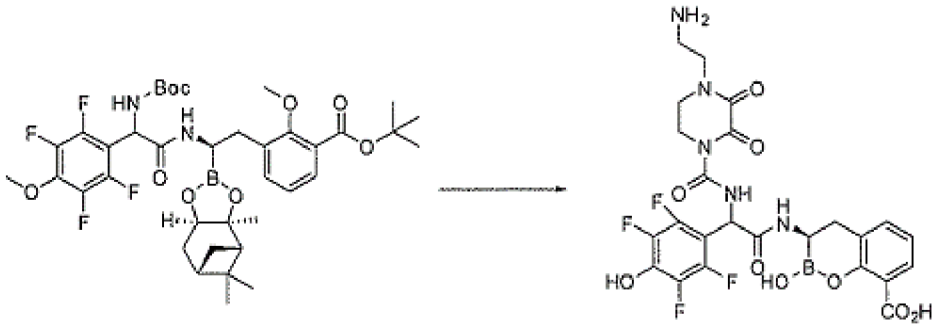
步驟2：合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5,6-四氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋

苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



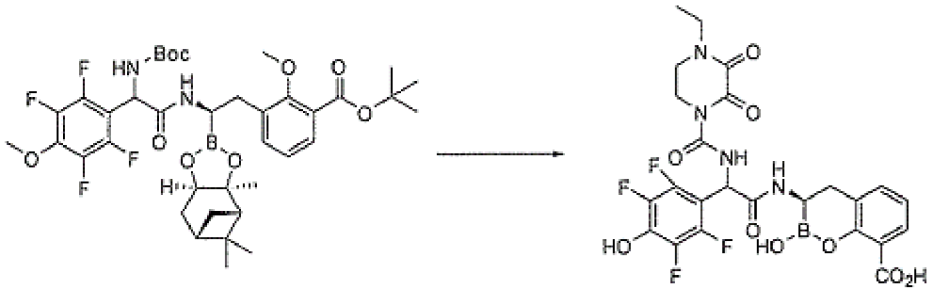
【0477】藉由按照一般程序C，將氯化物(如先前所報導WO 2014/089365製備)用LiHMDS處理，及然後在存在HATU及NMM下與2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5,6-四氟-4-甲氧基苯基)乙酸偶合，得到標題化合物。ESI-MS m/z 765.3 $(M+H)^+$。

步驟3：合成(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5,6-四氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0478】標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 612.0 $(M+H)^+$。

實例175：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5,6-四氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0479】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 597.2 $(M+H)^+$。

實例176：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-(胺磺醯基胺基)苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0480】 藉由按照實例17之步驟1及步驟2之程序，於步驟1中利用(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)胺基甲酸苄酯代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，及然後如下改變反應順序：i)氫化以移除Cbz，接著利用(氯磺醯基)胺基甲酸苄酯醯化；ii)用HCl處理以移除Boc，接著利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯醯化；iii)用過量BBr_3處理。製備標題化合物實例176。ESI-MS m/z 639 $(M+1)^+$。

實例177：(3R)-3-(2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0481】 以與實例176之合成相似方式，利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，製備標題化合物。ESI-MS m/z 654 $(M+1)^+$。

實例178：(3R)-3-(2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并

[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0482】 標題化合物係以與實例111之合成相似方式，利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 608 $(MH)^+$。

實例179：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-5-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0483】 以與實例42之合成相似方式，利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後作為第一溶離峰分離標題化合物。ESI-MS m/z 626/628 $(MH/MH+2)^+$。

實例180：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-5-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0484】 以與實例42之合成相似方式，利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後作為第一溶離峰分離標題化合物。ESI-MS m/z 640/642 $(MH/MH+2)^+$。

實例181：(3R)-3-(2-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0485】 藉由按照實例17之步驟1、步驟2、步驟3及步驟4之程序，

於步驟1中利用(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)胺基甲酸苄酯代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，然後將所得產物用過量BBr_3處理，得到標題化合物。ESI-MS m/z 660 $(M+1)^+$。

實例182：(R)-3-((R)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-4,6-二羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0486】 藉由按照實例17之步驟1、步驟2、步驟3及步驟4之程序，於步驟1中利用2-氟-4,6-二甲氧基苯甲醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，然後在室溫下將所得產物用過量BBr_3處理2天，於逆相HPLC後作為第一溶離峰分離標題化合物。ESI-MS m/z 659 $(M+1)^+$。

實例183：(3R)-3-(2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0487】 標題化合物係以與實例111之合成相似方式，利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 590 $(MH)^+$。

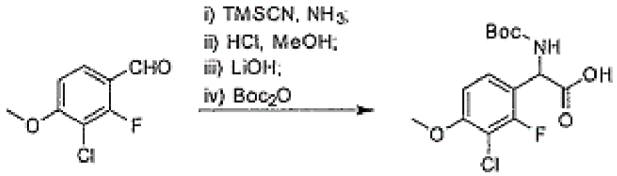
實例184：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-4-羥基-5-硝基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0488】 標題化合物係以與實例105之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 588

$(MH)^+$。

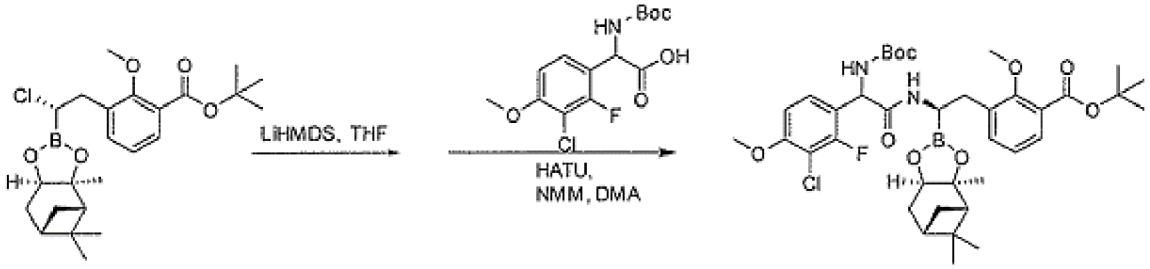
實例185：(3R)-3-(2-(3-氯-2-氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



【0489】標題化合物係以與實例17之合成步驟1相似方式，利用3-氯-2-氟-4-甲氧基苯甲醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛來製備。ESI-MS m/z 334.1 $(M+H)^+$。

步驟2：合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-2-氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0490】藉由按照一般程序C，將氯化物(如先前所報導WO 2014/089365製備)用LiHMDS處理，及然後在存在HATU及NMM下與2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸偶合，得到標題化合物。ESI-MS m/z 745.3 $(M+H)^+$。

步驟3：合成(3R)-3-(2-(3-氯-2-氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼

雜苯-8-甲酸。

【0491】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 577.2 $(M+H)^+$。

實例186：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氯-2-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

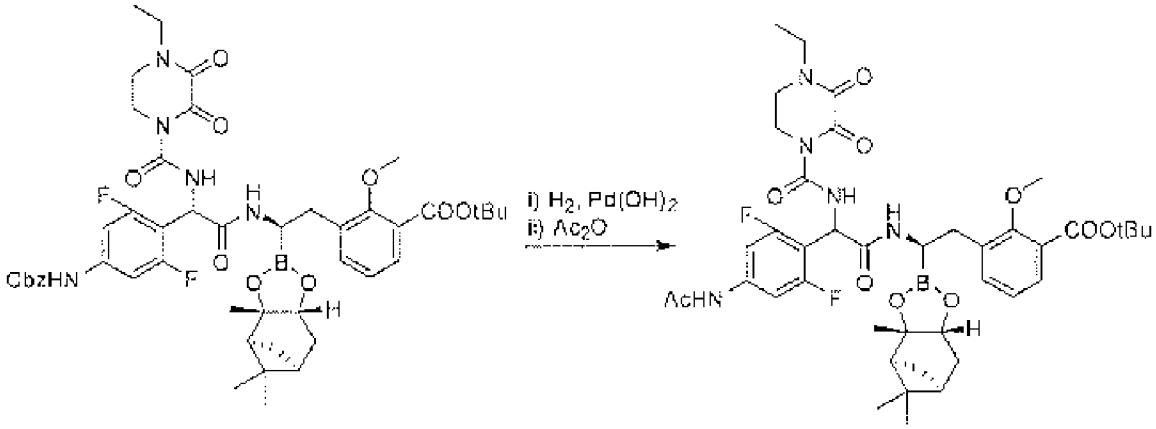
【0492】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯，作為第一溶離峰分離來製備。ESI-MS m/z 591.9 $(M+H)^+$。

實例187：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-氯-2-氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0493】 標題化合物係以與實例186之合成相同方式，經由逆相HPLC之純化，作為第二溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 591.9 $(M+H)^+$。

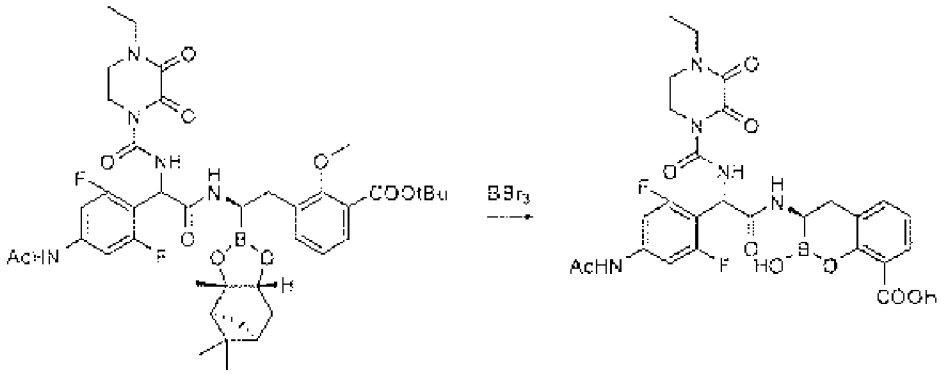
實例188：(3R)-3-(2-(4-乙醯胺基-2,6-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1：合成3-((2R)-2-(2-(4-乙醯胺基-2,6-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0494】在氬氣氛圍下，向含於甲醇(15 mL)中之3-((2R)-2-(2-(4-(((苄氧基)羰基)胺基)-2,6-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯1.2 g (1.31 mmol)中添加一刮勺尖之碳載氫氧化鈀及將反應混合物在1 atm氫氣球下攪拌18小時及通過矽藻土墊過濾。將濾液於真空中濃縮，以得到3-((2R)-2-(2-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。0.84 g，(82%)。ESI-MS m/z 782 $(MH)^+$。向在0℃下之含此中間體0.42 g (0.54 mmol)之二氯甲烷(5 mL)中添加三乙胺0.14 mL (1.02 mmol，1.9 eq)，接著添加乙醯氯0.04 mL (0.51 mmol，0.95 eq)及在室溫下加熱。於1小時後，添加過量乙醯氯直至藉由LCMS所有起始物質消耗。將反應用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，及濃縮，以得到標題化合物，ESI-MS m/z 824 $(MH)^+$。

步驟2：合成(3R)-3-(2-(4-乙醯胺基-2,6-二氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0495】藉由按照一般脫去保護基及純化方法，將上述化合物用過量BBr_3處理，以於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 602 $(MH)^+$。

實例189：(R)-3-((R)-2-(2-氯-5-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0496】以與實例42之合成相似方式，利用3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後將標題化合物作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 633/635 $(MH/MH+2)^+$。

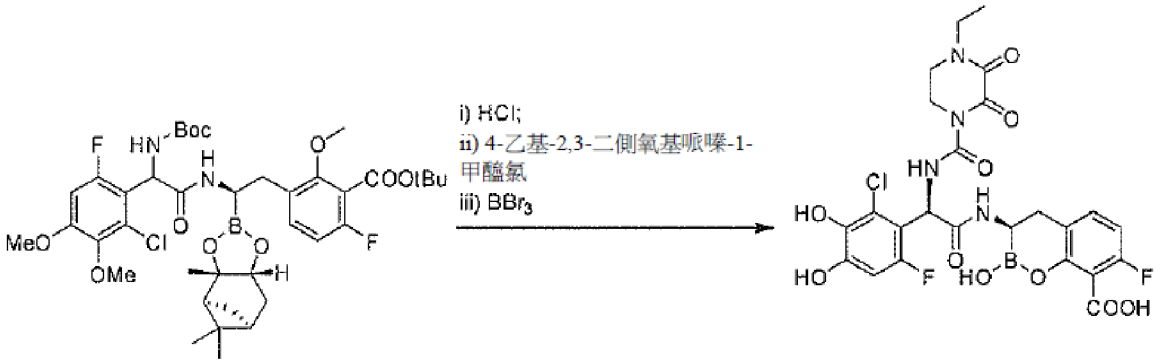
實例190：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-6-氯-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0497】在室溫下，將實例27 (TFA鹽，36 mg，0.048 mmol)用含NCS (12 mg，0.09 mmol)之DMF (1 mL)處理1小時，用1 mL水稀釋，藉由逆相HPLC純化，以得到標題化合物，9 mg。ESI-MS m/z 674/676/678 $(MH/MH+2/MH+4)^+$。

實例191：(R)-6-氯-3-((R)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并

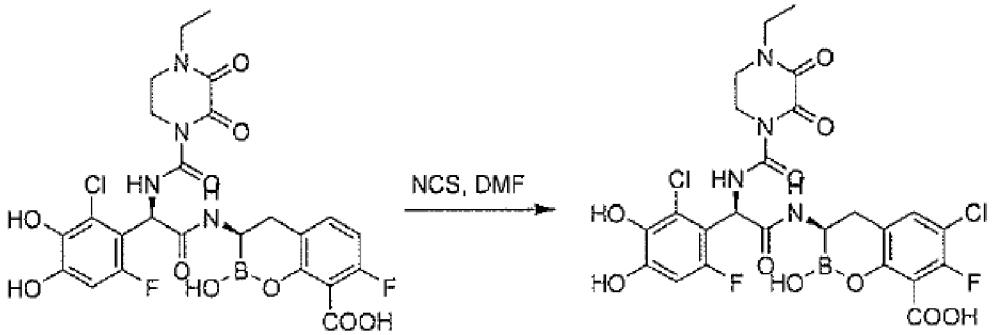
[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成(R)-3-((R)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0498】以與實例26之合成相似方式，按照步驟2之程序，利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，於逆相HPLC純化後作為第一溶離峰分離標題化合物。ESI-MS m/z 611/613 $(MH/MH+2)^+$。

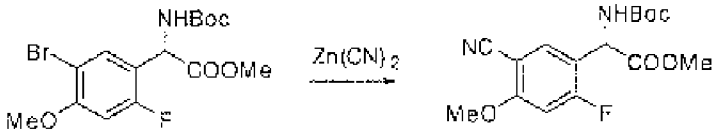
步驟2.合成(R)-6-氯-3-((R)-2-(2-氯-6-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0499】在室溫下，將上述產物(36 mg，0.059 mmol)用含NCS (13.4 mg，1 mmol)之DMF (1 mL)處理50分鐘，用0.8 mL水稀釋，藉由逆相HPLC純化，以得到標題化合物，8 mg。ESI-MS m/z 645/647/649 $(MH/MH+2/MH+4)^+$。

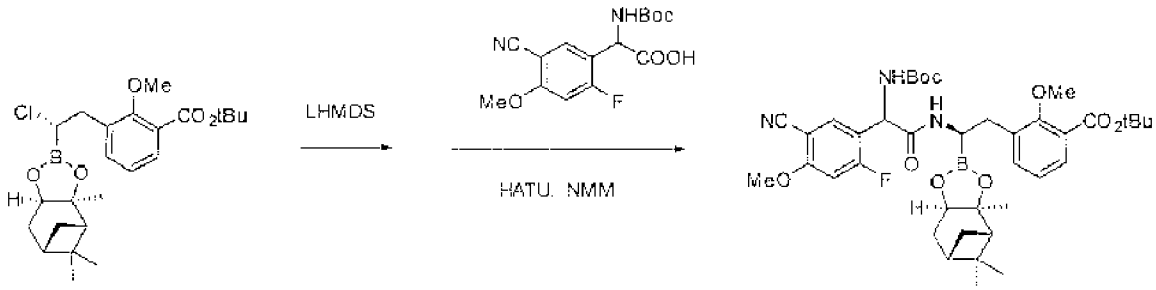
實例192：(3R)-3-(2-(5-氰基-2-氟-4-甲氧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1：合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(5-氰基-2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯。



【0500】 向2-(5-溴-2-氟-4-甲氧基苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸甲酯0.78 g (1.98 mmol)中添加氰化鋅0.47 g (3.92 mmol，2 eq)、肆(三苯基膦)鈀(0) 0.23 g (0.19 mmol) 10 mol%)，接著添加1-甲基-2-吡咯啶酮(62 mL)及在氬氣下脫氣3次。將混合物在140℃下攪拌2小時，冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌3次，經硫酸鈉乾燥，及濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法(30%乙酸乙酯/己烷)純化，以得到標題化合物，0.563 g，(84%)。ESI-MS m/z 339 $(MH)^+$。

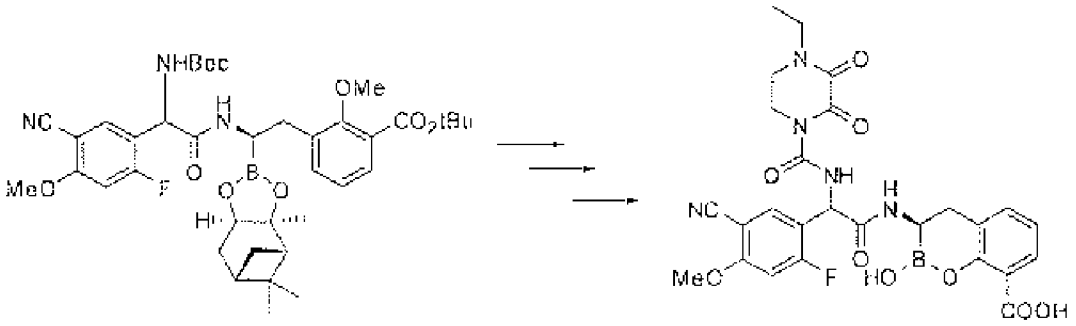
步驟2：合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(5-氰基-2-氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0501】 藉由按照一般程序C，將氯化物(如先前所報導WO 2014/089365製備)用LiHMDS處理，及然後在存在HATU及NMM下與2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(5-氰基-2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸偶合，得到標題

化合物。ESI-MS m/z 736 $(MH)^+$。

步驟3：合成(3R)-3-(2-(5-氰基-2-氟-4-甲氧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0502】 藉由按照一般脫去保護基及純化方法，將上述化合物用過量BBr_3處理及在室溫下攪拌18小時，以於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 582 $(MH)^+$。

實例193：(3R)-3-(2-(4-(吖丁啶-3-基甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0503】 標題化合物係以與實例111之合成相似方式，利用3-((4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)甲基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 602 $(MH)^+$。

實例194：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-4,6-二羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0504】 以與實例182之合成相似方式，利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-

1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後作為第一溶離峰分離標題化合物。ESI-MS m/z 574 $(M+1)^+$。

實例195：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-4,6-二羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0505】 以與實例182之合成相似方式，利用(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後作為第一溶離峰分離標題化合物。ESI-MS m/z 588 $(M+1)^+$。

實例196：(3R)-3-(2-(4-羧基-3-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0506】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-(4-(第三丁氧羰基)-3-甲氧基苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 569 $(MH)^+$。

實例197：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-5-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0507】 藉由按照實例17之步驟1及步驟2之程序，於步驟1中利用(4-氟-3-甲醯基苯基)胺基甲酸苄酯代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，及然後如下改變反應順序：i)氫化以移除Cbz，接著利用(氯磺醯基)胺基甲酸苄酯醯化；ii)用HCl處理以移除Boc，接著利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-

甲醯氯醯化；iii)用過量BBr_3處理。製備標題化合物。ESI-MS m/z 621 $(M+1)^+$。

實例198：(3R)-3-(2-(2-氟-5-(胺磺醯基胺基)苯基)-2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0508】以與實例197之合成相似方式，利用4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 639 $(M+1)^+$。

實例199：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羥基-3-硝基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0509】標題化合物係以與實例17之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸，作為第一溶離峰分離製備。ESI-MS m/z 585 $(MH)^+$。

實例200：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-羥基-3-硝基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0510】標題化合物係以與實例199之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離來製備標題化合物。ESI-MS m/z 585 $(MH)^+$。

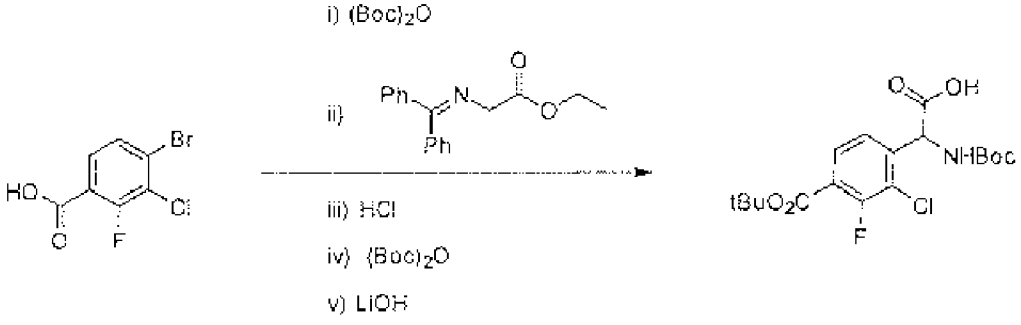
實例201：(3R)-3-(2-(4-羧基-2,3-二氯苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯

-8-甲酸

【0511】標題化合物係以與實例17之合成相似方式製備，於步驟2中利用2-(4-(第三丁氧羰基)-2,3-二氯苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，於步驟3中利用4-(2-(((R)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,3-二氯苯甲酸第三丁酯，與步驟4中利用4-(1-胺基-2-(((R)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,3-二氯苯甲酸第三丁酯，於步驟6中利用4-(2-(((R)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-1-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-側氧基乙基)-2,3-二氯苯甲酸第三丁酯，製備標題化合物。ESI-MS m/z 620.7$(MH)^+$.

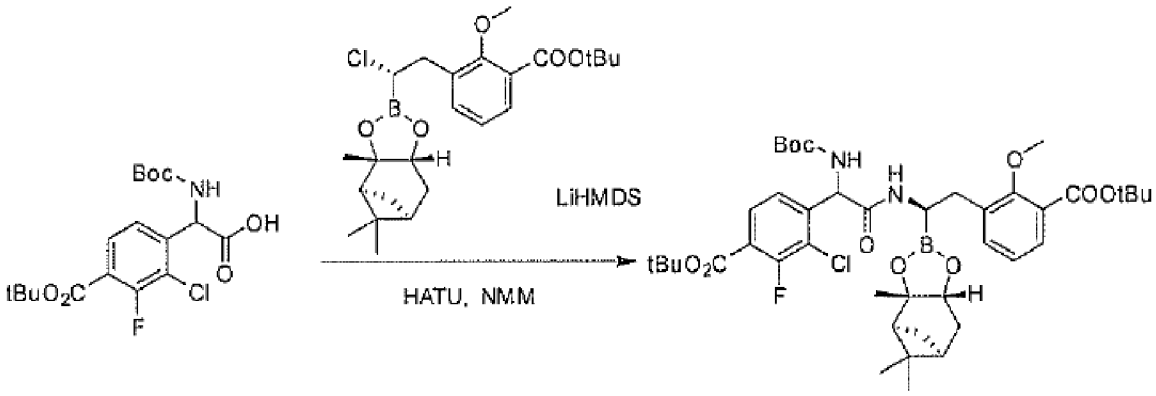
實例202：(R)-3-((S)-2-(4-羧基-2-氯-3-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-(4-(第三丁氧羰基)-2-氯-3-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸。



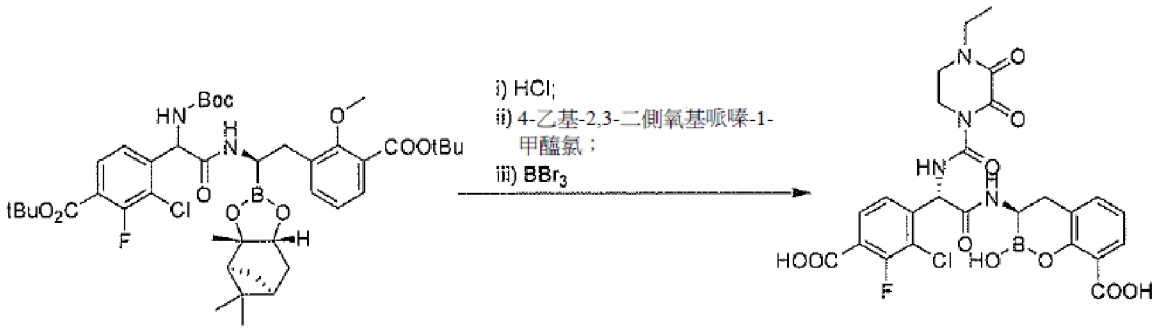
【0512】 以與實例157之步驟1、2、3、4、5之合成相同方式，自4-溴-3-氯-2-氟苯甲酸製備標題化合物。ESI-MS m/z 427 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成4-(2-(((R)-2-(3-(第三丁氧羰基)-2-甲氧基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)胺基)-1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氯-2-氟苯甲酸第三丁酯。



【0513】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 760 $(M-56+H)^+$。

步驟3.合成(R)-3-((S)-2-(4-羧基-2-氯-3-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0514】 以與實例148之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離來製備標題化合物。ESI-MS m/z 605$(M+H)^+$。

實例203：(R)-3-((R)-2-(4-羧基-2-氯-3-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0515】 以與實例86之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離來製備標題化合物。ESI-MS m/z 605 $(M+H)^+$。

實例204：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0516】 標題化合物係以與實例17之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸，作為第二溶離峰分離來製備。ESI-MS m/z 560 $(MH)^+$。

實例205：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-6-氟苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0517】 標題化合物係以與實例17之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸，作為第一溶離峰分離來製備。ESI-MS m/z 576 $(MH)^+$。

實例206：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-6-氟苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0518】 標題化合物係以與實例205之合成相似方式製備，於逆相

HPLC純化後，作為第二溶離峰分離來製備標題化合物。ESI-MS m/z 576 $(MH)^+$。

實例207：(R)-3-((R)-2-(6-氯-2-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0519】 以與實例42之合成相似方式，於步驟1中利用2-氟-3-羥基-4-甲氧基苯甲醛代替3-氟-4-甲氧基-5-羥基苯甲醛，於逆相HPLC純化後將標題化合物作為第一溶離峰分離。ESI-MS m/z 611/613 $(MH/MH+2)^+$。

實例208：(3R)-3-(2-(6-氯-2-氟-3,4-二羥基苯基)-2-(3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0520】 以與實例207之合成相似方式，利用3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後獲得標題化合物。ESI-MS m/z 633/635 $(MH/MH+2)^+$。

實例209：(3R)-3-(2-(5-氰基-2-氟-4-羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

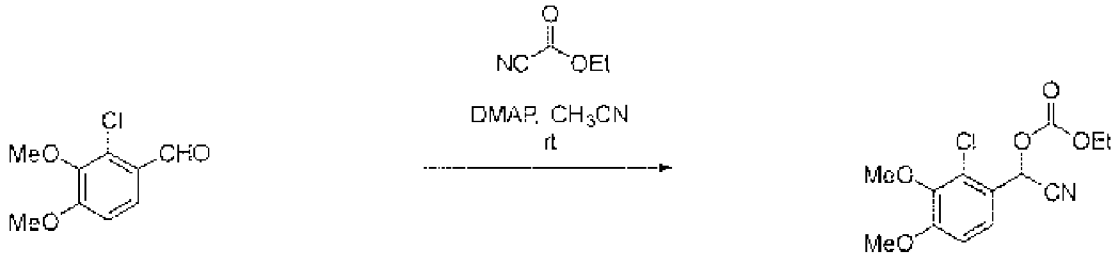
【0521】 標題化合物係以與實例192之合成相似方式，利用2-(4-(苄氧基)-5-氰基-2-氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(5-氰基-2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 568 $(MH)^+$。

實例210：(R)-3-((S)-2-(3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼

雜苯-8-甲酸

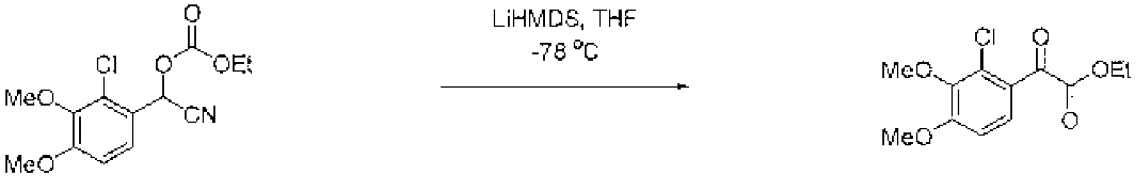
實例211：(R)-3-((R)-2-(3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)(氰基)碳酸甲酯乙酯。



【0522】 在室溫下，向含於乙腈(300 mL)中之2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛(30.30 g，151 mmol)及氰基甲酸乙酯(17.49 g，176 mmol)之混合物中添加DMAP (1.87 g，15.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(350 g管柱)上利用0至40%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到43.23 g (95.5%)呈固體之(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)(氰基)碳酸甲酯乙酯。ESI-MS m/z 321.7, 323.8 $(M+Na)^+$, 209.9, 211.9 (MH^+-OCO_2Et)。

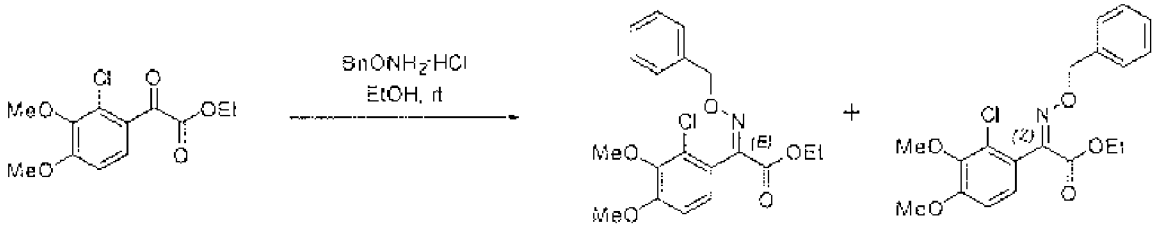
步驟2.合成2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)-2-側氧基乙酸乙酯。



【0523】 在-78℃下，在氬氣下，向含於THF (300 mL)中之(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)(氰基)碳酸甲酯乙酯(41.68 g，139 mmol)之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 M含於THF中，230 mL，230 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌5小時及然後用飽和NH_4Cl淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層

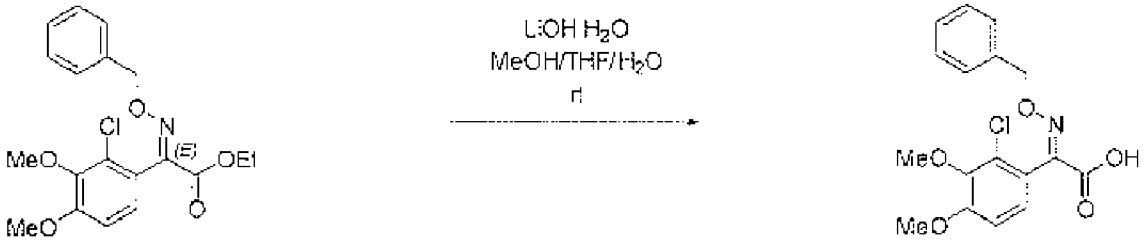
析法在矽膠(350 g管柱)上利用0至50%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到33.80 g (89%)呈油之2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)-2-側氧基乙酸乙酯。ESI-MS m/z 272.8 $(M+H)^+$, 294.8 $(M+Na)^+$, 566.5 $(2M+Na)^+$。

步驟3.合成(E)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙酸乙酯及(Z)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙酸乙酯。



【0524】 在室溫下，向含於EtOH (350 mL)中之2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)-2-側氧基乙酸乙酯(23.737 g，87.0 mmol)之溶液中添加*O*-苄基羥胺鹽酸鹽(25.39 g，159 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時及然後用飽和鹽水淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(350 g管柱)上利用0至50%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到6.90 g (21.0%)之(E)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙酸乙酯及19.92 g (60.6%)之(Z)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙酸乙酯。ESI-MS m/z 377.7 $(M+H)^+$, 399.7 $(M+Na)^+$。

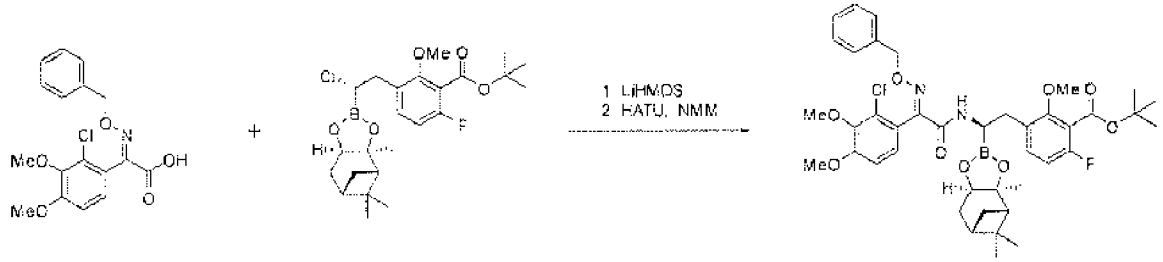
步驟4.合成(E)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙酸。



【0525】 將含於THF (50 mL)、MeOH (50 mL)及水(40 mL)中之(E)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙酸乙酯(5.580 g，

14.77 mmol)、氫氧化鋰一水合物(2.843 g，67.75 mmol)之混合物在室溫下用力攪拌18小時。然後將反應混合物用1N HCl (100 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下蒸發，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(100 g管柱)上利用0至20% MeOH/DCM溶離純化，以得到4.84 g (93.7%)呈固體之(E)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙酸。ESI-MS m/z 249.8, 351.8 $(M+H)^+$, 371.7, 373.7 $(M+Na)^+$。

步驟5.合成3-((R)-2-((E)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



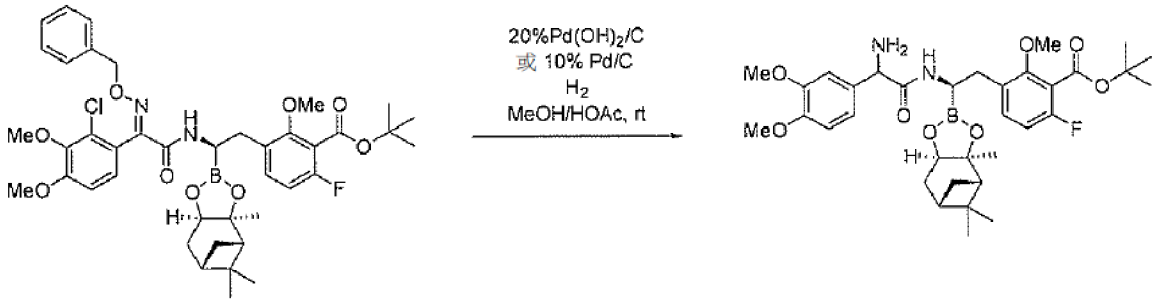
【0526】 在-78℃下，在氬氣下，向含於THF (24 mL)中之3-((S)-2-氯-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯(3.23 g，6.92 mmol)之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 M含於THF中，7.5 mL，7.5 mmol)。允許將所得混合物緩慢升溫至室溫過夜。

【0527】 將含於DMA (35 mL)中之(E)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙酸(3.22 g，9.21 mmol)、HATU (8.50 g，22.3 mmol)、NMM (4.0 mL，36.4 mmol)之混合物在室溫下在氬氣下攪拌1小時及然後經由套管添加至以上反應混合物中。

【0528】 將所得反應混合物在室溫下攪拌33小時及然後用水淬滅，用乙酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑

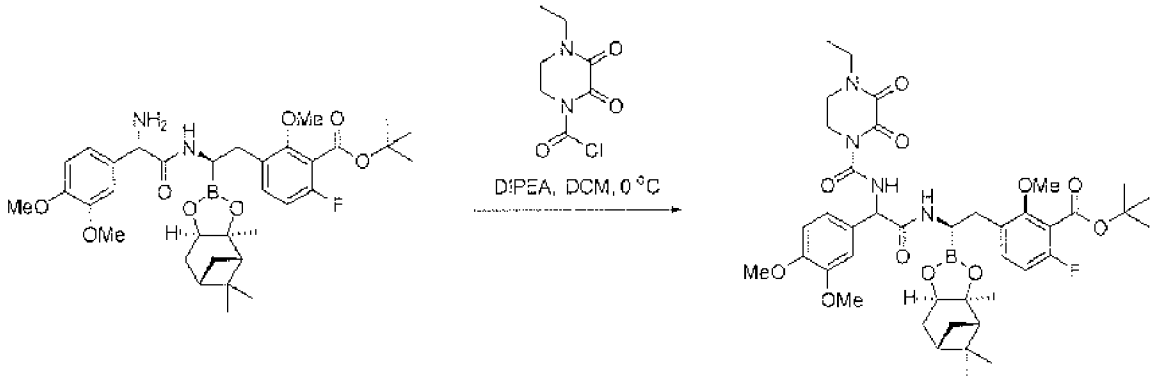
後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(100 g管柱)上利用0至40%乙酸乙酯/己烷溶離純化，以得到4.30 g (79.8%)呈固體之3-((R)-2-((E)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 722.5 (MH^+-56), 778.5 $(M+H)^+$, 800.5 $(M+Na)^+$。

步驟6.合成3-((2R)-2-(2-胺基-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



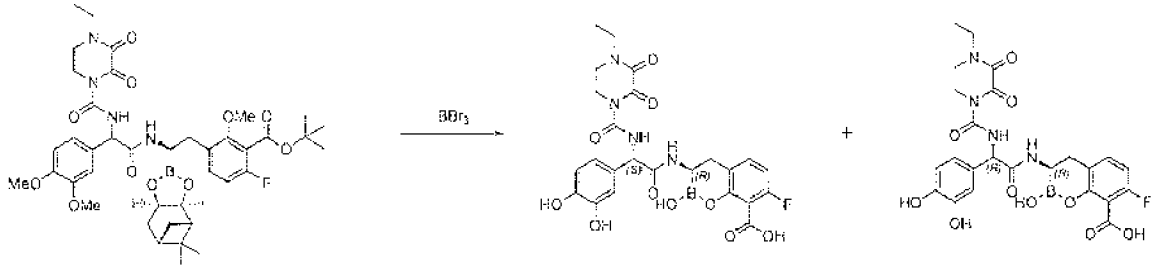
【0529】將含於HOAc (3 mL)及MeOH (12 mL)中之3-((R)-2-((E)-2-((苄氧基)亞胺基)-2-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯(0.130 g，0.167 mmol)及20% $Pd(OH)_2/C$ (0.060 g)之混合物在室溫下在氫氣球下攪拌16小時。然後將混合物通過HPLC填料過濾。將濾液在減壓下蒸發及將粗產物直接用於下個步驟。ESI-MS m/z 640.7 $(M+H)^+$, 662.6 $(M+Na)^+$。

步驟7.合成3-((2R)-2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0530】向在0℃下之含於DCM (10 mL)中之如上所述獲得之3-((2R)-2-(2-胺基-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯及DIPEA (0.5 mL)之混合物中添加4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯(0.116 g)。將反應混合物在0℃下攪拌2小時及然後在減壓下蒸發。將粗產物直接用於下個步驟。ESI-MS m/z 752.5 (MH^+-56), 808.6 $(M+H)^+$, 830.5 $(M+Na)^+$。

步驟8.合成(R)-3-((S)-2-(3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸及(R)-3-((R)-2-(3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

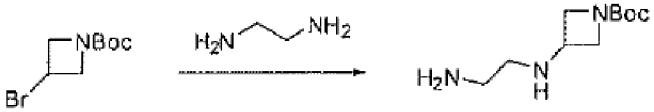


【0531】如上所述獲得之3-((2R)-2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧

基苯甲酸第三丁酯之完全脫去保護基係如一般方法A中所述利用BBr_3進行，以得到14.18 mg之(R)-3-((S)-2-(3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸，ESI-MS m/z 558.6 $(M+H)^+$, 580.6 $(M+Na)^+$，及25.32 mg之(R)-3-((R)-2-(3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。ESI-MS m/z 540.6 (MH^+-18), 558.6 $(M+H)^+$, 580.5 $(M+Na)^+$。

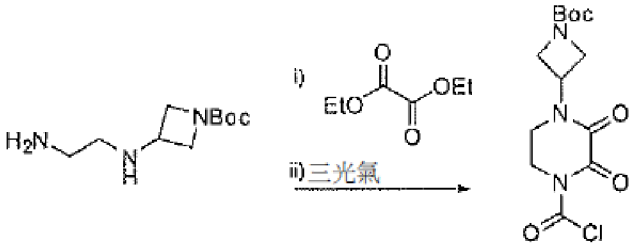
實例212：(3R)-3-(2-(4-(吖丁啶-3-基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1：合成3-((2-胺基乙基)胺基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯。



【0532】 歷時20分鐘向乙-1,2-二胺99 mL (148 mmol，7 eq)中緩慢添加3-溴吖丁啶-1-甲酸第三丁酯5 g (212 mmol)及在80℃下攪拌18小時。將反應在室溫下冷卻，用乙醚2X萃取，及於真空中濃縮，以得到標題化合物4.47 g，(98%)。ESI-MS m/z 216 $(MH)^+$。

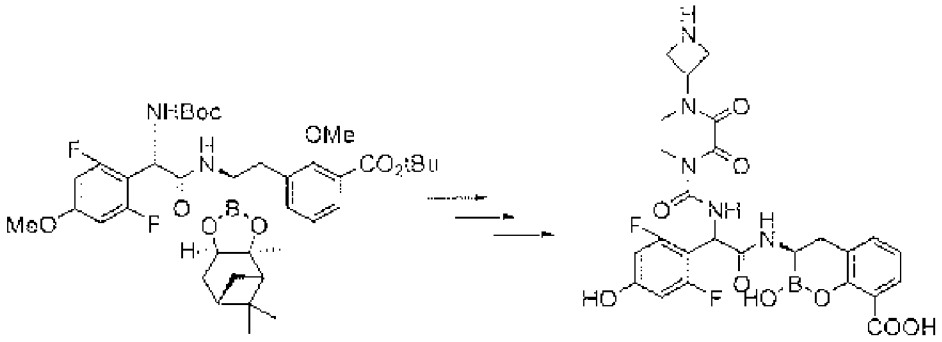
步驟2：合成3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯。



【0533】 藉由按照與實例26之步驟1b及1c中針對合成(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序，自3-

((2-胺基乙基)胺基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯製備標題化合物。

步驟3：合成(3R)-3-(2-(4-(吖丁啶-3-基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



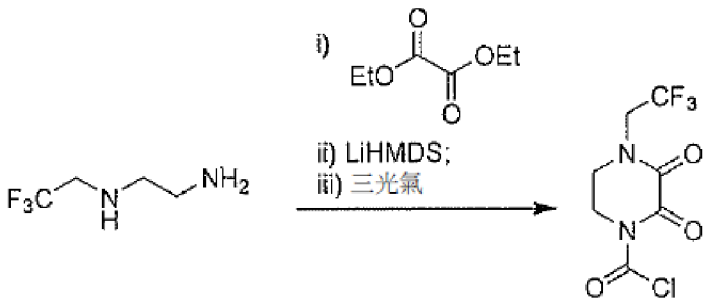
【0534】藉由按照一般脫去保護基及純化方法，將以上化合物用過量BBr_3處理及在室溫下攪拌18小時，以於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 588 $(MH)^+$。

實例213：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-(3-甲基脲基)苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0535】標題化合物係以與實例188之合成相似方式，利用甲基胺甲醯氯代替乙醯氯來製備。ESI-MS m/z 617 $(MH)^+$。

實例215：(R)-3-((R)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(2,3-二側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成2,3-二側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯氯。



步驟1a

【0536】 向N^1-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺(5 g，35.2 mmol)之EtOH (300 mL)溶液中添加草酸二乙酯(6 mL，44.2 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌2天，然後於真空中濃縮。

步驟1b

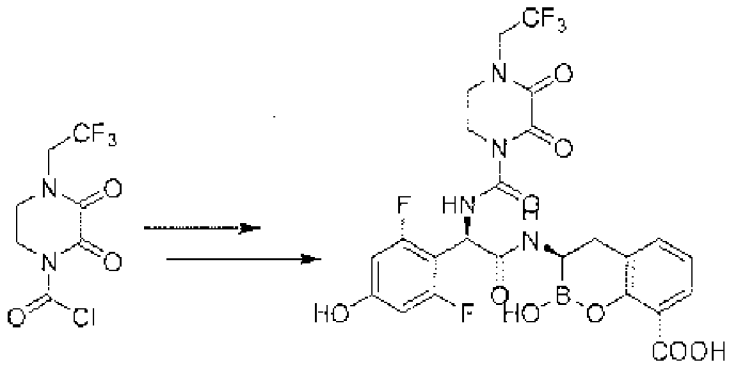
【0537】 在-30℃下，向以上粗產物之THF (200 mL)溶液中添加LiHMDS (1.0 M，45 mL，45 mmol)。將反應混合物升溫至室溫，攪拌5小時，於真空中濃縮，用1N HCl酸化至pH = 3至4，然後冷凍乾燥。將固體用MeOH-DCM (1:3)之混合溶劑處理若干次，合併萃取物，於真空中濃縮，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(DCM-MeOH，20:1至4:1)上純化，以得到產物，2 g。ESI-MS m/z 197 $(M+H)^+$。

步驟1c

【0538】 向在-15℃下之含以上產物(2 g，10.2 mmol)之THF (28 mL)及DCM (14 mL)中添加氯三甲基矽烷(1.44 mL，11.3 mmol)，接著添加三乙胺(1.7 mL，12.1 mmol)。將反應混合物在-15℃至0℃之間攪拌1小時，然後將含三光氣(1.23 g，4.1 mmol)之THF (5 mL)逐滴添加至反應混合物中。於添加完成後，歷時30分鐘將反應混合物升溫上至室溫，再攪拌2小時，及過濾掉固體及用THF洗滌。將濾液於真空中濃縮，以得到粗製標題化合物，將其直接用於下個步驟無需進一步純化。

步驟2.合成(R)-3-((R)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(2,3-二側氧基-4-

(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0539】以與實例105之合成相似方式，利用2,3-二側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後將標題化合物作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 615 $(M+1)^+$。

實例216：(R)-3-((S)-2-(2,3-二側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

實例217：(R)-3-((R)-2-(2,3-二側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(3-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0540】以與實例114、115之合成相似方式，利用2,3-二側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯氯代替(2-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，於逆相HPLC純化後將實例216作為第一溶離峰單體，及將實例217作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 657 $(M+1)^+$。

實例218：(R)-3-((S)-2-(2,3-二側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-5-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

實例219：(R)-3-((R)-2-(2,3-二側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氟-5-(胺磺醯基胺基)苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0541】以與實例197之合成相似方式，利用2,3-二側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯，於逆相HPLC純化後將標題化合物實例218作為第一溶離峰分離，及將實例219作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 675 $(M+1)^+$。

實例220：(3R)-3-(2-(4-羧基-3-硝基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0542】標題化合物係以與實例17之合成相似方式，於步驟2中利用2-(4-(第三丁氧羰基)-3-硝基苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，於步驟3中利用3-((2R)-2-(2-(4-(第三丁氧羰基)-3-硝基苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯，於步驟4中利用3-((2R)-2-(2-胺基-2-(4-(第三丁氧羰基)-3-硝基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯，於步驟6中利用3-((2R)-2-(2-(4-(第三丁氧羰基)-3-硝基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯，製備標題化合物。ESI-MS m/z 597.6 $(MH)^+$。

實例221：(R)-3-((S)-2-(4-羧基-3-氯-2-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側

氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0543】 標題化合物係以與實例157之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,5-二氯-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-(4-(第三丁氧羰基)-2,6-二氟苯基)-2-((第三丁氧羰基)胺基)乙酸，作為第一溶離峰分離來製備。ESI-MS m/z 605 $(MH)^+$。

實例222：(R)-3-((R)-2-(4-羧基-3-氯-2-氟苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0544】 標題化合物係以與實例221之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離來製備標題化合物。ESI-MS m/z 605 $(MH)^+$。

實例223：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0545】 標題化合物係以與實例204之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離來製備標題化合物。ESI-MS m/z 560 $(MH)^+$。

實例224：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氯苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0546】 標題化合物係以與實例17之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氯苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-

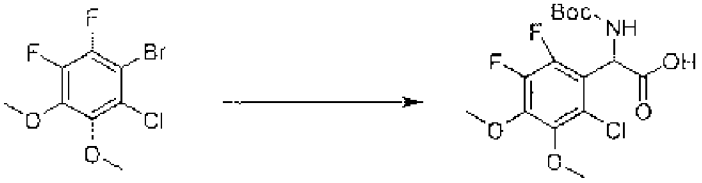
甲氧基-3-硝基苯基)乙酸，作為第一溶離峰分離來製備。ESI-MS m/z 592 $(MH)^+$。

實例225：(R)-3-((S)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氯苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0547】 標題化合物係以與實例224之合成相似方式製備，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離來製備標題化合物。ESI-MS m/z 592 $(MH)^+$。

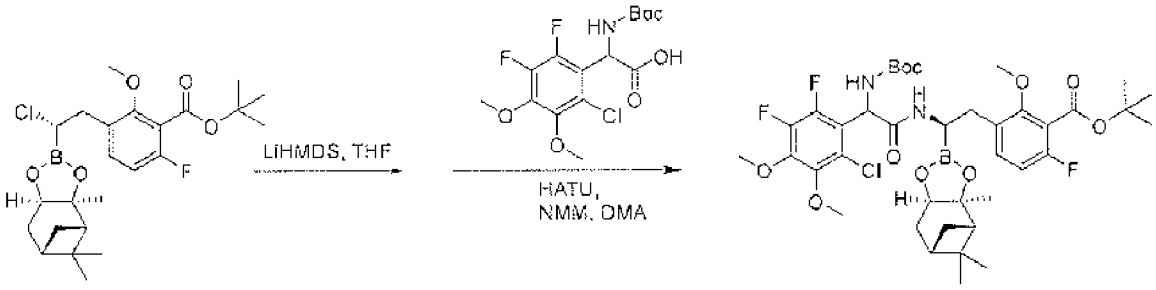
實例226：(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-5,6-二氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-5,6-二氟-3,4-二甲氧基苯基)乙酸。



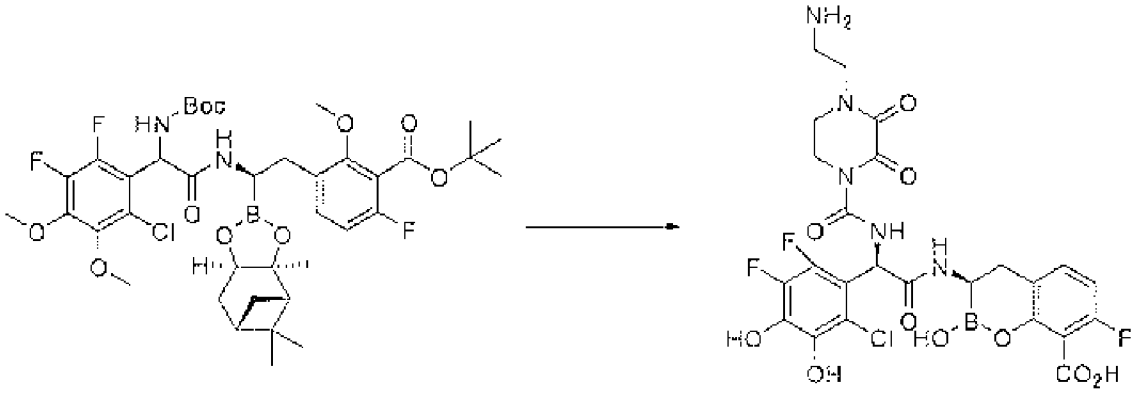
【0548】 標題化合物係以與實例157之合成步驟1至5相似方式，利用1-溴-2-氯-5,6-二氟-3,4-二甲氧基苯代替4-溴-3,5-二氟苯甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 382.1 $(M+H)^+$。

步驟2：合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-5,6-二氟-3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-6-氟-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



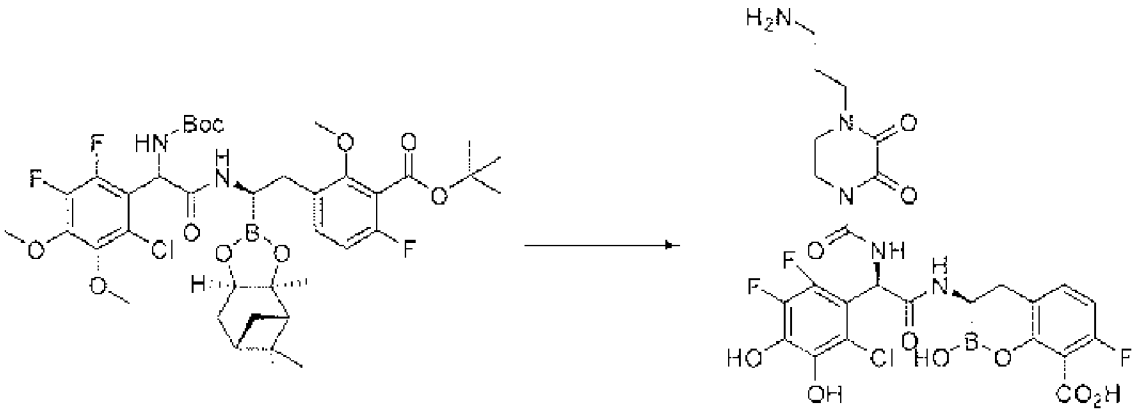
【0549】藉由按照一般程序C，將氯化物(如先前所報導WO 2014/089365製備)用LiHMDS處理，及然後在存在HATU及NMM下與2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2-氯-5,6-二氟-3,4-二甲氧基苯基)乙酸偶合，得到標題化合物。ESI-MS m/z 811.3 $(M+H)^+$。

步驟3：合成(R)-3-((R)-2-(4-(2-胺基乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-5,6-二氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



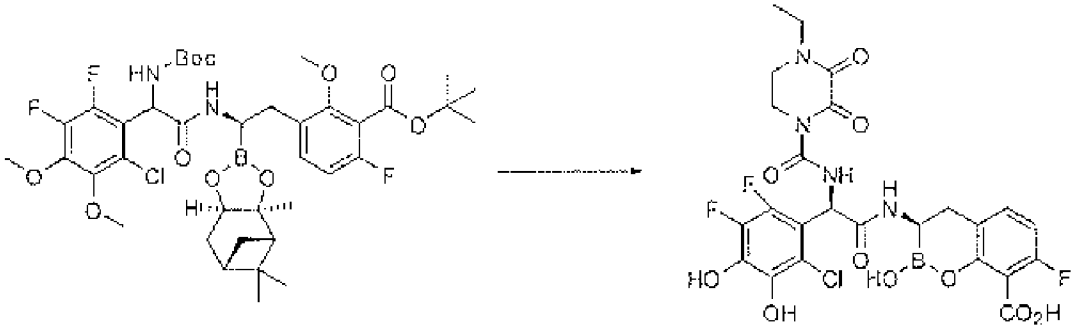
【0550】標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 644.1 $(M+H)^+$。

實例227：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2-氯-5,6-二氟-3,4-二羥基苯基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



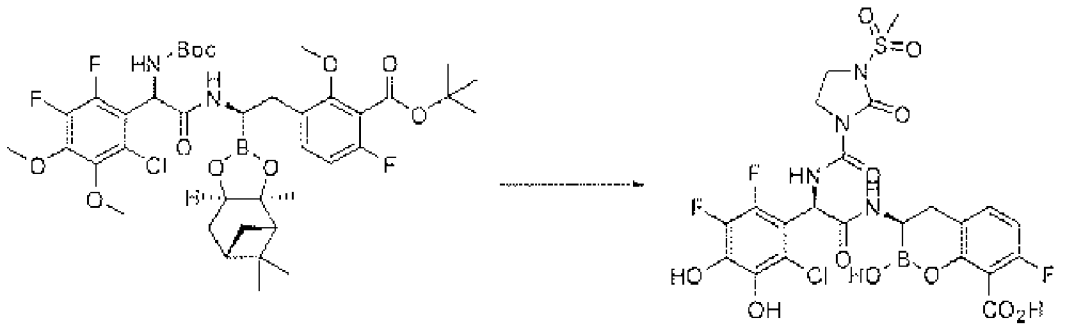
【0551】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 658.1 $(M+H)^+$。

實例228：(R)-3-((R)-2-(2-氯-5,6-二氟-3,4-二羥基苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0552】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 629.1 $(M+H)^+$。

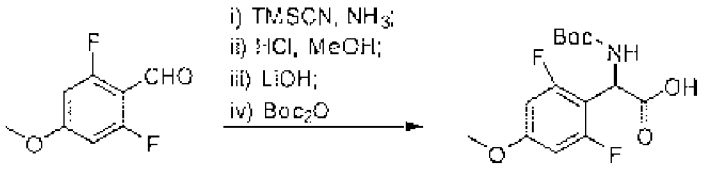
實例229：(R)-3-((R)-2-(2-氯-5,6-二氟-3,4-二羥基苯基)-2-(3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-7-氟-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0553】 標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用3-(甲磺醯基)-2-側氧基咪唑啶-1-甲醯氯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。ESI-MS m/z 551.1 $(M+H)^+$。

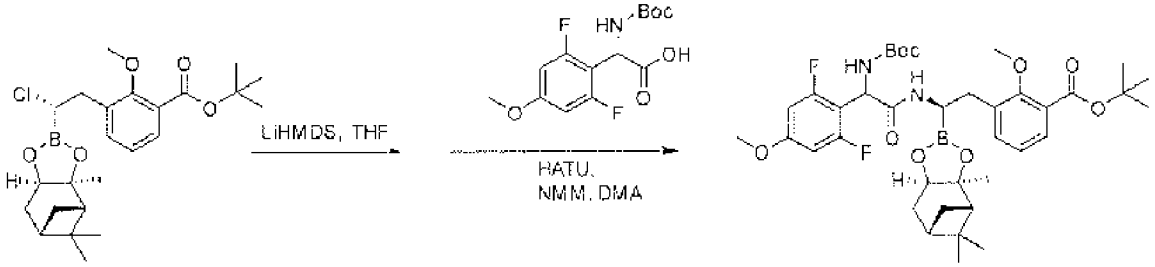
實例230：(R)-3-((R)-2-(3-(2-胺基乙基)-2-側氧基六氫嘧啶-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



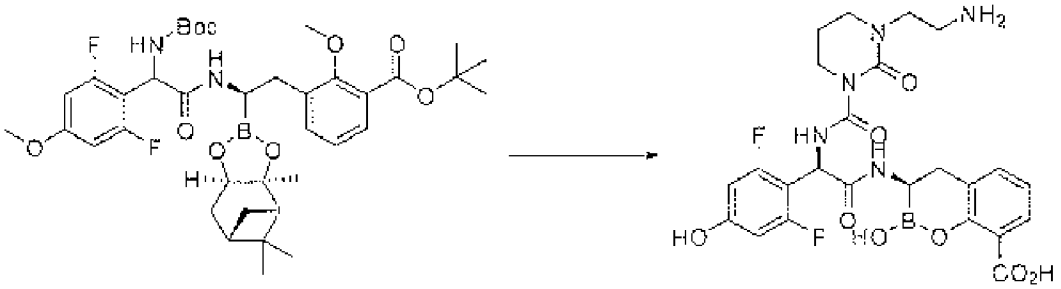
【0554】 標題化合物係以與實例17之合成步驟1相似方式，利用2,6-二氟-4-甲氧基苯甲醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛來製備。ESI-MS m/z 318.1 $(M+H)^+$。

步驟2：合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0555】藉由按照一般程序C，將氯化物(如先前所報導WO 2014/089365製備)用LiHMDS處理，及然後在存在HATU及NMM下與2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸偶合，得到標題化合物。ESI-MS m/z 729.3 $(M+H)^+$。

步驟3：合成(R)-3-((R)-2-(3-(2-胺基乙基)-2-側氧基六氫嘧啶-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0556】標題化合物係以與實例1之合成相似方式，利用(2-(3-(氯羰基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯，作為第一溶離峰分離來製備。ESI-MS m/z 561.7 $(M+H)^+$。

實例231：(R)-3-((S)-2-(3-(2-胺基乙基)-2-側氧基六氫嘧啶-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

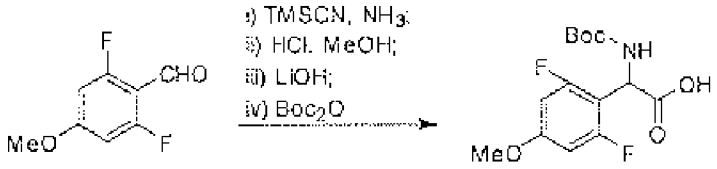
【0557】標題化合物係以與實例230之合成相同方式，經由逆相HPLC之純化，作為第二溶離峰分離來製備。ESI-MS m/z 561.6 $(M+H)^+$。

實例232：3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-((S)-4-乙基-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0558】 標題化合物係以與實例17之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 575 $(MH)^+$。

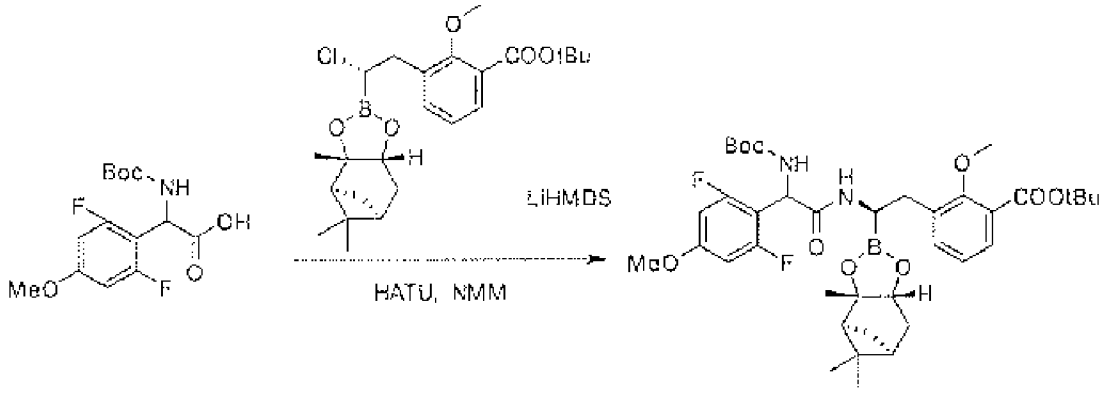
實例233：(3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-((S)-4-(2-氟乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



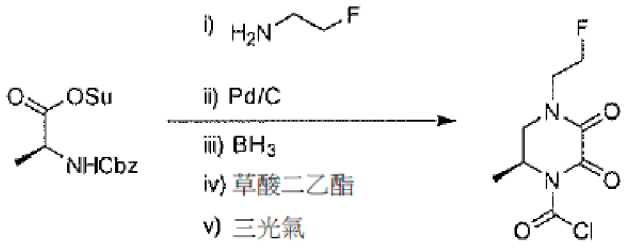
【0559】 以與實例17之步驟1之合成相同方式，自2,6-二氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



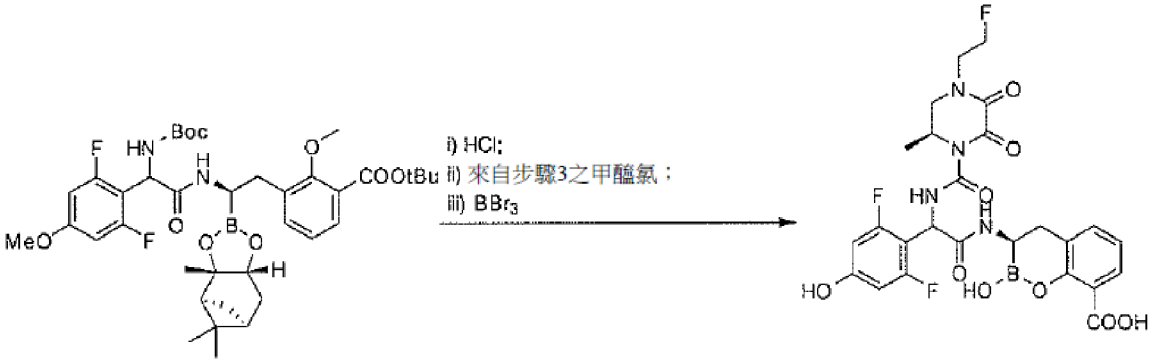
【0560】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 673 $(M+H-56)^+$。

步驟3.合成(S)-4-(2-氟乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯。



【0561】藉由按照與實例234之步驟1中針對合成(S)-(2-(4-(氯羰基)-5-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序，自2-氟乙-1-胺製備標題化合物。

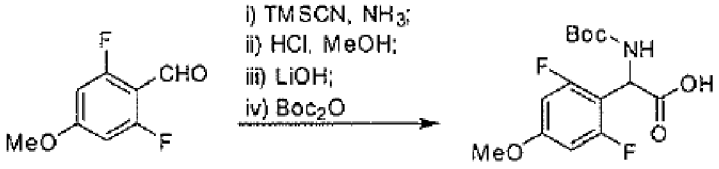
步驟4.合成(3R)-3-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-((S)-4-(2-氟乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0562】以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 593 $(M+H)^+$。

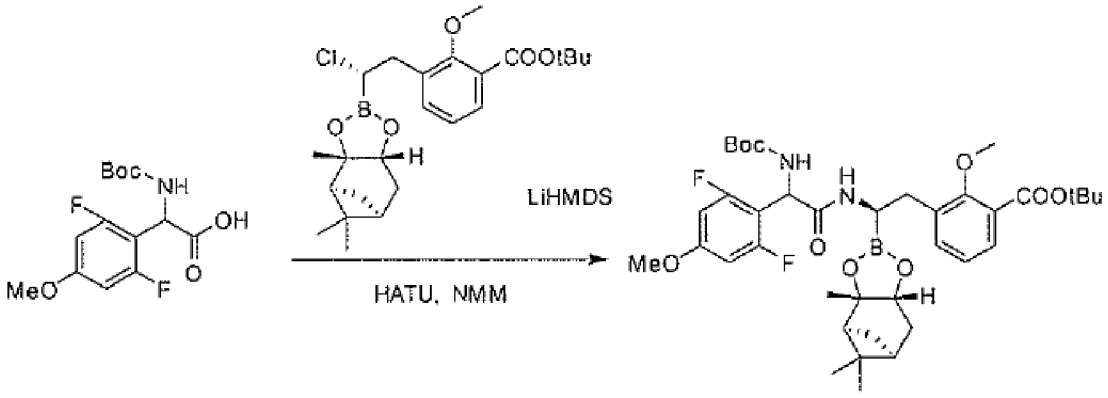
實例234：(3R)-3-(2-((S)-4-(2-胺基乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



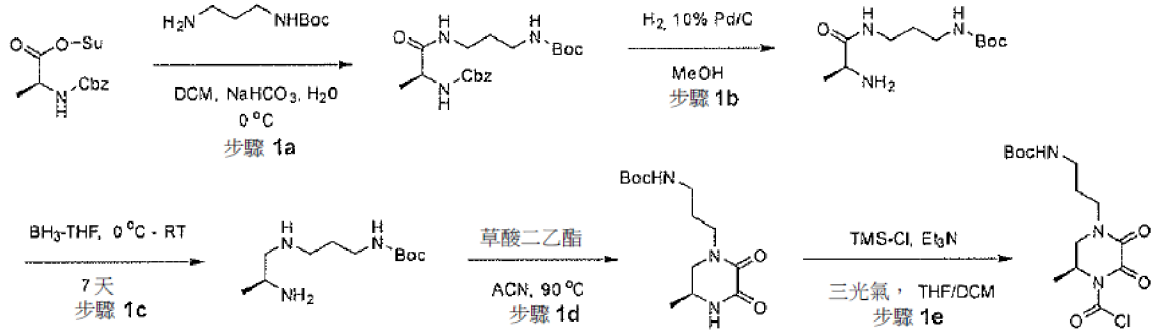
【0563】 以與實例17之步驟1之合成相同方式，自2,6-二氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0564】 藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 673 $(M+H-56)^+$。

步驟3.合成(S)-(2-(4-(氯羰基)-5-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。



步驟1a

【0565】 在0℃，向於DCM (300 mL)中之Z-Ala-OSu (16.18 g，50.5 mmol)之混合物中逐滴添加N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(8.83 g，55.1 mmol)。使混合物緩慢升溫至室溫過夜。於23小時後，將反應混

合物用飽和$NaHCO_3$淬滅，用DCM (3 x 100 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟層析法在矽膠(120 g管柱)上利用0至10% MeOH/DCM溶離純化，得到13.55 g之(S)-(1-((2-((第三丁氧羰基)胺基)乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸苄酯。ESI-MS m/z 388.2 $(M+Na)^+$, 310.1 $(M+H-56)^+$, 266.2 $(M+H-Boc)^+$。

步驟1b

【0566】 將(S)-(1-((2-((第三丁氧羰基)胺基)乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸苄酯(13.55 g，37.08 mmol)及10% Pd/C (濕載體，2.08 g)於MeOH (200 mL)中之混合物在氫氣球下攪拌2小時。然後將混合物過濾，用MeOH洗。將濾液在減壓下蒸發，得到(S)-(2-(2-胺基丙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(8.93 g)，將其直接用於下個步驟。ESI-MS m/z 232.2 $(M+H)^+$。

步驟1c

【0567】 在0℃，向於THF (40 mL)中之(S)-(2-(2-胺基丙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(4.36 g，18.8 mmol)之溶液中逐滴添加硼烷四氫呋喃複合物溶液(1.0M於THF中，100 mL，100 mmol)之溶液。使混合物緩慢升溫至室溫過夜。於7天後，將反應混合物在0℃用MeOH小心淬滅。然後將混合物在減壓下蒸發，得到(S)-(2-((2-胺基丙基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(3.48 g)，將其直接用於下個步驟。ESI-MS m/z 218.2 $(M+H)^+$。

步驟1d

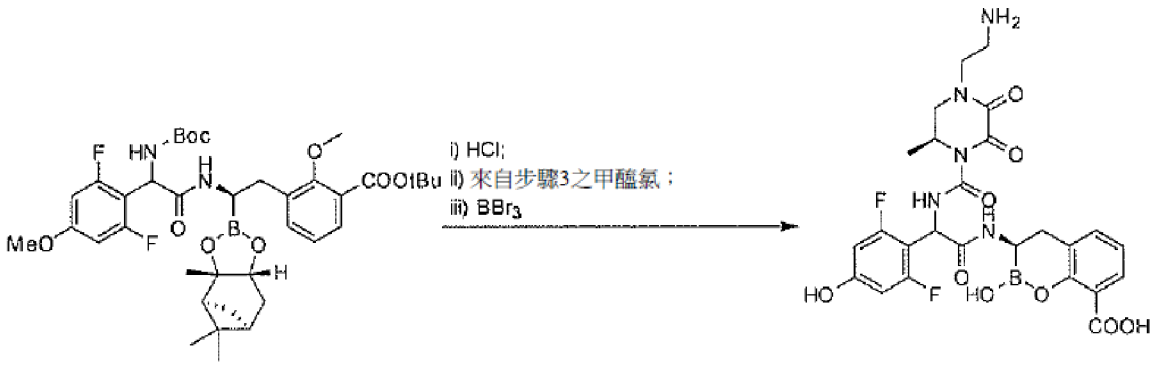
【0568】 將如上所述獲得之(S)-(2-((2-胺基丙基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(3.48 g)及草酸二乙酯(2.339 g，16 mmol)於CH_3CN (50 mL)中之混合物在90℃加熱18小時。於減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物藉由急驟

層析法在矽膠(100 g管柱)上利用0至15% MeOH/DCM溶離純化，得到2 g之(S)-(2-(5-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 565.3 $(2M+Na)^+$, 443.2 $(2M+H-Boc)^+$, 216.1 $(M+H-56)^+$。

步驟1e

【0569】 在-65℃在氬氣下，向於THF (6 mL)及DCM (6 mL)中之(S)-(2-(5-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.51 g，1.88 mmol)之溶液中逐滴添加TMSCl (0.3 mL，2.36 mmol)及TEA (0.33 mL，2.37 mmol)。於3小時後，將反應混合物在0℃再攪拌2小時。在0℃添加三光氣(0.30 g，1.01 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。使混合物緩慢升溫至室溫過夜及然後過濾，用THF洗。將濾液於真空中濃縮，得到粗製標題化合物，將其直接用於下個步驟無進一步純化。

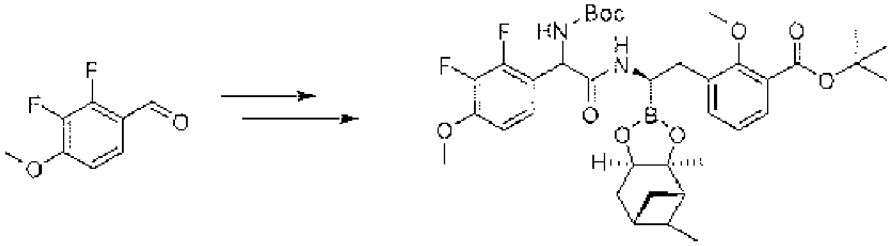
步驟4.合成(3R)-3-(2-((S)-4-(2-胺基乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0570】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 590 $(M+H)^+$。

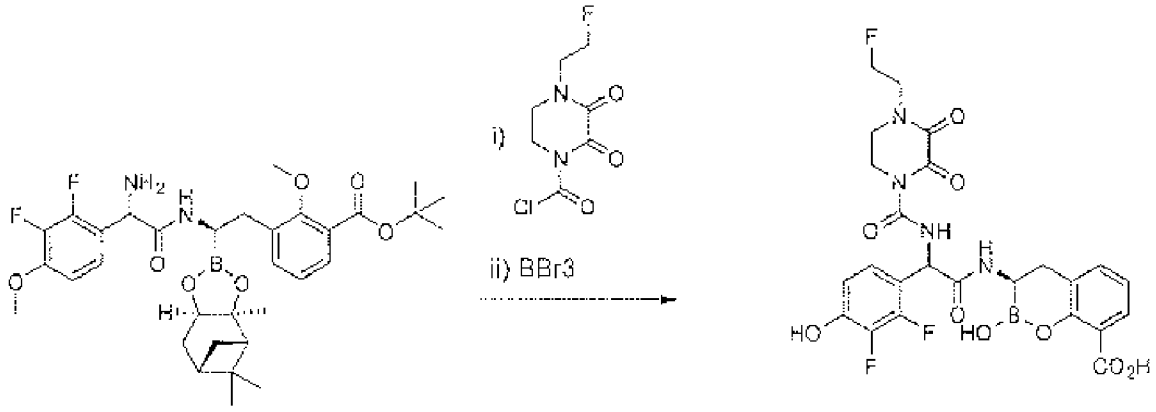
實例235：(3R)-3-(2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)-2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0571】 藉由按照實例17之步驟1至3中所述之程序，於步驟1中利用2,3-二氟-4-甲氧基苯甲醛代替4-甲氧基-3-硝基苯甲醛，製備標題化合物。ESI-MS m/z 728.6 $(M+1)^+$。

步驟2.合成(3R)-3-(2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)-2-(4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0572】 以與實例36之合成相似方式，於步驟2中利用上述甲醯氯代替4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯用於醯化，製備標題化合物。ESI-MS m/z 578.6 $(M+1)^+$。

實例236：(R)-3-((R)-2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0573】 以與實例235之合成相似方式，於步驟2中利用(1-((4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯用於醯化，作為第一溶離峰分離標題化合物。ESI-MS m/z 601.3 $(M+1)^+$。

實例237：(R)-3-((S)-2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0574】 於實例236之BBr_3反應混合物之逆相HPLC純化後將標題化合物作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 601.3$(M+1)^+$。

實例238：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0575】 以與實例235之合成相似方式，於步驟2中利用(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯用於醯化，作為第一溶離峰分離標題化合物。ESI-MS m/z 589.8$(M+1)^+$。

實例239：(R)-3-((S)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0576】 於實例238之BBr_3反應混合物之逆相HPLC純化後將標題化合物作為第二溶離峰分離。ESI-MS m/z 589.8$(M+1)^+$。

實例240：(3R)-3-(2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)-2-((S)-4-乙基-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并

[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0577】 標題化合物係以與實例17之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 575 $(MH)^+$。

實例241：(3R)-3-(2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)-2-((S)-4-(2-氟乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0578】 以與實例235之合成相似方式，於步驟2中利用(S)-4-(2-氟乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯代替4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯用於醯化，製備標題化合物。ESI-MS m/z 592.6 $(M+1)^+$。

實例242：(3R)-3-(2-((S)-4-(2-胺基乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

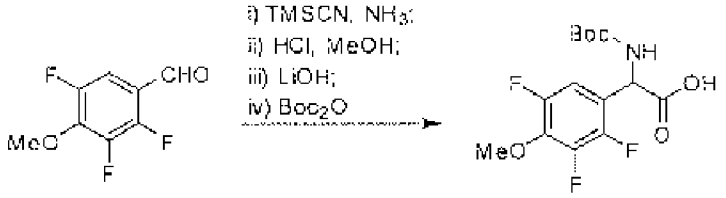
【0579】 以與實例235之合成相似方式，於步驟2中利用(S)-(2-(4-(氯羰基)-5-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯代替4-(2-氟乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯用於醯化，製備標題化合物。ESI-MS m/z 592.6 $(M+1)^+$。

實例243：(3R)-3-(2-((S)-4-(3-胺基丙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0580】 標題化合物係以與實例17之合成相似方式，利用2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸代替2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸來製備。ESI-MS m/z 604 $(MH)^+$。

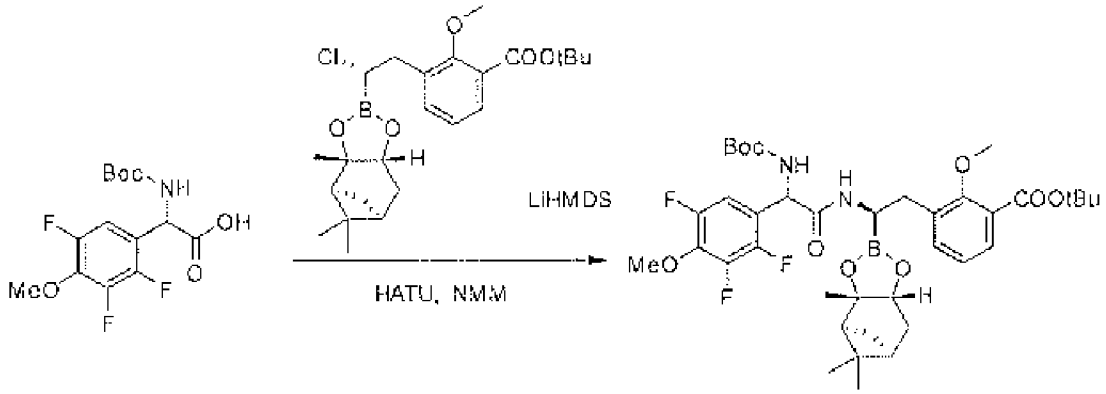
實例244：(R)-3-((R)-2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



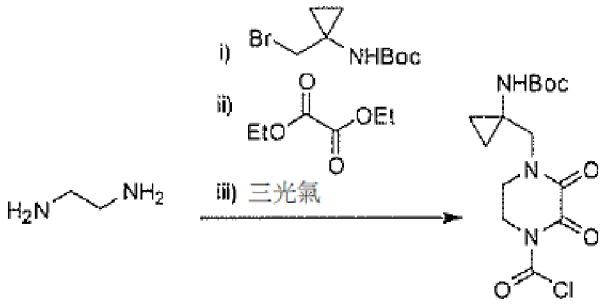
【0581】以與實例17之步驟1之合成相似方式，自2,3,5-三氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 358 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



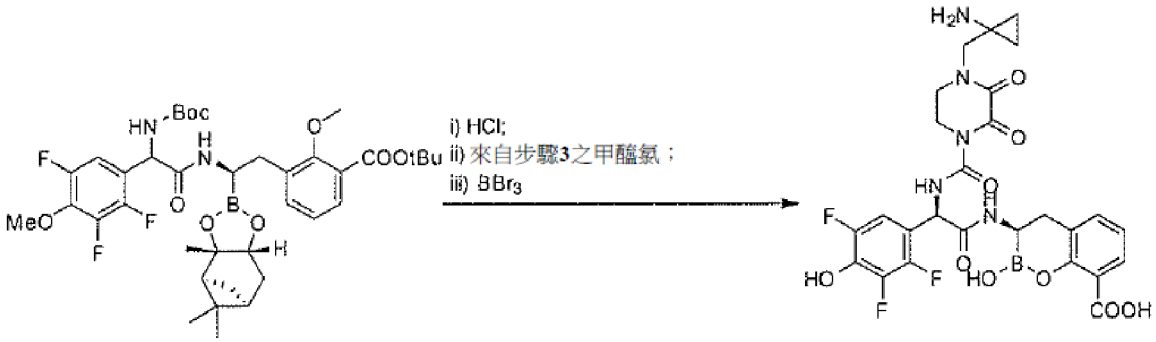
【0582】藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 747 $(M+H)^+$。

步驟3.合成(1-((4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0583】藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(1-((4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序，自(1-(溴甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯製備標題化合物。

步驟4.合成(R)-3-((R)-2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0584】以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 620 $(M+H)^+$。

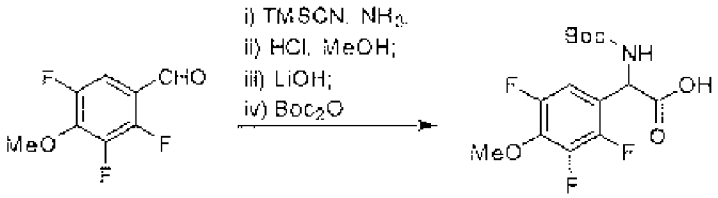
實例245：(R)-3-((R)-2-(4-((1-胺基環丙基)甲基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0585】以與實例244之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 620 $(M+H)^+$。

實例246：(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并

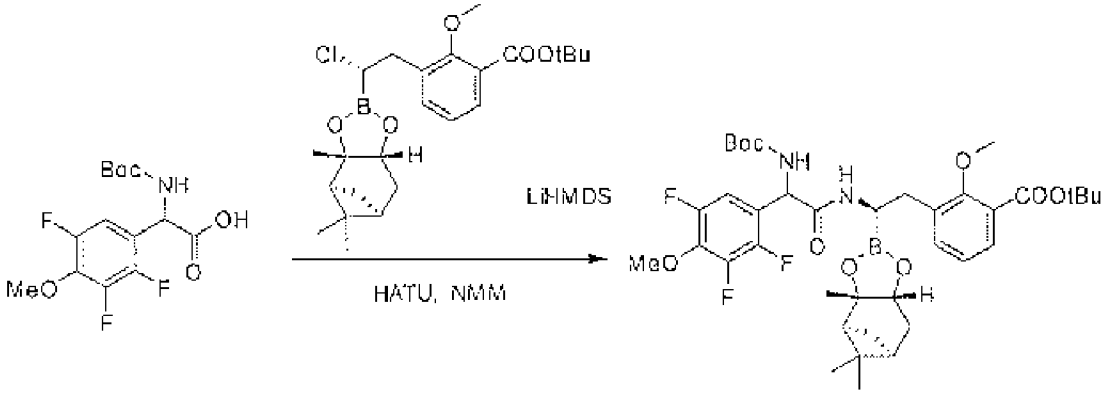
[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



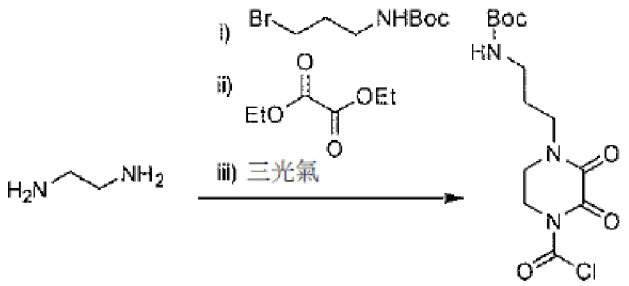
【0586】以與實例17之步驟1之合成相似方式，自2,3,5-三氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 358 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



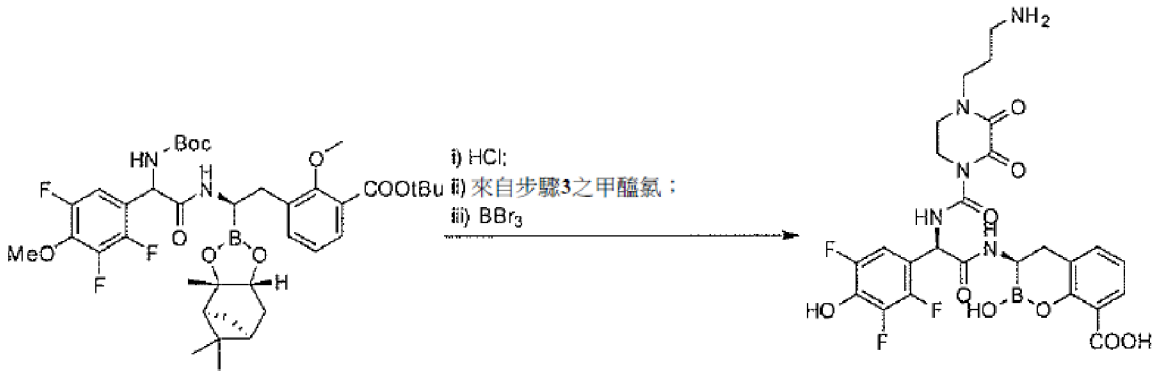
【0587】藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 747 $(M+H)^+$。

步驟3.合成(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯。



【0588】 藉由按照與實例26之步驟1中針對合成(3-(4-(氯羰基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序，自(3-溴丙基)胺基甲酸第三丁酯製備標題化合物。

步驟4.合成(R)-3-((R)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0589】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後，作為第一溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 608 $(M+H)^+$。

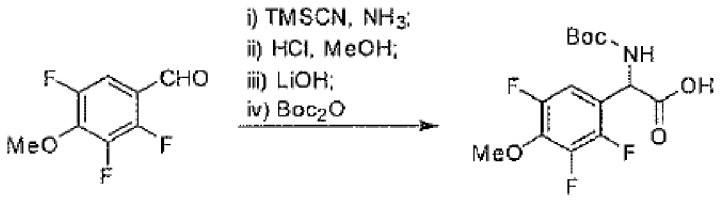
實例247：(R)-3-((S)-2-(4-(3-胺基丙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

【0590】 以與實例246之合成相同方式，於逆相HPLC純化後，作為第二溶離峰分離製備標題化合物。ESI-MS m/z 608 $(M+H)^+$。

實例248：(3R)-3-(2-((S)-4-(2-氟乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,6-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯

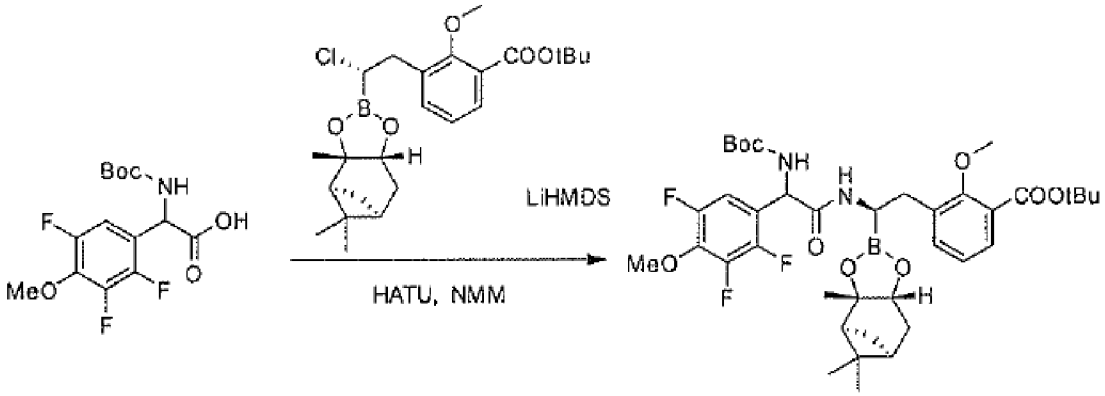
并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。

步驟1.合成2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-甲氧基苯基)乙酸。



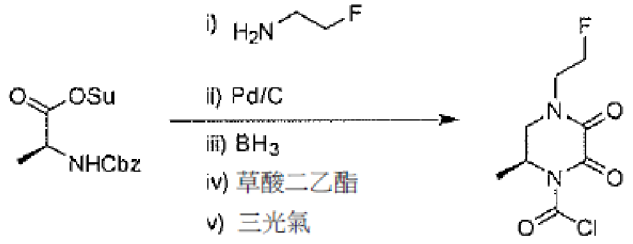
【0591】以與實例17之步驟1之合成相似方式，自2,3,5-三氟-4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物。ESI-MS m/z 358 $(M+Na)^+$。

步驟2.合成3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0592】藉由按照一般偶合方法C，自上述酸及氯化物中間體(如先前所報導WO 2014/089365製備)製備標題化合物。ESI-MS m/z 747 $(M+H)^+$。

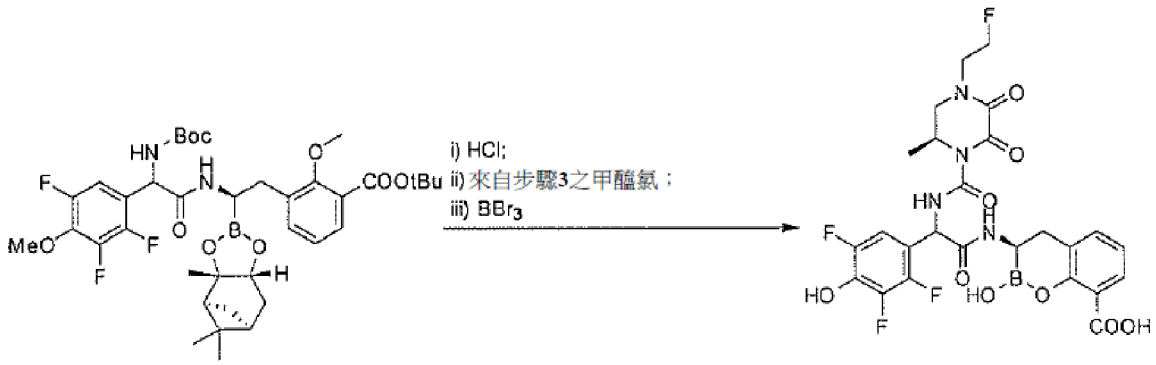
步驟3.合成(S)-4-(2-氟乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯氯。



【0593】藉由按照與實例234之步驟1中針對合成(S)-(2-(4-(氯羰

基)-5-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯所述相同程序，自2-氟乙-1-胺製備標題化合物。

步驟4.合成(3R)-3-(2-((S)-4-(2-氟乙基)-6-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3,5-三氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



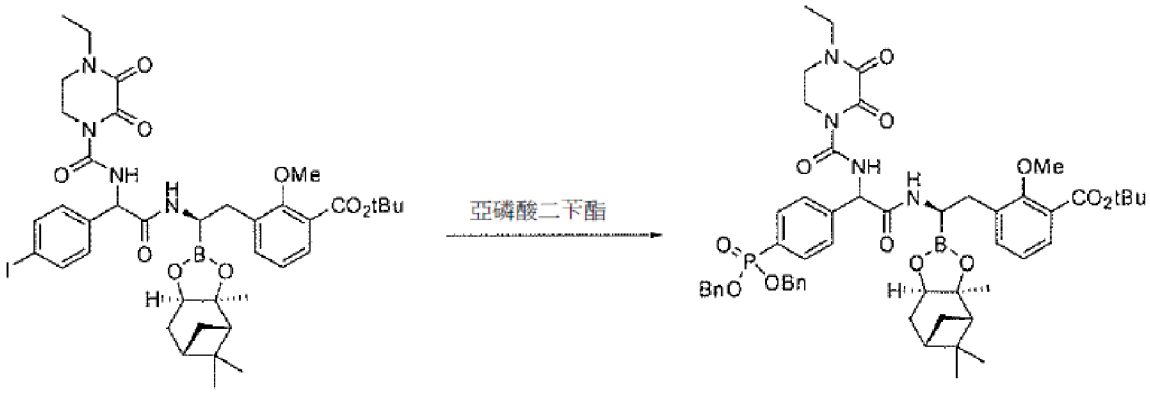
【0594】 以與實例26之合成相似方式，於逆相HPLC純化後製備標題化合物。ESI-MS m/z 611 $(M+H)^+$。

實例249：(3R)-3-(2-(4-(2-溴乙基)-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(2,3-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

【0595】 標題化合物係於實例235之BBr_3反應混合物之逆相HPLC純化後作為副產物分離。ESI-MS m/z 638.4/640.4 $(MH/MH+2)^+$。

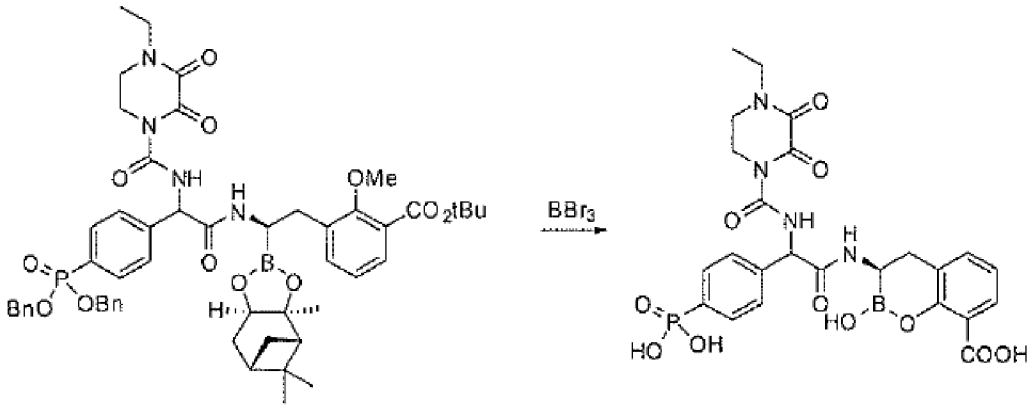
實例250：(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-膦醯基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

步驟1：合成3-((2R)-2-(2-(4-(雙(苄氧基)膦醯基)苯基)-2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯。



【0596】 向3-((2R)-2-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-碘苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯0.25 g (0.29 mmol)中添加二異丙基乙胺0.153 mL (0.88 mmol，3 eq)、肆(三苯基膦)鈀(0) 0.034 g (0.03 mmol，10 mol %)、亞磷酸二苄酯0.13 mL (0.58 mmol，2 eq)，接著添加1-甲基-2-吡咯啶酮(5 mL)及在氬氣下脫氣3X。將混合物在90℃下攪拌1小時，冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌3X，經硫酸鈉乾燥，及濃縮，以得到標題化合物。ESI-MS m/z 991 $(MH)^+$。

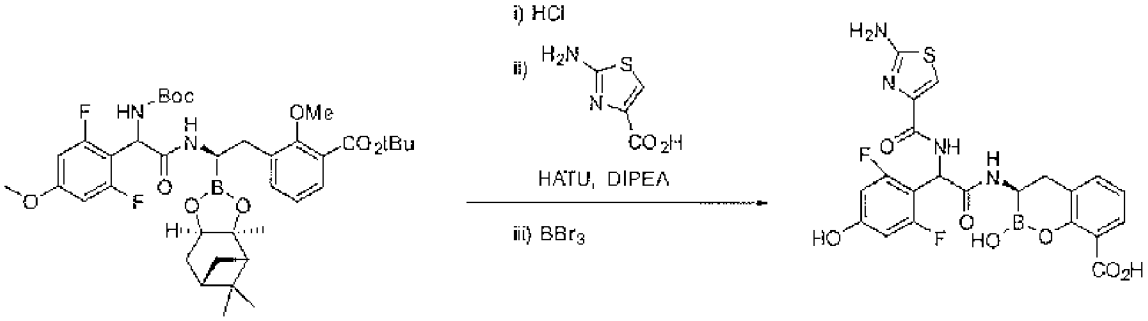
步驟2：合成(3R)-3-(2-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-2-(4-膦醯基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸。



【0597】 藉由按照一般脫去保護基及純化方法，將以上化合物用過量BBr_3處理，以於逆相HPLC純化後得到標題化合物。ESI-MS m/z 589

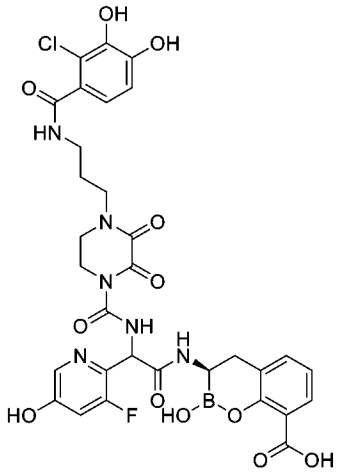
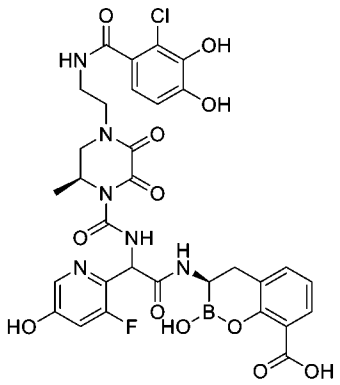
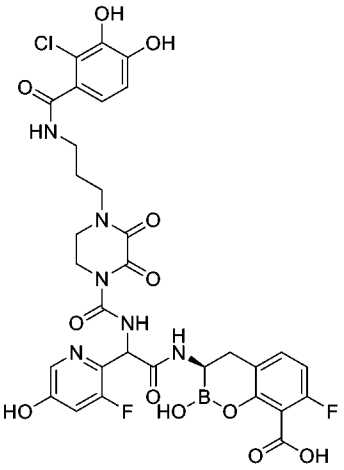
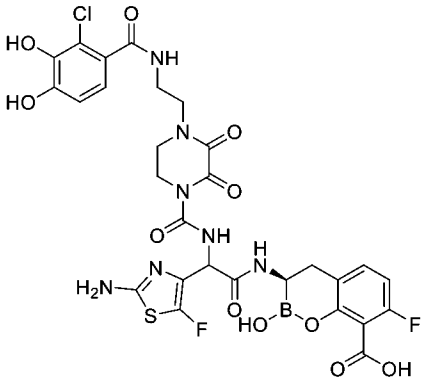
$(MH)^+$。

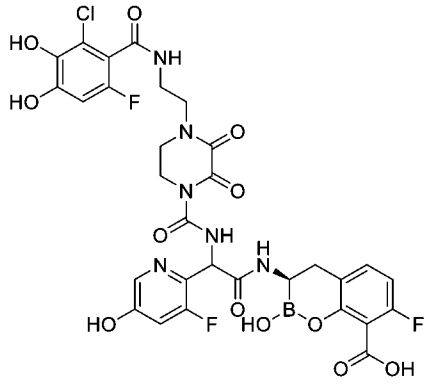
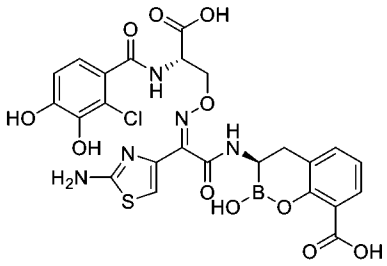
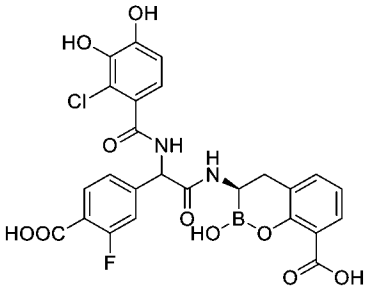
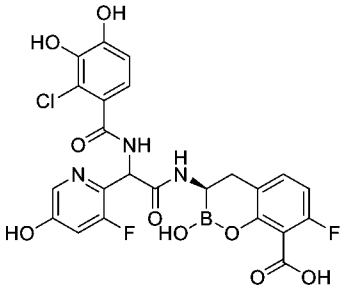
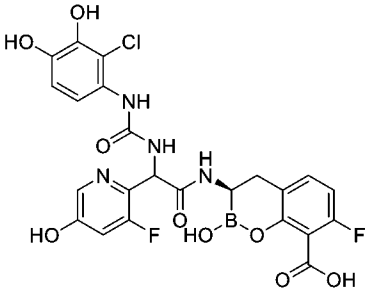
實例251：(3R)-3-(2-(2-胺基噻唑-4-甲醯胺基)-2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺基)-2-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]氧雜硼雜苯-8-甲酸

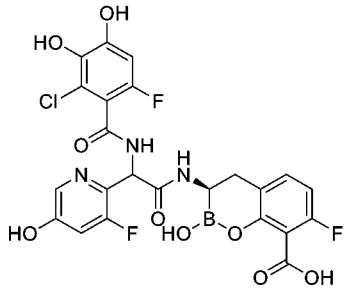
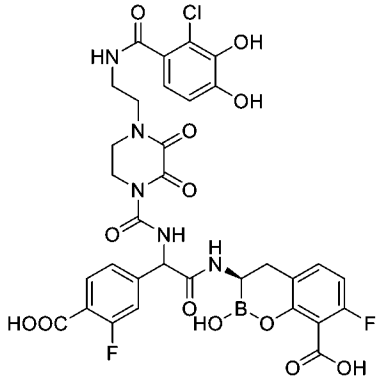
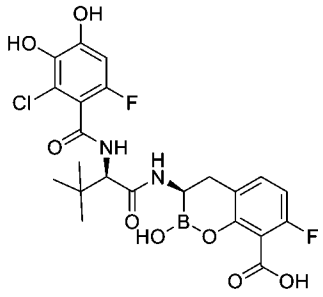
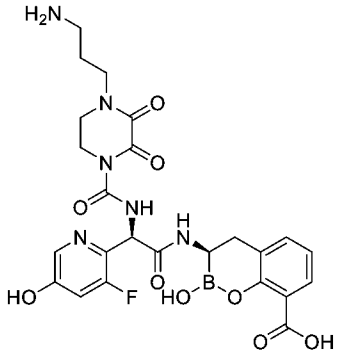
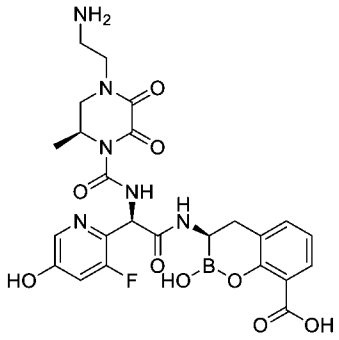


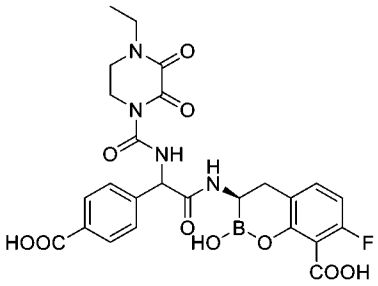
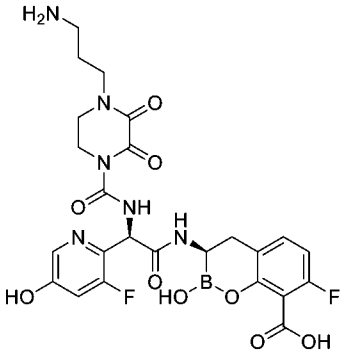
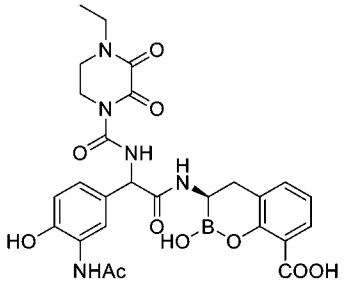
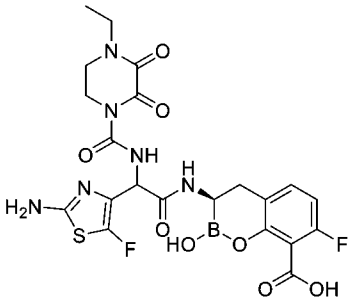
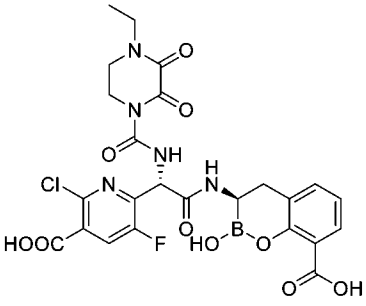
【0598】將3-((2R)-2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋苯并[d][1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)乙基)-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯之溶液以與實例17相同方式脫去保護基。向含於DMF (1.5 mL)中之粗產物(100 mg，0.150 mmol)之溶液中依序添加2-胺基噻唑-4-甲酸(24 mg，0.165 mmol)、HATU (69 mg，0.180 mmol)及DIPEA (52 μL，0.300 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後用水淬滅。分離層及將水層用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以與實例17相似方式製備標題化合物。ESI-MS m/z 519 $(M+H)^+$。

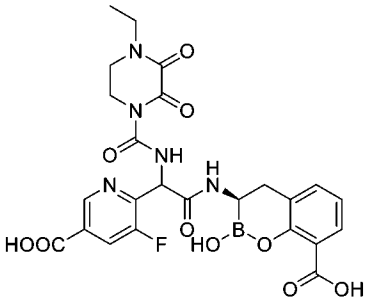
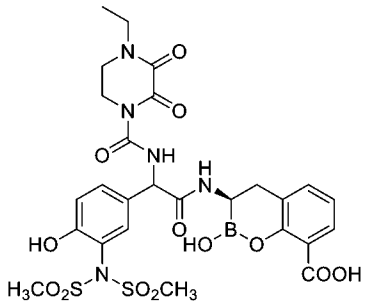
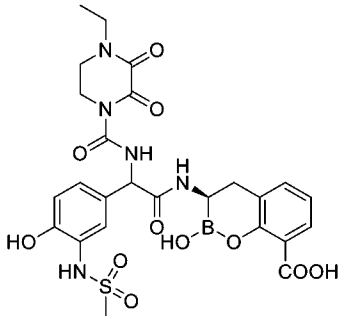
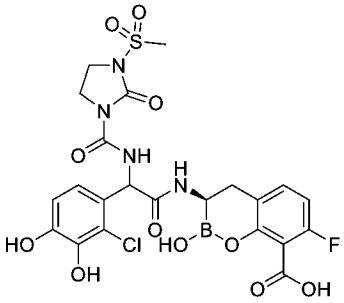
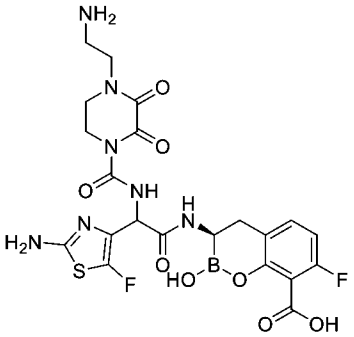
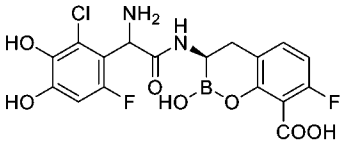
表1.實例化合物。

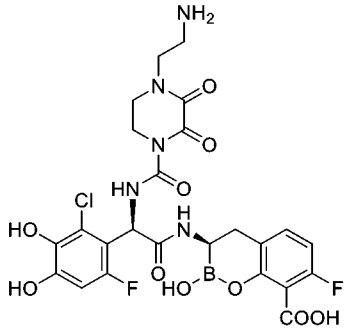
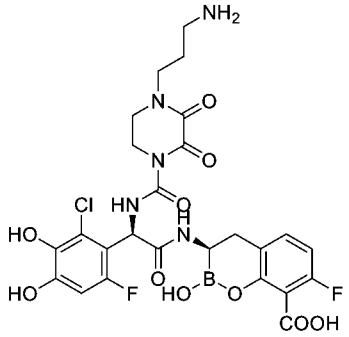
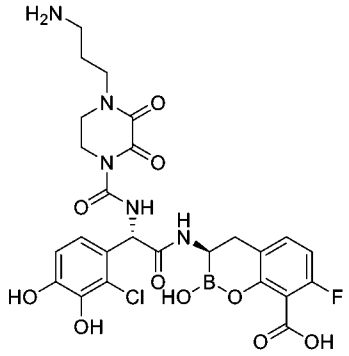
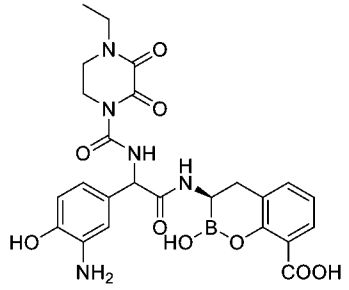
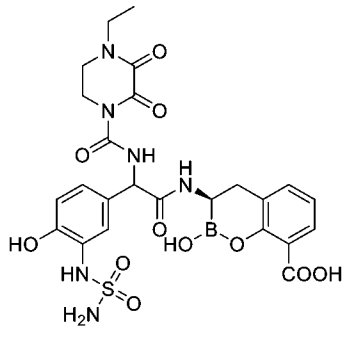
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
1		742.86	743.2
2		742.86	743.1
3		760.85	761.2
4		751.86	752.1

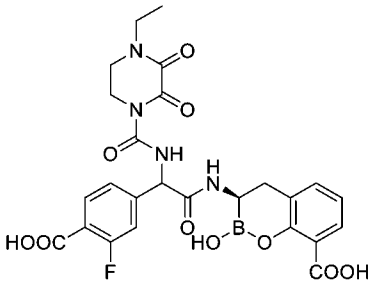
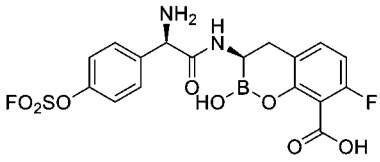
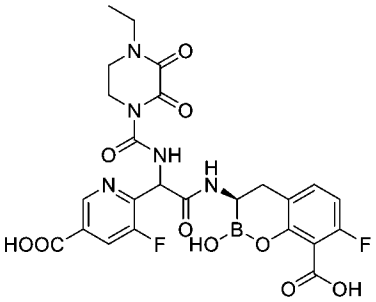
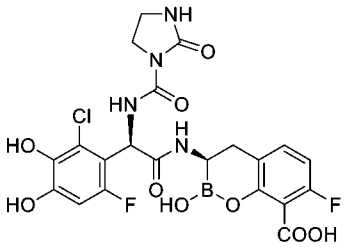
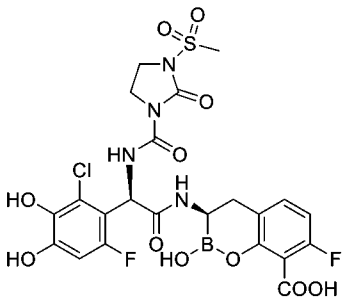
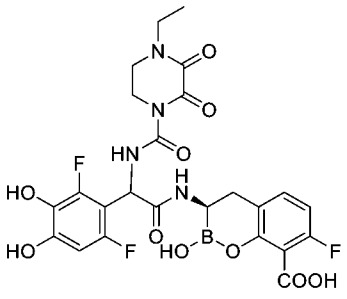
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
5		764.82	765.1
6		633.78	634.0
7		572.69	573.1
8		563.66	564
9		578.67	579

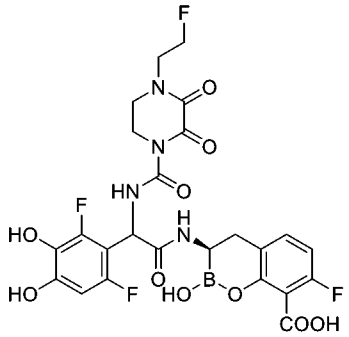
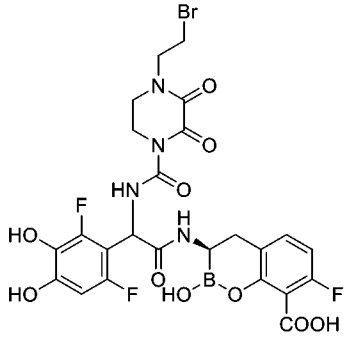
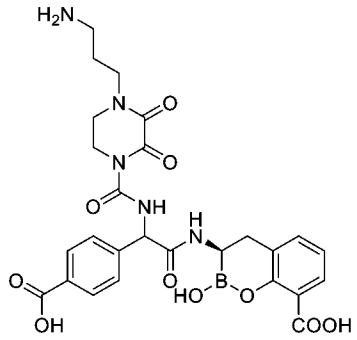
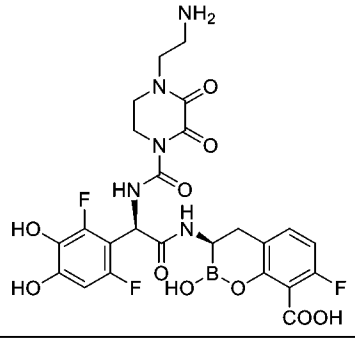
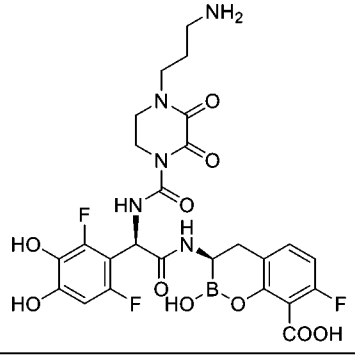
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
10		581.65	582.1
11		773.85	774.1
12		526.68	527.1
13		572.31	573.1
14		572.31	573.2

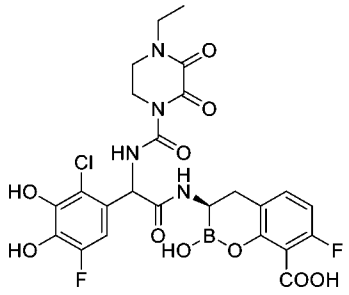
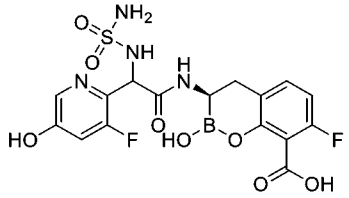
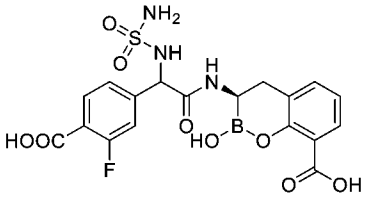
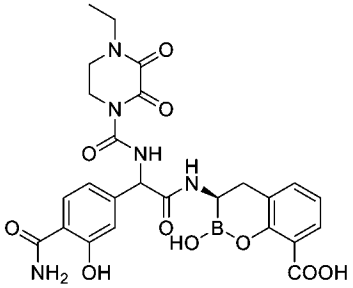
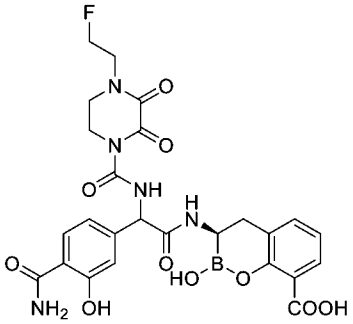
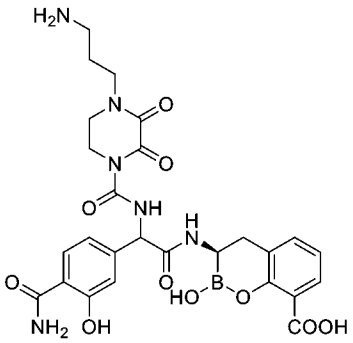
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
15		570.29	571
16		590.30	591.2
17		581.35	582
18		566.30	567.1
19		605.72	606.1

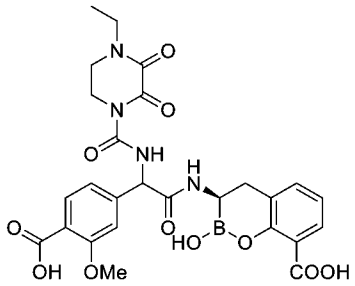
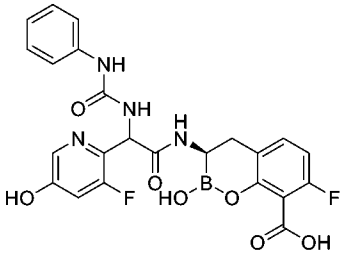
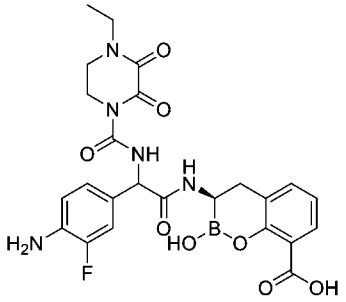
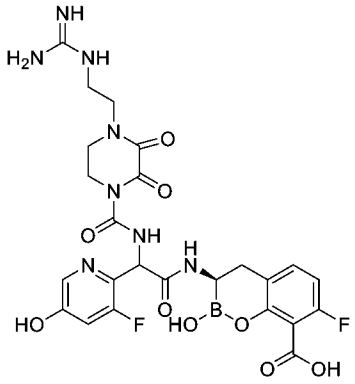
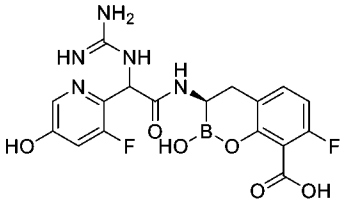
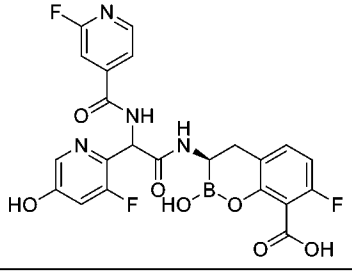
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
20		571.28	572.1
21		695.48	696
22		617.39	618
23		614.75	615.1
24		581.31	582.1
25		442.56	443

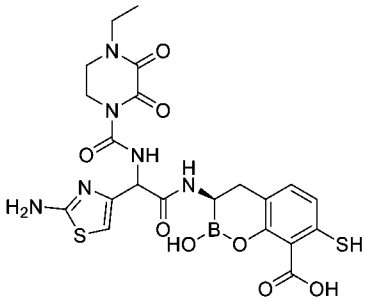
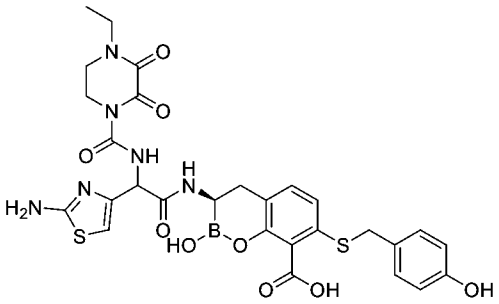
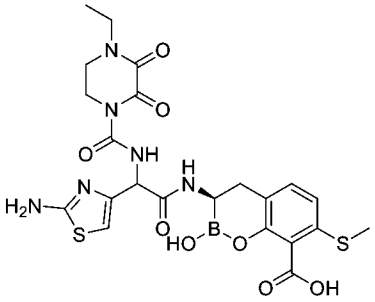
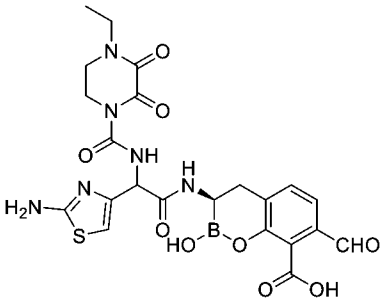
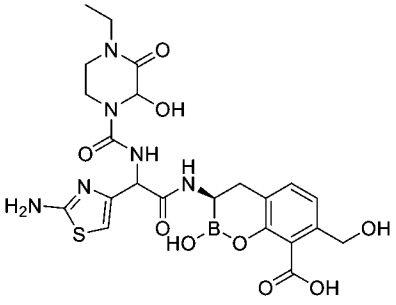
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]$^+$
26		625.73	626
27		639.76	620
28		621.77	622.2
29		539.31	540
30		618.38	619

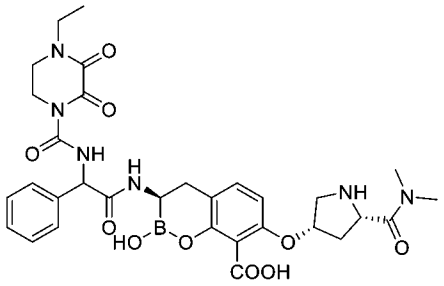
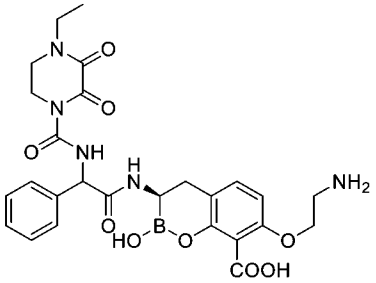
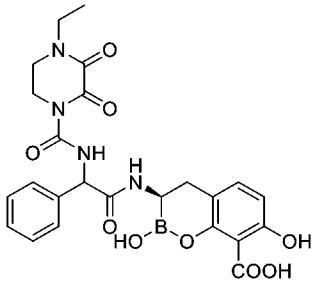
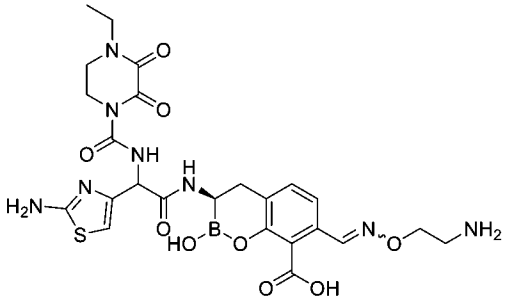
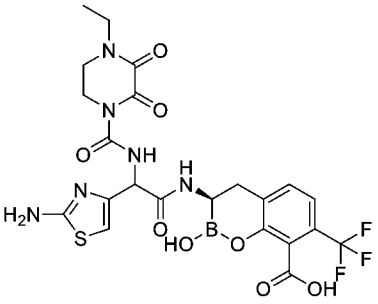
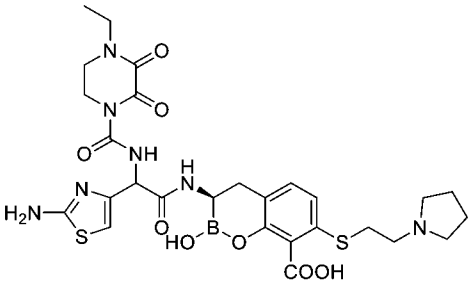
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
31		570.29	571
32		456.18	457
33		589.27	590.1
34		554.65	555
35		632.74	633
36		594.26	595

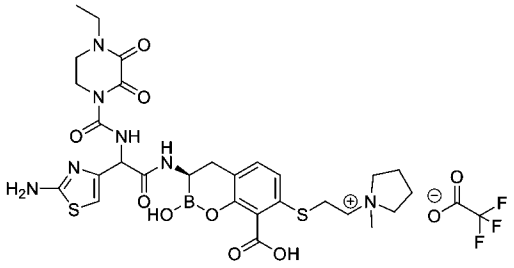
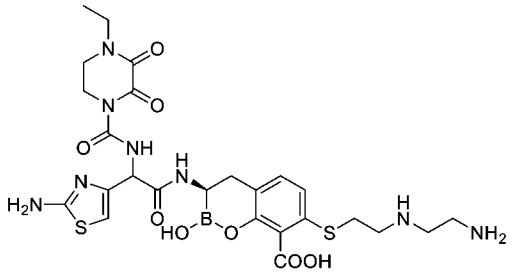
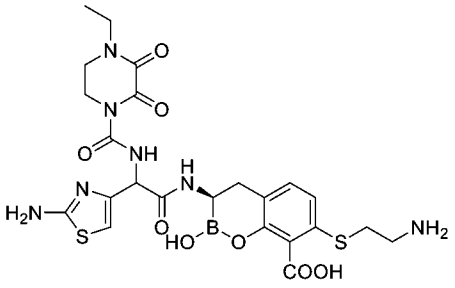
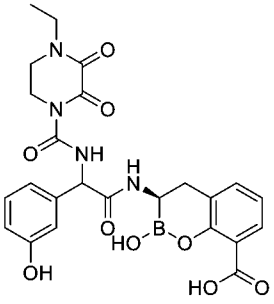
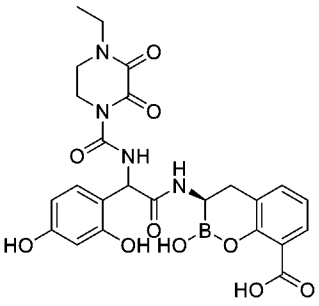
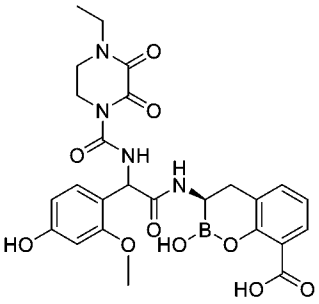
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
37		612.25	613
38		673.16	674
39		581.35	582
40		609.28	610
41		623.31	624

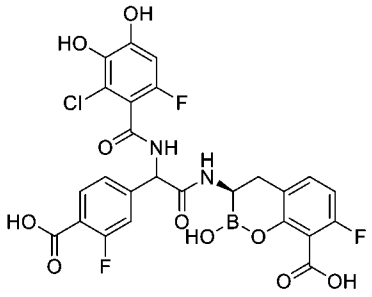
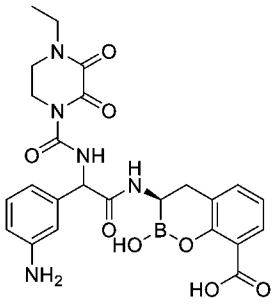
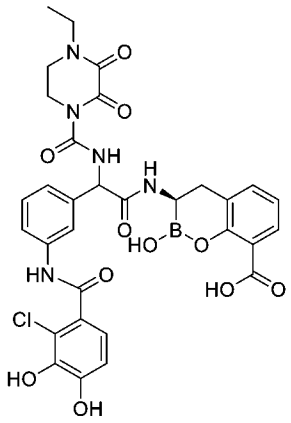
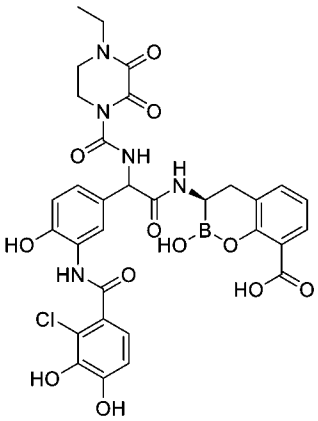
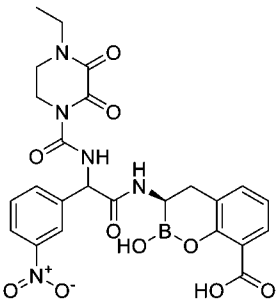
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
42		610.71	611
43		472.18	473
44		481.21	482.1
45		567.32	568
46		585.31	586
47		596.36	597

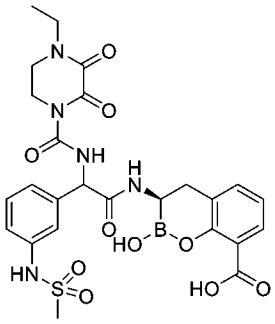
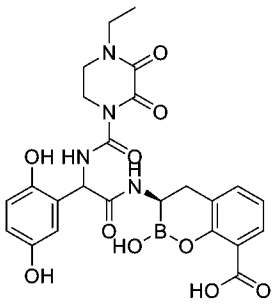
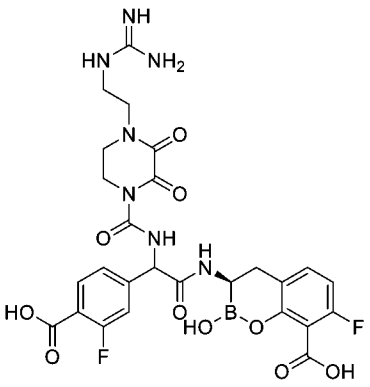
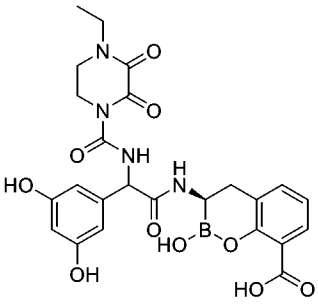
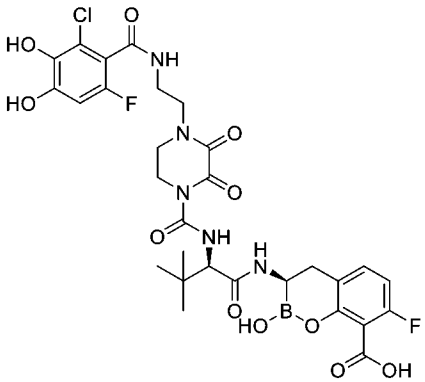
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
48		582.33	583
49		512.23	513.1
50		541.30	542.2
51		618.32	619.2
52		435.15	436.1
53		516.20	516.6

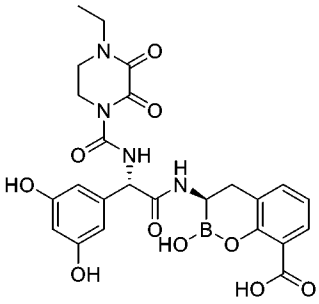
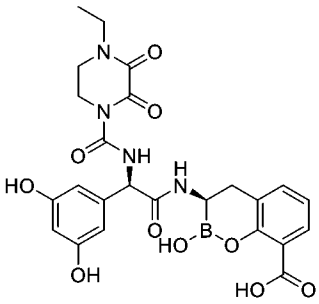
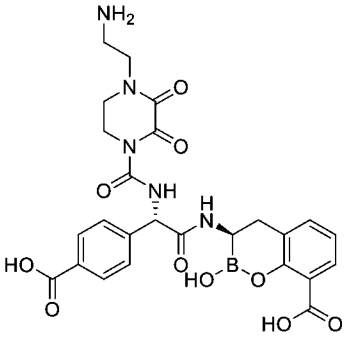
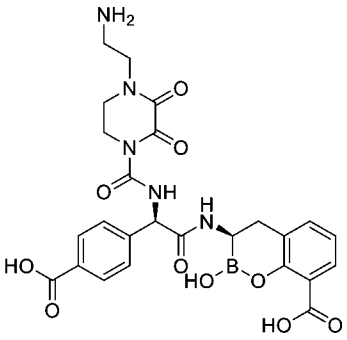
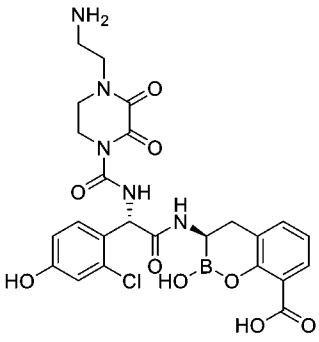
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
54		562.38	562.2
55		668.50	690.9 [M+Na]+
56		576.41	577.1
57		558.33	559
58		562.36	563

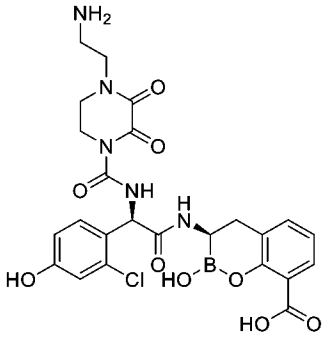
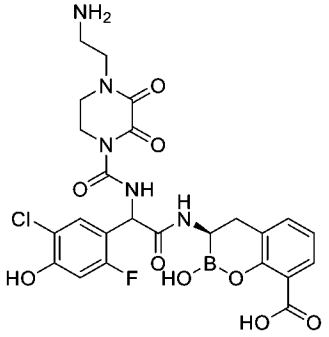
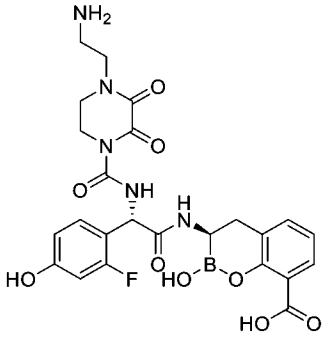
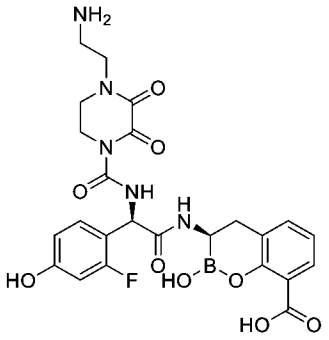
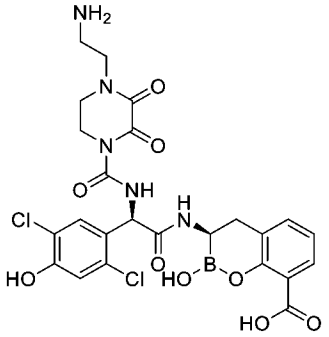
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
59		664.48	665.3
60		567.36	568.2
61		524.29	525.3
62		616.41	617
63		598.32	599.1
64		659.54	660.2

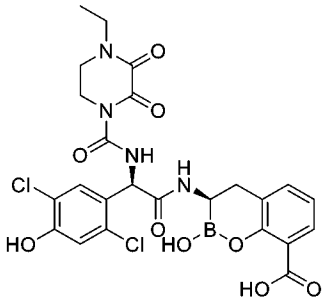
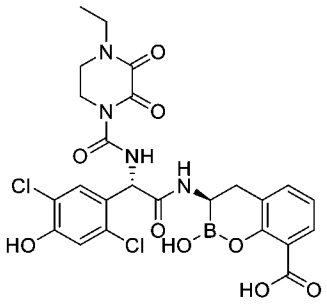
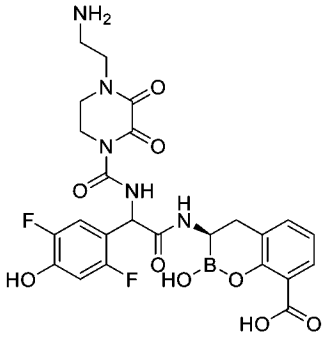
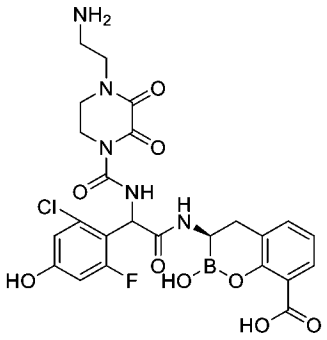
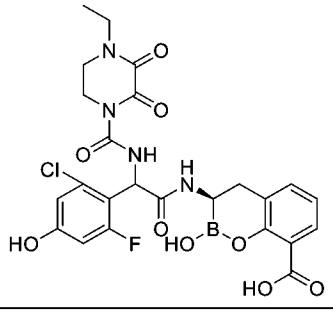
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
65		673.57	674.2 (M)+
66		648.52	649.2
67		605.45	606.1
68		524.3	525
69		540.3	541
70		554.3	555

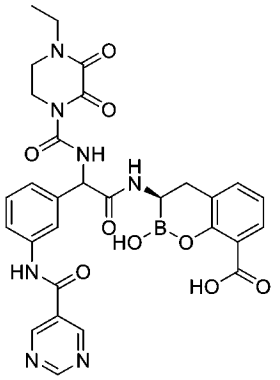
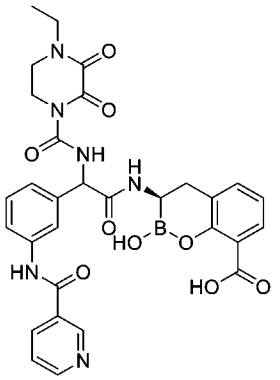
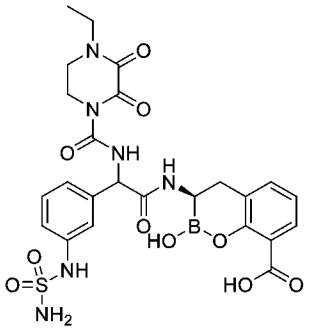
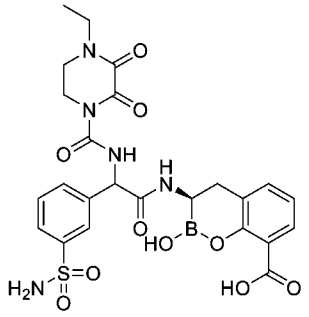
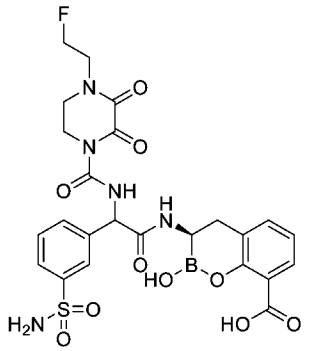
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
71		608.7	609.0
72		523.3	524
73		693.9	694
74		709.9	710
75		553.3	554

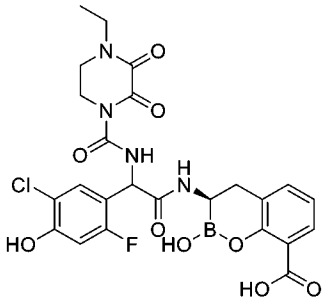
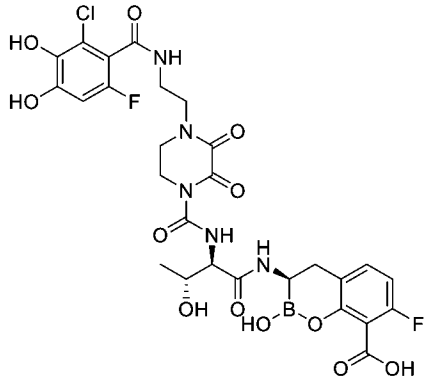
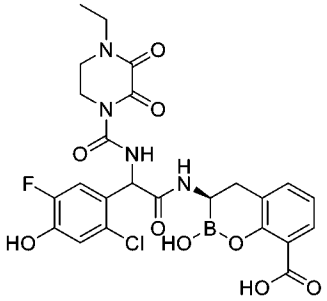
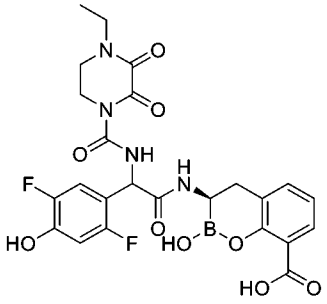
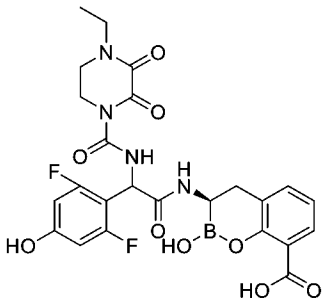
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
76		601.4	602
77		540.3	541
78		645.3	646.2
79		540.3	541
80		709.8	710.2

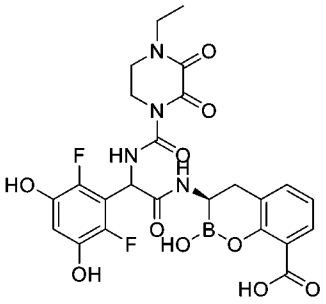
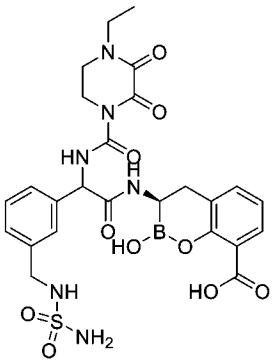
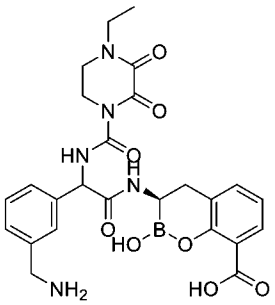
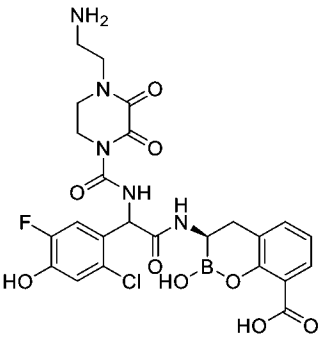
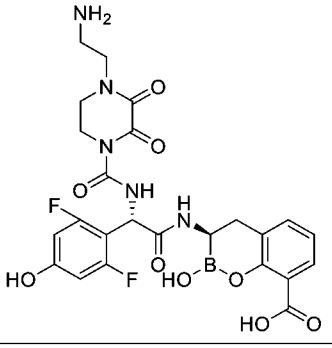
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
81		540.3	541
82		540.3	541
83		567.3	568.2
84		567.3	568.3
85		573.8	574.0

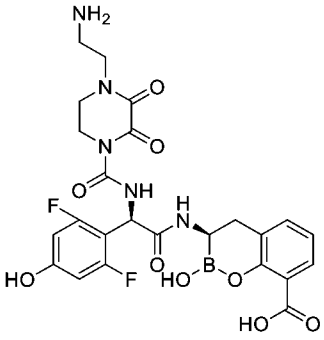
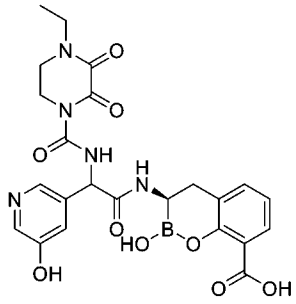
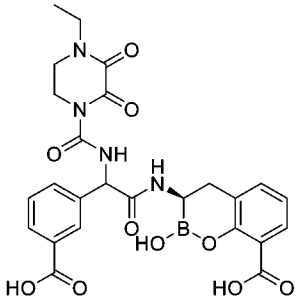
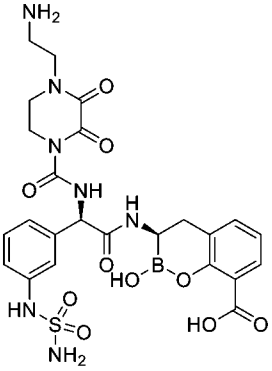
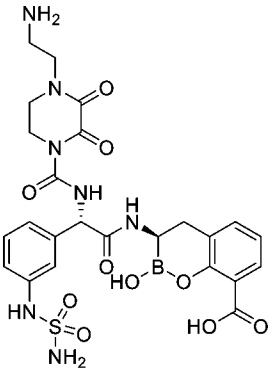
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
86		573.8	574.0
87		591.7	592.0
88		557.3	558.0
89		557.3	558.1
90		608.2	608.0

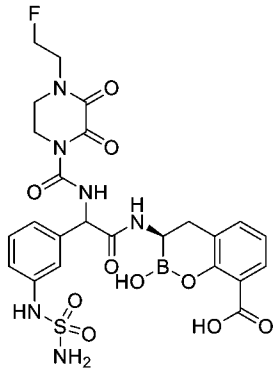
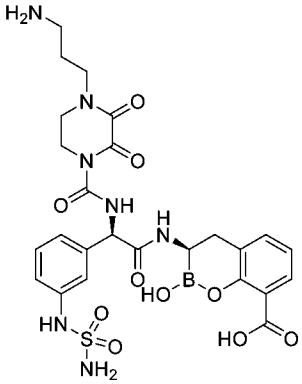
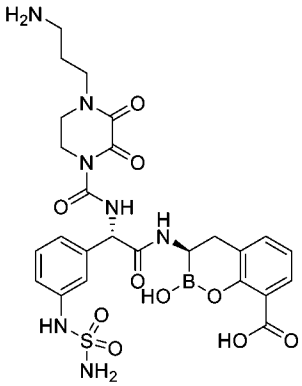
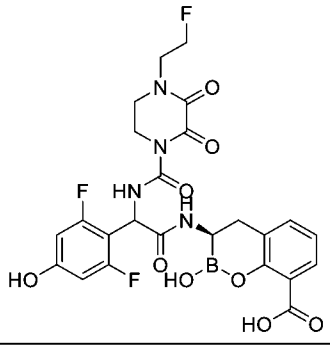
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
91		593.2	592.5
92		593.2	592.5
93		575.3	575.5
94		591.7	592.0
95		576.7	577.0

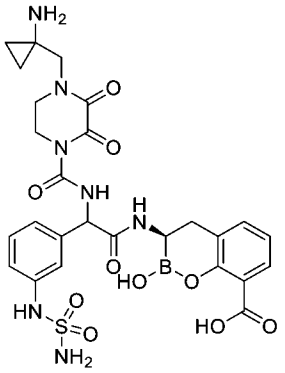
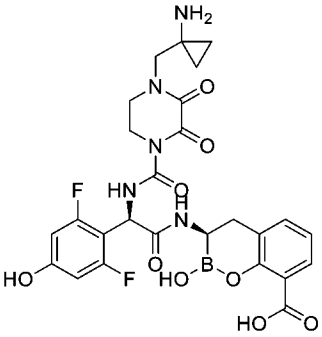
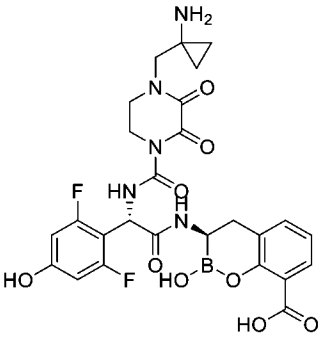
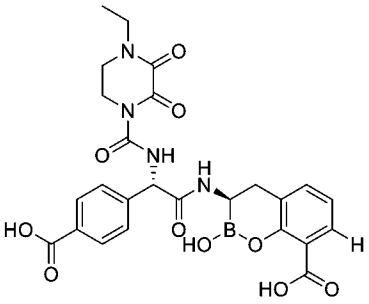
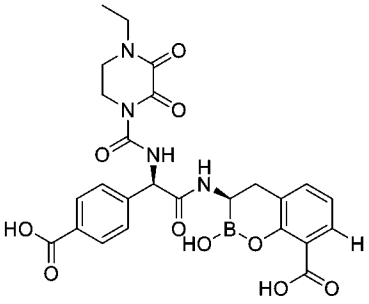
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
96		629.4	630
97		628.4	629
98		602.4	603
99		587.4	588
100		605.4	606

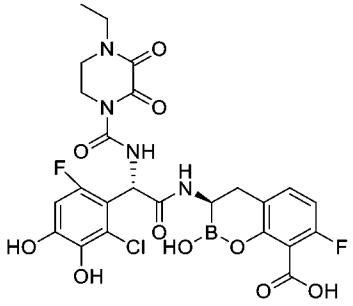
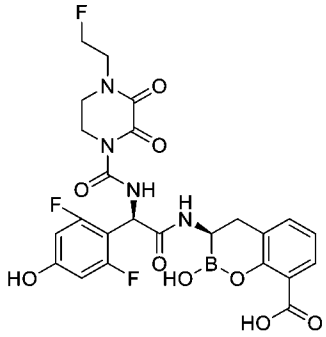
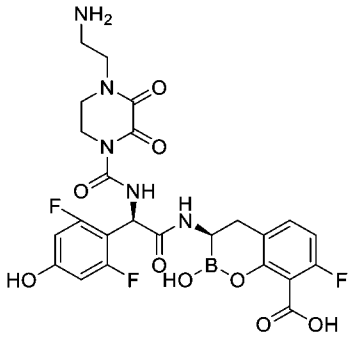
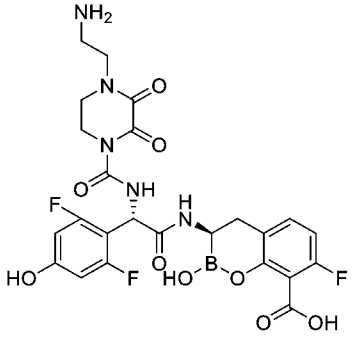
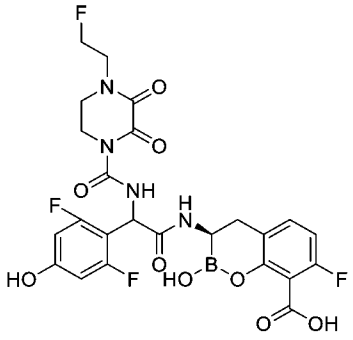
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
101		576.7	577.2
102		697.8	698.2
103		576.7	576.6
104		560.3	560.6
105		560.3	560.6

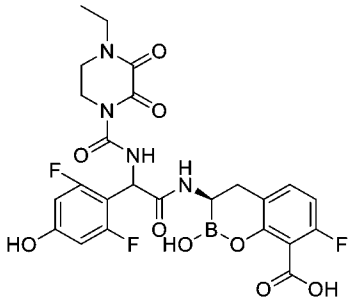
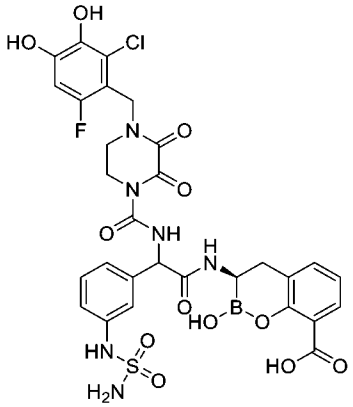
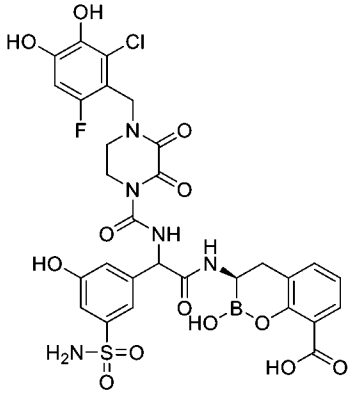
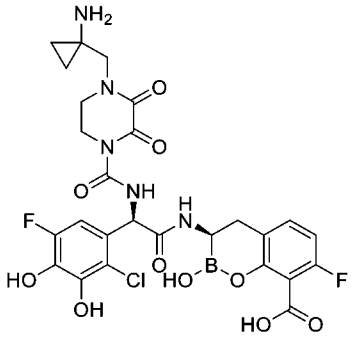
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
106		576.3	577
107		616.4	617
108		537.3	538
109		591.7	592.0
110		575.3	576.0

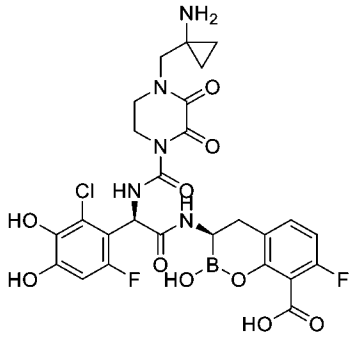
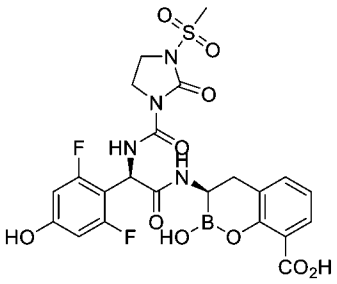
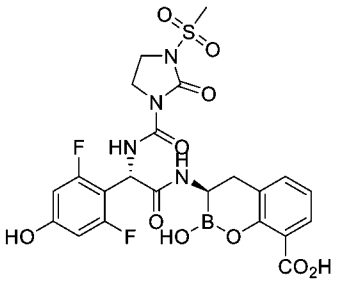
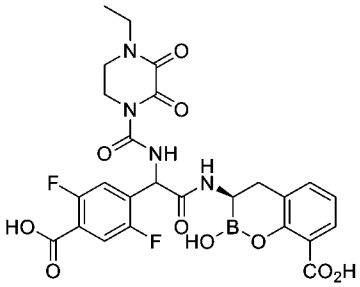
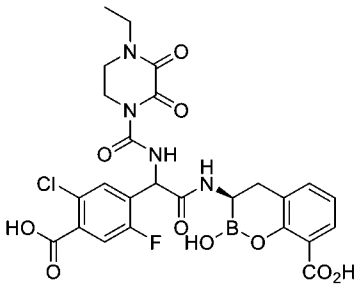
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
111		575.3	576.1
112		525.3	526.2
113		552.3	553
114		617.4	618
115		617.4	618

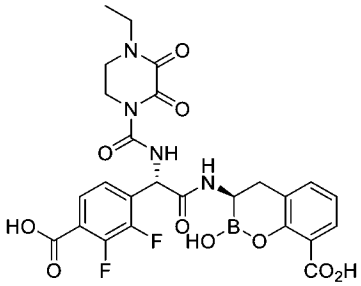
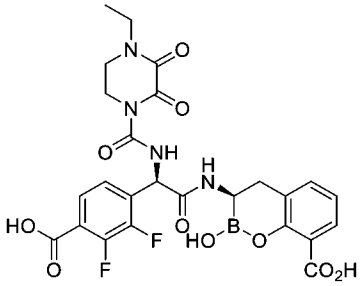
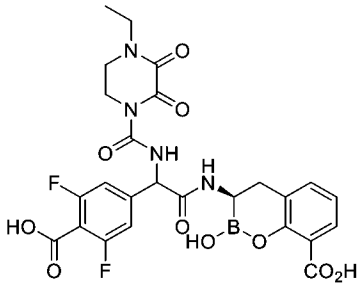
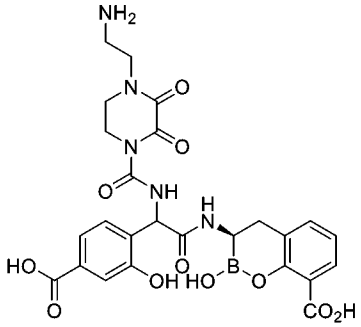
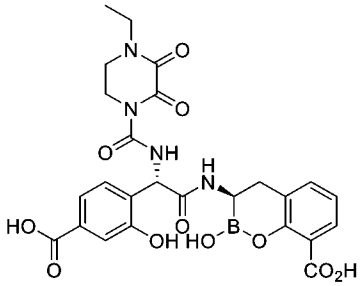
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
116		620.4	621
117		631.4	632
118		631.4	632
119		578.3	579

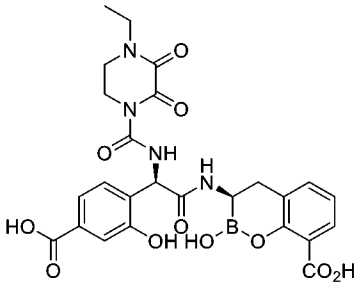
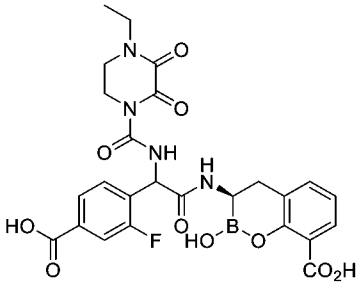
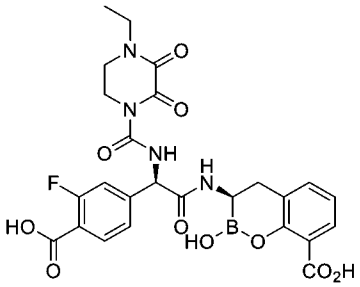
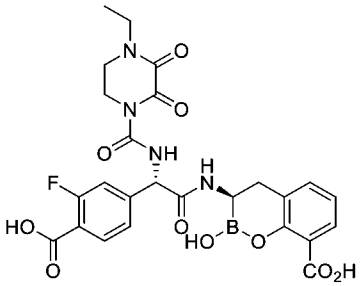
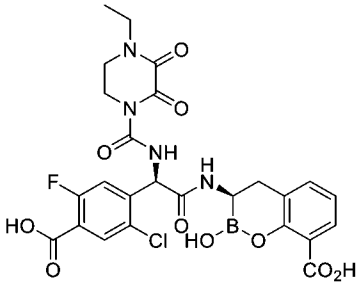
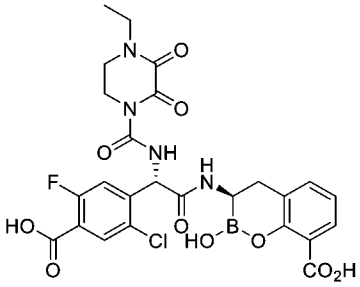
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
120		643.4	644
121		601.3	602
122		601.3	602
123		552.3	553.2
124		552.3	553.2

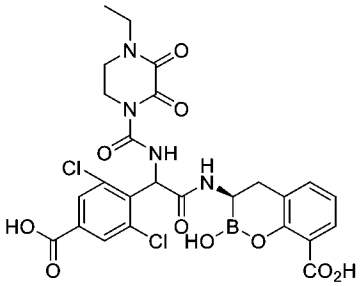
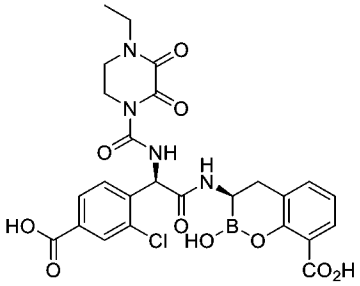
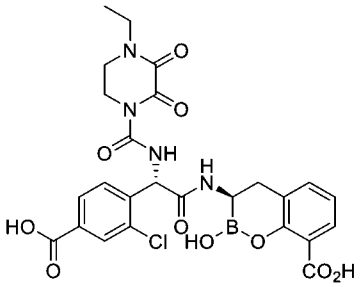
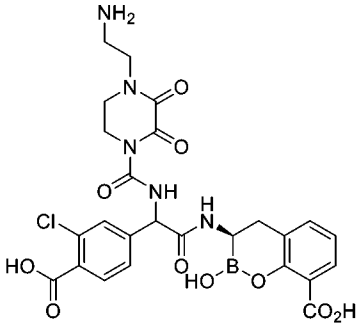
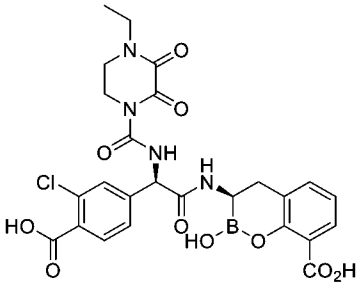
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
125		610.7	611.1
126		578.3	579
127		593.3	594.2
128		593.3	594.2
129		596.3	597.2

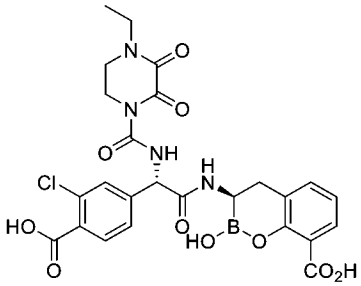
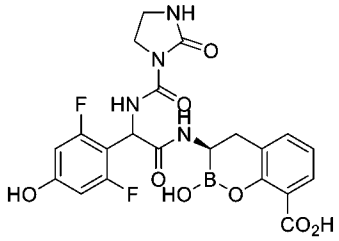
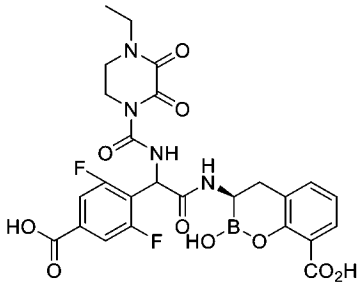
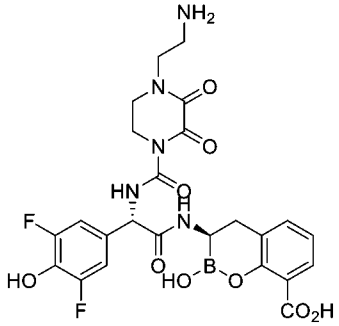
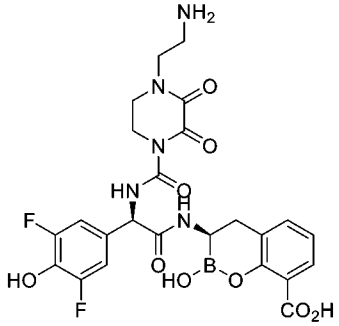
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
130		578.3	579.2
131		748.9	749
132		749.9	750
133		651.8	652

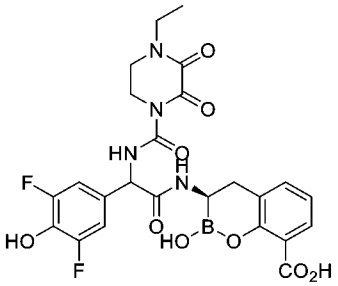
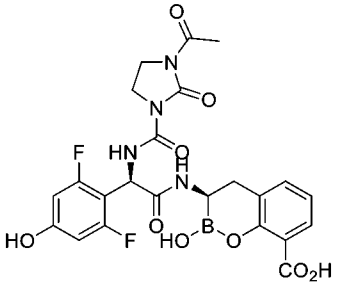
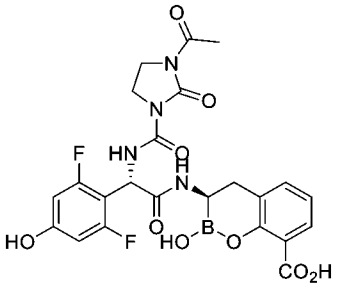
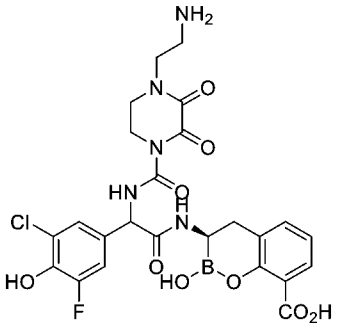
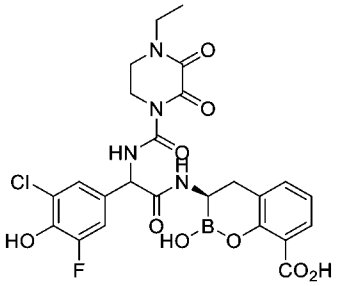
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
134		651.8	652
135		582.3	583.0
136		582.3	583.0
137		588.3	589.1
138		604.7	605.0

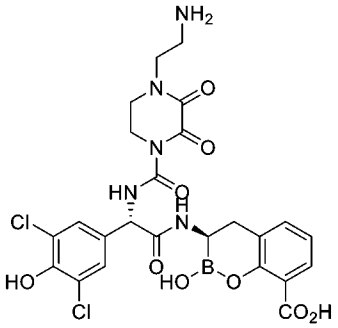
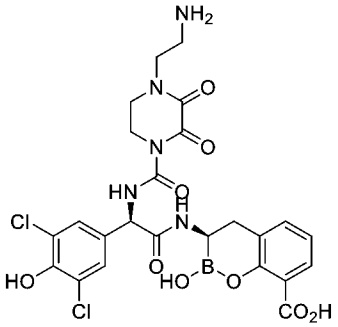
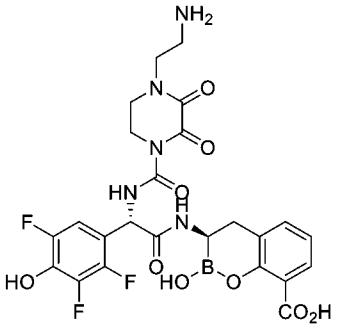
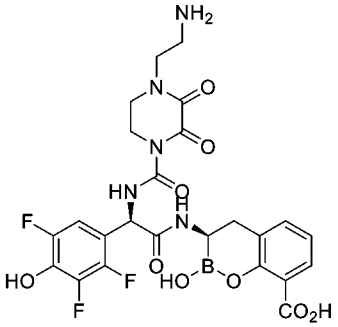
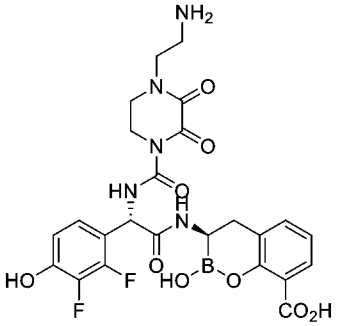
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
139		588.3	589.2
140		588.3	589.2
141		588.3	589.0
142		583.3	584.0
143		568.3	569.1

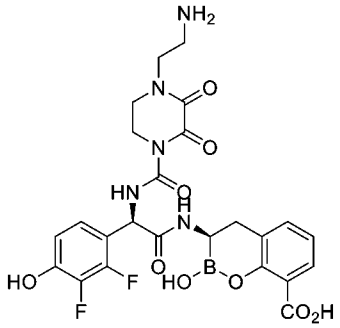
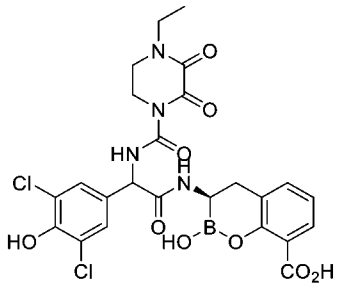
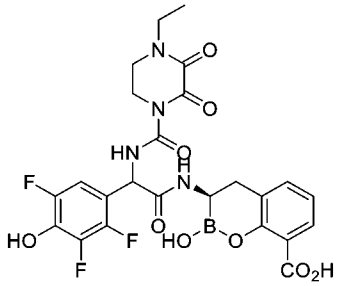
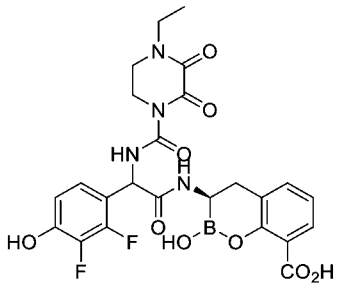
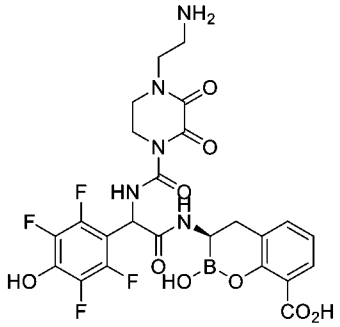
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
144		568.3	569.0
145		570.3	571.0
146		570.3	570.7
147		570.3	570.6
148		604.7	604.6
149		604.7	604.5

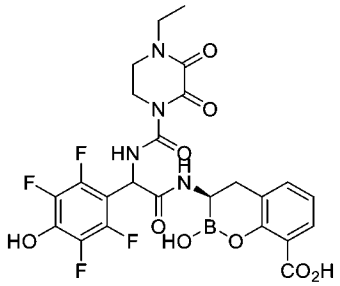
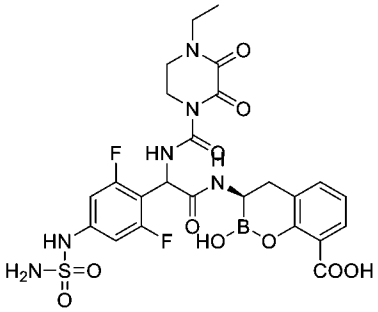
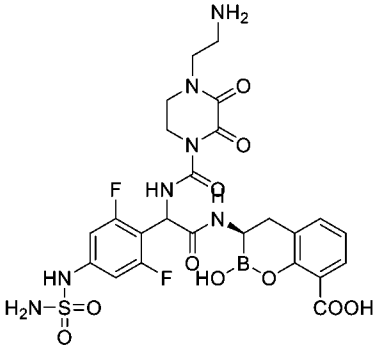
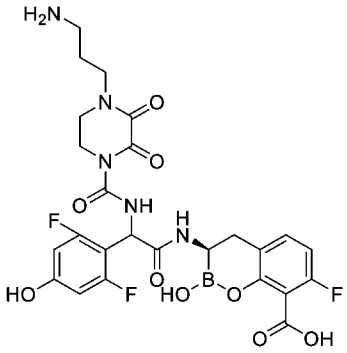
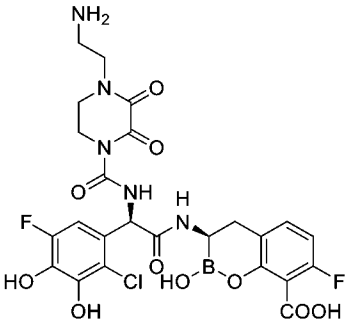
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
150		621.2	621.0
151		586.7	586.6
152		586.7	586.6
153		601.8	601.6
154		586.7	586.6

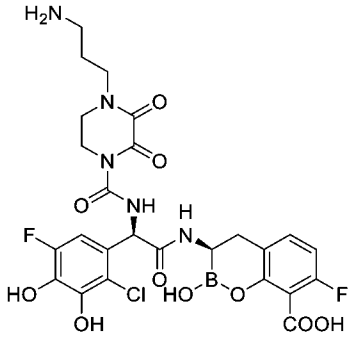
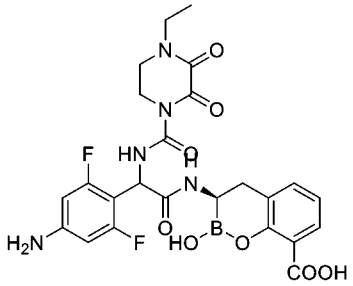
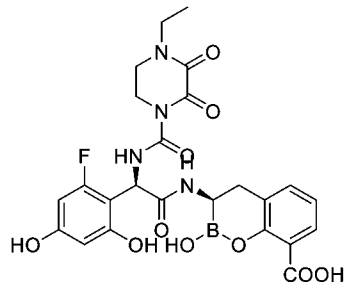
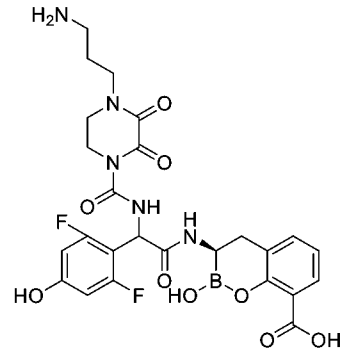
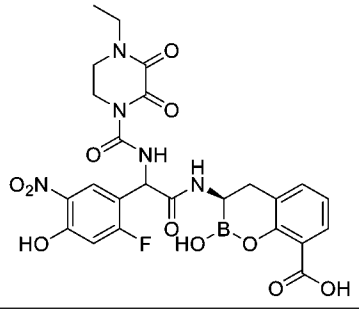
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
155		586.7	586.6
156		504.2	505.0
157		588.3	589.1
158		575.3	576.1
159		575.3	576.1

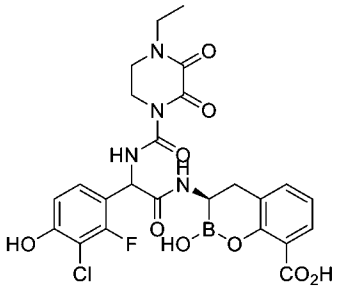
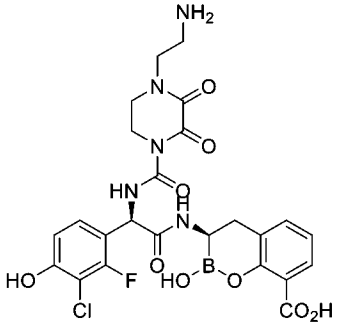
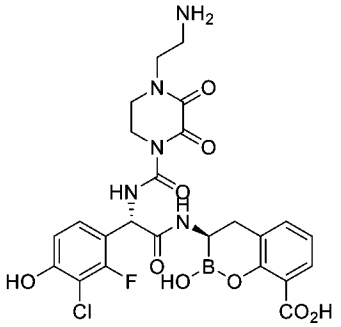
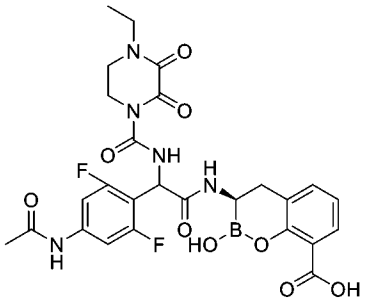
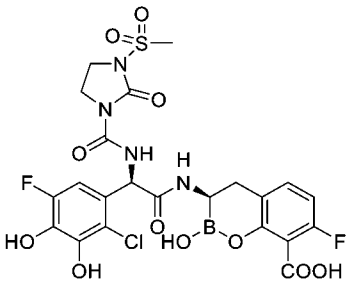
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
160		560.3	561.0
161		546.2	547.0
162		546.2	547.1
163		591.7	591.7
164		576.7	576.7

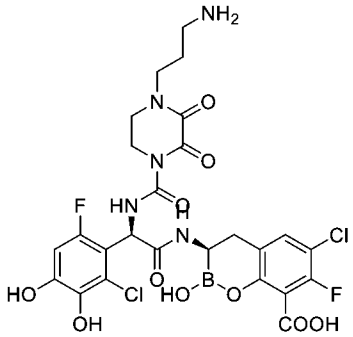
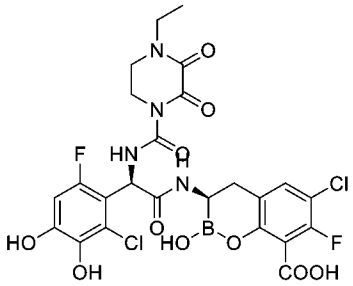
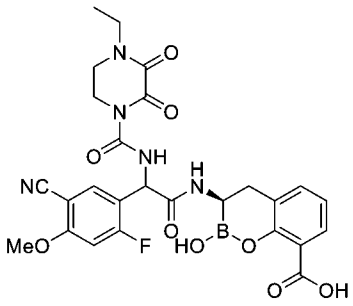
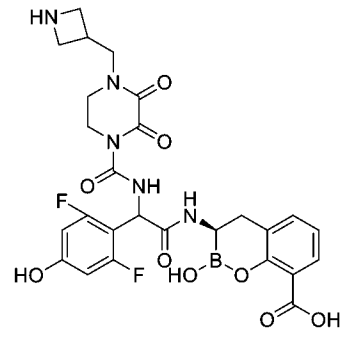
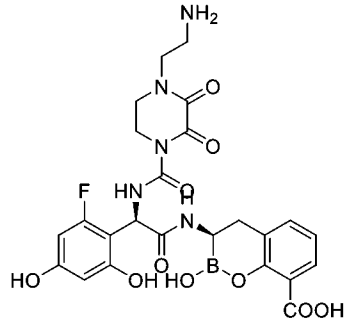
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
165		608.2	607.7
166		608.2	607.7
167		593.3	593.7
168		593.3	593.8
169		575.3	575.8

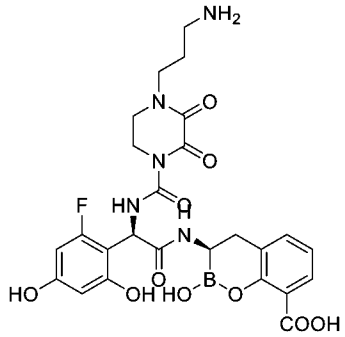
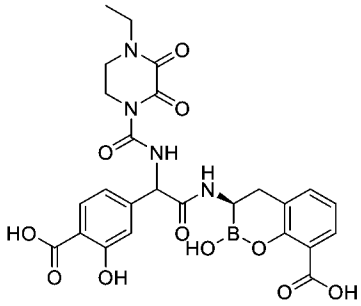
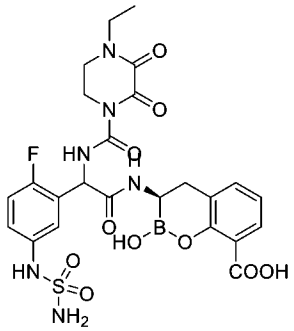
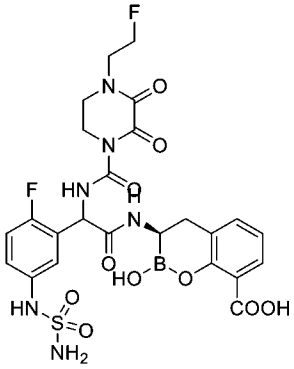
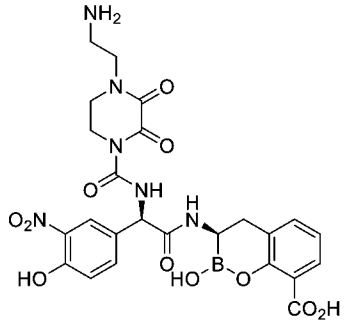
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
170		575.3	575.8
171		593.2	592.7
172		578.3	578.8
173		560.3	560.8
174		611.3	612.0

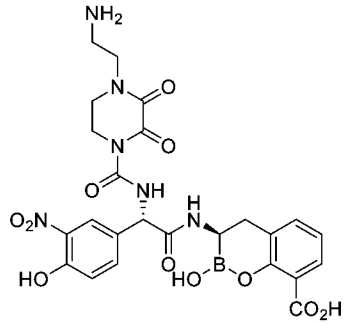
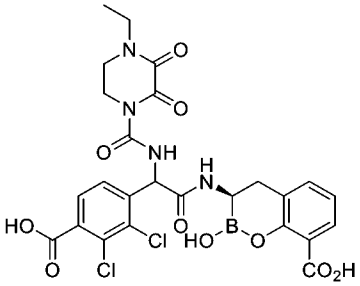
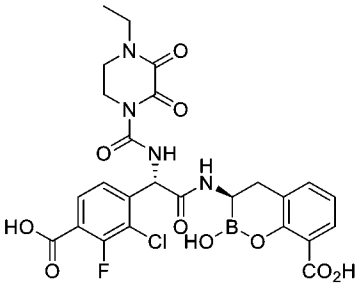
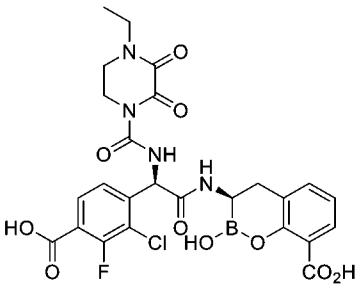
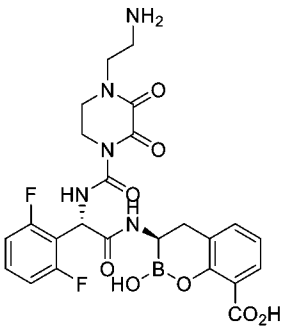
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
175		596.3	597.2
176		638.4	639
177		653.4	654
178		607.3	608.2
179		625.7	626

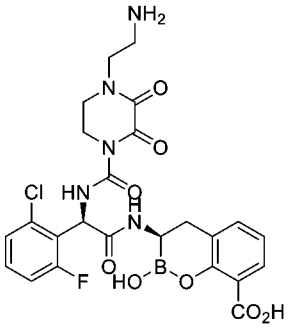
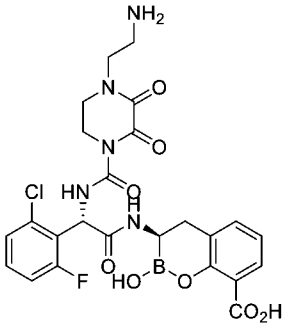
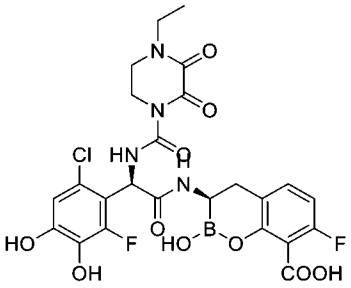
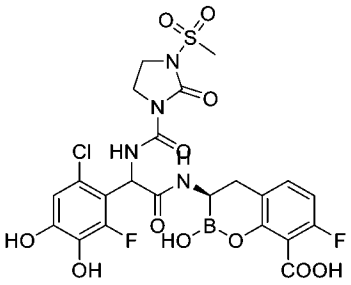
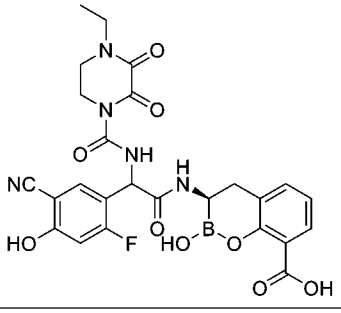
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
180		639.8	640
181		559.3	660
182		558.3	659
183		589.3	590.2
184		587.3	588.2

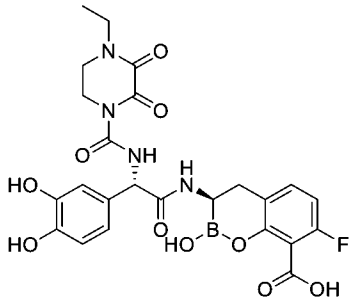
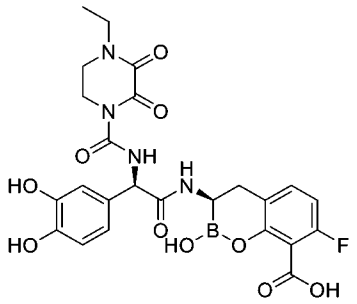
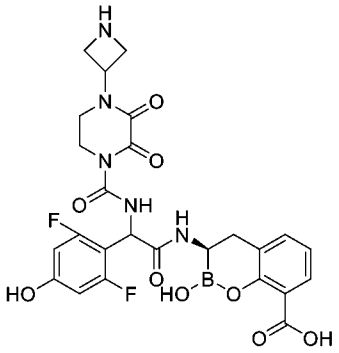
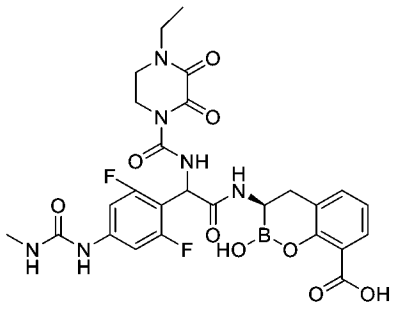
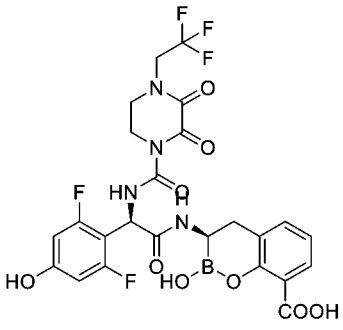
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
185		576.7	577.2
186		591.7	591.9
187		591.7	591.9
188		601.3	602.2
189		632.7	633

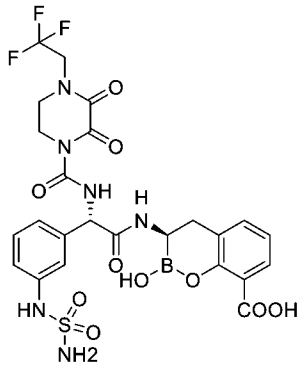
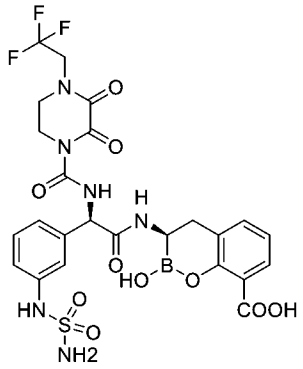
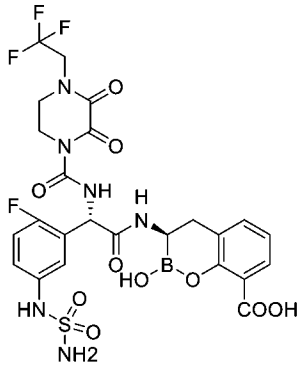
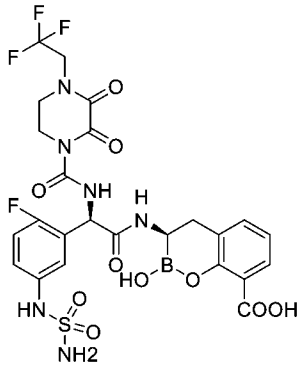
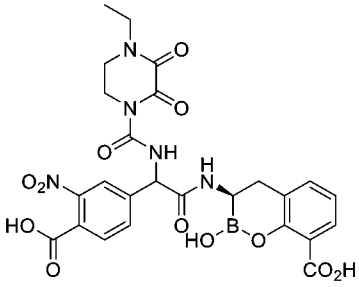
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
190		674.2	674
191		645.2	645
192		581.3	582.2
193		601.3	602.2
194		573.3	574

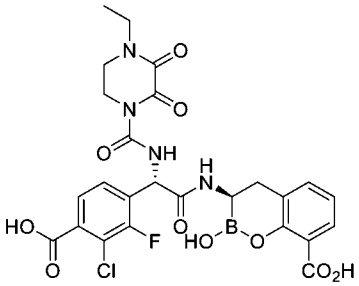
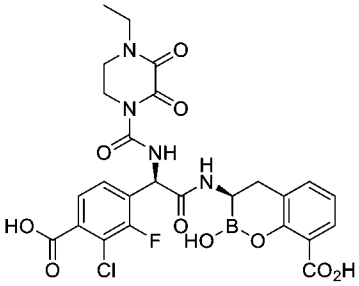
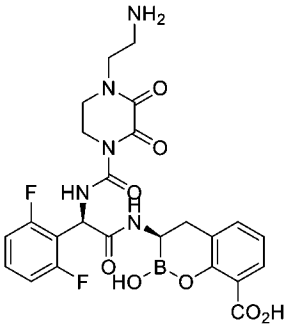
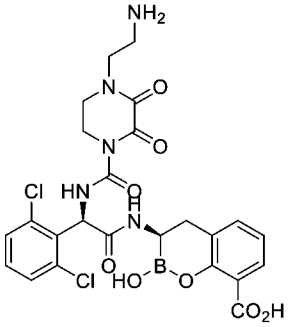
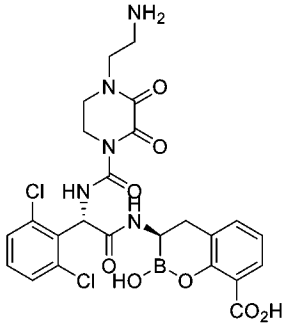
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
195		587.3	588
196		568.3	569.2
197		620.4	621
198		638.4	639
199		584.3	584.7

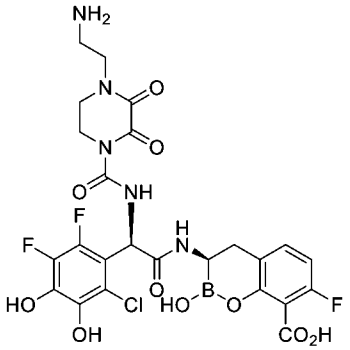
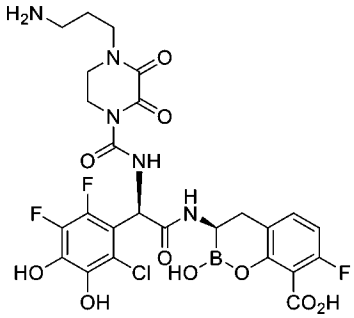
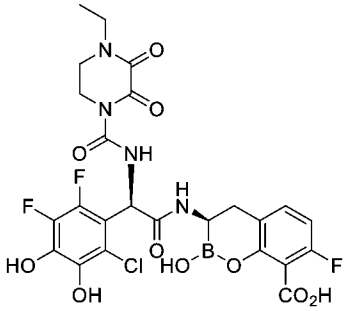
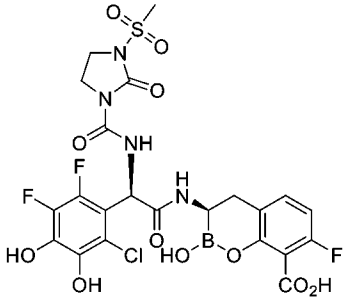
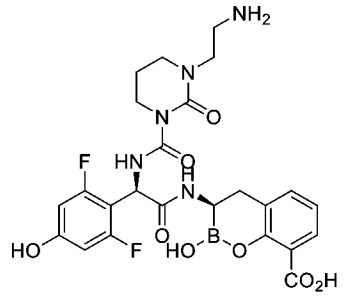
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
200		584.3	584.6
201		621.2	620.7
202		604.7	604.7
203		604.7	604.7
204		559.3	559.8

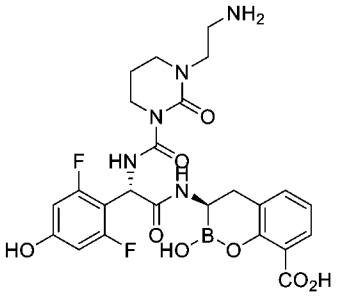
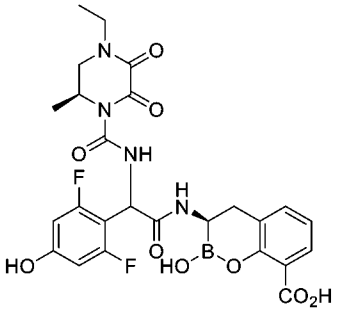
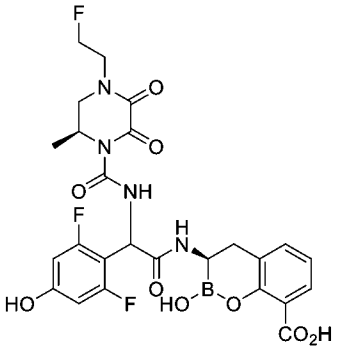
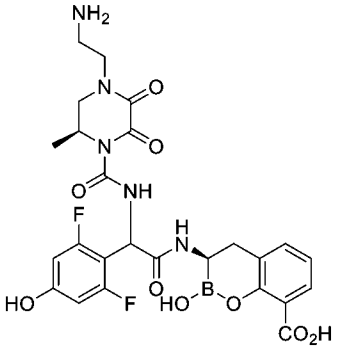
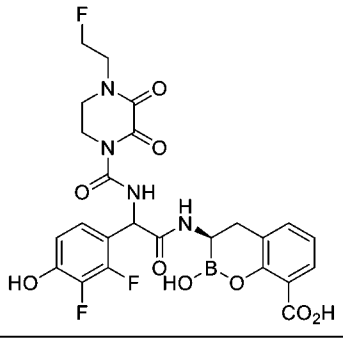
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，$[MH]^+$
205		575.7	575.8
206		575.7	575.7
207		610.7	611
208		632.7	633
209		567.3	568.2

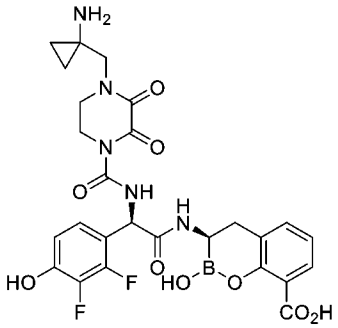
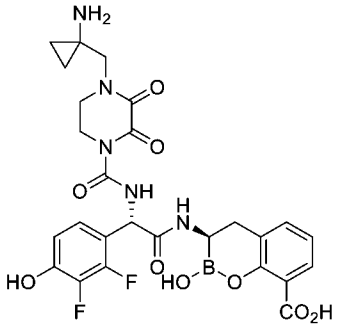
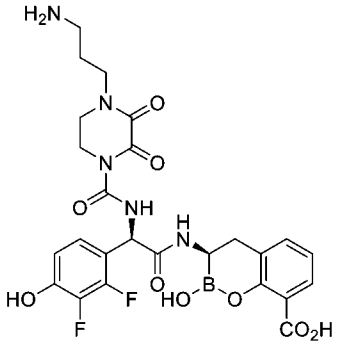
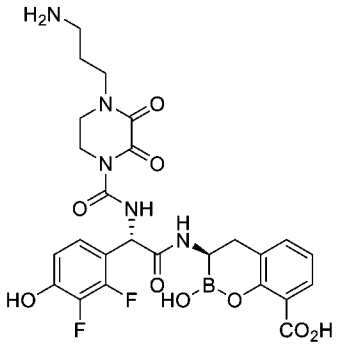
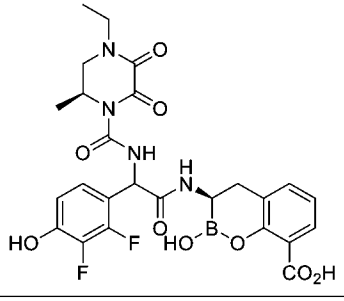
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
210		558.3	558.6
211		558.3	540.6 [MH+-18] 558.6
212		587.3	588.2
213		616.3	617.2
215		614.2	615

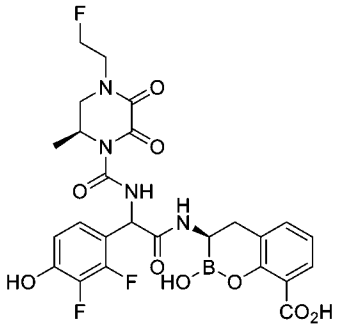
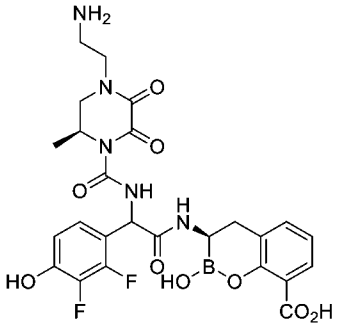
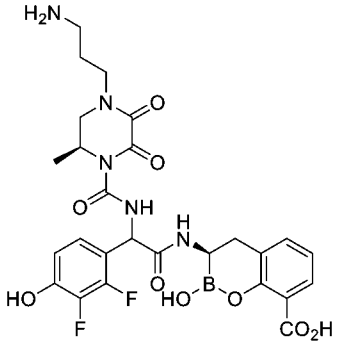
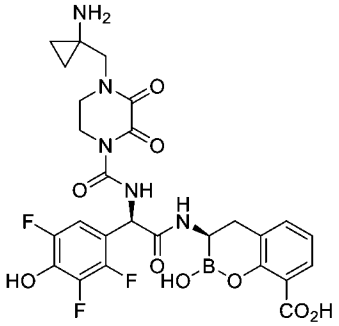
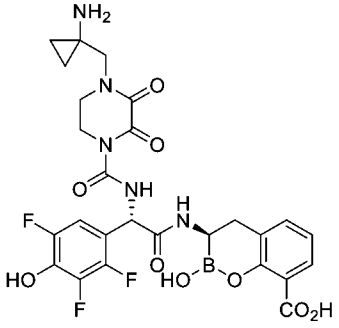
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
216		656.4	657
217		656.4	657
218		674.3	675
219		674.3	675
220		597.3	597.6

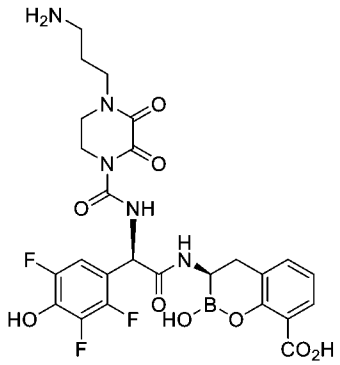
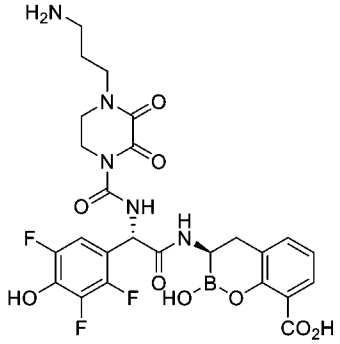
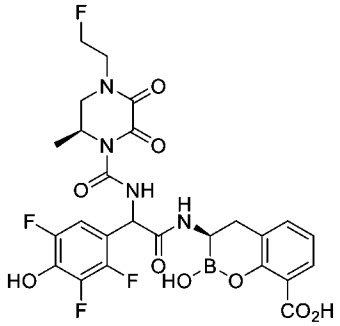
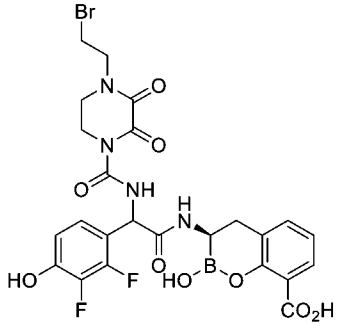
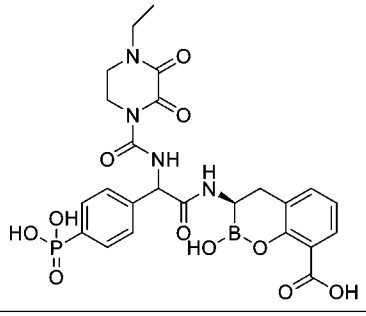
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
221		604.7	604.5
222		604.7	604.5
223		559.3	560.0
224		592.2	591.5
225		592.2	591.5

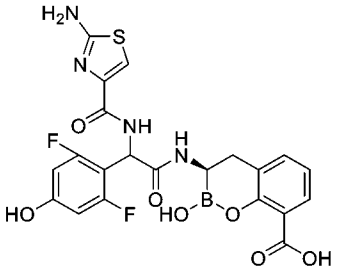
實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
226		643.7	644.1
227		657.7	658.1
228		628.7	629.1
229		650.7	651.1
230		561.3	561.7

實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
231		561.3	561.6
232		574.3	575.0
233		592.3	592.6
234		589.3	589.6
235		578.3	578.6

實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
236		601.3	601.6
237		601.3	601.6
238		589.3	589.8
239		589.3	589.8
240		574.3	575.0

實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
241		592.3	592.6
242		589.3	589.6
243		603.3	604.2
244		619.3	619.5
245		619.3	619.5

實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
246		607.3	607.6
247		607.3	607.6
248		610.3	610.5
249		639.2	638.4
250		588.273	589.2

實例	結構	MW	ESI-MS (m/z)，[MH]+
251		518.255	519

實例A1：非經腸組合物

【0599】 為製備適用於藉由注射投與之非經腸醫藥組合物，將100 mg本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體溶解於DMSO中及然後與10 ml之0.9%無菌鹽水溶液混合。將該混合物併入適用於藉由注射投與之劑量單位中。

實例A2：經口組合物

【0600】 為製備用於經口遞送之醫藥組合物，將400 mg所揭示之化合物及下列成分密接混合及壓製成單面刻痕(single scored)錠劑。

錠劑調配物

成分	**量/錠劑(mg)**
化合物	400
玉米澱粉	50
交聯羧甲基纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

【0601】 將下列成分密接混合及裝入硬殼明膠膠囊中。

膠囊調配物

成分	**量/膠囊(mg)**
化合物	200
經噴霧乾燥之乳糖	148
硬脂酸鎂	2

生物學實例

實例I：利用Bocillin-FL經由螢光偏振之青黴素結合蛋白結合分析之實驗方法。

【0602】 為測定基於硼酸之測試PBP抑制劑結合青黴素結合蛋白(PBP)之能力，將Bocillin-FL (經螢光標記之青黴素V；ThermoFisher Scientific)用於螢光偏振(FP)競爭結合分析中以評估抑制劑結合來自大腸桿菌(K12)之PBP2、PBP3或PBP4，來自綠膿桿菌(PA01)之PBP3，來自鮑曼氏不動桿菌(ATCC 19606)之PBP1a、PBP2及PBP3，及來自淋病雙球菌(FA19)之PBP2。如先前所述將PBP選殖及純化(*E. coli* PBPs, King, D.T等人，*ACS Infectious Diseases* **2015**, 1, 175-184；*P. aeruginosa* PBP3, Han等人，PNAS **2010, 107** (51), 22002-22007；*A. baumannii* PBPs, Penwell等人，*Antimicrob. Agents Chemother*. **2015**, 59 (3), 1680 - 1689；*N. gonorrhoeae* PBP2, Singh等人，*J. Biol. Chem*. **2019**, 294 (38), 14020 - 14032)。為建立用於競爭結合之分析條件，最初進行酵素滴定/飽和結合實驗。於包含50 mM Hepes (pH 8.0)，300 mM NaCl及5% (v/v)甘油之緩衝液中以0.2 μM製備Bocillin-FL用於與大腸桿菌、綠膿桿菌及淋病雙球菌PBP反應，及於包含25 mM Tris (pH 8.0)，200 mM NaCl及10% (v/v)甘油及0.005% (v/v) Tween 20之緩衝液中以0.2 μM製備Bocillin-FL用於與鮑曼氏不動桿菌PBP反應。藉由將40 μl濃度範圍自0至24 μM之PBP溶液與40 μl之0.2 μM Bocillin-FL溶液於黑色384孔微量滴定板之個別孔中混合進行飽和結合。在混合後使用Cytation3 (BioTek)微量滴定板讀取器立即量測FP (激發，490 nm；發射，520 nm；g-因子，0.96)及連續量測持續多至120分鐘。FP響應針對綠膿桿菌及鮑曼氏不動桿菌PBP3於15分鐘後穩定，針對大腸桿菌PBP3及PBP4，以及針對鮑曼氏不動桿菌PBP1a及

PBP2於30分鐘後穩定，針對大腸桿菌PBP2於80分鐘後穩定，及針對淋病雙球菌於小於1分鐘後穩定。於所有情況中，FP信號顯示對PBP濃度之劑量依賴性。使用β-內醯胺及以下最終濃度之PBP驗證競爭結合分析(80 μl最終體積)：1.5 μM，大腸桿菌PBP3；0.75 μM，綠膿桿菌PBP3；1 μM，鮑曼氏不動桿菌PBP1a；2.5 μM，鮑曼氏不動桿菌PBP2；0.2 μM，鮑曼氏不動桿菌PBP3；及0.25 μM，淋病雙球菌PBP2。Bocillin-FL係在0.1 μM (0.05 μM，在鮑曼氏不動桿菌PBP1a情況下)下及β-內醯胺濃度範圍自0至1000 μM。將大腸桿菌PBP3與增加濃度之胺比西林或胺曲南於黑色384孔微量滴定板(Corning)中培育30分鐘，及將PBP2及PBP4各自與增加濃度之美西林及美羅培南類似培育。將綠膿桿菌PBP3與胺曲南培育15分鐘，而將鮑曼氏不動桿菌PBP1a及PBP3與美羅培南培育15分鐘，及將鮑曼氏不動桿菌PBP2與美西林培育15分鐘。添加Bocillin-FL及立即量測FP持續多至60分鐘(針對大腸桿菌PBP2，90分鐘)。針對淋病雙球菌PBP2分析，將頭孢克肟/頭孢曲松與Bocillin-FL混合，然後添加酵素及立即量測FP持續多至30分鐘。將β-內醯胺效力報告為將結合PBP之Bocillin-FL之量減少50%所需之β-內醯胺濃度(EC_{50})。大腸桿菌PBP3與胺比西林之EC_{50}經測定為1.4 μM，而PBP3特異性β-內醯胺胺曲南之EC_{50}經測定為0.8 μM，及針對綠膿桿菌PBP3係< 0.5 μM。發現美西林與大腸桿菌PBP2之EC_{50}為2.1 μM，及發現美羅培南與大腸桿菌PBP4之EC_{50}係< 2 μM。美羅培南與鮑曼氏不動桿菌PBP1a及PBP3之EC_{50}各經測定為0.23 μM，而美西林與鮑曼氏不動桿菌PBP2之EC_{50}為0.4 μM。頭孢克肟及頭孢曲松與淋病雙球菌PBP2之EC_{50}各自為0.26 μM及0.27 μM。硼酸PBP抑制劑之結合分析係針對各PBP以相同方式進行。

【0603】 與大腸桿菌PBP3結合之代表性結果示於表2中，其中A表示效力>500 μM，B表示效力介於30 μM與500 μM之間(包含)，及C表示效力<30 μM。NT =未測試。

表2.於使用Bocillin-FL之螢光偏振競爭結合分析中藉由示例性化合物與大腸桿菌PBP3之結合親和力。

實例	大腸桿菌K12 PBP3效力	實例	大腸桿菌K12 PBP3效力	實例	大腸桿菌K12 PBP3效力
1	C	2	C	3	C
4	C	5	C	6	B
7	B	8	B	9	B
10	B	11	C	12	B
13	C	14	C	15	C
16	C	17	B	18	C
19	C	20	C	21	C
22	C	23	C	24	B
25	B	26	C	27	C
28	B	29	C	30	C
31	C	32	A	33	NT
34	C	35	C	36	C
37	C	38	C	39	C
40	C	41	C	42	C
43	A	44	A	45	C
46	C	47	B	48	C
49	B	50	C	51	B
52	A	53	B	54	B
55	B	56	B	57	B
58	B	59	B	60	B
61	NT	62	A	63	A
64	A	65	A	66	A
67	B	68	B	69	C
70	B	71	A	72	C
73	C	74	C	75	B
76	C	77	B	78	B
79	B	80	C	81	A
82	B	83	B	84	C
85	B	86	C	87	C
88	B	89	B	90	C
91	C	92	A	93	C
94	C	95	C	96	B
97	C	98	C	99	B
100	B	101	C	102	B
103	C	104	C	105	C
106	B	107	B	108	B
109	C	110	B	111	C
112	B	113	C	114	B
115	B	116	C	117	B
118	B	119	C	120	B

實例	大腸桿菌K12 PBP3效力	實例	大腸桿菌K12 PBP3效力	實例	大腸桿菌K12 PBP3效力
121	C	122	C	123	C
124	C	125	A	126	C
127	C	128	B	129	C
130	C	131	C	132	B
133	B	134	B	135	C
136	B	137	C	138	C
139	C	140	C	141	C
142	B	143	C	144	C
145	C	146	C	147	C
148	C	149	B	150	B
151	C	152	B	153	C
154	C	155	C	156	C
157	C	158	B	159	C
160	C	161	C	162	B
163	C	164	C	165	B
166	C	167	B	168	C
169	B	170	C	171	C
172	C	173	C	174	C
175	C	176	C	177	B
178	C	179	C	180	C
181	C	182	C	183	C
184	C	185	C	186	C
187	B	188	C	189	C
190	C	191	C	192	B
193	C	194	C	195	C
196	C	197	C	198	C
199	C	200	A	201	C
202	B	203	C	204	A
205	B	206	A	207	C
208	C	209	C	210	A
211	C	212	C	213	C
215	C	216	B	217	C
218	B	219	C	230	B
231	B	232	C	233	C
234	C	235	C	236	C
237	B				

【0604】結合至大腸桿菌PBP2之代表性結果示於表3中，其中A表示效力>500 μM，B表示效力介於30 μM與500 μM之間(包含)，及C表示效力<30 μM。NT =未測試。

表3.於使用Bocillin-FL之螢光偏振競爭結合分析中藉由示例性化合物與大腸桿菌PBP2之結合親和力。

實例	大腸桿菌K12 PBP2效力(EC_{50})
54	B
55	B

【0605】 結合至大腸桿菌PBP4之代表性結果示於表4中，其中A表示效力>500 μM，B表示效力介於30 μM與500 μM之間(包含)，及C表示效力<30 μM。NT =未測試。

表4.於使用Bocillin-FL之螢光偏振競爭結合分析中藉由示例性化合物與大腸桿菌PBP4之結合親和力。

實例	大腸桿菌K12 PBP4 效力(EC_{50})
54	B
55	B

【0606】 結合至綠膿桿菌PBP3之代表性結果示於表5中，其中A表示效力>500 μM，B表示效力介於30 μM與500 μM之間(包含)，C表示效力介於10與30 μM之間，及D表示效力<10 μM。NT =未測試。

表5.於使用Bocillin-FL之螢光偏振競爭結合分析中藉由示例性化合物與綠膿桿菌PBP3之結合親和力。

實例	綠膿桿菌PBP3效力	實例	綠膿桿菌PBP3效力	實例	綠膿桿菌PBP3效力
1	D	2	D	3	D
4	D	5	D	6	D
7	D	8	D	9	D
10	D	11	NT	12	NT
13	D	14	D	15	D
16	D	17	D	18	D
19	D	20	D	21	D
22	D	23	D	24	B
25	B	26	D	27	D
28	B	29	D	30	D
31	D	32	A	33	D
34	D	35	D	36	D
37	D	38	D	39	D
40	D	41	D	42	D
43	C	44	C	45	D
46	D	47	D	48	D
49	D	50	D	51	D
52	A	53	D	54	NT
55	NT	56	NT	57	C
58	B	59	NT	60	C
61	B	62	B	63	B
64	B	65	B	66	NT
67	NT	68	D	69	C
70	D	71	D	72	D

實例	綠膿桿菌PBP3效力	實例	綠膿桿菌PBP3效力	實例	綠膿桿菌PBP3效力
73	D	74	D	75	D
76	D	77	B	78	D
79	D	80	D	81	B
82	D	83	C	84	D
85	C	86	D	87	D
88	C	89	D	90	D
91	D	92	B	93	D
94	NT	95	D	96	D
97	D	98	D	99	D
100	D	101	D	102	D
103	D	104	D	105	D
106	D	107	D	108	B
109	D	110	B	111	D
112	D	113	D	114	D
115	C	116	D	117	D
118	D	119	NT	120	D
121	D	122	D	123	D
124	D	125	A	126	D
127	D	128	C	129	D
130	D	131	D	132	D
133	D	134	D	135	D
136	B	137	D	138	D
139	D	140	D	141	D
142	C	143	B	144	D
145	D	146	D	147	D
148	D	149	C	150	D
151	D	152	D	153	D
154	D	155	D	156	D
157	D	158	C	159	D
160	D	161	D	162	B
163	D	164	D	165	D
166	NT	167	D	168	D
169	C	170	D	171	D
172	D	173	D	174	D
175	D	176	D	177	D
178	D	179	D	180	D
181	D	182	D	183	D
184	D	185	D	186	D
187	B	188	D	189	D
190	D	191	D	192	D
193	D	194	D	195	D
196	D	197	D	198	D
199	D	200	C	201	D
202	C	203	D	204	B
205	C	206	B	207	D
208	D	209	D	210	B
211	D	212	D	213	D
215	C	216	C	217	D
218	C	219	D	220	D
221	C	222	D	223	D
224	B	226	B	230	C
231	B	232	D	233	D
234	D	235	D	236	D

實例	綠膿桿菌PBP3效力	實例	綠膿桿菌PBP3效力	實例	綠膿桿菌PBP3效力
237	D	238	D	239	C
240	D	241	D	242	D
243	D				

【0607】結合至鮑曼氏不動桿菌PBP1a、PBP2及PBP3之代表性結果示於表6中，其中A表示效力>100 μM，B表示效力介於30 μM與100 μM之間(包含)，C表示效力介於10與30 μM之間，及D表示效力<10 μM。NT=未測試。

表6.於使用Bocillin-FL之螢光偏振競爭結合分析中藉由示例性化合物與鮑曼氏不動桿菌PBP1a、PBP2及PBP3之結合親和力。

實例	鮑曼氏不動桿菌PBP1a效力	鮑曼氏不動桿菌PBP2效力	鮑曼氏不動桿菌PBP3效力
1	C	NT	NT
2	C	NT	D
3	B	A	D
5	C	NT	D
6	NT	NT	A
7	NT	NT	A
8	NT	NT	A
9	NT	NT	B
11	NT	NT	C
13	NT	NT	D
14	NT	NT	D
15	NT	NT	A
16	NT	NT	B
23	A	A	B
25	NT	NT	A
26	A	A	B
27	A	A	B
31	NT	NT	D
34	A	B	A
35	NT	NT	B
36	NT	NT	C
37	NT	NT	B
38	NT	NT	C
39	NT	NT	B
40	A	B	A
41	NT	NT	B
42	NT	NT	B
71	NT	NT	A
73	NT	NT	D
74	B	A	D
80	NT	NT	D
84	NT	NT	B
85	NT	NT	A
86	NT	NT	C

實例	鮑曼氏不動桿菌PBP1a效力	鮑曼氏不動桿菌PBP2效力	鮑曼氏不動桿菌PBP3效力
102	A	A	B
110	NT	NT	A
124	NT	NT	D
125	NT	NT	A
131	B	B	D
132	B	A	D
133	NT	NT	D
134	A	B	D
179	A	A	A
180	A	A	A
181	A	A	A
182	A	A	A
188	NT	NT	D
189	A	A	C
190	A	A	A
191	A	B	B
207	NT	NT	C
208	NT	NT	B
210	NT	NT	A
211	NT	NT	B
226	NT	NT	A
227	NT	NT	A
228	NT	NT	C
229	NT	NT	C

【0608】結合至淋病雙球菌PBP2之代表性結果示於表7中，其中A表示效力>100 μM，B表示效力介於30 μM與100 μM之間(包含)，C表示效力介於10與30 μM之間，及D表示效力<10 μM。NT =未測試。

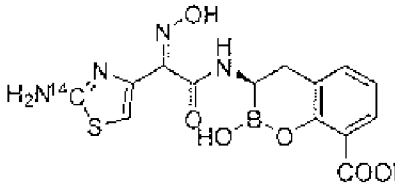
表7.於使用Bocillin-FL之螢光偏振競爭結合分析中藉由示例性化合物與淋病雙球菌PBP2之結合親和力。

實例	淋病雙球菌PBP2效力	實例	淋病雙球菌PBP2效力	實例	淋病雙球菌PBP2效力
31	D	45	D	68	D
72	D	82	D	83	D
84	D	85	C	91	D
92	D	94	D	95	D
102	C	113	D	123	D
124	D	139	D	140	D
146	D	147	D	148	D
149	B	151	D	152	C
154	D	155	D	159	D
168	D	174	D	175	D
176	D	177	C	178	A
179	A	180	A	181	A
182	A	183	D	184	D
185	D	186	D	187	C
188	D	189	C	190	A

實例	淋病雙球菌PBP2效力	實例	淋病雙球菌PBP2效力	實例	淋病雙球菌PBP2效力
191	B	192	C	193	C
194	B	195	C	196	D
199	C	200	A	201	C
202	A	203	D		

實例II：評估結合至青黴素結合蛋白之實驗方法：放射性配位體競爭結合分析。

【0609】 為測定基於硼酸之測試PBP抑制劑結合青黴素結合蛋白(PBP)之能力，於競爭結合分析中使用放射性標記之硼酸PBP抑制劑：



(化合物A)以測定硼酸PBP抑制劑結合來自大腸桿菌之PBP1a或PBP1b。將PBP1a及PBP1b如先前所述純化(Bertsche, U.等人，*J. Biol. Chem.* **2005**, 280 (45), 38096-38101；Born, P.等人，*J. Biol. Chem.* **2006**. 281 (37), 26985-26993)。為建立用於競爭結合之分析條件，進行酵素滴定/飽和結合實驗。於包含20 mM Tris (pH 7.5)、500 mM NaCl及0.1% (v/v) TritonX-100之緩衝液中，利用最終濃度為0.1 μM之PBP1a/ PBP1b及最終濃度範圍0至100 μM之化合物A進行飽和結合。將混合物培育60分鐘，然後施覆至Zeba自旋脫鹽管柱或板(ThermoFisher Scientific)及在1000至1500×g下離心2分鐘。將含有與化合物A結合之PBP之流過物回收及將100 μL與5 mL UltimaGold液體閃爍混合液(Perkin Elmer)混合，及使用Beckman Coulter LS 6500多用途閃爍計數器進行放射活性計數。化合物A之PBP結合在20 μM之^{14}C標記之探針下接近飽和。使用β-內醯胺酶比西林驗證競爭結合分析，其中化合物A最終濃度為20 μM，PBP1a/PBP1b最終濃度為0.1 μM。將PBP1a/ PBP1b於96孔微量滴定板中與胺比西林培育60分鐘，然後添加化合物A及將混合物再培育60分鐘。然後將混合物施覆至Zeba自旋脫鹽板及在1000×g下離心2分鐘。回收

流過物及將100 µl與5 ml UltimaGold液體閃爍混合液混合及進行放射活性計數。胺比西林以小於0.5 µM之EC_{50} (將化合物A之結合減少50%所需之抑制劑濃度)抑制化合物A之結合。以相同方式進行利用硼酸PBP抑制劑之結合分析。將硼酸PBP抑制劑之效力報告為EC_{50}值。

【0610】 結合至大腸桿菌PBP1a及PBP1b之代表性結果示於表8中，其中A表示效力>100 µM，B表示效力介於10 µM與100 µM(包含)之間，及C表示效力<10 µM。NT =未測試。

表8.於使用^{14}C標記之硼酸探針之競爭結合分析中藉由示例性化合物與大腸桿菌PBP1a及PBP1b之結合親和力。

實例	大腸桿菌K12 PBP1a EC_{50}	大腸桿菌K12 PBP1b EC_{50}
54	NT	B
55	NT	A

實例III：活體外抗菌分析。

【0611】 為測定測試化合物抑制菌株之生長之能力，採用經典基於細胞之培養液微稀釋最小抑制濃度(MIC)分析。除非另有指定外，否則根據CLSI方法進行MIC分析(CLSI, 2018及CLSI, 2019)。參考型株大腸桿菌ATCC 25922；野生型親本株大腸桿菌AG100；高可滲透大腸桿菌901C及大腸桿菌D22；及缺少*acrAB*外排泵編碼基因之大腸桿菌AG100A株係用於測定PBP抑制劑滲透革蘭氏陰性細菌之外膜及抑制細菌生長之能力。肺炎克雷伯氏菌之三種另外攻擊分離株(產生SHV-11及KPC-2之肺炎克雷伯氏菌848844，產生SHV-5及KPC-2之肺炎克雷伯氏菌UMM及產生VIM-1之肺炎克雷伯氏菌SI-117)係用於進一步評估腸桿菌科中之抗菌活性及證實PBP抑制劑之活性，不管此等生物體之β-內醯胺酶含量如何。綠膿桿菌ATCC 27853及鮑曼氏不動桿菌ATCC 19606，連同高可滲透綠膿桿菌

ATCC 35151及綠膿桿菌之經工程改造之外排泵受損株(*ΔmexAB-oprM*)係用於測定PBP抑制劑滲透綠膿桿菌及鮑曼氏不動桿菌之外膜之能力及評估對抗此等重要革蘭氏陰性生物體之抗菌活性。

【0612】 簡言之，將攻擊株之經冷凍保存之細菌培養物劃線在適宜瓊脂培養基上，於此情況下在陽離子調節之米勒辛頓(Mueller Hinton)瓊脂上用於分離。於培育以允許菌落之生長後，將板用石蠟膜密封及冷藏儲存多至2週。用於製備分析接種物及為確保低可變性，利用接種環自瓊脂板拾取至少5個菌落及無菌轉移至含3 mL陽離子調節之米勒辛頓培養液(CAMHB)之培養管中。使培養液培養物在37℃下在200 rpm之振蕩下生長3至5小時。同時，於96孔板中進行測試化合物之2倍連續稀釋，在2倍最終所需濃度下之最終體積為75 μL/孔。於設置稀釋板後，然後將生長培養物於含CAMHB之比色皿中稀釋及在600 nm下量測光密度。將接種物稀釋，使得當添加至稀釋板中時，75 μL含此培養物之CAMHB導致2至8 x 10^5 CFU/mL之起始細菌濃度。將該等板在37℃下針對腸桿菌科及假單胞菌屬培育16至20小時及針對不動桿菌屬培育20至24小時。將MIC值目測讀取作為無細菌生長的最低濃度孔。

【0613】 腸桿菌科之MIC測試之代表性結果示於表9中，其中A表示MIC ≥ 128 μg/mL，B表 示MIC為32至64 μg/mL，C表 示MIC為8至16 μg/mL，D表示MIC為2至4 μg/mL，E表示MIC為0.5至1 μg/mL，及F表示MIC ≤ 0.25 μg/mL。NT =未測試。

表9：細菌生長之抑制。MHB中示例性化合物針對腸桿菌科之最小抑制濃度。

實例	大腸桿菌25922	大腸桿菌901C	大腸桿菌D22	大腸桿菌AG100	大腸桿菌AG100A	肺炎克雷伯氏菌848844	肺炎克雷伯氏菌UMM	肺炎克雷伯氏菌SI-117
1	A	C	C	B	C	B	C	B
2	C	E	D	D	E	C	D	C
3	A	C	B	B	B	B	B	A
11	B	E	C	B	D	A	D	B
13	C	E	D	C	E	B	C	C
14	C	E	D	C	E	B	C	B
15	A	E	C	A	B	A	A	A
16	C	D	D	C	C	B	B	B
17	A	E	D	A	C	A	B	A
18	C	E	D	B	D	B	C	B
19	A	E	D	A	B	A	A	A
20	A	F	D	B	C	A	B	A
21	A	F	D	B	D	A	B	A
22	B	F	D	B	D	A	B	B
24	B	D	C	B	C	A	B	B
29	B	E	D	B	D	A	B	B
30	C	E	D	B	D	A	B	B
31	B	F	D	B	D	A	B	A
32	A	A	A	A	A	A	A	A
33	A	D	D	A	A	A	A	A
39	C	E	D	C	C	A	B	A
43	A	A	A	A	A	A	A	A
44	A	A	A	A	A	A	A	A
45	B	D	F	B	D	A	B	A
46	B	D	F	B	D	A	B	B
47	A	C	D	A	D	A	A	A
48	B	D	F	A	C	A	A	A
49	A	B	C	A	A	A	A	A
50	B	F	D	B	D	A	B	A
51	B	D	C	B	C	B	C	B
52	A	A	A	A	A	A	A	A
53	A	C	A	A	A	A	A	A
54	A	E	B	A	A	A	A	A
55	B	E	C	A	B	A	A	A
56	B	E	C	B	C	B	C	B
57	B	D	C	A	B	B	B	A
58	A	B	A	A	A	A	A	A
59	A	D	B	A	B	A	A	A
60	A	C	B	A	B	A	A	A
61	B	E	C	B	B	A	A	A
62	A	B	B	A	B	A	A	A
63	A	C	A	A	A	A	A	A
64	A	B	A	A	A	A	A	A
65	A	B	A	A	B	A	A	A
66	A	B	B	A	B	A	A	A
67	B	E	C	A	B	A	B	B

實例	大腸桿菌25922	大腸桿菌901C	大腸桿菌D22	大腸桿菌AG100	大腸桿菌AG100A	肺炎克雷伯氏菌848844	肺炎克雷伯氏菌UMM	肺炎克雷伯氏菌SI-117
68	B	F	D	B	D	A	B	B
69	B	F	D	B	D	B	B	B
70	A	E	C	A	D	A	A	A
72	B	F	D	B	D	A	B	A
73	D	F	D	D	D	C	E	C
74	A	F	D	C	C	A	A	A
75	A	E	C	A	C	A	A	A
76	B	F	D	C	D	A	B	A
77	A	C	C	A	B	A	A	A
78	A	D	C	A	A	A	A	A
79	C	F	D	C	D	B	C	B
81	B	E	C	B	C	A	A	A
82	B	F	D	C	D	A	B	B
83	B	F	D	B	C	A	B	A
84	C	E	D	C	D	B	C	A
85	A	C	B	A	B	A	A	A
86	B	D	C	B	D	B	B	B
87	C	F	D	C	E	B	C	B
88	A	C	B	A	B	A	A	A
89	B	D	C	B	D	B	B	B
90	A	E	C	B	B	A	A	A
91	B	F	D	C	D	A	B	A
92	A	D	A	A	A	A	A	A
93	C	E	D	C	D	B	C	B
94	B	E	C	B	D	B	B	B
95	C	F	E	C	E	B	C	B
96	A	E	C	A	C	A	A	A
97	A	E	C	A	C	A	A	A
98	C	F	E	C	E	A	B	B
99	B	F	D	B	D	B	B	B
100	B	F	D	B	D	B	B	B
101	B	F	D	B	D	A	B	A
103	B	F	D	B	D	A	B	A
104	B	F	D	B	D	A	B	B
105	C	F	E	C	E	B	C	B
106	A	D	C	A	B	A	A	A
107	B	E	C	A	D	A	A	A
108	C	D	C	B	D	A	B	B
109	B	D	C	A	C	A	B	A
110	A	C	B	A	C	A	A	A
111	C	E	D	C	E	C	C	C
112	B	E	D	B	D	A	B	A
113	B	F	D	B	D	A	B	A
114	B	D	C	B	D	B	B	B
115	A	D	C	A	C	A	A	A
116	C	F	E	C	D	A	B	B
117	B	D	D	B	D	B	B	B
118	B	D	C	B	D	A	B	A
119	C	F	E	C	E	B	C	B
120	A	D	C	A	C	A	B	A
121	C	E	D	C	D	B	C	B

實例	大腸桿菌25922	大腸桿菌901C	大腸桿菌D22	大腸桿菌AG100	大腸桿菌AG100A	肺炎克雷伯氏菌848844	肺炎克雷伯氏菌UMM	肺炎克雷伯氏菌SI-117
122	B	D	C	B	C	A	B	B
123	A	F	D	B	C	A	A	A
124	B	F	D	C	D	A	B	A
125	B	F	D	B	D	B	B	B
126	C	F	E	C	EE	B	C	C
127	C	D	D	C	C	B	C	B
128	B	C	C	B	B	A	B	A
129	B	E	D	B	C	B	B	B
130	B	F	D	B	C	B	C	B
135	C	F	D	B	E	B	B	B
136	A	E	C	A	C	A	A	A
137	B	F	C	B	C	A	B	A
138	B	F	D	B	C	A	B	A
139	A	F	D	B	C	A	B	A
140	B	F	D	B	D	A	B	A
141	B	F	D	B	D	A	B	A
142	A	D	C	B	B	A	B	A
143	A	E	C	A	B	A	A	A
144	B	F	D	B	C	A	B	A
145	B	F	D	B	C	A	B	A
146	B	F	D	B	D	A	B	A
147	B	F	D	B	D	A	B	A
148	A	F	D	B	C	A	B	A
149	A	E	C	A	B	A	A	A
150	A	F	D	A	B	A	A	A
151	A	F	D	B	C	A	A	A
152	A	E	C	A	B	A	A	A
153	B	E	D	B	C	A	B	A
154	B	F	D	B	C	A	B	SA
155	A	F	D	B	C	A	A	A
156	B	E	C	B	D	B	B	B
157	B	F	D	B	C	A	B	A
158	A	D	C	A	C	A	A	A
159	C	E	D	C	D	B	C	B
160	B	F	D	B	D	B	B	A
161	A	D	B	A	C	A	A	A
162	A	D	B	A	B	A	A	A
163	B	E	C	B	D	A	B	A
164	B	F	D	B	D	A	B	A
165	A	D	B	A	C	A	A	A
166	C	F	D	C	E	B	B	B
167	B	D	C	B	C	A	B	A
168	C	F	E	C	E	B	C	B
169	C	D	B	B	B	A	A	A
170	C	E	D	C	D	B	C	B
171	B	F	D	B	D	A	B	A
172	B	F	D	C	D	A	B	A
173	C	F	D	C	D	A	B	B
174	B	E	D	C	D	A	B	A
175	B	F	D	C	D	A	B	A
176	B	F	D	B	D	A	B	A

實例	大腸桿菌25922	大腸桿菌901C	大腸桿菌D22	大腸桿菌AG100	大腸桿菌AG100A	肺炎克雷伯氏菌848844	肺炎克雷伯氏菌UMM	肺炎克雷伯氏菌SI-117
177	A	D	B	A	C	A	A	A
178	B	D	D	C	C	B	C	B
181	B	F	D	B	D	A	B	B
182	C	F	E	C	E	B	C	B
183	C	E	D	C	D	B	C	B
184	B	F	D	B	D	A	B	A
185	B	F	D	B	D	A	B	B
186	C	E	D	C	D	B	B	B
187	A	D	B	A	C	A	A	A
188	B	F	D	B	D	A	B	A
189	D	E	E	C	D	D	A	C
192	A	D	B	A	B	A	A	A
193	C	E	D	C	E	B	C	B
194	C	E	D	C	D	B	C	B
195	C	E	D	C	D	B	C	B
196	B	F	E	B	D	B	C	B
197	C	F	E	C	E	A	C	B
198	C	F	E	C	E	A	B	B
199	B	E	C	A	D	A	A	A
200	A	C	A	A	B	A	A	A
201	A	E	D	A	B	A	A	A
202	A	E	C	A	B	A	A	A
203	A	F	D	B	C	A	B	A
204	A	C	A	A	B	A	A	A
205	A	C	B	A	C	A	A	A
206	A	B	A	A	B	A	A	A
209	B	F	D	B	D	A	B	A
212	C	E	D	C	D	B	C	B
213	B	F	D	B	D	A	B	A
215	B	F	D	B	D	A	B	B
216	A	D	C	A	B	A	A	A
217	B	E	D	B	C	A	B	A
218	A	E	C	A	B	A	A	A
219	B	E	D	B	D	A	B	B
220	A	A	B	A	B	B	F	D
221	B	A	A	A	A	A	E	C
222	B	A	A	A	A	A	F	D
223	A	A	A	A	A	A	D	C
224	A	A	A	A	A	A	C	A
225	A	A	A	A	A	A	B	A
230	A	A	A	A	A	A	D	B
231	A	A	A	A	A	A	B	A
232	C	B	B	B	B	C	F	D
233	C	B	B	B	B	C	F	D
234	C	B	C	B	B	C	E	D
235	C	B	B	B	B	B	F	D
236	B	B	B	B	B	B	E	D
237	A	A	A	A	A	A	D	B
238	D	B	C	B	B	C	F	E
239	A	A	A	A	A	A	D	C
240	B	A	B	A	B	B	F	D
241	C	A	B	B	B	B	F	D

實例	大腸桿菌 25922	大腸桿菌 901C	大腸桿菌 D22	大腸桿菌 AG100	大腸桿菌 AG100A	肺炎克雷伯氏菌848844	肺炎克雷伯氏菌UMM	肺炎克雷伯氏菌SI-117
242	C	B	C	B	B	B	E	D
243	B	A	B	B	B	B	E	D
244	C	A	B	A	B	B	F	D
245	A	A	A	A	A	A	D	C
246	B	A	B	A	A	A	D	C
248	C	A	C	B	B	B	F	E
249	B	A	B	A	B	B	F	D
250	B	A	B	A	A	A	F	D
251	A	A	A	A	A	A	D	C

【0614】 於綠膿桿菌及鮑曼氏不動桿菌株中之測試之代表性結果示於表8中，其中A表示MIC ≥ 128 μg/mL，B表示MIC為32至64 μg/mL，C表示MIC為8至16 μg/mL，D表示MIC為2至4 μg/mL，E表示MIC為0.5至1 μg/mL，及F表示MIC≤ 0.25 μg/mL。NT =未測試。

表8：細菌生長之抑制。MHB中示例性化合物針對綠膿桿菌及鮑曼氏不動桿菌株之最小抑制濃度。

實例	綠膿桿菌 *PAO1*	綠膿桿菌 ATCC 27853	綠膿桿菌 ATCC 35151	綠膿桿菌 ΔmexAB-OprM	鮑曼氏不動桿菌 ATCC 19606
13	NT	B	F	D	A
14	NT	A	E	C	A
15	NT	B	F	C	A
16	NT	B	F	C	A
17	NT	A	D	C	A
18	NT	A	E	C	A
19	NT	A	E	B	A
20	NT	A	E	C	A
21	NT	A	D	B	A
22	NT	A	E	C	A
24	NT	A	D	B	A
29	NT	A	E	C	A
30	NT	A	E	C	A
31	NT	B	F	C	A
32	NT	A	A	A	A
33	NT	A	E	B	A
39	NT	C	F	C	A
43	NT	A	D	A	A
44	NT	A	B	A	A
45	NT	A	F	D	A
46	NT	A	F	D	A
47	NT	B	F	D	A
48	NT	A	E	C	A
49	NT	A	D	B	A
50	NT	A	E	D	A
51	NT	A	E	C	A

實例	綠膿桿菌 *PAO1*	綠膿桿菌 ATCC 27853	綠膿桿菌 ATCC 35151	綠膿桿菌 ΔmexAB-OprM	鮑曼氏不動桿菌 ATCC 19606
52	NT	A	A	A	A
54	NT	NT	C	B	A
55	A	NT	E	B	A
56	A	NT	E	B	A
57	A	NT	D	B	A
58	A	NT	C	A	A
59	A	NT	E	C	A
60	A	NT	D	B	A
61	A	NT	C	A	A
62	A	NT	C	A	A
63	A	NT	C	A	A
64	A	NT	C	A	A
65	A	NT	C	A	A
66	A	NT	C	A	A
67	A	NT	E	B	A
68	NT	A	E	D	A
69	NT	A	C	B	A
70	NT	A	C	C	A
72	NT	A	D	C	A
73	NT	D	E	E	E
74	NT	C	E	E	A
75	NT	A	C	B	A
76	NT	A	D	C	A
77	NT	A	C	A	A
78	NT	B	E	B	A
79	NT	A	E	D	A
81	NT	A	D	B	A
82	NT	A	F	B	B
83	NT	B	E	C	A
84	NT	B	E	C	A
85	NT	A	D	B	A
86	NT	A	E	C	A
87	NT	A	E	C	A
88	NT	A	D	A	A
89	NT	A	E	C	A
90	NT	A	E	A	A
91	NT	A	E	B	A
92	NT	A	C	A	A
93	NT	A	E	B	A
94	NT	A	D	B	A
95	NT	A	D	B	A
96	NT	A	D	B	A
97	NT	A	C	B	A
98	NT	A	E	C	A
99	NT	A	D	C	A
100	NT	A	D	C	A
101	NT	A	E	C	A
103	NT	A	D	C	A
104	NT	A	D	C	A
106	NT	A	D	C	A
107	NT	A	C	C	A
108	NT	A	C	B	A
109	NT	A	D	C	A
110	NT	A	C	B	A

實例	綠膿桿菌 *PAO1*	綠膿桿菌 ATCC 27853	綠膿桿菌 ATCC 35151	綠膿桿菌 ΔmexAB-OprM	鮑曼氏不動桿菌 ATCC 19606
111	NT	A	E	C	A
112	NT	A	D	C	A
113	NT	A	E	C	A
114	NT	A	E	D	A
115	NT	A	D	C	A
116	NT	A	E	C	A
117	NT	B	F	D	B
118	NT	A	E	C	A
119	NT	A	D	C	A
120	NT	A	E	C	A
121	NT	A	E	C	A
122	NT	A	D	B	A
123	NT	A	E	C	A
124	NT	B	F	D	A
125	NT	A	D	B	A
126	NT	A	D	C	A
127	NT	A	E	C	A
128	NT	A	D	B	A
129	NT	A	E	B	A
130	NT	A	F	B	A
135	NT	A	D	B	A
136	NT	A	D	A	A
137	NT	A	E	C	A
138	NT	A	E	B	A
139	NT	A	E	C	A
140	NT	A	F	C	A
141	NT	A	F	B	A
142	NT	A	D	A	A
143	NT	A	D	A	A
144	NT	A	E	C	B
145	NT	A	F	C	A
146	NT	B	F	C	B
147	NT	A	F	C	A
148	NT	A	F	C	A
149	NT	A	D	A	A
150	NT	A	E	A	A
151	NT	A	E	C	A
152	NT	A	E	B	A
153	NT	B	E	C	A
154	NT	A	F	C	B
155	NT	A	E	C	A
156	NT	A	E	C	A
157	NT	A	E	C	A
158	NT	A	E	B	A
159	NT	B	F	D	A
160	NT	A	F	D	A
161	NT	A	C	A	A
162	NT	A	C	A	A
163	NT	B	F	D	A
164	NT	A	F	D	A
165	NT	A	E	C	A
166	NT	C	F	D	A
167	NT	A	E	C	A
168	NT	B	F	D	A
169	NT	A	D	B	A
170	NT	B	F	D	A

實例	綠膿桿菌 *PAO1*	綠膿桿菌 ATCC 27853	綠膿桿菌 ATCC 35151	綠膿桿菌 ΔmexAB-OprM	鮑曼氏不動桿菌 ATCC 19606
171	NT	A	F	D	A
172	NT	A	F	D	A
173	NT	A	E	D	A
174	NT	A	E	C	A
175	NT	A	E	C	B
176	NT	A	D	B	A
177	NT	A	D	B	A
178	NT	A	E	C	A
181	NT	A	E	C	A
182	NT	A	D	C	B
183	NT	A	D	C	A
184	NT	A	E	C	A
185	NT	A	E	D	A
186	NT	B	F	C	A
187	NT	A	D	B	A
188	NT	A	E	B	A
189	NT	D	E	C	E
192	NT	A	D	B	A
193	NT	A	E	C	A
194	NT	A	E	C	B
195	NT	A	E	C	B
196	NT	B	F	D	A
197	NT	A	F	D	B
198	NT	A	E	D	A
199	NT	A	E	C	A
200	NT	A	D	A	A
201	NT	A	E	C	A
202	NT	A	D	A	A
203	NT	A	E	C	A
204	NT	A	B	A	A
205	NT	A	C	B	A
206	NT	A	B	A	A
209	NT	A	F	C	A
212	NT	A	E	C	A
213	NT	A	E	D	A
215	NT	A	C	B	A
216	NT	A	C	B	A
217	NT	A	D	C	A
218	NT	A	C	B	A
219	NT	A	D	C	A
220	NT	A	E	C	A
221	NT	A	D	B	A
222	NT	A	E	B	A
223	NT	A	D	B	A
224	NT	A	B	A	A
225	NT	A	A	A	A
230	NT	A	D	B	A
231	NT	A	C	A	A
232	NT	A	D	C	A
233	NT	A	C	A	A
234	NT	A	D	C	A
235	NT	A	E	C	A
236	NT	A	F	D	A
237	NT	A	E	C	A
238	NT	B	F	D	A
239	NT	A	D	C	A

實例	綠膿桿菌 *PAO1*	綠膿桿菌 ATCC 27853	綠膿桿菌 ATCC 35151	綠膿桿菌 ΔmexAB-OprM	鮑曼氏不動桿菌 ATCC 19606
240	NT	A	D	C	A
241	NT	A	D	D	A
242	NT	A	E	C	A
243	NT	A	D	C	A
244	NT	B	F	D	A
245	NT	A	E	C	A
246	NT	A	E	C	A
247	NT	C	F	D	A
248	NT	A	D	C	A
249	NT	A	E	C	A
250	NT	A	D	C	B
251	NT	A	D	B	A

實例IV：於鐵耗盡之陽離子調節之米勒辛頓培養液中之活體外抗菌分析。

【0615】 為測定測試化合物在鐵耗盡之條件下抑制菌株生長之能力，採用經典基於細胞之培養液微稀釋最小抑制濃度(MIC)分析。根據CLSI方法進行MIC分析，除了另有指定外(CLSI, 2018及CLSI, 2019)。參考型株大腸桿菌ATCC 25922係用於測定PBP抑制劑抑制腸桿菌科之生長之能力。野生型綠膿桿菌ATCC 27853、鮑曼氏不動桿菌ATCC 17978及鮑曼氏不動桿菌ATCC 19606，連同高可滲透綠膿桿菌ATCC 35151、綠膿桿菌之經工程改造之外排泵受損株(*ΔmexAB-oprM*)及鮑曼氏不動桿菌IL123之經工程改造之外排泵受損株(ABΔ3-ARAEcPore)係用於測定PBP抑制劑滲透綠膿桿菌及鮑曼氏不動桿菌之外膜之能力及評估對抗此等重要革蘭氏陰性生物體之抗菌活性。此外，綠膿桿菌之四種攻擊分離株(產生VIM-4、OXA-50及PAO之綠膿桿菌CDC-0054；產生KPC-5、OXA-50及PAO之綠膿桿菌CDC-0090；產生OXA-50及PAO之綠膿桿菌CDC-0095)及鮑曼氏不動桿菌之四種攻擊分離株(產生NDM-1及OXA-94之鮑曼氏不動桿菌CDC-0033；產生OXA-65及OXA-24之鮑曼氏不動桿菌CDC-0036；產生TEM-1D、OXA-23及OXA-69之鮑曼氏不動桿菌CDC-0045；及產生

NDM-1、PER-7、OXA-23及OXA-69之鮑曼氏不動桿菌CDC-0083)係用於進一步評估非發酵體中之抗菌活性及證實PBP抑制劑之活性，不管此等生物體中之β-內醯胺酶含量如何。

【0616】 簡言之，將攻擊株之經冷凍保存之細菌培養物劃線在適宜瓊脂培養基上，於此情況下在陽離子調節之米勒辛頓瓊脂上用於分離。於培育以允許菌落之生長後，將板用石蠟膜密封及冷藏儲存多至2週。用於製備分析接種物及為確保低可變性，利用接種環自瓊脂板拾取至少5個菌落及無菌轉移至含3 mL鐵耗盡之陽離子調節之米勒辛頓培養液(IDM)之培養管中，針對IDM製備參見以下。使培養液培養物在37℃下在200 rpm之振蕩下生長3至5小時。同時，於96孔板中進行測試化合物之2倍連續稀釋，在2倍最終所需濃度下最終體積為75 μL/孔之。於設置稀釋板後，然後將生長培養物於含IDM之比色皿中稀釋及在600 nm下量測光密度。將接種物稀釋，使得當添加至稀釋板中時，75 μL含此培養物之IDM導致2至8 x 10^5 CFU/mL之起始細菌濃度。將該等板在37℃下針對腸桿菌科及假單胞菌屬培育16至20小時及針對不動桿菌屬培育20至24小時。將MIC值目測讀取作為無細菌生長的最低濃度孔。

用於鐵耗盡之陽離子調節之米勒辛頓培養液(IDM)製備的方法：

- 按照製造商之建議製備陽離子調節之米勒辛頓培養液及高壓釜。
- 添加100 g/L Chelex 100樹脂，用箔覆蓋及在攪拌下培育2小時
- 藉由用0.45 μm過濾瓶過濾移除Chelex 100樹脂
- 將下列添加回培養基：
  - $CaCl_2$二水合物：82.5 mg/L
  - $MgCl_2$六水合物：94.1 mg/L

○$ZnSO_4$：10 μM

●用5N HCl調整培養基之pH至7.3

●使用0.22 μm過濾瓶滅菌。

【0617】 測試化合物於鐵耗盡之培養基條件中之代表性結果示於表9及10中，其中A表示MIC ≥ 128 μg/mL，B表示MIC為32至64 μg/mL，C表示MIC為8至16 μg/mL，D表示MIC為2至4 μg/mL，E表示MIC為0.5至1 μg/mL，及F表示MIC≤ 0.25 μg/mL。NT =未測試。

表9：細菌生長之抑制。鐵耗盡之MHB (IDM)中示例性化合物針對綠膿桿菌株之最小抑制濃度。

實例	ATCC 27853	ATCC 35151	ΔmexAB-OprM	*CDC-0054*	CDC-0090	CDC-0095	CDC-0110
1	C	E	D	NT	NT	NT	NT
2	D	F	F	D	D	C	D
3	D	F	E	D	C	C	D
4	F	F	F	E	F	E	F
5	F	F	F	F	F	E	F
6	E	F	E	E	E	D	D
7	D	F	F	D	E	C	D
8	E	F	D	D	F	D	E
9	C	F	E	B	B	B	B
10	E	F	E	D	E	D	E
11	D	F	E	NT	NT	NT	NT
23	E	F	F	E	E	C	D
25	B	C	B	B	B	B	B
26	E	F	F	E	F	B	E
27	E	F	F	F	F	C	D
28	D	F	E	D	D	B	C
34	E	F	F	E	E	B	E
35	E	F	F	E	E	B	E
36	E	F	F	E	E	C	E
37	D	F	F	D	D	C	E
38	D	F	F	C	D	C	E
40	D	F	F	C	C	D	D
41	D	F	F	D	F	D	D
42	E	F	F	E	F	E	F
71	E	F	F	E	D	E	F
73	C	F	F	D	D	D	E
74	C	F	E	E	B	E	D
80	D	F	F	D	D	D	E
102	D	E	E	B	D	D	E
125	A	A	A	A	A	A	A
131	C	F	F	A	D	C	D
132	C	E	F	A	D	A	D

實例	ATCC 27853	ATCC 35151	ΔmexAB-OprM	*CDC-0054*	CDC-0090	CDC-0095	CDC-0110
133	E	F	F	E	E	D	E
134	D	F	F	B	D	B	D
179	E	F	F	E	D	D	E
180	E	F	F	E	D	D	F
189	E	F	F	E	E	D	E
190	D	E	F	C	E	C	D
191	D	F	F	D	C	C	D
207	D	F	D	D	D	C	D
208	D	F	D	B	D	B	C
210	A	D	C	A	A	A	A
211	C	F	F	C	C	C	D
226	E	F	D	D	NT	D	E
227	E	F	F	E	NT	D	F
228	E	F	F	D	NT	NT	E
229	E	F	F	D	NT	NT	E

表10：細菌生長之抑制。鐵耗盡之MHB (IDM)中示例性化合物針對鮑曼氏不動桿菌株之最小抑制濃度。

實例	ATCC 17978	ATCC 19606	IL-2123	CDC-0033	CDC-0036	CDC-0045	CDC-0083
1	NT	D	E	NT	NT	NT	NT
2	E	E	NT	C	B	D	C
3	C	B	NT	B	B	B	B
4	F	E	B	B	B	D	B
5	F	E	D	D	B	D	B
6	C	B	B	B	B	B	B
7	D	B	B	B	B	B	B
8	D	B	B	B	B	B	B
9	B	B	B	B	B	B	B
10	B	B	B	B	B	B	B
11	NT	A	NT	NT	NT	NT	NT
23	F	F	NT	C	C	E	E
25	B	B	NT	B	B	B	B
26	F	E	NT	D	C	E	F
27	F	F	NT	E	D	E	F
28	E	C	B	B	B	B	B
34	F	F	D	E	E	F	E
35	F	F	D	E	E	F	F
36	F	F	E	E	E	F	F
37	F	F	D	D	D	E	E
38	F	F	D	D	D	E	E
40	F	E	C	D	D	D	E
41	F	E	D	D	D	E	E
42	F	F	E	E	E	F	F
71	B	B	NT	B	B	B	B
73	D	D	NT	B	B	B	B
74	B	B	NT	B	B	B	B
80	E	D	NT	C	C	C	B
102	D	D	NT	B	B	B	B
125	A	A	NT	A	A	A	A
131	E	A	NT	A	A	A	A
132	A	C	NT	A	A	A	A

實例	ATCC 17978	ATCC 19606	IL-2123	CDC-0033	CDC-0036	CDC-0045	CDC-0083
133	F	F	NT	C	D	C	A
134	E	E	NT	B	C	B	A
179	E	E	NT	C	D	C	A
180	E	E	NT	C	C	D	A
189	F	E	NT	D	D	D	B
190	C	A	NT	A	A	A	A
191	D	C	NT	A	B	A	A
207	E	E	NT	B	D	A	A
208	E	D	NT	B	C	A	A
210	A	A	NT	A	A	A	A
211	D	D	NT	B	C	A	A
226	E	E	NT	C	C	C	D
227	F	F	NT	C	D	D	D
228	E	F	NT	D	D	D	D
229	F	E	NT	D	D	C	D

實例V：淋病雙球菌株之活體外抗菌分析。

【0618】 於淋病雙球菌之8種參考株(ATCC 49226、FA1090、WHO G、WHO L、WHO K、H041、WHO Z及WHO Q)中進行該系列之另外抗菌測試。ATCC 49226、FA1090、WHO G及WHO L產生野生型或類野生型PBP2。WHO K、H041、WHO Z及WHO Q產生嵌合體PBP2。液體培養液基分析係用於PBP抑制劑於淋病雙球菌中之抗菌測試。簡言之，將臨床株之經冷凍保存之細菌培養物劃線在Chocolate瓊脂(72 g/L (2x) GC瓊脂基(BD# 228950)上用於分離及將2% (2x)血紅蛋白在121℃下高壓釜處理20分鐘以滅菌。一旦冷卻至約50℃，就將2x GC瓊脂基及2x血紅蛋白溶液合併及將1% IsoVitaleX Enrichment (BD# 211876)添加至該溶液中。在接種物製備前24小時，將株在36℃及5 % CO_2下培育以允許菌落之生長。於96孔板中進行測試化合物之2倍連續稀釋，於需要複雜營養(Fastidious)培養液(Remel# R07664)中在2倍最終所需濃度下最終體積為75 µL/孔。對於製備分析接種物，藉由無菌擦拭來自瓊脂板之所有菌落至含2 mL新鮮無菌鹽水之培養管中來製備直接懸浮液。於設置稀釋板後，然後將直接懸浮液於含無菌鹽水之比色皿中稀釋及在600 nm下量測光密度。將接種物

稀釋使得當添加至稀釋板中時，75 μL含此培養物之需要複雜營養培養液導致5 x 10^5 CFU/mL之起始細菌濃度。將該等板在36℃及5 % CO_2下培育約24小時。將MIC目測讀取作為與完全生長之孔相比<10%細菌生長的最低濃度孔。

【0619】 於淋病雙球菌株中之測試之代表性結果示於表11中，其中A表示MIC ≥ 64 μg/mL，B表示MIC為16至32 μg/mL，C表示MIC為4至8 μg/mL，D表示MIC為1至2 μg/mL，E表示MIC為0.25至0.5 μg/mL，及F表示MIC≤ 0.125 μg/mL。NT =未測試。

表11：細菌生長之抑制。示例性化合物針對淋病雙球菌株之最小抑制濃度。

實例	ATCC 49226	FA1090	WHO G	WHO L	WHO K	H041	WHO Z	WHO Q
2	A	C	A	A	A	A	NT	NT
4	B	C	C	A	A	A	NT	NT
5	A	C	B	A	A	A	NT	NT
6	A	B	B	A	A	A	NT	NT
7	A	B	A	A	A	A	NT	NT
8	A	C	B	A	A	A	NT	NT
9	A	B	A	A	A	A	NT	NT
10	A	B	A	A	A	A	NT	NT
11	B	D	C	A	A	A	B	NT
12	A	A	A	A	A	A	A	NT
15	C	E	C	A	C	C	D	NT
17	A	D	A	A	A	A	NT	NT
18	C	D	C	B	B	B	C	NT
19	B	D	C	A	A	A	NT	NT
20	C	D	C	A	B	B	NT	NT
21	A	C	A	A	A	A	NT	NT
22	A	D	B	A	A	A	NT	NT
23	A	C	B	A	A	A	NT	NT
24	A	B	B	A	A	A	NT	NT
25	A	A	A	A	A	A	NT	NT
26	A	B	A	A	A	A	NT	NT
27	A	B	B	A	A	A	NT	NT
28	A	A	A	A	A	A	NT	NT
29	A	C	B	A	A	A	NT	NT
30	A	D	B	A	A	A	NT	NT
31	D	F	D	C	C	C	D	NT
32	A	A	A	A	A	A	NT	NT
33	B	C	B	A	A	A	NT	NT
34	B	C	B	A	A	A	NT	NT
35	B	C	B	A	A	A	NT	NT
36	B	C	B	A	B	B	NT	NT
37	B	C	B	A	B	B	NT	NT

實例	ATCC 49226	FA1090	WHO G	WHO L	WHO K	H041	WHO Z	WHO Q
38	B	C	B	A	A	A	NT	NT
39	C	D	C	B	A	A	NT	NT
40	B	C	B	A	A	A	NT	NT
41	B	C	B	A	A	A	NT	NT
42	B	C	B	A	B	B	NT	NT
43	A	A	A	A	A	A	NT	NT
44	A	A	A	A	A	A	NT	NT
45	D	F	E	B	B	B	B	B
46	D	F	E	B	B	B	B	B
47	C	E	C	A	A	A	A	A
48	C	E	D	B	C	B	D	C
49	B	C	B	B	A	A	NT	NT
50	D	F	D	B	B	B	NT	NT
51	C	C	C	A	A	A	NT	NT
52	A	A	A	A	A	A	NT	NT
53	A	C	A	A	A	A	A	A
57	B	C	B	A	A	A	A	A
58	A	A	A	A	A	A	A	A
59	A	C	A	A	A	A	A	A
60	A	B	A	A	A	A	A	A
68	C	E	C	B	B	B	B	A
69	C	E	C	B	A	A	B	A
70	B	D	B	A	A	A	A	A
71	A	A	A	A	A	A	A	A
72	C	E	D	A	A	A	B	B
73	A	D	B	A	A	A	A	A
74	A	D	B	A	A	A	A	A
75	C	E	C	A	A	A	B	B
76	A	D	B	A	A	A	A	A
77	B	C	B	A	A	A	A	A
78	B	C	C	A	A	A	B	A
79	D	F	D	B	B	B	C	C
80	B	C	B	A	A	A	A	A
81	C	E	E	B	B	B	B	B
82	C	F	E	B	C	C	C	C
83	B	D	C	A	A	A	A	A
84	C	D	D	B	B	A	B	B
85	A	C	A	A	A	A	A	A
86	A	D	C	A	A	A	A	A
87	B	E	C	B	A	A	A	A
88	A	C	B	A	A	A	A	A
89	B	D	C	A	A	A	A	A
90	A	C	B	A	A	A	A	A
91	B	E	D	A	B	B	B	B
92	A	B	A	A	A	A	A	A
93	A	D	C	A	A	A	A	A
94	A	C	B	A	A	A	A	A
95	C	F	D	B	B	B	B	B
96	A	C	B	A	A	A	A	A
97	A	D	C	A	A	A	A	A
98	B	E	D	A	B	B	B	B
99	B	E	D	A	B	B	B	B
100	B	E	D	A	B	B	B	B
101	C	E	D	B	B	B	B	B
102	A	B	B	A	A	A	A	A
103	B	E	D	A	B	B	B	B
104	C	E	D	B	B	B	C	C

實例	ATCC 49226	FA1090	WHO G	WHO L	WHO K	H041	WHO Z	WHO Q
105	C	F	E	B	B	B	C	C
106	A	B	B	A	A	A	A	A
107	A	D	B	A	A	A	A	A
108	B	D	C	A	A	A	A	A
109	A	C	A	A	A	A	A	A
110	A	B	A	A	A	A	A	A
111	B	D	C	A	A	A	A	A
112	C	D	C	A	A	A	B	B
113	C	E	C	A	A	A	B	B
114	A	C	B	A	A	A	A	A
115	A	C	A	A	A	A	A	A
116	B	E	C	A	B	A	B	B
117	A	C	B	A	A	A	A	A
118	A	C	A	A	A	A	A	A
119	B	E	D	B	B	A	C	B
120	A	C	A	A	A	A	A	A
121	B	D	B	A	A	A	A	A
122	A	C	A	A	A	A	A	A
123	C	E	D	B	C	B	D	C
124	D	F	E	C	C	C	D	D
125	A	A	A	A	A	A	A	A
126	C	F	D	B	B	B	C	C
127	B	C	B	A	A	A	A	A
128	A	B	A	A	A	A	A	A
129	B	D	C	A	B	B	C	B
130	C	D	C	A	B	B	C	B
131	A	B	A	A	A	A	A	A
132	A	B	A	A	A	A	A	A
133	A	B	B	A	A	A	A	A
134	A	B	A	A	A	A	A	A
135	C	F	D	B	A	A	B	B
136	A	D	B	A	A	A	A	A
137	D	E	D	B	C	B	C	C
138	C	F	D	B	B	B	C	C
139	D	F	D	C	C	C	D	C
140	E	F	E	D	D	D	E	D
141	D	F	E	C	D	C	D	D
142	B	C	C	A	A	A	A	A
143	B	D	C	A	A	A	B	A
144	D	F	E	C	B	B	C	C
145	D	F	D	B	C	C	C	C
146	D	F	E	C	D	C	D	D
147	D	F	E	C	E	D	E	E
148	C	E	D	A	C	B	C	C
149	A	C	B	A	A	A	B	A
150	A	C	B	A	A	A	A	A
151	C	E	D	B	C	C	D	C
152	B	D	C	A	B	B	C	B
153	B	D	C	A	B	A	B	B
154	D	F	E	C	D	D	E	D
155	D	F	E	B	D	C	D	D
156	B	D	C	A	A	A	A	A
157	C	F	D	C	C	B	C	C
158	A	C	B	A	A	A	A	A
159	B	D	C	A	A	A	A	A
160	C	F	D	B	B	B	C	C
161	A	D	B	A	A	A	A	A

實例	ATCC 49226	FA1090	WHO G	WHO L	WHO K	H041	WHO Z	WHO Q
162	A	C	B	A	A	A	A	A
163	A	D	B	A	A	A	A	A
164	C	E	D	B	B	B	C	B
165	A	C	A	A	A	A	A	A
166	B	E	C	A	A	A	B	B
167	B	D	B	A	A	A	A	A
168	C	E	D	B	B	A	B	B
169	A	C	A	A	A	A	A	A
170	C	E	C	A	A	A	A	A
171	C	E	C	A	B	B	C	B
172	D	F	E	C	C	B	D	C
173	D	F	D	B	B	B	C	B
174	C	E	D	B	A	A	B	B
175	D	F	E	C	D	C	D	D
176	C	E	C	A	A	A	B	A
177	A	C	B	A	A	A	A	A
178	B	C	B	A	A	A	A	A
179	A	B	B	A	A	A	A	A
180	B	C	B	A	A	A	A	A
181	C	E	D	B	B	A	B	B
182	C	F	D	B	B	A	B	B
183	B	D	B	A	A	A	A	A
184	C	F	D	B	B	B	C	C
185	C	F	C	B	B	B	C	B
186	B	E	C	A	A	A	A	A
187	A	C	A	A	A	A	A	A
188	C	E	C	A	A	A	B	B
189	B	C	B	A	B	A	B	B
190	A	B	A	A	A	A	A	A
191	A	B	A	A	A	A	A	A
192	A	C	A	A	A	A	A	A
193	A	D	B	A	A	A	A	A
194	B	D	C	A	A	A	A	A
195	B	D	C	A	A	A	A	A
196	C	E	D	B	C	B	C	C
197	B	E	C	A	B	B	B	B
198	B	E	C	A	B	B	B	B
199	B	D	B	A	A	A	A	A
200	A	C	A	A	A	A	A	A
201	C	D	C	A	B	A	B	B
202	B	C	B	A	A	A	B	A
203	C	E	C	A	B	B	C	C
204	A	B	A	A	A	A	A	A
205	A	B	A	A	A	A	A	A
206	A	A	A	A	A	A	A	A
207	B	C	B	A	A	A	B	A
208	A	C	B	A	A	A	A	A
209	C	E	C	B	B	B	C	B
210	A	A	A	A	A	A	A	A
211	B	C	B	A	B	B	B	B
212	B	D	B	A	A	A	A	A
213	C	F	D	A	A	A	B	A

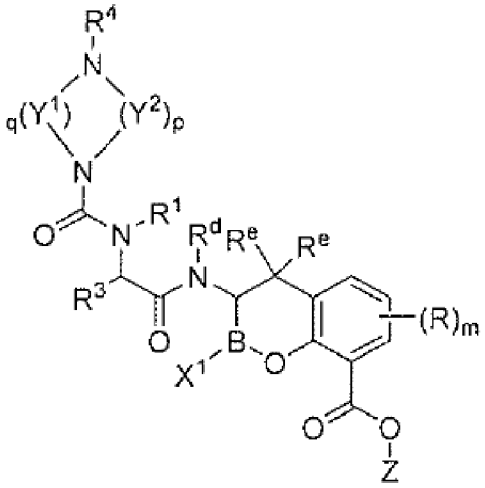
【0620】 雖然本文中已顯示及描述本發明之較佳實施例，但是對熟習此項技術者明顯此等實施例僅以舉例方式提供。熟習此項技術者現將在

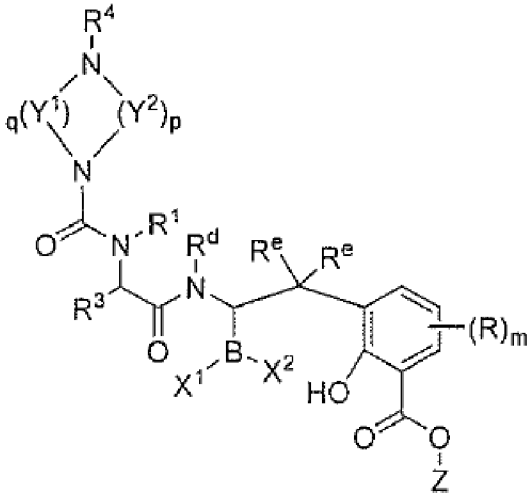
不背離本發明下作出許多變型、變化及取代。應瞭解，在實踐本發明中可採用本文中所述之本發明之實施例的各種替代。希望下列申請專利範圍限定本發明之範疇及由此涵蓋此等申請專利範圍之範疇內之方法及結構及其等效物。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(IIa)或(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體：



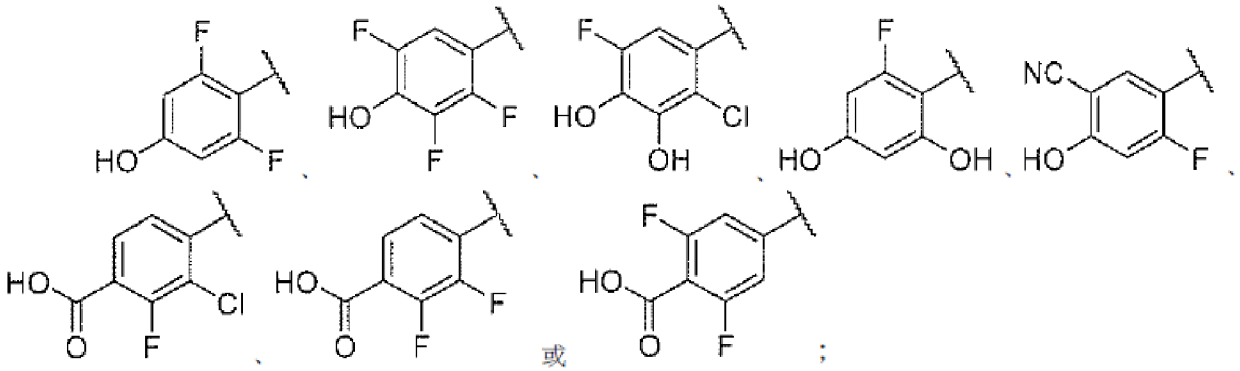


式(IIa)　　式(IIb)，

其中：

R^1為氫或C_1-C_6烷基；

R^3為



各Y^1及Y^2獨立地為-C(=O)-或-$C(R^5)_2$-；

R^4為-$S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、或-$C(=O)R^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

各R^5獨立地為氫、鹵素、-OH、-CN、NH_2、NO_2、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

q為1至3；

p為1至3；

各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$；

m為0至3；

R^d為氫或C_1-C_6烷基；

各R^e獨立地為氫、-CN、-OH、C_1-C_6烷基或環烷基；

X^1及X^2獨立地為-OH、-OR^X或F；或

X^1及X^2與其所連接之硼原子一起形成視情況經取代之環狀硼酸酯；

R^X為C_1-C_6烷基或環烷基；

Z為氫、R^{61}、-$(R^{60})_qOR^{61}$、-$(R^{60})_qO(R^{60})_qOR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)R^{61}$、-$R^{60}OC(=O)OR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)NHR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)N(R^{61})_2$、視情況經取代之烷氧基烷基、視情況經取代之醯氧基烷基、視情況經取代之烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之環烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之芳氧羰基氧基烷基、或視情況經取代之烷基-[1,3]二氧雜環戊烯-2-酮；

各R^{60}獨立地為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-或1,1'-伸環丙基；

各R^{61}獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷

基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；或

兩個R^{61}與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基；

各R^a獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

各R^b獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

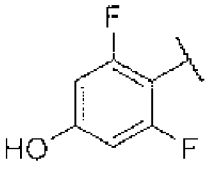
各R^c及R^d獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；或

各R^c及R^d與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基。

【請求項2】

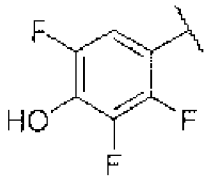
如請求項1之化合物，其中R^1為氫。

【請求項3】

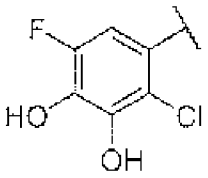
如請求項1或2之化合物，其中R^3為 

。

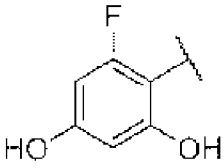
【請求項4】

如請求項1或2之化合物，其中R^3為  。

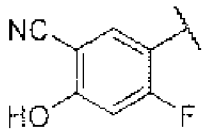
【請求項5】

如請求項1或2之化合物，其中R^3為  。

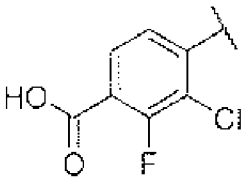
【請求項6】

如請求項1或2之化合物，其中R^3為  。

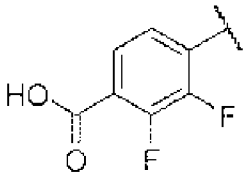
【請求項7】

如請求項1或2之化合物，其中R^3為  。

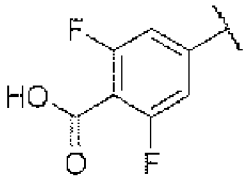
【請求項8】

如請求項1或2之化合物，其中R^3為  。

【請求項9】

如請求項1或2之化合物，其中R^3為  。

【請求項10】

如請求項1或2之化合物，其中R^3為  。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中q為2；各Y^1為-C(R^5)$_2$-；p為2；且各Y^2為-C(=O)-。

【請求項12】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中q為2；各Y^1為-C(R^5)$_2$-；p為1；且Y^2為-C(=O)-。

【請求項13】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中q為2；各Y^1為-C(R^5)$_2$-；p為2；且一個Y^2為-C(R^5)$_2$及一個Y^2為-C(=O)-。

【請求項14】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中q為2；一個Y^1為-C(R^5)$_2$-及及一個Y^1為-C(=O)-；p為2；且一個Y^2為-C(R^5)$_2$及一個Y^2為-C(=O)-。

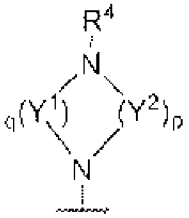
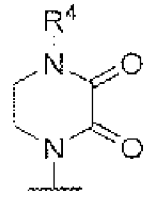
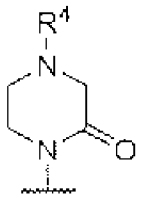
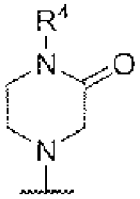
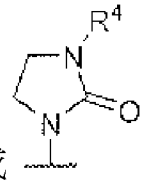
【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中各R^5獨立地為氫、鹵素、或視情況經取代之烷基。

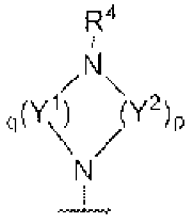
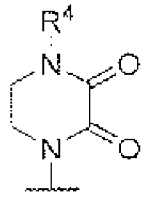
【請求項16】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中各R^5為氫。

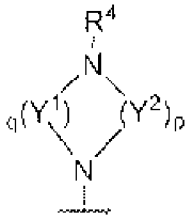
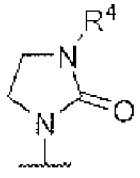
【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中  為  、  、  或  。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中  為  。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物，其中  為  。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物，其中R^4為$-S(=O)_2R^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、或視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中R^4為視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物，其中R^4為C_1-C_6烷基或C_1-C_6胺基烷基。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之化合物，其中R^4為C_1-C_6烷基。

【請求項24】

如請求項1至22中任一項之化合物，其中R^4為C_1-C_6胺基烷基。

【請求項25】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中R^4為$-S(=O)_2R^b$。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^d為氫。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中各R^e為氫。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之化合物，其中X^1及X^2為-OH。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之化合物，其中各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之化合物，其中m為0或1。

【請求項31】

如請求項1至29中任一項之化合物，其中m為1或2。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之化合物，其中Z為氫。

【請求項33】

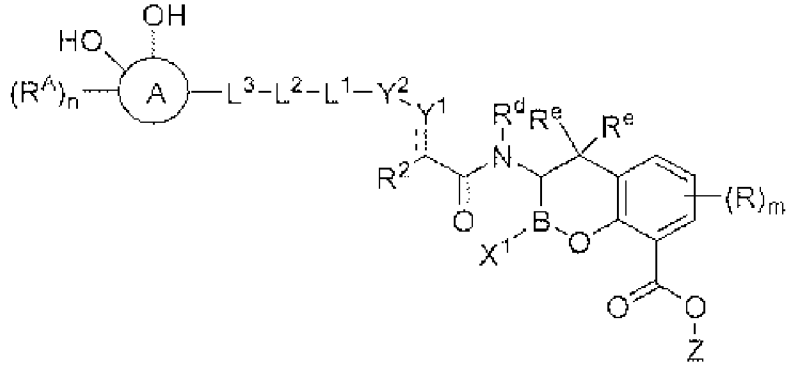
如請求項1至31中任一項之化合物，其中Z為R^{61}；且R^{61}為視情況經取代之烷基。

【請求項34】

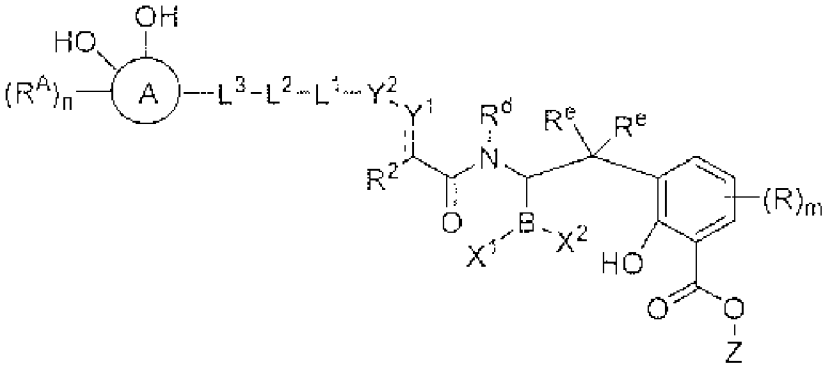
如請求項1至31中任一項之化合物，其中Z為-$R^{60}OC(=O)R^{61}$或-$R^{60}OC(=O)OR^{61}$；R^{60}為-CH_2-或-$CH(CH_3)$-；且R^{61}為視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基，或視情況經取代之雜環烷基。

【請求項35】

一種式(Ia)或(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體：

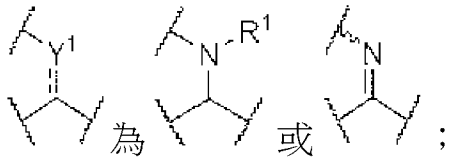


式(Ia)



式(Ib)，

其中：



為 或 ；

R^1為氫或C_1-C_6烷基；

Y^2為-(C=O)-或-O-；

L^1係不存在、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1至6個R^{L1}取代；

各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；

或

相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基(oxo)；

L^2係不存在，或為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；

各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；

L^3係不存在、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-或-NH-；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^A獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；

n為0至3；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代；

各$R^{2'}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺基烷基、鹵素、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$、-$C(=O)OR^a$、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$；

m為0至3；

R^d為氫或C_1-C_6烷基；

各R^e獨立地為氫、-CN、-OH、C_1-C_6烷基或環烷基；

X^1及X^2獨立地為-OH、-OR^X或F；或

X^1及X^2與其所連接之硼原子一起形成視情況經取代之環狀硼酸酯；

R^X為C_1-C_6烷基或環烷基；

Z為氫、R^{61}、-$(R^{60})_qOR^{61}$、-$(R^{60})_qO(R^{60})_qOR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)R^{61}$、-$R^{60}OC(=O)OR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)NHR^{61}$、-$R^{60}OC(=O)N(R^{61})_2$、視情況經取代之烷氧基烷基、視情況經取代之醯氧基烷基、視情況經取代之烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之環烷氧羰基氧基烷基、視情況經取代之芳氧羰基氧基烷基、或視情況經取代之烷基-[1,3]二氧雜環戊烯-2-酮；

各R^{60}獨立地為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-或1,1'-伸環丙基；

各R^{61}獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；或

兩個R^{61}與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基；

各R^a獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

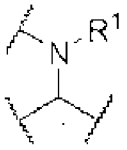
各R^b獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

各R^c及R^d獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之

C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、視情況經取代之C_1-C_6胺基烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；或

各R^c及R^d與其所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環烷基。

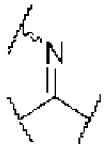
【請求項36】

如請求項35之化合物，其中  為  且Y^2為-(C=O)-。

【請求項37】

如請求項36之化合物，其中R^1為氫。

【請求項38】

如請求項35之化合物，其中  為  且Y^2為-O-。

【請求項39】

如請求項35至38中任一項之化合物，其中L^1係不存在。

【請求項40】

如請求項35至38中任一項之化合物，其中L^1為視情況經1至6個R^{L1}取代之雜環烷基；且各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基。

【請求項41】

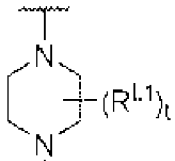
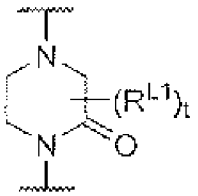
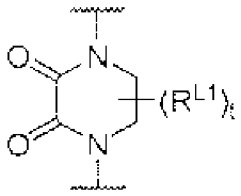
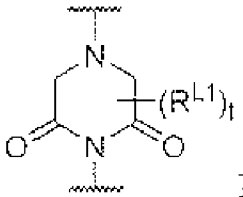
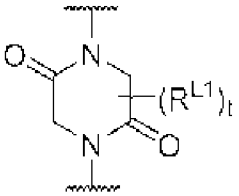
如請求項35至38或40中任一項之化合物，其中L^1為吡咯啶、哌啶或哌嗪；各視情況經1至6個R^{L1}取代；且各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成

側氧基。

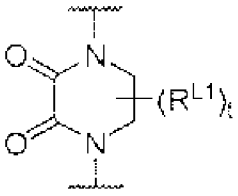
【請求項42】

如請求項35至38或40或41中任一項之化合物，其中L^1為視情況經1至6個R^{L1}取代之哌嗪；且各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基 、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基。

【請求項43】

如請求項35至38或40至42中任一項之化合物，其中L^1為  、  、  、  或  ；其中各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；且t為0至2。

【請求項44】

如請求項35至38或40至43中任一項之化合物，其中L^1為  ；其中各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基 、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；且t為0至2。

【請求項45】

如請求項35至44中任一項之化合物，其中L^2係不存在。

【請求項46】

如請求項35至44中任一項之化合物，其中L^2為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；且各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$。

【請求項47】

如請求項35至44或46中任一項之化合物，其中L^2為C_2-C_4伸烷基。

【請求項48】

如請求項35至44或46或47中任一項之化合物，其中L^2為C_2-C_3伸烷基。

【請求項49】

如請求項35至48中任一項之化合物，其中L^3係不存在。

【請求項50】

如請求項35至48中任一項之化合物，其中L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-。

【請求項51】

如請求項35至48中任一項之化合物，其中L^3為-NH-。

【請求項52】

如請求項35至38中任一項之化合物，其中：

(a) L^1為視情況經1至6個R^{L1}取代之雜環烷基；各R^{L1}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；或相同碳上之兩個R^{L1}一起形成側氧基；L^2為C_2-C_4伸烷基；且L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-；或

(b) L^1係不存在；L^2為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；

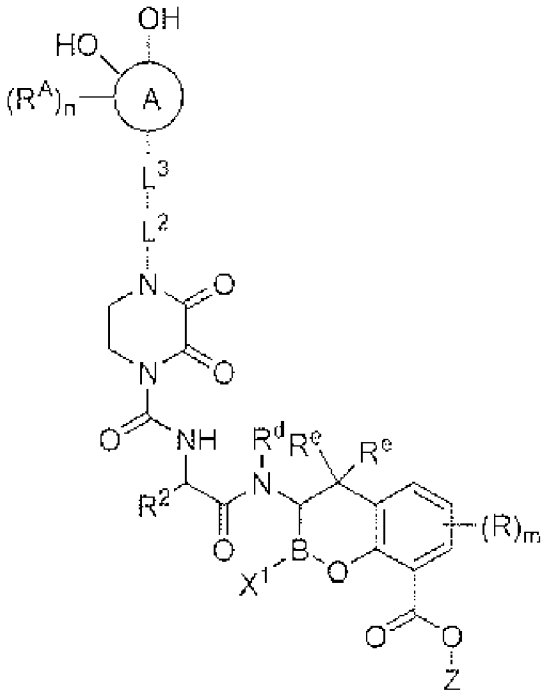
各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-$C(=O)OR^a$；且L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-；或

(c) L^1、L^2及L^3係不存在；或

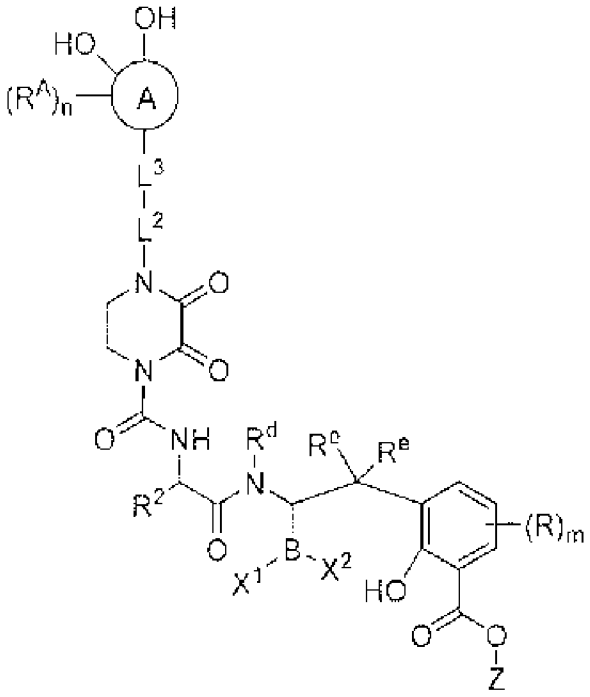
(d) L^1及L^2係不存在且L^3為-NH-。

【請求項53】

如請求項35至38中任一項之化合物，其中該式(Ia)或(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體具有式(Ia')或(Ib')：



式(Ia')



式(Ib')。

【請求項54】

如請求項53之化合物，其中L^2為視情況經1、2或3個R^{L2}取代之C_1-C_6伸烷基；且各R^{L2}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、環烷基、雜環烷基、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^b$或-C(=O)OR^a。

【請求項55】

如請求項53或54之化合物，其中L^2為C_2-C_4伸烷基。

【請求項56】

如請求項53至55中任一項之化合物，其中L^2為C_2-C_3伸烷基。

【請求項57】

如請求項53至56中任一項之化合物，其中L^3為-C(=O)NH-或-NHC(=O)-。

【請求項58】

如請求項35至57中任一項之化合物，其中R^d為氫。

【請求項59】

如請求項35至58中任一項之化合物，其中各R^e為氫。

【請求項60】

如請求項35至59中任一項之化合物，其中X^1及X^2為-OH。

【請求項61】

如請求項35至60中任一項之化合物，其中各R獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥烷基、鹵素、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-$NR^cC(=O)R^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$。

【請求項62】

如請求項35至61中任一項之化合物，其中m為0或1。

【請求項63】

如請求項35至61中任一項之化合物，其中m為1或2。

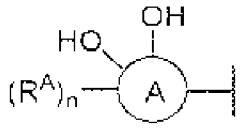
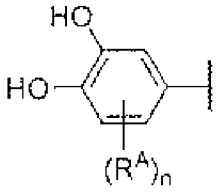
【請求項64】

如請求項35至63中任一項之化合物，其中環A為芳基。

【請求項65】

如請求項35至64中任一項之化合物，其中環A為苯基。

【請求項66】

如請求項35至65中任一項之化合物，其中  為  。

【請求項67】

如請求項35至66中任一項之化合物，其中各R^A獨立地為鹵素或C_1-C_6烷基。

【請求項68】

如請求項35至67中任一項之化合物，其中n為1或2。

【請求項69】

如請求項35至68中任一項之化合物，其中R^2為C_1-C_6烷基、C_1-C_6羥烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、芳基及雜芳基視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代。

【請求項70】

如請求項35至69中任一項之化合物，其中R^2為芳基或雜芳基；其中該芳基及雜芳基視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代。

【請求項71】

如請求項35至70中任一項之化合物，其中R^2為視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代之芳基。

【請求項72】

如請求項35至70中任一項之化合物，其中R^2為視情況經1、2或3個$R^{2'}$取代之雜芳基。

【請求項73】

如請求項35至72中任一項之化合物，其中各$R^{2'}$獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、-CN、-OR^a、-NR^cR^d或-C(=O)OR^a。

【請求項74】

如請求項35至72中任一項之化合物，其中各$R^{2'}$獨立地為鹵素、-OR^a、-NR^cR^d或-C(=O)OR^a。

【請求項75】

如請求項35至74中任一項之化合物，其中Z為氫。

【請求項76】

如請求項35至74中任一項之化合物，其中Z為R^{61}；且R^{61}為視情況經取代之烷基。

【請求項77】

如請求項35至74中任一項之化合物，其中Z為-R^{60}OC(=O)R^{61}或-R^{60}OC(=O)OR^{61}；R^{60}為-CH_2-或-$CH(CH_3)$-；且R^{61}為視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、或視情況經取代之雜環烷基。

【請求項78】

一種選自表1之化合物之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體。

【請求項79】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至78中任一項之化合物，或其醫

藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項80】

一種治療個體之細菌感染之方法，其包括向該個體投與有效量之如請求項1至78中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體，或如請求項79之醫藥組合物。

【請求項81】

一種抑制感染細菌感染之人類之細菌青黴素結合蛋白之方法，其包括使該細菌青黴素結合蛋白與有效量之如請求項1至78中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、N-氧化物、二聚體或三聚體，或如請求項79之醫藥組合物接觸。

【請求項82】

如請求項80或81之方法，其中該細菌感染係由淋病雙球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)引起。

【請求項83】

如請求項80或81之方法，其中該細菌感染係由綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)引起。

【請求項84】

如請求項80或81之方法，其中該細菌感染係由鮑曼氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)引起。

【請求項85】

如請求項80或81之方法，其中該細菌感染係由綠膿桿菌/鮑曼氏不動

桿菌引起。

【請求項86】

如請求項80或81之方法，其中該細菌感染係由抗碳青黴烯類(carbapenem)腸桿菌科(CRE)引起。